



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İnsan Omuriliğinde Kokain ve Amfetamin ile
Düzenlenen Transkriptin (CART) Lokalizasyonunun
Araştırılması**

Yüksek Lisans Tezi

Öykü Deniz Kanat

Ağustos 2023



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İnsan Omuriliğinde Kokain ve Amfetamin ile
Düzenlenen Transkriptin (CART) Lokalizasyonunun
Araştırılması**

Yüksek Lisans Tezi

Öykü Deniz Kanat

Danışman

Doç. Dr. Ferihan Çetin

(Varsa) Eşdanışman

Prof. Dr. Gülgün Şengül

Ağustos 2023

TEZ JÜRİSİ ONAYI

Öykü Deniz Kanat tarafından hazırlanan “İnsan omuriliğinde kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkriptin (CART) lokalizasyonunun araştırılması” başlıklı bu yüksek lisans tezi Fizyoloji Anabilim Dalında hazırlanmış ve jürimiz tarafından kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Ferihan Çetin

Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD

Üyeler:

Prof. Dr., Gülgün Şengül

Kurumu: Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi ABD

Prof. Dr., Çağatay Barut

Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi ABD

Doç. Dr., Serpil Çeçen

Kurumu: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD

Dr. Öğretim Üyesi Şule Bulur

Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD

Tez Savunma Tarihi: 24/08/2023

BEYANLAR

Yazım ve Kaynak Gösterme Kılavuzu Beyanı

Danışmanlığımda yazılan bu tezin APA yazım ve kaynak gösterme kılavuzunda belirtilen kurallara uygun olarak yapılandırıldığı ve bu kılavuzun metin içi kaynak gösterme standartlarının bu tezde tutarlı olarak uygulandığı tarafımdan incelenerek teyit edilmiştir.

İmza

Danışmanın Unvanı Adı Soyadı

Etik İlkeler Sadakat Beyanı

Hazırladığım bu tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

İmza

Öğrencinin Adı Soyadı

BİLGİLENDİRME

Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Öykü Deniz Kanat

ÖZET

İnsan Omuriliğinde Kokain ve Amfetamin ile Düzenlenen Transkriptin (CART) Lokalizasyonunun Araştırılması

KANAT, Öykü Deniz

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez yöneticisi: Doç. Dr. Ferihan ÇETİN

Ağustos 2023, 89 sayfa

Omurilik, merkezi sinir sistemindeki duysal, motor, visseral ve refleks mekanizmalarda önemli rol oynar. Sıçan, kedi, fare ve insan omuriliği üzerinde yapılan önceki araştırmalar bazı nörokimyasal belirteçlerin varlığını ortaya koymuştur. Kokain ve amfetaminle düzenlenen transkriptin (CART) insan omuriliğindeki dağılımı üzerine literatürde mevcut bilgiler sınırlıdır. Ayrıca, CART'ın duysal, motor ve limbik sistem işlevleriyle ilgili fonksiyonları tam olarak anlaşılamamıştır. Bu tez çalışmasında insan omuriliğinde CART'ın lokalizasyonu araştırılmıştır. Araştırma kapsamında, %10 formalin ile fikse olan insan C1-Co1 omurilik segmentlerinde kriyostat ile alınan transvers kesitlerde immunohistokimyasal boyama tekniğiyle CART'ın insan omuriliğindeki lokalizasyonu incelenmiştir. CART-IR lifler beyaz cevherde servikal, torakal, lumbal ve sakral segmentlerde anterior, lateral ve dorsal funikulusta izlendi. Arka boynuzda lamina I ve II'de yoğun CART-IR lifler ve az sayıda CART-IR nöronlar izlendi. Lamina III ve IV'te az sayıda, lamina V, VI ve VII'de orta yoğunlukta CART-IR lif ve nöronlar görüldü. Torakal ve üst lumbal omurilik segmentlerinde IML'de yoğun CART-IR nöronlara rastlandı. Lamina X'da ise az sayıda CART-IR nöron görüldü. Lamina VIII'de ve IX'da çok sayıda CART-IR nöronlar izlendi. Bu tez çalışması ile literatürde ilk kez insan omuriliğinde CART peptidinin lokalizasyonu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: CART, nöropeptit, insan omuriliği, immunohistokimya, nörokimyasal içerik

ABSTRACT

Investigation of the Localization of Cocaine and Amphetamin-Regulated Transcript (CART) in the Human Spinal Cord

The spinal cord plays a significant role in sensory, motor, visceral, and reflex mechanisms of the central nervous system. Previous studies on the spinal cords of rodents, cats, mice, and humans has revealed the presence of various neurochemical markers. However, there is limited data regarding the distribution of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide in the human spinal cord. Furthermore, the functions of CART related to sensory, motor, and limbic system processes remain incompletely understood. Therefore, this study aimed to determine the localization of CART in the human spinal cord. Human C1-Co1 spinal cord segments, fixed with 10% formalin and were cut on a transverse plane using a cryostat and stained for CART immunohistochemistry to detect the localization of CART in the human spinal cord. CART-IR fibers were observed in the anterior, lateral and dorsal funiculus of the white matter in all spinal cord segments. In the dorsal horn, in lamina I and II dense CART-IR fibers and a small number of neurons were observed. In lamina III and IV, a small number of CART-IR fibers and neurons, in lamina V, VII and VIII a moderate number of CART-IR fibers and neurons was observed. In thoracal and upper lumbar spinal cord segments, dense CART-IR was observed in neurons of the intermediolateral nucleus. In lamina IX and X, numerous CART-IR neurons and fibers were observed. With this study, the localization of CART peptide was revealed for the first time in the human spinal cord.

Keywords: CART, neuropeptide, human spinal cord, immunohistochemistry, chemoarchitecture

ÖNSÖZ

Hayallerime giden yolda beni umut etmekten vazgeçirmeyen, mucizelere inanmamı sağlayan, bilimin ışığında geleceğe yürürken yol göstericim olan ve bu tezin hazırlanmasında büyük emeği olan değerli eş danışmanım Sn. Prof. Dr. Gülgün Şengül Hocam'a,

Her zaman anlayış, sabır ve akademik bilgileriyle bana yön ve ilham veren ve her zaman destekçim olan Sn. Doç. Dr. Ferihan Çetin Hocam'a,

İMÜ Fizyoloji Ana Bilim Dalı'nda kendisinden ders aldığım Ana Bilim Başkanımız Sn. Prof. Dr. Sadrettin Pençe Hocam'a, değerli dersleri ve Anabilim Dalımızda bize sağladığı imkânlar için Sn. Prof. Dr. Güler Öztürk Hocam'a, değerli görüş ve dersleri için Dr. Öğr. Üyesi Şule Bulur Hocam'a,

Ege Üniversitesi Doktora Öğrencileri olan ve bu tezin yazımında büyük emekleri geçen değerli arkadaşlarım Esra Candar ve İbrahim Demirçubuk'a,

Arkadaşlığı ve yardımseverliği için İMÜ Yüksek Lisans Öğrencisi Mihriban İrem Ustaömer'e,

Tezimi yazabilmem için bana her türlü imkânı sağlayan, benden anlayış ve yardımlarını esirgemeyen Ege Üniversitesi'ndeki bütün Sn. hocalarıma ve değerli arkadaşlarıma,

Son olarak da beni yetiştiren hem manevi hem de maddi desteklerini her zaman hissettiren, tez sürecimde benimle üzüлp benimle sevinen, başarılarımın en büyük destekçileri değerli anneme, babama, ablama, teyzeme ve hayatımıza girdiğinden beri sevinç kaynağım olan yeğenime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ JÜRİSİ ONAYI.....	iv
BEYANLAR.....	v
BİLGİLENDİRME.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
ÖNSÖZ.....	ix
İÇİNDEKİLER.....	x-xi
TABLO LİSTESİ.....	xii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
KISALTMALAR.....	xiv-xvii
Bölüm I; Giriş.....	1
Bölüm II; Genel Bilgiler.....	2
2.1. Omuriliğin Organizasyonu.....	2
2.1.1. Rexed Laminaları.....	2
2.2. Omurilik Nukleusları.....	6
2.3. CART Peptidinin Moleküler Yapısı.....	6
2.4. CART Peptidinin Reseptörleri.....	7
2.5. CART Peptidinin Dokularda Dağılımı.....	8
2.5.1. Beyindeki Bölgeler.....	9
2.5.1.1.Ön Beyin.....	9
2.5.1.2. Ara Beyin.....	12
2.5.1.3. Orta Beyin.....	14
2.5.1.4. Arka Beyin.....	15
2.5.2. Omurilik.....	17
2.6. CART Peptidinin Sinir Sistemi Üzerindeki İşlevleri.....	18
2.6.1. Gıda Alımı.....	18
2.6.2.Nöroendokrin Fonksiyonlar.....	20
2.6.3.Termogenez.....	21
2.6.4.Kardiyovasküler Regülasyon.....	21
2.6.6. Ağrı.....	22
2.6.7.Kemik Yapımı.....	22
2.6.8. Nöral Mekanizmalar.....	22
2.6.9.Psikolojik Etkileri.....	23
2.6.10.Öğrenme ve Bellek.....	24

2.6.11.Uyku-Uyanıklık.....	25
2.6.12.Motivasyon ve Bağımlılık.....	25
Bölüm III; Gereç ve Yöntem.....	31
3.1. Kullanılan Gereçler.....	31
3.2. Kullanılan Yöntemler.....	31
3.2.1. İmmunohistokimyasal Boyama için Kesit Alınması.....	31
3.2.2. İmmunohistokimyasal Boyamanın Yapılması.....	32
3.2.3. Kesitlerin Görüntülenmesi ve Analizi.....	34
Bölüm IV; Bulgular.....	35
4.1. Servikal Segmentlerde CART Dağılımı.....	36
4.2. Torakal Segmentlerde CART Dağılımı.....	37-38
4.3. Lumbal Segmentlerde CART Dağılımı.....	39-40
4.4. Sakral Segmentlerde CART Dağılımı.....	41-42
Bölüm V; Tartışma, Sonuç ve Öneriler.....	44-46
5.1. Tartışma.....	46
5.1.1. Servikal Segmentlerde CART Dağılımı.....	46
5.1.2. Torakal Segmentlerde CART Dağılımı.....	47
5.1.3. Lumbal Segmentlerde CART Dağılımı.....	48
5.1.4. Sakral Segmentlerde CART Dağılımı.....	50
5.2. Sonuçlar.....	50
5.3. Öneriler.....	51
Bölüm VI; Kaynakça.....	52-68
Ekler.....	69-72
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	69-70
Ek 2. Olgu Rapor Formu.....	71
Ek 3. Özgeçmiş ve İletişim Bilgisi	72

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Merkezi sinir sisteminde bulunan CART peptidinin fonksiyonları.....	26
---	----

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Yetişkin kedide C5 segmentinin laminar organizasyonu (Rexed, 1954).....	3
Şekil 2. Kriyostatla omuriliğin segmentlerinden 30 µm kalınlığında transvers kesit alınması.....	32
Şekil 3. C4 segmentinde CART immunoreaktivitesi.....	35
Şekil 4. T2 segmentinde CART immunoreaktivitesi.....	37
Şekil 5. L3 segmentinde CART immunoreaktivitesi.....	39
Şekil 6. S5 segmentinde CART immunoreaktivitesi.....	40
Şekil 7. Co1 segmentinde CART immunoreaktivitesi.....	41
Şekil 8. A: Sprague-Dawley sıçanlarda torakalde IML ve santral otonomik nukleusa ek olarak arka boynuz ve IML'deki CART-IR nöronlar (Dun vd., 2000a); B: Sprague-Dawley sıçanlarda IML'deki santral kanala doğru projekte olan sempatik pregangliyonik CART-IR nöronlar ve IML'deki CART-IR nöronlar (Dun vd., 2000a).....	43
Şekil 9. Wistar sıçanlarda servikal (C), torakal (T), lumbal (L) ve sakral (S) seviyelerde CART peptidinin dağılımı.....	44
Şekil 10. Sıçanlarda servikal bölgede santral kanalın etrafında lamina X'daki CART-IR nöronlar.....	45
Şekil 11. Sprague-Dawley sıçanlarda santral kanal (CC) etrafında bulunan CART-IR nöronlar.....	46
Şekil 12. Farelerde lumbal segmentlerde arka boynuzun lamina I-II'sinde CART-IR lifler.....	47

KISALTMA LİSTESİ

CART	: Kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkript
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
NAk	: Nukleus akkumbens
GABA	: Gama-aminobütirik asit
CGRP	: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit
CCK	: Kolesistokinin
NPY	: Nöropeptit Y
NTS	: Soliter traktın nukleusu
ChAT	: Kolin asetil transferaz
Kb	: Kilobaz
STAT/cAMP	: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü /siklik adenzin monofosfat
CRE/AP1	: cAMP yanıt elemanı/ aktivasyon proteini
SP1	: Spesifik protein 1
E-box	: Enhancer box
GPCR	: G proteinine bağlı reseptör
ERK	: Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz
AtT20	: Hipofizyal kortikotrop tümör
MEK	: MAPK/ERK yolu

PC12	Pheochromocytoma 12
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
CART-IR	: CART immunoreaktif
VP	: Ventral pallidum
CLA	: Klastum
SN	: Substantia nigra
SNC	: Substantia nigranın kompakt kısmı
SNr	: Substantia nigranın retiküler kısmı
VTA	: Ventral tegmental alan
MeA	: Amigdalanın medial nukleusu
CEA	: Amigdalanın santral nukleusu
PA	: Amigdalanın posterior nukleusu
BLA	: Amigdalanın bazolateral nukleusu
BMA	: Amigdalanın bazomedial nukleusu
DG	: Dentat girus
CA	: Kornu ammonis
PVT	: Talamusun paraventriküler nukleusu
LH	: Lateral habenula
ZI	: Zona inserta
MCH	: Melanin konsantrasyon hormonu

LC	: Lokus seruleus
CTB	: Cholera toxin B subunit
LHA	: Lateral hipotalamik alan
PVN	: Hipotalamusun paraventriküler nukleusu
MSH	: Melanosit uyarıcı hormon
Ark	: Arkuat nukleus
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
BNST	: Stria terminalisin yatak çekirdeği
POMC	: Proopiomelanokortin
SCN	: Suprakiazmatik nukleus
PAG	: Periakuaduktal gri cevher
EW	: Edinger-Westphal nukleusu
PNMT	: Feniletanolamin N-metil transferaz
NI	: Nukleus insertus
IML	: Intermediolateral nukleus
3V	: Üçüncü ventrikül
4V	: Dördüncü ventrikül
LV	: Lateral ventrikül
i.c.v.	: Intraserebroventriküler
AgRP	: Agouti ile ilgili peptit

MDMA	: 3,4-metilenedioksi-N-metilamfetamin
Cb1	: Kannabinoid Tip 1 Reseptör
CRF	Kortikotropin salgılatıcı faktör
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroit uyarıcı hormon
MCAO	: Orta serebral arter infarktı
5-HIAA	: 5-hidroksiindolasetik asit
TMT	: 2,4,5-trimetil-3-tiyazolin
Pef/LH	: Lateral hipotalamusun perifornikal alanı
EÜ	: Ege Üniversitesi
ABD	: Anabilim Dalı
PBS	: Phosphate buffer saline
NGS	: Normal goat serum
DAB	: Diaminobenzidin tetra hidroklorür
SPSy	: Sakral parasempatik nukleus
VGLUT 2	: Veziküler glutamat taşıyıcı 2

BÖLÜM I: GİRİŞ

Omurilik, periferden ilgili merkezlere duysal bilgilerin iletilmesi, ekstremite kaslarının kontrolü, refleks mekanizmaları ve iç organ fonksiyonları gibi birçok önemli işleve sahiptir (Watson & Kayalioglu, 2009).

Kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkript (CART) fragmanına ait ilk tanımlama koyun hipotalamusu ekstraktlarından elde edilen sonuçlar ile yapılmıştır (Spies vd., 1981). Bu çalışmadan bir süre sonra sıçan striatumuna akut kokain ve amfetamin uygulaması ile mesajcı ribonükleik asit (mRNA) seviyeleri artış göstermiştir (Douglass vd., 1995). Uygulanan psikostimulanların artışına neden olduğu bu mRNA, CART olarak adlandırılmıştır. İlgili nöropeptit başta beyin bölgeleri olmak üzere merkezi sinir sisteminde (MSS) yaygın ekspresyon göstermektedir. Bu geniş dağılım göz önüne alındığında CART peptitlerinin vücutta birçok fonksiyonları olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalar CART'ın beslenme, ödül, psikolojik durumlar, öğrenme ve bellek gibi çeşitli biyolojik mekanizmalarda anahtar roller oynayan önemli bir nöropeptit olduğunu göstermiştir. Özellikle ağrının modülasyonu ve kardiyovasküler regülasyonu supraspinal yollar aracılığı ile gerçekleştirdiği düşünülen CART'ın insan omuriliğinde dağılımı bugüne kadar ortaya konulmamıştır. Omurilikteki CART'ın dağılımını araştırmak için deney hayvanları üzerinde yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Couceyro vd., 1997; Dun vd., 2000c; Koylu vd., 1998). Pek çok biyolojik mekanizmaya dâhil olan bu CART'ın omurilik gibi hayati fonksiyonları kontrol eden bir yapıda araştırılması literatüre büyük katkı sağlayacaktır.

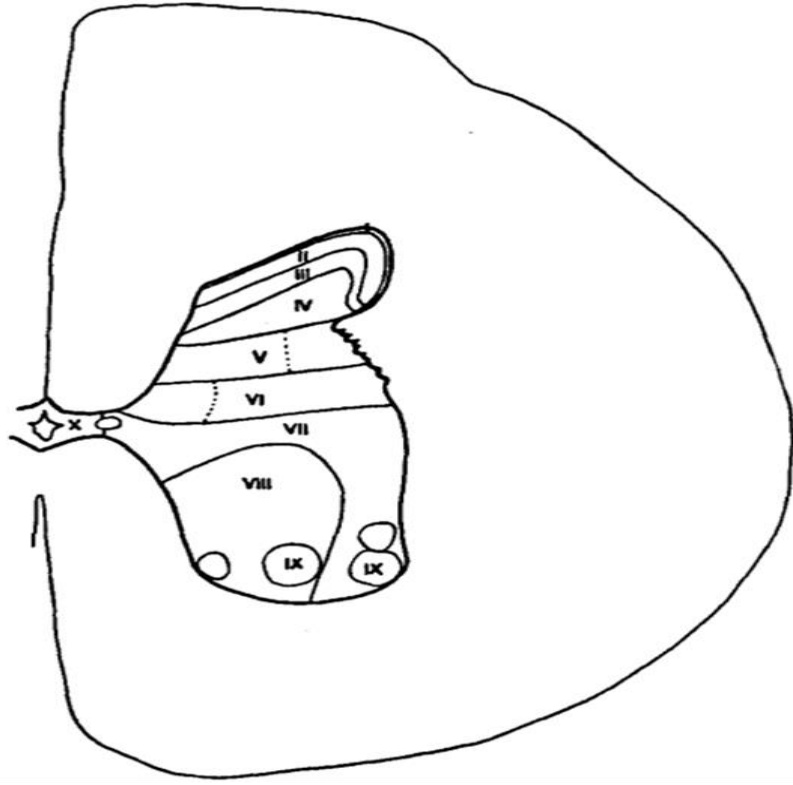
BÖLÜM II; GENEL BİLGİLER

2.1. OMURİLİĞİN ORGANİZASYONU

Omurilik vertebral kanal içine yerleşen, yukarıda bulbus ile devam eden ve segmentlerden oluşan insanda 43-45 cm uzunlukta silindirik bir yapıdır. Omuriliği dıştan içe doğru sırayla dura mater, araknoid mater ve pia mater olmak üzere 3 zar sarar. İnsanda omurilik segmentleri spinal sinirlerin çıkış yerlerine göre 8 servikal, 12 torakal, 5 lumbal, 5 sakral ve 1 koksigeal olarak ayrılır. Omuriliğin transvers kesitinde dışta beyaz cevher ve içte gri cevher bulunur. Gri cevherin ön ve arka boynuzu 'H' harfi görünümündedir. Omuriliğin beyaz cevherini miyelinli aksonlar, glia hücreleri ve kan damarları oluşturur. Miyelin kılıf, aksonları izole ederek elektriksel iletimi hızlandırır. Beyaz cevherdeki aksonlar gruplar halinde özelleşmiş yolları meydana getirir ve dokunma, ağrı, ısı ve propriosepsiyon gibi bilgileri üst merkezlere taşırlar (Erzurumlu, Şengül ve Ulupınar, 2023).

2.1.1.Rexed Laminaları

Omurilik transvers kesitinde gri cevher temelde hücre yoğunlukları ve şekilleri göz önüne alınarak ilk kez Bror Rexed tarafından 1952 ve 1954 yıllarında 10 adet lamina olarak tanımlanmıştır (**Şekil 1**) (Erzurumlu vd., 2023).



Şekil 1. Yetişkin kedide C5 segmentinin laminar organizasyonu (Rexed, 1954).

Lamina I'de Rexed laminaların en dorsalinde yer alır ve çok sayıda fusiform nöron içerir. Çok sayıda miyelinli liflere sahip olması lamina I'e ağsı bir görünüm kazandırır. Yapısında triangular, fusiform ve multipolar hücreleri barındırır. A β , A δ ve C lifleri ile uyarılar lamina I'e taşınır. Lamina I nöronlarından çıkan aksonlar hipotalamus, nukleus akkumbens (NAK), periakvaduktal gri cevher ve talamusa projekte olur. Burada bulunan hücreler nosiseptif ve termal duyuların iletiminde rol oynar. Nörokimyasal özellikleri açısından lamina I nöronlarında gama-aminobutirik asit (GABA), kalbindin, kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP), kalretinin, kolesistokinin (CCK), dinorfin, enkefalin, galanin, glutamat, glisin, nöropeptit Y (NPY), nörotensin, nitrik oksit, serotonin, somatostatin, substans P ve vazomotor intestinal polipeptit bulunur (Erzurumlu vd., 2023; Watson & Kayalioglu, 2009).

Lamina II, omurilikte "*substantia gelatinosa*" olarak da adlandırılır. Nöronlar ve sinir liflerinin diğer bölgelere göre daha az yoğun olması lamina II'ye şeffaf bir görünüm kazandırır. Hücre yoğunluğu ve boyutu bakımından ayrılan iki farklı bölümden meydana gelir: Lamina II iç kısım ve lamina II dış kısım. Buradaki hücrelerin 1/3'ü GABAerjiktir. Ayrıca glisin, NPY ve parvalbumin GABAerjik nöronlarda ko-lokalizedir.

Glutamat yalnızca küçük adacık hücrelerinde ve saplı hücrelerde, somatostatin ise GABA içermeyen her iki hücre tipinde de bulunur. Yine bu lamina da A δ ve C liflerinden girdi alır. Lamina II'de nöronlar fonksiyonlarına göre Golgi tip 1 ve Golgi tip 2 olarak sınıflandırılır. Buradan çıkan nöronlar omuriliğin derin laminalarına, talamusa, beyin sapına ve retiküler formasyona projekte olur. Hücrelerin fonksiyonları lamina I'dekiler ile benzerdir (Erzurumlu vd., 2023; Watson & Kayalioglu, 2009).

