



TC  
ULUDAĞ  
ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ  
ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ  
ANABİLİM DALI



SIÇANLARDA NESFATİN-1' İN SOLUNUM  
PARAMETRELERİ VE ELEKTROKARDİYOĞRAFI  
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Kübra ÇİFTÇİ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

BURSA-2018

KÜBRA ÇİFTÇİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ

2018



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



**SIÇANLARDA NESFATİN-1' İN SOLUNUM PARAMETRELERİ  
VE ELEKTROKARDİYOĞRAFI ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Kübra ÇİFTÇİ**  
**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**DANIŞMAN:**  
**Prof. Dr. Murat YALÇIN**

**BURSA-2018**

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

**ETİK BEYANI**

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “**Sıçanlarda Nesfatin-1' in Solunum Parametreleri ve Elektrokardiyografi Üzerine Etkilerinin Araştırılması**” 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.

Kübra ÇİFTÇİ

24/07/2018

## SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi **Kübra ÇİFTÇİ** tarafından hazırlanan **Sıçanlarda Nesfatin-1' in Solunum Parametreleri ve Elektrokardiyografi Üzerine Etkilerinin Araştırılması** konulu Yüksek Lisans tezi 24/07/2018 günü, 10.00-11.00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>	<u>İmza</u>
<b>Tez Danışmanı</b>	Prof. Dr. Murat Yalçın	
<b>Üye</b>	Doç. Dr. Mustafa Sertaç YILMAZ	
<b>Üye</b>	Dr. Öğr. Üyesi Burçin ALTINBAŞ	

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun 24/07/2018 tarih ve ..... sayılı toplantısında alınan ..... numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali AYDOĞDU

Enstitü Müdürü

## TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

24/07/2018

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

### DANIŞMAN ONAYI

**Unvanı Adı Soyadı:** Prof. Dr. Murat Yalçın

**İmza:**

## İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYANI.....	II
KABUL ONAY .....	III
TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
TÜRKÇE ÖZET .....	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	VIII
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Nesfatin-1' in Genel Özellikleri.....	4
2.1.1. Nesfatin-1' in Yapısı .....	4
2.1.2. Nesfatin-1' in Salınımı ve Sentezi.....	6
2.2. Nesfatin-1' in Fizyolojik Etkileri.....	8
2.2.1.Nesfatin-1 ve Gıda Alımı.....	8
2.2.2. Nesfatin-1 ve Obezite .....	9
2.2.3. Nesfatin-1 ve Diyabet .....	10
2.2.4. Nesfatin-1 ve Stres.....	11
2.2.5. Nesfatin-1 ve Depresyon .....	12
2.2.6. Nesfatin-1 ve Üreme .....	12
2.2.7. Nesfatin-1'in Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	12
2.3.Elektrokardiyografi. ....	13
2.4. Solunum Sistemi.....	16
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	18
3.1. Genel .....	19

3.2. Genel Hazırlık ve Kateterizasyon İşlemi.....	19
3.3. Solunum Parametrelerinin Kaydı .....	20
3.4. Elektrokardiyografi Kaydı.....	20
3.5. Serebral Yan Ventriküle İlaç Verilişi .....	21
3.6. Deneysel Protokol .....	21
3.7. İlaçlar.....	22
3.8. İstatistiki Değerlendirme .....	22
4. BULGULAR .....	24
4.1. Merkezi Olarak Uygulanan Nesfatin-1' in Aç Sıçanlarda Solunum Parametreleri Üzerine Etkisi.....	24
4.2. Merkezi Olarak Uygulanan Nesfatin-1' in Tok Sıçanlarda Solunum Parametreleri Üzerine Etkisi.....	26
4.3. Periferik Olarak Uygulanan Nesfatin-1' in Tok Sıçanlarda Solunum Parametreleri Üzerine Etkisi.....	28
4.4. Nesfatin-1' in EKG Üzerine Etkisi .....	30
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	41
6. KAYNAKLAR .....	46
7. SİMGELER ve KISALTMALAR .....	54
8. TEŞEKKÜR.....	56
9. ÖZGEÇMİŞ .....	57

## TÜRKÇE ÖZET

Bu çalışmada merkezi ve periferik olarak uygulanan nesfatin-1'in hem 12 saat aç bırakılmış hem de *ad libitum* olarak beslenmiş tok sıçanların solunum parametreleri ve elektrokardiyografi (EKG) üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Yapılan çalışmada 250-300 g ağırlığında Sprague Dawley ırkı 56 adet erişkin erkek sıçan kullanıldı. Ketamin (50 mg/kg; im) ve ksilazin (20 mg/kg; im) karışımı anestezisi altında, solunum parametrelerinin takip edilebilmesi için tüm sıçanlara trekeostomi yapıldı. EKG değerlerinin incelenmesi için tüm sıçanlara DII derivasyon kayıt alınabilecek şekilde elektrodlar yerleştirildi. Çalışmanın ilk protokolünde; merkezi yolla ilaç enjeksiyonları için serebral yan ventriküle (syv) 22 G paslanmaz çelik iğneden hazırlanmış kılavuz kanül yerleştirildi. Merkezi olarak enjekte edilen nesfatin-1'in, hem 12 saat aç bırakılmış hem de *ad libitum* olarak beslenmiş tok sıçanların solunum parametreleri; tidal volüm (TV), solunum sayısı (SS) ve dakika solunum hacmi (DSH) üzerine etkilerindeki değişimler ve EKG değerleri; P dalgası süresi, P-R aralığı süresi, QRS kompleksi süresi, T dalgası süresi, Q-T aralığı süresi ve iki R dalgası arasındaki sürelerdeki değişimler araştırıldı. Çalışmanın ikinci protokolünde ise periferik yolla ilaç enjeksiyonu için kuyruk venası aracılığı ile intravenöz (iv) yolla verilen nesfatin-1'in *ad libitum* olarak beslenmiş tok sıçanların solunum parametreleri; TV, SS ve DSH üzerine etkilerindeki değişimler ve yine P dalgası süresi, P-R aralığı süresi, QRS kompleksi süresi, T dalgası süresi, Q-T aralığı süresi ve iki R dalgası arasındaki sürelerdeki değişimler araştırıldı.

Merkezi olarak uygulanan farklı dozlardaki nesfatin-1 (100 ve 200 pmol; syv), doza ve zamana bağlı olarak 12 saat aç bırakılmış ve *ad libitum* olarak beslenmiş tok sıçanların TV, SS ve DSH'ında istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) bir artış oluşturdu. Periferik yolla uygulanan nesfatin-1 (80 µg/kg; iv), *ad libitum* olarak beslenmiş tok sıçanların TV'sinde bir değişikliğe sebep olmazken, sıçanların SS ve DSH'ında istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) bir artış oluşturdu. Syv yol ile uygulanan veya iv olarak enjekte edilen nesfatin-1 hem 12 saat aç bırakılmış hayvanların hem de *ad libitum* beslenmiş tok hayvanların P dalgası süresi, P-R aralığı süresi ve QRS kompleksi süresinde bir değişikliğe sebep olmazken her iki yol ile uygulanan nesfatin-1 hem aç hem de tok hayvanların T dalgası süresi, Q-T aralığı süresi ve R-R aralığı süresinde zamana bağlı olarak istatistiksel anlamlı artışlara sebep oldu ( $p<0,05$ ). Yine 12 saat aç bırakılmış veya *ad libitum* beslenmiş tok sıçanlara syv enjekte edilen nesfatin-1 ve *ad libitum* beslenmiş tok sıçanlara iv enjekte edilen nesfatin-1 kalp atım sayısında istatistiksel anlamlı azalmaya da sebep oldu ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak, çalışmada elde edilen bulgular, merkezi ve periferik yolla uygulanan nesfatin-1' in sıçanlarda hiperventilasyona yol açtığını ve EKG'de T dalgası, Q-T aralığı ve iki R dalgası arası sürelerini uzatarak kalp atımında bradikardik bir etkiye sebep olduğunu göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** Nesfatin-1, Solunum Parametreleri, Elektrokardiyografi, Kalp Atım Sayısı, İntravenöz Enkesiyon, Serebral Yan Ventrikül.



## İNGİLİZCE ÖZET

### **Investigation of the effects of nesfatin-1 on respiratory parameters and electrocardiography in rats**

In this study, it was aimed to investigate the effect of centrally and peripherally administered nesfatin-1 on respiratory parameters and electrocardiography (ECG) of healthy both fasted rats for 12 h and satiated rats fed *ad libitum*. In this study, 56 male Sprague Dawley rats weighing 250-300 g were used. Under ketamine (50 mg/kg; im) and xylazine (20 mg/kg; im) anesthesia mix, all rats were tracheostomized to be monitored the respiratory parameters. To examine the ECG values, electrodes were placed in all rats so that a D II lead record was taken. In the first protocol of the study; the guide cannula prepared from 22 G stainless steel needle was inserted into the lateral cerebral ventricle (lcv) for centrally drug injections. The effect of centrally injected nesfatin-1 (100 and 200 pmol; lcv) in both satiated rats fed *ad libitum* and fasted rats for 12 h on respiratory parameters such as tidal volume (TV), respiratory rate (RR) and respiratory volume per minute (RVM), and ECG values such as P wave, P-R interval, QRS complex, T-wave, Q-T interval and two R-wave periods duration were investigated. In the second protocol of the study, the effect of nesfatin-1 (80 µg/kg) injected via tail vein of rats for peripheral effects of nesfatin-1 in both satiated rats fed *ad libitum* and fasted rats for 12 h on respiratory parameters such as tidal volume (TV), respiratory rate (RR) and respiratory volume per minute (RVM), and ECG values such as P wave, P-R interval, QRS complex, T-wave, Q-T interval and two R-wave periods duration were investigated.

Centrally administered different doses of nesfatin-1 resulted in dose and time dependently statistically significant increase ( $p < 0.05$ ) in the TV, RR and RVM of satiated rats fed *ad libitum* and fasted rats for 12 h. Peripheral administration of nesfatin-1 (80 µg/kg; iv) in satiated rats *ad libitum*-fed caused a statistically significant increase ( $p < 0.05$ ) in RR and RVM, while no change occurred in the TV. Both lcv and iv administered nesfatin-1 in fasted rats for 12 h and satiated rats fed *ad libitum* led to time dependently statistically significant increase ( $p < 0.05$ ) in the T wave, QT interval, and RR interval duration without changing in P wave, PR interval and QRS complex duration. Moreover, lcv administered nesfatin-1 in fasted rats for 12 h and satiated rats fed *ad libitum* and iv injected nesfatin-1 in satiated rats fed *ad libitum* also induced statistically significant decrease in heart rate ( $p < 0.05$ ).

In conclusion, these findings suggest that centrally and peripherally administrated nesfatin-1 caused hyperventilation in rats and prolonged T-wave, Q-T interval and two R-waves interval duration in ECG so that leading to a bradycardic effect in heart rate.

**Key words:** Nesfatin-1, Respiratory Parameters, Electrocardiography, Heart rate, intravenous Injection, Lateral Cerebral Ventricle.

## 1. GİRİŞ

Oh-I ve arkadaşları tarafından 2006 yılında keşfedilen ve yeni bir tokluk molekülü olan nesfatin-1, nükleobindin2 (NUCB2) proteininden türemiş ve 9,8 kDa molekül ağırlığına sahiptir. NUCB2; 396 aminoasit (aa) ve 24 aa'lık bir sinyal peptidinden oluşmakta olup (Kohno ve ark., 2008), özel prohormon dönüştürücü enzimlerce (prohormon konvertaz enzimi PC3/1 ve PC2) parçalanır. Bu parçalanma sonucunda NUCB2, nesfatin-1 (1-82 aa), nesfatin-2 (85-163 aa) ve nesfatin-3 (166-396 aa) adında üç farklı ürün meydana gelir (Aydın, 2013). NUCB2'nin parçalanma ürünü olan nesfatin-1, analoglarının geliştirilmesine yönelik yapılan çalışmalarda üç ayrı segmenti olduğu belirtilmiştir. Bu segmentlerin ilk 23 aa'lık bölümü N23, 23–53 aa'lık bölüm M30 ve 53–82 aa'lık bölüm ise C29 olarak isimlendirilmiştir (Stengel ve ark., 2012). Nesfatin-1'in beslenme davranışı üzerine etkilerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda, orta segmentin yani M30'un iştah üzerine etkisi olduğu tespit edilmiştir (Shimizu ve ark., 2009a ve Stengel ve ark., 2012) ve nesfatin-1'in fizyolojik etkilerinde özellikle anoreksik bir etki için anahtar role sahip olduğu ortaya konulmuştur (Oh-I ve ark., 2006 ve Stengel ve ark., 2009b).

Nesfatin-1, merkezi sinir sisteminde geniş bir dağılım göstermektedir. Hipofiz bezi, hipotalamik ve beyin sapı nükleusları olan arkuat (ARC) (Brailoiu ve ark., 2007), paraventricüler (PVN) (Kohno ve ark., 2008), supraoptik nükleus (SON), lateral hipotalamik alan, nükleus traktus solitarius (NTS) (Oh-I ve ark., 2006), dorsomedial hipotalamik nükleuslar, tüberal hipotalamik alan, periventricüler nükleus, medüller raphe nükleusları ve vagusun dorsal motor nükleuslarında (Goebel ve ark., 2009a ve Goebel ve ark., 2009b) nesfatin-1'in varlığı gösterilmiştir. Ayrıca nesfatin-1 ön beyin, orta beyin nükleuslarında, merkezi amigdaloid nükleuslarında (Goebel ve ark., 2009a), ventrolateral medulla ve serebellumda bulunmaktadır (Foo ve ark., 2010; Gonzalez ve ark., 2009 ve Stengel ve Tache, 2010). Nesfatin-1'in merkezi sinir sisteminin yanı sıra adipoz doku (Shimizu ve ark., 2009b), endokrin pankreatik beta hücrelerinde, gastrik mukoza (Stengel ve ark., 2009a ve Zhang ve

ark., 2010) ve testis (Stengel ve ark., 2009a) gibi periferel dokularda da (Foo ve ark., 2010 ve Gonzalez ve ark., 2009) salgılandığı tespit edilmiştir (García-Galiano ve ark., 2010a; Pan ve ark., 2007 ve Price ve ark., 2007). Nesfatin-1'in salgılandıktan sonra kan beyin bariyerini çift taraflı olarak, hem kandan beyine hem de beyinden kana geçebildiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Pan ve ark., 2007 ve Price ve ark., 2007).

Yapılan çalışmalar sonucunda nesfatin-1'in, anoreksik etkisiyle birlikte tüm fizyolojik etkilerinde M30 kısmı aktif olduğu belirlenmiştir (Palazs ve ark., 2012; Stengel ve ark., 2009a ve Yamada ve ark., 2010). Nesfatin-1'in gıda alımı üzerine etkilerini belirlemek için birçok çalışma yapılmaktadır. Shimizu ve ark. (2009a) yaptıkları bir çalışmada gıda kısıtlaması olmayan erkek farelerde, nesfatin-1'in subkutan yol ile enjekte edilmesiyle enjeksiyon sonrası 14 saat boyunca gıda alımını inhibe ettiğini rapor etmiştir. Başka bir çalışmada ise 5 pmol nesfatin-1'in lateral ventriküle enjeksiyonuyla gıda alımında 3 saate kadar azalma olduğu tespit edilmiştir (Stengel ve ark., 2009b). Ayrıca lateral ventriküle daha yüksek dozda nesfatin-1 (25 pmol) enjeksiyonunun ise gıda alımında 6 saate kadar bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Konczol ve ark., 2012).

Yeni keşfedilen nesfatin-1 peptidinin beslenme üzerindeki etkisi dışında su alımının düzenlenmesi (Yosten ve ark., 2012), vücut sıcaklığının kontrolü (Konczol ve ark., 2012), vücudun enerji dengesinin düzenlenmesi (Gonzalez ve ark., 2011a ve Mortazavi ve ark., 2015) gibi birçok fizyolojik düzenlemelerde etkili olduğu bilinmektedir. Nesfatin-1'in beslenme davranışlarının düzenlenmesi ve üremenin nöroendokrin kontrolüne ek olarak kardiyovasküler sistemin de kontrolüne aracılık ettiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Garcia-Galiano ve ark., 2010a; Oh-I ve ark., 2006 ve Stengel ve Tache, 2010). Nesfatin-1'in uyanık ve üretan-anestezisi altındaki sıçanlara merkezi uygulamasını takiben kan basıncını ve sempatik sinir aktivitesini arttırdığı rapor edilmiştir (Tanida ve Mori, 2011 ve Yosten ve Samson, 2009). Ayrıca, nesfatin-1 NTS nöronlarının kardiyovasküler kontrol açısından uyarılabilirliğini modüle edebilmektedir. NTS'ye nesfatin-1'in mikroenjeksiyonun, sıçanlarda hipertansif ve taşikardik yanıtlara neden olduğu bildirilmiştir (Mimee ve ark., 2012). Yine nesfatin-1'in intravenöz (iv) uygulamasından sonra arteriyoller

üzerinde doğrudan etki yaparak periferik arter direncini arttırdığı bilinmektedir (Yamawaki ve ark., 2012). Kalpteki nesfatin-1 ekspresyonu, negatif inotropik etkiler ve iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruma ile ilişkili bulunmuştur (Angelone ve ark., 2013). Son zamanlarda nesfatin-1'in, merkezi uygulamasının normotansif hayvanlarda kan basıncını arttırıcı ve bradikardik etki gösterdiği ve şiddetli hemorajiye bağlı hipotansif sıçanlarda ise kan basıncını arttırıcı ve taşikardik etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (Yılmaz ve ark., 2015). Yine aynı çalışmada, merkezi olarak uygulanan nesfatin-1'in hem normotansif hem de hipotansif sıçanlarda plazma katekolamin, vazopressin ve renin konsantrasyonlarını arttırdığı ve artışın nesfatin-1'in oluşturduğu kardiyovasküler yanıt aracılığı ettiği rapor edilmiştir (Yılmaz ve ark., 2015). Son yıllarda yapılan başka bir çalışmada ise normotansif hayvanlara merkezi olarak uygulanan nesfatin-1'in kan basıncını arttırdığı, kalp atım sayısında ise bradikardik ve taşikardik fazlar oluşturduğu ve yine merkezi uygulanan nesfatin-1'in hipotalamik asetilkolin ve kolin seviyesini arttırdığı bildirilmiştir (Aydın ve ark., 2018). Yine aynı çalışmada nesfatin-1'in oluşturduğu kardiyovasküler yanıtların kolinerjik nikotinik ve muskarinik reseptör antagonisti ön tedavisi ile geri döndürüldüğü de rapor edilmiştir (Aydın ve ark., 2018).

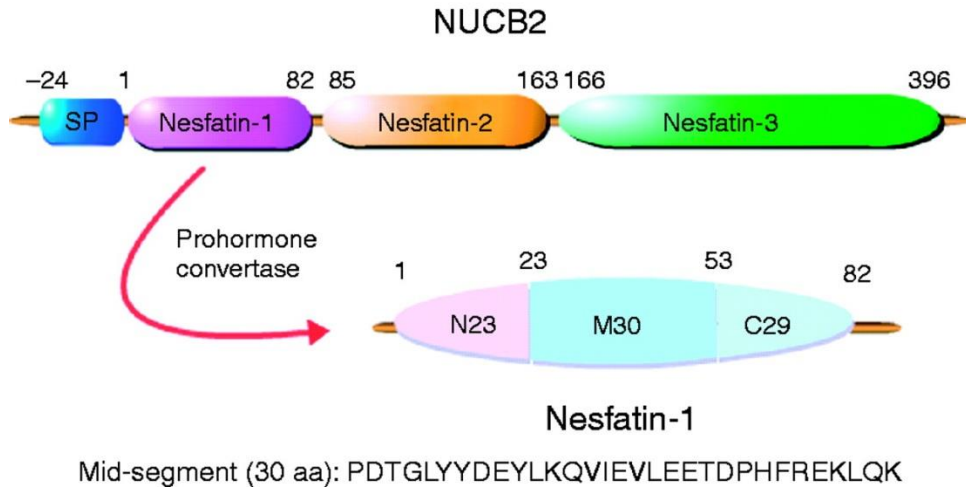
Bu çalışmalar açık bir şekilde nesfatin-1'in merkezi kardiyovasküler kontrolde rol aldığını göstermekle birlikte, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda birçok sistem düzenlenmesi üzerine etkisi belirlenen nesfatin-1'in, kardiyovasküler sistem ile yakın bağlantılı olan solunum sistemi üzerinde nasıl bir etkiye sahip olduğunu açıklayan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca nesfatin-1'in kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini gösteren çalışmalar olmasına rağmen EKG üzerine etkisi henüz araştırılmamıştır. Bu çalışmada, merkezi ve periferik olarak uygulanan nesfatin-1'in hem 12 saat aç bırakılmış hem de *ad libitum* olarak beslenmiş tok sıçanların solunum parametreleri ve elektrokardiyografi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Böylelikle çalışma sonuçları ile nesfatin-1'in şimdiye kadar tanımlanan etkilerine ek olarak solunum ve elektrokardiyografi üzerine etkileri de tanımlanmış olacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Nesfatin-1'in Genel Özellikleri

#### 2.1.1. Nesfatin-1'in Yapısı

Nesfatin-1; hipotalamustan salgılanan iştahı baskılamada (Oh-I ve ark., 2006 ve Stengel ve ark., 2013) ve vücutta kilo kaybında rol alan (Oh-I ve ark., 2006) 82 aminoasite sahip bir nöropeptittir (Yang ve ark., 2012). Oh ve arkadaşları tarafından 2006 yılında keşfedilen ve yeni bir tokluk molekülü olan nesfatin-1, NUCB2 proteininden türemiş olup 9,8 kDa molekül ağırlığına sahiptir. NUCB2, 396 aminoasit ve 24 aminoasitlik bir sinyal peptidinden oluşur ve iştahın kontrolünde görev alır (Kohno ve ark., 2008). NUCB2 özel prohormon dönüştürücü enzimlerce (prohormon konvertaz enzimi PC3/1 ve PC2) parçalanır ve nesfatin-1 (1-82 aa), nesfatin-2 (85-163 aa), nesfatin-3 (166-396 aa) adında üç farklı ürün ortaya çıkar (Aydın, 2013).

