



**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (VETERİNER) ANABİLİM DALI
VFZ-YL-2015-0002**

NORMAL VE OBEZ FARELERDE PLAZMA APELİN, İNSULİN VE ADİPONEKTİN SEVİYELERİ

LOKMAN TARİN

Yüksek Lisans Tezi

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Muharrem BALKAYA**

AYDIN-2015

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (VETERİNER) ANABİLİM DALI
VFZ-YL-2015-0002**

**NORMAL VE OBEZ FARELERDE PLAZMA APELİN,
İNSULİN VE ADİPONEKTİN SEVİYELERİ**

LOKMAN TARİN

Yüksek Lisans Tezi

DANIŞMAN

Prof. Dr. Muharrem BALKAYA

Yrd. Doç. Dr. Aykut Göktürk ÜNER

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından VTF-12006 no.lu araştırma proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2015



ÖNSÖZ

Yağ doku, bazı türlerde doğumdan hemen sonra termogeneziste aktif bir görev alsa da, geçen yüzyılın sonuna değin, vücuttaki fazla enerjiyi depo eden pasif bir doku olarak bilinmekteydi. Yağ dokudan, 1994'te Leptin hormonu üretildiği keşfedilmesi, zamanla fizyolojik ve fizyopatolojik süreçlerde leptinin önemli görevler üstlendiğinin tespit edilmesi, yağ dokudan salgılanan yirmiyi aşkın bileşiğin bulunmasının önünü açmıştır. Genel olarak adipokin olarak adlandırılan bu bileşiklerin birbirleri ile olası ilişkileri araştırılmaktadır. Günümüzde yağ dokudan köken alan hormon ya da bileşiklerin önemli görevleri olduğu ortaya konmuştur. Bu gün yağ doku, enerji depolamanın ötesinde, salgıladığı pek çok adipokin ile önemli bir metabolik ve endokrin organ olarak, organlar sistemindeki yerini almıştır.

Metabolik süreçlere karışan adipokinlerin çok olması, birbirleri ile olası ilişkilerinin mekanistik verilere dayandırarak çözümlenmesini zorlaştırmaktadır. Bu karmaşık süreci çözümlmek, beraberinde getirdiği hastalıkların tedavileri için önemli ilerlemeler sağlayacaktır. Bu çalışmada bu büyük sürecin bir parçası olmak ve sonraki çalışmalar için yeni bilgiler sunmak amaçlanmış ve söz konusu karmaşık mekanizmanın bir kısmının açıklanması ve diğer çalışmalar için yeni bilgiler elde edilmesi hedeflenmiştir.

Bu çalışmada özenle ve içten destekleriyle yanımda olan Prof. Dr. Muharrem BALKAYA ve Yrd. Doç. Dr. Aykut Göktürk ÜNER'e , nazik yardımlarından dolayı ADÜ, Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı Yrd. Doç. Dr. Murat BOYACIOĞLU'na, Araş. Gör. Hande Sultan YALINKILIÇ'a, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Araş. Gör. Ömer SEVİM'e ve Bilim Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi sorumlusu Biyolog Necati GÜNAY'a, MIT Amanda C. CHİLAKA teşekkürlerimizi sunarız. Sevgili eşim Akife'ye ve kızımız Eylül Deren'e anlayış ve desteklerinden ötürü çok teşekkür ederim. Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından VTF-12006 no.lu araştırma proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	vi
RESİMLER	vii
TABLolar	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Apelin Hormonu: Yapısı, Fonksiyonu ve İnsülin Hormonu Üzerine Etkisi	3
2.2. Adiponektin Hormonu: Yapısı ve Fonksiyonu	6
2.3. İnsülin Hormonu: Yapısı ve Fonksiyonu	6
3. GEREÇ VE YÖNTEM	8
3.1. Hayvan Materyali	8
3.2. Kan Örneklerinin Alınması, İşlenmesi ve Hormon Konsantrasyonlarının Belirlenmesi.....	8
3.3. İstatistiksel Analiz	9
4. BULGULAR	10
4.1. Vücut Ağırlığı ve Yem Tüketimi	11
4.2. Apelin, İnsülin ve Adiponektin Miktarları ve Birbirleri ile İlişkileri	12
5. TARTIŞMA	14
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	19
KAYNAKLAR	20
EKLER	29
EK 1. Etik Kurul Kararı	29
EK 2. İntihal	30
ÖZGEÇMİŞ	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMPK	: AMP aktive protein kinaz
APJ	: Apelin reseptörü
AY	: Abdominal yağlanma
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenosin monofosfat
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
DKC	: Dejenere karaciğer
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
ERK	: Ekstraselüler sinyal-regüle kinaz
GLUT4	: Glikoz taşıyıcı protein-4
IFN- γ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
K	: Kontrol
KO	: Knock out
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
Na	: Sodyum
NO	: Nitrik oksit
O	: Obez
P	: Probability
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
pg	: Pikogram
PI3P/Act	: Fosfoinozitol-3-fosfokinaz/Act
RBP-4	: Retinol bağlayıcı protein-4
SH	: Standart hata
TNF- α	: Tümör nekroz edici faktör alfa
YYB	: Yüksek yağlı besleme
VA	: Vücut ağırlığı
VEGF	: Vazküler endotelyal büyüme faktör

ŞEKİLLER

Şekil 1: Swiss albino farelerin deney sürecindeki vücut ağırlığı değişimleri ...	11
Şekil 2: Swiss albino farelerin deney sürecindeki kümülatif yem tüketim miktarları.....	12



RESİMLER

Resim 1 : Swiss albino farelerin deney sonundaki fiziksel görünümleri	10
---	----



TABLÖLAR

Tablo 1: Swiss albino farelerinde plazma apelin, insülin ve adiponektin konsantrasyonları	12
Tablo 2: Swiss albino farelerinde apelin, insülin ve adiponektin arasındaki ilişkiler.....	13



ÖZET

Normal ve Obez Farelerde Plazma Apelin, İnsülin ve Adiponektin Seviyeleri.

Obezite ilişkili diyabetin fizyopatolojik mekanizmalarında çok sayıda faktör işe karışmaktadır. Ancak, bu faktörlerin birbirleriyle olan ilişkileri tam olarak bilinmemektedir. Obezite sürecinde özellikle insülin direncine bağlı mekanizmaların nasıl şekillendiğinin aydınlatılması obezite ilişkili diyabetin tedavisinde önemli katkılar sağlayacaktır. Bu çalışmanın amacı obez farelerde plazma apelin, insülin ve adiponektin konsantrasyonlarının nasıl değiştiğinin ve bu hormonların birbirleri ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Çalışmada, 24 adet 6 haftalık erkek Swiss albino fare, kontrol ve obez olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Obez gruptaki fareler yüksek yağlı (%28,2) yem ve kontrol grubundaki fareler standart fare yemi ile 18 hafta boyunca *ad libitum* beslendi. Bu süreçte hayvanların ağırlıkları haftada bir ve yem tüketimleri ayda bir ölçülerek kaydedildi.

Deney sonunda hayvanlardan anestezi altında intrakardiyak yöntemle kan örnekleri alındı ve plazma apelin, insülin ve adiponektin konsantrasyonları ELISA tekniği ile belirlendi. Deney sonunda obez gruptaki farelerin ortalama vücut ağırlığı, kontrol grubuna göre %47 daha fazlaydı ($P<0.001$). Plazma apelin ve insülin konsantrasyonları 18 haftalık deneysel süreçten etkilenmezken ($P>0.05$), ortalama adiponektin konsantrasyonu obez grupta kontrol grubuna göre daha düşüktü ($P=0.05$). Ancak, apelin, insülin ve adiponektin değerleri arasında güçlü bir ilişki olduğu bulundu ($P<0.001$). Ayrıca, grup içi korelasyon analizleri apelin ile insülin arasında hem kontrol ($P<0.001$) hem de obez ($P<0.05$) grupta ilişkilerin önemli olduğunu ortaya koydu.

Elde edilen bulgular, bu modelde obezitenin apelin ve insülin değerleri üzerine önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Ancak, korelasyon analizleri apelinin insülin hormonu değişiklikleri üzerine düzenleyici etkilerinin olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Apelin, insülin, obezite, fare.

ABSTRACT

Plasma Apelin, Insulin, and Adiponectin Levels in Normal and Diet-Induced Obese Mice

There are many factors involved in the physiopathological processes of obesity-related diabetes, and their exact relationships are still not understood. Explaining how insulin resistance develops during the obesity is important in terms of effective treatment of obesity-related diabetes. This study aimed to investigate the changes in plasma levels of apelin, insulin, and adiponectin and to investigate their relationships with each other in case of a dietary induced obesity model.