Lamina III, çok sayıda Golgi tip 2 nöron içerir. Buradaki nöronların neredeyse yarısı GABAerjiktir. GABAerjik nöronlarda kalbindin, glisin, NPY ve parvalbumin ko-lokalizedir. Glisin bulundurmeyen GABAerjik nöronlar asetilkolini de içermektedir. Nörotensin ise GABA içermeyen nöronlarda bulunur. Bu lamina A β ve A δ 'dan kutanöz afferentleri alır. Nöronların uzantıları talamus, hipotalamus ve parabrakial nukleusa projekte olur. Hafif dokunma ve basınç duyularının iletilmesine katkıda bulunur (Erzurumlu vd., 2023; Watson & Kayalioglu, 2009).

Lamina IV, T1-L3 segmentlerinde dorsal funikulus ile kesintiye uğrar. C1-C6 seviyesinde ise internal baziler nukleus yer almaktadır. GABA, kalbindin, kalretinin, dopamin, glisin, enkefalin, nitrik oksit, somatostatin, substans P ve CCK burada bulunan nörokimyasal maddelerdir ve nosisepsiyon, propiosepsiyon ve mekanik uyarıların iletiminde rol oynarlar. Lamina IV nöronları serebellum, hipotalamus, orta beyin, talamus, NAK ve septal nukleuslara projekte olur (Erzurumlu vd., 2023; Watson & Kayalioglu, 2009).

Lamina V, lamina III ve IV ile birlikte nukleus proprius'u meydana getirir. Arka boynuzun en geniş laminasıdır. Burada GABA, kalretinin, CCK, dopamin, dinorfin, enkefalin, glisin, nitrik oksit, parvalbumin, somatostatin ve substans P bulunur. Nöronları serebellum, grasil nukleus, kuneat nukleus, retiküler formasyon, parabrakial nukleus, santral gri cevher ve soliter traktın nukleusuna (NTS) projekte olur. Proprioseptif girdilerin iletiminde rol oynar (Erzurumlu vd., 2023; Watson & Kayalioglu, 2009).

Lamina VI, arka boynuzun en ventral yerleşimli kısmıdır. T1 altında kalan torakal segmentlerde ve üst servikal seviyelerde görülmez. Buradan çıkan aksonlar serebellum, retiküler formasyon ve ön boynuz motor nöronlarına projekte olur. Kalbindin, kalretinin, enkefalin, GABA, glisin, nitrik oksit ve parvalbumini içerir. Proprioseptif girdilerin iletiminde ve refleks mekanizmalarda rol oynar (Erzurumlu vd., 2023; Watson & Kayalioglu, 2009).

Lamina VII, gri cevherin ortasında bulunur. Lamina VII'nin ortasında internöronlar ve motor nöronlar sinaps oluşturur. C1-C4 segmentlerinde santral servikal nukleus yer alır. C1-L3 segmentlerinde intermediomedial nukleus, T1-L2 segmentlerinde intermediolateral nukleus (IML) ve nukleus interkalatus bulunmaktadır. L1-L2 segmentlerinde dorsal lumbal kommissural nukleus, S1-S5 segmentlerinde dorsal sakral kommissural nukleus, S2-S5 arası sakral parasempatik nukleus bulunur. Beyindeki motor alanlardan gelen uyarılarla birlikte, nöronlar ön boynuz motor nöronları, amigdala, hipotalamus, serebellum, parabrakiyal nukleus, periakuaduktal gri cevher ve retiküler formasyona projekte olur. Ayrıca lamina VII'de özellikle arka boynuza doğru kalbindin, kalretinin, enkefalin, GABA, glisin, nitrik oksit ve parvalbumini içerir. Bu lamina başlıca postür düzenlenmesine ve hareketin kontrolüne katkı sağlar (Erzurumlu vd., 2023; Watson & Kayalioglu, 2009).

Lamina VIII, propriospinal internöronları içerir. Bu hücreler aynı veya karşı tarafta motor nöronlara projekte olur. Ayrıca serebellum, periakuaduktal gri cevher, retiküler formasyon, talamus, superior kollikulusa projeksiyon yapar. Buradaki hücrelerin büyük çoğunluğu GABAerjiktir ve bazı nöronlar nitrik oksit, kalbindin ve parvalbumin eksprese eder. Lamina VIII'deki yapılar ekstremitelerin motor hareketlerini düzenlemede rol oynar (Erzurumlu vd., 2023; Watson & Kayalioglu, 2009).

Lamina IX, geniş multipolar nöronlara sahiptir. Bunlar aksiyal ve ekstremit kaslarının ektrafuzal liflerindeki alfa motor nöronlar ve kas içciklerindeki intrafuzal lifleri innerve eden γ motor nöronlar şeklinde kümelenmiştir. Birbirinden farklı üç farklı kolonla (medial motor kolon, hipaksiyal motor kolon, lateral motor kolon) ayrılmıştır. Burada bulunan motor nöronlar kolinerjiktir. CGRP, dopamin ve kalmodulin gibi maddeler de motor nöronlarda tanımlanmıştır. Bu lamina motor hareketlerin düzenlenmesine katkı sağlar (Erzurumlu vd., 2023; Watson & Kayalioglu, 2009).

Lamina X, santral kanalın etrafında bulunur. Intermediomedial nukleus kısmen lamina X'un içine gömülüdür. GABA'nın yanı sıra benzodiazepin, opiat, bombesin, kalbindin, kalretinin, kolin asetil transferaz (ChAT), CCK, dopamin, enkefalin, glisin, NPY, nörotensin, nitrik oksit, parvalbumin, somatostatin, substans P, serotonin, met- ve leu-enkefalin, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve vazoaaktif intestinal peptidi (VIP) içerir. Somatik ve visseral afferentler alan bu lamina, visserosepsiyon ve nosisepsiyonda görevlidir (Erzurumlu vd., 2023; Watson & Kayalioglu, 2009).

2.2. OMURİLİK NUKLEUSLARI

Omuriliğin beyaz ve gri cevherinde birçok nukleus bulunmaktadır. Lateral spinal nukleus tüm omurilik segmentlerinde beyaz cevher içinde bulunur ve ağrı duyusunun iletimine katkı sağlar. Beyaz cevher içinde bulunan lateral servikal nukleus ağrı, mekanik ve termal duyu iletiminde rol oynar (Erzurumlu vd., 2023).

Gri cevherde bulunan dorsal nukleus (posterior torakal nukleus, Clarke nukleusu) T1-L2 seviyelerinde bulunan ve serebelluma bilgi taşıyan bir nukleustur. Diğer gri cevher nukleusları baş-boyun hareketleriyle ve dengenin kontrolü ile ilgili olan santral servikal nukleus, üst ekstremiteden uyarı alan internal baziler nukleus, IML, visseral organlardan iletimi sağlayan intermediomedial nukleus, parasempatik preganglionik nöronlardan oluşan sakral parasempatik nukleus ve yine farklı uyaranları düzenlemeden sorumlu dorsal lumbal kommisural nukleus, dorsal sakral kommissural nukleus, lumbal preserebellar nukleus ve lumbal preserebellar nukleustur (Erzurumlu vd., 2023; Watson & Kayalioglu, 2009).

2.3. CART PEPTİDİNİN MOLEKÜLER YAPISI

CART mRNA analizi ilk olarak 1995 yılında yapılmıştır. Bu analiz, Douglass vd. (1995) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, CART geninin ekspresyonu ve mRNA'nın varlığı incelenmiştir. Yapılan çalışmada, *in situ* hibridizasyon ve Northern blot yöntemleri kullanılarak CART mRNA'nın nöronlarda belirgin bir şekilde ifade edildiği tespit edilmiştir. Daha sonraki yıllarda, genetik analiz yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, CART mRNA analizleri daha da gelişmiş ve çeşitli moleküler tekniklerle detaylı olarak incelenmiştir. İnsan CART geni yaklaşık 2.0 kB (kilobaz) uzunlukta olup üç ekzon ve iki introndan oluşur (Douglass & Daoud, 1996). CART geni için insan ile sıçan ve fare arasında türler arası fark bulunur: Sıçan ve farede uzun (129 amino asit) ve kısa (116 amino asit) iki poli-protein üretimiyle sonuçlanan alternatif olarak eklenmiş varyantlara sahiptir (Douglass vd., 1995). Ekleme, uzun fragmanın 2. ekzonunda meydana gelir ve bu, 39 nükleotidin eksik olduğu bir transkript ile sonuçlanır. Buna karşılık, insanlarda yalnızca 116 amino asitlik polipeptit bulunur (Peter, 2001). CART polipeptitlerinin dokuya özgü post-translasyonu, biyolojik olarak aktif peptitlere yol açar (Kuhar & Yoho, 1999; Thim vd., 1999). Ayrıca sıçanlarda, poliadenilasyon bölgelerindeki farklılıktan dolayı iki ana CART mRNA türü tanımlanmıştır (Adams vd., 1999; Douglass vd., 1995). proCART'ın dokuya özgü

post-translasyonun sonucunda kemirgenlerde CART (55-102) ve CART (62-102) ve insanlarda CART (42-89) ve (49-89) olmak üzere farklı peptitler oluşur (Kuhar & Yoho, 1999; Thim vd., 1999). CART proksimal promotörü, bir TATA-box, STAT/cAMP (sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü/siklik adenozin monofosfat) yanıt elemanı, CRE/AP1 (cAMP yanıt elemanı/ aktivasyon proteini 1), SP1 (spesifik protein 1), AP2 ve E-box sites (enhancer box) dahil olmak üzere birkaç transkripsiyon faktörü bağlama bölgesi içerir (Dominguez vd., 2002). Proksimal promotör, transkripsiyon başlangıcından itibaren 340'tan fazla nükleotidi kapsar, bazal ve stimülasyon indüklenmiş transkripsiyon düzenleme için önemli bölgelerdir (Dominguez vd., 2002). CART proksimal promotörü olarak tanımlanan bölgenin, çeşitli miktarlarda CART promotör sekansı içeren lusiferaz eksprese eden yapılarla geçici olarak nöroendokrin ve nöronal benzeri hücre hatlarını transfekte ederek bir promotör olarak işlev gördüğü gösterilmiştir (Dominguez vd., 2002). İnsan ve sıçan cDNA'ları, nükleotid kimliği açısından %81 oranında benzerlik gösterirken, kodlama bölgesinde bu benzerlik oranı %91'dir. Fare ve sıçan arasındaki kodlama bölgesindeki nükleotid kimliği ise %98'dir (Kuhar vd., 2002). Bu da CART geninin türler arasında oldukça yüksek seviyede korunduğunu gösterir.

2.4. CART PEPTİDİNİN RESEPTÖRLERİ

NAK'ın kabuğunda CART mRNA eksprese eden nöronlar hem dopamin D2 hem de D3 reseptör transkriptlerinin varlığını gösterirken, dopamin D3 reseptörleri antisens oligonükleotit uygulaması CART ekspresyonunu azaltır (Beaudry vd., 2004). CART peptitlerinin yapısı ve etkileri bilinmesine rağmen CART peptidinin reseptörleri hakkındaki çalışmalar hâlâ devam etmektedir. CART peptidinin beyin ventriküllerine enjeksiyonu, endojen CART içeren birçok bölgede c-fos'u attırır (Vrang vd., 2000). CART (55-102)'nin, muhtemelen Gi/o kullanan bir G proteinine bağlı reseptör (GPCR) aracılığıyla voltaja bağlı hücre içi kalsiyum sinyalini inhibe ettiği de gösterilmiştir (Yermolaieva vd., 2001). CART (55-102) molekülünün, beyin farklı bölgelerinde bulunan çok sayıda peptit reseptörü üzerinde engelleyici özelliği olup olmadığını araştıran bir çalışmada inhibisyon bulunamamıştır (Vicentic vd., 2006). CART'ın ERK (ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz) üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada CART, AtT20 (hipofizyal kortikotrop tümör) hücrelerinde fosforile ERK1 ve 2 seviyelerini zamana bağlı ve doza duyarlı bir şekilde artırır (Vicentic vd., 2006). Bulgular, AtT20 hücrelerinde bir CART reseptörünün bulunduğunu ve bunun, Gi/o

sinyalini kullanan MEK (MAPK/ERK yolu) yoluyla ERK'ye bağlanmış bir GPCR olduğunu göstermektedir (Lakatos vd., 2005). CART peptidinin bağlanmasına ilişkin olarak, radyoaktif işaretli CART (61-102)'nin AtT20 hipofiz hücrelerine bağlandığı rapor edilmiştir (Vicentic vd., 2005). Bir başka çalışmada CART peptidinin hem hipofiz AtT20 hücrelerinde hem de PC12 (pheochromocytoma 12) hücrelerinde mitojenle aktive olan protein kinaz 42/44'ü aktive ettiği gösterilmiştir (Lin vd., 2011; Vicentic vd., 2005). N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörleri, ödül devrelerinde bulunduğu ve koşullandırma davranışlarında yer aldığından NAK veya genel olarak ödül devresi çerçevesinde opioid, CART ve NMDA sistemleri arasında doğrudan bir ilişki olabileceğini ortaya koymaktadır (Bakhtazad vd., 2020). CART (55-76) ve (62-76) peptit fragmanlarının opioid aracılı etkileri ve opioid reseptörlerine bağlanabilirlikleri araştırılmış ve bu çalışmalar sonucunda her iki CART fragmanının da herhangi bir opioid tipine veya GPCR'ye bağlantı kurma afinitesi göstermediği belirtilmiştir. Yani, bu fragmanların opioid reseptörleriyle etkileşime girmediği ve opioid aracılı etkileri olmadığı ifade edilmektedir (Kozsurek vd., 2023).

2.5. CART PEPTİDİNİN DOKULARDA DAĞILIMI

CART geninin transkripsiyonu, sıçanda proCART (1-89) ve (1-102) olarak adlandırılan farklı uzunluklarda pro-peptitler üreten, alternatif olarak eklenmiş iki mRNA verir (Thim vd., 1999). Bu propeptitlerin her ikisi de sıçanlarda bulunurken, insanlarda yalnızca kısa form olan proCART (1-89) vardır (Kristensen vd., 1998). Post-translasyonun ardından biyolojik olarak aktif iki peptit, yani CART (55–102) ve (62–102) meydana gelir (Thim vd., 1999). Genel olarak bakıldığında CART nöronlarının anatomik dağılımı ve projeksiyonları, CART'ın ödül, motivasyon ve iştahla yakından ilgili beyin bölgelerinde lokalize olduğunu göstermektedir (Douglass vd. 1995). CART peptitleri, memelilerde sinir sisteminde ve sinir sistemi dışındaki bölgelerde de (bağırsak, pankreas ve adrenaller) bulunur (Ekblad, 2006; Dun vd., 2006; Kasacka vd., 2012; Murphy vd., 2000; Cowles vd., 2001; Wierup vd., 2004; Peter, 2001).

2.5.1. CART peptidinin beyindeki lokalizasyonu

CART peptitleri beyinde geniş bir şekilde dağılmıştır ve birçok nörotransmitter ile ko-lokalizedir. CART özellikle duyu sistemlerinde, önemli nöroendokrin merkezlerde ve epifiz bezinde saptanmıştır (Mukherjee vd., 2012).

2.5.1.1.Ön beyin

Serebral kortekste; CART mRNA ekspresyonu ve CART immunoreaktif (CART-IR) lifler, yoğunluk olarak korteks boyunca önemli ölçüde değişir (Koşlu vd., 1998). Genel olarak, serebral kortekste düşük ile orta yoğunlukta CART-IR lifler bulunur. İnfralimbik alan, anterior singulat alan, prelimbik alan, orbital alan gibi rostrokaudal uzantı boyunca korteksin medial kısımları, retrosplenial alan, sekonder motor alanlar ve primer motor alanın laterali, korteksin diğer alanlarına göre daha yüksek CART-IR içerir. Entorhinal korteks CART-IR hücrelere sahiptir. CART-IR, kortikal katmanlar arasında değişiklik göstermektedir. 1. ve 2. kortikal katmanlar, diğer katmanlardan daha fazla yoğunluğa sahip iken, 5. Ve 6. katmanlar biraz daha az yoğunlukta CART-IR lifler içerir (Koşlu vd., 1998). İnsanlarda, en yüksek kortikal CART mRNA seviyeleri piriform korteks, posterior singulat korteks, dorsolateral prefrontal korteks, medial, lateral ve orbital prefrontal, medial temporal kortekste bulunur (Jaworski & Jones, 2006). Sıçanlarda kortikal CART mRNA ekspresyonu yoğunlukla primer somatosensoriyel korteks'teki piriform ve duysal alanlarla sınırlıdır (Couceyro vd., 1997; Douglass vd., 1995). Sıçanlarda piriform korteks zayıf CART-IR nöronlar bulunurken, insan piriform korteksi yoğun CART mRNA eksprese eder (Hurd & Fagergren, 2000; Koşlu vd., 1998). CART, maymunların somatosensoriyel korteksinde eksprese edilir (Fagergren & Hurd, 2007). Telensefalonda, ventral telensefalik alanın nöronlarında, endopedunkuler nukleusta, dorsal telensefalik alanda CART immunoreaktivitesi tespit edilmiştir (Barsagade vd., 2010).

Bazal ganglionlar, CART-IR akson ve nöronlar içermektedir. Özellikle NAK'de CART mRNA yüksek seviyelerdedir (Couceyro vd., 1997). CART'ın NAK'nin post-translasyonel işlenmesi ile CART (42-89) ve (49-89) bulunmuştur (Ekblad, 2006). NAK'nin rostral kutbu çok yoğun, homojen bir immunoreaktiviteye sahiptir. NAK'nin kaudal dörtte üçünde, CART peptidi orta ile yüksek seviyelerdedir ve NAK'nin kabuğunda CART yoğunluğu, merkezine göre fazladır. Genel olarak, kaudat-putamen düşük CART peptidi içerir. Ventral pallidum (VP), rostrokaudal uzantısı boyunca oldukça yoğun CART peptidi içerir. VP'ye bitişik globus pallidusun bazal kısmı orta, medial ve lateral kısımlar ise düşük yoğunluklu derecede CART-IR liflere sahiptir. Klastrum (CLA), orta yoğunlukta lifler içerir (Koşlu vd., 1998). Maymunlarda, NAK kabuğunun medial bölümü dopamin ile bağlantıda olan CART-IR nöronlar içerir (Smith vd., 1999). Ayrıca CART immunoreaktivitesi, maymun NAK'sinde GABA içeren ve birbirleriyle simetrik sinapslar nöronlar ile ko-lokalizedir (Smith vd., 1997).

Maymunlarda NAK'de dopaminerjik sinir terminalleri ile CART içeren striatal dikenli hücreler arasındaki doğrudan sinapslar da rapor edilmiştir (Smith vd., 1999). Ek olarak NAK'de CART nöronları, substans P, tirozin hidroksilaz (dopamin belirteci) ve dinorfin ile birlikte (Hubert & Kuhar, 2005). Substantia nigra'daki (SN) nöronlar, CART girdilerinin çoğunu NAK'den alırken NTS ve CART girdilerini nodoz gangliyonundan alır (Dallvechia-Adams vd., 2001; Lee vd., 2020; Zheng vd., 2002). Substantia nigra'nın kompakt kısmı (SNc), ventromedial kısımda yoğun olmak üzere CART peptidi içeren pleksusa sahiptir. Substantia nigra'nın retiküler kısmı (SNr), düşük yoğunluklu lifler içerir (Koylu vd., 1998). Yine maymunda, CLA'da, VP'de ve medial SNc'de yoğun CART-IR variköz alanlar bulunur (Smith vd., 1999). İnsanlarda, striatum'daki CART ekspresyonu SNc tarafından innerve edilen kaudat nukleus ve putamen haricinde, ventral tegmental alan (VTA) tarafından inerve edilen NAK 'deki nöron popülasyonu ile sınırlıdır (Fagergren & Hurd, 2007).

Amigdalanın medial nukleusu (MeA) CART mRNA eksprese eder (Couceyro vd., 1997). Bununla birlikte amigdalanın santral (CeA), MeA ve posterior (PA) nukleusları, orta ve yüksek seviyelerde CART-IR liflere sahiptir. CeA ve PA'da bazı hücre gövdeleri de bulunur. Amigdalanın lateral, bazolateral (BLA) ve bazomedial (BMA) nukleusları, düşük yoğunlukta CART-IR lifler içerir. Ayrıca, BLA'nın kaudal kısmı da orta düzeyde liflere ve hücreye sahiptir (Koylu vd., 1998). Öte yandan, insanda CART mRNA, CeA, kortikal ve MeA dâhil olmak üzere genişletilmiş amigdalanın çeşitli bölgelerinde eksprese edilir (Hurd & Fagergren, 2000). Maymunlarda santral, medial, interkalasyonlu ve posterior amigdaloid nukleuslarda CART-IR varikoziteler bulunur (Smith vd., 1999).

Septal alanlara baktığımızda, medial septal nukleus, düşük lif yoğunluğuna sahiptir. Lateral septal nukleusun dorsal kısmı, medial kısmı ve ventral kısmı orta ile yüksek CART-IR lifler içerir. Lateral septumda çok sayıda CART-IR nöron bulunur. CART-IR lifler, ventral septal nukleusta ve intermedial septal nukleusun yüzeyinde diğer lateral septal alanlara göre daha yüksektir. Ayrıca lateral septal nukleus'un medial ve ventral kısımlarında da az sayıda hücre bulunur. Septumun posterior kısmında, medial ve lateral septal nukleuslar arasında orta yoğunlukta lifler vardır. Septohipokampal nukleus, düşük yoğunluklu CART-IR lifler içerir. Septofimbrial nukleusta da birkaç CART-IR lifler bulunur (Koylu vd., 1998). Maymun lateral septumunda çok sayıda CART-IR nöron mevcuttur (Smith vd., 1999).

Hipokampusta insan da dahil olmak üzere çeşitli memeli türlerinde CART-IR nöron ve

aksonlar gözlenmiştir (Szalak vd., 2020). Genel olarak sıçan, kobay ve gine domuzu hipokampusun dentat girus (DG), piramidal katman, kornu ammonis (CA) 1-3, subikulum ve granül hücre katmanı CART-IR lifler ve hücreler içerir (Kolenkiewicz vd., 2009; Koylu vd., 1998). Çiçilyalarda, CART'ı eksprese eden nöronlar farklı yoğunluklarda, CA alanlarının çoğunda ve DG'nin tüm katmanlarında bulunur (Szalak vd., 2020). CART-IR nöronları ağırlıklı olarak moleküler tabakada gözlenirken, granüler tabaka ve hilusta da CART-IR nöronları bulunur. Morfolojik olarak bakıldığında DG'nin granüler tabakasında bulunan CART-IR nöronlarının büyük çoğunluğu yuvarlak ve oval iken, hilus ve moleküler tabakada bulunan CART-IR nöronları çoğunlukla retiküler, triangular veya piramit şeklindedir. Granüler tabakadaki CART-IR nöronları sıklıkla CART-IR aksonlar ile çevriliyken, hilus bölgesi çok sayıda CART-IR yosunsu lifler içerir (Szalak vd., 2020). CA1'de en fazla CA3'te en az olacak şekilde CA'nın tüm alanlarında bulunan CART-IR nöronlarında, nöropeptidin ekspresyonu, nöronal hücre gövdesinde (sitoplazma ve nukleus) ve ayrıca akson benzeri uzantılarda olur (Szalak vd., 2020). Gine domuzu ve evcil domuz DG'si çok sayıda yosunsu CART-IR aksonlarını içerir (Kolenkiewicz vd., 2009). Gine domuzunun yalnızca CA3 alanında CART-IR nöronları bulunurken, evcil domuzda hem CA1 hem de CA3 alanlarında bu nöronlar bulunur (Kolenkiewicz vd., 2009). Granüler tabakada CART-IR nöronları kobay ve gine domuzunda da gözlenmiştir (Kolenkiewicz vd., 2009). Ayrıca insan hipokampusunda, CART mRNA unkal girus içinde yoğun bir şekilde eksprese edilirken DG'de CART-IR nöronlar moleküler katmanda ve hilus'ta orta ile yüksek seviyelerde bulunur (Hurd & Fagergren, 2000; Seress vd., 2004). Yine insanlarda CA'nın tüm alanları CART eksprese eden nöronlara sahiptir. CART mRNA dışında da CA1-CA3 alanlarının tüm katmanlarında zayıf CART-IR aksonal ağlar bulunur (Seress vd., 2004).

