



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ASPROSİNİN HİPOTALAMO-HİPOFİZER-  
ADRENAL AKSA ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

Abdulhamit YILDIRIM

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Zafer ŞAHİN

TRABZON-2025



## BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

19.12.2025  
*Abdulhamit YILDIRIM*

## ***İthaf***

*Bu doktora tezimi, benim bugünlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili aileme ve dünyaya yeni gelen kızım Gökçe Eliz YILDIRIM'a ithaf ediyorum.*



## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sırasında maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her şartta yanımda olan Saygıdeğer Danışmanım Prof. Dr. Zafer ŞAHİN'e şükranlarımı sunarım.

Bölümümüz Hocalarından Prof. Dr. Ahmet AYAR, Doç. Dr. Mukadder OKUYAN, Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk KALKAN'a bilgi ve tecrübeleriyle doktora eğitimimdeki katkılarından dolayı teşekkür ederim. Ayrıca, bu tez çalışmasının gerçekleşebilmesi için yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Osman AKTAŞ'a teşekkürü bir borç bilirim. Yine bölüm arkadaşlarımdan Dr. Öğr. Üyesi Arif Kamil SALİHOĞLU'na, Araş. Gör. Dr. Esra ÖZTÜRK'e ve Araş. Gör. Burak ÖZGEREN'e doktora sürecimde yanımda oldukları için teşekkür ederim.

Tez çalışmamdan elde edilen verilerin biyokimyasal analizleri aşamasındaki değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Ahmet ALVER ve Arş. Gör. Dr. Elif ŞAHİN'e teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, hiçbir fedakârlıktan kaçınmadan her zaman destekleyen ve bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme; annem Ayşe YILDIRIM'a, babam Sayım YILDIRIM'a, ablam Aysun YILDIRIM'a, yeğenim Zeynep'e, eşim Gözde YILDIRIM'a ve biricik oğlum Görkem Oğuz YILDIRIM'a teşekkür ederim.

Araştırmamıza 222S174 numaralı proje kapsamında destek sağlayan TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Abdulhamit YILDIRIM

Bu doktora tezi, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 222S174 protokol numarası ile 1002-Hızlı Destek Programı kapsamında desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

|   | Sayfa       |
|---|-------------|
| <b>İÇ KAPAK SAYFASI</b>   |             |
| <b>ONAY</b>   |             |
| <b>BEYAN</b>  |             |
| <b>İthaf</b>  |             |
| <b>TEŞEKKÜR</b>   |             |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>  | <b>vi</b>   |
| <b>TABLolar DİZİNİ</b>  | <b>viii</b> |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>  | <b>ix</b>   |
| <b>KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ</b>                              | <b>x</b>    |
| <b>ÖZET</b>   | <b>xiii</b> |
| <b>ABSTRACT</b>   | <b>xv</b>   |
| <b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>   | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>  | <b>4</b>    |
| 2.1. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks   | 4           |
| 2.2. Asprosin   | 5           |
| 2.2.1. Asprosinin Merkezi Etkileri  | 7           |
| 2.2.2. Asprosinin Periferik Etkileri  | 8           |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>   | <b>12</b>   |
| 3.1. Deney Grupları   | 12          |
| 3.2. Santral Enjeksiyon Gruplarına (1. Protokol) Uygulanan İşlemler           | 13          |
| 3.2.1. Santral Enjeksiyonlar Tamamlandıktan Sonra Gerçekleştirilen İşlemler   | 14          |
| 3.3. Periferik Enjeksiyon Gruplarına (2. Protokol) Uygulanan İşlemler         | 14          |
| 3.3.1. Periferik Enjeksiyonlar Tamamlandıktan Sonra Gerçekleştirilen İşlemler | 15          |
| 3.4. ELISA Analizleri   | 15          |
| 3.4.1. Doku CRH Düzeylerinin Belirlenmesi                                     | 15          |
| 3.4.2. Protein Tayini   | 16          |
| 3.4.3. Serum ACTH Düzeylerinin Belirlenmesi                                   | 16          |
| 3.4.4. Serum CORT Düzeylerinin Belirlenmesi                                   | 16          |
| 3.5. İstatistiksel Analizler  | 16          |
| 3.6. Etik Kurul Onayı   | 17          |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.7. Destekleyen Kuruluş   | 17        |
| <b>4. BULGULAR</b>   | <b>18</b> |
| 4.1. Santral Enjeksiyon Gruplarına (1. Protokol) Ait Bulgular  | 18        |
| 4.2. Periferik Enjeksiyon Gruplarına (2. Protokol) Ait Bulgular  | 24        |
| 4.3. Santral Enjeksiyon Erkek ve Dişi Hayvan Gruplarına (1. Protokol) Ait Bulguların Karşılaştırılması   | 29        |
| 4.4. Periferik Enjeksiyon Erkek ve Dişi Hayvan Gruplarına (2. Protokol) Ait Bulguların Karşılaştırılması | 32        |
| 4.5. Santral ve Periferik Enjeksiyon Gruplarına Ait Açlık Kan Glukoz Düzeyleri                           | 35        |
| <b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>  | <b>38</b> |
| <b>6. KAYNAKLAR</b>  | <b>43</b> |
| <b>EKLER</b>   | <b>53</b> |
| EK 1. Ek Grafikler   | 54        |
| EK 2. Etik Kurul Onayı   | 56        |
| EK 3. Şekillerin Kullanım izni   | 60        |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b>  | <b>63</b> |

## TABLolar DİZİNİ

| <b>Tablo No</b> |  | <b>Sayfa</b> |
|-----------------|--|--------------|
| <b>Tablo 1.</b> | Santral enjeksiyon erkek ve dişi hayvan gruplarının hipotalamus CRH düzeylerinin karşılaştırılması (ng/mg protein)   | 30           |
| <b>Tablo 2.</b> | Santral enjeksiyon erkek ve dişi hayvan gruplarının serum ACTH düzeylerinin karşılaştırılması (ng/mL)                | 31           |
| <b>Tablo 3.</b> | Santral enjeksiyon erkek ve dişi hayvan gruplarının serum CORT düzeylerinin karşılaştırılması (ng/mL)                | 32           |
| <b>Tablo 4.</b> | Periferik enjeksiyon erkek ve dişi hayvan gruplarının hipotalamus CRH düzeylerinin karşılaştırılması (ng/mg protein) | 33           |
| <b>Tablo 5.</b> | Periferik enjeksiyon erkek ve dişi hayvan gruplarının serum ACTH düzeylerinin karşılaştırılması (ng/mL)              | 34           |
| <b>Tablo 6.</b> | Periferik enjeksiyon erkek ve dişi hayvan gruplarının serum CORT düzeylerinin karşılaştırılması (ng/mL)              | 35           |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil No  |   | Sayfa |
|-----------|---|-------|
| Şekil 1.  | HHA aksın fonksiyonel yapısı  | 5     |
| Şekil 2.  | FBN1 geni tarafından üretilen proteinin asprosinine işlenmesi   | 6     |
| Şekil 3.  | Asprosinin hipotalamik nukleuslardaki merkezi etkileri  | 7     |
| Şekil 4.  | Santral enjeksiyon gruplarına ait çalışma protokolü, çalışma grupları ve yapılan işlemlerin şematik olarak gösterilmesi   | 14    |
| Şekil 5.  | Periferik enjeksiyon gruplarına ait çalışma protokolü, çalışma grupları ve yapılan işlemlerin şematik olarak gösterilmesi | 15    |
| Şekil 6.  | Erkek hayvan santral enjeksiyon hipotalamus CRH düzeyleri (ng/mg protein)   | 18    |
| Şekil 7.  | Dişi hayvan santral enjeksiyon hipotalamus CRH düzeyleri (ng/mg protein)  | 19    |
| Şekil 8.  | Erkek hayvan santral enjeksiyon serum ACTH düzeyleri (ng/mL)  | 20    |
| Şekil 9.  | Dişi hayvan santral enjeksiyon serum ACTH düzeyleri (ng/mL)   | 21    |
| Şekil 10. | Erkek hayvan santral enjeksiyon serum CORT düzeyleri (ng/mL)  | 22    |
| Şekil 11. | Dişi hayvan santral enjeksiyon serum CORT düzeyleri (ng/mL)   | 23    |
| Şekil 12. | Erkek hayvan periferik enjeksiyon hipotalamus CRH düzeyleri (ng/mg protein)   | 24    |
| Şekil 13. | Dişi hayvan periferik enjeksiyon hipotalamus CRH düzeyleri (ng/mg protein)  | 25    |
| Şekil 14. | Erkek hayvan periferik enjeksiyon serum ACTH düzeyleri (ng/mL)  | 26    |
| Şekil 15. | Dişi hayvan periferik enjeksiyon serum ACTH düzeyleri (ng/mL)   | 27    |
| Şekil 16. | Erkek hayvan periferik enjeksiyon serum CORT düzeyleri (ng/mL)  | 28    |
| Şekil 17. | Dişi hayvan periferik enjeksiyon serum CORT düzeyleri (ng/mL)   | 29    |
| Şekil 18. | Erkek hayvan santral enjeksiyon açlık kan glukoz değerleri (mg/dL)  | 36    |
| Şekil 19. | Dişi hayvan santral enjeksiyon açlık kan glukoz değerleri (mg/dL)   | 36    |
| Şekil 20. | Erkek hayvan periferik enjeksiyon açlık kan glukoz değerleri (mg/dL)  | 37    |
| Şekil 21. | Dişi hayvan periferik enjeksiyon açlık kan glukoz değerleri (mg/dL)   | 37    |

## KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

### Kısaltmalar

|               |  |
|---------------|--|
| <b>ACTH</b>   | Adrenokortikotropik Hormon               |
| <b>ADH</b>    | Antidiüretik Hormon                      |
| <b>AgRP</b>   | Agouti ile İlişkili Peptid               |
| <b>AMPK</b>   | AMP ile Aktifleşen Protein Kinaz         |
| <b>ARH</b>    | Hipotalamik Arkuat Nukleus               |
| <b>AVP</b>    | Arjinin Vazopressin                      |
| <b>cAMP</b>   | Siklik Adenosin Monofosfat               |
| <b>CBG</b>    | Kortikosteroid Bağlayıcı Globulin        |
| <b>CRF</b>    | Kortikotropin Salgılatıcı Faktör         |
| <b>CRH</b>    | Kortikotropin Salgılatıcı Hormon         |
| <b>CRHR1</b>  | CRH reseptörü 1                          |
| <b>CRHR2</b>  | CRH reseptörü 2                          |
| <b>CRHR</b>   | CRH Reseptörü                            |
| <b>E</b>      | Epinefrin                                |
| <b>ELISA</b>  | Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi     |
| <b>ER</b>     | Endoplazmik Retikulum                    |
| <b>ERK1/2</b> | Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenen Kinaz 1/2 |
| <b>E2</b>     | Östradiol                                |
| <b>FABP5</b>  | Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 5            |
| <b>FBN1</b>   | Fibrillin-1                              |
| <b>GLUT8</b>  | Glucose Transporter Type 8               |
| <b>GnRH</b>   | Gonadotropin Salgılatıcı Hormon          |
| <b>GPR54</b>  | G-Proteinine Bağlı Reseptör 54           |
| <b>GR</b>     | Glikokortikoid Reseptörü                 |
| <b>Gαq/11</b> | Gq alfa alt birimi 11                    |
| <b>HHA</b>    | Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal             |
| <b>HPA</b>    | Hypothalamic-Pituitary-Adrenal           |
| <b>HPG</b>    | Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal             |

|                |   |
|----------------|---|
| <b>ICV</b>     | İntraserebroventriküler   |
| <b>İp</b>      | İntraperitoneal   |
| <b>JNK</b>     | c-Jun N-Terminal Kinaz  |
| <b>kDa</b>     | Kilodalton  |
| <b>KTÜ</b>     | Karadeniz Teknik Üniversitesi   |
| <b>kg</b>      | Kilogram  |
| <b>LCD</b>     | Least Significant Difference  |
| <b>LDL</b>     | Düşük Yoğunluklu Lipoprotein  |
| <b>MASLD</b>   | Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı               |
| <b>MC2R</b>    | Melanokortin Tip 2 Reseptörü  |
| <b>miRNA</b>   | MikroRNA  |
| <b>mg</b>      | Miligram  |
| <b>mL</b>      | Mililitre   |
| <b>mM</b>      | Milimolar   |
| <b>MR</b>      | Mineralokortikoid Reseptörü   |
| <b>MRAP</b>    | Melanokortin Reseptör Aksesuar Proteini                                       |
| <b>MSC</b>     | Mezenkimal Stromal Hücresi  |
| <b>MSS</b>     | Merkezi Sinir Sistemi   |
| <b>NADPH</b>   | Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat   |
| <b>NE</b>      | Norepinefrin  |
| <b>NFκB</b>    | Nükleer Faktör Kappa-Hafif Zincir Artırıcısı                                  |
| <b>NOX</b>     | Nitrik Oksit  |
| <b>NPS</b>     | Neonatal Progeroid Sendromu   |
| <b>Nrf2</b>    | Nükleer Faktör Eritroid 2   |
| <b>OLFR734</b> | Olfaktör (Koku) Reseptör 734  |
| <b>OR4M1</b>   | Olfaktör (Koku) Reseptörü, 4 Numaralı Gen Ailesinin, M Alt Grubunun İlk Üyesi |
| <b>PBS</b>     | Fosfat Tamponlu Salinde   |
| <b>PKA</b>     | Protein Kinaz A   |
| <b>PKCδ</b>    | Protein Kinaz C-Delta   |

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>POMC</b>                    | Pro-opiomelanokortin                                |
| <b>PPAR<math>\alpha</math></b> | Peroksizom Proliferatörle Aktive Olan Reseptör Alfa |
| <b>Ptprd</b>                   | Protein Tirozin Fosfataz Reseptörü $\delta$         |
| <b>PVN</b>                     | Paraventriküler Nükleus                             |
| <b>RBP4</b>                    | Retinol bağlayıcı protein 4                         |
| <b>ROS</b>                     | Oksijen Reaktif Türleri                             |
| <b>SERCA</b>                   | Sarco/Endoplazmik Retikulum Ca <sup>+2</sup> -ATPaz |
| <b>SNS</b>                     | Sempatik Sinir Sistemi                              |
| <b>SOD2</b>                    | Süperoksit Dismutaz 2                               |
| <b>STAT3</b>                   | Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü 3   |
| <b>TLR4</b>                    | Toll Benzeri Reseptör 4                             |
| <b>TÜBİTAK</b>                 | Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu     |
| <b>UCP1</b>                    | Esmerleşmeye Özgü Belirteçler                       |
| <b><math>\mu</math>g</b>       | Mikrogram   |
| <b><math>\mu</math>L</b>       | Mikrolitre  |
| <b><math>\mu</math>m</b>       | Mikrometre  |
| <b><math>\mu</math>M</b>       | Mikromolar  |

### **Simgeler**

|                            |          |
|----------------------------|----------|
| <b><math>\alpha</math></b> | Alfa     |
| <b><math>\beta</math></b>  | Beta     |
| <b>&gt;</b>                | Büyük    |
| <b><math>\delta</math></b> | Delta    |
| <b>&lt;</b>                | Küçük    |
| <b>&amp;</b>               | Ve       |
| <b>~</b>                   | Yaklaşık |
| <b>%</b>                   | Yüzde    |

## ÖZET

### **Asprosinin Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aksa Etkilerinin Araştırılması**

Periferik dokular vücut enerji metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olarak salgılanan açlık ile ilgili hormonları iştahın uyarılması için merkezi sinir sistemine (MSS) iletebilmektedir. MSS'de ise hipotalamus tarafından algılanan bu hormonal değişiklikler ile davranışsal ve nöroendokrin yanıtlar ortaya çıkmaktadır. Beyaz yağ dokudan salınan, oreksijenik ve glukojenik bir hormon olan asprosinin; kan-beyin bariyerini geçerek, hipotalamusun paraventricüler nükleus (PVN) nöronları ile etkileşime girdiği bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı; Asprosin hormonunun kan-beyin bariyerini geçebilmesi ve PVN nöron aktivitesini etkileyebilmesi özelliğine sahip olması nedeniyle hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aks üzerindeki etkilerine yönelik verilerin elde edilmesidir.

Araştırmamız Sprague Dawley türü erkek ve dişi sıçanlar üzerinde yapıldı. Her grupta 7'şer hayvan yer aldı. Deneyler 2 farklı protokolde gerçekleştirildi. 1. protokolde santral (intraserebroventriküler (ICV)) asprosin enjeksiyonlarının düşük, orta ve yüksek dozlarda (25, 50 ve 75 nM) uygulandığı gruplar yer aldı. 2. protokolde ise asprosinin iki farklı dozda periferik enjeksiyonlarının (intramuskuler olarak 10 µg/kg ve 20 µg/kg dozlarda) uygulandığı gruplar yer aldı. 1. ve 2. protokole ait hipotalamus kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), serum adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortikosteron (CORT) düzeyleri ELISA ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler, one-way ANOVA ve Fisher'in en küçük anlamlı fark (LSD) testi kullanılarak gerçekleştirildi. Erkek ve dişi hayvanların santral ve periferik analiz sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ise bağımsız örneklem t-testi kullanıldı ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

Asprosin, santral gruplarında kontrol grubuna kıyasla hipotalamus CRH, serum ACTH ve CORT düzeylerinin daha düşük olduğu bulundu ( $p < 0.05$ ). Bu sonuç, doz bağımlı olarak anlamlı çıkmadı ( $p > 0.05$ ). 2. protokolde de benzer şekilde anlamlı bir etki görülmedi ( $p > 0.05$ ). Sonuçlarımıza göre asprosinin santral etkisinin HHA aks aktivitesini baskıladığı, periferik etkisinin ise belirgin olmadığı belirlendi. Ayrıca HHA aks üzerindeki söz konusu etkinin hem erkek ve hem de dişi hayvanlarda benzer şekilde gerçekleştiği görüldü. Bu sonuçlar stres fiziolojisi ve patofiziolojisinde asprosinin santral etkisinin baskılayıcı etkisi olduğuna işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Adrenal, Asprosin, Hipofiz, Hipotalamus, Paraventricüler Nükleus

## ABSTRACT

### **Investigation of the Effects of Asprosin on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis**

Peripheral tissues can transmit hunger-related hormones secreted due to changes in body energy metabolism to the central nervous system (CNS) to stimulate appetite. These hormonal changes, sensed by the hypothalamus in the CNS, elicit behavioral and neuroendocrine responses. Asprosin, an orexigenic and glucogenic hormone released from white adipose tissue, is known to cross the blood-brain barrier and interact with neurons in the paraventricular nucleus (PVN) of the hypothalamus. The aim of this study is to obtain data on the effects of asprosin hormone on the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis, given its ability to cross the blood-brain barrier and influence PVN neuron activity.

Our research was conducted on male and female Sprague Dawley rats. Each group included seven animals. Experiments were conducted using two different protocols. Protocol 1 included groups receiving central (intracerebroventricular (ICV)) asprosin injections at low, medium, and high doses (25, 50, and 75 nM). Protocol 2 included groups receiving two different doses of peripheral asprosin (intramuscular at 10 µg/kg and 20 µg/kg). Hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH), serum adrenocorticotrophic hormone (ACTH), and corticosterone (CORT) levels in protocols 1 and 2 were assessed using ELISA. Statistical analyses were performed using one-way ANOVA and Fisher's least significant difference (LSD) test. The independent samples t-test was used for the statistical comparison of central and peripheral analysis results between male and female animals, and  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

Hypothalamic CRH, serum ACTH, and CORT levels were found to be lower in the asprosin central groups compared to the control group ( $p < 0.05$ ). The result was not dose-dependent and was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). Similarly, no significant effect was observed in protocol 2 ( $p > 0.05$ ). Our results indicated that the central effect of asprosin suppressed HPA axis activity, while the peripheral effect was not significant. Furthermore, this effect on the HPA axis was observed to be similar in both male and female animals. These results indicate that asprosin has a central suppressive effect on the physiology and pathophysiology of stress.

**Key Words:** Adrenal, Asprosin, Hypothalamus, Paraventricular Nucleus, Pituitary

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Homeostazisin (iç ortamın) belli sınırlar içerisinde tutulması fizyolojik fonksiyonların sürekliliği ve korunması için önemlidir (1). Homeostazisi bozan herhangi bir fiziksel veya psikolojik uyaran stres tepkisine neden olmaktadır (2). Her canlı için hayatı boyunca çevreye bağlı etkilere karşı iç ortam belli sınırlarda tutulmaya çalışılması gerekmektedir. Bu mücadele hayat boyu süreklilik arz eden bir durumdur (3). Organizmada bu süreçte gerçekleşen etki-tepki şeklindeki durumlara stres, karşılaşılan etkilere karşı oluşan fizyolojik değişikliklere stres yanıtı, bu değişikliklere sebep olan etmenlere ise stres faktörleri veya gerginleştirici (stresör) denilmektedir (4). Böylece bütüncül bir bakış açısıyla stres, dış kaynaklı veya içsel olarak bir organizmanın homeostazisine ya da bireyin iyi olma/hissetme durumuna etki eden somut veya soyut etkilerin yansıması olarak tanımlanabilmektedir (5). Hiçbir canlıda stresin tümüyle ortadan kaldırılması veya stressiz bir hayat mümkün olmadığı gibi, içinde bulunulan ortamda ve çevrede sürekli bir değişim söz konusudur. Bu sebeple, stres etkenine maruz kalan bir organizmada hem sağlığın hem de hayatın devamı için stresle baş etme ve bunun üstesinden gelmesi beklenmektedir. Stresle baş etmede fizyolojik ve davranışsal yanıtlar geliştirilmektedir. Üstesinden gelinemeyen durumlarda strese bağlı oluşan bozukluk/hastalık veya ölüm gelişebilmektedir (6). “Ipsos World Mental Health Day Report 2024” raporunda, 31 ülkeden araştırmaya katılan insanların %62’si günlük hayatlarında en az bir kez kendilerini stresli hissettiklerini ve kadınların (%66) ile erkeklere (%58) oranla bu durumu daha fazla yaşadıkları bildirilmektedir. Ayrıca aynı araştırmada, ülkelerdeki stres düzeyleri karşılaştırıldığında ise Türkiye’de %76’lık yüksek bir orandan Japonya’da %44’lük düşük bir orana kadar bu düzeylerin değiştiği belirtilmektedir (7). “The American Institute of Stress” raporunda, 2022’de Amerikalı yetişkinler üzerinde yapılan ankette %77’sinin fiziksel sağlıklarını doğrudan etkileyen stres yaşadığı, %73’ünün ise ruhsal sağlıklarını etkileyen stres yaşadığı ve %48’inin ise uykularını bozan stres yaşadığı araştırmalarda ortaya konmaktadır (8). Bu veriler dünya genelinde stres düzeyinin giderek arttığının önemini vurgulamaktadır.

