

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HAYVAN BESLEME VE BESLENME
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



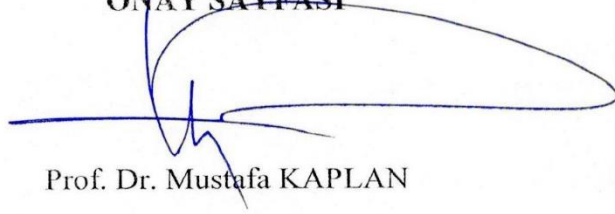
KAPSAİSİNOİTLERİN YÜKSEK YAĞLI
DİYETLE BESLENEN RATLARDA PPAR-
GAMMA, IRS-1 VE GLUT-2
EKSPRESYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ERDAL KEKEÇ

2018

ONAY SAYFASI



Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

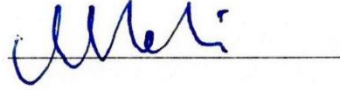


Prof. Dr. Talat GÜLER

Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

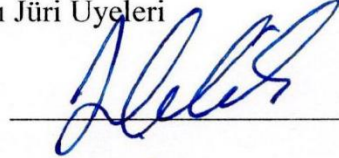
Prof. Dr. Nurhan ŞAHİN



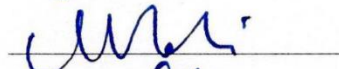
Danışman

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ülkan KILIÇ



Prof. Dr. Nurhan ŞAHİN



Doç. Dr. Cemal ORHAN





ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Erdal KEKEÇ

Tarih: 02.08.2018

İmza: E. Kekeç

Prof.Dr. Nurhan ŞAHİN

Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı

ELAZİĞ

TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının planlanması, yürütülmesi ve gerçekleştirilmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan, sonuçların değerlendirilmesi ve yazım aşamasında bana büyük katkılar sağlayan kıymetli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Nurhan ŞAHİN hocama teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez çalışmasında benden yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Sayın Prof.Dr. Kazım ŞAHİN, Sayın Doç. Dr. Cemal ORHAN, Dr. Öğretim Üyesi Mehmet TUZCU hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Bu tez çalışmasının uygulama ve analizlerin de destek aldığım doktora öğrencileri Beşir ER, Hafize GENÇABAN ve Füsun ERTEN'e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca eğitim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen Annem, Babam ve Eşim Mehtap KEKEÇ'e Teşekkür ederim.

FÜBAP–VF.17.21 nolu proje ile sağladığı maddi destekten dolayı Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeler Birimi ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Erdal KEKEÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	x
1.ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ.....	3
3.1. Yüksek Yağlı Diyet.....	4
3.2. Fitokimyasallar.....	5
3.3. Kapsaisinoitler.....	6
3.3.1. Kapsaisinoitlerin Analjezik ve Antiinflamatuvar Etkisi.....	8
3.3.2. Kapsaisinoitlerin Antikanserojenik Etkisi.....	9
3.3.3. Kapsaisinoitlerin Antilipidemik Etkisi	10
3.3.4. Kapsaisinoitlerin Antioksidan Etkisi	10
3.3.5. Kapsaisinoitlerin Enerji Dengesi Üzerine Etkisi.....	11
3.4. Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptörler (PPAR- γ).....	12
3.5. İnsülin Reseptör Substrat Proteini (IRS-1).....	15

3.6. Glukoz Taşıyıcıları (GLUT-2).....	16
3.7. Nükleer Faktör Kappa (NF-κB).....	18
4. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4.1. GEREÇ.....	21
4.1.1. Reaktifler ve antikorlar	21
4.1.2. Hayvan Materyali	21
4.1.3. Yem	21
4.2. YÖNTEM	23
4.2.1. Deneme Düzeni	23
4.2.2. Laboratuvar Analizleri.....	24
4.2.2.1. Biyokimyasal Parametreler.....	24
4.2.2.2. Malondialdehit Analizi.....	25
4.2.2.3. Proteinlerin Analizi.....	26
4.2.2.5. Histopatolojik İncelemeler.....	31
4.2.2.5. İstatistiksel Analizler	32
5. BULGULAR	33
5.1. Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda Kapsaisinoit (Capsimax) Ekstraktının Performans Üzerine Etkisi	33
5.2. Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda Kapsaisinoit (Capsimax) Ekstraktının Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi.....	33

5.3. Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda Kapsaisinoit (Capsimax)	
Ekstraktının Antioksidan Düzey Üzerine Etkisi	36
5.4. Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda Kapsaisinoit (Capsimax)	
Ekstraktının Protein Ekspresyonları Üzerine Etkisi	37
6. TARTIŞMA	44
6.1. Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda Kapsaisinoit (Capsimax)	
Ekstraktının Performans Üzerine Etkisi	45
6.2. Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda Kapsaisinoit (Capsimax)	
Ekstraktının Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi.....	46
6.3. Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda Kapsaisinoit (Capsimax)	
Ekstraktının Antioksidan Durum Üzerine Etkisi	48
6.4. Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda Kapsaisinoit (Capsimax)	
Ekstraktının Protein Ekspresyonları Üzerine Etkisi	49
7. SONUÇ	52
8. KAYNAKLAR.....	53
9. ÖZGEÇMİŞ	65

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Kapsaisinoitlerin kimyasal yapısı.7
- Şekil 2.** PPAR- α etki mekanizması. YA: Yağ asiti, RXR: Retinoid X reseptör, PPRE: PPAR yanıt elemanı, LPL: Lipoprotein lipaz, ABCA1: ATP bağlayan kaset transporter A1, TG: Trigliserid, SYA: Serbest yağ asiti (49).14
- Şekil 3.** Kapsaisinoit (KAP) ekstraktının yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen ratlarda karaciğer GLUT-2 protein düzeyi üzerine etkisi. Veriler kontrolün yüzdesi olarak, ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur. Western blot tekniği ile ölçülen parametre için blotlar en az 3 kez tekrarlandı, eşit protein yüklemesini sağlamak için β -aktin ile analiz yapıldı. a-c: Barlarda farklı harfi taşıyan değerler için fark istatistiki olarak anlamlıdır ($P<0.05$).39
- Şekil 4.** Kapsaisinoit (KAP) ekstraktının yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen ratlarda karaciğer PPAR-g protein düzeyi üzerine etkisi. Veriler kontrolün yüzdesi olarak, ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur. Western blot tekniği ile ölçülen parametre için blotlar en az 3 kez tekrarlandı, eşit protein yüklemesini sağlamak için β -aktin ile analiz yapıldı. a-c: Barlarda farklı harfi taşıyan değerler için fark istatistiki olarak anlamlıdır ($P<0.05$).40
- Şekil 5.** Kapsaisinoit (KAP) ekstraktının yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen ratlarda karaciğer IRS-1 protein düzeyi üzerine etkisi. Veriler kontrolün yüzdesi olarak, ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur. Western blot tekniği ile ölçülen parametre için blotlar en az 3 kez tekrarlandı, eşit protein yüklemesini sağlamak için β -aktin ile analiz yapıldı. a-c: Barlarda farklı harfi taşıyan değerler için fark istatistiki olarak anlamlıdır ($P<0.05$).41

Şekil 6. Kapsaisinoit (KAP) ekstraktının yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen ratlarda karaciğer NFkB protein düzeyi üzerine etkisi. Veriler kontrolün yüzdesi olarak, ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur. Western blot tekniği ile ölçülen parametre için blotlar en az 3 kez tekrarlandı, eşit protein yüklemesini sağlamak için β -aktin ile analiz yapıldı. a-c: Barlarda farklı harfi taşıyan değerler için fark istatistiki olarak anlamlıdır ($P<0.05$).42

Şekil 7. Kapsaisinoit (KAP) ekstraktının yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen ratlarda karaciğer histopatolojik değişimleri üzerine etkisi.43



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Peroksizom Proliferatör–Aktive Reseptörler (PPAR’lar) (53)	14
Tablo 2. Sıçanlara verilen kontrol (bazal) ve yüksek yağlı diyetlerin bileşimi.....	22
Tablo 3. Kapsaisinoit (KAP) ekstraktının yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen ratlarda canlı ağırlık ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi.	35
Tablo 4. Kapsaisinoit (KAP) ekstraktının yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen ratlarda serum ve karaciğer malondialdehit (MDA) ile total antioksidan kapasite (TAK) üzerine etkisi.	36
Tablo 5. Kapsaisinoit (KAP) ekstraktının yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen ratlarda karaciğer dokusu etkisi GLUT-2, PPAR- γ , IRS-1 ve NF-kB protein düzeyleri üzerine etkisi.	38

KISALTMALAR

AP-1	: Aktivatör Protein-1
APS	: Amonyum Persülfat Çözeltili
GLUT-2	: Glikoz Taşıyıcı-2
IRS-1	: İnsülin Reseptör Substrat Proteini-1
KAP	: Kapsaisinoid
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MDA	: Malondialdehit
NF- κ B	: Nükleer Faktör-Kappa B
PPAR	: Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptörler
PPAR α	: Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptörü A
PPAR- γ	: Peroksizom Proliferatör-Aktive reseptör Gamma
RHD	: Rel Homoloji Alanı
SDS	: Sodyum Dodesilsülfat
TEMED	: N, N, N', N', -Tetrametil-Etilendiamin
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YYD	: Yüksek Yağlı Diyet
YYD+KAP	: Yüksek Yağlı Diyet + Kapsaisinoid

1.ÖZET

Yüksek yağlı diyetle (YYD) beslenen ratlarda, kapsaisinoit takviyesinin insülin direnci, lipid profili, antioksidan durum ve glikoz taşıyıcıları üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla, 8 haftalık yaşta 28 adet erkek wistar Albino rat dört gruba ayrıldı (1) Kontrol; ratlar standart yemle beslendi; (2) KAP; ratlar standart diyet ile beslendi ve 10 mg/kg CA/gün dozunda kapsaisinoit oral yolla verildi; (3) YYD; ratlar yüksek yağlı diyetle beslendi, (4) YYD + KAP; ratlar yüksek yağlı diyetle beslendi ve 10 mg/kg CA/gün dozunda kapsaisinoit oral yolla verildi. Deneme 12 hafta boyunca devam etti. Kapsaisinoit uygulaması ile yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda bitiş canlı ağırlığı, iç yağı miktarı ve karaciğer ağırlığı sırası ile %16.5, %29.5 ve %22.1 oranında azaldı ($P < 0.001$). YYD gruplarında kapsaisinoit ekstraktının verilmesi ile serum glukoz, insülin, toplam kolesterol, trigliserit, serbest yağ asidi düzeyleri sırası ile %18.8, %15.5, %18.2, %24.9 ve %34.2 oranında düşüş gösterdi ($P < 0.05$). Yüksek yağlı diyetle beslenen ratlara kapsaisinoit verilmesi ile serum ve karaciğer MDA konsantrasyonunda %27.5 ve %38.0 oranında azalma tespit edilmiş ve aynı sıçanlarda serum TAK düzeylerinde ise %30.4 artış bulunmuştur ($P < 0.05$). YYD gruplarında kapsaisinoit ekstraktı verilmesi ile karaciğer GLUT-2, PPAR- γ ve IRS-1 düzeyleri sırası ile %42.5, %21.5 ve %47.9 oranında artmıştır ($P < 0.001$). Ancak, aynı ratlarda karaciğer NF- κ B ekspresyon seviyeleri kapsaisinoit uygulaması ile %10.2 düşmüştür ($P < 0.05$). Sonuç olarak, kapsaisinoitler yüksek yağlı diyetle bağlı olarak görülen olumsuz etkileri, glikoz ile yağ metabolizması ve oksidatif stresi düzenleyerek azaltmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kapsaisinoit, Yüksek Yağlı Diyet, Obezite

2. ABSTRACT

Effects of Capsaicinoids on PPAR- γ , IRS-1 and GLUT-2 Expressions in Rats Fed High Fat Diet

The effects of capsaicinoids supplementation on insulin resistance, lipid profile, antioxidant status and glucose transport were investigated in rats fed high fat diet (HFD). For this purpose, 28 male Wistar rats (8 weeks of age) were divided into four groups as follows: (1) Control; rats fed with standard diet; (2) CAP; rats were fed with standard diet and capsaicinoid was administered orally at a dose of 10 mg/kg BW/day; (3) HFD; rats fed with high fat diet, (4) HFD+CAP; rats were fed with high fat diet and capsaicinoids at a dose of 10 mg/kg BW/day was administered orally. The trial lasted for 12 weeks. With capsaicinoids administration, final body weight, visceral fat and liver weight were decreased by 16.5%, 29.5% and 22.1% in the animals fed with HFD ($P < 0.001$). In the HFD group by capsaicinoids supplementation, serum levels of glucose, insulin, total cholesterol, triglyceride, free fatty acid decreased by %18.8, %15.5, %18.2, %24.9 and %34.2, respectively ($P < 0.05$). Serum and liver MDA concentrations were decreased by %27.5 and %38.0, and serum TAC levels were increased by %30.4 ($P < 0.05$) in rats fed high fat diets by capsaicinoids administration. Capsaicinoids supplementation were increased liver GLUT-2, PPAR- γ and IRS-1 levels by %42.5, %21.5 and %47.9, respectively ($P < 0.001$). However, liver NF- κ B levels in the same rats decreased by %10.2 ($P < 0.05$) with capsaicinoids administration. As a result, capsaicinoids administration has reduced adverse effects due to high fat diets through regulation of glucose and lipid metabolism and oxidative stress.

Keywords: Capsaicinoid, High fed diet, Obesity

3. GİRİŞ

Beslenme yaşamın sürdürülmesi, büyüme, sağlığın iyileştirilmesi, korunması ve geliştirilmesi, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, üretkenliğin sağlanması için gerekli olan besin öğeleri ile biyoaktif bileşenleri sağlayan besinlerin tüketilmesi ve vücutta kullanılmasıdır. Son yıllarda ucuz, lezzetli ve yüksek yağ içeren birçok gıda maddesinin sofralarımıza girmesinin etkisiyle diyetteki yağ miktarı hızla artmıştır. Yüksek yağlı diyetle (YYD) beslenen ratlarda vücut yağ oranı artışı ile birlikte insülin direnci, hiperlipidemi ve oksidatif stres meydana gelmektedir (1-4). YYD ile beslenilmesi sonucu oluşan hiperlipidemi, erken dönemde endotel disfonksiyonuna, geç dönemde ateroskleroz oluşumuna neden olur (5). Örneğin hipertrigliserideminin endotel hasarı oluşturması gibi, bilinen tüm ateroskleroz risk faktörleri endotelial disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir (5).

Dünyada ve Türkiyede görülme sıklığı giderek artan obezitenin sebep olduğu kalp-damar hastalıkları, diyabet, hipertansiyon, kas-iskelet sistemi hastalıklarının görülme sıklığını azaltmak amacıyla, Dünya Sağlık Örgütü başta olmak üzere, pek çok uluslararası kuruluş, beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi ve hareketli yaşam biçiminin benimsenmesi konularında çeşitli programlar geliştirerek öncülük etmektedir. Obezite, yağ tüketimi ile enerji fazlalığı arasındaki enerji dengesinin bozulması sonucu ortaya çıkar ve ekstra enerjinin adipogenez ve yağ dokusu, karaciğer ve diğer organlarda lipit birikimi yoluyla trigliserit olarak depolanır (6).

Dünya genelinde olduğu gibi, Türkiye’de de ekonomik değere sahip bitkiler, besin ve tıbbi açıdan çok uzun yıllardan beri halk arasında hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, obezite ile mücadelede doğal ürünlerin kullanımının olumlu sonuçlar verdiğini rapor etmektedir (7, 8).

3.1. Yüksek Yağlı Diyet

Aşırı kilolu ve şişmanlığın küresel prevalansı, son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, 2014 yılında dünya çapında 1,9 milyardan fazla yetişkinin vücut kitle indeksinin (VKİ) $25.0 - 29.9 \text{ kg/m}^2$ arasında olduğunu ve bunların fazla kilolu olarak sınıflandırıldığını (%39) ve 600 milyon yetişkinin ise obez ($\text{VKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) olduğunu (%13) rapor etmiştir (9).

Gelişen teknoloji ve sanayileşmeyle beraber, insanların yaşam şekilleri hızla değişmiş, bu değişimin sonuçlarından biriside obeziteye yatkınlık şeklinde ortaya çıkmıştır. Buna neden olan çok sayıda faktörden bazıları; gıda maddelerine ulaşmaktaki kolaylık, acele yemek yeme alışkanlığı, fiziksel etkinliklerimizin son derece sınırlı olması, paketlenmiş gıda tüketimine eğilimin artış göstermesi ve gıdaların içerisinde bulunan maddelerin yüksek oranda yağ ve şeker içermesi ve fazla kalori alımını artırmaktadır. Alınan kaloringin yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı harcanmaması sonucunda her geçen gün obez kişi sayısı artış göstermektedir (10). Toplumlarda obezitenin artmasına paralel olarak hipertansiyon, solunum, dolaşım sistemi hastalıkları, diyabet, kanser gibi

komplike hastalıkların prevalansı da artmaktadır (11). Obezitenin aynı zamanda patolojik olarak hafif dereceli bir inflamasyon olduğu da bildirilmiştir (12).

Organizma tüketmiş olduğu gıda türlerine çok süratli bir şekilde uyum sağlamaktadır. Diyetle bulunan karbonhidrat miktarı düşer, yağ miktarı artarsa organizma buna tepki olarak daha fazla yağ tüketir. Bunun tam tersi olarak düşük yağlı, yüksek karbonhidratlı bir diyet tüketildiği takdirde, vücut enerji kullanımı için daha fazla karbonhidrat kullanmak zorunda kalır (13, 14, 15, 16).