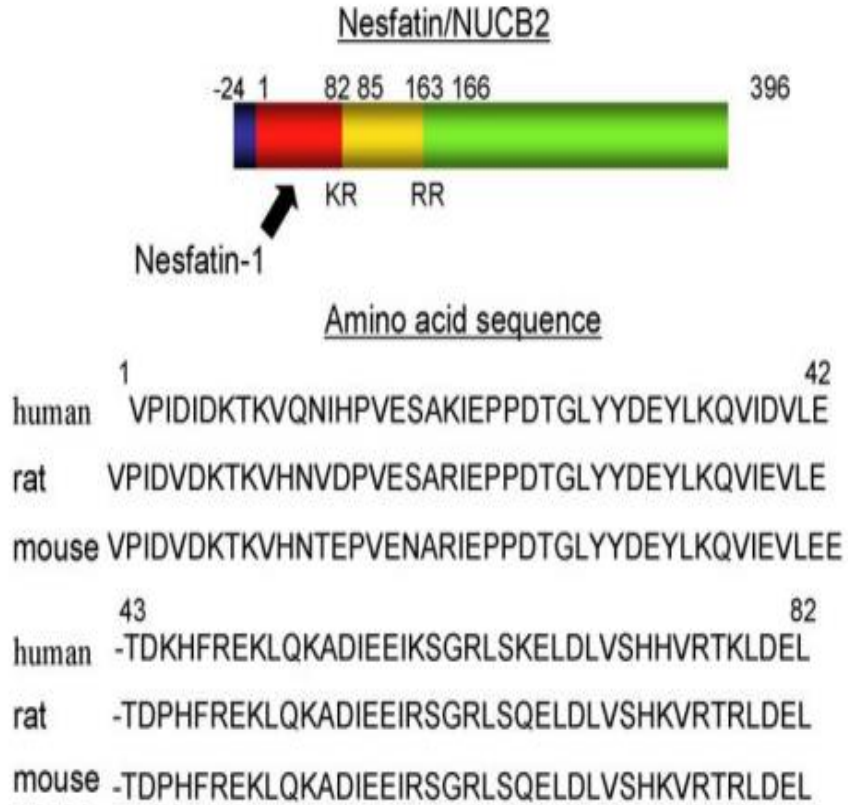


**Şekil-1:** NUCB2 proteininin temel yapısı, nesfatin-1 molekülünün alt kısmı ve orta kısmı olan M30'un aminoasit dizilimi (SP: Sinyal proteini) (Garcia-Galiano ve ark., 2010b).

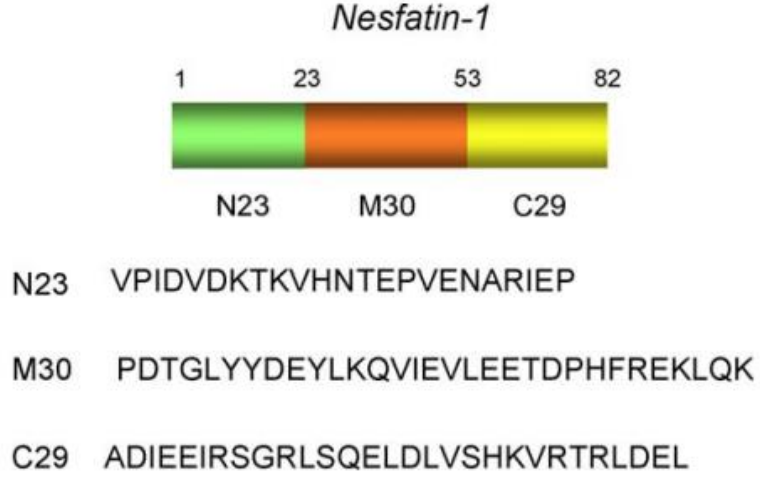
Nesfatin-1, N-terminal segment N23 (1–23 aa), Mid segment M30 (23-53 aa) ve C-terminal segment C29 (54-82 aa) olmak üzere üç alt kısma ayrılır. Bu üç alt kısımdan M30; nesfatin-1'in besin alınımı üzerinde etkili olan kısımdır (Stengel ve ark., 2012). M30; nesfatin-1'in aktif bir parçası olarak tanımlanmakta ve nesfatin-1'in

fizyolojik etkilerinde özellikle anoreksik (tokluk) bir etki için anahtar rol oynamaktadır (Oh-I ve ark., 2006). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda sadece nesfatin-1 molekülünün fizyolojik etkileri ortaya konabilmiştir (Aydın, 2013). NUCB2 kısımları olan nesfatin-2 ve nesfatin-3, kalsiyum bağlayan proteinin DNA yapısı ile aynı yapıya sahiptir. Fakat bu peptitlerin herhangi bir biyolojik aktivitesi olduğuna dair kesin bir bilgi yoktur (Cowley ve ark., 2006 ve Garcia-Galiano ve ark., 2010b).

82 aminoasit uzunluğundaki nesfatin-1, insan ve diğer memeli türler arasında %85'in üzerinde homolojiye sahip bir polipeptid olup kalsiyum ve DNA bağlayan protein olan NUCB2'den türemektedir (Gonzalez ve ark., 2009).



**Şekil-2:** Nesfatin/NUCB2' nin moleküler yapısı; insan, sıçan ve farede nesfatin-1'in amino asit dizilimi (Shimizu ve ark., 2009b).



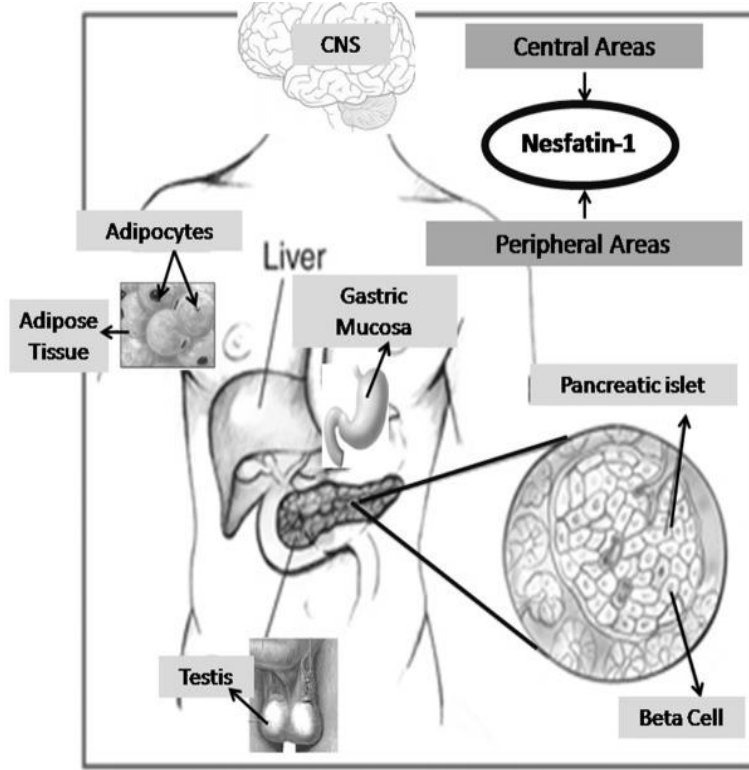
**Şekil 3:** Nesfatin-1'in moleküler yapısı ve nesfatin-1'in üç alt kısımlarının aminoasit dizilimi (Shimizu ve ark., 2009b).

### 2.1.2. Nesfatin-1'in Salınımı ve Sentezi

Oh-I ve ark. (2006) tarafından yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in hipotalamusun besin alımının düzenlenmesinde, sorumlu çekirdekler olan paraventricüler (PVN), arkuat (ARC), supraoptik ve trakt solitaryus (SON), çekirdeklerinde salgılandığı belirlenmiştir. Nesfatin-1, salgılanması açlık esnasında azalan, toklukta ise hipotalamus ve beyin sapından salınımı artan bir peptittir.

Nesfatin-1'in merkezi sinir sisteminde birçok yerde bulunduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, sıçanların NUCB2/nesfatin-1 içeren proteinleri iştah ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rol oynayan hipotalamusun PVN (Kohno ve ark., 2008), hipotalamik ve beyin sapı nükleusları olan ARC (Brailoiu ve ark., 2007), SON ve NTS nükleuslarında (Oh-I ve ark., 2006), lateral hipotalamik alan, tüberal hipotalamik alan, dorsomediyal hipotalamik nükleuslarda, zona inserta, spinal kordun hücre gövdeleri (akson terminalinde bulunmamaktadır), vagusun dorsal motor nükleuslarında (Goebel ve ark., 2009b) ve hipofiz bezinde bulunduğu gösterilmiştir (Cowley ve Grove, 2006). Ayrıca nesfatin-1 ön beyin, orta beyin nükleuslarında, merkezi amigdaloid nükleuslarında (Goebel ve ark., 2009b), ventrolateral medulla ve serebellumda da bulunmaktadır (Foo ve ark., 2010; Gonzalez ve ark., 2009 ve Stengel ve Tache, 2010). Ratların torasik, lumbar

sempatik ve sakral parasempatik spinal kord preganliyonik nöronlarında da bulunduğu tespit edilmiştir (Stengel ve Tache, 2010).



**Şekil-4:** Nesfatin-1'in sekresyon alanlarını gösteren şematik çizim. CNS: merkezi sinir sistemi (Goebel-Stengel ve Wang, 2013).

Nesfatin-1'in merkezi sinir sisteminin yanı sıra adipoz doku (Shimizu ve ark., 2009b), endokrin pankreatik beta hücreleri (Stengel ve ark., 2009a ve Zhang ve ark., 2010), gastrik mukoza (Stengel ve ark., 2009a ve Zhang ve ark., 2010) ve testis gibi periferel dokularda da (Foo ve ark., 2010 ve Gonzalez ve ark., 2009) salgılandığı tespit edilmiştir (Garcia-Galiano ve ark., 2010a; Pan ve ark., 2007 ve Price ve ark., 2007). Nesfatin-1'in, salgılandıktan sonra kan beyin bariyerini çift taraflı olarak, hem kandan beyine hem de beyinden kana geçebildiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Pan ve ark., 2007 ve Price ve ark., 2007).



## 2.2. Nesfatin-1'in Fizyolojik Etkileri

### 2.2.1. Nesfatin-1 ve Gıda Alımı

Nesfatin-1'in subkutan (sc) yol ile enjekte edilmesi, *ad libitum* beslenen erkek farelerde enjeksiyon sonrası 14 saat boyunca gıda alımını inhibe ettiği rapor edilmiştir (Shimizu ve ark., 2009a). Karanlık faz süresince nesfatin-1'in intraperitoneal (ip) enjeksiyonunun gıda alımını 3 saat boyunca inhibe ettiği bildirilmiştir (Shimizu ve ark., 2009a). Anoreksijenik etki açısından bakıldığında sc uygulama ile elde edilen etkinin ip uygulamadan daha uzun süreli olduğu bildirilmiştir (Oh-I ve ark., 2006).

Yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in besin alımını nasıl inhibe ettiği henüz tam olarak belirlenememiştir. Nesfatin-1'in besin alımını nasıl inhibe ettiği konusunu açıklamaya dair iki mekanizma bulunmaktadır. İlk mekanizma olarak; nesfatin-1'in sıçanlarda merkezi yolla uygulamasıyla leptine dirençli koşullar altında besin alımının baskılandığı tespit edilmiş (Oh-I ve ark., 2006 ve Stengel ve Tache, 2010) ve bu sonuç doğrultusunda nesfatin-1'in leptinden bağımsız olarak melatonin sistemini aktive ettiğini bildirmişlerdir. İkinci mekanizma ise; nesfatin-1'in doğrudan oreksijenik madde salınımını durdurmaya çalışmasıdır. İn vitro çalışmalarda nöropeptit-Y (NP-Y) salgılanmasında etkisi olan arkuat nöronlarda hiperpolarizasyon olduğu tespit edilmiştir. NP-Y salınımını durdurarak beslenmeyi inhibe edici etkisi ortaya konmuştur (Cowley ve Grove, 2006 ve Garcia-Galiano ve ark., 2010b).

Zucker sıçanlarına (Leptin gen defekti bulunan) serebral yan ventrikül (syv) enjeksiyonu ile nesfatin-1 uygulanması sonucu besin alımında önemli oranda azalma olduğu tespit edilmiştir (Oh-I ve ark., 2006 ve Shimizu ve ark., 2009b). Bu hayvanlara nesfatin-1 antikörlerinin verilmesiyle leptin enjeksiyonu ile birlikte azalması beklenen besin alımında değişiklik olmamıştır (Shimizu ve ark., 2009b). Ayrıca anoreksijenik bir hormon olan melanokortin peptidinin enjeksiyonu ise PVN nöronlarındaki NUCB2'yi kodlayan genin seviyesinde artış meydana getirmiştir. PVN ve ARC nöronlarındaki melanokortin peptidi prekürsörleri olan propiomelanokortin, agouti related peptid, NP-Y ve kortikotropin serbestleştirici hormon gibi moleküllerin gen ekspresyonlarında değişim meydana gelmemiştir.

Yapılan bu çalışmaların sonucunda nesfatin-1'in anoreksijenik sinyal veren bir ajan olduğu rapor edilmiştir (Stengel ve ark., 2009a ve William, 2007)

Nesfatin-1'in beslenme üzerine etkileri için yapılan çalışmalarda farklı dozlar ve farklı bölgelere yapılan nesfatin-1'in enjeksiyonları sonrasında doza ve enjeksiyon yerine göre farklı etkiler oluşturabildiği gözlenmiştir. 5 pmol nesfatin-1'in lateral ventriküle enjeksiyonuyla gıda alımında 3 saate kadar azalma olduğu tespit edilmiştir (Stengel ve ark., 2009a ve Stengel ve ark., 2009b). Ayrıca lateral ventriküle 25 pmol nesfatin-1 enjeksiyonu ile gıda alımında 6 saate kadar azalma olduğu tespit edilmiştir (Konczol ve ark., 2012). Nesfatin-1'in 5-20 pmol dozunda lateral ve 4. ventriküle enjeksiyon uygulamasıyla kemirgenlerde karanlık faz gıda alımının azaldığı rapor edilmiştir (Maejima ve ark., 2009 ve Xia ve ark., 2012). Farelerde yapılan bir çalışmada 0,5 pmol nesfatin-1'in iv enjeksiyonuyla karanlık faz gıda alımını azalttığı belirlenmiştir (Gotoh ve ark., 2013). Yapılan bir çalışmada sıçanlara 60 pmol nesfatin-1'in yine iv enjeksiyonu sonucu gıda alımında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Yosten ve Samson, 2009 ve Yosten ve Samson, 2010).

### **2.2.2. Nesfatin-1 ve Obezite**

Obezite; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 'vücut yağ miktarının sağlığı bozacak şekilde aşırı veya anormal birikmesi' olarak tanımlanır. Dünyada ve Türkiye'de giderek yaygınlaşan obezite, hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, inme, psikiyatrik problemler, osteoartrit, uyku apnesi ve kanser gibi birçok ciddi sağlık sorunları açısından önemli risk faktörüdür. Obezite, besinler ile vücuda alınan enerjinin, harcanan enerjiden daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır (Altunkaynak ve Özbek, 2006). Vücut ağırlığı-enerji dengesi kontrolünün düzenlendiği yer hipotalamustur. Hipotalamusun lateral bölgesi açlık, ventro mediyal bölgesi tokluk merkezidir (Juge-Aubry ve ark., 2003). Hipotalamusun lateral bölgesi beslenmeyi düzenlerken, ventro mediyal hipotalamus gıda alımının yeteri kadar karşılanmasını (doymayı) düzenler (Richard ve ark., 2004 ve Williams, 2012). Nesfatin-1 ise beynin enerji dengesinin kontrolünü sağlayan beynin birçok bölgesinden özellikle de hipotalamustaki nöronlardan salgılanan bir hormondur. Nesfatin-1'in leptin yolağından bağımsız olarak beslenme kontrolünde

etkili olmasından dolayı obezite tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir (Cowley ve Grove, 2006).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada nesfatin-1'in syv'ye düzenli kronik olarak infüzyonu gıda alımında ve buna bağlı olarak vücut ağırlığında ve yağ kitlesinde anlamlı derecede azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir (Kerbel ve Unniappan, 2012). Bununla birlikte nesfatin-1'in yağ kitlesinde azalmaya sebep olurken iskelet kas kitlesinde değişmeye neden olmadığı da rapor edilmiştir (Oh-I ve ark., 2006). Bu sonuçlar doğrultusunda nesfatin-1'in kas kitlesi kaybı olmaksızın yağ kitlesi kaybına yol açması obez hastalar açısından önemlidir. Başka bir çalışmada sıçanlara nesfatin-1'in nasal olarak verilmesiyle 6 saat boyunca gıda alımını baskıladığı rapor edilmiştir (Shimizu ve ark., 2009b). Nesfatin-1'in sprey formunda nasal boşluğa uygulanması obezite tedavisinde uygulama kolaylığından dolayı tercih edilebilecek bir yöntem olabilir. Ergenlik çağındaki bireylerde yapılan bir çalışmada 40 adet obez ve 40 adet normal kilolu gruplarda açlık serum nesfatin-1 seviyesi karşılaştırılmıştır. Açlık serum nesfatin-1 seviyesinin obez grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (Anwar ve ark., 2014). Bu raporlar nesfatin-1'in gıda alımı azaltarak yağ kitlesi kaybına sebep olarak obez hastaları için bir ümit kaynağı olabileceğini düşündürmektedir.

### **2.2.3. Nesfatin-1 ve Diyabet**

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeteri kadar yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (Sezgin, 2013). Aynı zamanda diyabet, ömür boyu süren, gerek akut gerekse kronik komplikasyonları ile kişinin yaşam kalitesini düşüren, yüksek maliyetli, sosyal ve toplumsal bir hastalıktır (Yılmaz, 2002).

Nesfatin-1'in merkezi sinir sistemi dışında insanlarda ve kemirgenlerde pankreas adacıklarındaki  $\beta$  hücrelerinde bulunduğu tespit edilmiştir (Gonzalez ve ark., 2009). Pankreas adacıklarının  $\beta$  hücrelerinde NUCB2 / nesfatin-1 proteininin, insülin ile ko-lokalize olduğu (Riva ve ark., 2011) mRNA ekspresyonu ile gösterilmiştir (Foo ve ark., 2010, Gonzalez ve ark., 2009). Yine pankreasın  $\beta$  hücrelerinde PC1-3 ve PC2

tespit edilmiştir (Mohan ve ark., 2016 ve Stengel ve ark., 2009a). Bu sonuçlar, nesfatin-1'in burada üretilip yine burada parçalanması, nesfatin-1'in insülin üretiminde ve dolayısıyla kan glikozu ayarlanmasında indirekt olarak rol alabileceğini düşündürmektedir (Shimizu ve ark., 2009b).