Yağ dokusu, adipokinler (yağ dokudan salgılanan faktörler) olarak bilinen çeşitli biyoaktif araçları üreten, merkezi bir enerji depolama endokrin organı olarak çalışmaktadır (9). Ayrıca adipokinler memelilerde baskın olarak bulunan beyaz adipoz dokuda yer alan adipositler adı verilen lipid açısından zengin hücreler tarafından üretilmektedir (10).

Fizyolojik olarak, adipokinler beyaz yağ dokusunu metabolizmanın koordine merkezi yapmakta, hipotalamusun oreksijenik ve anoreksijenik merkezlerine etki ederek enerji alımını ve harcanmasını düzenlemekte ve kalp, karaciğer, pankreas, iskelet kası ve erkek üreme organları gibi hedef organlar üzerinde de doğrudan etki göstererek metabolik homeostazı düzenlemektedirler (11). Örneğin; leptin, adiponektin, omentin-1, visfatin, resistin gibi adipokinlerin hem sistemik hem de lokal olarak reseptörlerine bağlanarak, merkezi sinir sistemi (MSS) ve diğer hormonal ağların afferent ve efferent sinyallemesine izin verdiği bilinmektedir (12). Ayrıca kolayca sistemik dolaşıma geçerek, hücreler arası iletişim ağı (otokrin, parakrin, endokrin) aracılığıyla etkilerini gösterebilmektedirler (13). Ayrıca, glikoz ve lipid homeostazisi, insülin duyarlılığı ve inflamatuvar yanıt dahil olmak üzere insan vücudundaki normal metabolik süreçlerin çeşitli yönlerinin düzenlenmesini sağlamaktadırlar (14).

Periferik dokular (adipoz doku gibi), vücut enerji metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olarak salgılanan açlık ile ilgili hormonları iştahın uyarılması için MSS iletebilmektedir. MSS'de ise hipotalamus tarafından algılanan bu hormonal değişiklikler ile davranışsal ve nöroendokrin yanıtlar ortaya çıkmaktadır (15). Dolayısıyla bu yanıtların oluşmasında stres ile ilişkili olan hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aks ve sempatik-adreno-medüller (SAM) sistem aktivasyonu önemli rol oynamaktadır (16). HHA aksın aktivasyonu, hipotalamusta yer alan paraventriküler nükleus (PVN) aracılığıyla kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını gerçekleştiren nöral mekanizmalar tarafından başlatılmaktadır (17).

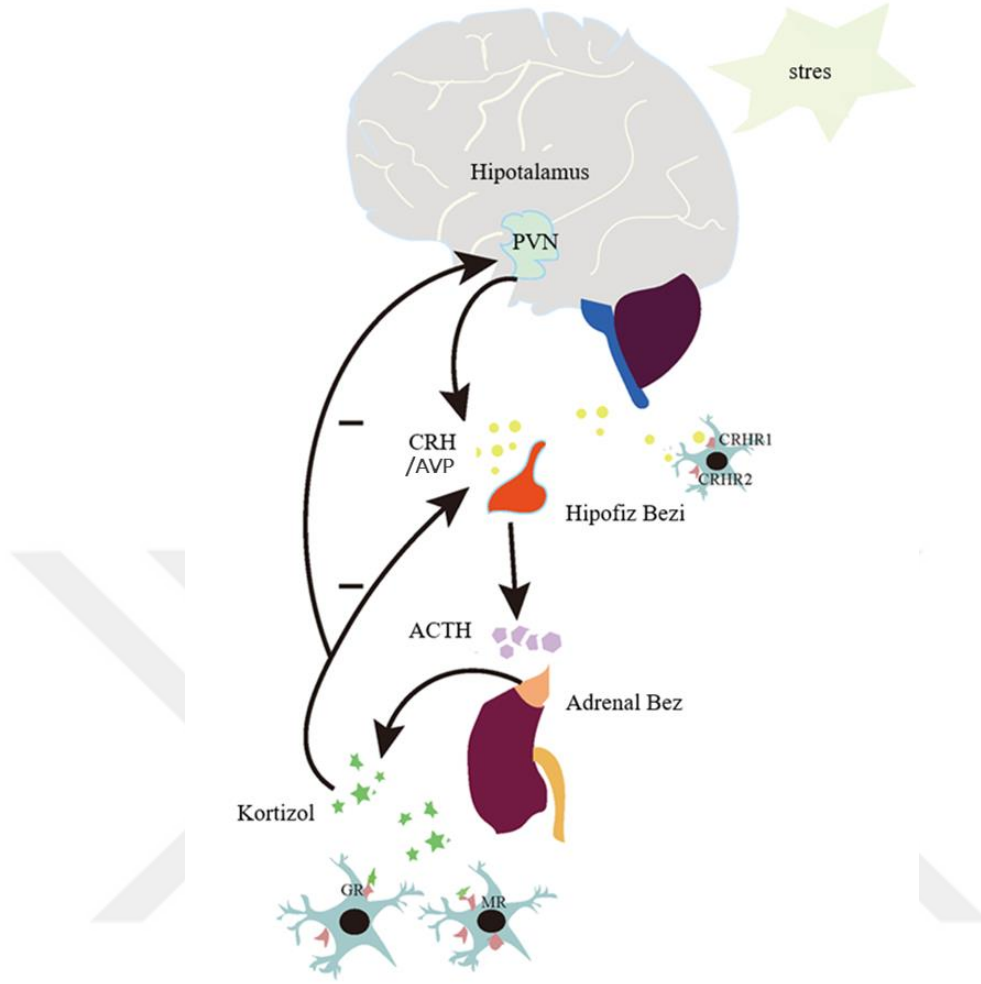
Asprosin, ilk defa 2016 yılında Romere ve arkadaşları tarafından beyaz yağ dokudan salınan oreksijenik ve glukojenik bir hormon olarak tanımlanmıştır (18). Asprosin, otonom düzenleme için kaudal ventrolateral medulla, rostral ventrolateral medulla, nucleus tractus soliterleri, vagusun dorsal motor nükleus ve hem magnoselüler hem de parvoselüler nöronlarda (en yüksek ifadesi) tespit edilmiştir (19). Bununla birlikte asprosinin; kan-beyin bariyerini geçerek, hipotalamus PVN nöronları ile etkileşime girdiği bilinmektedir (20). Ayrıca asprosinin MSS'i dışında, periferik dokularda ve organlarda da kompleks bir rolü olduğu ortaya konmuştur. Bu rollerle ilişkili olarak, asprosinin iştah, glukoz metabolizması, insülin direnci, apoptozis ve üreme sistemi ile ilgili araştırmalar mevcuttur (21). Ancak asprosinin kan-beyin bariyerini geçtiği ve PVN nöron aktivitesini etkilediği bilinmesine rağmen HHA aks üzerindeki etkilerine dair henüz bir çalışma bulunmamaktadır.

Tüm bu bilgiler doğrultusunda asprosinin kan-beyin bariyerini geçebilmesi ve PVN nöron aktivitesini etkileyebilme özeliğine sahip olması, HHA aks üzerindeki muhtemel etkilerinin araştırılması hususu, bu tez konusunun hipotezine zemin hazırlamıştır. Çalışmamızda hem santral (intraserebroventriküler (ICV)) hem de intramuskuler uygulamalar ile asprosinin HHA aksın etkilerine yönelik verilerin elde edilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca bu uygulamaların hem erkek hem de dişi sıçanlarda ayrı olarak gerçekleştirilmesi ile cinsiyete bağlı muhtemel farklılıkların ortaya konulması da hedeflenmiştir. Asprosinin fizyolojik etkilerinin değerlendirilmesinde farklı doz uygulamaları ile muhtemel bir etkinliğin doz bağımlı olup olmadığı ve etki düzeyinin ne düzeyde olduğu anlaşılmaya çalışılmıştır. Asprosinin ICV uygulaması ile hipotalamik PVN nöronlarının aktivasyonuna bağlı olarak CRH salınımının analizlerle değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca HHA aksın aktivasyonu ile ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı ve buna bağlı olarak adrenal korteksten sekrese olan kortikosteronun (CORT) analizlerle değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Böylece asprosinin santral olarak uygulanmasının HHA aksı aktive edip etmediği merak konusudur. ICV enjeksiyonlarla beyin ilgili tüm bölgelerinin uyarılacağı ve geri bildirim mekanizmalarının etkililiği dikkate alınarak, hormonal düzeylerde gözlenecek değişiklikleri net olarak ilişkilendirebilmek için periferal uygulamalar ile elde edilen bulgular da göz önünde bulundurulacaktır. Böylece çok yönlü değerlendirmeler neticesinde HHA aks üzerindeki ICV ve periferal etkinin izahının mümkün hale getirilmesi hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks

Vücutun akut veya kronik strese verdiği tepkiyi düzenlemede merkezi olarak rol oynayan en temel bileşen HHA eksenidir (22). Hipotalamusun PVN magnosellüler nöronlar tarafından salınan AVP ve parvosellüler nöronlarından salınan CRH, HHA aksı aktivasyonunu sağlamaktadır (23). Ayrıca limbik bölgelerden ve prefrontal korteksten gelen sinyaller ile PVN'den salınan arginin vazopressin (AVP), CRH ile birlikte depolanmaktadır (24). CRH, median eminesteki hipofiz portal sistemine salınmakta ve ön hipofiz bezindeki CRH tip 1 reseptörüne (CRHR1) bağlanarak ACTH'nin sistemik dolaşıma salınmasına neden olmaktadır (25). ACTH, siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimine ve ardından cAMP'ye bağlı protein kinaz A'nın (PKA) aktivasyonuna yol açan adenilil siklaz kaskadını aktive ederek, G proteinine bağlı reseptör melanokortin tip 2 reseptörüne (MC2R) bağlanmaktadır (26). Ayrıca MC2R'nin, plazma membranına taşınarak, ACTH ile bağlanmasında melanokortin reseptör aksesuar proteini (MRAP) rol oynamaktadır (27). Böylece adrenal korteksten insanlarda kortizol, kemirgenlerde ise CORT gibi glukokortikoidlerin (GC) salgılanmasına yol açmaktadır (28). GC'ler ise HHA ekseninin fizyolojik etkilerini uygular ve eksenin daha fazla aktivasyonunu engellemek için negatif geri bildirimde bulunmaktadır (29) (Şekil 1). Stresten bağımsız olarak, HHA eksenini ayrıca günlük olarak hipotalamik suprakiazmatik nükleusun düzenlemesiyle yönetilen bir sirkadiyen ritme sahip olduğu bilinmektedir (30). GC'ler ise etkilerini farklı dokularda bulunan hücre içi reseptörler olan glukokortikoid reseptörü (GR) ve mineralokortikoid reseptörü (MR) aktivasyonu yoluyla göstermektedir (31). GC'ler kanda kortikosteroid bağlayıcı globulin (CBG) veya daha düşük bir ölçüde albümin ile birlikte taşınmaktadır (32). GR ekspresyonu vücudun bütününde bulunmakta ve gelişim, inflamatuvar yanıt, üreme, bilişsel işlev, anksiyete, sirkadiyen uyum, kardiyovasküler düzenleme ve hücre metabolizma dahil olmak üzere birçok önemli biyolojik işlev üzerinde çarpıcı etkilere sahip olduğu bilinmektedir (33). GC'lerin günlük düzeyleri, insanlarda sabahın erken saatleri; kemirgenlerde ise akşamın erken saatlerinde zirveye ulaşmakta, ayrıca stres, hipoglisemi ve egzersiz gibi dış uyaranlara hızlı yanıtta yükselmektedir (34). Benzer şekilde MR'de, kardiyovasküler sistem, yağ mobilizasyonu, enerji dengesi, sıvı ve elektrolit homeostazının kontrolü ve davranış gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde yer almaktadır (35).



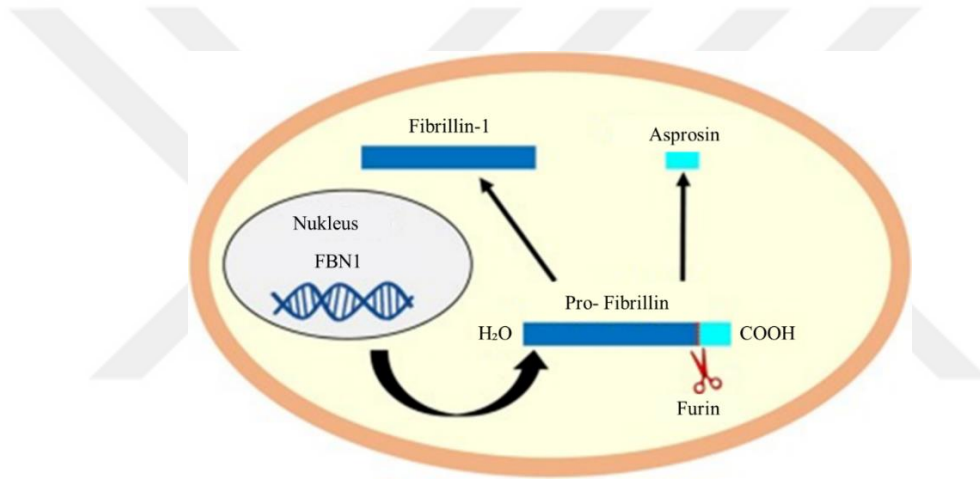
**Şekil 1.** HHA aksın fonksiyonel yapısı (Bian ve ark.nın makalesinden esinlenerek hazırlanmıştır, (36)).

Kısaltmalar: PVN: Hipotalamik paraventriküler nükleus, CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon, AVP: Arjinin vazopressin, ACTH: Adrenokortikotropik hormon. CRHR1: CRH reseptörü 1, CRHR2: CRH reseptörü 2, GR: Glikokortikoid reseptörü, MR: Mineralokortikoid reseptörü.

## 2.2. Asprosin

Açlığa bağlı olarak dolaşıma salınan ve glukojenik bir hormon olan asprosin, ilk defa 2016 yılında Romere ve arkadaşları tarafından Neonatal Progeroid Sendromu (NPS) olan hastalarda yapılan bir araştırmada keşfedilmiştir (18). Doğumsal parsiyel lipodistrofi, yüz dismorfizmi ve ekstremitte şekil bozuklukları ile karakterize olan NPS hastalığında; kişilerin deri altı yağ doku miktarları oldukça azdır, vücut kitle indeksleri düşüktür, insüline duyarlıdırlar ve öglisemik bir tablo sergilemektedirler (37, 38). NPS’li hastalarda profibrillini kodlayan gende (Fibrillin-1 (FBN1)) mutasyonlar olduğu tespit edilmiş ve bu mutasyonların asprosin salınımını azalttığı farkedilmiştir (18).

Asprosin eksikliği olan hastalarda görülen deri altı beyaz yağ dokusundaki azalma ve beyaz yağ dokusunun plazma asprosin kaynağı gibi görünmesi nedeniyle adı, yunanca beyaz (aspros) kelimesinden türetilmiştir (18). Asprosin ayrıca çift sarmal yapıda ve N-glikozilasyon fonksiyonu için üç farklı potansiyel bölgesine sahiptir (39). Bu hormon, FBN1 geni tarafından kodlanmaktadır (Gene ID: 2200, NCBI, 2025). Asprosin biyosentezi ise, FBN1 geninin ekson 65 (11 aa) ve ekson 66 (129 aa) bölgelerini de içeren, 2871 amino asit uzunluğunda bir proprotein olan profibrillin-1'in, furin enzimi aracılığıyla C-terminal bölgesinden proteolitik olarak kesilmesi sonucu gerçekleşmektedir. Bu kesilme sonucunda yaklaşık 30 kilodalton (kDa) moleküler ağırlığında ve 140 amino asitten oluşan asprosin oluşmaktadır (18, 40) (Şekil 2).

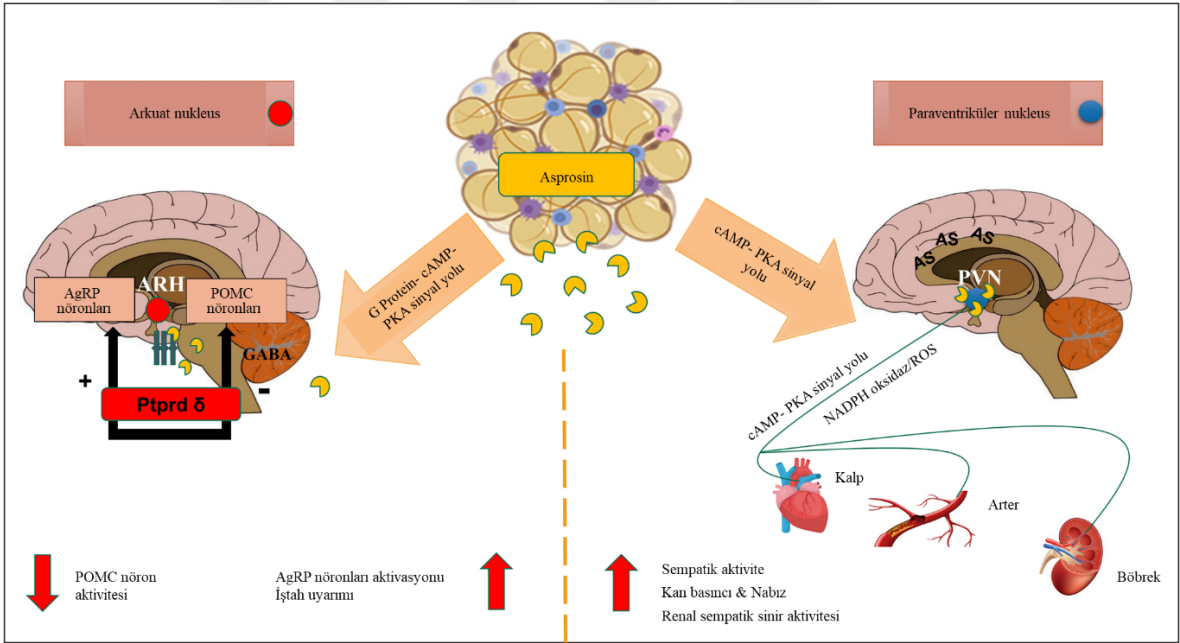


**Şekil 2.** FBN1 geni tarafından üretilen proteinin asprosin'e işlenmesi (Shabir ve ark.nın makalesinden esinlenerek hazırlanmıştır, (41))

Adipoz dokudan biyosentez sonucu salınan söz konusu hormon ayrıca hepatositlerde, distal tübül hücrelerinde, kardiyomiyositlerde, fundusun yüzey epitel hücrelerinde, leyding hücrelerinde ve beyin kortikal nöronlarında tespit edilmiştir (42). Bununla birlikte pankreas, iskelet kasları, akciğerler diğer organların da bu glikojenik peptidi ürettiği bilinmektedir (43, 44). Ayrıca biyoinformatik analizler sonucunda, insan iskelet kası mezoanjyoblastlarında, mezenkimal kök ve osteoblast benzeri hücrelerde bol miktarda FBN1 eksprese edildiği ortaya konmuştur (39). Son araştırmalarda ise tükürük, anne sütü, idrar, serum ve plazma gibi farklı vücut sıvılarında ölçülebilir miktarlarda asprosin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca asprosinin yumurtalıklarda, plasentada ve insan kıkırdaklarında bulunduğu bildirilmektedir (45–47). Dolaşıma salınan asprosinin periferik ve merkezi modüle edici etkiler gösterdiği bilinmektedir.

### 2.2.1. Asprosinin Merkezi Etkileri

Asprosin MSS'deki etkisini periferik uygulamalardan sonra kan-beyin bariyerini geçerek ve beyin-omurilik sıvısında bulunarak göstermektedir (48). Asprosin bu etkisini insanlarda olfaktör (koku) reseptörü 4 numaralı gen ailesinin, M alt ailesinin ilk üyesi olan (OR4M1) reseptörü ve protein tirozin fosfataz reseptörü  $\delta$  (Ptprd) olarak adlandırılan bir hücre yüzeyi reseptörü yoluyla göstermektedir (49) (Şekil 3). Ayrıca Ptprd reseptörünün, kalsiyumla aktive olan potasyum (SK) kanalı ile bu aktivasyonda rol oynadığı bilinmektedir (50). Bu reseptörel ilişki ile hipotalamik arkuat nükleusta (ARH) bulunan Agouti ile ilişkili protein nöronlarının (AgRP) uyarılmasına ve Pro-opiomelanokortin nöronlarının (POMC) inhibisyonuna neden olarak glukojenik ve iştah uyarıcı hormon olarak görev yapmaktadır (51, 52). Ayrıca OR4M1 reseptörünün fare ortoloğunun ise olfaktör reseptör 734 (OLFR734) reseptörü olduğu bilinmektedir (46, 51).



**Şekil 3.** Asprosinin hipotalamik nükleuslardaki merkezi etkileri (Farrag ve ark.nın makalesinden esinlenerek hazırlanmıştır, (49)).

Kısaltmalar: AgRP: Agouti ile ilişkili peptid, ARH: Hipotalamik arkuat nükleus, POMC: Pro-opiomelanokortin, Ptprd: Protein tirozin fosfataz reseptörü  $\delta$ , PVN: Hipotalamik paraventriküler nükleus, As: Asprosin, GABA: Gama-aminobütirik asit, cAMP: Siklik adenosin monofosfat, PKA: Protein kinaz A, NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat, ROS: Oksijen reaktif türleri.

Ayrıca asprosinin MSS'de dorsal rafe nükleusundaki serotonin nöronları, ventromedial hipotalamik nükleustaki steroidojenik faktör-1 nöronları, hipotalamusun PVN'deki nöronları ve ventral tegmental alandaki dopamin nöronları üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada PVN nöronlarının membran potansiyelinde depolarizasyon gerçekleştirdiği bilinmektedir (20). Örneğin, yetişkin erkek Sprague-Dawley sıçanlarda, PVN'ye mikroenjeksiyon ile uygulanan asprosinin, CAMP-PKA sinyal aracılı nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivasyonu ve ardından süperoksit üretimi yoluyla renal sempatik sinir aktivasyonu ile ortalama arter kan basıncını ve kalp hızını artırdığı bilinmektedir (19). Yine Sprague-Dawley ırkı erkek sıçanlarda ICV olarak uygulanan asprosinin, hipotalamusta gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ekspresyonunu uyararak hipofiz bezinden luteinleştirici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) artışına sebep olduğu bilinmektedir. Bu uyarımların sonucunda ise serum testosteron düzeyinin, sperm sayısının ve motilitesinin arttığı bildirilmiştir (53).