3.2. Fitokimyasallar

Sebze, meyve, tane ve tahılların yanı sıra baklagiller gibi geniş bir yelpazeye sahip olan gıda maddeleri yaşama enerji katan binlerce kimyasal madde içermektedirler. Bu maddelere kısaca fitokimyasallar denmektedir (17).

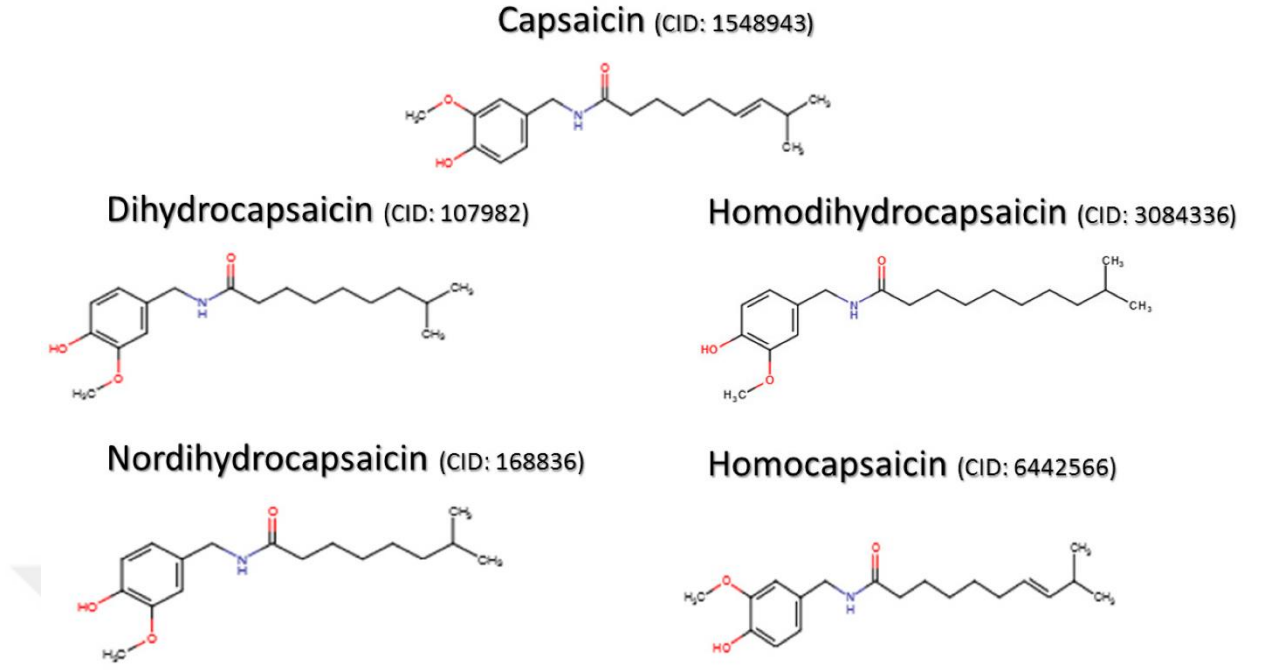
Fitokimyasallar günlük yaşamda beslenmemiz, hayatın devamlılığı, fizyolojik aktivitelerimizin yerine getirilmesine olan etkilerinin yanı sıra hastalıkların tedavi ve kontrollerinde de önemli bir role sahiptirler. Yaşam konforumuzu bozup, hayatımızı tehdit eden kanser, hipertansiyon, endokrin bozukluklar, diyabet gibi hastalıkların çözümünde kapsaisin, ellagik asit, fitatlar, likopen, gibi fitokimyasallar çeşitli bitkiler ve ürünlerinin tüketilmesiyle önemli etkiler meydana getirmektedirler. Bu nedenle son yıllarda gıda ve yem sektörünün yanında bilimsel çevrelerinde dikkatleri fitokimyasallar üzerine yoğunlaşmıştır.

Uzun yıllar önce keşfedilen kapsaisin gıda katkı maddesi olmasının yanı sıra öksürük, diş ağrısı, paraziter enfeksiyonlar, boğaz ağrısı, romatizma, yara

iyileşmesi ve antiseptik, iştah açıcı, immünmodilatör, antibakteriyel, gibi patofizyolojik unsurların tedavisi amacıyla da kullanılmıştır (18). Bu etkilere ek olarak kapsaisinin pepsin ve safra asidi sekresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (19).

3.3. Kapsaisinoidler

Baharat grubunun en önemli üyeleri arasında yer alan kırmızıbiberler, lezzete kattıkları acı ve uyarıcı etkisi nedeniyle ‘kapsaisinoid’ ortak ismiyle anılırlar. Kapsaisinoidler oldukça stabil bileşikler oldukları için yüksek sıcaklığa ihtiyaç duyulan işlemlere ve uzun süreli muhafazalarda dahi parçalanmazlar. Kurutulmuş ürünlerdeki stabilite nisbeten azalabildiği gibi kurutma sıcaklıklarının kapsaisinoid içeriğini etkilediği bilinmektedir. Biberlerdeki sarı, turuncu ve kırmızı gibi renklerin varlığı karotenoid pigmentlerden kaynaklanmaktadır. Olgunlaşma döneminde biber meyvelerinde üretilmiş 30'dan fazla farklı pigment tespit edilmiştir. Capsicum cinsine bağlı bitkiler, kapsaisine benzeyen ve kapsaisinoidler olarak adlandırılan çok sayıda bileşik üretirler. Bunlar; kapsaisin, dihidrokapsaisin, nordihidrokapisaicin, homodihidrokapisaicin ve homokapisaicindir (Şekil 1). Bu moleküller kapsaisin ile yapı ve işlev bakımından benzer olmalarına karşılık miktar bakımından kapsaisin kadar fazla değildir. Biberdeki kapsaisin oranının yaklaşık olarak %80 civarında olduğu tahmin edilmektedir.



Şekil 1. Kapsaisinoidlerin kimyasal yapısı.

Kapsaisinoidler içerisinde en çok üzerinde araştırma yapılan molekül kapsaisindir. Kırmızı acı bibere tadını veren kapsaisin alkaloid yapıda [N-vanillyl-8-methyl-alphanonenamide -C₁₈H₂₇NO₃-] bir maddedir (20, 21, 22). Ana vatanı tropikal Amerika olan Chili biberi, patlıcangiller (*Solanaceae*) familyasının kapsikum cinsine bağlı, ılık iklimlerde bir yıllık, tropik iklimlerde ise çok yıllık olarak yetişen bir kültür bitkisidir (23). Baharat piyasasında tatlı ve az acı olarak kabul gören iki biber türü vardır. Bunlardan tatlı olan biberler "paprıka", acı olan biber türü ise "Chilli" adı altında işlem görmektedir. Türkiye'nin özellikle güney bölgelerinde yetişen kırmızıbiber türleri acıdır. Kırmızıbiber askorbik asit ve karoten içeriği yönünden zengindir. Buna bağlı olarak yem maddesi, baharat, antibiyotik hammaddesi, yemek, salata, turşu, meze ve konserve içeriklerinde

aromatik besin maddesi olarak kullanılmaktadır. Gıda sanayinde ticari olarak kullanılan biberin *C. annuum L.* türünün meyvelerinden elde edilmektedir.

Baharat olarak kullanımı daha çok çeşitli büyüklüklerde parçalanmış ya da öğütülmüş pul veya toz formdadır. Biber aynı zamanda çeşitli ilaçların terkininde, boya endüstrisinde, çeşitli gıda maddelerinin boyanmasında, yumurta sarısını koyulaştırıcı etkisinden dolayı ise tavuk yemlerinde, kozmetik endüstrisinde ve toplumsal olaylarda biber gazı olarak kullanılmaktadır(24, 25).

Acıbiberde bulunan ana etken madde “Kapsaisin”dir. *Capsicum* cinsindeki tüm bitkiler, *Capsicum annum* hariç çeşitli miktarlarda kapsaisin üretirler. Kapsaisin miktarı, biberlerin kütlesinin %1'ine varan oranda bulunabilir. Araştırmacılar kırmızı acı biberden ziyade onun etken maddesi kapsaisine odaklanmışlar ve çalışmalarını bu yönde yapmışlardır (26, 27, 28).

3.3.1. Kapsaisinoidlerin Analjezik ve Antiinflatuar Etkisi

Literatürlerde yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu kapsaisin ile ilgilidir. Kapsaisinin, Merkezi Sinir Sisteminde ağrı uyarılarının iletilmesinde ve yangıda etkin bir rol üstlendiği bilinen P maddesini, azaltarak etkili olduğu bildirilmiştir. P maddesi, primer olarak medulla spinalis ve beyin sapında bulunan duyuşal C-liflerinden salınan, bir nörotransmitterdir. Kapsaisin ise P maddesi ile antagonist bir ilişki içerisinde. Bu özelliğinden dolayı kapsaisin ekstreleri, sinir incinmeleri ve aşırı ağrıya neden olan zonada ağrıyı dindirmek amacı ile lokal olarak kullanım alanı bulmaktadır. Günde 4 kez topikal kullanımın, lokal ısı

artışına ve 7 ile 14 gün içinde başlayan analjezik etkiye yol açtığı belirtilmektedir (29).

Kapsaisin romatoid artrit, osteoartrit, fibromiyalji, diyabetik nöropati ve kronik nonspesifik ağrı gibi durumların tedavisinde de kullanım alanı bulmuştur(30).

3.3.2. Kapsaisinoidlerin Antikanserojenik Etkisi

Chili peppersun keskin bileşeni olan Kapsaisin, geniş bir insan kanser hücresi dizisinde güçlü anti-neoplastik aktivite gösterir (31). Kapsaisin, fare ve sıçanlardaki kemoprerasyon deneylerindeki cilt, kolon, akciğer, dil ve prostatın karsinojenezini ortadan kaldırdığını göstermektedir(32-35). Birkaç yakın çalışmada, kapsaisininin insan epidermoid karsinomu, prostat karsinomu, KHAK (küçük hücreli akciğer karsinoması) ve meme kanserlerinde hem *in vitro* hem de *in vivo* model sistemlerde G1 / G0 hücre siklusünün durmasına neden olduğunu ortaya koymuştur (36, 37). Morre ve ark. (38), kafeinsiz yeşil çay konsantresi ile vaniloid içeren kapsikum çayını 25/1 oranında karıştırarak kanser hücre kültürüne uygulamış ve bu ürünün kanser hücrelerini öldürücü etkisini gözlemlemişlerdir. Bu etki kansere spesifik bir hücre yüzey büyümesi ile ilgili bir proteinin (protein tN) aktivitesinin inhibisyonu yoluyla ortaya çıkmaktadır.

3.3.3. Kapsaisinoidlerin Antilipidemik Etkisi

Kırmızıbiberden elde edilen β -karoten, kapsantin açıl deriveleri ve kapsorubin açıl deriveleri gibi karotenoidlerin birleşimi LDL'nin oksidasyonunu belirgin olarak azaltır, poliansature yağ asidi rezidülerinden konjuge çift bağ oluşmasını engeller, küçük yoğunluktaki LDL subfraksiyonu içeriğini azaltır ve kolesterolün 5-epoksikolesterol, 7- ketokolesterol ve 7-beta-hidroksikolesterol gibi oto-oksidize ürünlere dönüşmesini inhibe etmektedirler (39). Gupta ve ark. (40), kırmızı biberde bulunan kapsikum oleoresini diyetel hiperkolesterolemik gerbillere (çöl sıçanı) 75 mg/kg vücut ağırlığı/gün dozunda vererek etkisini gözlemişler, serum kolesterol ve trigliseridlerini %70 ve %66, karaciğer kolesterol ve trigliseridlerini ise %70.9 ve %68.7 oranında azalttığı aterojenik beslenen kontrollerle karşılaştırılarak ortaya koymuşlardır. Kapsikum oleoresinli beslenme kolesterol ve trigliseridlerin karaciğer ve aortta birikmesini önlemektedir. Kolesterol ve trigliseridlerin fekal atılımı, oleoresin ile beslenen gerbillerde belirgin olarak artmıştır. Kawada ve ark. (41) kobay çalışmalarında kapsaisinin adipoz dokudan lipit mobilizasyonunu uyarak perirenal yağ dokusu kütlesini ve serum trigliserit konsantrasyonunu azalttığını göstermişlerdir.

3.3.4. Kapsaisinoidlerin Antioksidan Etkisi

Kırmızıbiber, diyetel antioksidanların (flavonoidler, fenolik asitler, karotenoidler, A vitamini, askorbik asit, tokoferoller) ve acı kapsaisinoidlerin (kapsaisin, dihidrokapsaisin ve benzeri analoglar) en büyük kaynaklarından

biridir (42). Kapsaisinoidlerin belirgin bir antioksidan aktivitesi olduğu bilinmektedir. Kapsaisin analogları, *invitro* sistemlerde linoleik asitin hem oto oksidasyonunu hem de demir veya etilen diamin tetra asetik asit (EDTA)'e bağlı oksidasyonunu önleyerek serbest radikal hasarlarına karşı koruyabilmektedir (43). Kapsantin ve kapsorubinin lipid peroksidasyonu tarafından indüklenen serbest radikal oluşumu, süperoksit ve nitrik oksit oluşumunu engelleyerek antioksidan etki gösterdiği tespit edilmiştir(44). Kapsorubin, kapsantin, kapsantin 3,6 epoksid ve sikloviyolaksantin 2,2'-azobis(2,4-dimetil vareronitril) tarafından başlatılan metil linolat oksidasyonunu inhibe etmektedir. Antioksidatif aktiviteler; *kapsorubin > kapsantin 3,6-epoksid > kapsantin > sikloviyolaksantin > β-karoten* sırasına göre azalmaktadır. Kapsaisin reaktif oksijen türlerinin oluşumunu, forbolesterin indüklediği nükleer faktör-kappa B (NF-κB) ve aktivatör protein-1 (AP-1) aktivasyonunu önler, ayrıca apoptoz indüksiyonunu ve mitokondriyal kompleks içine elektron transferini inhibe eder (45, 46).

3.3.5. Kapsaisinoidlerin Enerji Dengesi Üzerine Etkisi

Yoshioka ve ark. (47) kırmızıbiber ve kafein alımının makrobeslenme ve enerji dengesi üzerine etkisini araştırmışlar, toplam enerji alımını azaltıp, harcanmasını artırdığını gözlemişlerdir. Ayrıca kalp hızının spektral analizi kırmızıbiberin bu etkiyi sempatik/parasempatik sinir sistemi aktivitesi oranını artırması ile ilgili olduğuna dikkat çekmiştir. Bu sonuçlar kırmızıbiber ve kafein alımının enerji dengesinde belirgin bir değişikliğe neden olduğunu göstermiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde kan dolaşımını artırıp fibrin oluşumunu azaltmak amacı ile kullanılan ticari formda kapsaisin içeren tabletler bulunmaktadır.

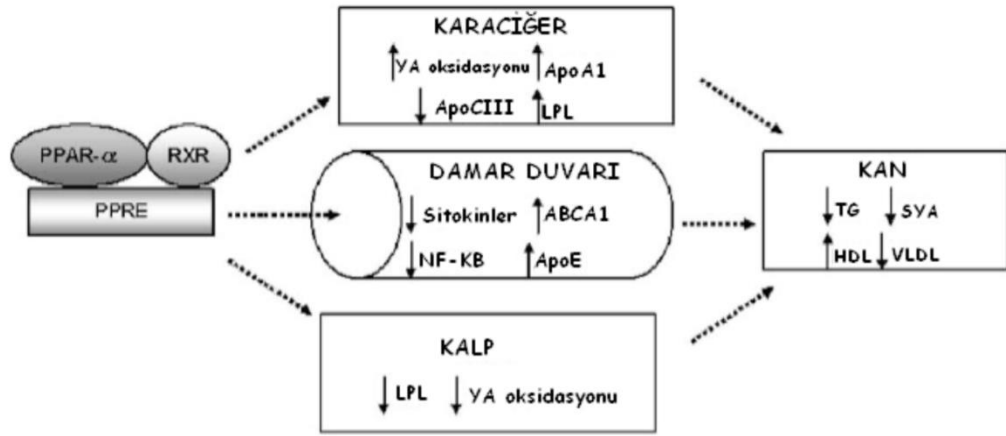
3.4. Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptörler (PPAR- γ)

Karaciğer yağ sentezi, gerçek düşük yoğunluklu lipoprotein üretimi için yaşamsal önem taşıyan ve bu nedenle diğer dokulara enerji verilmesi için modifiye edilmiş bir metabolik yoldur. Hücrel metabolik durumu ve metabolik homeostasisi kontrol etmede temel rolleri göz önüne alındığında, PPAR'lar metabolik bozuklukların yönetimi için ilaç geliştirmenin de önemli çalışma alanları haline gelmiştir (48). Peroksizom proliferatör-aktive reseptörler (PPAR), nükleer reseptörlerin alt ailesinin üyesidir. Yapılan çalışmalar PPAR'ların, yağ asidi ve karbohidrat metabolizmasını düzenleyen güçlü transkripsiyon faktörleri ve diyetel lipit sensörleri olduğunu ortaya koymuştur (49). Canlı vücudu çoğunlukla beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki tip yağ dokusundan oluşur. Beyaz yağ dokusu, obezite progresyonunda önemli bir rol oynamaktadır (50). PPARlar gibi anahtar genlerin artan ekspresyonu, beyaz yağ dokusunun esmerleşmesini ve YYD'nin ortaya çıkardığı anormalliklerin azalmasını sağlamaktadır (51, 52). PPAR'lar çeşitli tipteki tümörlerin, iltihapların, kardiyovasküler hastalıkların ve infertilitenin düzenlenmesinde de rol oynamaktadırlar (49). Alfa, beta/delta, gama olmak üzere üç tipi mevcut olup, bu tipler ayrı genler tarafından kodlanır ve farklı dokular tarafından eksprese edilir (53).