Streptozotoksin ile diyabet oluşturulan farelerde mRNA ve NUCB2 /nesfatin-1 protein ekspresyonunun pankreas adacıklarında önemli derecede azaldığı bildirilmiştir (Gonzalez ve ark., 2011b). Obez olmayan ve yaşamlarının erken dönemlerinde tip 2 diyabetli Goto-Kakizaki sıçanlarda da NUCB2 /nesfatin-1 protein ekspresyonunun pankreas adacıklarında azaldığı doğrulanmıştır (Gonzalez ve ark., 2011b). Ayrıca diyetle indüklenerek obezite oluşturulan farelerde bunun tersi olarak NUCB2/nesfatin-1 protein ekspresyonunun pankreas adacıklarında arttığı görülmüştür (Gonzalez ve ark., 2011b). Başka bir çalışmada ise, tip 2 diyabetli hastalardan alınan pankreas adacık örneklerinde NUCB2 mRNA ifadesinin, sağlıklı deneklerden alınan pankreas adacık örneklerine göre daha az olduğu görülmüştür; bu durum, insülin salgılama kapasitesi ile pozitif korelasyona sahip olduğunu bildirilmiştir (Riva ve ark., 2011).

#### **2.2.4. Nesfatin-1 ve Stres**

Stresin; NTS, Edinger-Westphal nükleus (EW) (Goebel ve ark., 2011) PVN ve SON sinir hücrelerindeki nesfatin-1'i etkinleştireceği düşünülmektedir (Goebel ve ark., 2009b ve Stengel ve Tache, 2010). Konczol ve ark. 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada nesfatin-1'in iv enjeksiyonunun stres hormonları olarak bilinen adrenokortikotropik ve kortikosteron hormonlarının serum seviyelerini yükselttiğini rapor etmişlerdir. Yapılan bir çalışmada stres oluşturulmuş sıçanlarda, kontrol grubuna göre raphe nükleus nöronları ile lokus seruleusta nesfatin-1 daha yüksek bulunmuştur (Kranz ve ark., 2010).

İştahın düzenlenmesi ve stres yakından ilişkili olup bu ilişkiye aracılık eden bazı nörotransmitterler ve nöropeptidler vardır. Şimdiye kadar leptin, oreksin, NP-Y, kolesistokin ve nesfatin-1'in gıda alımı düzenlenmesinde rol almakla birlikte stres koşulları ile de ilişkili olduğu bilinmektedir (Rotzinger ve ark., 2010). Ayrıca

nesfatin-1'in, anksiyete veya korku davranışlarını melanokortin yolağını etkinleştirerek geriletebileceği de düşünülmektedir (Chaki ve Okubo, 2007).

### **2.2.5. Nesfatin-1 ve Depresyon**

Nesfatin-1'in depresyonda da etkili olabileceği düşünülmektedir (Yosten ve Samson, 2014). Major depresif bozukluğu olan hastalarda serum nesfatin-1 değeri kontrol grubuyla (sağlıklı insanlar) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu rapor edilmiştir (Algül ve ark., 2017). Ayrıca çeşitli nörolojik hastalıklarda da nesfatin-1 seviyelerinde önemli oranda artışlar olduğu bildirilmiştir (Ayada ve ark., 2015). İlginç olarak şizofren (Ünal ve ark., 2018) ve epilepsi (Aydın ve ark., 2011) hastalarının yine sağlıklı bireylere oranla daha yüksek serum nesfatin-1 seviyesine sahip oldukları da rapor edilmiştir.

### **2.2.6. Nesfatin-1 ve Üreme**

Yeni keşfedilen bir peptid olan nesfatin-1'in, enerji dengesi ve üremenin kontrolüyle (Navarro ve Kaiser, 2013) ilgili yapılan çalışma sonucunda özellikle kadın pubertal geçişinin düzenlenmesinde ilgili olarak, nesfatin-1'in mRNA ve protein ekspresyonu hipotalamusta anlamlı derecede artmıştır (Garcia ve ark., 2010a). Başka bir çalışmada ise erkek sıçanlara syv yolla nesfatin-1 1nmol enjekte edilmesini takiben, plazma lüteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormonun (FSH) seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir (Patterson ve ark., 2011 ve Tadross ve ark., 2010). Garcia ve ark. (2010a) yaptıkları bir çalışmada yetişkin dişi sıçanlarda, syv yoluyla nesfatin-1'in 50 pmol enjekte edilmesi sonucu plazma LH'yi etkilememiştir. Ancak son yıllarda yayınlanan bir çalışmada, syv yoluyla enjekte edilen nesfatin-1'in, hipofizde gonodotropin salgılatıcı hormon (GnRH) mRNA ekspresyonunu ve hipofizde FSH ve LH mRNA'sını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Gao ve ark., 2016).

### **2.3.1. Nesfatin-1'in Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Yapılan çalışmalar sonucunda nesfatin-1'in merkezi ve periferik olarak kardiyovasküler sistem üzerinde de etkisi olduğu rapor edilmiştir. Yılmaz ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada nesfatin-1'in sıçanlarda syv yolla

enjeksiyonunun normotansif ve hipotansif koşullarda kan basıncını arttırdığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada nesfatin-1'in kalp atımı üzerinde, normotansif sıçanlarda bradikardik, hipotansif sıçanlarda ise taşikardik etkiye yol açtığı bildirilmiştir (Yılmaz ve ark., 2015). Yine aynı çalışmada, merkezi nesfatin-1 enjeksiyonu sonrası, plazma katekolamin ve vazopressin miktarlarında ve renin aktivitesinde artışların olduğu da gösterilmiştir. Yapılan bu çalışma, nesfatin-1'in kardiyovasküler sistem üzerinde normotansif ve hipotansif koşullarda oluşturduğu pressör etkilere, periferik hormonal mekanizmaların da aracılık ettiğini gösterir niteliktedir (Yılmaz ve ark., 2015). Yapılan bir diğer çalışmada ise merkezi olarak enjekte edilen nesfatin-1'in kan basıncını arttırıcı etkilerini renal sempatik sinir aktivitesini uyararak gerçekleştirdiği rapor edilmiştir (Tanida ve Mori, 2011). Ayrıca, NTS'ye yapılan nesfatin-1 enjeksiyonu sonrası kan basıncının ve kalp atım sayısının arttığı (Mimee ve ark., 2012), nükleus ambiguosa enjekte edilen nesfatin-1'in ise bu bölgede yer alan kardiyak vagal nöronları uyararak kalp atım sayısını düşürdüğü fakat kan basıncında herhangi bir değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir (Brailoiu ve ark., 2013).

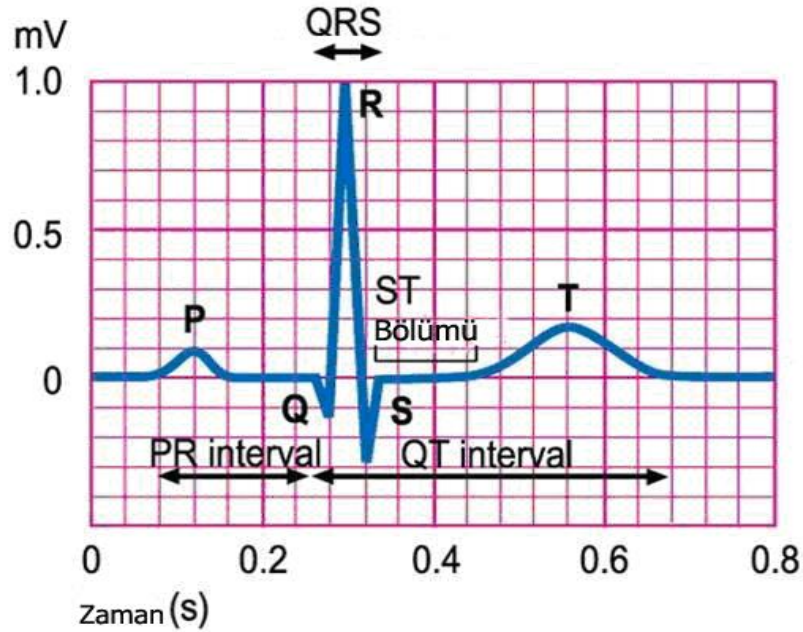
Fareler üzerinde yapılan periferik nesfatin-1 uygulamasının da kan basıncı üzerinde pressör etkilere neden olduğu bildirilmiştir (Osaki ve Shimizu, 2014). Yapılan bu çalışmaya paralel olarak bir başka çalışmada da, nesfatin-1'in yine periferik yolla uygulanması sonucu oluşan kan basınçlarındaki artışlarda, periferde nitrik oksit salınımının bloke edilmesine bağlı periferik arteriyel damarların ve bronşların dilatasyonunun engellenmesinin etkili olduğu rapor edilmiştir (Yamawaki ve ark., 2012).

### **2.3. Elektrokardiyografi**

EKG, kalbin çalışması esnasında oluşan ve tüm vücuda yayılan aksiyon akımının vücudun çeşitli bölgelerine yerleştirilmiş olan elektrotlar yardımıyla kaydedilip, kalbin ritmik ve elektriksel aktivitesi hakkında bilgi edinmemizi sağlar. Günümüzde kullanılan EKG cihazlarının tümü 1903 yılında Einthoven tarafından bulunan telli galvanometreye dayanmaktadır. Einthoven'dan bu yana kalbin anormal elektriksel aktiviteleri kaydedilip normallerle karşılaştırılmaktadır. Kalbin elektriksel

fonksiyonu ile ilgili değerli bilgiler veren EKG (Dubin, 2003), kalp ritmi ve iletimindeki anormallikleri, myokard iskemisi ve infarktüs, plazma elektrolit dengesizlikleri ve farklı ilaçların etkilerini belirlemede kullanılabilir.

Elektrodların konumuna göre EKG derivasyonları oluşturulur. Bir pozitif ve bir negatif elektrodun kullanılmasıyla elde edilen derivasyonlar bipolar (standart), tek bir pozitif elektrod ile elde edilen derivasyonlar ise unipolar olarak adlandırılır (Guyton ve Hall, 2007a). EKG kaydı için kollara, bacaklara ve göğüs bölgelerine metal elektrodlar yerleştirilir. Bu elektrotlar kablolar aracılığıyla EKG aletine bağlanıp kayıt alınmaya başlanılır (Başoğlu, 1992). Kalpteki elektriksel aktivitenin ilk işareti P dalgasıdır (Şekil 5) ve atriyum depolarizasyonu ile oluşur. Sonraki şekil ise kısa süreli ve yüksek amplitütlü bir potansiyel olan QRS kompleksidir. QRS kompleksi ventriküllerin depolarizasyonu ile oluşur. Bu kompleks P dalgasından sonra aşağı tarafa yönelen Q dalgası, sonra yukarı doğru sapma olan R dalgası, daha sonraki aşağı doğru sapma da S dalgası olarak bilinir (Badır ve Türkmen, 2002). T dalgası ventriküllerin repolarize olmaya başladığı zaman gözlemlenir. Atriyum repolarizasyonu EKG’de görülmez çünkü QRS kompleksinin oluştuğu aynı zaman aralığında olur ve sinyal aynı aralıkta kaybolur (Guyton ve Hall, 2007a ve Noyan, 2005).



Şekil-5: Elektrokardiyogramda Dalgalar Zaman ve Voltaj Açısından Değerlendirilmesi.

PR aralığı, P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlamasına kadar geçen süredir ve aksiyon potansiyelinin SA düğümünden başlayıp AV düğümüne ulaşmasına kadar geçen zamanı gösterir. QRS aralığı aksiyon potansiyelinin AV düğüm sonundan ventriküllere geçişindeki zaman aralığını gösterir. QT aralığı, QRS kompleksinin başı ve T dalgasının sonu arasındaki zamana denir. PR Segmenti: Atriyum depolarizasyonundan ventrikül depolarizasyonuna kadar geçen süredir, bradiaritmiilerin değerlendirilmesinde ve supraventriküler taşikardilerin tanılarında kullanılır. ST Segmenti: Ventriküllerin depolarizasyonu ile repolarizasyonu arasındaki elektriksel olarak sessiz dönemi gösterir. ST segmenti, QRS kompleksinin sonlandığı J (junction-kavşak) noktası ile T dalgasının başlangıcını birleştiren aralıktır (Guyton ve Hall, 2007a ve Noyan, 2005).

Kardiyovasküler sistem, akciğerlerden oksijenin alınması ve karbondioksitin uzaklaştırılması, bölgesel ve sistemik hormonların hedef doku ve hücrelere ulaştırılması, metabolik atıkların böbreklerden atılması ve bu işlevlerin sonucu olarak elektrolit ve sıvı dengesinin sağlanmasında yer alır. Kardiyovasküler sistem, dağıtıcı (kalp, arterler ve arteriyoller), dağıtıcı/perfüze edici (arterler, arteriyoller ve kapiller sistem) ve toplayıcı sistem (venüller, venler ve kalp) olmak üzere 3 bölümden oluşur. Organizmanın bütünüünün sıvı ve besin ihtiyacının karşılanabilmesi için kardiyovasküler sistemin tümünün denge içinde çalışması gerekir. Bu dengenin korunması için hidrostatik basınç, ozmotik basınç, kan akımı, damar çapı ve fonksiyonel doku sistemi arasında uyuma ihtiyaç vardır. Kardiyovasküler sistemin sinirsel kontrolü otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik bölümlerinden oluşmaktadır. Kardiyovasküler sistemin sinirsel düzenlemesi, beyindeki (parasempatik) ve omurilikteki (parasempatik ve sempatik) pregangliyonik nöronlar tarafından postganliyonik parasempatik ve sempatik nöronların uyarılmasını kapsamaktadır (Guyton ve Hall, 2007b).

Kardiyovasküler düzenlemede basınca ve kimyasal cevaba duyarlı baroreseptörler ve kemoreseptörler yer almaktadır. Basıncıdaki değişikliklere duyarlı olan baroreseptördür. Düşük basınç reseptörleri atrium ve pulmoner dolaşımında bulunur. Yüksek basınç reseptörleri ise arkus aorta ve sinüs karotikusta bulunmaktadır



(Olufsen ve ark., 2004). Kemoreseptörlerde aynı şekilde arkus aorta ve sinüs karotikusta bulunmaktadır ve CO<sub>2</sub> değişimlerine duyarlıdır (Stornetta ve ark., 2009). Bu reseptörlerden gelen uyarılar nervus vagus ve nervus glossofaringeus aracılığıyla beyin sapında yer alan NTS bölgesine gider (Averill ve Dız, 2000; Dampney ve ark., 2002 ve Stornetta ve ark., 2009). NTS, intermediolateral spinal kolonuna (IML) sinir lifi göndermektedir (Zanutto ve ark., 2010). IML'ye parasempatik nöronlardan gelen efferentler, düz kas damarları ve miyokarda kadar uzanır. NTS, akut strese aracılık eden kardiyovasküler cevaplarda da önemli rol oynar ve bu yönü ile NTS, ön beyin bölgeleri ve hipotalamusu da içeren beynin yüksek merkezlerinden gelen uyarımları alır. NTS'de uygun reseptörler ile alınan uyarılara karşı cevaplar başta hipotalamus olmak üzere beynin bazı bölgelerine iletilerek kardiyovasküler sisteminin düzenlenmesi sağlanır (Dampney ve ark., 2002; Dampney ve ark., 2003; Dampney ve ark., 2005 ve Singewald ve Philippu, 1996).

#### **2.4. Solunum Sistemi**

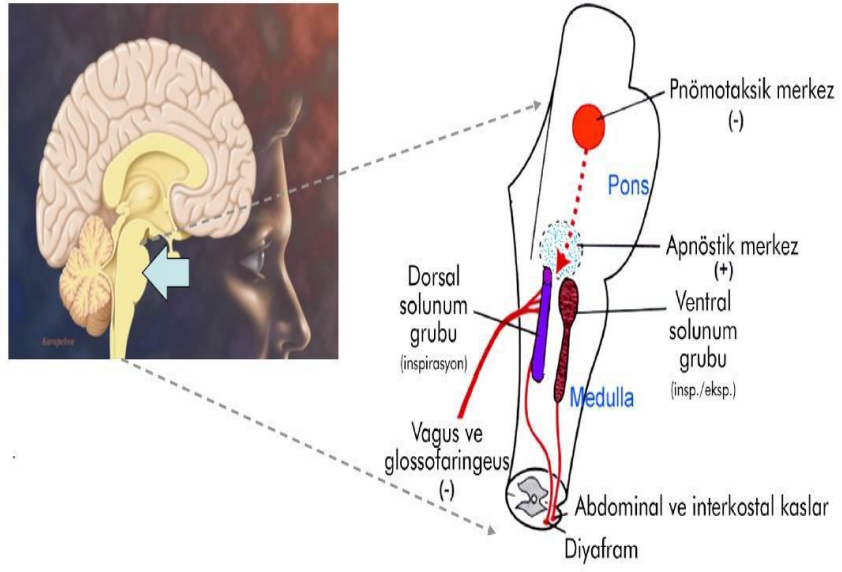
Solunum, doğumdan ölüme kadar devam eden yaşamsal bir davranıştır, organların durumuna göre aralıklı olarak devam eder. Solunum sisteminin görevi canlı organizmanın dış ortam ile arasındaki gaz alışverişini sağlamak olup, karbon taşıyan moleküllerin oksidasyonu ile enerjinin temel kaynağının sağlanmasıdır. Bu gaz alışverişinin sağlanmasında akciğerler ve akciğerlere hava götüren yollar yer alır. Alınan havadaki oksijen akciğerdeki alveoller ile kılcal damarlardan kana geçerek kanı oksijenlendirir. Bu şekilde oksijen, dolaşımda ilgili doku ve organlara ulaşır. Solunum, merkezi sinir sistemi tarafından kontrol edilir (Haji ve ark., 2000 ve Shao ve Feldman, 2009). Solunum sırasında merkezi solunum reseptörlerinden gelen uyarımlar her soluk arasında tamamen durdurularak solunumun devamlılığı sağlanır (Bonham, 1995 ve Şahin, 2004).

Beyin kökü kısımları içerisinde bulunan solunum merkezi, düzenli solumayı sağlamakta ve kontrolünü düzenlemekte görevlidir. Solunum merkezi, medulla ve pons içerisinde yer aldığı bilinen 4 özel bölgeden oluşmaktadır. Bu bölgelerde bir çok nöromodülör veya nörotransmitter madde solunumun gerçekleşmesinde görevlidir (Guyton ve Hall, 2007b ve Noyan, 2005). Bu 4 özel bölge şunlardır;

- 1.Dorsal medulladaki dorsal solunum grubu ( DRG )
- 2.Ventral medulladaki ventral solunum grubu ( VRG )
3. Ponsun rostral kısmındaki pnömotaksik merkez (PM )
- 4.Kaudal pontstaki apnöstik merkez (Martini, 2001 ve Powell, 2004).

DRG sinirleri; inspirasyon ile ilgili olup temel solunum ritimlerini oluşturmaktadır. DRG'den çıkan uyarımlar kasılmayı sağlamak için frenik sinir ile diyaframa gelirler ve solunum döngüsünün inspirasyon fazı da bunu takip eder. DRG'ye gelen uyarımlar vagal ve glossofaringeal sinirler ile gerçekleşir. Akciğerlerin genişlemesi sırasında akciğerlerdeki reseptörler uyarılır ve akciğer genişlemesine bağlı olarak solunumun inhibe edilmesinde önemli olan uyarımları vagus sinirleri ile DRG'ye iletirler. DRG'ye periferdeki kemoreseptörlerden bilgi iletimi ise vagal ve glossofaringeal sinirler aracılığıyla olur (Cragg, 1999 ve Ganong, 2002).

VRG; ekspirasyondan sorumlu olmasına rağmen hem inspiratorik hem de ekspiratorik aktivite ile ilgili nöronlara sahiptir. Normal sessiz soluma esnasında ekspirasyonun pasif olduğu düşünülürse ekspiratorik nöronları da pasiftir. Egzersiz esnasında ise ekspirasyon aktif hale gelince, bu nöronlar da aktif hale geçer. VRG'nin inspiratorik nöronları DRG tarafından başlatılan inspiratorik aktiviteye yardım ederler ve aynı zamanda soluma döngüsünün inspiratorik fazı esnasında nöron grupları da VRG tarafından inhibe edilir. Muhtemelen VRG'nin inspiratorik nöronları egzersiz esnasında daha aktif durumda olurlar (Guyton ve Hall, 2007b; Martini, 2001 ve Noyan, 2005).