Twenty four male Swiss albino mice all 6 week old males were randomly divided into two groups obese and control. During 18 weeks of experiment, mice in the obese group were fed a high-fat diet (28.2%) and those in control group were given a standard diet. Body weights and food consumptions were recorded weekly and monthly, respectively. At the end of the study, blood samples were obtained under anesthesia via intra cardiac puncture. Plasma apelin, insulin, and adiponectin concentrations were determined by ELISA. At the end of the 18-weeks interventional period, the mean body weights of the mice in obese group was 47% higher, compared to those in control group ($P<0.001$). Plasma apelin and insulin levels showed no difference ($P>0.05$), whereas the mean adiponectin level of obese mice was lower than the mean of the controls mice ($P=0.05$). Despite the fact that plasma apelin and insulin levels were not affected by diet-induced obesity, a strong positive correlation was found between apelin, insulin, and adiponectin concentrations ($P<0.001$). Moreover, correlation analysis in each group showed a significant relationship between apelin and insulin concentrations both in control ($P<0.001$) and obese ($P<0.05$) groups.

The data show, at least this obesity model, that obesity is not the major determinant in terms of the rise of apelin and insulin. However, correlation analysis indicates that apelin has beneficial effects on insulin variation.

Key Words: Apelin, insulin, obesity, mouse.

1. GİRİŞ

Hücre sinyalizasyonundan sorumlu moleküllerin, fizyolojik etkilerinin neler olduğu, nasıl etkili oldukları, sorumlu oldukları süreçlerin aydınlatılması için önemlidir. Nöropeptid, polipeptid ve non-peptid moleküllerin, hücre veya dokuda etkisini göstermesi, hücre membranında veya hücre içindeki kendilerine özgü reseptörlere bağlanması ile gerçekleşir. Birçok reseptöre bağlanan özgün moleküller olarak bilinen, endojen ligandları olmasına rağmen, bazı reseptörlerin ligandları yoktur. Bunlara, “öksüz” (*orphan*) reseptörler denir. Teknolojinin hızla ilerlemesi, öksüz reseptörlerin, ligandlarının, yeni moleküllerin bulunmasını hızlandırmaktadır.

O’Dowd ve arkadaşları, 1993 yılında APJ reseptörünü tanımlamıştır. Tatamoto ve arkadaşları 1998 yılında apelin keşfedinceye kadar “öksüz reseptör” olarak bilinen APJ’nin, apelin ile reseptör-ligand tanımlaması yapılmıştır (Tatamoto ve ark. 1998). Apelinin kardiyovasküler kontrol, sıvı homeokinezi, hipotalamus-hipofiz-adrenal yolak regülasyonu gibi önemli fizyolojik süreçlerde etkili olduğu tespit edilmiştir (O’Dowd ve ark. 1993; Tatamoto ve ark. 1998; O’Carroll ve ark. 2013).

Kahverengi yağ doku, bazı türlerde, doğumdan sonra termogeneziste etkiliyken, genel olarak yağ doku, geçen yüzyılın sonuna değin, fazla enerjiyi depo eden, pasif bir doku olarak bilinmekteydi. Leptin hormonunun 1994’te yağ dokudan salgılandığının keşfedilmesi ve birçok fizyolojik süreçte önemli görevlerinin olduğu belirlenmesi yağ doku üzerinde yapılan çalışmaların artmasına neden olmuştur. Yirminin üzerinde adipokin saptanmıştır (Zhang ve ark. 1994; Unwin ve ark. 1997; Gimble 2003; Ricquier 2005; Trayhurn ve ark. 2006; Rabe ve ark. 2008; Zou ve Shao 2008). Yağ doku günümüzde, hormon, sitokin ve protein salgılayan önemli bir metabolik ve endokrin organ olarak tanımlanmaktadır (Trayhurn ve ark. 2006). Bu nedenle, herhangi bir memeli türü için yağ dokusu miktarındaki değişiklikler önemli metabolik, immünolojik ve endokrin sorunlara neden olmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Adipokinler ya da adipositokinler adipositlerden veya yağ dokusunun diğer hücrelerinden yüksek oranda salgılanan proteinler veya hormonlar olarak bilinmektedir. Adipokinler kahverengi yağ dokusuna göre beyaz yağ dokusunda daha çok sentezlenir. Kandaki adipokinlerin çoğu yağ dokusundan köken alır (Radin ve ark. 2009). Adipokinlerin glikoz ve yağ homeokinezisini de içeren, enerji dengesinden inflamasyona kadar çok çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahip olduğu bilinmektedir (Emral 2006; Guzik ve ark. 2006). Obezite ve obezite ilişkili ya da ilişkisiz, insülin direnci durumlarında kan ve yağ dokusundaki adipokin seviyeleri değişir. Bu durum obezite ve insülin direnci fizyopatolojisinde adipokinlerin etkili olduğunu göstermektedir (Trayhurn ve ark. 2006). Enerji dengesi ile ilgili fonksiyonlarının yanında, adipokinler, üreme, kardiyovasküler fonksiyonlar, sıvı-elektrolit dengesi ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi gibi fizyolojik süreçlerde de görev alırlar (Guzik ve ark. 2006).

Adipokinler fizyolojik etkilerine göre üç ana başlık altında sınıflandırılabilir:

İlk grup '*metabolik etkili adipokinler*' dir. Obezite, insülin direnci ve kilo kaybı gibi durumlarda bu adipokinlerin salgılanmalarında önemli değişmelerin olması nedeniyle, araştırmalar bu adipokinler üzerine odaklanmıştır. Apelin, adiponektin leptin, rezistin ve visfatin bu gruptaki adipokinlere örnektir. Apelinin insülin hormonu ve kardiyovasküler sistem üzerine önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Adiponektin ve rezistinin insülin duyarlılığı veya insülin direncinde önemli roller üstlendiği belirlenmiştir. Leptin hipotalamus üzerinde önemli metabolik etkiler gösterir. Visfatinin insüline benzer şekilde karaciğerden glikoz salgılanmasını azaltarak kan glikoz miktarlarını düşürdüğü bildirilmektedir (Fukuhara ve ark., 2005).

İkinci grup adipokinler tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α), bazı interlökinler (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10) ve interferon-gama (IFN- γ) gibi sitokinleri içerir. Yangısal süreçlerde görev almaktadırlar. Plazma seviyelerinin artması, obezite durumlarında orta derecede bir yangının oluştuğunu göstermektedir. Çeşitli diyet

uygulamaları ya da girişimler bu adipokinleri fizyolojik değerlerine geri döndürmektedir.

Üçüncü grup adipokinlerden monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) bir kemokindir. Adipsin komplement sistemde görev yapar. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) kanama-pıhtılaşma süreçlerinde görevlidir. Anjiyotensinojen ve apelin kan basıncı üzerine etkilidirler. Retinol bağlayıcı protein-4 (RBP-4) ve kolesterol ester transfer protein lipid metabolizmasında görev yaparlar, vazküler endotelial büyüme faktör (VEGF) de anjiyogeneziste görev almaktadır (Degawa-Yamauchi ve ark. 2003; Guzik ve ark. 2003; Konturek ve ark. 2004; Pickup 2004, Raji ve ark. 2004, Ryden ve ark. 2004; Fantuzzi 2005; Fukuhara ve ark. 2005; Wellen 2005; Tilg ve Moschen 2006).

2.1. Apelin: Yapısı, Fonksiyonu ve İnsülin Hormonu Üzerine Etkisi

Apelin, yağ dokusundan köken alan hormon-sitokin ailesinin üyesi bir hormondur. Adını kendi reseptörü olan APJ'den almaktadır. Tatemoto ve ark. (1998) 36 aminoasitli molekülün apelin reseptörü için bir ligand olduğunu tanımladıklarında bu molekülü de apelin (Apelin = APJ'nin endojen ligandı) olarak isimlendirmişlerdir.

Adipokinlerle birlikte apelin de beyaz yağ dokusunda sentezlenir. Önemli metabolik etkilerinin olması, yağ dokusunun pek çok fizyolojik süreçte önemli görevleri olduğunu destekler (O'Down ve ark. 1993; Tatemoto ve ark. 1998; Castan-Laurell ve ark. 2012; O'Carroll ve ark. 2013). Apelinin merkezi sinir sistemi, böbreküstü bezi, dalak, kalp, akciğerler, mide-bağırsak sistemi, pankreas, böbrek, testis, prostat, uterus, ovaryumlar, plasenta, meme bezleri, iskelet kasları ve yağ dokusu gibi organ ve dokularda da sentezlendiği belirlenmiştir (Falcao-Pires ve Leite-Moreira 2005; Klein ve Davenport 2005; Masri ve ark. 2005).

APJ, G-proteinine bağlı bir reseptördür (Masri ve ark. 2005) ve alt tipi yoktur (Pitkin ve ark. 2010a). Bu reseptöre sadece apelin bağlanmaktadır (Habata ve ark.