PPAR- α , karaciğer ve kahverengi adipoz dokuda ve daha az oranda kalp, böbrek ve iskelet kasında sentezlenir (54). Karaciğerde aşırı derecede eksprese

olan peroksizom proliferatör-aktive reseptörü α (PPAR α) karaciğer lipid metabolizmasının modülasyonunda hayati bir rol oynamaktadır (55). PPAR- α lipid metabolizması, monosit toplanması/adezyonu ve köpük hücre oluşumunda yer alan genlerin ekspresyonunu düzenler, yağlı asit oksidasyonunda merkezi bir rol oynamakta, PPAR- γ ise, karaciğerde yağ asidi sentezinde görev almaktadır (56).

PPAR beta/delta izoformları hiperlipidemi tedavisinde kullanılmaktadır. Obez ve diyabetik hayvan modellerinde HDL-kolesterolü arttırdığı, beyaz adipoz doku yağ depolarını, trigliseridleri, açlık insülinini ve küçük-yoğun LDL'yi azaltmaktadır. Bunun yanı sıra PPAR beta/delta kalp ve iskelet kasında bulunan yağ asitlerinin kullanımında yer alan genlerin ekspresyonunu arttırarak, iskelet kası fibril tipini glikolitikten oksidatife değiştirdiği ve yağ asit oksidasyonunu aktive ettiği bildirilmektedir (53). PPAR- γ adiposit farklılaşması, lipid metabolizması ve glukoz homeostazında görevli genlerin ekspresyonunu düzenler. PPAR- γ aynı zamanda antiaterosklerotik etki lehine immun supressif fonksiyona da sahiptir. Bu çalışmalar birlikte ele alındığında PPAR'lar, obezite, diyabet ve koroner kalp hastalığı (KKH)'na karşı mücadelede umut verici yeni bir hedef olarak önerilmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. PPAR- α etki mekanizması. YA: Yağ asiti, RXR: Retinoid X reseptör, PPRE: PPAR yanıt elemanı, LPL: Lipoprotein lipaz, ABCA1: ATP bağlayan kaset transporter A1, TG: Trigliserid, SYA: Serbest yağ asiti (49).

Tablo 1. Peroksizom Proliferatör–Aktive Reseptörler (PPAR’lar) (53)

Alt Tipi	Aktive Durumu	Primer Dokular	Ligantlar	Fonksiyon	İlişkili Hastalıklar
PPAR α (Alfa)	Açlık	Karaciğer Kas Kalp	Yağ asitleri (Fibratlar)	Yağları Yakmak	Dislipidemi Diyabet Kardiyomiyopati
PPAR β/δ (beta/delta)	Hareket	Ubikutöz Kas Adipoz	Proteinler Yağ asitleri	Kas oluşumu Enerji dengesi	Dislipidemi Obezite
PPAR γ (gama)	Tokluk	Adipoz Makrofajlar Kas Kalp	Yağ asitleri	Yağları Depolamak	İnsülin direnci Obezite Metabolik Sendrom

3.5. İnsülin Reseptör Substrat Proteini (IRS-1)

İnsülin reseptör substrat proteini (IRS) altı (IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4, IRS-5, IRS-6) üyeden meydana gelen ve insülin sinyal sisteminde önemli bir rol oynayan aracı moleküller olduğu bilinmektedir. IRS gen ailesi üyelerinin genel yapısı birbirine benzemesine rağmen, bu proteinlerin kromozomlarda bulunma yerleri, dokularda dağılım oranları, insülin reseptörüne bağlanma ilgileri birbirinden oldukça farklılıklar gösterir. Dolayısıyla bu farklı özellikler her birinin diğerinden ayrı fonksiyonlar meydana getirmelerine neden olur. IRS gen ailesinin ilk önce keşfedilen üyesi IRS-1'dir. İnsanlarda 2q36 kromozomunda konumlanmıştır (57). IRS-1, çeşitli kinazlar tarafından tanınan (kazein kinaz, protein kinaz C, protein kinaz B) gibi potansiyel serin / threonin motif yerleri içermektedir. IRS-1, periferdeki dokularda özellikle (adipoz ve kas doku gibi) insülinin metabolik ve mitojenik fonksiyonlarında rol almaktadır. Pankreatik beta hücrelerinden insülin salınmasını regüle edici etkisini gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır (58). Tüm IRS proteinleri, bir amino terminali ve bir fosfotirozin bağlanma bölgesinden oluşmaktadır (59).

Tirozin, aktive edilmiş insülin reseptörü tarafından fosforile edildiğinde, IRS proteinleri, glikoz alımı, lipid metabolizması ve hücre proliferasyonu gibi hücresel tepkileri ortaya çıkarmak için fosfoinositid 3-kinaz ve mitojenle aktive olan protein kinaz gibi aşağı yönde efektörler oluşturur. Bazı organlar diyabetin neden olduğu komplikasyonlardan fazlasıyla etkilenir. Bu etkileşim makrovasküler ve mikrovasküler olarak iki sınıfa ayrılabilir. Makro vasküler komplikasyonlar arasında inme ve koroner arter hastalığı sayılabilir. Nefropati,

nöropati ve retinopati mikrovasküler komplikasyonlar sınıfına girmektedir. Diyabetin komplikasyonlarının altında yatan moleküler patogenezi tanımlarken, yukarda bahsi geçen komplikasyonların hasta morbidite ve mortalitesi üzerindeki ciddi sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, hastaları iyileştirmek amacıyla terapötik müdahalenin gerekliliği ortaya çıkmaktadır (60). Yakın zamanda yayınlanmış bazı makaleler, insülin sinyalizasyonunun ve IRS proteinlerinin kaybının diyabetik komplikasyonların gelişmesi ve / veya ilerlemesinde etkili olduğu hipotezini ortaya koymaktadır (60).

3.6. Glukoz Taşıyıcıları (GLUT-2)

Yeryüzündeki canlıların çoğu, enerji kaynağı olarak glikozu metabolize edebilmektedir (61). Yetişkin bir insanda beynin ana enerji kaynağı glukozdur ve ihtiyacın yaklaşık %20 sini kullanmaktadır (62). Glukoz ayrıca geniş bir metabolik ara ürün yelpazesi yanında çeşitli hücresel yollarda bir sinyal molekülü olarakta işlev görür. Glukozun bu denli biyolojik bir işlev görmesindeki ön şart ise hücreye girmesidir. Glukoz için membrana nüfuz etmesinin bilimsel incelemeleri yaklaşık bir asır öncesine kadar dayanmaktadır. Ege (63), 1919 yılında, grip'in geçirgenlik oranının glukoz konsantrasyonundan etkilendiğini bildirmiştir. Bu konu üzerinde daha sonra yapılan bilimsel çalışmalar glukoz için kırmızı kan hücrelerinin geçirgenlik oranının, hücre dışı ortamdaki glukoz konsantrasyonu ile kısmen belirlendiğini doğrulamaktadır (64, 65). LeFevre (66), 1948'de insan eritrositlerine glukoz alımı için aktif bir transfer mekanizması önermiştir. Lipozom içine glukoz alımı, 1970'lerin sonunda kırmızı kan

hücrelerinden kısmen saflaştırılan proteinlerle yeniden belirlenmiştir (67, 68). Glukozun hücre içine girişine çeşitli araçlar eşlik etmektedir. Bu araçlar GLUT ailesi olarak isimlendirilir ve bu aile 7 üyeden oluşmaktadır (GLUT1-7) (69). Genel olarak kolaylaştırılmış difüzyon glukoz taşıyıcıları 14 izoform içerir. Bunların farklı doku ve hücresel lokalizasyonları, substrat spesifiteleri, kinetik özellikleri, amino asit sekansları, vardır (70). GLUT-2 glukoz için benzersiz düşük bir afiniteye sahip iken $K_m \sim 17 \text{ mmol / L}$ glukosamin için yüksek bir afiniteye sahiptir ($K_m \sim 0.8 \text{ mmol / l}$) (71). GLUT-2 aynı zamanda hepatositlerin plazma membranında ve kemirgen pankreatik beta hücrelerinde, başlıca glukoz taşıyıcısı olması ile birlikte genetik inaktivasyonu, glukoz alımını ve glukoz uyarımlı insülin sekresyonunu baskılamaktadır. Bundan dolayı GLUT-2'nin işlevi sadece plazma membranları boyunca glukozun pasif taşınmasını katalize etmekle kalmaz ayrıca, gen ekspresyonuna, hücre içi metabolik yolların düzenlenmesine ve buna bağlı olarak hücresel mekanizmaların kontrolü için önemli bir rolü olduğunu ortaya çıkarmaktadır.

GLUT-2, barsak epitelyal hücrelerin bazolateral membranında bulunur, buradaki ana işlevi ise glukozun organizmaya girmesini sağlamaktır. GLUT-2, karaciğerdeki portal ven bölgesinin glukozu algılayan hücrelerinde de bulunmaktadır. Burada adeta bir glukoz sensörü işlevi görmektedir. Glukoz sensörlerinin aktivasyonu ise, birinci faz insülin sekresyonunu ve diğer fizyolojik tepkileri uyaran bir sinir sinyaliye neden olmaktadır. GLUT-2, pankreas beta hücrelerinde eksprese edilmektedir (72,73).

Kemirgenlerde GLUT-2 normal glukoz uyarımlı insülin sekresyonu için gereklidir. Sinir sistemi GLUT-2 glukozu bağımlı, duyarlı hücreler hem

parasempatik hem de sempatik sinir sistemi tarafından regülasyonu glukoz ile kontrol eder. Ayrıca hipoglisemiye yanıt olarak glukagon salgısını kontrol eder.

3.7. Nükleer Faktör Kappa (NF- κ B)

Nükleer Faktör kappa (NF- κ B), 1988 yılında Sen ve Baltimore isimli bilim adamlarının yapmış oldukları çalışma ile bilim dünyasına tanıtılmıştır (72). Takip eden yoğun araştırmalar NF- κ B'nin hemen hemen tüm hücre tiplerinde ve dokularında eksprese olduğunu ve spesifik NF- κ B bağlanma bölgelerinin çok sayıda genin promoterlerinde olduğunu göstermiştir. Günümüzde NF- κ B'nin dikkat çekici bir dışsal uyaran çeşitliliğine aracılık etmede kritik bir rol oynadığı bilinmektedir ve bu nedenle birden fazla fizyolojik ve patolojik süreçte önemli bir unsur oluşturmaktadır (73). NF- κ B, etkili bir immün yanıtın bağlanması katkıda bulunan ancak aynı zamanda hücre çoğalması, gelişme ve apoptozun düzenlenmesinde rol oynayan, bir transkripsiyon faktörüdür. Tüm NF- κ B aktivasyon yolları, inhibitör proteinlerin bozulmasına ve DNA bağlayıcı alt birimlerin salınmasına yol açan merkezi ve kritik bir proteozom aracılığıyla olmaktadır (74). NF- κ B aktivasyonuna yol açan çeşitli sinyal yollarının çoğunluğu, I κ -B fosforilasyonundan sorumlu olan ve NF- κ B'ye sinyal iletimi için gerekli olan I κ -B kinaz kompleksi üzerinde birleşmektedir.

NF- κ B, aktif B hücrelerinin Nükleer Faktör kappa-hafif zincir güçlendiricisinin kısa adıdır. DNA transkripsiyonunu, sitokin üretimini, hücrenin canlılığını devam ettirmesi ve hücrenin diğer işlevlerini sürdürmesini kontrol etmesinin yanında özellikle enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisinin

düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. NF- κ B molekülü genellikle dimerlerdir. NF- κ B 'nin tipik bir yapısı P50-P65 dimeridir (NF- κ B 1 / RelA). DNA bağlanması için dimer oluşumu gereklidir, iki NF- κ B monomeri bir dimer olarak DNA'ya bağlanır. NF- κ B protein ailesi üyeleri, 15 farklı dimere kadar olduğu söylene de bu henüz tam olarak kanıtlanmamıştır (75).

NF- κ B, memeli genomunda beş alt birimden meydana gelen (p52, p50, RelA, RelB, c-Rel) bir protein ailesidir (76, 77). Bu 5 protein birbiriyle ilişkilidir ve farklı transkripsiyonel olarak aktif homo / heterodimerik kompleksler oluştururlar. İstirahat halindeyken, NF- κ B inaktif monomerler şeklinde bulunmasına rağmen, sinyal uyarılarından sonra aktif hale geçen, geleneksel (canonical), geleneksel olmayan (non-canonical) ve DNA hasarında devreye giren yollar olarak adlandırılmaktadır (77). Hepsisi, 300 aminoasit uzunluğunda bir ortak korunmuş Rel homoloji alanı (RHD) paylaşırlar. Bu RHD alanı, dimerizasyon, DNA bağlanması, I κ B'ler ile etkileşim ve nükleer translokasyon gibi birçok fonksiyona sahiptir. NF- κ B protein ailesi üyeleri, 15 farklı dimere kadar oluştursa da, bunların birçoğu henüz kanıtlanmamıştır. NF- κ B dimerinin en bol biçimi, hemen hemen tüm hücre tiplerinde fonlanan p50 / p65 heterodimeridir. Sadece P65 / Rel olarak, RelB ve c-Rel karboksi-terminal transaktivasyon alanlarına (TAD) sahiptir, proteinlerin NF- κ B familyası ayrıca iki gruba ayrılabilir. p50 ve p52, sırasıyla prekürsör molekülleri p105 ve p100'ün işlenmesiyle üretilir. Bu nedenle, Rel dimerlerinin tüm kombinasyonları transkripsiyonel olarak aktif değildir (77) .

Yukarıdaki bilgiler ışığında, bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada, kapsaisinin farklı etkileri araştırılmıştır. Ancak, kapsaisinoidlerin birlikte

kullanılması ile ilgili literatürlere pek az rastlanılmaktadır. Bu çalışmada, Yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda *Capsicum annuum L.*'nin kurutulmuş kırmızı meyvelerinden elde edilmiş ve kapsaisin, dihidrokapsaisin ve nordihidrocapsaicin (Capsimax®) içeren kapsaisinoit kombinasyonunun etkileri üzerinde herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Çalışmanın amacı; dünyada büyük bir sorun haline gelen ve ateroskleroz, hipertansiyon, kardiyovasküler ve diyabet gibi kronik hastalıklara zemin hazırlayan obezitenin prevalansını düşürmek için yapılan bilimsel çalışmalarda fitokimyasalların etkili bir rol üstlenebileceği bildirilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda bir fitokimyasal olan kapsaisin, dihidrokapsaisin ve nordihidrocapsaicin içeren kapsaisinoit (Capsimax®) kombinasyonunun insülin duyarlılığı üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla, kapsaisinoit (Capsimax®) kombinasyonu takviyesinin, antilipidemik, antidiyabetik ve obezite karşıtı özelliklerini değerlendirmek için metabolik parametreler, doku PPAR- γ , IRS-1, glukoz taşıyıcıları ve NF- κ B üzerine etkisi belirlenmiştir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. GEREÇ

4.1.1. Reaktifler ve antikorlar

Çalışmada kullanılan kapsaisinoit ticari bir firmadan (Capsimax,) OmniActive Health Technologies Ltd. Hinjewadi, Hindistan) temin edildi.

4.1.2. Hayvan Materyali

Çalışmada toplam 28 adet 8 haftalık erkek Wistar albino rat (ağırlık 200 ± 20 g) kullanıldı. Hayvanlar Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi (FÜDAM)'nden temin edildi. Bu çalışma için, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (FÜHADEK) Başkanlığı'ndan 06.09.2017 tarih ve 2017/88 protokol nolu etik kurul onayı alındı. Deneme süresince etik kurallara uygun bir şekilde hayvan refahı ve hayvan haklarına riayet edilerek yürütüldü. Hayvanlara 15 günlük adaptasyon süreci uygulandı. Deneme boyunca, hayvanlara yem ve su ad libitum olarak verildi. Ratlara günlük 12 saat aydınlık; 12 saat karanlık olacak şekilde bir aydınlatma periyodu uygulandı. Ratlar $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklık, 55 ± 5 nisbi nem bulunan ortamda barındırıldı.

4.1.3. Yem

Hayvanlar kalorisinin %12'si yağlardan sağlanan standart diyet (normal diyet) ve kalorisinin %42'si yağlardan elde edilen yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslendi (YYD). Daha önceki çalışmalarımızda (78, 79) kullanılan diyetler baz

alınarak oluşturulan rasyonların bileşimi Tablo 1’de verilmiştir. Hayvanlarda, obezite oluşturmak amacıyla verilen YYD 12 hafta boyunca hayvanlara verildi.