**Şekil-6:** Solunum kontrolünde görevli merkezler.

PM; inspirasyonu inhibe etmekte görevlidir ve böylelikle inspirasyon hacmini ve solunum oranını düzenlemektedir.

Apnöstik merkez; bu merkezin görevi hakkında fikir birliği yoktur. Respiratorik merkezler içerisinde en az bilgiye sahip olunan merkezdır. Apnöstik merkezin derin soluk almalarla ilişkisi olduğu hakkında düşünceler vardır (Guyton ve Hall, 2007b ve Noyan, 2005).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Genel

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 250-300 g ağırlığında Spraque Dawley türü 56 adet erişkin erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar deney hayvanı yetiştirme merkezinden alındıktan sonra, laboratuvar ortamına adaptasyon sağlamaları için deneysel işlemlere geçilmeden önce deney hayvanı bakım odasında iki hafta süre ile dinlendirildi. Deney öncesinde üçlü gruplar halinde, su ve yem alımları serbest bırakıldı. Sıçanların bulunduğu ortam sıcaklığı 20-24 °C, % 60-70 nem koşulları sağlanacak şekilde ayarlandı ve oda 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsüyle aydınlatıldı.

Çalışmadaki tüm cerrahi ve deneysel işlemler, Uludağ Üniversitesi Hayvan Bakımı ve Kullanımı Etik Komitesi tarafından 16/01/2018 tarihinde 2018 - 01/07 karar no ile onaylandı.

#### 3.2. Genel Hazırlık ve Kateterizasyon İşlemi

Sıçanlar, intramuskular (im) yolla 50 mg/kg ketamin ve 20 mg/kg ksilazin karışımı ile anestezi edildi. Anestezi altında, solunum parametrelerinin takip edilebilmesi için tüm hayvanlara trakeostomi yapıldı. Trakeostomi işlemi için trakeanın 3. yada 4. trakeal halkasına vertikal insizyon yapıldıktan sonra 3/0 sütürle geçilerek trakea yana doğru açıldı. Açılan insizyondan trakeal kateter yerleştirildikten sonra daha önceden trakeadan geçirilen 3/0 sütürle sabitlendi. Kayıt işlemi sırasında trakeal kateterin sabit kalmasını sağlamak için kaslar ve deri dikilerek kapatıldı. Kateterizasyondan sonra, sıçanların kafatasları stereotaksik alete yerleştirilerek sabitlendi ve kafa derisi orta hattın kesilip kemik net bir şekilde ortaya çıkarıldı. Syv yolla ilaçların verilmesi için Paxinos ve Watson'un (2005) Sıçan Beyin Atlası'nda belirtilen koordinatlara göre bregmanın 1,0 mm posterioru, orta hattın 1,5 mm lateralinde kafatasına bir delik açılarak, 22 G'lık paslanmaz çelik iğneden hazırlanmış kafatasından itibaren 4,5 mm vertikale ulaşacak olan kılavuz kanül bu

delikten sokularak lateral ventriküle doğru itildi. Bu şekilde serebral yan ventrikül için yerleştirilen kılavuz kanül dişçi akriliği ile kafatasına tutturuldu. Cerrahi işlemler bittikten sonra hayvanlar ayrı ayrı deney kutularına yerleştirildi.

### **3.3. Solunum Parametrelerinin Kaydı**

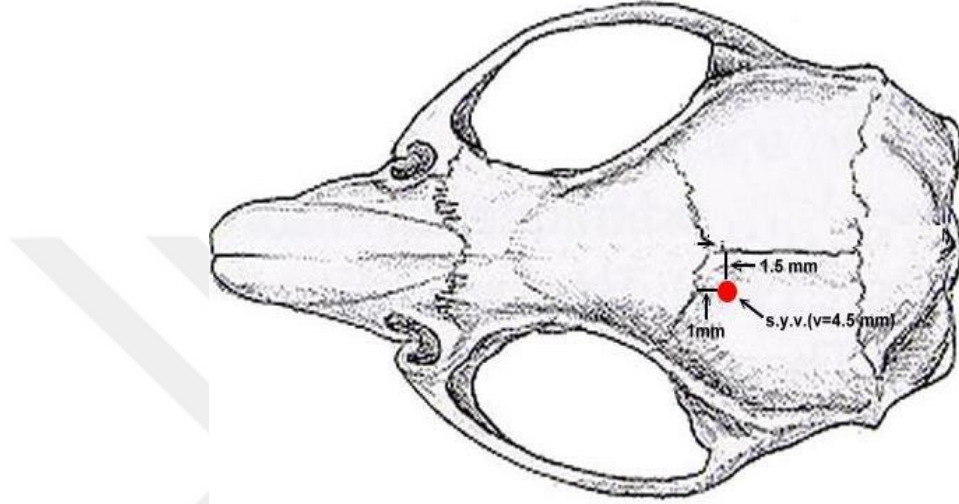
Cerrahi işlemlerden sonra trakeal kateter küçük hayvan airflow amplifier (RX137, BIOPAC Systems Inc. California, ABD) ile bağlantılı hava basınç transducer'ine (SS40L, BIOPAC Systems Inc. California, ABD) tutturuldu. Solunum parametreleri sürekli olarak bu transducer'in bağlandığı fizyolojik kayıt sistemi olan MP 35 sistemi (BPT 300, BIOPAC Systems Inc., California, ABD) kullanılarak bilgisayar ortamında kaydedildi. Solunum parametrelerinin karşılaştırılması için ve kontrol amaçlı, hayvanlarda enjeksiyondan önce 15 dakika ve enjeksiyondan sonra 60 dakika boyunca kayıt alımı yapıldı. TV, SS ve DSH kayıtları MP 35 sistemi Acqknowledge programıyla kaydedildi. TV ve SS program tarafından hesaplandı. DSH ise TV ve SS çarpılarak belirlendi.

### **3.4. Elektrokardiyografi Kaydı**

Sıçanlarda EKG çekimi DII derivasyonu olarak kayıt altına alındı. EKG'lerin çekimi için sıçanların dirsek ve diz eklemine üst kısımlarındaki tüyler alındıktan sonra alkol ile temizlendi, temizlenen bölgeye akım geçişini kolaylaştırmak amacıyla elektrod jeli (GEL1, BIOPAC Systems Inc. California, ABD) sürüldü. Daha sonra elektrotlar (SS2L, BIOPAC Systems Inc. California, ABD) ön bacaklarda dirsek eklemine üzerine, arka bacaklarda diz eklemine üzerine yerleştirildi. EKG devamlı olarak fizyolojik kayıt sistemi olan MP 35 sistemi (BPT 300, BIOPAC Systems Inc., California, ABD) aracılığı ile bilgisayar ortamında kaydedildi. Hayvanlara enjeksiyon yapılmadan önce 15 dakika süreyle kontrol EKG kayıtları alındı ve hayvanlara enjeksiyon yapıldıktan sonra 60 dakika boyunca kayıt alımı devam etti. Bu kayıtlardan elde edilen görüntüler aracılığıyla P dalgası süresi, P-R aralığı süresi, QRS kompleksi süresi, T dalgası süresi, Q-T aralığı süresi ve iki R dalgası arasındaki süre ölçüldü.

### 3.5. Serebral Yan Ventriküle İlaç Verilişi

Syv'ye ilaç enjeksiyonları toplam 5 µl içinde yapıldı ve bu miktar sıvı 60 saniye boyunca yavaş infüzyon tarzında uygulandı. Deneyin sonunda hayvanlar öldürülmeden önce 1-2 µl çini mürekkebi enjekte edilerek beyinler çıkarıldı. Enjeksiyonların serebral yan ventriküle doğru enjekte edilip edilmediği tespit edildi.

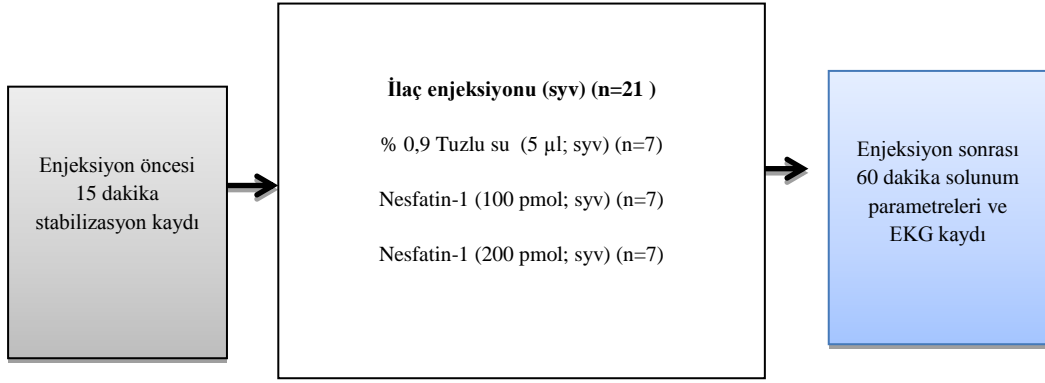


**Şekil-7.** Serebral yan ventrikül enjeksiyonu için kılavuz kanülün bregmaya göre yerleşim yeri kırmızı nokta ile belirtilmiştir. Bu işaretli bölge Paxinos ve Watson Stereotaksik koordinatlarını gösteren atlası göre hesaplanmıştır (Paxinos ve Watson, 2005).

### 3.6. Deneysel Protokol

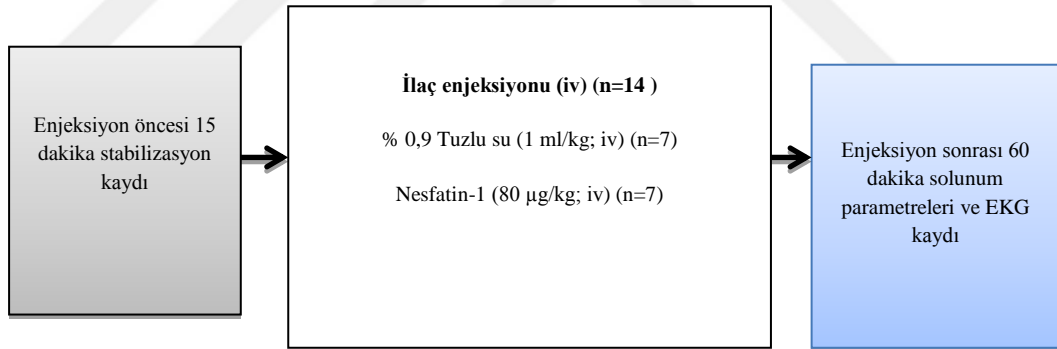
Tüm deney boyunca standardizasyonu sağlayabilmek için deneylerin yapıldığı çalışma ortamının oda sıcaklığı 20-24 °C'de sabit tutuldu. Deneyler esnasında anestezi altında sıçanlar hipotermiye girmesin diye ısıtmalı tabla üzerine yatırıldı. Böylelikle sıçanların vücut sıcaklığının sabit kalması sağlandı.

İlk olarak çalışmada merkezi uygulanan nesfatin-1'in 12 saat aç bırakılmış ve *ad libitum* olarak beslenmiş tok sıçanlarda, solunum ve EKG üzerine etkileri gösterildi. Bu amaçla değişik dozlarda nesfatin-1 (100 ve 200 pmol) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl), hayvanlara syv yol ile uygulandı ve bir saat süre ile hayvanların solunum parametreleri (TV, SS ve DSH) ve EKG takibi yapıldı.



**Şekil-8:** 12 saat aç bırakılmış ve *ad libitum* olarak beslenmiş tok sıçanların merkezi ilaç enjeksiyonları ve kayıt süreleri.

İkinci deney setinde, kuyruk venası aracılığı ile intravenöz (iv) yolla verilen nesfatin-1'in *ad libitum* olarak beslenmiş tok sıçanlarda solunum ve EKG üzerine etkileri gösterildi. Bu amaçla nesfatin-1 (80 µg/kg) veya kontrol amaçlı tuzlu su (1 ml/kg) hayvanlara iv yol ile uygulandı ve bir saat süre ile hayvanların solunum parametreleri ( SS, TV, DSH ) ve EKG takibi yapıldı.



**Şekil-9:** *Ad libitum* olarak beslenmiş tok sıçanların periferik ilaç enjeksiyonları ve kayıt süresi.

### 3.7. İlaçlar

Bu çalışmada kullanılan nesfatin-1 Sigma'dan (Sigma-Aldrich Co. Deisenhofen, ALMANYA) satın alındı. İlaç % 0,9 tuzlu su içerisinde deneyin yapılacağı gün taze olarak hazırlandı. Kontrol amaçlı olarak deneylerde % 0,9 tuzlu su kullanıldı.

### 3.8. İstatistiki Değerlendirme

Çalışmadaki tüm sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata olarak verildi. Elde edilen sonuçların değerlendirilmesi iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA'yı takiben post hoc

*Bonferroni* testi kullanılması ile yapıldı.  $p$ 'nin 0,05'den küçük olduğu değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

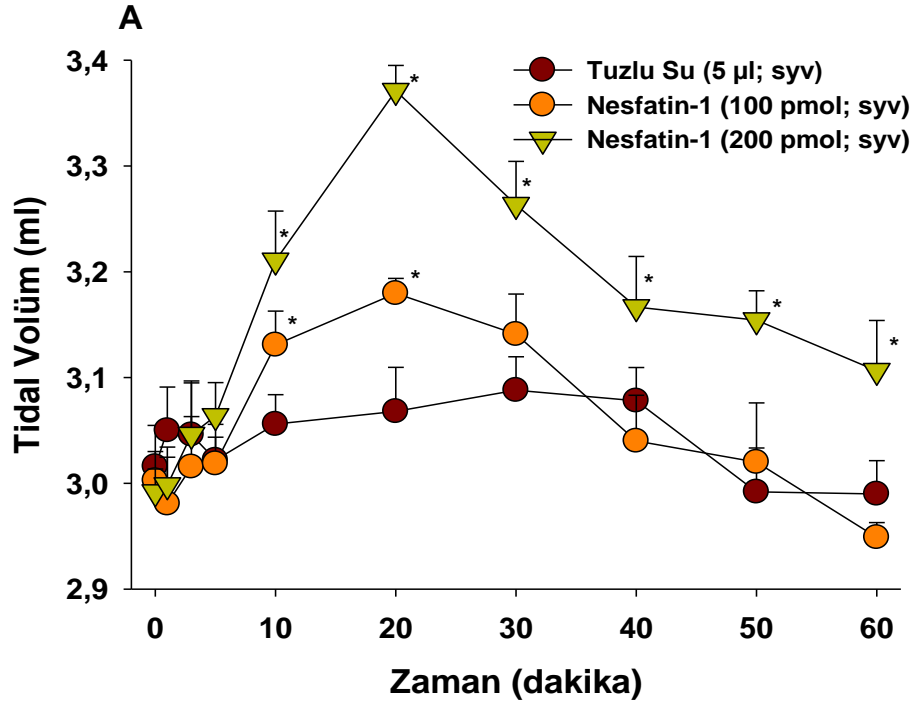


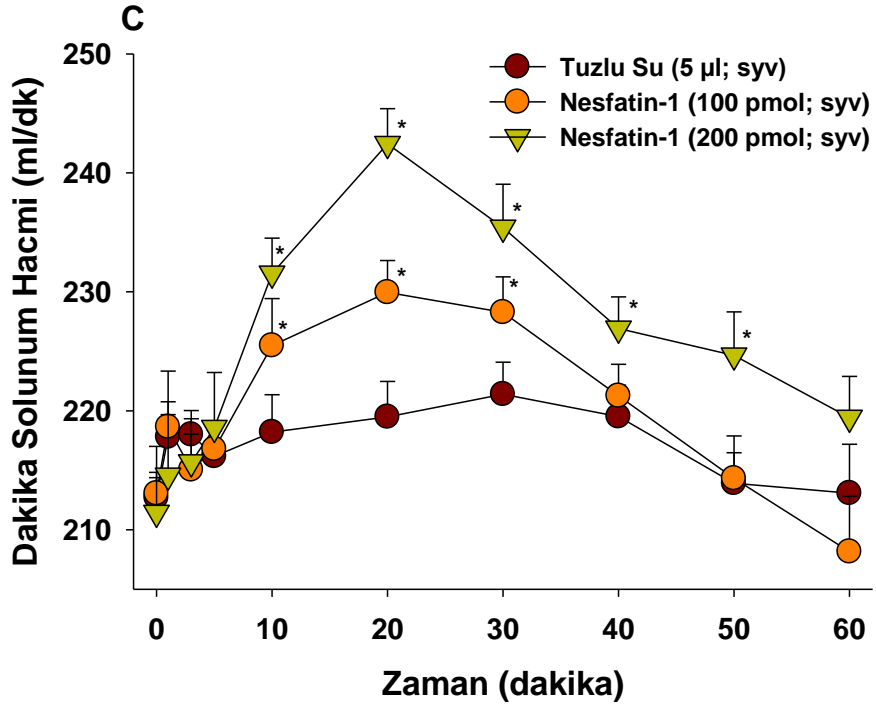
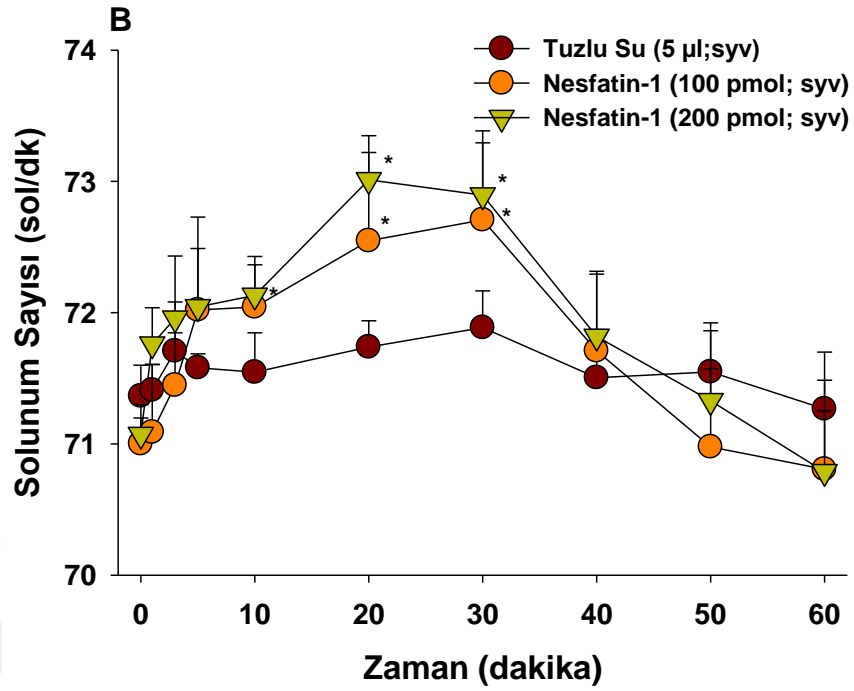


## 4. BULGULAR

### 4.1. Merkezi Olarak Uygulanan Nesfatin-1'in Aç Sıçanlarda Solunum Parametreleri Üzerine Etkisi

Ketamin ksilazin karışımı anestezi altındaki 12 saat aç bırakılmış sıçanlarda merkezi olarak uygulanan nesfatin-1'in solunum parametreleri üzerine etkisini belirlemek için farklı dozlarda nesfatin-1 (100 ve 200 pmol; syv) veya kontrol amaçlı tuzlu su (5 µl; syv) hayvanlara (n=7) enjekte edildi. 12 saat aç bırakılmış sıçanların bazal TV, SS ve DSH değerleri sırasıyla  $3,016 \pm 0,04$  ml,  $71,02 \pm 0,28$  sol/dak ve  $212,68 \pm 2,14$  ml/dak olarak ölçüldü (Şekil 10). Merkezi olarak uygulanan nesfatin-1 doza ve zamana bağlı olarak aç bırakılmış sıçanların TV, SS ve DSH'ında istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,05$ ) bir artış oluşturdu (Şekil 10). Nesfatin-1'in aç bırakılmış sıçanların solunum parametrelerine etkisi enjeksiyon sonrasındaki ilk dakikalarda başladı ve 20. dakikada en yüksek etkiyi gösterdi (Şekil 10).