2.5.1.2. Ara beyin

Talamusun paraventriküler nukleusu (PVT), yoğun CART-IR liflerine sahiptir. Paratenial nukleus ise düşük yoğunluklu CART-IR lifler içerir. Talamusun anteroventral nukleusunda, orta derecede CART-IR lifler bulunmaktadır. Talamusun retiküler nukleusunda düşük ile orta yoğunlukta lifler ve hücreler mevcuttur. Anteromedial, interanteromedial ve romboid nukleuslar, düşük yoğunluklu CART-IR liflere sahiptir. CART-IR hücreleri ve lifleri lateral habenulada (LH) orta ile yüksek seviyelerde gözlenmiştir. Talamustaki diğer nukleuslar, daha yoğun bir pleksusun

olduğu santral medial nukleus dışında düşük seviyelerde immunoreaktiviteye sahiptir. Zona inserta (ZI) ve nukleus reuniens CART-IR hücrelerini ve liflerini içerir (Koylu vd., 1998). İnsan beyinde mediodorsal talamusta yoğun bir CART mRNA vardır. Mediodorsal talamusa ek olarak anterior talamusta da eksprese edilir (Fagergren & Hurd, 2007).

ZI'da, PVT'nin kaudal ucundan başlayarak çok sayıda CART-IR hücreleri bulunur, ancak peptidin bu bölgedeki rolü henüz netleşmemiştir. Bu bölgedeki CART hücreleri melanin konsantrasyon hormonu (MCH) ile ko-lokalizedir (Elias vd., 2001; Vrang vd., 1999). Ayrıca nörokinin-3 reseptörlerini eksprese ederler ve PVT'ye, lokus seruleus (LC) ve dorsal rafe'ye projeksiyonları vardır (Yoon & Lee, 2013). PVT'ye projekte olan CART ve MCH'nin ko-lokalize olduğu çoğu nöronun aynı zamanda CTB (cholera toxin B subunit) immunoreaktivitesi içerdiği bildirilmiştir (Fekete vd., 2004). ZI hücre grubu, hipotalamus'ta en fazla CART ekspresyonu olan lateral hipotalamik alana (LHA) lateral ve ventral olarak yayılmaktadır (Vrang vd., 1999). CART/MCH birlikteliği olan nöronların bulunduğu diğer bir alan dorsal nukleus rafe'dir ve ZI'nın rostral kısmı ile LH'nin pedünküler kısmında bulunur (Yoon & Lee, 2013). CART mRNA, hipotalamus'ta en bol bulunan mRNA'lardan biridir ve sıçan hipotalamus'unda CART'ın post-translasyon işlenmesi ile CART (42-89) ve (49-89) ortaya çıkar (Ekblad, 2006; Koylu vd., 1997). CART-IR nöronlar, çeşitli hipotalamik nukleuslarda bulunurken hipotalamus'un infundibular nukleus'unda yoğun CART-IR variköz alanlar bulunur (Smith vd., 1999). CART immunoreaktivitesi, beyin sapı ve omuriliğin preganglionik otonomik hücrelerine yansıyan hipotalamus'un paraventrikular nukleus (PVN) nöronlarında çok yoğun bir şekildedir (Subhedar vd., 2014). PVN'nin periventriküler kısmı, ventrikül boyunca yoğun CART-IR liflerine sahiptir (Koylu vd., 1997). Ayrıca bu nukleus CART eksprese eder (Douglass vd., 1995). PVN yoğun bir CART innervasyonuna sahip bölge içerir. CART içeren nöronal sistem, PVN'nin parvosellüler kısmında nöronlarla sinaps yaparak uyarı gönderir (Fekete vd., 2000). PVN'deki parvosellüler nöronları inerve eden CART içeren akson terminallerinden ilki melanosit uyarıcı hormon (MSH) ile lokalize variköz yapıdadır (Fekete vd., 2000). Bu aksonlar hem CART hem de MSH'yi sentezleyen arkuat nukleus (Ark) ve retrokiazmatik alan nöronlarından kaynaklanır (Fekete vd., 2000). Bu innervasyonu sağlayan diğer akson terminalleri ise MSH içermeyen küçük variköz yapıdadır ancak bu liflerin kaynağı bilinmemektedir. CART ve MCH'yi birlikte içeren nöronlar, lateral hipotalamus'ta ve perifornik alanda PVN'ye projekte olur, CTB ve CART'ı birlikte

içeren tüm nöronlar da MCH'yi eksprese eder (Fekete vd., 2000). Beyinde strese duyarlı iki önemli ajan olan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve norepinefrin, CART açısından da zengin olan PVN'de bulunur (Fekete vd., 2004). PVN'deki magnoselüler nöronlar da düşük yoğunlukta CART mRNA içerir (Vrang vd., 1999). Koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada, Ark'ın ventrolateral kısmında yüksek yoğunluklu CART bulunur (Sliwowska vd., 2004). Ark CART nöronları, VP dendritleri ile simetrik sinapslar oluşturdıkları stria terminalisin yatak çekirdeği (BNST) ve VP dahil olmak üzere çeşitli beyin bölgelerine projekte olurken, LH/CART nöronları, VTA'ya ve NAK'ye yansır (Hubert vd., 2010; Lee & Lee, 2016; Philpot vd., 2005; Shin vd., 2008). Retrokiazmatik alan, Ark ve perifornik alan CART-IR ve CTB-IR nöronlarını birlikte içerir (Fekete vd., 2004). Ayrıca Ark ve retrokiazmatik nukleustaki CART'ın %90'ından fazlası, proopiomelanokortin (POMC) ile eksprese önemli bir popülasyonudur (Vrang vd., 1999). Supraoptik kommissürler ve retrokiazmatik alan dâhil olmak üzere optik yolun üzerindeki alan orta yoğunlukta CART-IR liflerini içerir. Ayrıca yine aynı alanlarda düşük yoğunluklu hücreler bulunur (Koylu vd., 1997). Osmensoriyel devrenin göze çarpan bir bileşeni olan supraoptik nukleus, oldukça yoğun CART peptidine sahiptir (Dall Vechia vd., 2000; Koylu vd., 1997). CART mRNA'yı eksprese eden en rostral yerleşimli hücre grubu periventriküler nukleusta yer almaktadır ve suprakiazmatik nukleus (SCN) rostral seviyesinden ventromedial hipotalamik nukleusun rostral ucu seviyesine kadar uzanırlar (Vrang vd., 1999). Kurbağanın SCN'si de CART-IR nöronlarını içerir (Calle vd., 2006; Roubos vd., 2008). Kapuçin maymununun SCN'sinde bazı CART liflerinin terminalleri bulunur (Cavalcante vd., 2011). Lateral hipotalamik hücre grubu, perifornik alanda yoğunlaşmıştır (Vrang vd., 1999). Ayrıca LH'nin perifornik kısmında CART/MCH içeren hücreler gözlenmiştir (Yoon & Lee, 2013). LH'de, CART nöronlarının çoğu MCH'ye ek olarak daha az ölçüde oreksin eksprese eder (Broberger vd., 1999; Harthoorn vd., 2005; Vrang vd., 1999). MCH ve GABA'yı birlikte eksprese eden bu LH CART nöronları ve yalnızca MCH'yi birlikte eksprese edenler, VTA'ya projeksiyonlar gönderir (Dallvechia-Adams vd., 2002; Elias vd., 2001). Preoptik nukleus düşük yoğunluklu CART-IR hücrelere sahiptir. Anterior hipotalamik alanda düşük ve preoptik periventriküler nukleusta yüksek yoğunluklu CART-IR hücreleri ve lifleri bulunur (Koylu vd., 1997). Memelilerde olduğu gibi, CART elementleri teleostların ve amfibilerin preoptik alanı ile hipotalamo-hipofiz sisteminde tespit edilmiştir (Barsagade vd., 2010; Gaupale vd., 2013; Lázár vd., 2004; Roubos vd., 2008; Singru vd., 2007). Hipofize baktığımızda sıçanlarda arka lob CART (49–89) ve

ön lob CART (42–89) içerir (Ekblad, 2006). Hipofizde bulunan CART mRNA ve peptidi, folikül uyarıcı hormon ve luteinleştirici hormon salgılayan hücrelerde lokalizedir (Koylu vd., 1997; Kuriyama vd., 2004; Thim vd., 1999). Genel olarak, CART peptidi sıçan, hamster ve maymunun median eminensinin dış tabakasında bol miktarda görülür (Dall Vechia vd., 2000; Khorooshi & Klingenspor, 2005; Koylu vd., 1997). En kaudalde CART mRNA hipotalamusun ventral premammiller nukleusu gibi cinsel işlevle ilişkili nöronal gruplarında eksprese edilir. Burada yoğun lif dağılımı da mevcuttur (Couceyro vd., 1997). Medial mammiller nukleusta yüksek yoğunluklu, lateral mammiller nukleus ile supramammiller nukleusta ise orta yoğunlukta CART-IR hücreleri vardır. Tuberomammiller nukleusun ventral kısmında orta yoğunlukta CART-IR lifler vardır. Medial mammiller nukleus, lateral mammiller nukleus ve supramammiller nukleus düşük yoğunlukta CART-IR lifleri içerir (Koylu vd., 1997).

2.5.1.3. Orta beyin

Genel olarak, orta beyindeki nukleusların çoğu, çok düşük yoğunluklu CART-IR lifler içerir. Bununla birlikte, VTA düşük ile orta yoğunlukta CART-IR lifleri barındırır. İnterpedümküler nukleus'un rostral kısımları orta yoğunlukta CART-IR liflere sahiptir. Ayrıca interpedümküler nukleus'un rostral inferior nukleusu, diğer inferior nukleuslarda bulunandan daha yoğun CART-IR liflere sahiptir. Genel olarak, periakvaduktal gri cevher yoğun CART-IR içerir. PAG'ın en rostral kısımlarında, birkaç CART-IR hücre ile orta yoğunlukta lifler; dorsolateral kısımlarında, orta ile yüksek yoğunlukta CART-IR lifler ve birkaç hücre bulunur. PAG'ın kaudal kısımlarında, orta ile yüksek yoğunlukta CART-IR lifler bulunur. Mezensefalik retiküler nukleusun ventral sınırı ve retrorubral alan boyunca CART-IR lifler bulunur. Rostral lineer nukleus ve santral lineer nukleus, düşük-orta yoğunlukta CART-IR liflere sahiptir. Superior santral nukleus, anterior tegmental nukleus ve ventral tegmental nukleus, orta yoğunlukta CART-IR liflerini içerir. Superior santral nukleusun laterali, medialinden daha fazla yoğunluğa sahiptir (Koylu vd., 1998). Edinger-Westphal nukleusu (EW), yüksek düzeyde CART peptitlerine sahiptir ancak CART peptitlerinin bu alanlardaki rolü henüz tam olarak bilinmemektedir (Ahmadian-Moghadam vd., 2018). Balık ve kurbağanın tegmentumunda, EW'deki nöronal elementler, medial longitudinal fasikülün nukleusları ve torus semisirkularis, memelilerde de bildirildiği gibi CART peptidi içerir (Koylu vd., 1998; Lázár vd., 2004; Mukherjee vd., 2012; Singru vd.,

2007). Maymunda da VTA'da CART-IR varikoziteler bulunur (Smith vd., 1999).

2.5.1.4. Arka beyin

Beyin sapının adrenerjik hücre gruplarında ve NTS'nin medial alt çekirdeğinde çok sayıda CART-IR ve CTB-IR nöronları birlikte bulunur. Adrenerjik hücre gruplarında CART nöronlarının çoğunluğu feniletanolamin N-metiltransferaz (PNMT) içerirken, C1 alanında CART ve PNMT'nin birlikteliği sadece rostral kısmında bulunur. CART ve PNMT'yi birlikte içeren C1-3 bölgelerindeki nöronların çoğunluğu ayrıca CTB'yi de içerir (Fekete vd., 2004). LC'de CART içermektedir ve CART immunoreaktivitesi, LC'deki noradrenerjik nöronlarda mevcuttur (Koylu vd., 1998). Buradaki nöronlarda bu peptidin katekolamin ile ko-lokalize olduğu düşünülür (Couceyro vd., 1997). Ek olarak LC'nin medial dendritik bölgesinde CART-IR lifler bulunur (Yoon & Lee, 2013). Beyinde strese duyarlı iki önemli ajan olan CRH ve norepinefrin, CART açısından da zengin olan LC'de bulunur (Subhedar vd., 2014). A7 noradrenalin hücrelerinin CART içerdiği görülmüştür. A6 ve A5 bölgelerinde de hücreler CART içerir (Koylu vd., 1998). PVN nöronları oldukça fazla CART girdisi alır ve bunların kaynaklarından bazıları LC, parabrakiyal nukleus gibi çeşitli arka beyin bölgelerinden meydana gelir (Fekete vd., 2004). Parabrakiyal nukleusun dorsolateral kısımları yoğun, diğer kısımları ise düşük yoğunlukta CART-IR lifler içerir. Nukleus incertus (NI) orta ile yüksek yoğunlukta, pons periakvaduktal gri cevher düşük yoğunlukta CART-IR hücrelere sahiptir. İnterfasiküler nukleus, orta yoğunlukta CART-IR liflerine sahiptir (Koylu vd., 1998).

Serebelluma baktığımızda, genel olarak sadece bazı bölgelerin CART içerdiğini ancak paraflokkulus ve nodulusta yoğun CART-IR lifler bulunduğu bildirilmiştir. Purkinje hücreleri de kısmi olarak CART peptidi içerirken Purkinje hücrelerinde veya herhangi bir serebellar hücrede CART mRNA ekspresyonu yoktur (Koylu vd., 1998). Ek olarak, vestibüler serebellumdaki tırmanıcı liflerde (climbing fiber) CART peptitleri gözlemlenmiştir (Koylu vd., 1998; Press & Wall, 2008).

Arka beyinde, CART nöronlarının çoğu katekolaminerjik A1, C1 ve A5 nöronları ile bulunur. CART-IR terminaller ile sinaps yapan sempatik preganglionik nöronların neredeyse tamamında CART oluşumu düşünüldüğünde CART'ın rostroventrolateral medulla bölgesinde bulunan parasempatik nöronları için ortak bir belirteç olabileceği ön görülmektedir (Burman vd., 2004; Dun vd., 2002). Dorsal rafe nukleus, orta yoğunlukta CART-IR liflerine sahiptir. NTS'de birkaç hücre ile liflerde ve inferior olivar

kompleks gibi otonomik işlevle ilgili alanlarda da CART bulunur (Couceyro vd., 1997; Koşlu vd., 1998). Inferior olivar kompleks, rostral kısımlarda orta ile yüksek yoğunlukta CART-IR lifler içerir ve CART peptidi, inferior olivar kompleksin medial aksesuar olivar nukleusunda kaudal olarak daha yoğunudur; NTS'nin laterali, kommissural ve medial kısımlarından daha az yoğunluğa sahiptir, ancak postrema alanındaki peptit içeriği NTS'deki gibidir; nukleus ambiguus orta yoğunlukta CART içerirken, nukleus rafe magnus düşük CART yoğunluğuna sahiptir ve nukleus rafe pallidus yüksek yoğunlukta CART-IR lifler içerir, nukleus rafe obskurus ise orta derecede CART peptidine sahiptir (Koşlu vd., 1998). Ayrıca kaudal rafe nöronları CART eksprese eder (Dun vd., 2006). Ek olarak, trigeminalin spinal nukleusunun lateral sınırında orta ile yüksek yoğunlukta lifler bulunur (Koşlu vd., 1998). PVN nöronlarına gelen CART girdilerinin kaynakları içinde NTS ve ventral lateral medulla gibi bölgeler vardır (Fekete vd., 2004). Ventral lateral medulla, katekolamin içeren nöronlarda CART ko-lokalizasyonu bulunur (Couceyro vd., 1997).

2.5.2. Omurilik

Omurilik, periferik otonomik ganglionlar ve beyin gibi çeşitli anatomik bölgelerdeki CART immunoreaktivitesi, CART'ın çoklu fizyolojik süreçlere katkısının temelini oluşturur (Ahmadian-Moghadam vd., 2018). Omuriliğin servikal ve torakal kısımlarında CART mRNA görülmüştür (Couceyro vd., 1997). Genel olarak, dorsolateral fasikül, lamina I-II ve lateral spinal nukleus yoğun CART-IR lif ve variköz yapılar içerir (Koşlu vd., 1998). Arka boynuzun yüzeyel laminalarında CART-IR lifler izlenmiştir. Lamina I ve II'deki CART-IR nöronlarda, CGRP ve substans P de gösterilmiştir (Kozsurek vd., 2007). Lamina X az miktarda CART-IR hücreler barındırır (Koşlu vd., 1998). Torakolumbal segmentlerin IML nöronlarında yoğun seviyede CART-IR hücre popülasyonu bulunur ve burada CART peptit fragmanı (106-129)'u yer almaktadır (Koşlu vd., 1998). CART-IR somalar, yine torakolumbal segmentlerin IML'sinde yer alır. Ayrıca bazı somalarda ChAT ve CART ko-lokalizedir (Dun vd., 2000c). Daha derinlerdeki lamina ve ön boynuzlar çok daha az CART-IR liflere sahiptir. Omurilikte torakolumbal segmentlerin lateral boynuzunda CART-IR hücre gövdeleri bulunur (Dun vd., 2000c). Sempatik sinir sistemine bakılacak olursa CART'ın sıçan IML sempatik preganglionik nöronlarında lokalize olduğu bildirilmiştir. CART, superior servikal ganglion, stellat, paravertebral ve prevertebral ganglionlar

dâhil olmak üzere çeşitli sempatik ganglionlardaki variköz aksonlarda ve sepet benzeri terminallerde lokalizedir. Sempatik ganglionlardan bağımsız olarak, bazı postgangliyonik nöronlar düşük seviyelerde CART içerir (Dun vd., 2000a; Koşlu vd., 1998) CART, sempatik pregangliyonik nöronların tersine parasempatik pregangliyonik nöronlarda eksprese edilmez, ancak parasempatik pregangliyonik nukleuslarda ve lamina X'da CART-IR lifler mevcuttur (Dun vd., 2000c, 2006). Lakrimal beze projekte olan sfenopalatin ganglion'daki nöronlarda CART eksprese edilir (Ivanusic vd., 2012). *R. esculenta* omuriliğindeki pregangliyonik nöronlarda fonksiyonel olarak memelilerin omuriliğindeki benzer nöronlarda da olduğu gibi CART peptidi bulunur (Fenwick vd., 2006; Gonsalvez vd., 2010; Lázár vd., 2004). Sıçanlarda vagotomi sonrasında, sıçanların vagus sinirinde ve visseroduyusal nodoz ganglionu'nda bulunan bazı CART-IR liflerinin, CART mRNA ekspresyonunda belirgin bir azalma gösterdiği tespit edilmiştir (Broberger vd., 1999). Sıçan pelvik ganglionları ve miyenterik ganglionlar gibi diğer periferik otonomik ganglionlardaki nöronlar CART eksprese eder (Couceyro vd., 1998; Dun vd., 2000a). Dorsal kök ganglionları, CART-IR nöronlarını içerirken, trigeminal ganglion'da düşük yoğunlukta CART-IR nöronlar bulunur ve bu nöronlar çoğunlukla CGRP içerdiğinden dolayı trigeminal ağrı iletiminde rol oynadığı düşünülür (Broberger vd., 1999; Ivanusic vd., 2012).

2.6. CART PEPTİDİNİN SİNİR SİSTEMİNDEKİ İŞLEVLERİ

CART'ın biyolojik etkinliği Ca^{+2} 'a bağılı mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir (Murphy vd., 2000). Beyinde yaygın dağılıma sahip CART pek çok fonksiyonda rol oynar (Douglass vd., 1995; Gautvik vd., 1996; Koşlu vd., 1998). Anti-CART uygulamaları, CART peptidini hedef alarak yapılan çalışmalardır ve bu peptidin düzenlediği biyolojik süreçleri, davranışları ve metabolik mekanizmaları etkileyebilir. CART peptitleri beynin nöronlarında örneğin NAK'de GABA ve substans P dahil olmak üzere birçok nörotransmitterle birlikte bulunur (Smith vd., 1997, 1999; Vrang, 2006). Ek olarak, bu peptitler, ön ve arka hipofiz ve adrenal medulla gibi hormonal kapasiteleri ile karakterize edilen çeşitli dokularda da tanımlanmıştır (Koşlu vd., 1997; Larsen vd., 2003).