Tablo 2. Sıçanlara verilen kontrol (bazal) ve yüksek yağlı diyetlerin bileşimi

Hammadde, %	Kontrol (Bazal) Diyet	Yüksek Yağlı Diyet (YYD)
Kazein	20.00	20.00
Mısır Nişastası	57.95	15.00
Sükroz	5.00	14.95
Soya Yağı	7.00	-
Sığır Don Yağı (İç yağı)	-	40.00
Selüloz	5.00	5.00
Vitamin-mineral karışımı*	4.50	4.50
L-sistein	0.30	0.30
Kolin bitartarat	0.25	0.25

*Vitamin-mineral karışımının kilogramı; 1.8 mg tüm-trans retinil asetat (A vitamini), 0.025 mg kolekalsiferol (D Vitamini), 12.5 mg tüm rac-alfa-tokoferol asetat (E vitamini), 1.1 mg menadion sodyum bisulfit (K3 Vitamini), 1.1 mg tiyamin (Vitamin B1), 4.4 mg ribolavin (Vitamin B2), 35 mg niasin (Vitamin B3), 10 mg kalsiyum pantotenat (B5 vitamini), 2.2 mg Vitamin B6, 0.02 Vitamin B12, 0.55 mg folik asit, 0.1 mg d-biyotin, 40 mg Mn (MnO), 12.5 mg Fe (FeSO₄), 25 mg Zn (ZnO), 3.5 mg Cu (CuSO₄), 0.3 mg I (KI), 0.15 mg Se (Na₂SeO₃), 175 mg kolin klorit (C₅H₁₄ClNO)

4.2. YÖNTEM

4.2.1. Deneme Düzeni

İki haftalık alıştırma döneminden sonra, 28 sıçan rastgele, her grupta 7 sıçan olmak üzere dört gruba ayrıldı: (i) normal kontrol grubu; Kalorinin %12'sinin yağdan sağlandığı standart diyetle beslenen grup; (ii) KAP grubu; kalorinin %12'sinin yağdan sağlandığı standart diyetle beslenen ve gavajla kapsaisinoit (10 mg/kg CW/gün dozunda) verilen grup, (iii) YYD grubu; 12 hafta boyunca kalorinin %42'sinin yağdan sağlandığı yüksek yağlı diyetle (YYD) ile beslenen grup; (iv) YYD+KAP grubu; 12 hafta boyunca kalorinin %42'sinin yağdan sağlandığı YYD ile beslenen ve gavajla kapsaisinoit (10 mg/kg/gün dozunda) verilen grup. Sıçanlara, kapsaisinoit ekstresi (Capsimax®; 0.2 mg kapsaisinoit içeren), 10 mg/kg CA/ gün dozunda gavajla oral olarak verildi. Kapsaisinoit ekstresi %5 dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözündürüldü. Kullanılan kapsaisinoit dozu daha önce yapılan çalışmalar esas alınarak belirlendi (80). Hayvanlara verilen ürün Capsimax, *Capsicum annuum* L.'nin kurutulmuş kırmızı meyvelerinden elde edilmiş ve %1.2-1.35 oranında kapsaisin, %0.6-0.8' dihidrokapsaisin ve %0.1-0.2 i nordihidrocapsaicin içeren %2'lik standarize kapsaisinoitler (wt/wt) içermektedir. Capsimax (Ürün kodu: 3822; Parti No: CFEB-07070003) OmniActive Health Technologies Ltd. (Mumbai, Hindistan) firması tarafından sağlandı.

Deneme sonunda hayvanların bitiş canlı ağırlık değişimleri kaydedildi. Ratlar anestezi altında servikal dislokasyon yolu ile dekapite edilerek kan, karaciğer ve iç yağı alındı. Karaciğer ve iç yağı örnekleri tartıldı. Kan örnekleri

alındıktan hemen sonra + 4 ° C sıcaklık 5000 rpm devirde 10 dk süreyle santrifüj edilerek (Hettich Lab Tech., Almanya) serum örnekleri elde edildi. Serum ve karaciğer örnekleri analiz edilinceye kadar -80° C’de, derin dondurucuda (Hettich Lab Tech.,Almanya), muhafaza edildi.

4.2.2. Laboratuvar Analizleri

4.2.2.1. Biyokimyasal Parametreler

Alınan serum örneklerinde glukoz, kolesterol, trigliserit, üre, kreatin, ALT, AST Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Moleküler Analiz Laboratuvarında bulunan ve ticari kitler ile çalışan Otoanalizör cihazı (Samsung Labgeo, Almanya) ile analiz edildi. Cihazın tekrarlanabilirliği ve cihaz / yöntem kesinliği IVR-PT06 kılavuzuna göre belgelendi.

Serum insülin konsantrasyonu ELISA (Elx-800, Bio-Tek Instruments Inc, Vermont, ABD) cihazı kullanılarak ticari Rat İnsülin kitleri (Linco Research Inc, St. Charles, MO, ABD) ile kitte bildirilen prosedüre göre belirlendi. İnsülin için testlerin duyarlılığı 0.41 ng / ml olarak tespit edildi.

Serum toplam antioksidan kapasitesi (TAK), Rel Assay (Rel Assay Diagnostic, Türkiye) kitleri kullanılarak yapıldı (81). 2,2'-azino-bis 3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat (ABTS)+ radikalinin oluşturduğu koyu mavi-yeşil rengin ortama ilave edilen örnekteki antioksidanlar aracılığıyla azalması esasına dayanan yöntemde, ABTS oksidasyonu üretmek için potasyum persülfat ile inkübe edilir. Kısaca, 10 mg ABTS, 2.5 mmol / L potasyum persülfat içeren 10

mL'lik bir sulu çözelti içerisinde çözündürülerek ve karışımın kullanımdan önce bir ila dört saat boyunca karanlıkta beklemesine izin verildi. Numunelerin incelenmesi için ABTS oksitlenmiş stok çözeltisi, deiyonize su ile 734 nm'de 0.70'lik bir absorbansa seyreltildi. 10 mL serum oksitlenmiş 1 mL seyreltilmiş ABTS eklendikten sonra, absorbans okuma ilk karıştırmadan on dakika sonra yapıldı. Sonuçlar, mmol TroloxE / L'de ifade edildi.

4.2.2.2. Malondialdehit Analizi

Serum örneklerinden, 1.5 ml hacimli mikrosantrifüj tüplerine 400 µl alındı. Örneklerin üzerine 300 µl 0.5 M HClO₄ eklenerek vorteksle karıştırıldıktan sonra santrifüj edildi. Süpernatant dikkatlice viallere alınarak serumların ekstraksiyon işlemi tamamlandı. Karaciğer malondialdehit düzeyleri daha önce yaptığımız çalışmalara göre ölçüldü (82). Karaciğer örneklerinden 0,5 g alındı ve ml ultra saf su, 100 µl butil hidroksi tolüen (500 µg/ml; 2,6-di t-butyl-p-kresol, BHT) ve 1 ml 0.5 M perklorik asit (HClO₄, %60, Riedel, Almanya) ile mekanik homojenizatör (sartoris) yardımıyla parçalandı. Daha sonra homojenize edilen örnekler kapaklı polipropilen santrifüj tüplerine alındı ve vorteksle iyice karıştırıldıktan sonra 5000 rpm devirde 4 °C'de 10 dk santrifüj edildi. Süpernatantlar viallere alındı. Hazırlanan örnekler HPLC ile C18 (ODS-3, 5 µm, 4.6 x 250 mm, Inertsil, GL Sciences, Japonya) kolonu ve pH: 3.6 olarak ayarlanan 30 mM potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄, Merck, Almanya) – metanol (CH₄O, Sigma-Aldrich, Almanya) karışımı (%82.5–17.5; v/v) hareketli faz olarak

kullanıldı. Analiz şartları; kolon fırını sıcaklığı 30 °C, hareketli faz akış hızı 1 ml/dk, enjeksiyon hacmi 30 µl, dalga boyu 250 nm ve analiz süresi 10 dk olacak şekilde ayarlandı. Örneklerde MDA için alıkonma süreleri sırasıyla yaklaşık 5 ve 3.4 dakika olarak belirlendi. Karaciğer örneklerinin MDA düzeyleri µmol/mL olarak verildi.

4.2.2.3. Proteinlerin Analizi

Proteinlerin analizleri GLUT-2, PPAR-γ, IRS-1 ve NF-κB düzeyleri sıçanlara özgü antikor kitleri kullanılarak Western Blot yöntemi ile yapıldı (83). Karaciğer örnekleri, 1:10 (w/v) oranında homojenizasyon solüsyonunda [10mM Tris- HCl (pH=7.4), 0.1 mM NaCl, 0.1mM fenil metil sülfonil florid (PMSF), 5µM soybean (bir tripsin inhibitörü olarak)] ultrasonik homojenizatör (Vibracell, VCX130, Sonics and Materials, Newtown, USA) kullanılarak homojenize edildi. Homojenatlar soğutmalı santrifüjde (Hettich Zentrifugen, Universal 320R, Almanya) +4°C’de 60 dakika süreyle 40.000 x g’de santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlar mikrosantrifüj tüplere alınarak SDS-PAGE ve Western blot analizleri için –80 °C’ de saklandı. Analizler Anabilim Dalımız Moleküler Analiz laboratuvarında, SDS-Poliakrilamid Jel Elektroforezi (SDS-PAGE) ve Western blot metodu ile yapıldı.

Serbest ve serbest olmayan protein örnekleri Laemmli (1970) tarafından bildirildiği şekilde hazırlanan SDS-PAGE ile incelendi. Jel oluşturmak için 10 ml’ lik jel solusyonu iyice karıştırıldı ve uygun bir otomatik pipet yardımıyla belirli

kısımlardan sıkıştırılarak kaset haline getirilen iki cam levha arasına aktarıldı. Kaset şeklindeki bu iki cam levha arasındaki jel yaklaşık olarak 30 dakika oda sıcaklığında bekletilerek aralarındaki akrilamid monomerlerinin polimerleşmesi sağlandı. Daha sonra iki cam levhanın üst kısmına örnek sayısına uygun sayıda dişe sahip tarak yerleştirildi. Hazırlanan yükleme jel solusyonu jel kasetine yerleştirilmiş olan tarak dişleri arasındaki boşluklar dolduruldu. Bu dolgu iki camın en üst seviyesine kadar tamamlandı. 25–30 dakika oda sıcaklığında bekletilerek polimerleşme sağlandı. Tarak, polimerleşmesi tamamlanan jelden çıkarıldı. Cam levhalardan oluşan kaset elektroforez tankına yerleştirildi. Protein çözücü solusyonu; 0,125 M Tris (pH 6.8), %2’lik SDS, %0.002 oranında Bromofenol mavisi, %20’lik gliserol, %10’luk merkaptioethanol şeklinde hazırlandı. Yaklaşık olarak 150 µl olarak alınan her bir protein örneğine eşit oranda çözücü solusyondan ilave edildi ve iyice karıştırıldı. Tarak dişinin genişliğine bağlı olarak, hazırladığımız karışımdan 10–20 µl kadar transfer edildi. Tank içerisine yeterli miktarda tank solusyonu ilave edildi. Güç kaynağından önce düşük bir voltajla (150 V) akım elektroforeze verildi. 5–10 dakika sonra voltaj değeri yükseltildi (180–200 V). Çıplak gözle izlenilebilen mavi boya bandı jelin alt kısmına gelince elektroforez cihazı kapatıldı. Elektroforez işlemi tamamlandıktan sonra kaseti oluşturan iki cam birbirinden ayrılarak aradaki jel çıkarıldı.

Kullanılan çözeltiler

- 1.5 M Tris-HCl (pH 8.8)
- 0.5 M Tris-HCl (pH 6.8)
- %10 Sodyum dodesilsülfat çözeltisi (SDS)
- %30 Akrilamid/Bisakrilamid çözeltisi
- %10 Amonyum persülfat çözeltisi (APS)
- N, N, N', N', -tetrametil-etilendiamin (TEMED)
- Gliserin
- 2-β-merkaptoethanol
- %0,05 Bromofenol blue çözeltisi
- Boyama çözeltisi (Stain solusyon/100 ml):
 - %0.1 Coomassie blue R-250
 - %45 Metanol
 - %10 Glasiyal asetik asit
 - %45 Distile su
- Boya çıkarma çözeltisi (Destain solusyon/100ml):
 - %45 Metanol
 - %10 Glasiyal asetik asit
 - %45 Distile su
- Tank solusyonu (Running buffer, pH 8.3):
 - Tris base 9.0 gr
 - Glisin 43.0 gr
 - Distile su 600 ml

SDS-PAGE için jellerin hazırlanması;

Separating (ayırma) jelinin hazırlanması (%12)	Miktar
Distile su	3.35 ml
1,5 M Tris-HCl (pH 8.8)	2.5 ml
%10 SDS	100 µl
Akrilamid /Bis (%30)	4.0 ml
Amonyum persülfat (%10)	50 µl
TEMED	5 µl
Toplam	10.0 ml

Stacking jelin hazırlanması (%4)	Miktar
Distile su	6.1 ml
0.5 M Tris-HCl (pH 6.8)	2.5 ml
SDS (%10)	100 µl
Akrilamid-Bis (%30)	1.3 ml
Amonyum persülfat (%10)	50 µl
TEMED	10 µl
Toplam	10.0 ml

Örnek solusyonların hazırlanması	Miktar	Son konsantrasyon
1 M Tris-HCl (pH 6.8)	1.25 ml	0.125 M
%10 SDS	1.6 ml	%4
%0.05 bromofenol blue	0.2 ml	%0.002

Gliserol	0.8 ml	%20
2-β-merkaptoethanol	0.4 ml	%10
Distile su	3.75 ml	-
Toplam	8.0 ml	-

SDS-PAGE tamamlandıktan sonra Western blot analizlerine geçildi. Jeldeki proteinlerin nitroselüloz membrana aktarımının (blotlama) gerçekleştirilmesi için poliakrilamid jel ile nitroselüloz membran (Schleicher and Schuell, Inc., USA) yüzeyleri arasında boşluk kalmayacak biçimde karşı karşıya getirildi ve bunlar filtre kağıtlarıyla sarılmış bir şekilde blotlama düzeneğine yerleştirilerek tampon solüsyonuyla doyuruldu. Soğutulmuş tampon solüsyonuyla doldurulmuş tanka yerleştirilen düzenek için 60 dakika boyunca 150 mA elektrik akımı uygulandı. Bu şekilde proteinlerin transferi gerçekleştirildi.

Spesifik olmayan reaksiyonları engellemek için nitroselüloz membranda protein bağlanmamış bölgelerin ilgisiz proteinlerle kaplanması (bloklama) için, blotlama işlemi bittikten sonra petri kutularına alınan nitroselüloz membranlar tampon solüsyonla [NaH₂PO₄.2H₂O (0.025 M), Na₂HPO₄.12H₂O (0.075 M), NaCl (1.45 M)] çalkalayıcı üzerinde 3 kez 5'er dakika olacak şekilde yıkandı. Spesifik olmayan bağlanmalar, 100 mM NaCl, 20 mM Na₂HPO₄, 20 mM NaH₂PO₄ (pH: 7.2) tamponunda %1'lik taze sığır serum albumini ile 37 °C' de 90 dakikalık inkübasyonla blokladı. Özgül antikorlarla tepkime işlemi için, primer antikor olarak poliklonal GLUT-2, PPAR-γ, IRS-1ve NF-κB antikorları kullanıldı. Primer antikorlar %0.05 oranında Tween-20 bulunan tamponda belirtilen oranlarda hazırlandı. Nitroselüloz membranlar primer antikorlar ile +4 °C' de gece boyunca

inkübasyona bırakıldı. Daha sonraki safhada nitroselüloz membranlar 5 kez 5'er dakika tampon solüsyonuyla yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra nitroselüloz membranlar %0.05 oranında Tween-20 bulanan tamponda 1:1000 oranında hazırlanan, peroksidazla konjuge edilmiş sekonder antikor ile 37 °C' de 90 dakika süreyle inkübasyona bırakıldı. Sonraki aşamada nitroselüloz membranlar 5 kez 5 dakika tampon solüsyonuyla yıkandı. Bantların görüntülenmesi için 1 M Tris (pH: 7.4) tamponunda %0.03-0.05 oranında hazırlanmış diaminobenzidin (DAB) solusyonu kullanıldı. DAB'la reaksiyon sonucu nitroselüloz membranlar üzerindeki bantlar kısa bir süre sonra görünür hale geldi. 5–10 dakikalık bir reaksiyon süresi sonunda DAB'la renklendirilen bantlar net olarak görüldükten sonra nitroselüloz membranlar iyice yıkandı. Nitroselüloz membranlar iyice kurutulduktan sonra, bantların rölatif yoğunlukları analiz edilmek üzere alındı. Bantların rölatif yoğunlukları Image analyses system (Image J National Institute of Health Bethesda, USA) programı kullanılarak analiz edildi.

4.2.2.5. Histopatolojik İncelemeler

Deneme sonunda alınan karaciğer doku örnekleri %10 luk formol tespitinden sonra rutin takibe alındı. Daha sonra dokular parafine gömülerek elde edilen parafin bloklarından 4 µm kalınlığında kesitler alındı ve hemotoksilen eozin ile boyandı. Histopatolojik incelemeler her bir numunenin geldiği gruba kör olan aynı patoloji uzmanı tarafından ışık mikroskopunda (Olympus BX51, Tokyo, Japonya) 200 kat büyütme ile incelendi.

4.2.2.5. İstatistiksel Analizler

Tüm veriler SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: Amerika) paket programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) prosedürü kullanılarak analiz edilmiştir. Gruplar içi farklılık da Tukey *post hoc* testi ile yapıldı.



5. BULGULAR

5.1. Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda Kapsaisinoit (Capsimax)

Ekstraktının Performans Üzerine Etkisi

Normal diyet ve yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda ağız yolu ile Capsimax ekstraktı verilmesinin, bitiş canlı ağırlığı, yem tüketimi, iç yağ miktarı ve karaciğer ağırlığı üzerine olan etkileri Tablo 3'de gösterilmiştir. Tablodan da görüleceği üzere, YYD ile beslenen ratlarda, kontrol grubuna göre, bitiş canlı ağırlığı, iç yağ ve karaciğer ağırlığı sırası ile %34.6, %263.3 ve %39.1 oranında artmıştır. Yem tüketimi ise YDD grubunda %21 oranında azalmıştır ($P < 0.001$). Kapsaisinoit uygulaması ile yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda bitiş canlı ağırlığı, iç yağı miktarı ve karaciğer ağırlığı sırası ile %16.5, %29.5 ve %22.1 oranında azaldı ($P < 0.001$). YDD ile beslenen ve YYD ile birlikte kapsaisinoit ekstraktı tüketen ratların yem tüketimleri arasında bir farklılık tespit edilmemiştir ($P > 0.05$). Ayrıca, normal diyet ile beslenen ve normal diyet ile birlikte kapsaisinoit ekstraktı verilen sıçanlarda bitiş canlı ağırlığı, iç yağ, karaciğer ağırlığı, yem tüketiminde önemli bir fark bulunmamıştır ($P > 0.05$).