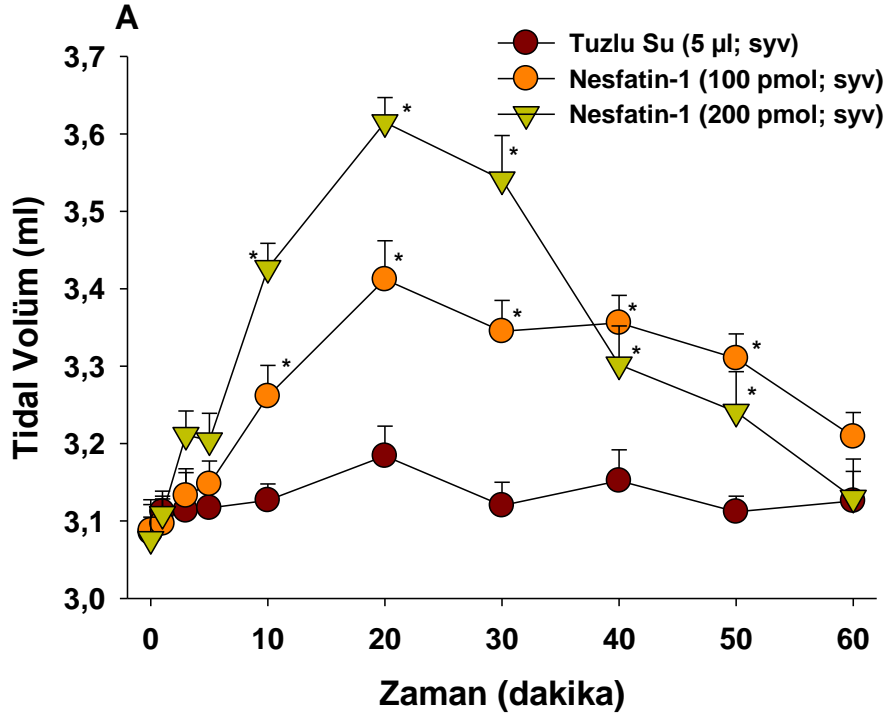


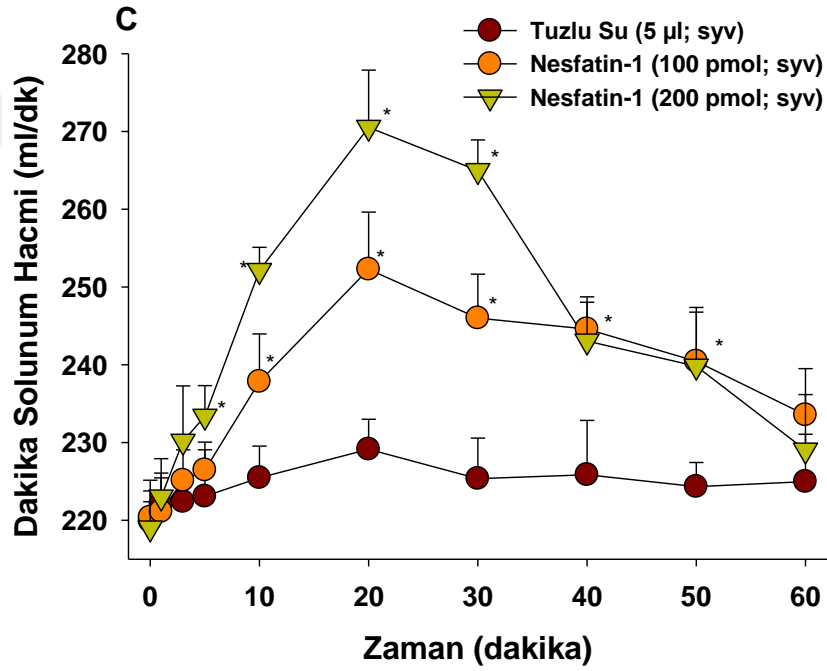
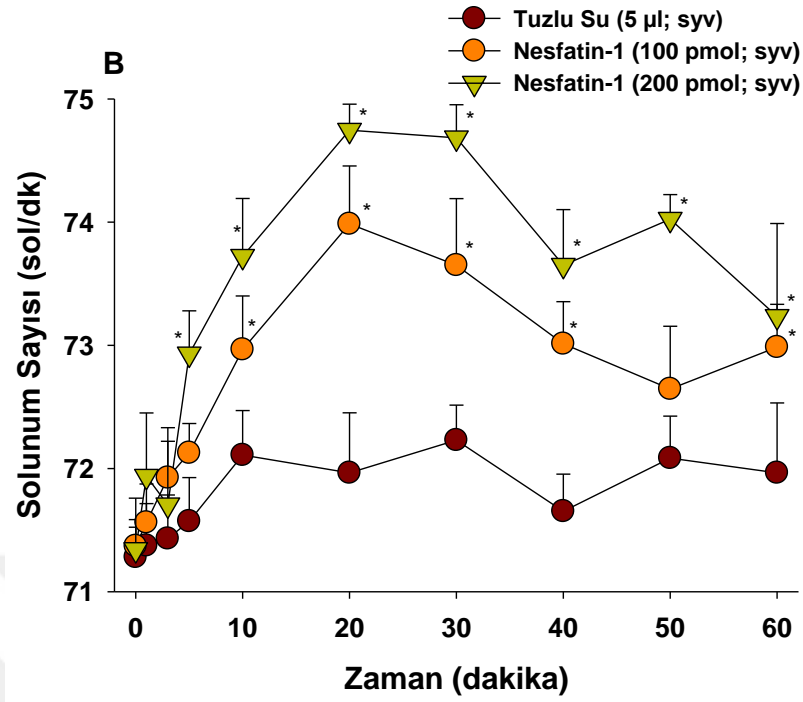
**Şekil-10:** Aç sıçanlara merkezi olarak enjekte edilen nesfatin-1'in TV, SS ve DSH'e etkileri: Doz-zaman ilişkisi.

Deneylere başlanmadan önce sıçanlar 12 saat süre ile aç bırakıldılar. Aç sıçanların kontrol TV (A), SS (B) ve DSH (C) kayıtları alındıktan sonra, tuzlu su (5 µl; syv) veya nesfatin-1 (100 ve 200 pmol; syv) hayvanlara enjekte edildi (dakika 0). Enjeksiyondan sonra 60 dakika boyunca tüm sıçanların TV, SS ve DSH kaydı alındı. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* testi ile yapıldı. \*, ( $p < 0,05$ ) Tuzlu Su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

## 4.2. Merkezi Olarak Uygulanan Nesfatin-1'in Tok Sıçanlarda Solunum Parametreleri Üzerine Etkisi

*Ad libitum* olarak beslenmiş tok sıçanların solunum parametreleri üzerine merkezi olarak uygulanan nesfatin-1'in etkisi olup olmadığını göstermek için, farklı dozlarda nesfatin-1 (100 ve 200 pmol; syv) veya kontrol amaçlı tuzlu su (5 µl; syv) sıçanlara (n=7) syv yol ile enjekte edildi. Anestezi altındaki tok sıçanların bazal TV, SS ve DSH değerleri sırasıyla  $3,08 \pm 0,03$  ml,  $71,28 \pm 0,24$  sol/dak ve  $219,88 \pm 2,50$  ml/dak olarak ölçüldü (Şekil 11). Tok sıçanlara değişik dozlarda syv'e enjekte edilen nesfatin-1 doza ve zamana bağlı olarak TV, SS ve DSH'da istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,05$ ) artış oluşturdu (Şekil 11). Yine tok sıçanlarda Nesfatin-1'in solunum parametrelerine etkisi enjeksiyon sonrasındaki ilk dakikalarda başladı ve 20. dakikada en yüksek etkiye ulaştı (Şekil 11).



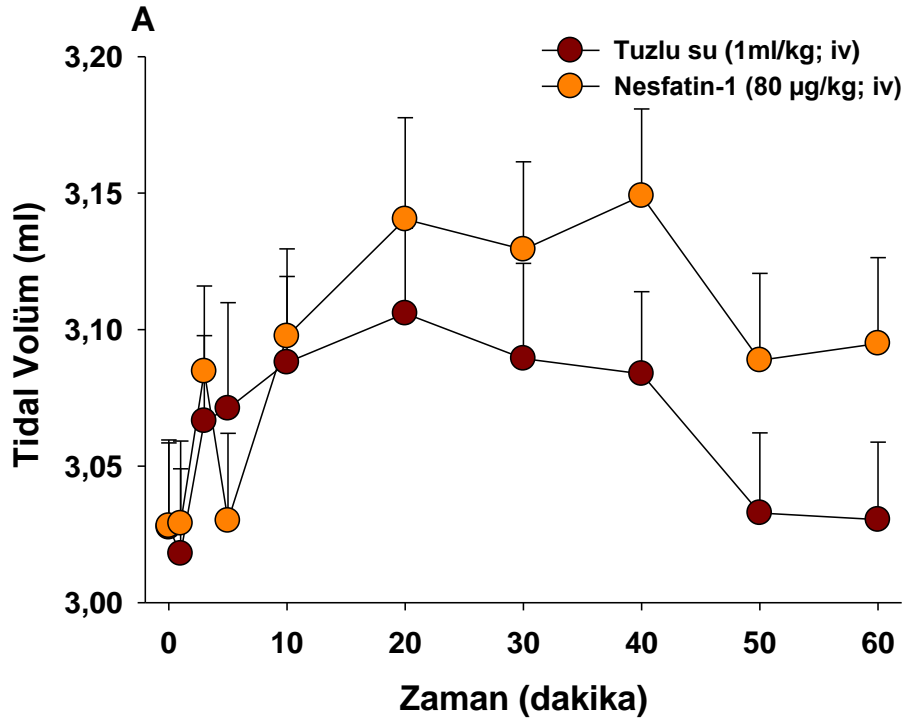


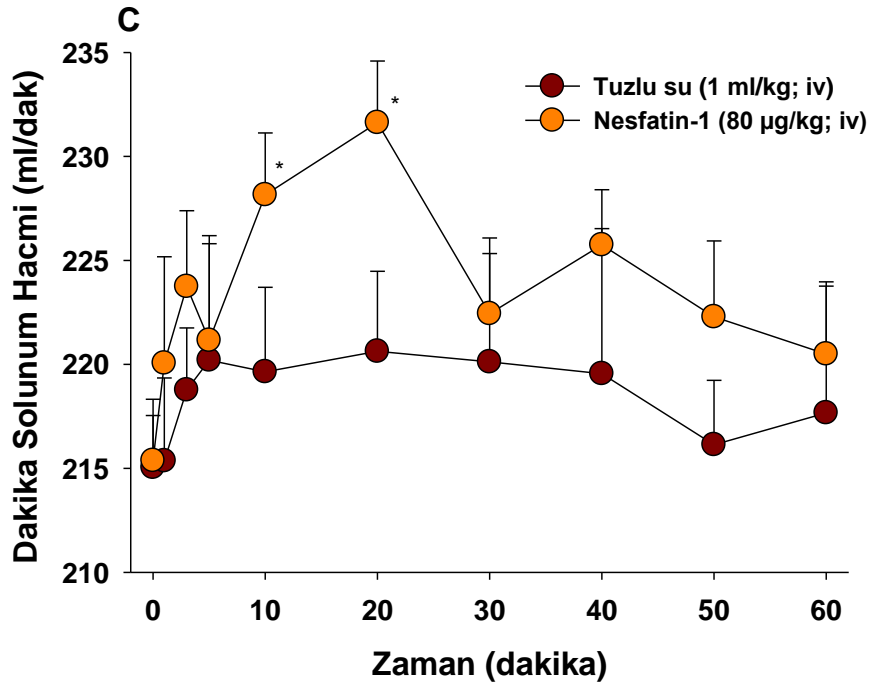
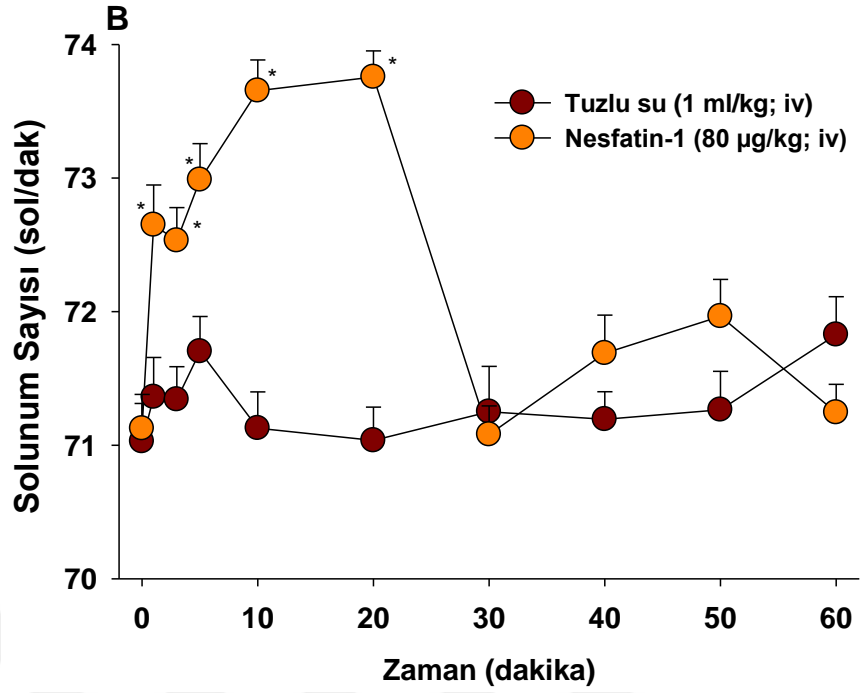
**Şekil-11:** Tok sıçanlara merkezi olarak enjekte edilen nesfatin-1'in TV, SS ve DSH'e etkileri: Doz-zaman ilişkisi.

*Ad libitum* olarak beslenen tok sıçanların kontrol TV (A) , SS (B) ve DSH (C) kayıtları alındıktan sonra, tuzlu su (5 µl; syv) veya nesfatin-1 (100 ve 200 pmol; syv) hayvanlara enjekte edildi (dakika 0). Enjeksiyondan sonra 60 dakika boyunca tüm sıçanların TV, SS ve DSH kaydı alındı. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* testi ile yapıldı. \*, ( $p < 0,05$ ) Tuzlu Su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

### 4.3. Periferik Olarak Uygulanan Nesfatin-1'in Tok Sıçanlarda Solunum Parametreleri Üzerine Etkisi

Çalışmanın bu bölümünde *ad libitum* olarak beslenmiş anestezi altındaki tok sıçanlarda periferik yol ile enjekte edilen nesfatin-1'in solunum parametreleri üzerine etkisi araştırıldı. Bu amaçla anestezi altındaki tok sıçanlara (n=7) nesfatin-1 (80 µg/kg; iv) veya kontrol amaçlı tuzlu su (1 ml/kg; iv) iv olarak enjekte edildi. Anestezi altındaki tok sıçanların bazal TV, SS ve DSH değerleri sırasıyla  $3,03 \pm 0,03$  ml,  $71,02 \pm 0,28$  sol/dak ve  $215,04 \pm 2,95$  ml/dak olarak ölçüldü (Şekil 12). İv olarak uygulanan nesfatin-1 tok sıçanların TV'sinde bir değişikliği sebep olmazken, sıçanların SS ve DSH'ında istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,05$ ) artış oluşturdu (Şekil 12). İv olarak uygulanan Nesfatin-1 tok sıçanların SS ve DSH'ı üzerine olan arttırıcı etkisi merkezi uygulamadaki etki profiline benzer şekilde enjeksiyon sonrasındaki ilk dakikalarda başladı ve 40. dakikada en yüksek etkiye ulaştı (Şekil 12).



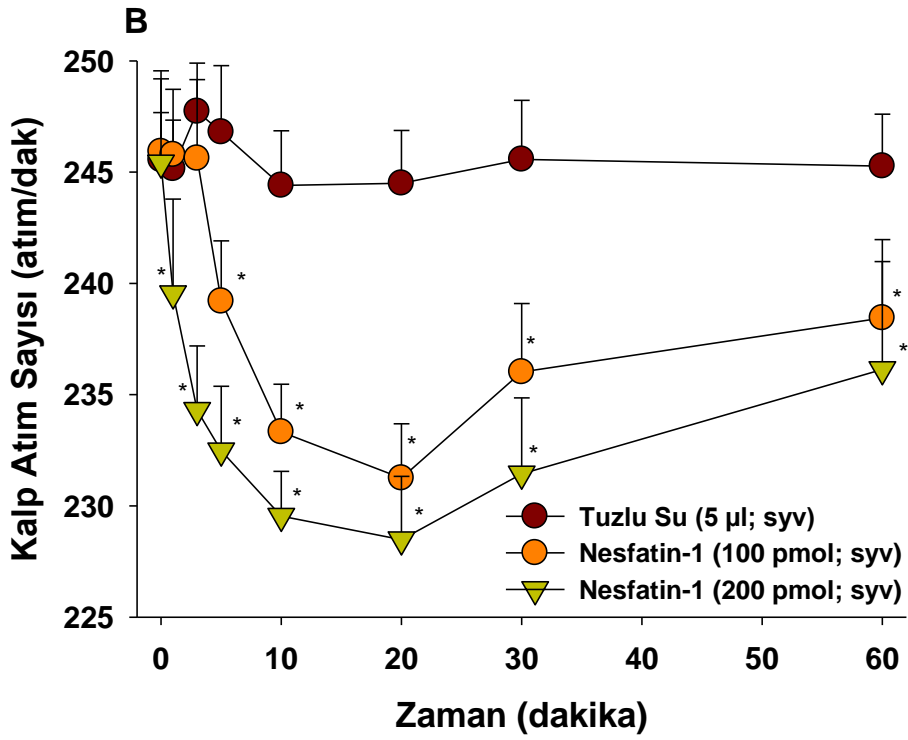
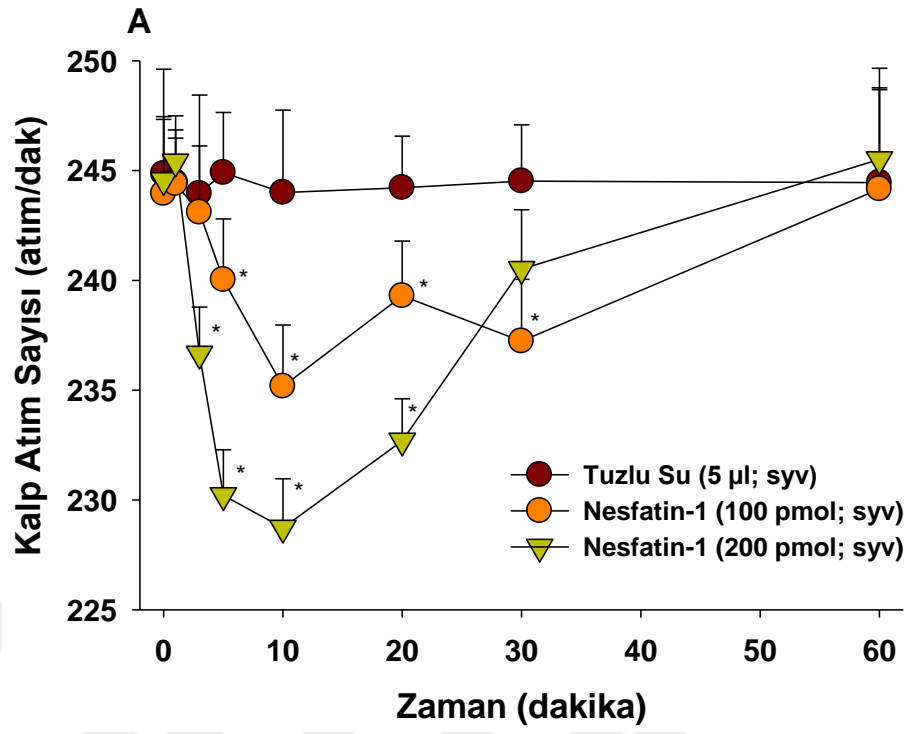