### **2.2.2. Asprosinin Periferik Etkileri**

Asprosin, hepatositlerin yüzeyindeki OLFR734 reseptörüne bağlanarak cAMP ikinci haberci sistemine bağımlı PKA sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla glukojenik etkisini göstermektedir (18). Bu etki ile asprosin ve kan glikoz düzeyi arasında güçlü bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir. Örneğin, düşük kan glikoz düzeyleri (açlık durumu) asprosin üretimini uyarmakta iken yüksek kan glikoz düzeyleri (tokluk) ise asprosin üretimini engellemektedir (54). Gece boyunca açlık durumundan sonra insanlarda, sıçanlarda ve farelerde asprosin düzeyinin önemli ölçüde artması, tokluk durumundan sonra ise düzeyinin azalması asprosin düzeyinin sirkadiyen ritme göre dalgalandığını göstermektedir (55). Nitekim pinealektominin asprosin hormonunun sirkadiyen ritmi üzerine etkilerini araştıran bir tez çalışmasında kontrol grubunda, sabah ölçülen asprosin düzeylerinin akşam ölçülen asprosin düzeylerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (56).

Asprosin reseptörü (OLFR734) karaciğer dışında testis, böbrek, koku alma epitel dokusu ve koku alma soğanında belirgin şekilde dağılım göstermektedir (51). Böylece söz konusu hormon reseptörüne bağlanarak MSS'de, periferik dokularda ve organlarda karmaşık bir görev alarak iştah, glukoz-lipid metabolizması, insülin direnci, inflamasyon ve apoptoz ile ilgili çalışmalarda önemli rol almaktadır (21, 41).

Önemli fizyolojik regülasyonlarda rol oynadığı bilinen asprosin hormonunun potansiyel klinik uygulamaları adına, birçok hastalık/fizyolojik durumlarda etkili olabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada asprosin ve reseptörü OLF734 ekspresyonunda oluşan belirgin bir düşüşün, insülin duyarlılığının ve glukoz taşınmasının azalmasına neden olabileceği ve bunun da yaşlı farelerin testislerinde gerileyen değişikliklere yol açabileceği bildirilmiştir. Bu durumda uygulanan asprosin tedavisi ile steroidojenik ve metabolik (glukoz, insülin reseptörü, Glucose Transporter Type 8 (GLUT) 8) belirteçlerin düzeylerinin artmasıyla birlikte testis fonksiyonlarının düzeldiği belirtilmiştir (57). Ayrıca asprosinin farklı konsantrasyonları genç, ergen ve yetişkin farelerin ovaryumları üzerinde çalışılmıştır. Araştırma sonucunda asprosinin ovaryumun folikülogenezisi ve steroidogenezinin temel aracısı olduğu ve yaşa bağlı olarak ovaryum fonksiyonlarının modülasyonunda rol oynadığı bildirilmiştir (58). Asprosinin dişi sıçan pubertasında ve üreme hormonal profillerinde neden olduğu değişiklikler araştırılmıştır (59). Araştırmada asprosin sekiz hafta boyunca günde 500 ng/kg dozunda intraperitoneal (ip) olarak uygulanmıştır. Uygulama sonucunda asprosinin ilk östrusun başlangıcını hızlandırdığı bildirilmiştir. Hormonal analizler sonucunda ise FSH ve östradiol (E2) serum düzeylerinde önemli yükselmeler olduğu, inhibin B düzeylerinin ise azaldığı ortaya konmuştur. Histolojik değerlendirmeler sonucunda ise primordial folikül sayıları ve üreme organı ağırlıkları etkilenmeden, ovaryum dokusunda birincil ve ikincil folikül sayısının arttığı gözlenmiştir (60). Farklı türde ağırlı nöropati modellerinde (toksik, metabolik ve travmatik) yapılan başka bir çalışmada ise asprosin uygulamasının farelerde mekanik ve termal aşırı duyarlılığı önemli ölçüde azalttığı ortaya konmuştur (61).

Asprosinin yüksek glikoz ortamında nöronal hasarı azaltma potansiyeline sahip olduğu ve aynı zamanda hücre sel sağkalım, apoptoz ve otofaji gibi kritik biyolojik süreçlerde yer alan mikroRNA (miRNA)-181a ekspresyonunu düzenlediği çalışmalarda ortaya konmuştur (62). Diğer bir çalışmada ise ip olarak uygulanan asprosinin sağlıklı hayvanlarda kan şekerini yükselttiği, diyabetik farelerde ise kan şekerini değiştirmediği bildirilmiştir. Bununla birlikte asprosin diyabetik farelerde irisin düzeyini düşürürken ghrelin düzeyini artırmış ve leptin düzeyini değiştirmemiştir. Ayrıca asprosinin aynı çalışmada, diyabetik farelerde hepatik trigliserit, kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerini azalttığı belirtilmiştir (63).

Tip 2 diyabetli sıçanlarda yoğun fiziksel egzersiz ve asprosin konsantrasyonları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada fiziksel aktivite ile asprosin düzeyi ve toplam oksidatif durumun azaldığı böylece diyabette anti-apoptozun ve doku iyileşmesinin gerçekleştiği bildirilmiştir (64). Ayrıca egzersiz eğitiminin (sekiz hafta veya daha uzun süreli) asprosin düzeyi üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, hem erkeklerde hem de kadınlarda dolaşımdaki asprosinin düzeyinin azaldığı, bu durumun aşırı kilolu ve obez kişilerde daha etkili olduğu tespit edilmiştir (65). Asprosinin, 25-hidroksi D vitamini ile ilişkisi tip 2 diyabetli bireylerde araştırılmıştır. Mevcut çalışmada asprosin düzeyleri, tip 2 diyabetli bireylerde 25-hidroksi D vitamini düzeyleriyle ters korelasyon gösterdiği ve asprosin düzeylerinin, 25-hidroksi D vitamini düzeylerine bağımsız olarak katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (66).

Asprosinin, miyokard enfarktüsünde mezenkimal stromal hücrelerin (MSC) fonksiyonunu ve hayatta kalmasını düzenleyebileceği düşünülerek, iskemik mikro ortamda uygulanan asprosin, MSC'yi reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumuna ve apoptoza karşı korumuştur. Bu sitoprotektif etkiyi, süperoksit dismutaz 2 (SOD2) protein ekspresyonunun düzenlenmesi ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz-1/2 (ERK1/2)- SOD2 yolunun aktive edilmesi ile gerçekleştirmiştir (67). Ayrıca asprosinin deneysel miyokard enfarktüsüne bağlı hem akciğer hasarı hem de tedavisinin mekanizmaları üzerinde etkili olabileceği bildirilmiştir (44). Yine yapılan güncel bir çalışmada da asprosin uygulamasının diyabet ve ve hipoglisemiye bağlı miyokardiyal hasarı hafiflettiği bildirilmiştir (68) .

Sıçanlarda gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise cerebral iskemi/reperfüzyon modelinde asprosinin serebral iskemiden önce uygulanması ile otofaji yolunu daha fazla aktive ettiği bulunmuş, cerebral iskemiden sonra uygulanmasıyla ise apoptoz yolununun daha fazla aktive edilerek nöronal ölüm-yaşam dengesini koruduğu ortaya konmuştur (69). Yapılan bir başka güncel çalışmada ise, asprosinin yağ asidi bağlayıcı protein 5 (FABP5) ile etkileşiminin, metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığının (MASLD) gelişimine katkıda bulunarak peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör alfa (PPAR $\alpha$ ) aracılığıyla mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunu modüle ettiği ortaya konmuştur (70).

Asprosin, pankreasta bulunan  $\beta$  hücrelerinde Toll benzeri reseptör 4'e (TLR4) bağlanarak, reaktif oksijen üretimine ve proinflamatuvar sitokinlerin artışına sebep olmuştur. Sonuç olarak asprosin  $\beta$  hücrelerinin inflamasyonu ve apoptozunda görev alarak insülin salgısını azalttığı bulunmuştur (71).

Asprosin, farelerde iskelet kası hücrelerinde reseptörler/reseptörlere bağlanarak, protein kinaz C- delta (PKC $\delta$ )- sarco/endoplazmik retikulum Ca<sup>2+</sup>- ATPaz (SERCA2) aracılı endoplazmik retikulum (ER) stresinin uyarılmasında görev alarak insülin duyarlılığını bozduğu ortaya konmuştur (43). Ayrıca başka bir çalışmada asprosinin hipertansiyonlu bir sıçan modelinde vasküler rejenerasyon üzerindeki rolü ve mekanizması araştırılmış ve asprosinin, nitrik oksit (NOX) aracılı süperoksit üretimi yoluyla vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve göçünü teşvik ettiği bulunmuştur. Ayrıca endojen asprosin ekspresyonunun inhibisyonu ile , vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü ve hipertansif sıçanların vasküler yeniden şekillenmesini zayıflattığı bildirilmiştir (72). Yine benzer bir çalışmada asprosinin vasküler düz kas hücrelerinin fenotip dönüşümünü indükleyerek aterosklerozun ilerlemesini etkileyip etkilemediğini araştıran bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışma ile asprosinin aktive ettiği G proteinine bağlı reseptör 54 (GPR54) / Gq alfa alt birimi 11'e (Gaq/11) bağlı ERK1/2-Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) sinyal yolunu doğrulamış, böylece vasküler düz kas hücrelerinin fenotip dönüşümünü destekleyerek ateroskleroza şiddetlendirdiği bulunmuştur (73). Ayrıca asprosin, kaspaz-3 ekspresyonunu artırarak, rapamisinin mekanik hedefi (mTOR) yolu ve AMP ile aktive edilen protein kinaz (AMPK) sinyal yollarını bozarak ve  $\beta$  hücresi otofajiyi inhibe ederek,  $\beta$  hücresi apoptozunu uyardığı bir başka çalışmada ortaya konmuştur (74).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Deney Grupları

Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Cerrahi Araştırmalar Merkezi'nden temin edilen erişkin Sprague-Dawley türü erkek ve dişi sıçanlar kullanıldı. Deneysel uygulamalar Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Davranış Fizyolojisi 2 Laboratuvarında gerçekleştirildi. 1. ve 2. protokollere ait deneylerde her grupta 7'şer hayvan olmak üzere toplam 112 sıçan kullanıldı.

##### 1. Protokol: ICV Enjeksiyon Grupları

###### 1.1. Erkek Deney Hayvanı Grupları

- Grup 1: Kontrol
- Grup 2: Sham
- Grup 3: Asprosin düşük doz (25 nM)
- Grup 4: Asprosin orta doz (50 nM)
- Grup 5: Asprosin yüksek doz (75 nM)

###### 1.2. Dişi Deney Hayvanı Grupları

- Grup 1: Kontrol
- Grup 2: Sham
- Grup 3: Asprosin düşük doz (25 nM)
- Grup 4: Asprosin orta doz (50 nM)
- Grup 5: Asprosin yüksek doz (75 nM)

##### 2. Protokol: Periferik (İntramuskuler) Enjeksiyon Grupları

###### 2.1. Erkek Deney Hayvanı Grupları

- Grup 1: Kontrol
- Grup 2: Asprosin 10 µg/kg
- Grup 3: Asprosin 20 µg/kg

###### 2.2. Dişi Deney Hayvanı Grupları

- Grup 1: Kontrol

- Grup 2: Asprosin 10 µg/kg
- Grup 3: Asprosin 20 µg/kg

### 3.2. Santral Enjeksiyon Gruplarına (1. Protokol) Uygulanan İşlemler

Uygulama sabahı aç olacak şekilde, 12 saat öncesinde yem alımı durdurulan ve suya erişimi serbest bırakılan hayvanlar, sabah 9.30-10.00 saatleri arasında üretan (1.25 g/kg, periton içi) ile anestezi altına alındıktan sonra stereotaksik cihaza yerleştirildi. Anestezi derinliği kontrol edildikten sonra, bistüri yardımıyla kafa derileri açılarak, kemik doku diğer yumuşak dokulardan arındırıldı. Kafatasında Bregma noktası belirlenerek, stereotaksik cihazın bir holderine klips yardımıyla yerleştirilmiş kılavuz kanülü aracılığıyla stereotaksik koordinatlar belirlendi. Sıçan beyin atlasından yararlanılarak sağ lateral ventrikül koordinatları (lateral: 1.70 mm, anteroposterior: -0.72 mm ve ventral: 4 mm) hesaplandı ve kafatasındaki iz düşüm noktası işaretlendi (75). Ardından kafatası dışı turu yardımıyla delinerek, Hamilton enjektörü ile sağ lateral ventriküle enjeksiyonlar gerçekleştirildi (Şekil 4).

- Grup 1: Kontrol grubu: Hayvanların kuyruk venine lanset ile punksiyon yapılarak açlık kan şekeri ölçüldü. Ardından 45. dakikada hayvanlar anestezi altında dekapite edilerek deney sonlandırıldı.

- Grup 2: Sham grubu: Sağ lateral ventrikül içerisine 2 µL yapay beyin omurilik sıvısı (BOS) enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası 45. dakikada hayvanlar dekapite edilerek deney sonlandırıldı.

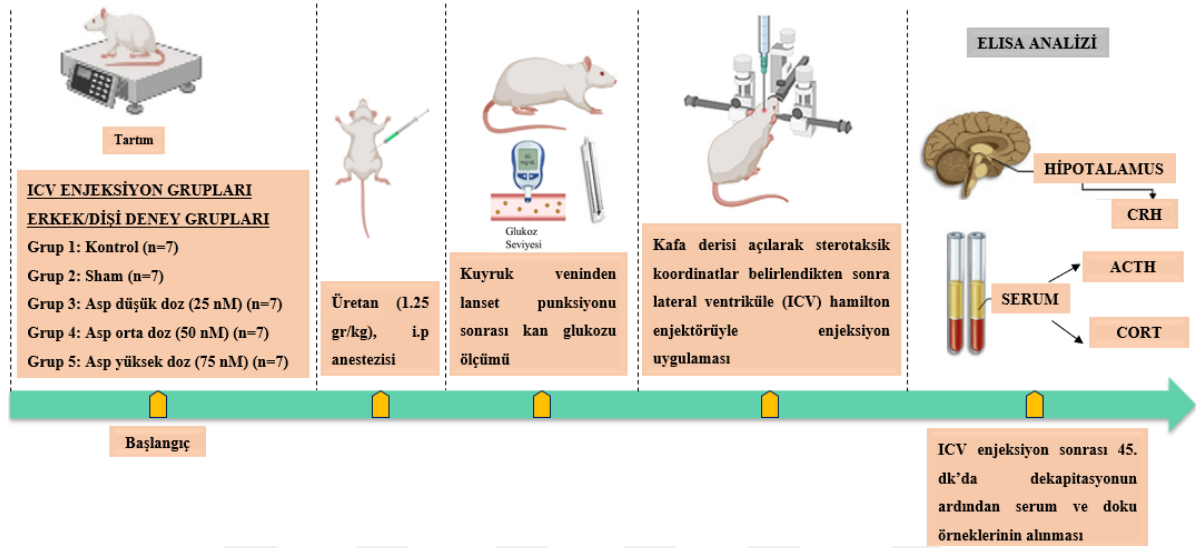
- Grup 3: Asprosin düşük doz (25 nM) grubu: 25 nM dozda asprosin yapay BOS içerisinde çözülerek, 2 µL hacimde, aynı şekilde uygulandı. Enjeksiyon sonrası 45. dakikada deney sonlandırıldı.

- Grup 4: Asprosin orta doz (50 nM) grubu: 50 nM dozda asprosin yapay BOS içerisinde çözülerek, 2 µL hacimde, aynı şekilde uygulandı. Enjeksiyon sonrası 45. dakikada deney sonlandırıldı.

- Grup 5: Asprosin yüksek doz (75 nM) grubu: 75 nM dozda asprosin yapay BOS içerisinde çözülerek, 2 µL hacimde, aynı şekilde uygulandı. Enjeksiyon sonrası 45. dakikada deney sonlandırıldı.

### 3.2.1. Santral Enjeksiyonlar Tamamlandıktan Sonra Gerçekleştirilen İşlemler

Dekapitasyonla kan alınmasını takiben, hayvanların ilk olarak kafatasları açıldı ve beyin dikkatlice çıkarılarak, kuru buz ile desteklenerek soğutulmuş tabla üzerinde; ilk olarak hipotalamus total olarak diseke edildi (Şekil 4).



Şekil 4. Santral enjeksiyon gruplarına ait çalışma protokolü, çalışma grupları ve yapılan işlemlerin şematik olarak gösterilmesi.

### 3.3. Periferik Enjeksiyon Gruplarına (2. Protokol) Uygulanan İşlemler

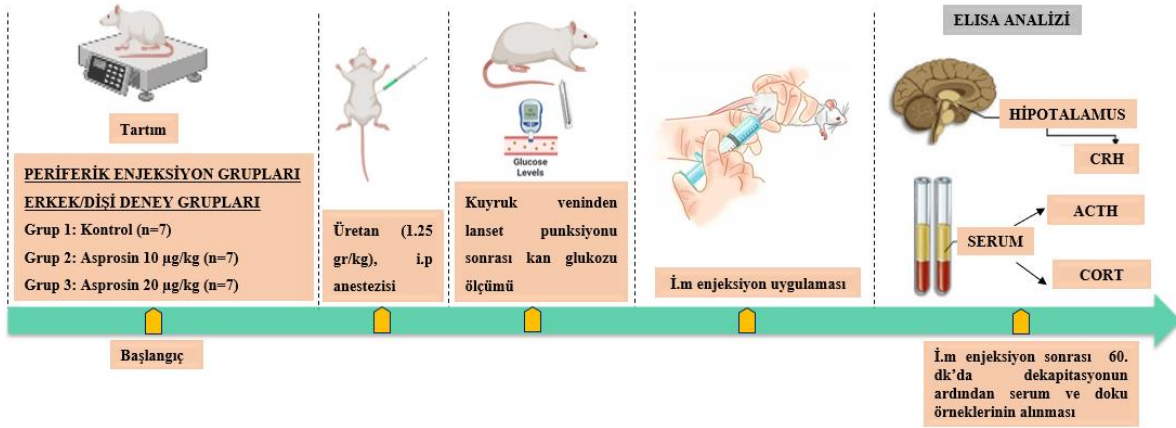
- Grup 1: Kontrol grubu: Uygulama sabahı aç olacak şekilde, 12 saat öncesinde yem alımı durdurulan ve suya erişimi serbest bırakılan hayvanlara anestezi altında 0,3 mL serum fizyolojik enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası 60. dakikada hayvanlar dekapite edilerek deney sonlandırılarak hayvanların kanları ve dokuları alındı (Şekil 6). Alınan doku ve serum örnekleri analize kadar -80°C'de saklandı.

- Grup 2: Asprosin 10 µg/kg doz grubu: Asprosin (10 µg/kg) 0.3 mL hacimde intramuskuler olarak uygulandı. Enjeksiyon sonrası 60. dakikada deney aynı sürede ve işlemlerle sonlandırıldı.

- Grup 3: Asprosin 20 µg/kg doz grubu: Asprosin (20 µg/kg) 0.3 mL hacimde intramuskuler olarak uygulandı. Enjeksiyon sonrası 60. dakikada deney aynı sürede ve işlemlerle sonlandırıldı.

### 3.3.1. Periferik Enjeksiyonlar Tamamlandıktan Sonra Gerçekleştirilen İşlemler

Dekapitasyonla kan alınmasını takiben, hayvanların ilk olarak kafatasları açıldı ve ardından beyin dikkatlice çıkarılarak, kuru buz ile desteklenerek soğutulmuş tabla üzerinde; ilk olarak hipotalamus total olarak diseke edildi (Şekil 5).



Şekil 5. Periferik enjeksiyon gruplarına ait çalışma protokolü, çalışma grupları ve yapılan işlemlerin şematik olarak gösterilmesi.

### 3.4. ELISA Analizleri

ELISA (Enzim bağlantılı immünosorbent testi) analizleri KTÜ Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. 1. ve 2. protokole ait hipotalamusta CRH, serumda ACTH ve CORT ELISA ile değerlendirildi. ELISA analizleri, sensitivitesi yüksek ve inter-assay/ intra-assay varyasyon katsayıları %15'i geçmeyen ticari ELISA kiti ile üretici firmanın belirlediği prosedürler esas alınarak gerçekleştirildi. Alınan doku ve serum örnekleri analize kadar -80°C'de saklandı. Doku örnekleri için homojenizasyon işlemi, kit protokolüne uygun olarak gerçekleştirildi.

#### 3.4.1. Doku CRH Düzeylerinin Belirlenmesi

Hipotalamus doku örneklerinde CRH düzeyleri, 201-11-0184 katalog numaralı ticari ELISA kiti kullanılarak (SunRed, Çin) üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda belirlendi. Kısaca doku örnekleri 500 µL fosfat tamponlu salinde (PBS) tamponu (pH:7.4) ile homojenize edildi.

Homojenatlar 1000xg'de 20 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlarda CRH ve protein düzeyleri belirlendi. Doku örneklerinde CRH düzeyleri EK 1. Grafik 1'deki standart grafik kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar ng/mg protein olarak ifade edildi.

#### **3.4.2. Protein Tayini**

Elde edilen doku homejenatlarında protein tayini Bradford metodu ile yapıldı (76). Bu metodun prensibi; organik bir boya olan Coomassie Brilliant Blue G250'nin fosforik asitli ortamda proteinlere bağlanması ve oluşan mavi renkli kompleksin 595 nm'de maksimum absorbans göstermesi esasına dayanmaktadır. EK 1. Grafik 2'deki standart grafik kullanılarak protein konsantrasyonu hesaplandı. Sonuçlar ise mg/mL olarak hesaplandı.

#### **3.4.3. Serum ACTH Düzeylerinin Belirlenmesi**

Serum örneklerinde ACTH düzeyleri, 201-11-0185 katalog numaralı ticari ELISA kiti kullanılarak (SunRed, Çin) üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda belirlendi. Serum örneklerinde ACTH düzeyleri EK 1. Grafik 3'deki standart grafik kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi.

#### **3.4.4. Serum CORT Düzeylerinin Belirlenmesi**

Serum örneklerinde CORT düzeyleri, 201-11-0497 katalog numaralı ticari ELISA kiti kullanılarak (SunRed, Çin) üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda belirlendi. Serum örneklerinde CORT düzeyleri EK 1. Grafik 3'deki standart grafik kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi.

### **3.5. İstatistiksel Analizler**

Bütün sonuçlar ortalama± standart hata olarak sunulmuştur. ELISA'ya ait verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde One Way ANOVA ile farklılıklar ise Least Significant Difference (LCD) testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Deney gruplarında erkek ve dişi hayvanların santral ve periferik analiz sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ise Bağımsız Örneklem T-test'i kullanılmıştır. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu testlerde IBM SPSS Statistics 23 (KTÜ, Trabzon Lisanslı) programı kullanıldı.

### **3.6. Etik Kurul Onayı**

Bu tez çalışmasının deneysel aşaması, KTÜ Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalında gerçekleştirildi. Çalışma, KTÜ Hayvan Denevleri Yerel Etik Kurulu'nun 01.06.2022 tarih ve 2022/28 protokol numaralı onayıyla kabul edildi (Ek 1).