2.6.1. Gıda Alımı

CART peptitlerinin keşfinden kısa bir süre sonra, gıda alımına dahil oldukları öne sürülmüştür (Douglass vd., 1995; Thim vd., 1999). CART'ın bu etkisi Ark, lateral hipotalamus, PVN ve NAK gibi gıda alımının düzenlenmesinde rol oynayan bölgelere dayanmaktadır (Koylu vd., 1997, 1998). CART (55-102)'nin üçüncü (3V), dördüncü (4V) veya lateral ventriküllere (LV) uygulanması, farelerde ve sıçanlarda gıda alımını büyük ölçüde azaltır. Özellikle CART (55-102), dorsomedial, ventromedial, lateral, PVN ve Ark dahil olmak üzere gıda alımının kontrolünde önemli olan hipotalamik bölgelerde eksprese edilir (Koylu vd., 1997; Kristensen vd., 1998). Benzer şekilde, intraserebroventriküler (i.c.v.) CART (61–102) uygulaması, farelerin NTS ve dorsomedial hipotalamik nükleus'ta c-jun transkripsiyon faktörünü artırır (Nagelová vd., 2014). 4V' de CART enjeksiyonu (55–102) postrema alanı ve NTS'de güçlü bir şekilde c-fos'u indüklerken daha proksimal hipotalamik yapılarda c-fos'u arttırmada başarısız olur (Smedh vd., 2015). Birlikte ele alındığında, arka beyin bölgeleri CART peptidine yanıt olarak anorektik etkiye aracılık eder. I.c.v. peptit infüzyonunun, pençe yalama davranışını ve sakkaroz alımını, arka beyin aracılığıyla kontrol ettiği ortaya konmuştur (Aja, Sahandy, vd., 2001; Aja, Schwartz, vd., 2001). 4V infüzyonları, aynı zamanda beslenme davranışını azaltmaktadır ve şartlı tat alma isteksizliğine neden olur (Aja vd., 2002; Zheng vd., 2001). Bir obezite modeli olan Zucker (fa/fa) sıçanları ile yapılan bir çalışmada, insan CART (42-89)' inin kronik i.c.v infüzyonu gıda alımını azalttığı gösterilmiştir (Larsen vd., 2000). Son zamanlarda yapılan bir çalışma, diyetle bağlı obez farelerde NTS'de endojen CART ekspresyonunun azaldığını ve seviyelerin normal bir diyetle geçtikten sonra bile düşük kaldığını göstermiştir (Lee vd., 2020). Genel olarak bakıldığında obezitenin tedavisi için CART peptidinin indüklenmesi potansiyel bir terapötik role sahiptir (Kong vd., 2003). Hipotalamik eksplantların CART (55-102) ile inkübasyonu, α -MSH seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmaksızın artan NPY ve Agouti ile ilgili peptid (AgRP) salınımı ile sonuçlanmıştır (Hou vd., 2010; S. Stanley vd., 2001). Kemirgenlerde CART peptidi, büyük ölçüde gıda alımının inhibisyonu ile ilişkili α -MSH üreten POMC nöronlarında lokalize olduğundan, bu nöronlardan CART peptidi, NPY ve AgRP salınımını destekleyen pozitif geri bildirim görevi görmektedir. CART, serotonin-4 reseptörü aktivasyonunun gıda alımı üzerindeki etkilerine aracılık edebilir (Jean vd., 2007). Çalışmalardan elde edilen bir diğer sonuç ise, sıçan Ark'ında CART mRNA seviyeleri, leptin uygulanmasıyla artmaktadır ve Ark dahil diğer hipotalamik bölgelerde CART-IR

hücrelerde leptin reseptörleri bulunur (Elias vd., 2001; Wang vd., 1999). Leptin, omuriliğin torakal segmentlerinde sempatik preganglionik nöronları innerve eden POMC/CART nöronlarını aktive eder (Elias vd., 1998). CART seviyeleri, yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda artmaktadır ve leptin seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterir (Wortley vd., 2004). PVN'de, eksojen CART peptidinin beslenmedeki rolü değişkendir. 24 saat aç bırakılan sıçanlarda intra-PVN CART (55-102) enjeksiyonlarından 2-4 saat sonra gıda alımında bir artış gözlenmiştir (Abbott vd., 2001). Başka bir çalışmada, intra-PVN CART (55-102) enjeksiyonu, 18 saat aç bırakılan sıçanlarda gıda alımını önemli ölçüde etkilemediği, ancak NPY'nin neden olduğu besin alımını önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Wang vd., 2000). CART mRNA ve 3,4-metilenedioksi-N-metilamfetamin (MDMA) ilişkisini araştıran bir çalışma da ise MDMA'nın anorektik etkiyi azalttığı gösterilmiştir. NAK'deki CART peptitlerinin, MDMA'nın iştah bastırıcı etkisine aracılık ettiği düşünülür (Jean vd., 2007). CART, CCK reseptörleri ile vagal afferent nöronlarda eksprese edilir (Broberger vd., 1999). Gıda alımı, CCK reseptörlerini eksprese eden vagal nöronları uyaran bağırsakta CCK salınımını indükler. Bu, CART'ın CCK stimülasyonundan sonra merkezi vagal afferentlerden salınan bir aracı olarak hareket ederek gıda alımını sonlandırabileceğini düşündürmektedir. CART ve mezolimbik sistemdeki nöronların bir parçası olan endokannabinoid sistem arasında etkileşime dair bulgular vardır. Endokannabinoid anandamid, kannabinoid tip 1 reseptörlerini (Cb1) reseptörlerini aktive ederek iştahı artırırken Cb1 reseptörü antagonistleri gıda alımını engeller. Farelerde Cb1 reseptör agonisti uygulanması, NAK'te CART peptidi seviyelerini arttırmaktadır. Bu durum CART'ın, anandamidin oreksijenik etkileri olduğunu düşündürmektedir (Osei-Hyiaman vd., 2005).

2.6.2. Nöroendokrin Fonksiyonlar

CART peptitleri nörohormon işlevi de görür. Periventriküler nukleus ve supraoptik nukleus gibi nöroendokrin merkezlerde bol miktarda bulunur (Larsen vd., 2003). Ayrıca CART peptitleri glukokortikoidler tarafından düzenlemeye tâbidir ve yapılan çalışmalar, glukokortikoidlerin hipotalamusta (Balkan vd., 2001), hipofizde (Stanley vd., 2004) ve kanda (Vicentic vd., 2004) CART ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir. Ayrıca CART'ın hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı, görünüşe göre kortikotropin salgılatıcı faktöre (CRF) bağlı bir yolla etkinleştirebileceği de bildirilmiştir

(Smith vd., 2004). CART peptitleri, PVN'ye projekte olan ve TRH salınımını düzenleyen Ark nöronlarında eksprese edilir (Fekete vd., 2000; Fekete & Lechan, 2006; Wittmann vd., 2004). PVN'deki TRH içeren nöronlar, kahverengi adipoz doku ve kasta ısı üretimini arttırarak enerji homeostazı üzerinde etkisi olan hipofizden tiroit uyarıcı hormonun (TSH) salınımını düzenler. Böylece, TRH salınımını düzenleyerek, CART peptitleri hipofiz-tiroit eksenini dolayısıyla enerji harcanmasını etkileyebilir. Ayrıca hipertiroidizmin PVN'de CART ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (Lopez vd., 2002). Prolaktin hormonu, CART peptidinin uygulanmasıyla baskılanırken (Kuriyama vd., 2004), adenohipofiz hücre kültürlerinde, CART peptidinin prolaktin salınımı üzerinde doğrudan etkisinin olmadığı ancak TRH'nin neden olduğu prolaktin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (Raptis vd., 2004). Ayrıca, CART peptidinin i.c.v. enjeksiyonu, kandaki prolaktin ve büyüme hormonu seviyelerini arttırır (Baranowska vd., 2004).

2.6.3. Termogenez

CART peptitleri, CART (55-102) ile yapılan bir çalışmada, yedi gün boyunca günde iki kez Ark'a enjekte edilmiştir ve $\beta 3$ adrenerjik reseptör agonistine termojenik yanıtta %85 artış gözlenmiştir (Kong vd., 2003; Wang vd., 2000). Arka beyine (*rhombencephalon*) CART peptitlerinin i.c.v. uygulamasının hipotermi ürettiğini bildiren aksi yönde bulgular olmasına rağmen, soğuk ile aktive olan TRH-TSH-tiroit eksenini beyin sapından gelen CART ve katekolamin girdilerinin modüle ettiği gösterilmiştir (Fekete vd., 2004). 4V veya NTS parankimine CART peptidinin enjeksiyonu ise uzun süreli hipotermik tepkiye neden olur (Skibicka vd., 2009). Bu nedenle, hipotalamik CART peptidi enjeksiyonu, NTS/arka beyin enjeksiyonuna zıt termik etkilerle sonuçlanır (Kong vd., 2003; Skibicka vd., 2009; C. Wang vd., 2000).

2.6.4. Kardiyovasküler Regülasyon

CART peptitleri sempatik sinir sistemindeki başlıca nöromodülatörlerden biridir. CART peptit immunoreaktivitesi IML, rostral ventrolateral medulla bölümleri ve intrakardiyak ganglionlar dahil olmak üzere sıçanlarda kardiyovasküler kontrol ile ilişkili alanlarda gözlenmiştir (Dun vd., 2002; Koşlu vd., 1998). Bulgular, CART peptitlerinin kalp hızı ve kan basıncı üzerindeki etkisinin glutamat tarafından modüle edildiğini göstermiştir

(Scruggs vd., 2005). Ayrıca, ilaca bağılı hipotansiyondan sonra, T5-T13 segmentlerindeki CART peptidi içeren nöronların yaklaşık yarısında c-fos immunoreaktivitesi gözlenmiştir. CART (55-102)'nin tavşanlara i.c.v. enjeksiyonları, muhtemelen sempato-adrenal sistemi etkileyerek ortalama arteriyel basıncı ve renal-sinir aktivitesini artırır ve CART peptitlerinin benzer etkileri, anestezi uygulanmış sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da bulunur (Hwang vd., 2004; Matsumura vd., 2001).

2.6.5. Motor Hareketlere Etkisi

Sıçanlarda VTA'ya yapılan enjeksiyondan sonra CART (62-102), CART (55-102)'ye göre lokomotor aktivite artar (Kimmel vd., 2002), ancak CART peptidinin VTA'dan ziyade SN'ye enjeksiyonu, lokomotor aktivitede herhangi bir artışa neden olmaz (Jaworski vd., 2003). Bir çalışmada, kokain ve amfetaminin NAK'ye mikroenjeksiyonu, salin enjekte edilen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lokomotor aktiviteyi önemli ölçüde artırır. CART peptidi, lokomotor uyarımda önemli bir bölge olan NAK' ye mikroenjekte edildiğinde kokain ve amfetamin kaynaklı hareket üzerinde düzenleyici etkilere sahiptir (Kim vd., 2003). Refleksler açısından CART (55–102)'nin i.c.v. farelerde akustik irkilme tepkisini zayıflattığı ancak, CART (62-102)'nin buna neden olmadığı gösterilmiştir (Dylag vd., 2006).

2.6.6. Ağrı

CART peptitleri formalin testinde antinosiseptif etki göstermiştir (Kozsurek vd., 2007) ve kronik nöropatik ağrı modelinde hiperaljezi ve allodiniyi azaltma kapasitesine sahiptir (Imad Damaj vd., 2006; Kozsurek vd., 2007). Ayrıca CART peptitleri, karagenanın (yenilebilir kırmızı deniz yosunlarından ekstrakte edilen bir doğal lineer sülfatlanmış polisakkarit ailesi) neden olduğu hiperaljeziyi kısmen zayıflatırken, yaralanmanın neden olduğu sinir hiperaljezisine tam tersi etki gösterir (Ahmadian-Moghadam vd., 2018). Başka bir çalışma, CART peptitlerinin sıcak plaka testinde pençe yalama gecikmesini anlamlı bir şekilde arttırdığını göstermiştir ve bu nedenle CART peptitlerinin supraspinal ağrı iletimini etkileyebileceği sonucuna varılmıştır. Tail-flick testinde CART peptidi, morfinin antinosiseptif etkisini önemli ölçüde artırarak, endojen opioid sisteminde yer alabilir (Bannon vd., 2001).

2.6.7. Kemik Yapımı

Kemiğin yeniden şekillenmesi aynı zamanda hipotalamik CART peptitlerinin etkisi ile gerçekleşmektedir ve CART peptitleri kemik yoğunluğu ve osteoklastlar üzerinde de etkilidir (Singh vd., 2008). Leptinin, CART ve sempatik sinir sistemini kullanarak osteoporozu düzenlediği tespit edilmiştir (Elefteriou vd., 2005; Ahn vd., 2006; Patel & Elefteriou, 2007; Elefteriou vd., 2005). Leptin, CART ekspresyonunu kontrol eder ve CART, nükleer faktör kappa'nın reseptör aktivatörü 1 ekspresyonunu modüle ederek kemik rezorpsiyonunu inhibe eder (Elefteriou vd., 2005).

2.6.8. Nöral Mekanizmalar

Sıçanlarda inme sonrası dönemde CART'ın nörorejeneratif rolünü destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Orta serebral arter alanında infarkt (MCAO) sonrası 3. günden itibaren intranasal CART tedavisi alan sıçanlarda, endojen nöral progenitör hücre proliferasyonu ve subventriküler bölgeden göçün hızlanması ile lezyonlu kortekste N-asetil aspartat seviyelerini arttırdığı ve fonksiyonel iyileşme gerçekleştiği gözlenmiştir (Luo vd., 2013). İskemik koşullar altında estradiolün serebral kortekste CART peptitlerinin üretimini hızla indüklediği bildirilmiştir (Xu vd., 2006). CART, süksinat dehidrojenaz/kompleks II'nin aktivitelerini uyarır ve sinir koruma mekanizması olarak hücre ATP'yi artırır (Mao vd., 2012). Parkinson hastalığı, SN'deki dopaminerjik nöronların ilerleyici bir dejenerasyonu ile karakterizedir ve Parkinson hastalığı olan sıçanlarda Ark, PVN, VTA, SN, striatum ve LC'deki CART-IR'de azalma gözlemlenmiştir (Ahmadian-Moghadam vd., 2018). Sonuçlar levodopa tedavisinin bu nukleuslarda CART-IR'nin ekspresyonunu eski haline getirdiğini göstermiştir (Ahmadian-Moghadam vd., 2018). Yapılan bir hücre kültürü çalışmasında, CART peptidinin nöron dejenerasyonunu azaltıp sayılarını arttırdığı tespit edilmiştir (Wu vd., 2006).

2.6.9. Psikolojik Etkileri

Anksiyete davranışı yüksek olan sıçanların hipotalamusunda CART bakımından zengin alanlar bulunur (Wiehager vd., 2009). CART peptitleri, emosyonel düzenlenmede rol oynayan limbik sistemin çeşitli bölümlerinde eksprese edilir. Bu bölgeler, CeA ve amigdalanın bazomedial nukleuslarını, BNST'yi ve hipokampusu

içerir (Douglass vd., 1995; Koylu vd., 1998). Sıçanlarda ve farelerde, CART peptidi i.c.v. enjeksiyonunun, yükseltilmiş artı labirenti testinde kaygı benzeri davranışı arttırdığı bildirilmiştir (Kask vd., 2000). Ayrıca, sıçanların CeA'sına CART peptitlerinin uygulanması anksiyeteye neden olur ve CART peptitlerinin davranışsal tepkilere aracılık ettiği gösterilmiştir (Dandekar vd., 2008; Upadhyay vd., 2013). Vücut ağırlığı ve beslenme davranışı duygusal durumlarla ilişkili olduğundan kaygının iştah üzerindeki etkisine CART'ın aracılık etmesi mümkündür. İştahı uyaran oreksijenik peptitler tipik olarak anksiyeteyi azaltırken anorektik peptitler tipik olarak anksiyete benzeri davranışlara sebep olur (Kask vd., 2000; Rikus Heilig vd., 1993). Sıçanlarda zorunlu yüzme testi PVN'de CART peptit seviyelerini artırır (Gozen vd., 2007). Ek olarak, akut ve kronik kısıtlama stresi, hipokampus ve amigdala da CART mRNA seviyelerini artırır ve tersine, adrenalectomi, DG'de CART seviyelerini düşürür (Hunter vd., 2007). CART (62-76), striatumda, noradrenalin ve 5-hidroksitriptamin konsantrasyonunu düşürürken, hipotalamus ve frontal kortekste diğer aminleri etkilemeden 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) seviyesini artırır (Dylag vd., 2006). Frontal korteks ve hipotalamusun CART (62-76) tarafından uyarılarak 5-HIAA seviyesini arttırması, peptidin anksiyojenik ve anoreksijenik etkileriyle ilişkili olabilecek serotonerjik sistemi stimüle ettiğini düşündürmektedir (Kask vd., 2000). CART peptitlerinin stres ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı ile etkileşimi açıktır. CART, glukokortikoid, CRF ve adrenokortikotropik hormon sekresyonunu uyarırken, glukokortikoid ve CRF, CART geninin transkripsiyonel aktivitesini artırır (Koylu vd., 2006). Ayrıca, sonuçlar nesfatin ve CART'ın non-kolinerjik-preganglionik EW nöronlarında yaygın olarak görüldüğünü göstermiştir ve sonuç olarak CART ve nesfatin peptitlerinin kronik strese rol oynadığı görülmüştür (Kozicz vd., 2011). CART peptitlerinin, hayvanlarda içgüdüsel korkunun oluşmasında önemli bir rolü bulunur. CART peptitlerinin i.c.v uygulaması, hayvan modellerinde hipervijilansı ve azalmış sosyal etkileşimi güçlendirmektedir (Upadhyay vd., 2013). Korku, yüksek enerji tüketimi gerektirdiğinden, CART peptitleri bu işlevin önemli bir bileşeni olabilir (Kask vd., 2000; Upadhyay vd., 2013). Ayrıca, donma tepkisini indükleyen 2,4,5-trimetil-3-tiyazolin (TMT), CeA nöronlarında CART sinyali ile düzenlenir (Upadhyay vd., 2013). Ek olarak CART mutasyonu taşıyan erişkin insanda özellikle yüksek düzeyde depresyon ve anksiyete gözlenmiştir (Miraglia Del Giudice vd., 2006). Depresyonlu hayvan modelinde, CeA'da CART immunoreaktiviteleri artmış, ancak EW, LC, PVN ve Ark'da azalmıştır. Ayrıca, CART'ın intra-CeA uygulaması sıçanlarda antidepresan

fenotipi indüklediğinden, CART, depresyon tedavisi için yeni bir terapötik hedef olarak kabul edilebilir (Pae vd., 2007).

2.6.10. Öğrenme ve Bellek

CART peptidi, Morris su labirenti eğitiminin ardından CeA, DG, NAK, Ark, PVN ve BNST'de artar (Upadhyaya vd., 2011). Bulgular, CART'ın belirli bellek biçimlerinde rolü olduğunu ve hipokampal voltaj kapılı Ca^{+2} kanallarının modülasyonu ile öğrenmeyi destekleyebileceğini ortaya koymaktadır (Upadhyaya vd., 2011; Yermolaieva vd., 2001). Altta yatan mekanizmalar anlaşılamamıştır, ancak nikotin yoksunluğu bilişsel yetersizliğe neden olur. Hipokampus'teki CART içeren yapılar nikotin yoksunluğuyla ilişkili kısa süreli belleği modüle edebilmektedir (Borkar vd., 2019). Ayrıca CART'ın, uzamsal bellek ve öğrenme ile ilgili davranışlarda yer almasından dolayı amnezi benzeri bozuklukların tedavisinde yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür (Upadhyaya vd., 2011).

2.6.11. Uyku-Uyanıklık

Sıçan suprakiazmatik nukleusunda, CART peptitleri günlük olarak değişiklik gösterir ve major uyku döneminden sonra uyanıklık hissinde rol oynar (Lee vd., 2013). Ayrıca amigdala, hipotalamus, NAK ve kanda CART peptitleri yine gün içinde değişim gösterir ve bu durum kortikosteron seviyesi ile güçlü bir korelasyona sahiptir (Stanley vd., 2004). CART peptidinin sekresyonundaki günlük değişim, çevredeki gıda mevcudiyeti ile ilişkili olan günlük beslenme modelini düzenleyebileceği sonucuna varılmıştır (Barsagade vd., 2010).

2.6.12. Motivasyon ve Bağımlılık

CART, mezolimbik dopaminerjik sistemin düzenlenmesinde yer alır ve bu nedenle gıda alımına bağlı ödül davranışına neden olmaktadır (Hunter & Kuhar, 2003). NAK gibi ödül mekanizması için oldukça önemli kabul edilen alanlar yüksek CART mRNA eksprese eder (Douglass vd., 1995). Lateral hipotalamusun perifornikal alanından (Pef/LH) VTA'ya CART içeren projeksiyonlar ve NAK'den SNr'ye olan projeksiyonlar, orta beyin dopamin sisteminin doğrudan CART içeren yapılarla bağlantısını

gösterir. Ayrıca, Pef/LH'den VTA ve NAK'nin kabuğuna CART içeren projeksiyonlar, CART peptitlerinin merkezi sinir sistemindeki iki ana fonksiyonel etkisinin, yani ilaç-ödül/pekiştirme ve beslenme davranışının hipotalamik kontrolü için anatomik bir substrat sağlar (Philpot & Smith, 2006).

Merkezi psikostimülanların etkilerine duyarlı beyin bölgelerinde yüksek konsantrasyonlarda CART immunoreaktivitesi bulunur (Koylu vd., 1997). Bu nedenle, limbik sisteme ait yapıların çoğu, VTA'ya uygulanan psikostimülanlar, sinaptik yarıktaki ve nöron dışı boşluklarda dopamin düzeylerini artırır ve CART-IR nöronlarda dopamin reseptörlerinin olduğu gösterilmiştir (Beaudry vd., 2004; Hubert & Kuhar, 2006; Hunter vd., 2006).

NAK'deki CART nöronları, tirozin hidroksilaz için immunoreaktif sinir terminalleri alır; bu, CARTpeptidi içeren hücrelere doğrudan bir dopaminerjik girdi olduğu anlamına gelir (Smith vd., 1997, 1999). Morfine devamlı maruz kalma, beyin omurilik sıvısı, plazma, NAK, prefrontal korteks ve striatuma CART ekspresyonunun azalmasına yol açar (Bakhtazad vd., 2016, 2017). NAK'de akut kokain uygulamasının, c-fos immunoreaktivitesi gösteren CART eksprese eden hücrelerin sayısında artışa neden olduğu bildirilmiştir (Hubert & Kuhar, 2008). Aşırı doz kokaine bağlı post-mortem dokularda, CART mRNA seviyeleri, NAK'de artmış ve VTA'da azalmıştır (Albertson vd., 2004; Tang vd., 2003). Bazı CART peptitleri medial prefrontal korteks'te de bulunur ve kokain uygulaması bu bölgede CART gen transkripsiyonunu geçici olarak artırır, bu da CART peptitlerinin bu bölge aracılığıyla bağımlılığa dahil olabileceğini gösterir (Freeman vd., 2008). Etanol tüketimi ödül davranışını tetikler ve VTA'dan NAK'ye giden mezolimbik dopaminerjik yol bu davranışlarda merkezi bir rol oynar (Gonsalvez vd., 2010). Metamfetamin, MDMA veya etanol uygulamasının, NAK'deki CART mRNA seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (Jean vd., 2007; Salinas vd., 2006).