5.2. Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda Kapsaisinoit (Capsimax)

Ekstraktının Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi

Tablo 3, kapsaisinoit ekstraktının, normal ve YYD ile beslenen sıçanlarda karbonhidrat ve lipid profili üzerindeki etkisini göstermektedir. Tabloda görüldüğü gibi, YYD ratlarda serum glukoz, insülin, toplam kolesterol, trigliserit, serbest yağ

asidi (SYA) düzeylerini arttırmıştır ($P < 0.001$). Bu düzeyler, kontrol grubuna göre YYD grubunda glukoz, insülin, toplam kolesterol, trigliserit, serbest yağ asidi için sırası ile %77.6, %46.7, %57.7, %97.4 ve %173.2 oranında artmıştır. Ancak, YYD gruplarında kapsaisinoit ekstraktının verilmesi ile bu oranlar %18.8, %15.5, %18.2, %24.9 ve %34.2 oranında azalmıştır ($P < 0.05$). Ancak, normal diyet ile beslenen hayvanlarda kapsaisinoit ekstraktının bu düzeyleri istatistiksel olarak etkilemediği tespit edilmiştir ($P > 0.05$). Ayrıca, YYD tüketimi, hayvalarda serum aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz enzim aktiviteleri (ALT) ile üre ve kreatin düzeylerin de belirgin bir artışa neden olmuştur ve seviyeler, kapsaisinoit ekstraktı uygulaması ile düşmüştür ($P < 0.05$). Normal diyet ile beslenen hayvanlarda ise kapsaisinoit ekstraktının bu parametreleri etkilemediği görülmüştür ($P > 0.05$).

Tablo 3. Kapsaisinoit (KAP) ekstraktının yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen ratlarda canlı ağırlık ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi.

Parametre	Gruplar			
	Kontrol	KAP	YYD	YYD+KAP
Canlı Ağırlık, g	273.57±6.66 ^c	279.86±2.60 ^c	368.29±3.34 ^a	307.14±3.33 ^b
Yem Tüketimi, g/gün	23.58±0.53 ^a	23.41±0.51 ^a	18.51±0.36 ^b	19.57±0.60 ^b
İç yağ, g	6.92±0.62 ^c	6.27±0.47 ^c	25.14±2.91 ^a	17.72±1.89 ^b
Karaciğer, g	12.75±0.45 ^c	12.22±0.53 ^c	17.73±0.59 ^a	13.81±0.44 ^b
Glikoz, mg/dL	81.57±1.13 ^c	80.29±1.02 ^c	144.86±2.96 ^a	97.71±2.06 ^b
İnsülin, mIU/L	15.24±0.74 ^b	15.90±0.81 ^b	22.36±1.10 ^a	18.14±0.50 ^b
ALT, U/L	74.86±2.08 ^c	74.00±1.48 ^c	113.29±2.40 ^a	95.71±1.49 ^b
AST, U/L	146.57±2.38 ^c	142.00±1.18 ^c	209.57±2.56 ^a	180.14±2.54 ^b
Kolesterol, mg/dL	61.14±1.86 ^c	63.29±1.43 ^c	96.43±2.86 ^a	78.86±1.26 ^b
Trigiliserid, mg/dL	38.71±1.39 ^c	36.86±1.77 ^c	76.43±1.99 ^a	57.43±1.13 ^b
SYA, mM	1.16±0.02 ^c	1.13±0.02 ^c	3.16±0.06 ^a	2.08±0.04 ^b
Kreatin, mg/dL	0.36±0.01 ^c	0.34±0.01 ^c	0.65±0.01 ^a	0.42±0.01 ^b
Üre, mg/dL	28.43±1.00 ^c	27.86±1.08 ^c	44.71±1.21 ^a	34.43±1.19 ^b

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; SYA: Serbest yağ asidi

Veriler aritmetik ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur.

a-c: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar için fark istatistiki olarak anlamlıdır. (P<0.05).

5.3. Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda Kapsaisinoit (Capsimax)

Ekstraktının Antioksidan Düzey Üzerine Etkisi

Tablo 3’de görüleceği üzere, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, YYD ile beslenen ratlarda serum ve karaciğer MDA düzeyleri %127.8 ve %125.6 oranında artmıştır. Diğer bir deyişle YYD grubunda da kontrole göre serum ve karaciğer MDA düzeyleri yaklaşık 2.3 kat daha fazla artmıştır ($P < 0.001$; Tablo 4) ($P < 0.001$). Ancak, YYD ratlarında, serum total antioksidant kapasitesi ise %58.9 oranında düşüş göstermiştir ($P < 0.001$). YYD grubuna kapsaisinoit ekstraktının uygulaması ile serum ve karaciğer MDA konsantrasyonunda %27.5 ve %38.0 oranında azalma tespit edilmiş ve aynı sıçanlarda serum TAK düzeylerinde ise %30.4 artış bulunmuştur ($P < 0.05$). Normal diyetle beslenen ratlara verilen kapsaisinoit ekstraktının bu parametreleri etkilememiştir ($P > 0.05$).

Tablo 4. Kapsaisinoit (KAP) ekstraktının yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen ratlarda serum ve karaciğer malondialdehit (MDA) ile total antioksidan kapasite (TAK) üzerine etkisi.

Parametre	Gruplar			
	Kontrol	KAP	YYD	YYD+KAP
Serum MDA, μmol/mL	0.59±0.02 ^c	0.55±0.02 ^c	1.34±0.04 ^a	0.97±0.04 ^b
Karaciğer MDA, nmol/g	1.50±0.04 ^c	1.30±0.04 ^c	3.39±0.18 ^a	2.10±0.05 ^b
Serum TAK, U/mL	1.51±0.04 ^a	1.60±0.03 ^a	0.62±0.03 ^c	0.81±0.02 ^b

Veriler aritmetik ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur.

a-c: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar için fark istatistiki olarak anlamlıdır ($P < 0.05$).

5.4. Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda Kapsaisinoit (Capsimax)

Ekstraktının Protein Ekspresyonları Üzerine Etkisi

Yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanların karaciğer GLUT-2, PPAR- γ ve IRS-1 düzeyleri, normal diyetle beslenen kontrol grubunda hayvanlara göre, sırası ile %50.4, %44.5 ve %45.8 daha düşük bulunmuştur (Tablo 5 ve Şekil 3- 5; $P < 0.001$). YYD gruplarında kapsaisinoit ekstraktı verilmesi ile GLUT-2, PPAR- γ ve IRS-1 düzeyleri sırası ile %42.5, %21.5 ve %47.9 oranında artmıştır ($P < 0.001$). Normal diyetle beslenen ratlarda, kapsaisinoit ekstraktı uygulaması GLUT-2, PPAR- γ düzeylerini etkilemezken ($P > 0.05$), IRS-1 düzeyini ise arttırmıştır ($P < 0.05$).

YYD sıçanlarında karaciğer NF- κ B düzeyleri kontrol grubuna göre %53 oranında artış göstermiştir (Şekil 6; $P < 0.001$). Kapsaisinoit ekstraktı uygulaması, YYD grubunda karaciğer NF- κ B ekspresyon seviyelerini %10.2 düşürmüştür ($P < 0.05$; Şekil 6) . Ayrıca, normal diyetle beslenen ratlarda da, kapsaisinoit ekstraktı uygulaması NF- κ B düzeyini arttırmıştır ($P < 0.05$).

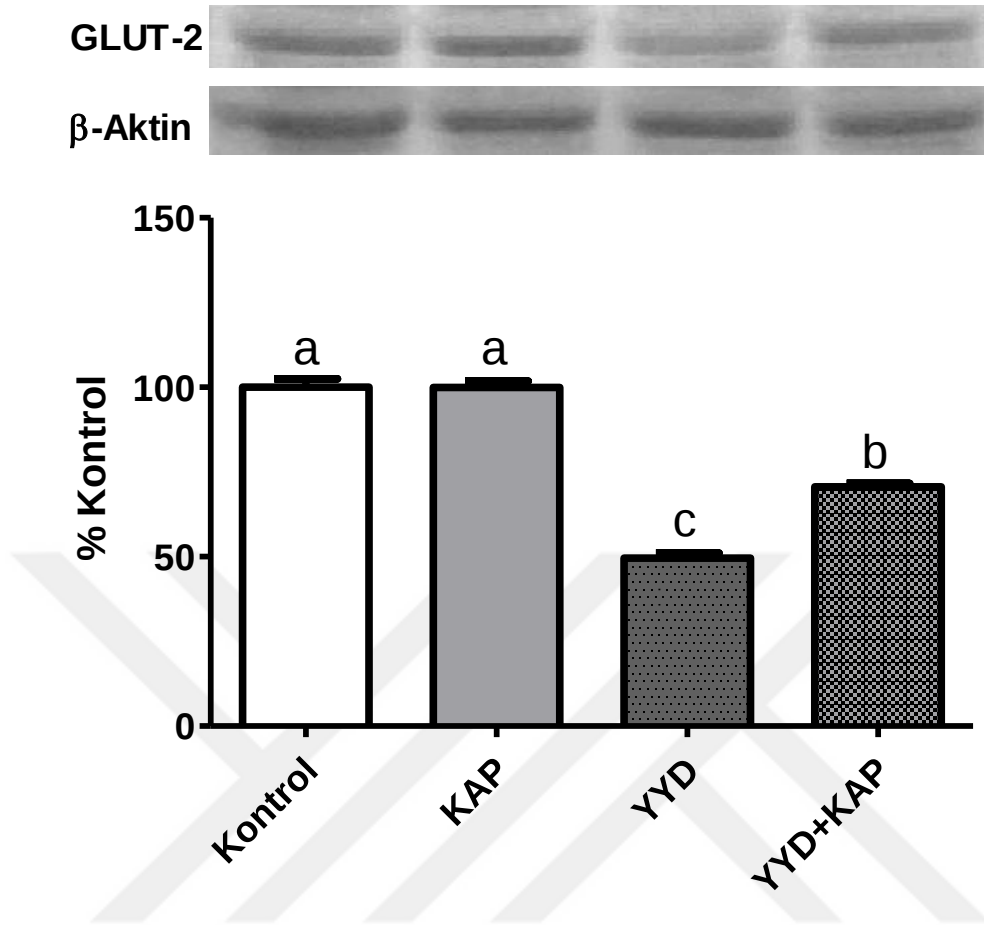
Tablo 5. Kapsaisinoit (KAP) ekstraktının yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen ratlarda karaciğer dokusu etkisi GLUT-2, PPAR- γ , IRS-1 ve NF-kB protein düzeyleri üzerine etkisi.

Parametre*	Gruplar			
	Kontrol	KAP	YYD	YYD+KAP
GLUT-2	100.00 $\pm$ 2.44 ^a	99.97 $\pm$ 1.84 ^a	49.59 $\pm$ 1.49 ^c	70.65 $\pm$ 1.05 ^b
PPAR- γ	100.00 $\pm$ 1.27 ^a	101.81 $\pm$ 1.88 ^a	55.55 $\pm$ 1.60 ^c	67.50 $\pm$ 1.55 ^b
IRS-1	100.00 $\pm$ 1.01 ^b	112.65 $\pm$ 1.46 ^a	54.19 $\pm$ 0.77 ^d	80.12 $\pm$ 1.33 ^c
NF-kB	100.00 $\pm$ 0.98 ^c	80.56 $\pm$ 2.43 ^d	153.02 $\pm$ 1.37 ^a	137.35 $\pm$ 1.61 ^b

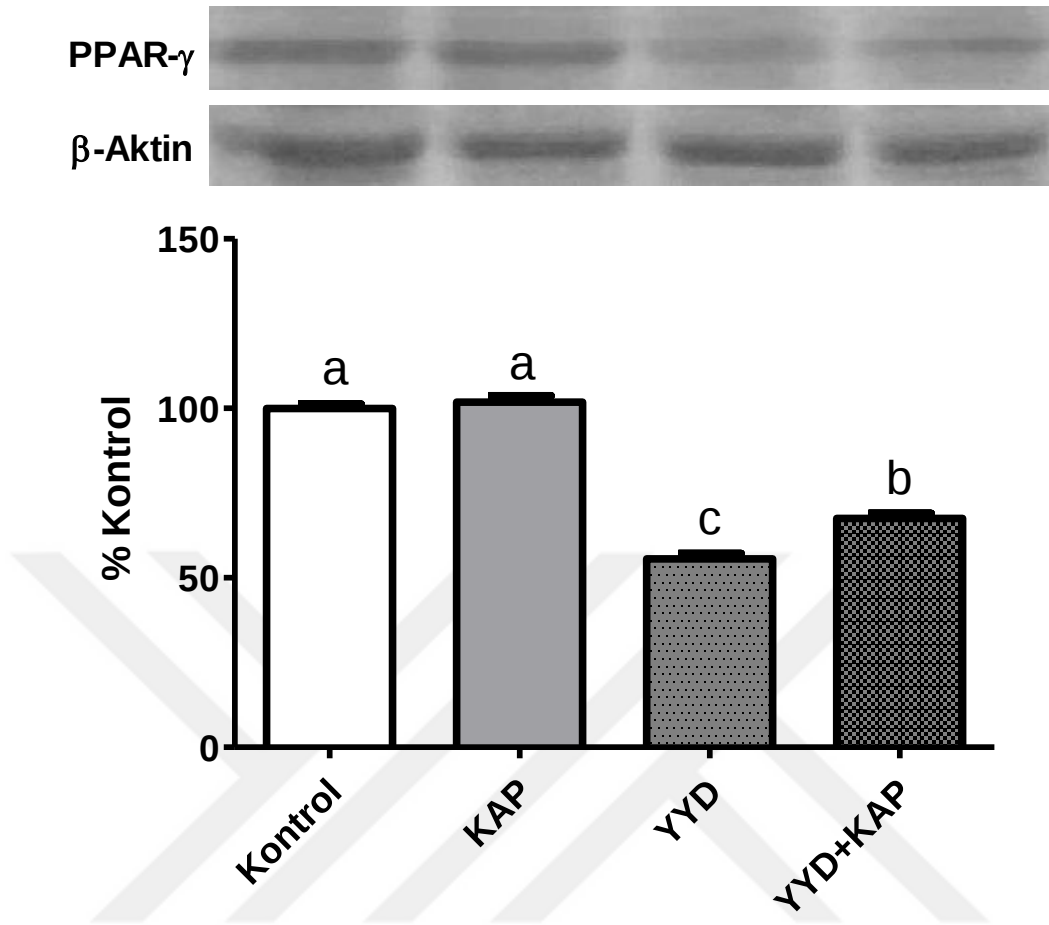
*Değerler Kontrolün yüzdesi (%kontrol) şeklinde verilmiştir.

Veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart hata olarak sunulmuştur.

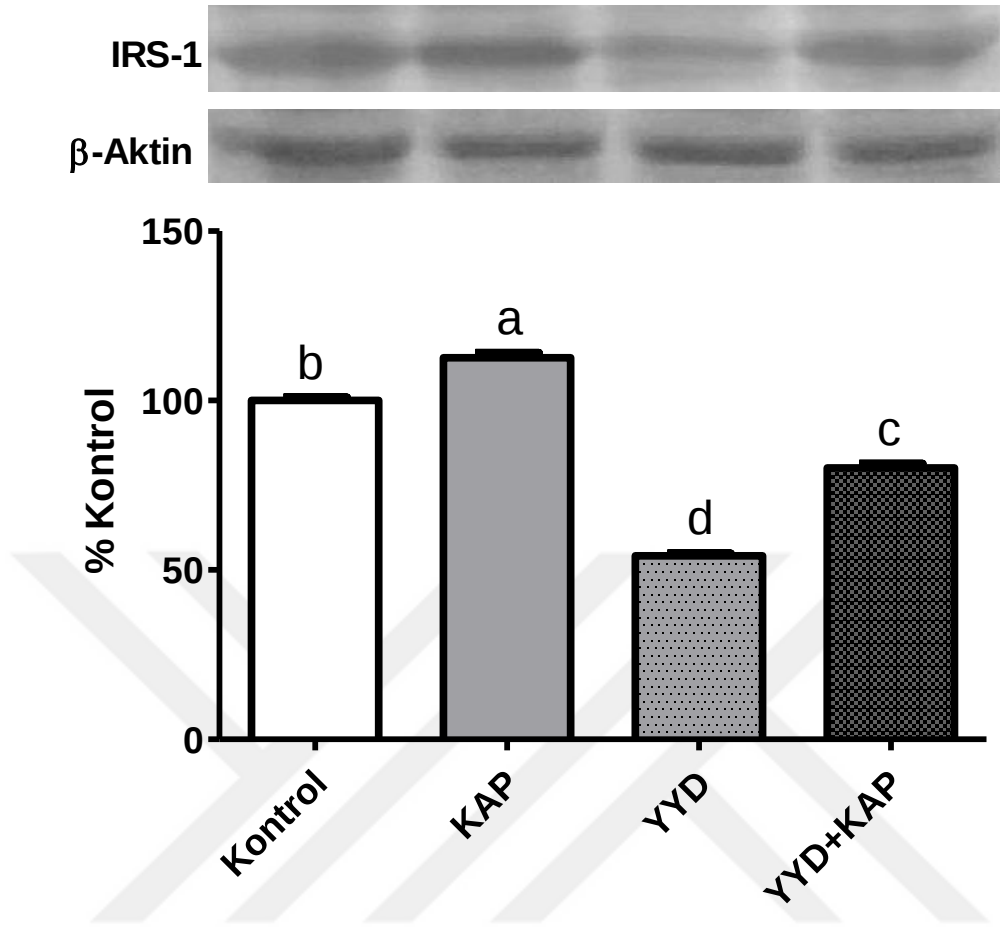
a-d: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar için fark istatistiki olarak anlamlıdır (P<0.05).