### **3.7. Destekleyen Kuruluş**

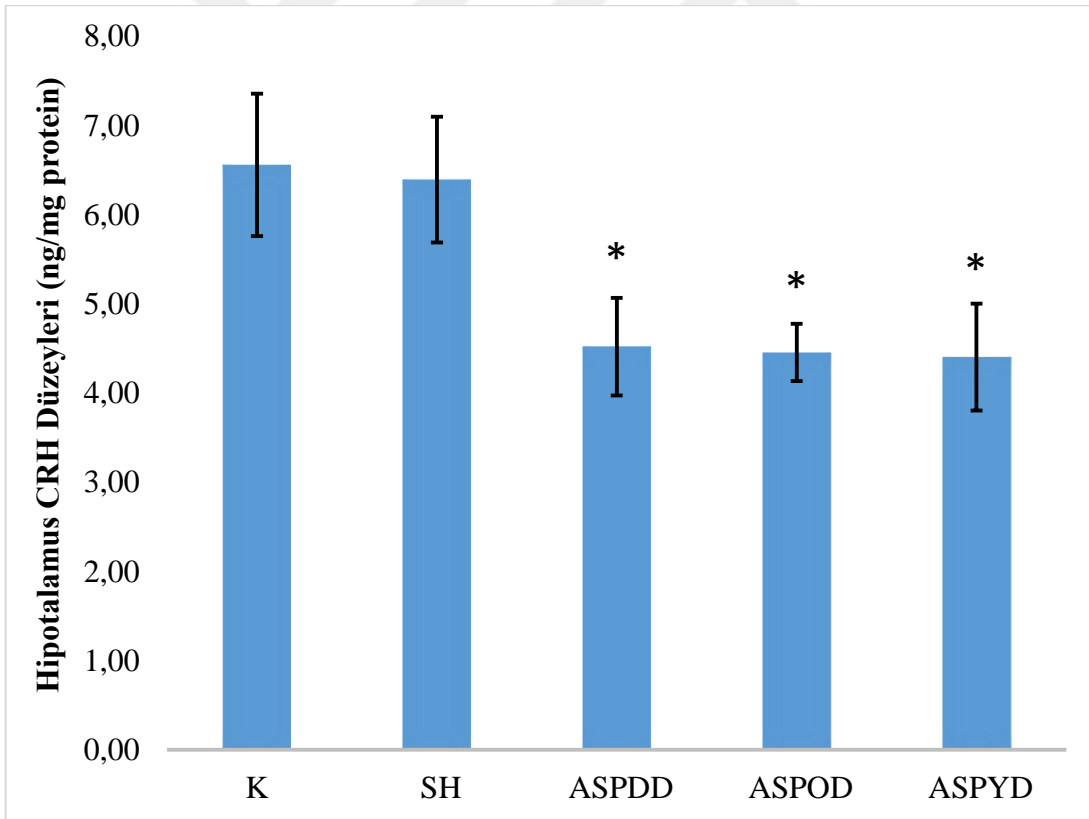
Tez çalışmasında kullanılan deney hayvanları, kimyasal ve sarf malzemeler; TÜBİTAK tarafından 222S174 protokol numaralı 1002-A Hızlı Destek Programı kapsamında desteklendi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Santral Enjeksiyon Gruplarına (1. Protokol) Ait Bulgular

Santral enjeksiyonların gerçekleştirildiği 1. protokoldeki erkek hayvan gruplarının hipotalamus CRH sonuçları Şekil 6’da sunuldu. İstatistiksel analizler sonucunda kontrol ( $6.56 \pm 0.80$  ng/mg protein) ve sham ( $6.39 \pm 0.71$  ng/mg protein) gruplarının hipotalamus CRH düzeylerinde herhangi bir farklılık olmadığı tespit edildi ( $p=0.849$ ,  $p>0.05$ ). Asprosin uygulama gruplarında (asprosin düşük doz:  $4.52 \pm 0.35$  ng/mg protein,  $p=0.026$ , asprosin orta doz:  $4.45 \pm 0.32$  ng/mg protein,  $p=0.022$ , asprosin yüksek doz:  $4.40 \pm 0.60$  ng/mg protein,  $p=0.019$ ) ise kontrol grubuna kıyasla asprosinin hipotalamus CRH düzeyini azalttığı belirlendi ( $p<0.05$ ). Asprosin doz grupları kıyaslandığında; asprosin yüksek dozun, asprosin orta doza göre ( $p=0.891$ ), asprosin orta dozun, asprosin düşük doza göre ise ( $p=0.955$ ) hipotalamus CRH düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

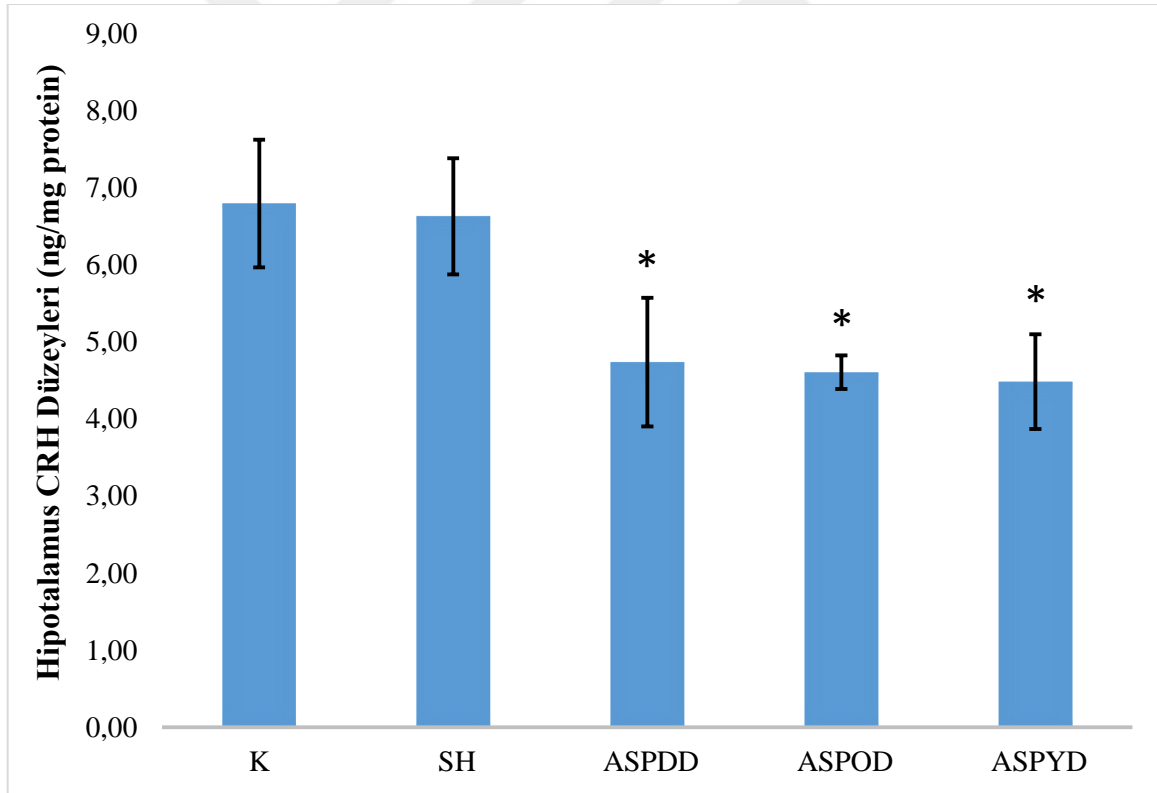


**Şekil 6.** Erkek hayvan santral enjeksiyon hipotalamus CRH düzeyleri (ng/mg protein).

CRH; kortikotropin salgılatıcı hormon, K; kontrol (n=7), SH; sham (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (n=7), ASPOD; asprosin orta doz (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (n=7)

\*:  $p<0.05$  Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farkı ifade etmektedir.

Santral enjeksiyonların gerçekleştirildiği 1. protokoldeki dişi hayvan gruplarının hipotalamus CRH sonuçları Şekil 7’de sunuldu. İstatistiksel analizler sonucunda kontrol ( $6.80 \pm 0.83$  ng/mg protein) ve sham ( $6.63 \pm 0.75$  ng/mg protein) gruplarının hipotalamus CRH düzeylerinde herhangi bir farklılık olmadığı tespit edildi ( $p=0.0852$ ,  $p>0.05$ ). Asprosin uygulama gruplarında (asprosin düşük doz:  $4.74 \pm 0.83$  ng/mg protein,  $p=0.026$ , asprosin orta doz:  $4.61 \pm 0.22$  ng/mg protein,  $p=0.019$ , asprosin yüksek doz:  $4.48 \pm 0.62$  ng/mg protein,  $p=0.013$ ) ise kontrol grubuna kıyasla asprosinin hipotalamus CRH düzeyini azalttığı belirlendi ( $p<0.05$ ). Asprosin doz grupları kıyaslandığında; asprosin yüksek dozun, asprosin orta doza göre ( $p=0.891$ ), asprosin orta dozun, asprosin düşük doza göre ise ( $p=0.774$ ) hipotalamus CRH düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

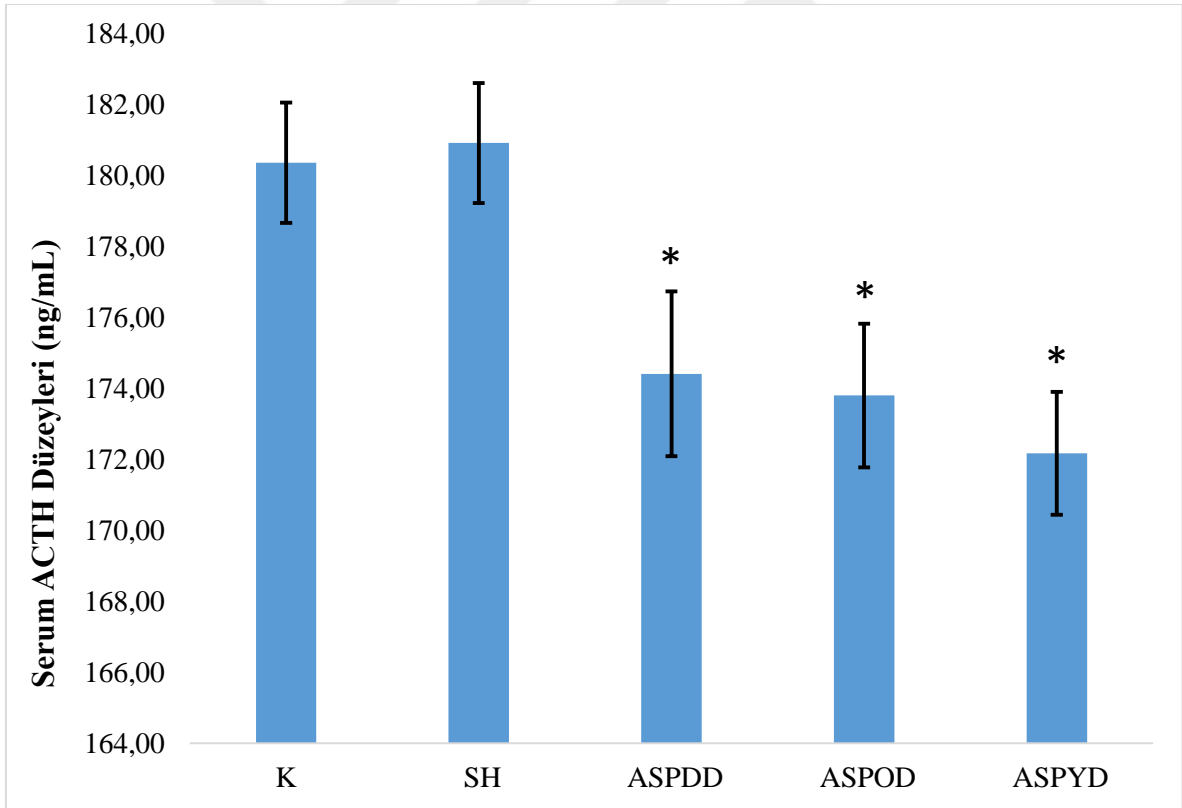


Şekil 7. Dişi hayvan santral enjeksiyon hipotalamus CRH düzeyleri (ng/mg protein).

CRH; kortikotropin salgılatıcı hormon, K; kontrol (n=7), SH; sham (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (n=7), ASPOD; asprosin orta doz (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (n=7)

\*:  $p<0.05$  Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farkı ifade etmektedir.

Santral enjeksiyonların gerçekleştirildiği 1. protokoldeki erkek hayvan gruplarının serum ACTH sonuçları Şekil 8’de sunuldu. İstatistiksel analizler sonucunda kontrol (180.36±1.69 ng/mL) ve sham (180.92±1.69 ng/mL) gruplarının serum ACTH düzeylerinde herhangi bir farklılık olmadığı tespit edildi ( $p=0.838$ ,  $p>0.05$ ). Asprosin uygulama gruplarında (asprosin düşük doz: 174.41±2.32 ng/mL,  $p=0.035$ , asprosin orta doz: 173.80±2.03 ng/mL,  $p=0.021$ , asprosin yüksek doz: 172.17±1.73 ng/mL,  $p=0.005$ ) ise kontrol grubuna kıyasla asprosinin serum ACTH düzeyini azalttığı belirlendi ( $p<0.05$ ). Asprosin doz grupları kıyaslandığında; asprosin yüksek dozun, asprosin orta doza göre ( $p=0.551$ ), asprosin orta dozun, asprosin düşük doza göre ise ( $p=0.414$ ) serum ACTH düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

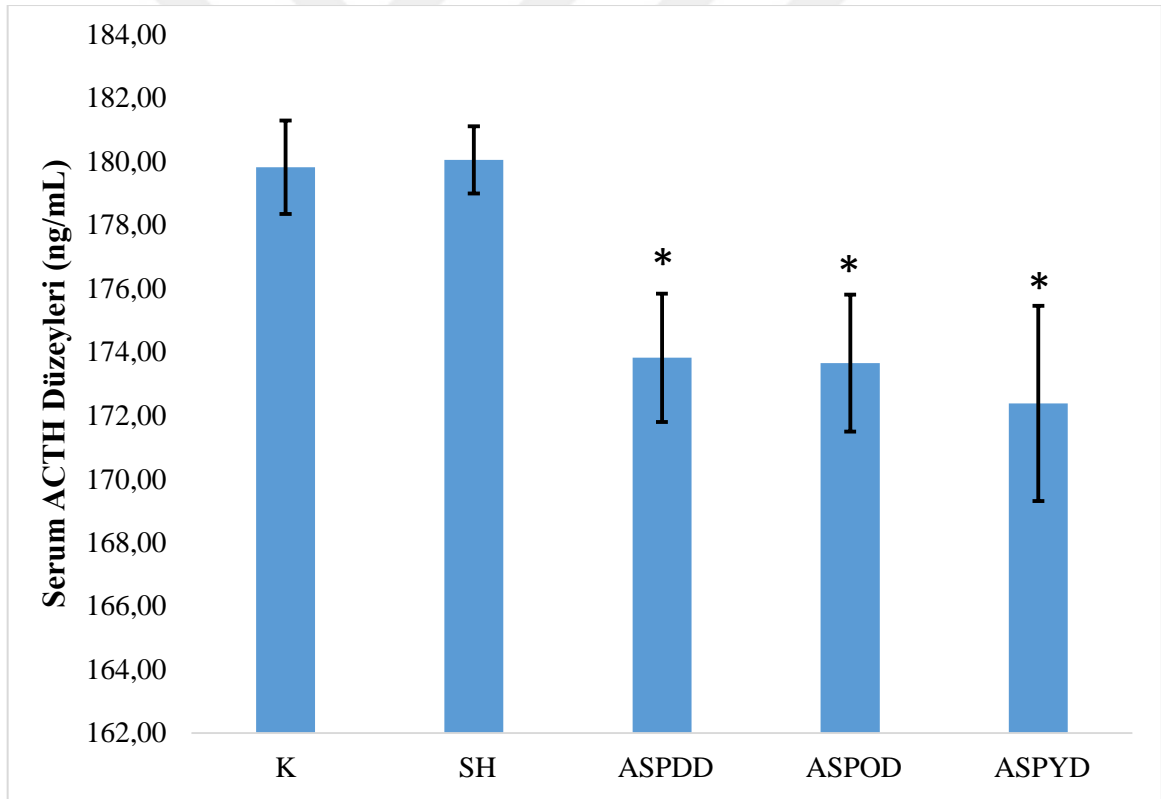


**Şekil 8.** Erkek hayvan santral enjeksiyon serum ACTH düzeyleri (ng/mL).

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon, K; kontrol (n=7), SH; sham (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (n=7), ASPOD; asprosin orta doz (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (n=7)

\*:  $p<0.05$  Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farkı ifade etmektedir.

Santral enjeksiyonların gerçekleştirildiği 1. protokoldeki dişi hayvan gruplarının serum ACTH sonuçları Şekil 9’da sunuldu. İstatistiksel analizler sonucunda kontrol (179.82±1.47 ng/mL) ve sham (180.05±1.06 ng/mL) gruplarının serum ACTH düzeylerinde herhangi bir farklılık olmadığı tespit edildi (p=0.938, p>0.05). Asprosin uygulama gruplarında (asprosin düşük doz: 173.82±2.03 ng/mL, p=0.05, asprosin orta doz: 173.65±2.16 ng/mL, p=0.044, asprosin yüksek doz: 172.38±3.08 ng/mL, p=0.017) ise kontrol grubuna kıyasla asprosinin serum ACTH düzeyini azalttığı belirlendi (p<0.05). Asprosin doz grupları kıyaslandığında; asprosin yüksek dozun, asprosin orta doza göre (p=0.667), asprosin orta dozun, asprosin düşük doza göre ise (p=0.627) serum ACTH düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p>0.05).

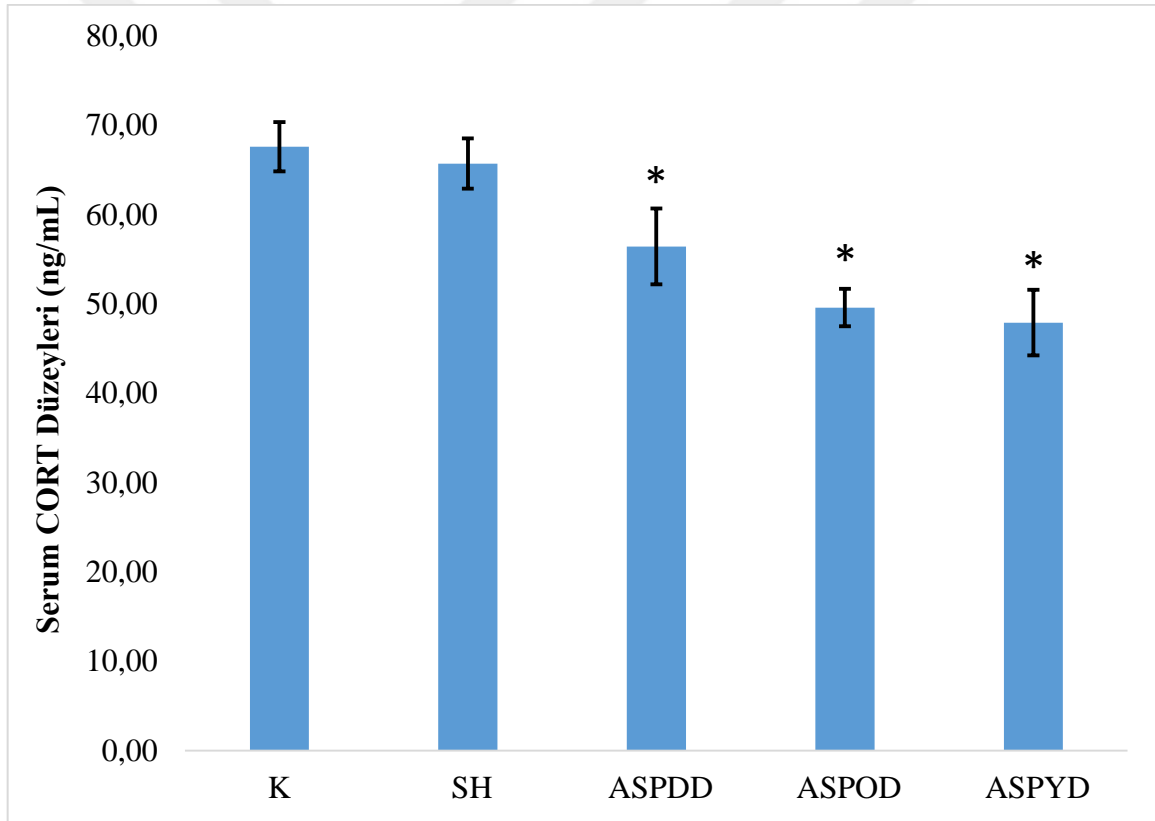


**Şekil 9.** Dişi hayvan santral enjeksiyon serum ACTH düzeyleri (ng/mL).

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon, K; kontrol (n=7), SH; sham (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (n=7), ASPOD; asprosin orta doz (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (n=7)

\*: p<0.05 Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farkı ifade etmektedir.

Santral enjeksiyonların gerçekleştirildiği 1. protokoldeki erkek hayvan gruplarının serum CORT sonuçları Şekil 10'da sunuldu. İstatistiksel analizler sonucunda kontrol (67.60±2.76 ng/mL) ve sham (65.71±2.82 ng/mL) gruplarının serum CORT düzeylerinde herhangi bir farklılık olmadığı tespit edildi (p=0.680, p>0.05). Asprosin uygulama gruplarında (asprosin düşük doz: 56.43±4.24 ng/mL, p=0.020, asprosin orta doz: 49.60±2.11 ng/mL, p=0.001, asprosin yüksek doz: 47.91±3.68 ng/mL, p=0.001) ise kontrol grubuna kıyasla asprosinin serum CORT düzeyini azalttığı belirlendi (p<0.05). Asprosin doz grupları kıyaslandığında; asprosin yüksek dozun, asprosin orta doza göre (p=0.713), asprosin orta dozun, asprosin düşük doza göre ise (p=0.70) serum CORT düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p>0.05).