1999; Hosoya ve ark. 2000). Apelinin sentezlenmesinde olduğu gibi, apelin reseptörleride merkezi sinir sisteminde ve birçok periferik dokuda ekspresse edilmektedir (Habata ve ark. 1999; Falcao-Pires ve Leite-Moreira 2005; Ladeiras-Lopes ve ark. 2008; Castan-Laurell ve ark. 2011). Apelin kendi reseptörüne bağlandıktan sonra ilgili G-proteini aktive olur ve dokuya göre farklı hücre içi sinyalizasyon yollarını aktive eder. Örneğin kardiyomiyositlerde fosfolipaz C, diasilgliserol, protein kinaz C ve Na^+/H^+ ve $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ değiştirici proteinler aktive edilir, hücre içi Ca^{+2} artışına bağlı olarak apelinin pozitif inotropik etkisi oluşur. Bu sinyalizasyon yollarının dışında, G-proteinin aktive olmasından sonra, ekstraselüler sinyal regüle kinaz (ERK), p70S6 kinaz, adenilat siklaz, AMP-aktive protein kinaz ve fosfozitol-3-fosfokinaz/Act (PI3P/Act) gibi yollar da aktive edilebilir. Apelinin damar gevşetici etkisi ise PI3P/Act, nitrik oksit (NO) ve siklik GMP (cGMP) yolu üzerinden gerçekleşir. PI3P/Act endotelial NO sentezi aktive eder. Nitrik oksit miktarının artmasına bağlı olarak guanilat siklazdan cGMP oluşur ve tüm bu olaylar damar düz kasında gevşemeye neden olur. Apelin ayrıca AMPK yolu ile insülin aracılı glikozun glikoz taşıyıcı protein-4 (GLUT4) ile kas hücrelerine alınmasını artırır. Apelin adenilat siklazı inhibe etmektedir ve p70S6K ve ERK'yi artırarak hücre proliferasyonu üzerine de etkileri olabileceği tartışılmaktadır (Habata ve ark. 1999; Falcao-Pires ve Leite-Moreira 2005; Ladeiras-Lopes ve ark. 2008; Castan-Laurell ve ark. 2011).

Apelinin insülin hormonu üzerinde iyileştirici etkileri vardır. İnsülin direnci şekillenmiş obez farelerde insülin miktarına bağlı olarak apelin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. Benzer olarak *in vitro* hücre kültürüne insülin ilavesi apelin seviyelerini artırmaktadır. Buna karşın streptozotosin ile deneysel olarak oluşturulmuş tip-1 diyabet modellerinde apelin değerlerinde insülin eksikliğine bağlı azalmalar görülmektedir (Boucher ve ark. 2005; Sörhede ve ark. 2005; Daviaud ve ark. 2006). Periferik apelin uygulamalarının farelerde kan glikozunu düzenlediği (Long ve Zierath 2006; Dray ve ark. 2008; Yue ve ark. 2010; Attane ve ark. 2011) ve yağ dokusunda azalmaya neden olduğu (Higuchi ve ark. 2007; Yue ve ark. 2011) bildirilmiştir. Apelin insülin hormonunu iyileştirici etkisini PI3K-bağımlı fosfodiesteraz-3B ve cAMP yolu ile (Sörhede ve ark. 2005) kan glikoz konsantrasyonlarını iyileştirici etkisini de glikozun iskelet kası hücrelerine girmesini

artırarak gösterir (Dray ve ark. 2008). Apelin *knock out* (KO) farelerin insülin seviyelerinin yüksek ve glikoz toleransında bozulma olduğu, adiponektin seviyelerinin azaldığı ve yağ dokusunda genel bir artma olduğu tespit edilmiştir (Yue ve ark. 2010; 2011). Farelerde yüksek yağlı besleme (YYB) sonrasında apelin uygulamalarının kan glikoz ve insülin miktarlarını azalttığı, glikoz ve insülin toleransları ile lipid kullanımını artırdığı ve fazla apelin üreten transgenik farelerde enerji harcamasının arttığı belirlenmiştir (Yamamoto ve ark. 2011; Attane ve ark. 2012).

Apelinin arterlerde endotelial NO aracılı vazodilatör etkisiyle kan basıncında azalmaya neden olduğu (Lee ve ark. 2000; 2005; Salcedo ve ark. 2007; Pitkin ve ark. 2010) kalp üzerine pozitif inotropik etkisi, ayrıca anjiyogenesiz ve vaskülarizasyon süreçlerinde önemli fonksiyonlarının olduğu bildirilmektedir (Berry ve ark. 2004; Dai ve ark. 2006; Farkasfalvi ve ark. 2007; Pitkin ve ark. 2010; Kasai ve ark. 2008; Kunduzova ve ark. 2008).

Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdekleri üzerinden vazopressin hormonunu etkilemesi, apelinin susama ve su içme davranışları üzerine etkileri ve dolayısıyla organizmanın sıvı-elektrolit homeokinezisinde önemli görevleri olduğunu göstermektedir (Lee ve ark 2000; Taheri ve ark. 2002; O'Carroll ve Lolait 2003; De Mota ve ark. 2004; Reaux-Le Goazigo ve ark. 2004; Pitkin ve ark. 2010).

Apelinin gastrointestinal sistem (Wang ve ark. 2004), iskelet sistemi (Xie ve ark. 2006; 2007; Tang ve ark. 2007), sinir sistemi (Zeng ve ark. 2010; Kasai ve ark. 2011; Cheng ve ark. 2012), immun sistem (Edinger ve ark 1998; Choe ve ark. 1998; Habata ve ark. 1999; Leeper ve ark. 2009) ve antioksidan aktivite (Zeng ve ark. 2010) üzerine etkileri olduğu da bildirilmektedir.

2.2. Adiponektin Hormonu: Yapısı ve Fonksiyonu

Adiposit kompleman-ilişkili protein, Acrp30 ve AdipoQ olarak da isimlendirilen adiponektin düşük, orta ve yüksek molekül ağırlığına sahip birçok değişik formu bulunan (Waki ve ark. 2003), 244 amino asidinden oluşan ve 30 kDa ağırlığında bir proteindir (Sherer ve ark. 1995). Sağlıklı erişkin insan ve farelerde dolaşan kanda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır, plazma proteinlerinin %0.01 kadarını oluşturur ve bu değer plazma leptin değerlerinin bin katı kadardır (Whitehead ve ark. 2006). Adiponektin yağ dokudan fazla miktarlarda üretilir ve salgılanır ve özellikle antidiabetik, anti-inflamatuar, anti-oksidatif, anti-aterojenik ve kardiyoprotektif özellikleriyle bilinir (Kern ve ark. 2003; Ohashi ve ark. 2012; Lee ve Shao 2014). Ancak, obezite durumlarında plazma değerleri önemli ölçüde azalmaktadır (Arita ve ark. 1999; Daniele ve ark. 2008; de Rosa ve ark. 2013). Adiponektin üç reseptörü (AdipoR1, AdipoR2 ve T-cadherin) vardır ve her reseptörünün farklı sinyalizasyon yollarını aktive edebildiği varsayılmaktadır (Yamauchi ve ark. 2003 ve 2007; Hug ve ark. 2004).

Adiponektin yağ dokudan en çok salgılanan iki adipokinden biridir. Obezite geliştiğinde, özellikle insülin direnci şekillendiğinde, diğer adipokinlerin aksine adiponektin plazma seviyesi düşer (Arita ve ark. 1999; Kern ve ark. 2003). Bu durum, adiponektinin özellikle resistin ile ilişkisi insülin direncinin şekillendiğine karar vermede güçlü bir belirteç olarak kullanılmasına olanak sağlar (Lau ve Muniandy 2010).

2.3. İnsülin Hormonu: Yapısı ve Fonksiyonu

İnsülin pankreas β -hücrelerinden üretilen ve salgılanan ve karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli fonksiyonlara sahip olan bir hormondur. Hücrede etkilerini hücre membranındaki heterotetramerik reseptörü aracılığıyla gerçekleştirir. Öğünlerden sonra kan glikoz düzeylerindeki artışa paralel olarak artan bir şekilde kana verilen insülin karaciğerin glikoz sentezlemesini baskılamak ve glikozun kas ve yağ hücrelerine girişini artırmak yoluyla kan glikoz

homeokinezisinin sağlar. İnsülin karaciğer ve kaslarda protein ve glikojen sentezini ve biriktirilmesini kolaylaştırmak ve karaciğerde ve yağ dokuda lipid sentezini ve depolanmasını desteklemek ve yağ asidi oksidasyonunu, glikogenolizisi ve glikoneogenezi önlemek yoluyla önemli birçok anabolik süreçleri de düzenler (Czech ve ark. 2013, Ye 2013, Zhang ve Liu, 2014).

İnsülin sentezi ve aktivitesi çeşitli faktörlerce etkilenir. Kronik yangısal süreçler, değişik metabolik problemler ve yağ doku orjinli hormon ve sitokinlerin sentez ve salgılanmasındaki değişiklikler ve oluşturduğu yangısal sonuçlarıyla karakterize obezite gibi durumlar kısaca ‘insülin dirençliliği’ olarak bilinen insülin duyarlı dokulara glikozun girişinin azalmasına neden olurlar. Böyle bir durumda vücut dolaşan insüline gereği gibi cevap veremez ve tip 2 diabet şekillenir (Czech ve ark. 2013, Lee ve Lee 2013; Ye 2013, Zhang ve Liu, 2014).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayıyla gerçekleştirildi (Ek 1). Çalışmada 6 haftalık yaşta 24 adet erkek Swiss albino fare kullanıldı. Fareler 18 haftalık deney sürecinde 22 ± 2 °C oda ısısında ve ortam 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık olacak şekilde barındırıldı. Örneklemdeki fareler iki eşit gruba ayrıldı. Gruplardan biri (n = 12) %4 yağ içeren fare yetiştirme yemiyle (kontrol grubu), diğer grup (n = 12) obezite oluşturmak için %28,2 yağ içeren yemle *ad modum* (Mito ve ark. 2004) beslendi. Yüksek yağla beslenen gruptaki hayvanlar deney sürecinde ideal kilolarının yaklaşık %30-50'si arasında artış sağladığında obez olarak değerlendirildi (Mito ve ark. 2004; Flint ve ark. 2005). Kontrol ve deney grubundaki hayvanlar yem faktörü dışında aynı çevre koşullarında tutuldu. Gruplara yem ve su *ad libitum* olarak verildi. Deney süresince farelerin haftalık vücut ağırlığı artışları ölçüldü. Aylık yem tüketimleri ve deney sonunda ayrıca kümülatif yem tüketimleri de belirlendi.