**Şekil-12:** Tok sıçanlara periferik olarak enjekte edilen nesfatin-1'in TV, SS ve DSH'e etkileri.

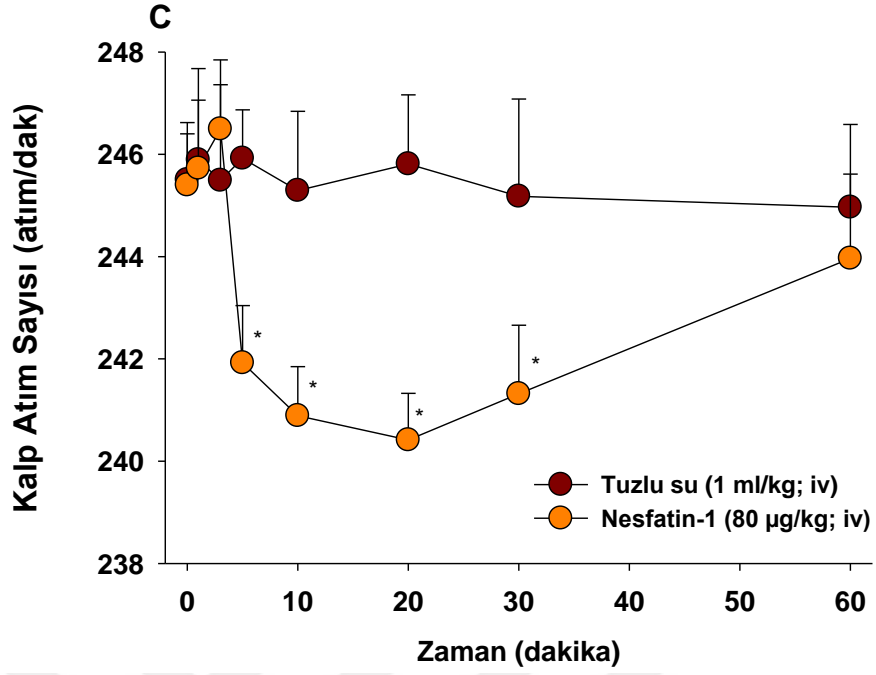
*Ad libitum* olarak beslenen tok sıçanların kontrol TV (A) , SS (B) ve DSH (C) kayıtları alındıktan sonra, tuzlu su (1 ml/kg; iv) veya nesfatin-1 (80 µg/kg; iv) hayvanlara enjekte edildi (dakika 0). Enjeksiyondan sonra 60 dakika boyunca tüm sıçanların TV, SS ve DSH kaydı alındı. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* testi ile yapıldı. \*, ( $p < 0,05$ ) Tuzlu Su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

#### 4.4. Nesfatin-1'in EKG Üzerine Etkisi

Çalışmada ayrıca, 12 saat aç bırakılmış anestezi altındaki sıçanlarda merkezi olarak uygulanan nesfatin-1'in ve *ad libitum* olarak beslenmiş anestezi altındaki tok sıçanlarda merkezi ve periferik olarak uygulanan nesfatin-1'in EKG parametreleri üzerine etkisini de belirlemek amaçlandı. Bu amaçla hem aç hem de tok sıçanlara farklı dozlarda nesfatin-1 (100 ve 200 pmol; syv) veya kontrol amaçlı tuzlu su (5 µl; syv) enjekte edildi; yine tok sıçanlara nesfatin-1 (80 µg/kg; iv) veya kontrol amaçlı tuzlu su (1 ml/kg; iv) iv olarak enjekte edildi ve 60 dakika süre ile EKG kaydı alındı. Syv yol ile uygulanan veya iv olarak enjekte edilen nesfatin-1 hem 12 saat aç bırakılmış hayvanların hem de *ad libitum* beslenmiş tok hayvanların P dalgası süresi (Tablo 1), P-R aralığı süresi (Tablo 2) ve QRS kompleksi süresinde (Tablo 3) bir değişikliğe sebep olmazken her iki yol ile uygulanan nesfatin-1 hem aç hem de tok hayvanların T dalgası süresi (Tablo 4), Q-T aralığı süresi (Tablo 5) ve R-R aralığı süresinde (Tablo 6) zamana bağlı olarak istatistiksel anlamlı artışlara sebep oldu ( $p<0,05$ ). Yine 12 saat aç bırakılmış (Şekil 13A) veya *ad libitum* beslenmiş tok sıçanlara (Şekil 13B) syv enjekte edilen nesfatin-1 (100 ve 200 pmol; syv) ve *ad libitum* beslenmiş tok sıçanlara (Şekil 13C) iv enjekte edilen nesfatin-1 (80 µg/kg; iv) kalp atım sayısında istatistiksel anlamlı azalmaya da sebep oldu ( $p<0,05$ ).

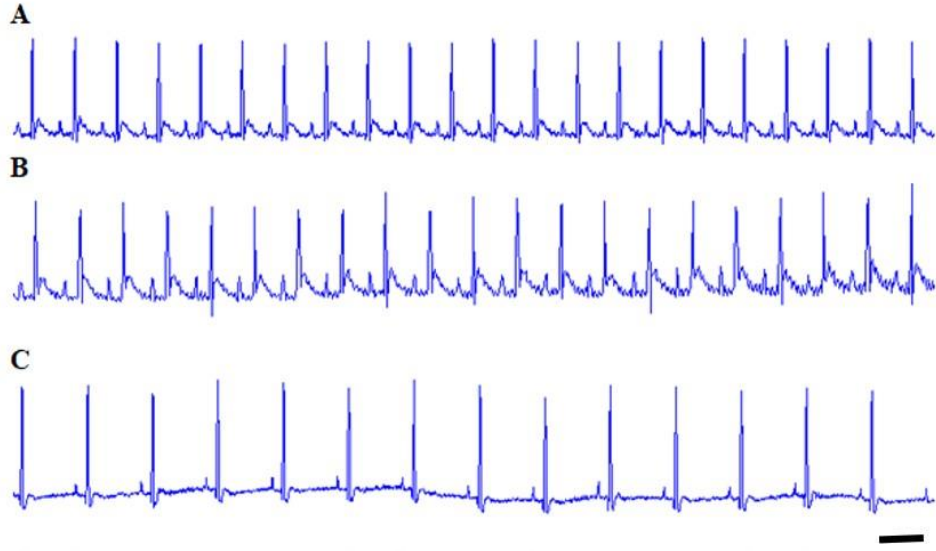




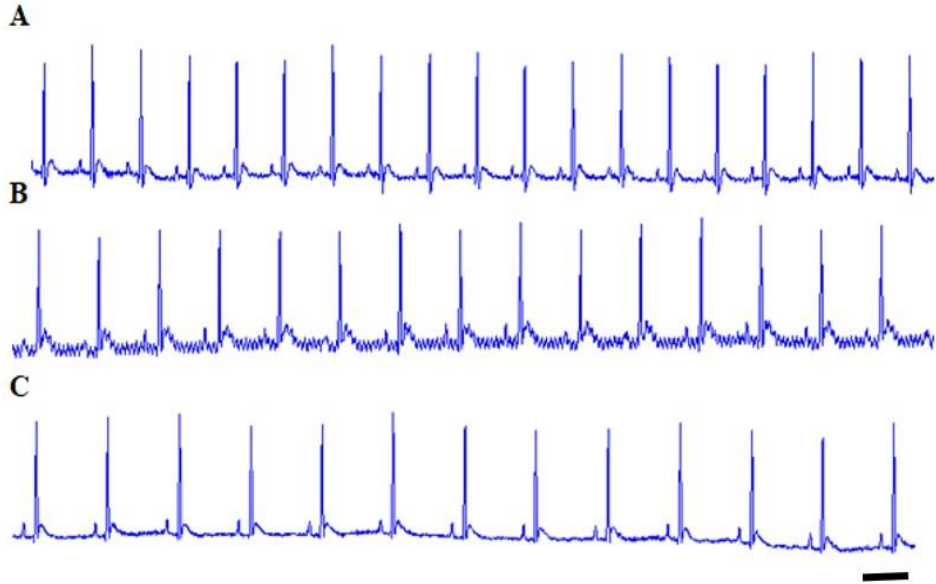


**Şekil-13:** Aç ve Tok sıçanlara merkezi veya periferik olarak enjekte edilen nesfatin-1'in kalp atım sayısı üzerine etkisi.

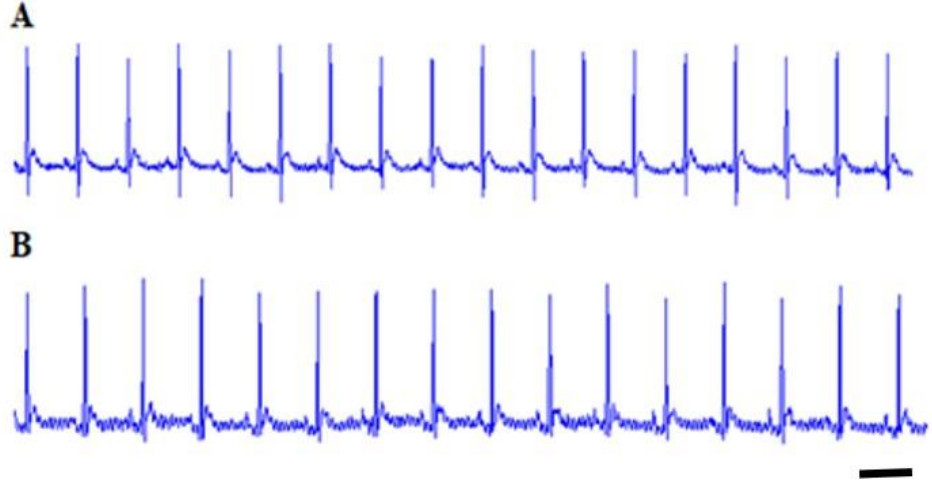
12 saat süre ile aç bırakılmış (A) ve *ad libitum* olarak beslenen tok sıçanlara (B) tuzlu su (5 µl; syv) veya nesfatin-1 (100 ve 200 pmol; syv); yine *ad libitum* olarak beslenen tok sıçanlara (C), tuzlu su (1 ml/kg; iv) veya nesfatin-1 (80 µg/kg; iv) kontrol kalp atım sayısı kayıtları alındıktan sonra enjekte edildi (dakika 0). Enjeksiyondan sonra 60 dakika boyunca tüm sıçanların kalp atım sayısı kaydı alınmaya devam edildi. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* testi ile yapıldı. \*, ( $p < 0,05$ ) Tuzlu Su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.



**Şekil-14:** 12 saat aç bırakılmış sıçanların; tuzlu su grubunun (A) (5 µl; syv), nesfatin-1 grubunun (B) (100 pmol; syv) ve nesfatin-1 grubunun (C) (200 pmol; syv) II. derivasyonlarına ait örnek elektrokardiyogram görüntüleri. Bar: 0,3 sn.



**Şekil-15:** *Ad libitum* olarak beslenen tok sıçanların; tuzlu su grubunun (A) (5 µl; syv), nesfatin-1 grubunun (B) (100 pmol; syv) ve nesfatin-1 grubunun (C) (200 pmol; syv) II. derivasyonlarına ait örnek elektrokardiyogram görüntüleri. Bar: 0,3 sn.



**Şekil-16:** *Ad libitum* olarak beslenen tok sıçanların; tuzlu su grubunun (A) (1 ml/kg; iv) ve nesfatin-1 grubunun (B) (80 µg/kg; iv) II. derivasyonlarına ait örnek elektrokardiyogram görüntüleri. Bar: 0,3 sn.

**Tablo-1:** Merkezi ve periferik olarak uygulanan nesfatin-1'in aç ve tok sıçanlarda P dalgası süresi üzerine etkileri.

P Dalgası Süresi (saniye)								
Z A M A N	AÇ			TOK			TOK	
	Tuzlu su 5 µl; syv	Nesfatin-1 100 pmol; syv	Nesfatin-1 200 pmol; syv	Tuzlu su 5 µl; syv	Nesfatin-1 100 pmol; syv	Nesfatin-1 200 pmol; syv	Tuzlu su 1 ml/kg; iv	Nesfatin-1 80 µg/kg; iv
0	0,022±0,001	0,022±0,002	0,022±0,001	0,023±0,001	0,023±0,003	0,023±0,002	0,022±0,002	0,023±0,001
1	0,022±0,003	0,022±0,003	0,023±0,002	0,023±0,002	0,022±0,003	0,023±0,002	0,022±0,002	0,023±0,002
3	0,022±0,001	0,022±0,001	0,023±0,003	0,023±0,002	0,021±0,002	0,022±0,001	0,022±0,001	0,023±0,002
5	0,023±0,002	0,022±0,002	0,022±0,003	0,024±0,002	0,023±0,003	0,020±0,002	0,022±0,003	0,024±0,001
10	0,023±0,001	0,022±0,004	0,021±0,002	0,023±0,001	0,022±0,003	0,021±0,001	0,023±0,003	0,024±0,003
20	0,024±0,004	0,021±0,002	0,023±0,002	0,023±0,003	0,022±0,004	0,022±0,002	0,023±0,002	0,024±0,002
30	0,023±0,003	0,022±0,001	0,023±0,002	0,023±0,004	0,023±0,001	0,022±0,001	0,023±0,002	0,025±0,003
60	0,024±0,001	0,022±0,002	0,024±0,002	0,023±0,002	0,024±0,002	0,023±0,003	0,023±0,002	0,023±0,001

12 saat süre ile aç bırakılmış ve *ad libitum* olarak beslenen tok sıçanlara tuzlu su (5 µl; syv) veya nesfatin-1 (100 ve 200 pmol; syv); yine *ad libitum* olarak beslenen tok sıçanlara, tuzlu su (1 ml/kg; iv) veya nesfatin-1 (80 µg/kg; iv) enjekte edildi. Enjeksiyondan önce ve sonra 60 dakika boyunca sıçanların EKG kaydı alınmaya devam edildi. Tabloda, EKG kayıtlarından ölçülen P dalgası süresi değerleri 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* testi ile yapıldı.

**Tablo-2:** Merkezi ve periferik olarak uygulanan nesfatin-1'in aç ve tok sıçanlarda P-R aralığı süresi üzerine etkileri.

P-R Aralığı Süresi (saniye)								
Z A M A N	AÇ			TOK			TOK	
	Tuzlu su 5 µl; syv	Nesfatin-1 100 pmol; syv	Nesfatin-1 200 pmol; syv	Tuzlu su 5 µl; syv	Nesfatin-1 100 pmol; syv	Nesfatin-1 200 pmol; syv	Tuzlu su 1 ml/kg; iv	Nesfatin-1 80 µg/kg; iv
0	0,051±0,002	0,052±0,002	0,052±0,001	0,052±0,001	0,051±0,003	0,051±0,007	0,053±0,003	0,051±0,005
1	0,051±0,003	0,053±0,004	0,052±0,003	0,051±0,003	0,052±0,003	0,052±0,007	0,055±0,002	0,051±0,006
3	0,051±0,006	0,053±0,004	0,054±0,003	0,053±0,003	0,052±0,004	0,053±0,004	0,052±0,004	0,050±0,005
5	0,053±0,003	0,054±0,003	0,052±0,003	0,053±0,001	0,053±0,002	0,054±0,005	0,050±0,006	0,052±0,003
10	0,054±0,002	0,054±0,007	0,055±0,002	0,052±0,003	0,051±0,003	0,053±0,006	0,051±0,008	0,052±0,005
20	0,053±0,004	0,055±0,005	0,054±0,003	0,052±0,002	0,053±0,004	0,053±0,007	0,052±0,006	0,053±0,004
30	0,053±0,006	0,054±0,005	0,055±0,002	0,053±0,001	0,051±0,006	0,052±0,006	0,052±0,005	0,053±0,005
60	0,054±0,002	0,056±0,006	0,056±0,002	0,050±0,002	0,052±0,004	0,051±0,008	0,053±0,003	0,050±0,001

12 saat süre ile aç bırakılmış ve *ad libitum* olarak beslenen tok sıçanlara tuzlu su (5 µl; syv) veya nesfatin-1 (100 ve 200 pmol; syv); yine *ad libitum* olarak beslenen tok sıçanlara, tuzlu su (1 ml/kg; iv) veya nesfatin-1 (80 µg/kg; iv) enjekte edildi. Enjeksiyondan önce ve sonra 60 dakika boyunca sıçanların EKG kaydı alınmaya devam edildi. Tabloda, EKG kayıtlarından ölçülen P-R aralığı süresi değerleri 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* testi ile yapıldı.

**Tablo-3:** Merkezi ve periferik olarak uygulanan nesfatin-1'in aç ve tok sıçanlarda QRS kompleksi süresi üzerine etkileri.

QRS Kompleksi Süresi (saniye)								
Z A M A N	AÇ			TOK			TOK	
	Tuzlu su 5 µl; syv	Nesfatin-1 100 pmol; syv	Nesfatin-1 200 pmol; syv	Tuzlu su 5 µl; syv	Nesfatin-1 100 pmol; syv	Nesfatin-1 200 pmol; syv	Tuzlu su 1 ml/kg; iv	Nesfatin-1 80 µg/kg; iv
0	0,026±0,002	0,026±0,001	0,026±0,00	0,025±0,001	0,025±0,001	0,025±0,002	0,023±0,001	0,023±0,002
1	0,026±0,002	0,026±0,001	0,026±0,002	0,024±0,001	0,025±0,001	0,025±0,001	0,023±0,002	0,023±0,001
3	0,025±0,001	0,025±0,002	0,027±0,003	0,024±0,001	0,026±0,001	0,025±0,001	0,024±0,001	0,025±0,002
5	0,025±0,001	0,026±0,002	0,027±0,003	0,022±0,001	0,026±0,002	0,026±0,003	0,025±0,001	0,025±0,003
10	0,025±0,001	0,026±0,001	0,026±0,003	0,024±0,002	0,026±0,001	0,027±0,002	0,023±0,001	0,025±0,002
20	0,025±0,001	0,026±0,002	0,026±0,003	0,023±0,001	0,025±0,001	0,025±0,001	0,023±0,001	0,025±0,002
30	0,025±0,003	0,026±0,002	0,027±0,003	0,023±0,001	0,026±0,002	0,025±0,002	0,023±0,002	0,024±0,001
60	0,026±0,002	0,027±0,001	0,026±0,001	0,025±0,002	0,025±0,003	0,024±0,002	0,023±0,002	0,024±0,001

12 saat süre ile aç bırakılmış ve *ad libitum* olarak beslenen tok sıçanlara tuzlu su (5 µl; syv) veya nesfatin-1 (100 ve 200 pmol; syv); yine *ad libitum* olarak beslenen tok sıçanlara, tuzlu su (1 ml/kg; iv) veya nesfatin-1 (80 µg/kg; iv) enjekte edildi. Enjeksiyondan önce ve sonra 60 dakika boyunca sıçanların EKG kaydı alınmaya devam edildi. Tabloda, EKG kayıtlarından ölçülen QRS kompleksi süresi değerleri 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* testi ile yapıldı.

**Tablo-4:** Merkezi ve periferik olarak uygulanan nesfatin-1'in aç ve tok sıçanlarda T dalgası süresi üzerine etkileri.

T Dalgası Süresi (saniye)								
Z A M A N	AÇ			TOK			TOK	
	Tuzlu su 5 µl; syv	Nesfatin-1 100 pmol; syv	Nesfatin-1 200 pmol; syv	Tuzlu su 5 µl; syv	Nesfatin-1 100 pmol; syv	Nesfatin-1 200 pmol; syv	Tuzlu su 1 ml/kg; iv	Nesfatin-1 80 µg/kg; iv
0	0,048±0,002	0,048±0,002	0,048±0,003	0,049±0,003	0,048±0,002	0,049±0,002	0,048±0,002	0,048 ±0,003
1	0,048±0,002	0,047±0,002	0,048±0,003	0,048±0,001	0,048±0,003	0,048±0,002	0,047±0,003	0,048±0,003
3	0,049±0,003	0,047±0,002	0,048±0,004	0,046±0,002	0,047±0,002	0,047±0,001	0,047±0,003	0,048±0,004
5	0,047±0,002	0,049±0,002	0,047±0,003	0,047±0,001	0,048±0,003	0,049±0,001	0,047±0,005	0,049±0,005
10	0,046±0,001	0,049±0,001*	0,049±0,001*	0,046±0,001	0,049±0,001*	0,051±0,001*	0,046±0,001	0,049±0,001*
20	0,047±0,001	0,051±0,001*	0,049±0,001*	0,046±0,001	0,050±0,001*	0,051±0,001*	0,046±0,001	0,050±0,001*
30	0,047±0,001	0,051±0,001*	0,049±0,001*	0,046±0,001	0,049±0,001*	0,050±0,001*	0,047±0,003	0,049±0,003
60	0,048±0,004	0,048±0,004	0,049±0,003	0,047±0,004	0,048±0,003	0,049±0,001	0,048±0,001	0,049±0,004

12 saat süre ile aç bırakılmış ve *ad libitum* olarak beslenen tok sıçanlara tuzlu su (5 µl; syv) veya nesfatin-1 (100 ve 200 pmol; syv); yine *ad libitum* olarak beslenen tok sıçanlara, tuzlu su (1 ml/kg; iv) veya nesfatin-1 (80 µg/kg; iv) enjekte edildi. Enjeksiyondan önce ve sonra 60 dakika boyunca sıçanların EKG kaydı alınmaya devam edildi. Tabloda, EKG kayıtlarından ölçülen T dalgası süresi değerleri 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* testi ile yapıldı. \*, (p<0,05). Nesfatin-1 grubunun tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

**Tablo-5:** Merkezi ve periferik olarak uygulanan nesfatin-1'in aç ve tok sıçanlarda Q-T aralığı süresi üzerine etkileri.