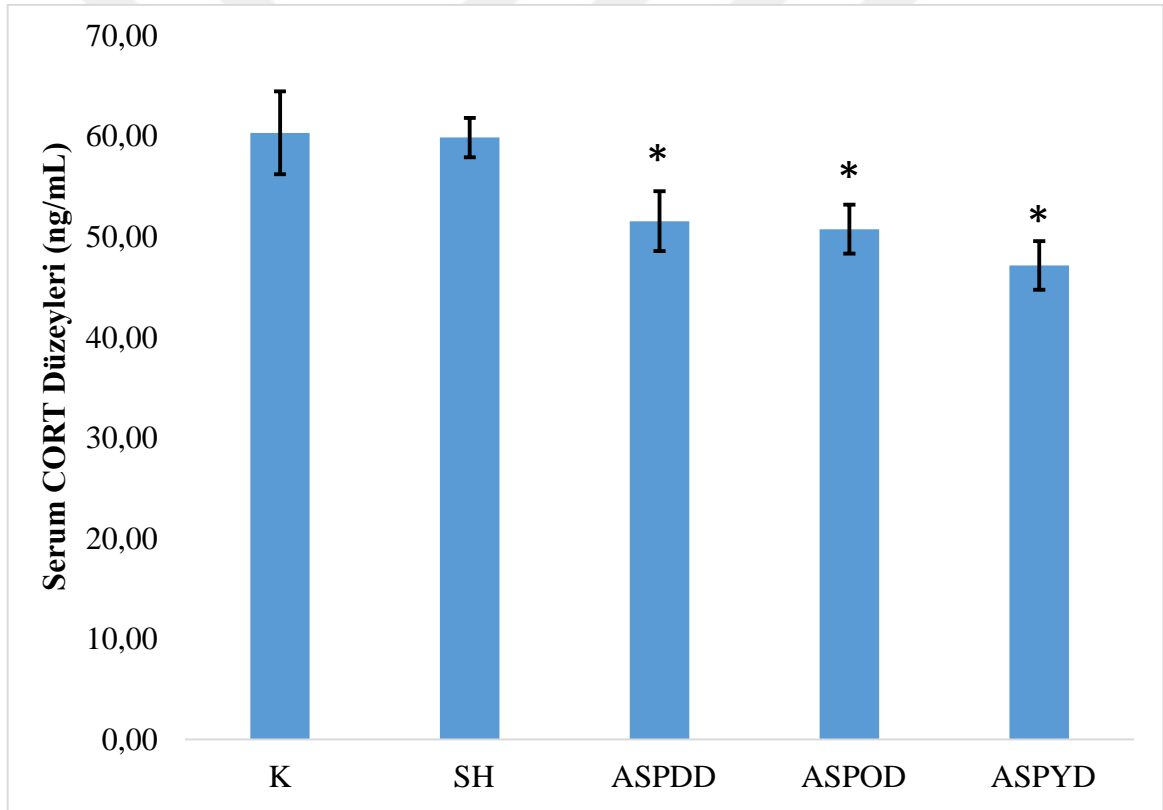


**Şekil 10.** Erkek hayvan santral enjeksiyon serum CORT düzeyleri (ng/mL).

CORT; kortikosteron, K; kontrol (n=7), SH; sham (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (n=7), ASPOD; asprosin orta doz (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (n=7)

\*: p<0.05 Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farkı ifade etmektedir.

Santral enjeksiyonların gerçekleştirildiği 1. protokoldeki dişi hayvan gruplarının serum CORT sonuçları Şekil 11’de sunuldu. İstatistiksel analizler sonucunda kontrol (60.36±4.13 ng/mL) ve sham (59.88±1.96 ng/mL) gruplarının serum CORT düzeylerinde herhangi bir farklılık olmadığı tespit edildi (p=0.909, p>0.05). Asprosin uygulama gruplarında (asprosin düşük doz: 51.57±2.98 ng/mL, p=0.039, asprosin orta doz: 50.77±2.45 ng/mL, p=0.026, asprosin yüksek doz: 47.15±2.42 ng/mL, p=0.03) ise kontrol grubuna kıyasla asprosinin serum CORT düzeyini azalttığı belirlendi (p<0.05). Asprosin doz grupları kıyaslandığında; asprosin yüksek dozun, asprosin orta doza göre (p=0.382), asprosin orta dozun, asprosin düşük doza göre ise (p=0.288) serum CORT düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p>0.05).



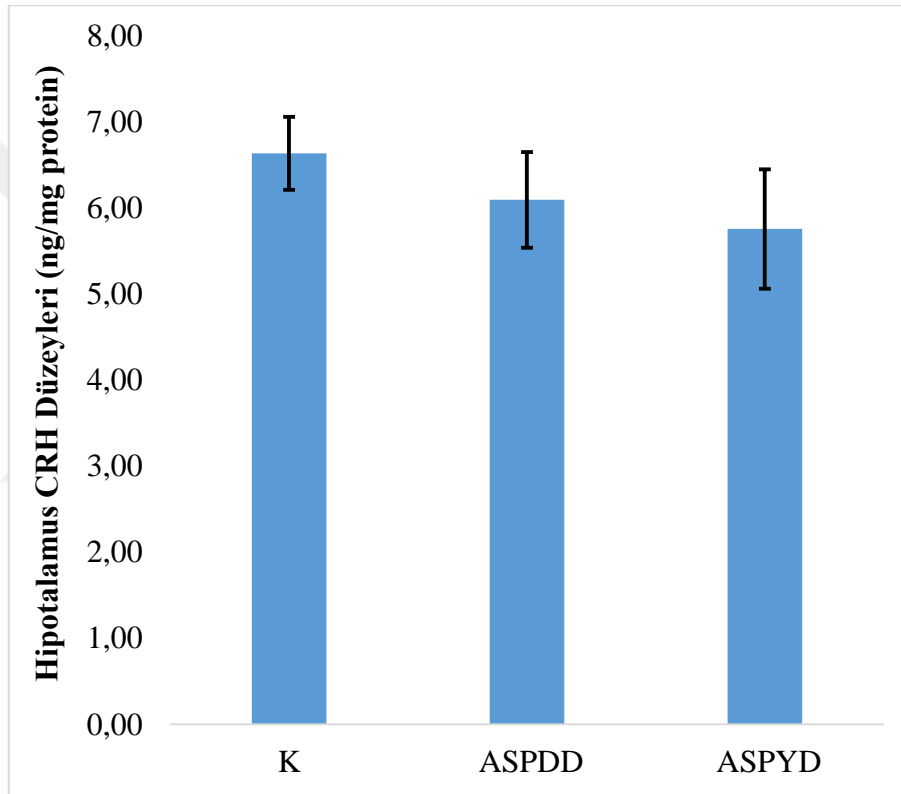
**Şekil 11.** Dişi hayvan santral enjeksiyon serum CORT düzeyleri (ng/mL).

CORT; kortikosteron, K; kontrol (n=7), SH; sham (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (n=7), ASPOD; asprosin orta doz (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (n=7).

\*: p<0.05 Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farkı ifade etmektedir.

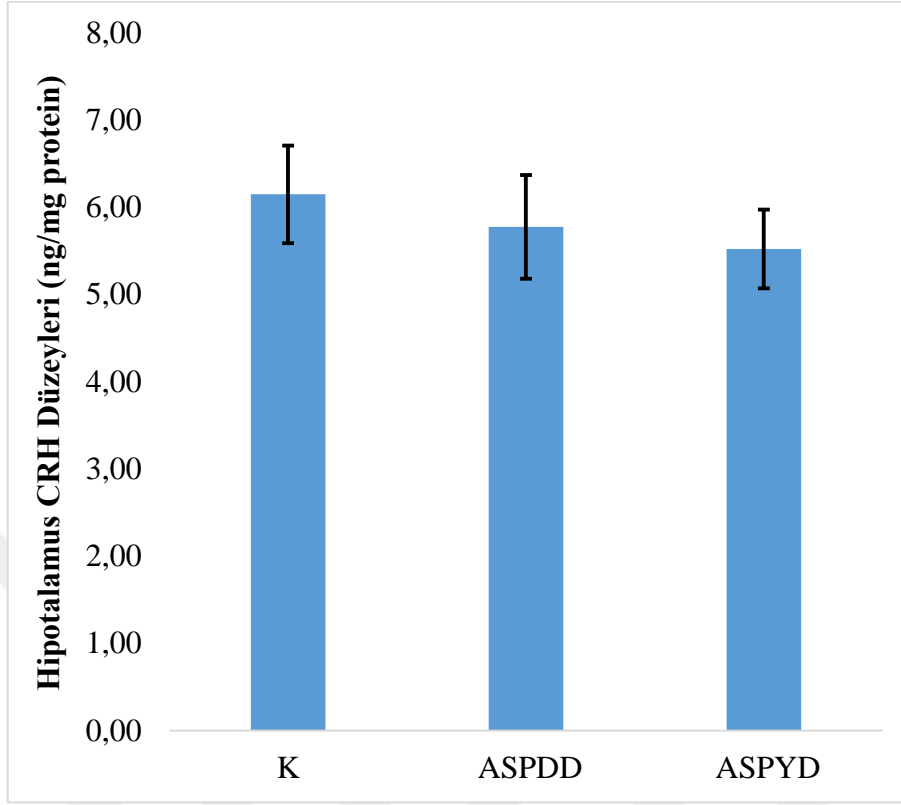
## 4.2. Periferik Enjeksiyon Gruplarına (2. Protokol) Ait Bulgular

Periferik enjeksiyonların gerçekleştirildiği 2. protokoldeki erkek hayvan gruplarının hipotalamus CRH sonuçları Şekil 12’de sunuldu. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda gruplar (kontrol:  $6.64 \pm 0.42$  ng/mg protein, asprosin düşük doz:  $6.10 \pm 0.56$  ng/mg protein, asprosin yüksek doz:  $5.76 \pm 0.69$  ng/mg protein) arasında; asprosin yüksek dozun, asprosin düşük dozla ( $p=0.644$ ), asprosin düşük dozun, kontrol grubuyla ( $p=0.462$ ) kıyaslandığında hipotalamus CRH düzeylerinde bir farklılık olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ).



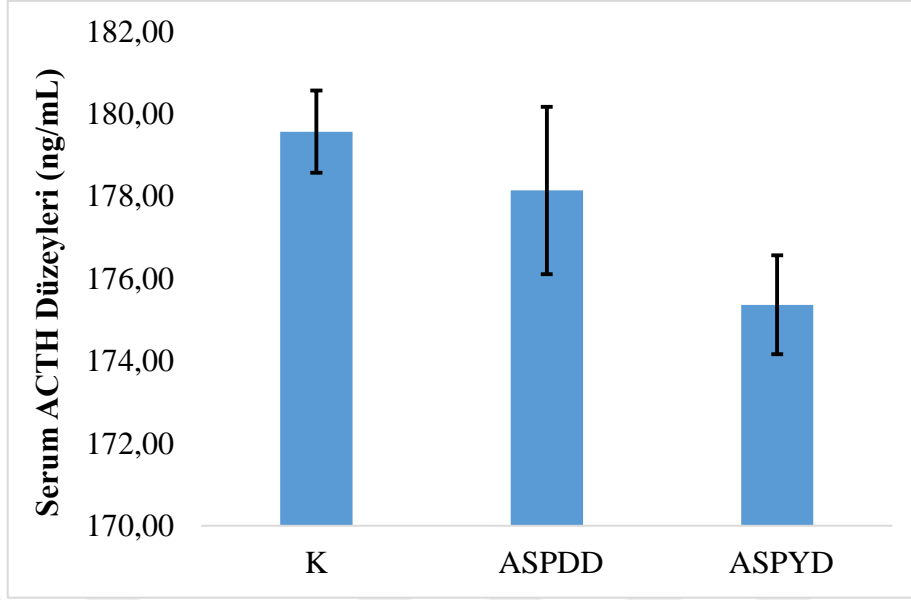
**Şekil 12.** Erkek hayvan periferik enjeksiyon hipotalamus CRH düzeyleri (ng/mg protein). CRH; kortikotropin salgılatıcı hormon, K; Kontrol (n=7), ASPDD; Asprosin Düşük Doz (10  $\mu$ g/kg) (n=7), ASPYD; Asprosin Yüksek Doz (20  $\mu$ g/kg) (n=7). \*:  $p<0.05$  Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farkı ifade etmektedir.

Periferik enjeksiyonların gerçekleştirildiği 2. protokoldeki dişi hayvan gruplarının hipotalamus CRH sonuçları Şekil 13’te sunuldu. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda gruplar (kontrol:  $6.15 \pm 0.56$  ng/mg protein, asprosin düşük doz:  $5.77 \pm 0.59$  ng/mg protein,  $p=0.592$ , asprosin yüksek doz:  $5.52 \pm 0.45$  ng/mg protein,  $p=0.371$ ) arasında; asprosin yüksek dozun, asprosin düşük dozla ( $p=0.714$ ), asprosin düşük dozun, kontrol grubuyla ( $p=0.592$ ) kıyaslandığında hipotalamus CRH düzeylerinde bir farklılık olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ).



**Şekil 13.** Dişi hayvan periferik enjeksiyon hipotalamus CRH düzeyleri (ng/mg protein). ACTH; Adrenokortikotropik Hormon, K; kontrol (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (10 µg/kg) (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (20 µg/kg) (n=7).  
\*:  $p < 0.05$  Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farkı ifade etmektedir.

Periferik enjeksiyonların gerçekleştirildiği 2. protokoldeki erkek hayvan gruplarının serum ACTH sonuçları Şekil 14'te sunuldu. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda gruplar (kontrol:  $179.58 \pm 1.00$  ng/mL, asprosin düşük doz:  $178.15 \pm 2.03$  ng/mL,  $p=0.504$ , asprosin yüksek doz:  $175.37 \pm 1.20$  ng/mL,  $p=0.06$ ) arasında; asprosin yüksek dozun, asprosin düşük dozla ( $p=0.201$ ), asprosin düşük dozun, kontrol grubuyla ( $p=0.504$ ) kıyaslandığında serum ACTH düzeylerinde bir farklılık olmadığı tespit edildi ( $p > 0.05$ ).

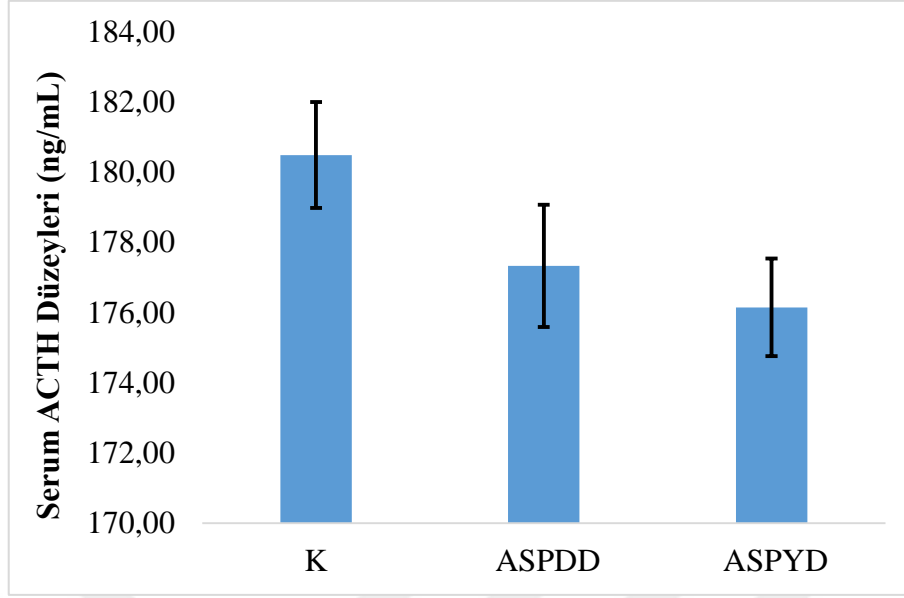


**Şekil 14.** Erkek hayvan periferik enjeksiyon serum ACTH düzeyleri (ng/mL).

ACTH; Adrenokortikotropik Hormon, K; kontrol (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (10 µg/kg) (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (20 µg/kg) (n=7).

\*:  $p < 0.05$  Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farkı ifade etmektedir.

Periferik enjeksiyonların gerçekleştirildiği 2. protokoldeki dişi hayvan gruplarının serum ACTH sonuçları Şekil 15’de sunuldu. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda gruplar (kontrol:  $180.49 \pm 1.51$  ng/mL, asprosin düşük doz:  $177.33 \pm 1.74$  ng/mL,  $p=0.169$ , asprosin yüksek doz:  $176.15 \pm 1.39$  ng/mL,  $p=0.064$ ) arasında; asprosin yüksek dozun, asprosin düşük dozla ( $p=0.597$ ), asprosin düşük dozun, kontrol grubuyla ( $p=0.169$ ) kıyaslandığında serum ACTH düzeylerinde bir farklılık olmadığı tespit edildi ( $p > 0.05$ ).

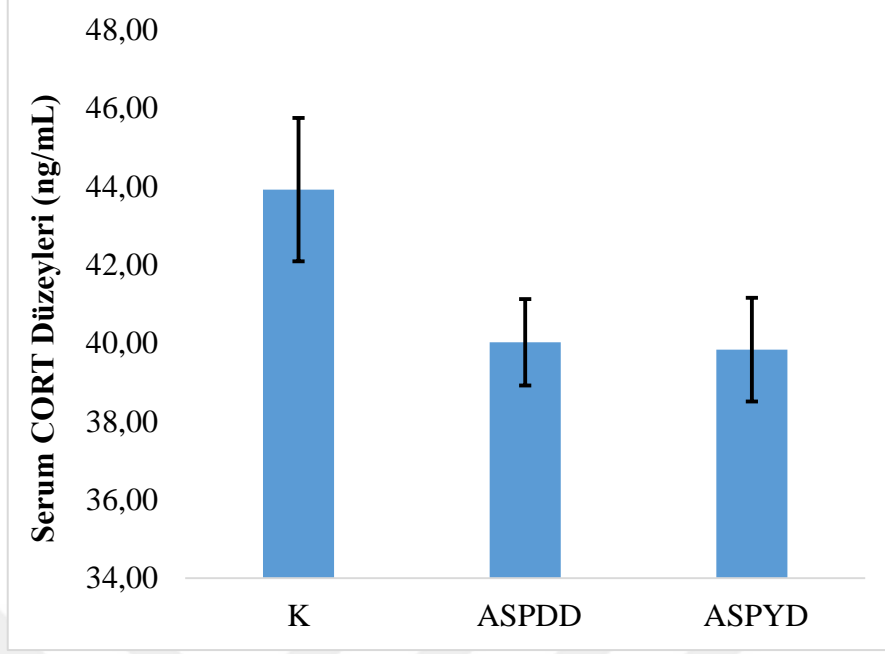


**Şekil 15.** Dişi hayvan periferik enjeksiyon serum ACTH düzeyleri (ng/mL).

ACTH; Adrenokortikotropik Hormon, K; kontrol (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (10 µg/kg) (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (20 µg/kg) (n=7)

\*:  $p < 0.05$  Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farkı ifade etmektedir.

Periferik enjeksiyonların gerçekleştirildiği 2. protokoldeki erkek hayvan gruplarının serum CORT sonuçları Şekil 16'de sunuldu. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda gruplar (kontrol:  $43.92 \pm 1.83$  ng/mL, asprosin düşük doz:  $40.02 \pm 1.10$  ng/mL,  $p=0.074$ , asprosin yüksek doz:  $39.83 \pm 1.32$  ng/mL,  $p=0.062$ ) arasında; asprosin yüksek dozun, asprosin düşük dozla ( $p=0.927$ ), asprosin düşük dozun, kontrol grubuyla ( $p=0.74$ ) kıyaslandığında serum CORT düzeylerinde bir farklılık olmadığı tespit edildi ( $p > 0.05$ ).

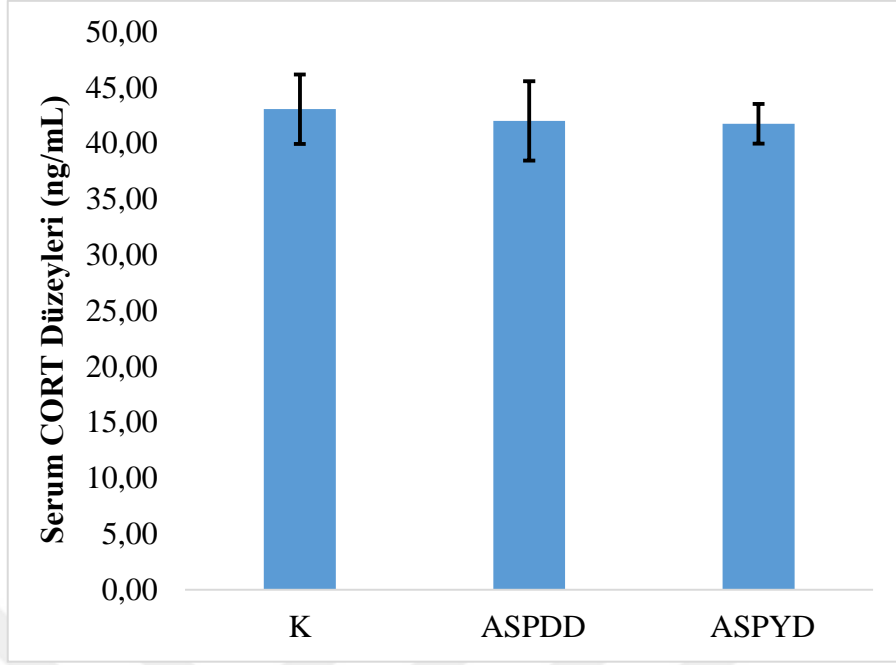


**Şekil 16.** Erkek hayvan periferik enjeksiyon serum CORT düzeyleri (ng/mL).

CORT: Kortikosteron, K; kontrol (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (10 µg/kg) (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (20 µg/kg) (n=7).

\*:  $p < 0.05$  Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farkı ifade etmektedir.

Periferik enjeksiyonların gerçekleştirildiği 2. protokoldeki dişi hayvan gruplarının serum CORT sonuçları Şekil 17’de sunuldu. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda gruplar (kontrol:  $43.07 \pm 3.12$  ng/mL, asprosin düşük doz:  $42.01 \pm 3.55$  ng/mL,  $p=0.800$ , asprosin yüksek doz:  $41.76 \pm 1.78$  ng/mL,  $p=0.754$ ) arasında; asprosin yüksek dozun, asprosin düşük dozla ( $p=0.952$ ), asprosin düşük dozun, kontrol grubuyla ( $p=0.800$ ) kıyaslandığında serum CORT düzeylerinde bir farklılık olmadığı tespit edildi ( $p > 0.05$ ).



**Şekil 17.** Dişi hayvan periferik enjeksiyon serum CORT düzeyleri (ng/mL).

CORT: Kortikosteron, K; kontrol (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (10 µg/kg) (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (20 µg/kg) (n=7).

\*:  $p < 0.05$  Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farkı ifade etmektedir.

#### **4.3. Santral Enjeksiyon Erkek ve Dişi Hayvan Gruplarına (1. Protokol) Ait Bulguların Karşılaştırılması**

Santral enjeksiyonların gerçekleştirildiği 1. protokoldeki erkek ve dişi hayvan gruplarının hipotalamus CRH sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 1’de sunuldu. İstatistiksel analizler sonucunda erkek ve dişi hayvan gruplarının hipotalamus CRH düzeylerinde herhangi bir anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 1.** Santral enjeksiyon erkek ve dişi hayvan gruplarının hipotalamus CRH düzeylerinin karşılaştırılması (pg/mg protein).