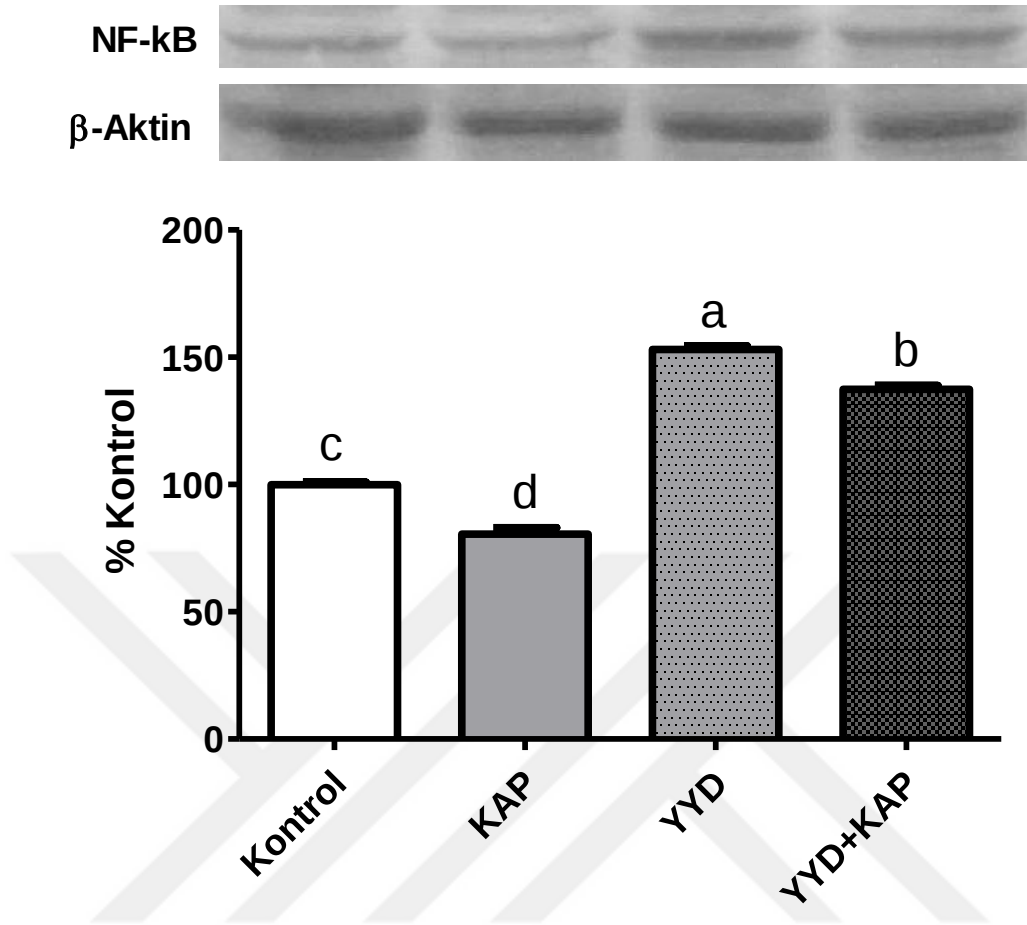
Şekil 3. Kapsaisinoit (KAP) ekstraktının yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen ratlarda karaciğer GLUT-2 protein düzeyi üzerine etkisi. Veriler kontrolün yüzdesi olarak, ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur. Western blot tekniği ile ölçülen parametre için blotlar en az 3 kez tekrarlandı, eşit protein yüklemesini sağlamak için β -aktin ile analiz yapıldı. a-c: Barlarda farklı harfi taşıyan değerler için fark istatistiki olarak anlamlıdır ($P < 0.05$).



Şekil 4. Kapsaisinoit (KAP) ekstraktının yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen ratlarda karaciğer PPAR-g protein düzeyi üzerine etkisi. Veriler kontrolün yüzdesi olarak, ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur. Western blot tekniği ile ölçülen parametre için blotlar en az 3 kez tekrarlandı, eşit protein yüklemesini sağlamak için β -aktin ile analiz yapıldı. a-c: Barlarda farklı harfi taşıyan değerler için fark istatistiki olarak anlamlıdır ($P<0.05$).

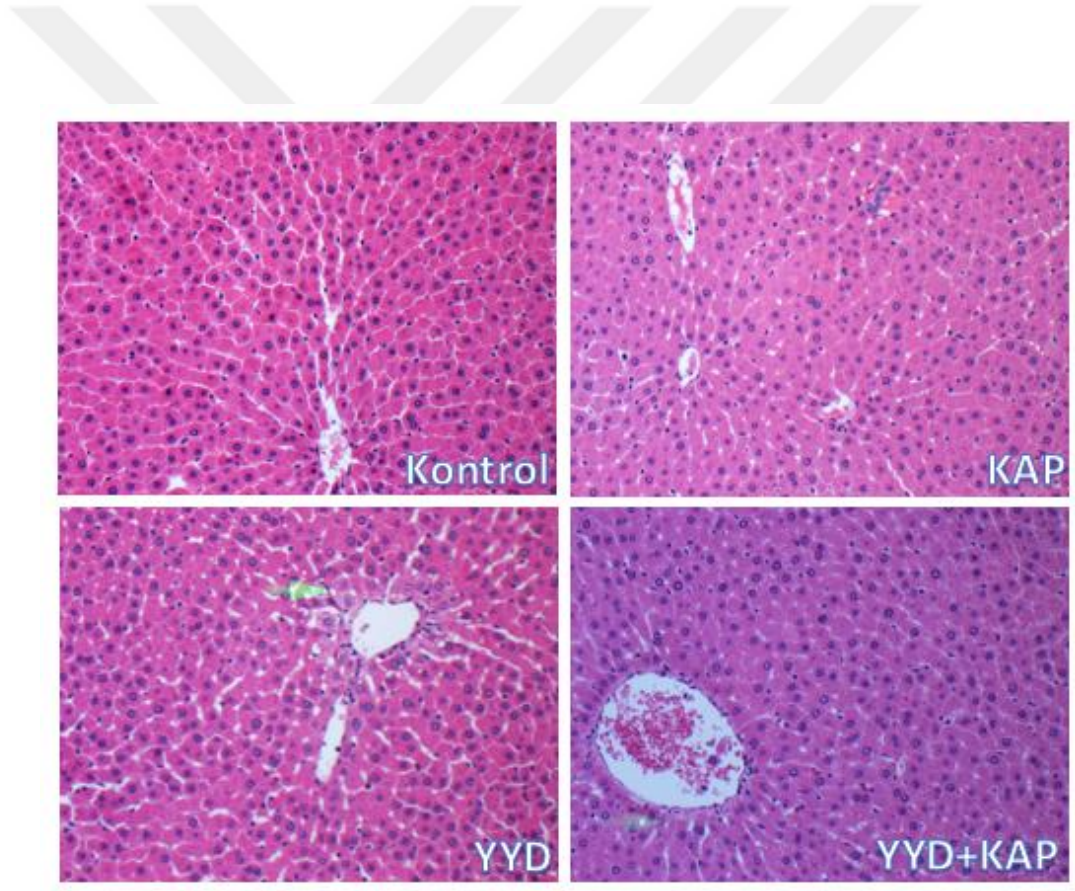


Şekil 5. Kapsaisinoit (KAP) ekstraktının yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen ratlarda karaciğer IRS-1 protein düzeyi üzerine etkisi. Veriler kontrolün yüzdesi olarak, ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur. Western blot tekniği ile ölçülen parametre için blotlar en az 3 kez tekrarlandı, eşit protein yüklemesini sağlamak için β -aktin ile analiz yapıldı. a-c: Barlarda farklı harfi taşıyan değerler için fark istatistiki olarak anlamlıdır ($P < 0.05$).



Şekil 6. Kapsaisinoit (KAP) ekstraktının yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen ratlarda karaciğer NF- κ B protein düzeyi üzerine etkisi. Veriler kontrolün yüzdesi olarak, ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur. Western blot tekniği ile ölçülen parametre için blotlar en az 3 kez tekrarlandı, eşit protein yüklemesini sağlamak için β -aktin ile analiz yapıldı. a-c: Barlarda farklı harfi taşıyan değerler için fark istatistiki olarak anlamlıdır ($P < 0.05$).

YYD ile beslenen sıçanlarda karaciğer dokusunun histopatolojik incelemeleri hematoksilen-eosin boyama yöntemi ve x200 büyütme ile incelenmiştir (Şekil 7). Kontrol ve KAP grubu sıçanların karaciğer dokuları normal histolojiye sahip bulunmuştur. Ancak, YYD grubu sıçanların karaciğer dokusunda yağlanma gözlenirken, YYD+KAP grubu sıçanların karaciğerlerinde yağlanma odakları belirgin şekilde azalmıştır (Şekil 7).



Şekil 7. Kapsaisinoid (KAP) ekstraktının yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen ratlarda karaciğer histopatolojik değişimleri üzerine etkisi.

6. TARTIŞMA

Obezite, dünya çapında 600 milyondan fazla kişiyi etkileyen bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, doğal ürünlerin obezite yönetiminde olumlu bir rol oynayabileceğini bildirmektedir (7,8). Yüksek yağlı diyet alımı glukoz ve lipit metabolizmasını negatif yönde etkilemekte ve insülin direncini artırmaktadır (84). Son yıllarda yapılan çalışmalar, kanser, hipertansiyon, endokrinal bozukluklar, diyabet gibi hastalıkların tedavisinde ellagik asit, fitatlar, likopen, kurkumin, kapsaisinoit gibi fitokimyasaların kullanımının olumlu sonuçlar verdiğini rapor etmektedir. Kapsaisinoitler, biberlerden izole edilen 9–11 karbonlu biyoaktif vanillamidlerdir. Antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip olan kapsaisinoitler geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır. Kırmızıbiber (*genus Capsicum*) kapsikum içeren meyvelerde kapsaisin, dihidrokapsaisin ve nordihidrokapsaisin formlarında bulunmaktadır (85). Kapsaisinoitler, anti-inflamatuvar (86), antioksidan (87), antikanser (88), termojenez (89) ve lipoliz artırıcı (85), hormon fonksiyon geliştirici (90) ve kan şekeri regülasyonu (91) gibi birçok biyolojik ve fizyolojik aktiviteye sahiptir. Kapsaisinoit içeren gıdaların tüketilmesinin, lipit metabolizması bozukluklarının daha az insidansı ile ilişkili olduğu da bildirilmektedir (92).

Bu çalışmada, yüksek yağlı diyet ile beslenen ratlarda, kapsaisinoit ekstraktı takviyesinin insülin duyarlılığı üzerine etkilerini belirlemek amaçlanmıştır. Bu kapsamda kapsaisinoit ekstraktının; anti-diyabetik ve obezite karşıtı özelliklerini değerlendirmek için serum ve karaciğerde metabolik parametrelerin (glukoz, kolesterol, trigliserit, insülin, üre, kreatin, ALT, AST),

doku PPAR- γ , IRS-1, Glukoz taşıyıcıları, NF- κ B gibi çeşitli biyomarkerların değişimleri tespit edilmiştir.

6.1. Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda Kapsaisinoit (Capsimax)

Ekstraktının Performans Üzerine Etkisi

Bu çalışmada oral olarak kapsaisinoit (Capsimax) ekstraktı verilmesinin yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda (Tablo 3), kontrol grubuna göre, bitiş canlı ağırlığı, iç yağ ve karaciğer ağırlığı artmıştır. Sözü edilen parametreler YYD grubuna karşılık YYD+KAP grubunda sırasıyla, %16.6, %29.5 ve %22.1 oranında iyileşme tespit edilmiştir. Bu durum yeme ilave edilen kapsaisinoit ekstraktının antilipidemik etkisiyle açıklanabilir. Buna karşılık YYD ile beslenen ve YYD ile birlikte kapsaisinoit ekstraktı tüketen ratların yem tüketimleri arasında bir farklılık tespit edilmemiştir. Kapsaisinoitlerin antilipidemik etkisi ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır (85, 93, 94). Örneğin Bloomer ve ark. (85) yaptıkları bir çalışmada, Capsimax'ın insanlarda lipit yakıcı olduğunu bildirmişlerdir. Sonuçlarımıza benzer olarak, YYD tüketen ratlarda yapılan bir diğer çalışmada da (95) kapsaisin ve kurkumin ilavesinin hepatik yağ birikimini ve leptin seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü tespit edilmiştir. Daha önce yapılan diğer bir çalışmada, kırmızıbiber pigmentinin diyetle ilave edilmesi performansda, yem tüketiminde veya yem dönüşüm oranlarında hiçbir fark bulunmamıştır (96). Buna karşılık broyler civciv yemlerine %0.1, %0.2 ve %0.3 oranlarında kurutulmuş acı kırmızıbiberin 7. hafta sonunda yapılan performans ölçümlerinde günlük canlı ağırlık artışı (GCAA)'nın kontrol diyeti ile kıyaslandığında önemli ölçüde ($P < 0.05$) daha yüksek olduğunu

tespit etmişlerdir (97). Laboratuvarımızda yapılan bir çalışmaya göre, 12 hafta süreyle, yüksek çevre sıcaklığına maruz kalan japon bildircinlarının yemlerine 25 veya 50 mg/kg dozunda kapsaisinoitler ilave edilmiş, tüketimi (4.7%) ve yumurta verimi (7.7%)’nde istatistiksel olarak iyileşmeler sağlanmıştır (98). Oral yolla günde 50 mg / kg CA kapsaisin ile beslenen ratlarda yem tüketiminin arttığı belirtilmiştir (99).

6.2. Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda Kapsaisinoit (Capsimax)

Ekstraktının Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi

Son yıllarda yapılan çalışmalar, geçici reseptör potansiyeli olan vanilloid tip-1 (TRPV1) kanalı yoluyla aracılık edilebilen KAP'ların metabolik bir rol oynadığını göstermiştir (100). KAP'ların metabolizma ve hormon işlevini geliştirmeye yardımcı olduğu (101) ve kan şekerini stabilize ederek; başlangıçta daha yüksek olan vücut kütleinde başarılı bir kayba (102) neden olduğu, insülin ve leptin direncini düşürdüğü bildirilmektedir. Bu çalışmada, YYD grubuna kapsaisinoit ekstraktının uygulaması ile serum glukoz ve insulin seviyesinde azalma tespit edilmiştir. Bu durum kapsaisinoit ekstraktının insülin direncini düşürme etkisine bağlanabilir. Aynı zamanda yapılan çalışmalar sonucumuzu destekler nitelikte, KAP'ların metabolizmayı ve hormon fonksiyonunu (103) iyileştirmeye yardımcı olduğu, kan şekerini stabilize ettiği (104) insülin ve leptin direncini azalttığı bildirilmektedir (101). Birçok çalışma, obezite, YYD alımı, hiperglisemi, yüksek doku lipidleri ve hiperleptinemi, serbest radikal oluşumu ve inflamasyon gibi birçok metabolik hastalıkların, vasküler hasara neden olabildiğini göstermiştir (105, 106). Seyithanoğlu ve ark. (95), YYD tüketiminin hepatik lipid düzeyleri ile fetuin-A ekspresyonunu ve serum leptin, insülin ve fetuin-A düzeylerini

artırdığını bildirmişlerdir. Ancak, kapsaisin tedavisinin, YYD grubunda karaciğer TG ve TC düzeylerini kontrollere göre anlamlı olarak artırdığını belirtmişlerdir. Kapsaisinoitler ayrıca endotel fonksiyonunu iyileştirerek (107) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol oksidasyonunu inhibe (108) ederek kardiyovasküler sağlığa katkı sağlarlar. Tablo 3’de görüldüğü gibi, YYD ratlarda serum toplam kolesterol, trigliserit, serbest yağ asidi (SYA) düzeylerini arttırmıştır. Bu düzeyler, kontrol grubuna göre YYD grubunda toplam kolesterol, trigliserit, serbest yağ asidi için sırası ile %57.7, %97.4 ve %173.2 oranında artmıştır. Ancak, YYD gruplarında kapsaisinoit ekstraktının verilmesi ile bu oranlar %18.2, %24.9 ve %34.2 oranında azalmıştır. Bu sonuçlar önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir (101, 104). Sahin ve ark.’nin yaptıkları bir çalışma ile mevcut çalışmamız paralellik göstererek, KAP’lerin, YYD grubunda toplam kolesterol, trigliserit, glikoz ve insülini azalttığı ortaya konmuştur (113). (Tablo 3). KAP, YYD ile beslenen sıçanlarda glukoz, insülin ve lipit profilleri (kolesterol ve trigliserit) ve lipit peroksidasyonu içeren vücut ağırlığını, visseral yağı ve karbonhidrat metabolizmasını geliştirmektedir (109,110). Baboota ve ark. (111), yaptıkları bir çalışmada, dihidrokapsiatın, YYD ile indüklenen kilo alımını azalttığı, glikoz toleransını geliştirdiği, hipergliseridemi ve hiperinsülinemiye önemli ölçüde önlediğini belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar, dihidrokapsiatın, enerji ve mitokondriyal biyogeneze yer alan hedef genler yoluyla beyaz ve kahverengi adipoz dokularında lipit birikimini önemli ölçüde önlediğini göstermişlerdir. Yine bir diğer çalışmada, ALT ve AST düzeylerinin YYD tüketimi ile arttığı ve kapsaisin ise bu durumu iyileştirdiği belirlenmiştir. Yine aynı araştırmacılar, YYD grubunda HOMA-IR değerinin ve glukoz ile insülin

seviyelerinin arttığını, kapsaisin tedavisinin önemli ölçüde glukoz düzeyini ve (HOMA-IR) değerini azalttığını belirlemişlerdir (112). Yukarıda belirtilen çalışmalarda sadece kapsaisin kullanılmış, ancak bizim çalışmamızda kullandığımız ekstrakt ise kapsaisin, dihidrokapsaisin ve nordihidrokapsaisin moleküllerini içermektedir.