Q-T Aralığı Süresi (saniye)								
Z A M A N	AÇ			TOK			TOK	
	Tuzlu su 5 µl; syv	Nesfatin-1 100 pmol; syv	Nesfatin-1 200 pmol; syv	Tuzlu su 5 µl; syv	Nesfatin-1 100 pmol; syv	Nesfatin-1 200 pmol; syv	Tuzlu su 1 ml/kg; iv	Nesfatin-1 80 µg/kg; iv
0	0,066±0,002	0,066±0,002	0,065±0,003	0,067±0,004	0,067±0,002	0,067±0,001	0,065±0,002	0,065±0,001
1	0,065±0,002	0,064±0,003	0,065±0,002	0,066±0,002	0,066±0,004	0,067±0,001	0,064±0,005	0,064±0,004
3	0,065±0,004	0,065±0,002	0,066±0,004	0,067±0,002	0,067±0,005	0,067±0,002	0,063±0,005	0,065±0,005
5	0,066±0,001	0,066±0,001	0,069±0,001*	0,066±0,001	0,069±0,001*	0,069±0,001*	0,064±0,001	0,067±0,001*
10	0,064±0,001	0,067±0,001*	0,071±0,001*	0,065±0,001	0,069±0,001*	0,070±0,001*	0,065±0,001	0,069±0,001*
20	0,065±0,001	0,070±0,001*	0,072±0,001*	0,066±0,001	0,070±0,001*	0,072±0,001*	0,066±0,001	0,070±0,001*
30	0,064±0,001	0,069±0,001*	0,070±0,001*	0,065±0,001	0,065±0,001	0,070±0,01*	0,064±0,001	0,068±0,001*
60	0,062±0,001	0,070±0,001*	0,069±0,001*	0,065±0,003	0,065±0,004	0,063±0,003	0,064±0,001	0,065±0,003

12 saat süre ile aç bırakılmış ve *ad libitum* olarak beslenen tok sıçanlara tuzlu su (5 µl; syv) veya nesfatin-1 (100 ve 200 pmol; syv); yine *ad libitum* olarak beslenen tok sıçanlara, tuzlu su (1 ml/kg; iv) veya nesfatin-1 (80 µg/kg; iv) enjekte edildi. Enjeksiyondan önce ve sonra 60 dakika boyunca sıçanların EKG kaydı alınmaya devam edildi. Tabloda, EKG kayıtlarından ölçülen Q-T aralığı süresi değerleri 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* testi ile yapıldı. \*, ( $p<0,05$ ). Nesfatin-1 grubunun tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.



**Tablo-6:** Merkezi ve periferik olarak uygulanan nesfatin-1'in aç ve tok sıçanlarda R-R süresi üzerine etkileri.

R-R Süresi (saniye)								
Z A M A N	AÇ			TOK			TOK	
	Tuzlu su 5 µl; syv	Nesfatin-1 100 pmol; syv	Nesfatin-1 200 pmol; syv	Tuzlu su 5 µl; syv	Nesfatin-1 100 pmol; syv	Nesfatin-1 200 pmol; syv	Tuzlu su 1 ml/kg; iv	Nesfatin-1 80 µg/kg; iv
0	0,264±0,02	0,262±0,03	0,269±0,02	0,259±0,01	0,253±0,05	0,258±0,05	0,251±0,04	0,250±0,01
1	0,269±0,01	0,274±0,02*	0,271±0,02	0,255±0,01	0,261±0,02*	0,263±0,02*	0,260±0,03	0,259±0,02
3	0,254±0,01	0,274±0,01*	0,277±0,02*	0,252±0,02	0,265±0,04*	0,271±0,05*	0,263±0,02	0,265±0,01
5	0,242±0,01	0,271±0,02*	0,278±0,03*	0,240±0,05	0,267±0,04*	0,273±0,06*	0,260±0,01	0,265±0,01*
10	0,241±0,03	0,271±0,06*	0,278±0,04*	0,231±0,05	0,269±0,04*	0,276±0,05*	0,260±0,01	0,269±0,03*
20	0,243±0,02	0,269±0,06*	0,276±0,03*	0,242±0,05	0,269±0,09*	0,279±0,04*	0,261±0,01	0,269±0,03*
30	0,245±0,01	0,253±0,02*	0,271±0,04*	0,235±0,04	0,256±0,03*	0,281±0,06*	0,268±0,01	0,271±0,03
60	0,247±0,01	0,248±0,03	0,263±0,05*	0,239±0,04	0,247±0,04*	0,286±0,05*	0,268±0,01	0,265±0,03

12 saat süre ile aç bırakılmış ve *ad libitum* olarak beslenen tok sıçanlara tuzlu su (5 µl; syv) veya nesfatin-1 (100 ve 200 pmol; syv); yine *ad libitum* olarak beslenen tok sıçanlara, tuzlu su (1 ml/kg; iv) veya nesfatin-1 (80 µg/kg; iv) enjekte edildi. Enjeksiyondan önce ve sonra 60 dakika boyunca sıçanların EKG kaydı alınmaya devam edildi. Tabloda, EKG kayıtlarından ölçülen iki R arası süresi değerleri 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* testi ile yapıldı. \*, ( $p<0,05$ ). Nesfatin-1 grubunun tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmanın sonucunda merkezi olarak uygulanan nesfatin-1'in doza ve zamana bağlı olarak hem *ad libitum* beslenmiş tok sıçanlarda, hem de 12 saat aç bırakılmış sıçanlarda TV, SS ve DSH değerlerini arttırarak hiperventilasyon yanıtı oluşturduğu görülmüştür. Yine merkezi yol ile uygulanan nesfatin-1 hem aç hem de tok sıçanlarda doza ve zamana bağlı olarak EKG eğrisinde T dalgası süresi, Q-T aralığı süresi ve iki R arasındaki süreyi arttırdığı ve EKG verilerine göre kalp atım sayısını azaltarak bradikardik bir yanıt oluşturduğu görülmüştür. Tok sıçanlara nesfatin-1'in iv yol ile periferik olarak uygulanması merkezi uygulamasına benzer şekilde TV'yi arttırmaksızın SS ve DSH'i arttırarak hiperventilasyon yanıtının oluşmasına ve EKG verilerine göre yine T dalgası süresi, Q-T aralığı süresi ve iki R arasındaki süreyi arttırarak ve kalp atım sayısını azaltarak bradikardik yanıtın oluşmasına sebep olmuştur.

*Ad libitum* beslenmiş tok sıçanlarda ve 12 saat aç bırakılmış sıçanlarda syv'e enjekte edilen nesfatin-1, doza ve zamana bağlı olarak sıçanların solunum parametrelerinde hızlı ama kısa süreli olarak hiperventilasyon etkisi oluşturdu. Etki hem aç hem de tok hayvanlarda enjeksiyondan sonraki ilk dakikalarda başladı ve 20. dakikada en yüksek seviyesine ulaştı. Yine etki potansiyeli bakımından nesfatin-1'in merkezi olarak tok sıçanlara uygulanması aç sıçanlara göre daha etkili bir yanıt oluşturduğu gözlemlendi. Nesfatin-1'in iv yol ile uygulanması da merkezi uygulamasına benzer şekilde hızlı ama kısa süreli hiperventilatif bir etki oluşturdu. İv yolla uygulanan nesfatin-1 de maksimum etkiliğin 20. dakikada gözlemlendiği hayvanların TV'sinde bir değişiklik oluşturmaksızın merkezi uygulamaya eş değer olarak SS ve DSH'de artışla seyreden bir yanıt oluşturdu. Oh-I ve ark. (2006) tarafından yapılan ilk raporda nesfatin-1'in ve öncül maddesi olan NUCB2'nin anoreksinerjik etkisi olduğu bildirilmiştir. Yine Oh-I ve ark. (2006) aç bırakılmış sıçanlarda hipotalamusta NUCB2 mRNA ifadesinin azaldığını rapor etmişlerdir. Diğer taraftan yine aç bırakılmış sıçanların beslendikten hemen sonra hipotalamustaki nesfatinerjik nöronların aktive olduğu da gösterilmiştir (Kohno ve ark., 2008). Yine yapılan bir

çalışmaya göre gastrik mukoza beyin dokusuna göre 10 kat daha fazla NUCB2 mRNA ekspresyonuna sahip olduğu ve aç bırakılmanın gastrik mukoza NUCB2 mRNA'sının azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Stengel ve ark., 2009a). Bu raporlar açık bir şekilde açlığın hem merkezi hem de periferik dokularda nesfatin-1 üretimini azalttığını göstermektedir ve aynı zamanda *ad libitum* beslenmiş tok hayvanlarda daha güçlü bir etkinin gözlenmesini doğrular niteliktedir. Çünkü toklukla oluşan hem merkezi hem de periferdeki endojen nesfatin-1 seviyesindeki artışa dışarıdan merkezi veya periferik olarak uygulanan nesfatin-1 zaten endojen nesfatin-1 ile aktive edilmiş sistemlerin daha da güçlü aktive olmasına sebep olmuş olabilir. Yine bir tokluk hormonu olan nesfatin-1'in toklukla birlikte oluşan sindirim olayını hızlandırdığı ve gastrik boşalmayı arttırdığı bilinmektedir (Watanabe ve ark., 2015). Nesfatin-1 tarafından arttırılan sindirim aktivitesi gastrointestinal hücrelerde daha fazla O<sub>2</sub> tüketimi ihtiyacının dolayısıyla solunum sisteminde aktive olmasını gerektirebilir. Bu sebeple belki de artan O<sub>2</sub> ihtiyacını karşılamak için hem merkezi hem de periferik olarak uygulanan nesfatin-1 sonrasında hiperventilatif etki gözlenmiş olabilir. Yine nesfatin-1'in kan basıncını arttırıcı bir etkiye sahip olduğunun gösterilmesi de bu düşüncüyü doğrular niteliktedir. Gerçekten de syv'ye enjekte edilen nesfatin-1'in hem normotansif (Aydın ve ark., 2018; Tanida ve Mori 2011; Yılmaz ve ark., 2015; Yosten ve Samson, 2009; Yosten ve Samson, 2010 ve Yosten ve Samson 2014) hem de hipotansif (Yılmaz ve ark., 2015) hayvanlarda kan basıncını arttırdığı gösterilmiştir. Buna ek olarak kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir bölge olan NTS'ye nesfatin-1'in mikroenjekte edilmesi de hayvanların kan basıncında artışa sebep olduğu gösterilmiştir (Mimee ve ark., 2012). Bu raporlar nesfatin-1'in kardiyovasküler kontrolde rol aldığını açıkça göstermektedir. Bununla birlikte kardiyovasküler ve solunum sisteminin merkezi sinir sisteminde aynı merkezler tarafından kontrol ediliyor olması (NTS'nin baro kemoreseptör sinyallerini alan ilk beyin bölgesi olması gibi) ve nesfatin-1'in kardiyovasküler kontrolde aracılığı olduğunun gösterilmesi, solunum düzenlenmesinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir ki çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular bu düşüncüyü doğrular niteliktedir. Merkezi olarak uygulanan nesfatin-1'in etkisini direkt olarak solunum kontrol merkezleri üzerine etki ederek oluşturduğu düşünülmektedir. Çünkü çalışmada uygulanan en yüksek doz bile periferik olarak uygulanan dozdan çok daha

az olmakla birlikte periferik uygulanan dozdan daha etkin bir hipertansif yanıt oluşturmaktadır. Bununla birlikte nesfatin-1'in kan beyin bariyerini çift taraflı olarak geçtiği bilinmektedir (Pan ve ark., 2007). Bu sebep ile periferik olarak uygulanan nesfatin-1'in etkisinin direkt olarak periferik sistemleri etkileyerek mi gerçekleştirdiği yoksa kan beyin bariyerini geçerek solunum merkezlerini aktive ederek mi gerçekleştirdiği bilinmemektedir. Bu soruyu cevaplayabilmek için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Solunumun kontrolü, organizmadaki oksijen ve karbondioksit seviyelerinin organizmanın ihtiyacına göre sinirsel olarak düzenlenmesidir. Bu nedenle hayati bir öneme sahip olan solunum sisteminin düzenlenmesi de diğer sistemlerde olduğu gibi merkezi sinir sistemi içerisinde belirli merkezler tarafından gerçekleştirilmektedir. Solunumun kontrolü, merkezi sinir sistemindeki bu kontrol merkezleri ile periferdeki kemoreseptörlerin koordineli bir şekilde çalışmaları ile sağlanır. Merkezi sinir sistemindeki solunum kontrolü ile ilişkili merkezlerde şimdiye kadar tanımlanmış ve tanımlanamamış birçok nörotransmitter ve/veya nöromodülatör madde ayrı ayrı ve birbirleri ile etkileşim içerisinde solunumun kontrolünü sağlamaya aracılık etmektedir (Bonham, 1995 ve Şahin, 2004). Şimdiye kadar solunumun düzenlenmesinde kolinerjik sistemin (Topuz ve ark., 2014), araşidonik asit yolağının (Erkan ve ark., 2016 ve Erkan ve ark., 2017), adenozin, dopamin, GABA ve glutamatın (Karaturan, 2001; Karaturan, 2003; Şahin ve Terzioğlu, 1985 ve Vizek ve ark., 1987) etkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Şimdiye kadar nesfatin-1'in ne periferik ne de merkezi olarak solunumun düzenlenmesinde etkili olduğunu gösteren bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Bu çalışma ile literatürde ilk kez hem periferik hem de merkezi olarak nesfatin-1'in solunum kontrolünde etkili olabileceği de gösterilmiştir.

EKG, kalbin çalışması esnasında oluşan aksiyon potansiyellerinin yazdırılması olarak tanımlanır. Fizyolojik koşullarda sinoatriyel düğümde oluşan aksiyon potansiyelleri önce atriumlar sonra ventriküller boyunca yayılarak önce atriumların sistolü ve diyastolü sonra ise ventriküllerin sistolü ve diyastolü gerçekleşerek kalbin bir ritim içinde kanı pompalayabilme görevi sağlanmış olur. Bu sebep ile EKG, kalbin ritmik atışı ve miyokart dokusunda aksiyon potansiyelinin yayılışı hakkında

bilgiler verebileceğinden; EKG ritim ve miyokart bozuklukları tanısında ve yine koroner damar rahatsızlıklarında ve kalp hipertrofilerinin tanısında önemli katkılar sağlayabilir (Costant, 2003 ve Çobanoğlu, 1979). Çalışmada ayrıca hem *ad libitum* beslenilmiş tok sıçanlarda syv veya iv olarak enjekte edilmiş nesfatin-1'in, hem de 12 saat aç bırakılmış sıçanlarda syv olarak enjekte edilmiş nesfatin-1'in, EKG üzerine etkileri araştırılmıştır. Hem aç hem de tok sıçanlarda merkezi veya periferik olarak uygulanan nesfatin-1 genel olarak EKG dalgalarında önemli bir değişikliğe sebep olmaksızın, T dalgası süresi, Q-T aralığı süresi ve iki R dalgası arasındaki sürede artışa sebep olmuş aynı zamanda EKG üzerinden hesap edilen kalp atım sayısında azalma meydana getirmiştir. Nesfatin-1'in P dalgası ve QRS kompleksi süresi üzerinde her hangi bir değişikliğe neden olmamış olması, nesfatin-1'in atriumların ve ventriküllerin sistolü üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Bununla birlikte kalbin ventrikülüslerinin diyastolü esnasında EKG'de çizilen T dalgasının ve Q-T aralığının süresinin uzaması ise her iki yol ile de uygulanan nesfatin-1'in kalpte ventriküler depolarizasyonu geciktirebildiğini düşündürmektedir. Çalışmada bu bulgularla uyumlu olarak yine her iki yol ile uygulanan nesfatin-1'in sıçanların kalp atım sayısında önemli bir azalmaya sebep olduğu bulgusu da elde edilmiştir. Daha önceki çalışmalarda merkezi olarak uygulanan nesfatin-1'in sıçanlarda bradikardik bir yanıt oluşturduğu rapor edilmiştir (Aydın ve ark., 2018; Brailoiu ve ark., 2013; Tanida ve Mori 2011; Yılmaz ve ark., 2015; Yosten ve Samson, 2009; Yosten ve Samson, 2010 ve Yosten ve Samson, 2014). Bu raporların sonuçları ve çalışmamızda elde ettiğimiz hem EKG'deki T dalgası, Q-T aralığı ve iki R dalgası arası sürenin uzaması ve yine sıçanlarda bradikardik bir yanıtın oluşması sonuçları birbiri ile uyumlu olup bulduğumuz verileri bu raporların sonuçları desteklemektedir. Literatür verilerine göre nesfatin-1'in güçlü bir kan basıncı artışına neden olmadığı gözlenmektedir (Aydın ve ark., 2018; Brailoiu ve ark., 2013; Tanida ve Mori 2011; Yılmaz ve ark., 2015; Yosten ve Samson, 2009; Yosten ve Samson, 2010 ve Yosten ve Samson, 2014). Elde ettiğimiz verilere göre hem merkezi hem de periferik nesfatin-1 uygulaması sonrası gözlemlenen bradikardi her ne kadar bu çalışmada kan basıncı etkisini araştırmasak da diğer çalışmalarda (Aydın ve ark., 2018; Brailoiu ve ark., 2013; Tanida ve Mori 2011; Yılmaz ve ark., 2015; Yosten ve Samson, 2009; Yosten ve Samson, 2010 ve

Yosten ve Samson, 2014) rapor edilen ilk dakikalar içerisinde başlayan ve dakikalar içerisinde artış ile devam eden nesfatin-1 sonrası oluşan kan basıncındaki artışa karşı oluşan barorefleks yanıt olarak düşünülebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar nesfatin-1' in sempatoadrenerjik sistemi aktive ettiği gibi (Tanida ve Mori 2011; Yılmaz ve ark., 2015 ve Yosten ve Samson 2009), parasempatik sistemi de aktive ettiğini göstermektedir (Brailoiu ve ark., 2013). Nesfatin-1' in parasempatik sistemi de aktive edebileceği göz önüne alındığında, hem merkezi hem de periferik nesfatin-1 enjeksiyonu sonrası gözlemlenen bradikardik yanıtların barorefleks yanıt olarak düşünülmesinin yanısıra parasempatik sistem aktivasyonu sonucu da oluştuğu düşünülebilir.

Sonuç olarak, bulgular merkezi olarak uygulanan nesfatin-1'in hem aç hem de tok sıçanların TV, SS ve DSH' nı arttırarak, periferik olarak uygulanan nesfatin-1'in ise tok sıçanların SS ve DSH'ını arttırarak hiperventilasyon yanıtı oluşturduğunu göstermektedir. Bununla birlikte hem aç hem de tok sıçanlara merkezi veya periferik olarak uygulanan nesfatin-1'in sıçanların EKG dalgasında T dalgası, Q-T aralığı ve iki R dalgası arası sürenin uzamasına sebep olarak kalp atım sayısında bradikardik bir yanıtın oluşmasına sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Yine çalışmanın sonuçlarına göre bir tokluk hormonu olan ve tokluk esnasında hem salınım bölgelerinde hem de plazmada seviyesi artan nesfatin-1'in tok hayvanlara uygulanmasının daha etkili sonuçlar oluşturduğu görülmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

Algül S, Erkeç ÖE, Kara M et al (2017) Examining Nesfatin-1 and ghrelin hormone in severity of depression. Van Tıp Dergisi 24: 141-145.

Altunkaynak BZ, Özbek E (2006) Obezite: Nedenleri ve tedavi seçenekleri. Van Tıp Dergisi 13: 138-142.

Angelone T, Filice E, Pasqua T et al (2013) Nesfatin-1 as a novel cardiac peptide: identification, functional characterization, and protection against ischemia/reperfusion injury. Cellular and Molecular Life Sciences 70: 495–509.

Anwar GM, Yamamah G, İbrahim A et al (2014) Nesfatin-1 in childhood and adolescent obesity and its association with food intake, body composition and insulin resistance. Regulatory Peptides 188: 21-24.