K; kontrol (n=7), SH; sham (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (n=7), ASPOD; asprosin orta doz (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (n=7).

| <b>Santral Grup<br/>Hipotalamus<br/>CRH Düzeyleri<br/>(pg/mg protein)</b> | <b>Cinsiyet</b> | <b>Ortalama</b> | <b>Std. Hata</b> | <b>P değeri</b> |
|---|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| <b>K</b>  | Erkek           | 6.5586          | .79673           | <b>0.83</b>     |
|   | Dişi            | 6.7957          | .73384           |                 |
| <b>S</b>  | Erkek           | 6.3914          | .70565           | <b>0.807</b>    |
|   | Dişi            | 6.6300          | .64655           |                 |
| <b>ASPDD</b>  | Erkek           | 4.5229          | .54732           | <b>0.827</b>    |
|   | Dişi            | 4.7386          | .79830           |                 |
| <b>ASPOD</b>  | Erkek           | 4.4529          | .31996           | <b>0.688</b>    |
|   | Dişi            | 4.6057          | .18811           |                 |
| <b>ASPYD</b>  | Erkek           | 4.4029          | .59879           | <b>0.922</b>    |
|   | Dişi            | 4.4843          | .55127           |                 |

Santral enjeksiyonların gerçekleştirildiği 1. protokoldeki erkek ve dişi hayvan gruplarının serum ACTH sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 2’de sunuldu. İstatistiksel analizler sonucunda erkek ve dişi hayvan gruplarının serum ACTH düzeylerinde herhangi bir anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 2.** Santral enjeksiyon erkek ve dişi hayvan gruplarının serum ACTH düzeylerinin karşılaştırılması (ng/mL).

K; kontrol (n=7), SH; sham (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (n=7), ASPOD; asprosin orta doz (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (n=7).

| <b>Santral Grup<br/>Serum ACTH<br/>Düzeyleleri<br/>(ng/mL)</b> | <b>Cinsiyet</b> | <b>Ortalama</b> | <b>Std Hata</b> | <b>P değeri</b> |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>K</b>   | Erkek           | 180.3586        | 1.69427         | <b>0.815</b>    |
|  | Dişi            | 179.8214        | 1.47360         |                 |
| <b>S</b>   | Erkek           | 180.9143        | 1.69267         | <b>0.673</b>    |
|  | Dişi            | 180.0514        | 1.05701         |                 |
| <b>ASPDD</b>   | Erkek           | 174.4100        | 2.32172         | <b>0.851</b>    |
|  | Dişi            | 173.8200        | 2.02519         |                 |
| <b>ASPOD</b>   | Erkek           | 173.8000        | 2.02657         | <b>0.962</b>    |
|  | Dişi            | 173.6543        | 2.15607         |                 |
| <b>ASPYD</b>   | Erkek           | 172.1714        | 1.73224         | <b>0.954</b>    |
|  | Dişi            | 172.3814        | 3.07819         |                 |

Santral enjeksiyonların gerçekleştirildiği 1. protokoldeki erkek ve dişi hayvan gruplarının serum CORT sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 3'te sunuldu. İstatistiksel analizler sonucunda erkek ve dişi hayvan gruplarının serum CORT düzeylerinde herhangi bir anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 3.** Santral enjeksiyon erkek ve dişi hayvan gruplarının serum CORT düzeylerinin karşılaştırılması (ng/mL).

K; kontrol (n=7), SH; sham (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (n=7), ASPOD; asprosin orta doz (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (n=7).

| <b>Santral Grup Serum CORT Düzeyleri (ng/mL)</b> | <b>Cinsiyet</b> | <b>Ortalama</b> | <b>Std Hata</b> | <b>P değeri</b> |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>K</b>   | Erkek           | 67.6000         | 2.75918         | <b>0.17</b>     |
|  | Dişi            | 60.3557         | 4.13077         |                 |
| <b>S</b>   | Erkek           | 65.7071         | 2.81920         | <b>0.16</b>     |
|  | Dişi            | 59.8829         | 1.95898         |                 |
| <b>ASPDD</b>                                     | Erkek           | 56.4343         | 4.24312         | <b>0.67</b>     |
|  | Dişi            | 51.5671         | 2.98200         |                 |
| <b>ASPOD</b>                                     | Erkek           | 49.5986         | 2.11004         | <b>0.23</b>     |
|  | Dişi            | 50.7729         | 2.44632         |                 |
| <b>ASPYD</b>                                     | Erkek           | 47.9114         | 3.67855         | <b>0.65</b>     |
|  | Dişi            | 47.1486         | 2.42230         |                 |

#### **4.4. Periferik Enjeksiyon Erkek ve Dişi Hayvan Gruplarına (2. Protokol) Ait Bulgularının Karşılaştırılması**

Periferik enjeksiyonların gerçekleştirildiği 2. protokoldeki erkek ve dişi hayvan gruplarının hipotalamus CRH sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 4'te sunuldu. İstatistiksel analizler sonucunda erkek ve dişi hayvan gruplarının hipotalamus CRH düzeylerinde herhangi bir anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.** Periferik enjeksiyon erkek ve dişi hayvan gruplarının hipotalamus CRH düzeylerinin karşılaştırılması (pg/mg protein).

K; kontrol (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (10 µg/kg) (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (20 µg/kg) (n=7).

| Periferik Grup<br>Hipotalamus<br>CRH düzeyleri<br>(pg/mg protein) | Cinsiyet | Ortalama | Std Hata | P değeri     |
|---|----------|----------|----------|--------------|
| <b>K</b>  | Erkek    | 6.6400   | .37780   | <b>0.442</b> |
|   | Dişi     | 6.1486   | .48892   |              |
| <b>ASPDD</b>  | Erkek    | 6.0986   | .48113   | <b>0.66</b>  |
|   | Dişi     | 5.7757   | .52889   |              |
| <b>ASPYD</b>  | Erkek    | 5.7600   | .63641   | <b>0.761</b> |
|   | Dişi     | 5.5214   | .42507   |              |

Periferik enjeksiyonların gerçekleştirildiği 2. protokoldeki erkek ve dişi hayvan gruplarının serum ACTH sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 5'te sunuldu. İstatistiksel analizler sonucunda erkek ve dişi hayvan gruplarının serum ACTH düzeylerinde herhangi bir anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 5.** Periferik enjeksiyon erkek ve dişi hayvan gruplarının serum ACTH düzeylerinin karşılaştırılması (ng/mL).  
K; kontrol (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (10 µg/kg) (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (20 µg/kg) (n=7).

| Periferik Grup<br>Serum ACTH<br>düzeyleri<br>(ng/mL) | Cinsiyet | Ortalama | Std Hata | P değeri     |
|--|----------|----------|----------|--------------|
| <b>K</b>   | Erkek    | 179.5743 | .99836   | <b>0.623</b> |
|  | Dişi     | 180.4871 | 1.50963  |              |
| <b>ASPDD</b>   | Erkek    | 178.1471 | 2.03371  | <b>0.766</b> |
|  | Dişi     | 177.3329 | 1.74204  |              |
| <b>ASPYD</b>   | Erkek    | 175.3700 | 1.20082  | <b>0.68</b>  |
|  | Dişi     | 176.1486 | 1.39441  |              |

Periferik enjeksiyonların gerçekleştirildiği 2. protokoldeki erkek ve dişi hayvan gruplarının serum CORT sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 6'da sunuldu. İstatistiksel analizler sonucunda erkek ve dişi hayvan gruplarının serum CORT düzeylerinde herhangi bir anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.** Periferik enjeksiyon erkek ve dişi hayvan gruplarının serum CORT düzeylerinin karşılaştırılması (ng/mL).  
K; kontrol (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (10 µg/kg) (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (20 µg/kg) (n=7).

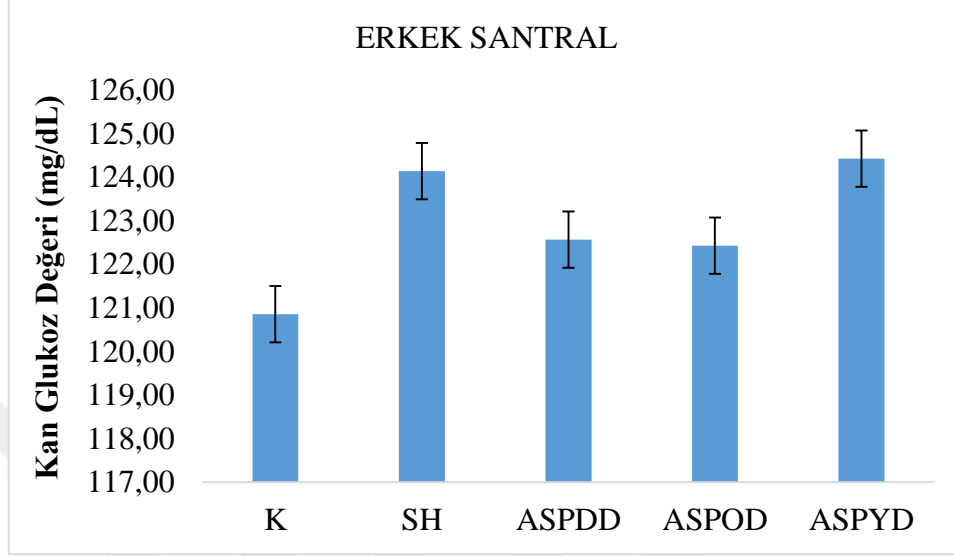
| Periferik Grup<br>Serum CORT<br>düzeyleri<br>(ng/mL) | Cinsiyet | Ortalama | Std Hata | P değeri     |
|--|----------|----------|----------|--------------|
| <b>K</b>   | Erkek    | 43.9214  | 1.83374  | <b>0.818</b> |
|  | Dişi     | 43.0714  | 3.11709  |              |
| <b>ASPDD</b>   | Erkek    | 40.0243  | 1.10079  | <b>0.603</b> |
|  | Dişi     | 42.0129  | 3.55385  |              |
| <b>ASPYD</b>   | Erkek    | 39.8343  | 1.32119  | <b>0.401</b> |
|  | Dişi     | 41.7600  | 1.77565  |              |

#### 4.5. Santral ve Periferik Enjeksiyon Gruplarına Ait Açlık Kan Glukoz Düzeyleri

Çalışmadan aşağıda verilen deney hayvanları (toplam 12 adet) açlık kan glukoz düzeyleri yüksek olduğu için gruplardan çıkarılmıştır. Gruplara açlık kan glukoz düzeyleri uygun değerlerde olan hayvanlar ilave edilerek deneylere devam edilmiştir. Erkek sıçanlarda kan şekeri düzeyi referans aralığı  $115 \pm 16.9$  mg/dL, dişi sıçanlarda kan şekeri düzeyi referans aralığı ise  $111 \pm 17.2$  mg/dL olarak alınmıştır (77).

- 1. protokol (Santral Grup):
  - Sham grubu 2 adet (erkek)
  - Asprosin yüksek doz grubu 2 adet (dişi) ve 1 adet (erkek)
  - Asprosin düşük doz grubu 1 adet (erkek)
  - Asprosin orta doz grubu 1 adet (erkek)
- 2. protokol (Periferik Grup):
  - Kontrol grubu 1 adet (erkek) ve 3 adet (dişi)
  - Asprosin düşük doz grubu 1 adet (erkek)

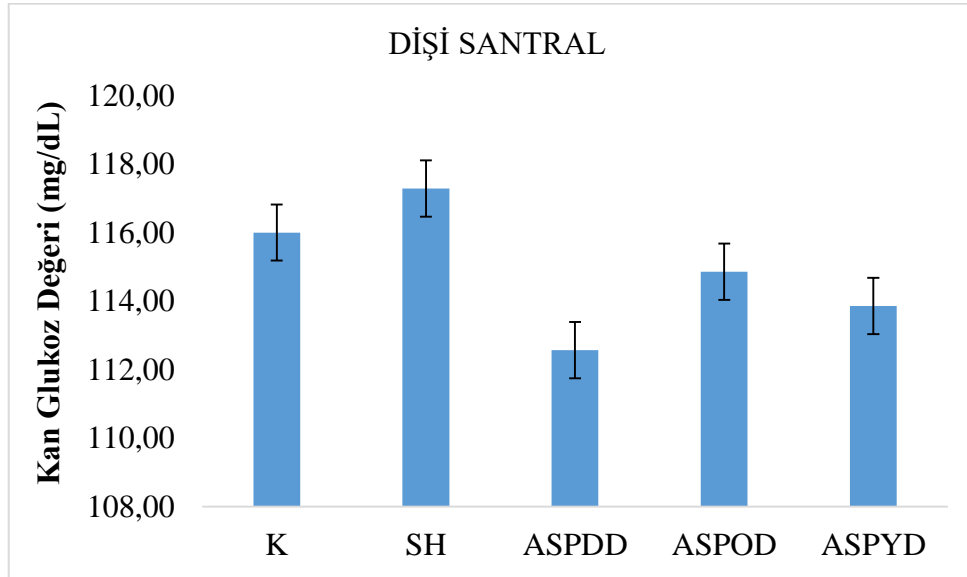
Santral enjeksiyonların gerçekleştirildiği erkek hayvan gruplarına ait açlık kan glukoz değerleri Şekil 18’de verilmiştir.



**Şekil 18.** Erkek hayvan santral enjeksiyon açlık kan glukoz değerleri (mg/dL).

K; kontrol (n=7), SH; sham (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (n=7), ASPOD; asprosin orta doz (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (n=7).

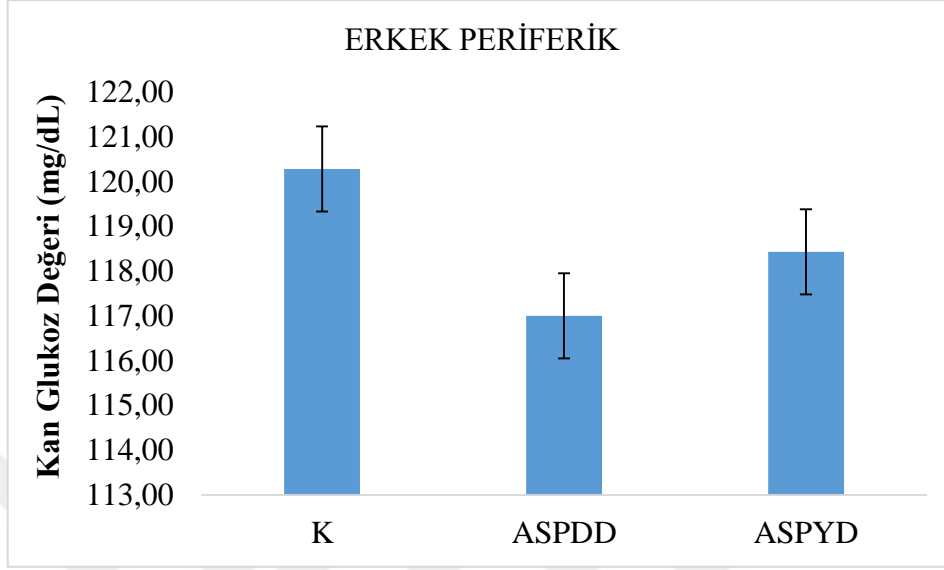
Santral enjeksiyonların gerçekleştirildiği dişi hayvan gruplarına ait açlık kan glukoz değerleri Şekil 19’da verilmiştir.



**Şekil 19.** Dişi hayvan santral enjeksiyon açlık kan glukoz değerleri (mg/dL).

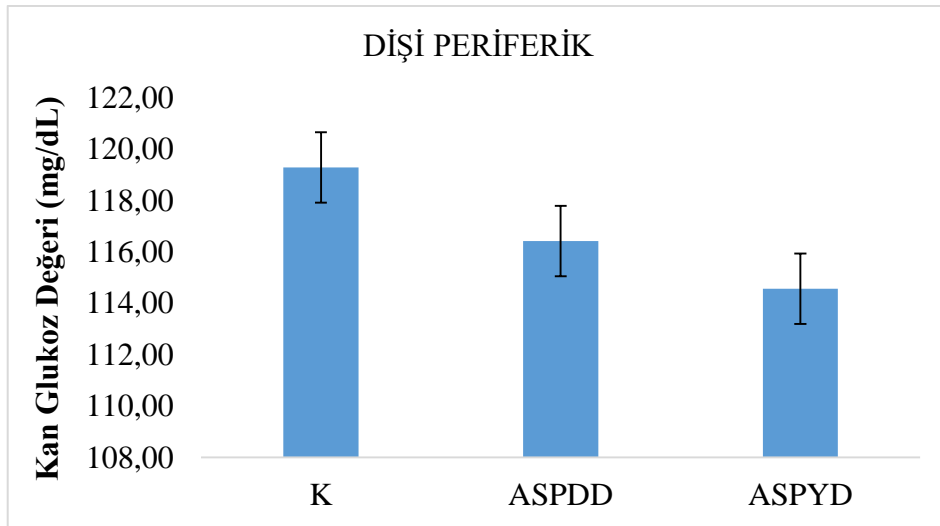
K; kontrol (n=7), SH; sham (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (n=7), ASPOD; asprosin orta doz (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (n=7).

Periferik enjeksiyonların gerçekleştirildiği erkek hayvan gruplarına ait açlık kan glukoz değerleri Şekil 20’de verilmiştir.



**Şekil 20.** Erkek hayvan periferik enjeksiyon açlık kan glukoz değerleri (mg/dL). K; kontrol (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (10 µg/kg) (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (20 µg/kg) (n=7).

Periferik enjeksiyonların gerçekleştirildiği erkek hayvan gruplarına ait açlık kan glukoz değerleri Şekil 21’de verilmiştir.



**Şekil 21.** Dişi hayvan periferik enjeksiyon açlık kan glukoz değerleri (mg/dL). K; kontrol (n=7), ASPDD; asprosin düşük doz (10 µg/kg) (n=7), ASPYD; asprosin yüksek doz (20 µg/kg) (n=7).

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tez çalışmasında, beyaz yağ dokudan salınan ve güncel bir adipokin olan asprosinin, stres yanıtında temel rol alan HHA aksı üzerindeki etkileri; santral ve periferik uygulamalarla, cinsiyet farklılıkları dikkate alınarak incelenmiştir. Çalışmamızın temel amacı, asprosinin kan-beyin bariyerini geçebilme ve hipotalamusun PVN nöron aktivitesini modüle edebilme özellikleri göz önünde bulundurularak, stres yanıtının merkezinde yer alan HHA aks üzerindeki olası düzenleyici rolünü ortaya koymaktır. Bu bağlamda elde edilen bulgular, asprosinin santral etkisinin HHA aksı aktivitesi üzerinde baskılayıcı bir etki oluşturduğunu, buna karşın periferik etkisinin ise HHA aks aktivitesi üzerinde belirgin bir etki göstermediğini ortaya koymuştur. Ayrıca HHA üzerinde ki söz konusu bu etkinin hem erkek ve hem de dişi hayvanlarda benzer şekilde gerçekleştiği belirlenmiştir.

Vücuda, içerden ve dışardan gelen stresörlere karşı yanıt veren nöroendokrin ağın ana bileşeni, HHA eksenidir (78). Hipotalamusun PVN medial parvoselüler bölümündeki magnosellüler nöronlar, HHA ekseninin ana düzenleyicisi olan CRH'ı sentezleyip salgılamaktadırlar (79). Prefrontal korteksten ve limbik yapılardan gelen sinyaller ile ayrıca PVN'den salgılanması uyarılan AVP, CRH ile birlikte depolanmakta ve median eminesteki hipofiz portal sistemine salınarak; burada ön hipofiz bezindeki CRH1 reseptörü ile bağlanmakta ve sistemik dolaşıma ACTH salınmasına neden olmaktadır (25). ACTH ise adrenal kortekste reseptörüne (MC2R) bağlanarak genel dolaşıma GC'lerin sentezini ve salınımını uyarılmaktadır (80). GC'ler de, PVN ve hipofizdeki reseptörlerine (GR) bağlanarak HHA aksın aktivasyonun engellenmesinde negatif bildirimde bulunmaktadır (81). Ayrıca GC'lerin hipokampüste GR'ye bağlanması, PVN'ye projeksiyon yapan ve HHA eksenini engelleyen GABAerjik nöronları aktive etmektedir (82). Adipoz doku ise, birçok merkezi ve periferik uyarım ile düzenlenen HHA aksın çalışmasından ve düzenlenmesinden etkilenen önemli bir dokudur (83). HHA aksı etkileyen güncel faktörlerin belirlenmesi ile stres fiziyojisi/patofiziyojisini anlamamız önem arz etmektedir (84). Yeni keşfedilen bir adipokin hormon olan asprosinin, AgRP nöronlarının uyarılmasına ve POMC nöronlarının inhibisyonuna neden olarak glukojenik ve oreksijenik olarak görev yaptığı bilinmektedir (20).

Santral olarak (34 ve 68 nM konsantrasyonlarında) uygulanan asprosinin, hipotalamo-hipofizer-gonadal (HPG) aks üzerinde hipotalamusta doz bağımlı GnRH ekspresyon artışına ve buna bağlı olarak hipofiz bezinden LH ve FSH salınımının artmasına artışına yol açtığı saptanmıştır. Bu uyarımların sonucunda da serum testosteron düzeyinin, sperm sayısının ve motilitesinin arttığı belirlenmiştir (53). Başka bir güncel çalışmada PVN'ye mikroenjeksiyon ile uygulanan asprosinin, renal sempatik sinir aktivasyonu ile ortalama arter kan basıncını ve kalp hızını artırdığı bulunmuştur (19). Çalışmamızda ise asprosinin hipotalamik PVN nöron aktivitesini etkilemesiyle ilişkili olarak HHA aks aktivasyonu gerçekleşmiş ve 1. protokoldeki erkek/dişi hayvan gruplarında hipotalamus CRH, serum ACTH ve CORT düzeylerinin doz bağımlı olmasına da azaldığı tespit edilmiştir (20) (Şekil 6, 7, 8, 9, 10, 11). Buna karşın, 2. protokoldeki erkek/dişi hayvan gruplarında hipotalamus CRH, serum ACTH ve CORT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkinin olmadığı gözlemlenmiştir (Şekil 12, 13, 14, 15, 16, 17). Böylece çalışmamızda, asprosinin santral olarak uygulanması ile hem erkek ve hem de dişi hayvan gruplarında CRH düzeylerindeki azalma, hipotalamik düzeyde HHA aksın aktivasyonunu başlatan PVN nöronlarının inhibe edildiğine işaret etmektedir. Böylece bu bulgu ile, asprosinin hipotalamik düzeyde HHA aksını baskılayıcı bir modülatör olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir. Literatürde asprosinin PVN nöronlarının membran potansiyelini değiştirebildiği ve çeşitli hipotalamik çekirdeklerde nöronal aktiviteyi etkilediği gösterilmiştir. Dolayısıyla PVN, CRH sentezi ve salınımının ana merkezi olması nedeniyle, bu bölgedeki nöronal modülasyonların HHA aks çıktıları üzerinde doğrudan etkili olması beklenen bir durumdur (48). Asprosinin PVN üzerindeki etkilerinin doğrudan CRH sentezleyen parvoselüler nöronlar üzerinden mi yoksa GABAerjik veya glutamaterjik ara nöronlar aracılığıyla dolaylı olarak mı gerçekleştiği henüz netlik kazanmamıştır. Ancak literatürde asprosinin AgRP nöronlarını aktive edip POMC nöronlarını inhibe ettiği ve bu etkileşimin hipotalamik ağlar üzerinden farklı nöroendokrin aksları etkileyebildiği bildirilmektedir. Bu bilgiler ışığında, santral asprosin uygulamasının PVN düzeyinde inhibitör sinyalleri artırarak CRH salınımını baskılaması olası bir mekanizma olarak değerlendirilebilir (85). Ayrıca çalışmamızda, santral asprosin uygulamasına bağlı HHA aks baskılanmasının dozlara göre anlamlı olarak farklılık göstermemesi dikkat çekici bir bulgudur. Bu durum, asprosinin santral etkilerinin belirli bir eşik dozdan sonra plato çizdiğini veya santral reseptörlerin hızlı bir doygunluğa ulaştığını düşündürmektedir.