3.2. Kan Örneklerinin Alınması, İşlenmesi ve Hormon Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

Deney sonunda antikoagülan olarak %3.8 Na-sitrat içeren tüplere her fareden anestezi altında intrakardiyak yöntemle 1,5 ml kan alındı. Kanlar 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildikten sonra plazmalar ayrıldı ve örnekler hormon konsantrasyonları belirleninceye kadar -80 °C'de saklandı. Apelin (Mouse Apelin ELISA kit, Cusabio), insülin (Mouse İnsülin ELISA kit, Cusabio) ve adiponektin (Mouse Adiponectin ELISA kit, Boster Biological Technology) konsantrasyonları ELISA tekniği ile üretici firma önerileri doğrultusunda belirlendi.

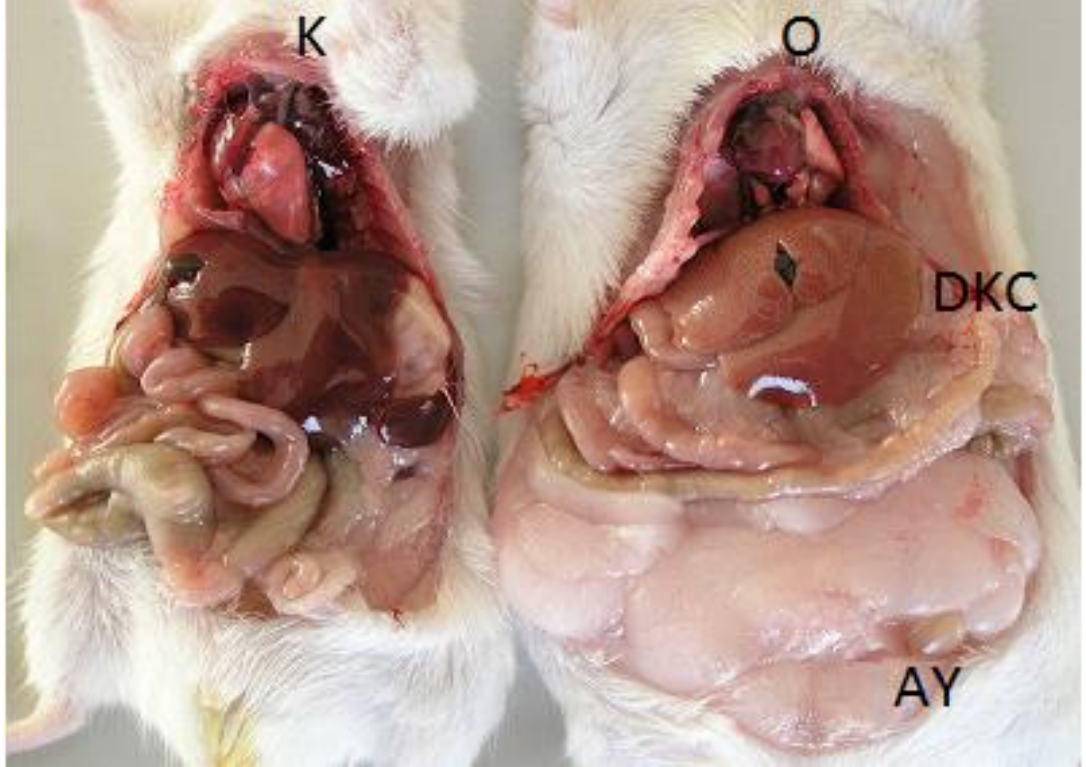
3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin normal dağılım analizleri *Shapiro-Wilk* testi ile yapıldı. Vücut ağırlıklarının deneysel süreçteki değişimleri zaman içinde tekrarlayan ölçümler için iki yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Girişimin etkisinin belirlendiği durumda istatistiksel farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı *post hoc* Tukey HSD testi ile saptandı. Kümülatif yem tüketimi ile hormon analizleri için parametrik test varsayımlarını sağlayan veriler Student T testi ile, parametrik test varsayımlarını sağlamayan veriler Mann-Whitney U testi ile ve değişkenler arasındaki ilişkiler *Pearson* korelasyon analizi ile değerlendirildi. $P \leq 0.05$ anlamlı kabul edildi. Verilerin analizi *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS for Windows; version 15.0, seri no: 416a1604ed18748d3f27) paket programı ile gerçekleştirildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata (SH) şeklinde verildi.

4. BULGULAR

Şekil, resim ve tablolarla “K” olarak belirtilen grup normal yemle beslenen ve normal kilodaki farelerin olduğu kontrol grubunu ve “O” olarak belirtilen grup yüksek yağlı besleme ile obezite oluşturulan grubu ifade etmektedir. Tablolarda grup ortalamaları ve standart hata kullanılmıştır. Sütun ve çizgi grafiklerde ortalama değeri ve standart hata çubukları gösterilmiştir. Normal ve obez farelere ait fiziksel durum Resim 1’de görölmektedir.

Resim 1. Swiss albino farelerin deney sonundaki fiziksel görünümleri.

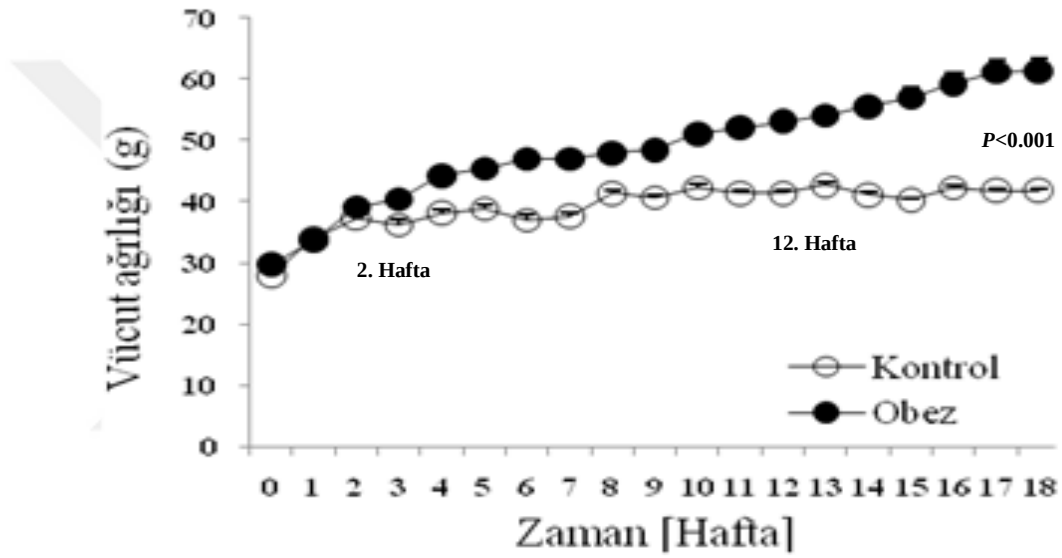


K: Kontrol. Yüksek yağla beslenen gruptaki farenin (O) genel nekropsisi görüntüsünde obeziteye bağlı aşırı büyüme, abdominal yağlanma (AY) ve karaciğerde belirgin dejenerasyon (DKC) dikkat çekmektedir.

4.1. Vücut Ağırlığı ve Yem Tüketimi

Deneyel süreçle birlikte yüksek yağla beslenen grupta başlayan yağlanma ve obezite sürecinin ilerlemesine bağlı olarak deneyin ikinci haftasından itibaren gruplar arasında vücut ağırlığı farkı oluşmaya başladı ve bu fark deney sürecinin 12. haftasında istatistiksel olarak onaylandı ($P<0.001$).

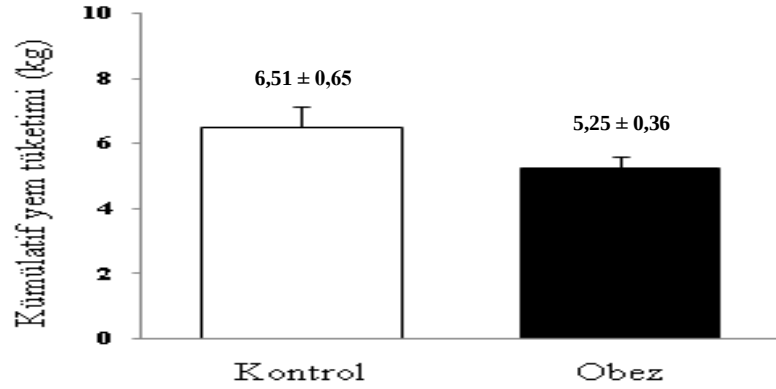
Şekil 1: Swiss albino farelerin deney sürecindeki vücut ağırlığı değişimleri.