6.3. Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda Kapsaisinoit (Capsimax) Ekstraktının Antioksidan Durum Üzerine Etkisi

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan son çalışmalar, fitokimyasalların antiinflamatuvar, antiaterosklerotik, antikarsinogenez, karaciğer ve böbrekleri koruyucu, diyabet ve dislipidemi mikro ve makrovasküler komplikasyonları azaltmak gibi antioksidan etkilere sahip olduğunu göstermiştir (113, 114, 115). Aynı zamanda KAP'ler membran stabilitesini önlemekte ve güçlü serbest radikal süpürücüleri olarak tanımlanmaktadır (116). Tablo 4'de görüleceği üzere, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, YYD ile beslenen ratlarda serum ve karaciğer MDA düzeyleri artarken, YYD grubuna kapsaisinoit ekstraktının uygulaması ile serum ve karaciğer MDA konsantrasyonunda azalma tespit edilmiş ve aynı sıçanlarda serum TAK düzeylerinde artış bulunmuştur. Normal diyetle beslenen ratlara verilen kapsaisinoit ekstraktının bu parametreleri etkilemediği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar KAP'ın antioksidatif etkisi ile açıklanabilir. Çünkü pek çok çalışmada kapsaisinoit ekstraktının içerisinde yer alan kapsaisinin kuvvetli antioksidan etkili olduğu bildirilmiştir (113, 114). Kapsaisinin sıçan peritoneal makrofajlarında MDA düzeylerini ve ROS üretimini ve ayrıca sepsiste inflamatuvar reaksiyonları

engellediğini göstermişlerdir (117). Mevcut çalışmada, KAP'ler potansiyel antioksidan özellikleri arttırmış ve dokuları hasar veya iltihaptan koruma yeteneklerini göstermiştir. Antioksidan özellik gösteren birçok protein, oksidatif stresi azaltan ve metabolizmayı arttıran KAP'lar tarafından değiştirilmiştir. KAP'ler ayrıca, enflamatuvar hastalıklara karşı korunmaya yardımcı olabilecek antioksidan aktivite sağlamaktadır. KAP'lar hamsterlerde, muhtemelen antioksidan aktiviteye bağlı olarak kan akışını artırıp kolesterolü düşürerek, kalp sağlığını desteklemektedir (118). Başka bir çalışmada, acı biberler toplam ve yüksek yoğunluklu olmayan kolesterol ve trigliseritleri azaltmakla kalmayıp aynı zamanda Cox2 gibi iltihaba bağlı bileşiklerin düzeylerini de düşürmüştür (119). Yüksek yağ ve şeker ile beslenen ratlarda kapsaisin takviyesinin, lipid peroksidasyonunun bir başka göstergesi olan serum ve karaciğer MDA reaktif maddelerini azalttığı da bildirilmektedir (113). Kempaiah ve Srinivasan (120) hiperkolesterolemik sıçanlarda SOD, CAT ve glutatyon peroksidaz da dahil olmak üzere karaciğer antioksidan enzimlerindeki azalmanın kapsaisin takviyesiyle (%0.015) etkin bir şekilde düzeldiğini bildirmişlerdir. Lee ve ark. (44) üç gün boyunca kapsaisin uygulamasının sıçanlarda karaciğer, böbrek, kas ve akciğerde MDA konsantrasyonunu azalttığını bildirmişlerdir.

6.4. Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda Kapsaisin (Capsimax)

Ekstraktının Protein Ekspresyonları Üzerine Etkisi

GLUT-2, hepatositlerin plazma membranında ve kemirgen pankreatik beta hücrelerinde, başlıca glukoz taşıyıcısı olması ile birlikte genetik inaktivasyonu, glukoz alımını ve glukoz uyarımlı insülin sekresyonunu baskılamaktadır (71).

Transkripsiyon faktörleri, biyolojik ve çevresel uyaranlara tepki olarak gen ekspresyonunu gerçekleştiren başlıca hücresel bileşenlerdir (121). Kapsaisin, enerji asitleri olarak yağ asitlerini etkin bir şekilde kullanmak için stres koşullarında glikojenin ayrışmasını engellemektedir (122). Fitokimyasallar, yeni antidiyabetik ilaçların geliştirilmesi için diyabet ve bununla ilişkili komplikasyonların tedavisi için alternatif bir tedavi kaynağı olarak dikkat çekmiştir. Fitokimyasalların antidiyabetik potansiyeli, esas olarak, pankreatik β hücrelerinde GLUT-2 ekspresyonunu artırarak, glukoz taşıyıcısı üzerindeki modülatör etkileri ile olmaktadır (123). PPAR- γ bol miktarda beyaz yağ ve kahverengi yağda eşit düzeyde bulunur ve her iki hücre tipinin gelişimi için gereklidir. Kırmızıbiberin hipolipidemik etkisi, peroksizom proliferatör-aktive edilmiş reseptör (PPAR) aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli faktörlerle ilişkilidir. İnsülin reseptörü (IR), insülini ve iki transmembran β alt birimini tirozin kinaz aktivitesi ile bağlayan iki hücre dışı alt biriminden oluşan bir heterotetramerik komplekstir. Bu çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanların karaciğer GLUT-2, PPAR- γ ve IRS-1 düzeyleri, normal diyetle beslenen kontrol grubundaki hayvanlara göre daha düşük bulunmuştur (Şekil 1, 2, 3). YYD gruplarında kapsaisinoit ekstraktı verilmesi ile GLUT-2, PPAR- γ ve IRS-1 düzeyleri artmıştır. Yaptığımız literatür çalışmalarında, yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda, KAP'ların GLUT-2, PPAR- γ ve IRS-1 ekspresyonları üzerine etkileri ile ilgili çok az literatüre rastladığımızdan, bu verileri detaylı olarak tartışmadık. Ancak, yukarıdaki bilgiler ışığında da görüleceği üzere, kapsaisinlerin glukoz metabolizmasındaki önemi çok iyi bilinmektedir (124). Kwon ve ark. (125) hem kapsaisin hem de kapsiatın, diyabetik sıçanlarda iç yağ

birikimini, serum leptin seviyelerini ve geliştirilmiş glukoz toleransını azalttığını bildirmişlerdir. Bulgulara benzer olarak, Zhang ve ark. diyabetik ratlarda, kapsaisin ve kapsiat katkısının, karaciğer X reseptörü, glukoz kinaz, GLUT2, fosfoenolpiruvat karboksiaz ve glikoz-6-fosfatazın ekspresyon seviyelerini düzenleyerek, kan glukoz seviyelerinin düşmesine yol açtığını ve glikometabolizma dengesini kontrol ettiğini bildirmişlerdir. Bu arada, hipoglisemik etkinin bağırsakta sodyum glukoz kotransporter 1, GLUT-2 ve GLUT-5'in downregüle edilmiş olması sonucunda da olabileceği bildirilmiştir. Aynı araştırmacılar, kapsaisinin, diyabetik ratların pankreasındaki PDX-1, IRS-1, IRS-2 ve GLUT-2 ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde arttırdığını da göstermiştir (124).

NF- κ B (Nuclear factor kappa-lightchain- enhancer of activated B), aktifleştirilmiş B lenfositlerin nükleuslarında immünglobulin kappa hafif zinciri geninde enhancer bölgesine bağlanan bir transkripsiyon faktörüdür ve DNA transkripsiyonunun kontrolünden sorumludur (126). Kapsaisin (8-metil-N-vanilil-6-nonenamid), NF- κ B aktivasyonunu gerektiren çok çeşitli aktiviteleri düzenlediği kanıtlanmış bir kuinondur. Kapsaisin, doz ve zamana bağlı bir şekilde NF- κ B'nin TNF aracılı aktivasyonunu bloke etmektedir (127). Sahin ve ark. (128) yaptıkları bir çalışmada, egzersiz uygulanan ratlara günde 10 mg/kg CA/gün olacak şekilde kapsaisinoit vermişler ve NF- κ B düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli oranda düşüş gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, YYD sıçanlarında karaciğer NF- κ B düzeyleri kontrol grubuna göre artış göstermiştir (Şekil 6). Kapsaisinoit ekstraktı uygulaması, YYD grubunda karaciğer NF- κ B ekspresyon seviyelerini düşürmüştür. Bu konuda literatür taramalarında başka bir

Çalışma bulunmadığı için tartışılmamıştır. Ancak farklı fitokimyasalların yüksek yağlı diyetlerin etkilerini azalttığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Örneğin, yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda tarçın polifenol ekstresinin, NF-κB, IL-1, IL-6 düzeylerini inhibe ettiği belirlenmiştir (79).

7. SONUÇ

Kapsaisinoidler yüksek yağlı diyetle bağlı olarak görülen olumsuz etkileri, glikoz ile yağ metabolizması ve oksidatif stresi düzenleyerek azaltmıştır. Bu alışma enerji metabolizmasını arttırmak, oksidatif stresi önlemek, antioksidan potansiyeli geliştirmek için farklı düzenleyici yollar ortaya koymuştur. Sonuçlar, termojenez ve lipit metabolizması ile ilişkili proteinlerin, kapsaisinoid uygulamasına göre önemli ölçüde değiştiğini ve kapsaisinoidin obezitenin zayıflatılması için yararlı bir fitokimyasal olabileceğini düşündürmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Kalaivanisailaja J, Manju V, Nalini N. Lipid profile in mice fed a high-fat diet after exogenous leptin administration. *Polish J Pharmacol* 2003; 55: 763-769.
2. Bahceci M, Tuzcu A, Akkus M, Yaldiz M, Ozbay A. The effect of high-fat diet on the development of obesity and serum leptin level in rats. *Eat Weight Disord* 1999; 4: 128-132.
3. Roberts DH, Lepore JJ, Maroo A, Semigran MJ, Ginns LC. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2001; 120: 1547-1555.
4. Shearn CT, Mercer KE, Orlicky DJ, et al. Short term feeding of a high fat diet exerts an additive effect on hepatocellular damage and steatosis in liver-specific PTEN knockout mice. *PLoS One*. 2014; 9: e96553
5. Giannattasio C, Zoppo A, Gentile G, et al. Acute effect of high-fat meal on endothelial function in moderately dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 406-410.
6. Christodoulides, C, Lagathu, C, Sethi, J.K. Vidal-Puig, A. Adipogenesis and WNT signaling. *Trends Endocrinol. Metab.* 2009; 20: 16–24.
7. Gamboa-Gomez CI, Rocha-Guzman NE, Gallegos-Infante JA, Moreno-Jimenez MR, Vazquez-Cabral BD, Gonzalez-Laredo RF. Plants with potential use on obesity and its complications. *EXCLI journal* 2015; 14: 809-831
8. Wang S, Wang X, Ye Z, et al. Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 466: 247-253
9. Han SJ, Boyko EJ. The Evidence for an Obesity Paradox in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2018; 42: 179-187.
10. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet*, 2005; 6: 221-34
11. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76–79.
12. Lee JS, Lee MK, Bok SH, et al. Choi MS. Supplementation of whole persimmon leaf improves lipid profiles and suppresses body weight gain in rats fed high-fat diet. *Food and Chemical Toxicology*, 2006; 44: 1875–1883.

13. Kevin D. Hall, Thomas Bemis, Robert Brychta et al. Calorie for Calorie, Dietary Fat Restriction Results in More Body Fat Loss than Carbohydrate Restriction in People with Obesity Cell Metab. Published Online: 2015; 22: 427-436
14. Abbott G, Howard BV, Christin L, Freymond D, et al. Short-term energy balance: Relationship with protein, carbohydrate, and fat balances. Am J Physiol. 1988; 255: 332-337.
15. Davy KP, Horton T, Davy BM, et al. Regulation of macronutrient balance in healthy young and older men. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001; 25: 1497-502.
16. Hurni M, Burnand B, Pittet P, et al. Metabolic effects of a mixed and a high-carbohydrate low-fat diet in man, measured over 24 h in a respiration chamber. Br J Nutr. 1982; 47: 33-43.
17. Dündar Y. Afyon Kocatepe Üniversitesi Biyo Kimya A.D Kocatepe Tıp Dergisi 2001; 2: 131-138.
18. Ajeet Kumar Singh, Sanjay Kumar, Manjula Vinayak. Recent development in antihyperalgesic effect of phytochemicals: anti-inflammatory and neuro-modulatory actions Inflammation Research 2018; 1: 22.
19. Barceloux DG. Pepper and capsaicin (Capsicum and Piper species) Dis Mon. 2009; 55: 380–390.
20. Blackwell HW. Poisonous and Medicinal Plants. Prentice Hall Inc: USA, 1990.
21. Govindarajan VS. Capsicum-Production, Technology, Chemistry, and Quality-Part II. Processed Products, Standards, World Production And Trade. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 1986; 23: 207-288.
22. Holzer P. Capsaicin: Cellular Targets, Mechanisms of Action, and Selectivity for Thin Sensory Neurons. Pharmacol Rev 1991; 43: 143-201.
23. Onus, N., 2000. *Capsicum* Cinsine Genel Bakış. Dergi Park Akademik. 2008; 25: 24-34
24. Belitz, H. D and GROSCH, W. Food Chemistry.. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. Berkeley, California. 1999.
25. Arıkan, B. C.. Acı kırmızı biberin (*Capsicum annuum* L.) serum leptin ve serum nitrik oksit düzeylerine akut etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü 2004.

26. Gonzales R, Dunkel R, Koletzko B, Schusdziarra V, Allescher HD. Effect of Capsaicin-Containing Red Pepper Sauce Suspension on Upper Gastrointestinal Mortality in Healthy Volunteers. *Digestive Diseases and Sciences*, 1998; 43: 1165-1171
27. Hayashi H, Ohno T, Nishiyoma K, Boku K, Katori M, Majima M. Transient Prevention of Ethanol-Induced Gastric Lesion By Capsaicin Due to Release of Endogenous Calcitonin Gene-Related Peptide in Rats. *Jpn J of Pharm* 2001; 86: 351-354.
28. Szallasi A. Vanilloid Receptor Ligands: Hopes and Realities for the Future. *Drugs and Aging* 2001; 18: 561-573.
29. Frerick H, Keitel W, Kuhn U, Schmidt S, Bredehorst A, Kuhlmann M. Topical treatment of chronic low back pain with a capsicum plaster. *Pain* 2003; 106: 59-64.
30. Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. 2004; 10: 1-5.
31. Jamie K. Lau, Kathleen C. Brown, Aaron M. Dom, et al. Piyali Dasgupta Capsaicin induces apoptosis in human small cell lung cancer via the TRPV6 receptor and the calpain pathway *Apoptosis* 2014; 19: 1190–1201.
32. Anandakumar P, Kamaraj S, Jagan S, Ramakrishnan G, Vinodhkumar R, Devaki T. Stabilization of pulmonary mitochondrial enzyme system by capsaicin during benzo(a)pyrene induced experimental lung cancer. *Biomed Pharmacother.* 2007; 62: 390–394.
33. Park KK, Surh YJ. Effects of capsaicin on chemically-induced two-stage mouse skin carcinogenesis. *Cancer Lett* 1997 114:183–184.
34. Tanaka T, Kohno H, Sakata K et al. Modifying effects of dietary capsaicin and rotenone on 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1361–1367.
35. Zhang Z, Huynh H, Teel RW. Effects of orally administered capsaicin, the principal component of capsicum fruits, on the in vitro metabolism of the tobacco-specific nitrosamine NNK in hamster lung and liver microsomes. *Anticancer Res* 1997; 17: 1093–1098.
36. Lau JK, Brown KC, Dom AM, Dasgupta P. Capsaicin: potential applications in cancer therapy. Bentham Press Inc., London, 2012.

37. Brown KC, Witte TR, Hardman WE, et al. Capsaicin displays anti-proliferative activity against human small cell lung cancer in cell culture and nude mice models via the E2F pathway. PLoS ONE 5:e10243 2010; 5: e10243.
38. Morre DJ, Morre DM. Synergistic Capsicum-tea mixtures with anticancer activity. J Pharm Pharmacol 2003; 55: 987-994.
39. Medvedeva NV, Andreenkov VA, Morozkin AD, Sergeeva EA, Prokof'ev IuI, Misharin AIu. Inhibition of oxidation of human blood low density lipoproteins by carotenoids from paprika. Biomed Khim 2003; 49: 191-200.
40. Gupta RS, Dixit VP, Dobhal MP. Hypocholesterolaemic effect of the oleoresin of Capsicum annum L. in gerbils (Meriones hurrianus Jerdon). Phytother Res 2002; 16: 273-375.
41. Kawada T, Hagihara K, Iwai K. Effects of capsaicin on lipid metabolism in rats fed a high fat diet. J Nutr 1986; 116: 1272-1278.
42. Guzel S, Coşar N, Bağlamış H. Şanlıurfa isot biberinin invitro ve invivo antioksidan gucu.18. Ulusal Biyokimya Kongresi Kitapçığı 2004; 29: 158-159
43. Rosa A, Deiana M, Casu V, et al. Antioxidant activity of capsinoids. J Agric Food Chem 2002; 50: 7396-7401.
44. Lee CYJ, Kim M, Yoon SW, Lee CH. Short-term control of capsaicin on blood and oxidative stress of rats in vivo. Phytotherapy Research 2003; 17: 454-458.
45. Sancho R, Lucena C, Macho A, et al. Immunosuppressive activity of capsaicinoids: capsiate derived from sweet peppers inhibits NF-kappaB activation and is a potent antiinflammatory compound in vivo. Eur J Immunol 2002; 32: 1753-1763
46. Zhang J, Nagasaki M, Tanaka Y, Morikawa S. Capsaicin inhibits growth of adult T-cell leukemia cells. Leuk Res 2003; 27: 275-283.
47. Yoshioka M, Doucet E, Drapeau V, Dionne I, Tremblay A. Combined effects of red pepper and caffeine consumption on 24 h energy balance in subjects given free access to foods. Br J Nutr 2001; 85: 203-211.
48. Reinhard Brunmeir, Feng Xu. Functional Regulation of PPARs through Post-Translational Modifications. Molecular sciences. 2018; 19: 1738.