Santral uygulama sonrası ayrıca, devreye giren negatif geri bildirim mekanizmalarının (özellikle glukokortikoid aracılı) dozlar arasındaki farkların ortaya çıkmasını maskeleyiş olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Güncel çalışmalarda adipokinlerin sadece periferik metabolik sinyaller değil, aynı zamanda santral stres devrelerini modüle eden nöroendokrin aracılı moleküller olduğu kabul görmektedir. Nitekim leptin gibi bazı adipokinlerin de PVN nöronlarında CRH ekspresyonunu azaltarak HHA aksı üzerinde baskılayıcı etkisinin olduğu bilinmektedir (87). Buna karşın asprosin benzer şekilde adipositler tarafından üretilen bir başka adipokin olan adiponektin ise, parvosellüler PVN'yi depolarize ederek CRH ve ACTH artışına neden olduğu bildirilmiştir (88). Çalışmamızda ise, erkek ve dişi hayvan gruplarında santral asprosin uygulamasını takiben serum ACTH ve CORT düzeylerinde gözlenen azalma, hipofiz ve adrenal bezin daha düşük düzeyde uyarılarak, HHA aks aktivitesinin baskılandığını desteklemektedir. Bu durum ile, asprosinin etkisinin yalnızca hipotalamik düzeyle sınırlı kalmayıp HHA aksının tüm basamaklarını etkileyebildiği anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda intramusküler yolla uygulanan asprosin ile, hem erkek hem de dişi sıçanlarda hipotalamusda CRH, serumda ACTH ve CORT düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum, periferik olarak uygulanan asprosinin ağırlıklı olarak metabolik hedef dokular üzerinde etkili olduğunu bildiren önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir (86, 87). Bu bulgu, periferik asprosinin HHA aks aktivasyonu üzerinde sınırlı veya dolaylı bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Literatürde periferik asprosinin başlıca etkilerinin karaciğerde glukoneogenezin uyarılması, glukoz homeostazının düzenlenmesi ve insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (88). Böylece söz konusu etkilerin çoğu, HHA aksın akut aktivasyonunu gerektirmeyen metabolik regülasyonda rol alan mekanizmalarla ilişkilidir. Periferik asprosin uygulamasının HHA aks hormon parametrelerini etkilememesi, kan-beyin bariyerinden geçişin sınırlı olması, periferde hızla metabolize edilmesi veya santral etkiler için gerekli olan lokal konsantrasyonlara ulaşılamaması ile açıklanabilir. Ayrıca periferik asprosin uygulamasıyla oluşabilecek metabolik sinyallerin, hipotalamik düzeyinde HHA aksı uyarıcı nitelikte olmaktan ziyade homeostatik dengeyi koruyucu bir çerçevede kalmış olması da muhtemeldir. Buna karşın periferik asprosin uygulamasının hipotalamus CRH, serum ACTH ve CORT düzeyleri üzerinde anlamlı bir etki oluşturmaması, asprosinin HHA aksı üzerindeki etkilerinin büyük ölçüde santral mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Asprosin benzer bir adipokin olan leptinin sıçanlarda santral olarak kronik uygulanmasının plazma CORT düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (89). Ayrıca başka bir adipokin hormon olan adinopektin uygulanan farelerde ise bazal CORT düzeylerinin akut olarak azaldığı ortaya konmuştur (90). Bir başka çalışmada ise sıçanlarda yağ dokudan salınan visfatinin (4 µg/100 g/ ip) uygulanmasından 1 saat sonra, serum ACTH düzeyi değişmezken, CORT düzeyinin anlamlı şekilde kontrol grubuna kıyasla yükseldiği bildirilmiştir (91). Bu bilgiler doğrultusunda, adipokinlerin HHA aksı üzerindeki etkilerinin hormonun türüne, uygulama yoluna, süresine ve hedef dokudaki reseptör dağılımına bağlı olarak farklılık gösterdiği anlaşılmaktadır. Bu bağlamda asprosinin de leptin, adinopektin ve visfatin gibi HHA aksını farklı düzeylerde ve özgün mekanizmalarla modüle edebilecek bir potansiyeli olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın önemli hedeflerinden biri de, asprosinin HHA aks üzerindeki etkilerinin cinsiyete bağlı farklılıklar gösterip göstermediğini ortaya koymaktır. HHA aksın cinsiyete bağlı duyarlılığı birçok araştırmada söz konusu olmuştur. PVN'deki bazal ve stres kaynaklı CRH mRNA düzeylerinin dişi sıçanlarda erkek sıçanlara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (92). Hipotalamik CRH'deki bu cinsiyet farkının ise, östrus döngüsünün fazlarında dişilerde ovaryum hormonlarının etkisine bağlı olarak erkek hayvanlara göre daha yüksek olduğu açıklanmıştır (93). Ayrıca HHA aks aktivasyonundaki cinsiyet farklılıkları önemli ölçüde gonadal steroidler ile ilişkilendirilmekle birlikte E2'nin uyarıcı etkilere sahip olduğu, androjenlerin ise HHA aksı üzerinde inhibe edici etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (94). Bununla birlikte östrojenin dişi sıçanlarda strese karşı adrenal korteks tepkilerini güçlendirerek GR'lerin hipersekresyonuna neden olduğu tespit edilmiştir (95). Ayrıca testosteronun HHA aks aktivasyonu baskıladığı ve strese karşı ACTH ve CORT sekresyonunu engellediği ortaya konmuştur. Bu çalışmalar ışığında HHA aks üzerinde cinsiyet farklılığının çoğunlukla stres yanıtında veya hormonal uygulamalar neticesinde ortaya çıktığı anlaşılmaktadır. Çalışmamızda ise, santral ve periferik asprosin uygulamasının erkek ve dişi sıçanlarda CRH, ACTH ve CORT düzeylerine etkisi karşılaştırılmış; cinsiyetler arasında bulgularımızda farklılıklar görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular ile, asprosinin HHA aks üzerindeki etkilerinin cinsiyetten bağımsız, daha çok temel nöroendokrin mekanizmalar üzerinden gerçekleştiğini düşündürmektedir. Ayrıca bu sonucun, çalışmamızın sınırlılığı olan dişi hayvanlarda hormonal döngü fazlarının kontrol edilmemesine ve deney gruplarında herhangi bir stresör uygulanmamasına bağlı olarak ortaya çıktığı öngörülmüştür.

Çalışma sonuçlarımıza göre asprosinin santral etkisi hipotalamusta CRH, serumda ACTH ve CORT düzeylerini azaltarak HHA aksı baskılamıştır. Asprosin periferik etkisiyle ise hipotalamusta CRH, serumda ACTH ve CORT düzeylerini anlamlı olarak etkilemeyerek HHA aks aktivitesi üzerinde belirgin bir etki göstermemiştir. Ayrıca HHA üzerinde ki söz konusu etki hem erkek hem de dişi hayvanlarda benzer şekilde gerçekleşmiştir. Bütün bu sonuçlar stres fiziyojisi ve patofiziyojisinde asprosinin santral etkisinin baskılayıcı yönde etkisi olduğuna işaret etmektedir. Bu durum, asprosinin metabolik bir hormon olmasının yanı sıra nöroendokrin strese yanıtın regülasyonunda önemli bir rol alacağını düşündürmektedir. Ayrıca deney hayvanlarında uygulanacak davranışsal testler ile asprosinin anksiyete ve depresyon benzeri davranışlar üzerindeki etkilerinin araştırılması, bulgularımızın nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkisini güçlendirmesi beklenmektedir. Bu bağlamda asprosinin, HHA aks üzerindeki etki mekanizmasının ve klinik öneminin anlaşılması için moleküler, davranışsal ve translasyonel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Libretti S, Puckett Y (2025). Physiology, homeostasis. StatPearls, StatPearls Publishing, 1-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559138/>.
2. Tsigos C, Kyrou I, Kassi E, Chrousos GP (2020). Stress: endocrine physiology and pathophysiology. Endotext, 1-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278995/>.
3. Ketchesin KD, Stinnett GS, Seasholtz AF (2017). Corticotropin-releasing hormone-binding protein and stress: from invertebrates to humans. *Stress* 20(5): 449-464.
4. Chu B, Marwaha K, Sanvictores T, Awosika AO, Ayers D (2024). Physiology, stress reaction. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 1-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541120/>.
5. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, Umeoka EH de L (2018). A comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications. *Front Behav Neurosci* 12: 127.
6. Eisen AM, Bratman GN, Olvera-Alvarez HA (2024). Susceptibility to stress and nature exposure: unveiling differential susceptibility to physical environments; a randomized controlled trial. *PLoS One* 19(4): e0301473.
7. Ipsos World Mental Health Day (2024). Country Ipsos Global Advisor Survey. [online]. Available from: <https://www.ipsos.com/en-id/ipsos-world-mental-health-day-report-2024>. [Accessed 15 October 2024].
8. The American Institute of Stress (2022). Available from: <https://www.stress.org/>. [Accessed: 6 July 2025].
9. Scheja L, Heeren J (2019). The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 15(9): 507-524.
10. Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, Martín-Rodríguez A, Martínez-Guardado I, Navarro-Jiménez E, Laborde-Cárdenas CC, Tornero-Aguilera JF (2023). The role of adipokines in health and disease. *Biomed* 11(5): 1290.
11. Martins FF, Amarante M do SM, Oliveira DS, Vasques-Monteiro IML, Souza-Mello V, Daleprane JB, Camillo C da S (2025). Obesity, white adipose tissue, and adipokines signaling in male reproduction. *Mol Nutr Food Res* 69(10): e70054.

12. Sahu B, Bal NC (2023). Adipokines from white adipose tissue in regulation of whole body energy homeostasis. *Biochimie* 204: 92-107.
13. Rosen ED, Spiegelman BM (2006). Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 444(7121): 847-853
14. Son S, Xu C, Jang J, Dinh M, Skorobogatko Y, Fu H, Valentine JM, An G, Ying W, Yu RT, Downes M, Evans RM, Saltiel AR (2025). Sympathetic activation of white adipose tissue recruits neutrophils to limit energy expenditure. *Res Sq* 16: rs.3.rs-6414640.
15. Tang N, Zhang X, Chen D, Li Z (2021). The controversial role of adiponectin in appetite regulation of animals. *Nutrients* 26; 13(10): 3387.
16. Horvath D, Mink D, Saxena K, Inholz K, Wirtz PH, Basler M (2025). Stress transmission in social groups of mice: unveiling physiological responses, behavioral patterns, and immune dynamics. *iScience* 27; 28(6): 112769.
17. Watanabe M, Sinha AS, Shinmyo Y, Fukuda A (2024). Early establishment of chloride homeostasis in CRH neurons is altered by prenatal stress leading to fetal HPA axis dysregulation. *Front Mol Neurosci* 21: 17: 1373337.
18. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, Saha PK, Del Solar M, Zhu B, York B, Sarkar P, Rendon DA, Gaber MW, LeMaire SA, Coselli JS, Milewicz DM, Sutton VR, Butte NF, Moore DD, Chopra AR (2016). Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell* 21; 165(3): 566-579.
19. Wang XL, Wang JX, Chen JL, Hao WY, Xu WZ, Xu ZQ, Jiang YT, Luo PQ, Chen Q, Li YH, Zhu GQ, Li XZ (2022). Asprosin in the paraventricular nucleus induces sympathetic activation and pressor responses via camp-dependent ros production. *Int J Mol Sci* 20; 23(20): 12595.
20. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, Saha PK, Lee ME, Phillips KJ, Jain M, Jia P, Zhao Z, Farias M, Wu Q, Milewicz DM, Sutton VR, Moore DD, Butte NF, Krashes MJ, Xu Y, Chopra AR (2017). Asprosin is a centrally-acting orexigenic hormone. *Nat Med* 23(12): 1444-1453.
21. Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J (2020). Asprosin: a novel player in metabolic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 19: 11: 64.

22. Kinlein SA, Phillips DJ, Keller CR, Karatsoreos IN (2019). Role of corticosterone in altered neurobehavioral responses to acute stress in a model of compromised hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Psychoneuroendocrinology* 102: 248-255.
23. Berkhout JB, Poormoghadam D, Yi C, Kalsbeek A, Meijer OC, Mahfouz A (2024). An integrated single-cell RNA-seq atlas of the mouse hypothalamic paraventricular nucleus links transcriptomic and functional types. *J Neuroendocrinol* 36(2): e13367.
24. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, Scheimann J, Myers B (2016). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Compr Physiol* 15; 6(2): 603-621.
25. Vasconcelos M, Stein DJ, Gallas-Lopes M, Landau L, de Almeida RMM (2020). Corticotropin-releasing factor receptor signaling and modulation: implications for stress response and resilience. *Trends Psychiatry Psychother* 42(2): 195-206.
26. Fridmanis D, Roga A, Klovins J (2017). ACTH receptor (MC2R) specificity: What do we know about underlying molecular mechanisms? *Front Endocrinol (Lausanne)* 6: 8: 13.
27. Gallo-Payet N, Martinez A, Lacroix A (2017). Editorial: ACTH action in the adrenal cortex: From molecular biology to pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 8: 101.
28. Kim S, Chaudhary PK, Kim S (2024). Molecular and genetics perspectives on primary adrenocortical hyperfunction disorders. *Int J Mol Sci* 22; 25(21): 11341.
29. Tsigos C, Chrousos GP (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 53(4): 865-871.
30. Kalsbeek A, van der Spek R, Lei J, Endert E, Buijs RM, Fliers E (2012). Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Mol Cell Endocrinol* 5; 349(1): 20-29.
31. Sueyoshi T, Petrillo MG, Jewell CM, Bortner CD, Perera L, Xu X, Aguayo FI, Diaz-Jimenez D, Robinson AG, Cook ME, Oakley RH, Cidlowski JA (2025). Molecular interactions of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors define novel transcription and biological functions. *J Biol Chem* 301(5): 108488.

32. Breuner CW, Orchinik M (2002). Plasma binding proteins as mediators of corticosteroid action in vertebrates. *J Endocrinol* 175(1): 99-112.
33. Vandewalle J, Luypaert A, De Bosscher K, Libert C (2018). Therapeutic mechanisms of glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab* 29(1): 42-54.
34. Spencer RL, Chun LE, Hartsock MJ, Woodruff ER (2018). Glucocorticoid hormones are both a major circadian signal and major stress signal: How this shared signal contributes to a dynamic relationship between the circadian and stress systems. *Front Neuroendocrinol* 49: 52-71.
35. Viengchareun S, Le Menuet D, Martinerie L, Munier M, Pascual-Le Tallec L, Lombès M (2007). The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology. *Nucl Recept Signal* 30; 5: e012.
36. Bian X, Yang W, Lin J, Jiang B, Shao X (2024). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and epilepsy. *J Clin Neurol* 20(2): 131-139.
37. Hou JW (2009). Natural course of neonatal progeroid syndrome. *Pediatr Neonatol* 50(3): 102-9.
38. Yazici B, Toka F, Çömez AT (2014). Anatomical characteristics and surgical treatment of bilateral congenital upper eyelid entropion in an infant with neonatal progeroid syndrome. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 30(6): e164-166.
39. Liu L, Liu Y, Huang M, Zhang M, Zhu C, Chen X, Bennett S, Xu J, Zou J (2022). The effects of asprosin on exercise-intervention in metabolic diseases. *Front Physiol* 11; 13: 907358.
40. Zhang Z, Zhu L, Wang Z, Hua N, Hu S, Chen Y (2023). Can the new adipokine asprosin be a metabolic troublemaker for cardiovascular diseases? A state-of-the-art review. *Prog Lipid Res* 91: 101240.
41. Shabir K, Brown JE, Afzal I, Gharanei S, Weickert MO, Barber TM, Kyrou I, Randeve HS (2021). Asprosin, a novel pleiotropic adipokine implicated in fasting and obesity-related cardio-metabolic disease: Comprehensive review of preclinical and clinical evidence. *Cytokine Growth Factor Rev* 60: 120-132.
42. Kocaman N, Kuloğlu T (2020). Expression of asprosin in rat hepatic, renal, heart, gastric, testicular and brain tissues and its changes in a streptozotocin-induced

- diabetes mellitus model. *Tissue Cell* 66: 101397.
43. Jung TW, Kim HC, Kim HU, Park T, Park J, Kim U, Kim MK, Jeong JH (2019). Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC $\delta$ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol* 234(11): 20888-20899.
  44. Kocaman N (2024). Evaluating the therapeutic effect of vitamin D and nerolidol on lung injury due to experimental myocardial infarction: The potential role of asprosin and spexin. *Tissue Cell* 89: 102444.
  45. Hoffmann T, Morcos YAT, Janoschek R, Turnwald EM, Gerken A, Müller A, Sengle G, Dötsch J, Appel S, Hucklenbruch-Rother E (2022). Correlation of metabolic characteristics with maternal, fetal and placental asprosin in human pregnancy. *Endocr Connect* 14; 11(3): e220069.
  46. Kerslake R, Hall M, Vagnarelli P, Jeyaneethi J, Randeva HS, Pados G, Kyrou I, Karteris E (2021). A pancancer overview of FBN1, asprosin and its cognate receptor OR4M1 with detailed expression profiling in ovarian cancer. *Oncol Lett* 9; 22(3): 650.
  47. Morcos YAT, Lütke S, Tenbrieg A, Hanisch FG, Prymachuk G, Piekarek N, Hoffmann T, Keller T, Janoschek R, Niehoff A, Zaucke F, Dötsch J, Hucklenbruch-Rother E, Sengle G (2022). Sensitive asprosin detection in clinical samples reveals serum/saliva correlation and indicates cartilage as source for serum asprosin. *Sci Rep* 25; 12(1): 1340.
  48. Beutler LR, Knight ZA (2018). A spotlight on appetite. *Neuron* 21; 97(4): 739-741.
  49. Farrag M, Ait Eldjoudi D, González-Rodríguez M, Cordero-Barreal A, Ruiz-Fernández C, Capuozzo M, González-Gay MA, Mera A, Lago F, Soffar A, Essawy A, Pino J, Farrag Y, Gualillo O (2023). Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Front Endocrinol (Lausanne)* 5: 13: 1101091.
  50. Feng B, Liu H, Mishra I, Duerschmid C, Gao P, Xu P, Wang C, He Y (2023). Asprosin promotes feeding through SK channel-dependent activation of AgRP neurons. *Sci Adv* 22; 9(8): eabq6718.
  51. Li E, Shan H, Chen L, Long A, Zhang Y, Liu Y, Jia L, Wei F, Han J, Li T, Liu X,

- Deng H, Wang Y (2019). OLF734 mediates glucose metabolism as a receptor of asprosin. *Cell Metab* 6; 30(2): 319-328. e8.
52. Mishra I, Xie WR, Bournat JC, He Y, Wang C, Silva ES, Liu H, Ku Z, Chen Y, Erokwu BO, Jia P, Zhao Z, An Z, Flask CA, He Y, Xu Y, Chopra AR (2022). Protein tyrosine phosphatase receptor  $\delta$  serves as the orexigenic asprosin receptor. *Cell Metab* 5; 34(4): 549-563. e8.
53. Keskin T, Erden Y, Tekin S (2021). Intracerebroventricular asprosin administration strongly stimulates hypothalamic-pituitary-testicular axis in rats. *Mol Cell Endocrinol* 1: 538: 111451.
54. Chen Y, Jiang M, Li Y, Su Y, Luo S, Wu P, Zhao G, Lin M, Zhan K (2025). Relationship between plasma asprosin, dry matter intake, and plasma glucose at different stages of lactation. *Front Vet Sci* 21: 12: 1588671.
55. Mazur-Bialy AI (2021). Asprosin-a fasting-induced, glucogenic, and orexigenic adipokine as a new promising player. Will it be a new factor in the treatment of obesity, diabetes, or infertility? a review of the literature. *Nutrients* 14; 13(2): 620.
56. Çoban İ (2025). Pinealektominin asprosin hormonunun sirkadiyen ritmi üzerine etkileri. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
57. Maurya S, Singh A (2022). Asprosin modulates testicular functions during ageing in mice. *Gen Comp Endocrinol* 1: 323-324: 114036.
58. Banerjee A, Chauhan V, Anamika, Tripathy M, Rai U (2024). Asprosin-mediated regulation of ovarian functions in mice: An age-dependent study. *Peptides* 181: 171293.
59. Khan S, Syeda S, Raghuvanshi Y, Shrivastava A (2025). Pathophysiological insights into asprosin: an emerging adipokine in reproductive health. *Rev Endocr Metab Disord* (9)1-26.
60. Kacar E, Oz ZD, Serhatlioglu I, Kaya Tektemur N, Ozdede MR, Yalcin T, Ozbeg G, Ozgen A, Tan F, Orhan SU, Zorlu O, Ucer A, Yasar A, Yilmaz B, Kelestimur H (2024). Asprosin-induced alterations in female rat puberty and reproductive hormonal profiles. *Arch Physiol Biochem* 131(1): 24-32.