Tablo 1. Merkezi sinir sisteminde bulunan CART peptidinin fonksiyonları

Fonksiyon	Bölge	Tür	Referans
Koku alma	Olfaktor bulbus	Sprague-Dawley sıçan	(Couceyro vd., 1997; Gaupale vd., 2013; Lázár vd., 2004; Mukherjee vd., 2012; Singru vd., 2007)
		<i>M. ornata</i>	
		Yayın Balığı	
		Kurbağa	
	Taenia tecta Anterior olfaktor nukleus Olfaktor tüberkül Induseum griseum	<i>M. ornata</i>	(Gaupale vd., 2013)
		Japon balığı	(Volkoff & Ector Peter, 2000)
		Sprague-Dawley sıçan	(Koylu vd., 1998)
	Piriform korteks	Insan	(Hurd & Fagergren, 2000)
	Olfaktor trakt	Yayın balığı	(Barsagade vd., 2010)
	Olfaktor glomerul	Zebra balığı	(Mukherjee vd., 2012)
Görme Alanları	Optik kiazma	Sprague-Dawley sıçan	(Koylu vd., 1998)
	Optik trakt		
	Pretektal nukleus		
	Optik trakt nukleusu		
	Preoptik alan	Yayın balığı	(Singru vd., 2007)
	Optik tektum	Kurbağa	(Gaupale vd., 2013)

		Japon balığı	(Volkoff & Ector Peter, 2000)
		Zebra balığı	(Mukherjee vd., 2012)
Ödül	Nukleus akkumbens	Sprague-Dawley sıçan	(Douglass vd., 1995)
	Ventral tegmental alan	Squirrel maymunu ve Rhesus maymunu	(Koylu vd., 1998; Smith vd., 1999)
		Sprague-Dawley sıçan	
	Hipokampus	Sprague-Dawley sıçan	(Koylu vd., 1998)
		Insan	(Hurd & Fagergren, 2000; Seress vd., 2004)
		Gine domuzu	(Kolenkiewicz vd., 2009)
		Çinçilla	(Szalak vd., 2020)
	Prefrontal korteks	Insan	(Jaworski & Jones, 2006)
Gıda alımı	Nukleus akkumbens	Sprague-Dawley sıçan	(Douglass vd., 1995; Koylu vd., 1998)
	Hipotalamusun dorsomedial nukleusu	Sprague-Dawley sıçan	(Koylu vd., 1997)
	Arkuat nukleus		(Fekete vd., 2000)
		Wistar sıçan	(Fekete vd., 2004)
		Suffolk-koyun	(Sliwowska vd., 2004)
	Soliter nukleus	Sprague-Dawley sıçan	(Douglass vd., 1995)
	Ventromedial nukleus		(Koylu vd., 1997)

	Hipotalamusun paraventrüküler nukleusu		
	Lateral hipotalamus	Sprague-Dawley sıçan	(Koylu vd., 1998)
	Paraventriküler nukleus		(Koylu vd., 1997)
Termojenik regülasyon	Arkuat nukleus	Wistar sıçan	(Kong vd., 2003;
		Sprague-Dawley sıçan	(Wang vd., 2000)
Nöroendokrin fonksiyonlar	Periventriküler nukleus	Wistar sıçan	(Larsen vd., 2003)
	Supraoptik nukleus		
Bağımlılık	Nukleus akkumbens	Sprague-Dawley sıçan	(Douglass vd., 1995; Koylu vd., 1998)
	Ventral tegmental alan	Squirrel maymunu ve Rhesus maymunu	(Koylu vd., 1998; Smith vd., 1999)
		Sprague-Dawley sıçan	
	Perifornikal alan	Wistar sıçanları	(Fekete vd., 2004)
Anksiyete	Amigdala	Sprague-Dawley sıçan	(Koylu vd., 1998)
	Ventral tegmental alan	Squirrel maymunu ve Rhesus maymunu	(Koylu vd., 1998; Smith vd., 1999)
		Sprague-Dawley sıçan	
	Nukleus akkumbens	Sprague-Dawley sıçan	(Douglass vd., 1995)
	Hipokampus	Sprague-Dawley sıçan	(Koylu vd., 1998)
		Insan	(Hurd & Fagergren,

			2000; Seress vd., 2004)
		Gine domuzu	(Kolenkiewicz vd., 2009)
		Çinçilla	(Szalak vd., 2020)
Stres	Lokus seruleus	Sprague-Dawley sıçan	(Douglass vd., 1995; Yoon & Lee, 2013)
		Wistar sıçan	(Fekete vd., 2004)
	Edinger-westphal nukleusu	Sprague-Dawley sıçan	(Koylu vd., 1998)
	Arkuat nukleus	Sprague-Dawley sıçan	(Fekete vd., 2000; Koylu vd., 1997)
		Wistar sıçan	(Fekete vd., 2004)
		Suffolk koyunu	(Sliwowska vd., 2004)
	Periventrikular hipotalamik nukleus	Sprague-Dawley sıçan	(Koylu vd., 1997)
Öğrenme ve bellek	Dentat girus	Insan	(Seress vd., 2004)
		Evcil domuz ve gine domuzu	(Kolenkiewicz vd., 2009)
		Sprague-Dawley sıçan	(Koylu vd., 1998)
	Arkuat nukleus	Sprague-Dawley sıçan	(Fekete vd., 2000; Koylu vd., 1997)
		Wistar sıçan	(Fekete vd., 2004)
		Suffolk koyunu	(Sliwowska vd., 2004)
	Nukleus akkumbens	Sprague-Dawley sıçan	(Douglass vd., 1995)
Uyku	Nukleus akkumbens	Sprague-Dawley sıçan	(Douglass vd., 1995)
Ozmotik	Supraoptik	Rhesus maymunu	(Dall Vechia vd., 2000)

regülasyon	nukleus	Sprague-Dawley sıçan	(Koylu vd., 1997)
Kardiyovasküler regülasyon	Omurilikte intermediolateral nukleus	Sprague-Dawley sıçan	(Dun vd., 2002; Koylu vd., 1998)
	Rostral ventrolateral medulla		

BÖLÜM III; GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi (EÜ) Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu 1 Mart 2023 tarihli (23-2.1/T/22) kararına (Ek 1) istinaden, bu tez Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda (ABD) gerçekleştirilmiştir. Anatomi ABD kadavra arşivinden %10 formalin ile fikse edilmiş ve doku bütünlüğü korunmuş insan servikal, torakal, lumbal, sakral ve koksigeal omurilik segmentleri kullanılmıştır.

3.1. Kullanılan Gereçler

İnsan omuriliğinden kesit almak için kriyostat (Leica CM1950), distile su elde edebilmek için saf su cihazı, malzemeleri doğru oranda ayarlayabilmek için otomatik pipet seti ekipmanları (Finnpipette, F2, ThermoScientific, MA, ABD) ile immunohistokimyasal boyamalar için PBS (Phosphate buffer saline), hidrojen peroksit, bloklama solüsyonu (normal goat serum-NGS), CART primer antikoru, biotin konjuge sekonder antikor (Chemicon International, AP124B), streptavidin-biotin ve diaminobenzidin tetra hidroklorür (DAB) ve kesitleri üzerine almak için Entellan ve lam kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Yöntemler

3.2.1. Immunohistokimyasal Boyama için Kesit Alınması

EÜ Tıp Fakültesi ABD kadavra arşiv koleksiyonundan %10 formalin ile fiksasyonu yapılmış insan servikal, torakal, lumbal, sakral ve koksigeal omurilik segmentleri kullanılan araştırmada ilgili omurilik segmentlerinin, %30 sukroz solüsyonunda kriyoproteksiyonu yapılmıştır. Ardından dokular -80°C'de muhafaza edilmiştir. Kriyostatla (**Şekil 2**) 30 µm kalınlığında transvers kesitler doku bütünlüğü korunacak şekilde alınmıştır.



Şekil 2. Kriyostatla omuriliğin segmentlerinden 30 µm kalınlığında transvers kesit alınması.

3.2.2. Immunohistokimyasal Boyamanın Yapılması

Servikal, torakal, lomber, sakral ve koksigeal omurilik segmentlerinden alınan kesitler CART immunoreaktivitesini tespit etmek için “free-floating” optimize protokol esas alınarak boyanmıştır. Bu kesitler, 0.01 M PBS bulunan kuyucuklara alınarak 3x10 dakika 0.01 M PBS ile yıkanmıştır. Yıkama bittikten sonra endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için %30'luk solüsyon ile hazırlanan %0,3 H₂O₂ (18312, Reidel-de Haen, Seelze, Almanya) ile dokuların üzerine eklenmiştir. Karanlıkta 30 dk orbital karıştırıcı üzerinde muamelenin ardından 3x10 dk 0.01 M PBS ile kesitler yıkanmıştır. Kesitler spesifik olmayan bağlanmaları engellemek için %10'luk NGS ile 2 saat oda sıcaklığında muamele edilmiştir.

CART primer antikoru (Phoenix Pharmacoeticals, H-003-62) 1:5000 konsantrasyonunda hazırlanarak kesitlere uygulanmıştır. Kesitler, 4°C'de orbital karıştırıcı üzerinde 48 saat inkübe edilmiştir. Ardından dokular, 3x10 dk 0.01 M PBS ile yıkanıp uygun konsantrasyondaki biotin konjuge sekonder antikor ile 2 saat oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. 2 saatin ardından kesitler streptavidin-biotin peroksidaz (Thermo Scientific, TS-125-HR) ile 10 dk muamele edilmiştir ve bu işlemin sonunda 3x10 dk 0.01 M PBS ile yıkanmıştır. 1-30 dk süreyle karanlıkta DAB reaksiyonu (Sigma-Aldrich, S26-100ML) gerçekleştirilmiştir. Distile su ile DAB partikülleri

uzaklaştırıldıktan sonra kesitler lam üzerine alınıp kurumaya bırakılmıştır. Ardından Entellan (Merck KGaA, 1.07961.0500) ile kapatılmıştır.

3.2.3. Kesitlerin Görüntülenmesi ve Analizi

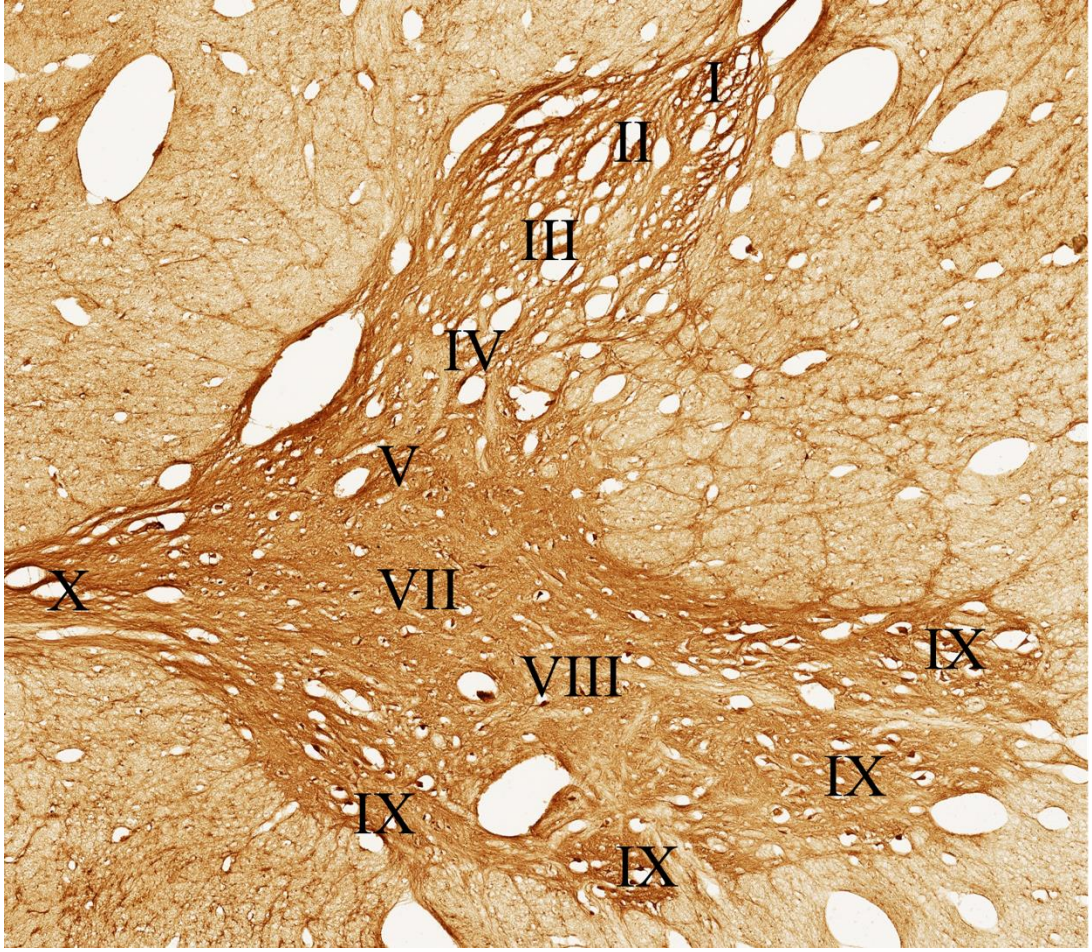
Kesitler Aperio Microscope Slide Scanner (Aperio AT2, Leica Biosystems, France) ile Neuroscience Research Australia'da taranarak elde edilen görüntüler Image J programı (ImageJ 1.52a, Wayne Rasband, NIH, Bethesda, MA, ABD) kullanılarak değerlendirildi.

BÖLÜM IV; BULGULAR

Çalışmamızın bulguları, Sengul (2022) tarafından hazırlanan ve “The Mammalian Spinal Cord” adlı kitabın içinde kitap bölümü olarak yer alan insan omurilik atlası referans alınarak değerlendirilmiştir.

4.1. SERVİKAL OMURİLİK SEGMENTLERİNDE CART DAĞILIMI

Servikal segmentlerdeki lateral funikulusda özellikle lateral kortikospinal yolun geçtiği yerde, dorsal ve anterior funikulusta birkaç CART-IR hücre ve lifler gözlenmiştir. Gri cevherde lamina VIII ve IX’da yoğun CART-IR hücreler tespit edilmiştir. Lamina VII’de ve santral kanalın etrafında oldukça yoğun CART-IR nöronlar bulunmaktadır. Posteriora doğru CART-IR nöron yoğunluğu azalma göstermiştir. Lamina I ve II’de çok az, lamina III ve IV’te hafif, lamina V ve VI’da orta yoğunlukta CART-IR nöronlar bulunmaktadır. Bu dağılım tüm servikal segmentlerde benzer şekildedir (**Şekil 3**).

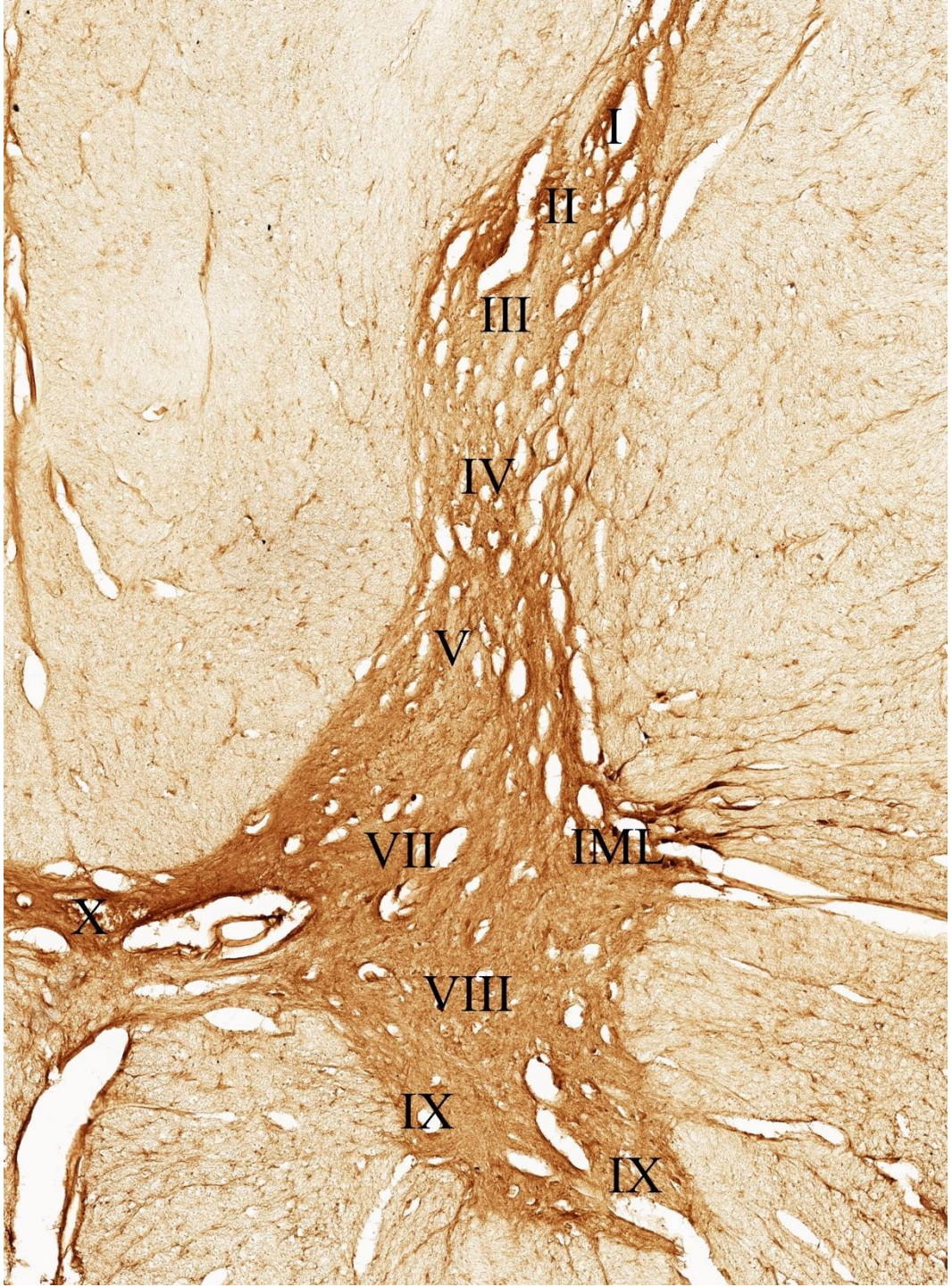


Şekil 3. C4 segmentinde CART immunoreaktivitesi.

4.2. TORAKAL SEGMENTLERDE CART DAĞILIMI

Torakal segmentlerde servikaldeki gibi beyaz cevherde CART-IR lifler izlendi. Ayrıca anteriorda lamina IX'da ve VIII'de yoğun CART-IR nöronlar bulunmuştur. Hem lamina VII'de hem de IML'de orta yoğunlukta CART-IR nöronlar gözlenirken lamina X'da az sayıda CART-IR nöronlara rastlandı. Arka boynuzda ise yüzeyel laminalar hafif ile orta yoğunlukta CART-IR nöron popülasyonuna sahipti.

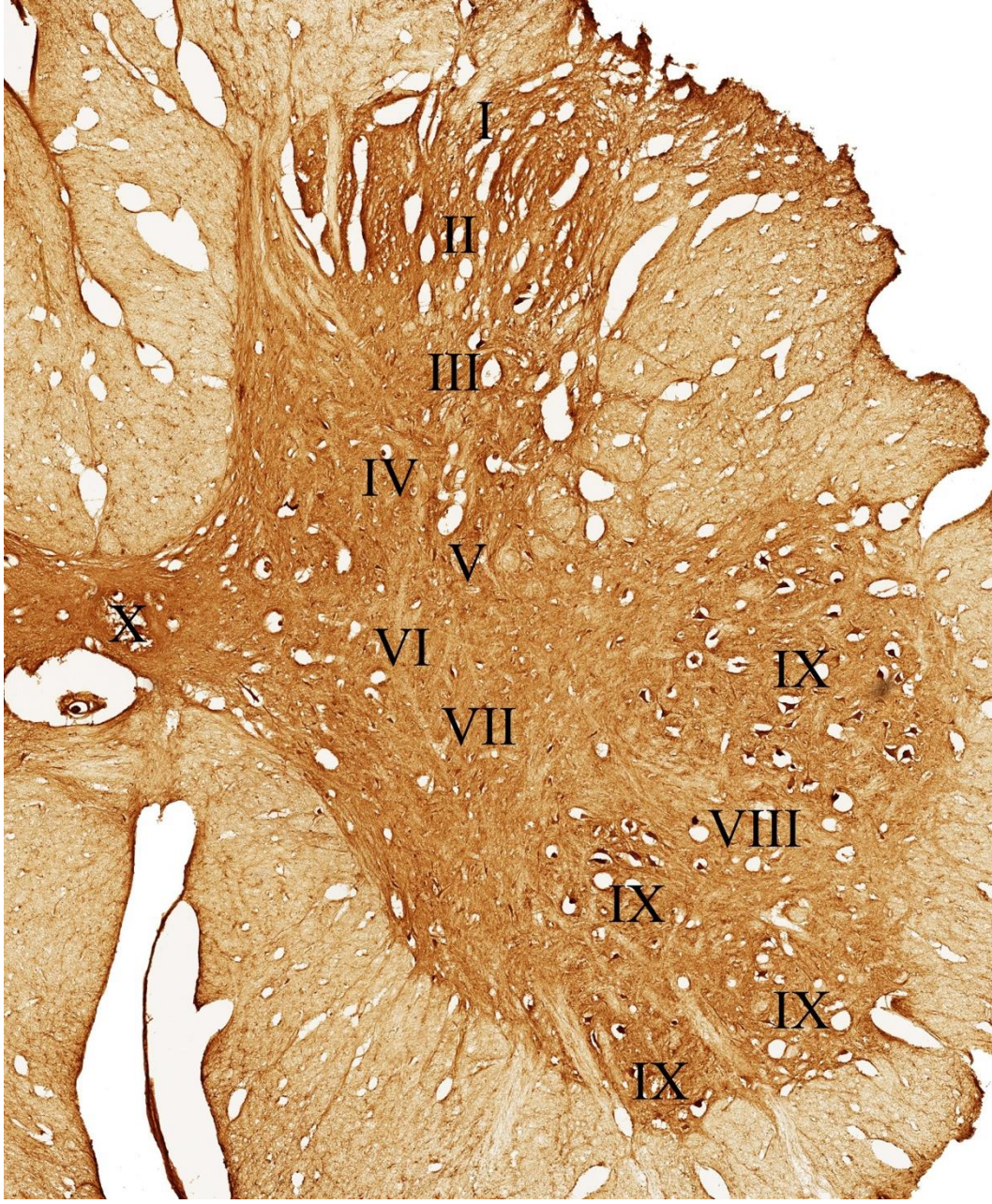
T1-L3 segmentleri arası lateral boynuzda bulunan IML özellikle T2 segmentinde görüldüğü gibi hafif CART-IR nöron popülasyonuna sahiptir. Bu bölgede sempatik pregangliyonik nöronlar da yer almaktadır. Çalışmamızda, lamina VII'nin medial bölümünde yer alan dorsal nukleus'ta (Clarke nukleus) CART-IR oval şekilli hücreler izlendi (**Şekil 4**).



Şekil 4. T2 segmentinde CART immunoreaktivitesi.

4.3. LUMBAL SEGMENTLERDE CART DAĞILIMI

Lumbal omurilik segmentlerinde beyaz cevher CART-IR nöronlar ve lifler içermezken IML'de CART-IR nöronlara rastlandı. Gri cevherde ise özellikle lamina VII'nin lateralinde yoğunluklu olarak CART-IR nöronlar görüldü. Bunun yanı sıra CART-IR nöronlar lamina IX'da da yoğun bir şekilde izlendi. Lamina VIII'de lamina VII kadar olmamakla birlikte orta yoğunlukta CART-IR nöronlar vardı. Lamina VII'den başka lateral boynuzda lamina X'da CART-IR izlendi. Lamina X'da da CART-IR nöronlara rastlandı. Arka boynuzda ise lamina I-VI'nın hafif yoğunlukta CART-IR hücreye sahip olduğu gözlemlendi (**Şekil 5**).



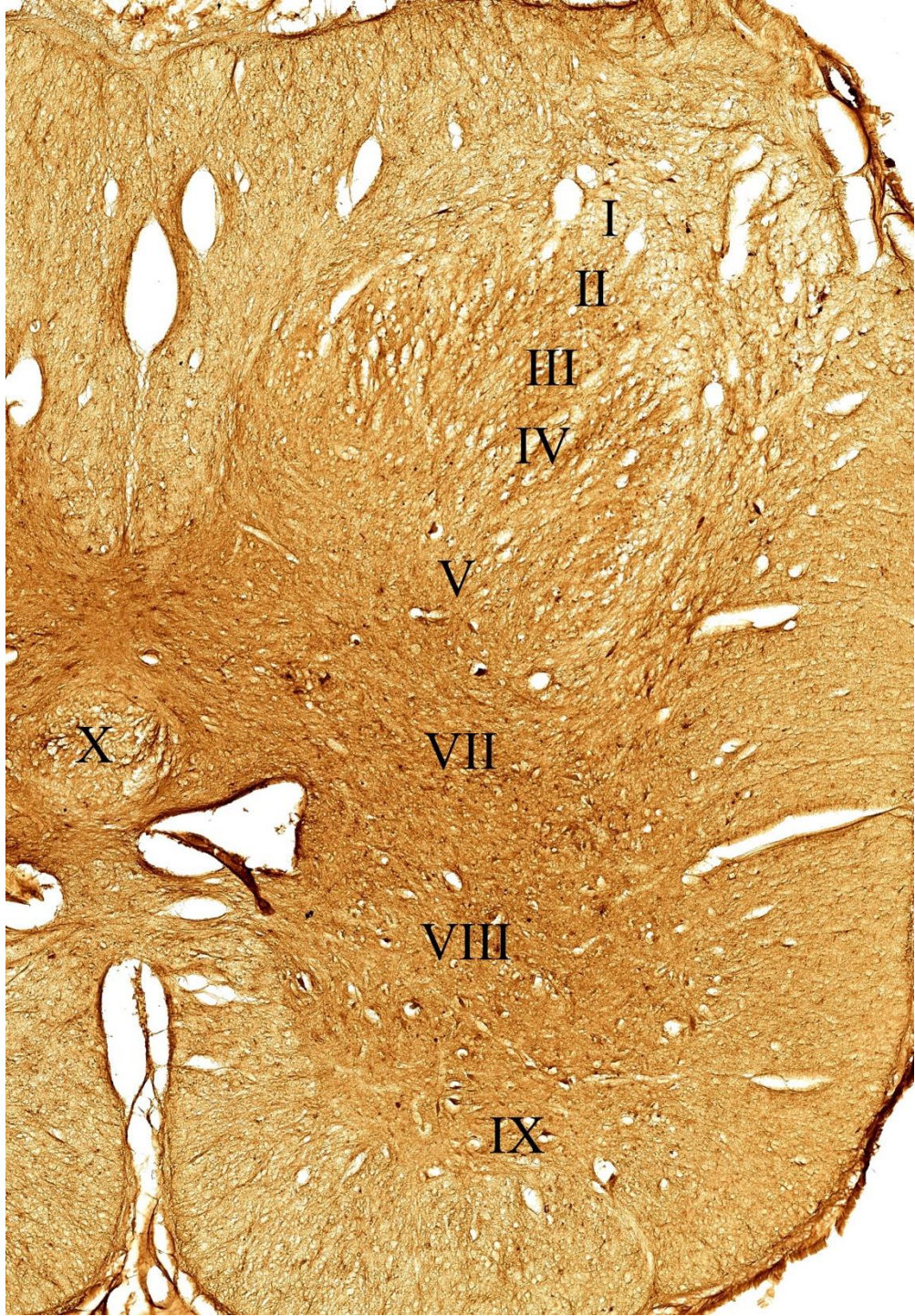
Şekil 5. L3 segmentinde CART immunoreaktivitesi.