Averill DB, Diz DI (2000) Peptides and baroreflex control of sympathetic outflow: Pathways and mechanisms of the medulla oblongata. Brain Research Bulletin 51: 119-128.

Ayada C, Toru Ü, Korkut Y (2015) Nesfatin-1 and its effects on different systems. Hippokratia 19: 4-10.

Aydın S (2013) Multi-functional peptide hormone NUCB2/nesfatin-1. Curr Ecz Des 39: 6986-6892.

Aydın S, Dağ E, Özkan Y et al (2011) Time-dependent changes in the serum levels of prolactin, nesfatin-1 and ghrelin as a marker of epileptic attacks young male patients. Peptides 32: 1276-1280.

Aydın B, Güvenç G, Altınbaş B et al (2018) Modulation of nesfatin-1-induced cardiovascular effects by the central cholinergic system. Neuropeptides 18: 30038-30036.

Badır A, Türkmen E (2002) Elektrokardiyografi: EKG Analizi Aritmilerin Tanı ve Tedavisi. Özlem Grafik Matbaacılık, İstanbul, s: 82-100.

Başoğlu A (1992) Veteriner Kardiyoloji. Çağrı Basım Yayın, Konya, s: 346.

Bonham AC (1995) Neurotransmitters in the CNS control of breathing. Respiratory Physiology 101: 219-230.

Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E et al (2007) Nesfatin-1: Distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain. Endocrinology 148: 5088-5094.

Brailoiu GC, Deliu E, Tica AA (2013) Nesfatin-1 activates cardiac vagal neurons of nucleus ambiguus and elicits bradycardia in conscious rats. *Journal of Neurochemistry* 126: 739–748.

Chaki S, Okubo T (2007) Melanocortin-4 receptor antagonists for the treatment of depression and anxiety disorders. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 7: 1145-1151.

Costant J (2003) *Pratik Elektrokardiyografi*. Öncü Basımevi, Ankara, s: 54.

Cowley MA, Grove KL (2006) To be or NUCB2, is nesfatin the answer? *Cell Metabolism* Dec. 4: 421-422.

Cragg PA (1999) *Respiration*. Editörs: Bray JJ. Cragg PA, Macknight ADC, Mills RG. Lecture notes on human physiology. Fourth edition, New Zeland, Cambridge, 16: 399-467.

Çobanoğlu N (1979) *Klinik Elektrokardiyografi*. Ayyıldız Matbaası, Ankara, s:314.

Çömlekçi N (2011) Kilonun yaşam kalitesi üzerine etkisi ölçeği (ıwqol-lite) Türkçe versiyonunun psikometrik değerlendirilmesi. Yüksek lisans tezi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları hemşireliği Anabilim Dalı, İstanbul, s: 88.

Dampney RA, Coleman MJ, Fontes MA et al (2002) Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 29: 261-268.

Dampney RA, Polson JW, Potts PD et al (2003) Functional organization of brain pathways subserving the baroreceptor reflex: Studies in conscious animals using immediate early gene expression. *Cellular and Molecular Neurobiology* 23: 597-616.

Dampney RA, Horuchi J, Killenger S et al (2005) Long-term regulation of arterial blood pressure by hypothalamic nuclei: Some critical questions. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 32: 419-25.

Dubin D (2003) *Hızlı EKG Yorumu*. 6. baskı, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, s:34-297.

Erkan LG, Guvenc G, Altinbas B et al (2016) The effects of centrally injected arachidonic acid on respiratory system: Involvement of cyclooxygenase to thromboxane signaling pathway. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 225: 1–7.

Erkan LG, Guvenc G, Altinbas B et al (2017) The acute cardiorespiratory effects of centrally injected arachidonic acid; the mediation of prostaglandin E, D and F<sub>2α</sub>. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 242: 117-124.

Foo KS, Brauner H, Ostenson CG et al (2010) Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: Distribution and relationship to glycaemic state. *Journal of Endocrinology* 204: 255-263.



Ganong WF (2002) Pulmonary function In: Review of Medical Physiology. Nineteenth edition, United States of America A Simon & Schust, 34: 617-634.

Gao X, Zhang K, Song M et al (2016) Role of nesfatin-1 in the reproductive axis of male rat. Scientific Reports 6: 32877.

Garcia-Galiano D, Navarro VM, Roa J et al (2010a) The anorexigenic neuropeptide, Nesfatin-1, is indispensable for normal puberty onset in the female rat. The Journal of Neuroscience 30: 7783-7792.

Garcia-Galiano D, Navarro VM, Gaytan F et al (2010b) Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation. Journal of Molecular Endocrinology 45: 281-290.

Goebel M, Stengel A, Lambrecht NWG et al (2009a) Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. Neuroscience Letters 452: 241-246.

Goebel M, Stengel A, Wang L et al (2009b) Restraint stress activates nesfatin-1 immunoreactive brain nuclei in rats. Brain Research 1300: 114-124.

Goebel M, Stengel A, Wang L et al (2011) Central nesfatin-1 reduces the nocturnal food intake in mice by reducing meal size and increasing inter-meal intervals. Peptides 32: 36-43.

Goebel-Stengel M, Wang L (2013) Central and peripheral expression and distribution of NUCB2/nesfatin-1. Current Pharmaceutical Design 19: 6935-6940.

Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S (2009) Pancreatic beta cells colocalize insulin and nesfatin immunoreactivity in rodents. Biochemical and Biophysical Research Communications 381: 643-648.

Gonzalez R, Perry RL, Gao X et al (2011a) Nutrient responsive nesfatin-1 regulates energy balance and induces glucose-stimulated insulin secretion in rats. Endocrinology 152: 3628-3637.

Gonzalez R, Reingold BK, Gao X et al (2011b) Nesfatin-1 exerts a direct, glucose-dependent insulinotropic action on mouse islet beta- and MIN6 cells. Journal of Endocrinology 208: R9-R16.

Gotoh K, Masaki T, Chiba S et al (2013) Nesfatin-1, corticotropin-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and neuronal histamine interact in the hypothalamus to regulate feeding behavior. Journal of Neurochemistry 124: 90-99.

Guyton AC, Hall JE (2007a) Textbook of Medical Physiology (Tıbbi fizyoloji). Çeviren: ÇAVUŞOĞLU H, YEĞEN BŞ, 11. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s: 123-156.

Guyton AC, Hall JE (2007b) Textbook of Medical Physiology (Tıbbi fizyoloji). Çeviren: ÇAVUŞOĞLU H, YEĞEN BŞ, 11. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s: 506-548.

Haji A, Takeda R, Okazaki M (2000) Neuropharmacology of control of respiratory rhythm and pattern in mature mammals. *Pharmacology and Therapeutic* 86: 277-304.

Juge-Aubry CE, Somme E, Giusti V et al (2003) Adipose tissue is a major source of interleukin-1 receptor antagonist: Upregulation in obesity and inflammation. *Diabetes* 52: 1104-1110.

Karaturan YN (2001) Akut başlangıçlı, uzun süreli orta dereceli hipokside oluşan solunumsal depresyon ve olası nedenleri. *Solunum* 3: 130-135.

Karaturan YN (2003) Anestezi verilmiş tavşanlara intraserebroventriküler GABA verilmesinin hipoksik solunum cevabına etkisi. *Solunum* 5: 73-80.

Kerbel B, Unniappan S (2012) Nesfatin-1 suppresses energy intake, co-localises ghrelin in the brain and gut, and alters ghrelin, cholecystokinin and orexin mRNA expression in goldfish. *Journal of Neuroendocrinology* 24: 366-377.

Kohno D, Nakata M, Maejima Y et al (2008) Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology* 149: 6986-6992.

Konczol K, Bodnar I, Zelena D et al (2010) Nesfatin-1/NUCB2 may participate in the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats. *Neurochemistry International* 57: 189-197.

Konczol K, Pinter O, Ferenczi S et al (2012) Nesfatin-1 exerts long-term effect on food intake and body temperature. *International Journal Obesity (Lond)* 36: 1514-1521.

Kranz GS, Kasper S, Lanzenberger R (2010) Reward and the serotonergic system. *Neuroscience* 166: 1023-1035.

Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S et al (2009) Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metabolism* 10: 355-365.

Martini FH (2001) *The Respiratory System*. In: Editör: Martini FH, *Fundamentals of Anatomy and Physiology*. Fifth edition, New Jersey, Prentice, Hall 23: 797-844.

Mohan H, Gasner M, Ramesh N et al (2016) Ghrelin, ghrelin- O-acyl transferase, nucleobindin-2/nesfatin-1 and prohormone convertases in the pancreatic islets of Sprague Dawley rats during development. *Journal of Molecular Histology* 47: 325-336.

Mortazavi S, Gonzalez R, Ceddia R et al (2015) Long-term infusion of nesfatin-1 causes a sustained regulation of whole-body energy homeostasis of male Fischer 344 rats. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 3: 22.

- Mimee A, Smith PM, Ferguson AV (2012) Nesfatin-1 influences the excitability of neurons in the nucleus of the solitary tract and regulates cardiovascular function. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 302: R1297–R1304.
- Navarro VM, Kaiser UB (2013) Metabolic influences on neuroendocrine regulation of reproduction. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 20: 335-341.
- Noyan A (2005) Yaşamda Ve Hekimlikte Fizyoloji. 17. baskı Meteksan Anonim Şti., Ankara, s: 491-800.
- Oh-I S, Shimizu H, Satoh T et al (2006) Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 443: 709-712.
- Osaki A, Shimizu H (2014) Peripheral administration of nesfatin-1 increases blood pressure in mice. *Hypertension Research* 37: 185-186.
- Olufsen M, Tran H, Ottesen J (2004) Modeling cerebral blood flow control during posture change from sitting to standing. *Cardiovascular Engineering* 4: 47-58.
- Pan W, Hsueh H, Kastin AJ (2007) Nesfatin-1 crosses the blood-brain barrier without saturation. *Peptides* 28: 2223-2228.
- Patterson M, Wynne K, Patel S et al (2011) Nesfatin stimulates the hypothalamic–pituitary–gonadal axis in male rats. *Endocrine Abstracts* 25: 279.
- Paxinos G, Watson C (2005) The rat brain in stereotaxic coordinates. Editor: Paxinos G, Watson C. Fifth Edition, Amsterdam: Elsevier, s: 290.
- Powell FL (2004) Control of breathing. Editörler: Berne RM, Koeppen BM, Stanton BA, *Physiology*. Fifth edition, United States of America, Mosby, 22: 289-303.
- Price TO, Samson WK, Niehoff ML (2007) Permeability of the blood-brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. *Peptides* Dec. 28: 2372-2381.
- Richard D, Baraboi D (2004) Circuitries involved in the control of energy homeostasis and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Treatments Endocrinology* 3: 269-277.
- Riva M, Nitert MD, Voss U et al (2011) Nesfatin-1 stimulates glucagon and insulin secretion and beta cell NUCB2 is reduced in human type 2 diabetic subjects. *Cell and Tissue Research* 346: 393-405.
- Rotzinger S, Lovejoy DA, Tan LA (2010) Behavioral effects of neuropeptides in rodent models of depression and anxiety. *Peptides* 31: 736-756.
- Shao XM, Feldman JL (2009) Central cholinergic regulation of respiration: Nicotinic receptors. *Acta Pharmacologica Sinica* 30: 761-770.

- Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K et al (2009a) Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology* 150: 662–671.
- Shimizu H, Oh-I S, Okada S et al (2009b) Nesfatin-1: An overview and future clinical application. *Endocrine Journal* 56: 537-543.
- Singewald N, Philippu A (1996) Involvement of biogenic amines and amino acids in the central regulation of cardiovascular homeostasis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 17: 356-363.
- Stengel A, Goebel M, Yakubov I et al (2009a) Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology* 150: 232-238.
- Stengel A, Goebel M, Wang L (2009b) Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: Differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology* 150: 4911-4919.
- Stengel A, Goebel-Stengel M, Wang L et al (2012) Nesfatin-1 (30-59) but not the N- and C terminal fragments, nesfatin-1 (1-29) and nesfatin-1 (60-82) injected intracerebroventricularly decreases dark phase food intake by increasing inter-meal intervals in mice. *Peptides* 35: 143-48.
- Stengel A, Mori M, Tache Y (2013) The role of nesfatin-1 in the regulation of food intake and body weight: recent developments and future endeavors. *Obesity Reviews* 14: 859-870.
- Stengel A, Tache Y (2010) Nesfatin-1 role as possible new potent regulator of food intake. *Regulatory Peptides* 163: 18-23.
- Stornetta RL, Spirovski D, Moreira TS et al (2009) Galanin is a selective marker of the retrotrapezoid nucleus in rats. *Journal of Comparative Neurology* 512: 373-383.
- Şahin G, Terzioğlu M (1985) The influence of chronic hypoxia on erythrocytic 2,3 diphosphoglycerate and the sensitivity of peripheral chemoreceptors of rabbits. *Cerrahpaşa Medical Faculty Review* 4: 46-56.
- Şahin G (2004) Solunumun kontrolü. *Solunum* 6: 245-254.
- Tanida M, Mori M (2011) Nesfatin-1 stimulates renal sympathetic nerve activity in rats. *Neuroreport* 22: 309-312.
- Topuz BB, Altınbaş B, Yılmaz MS et al (2014) The effect of centrally injected CDP-choline on the respiratory system; Involvement of phospholipase to thromboxane signaling pathway. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 195: 50-58,
- Ünal K, Yüksel RN, Turhan T et al (2018) The association of serum nesfatin-1 and ghrelin levels with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 261: 45-49.

Vizek M, Pickeet CK, Weil JV (1987) Biphasic ventilatory response of adult cats to sustained hypoxia has central origin. *Journal of Applied Physiology* 63: 1658-1664.

Yamada M, Horiguchi K, Umezawa R et al (2010) Troglitazone, a ligand of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , stabilizes NUCB2 (Nesfatin) mRNA by activating the ERK1/2 pathway: Isolation and characterization of the human NUCB2 gene. *Endocrinology* 151: 2494-2503.

Yamawaki H, Takahashi M, Mukohda M et al (2012) A novel adipocytokine, nesfatin-1 modulates peripheral arterial contractility and blood pressure in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 418: 676-681.

Yang M, Zhang Z, Wang C et al (2012) Nesfatin-1 action in the brain increases insulin sensitivity through Akt/AMPK/TORC2 pathway in diet-induced insulin resistance. *Diabetes* 61: 1959-1968.

Yılmaz C (2002) Oral antidiabetiklerin gelişimi ve günümüzdeki yeri. *Aktüel Tıp Diyabet Forumu* 7: 6-15.

Yılmaz MS, Altınbaş B, Güvenç G et al (2015) The role of centrally injected nesfatin-1 on cardiovascular regulation in normotensive and hypotensive rats. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 193: 63-68.

Yosten GL, Redlinger L, Samson WK (2012) Evidence for a role of endogenous nesfatin-1 in the control of water drinking. *Journal of Neuroendocrinology* 24: 1078-1084.

Yosten GL, Samson WK (2009) Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 297: R330-R336.

Yosten GL, Samson WK (2010) The anorexigenic and hypertensive effects of nesfatin-1 are reversed by pretreatment with an oxytocin receptor antagonist. *American Journal Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 298: R1642-R1647.

Yosten GL, Samson WK (2014) Neural circuitry underlying the central hypertensive action of nesfatin-1: Melanocortins, corticotropin-releasing hormone, and oxytocin. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 306: 722-727.

Zanutto BS, Valentinuzzi ME, Segura ET (2010) Neural set point for the control of arterial pressure: Role of the nucleus tractus solitarius. *BioMedical Engineering Online* 9: 4.

Zhang AQ, Li XL, Jiang CY et al (2010) Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. *World Journal of Gastroenterology* 16: 173-541.

Watanabe A1, Mochiki E, Kimura A et al (2015) Nesfatin-1 suppresses gastric contractions and inhibits interdigestive migrating contractions in conscious dogs. *Digestive Diseases and Sciences* 60: 1595-1602.

William F (2007) Colmers less fat with nesfatin-1. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 18: 131-132.

Williams LM (2012) Hypothalamic dysfunction in obesity. *Proceedings of the Nutrition Society* 6: 1-13.

Xia ZF, Fritze DM, Li JY et al (2012) Nesfatin-1 inhibits gastric acid secretion via a central vagal mechanism in rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 303: G570-G577.



## 7. SİMGELER ve KISALTMALAR

$\mu\text{l}$	:	Mikrolitre
$\text{CO}_2$	:	Karbondioksit
$\text{O}_2$	:	Oksijen
aa	:	Aminoasit
ARC	:	Arkuat
DRG	:	Dorsal respiratuar grup
DSH	:	Dakika Solunum Hacmi
EW	:	Edinger Westphol Nükleus
EKG	:	Elektrokardiyografi
FSH	:	Folikül uyarıcı hormonun
GnRH	:	Gonodotropin salgılatıcı hormon
IML	:	Nükleus intermediolateral spinal kolon
im	:	İntramuskular
ip	:	İntraperitoneol
iv	:	İntravenöz
kDa	:	Kilodalton
kg	:	Kilogram
LH	:	Lüteinleştirici hormon
mg	:	Miligram

ml	:	Mililitre
nmol	:	Nanomol
mRNA	:	Haberci ribonükleik asit
NTS	:	Nükleus traktus solitarus
NUCB2	:	Nükleobindin 2
NP-Y	:	Nöropeptit-Y
PM	:	Pnömotaksik merkez
pmol	:	Pikomol
PVN	:	Paraventriküler nükleus
Sc	:	Subkutan
SON	:	Supraoptik nükleus
SS	:	Solunum Sayısı
Syv	:	Serebral yan ventrikül
TV	:	Tidal Volüm
VRG	:	Ventral respiratuar grup
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü



## 8. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde tez konumun seçiminden son aşamasına kadar her konuda yardımcı olan bilgi ve yardımlarından yararlandığım, çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Murat YALÇIN'a, tez çalışmamda her zaman yardımcı olan doktora öğrencisi Gökçen GÜVENÇ'e, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, yüksek lisans öğrencisi Ayşenur BAŞ'a, deney çalışmamda ve tez yazım aşamasında bana her zaman yardımcı olan ablam ve aynı zamanda meslektaşım Gıda Yüksek Mühendisi Sevgi ÇİFTÇİ'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatımın her anında olduğu gibi yüksek lisans eğitimimde de hem maddi hem manevi desteklerini asla esirgemeyen canım annem ve babam Necla-Turan ÇİFTÇİ'ye, ablam Esmâ ÇİFTÇİ'ye ve kardeşim Muhammed Mesut ÇİFTÇİ'ye teşekkür ederim.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

23.08.1992 tarihinde Bursa'da doğdum. İlkokulu ve ortaokulu Şehit Polis Bülent Arslan İlköğretim Okulunda okudum. Lise eğitimimi Emirsultan Anadolu Lisesi'nde 2010 yılında tamamladım. Aynı yıl Adnan Menderes Üniversitesi Gıda Teknolojisi bölümünü kazandım ve 2012 yılında mezun oldum. 2013 yılında Dikey Geçiş Sınavını kazanarak Bayburt Üniversitesi Gıda Mühendisliği bölümüne başladım ve 2015 yılında başarı onur belgesi ile mezun oldum. Lisans eğitimimin ardından 2016 yılında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladım ve 2018 yılında yüksek lisans eğitimimi tamamladım.



## ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

### TEZ ÇOĞALTMA VE ELEKTRONİK YAYIMLAMA İZİN FORMU

Yazar Adı Soyadı	Kübra ÇİFTÇİ
Tez Adı	Sıçanlarda Nesfatin-1' in Solunum parametreleri ve Elektrokardiyografi Üzerine Etkilerinin Araştırılması
Enstitü	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Fizyoloji Anabilim Dalı
Bilim Dalı	Fizyoloji
Tez Türü	Yüksek Lisans
Tez Danışman(lar)ı	Prof. Dr. Murat Yalçın
Çoğaltma (Fotokopi Çekim) İzni	<input type="checkbox"/> Tezimden fotokopi çekilmesine izin veriyorum <input type="checkbox"/> Tezimin sadece içindekiler, özet, kaynakça ve içeriğinin % 10 bölümünün fotokopi çekilmesine izin veriyorum <input type="checkbox"/> Tezimden fotokopi çekilmesine izin vermiyorum
Yayımlama İzni	<input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasına izin veriyorum <input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasının ertelenmesini istiyorum 1 yıl <input type="checkbox"/> 2 yıl <input type="checkbox"/> 3 yıl <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasına izin vermiyorum

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

24/07/2018