61. Ozcan S, Kelestemur MM, Hekim MG, Bulmus O, Bulut F, Bilgin B, Canpolat S, Ozcan M (2022). Asprosin, a novel therapeutic candidate for painful neuropathy: an experimental study in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 395(3): 325-335.
62. Adam M, Ozcan S, Dalkilic S, Tektemur NK, Tekin S, Bilgin B, Hekim MG, Bulut F, Kelestemur MM, Canpolat S, Ozcan M (2024). Modulation of neuronal damage in DRG by asprosin in a high-glucose environment and its impact on miRNA181-a expression in diabetic DRG. *Neurotox Res* 22; 42(1): 5.
63. Hekim MG, Kelestemur MM, Bulmus FG, Bilgin B, Bulut F, Gokdere E, Ozdede MR, Kelestimur H, Canpolat S, Ozcan M (2023). Asprosin, a novel glucogenic adipokine: a potential therapeutic implication in diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem* 129(5): 1038-1044.
64. Katar M, Gevrek F (2024). Relation of the intense physical exercise and asprosin concentrations in type 2 diabetic rats. *Tissue Cell* 90: 102501.
65. Rahimi MR, Symonds ME, Faraji H, Golpasandi H (2025). Systematic review and meta-analysis of the effect of exercise training on asprosin in randomized controlled trials. *Physiol Rep* 13(12): e70392.
66. Cui J, Wang Z, Yin J, Li M, Wu Q, Liu M, Su H, Ren H, Xu M, Yang J, Xu L (2024). The relationship between 25-hydroxy vitamin D and serum asprosin in patients with type 2 diabetes in the community. *Front Endocrinol (Lausanne)* 31: 15: 1409156.
67. Zhang Z, Tan Y, Zhu L, Zhang B, Feng P, Gao E, Xu C, Wang X, Yi W, Sun Y (2019). Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci* 15: 231: 116554.
68. Wang Y, Liu W, Liu C, Zhou Z, Chen S, Huang Q, Wang L, Zeng G, Huang Q (2025). Asprosin attenuates diabetic cardiomyopathy through inhibiting autophagy mediated by AMPK/mTOR/ULK1 pathway. *Am J Physiol Cell Physiol* 25: 2-6.
69. Tanbek K, Yuksel F, Tekin S, Tekin C, Sandal S (2024). Asprosin improved neuronal survival by suppressing apoptosis and enhancing the activity of the autophagy

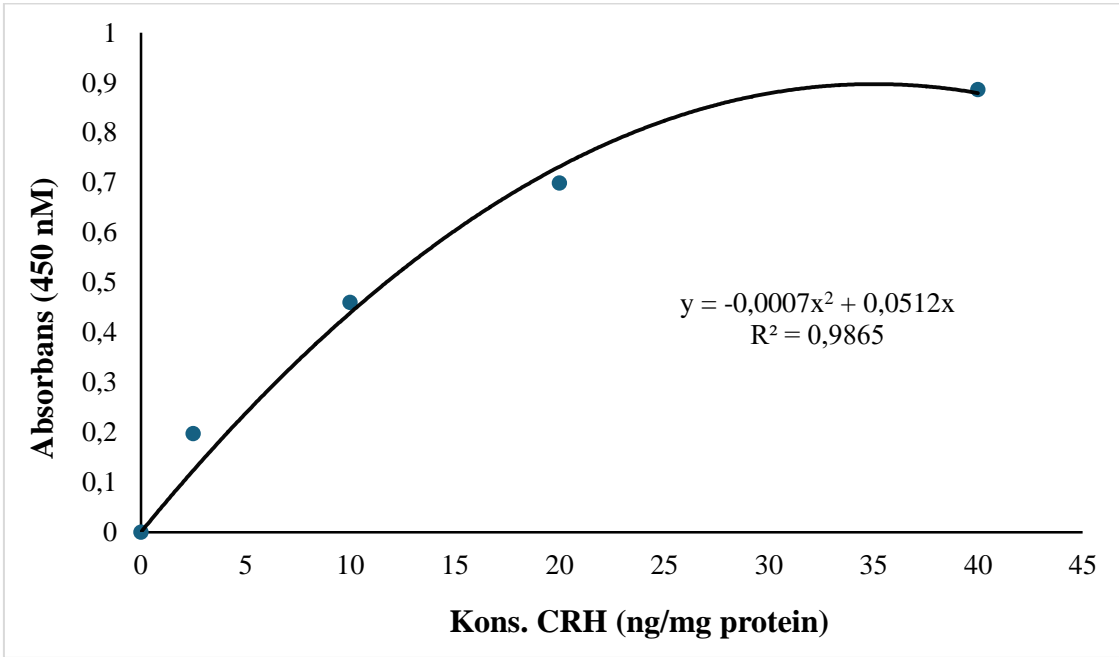
- pathway in the MCAO model in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 28(5): 1937-1946.
70. Yu YY, Feng M, Chen Y, Jia HL, Zhang Q, Tong M, Li YX, Zhao Y, Liu XX, Cao SF, Wang Z kai, Li H wei, Liu X, Zhang Y (2025). Asprosin-FABP5 Interaction Modulates Mitochondrial Fatty Acid Oxidation through PPAR $\alpha$  Contributing to MASLD Development. *Adv Sci* 12(21): e2415846.
  71. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW (2019). Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 15: 486: 96-104.
  72. Xu ZQ, Li XZ, Zhu R, Ge R, Wei H, Shi HW, Wang Z, Yang C, Yang YW, Lu XJ, Chen AD, Zhu GQ, Tan X (2024). Asprosin contributes to vascular remodeling in hypertensive rats via superoxide signaling. *J Hypertens* 1; 42(8): 1427-1439.
  73. Zhao Y, Wang Z, Chen Y, Feng M, Liu X, Chen H, Wang N, Wang Z, Cao S, Ren J, Liu X, Zhao Y, Zhang Y (2024). Asprosin aggravates atherosclerosis via regulating the phenotype transformation of vascular smooth muscle cells. *Int J Biol Macromol* 268(Pt 2): 131868.
  74. Du C, Wang C, Guan X, Li J, Du X, Xu Z, Li B, Liu Y, Fu F, Huo H, Zheng Z (2021). Asprosin is associated with anorexia and body fat mass in cancer patients. *Support Care Cancer* 29(3): 1369-1375.
  75. Paxinos G, Watson C (2013). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. , 7th Edition.
  76. Bradford MM (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 7: 72: 248-254.
  77. Otto GM, Franklin CL, Clifford CB (2015). *Biology and diseases of rats*. *Laboratory Animal Medicine* 10:151-207.  
Animal Medicine 10:151-207.
  78. Leistner C, Menke A (2020). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handb Clin Neurol* 175: 55-64
  79. Jiang Z, Rajamanickam S, Justice NJ (2019). CRF signaling between neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN) coordinates stress responses. *Neurobiol Stress* 10: 11: 100192.

80. Angelousi A, Margioris AN, Tsatsanis C (2020). Endotext, 1-2. ACTH Action on the adrenals. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279118/>
81. Hosseinichimeh N, Rahmandad H, Wittenborn AK (2015). Modeling the hypothalamus-pituitary-adrenal axis: A review and extension. *Math Biosci* 268: 52-65.
82. Tafet GE, Nemeroff CB (2016). The links between stress and depression: Psychoneuroendocrinological, genetic, and environmental interactions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 28(2): 77-88.
83. Reverchon M, Maillard V, Froment P, Ramés C, Dupont J (2013). Adiponectin and resistin: a role in the reproductive functions? *Medecine/Sciences* 29(4): 417-424.
84. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC (2008). Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 14(11-12): 741-751.
85. Herman JP, Cullinan WE (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in Neurosciences* 20 (2): 78-84.
86. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, Saha PK, Del Solar M, Zhu B, York B, Sarkar P, Rendon DA, Gaber MW, LeMaire SA, Coselli JS, Milewicz DM, Sutton VR, Butte NF, Moore DD, Chopra AR (2016). Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell* 21; 165(3): 566-579.
87. Farrag M, Ait Eldjoudi D, González-Rodríguez M, Cordero-Barreal A, Ruiz-Fernández C, Capuozzo M, González-Gay MA, Mera A, Lago F, Soffar A, Essawy A, Pino J, Farrag Y, Gualillo O (2023). Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Front Endocrinol (Lausanne)* 5: 13: 1101091.
88. Hekim MG, Kelestemur MM, Bulmus FG, Bilgin B, Bulut F, Gokdere E, Ozdede MR, Kelestimur H, Canpolat S, Ozcan M (2023). Asprosin, a novel glucogenic adipokine: a potential therapeutic implication in diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem* 129(5): 1038-1044.
89. Clark KA, Shin AC, Sirivelu MP, MohanKumar SMJ, MohanKumar PS (2007). Systemic administration of leptin decreases plasma corticosterone levels: role of

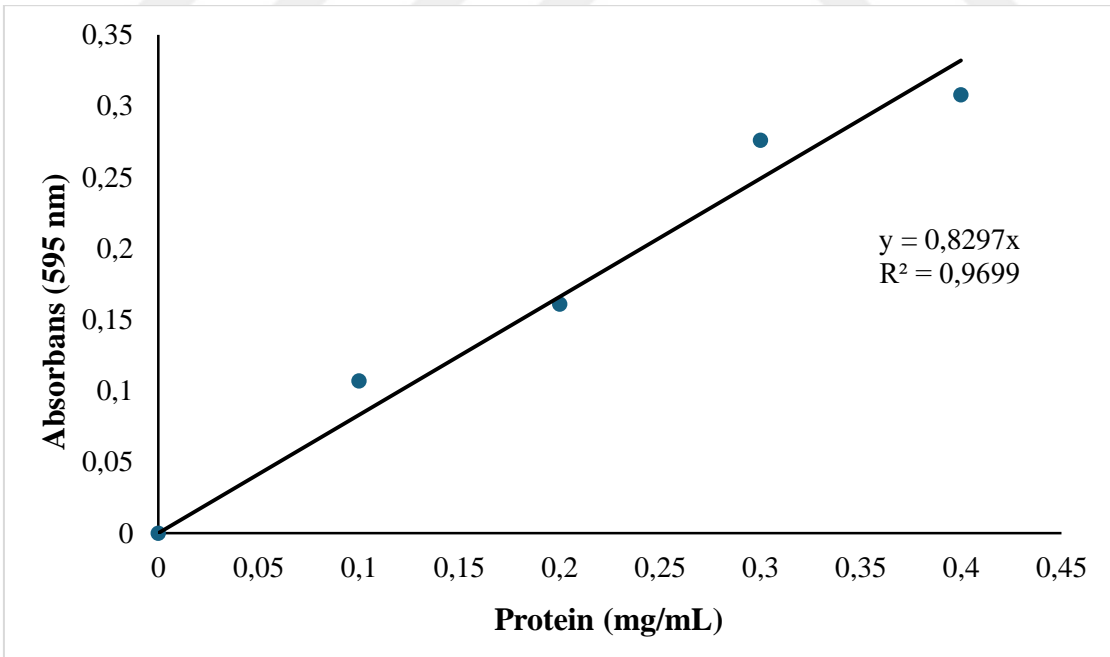
- hypothalamic norepinephrine. *Brain Res* 21: 1195: 89-95.
90. Li P, Sun F, Cao HM, Ma QY, Pan CM, Ma JH, Zhang XN, Jiang H, Song HD, Chen MD (2009). Expression of adiponectin receptors in mouse adrenal glands and the adrenocortical Y-1 cell line: Adiponectin regulates steroidogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 25; 390(4): 1208-1213.
  91. Celichowski P, Jopek K, Milecka P, Szyszka M, Tyczewska M, Malendowicz LK, Ruciński M (2018). Nicotinamide phosphoribosyltransferase and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the rat. *Mol Med Rep* 17(4): 6163-6173.
  92. Babb JA, Masini C V., Day HEW, Campeau S (2013). Sex differences in activated CRF neurons within stress-related neurocircuitry and HPA axis hormones following restraint in rats. *Neuroscience* 27: 234: 40-52.
  93. Bangasser DA, Wiersielis KR (2018). Sex differences in stress responses: a critical role for corticotropin-releasing factor. *Horm* 17(1): 5-13.
  94. Sze Y, Gill AC, Brunton PJ (2018). Sex-dependent changes in neuroactive steroid concentrations in the rat brain following acute swim stress. *J Neuroendocrinol* 30(11): e12644.
  95. Figueiredo HF, Ulrich-Lai YM, Choi DC, Herman JP (2007). Estrogen potentiates adrenocortical responses to stress in female rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292(4): E1173-1182.



## EK 1. Ek Grafikler

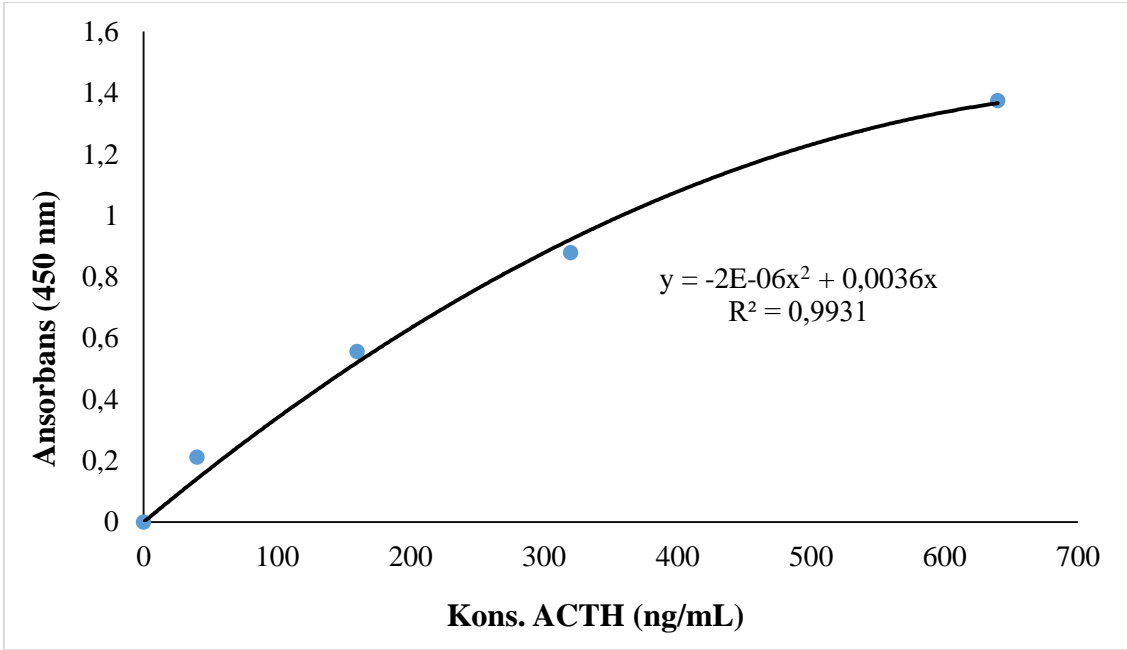


**Grafik 1.** Doku örneklerinde CRH düzeylerini hesaplamak için kullanılan standart grafik

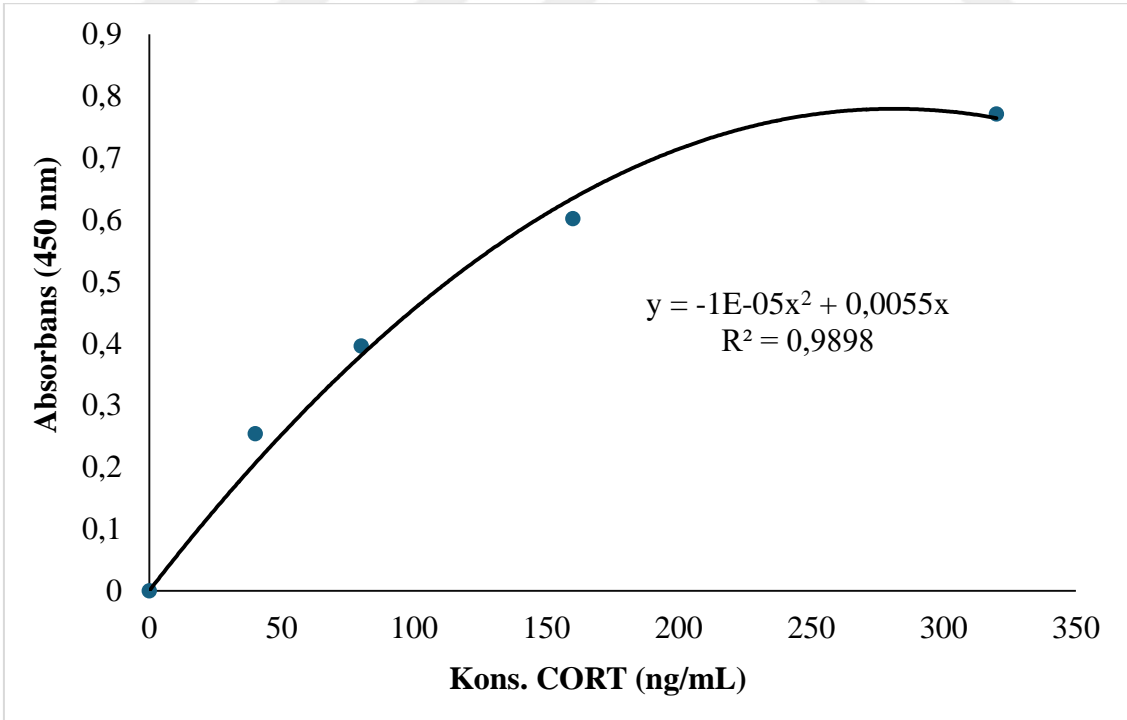


**Grafik 2.** Doku örneklerinde protein konsantrasyonunu hesaplamak için kullanılan standart grafik

**EK 1. (Devam)**



**Grafik 3.** Serum örneklerinde ACTH düzeylerini hesaplamak için kullanılan standart grafik



**Grafik 4.** Serum örneklerinde CORT düzeylerini hesaplamak için kullanılan standart grafik



## EK 3. Şekillerin Kullanım İzni

8.07.2025 11:41

RightsLink Printable License

### ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 08, 2025

This Agreement between Abdulhamit YILDIRIM ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

|  |   |
|--|---|
| License Number   | 6064110231842   |
| License date   | Jul 08, 2025  |
| Licensed Content Publisher   | Elsevier  |
| Licensed Content Publication   | Cytokine & Growth Factor Reviews  |
| Licensed Content Title   | Asprosin, a novel pleiotropic adipokine implicated in fasting and obesity-related cardio-metabolic disease: Comprehensive review of preclinical and clinical evidence |
| Licensed Content Author  | Kiran Shabir, James E. Brown, Islam Afzal, Seley Gharanei, Martin O. Weickert, Thomas M. Barber, Ioannis Kyrou, Harpal S. Randeva                                     |
| Licensed Content Date  | Aug 1, 2021   |
| Licensed Content Volume  | 60  |
| Licensed Content Issue   | n/a   |
| Licensed Content Pages   | 13  |
| Start Page   | 120   |
| End Page   | 132   |
| Type of Use  | reuse in a thesis/dissertation  |
| Portion  | figures/tables/illustrations  |
| Number of figures/tables/illustrations                                   | 1   |
| Format   | both print and electronic   |
| Are you the author of this Elsevier article?<br>Will you be translating? | No<br>No  |
| Title of new work  | ASPROSİNİN HİPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL AKSA ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI  |
| Institution name   | Karadeniz Technical University, Institute of Health Sciences, Department of Physiology,   |
| Expected presentation date   | Jul 2025  |
| Portions   | Fig. 1. Cleavage of pro-fibrillin to produce asprosin.  |
| The Requesting Person /Organization to Appear on the License             | Dr. Abdulhamit YILDIRIM<br>SABE/KTÜ<br>Ortahisar, Trabzon 61000   |
| Requestor Location   | Turkey  |
| Publisher Tax ID   | GB 494 6272 12  |
| Total  | 0.00 USD  |
| Terms and Conditions   |   |

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı** : Abdulhamit YILDIRIM

**Uyruğu** : T.C.

**Doğum Tarihi** :

**Telefon (İş)** :

**E-Posta**

**Yazışma Adresi (İş)**

### EĞİTİM BİLGİLERİ

| Derece | Mezun Olduğu Kurumun Adı                 | Mezuniyet Yılı |
|--------|--|----------------|
| Lisans | Ondokuz Mayıs Üniversitesi/SAMSUN        | 2014           |
| Lise   | Hüseyin Okan Merzeci Süper Lisesi/MERSİN | 2006           |

### AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

| Görevi                            | Kurum   | Süre<br>(Yıl -Yıl) |
|-----------------------------------|---|--------------------|
| 1. Öğretim Görevlisi              | Maçka MYO/KTÜ   | 2017-Devam         |
| 2. Erasmus Personel hareketliliği | Luigi Vanvitelli, Università Degli Studi Della Campania/ITALY | 2019-2019          |
| 3. Erasmus Personel hareketliliği | Faculty Of Pharmacy, University Of Porto, PORTUGAL            | 2024-2024          |

### YABANCI DİL

İngilizce

### PROJE

1. Yürütücü, 222S174 nolu, TÜBİTAK 1002 - Hızlı Destek kapsamında, “Asprosinin Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aksa Etkilerinin Araştırılması” başlıklı proje. 01.02.2023 (Proje başlangıç)/ 01.02.2024 (Proje Bitiş).

## YAYINLAR

1. Kalkan ÖF, **Yildirim A**, Aktaş O, Şahin Z, Abidin SA, Özyaşar AF, Kurt KA, Küçükosman SS, Uzun İ, Abidin İ (2025). Central administration of asprosin reduces baseline brain activity but does not attenuate 4-AP-induced epileptiform discharges: an in vivo electrophysiological study. *Biologia Futura* 76(3): 113-123.
2. Kalkan ÖF, Şahin Z, Aktaş O, **Yildirim A**, Abidin SA, Özyaşar AF, Uzun İ, Abidin İ (2025). Central administration of p234, kisspeptin antagonist, but not kisspeptin-10, reduces the power of epileptiform activity and slow EEG waves in male rats. *Neurol Res* 47(2): 139-146.
3. Kalkan ÖF, Öztürk H, Aktaş O, **Yildirim A**, Uzun AY, Şahin Z, Abidin SA, Köse D, Yılmaz C, Abidin İ (2025). 3-Carene modulates baseline brain electrical activity without suppressing 4-Aminopyridine-induced seizure events: an in vivo and in vitro electrophysiological study. *Neurochemical Research* 50(342): 195-295.
4. Kalkan ÖF, Aktaş O, Şahin Z, Abidin SA, **Yildirim A**, Özyaşar AF, Uzun İ, Abidin İ, (2024). Peripheral nesfatin-1 reduces basal brain activity but has limited effect on epilepsy-like conditions. *Gen Physiol Biophys* 43(5): 457-467.
5. **Yildirim A**, Şahin Z, Aktaş O, Kalkan ÖF, Şahin E, Alver A (2025). Erkek sıçanlarda intraserebroventriküler asprosin uygulamasının hipotalamo-hipofizer-adrenal aksa etkisi. 23. Ulusal Sinirbilim Kongresi (pp.116). İzmir, Turkey.
6. Kalkan ÖF, Şahin Z, Aktaş O, **Yildirim A**, Abidin SA, Özyaşar AF, Uzun İ, Abidin İ (2024). Santral alarin enjeksiyonunun erkek sıçanlarda toplam elektroensefalografi (EEG) ve EEG bantlarına etkisi: in vivo elektrofizyolojik çalışma. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilim Tıp Derg* 38(3): 241-246.