4.4. SAKRAL VE KOKSİGEAL OMURİLİK SEGMENTLERİNDE CART DAĞILIMI

Alt sakral segmentlere doğru artış gösteren CART-IR nöronlar lamina VIII'de yüksek, lamina IX'de ise daha az yoğunlukta görüldü. Lamina X ve lamina I-III'te çok az immunoreaktivite saptandı. Lamina V ise hafif yoğunlukta CART-IR nöronlar izlendi (Şekil 6 ve 7).



Şekil 6. S5 segmentinde CART immunoreaktivitesi.



Şekil 7. Co1 segmentinde CART immunoreaktivitesi.

BÖLÜM V; TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

CART immunoreaktivitesi sıçan omuriliğinde (Koylu vd., 1998; Dun vd., 2000a), fare omuriliğinde (Ohsawa vd., 2000) ve kurbağa omuriliğinde (Gaupale vd., 2013) gösterilmiştir. İnsan omuriliğinde ise ilk defa bu tez çalışması ile araştırılmıştır.

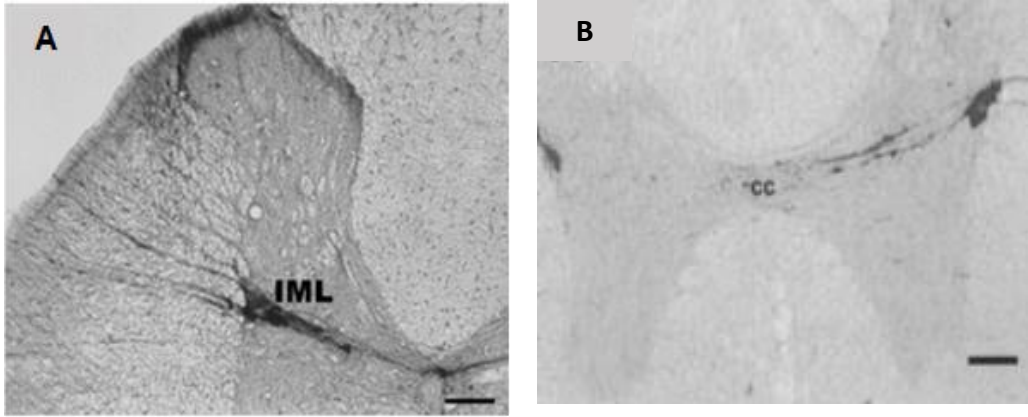
Koylu vd. (1998) sıçanda servikal ve torasik omurilik segmentlerinde CART immunohistokimyasal boyaması yapmış ve dorsolateral fasikül, lamina I-II ve lateral spinal nukleus'ta CART-IR lif ve varikozitelerini göstermişlerdir. Lamina X'da daha az sayıda CART-IR nöron bildirmişlerdir. Ayrıca torakal omurilik segmentlerinde IML'de yoğun olarak boyanmış CART-IR nöronlar göstermişlerdir.

Ohsawa vd. (2000) yoğun immunoreaktif lifleri arka boynuzun yüzeyel laminalarında bildirirken, derin laminalarda daha az sayıda immunoreaktif lif göstermişlerdir. Bunun dışında genellikle daha küçük çapta olmak üzere CART-IR nöronları lamina X'da bildirmişlerdir. Buna ek olarak IML'de CART-IR nöronları göstermişlerdir.

Gaupale vd. (2013) tarafından kurbağalarda beyaz cevherin dorsal ve lateral fönikülünde CART-IR lifler gözlenmiştir.

5.1. TARTIŞMA

CART peptitlerinin omurilikteki fonksiyonel önemi davranış çalışmalarında ortaya konmuştur. CART'ın farede intratekal uygulanmasının akut ağrı durumlarında hiperaljeziye neden olduğu nöropatik (ancak inflamatuvar olmayan) ağrıda hiperaljezi ve allodiniyi azalttığı ve morfinin spinal analjezik etkilerini arttırdığı tespit edilmiştir (Imad Damaj vd., 2006; Ohsawa vd., 2000). Ağrı ile ilgili olarak sıçan omuriliğinin tüm segmentlerin yüzeyel arka boynuzunda çok sayıda CART-IR lifler bulunur (**Şekil 7A**) (Dun vd., 2000a). Farelerde de arka boynuzda bol miktarda CART-IR lifler bulunur ve CART'ın intratekal uygulanması, arka pençe geri çekilme gecikmesinde bir azalmaya neden olmuştur (Ohsawa vd., 2000).



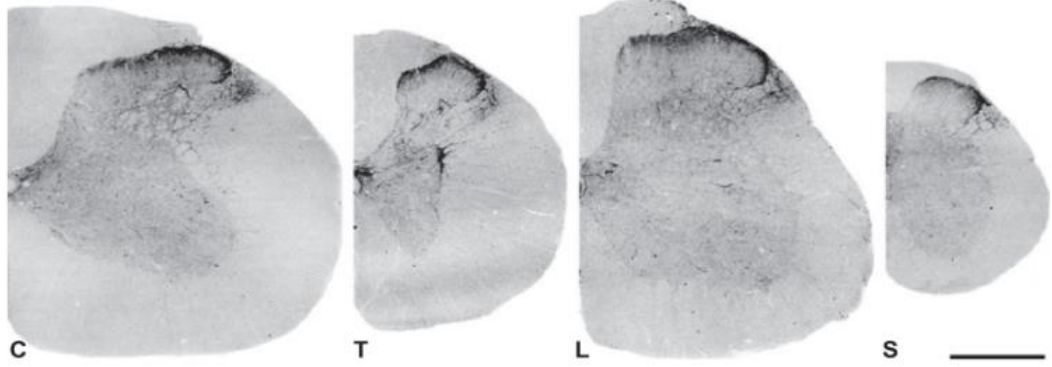
Şekil 8. A: Sprague-Dawley sıçanlarda torakalde IML ve santral otonomik nukleusa ek olarak arka boynuz ve IML'deki CART-IR nöronlar (Dun vd., 2000a); B: Sprague-Dawley sıçanlarda IML'deki santral kanala doğru projekte olan sempatik pregangliyonik CART-IR nöronlar ve IML'deki CART-IR nöronlar (Dun vd., 2000a).

Bulgularımıza göre servikalden sakral seviyeye kadar, lumbalde en az olacak şekilde, insan omuriliğinde arka boynuzda hafif yoğunlukta CART-IR nöronlar saptanmıştır. Böylelikle insan omuriliğinde, CART'ın daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak ağrı ile ilgili yerlerde bulunduğu tespit edilmiştir (Bannon vd., 2001).

Sempatik kardiyovasküler regülasyon üzerinde etkileri olan IML'de sempatik preganglionik nöronlar yoğun CART-IR göstermektedir (Dun vd., 2002; Koylu vd., 1998). Ayrıca CART (55–102), sempatik preganglionik nöronları aktive eden bir nörotransmitter olan glutamatin neden olduğu kalp hızı ve kan basıncında gözlenen artışı güçlendirir (Scruggs vd., 2005; Dun vd., 2000a). Bu tez çalışmasında, önceki çalışmaların sonuçlarıyla paralel olarak, insan omuriliğinde IML'de CART-IR nöronların varlığı gösterildi. Kardiyovasküler regülasyonda rolü olduğu belirtilen bu peptidin insanlarda da böyle bir fonksiyona sahip olup olmadığı ileri çalışmalarla araştırılmalıdır.

Bunun dışında, Kuhar ve Yoho'ya göre (1999) duyuşal işlemede önemli rollere sahip lamina I'de CART-IR elemanların varlığını vurgulamıştır. CART-IR liflerin en yoğun ağı, özellikle lamina I'de yüzeysel laminalarda, gözlenmiştir ve CART-IR akson yoğunluğu, yüzeysel laminalardan uzaklaştıkça önemli ölçüde azalmaktadır. Sıçanlarda lamina I'deki CART-IR aksonların yoğunluğunun ve lamina II'dekilerin daha küçük bir popülasyonunun CGRP için de immunoreaktif olduğu bulunmuştur. Birkaç CART terminali hem CGRP hem de somatostatin için immunoreaktiftir. Lamina I'de daha fazla olmak üzere lamina II'de de CART-IR aksonların çoğu, veziküller

glutamat taşıyıcı 2 (VGLUT2) immunoreaktivitesi göstermektedir. CART ve VGLUT2'yi birlikte eksprese eden eksitator internöronların, CGRP içermeyen CART-IR liflerin ve nöronların çoğunun substans P veya somatostatin için immunoreaktif olduğu gösterilmiştir (Kozsurek vd., 2007) (**Şekil 8**).



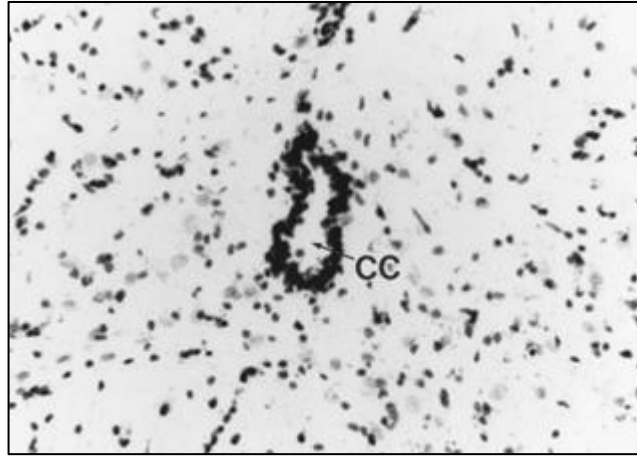
Şekil 9. Wistar sıçanlarda servikal (C), torakal (T), lumbal (L) ve sakral (S) seviyelerde CART peptidinin dağılımı (Kozsurek vd., 2007).

İnsan omuriliğinde ise lamina I ve II'ye göre lamina III ve IV'te daha fazla CART-IR nöronlar izlendi. Deney hayvanlarında yapılan önceki çalışmalara göre arka boynuzun dokunma ve propriosepsiyon ile ilgili bu bölümlerinde CART peptidi bulunması kolokelize olduğu diğer nörokimyasal belirteçler ile değerlendirildiğinde birçok fizyolojik mekanizmanın anlaşılmasına yardım edebilir. Örneğin CART ve duyu sinirlerinden sekrete olan CGRP'nin lamina I ve II'de bulunması her iki peptidinde rolü olduğu düşünülen kardiyovasküler sistemin anlaşılmasına katkıda bulunabilir. Aynı şekilde sinaptik plastisitede potansiyel düzenleyici olduğu düşünülen VGLUT2'nin CART ile birlikteliği nöronal işleyişte moleküler çalışmalar için önem taşımaktadır (Molnár vd., 2011).

5.1.1. Servikal Segmentlerde CART Dağılımı

Couceyro vd. (1997) tarafından servikal kordda, C1'den C5'e kadar olan seviyelerdeki lamina X'da CART-IR hücreler gözlemlenmiştir (**Şekil 9**). Bu çalışmaya paralel olarak, araştırmamızda tüm servikal segmentlerdeki lamina X'da CART-IR hücrelere rastladık. Lateral funikulusda, özellikle lateral kortikospinal yolun geçtiği bölgede, dorsal funikulusda ve anterior funikulusda birkaç CART-IR hücre ve lif tespit edilmiştir. Gri cevherde ise yoğun bir şekilde lamina VIII ve IX'da CART-IR hücreler tespit edilmiştir. Benzer şekilde lamina VII'de de CART-IR nöronlar tespit edilmiştir. Ancak

dorsale doğru CART-IR nöron yoğunluğunun azalma eğiliminde olduğu not edilmiştir.



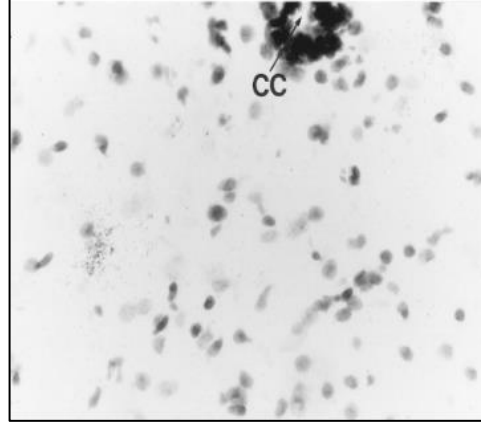
Şekil 10. Sıçanlarda servikal bölgede santral kanalın etrafında lamina X'daki CART-IR hücreler (Couceyro vd., 1997).

CART (55–102) farelerde sıçan omuriliğine benzer şekilde, arka boynuzun yüzeysel katmanlarında yoğun CART-IR liflere sahiptir (Koylu vd., 1998). Servikalde lamina I ve II'de bol miktarda CART-IR lifler mevcuttur ve daha derin laminalarda çok daha az CART-IR lifler bulunur (Ohsawa vd., 2000). Bunların aksine insan omuriliğinde lamina I ve II'de çok az CART-IR nöronlar gösterilmiştir. Çalışmamızda bu dağılım tüm servikal segmentlerde benzer şekildedir.

5.1.2. Torakal Segmentlerde CART Dağılımı

Sıçanlarda T3-T6 segmentlerinde, santral kanalın etrafında birkaç CART-IR hücre gösterilmiştir (**Şekil 10**) (Elias vd., 1998). Torakolumbal segmentlerin IML'sinde bulunan sempatik preganglionik nöronların somaları yoğun miktarda CART eksprese eder (Dun vd., 2000c; Koylu vd., 1998). Sıçanlara benzer olarak çalışmamızda insan omuriliğinde torakal segmentlerin lamina VII'sinde özellikle IML'de orta yoğunlukta CART-IR nöronlar gözlenirken santral kanalda CART-IR nöronlar tespit edilememiştir. Kurbağalarda Ark'ta torasik omuriliğin IML'sini doğrudan innerve eden ve leptin tarafından aktive eden CART-IR nöronları bulunur. Leptin torasik seviyedeki sempatik preganglionik nöronları innerve eden CART/POMC nöronlarını aktive eder ve bu sayede leptinin termogenez ve enerji harcamasında rolü vardır (Elias vd., 1998). Hem kurbağa hem sıçanda bazı nöronlar torakolumbal segmentlerdeki IML'de CART

immunoreaktivitesi gösterilmiştir (Lázár vd., 2004).



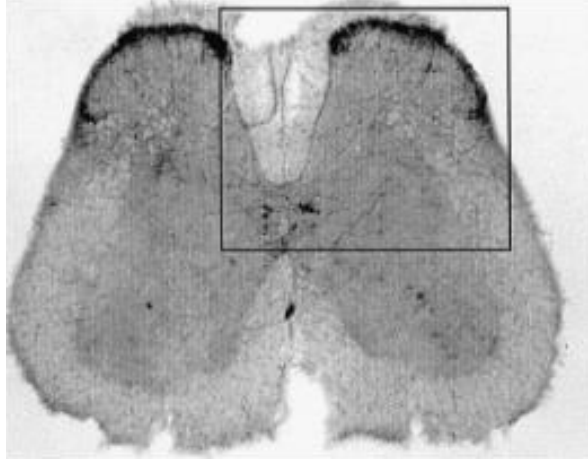
Şekil 11. Sprague-Dawley sıçanlarda santral kanal (CC) etrafında bulunan CART-IR nöronlar (Elias vd., 1998).

Ek olarak kurbağalarda CART-IR nöronlar torakal segmentlerde arka boynuzda da bulunur (Lázár vd., 2004). Bizim çalışmamızda yüzeysel laminalarda hafif ile orta yoğunlukta CART-IR nöron bulunduğu saptanmıştır.

5.1.3. Lumbal Segmentlerde CART Dağılımı

CART-IR nöronlar kurbağalarda lateral boynuzda ve üst lumbal segmentlerde arka boynuzda bulunur (Lázár vd., 2004). İnsanlarda lamina I-VI hafif yoğunlukta CART-IR hücre içermektedir.

CART'ın nöropatik ağrının iletilmesinde rol oynadığı düşünülmektedir ve CART immunoreaktivitesinin lumbal omuriliğin arka boynuzdaki lokalizasyonu gösterilmiştir (Koylu vd., 1998; Ohsawa vd., 2000; Yosten vd., 2020). Aynı şekilde insanların da arka boynuzunda yer alan CART peptidi ağrının iletiminde görev alabilir.



Şekil 12. Farelerde lumbal segmentlerde arka boynuzun Lamina I-II'sinde CART-IR lifler (Ohsawa vd., 2000).

Sıçanlarda Lamina I'deki horizontal ve transvers kesitlerde CART-IR nöronların ve liflerin çoğu CGRP içerir (Kozsurek vd., 2007). Lamina I'deki CGRP-IR terminallerinin analizi, bu elemanların neredeyse tamamının SP-IR olduğunu ve bu CGRP/ SP-IR terminallerinin de yaklaşık yarısının CART peptidi içerdiğini ortaya koymuştur.

Ohsawa vd. (2000)'ye göre lamina I ve II'de bol miktarda CART-IR lifleri bulunurken derin laminalarda yoğunluğu azalan CART-IR lifleri mevcuttur. Ohsawa vd. (2000)'nin bulguları lamina X'da arka boynuzun yüzeysel katmanlarında genellikle küçük çaplı birkaç CART-IR somalar bulunduğu göstermiştir. İnsanlarda da lamina X'da da CART-IR tespit edilmiştir.

Ayrıca CART, glutamatin spinal sempatik aktivite üzerindeki uyarıcı etkilerini arttırabilir. Sempatik ganglionlarda (superior servikal, stellat, paravertebral ve prevertebral ganglionlar) ve postgangliyonik nöronlarda ise CART immunoreaktivitesi tespit edilmemiştir (Dun vd., 2000a). Benzer şekilde omuriliğin lumbosakral segmentlerinin parasempatik preganglionik nöronları da CART-IR'den yoksundur ancak torakolumbal segmentlerde sempatik preganglionik nöronların yer aldığı IML'deki somalar yoğun miktarda CART eksprese eder (Dun vd., 2000a; Koylu vd., 1998). Kurbağalarda da bazı nöronlar üst lumbal seviyelerde IML CART peptidi içermektedir (Lázár vd., 2004). Çalışmamızda IML'de L1 segmentinde hafif, L3 segmentinde ise orta yoğunlukta CART-IR nöronlar izlendi.

Xenopus leavis'te omuriliğin üst lumbal segmentlerinde arka boynuzda, lateral boynuzda ve motor nöronların medialinde seyrek CART-IR nöronlar bulunur. Lumbal

genişlemelerde dorsal ve santral alanların iç yarısında ve lateral motor nöronlar arasında da CART gözlenmiştir (Roubos vd., 2008). İnsanda da lamina VIII ve IX'da CART-IR hücreler bulunmaktadır. Gri cevherin lateraline bakıldığında ise başlıca lamina VII ve daha az belirgin olacak şekilde lamina X CART-IR hücrelere sahiptir.

5.1.4. Sakral Segmentlerde CART Dağılımı

Lazar vd. (2004) kurbağalar üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmaya göre sakral bölgede CART-IR nöronlar lateral motonöron grubunun medial ve dorsomedialinde bulunur. Bunun tersine sıçanlarda sakral segmentlerde CART-IR hücreler gözlenmemiştir (Dun vd., 2000c). Kurbağalara benzer şekilde insan omuriliğinin sakral segmentlerinde ön boynuzda özellikle lamina VIII'in lateralinde ve lamina IX'da CART-IR nöronları göstermektedir.

5.2. SONUÇLAR

İnsan omuriliğinde CART-IR lifler beyaz cevherde servikal, torakal, lumbal ve sakral segmentlerde anterior, lateral ve dorsal funikulusta izlendi. Arka boynuzda lamina I ve II'de yoğun CART-IR lifler ve az sayıda CART-IR nöronlar izlendi. Lamina III ve IV'te az sayıda, lamina V, VI ve VII'de orta yoğunlukta CART-IR lifler ve nöronlar görüldü. Torakal ve üst lumbal omurilik segmentlerinde IML'de yoğun CART-IR nöronlara rastlandı. Lamina VIII'de ve IX'da çok sayıda CART-IR lifler ve nöronlar izlendi. Lamina X'da ise az sayıda CART-IR lif ve nöronlar görüldü.

5.3. ÖNERİLER

CART peptidinin lokalizasyonunun araştırıldığı birçok çalışma bu nöropeptidin birlikte bulunduğu diğer nörokimyasal maddeleri ve aralarındaki korelasyonu göstermiştir. Bu tez çalışmasında ilk kez insan omuriliğinde CART peptidinin dağılımı detaylı olarak gösterilmiştir ve bu çalışmanın bir sonraki adımında diğer nörokimyasal belirteçler ile ko-lokalizasyonunun araştırılması bu peptidin işlevini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

CART peptidinin deney hayvanlarında terapötik etkileri olduğu gösterilmiştir. CART'ın omurilik hasarlı farelerde nöroprotektif etkileri de değerlendirilmiştir ve endojen CART'ın lokomotor gelişimi arttırabileceği ortaya konmuştur (Bharne vd., 2013). İnsan omuriliğinde de CART peptidin nöroprotektif etkileri ilerleyen zamanlarda daha fazla değerlendirilebilir.

Özellikle CART peptidinin insan omuriliğinde oldukça geniş bir dağılıma sahip olması birçok fizyolojik role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Deney hayvanlarında omurilik arka boynuzunda bulunan ve ağrı ile ilişkilendirilen CART peptidinin insanda da ağrı ile ilişkili olan bölgelerde yerlerde bulunduğu bu çalışmada gösterilmiştir. Benzer bulgularımız otonomik kontrolde önemli bir yer olan IML’de yer alan CART peptitlerinin, bu sistemin bir parçası olabileceğini düşündürmektedir. Ancak benzer bölgelerde tespit ettiğimiz bu nöropeptidin fizyolojik fonksiyonlara katkısının tam olarak anlaşılması için daha fazla çalışma gerekmektedir.