Değerler vücut ağırlıklarının ortalamalarını ve standart hatayı göstermektedir ($n = 12$ grup). *: $P<0.001$.

Deney sonunda kontrol grubuna göre obez grubun ortalama vücut ağırlığının yaklaşık %47 fazla olduğu belirlendi. Mann-Whitney U testi kümülatif yem tüketim miktarlarının obez grupta kontrol grubuna göre biraz düşük olduğunu gösterdi (5.25 ± 0.36 kg vs 6.51 ± 0.65 kg) ($P=0.06$, $Z = 2.021$).

Şekil 2: Swiss albino farelerin deney sürecindeki kümülatif yem tüketim miktarları.



$P=0.06$, $Z = 2.021$

4.2. Apelin, İnsülin ve Adiponektin Miktarları ve Birbirleri ile İlişkileri

Deney sonunda hayvanlardan alınan kanlardan elde edilen plazma örneklerindeki apelin, insülin ve adiponektin grup ortalamaları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Swiss albino farelerinde plazma apelin, insülin ve adiponektin konsantrasyonları.

Grup-Değişken	n	Apelin [pg/ml] X±Sx	İnsülin [ng/ml] X±Sx	Adiponektin [ng/ml] X±Sx
Kontrol	12	63.24±7.40	1.19±0.08	4.31±0.59
Obez	12	61.35±10.08	1.06±0.07	2.77±0.45
P =		0.544 [#]	0.247	0.050
P (VA düzeltmeli) =		0.153	0.509	0.964

Değerler ortalama ve standart hatayı göstermektedir. [#]Mann-Whitney U testi’ne ait P değeridir. Diğer P değerleri Student T testinden elde edilen P değerleridir. VA: Vücut ağırlığı.

Apelin ve insülin miktarları deneysel girişimden etkilenmezken, adiponektin miktarlarının obez grupta azaldığı görüldü ($P=0.05$).

Tablo 2 incelenen değişkenler arasındaki ilişkileri göstermektedir.

Tablo 2: Swiss albino farelerinde apelin, insülin ve adiponektin arasındaki ilişkiler.

Değişkenler		Apelin [pg/ml]	İnsülin [ng/ml]	Adiponektin [ng/ml]
Apelin [pg/ml]	r = P=	1		
İnsülin [ng/ml]	r = P=	0.640 <0.001	1	
Adiponektin [ng/ml]	r = P=	0.587 <0.01	0.771 <0.001	1

5. TARTIŞMA

Obezite insülin ve leptin direnci başta olmak üzere birçok metabolik bozukluğu da beraberinde getiren ve dünya çapında sürekli artan kompleks bir metabolik sendromdur. Obezite ilişkili metabolik araştırmalarda uygun bir hayvan modeli kullanmak, ilgili fizyopatolojik mekanizmaların açıklanabilmesi açısından önem taşımaktadır. Obezite çalışmalarında en çok kullanılan hayvan modelleri monogenik olarak bilinen *ob/ob* ve *db/db* gibi transgenik fare modelleridir (Matyskova ve ark. 2008). Ancak, monogenik deney hayvanı modellemeleri insanlarda görülen yaygın obeziteyi temsil edecek özellikte değildir. Çünkü insanlarda tek gen eksikliğine bağlı görülen obezite tüm obezite olgularının sadece çok az bir kısmını temsil etmektedir. Farelerde YYB ile oluşturulmuş obezite modeli geç şekillenen bir obezite modeli olmakla birlikte sedanter yaşam, hazır gıdanın kolaylıkla bulunabilmesi ve aşırı enerji içeren besin tüketimine bağlı şekillenen insan obezitesini temsil edebilecek en uygun model olarak görülmektedir (Houseknecht ve ark. 1998; Tschöp ve Heiman, 2001). Deney hayvanının türü ve ırkının yanında kullanılan diyetteki yağ oranı ve besleme süresi bu obezite modelinde gerekli vücut ağırlığı artışının sağlanabilmesi için önemli olmaktadır.

Genellikle farenin ırkına, *inbreed* (yakın akrabalı) ve *outbreed* (uzak akrabalı) özelliğine bağlı olarak, YYB ile en az 8 haftalık bir besleme dolaşımında leptin artışı ve insülin direnci ile sonuçlanan obezite oluşmaktadır (Buettner ve ark. 2007). Bu aşamadan sonra yağ ve kas hücrelerinde ve beyinde leptine karşı duyarsızlık (insensitivite) oluşur. Inbreed yetiştirilen C57BL/6J, AKR/J ve DBA/2J gibi fare modelleri ile yapılan çalışmalar YYB ile oluşturulmuş obezite modeli için en uygun ırkın C57BL/6J olduğunu göstermektedir. Buna karşın, diyet ile indüklenmiş obezite modellerinde daha az tercih edilse de, çok yakın akrabalı yetiştirilmeyen *outbreed* fare ırkları da kullanılmaktadır (Nagai ve ark. 2008). Ayrıca, Wistar ve Sprague-Dawley gibi *outbred* rat ırkları da diyet ile indüklenmiş obezite çalışmalarında kullanılmaktadır (Buettner ve ark. 2007; Matyskova ve ark. 2008). Bu çalışmada *outbreed* bir fare ırk olan Swiss albino fareler kullanılarak, 18 haftalık YYB

döneminden sonra, daha önceki çalışmalarla (Nagai ve ark. 2008) uyumlu olarak, obezite kriterlerini sağlayan yeterli bir kilo artışı sağlanmıştır. *Inbreed* (Trillou ve ark. 2003; Mito ve ark. 2004; Matyskova ve ark. 2008; South ve Huang 2008) ve *outbreed* (Kalaivanisailaja ve ark. 2003; Flint ve ark. 2005; Nagai ve ark. 2008) fare ırkları ile yapılan çalışmalarda yüksek yağ içeren yemlerle besleme sonucunda 7 ile 21 hafta içinde kontrol gruplarına göre %40'tan fazla kilo artışları sağlandığı bildirilmektedir. Böyle durumlarda vücut yağ miktarı ile birlikte kan leptin konsantrasyonlarının da arttığı bildirilmiştir (Mito ve ark. 2004; Nagai ve ark. 2008; South ve Huang 2008).

Bu çalışmada yüksek yağlı besin ile beslenen gruptaki hayvanlarda belirgin vücut ağırlığı artışı görülmüş ve bu grubun ortalama vücut ağırlığı değerleri 12. haftadan itibaren kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Deney sonunda vücut ağırlığının obez grupta, kontrole göre ortalama %47 daha yüksek olduğu görülmüştür. Obezite için diyet ile indüklenmiş *outbreed* fare modelleri çok tercih edilmese de, bu çalışmadaki vücut ağırlık artışına ilişkin elde edilen bulgular ve nekropsi bulguları *outbreed* fare ırklarının da obezite modelleri için kullanılabileceğini açıkça göstermektedir. Veriler, *inbreed* fare ırkları ile yapılan çalışmalarda uyumludur ve *outbreed* fare ırkı çalışmalarıyla da benzerlik göstermektedir (Flint ve ark. 2005; Nagai ve ark. 2008).

Yüksek yağlı besleme ile oluşturulmuş obezite modellerinde bu çalışmayla uyumlu veri ve sonuçlar bildirilmektedir (Lin ve ark. 2005; South ve Huang 2008; Lijnen ve ark. 2012). Ayrıca, *inbreed* ırklara göre *outbreed* ırklar insan modellemede daha uygundur. Bu çalışmada insülin miktarlarının gruplar arasında farklılık göstermemesi, *outbreed* ırklarda insülin direnci gelişebilmesi için daha uzun süreli bir besleme gerektiğine ya da bu ırkların genelde insülin direnci gelişmesine karşı dirençli olabileceğine işaret etmektedir.

Buna karşın adiponektin seviyelerinin obez grupta düşmüş olması, obezite ilişkili yangısal bozuklukların şekillendiğini göstermektedir. Bu bulgu insülin direnci ile ilgili mekanizmaların da başlamış olabileceğine işaret etmesi açısından önemlidir (Hotta ve ark. 2001; Ghoshal ve Bhattacharyya, 2015).

Obezitede şekillenen tip-2 diyabet ile ilgili bazı mekanizmalar öngörülse de bu konu tam olarak aydınlatılamamıştır (Kahn ve ark. 2006). Obezite ilişkili tip-2 diyabet durumlarında leptin hormonunda artma görülürken, adiponektinde belirgin bir düşüş olmaktadır. Bu iki faktörün tip-2 diyabette insülin direnci oluşmasındaki rolleri halen geniş çaplı olarak araştırılıp tartışılmaktadır (Castan-Laurell ve ark. 2012). Obezite ve obezite ilişkili insülin direnci ile yağ dokusundan salgılanan faktörler arasındaki etkileşimlerin mekanizmalarının açıklanmasına yönelik araştırmalar devam etmektedir. Konuyla ilgili yeni moleküllerin bulunması bu mekanizmanın oldukça karmaşık olduğunu göstermektedir.