49. Kota BP., Huang TH., Roufogalis BD. An overview on biological mechanisms of PPARs
Author links open overlay panel. *Pharmacological Research* 2005; 51: 85-94.
50. Dodd GT, Decherf S, Loh K, et al. Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the
browning of white fat. *Cell*.2015; 160: 88-104.
51. Tao C, Ren H, Xu P, et al. Adipocyte miR- 200b/a/429 ablation in mice leads to high-fat-diet-
induced obesity. *Oncotarget* 2016; 677: 96–807.
52. Fang S, Suh JM, Reilly SM, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning
and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med*. 2015; 21:159-65.
53. Aydoğan YH., Kurt Ö., Kurnaz Ö., Teker BA., Küçüküseyin Ö. Koroner kalp hastalığında
peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR) izoformları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2013;
38: 372–384.
54. Braissant O, Fougelle F, Scotto C, Dauca M, Wahli W. Differential ex-pression of
peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue dis-tribution of PPAR α , -band -
gin the adult rat. *Endocrinology* 1996;137: 354–366
55. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs):
nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm*
Res. 2000; 49: 497-505.
56. Lottenberg AM, Afonso Mda S, Lavrador MS, Machado RM, Nakandakare ER.. The role of
dietary fatty acids in the pathology of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*, 2012; 23:1027-
1040.
57. Wang H, Rissanen J, Miettinen R, et al. New amino acid substitutions in the IRS-2 gene in
Finnish and Chinese subjects with late-onset type 2 diabetes. *Diabetes*, 2001; 50: 1949-1951.
58. D'Alfonso R, Marini MA, Frittitta L, et al. Polymorphisms of the insulin receptor substrate-2
in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 317- 322
59. White MF, Insulin action. In: Holt RIG. Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, (eds)
Textbook of diabetes. Wiley, Chichester 2016
60. Deborah P. Lavin, Morris F. White, Derek P. Brazil, IRS proteins and diabetic complications.
Diabetologia. 2016; 59: 2280–2291

61. D.L. Nelson, M.M. Cox Lehninger, Principles of Biochemistry (7 ed.), W. H. Freeman and Company, New York 2017.
62. P. Mergenthaler, U. Lindauer, G.A. Dienel, A. Meisel, Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function Trends Neurosci. 2013; 36: 587-597.
63. R. Ege. Studies on Glucose Distribution between Plasma and Red Blood Cells 1919.
64. O. Bang, S.L. Orskov. Variations in the permeability of the red blood cells in man, with particular reference to the conditions obtaining in pernicious anemia J. Clin. Invest. 1937; 16: 279-288.
65. W. Wilbrandt, E. Guensberg, H. Lauener. Admission of glucose by erythrocyte membrane Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 1947; 5: 20-22.
66. P. G. LeFevre. Evidence of active transfer of certain non-electrolytes across the human red cell membrane. J. Gen Physiol. 1948; 31: 505-527.
67. M. Kasahara, P.C. Hinkle Reconstitution of D-glucose transport catalyzed by a protein fraction from human erythrocytes in sonicated liposomes Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 1976; 73: 396-400.
68. M. Kasahara, P.C. Hinkle. Reconstitution and purification of the D-glucose transporter from human erythrocytes J. Biol. Chem 1977; 252: 7384-7390.
69. Wallner EI, Wada J, Tramonti G, Lin S, Kanwar YS. Status of glucose transporters in the mammalian kidney and renal development.. Ren Fail 2001; 23: 301-10
70. Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. Mol Asp Med 2013; 34: 121–138
71. Uldry M, Ibberson M, Hosokawa M, Thorens B. GLUT2 is a high affinity glucosamine transporter. FEBS Lett 2002; 524 :199–203.
72. Sen R, D. Baltimore. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. Cell 1988; 46: 705- 716.
73. Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF- κ B family of transcription factors and its regulation. Cold Spring Harbor perspectives in biology 2009; 4: 34.
74. Schmitz ML, Mattioli I, Buss H, Kracht M. NF κ B: A multifaceted transcription factor regulated at several levels. Chem Bio Chem 2004; 5: 1348-1358.

75. Bonizzi G, Karin M. The two NF- κ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends in immunology*, 2004; 25: 280-288.
76. Dalmızrak A, Kosova B. TANK proteininin sinyal iletimindeki fonksiyonel analizi. Yüksek Lisans Tezi, İzmir 2005.
77. Calzado MA, Bacher S, Schmitz ML. NF- κ B inhibitors for the treatment of inflammatory diseases and cancer. *Curr Med Chem* 2007; 14: 367-376.
78. Tuzcu Z, Orhan C, Sahin N, Juturu V, Sahin K. Cinnamon Polyphenol Extract Inhibits Hyperlipidemia and Inflammation by Modulation of Transcription Factors in High-Fat Diet-Fed Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1583098.
79. Orhan C, Şahin N, Tuzcu Z, Komorowski JR, Şahin K. Combined oral supplementation of chromium picolinate, docosahexaenoic acid, and boron enhances neuroprotection in rats fed a high-fat diet. *Turk J Med Sci*. 2017; 47: 1616-1625.
80. Joo J.I., Kim D.H., Choi J.W., Yun J.W. Proteomic analysis for antiobesity potential of capsaicin on white adipose tissue in rats fed with a high fat diet. *J. Proteome Res*. 2010; 9: 2977–2987.
81. O. Erel, “A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions,” *Clinical Biochemistry*, vol. 2004; 37:2,112–119.
82. Tuzcu M., Orhan C., Muz OE., Sahin N., Juturu V., Sahin K. Lutein and zeaxanthin isomers modulates lipid metabolism and the inflammatory state of retina in obesity-induced high-fat diet rodent model, *BMC Ophthalmol*. 2017; 17: 129
83. Sahin K, Tuzcu M, Orhan C, Sahin N, Kucuk O, Ozercan IH, Juturu V, Komorowski JR. Anti-diabetic activity of chromium picolinate and biotin in rats with type 2 diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin. *Br. J Nutr*. Jul. 2013; 28;110(2):197-205.
84. Qin B., Dawson H., Polansk, M. M., Anderson R. A. Cinnamon extract attenuates TNF- α -induced intestinal lipoprotein ApoB48 overproduction by regulating inflammatory, insulin, and lipoprotein pathways in enterocytes. *Hormone and Metabolic Research*, 2009; 7: 516–522.

85. Bloomer R.J., Canale R.E., Shastri S., Suvarnapathki S. Effect of oral intake of capsaicinoid beadlets on catecholamine secretion and blood markers of lipolysis in healthy adults: a randomized, placebo controlled, double-blind, cross-over study. *Lipids Health Dis.* 2010; 9: 72.
86. Choi J.H., Jin S.W., Choi C.Y., et al. Capsaicin inhibits dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis by inhibiting the TGF-beta1/Smad pathway via peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation. *J. Agric. Food. Chem.* 2017; 65: 317–326.
87. Henning S.M., Zhang Y., Seeram N.P., et al. Antioxidant capacity and phytochemical content of herbs and spices in dry, fresh and blended herb paste form. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2011; 62: 219–225.
88. Yang Z., Wang H.X.H., Wang H.P., Hu L.Q., Zheng X.M., Li S.W. Capsaicin mediates cell death in bladder cancer T24 cells through reactive oxygen species production and mitochondrial depolarization. *Urology.* 2010; 75: 735–741.
89. Matsumoto T., Miyawaki C., Ue H., Yuasa T., Miyatsuji A., Moritani T. Effects of capsaicin-containing yellow curry sauce on sympathetic nervous system activity and diet-induced thermogenesis in lean and obese young women. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2000; 46: 309–315.
90. Bode A.M., Dong Z. The two faces of capsaicin. *Cancer Res.* 2011; 71: 2809–2814.
91. Yoshioka M., Lim K., Kikuzato S., et al. Effects of red-pepper diet on the energy metabolism in men. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1995; 41: 647–656.
92. Wahlqvist M.L., Wattanapenpaiboon N. Hot foods—unexpected help with energy balance *Lancet.* 2001; 358: 348–349.
93. Yoshioka M, St-Pierre S, Suzuki M, Tremblay A. Effects of red pepper added to high-fat and high-carbohydrate meals on energy metabolism and substrate utilization in Japanese women. *Br J Nutr.* 1998; 80: 503-10.
94. Inoue N, Matsunaga Y, Satoh H, Takahashi M. Enhanced energy expenditure and fat oxidation in humans with high BMI scores by the ingestion of novel and non-pungent capsaicin analogues (capsinoids). *Biosci Biotechnol Biochem.* 2007; 71: 380-9.

95. Seyithanoğlu M, Öner-İyidoğan Y, Doğru-Abbasoğlu S, ve ark. The effect of dietary curcumin and capsaicin on hepatic fetuin-A expression and fat accumulation in rats fed on a high-fat diet. *Arch Physiol Biochem*. 2016; 122: 94-102.
96. Li H, Jin L, Wu F, et al. Effect of Red Pepper (*Capsicum frutescens*) Powder or Red Pepper Pigment on the Performance and Egg Yolk Color of Laying Hens. *Asian-Australas J Anim Sci*. 2012; 25:1605-10.
97. Kolawole D., A., Eugenes K.N., Olufemi M.A., Rotimi, O. Hot Red Pepper (*Capsicum annum* L.) Meal Enhanced the Immunity, Performance and Economy of Broilers Fed in Phases. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*. 2017; 8: 1-7.
98. N. Sahin, C. Orhan, M. Tuzcu, V. Juturu, K. Sahin, Capsaicinoids improve egg production by regulating ovary nuclear transcription factors against heat stress in quail. *British Poultry Science*, 2017; 58: 177–183.
99. Monsereenusorn Y. Subchronic toxicity studies of capsaicin and capsicum in rats. *Research communications in chemical pathology and pharmacology* 1983; 41: 95-110.
100. Dömötör A, Szolcsányi J, Mózsik G. Capsaicin and glucose absorption and utilization in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol*. 2006;534:280-283.
101. Kang JH, Goto T, Han IS, Kawada T, Kim YM, Yu R. Dietary capsaicin reduces obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis in obese mice fed a high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18:780-787.
102. Lejeune M. P. G. M., Van Aggel-Leijssen D. P. C., Van Baak M. A., Westerterp-Plantenga M. S. Effects of dietary restraint vs exercise during weight maintenance in obese men. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2003; 57: 1338–1344.
103. Kang JH, Tsuyoshi G, Le Ngoc H, et al. Dietary capsaicin attenuates metabolic dysregulation in genetically obese diabetic mice. *J Med Food*. 2011; 14: 310–315.
104. Lejeune MP, Kovacs EM, Westerterp-Plantenga MS. Effect of capsaicin on substrate oxidation and weight maintenance after modest body-weight loss in human subjects. *Br J Nutr*. 2003; 90: 651–659.

105. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30: 400–418.
106. Zuo X, Tian C, Zhao N, et al. Tea polyphenols alleviate high fat and high glucose-induced endothelial hyperpermeability by attenuating ROS production via NADPH oxidase pathway. *BMC Res Notes*. 2014; 2: 7–120.
107. Chularojmontri L, Suwatronnakorn M, Wattanapitayakul SK. Influence of capsicum extract and capsaicin on endothelial health. *J Med Assoc Thai*. 2010; 93: 92–101.
108. Ahuja KD, Ball MJ. Effects of daily ingestion of chilli on serum lipoprotein oxidation in adult men and women. *Br J Nutr*. 2006; 96: 239–242.
109. Juturu V. Capsaicinoids Modulating Cardiometabolic Syndrome Risk Factors: Current Perspectives. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2016; Article ID 4986937, 11 pages.
110. Lee GR, Shin MK, Yoon DJ, et al. Topical application of capsaicin reduces visceral adipose fat by affecting adipokine levels in high-fat diet-induced obese mice *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21: 115-122.
111. Baboota RK, Khare P, Mangal P, Singh et al. Dihydrocapsiate supplementation prevented high-fat diet-induced adiposity, hepatic steatosis, glucose intolerance, and gut morphological alterations in mice. *Nutr Res*. 2018; 51: 40-56.
112. Şekeroğlu V, Aydın B, Atılı Şekeroğlu Z, Özdenir Kömpe Y. Hepatoprotective effects of capsaicin and alpha-tocopherol on mitochondrial function in mice fed a high-fat diet. *Biomed Pharmacother*. 2018 Feb;98:821-825. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.026. Epub 2018 Jan 5.
113. Sahin K, Orhan C, Tuzcu M., Sahin N, Ozdemir O., Juturu V. Ingested capsaicinoids can prevent low-fat–highcarbohydrate diet and high-fat diet-induced obesity by regulating the NADPH oxidase and Nrf2 pathways . *Journal of Inflammation Research*. 2017; 10: 161–168.
114. Mori A, Lehmann S, O’Kelly J, et al. Capsaicin, a component of red peppers, inhibits the growth of androgen-independent, p53 mutant prostate cancer cells. *Cancer Res*. 2006; 66(6):3222–3229)
115. Jankovic B, Loblaw DA, Nam R. Capsaicin may slow PSA doubling time: case report and literature review. *Can Urol Assoc J*. 2010; 4: E9–E11.

- 116.Srinivasan K. Biological activities of red pepper (*Capsicum annuum*) and its pungent principle capsaicin: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016; 56: 1488–1500.
- 117.Kogure K, Goto S, Nishimura M, et al. Mechanism of potent antiperoxidative effect of capsaicin. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1573:84–92
- 118.Chen J, Li L, Li Y, Liang X, Sun Q, Yu H, Zhong J, Ni Y, Chen J, Zhao Z, Gao P, Wang B, Liu D, Zhu Z, Yan Z. Activation of TRPV1 channel by dietary capsaicin, *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 13:14:22
- 119.Liang YT, Tian XY, Chen JN, et al. Capsaicinoids lower plasma cholesterol and improve endothelial function in hamsters. *Eur J Nutr*. 2013; 52: 379–388.
- 120.Kempaiah RK, Srinivasan KB. Antioxidant status of red blood cells and liver in hypercholesterolemic rats fed hypolipidemic spices. *Int J Vitam Nutr Res*. 2004; 74: 199-208.
- 121.Vaquerizas, J.M., Kummerfeld, S.K. Teichmann, S.A. & Luscombe, N.M. A census of human transcription factors: function, expression and evolution. *Nature Reviews Genetics*, 2009;10: 252–263 doi:10.1038/nrg2538
- 122.Oh, T. W., Ohta, F. Capsaicin increases endurance capacity and spares tissue glycogen through lipolytic function in swimming rats *J. Nutr. Sci. Vitaminol*. 2003; 49: 107– 111.
- 123.Zierath JR, He L, Gumà A, Odegaard Wahlström E, Klip A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action on glucose transport and plasma membrane GLUT4 content in skeletal muscle from patients with NIDDM. *Diabetologia*. 1996; 39: 1180-9.
- 124.Zhang S, Ma X, Zhang L, Sun H, Liu X. Capsaicin Reduces Blood Glucose by Increasing Insulin Levels and Glycogen Content Better than Capsiate in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Agric Food Chem*. 2017; 65: 2323-2330.
- 125.Kwon DY, Kim YS, Ryu SY, et al. Park S.Capsiate improves glucose metabolism by improving insulin sensitivity better than capsaicin in diabetic rats. *J Nutr Biochem*. 2013; 24: 1078-1085.
- 126.Gilmore, T.D. Introduction to NF-κB: players, pathways, perspectives. *Oncogene*, 2006; 25: 6680–6684.

- 127.S Singh, K Natarajan and B B Aggarwal Capsaicin (8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide) is a potent inhibitor of nuclear transcription factor-kappa B activation by diverse agents. J Immunol. 1996; 157: 4412-4420.
- 128.Sahin K., Orhan C., Tuzcu M., Sahin N., Erten, F. Juturu V. Capsaicinoids improve consequences of physical activity. Toxicology Reports. 2018; 5: 598–607.



9. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Erdal KEKEÇ

Doğum Tarihi : 11/05/1981

Doğum Yeri : Kilis

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Bilgileri;

İlköğretim : Bağyaka İlköğretim Okulu Finike/ANTALYA

Ortaöğretim : Turunçova Ortaokulu Finike/ANTALYA

Lise : Muğla Anadolu Meslek Lisesi Merkez/MUĞLA

Lisans : Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Merkez/ELAZIĞ

Adres Bilgileri;

Sürekli Adres : Sultansuyu Tarım İşletmesi Müdürlüğü Akçadağ/MALATYA

E-posta : kekecerdal@gmail.com