BÖLÜM VI; KAYNAKÇA

- Abbott, C. R., Rossi, M., Wren, A. M., Murphy, K. G., Kennedy, A. R., Stanley, S. A., Zollner, A. N., Morgan, D. G. A., Morgan, I., Ghatei, M. A., Small, C. J., & Bloom, S. R. (2001). *Evidence of an Orexigenic Role for Cocaine-and Amphetamine-Regulated Transcript after Administration into Discrete Hypothalamic Nuclei*. <https://academic.oup.com/endo/article/142/8/3457/2989180>
- Adams, L. D., Gong, W., Dall Vechia, S., Hunter, R. G., & Kuhar, M. J. (1999). CART: from gene to function 1. *Brain Research* (C. 848). www.elsevier.com/locate/bres
- Ahmadian-Moghadam, H., Sadat-Shirazi, M. S., & Zarrindast, M. R. (2018). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART): A multifaceted neuropeptide. *Peptides*, 110, 56-77. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.10.008>
- Aja, S., Robinson, B. M., Mills, K. J., Ladenheim, E. E., & Moran, T. H. (2002). Fourth ventricular CART reduces food and water intake and produces a conditioned taste aversion in rats. *Behavioral Neuroscience*, 116(5), 918-921. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.116.5.918>
- Aja, S., Sahandy, S., Ladenheim, E. E., Schwartz, G. J., & Moran, T. H. (2001). *Intracerebroventricular CART peptide reduces food intake and alters motor behavior at a hindbrain site*. www.ajpregu.org
- Aja, S., Schwartz, G. J., Kuhar, M. J., & Moran, T. H. (2001). *Intracerebroventricular CART peptide reduces rat ingestive behavior and alters licking microstructure*. <http://www.ajpregu.org>
- Albertson, D. N., Pruetz, B., Schmidt, C. J., Kuhn, D. M., Kapatos, G., & Bannon, M. J. (2004). Gene expression profile of the nucleus accumbens of human cocaine abusers: Evidence for dysregulation of myelin. *Journal of Neurochemistry*, 88(5), 1211-1219. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.02247>
- Anthony W. Bannon, Jennifer, S., Michelle, C., Jonathan, M. F., Jarosinski, M. A., & Douglass, J. (2001). Multiple Behavioral Effects of Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript (CART) Peptides in Mice: CART 42–89 and CART 49–89 Differ in Potency and Activity. *BEHAVIORAL PHARMACOLOGY*.
- Bakhtazad, A., Vouseoghi, N., Garmabi, B., & Zarrindast, M. R. (2016). CART peptide and opioid addiction: Expression changes in male rat brain. *Neuroscience*, 325, 63-73. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.02.071>

- Bakhtazad, A., Vouseoghi, N., Garmabi, B., & Zarrindast, M. R. (2017). Evaluation of the CART peptide expression in morphine sensitization in male rats. *European Journal of Pharmacology*, 802, 52-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.02.040>
- Bakhtazad, A., Vouseoghi, N., Nasehi, M., Sanadgol, N., Garmabi, B., & Zarrindast, M. R. (2020). The effect of microinjection of CART 55-102 into the nucleus accumbens shell on morphine-induced conditioned place preference in rats: Involvement of the NMDA receptor. *Peptides*, 129. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170319>
- Balkan, B., Koylu, E. O., Kuhar, M. J., & Pogun, S. (2001). The effect of adrenalectomy on cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART) expression in the hypothalamic nuclei of the rat. *Brain Research* 917. www.elsevier.com/locate/bres
- Baranowska, B., Wolińska-Witort, E., Martyńska, L., Chmielowska, M., & Baranowska-Bik, A. (2004). Effects of cocaine-amphetamine regulated transcript (CART) on hormone release. *Regulatory Peptides*, 122(2), 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2004.05.006>
- Barsagade, V. G., Mazumdar, M., Singru, P. S., Thim, L., Clausen, J. T., & Subhedar, N. (2010). Reproductive phase-related variations in cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART) in the olfactory system, forebrain, and pituitary of the female catfish, *Clarias batrachus* (Linn.). *Journal of Comparative Neurology*, 518(13), 2503-2524. <https://doi.org/10.1002/cne.22349>
- Beaudry, G., Zekki, H., Rouillard, C., & Lévesque, D. (2004). Clozapine and Dopamine D3 Receptor Antisense Reduce Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript Expression in the Rat Nucleus Accumbens Shell. *Synapse*, 51(4), 233-240. <https://doi.org/10.1002/syn.10302>
- Bharne, A. P., Upadhyay, M. A., Shelkar, G. P., Singru, P. S., Subhedar, N. K., & Kokare, D. M. (2013). Neuroprotective effect of cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide in spinal cord injury in mice. *Neuropharmacology*, 67, 126-135. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.10.028>
- Borkar, C. D., Sagarkar, S., Sakharkar, A. J., Subhedar, N. K., & Kokare, D. M. (2019). Neuropeptide CART prevents memory loss attributed to withdrawal of nicotine following chronic treatment in mice. *Addiction Biology*, 24(1), 51-64. <https://doi.org/10.1111/adb.12579>
- Broberger, C., Holmberg, K., Kuhar, M. J., & Hö, T. (1999). *Cocaine-and amphetamine-regulated transcript in the rat vagus nerve: A putative mediator of cholecystikinin-induced satiety*. www.pnas.org

- Burman, K. J., Sartor, D. M., Verberne, A. J. M., & Llewellyn-Smith, I. J. (2004). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript in catecholamine and noncatecholamine presympathetic vasomotor neurons of rat rostral ventrolateral medulla. *Journal of Comparative Neurology*, 476(1), 19-31. <https://doi.org/10.1002/cne.20198>
- Calle, M., Kozicz, T., der Linden, E. van, Desfeux, A., Veening, J. G., Barendregt, H. P., & Roubos, E. W. (2006). Effect of starvation on Fos and neuropeptide immunoreactivities in the brain and pituitary gland of *Xenopus laevis*. *General and Comparative Endocrinology*, 147(3), 237-246. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2006.01.007>
- Cavalcante, J. C., Cândido, P. L., Sita, L. V., Do Nascimento, E. S., Cavalcante, J. D. S., De Oliveira Costa, M. S. M., Bittencourt, J. C., & Elias, C. F. (2011). Comparative distribution of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) in the hypothalamus of the capuchin monkey (*Cebus apella*) and the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Brain Research*, 1425, 47-61. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.09.020>
- Couceyro, P., Paquet, M., Koylu, E., Kuhar, M. J., & Smith, Y. (1998). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide immunoreactivity in myenteric plexus neurons of the rat ileum and co- localization with choline acetyltransferase. *Synapse*, 30(1), 1-8. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199809\)](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199809)30(1)<1::AID-SYN1098-2396(199809)30(1)<1::AID-SYN1098-2396(199809)30(1)>3.0.CO;2-1)
- Couceyro, P. R., Koylu, E. O., & Kuhar, M. J. (1997). Further studies on the anatomical distribution of CART by in situ hybridization. *İçinde Journal of Chemical Neuroanatomy*, 12.
- Dall Vechia, S., Lambert, P. D., Couceyro, P. C., Kuhar, M. J., & Smith, Y. (2000). CART Peptide Immunoreactivity in the Hypothalamus and Pituitary in Monkeys: Analysis of Ultrastructural Features and Synaptic Connections in the Paraventricular Nucleus. *J. Comp. Neurol*, 416.
- Dallvechia-Adams, S., Kuhar, M. J., & Smith, Y. (2002). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide projections in the ventral midbrain: Colocalization with γ -aminobutyric acid, melanin-concentrating hormone, dynorphin, and synaptic interactions with dopamine neurons. *Journal of Comparative Neurology*, 448(4), 360-372. <https://doi.org/10.1002/cne.10268>
- Dallvechia-Adams, S., Smith, Y., & Kuhar, M. J. (2001). CART peptide-immunoreactive projection from the nucleus accumbens targets substantia nigra pars reticulata neurons in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 434(1), 29-39. <https://doi.org/10.1002/cne.1162>

- Dandekar, M. P., Singru, P. S., Kokare, D. M., Lechan, R. M., Thim, L., Clausen, J. T., & Subhedar, N. K. (2008). Importance of cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide in the central nucleus of amygdala in anxiogenic responses induced by ethanol withdrawal. *Neuropsychopharmacology*, 33(5), 1127-1136. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301516>
- Dominguez, G., Lakatos, A., & Kuhar, M. J. (2002). Characterization of the cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide gene promoter and its activation by a cyclic AMP-dependent signaling pathway in GH3 cells. *İçinde J. Neurochem* (C. 80).
- Douglass, J., & Daoud, S. (1996). Characterization of the human cDNA and genomic DNA encoding CAR T: a cocaine-and amphetamine-regulated transcript (Molecular cloning; nucleotide sequence; alternate mRNA splicing; amino-acid sequence; chromosomal localization; transcriptional expression; central nervous system). *Gene*, 169.
- Douglass, J., Mckinzie, A. A., & Couceyro, P. (1995). PCR Differential Display Identifies a Rat Brain mRNA That Is Transcriptionally Regulated by Cocaine and Amphetamine. *İçinde The Journal of Neuroscience* 15(3).
- Dun, N. J., Dun, S. L., Kwok, E. H., Yang, J., & Chang, J.-K. (2000a). Cocaine-and amphetamine-regulated transcript-immunoreactivity in the rat sympatho-adrenal axis. *Neuroscience letters*, 283(2), 97-100. www.elsevier.com/locate/neulet
- Dun, N. J., Dun, S. L., Wong, P. Y. D., Yang, J., & Chang, J.-K. (2000b). Cocaine-and Amphetamine-Regulated Transcript Peptide in the Rat Epididymis: An Immunohistochemical and Electrophysiological Study. *Biology of reproduction*, 63, 1518-1524. <http://www.biolreprod.org>
- Dun, S. L., Chianca, D. A., Dun, N. J., Yang, J., & Chang, J.-K. (2000c). Differential expression of cocaine-and amphetamine-regulated transcript-immunoreactivity in the rat spinal preganglionic nuclei. *Neuroscience letters*, 294(3), 143-146. www.elsevier.com/locate/neulet
- Dun, S. L., Cristina Brailoiu, G., Yang, J., Chang, J. K., & Dun, N. J. (2006). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide and sympatho-adrenal axis. *Peptides* (C. 27, Sayı 8, ss. 1949-1955). <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.10.027>
- Dun, S. L., Kong Ng, Y., Cristina Brailoiu, G., Ling, E. A., & Dun, N. J. (2002). Cocaine-and amphetamine-regulated transcript peptide-immunoreactivity in adrenergic C1 neurons projecting to the intermediolateral cell column of the rat. *İçinde Journal of Chemical Neuroanatomy* 23. www.elsevier.com/locate/jchemneu

- Dylag, T., Kotlinska, J., Rafalski, P., Pachuta, A., & Silberring, J. (2006). The activity of CART peptide fragments. *İçinde Peptides* 27(8), 1926-1933. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.10.025>
- Ekblad, E. (2006). CART in the enteric nervous system. *Peptides*, 27(8), 2024-2030. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.12.015>
- Elefteriou, F., Ahn, J. D., Takeda, S., Starbuck, M., Yang, X., Liu, X., Kondo, H., Richards, W. G., Bannon, T. W., Noda, M., Clement, K., Valsse, C., & Karsenty, G. (2005). Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature*, 434(7032), 514-520. <https://doi.org/10.1038/nature03398>
- Elias, C. F., Lee, C. E., Kelly, J. F., Ahima, R. S., Kuhar, M., Saper, C. B., & Elmquist, J. K. (2001). Characterization of CART neurons in the rat and human hypothalamus. *Journal of Comparative Neurology*, 432(1), 1-19. <https://doi.org/10.1002/cne.1085>
- Elias, C. F., Lee, C., Kelly, J., Aschkenasi, C., Ahima, R. S., Couceyro, P. R., Kuhar, M. J., Saper, C. B., & Elmquist, J. K. (1998). Leptin Activates Hypothalamic CART Neurons Projecting to the Spinal Cord. *Neuron*, 21(6), 1375-1385.
- Erzurumlu, R., Sengül, G., & Ulupinar, E. (2023). *Nöroanatomi* (S. Gülgün, Ed.; 2. bs). Güneş Tıp Kitabevleri.
- Fagergren, P., & Hurd, Y. (2007). CART mRNA expression in rat monkey and human brain: Relevance to cocaine abuse. *Physiology and Behavior*, 92(1-2), 218-225. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.027>
- Fekete, C., & Lechan, R. M. (2006). Neuroendocrine implications for the association between cocaine- and amphetamine regulated transcript (CART) and hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH). *İçinde Peptides* 27(8), 2012-2018. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.11.029>
- Fekete, C., Mihály, E., Luo, L.-G., Kelly, J., Clausen, J. T., Mao, Q., Rand, W. M., Moss, L. G., Kuhar, M., Emerson, C. H., Jackson, I. M. D., & Lechan, R. M. (2000). *Association of Cocaine-and Amphetamine-Regulated Transcript-Immunoreactive Elements with Thyrotropin-Releasing Hormone-Synthesizing Neurons in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus and Its Role in the Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis during Fasting.*
- Fekete, C., Wittmann, G., Liposits, Z., & Lechan, R. M. (2004). Origin of Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript (CART)-Immunoreactive Innervation of the Hypothalamic Paraventricular Nucleus. *Journal of Comparative Neurology*, 469(3), 340-350. <https://doi.org/10.1002/cne.10999>

- Fenwick, N. M., Martin, C. L., & Llewellyn-Smith, I. J. (2006). Immunoreactivity for cocaine- and amphetamine-regulated transcript in rat sympathetic preganglionic neurons projecting to sympathetic ganglia and the adrenal medulla. *Journal of Comparative Neurology*, 495(4), 422-433. <https://doi.org/10.1002/cne.20870>
- Freeman, W. M., Patel, K. M., Brucklacher, R. M., Lull, M. E., Erwin, M., Morgan, D., Roberts, D. C. S., & Vrana, K. E. (2008). Persistent alterations in mesolimbic gene expression with abstinence from cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology*, 33(8), 1807-1817. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301577>
- Gaupale, T. C., Subhedar, N., & Bhargava, S. (2013). Ontogeny of cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide in brain of frog, *Microhyla ornata*. *General and Comparative Endocrinology*, 181(1), 77-87. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2012.09.001>
- Gautvik, K. M., De Lecea, L., Gautvik, V. T., Danielson, P. E., Tranque, P., Dopazo, A., Bloom, F. E., & Sutcliffe, J. G. (1996). Overview of the most prevalent hypothalamus-specific mRNAs, as identified by directional tag PCR subtraction. *In* *Neurobiology*, 93. <https://www.pnas.org>
- Gonsalvez, D. G., Kerman, I. A., McAllen, R. M., & Anderson, C. R. (2010). Chemical coding for cardiovascular sympathetic preganglionic neurons in rats. *Journal of Neuroscience*, 30(35), 11781-11791. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0796-10.2010>
- Gozen, O., Balkan, B., Yazarbas, G., Koylu, E. O., Kuhar, M. J., & Pogun, S. (2007). Sex differences in the regulation of cocaine and amphetamine-regulated transcript expression in hypothalamic nuclei of rats by forced swim stress. *Synapse*, 61(7), 561-568. <https://doi.org/10.1002/syn.20395>
- Harthoorn, L. F., Sañé, A., Nethe, M., & Van Heerikhuizen, J. J. (2005). Multi-transcriptional profiling of melanin-concentrating hormone and orexin-containing neurons. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 25(8), 1209-1223. <https://doi.org/10.1007/s10571-005-8184-8>
- Hou, J., Zheng, D. Z., Zhou, J. Y., & Zhou, S. W. (2010). Orexigenic effect of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) after injection into hypothalamic nuclei in streptozotocin-diabetic rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 37(10), 989-995. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2010.05423>

- Hubert, G. W., & Kuhar, M. J. (2005). Colocalization of CART with substance P but not enkephalin in the rat nucleus accumbens. *Brain Research*, 1050(1-2), 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.05.025>
- Hubert, G. W., & Kuhar, M. J. (2006). Colocalization of CART peptide with prodynorphin and dopamine D1 receptors in the rat nucleus accumbens. *Neuropeptides*, 40(6), 409-415. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2006.09.001>
- Hubert, G. W., & Kuhar, M. J. (2008). Cocaine administration increases the fraction of CART cells in the rat nucleus accumbens that co-immunostain for c-Fos. *Neuropeptides*, 42(3), 339-343. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2008.01.001>
- Hubert, G. W., Manvich, D. F., & Kuhar, M. J. (2010). Cocaine and amphetamine-regulated transcript-containing neurons in the nucleus accumbens project to the ventral pallidum in the rat and may inhibit cocaine-induced locomotion. *Neuroscience*, 165(1), 179-187. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.10.013>
- Hunter, R. G., Bellani, R., Bloss, E., Costa, A., Romeo, R. D., & McEwen, B. S. (2007). Regulation of CART mRNA by stress and corticosteroids in the hippocampus and amygdala. *Brain Research*, 1152(1), 234-240. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.03.042>
- Hunter, R. G., Jones, D., Vicentic, A., Hue, G., Rye, D., & Kuhar, M. J. (2006). Regulation of CART mRNA in the rat nucleus accumbens via D3 dopamine receptors. *Neuropharmacology*, 50(7), 858-864. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.12.007>
- Hunter, R. G., & Kuhar, M. J. (2003). CART peptides as targets for CNS drug development. *Current drug targets. CNS and neurological disorders* 2(3), 201-205. <https://doi.org/10.2174/1568007033482896>
- Hurd, Y. L., & Fagergren, P. (2000). Human Cocaine-and Amphetamine-Regulated Transcript (CART) mRNA Is Highly Expressed in Limbic-and Sensory-Related Brain Regions. *J. Comp. Neurol*, 425, 583-598. [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20001002\)425:4](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20001002)425:4)
- Hwang, L. L., Chen, C. T., Li, T. L., Chiu, C. Z., & Chi, S. F. (2004). Central pressor effects of CART peptides in anesthetized rats. *Neuropeptides*, 38(2-3), 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2004.02.001>
- Imad Damaj, M., Zheng, J., Martin, B. R., & Kuhar, M. J. (2006). Intrathecal CART (55-102) attenuates hyperalgesia and allodynia in a mouse model of neuropathic but not inflammatory pain. *Peptides* 27(8), 2019-2023. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.09.019>

- Ivanusic, J. J., Goulding, K. E., Kwok, M. M. K., & Jennings, E. A. (2012). Neurochemical classification and projection targets of CART peptide immunoreactive neurons in sensory and parasympathetic ganglia of the head. *Neuropeptides*, 46(1), 55-60. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2011.09.002>
- Jaworski, J. N., & Jones, D. C. (2006). The role of CART in the reward/reinforcing properties of psychostimulants. *Peptides* 27(8), 1993-2004). <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2006.03.034>
- Jaworski, J. N., Vicentic, A., Hunter, R. G., Kimmel, H. L., & Kuhar, M. J. (2003). CART peptides are modulators of mesolimbic dopamine and psychostimulants. *Life Sciences*, 73(6), 741-747. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(03\)00394-1](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(03)00394-1)
- Jean, A., Gory Conductier, G., Manrique, C., Bouras, C., Berta, P., Hen, R., Charnay, Y., Bockaert, J., & Rie Compan, V. (2007). Anorexia induced by activation of serotonin 5-HT₄ receptors is mediated by increases in CART in the nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(41.), 16335-16340. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0701471104
- Kask, A., Schioth, H. B., Mutulis, F., Wikberg, J. E. S., & Rago, L. (2000). Anorexigenic cocaine-and amphetamine-regulated transcript peptide intensifies fear reactions in rats. *Brain Research*, 857. www.elsevier.com/locate/bres
- Khoroshii, R. M. H., & Klingenspor, M. (2005). Neuronal distribution of melanin-concentrating hormone, cocaine- and amphetamine-regulated transcript and orexin B in the brain of the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*). *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 29(2), 137-148. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.10.003>
- Kim, J. H., Creekmore, E., & Vezina, P. (2003). Microinjection of CART peptide 55-102 into the nucleus accumbens blocks amphetamine-induced locomotion. *Neuropeptides*, 37(6), 369-373. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2003.10.001>
- Kimmel, H. L., Thim, L., & Kuhar, M. J. (2002). Activity of various CART peptides in changing locomotor activity in the rat. *Neuropeptides*, 36(1), 9-12. <https://doi.org/10.1054/npep.2002.0884>
- Kolenkiewicz, M., Robak, A., Równiak, M., Bogus-Nowakowska, K., Całka, J., & Majewski, M. (2009). Distribution of cocaine-and amphetamine--regulated transcript in the hippocampal formation of the guinea pig and domestic pig. *Folia Morphol*, 68(1), 23-31. www.fm.viamedica.pl
- Kolenkiewicz, M., Robak, A., Równiak, M., Bogus-Nowakowska, K., Całka, J., & Majewski, M. (2009b). Distribution of cocaine-and amphetamine--regulated transcript in the

- hippocampal formation of the guinea pig and domestic pig. *Folia Morphol*, 68(1), 23-31. www.fm.viamedica.pl
- Kong, W. M., Stanley, S., Gardiner, J., Abbott, C., Murphy, K., Seth, A., Connoley, I., Ghatei, M., Stephens, D., & Bloom, S. (2003). A role for arcuate cocaine and amphetamine-regulated transcript in hyperphagia, thermogenesis, and cold adaptation. *The FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 17(12), 1688-1690. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0805fje>
- Koylu, E. O., Balkan, B., Kuhar, M. J., & Pogun, S. (2006). Cocaine and amphetamine regulated transcript (CART) and the stress response. İçinde *Peptides* 27(8), 1956-1969. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2006.03.032>
- Koylu, E. O., Couceyro, P. R., Lambert, P. D., & Kuhar, M. J. (1998). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide immunohistochemical localization in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology*, 391(1), 115-132. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19980202\)391:1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19980202)391:1)
- Koylu, E. O., Couceyro, P. R., Lambert, P. D., Ling, N. C., DeSouza, E. B., & Kuhar, M. J. (1997). Immunohistochemical localization of novel CART peptides in rat hypothalamus, pituitary and adrenal gland. *Journal of Neuroendocrinology*, 9(11), 823-833. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.1997.00651>
- Kozicz, T., Bittencourt, J. C., May, P. J., Reiner, A., Gamlin, P. D. R., Palkovits, M., Horn, A. K. E., Toledo, C. A. B., & Ryabinin, A. E. (2011). The Edinger-Westphal nucleus: A historical, structural, and functional perspective on a dichotomous terminology. *Journal of Comparative Neurology* 519(8), 1413-1434. <https://doi.org/10.1002/cne.22580>
- Kozsurek, M., Király, K., Gyimesi, K., Lukácsi, E., Fekete, C., Gereben, B., Mohácsik, P., Helyes, Z., Bölcskei, K., Tékus, V., Pap, K., Szűcs, E., Benyhe, S., Imre, T., Szabó, P., Gajtkó, A., Holló, K., & Puskár, Z. (2023). Unique, Specific CART Receptor-Independent Regulatory Mechanism of CART(55-102) Peptide in Spinal Nociceptive Transmission and Its Relation to Dipeptidyl-Peptidase 4 (DDP4). *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2). <https://doi.org/10.3390/ijms24020918>
- Kozsurek, M., Lukácsi, E., Fekete, C., Wittmann, G., Réthelyi, M., & Puskár, Z. (2007). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide (CART) is present in peptidergic C primary afferents and axons of excitatory interneurons with a possible role in nociception in the superficial laminae of the rat spinal cord. *European Journal of Neuroscience*, 26(6), 1624-1631. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05789>