Yağ dokusundan salgılandığı son zamanlarda saptanan apelin hormonunun da obezite ilişkili insülin direncine etkisi araştırılmaktadır (Cousin ve ark. 1999; Castan-Laurell ve ark. 2012). Apelin hormonunun 2005 yılında (Boucher ve ark. 2005) bir adipokin olarak tanımlanmasından sonra anti-diyabetik ya da metabolik etkilerinin olabileceği öngörölmeye başlanmıştır. Bu açıdan diğer önemli etkilerinin yanında apelinin yapılacak yeni çalışmalarla olası anti-diyabetik etkisinin ortaya konulması, diyabetin fizyopatolojik mekanizmalarının aydınlatılması ile daha etkili korunma ve tedavi yöntemlerinin öngörülmesi açısından önemli olacaktır. Çeşitli obezite modellerinde yağ artışına bağlı olarak apelin miktarlarının yağ dokusunda ve kan plazmasında arttığı bilinmektedir (Castan-Laurell ve ark.2005; Heinonen ve ark. 2005). Bununla birlikte obezitenin ya da yüksek yağla beslemenin apelin artışı ile direkt ilişkili olmadığı da bildirilmektedir (Boucher ve ark 2005). Streptozotosin ile oluşturulmuş diyabet modellerinde apelinin düşük olması, açlık durumlarında yağ dokusunda apelin miktarlarının azalması ve tekrar beslemeden sonra apelinin normal seviyelerine geri gelmesi apelinin insülin ile ilişkili olduğunu açıkça göstermektedir (Boucher ve ark. 2005). Ayrıca, değişik tip obezite modellerinde apelinin seviyelerinin obeziteye bağlı olarak değişmediği, ancak obezite ile birlikte insülin seviyelerindeki değişimler olduğunda apelin seviyelerinin değiştiği belirtilmektedir. Bu nedenle, kan insülin konsantrasyonundaki değişikliklerin apelin salınmasında önemli bir belirleyici olduğu düşünülmektedir (Boucher ve ark. 2005; Yue ve ark. 2010).

Bu çalışmada apelin ve insülin miktarlarının obez grupta kontrol grubuna göre değişmemesi, 18 haftalık yüksek yağlı besleme sonucunda obez grupta insülin direnci şekillenmemiş olabileceğine işaret etmektedir. İnsülin direncini gösterecek olan insülin ve glikoz tolerans testleri gibi testler yapılmadığından, bu konuda net bir bilgi sunulamamaktadır. Bununla birlikte apelin ve insülin seviyeleri muhtemel bir insülin direnci şekillenmediğini göstermektedir. Daha önemlisi, çalışmada obez grupta beklenen insülin artışı olmamasına rağmen, apelin ve insülin hormonlarının birbiri ile güçlü korelasyon göstermesi, apelin ve insülin seviyelerinin obezite durumundan bağımsız ve -diğer çalışmalar ile uyumlu olarak (Boucher ve ark. 2005)- birbiri ile etkileşime girdiğine işaret etmektedir. Bu durumu netleştirmek için apelin ve insülin ilişkisi obez ve kontrol grupları için ayrı değerlendirildi ve hem kontrol grubunda ($r = 0.853$, $P < 0.001$) hem de obez grupta ($r = 0.587$, $P < 0.05$) apelin ve insülin hormonu arasında anlamlı ilişkiler saptandı. Bu durum bu iki hormonun birbiri ile ilişkisinin olduğunu ve bunun obeziteden bağımsız olduğunu çok daha belirgin olarak göstermektedir. Bu veriler, herhangi bir nedenden dolayı insülin hormonu değişimine bağlı olarak apelin hormonunun bu değişime cevap verdiğini ve bu cevabın insülinin etkisi için önemli olabileceğine işaret etmektedir.

Obezite durumlarında yağ dokusundan salınan hormon-sitokin yapılı maddelerin çoğunda artış görülürken dolaşan kandaki adiponektin seviyeleri azalır (Cousin ve ark. 1999; Castan-Laurell ve ark. 2012). Apelin üretmeyen transgenik farelerde hiperinsülinemi ve insülin direnci oluştuğu ve adiponektin seviyelerinde azalma olduğu bildirilmiştir (Yue ve ark. 2010). Adiponektin yağ dokusunda yüksek oranda salgılanır ve fizyolojik koşullarda dolaşımdaki miktarları yükselir (Chandran ve ark. 2003). Ayrıca, adiponektin ile insülin direnci arasında çok güçlü bir ilişki olduğu bildirilmektedir (Chandran ve ark. 2003; Diez ve Iglesias, 2003). Obeziteye ve lipodistrofi gibi yağ metabolizması bozukluklarına bağlı insülin direnci durumlarında adiponektin seviyeleri düşük olup, adiponektin uygulanması insülin direncini iyileştirir. Benzer şekilde, insülin direncinin ortadan kaldırıldığı durumlarda adiponektin seviyeleri artar (Chandran ve ark. 2003; Diez ve Iglesias, 2003; Kinlaw ve Marsh, 2004). Farelere *in vivo* apelin uygulanması plazma adiponektin miktarlarında yükselmeye ve insülin direncinde iyileşmeye neden olmaktadır. Bu durum apelin ile adiponektin arasında ilişki olduğunu göstermektedir (Higuchi ve

ark. 2007). Bu çalışmada adiponektinin obeziteye bağılı olarak azalması yukarıda belirtilen çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Obez grubun insülin miktarlarında beklenenin aksine artış şekillenmemiş olması, insülin direncine bağılı şekillenen adiponektin miktarlarının azalması ile ilgili çelişkili bir durum oluşturmaktadır. Hotta ve ark. (2001), adiponektin seviyelerinin obezitenin başlangıcından ve insülin direnci şekillenmesinden hemen önce azaldığını bildirmektedir. Dolayısıyla, çalışmamızda adiponektin seviyelerinin obez grupta azalması, ancak insülin seviyelerinde değışiklik olmaması insülin direncinin henüz şekillenmemiş olduğuna ya da başlangıç aşamasında olduğuna işaret etmektedir. Yapılan bir diğerk çalışmada, adiponektin artışının yağ dokusunun apelin uygulamasına bağılı azalmasından kaynaklanan bir artış olduğub bildirilse de (Higuchi ve ark. 2007), bu çalışmadan elde edilen veriler apelin ile adiponektin arasında apelin-insülin benzeri pozitif bir ilişkinin olduğunub ve insülin direnci ile ilgili fizyopatolojik mekanizmalar için bunun önemli olabileceğini göstermektedir. İnsülin ve adiponektin seviyeleri arasında belirlenen pozitif ilişki literatür bilgisinden tamamen farklıdır. Bu durum çalışmamızdaki farelerde henüz insülin direncinin şekillenmemiş olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak bulgular apelin ile adiponektin arasında yağ dokusundan bağımsız bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir.

Apelin ve insülin arasındaki güçlü korelasyon, apelinin insülin hormonu üzerine düzeltici etkilerinin olabileceğini ve apelinin normal insülin fonksiyonu için gerekli olabileceğini ve apelinin obezite ilişkili insülin duyarlılığındaki varyasyonlar için potansiyel öneme sahip olabileceğini göstermektedir. Organizmayı obeziteye sürükleyen süreçte hormon-sitokin benzeri pek çok faktörün kan plazmasındaki miktarlarının nasıl değıştiğı belli oranda bilinse de, bunların birbirleri ile etkileşimleri ve obezite ilişkili bozukluklarda nasıl roller üstlendikleri net değıldir. Obezite ve sonucunda şekillenen insülin ve leptin direnci gibi bozuklukların fizyopatolojik mekanizmaları bilinmemektedir. Obeziteye giden süreçte işe karışan faktörlerin nasıl değıştiğinin saptanması söz konusu bozuklukların moleküler temelli nedenlerinin de aydınlatılması yönünde önemli ilerlemeler sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırma deneysel olarak obezite oluşturulan farelerde apelin ile insülin hormonları arasında obeziteden bağımsız bir ilişki olduğunu ve bunun insülin direncinin fizyopatolojik mekanizmalarının aydınlatılmasında önemli olabileceğini göstermektedir. Araştırmadan elde edilen veriler apelinin insülin direncinin tedavisinde bir ilaç olarak kullanılabileceğini önermektedir. Bununla birlikte konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and biophysical research communications* 1999; 257:79–83.

Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79-83

Attané C, Daviaud D, Dray C, Dusaulcy R, Masseboeuf M, Prévot D, Carpéné C, Castan-Laurell I, Valet P. Apelin stimulates glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo. *J Mol Endocrinol* 2011; 46:21-8

Attané C, Foussal C, Le Gonidec S, Benani A, Daviaud D, Wanecq E, Guzmán Ruiz R, Dray C, Bezaire V, Rancoule C, Kuba K, Ruiz-Gayo M, Levade T, Penninger J, Burcelin R, Pénicaud L, Valet P, Castan-Laurell I. Apelin treatment increases complete fatty acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice. *Diabetes* 2012; 61:310–320

Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V, Burdick J, Morine KJ, Gardner TJ, and Woo YJ. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation* 2004; 110:II187–II193

Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpéné C, Audigier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146:1764-1771

Buettner R, Schölmerich J, Bollheimer LC. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents, *Obesity*. Silver Spring 2007; 15(4): 798-808

Castan-Laurell I, Boucher J, Dray C, Daviaud D, Guigne C, Valet P. Apelin, a novel adipokine over-produced in obesity: friend or foe? *Mol Cell Endocrinol* 2005; 245 (1-2):7-9

Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P. Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine* 2011; 40:1–9

Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, Kunduzova O, Valet P. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23:234-41

Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2442-50

Cheng B, Chen J, Bai B, Xin Q. Neuroprotection of apelin and its signaling pathway. *Peptides* 2012; 37:171-3

Choe H, Farzan M, Konkel M, Martin K, Sun Y, Marcon L, Cayabyab M, Berman M, Dorf ME, Gerard N, Gerard C, Sodroski J. The orphan seven-transmembrane receptor apj supports the entry of primary T-cell-line-tropic and dualtropic human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1998; 72:6113-8

Cousin B, Munoz O, Andre M, Fontanilles AM, Dani C, Cousin JL, Laharrague P, Casteilla L, Pénicaud L. A role for preadipocytes as macrophagelike cells. *FASEB J* 1999; 13:305-12

Czech M.P., Tencerova M., Pedersen D. J., Aouadi M. Insulin signalling mechanisms for triacylglycerol storage. *Diabetologia*. 2013 May; 56(5): 949–964. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013; 7(1): 14–24

Dai T, Ramirez-Correa G, Gao WD. Apelin increases contractility in failing cardiac muscle. *Eur J Pharmacol* 2006; 553:222–228

Daniele A, Cammarata R, Masullo M, Nerone G, Finamore F, D'Andrea M, Pilla F, Oriani G. Analysis of adiponectin gene and comparison of its expression in two different pig breeds. *Obesity*, 2008; 16(8):1869-1874

Daviaud D, Boucher J, Gesta S, Dray C, Guigne C, Quilliot D, Ayav A, Ziegler O, Carpenne C, Saulnier-Blache JS, Valet P, Castan-Laurell I. TNFalpha up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *FASEB J* 2006; 20:1528-30

De Rosa A, Monaco ML, Capasso M, Forestieri P, Pilone V, Nardelli C, Buono P, Daniele A. Adiponectin oligomers as potential indicators of adipose tissue improvement in obese subjects. *Eur J Endocrinol*. 2013; 1;169(1):37-43

Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, Zhu Q, Considine RV. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5452-55

Diez JJ, Iglesias P. The role of novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148(3) : 293-300

Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, Cani PD, Attané C, Guigné C, Carpené C, Burcelin R, Castan-Laurell I, Valet P. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab*. 2008; 8(5):437-45

Edinger AL, Hoffman TL, Sharron M, Lee B, Yi Y, Choe W, Kolson DL, Mitrovic B, Zhou Y, Faulds D, Collman RG, Hesselgesser J, Horuk R, Doms RW. An orphan

seven-transmembrane domain receptor expressed widely in the brain functions as a coreceptor for human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus. *J Virol* 1998; 72: 7934-40

Emral R. Adiponektin ve Diğer Sitokinler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 409-20

Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Apelin; a novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system. Pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target *Rev Port Cardiol* 2005; 24:1263-76

Fantuzzi G. AdipoSe tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-9

Farkasfalvi K, Stagg MA, Coppen SR, Siedlecka U, Lee J, Soppa GK, Marczin N, Szokodi I, Yacoub MH, and Terracciano CM. Direct effects of apelin on cardiomyocyte contractility and electrophysiology. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357:889–95

Flint JD, Travers MT, Barber MC, Binart N, Kelly PA. Diet-induced obesity impairs mammary development and lactogenesis in murine mammary gland, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288:1179-87

Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307:426-430

Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3:705-13

Ghoshal K, Bhattacharyya M. Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. *World J Diabetes*. 2015 Feb 15;6(1):151-66

Guzik TJ, Korbout R, Adamek-Guzik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54:469-87

Guzik TJ, Mangalat D, Korbout R. Adipocytokines novel link between inflammation and vascular function *J Physiol Pharmacol* 2006; 57:505-28

Habata Y, Fujii R, Hosoya M, Fukusumi S, Kawamata Y, Hinuma S, Kitada C, Nishizawa N, Murosaki S, Kurokawa T, Onda H, Tatemoto K, Fujino M. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1452: 25–35

Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Paakönen M, Pirinen E, Alhava E, Akerman K, Herzig KH. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005; 130(1-2): 7-13

Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, Chiba S, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, Yoshimatsu H. Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid. *Endocrinology* 2007;148:2690-7

Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, Fujii R, Habata Y, Hinuma S, Kitada C, Honda S, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem* 2000; 275: 21061-7

Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 50(5):1126-33

Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci*. 1998; 76(5): 1405-20

Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF: T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:10308-10313

Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444: 840–846

Kalaivanisailaja J, Manju V, Nalini N. Lipid profile in mice fed a high-fat diet after exogenous leptin administration, *Pol J Pharmacol* 2003; 55(5): 763-769

Kasai A, Shintani N, Kato H, Matsuda S, Gomi F, Haba R, Hashimoto H, Kakuda M, Tano Y, Baba A Retardation of retinal vascular development in apelin deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1717–22

Kasai A, Kinjo T, Ishihara R, Sakai I, Ishimaru Y, Yoshioka Y, Yamamuro A, Ishige K, Ito Y, Maeda S. Apelin deficiency accelerates the progression of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2011; 6:e23968

Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes*. 2003; 52(7):1779-1785

Kinlaw WB, Marsh B. Adiponectin and HIV-lipodystrophy: taking HAART. *Endocrinology* 2004; 145(2): 484-6

Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine *Pharmacol Ther* 2005; 107:198-211

Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55:137-54

Kunduzova O, Alet N, Delesque-Touchard N, Millet L, Castan-Laurell I, Muller C, Dray C, Schaeffer P, Herault JP, Savi P, Bono F, Valet P. Apelin/APJ signaling system: a potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes. *FASEB J* 2008; 22:4146–53

Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. The Apelinergic System. The Role Played in Human Physiology and Pathology and Potential Therapeutic Applications. *Arq Bras Kardiol* 2008; 90:343-9

Lee B ve Shao J. Adiponectin and Energy Homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014; 15(2): 149–156

Lee D K, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, Osmond DH, George SR, O'Dowd BF. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000; 74:34–41

Lee D K, Saldivia VR, Nguyen T, Cheng R, George SR, and O'Dowd BF. Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action. *Endocrinology* 2005; 146:231–36

Leeper NJ, Tedesco MM, Kojima Y, Schultz GM, Kundu RK, Ashley EA, Tsao PS, Dalman RL, Quertermous T. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296:H1329–35

Lijnen H R, Van Hul M, Hemmeryckx B. Caloric restriction improves coagulation and inflammation profile in obese mice, *Thromb Res* 2012; 129(1): 74-79

Lin H Y, Xu Q, Yeh S, Wang R S, Sparks J D, Chang C Insulin and leptin resistance with hyperleptinemia in mice lacking androgen receptor, *Diabetes* 2005; 54(6): 1717-25

Long YC, Zierath JR. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest* 2006; 116:1776-83

Masri B, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin signalling: a promising pathway from cloning to pharmacology. *Cellular Signalling* 2005 17: 415–426

Matyskova R, Maletinska L, Maixnerova J, Pirnik Z, Kiss A, Zelezna B. Comparison of the obesity phenotypes related to monosodium glutamate effect on arcuate nucleus and/or the high fat diet feeding in C57Bl/6 and NMRI mice, *Physiol Res* 2008; 57(5): 727-734

Mito N, Yoshino H, Hosoda T, Sato K. Analysis of the effect of leptin on immune function in vivo using diet-induced obese mice. *J Endocrinol* 2004; 180:167-73

Nagai N, Hoylaerts MF, Cleuren AC, Van Vlijmen BJ, Lijnen HR. Obesity promotes injury induced femoral artery thrombosis in mice, *Thromb Res* 2008; 122(4): 549-555

O'Carroll AM, Lolait SJ. Regulation of rat APJ receptor messenger ribonucleic acid expression in magnocellular neurones of the paraventricular and supraoptic nuclei by osmotic stimuli. *J Neuroendocrinol* 2003; 15:661-6

O'Dowd B F, Heiber M, Chan A, Heng H H, Tsui L C, Kennedy J L, Shi X, Petronis A, George SR, Nguyen T. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993; 136: 355-60

Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. *Biochimie*. 2012; 94(10):2137-2142

Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:813-23

Pitkin SL, Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Modulation of the apelin/APJ system in heart failure and atherosclerosis in man. *Br J Pharmacol* 2010b; 160:1785-95