- Kristensen, P., Judge, M. E., Thim, L., Ribel, U., Christjansen, K. N., Wulff, B. S., ... & Hastrup, S. (1998). Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*, 393(6680), 72-76.
- Kuhar, M. J., & Yoho, L. L. (1999). CART peptide analysis by western blotting. *Synapse*, 33(3), 163-171. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(19990901\)33:3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(19990901)33:3)
- Kuriyama, G., Takekoshi, S., Tojo, K., Nakai, Y., Kuhar, M. J., & Osamura, R. Y. (2004). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide in the rat anterior pituitary gland is localized in gonadotrophs and suppresses prolactin secretion. *Endocrinology*, 145(5), 2542-2550. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0845>
- Lakatos, A., Prinster, S., Vicentic, A., Hall, R. A., & Kuhar, M. J. (2005). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide activates the extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway in AtT20 cells via putative G-protein coupled receptors. *Neuroscience Letters*, 384(1-2), 198-202. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.04.072>
- Larsen, P. J., Seier, V., Fink-Jensen, A., Holst, J. J., Warberg, J., & Vrang, N. (2003). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript is present in hypothalamic neuroendocrine neurones and is released to the hypothalamic-pituitary portal circuit. *Journal of Neuroendocrinology* 15(3), 219-226. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2003.00960>.
- Larsen, P. J., Vrang, N., Petersen, P. C., & Kristensen, P. (2000). Chronic intracerebroventricular administration of recombinant CART(42-89) peptide inhibits food intake and causes weight loss in lean and obese Zucker (fa/fa) rats. *Obesity Research*, 8(8), 590-596. <https://doi.org/10.1038/oby.2000.76>
- Lázár, G., Calle, M., Roubos, E. W., & Kozicz, T. (2004). Immunohistochemical localization of cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide in the central nervous system of the frog *Rana esculenta*. *Journal of Comparative Neurology*, 477(3), 324-339. <https://doi.org/10.1002/cne.20264>
- Lee, E. Y., & Lee, H. S. (2016). Dual projections of single orexin- or CART-immunoreactive, lateral hypothalamic neurons to the paraventricular thalamic nucleus and nucleus accumbens shell in the rat: Light microscopic study. *Brain Research*, 1634, 104-118. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.12.062>
- Lee, J. E., Zamdborg, L., Southey, B. R., Atkins, N., Mitchell, J. W., Li, M., Gillette, M. U., Kelleher, N. L., & Sweedler, J. V. (2013). Quantitative peptidomics for discovery of circadian-related peptides from the rat suprachiasmatic nucleus. *Journal of Proteome Research*, 12(2), 585-593. <https://doi.org/10.1021/pr300605p>

- Lee, S. J., Krieger, J. P., Vergara, M., Quinn, D., McDougale, M., de Araujo, A., Darling, R., Zollinger, B., Anderson, S., Pan, A., Simonnet, E. J., Pignalosa, A., Arnold, M., Singh, A., Langhans, W., Raybould, H. E., & de Lartigue, G. (2020). Blunted Vagal Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript Promotes Hyperphagia and Weight Gain. *Cell Reports*, 30(6), 2028-2039.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.01.045>
- Lin, Y., Hall, R. A., & Kuhar, M. J. (2011). CART peptide stimulation of G protein-mediated signaling in differentiated PC12 Cells: Identification of PACAP 6-38 as a CART receptor antagonist. *Neuropeptides*, 45(5), 351-358. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2011.07.006>
- López, M., Seoane, L., Tovar, S., Sen, R. M., & Diéguez Ca, C. (2002). *Thyroid status regulates CART but not AgRP mRNA levels in the rat hypothalamus*. <http://journals.lww.com/neuroreport>
- Luo, Y., Shen, H., Liu, H. S., Yu, S. J., Reiner, D. J., Harvey, B. K., Hoffer, B. J., Yang, Y., & Wang, Y. (2013). CART peptide induces neuroregeneration in stroke rats. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 33(2), 300-310. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.172>
- Mao, P., Meshul, C. K., Thuillier, P., Goldberg, N. R. S., & Reddy, P. H. (2012). CART peptide is a potential endogenous antioxidant and preferentially localized in mitochondria. *PLoS ONE*, 7(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029343>
- Matsumura, K., Tsuchihashi, T., & Abe, I. (2001). *Central Human Cocaine-and Amphetamine-Regulated Transcript Peptide 55102 Increases Arterial Pressure in Conscious Rabbits*. <http://www.hypertensionaha.org>
- Miraglia Del Giudice, E., Santoro, N., Fiumani, P., Dominguez, G., Kuhar, M. J., & Perrone, L. (2006). Adolescents carrying a missense mutation in the cart gene exhibit increased anxiety and depression. *Depression and Anxiety*, 23(2), 90-92. <https://doi.org/10.1002/da.20156>
- Molnár, C. S., Sárvári, M., Kalló, I., Liposits, Z., & Hrabovszky, E. (2011). Cocaine and amphetamine regulated transcript, type-2 vesicular glutamate transporter and calbindin co-expression define spiny stellate cells in layer IV of the granular cerebral cortex. *Frontiers in Neuroscience*, 5. <https://doi.org/10.3389/conf.fnins.2011.84.00001>
- Mukherjee, A., Subhedar, N. K., & Ghose, A. (2012). Ontogeny of the cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) neuropeptide system in the brain of zebrafish, *Danio rerio*. *Journal of Comparative Neurology*, 520(4), 770-797. <https://doi.org/10.1002/cne.22779>

- Murphy, K. G., Abbott, C. R., Mahmoudi, M., Hunter, R., Gardiner, J. V., Rossi, M., Stanley, S. A., Ghatei, M. A., Kuhar, M. J., & Bloom, S. R. (2000). Quantification and synthesis of cocaine-and amphetamine-regulated transcript peptide (79-102)-like immunoreactivity and mRNA in rat tissues. *İçinde Journal of Endocrinology*, 166. <http://www.endocrinology.org>
- Nagelová, V., Pirník, Z., Železná, B., & Maletínská, L. (2014). CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) peptide specific binding sites in PC12 cells have characteristics of CART peptide receptors. *Brain Research*, 1547, 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.12.024>
- Ohsawa, M., Dun, S. L., Tseng, L. F., Chang, J.-K., & Dun, N. J. (2000). Decrease of hindpaw withdrawal latency by cocaine-and amphetamine-regulated transcript peptide to the mouse spinal cord. *European Journal of Pharmacology* 399. www.elsevier.nl/locate/ejphar
- Osei-Hyiaman, D., Depetrillo, M., Harvey-White, J., Bannion, A. W., Cravatt, B. F., Kuhar, M. J., Mackie, K., Palkovits, M., & Kunos, G. (2005). Cocaine- and amphetamine-related transcript is involved in the orexigenic effect of endogenous anandamide. *Neuroendocrinology*, 81(4), 273-282. <https://doi.org/10.1159/000087925>
- Pae, C. U., Lee, C., & Paik, I. H. (2007). Therapeutic implication of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) in the treatment of depression. *Medical Hypotheses*, 69(1), 132-135. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.11.009>
- Peter, R. E. (2001). *Characterization of Two Forms of Cocaine-and Amphetamine-Regulated Transcript (CART) Peptide Precursors in Goldfish: Molecular Cloning and Distribution, Modulation of Expression by Nutritional Status, and Interactions with Leptin*. <https://academic.oup.com/endo/article/142/12/5076/2988580>
- Philpot, K. B., Dallvechia-Adams, S., Smith, Y., & Kuhar, M. J. (2005). A cocaine-and-amphetamine-regulated-transcript peptide projection from the lateral hypothalamus to the ventral tegmental area. *Neuroscience*, 135(3), 915-925. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.064>
- Philpot, K., & Smith, Y. (2006). CART peptide and the mesolimbic dopamine system. *İçinde Peptides* (C. 27, Sayı 8, ss. 1987-1992). <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.11.028>
- Press, D. A., & Wall, M. J. (2008). Expression of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptides at climbing fibre-Purkinje cell synapses in the rat vestibular cerebellum. *Neuropeptides*, 42(1), 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2007.11.001>

- Raptis, S., Fekete, C., Sarkar, S., Rand, W. M., Emerson, C. H., Nagy, G. M., & Lechan, R. M. (2004). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript co-contained in thyrotropin-releasing hormone (TRH) neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus modulates TKH-induced prolactin secretion. *Endocrinology*, *145*(4), 1695-1699. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1576>
- Rexed, B. (1954). A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *Journal of comparative neurology*, *100*(2), 297-379.
- Rkus Heilig, I., Mcleod, S., Brat, M., Heinrichs, S. C., Menzaghi, R., Koob, G. F., Britton, K. T., & Heilig, M. (1993). Anxiolytic-Like Action of Neuropeptide Y: Mediation by Y1 Receptors in Amygdala, and Dissociation from Food Intake Effects. *Neuropsychopharmacology* *8*(4).
- Roubos, E. W., Lázár, G., Calle, M., Barendregt, H. P., Gaszner, B., & Kozicz, T. (2008). Brain distribution and evidence for both central and neurohormonal actions of cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide in *Xenopus laevis*. *Journal of Comparative Neurology*, *507*(4), 1622-1638. <https://doi.org/10.1002/cne.21641>
- Salinas, A., Wilde, J. D., & Maldve, R. E. (2006). Ethanol enhancement of cocaine- and amphetamine-regulated transcript mRNA and peptide expression in the nucleus accumbens. *Journal of Neurochemistry*, *97*(2), 408-415. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03745>.
- Scruggs, P., Lai, C. C., Scruggs, J. E., & Dun, N. J. (2005). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide potentiates spinal glutamatergic sympathoexcitation in anesthetized rats. *Regulatory Peptides*, *127*(1-3), 79-85. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2004.10.017>
- Seress, L., Ábrahám, H., Dóczi, T., Lázár, G., & Kozicz, T. (2004). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide (CART) is a selective marker of rat granule cells and of human mossy cells in the hippocampal dentate gyrus. *Neuroscience*, *125*(1), 13-24. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.12.035>
- Shin, J. W., Geerling, J. C., & Loewy, A. D. (2008). Inputs to the ventrolateral bed nucleus of the stria terminalis. *Journal of Comparative Neurology*, *511*(5), 628-657. <https://doi.org/10.1002/cne.21870>
- Singh, M. K., Elefteriou, F., & Karsenty, G. (2008). Cocaine and amphetamine-regulated transcript may regulate bone remodeling as a circulating molecule. *Endocrinology*, *149*(8), 3933-3941. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0109>
- Singru, P. S., Mazumdar, M., Sakharkar, A. J., Lechan, R. M., Thim, L., Clausen, J. T., & Subhedar, N. K. (2007). Immunohistochemical localization of cocaine- and

- amphetamine-regulated transcript peptide in the brain of the catfish, *Clarias batrachus* (Linn.). *Journal of Comparative Neurology*, 502(2), 215-235. <https://doi.org/10.1002/cne.21295>
- Skibicka, K. P., Alhadeff, A. L., & Grill, H. J. (2009). Hindbrain cocaine- and amphetamine-regulated transcript induces hypothermia mediated by GLP-1 receptors. *Journal of Neuroscience*, 29(21), 6973-6981. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6144-08.2009>
- Sliwowska, J. H., Billings, H. J., Goodman, R. L., Coolen, L. M., & Lehman, M. N. (2004). The preammillary hypothalamic area of the ewe: Anatomical characterization of a melatonin target area mediating seasonal reproduction. *Biology of Reproduction*, 70(6), 1768-1775. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.024182>
- Smedh, U., Scott, K. A., & Moran, T. H. (2015). Fourth ventricular CART peptide induces c-fos in the area postrema and nucleus of the solitary tract via a CRF-receptor dependent mechanism. *Neuroscience Letters*, 609, 124-128. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.10.028>
- Smith, S. M., Vaughan, J. M., Donaldson, C. J., Rivier, J., Li, C., Chen, A., & Vale, W. W. (2004). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis through a corticotropin-releasing factor receptor-dependent mechanism. *Endocrinology*, 145(11), 5202-5209. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0708>
- Smith, Y., Kieval, J., Couceyro, P. R., & Kuhar, M. J. (1999). CART peptide-immunoreactive neurones in the nucleus accumbens in monkeys: Ultrastructural analysis, colocalization studies, and synaptic interactions with dopaminergic afferents. *Journal of Comparative Neurology*, 407(4), 491-511. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19990517\)407:4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19990517)407:4)
- Smith, Y., Koylu, E. O., Couceyro, P., & Kuhar, M. J. (1997). Ultrastructural localization of CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) peptides in the nucleus accumbens of monkeys. *Synapse*, 27(1), 90-94. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199709\)27:1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199709)27:1)
- Spies, J., Villarreal, J., & Vale, W. (1981). Isolation and Sequence Analysis of a Somatostatin-like Polypeptide from Ovine Hypothalamus. *In Biochemistry* 20.
- Stanley, S. A., Murphy, K. G., Bewick, G. A., Kong, W. M., Opacka-Juffry, J., Gardiner, J. V., Ghatei, M., Small, C. J., & Bloom, S. R. (2004). Regulation of rat pituitary cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) by CRH and glucocorticoids. *Am J*

- Physiol Endocrinol Metab*, 287, 583-590.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00576.2003>.
- Stanley, S., Small, C., Murphy, K., Rayes, E., Abbott, C., Seal, L., Morgan, D., Sunter, D., Dakin, C., Kim, M., Hunter, R., Kuhar, M., Ghatei, M., & Bloom, S. (2001). Actions of cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide on regulation of appetite and hypothalamo-pituitary axes in vitro and in vivo in male rats. *Brain Research* 893. www.elsevier.com/locate/bres
- Subhedar, N. K., Nakhate, K. T., Upadhya, M. A., & Kokare, D. M. (2014). CART in the brain of vertebrates: Circuits, functions and evolution. *Peptides* 54,108-130. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.01.004>
- Szalak, R., Matysek, M., Kukula-Koch, W., Rycerz, K., Zacharko-Siembida, A., & Arciszewski, M. B. (2020). Colocalization pattern of cocaine- And amphetamine-regulated transcript peptide and parvalbumin immunoreactivity in the hippocampus proper of the chinchilla. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 23(1), 89-96. <https://doi.org/10.24425/pjvs.2020.132752>
- Tang, W. X., Fasulo, W. H., Mash, D. C., & Hemby, S. E. (2003). Molecular profiling of midbrain dopamine regions in cocaine overdose victims. *Journal of Neurochemistry*, 85(4), 911-924. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01740>.
- Thim, L., Kristensen, P., Nielsen, P. F., Wulff, B. S., & Clausen, J. T. (1999). Tissue-specific processing of cocaine-and amphetamine-regulated transcript peptides in the rat (brainadrenal glandappetite regulation). *Biochemistry (C)* 96. www.pnas.org.
- Upadhya, M. A., Kokare, D. M., & Subhedar, N. K. (2013). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide (CART) in the central nucleus of amygdala potentiates behavioral and hormonal responses of the rat exposed to its predator. *Behavioural Brain Research*, 243(1), 129-137. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.12.058>
- Upadhya, M. A., Nakhate, K. T., Kokare, D. M., Singru, P. S., & Subhedar, N. K. (2011). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide increases spatial learning and memory in rats. *Life Sciences*, 88(7-8), 322-334. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.12.008>
- Vicentic, A., Dominguez, G., Hunter, R. G., Philpot, K., Wilson, M., & Kuhar, M. J. (2004). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide levels in blood exhibit a diurnal rhythm: Regulation by glucocorticoids. *Endocrinology*, 145(9), 4119-4124. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1648>

- Vicentic, A., Lakatos, A., & Jones, D. (2006). The CART receptors: Background and recent advances. *Içinde Peptides*, 27(8), 1934-1937. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2006.03.031>
- Vicentic, A., Lakatos, A., & Kuhar, M. J. (2005). CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) peptide receptors: Specific binding in AtT20 cells. *European Journal of Pharmacology*, 528(1-3), 188-189. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.11.041>
- Volkoff, H., & Ector Peter, R. (2000). Effects of CART peptides on food consumption, feeding and associated behaviors in the goldfish, *Carassius auratus*: actions on neuropeptide Y-and orexin A-induced feeding. *Içinde Brain Research*, 887. www.elsevier.com/locate/bres
- Vrang, N. (2006). Anatomy of hypothalamic CART neurons. *Içinde Peptides* 27(8), 1970-1980. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.10.029>
- Vrang, N., Larsen, P. J., Clausen, J. T., & Kristensen, P. (1999). *Neurochemical Characterization of Hypothalamic Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript Neurons*. <http://www.jneurosci.org/cgi/content/full/3018>
- Vrang, N., Larsen, P. J., Kristensen, P., & Tang-Christensen, M. (2000). Central Administration of Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript Activates Hypothalamic Neuroendocrine Neurons in the Rat. *Içinde Endocrinology*, 141. <https://academic.oup.com/endo/article/141/2/794/2988355>
- Wang, C., Billington, C. J., Levine, A. S., & Kotz, C. M. (2000). *Effect of CART in the hypothalamic paraventricular nucleus on feeding and uncoupling protein gene expression* 11. Lippincott Williams & Wilkins. <http://journals.lww.com/neuroreport>
- Watson, C., & Kayalioglu, G. (2009). *The organization of the spinal cord* (G. 'Kayalioglu, Ed.). Elsevier Academic Press.
- Wiehager, S., Beiderbeck, D. I., Gruber, S. H. M., El-Khoury, A., Wamsteeker, J., Neumann, I. D., Petersén, Å., & Mathé, A. A. (2009). Increased levels of cocaine and amphetamine regulated transcript in two animal models of depression and anxiety. *Neurobiology of Disease*, 34(2), 375-380. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.02.010>
- Wittmann, G., Liposits, Z., Lechan, R. M., & Fekete, C. (2004). Medullary adrenergic neurons contribute to the cocaine- and amphetamine-regulated transcript-immunoreactive innervation of thyrotropin-releasing hormone synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Research*, 1006(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.12.049>

- Wortley, K. E., Chang, G. Q., Davydova, Z., Fried, S. K., & Leibowitz, S. F. (2004). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript in the arcuate nucleus stimulates lipid metabolism to control body fat accrual on a high-fat diet. *Regulatory Peptides*, 117(2), 89-99. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2003.08.005>
- Wu, B., Hu, S., Yang, M., Pan, H., & Zhu, S. (2006). CART peptide promotes the survival of hippocampal neurons by upregulating brain-derived neurotrophic factor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 347(3), 656-661. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.06.117>
- Xu, Y., Zhang, W., Klaus, J., Young, J., Koerner, I., Sheldahl, L. C., Hurn, P. D., Martínez-Murillo, F., & Alkayed, N. J. (2006). *Role of cocaine-and amphetamine-regulated transcript in estradiol-mediated neuroprotection*. www.ncbi.nlm.nih.gov/geo
- Yermolaieva, O., Chen, J., Couceyro, P. R., & Hoshi, T. (2001). *Cocaine-and Amphetamine-Regulated Transcript Peptide Modulation of Voltage-Gated Ca²⁺ Signaling in Hippocampal Neurons*.
- Yoon, Y. S., & Lee, H. S. (2013). Projection patterns of lateral hypothalamic, cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) neurons to the dorsal raphe and/or the locus coeruleus in the rat. *Brain Research*, 1494, 56-69. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.11.042>
- Yosten, G. L. C., Harada, C. M., Haddock, C., Giancotti, L. A., Kolar, G. R., Patel, R., Guo, C., Chen, Z., Zhang, J., Doyle, T. M., Dickenson, A. H., Samson, W. K., & Salvemini, D. (2020). GPR160 de-orphanization reveals critical roles in neuropathic pain in rodents. *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2587-2592. <https://doi.org/10.1172/JCI133270>
- Zheng, H., Patterson, C., & Berthoud, H.-R. (2001). Fourth ventricular injection of CART peptide inhibits short-term sucrose intake in rats. *Brain Research*, 896. www.elsevier.com/locate/brainres
- Zheng, H., Patterson, L. M., & Berthoud, H.-R. (2002). CART in the dorsal vagal complex: sources of immunoreactivity and effects on c-fos expression and food intake. *Brain Research*, 957. www.elsevier.com/locate/brainres

EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI

	T.C. EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR Tel : 0 232 390 2134 e-mail: egetaek@gmail.com					
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ						
BAŞVURU BİLGİLERİ						
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnsan omurlığında kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkriptin (CART) lokalizasyonunun araştırılması					
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Gülgün Şengül					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Öğrenci Esra Candar Öğrenci İbrahim Demirçubuk Öğrenci Öykü Deniz Kanat Doc. Dr. Ferihan Çetin					
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Bornova, İzmir					
DESTEKLEYİCİ	Yok					
ARAŞTIRMA TİPİ	Niceliksel Deneysel Non Randomize Kontrollü Deneysel					
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 23-2.1T/22 Tarih: 23.02.2023 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş; araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödettirmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğuna toplantıya katılan etik kurul üyelerince Oy birliği ile karar verilmiştir.					
EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi / İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Guzide Aksu					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Kablim (**)	İmza
Prof. Dr. Guzide Aksu Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Banu Sarsık Kumbaracı Başkan Yardımcısı	Tıbbi Patoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Dr. Öğr. Üyesi Aysun Ekşioğlu Raportör	Ebelik A.D.	Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Zeliha Kerry Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Aliye Mandıracıoğlu Üye	Halk Sağlığı A.D.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Cengiz Çavuşoğlu Üye	Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	Hayır	Evet	Online Katıldı
Etik Kurul Başkanı Prof. Dr. Guzide Aksu		Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No: 28.09.2011/05		



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel : 0 232 390 2134 e-mail: egetaek@gmail.com

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu Üye	Tıbbi Biyokimya Uzmanı	EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Yasemin Yıldırım Üye	İç Hastalıkları Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Mehmet Çağdaş Eker Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Oya Türkoğlu Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji A.D.	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Meltem Seziş Demirci Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Şafak Dağhan Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği A.D.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	E	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Gülbün Rudarlı Üye	Hareket ve Antrenman Bilimleri	Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Hareket ve Antrenman Bilimleri AD.	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Ahmet Özgür Yeniel Üye	kadın hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi tıp fakültesi kadın hastalıkları ve doğum uzmanı	E	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Tahir Atık Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D.	E	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Fatma Sert Üye	Radyasyon Onkolojisi	Ege Üniversitesi	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. ALİ TEKİN Üye	Çocuk Cerrahisi/Çocuk Ürolojisi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi A.D.	E	Hayır	Evet	Online Katıldı

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Guzide Aksu

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi

Belge Kodu
22

Rev. Tarihi / No.su
28.09.2011/05

EK 2. OLGU RAPOR FORMU

OLGU RAPOR FORMU

Araştırma adı: İnsan omuriliğinde kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkriptin (CART) lokalizasyonunun araştırılması

Olgu No: Tarih:	CART lokalizasyonu (Lamina, nucleus)

EK 3. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİSİ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Öykü Deniz Kanat

Doğum tarihi: 01.01.1996

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: İstanbul Arel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı

E-posta adresi: oykudenizkanat@gmail.com

Telefon: 0 (545) 969 1713

EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olunan üniversite/fakülte: Yeditepe Üniversitesi / Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

Mezuniyet tarihi: 2019

İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

İstanbul Arel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı- Arş. Gör.