Pitkin SL, Maguire JJ, Bonner TI, Davenport AP. Apelin receptor nomenclature, distribution, pharmacology, and function. *Pharmacol. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV Rev* 2010; 62, 331-342

Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and Insulin Resistance. *Mol Med*. 2008; 14:741-51

Radin MJ, Sharky LC, Holycross BJ. Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Vet Clin Pathol* 2009; 38:136-56

Raji A, Gerhard-Herman MD, Warren M, Silverman SG, Raptopoulos V, Mantzoros CS, Simonson DC. Insulin resistance and vascular dysfunction in nondiabetic asian indians. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3965-72

Reaux-Le Goazigo A, Morinville A, Burlet A, Llorens-Cortes C, Beaudet A. Dehydration-induced cross-regulation of apelin and vasopressin immunoreactivity levels in magnocellular hypothalamic neurons. *Endocrinology* 2004; 145:4392-400

Ricquier D. Respiration uncoupling and metabolism in the control of energy expenditure. *Proc Nutr Soc* 2005; 64:47-52

Rydén M, Arvidsson E, Blomqvist L, Perbeck L, Dicker A, Arner P. Targets for TNF-alpha-induced lipolysis in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 318:168-75

Salcedo A, Garijo J, Monge L, Fernández N, Luis García-Villalón A, Sañchez Turrión V, Cuervas-Mons V, Dieguez G. Apelin effects in human splanchnic arteries. Role of nitric oxide and prostanoids. *Regul Pept.* 2007; 144:50–55

Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995; 270(45):26746-26749

South T, Huang XF (2008) Temporal and Site-Specific Brain Alterations in CB1 Receptor Binding in High fat Diet-Induced Obesity in C57Bl/6 Mice, *J Neuroendocrinol*, 20(11): 1288-1294

Sörhede Winzell M, Magnusson C, Åhrén B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and *Regul Pept* 2005; 131:12-17

Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillo W, Dakin C, Sajedi A, Ghatei M, Bloom S. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 15;291:1208-12

Tang SY, Xie H, Yuan LQ, Luo XH, Huang J, Cui RR, Zhou HD, Wu XP, Liao EY. *Peptides* 2007; 28:708–18

Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, Kawamata Y, Fukusumi S, Hinuma S, Kitada C, Kurokawa T, Onda H, Fujino M. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251:471–6

Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:772-83

Trayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose tissue and adipokines--energy regulation from the human perspective. *J Nutr* 2006;136:1935-9

Trillou RC, Arnone M, Delgorge C, Gonalons N, Keane P, Maffrand JP, Soubrie P. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284(2): R345-353

Tschöp M, Heiman ML. Rodent obesity models: an overview. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(6):307-19

Unwin N, Harland J, White M, Bhopal R, Winocour P, Stephenson P, Watson W, Turner C, Alberti KG (1997) Body mass index, waist circumference, waist:hip ratio and glucose intolerance in Chinese and European adults in Newcastle, UK *J Epidemiol Community Health* 51:160-166

Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem*. 2003; 278:40352–40363

Wang G, Anini Y, Wei W, Qi X, O'Carroll AM, Mochizuki T, Wang HQ, Hellmich MR, Englander EW, and Greeley GH Jr. Apelin, a new enteric peptide: localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion. *Endocrinology* 2004;145:1342–8

Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115:1111-9

Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin - a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:264-280

Xie H, Tang SY, Cui RR, Huang J, Ren XH, Yuan LQ, Lu Y, Yang M, Zhou HD, Wu XP, Luo XH, Liao EY. Apelin and its receptor are expressed in human osteoblasts. *Regul Pept* 2006; 134:18–125

Xie H, Yuan LQ, Luo XH, Huang J, Cui RR, Guo LJ, Zhou HD, Wu XP, and Liao EY Apelin suppresses apoptosis of human osteoblasts. *Apoptosis* 2007; 12:247–254

Yamamoto T, Habata Y, Matsumoto Y, Yasuhara Y, Hashimoto T, Hamajyo H, Anayama H, Fujii R, Fuse H, Shintani Y, Mori M. Apelin-transgenic mice exhibit a resistance against diet-induced obesity by increasing vascular mass and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1810:853–62

Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T: Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423:762-769

Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T: Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 2007; 13:332-339

Yue P, Jin H, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Asagami T, Kundu RK, Reaven GM, Quertermous T, Tsao PS. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298:E59-67

Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Kundu RK, Reaven GM, Quertermous T, Tsao PS. Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-Dependent Mechanisms. *Endocrinology* 2011; 152:59-68

Zeng XJ, Yu SP, Zhang L, Wei L. Neuroprotective effect of the endogenous neural peptide apelin in cultured mouse cortical neurons. *Exp Cell Res* 2010; 316:1773–83

Zhang J, Liu F. Tissue-specific Insulin Signaling in the Regulation of Metabolism and Aging. *IUBMB Life*. 2014; 66(7): 485–495

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-32

Ziemke F, Mantzoros CS: Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* 2010, 91:258S-261S

Zou C, Shao J. Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance *J Nutr Biochem*. 2008; 19:277-86

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(ADÜ-HADYEK)



Aydın, 2 Eylül 2013

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2013 Yılı VII. Oturumu
Sayı : 64583101/2013/057
Proje Başlığı : Normal ve obez farelerde plazma apelin, insülin ve adiponektin seviyeleri
Proje Yürütücüsü : Aykut Göktürk ÜNER
Proje Ekibi : Lokman TARIN

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması : İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. İbrahim CEMAL
(Üye)

İzinli
Vet. Hek. Ufuk SAYIN
(Üye)

Doç. Dr. Turhan DOST
(Başkan)

Yrd. Doç. Dr. Cengiz ÜNSAL
(Üye)

Dr. Nurten ATALAY
(Üye)

Şevket AKYOL (Raportör)

İzinli
Doç. Dr. Yücel KOCA
(Üye)

Vet. Hek. Serdar AKTAŞ
(Üye)

Bu rapor sadece Adnan Menderes Üniversitesi birimlerinde yapılacak deneyler için geçerlidir.

Ek 2. İntihal

iThenticate Similarity Index 6%
Lokman TARİN [Tez] 3 Eylül 2015 Perşembe As of: September 3, 2015 4:39:32 PM EEST
4,886 words - 32 matches - 17 sources
Sources: 133 words / 3% - Internet from 18-May-2015 12:00AM
acikarsiv.ankara.edu.tr
26 words / 1% - Internet from 13-Dec-2012 12:00AM
www.turkjbiochem.com
20 words / < 1% match - Internet from 15-Aug-2015 12:00AM
forum.gidagundemi.com
15 words / < 1% match - Publications
14 words / < 1% match - CrossCheck
"Abstracts", European Heart Journal, 1998.
12 words / < 1% match - Internet from 16-Jun-2015 12:00AM tip.baskent.edu.tr
10 words / < 1% match - Internet from 07-Mar-2015 12:00AM library.cu.edu.tr
10 words / < 1% match - Internet from 29-Aug-2010 12:00AM
pediatrics.aappublications.org
9 words / < 1% match - Internet from 06-Aug-2015 12:00AM library.cu.edu.tr
9 words / < 1% match - Internet from 05-Jun-2015 12:00AM
acikerisim.aku.edu.tr
9 words / < 1% match - Internet from 20-Nov-2013 12:00AM
www.akademik.adu.edu.tr
9 words / < 1% match - Internet from 16-Jan-2011 12:00AM
medimagazin.com.tr
9 words / < 1% match - Internet from 10-Jun-2013 12:00AM
www.akademik.adu.edu.tr
8 words / < 1% match - Internet from 13-Jun-2013 12:00AM tez.sdu.edu.tr
8 words / < 1% match - Publications
"Ulusal Türkiye Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi Sözleü Bildiriler", Acta Orthopaedica Traumatologica Turcica, 2014.
7 words / < 1% match - Publications
Anıl, Ayşe Berna. "E€ocuk yoğun bakım biriminde santral ven kateterizasyon komplikasyonlarıının değerlendirilmesi", Turkish Pediatrics Archive / Türk Pediatri Arsivi/13060015, 20110901
7 words / < 1% match - CrossCheck
Roy, Shuvro, Theodore M. Brasky, Martha A. Belury, Shiva Krishnan, Rachel M. Cole, Catalin Marian, Lisa D. Yee, Adana A. Llanos, Jo L. Freudenheim, and Peter G. Shields. "Associations of erythrocyte ω -3 fatty acids with biomarkers of ω -3 fatty acids and inflammation in breast tissue : ω -3 and inflammation in breast tissue", International Journal of Cancer, 2015.

ÖZGEÇMİŞ

İzmir’de 20.11.1978 tarihinde dünyaya geldim. Altı çocuklu bir ailenin ilk çocuğuyum. Dokuz Eylül Üniversitesi Buca Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği Bölümünden, 2002’de mezun oldum. 2002 yılından itibaren milli eğitim bakanlığında öğretmen olarak çalışmaktayım. İzmir Buca’da bir lisede 4 yıldır Müdür Yardımcısı olarak görev yapmaktayım. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalında 2013’ten beri yüksek lisans öğrencisiyim. Evliyim ve bir kızımız var.

