

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI**



**SIÇANLARDA ENERJİ İÇECEĞİ  
UYGULAMASI İLE TREADMİLL  
EGZERSİZİNİN ANGPTL8, ELABELA,  
SERBEST RADİKALLER,  
ANTIOKSİDANLAR VE LİPİT  
METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİSİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Zarife PANCAR**

**2020**

## ONAY SAYFASI



Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez ~~Yüksek Lisans/Doktora~~ Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Yüksel SAVUCU

Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Vedat ÇINAR



Danışman

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Vedat ÇINAR

Prof. Dr. Süleyman AYDIN

Prof. Dr. Mürsel BİÇER

Doç. Dr. Fatih Mehmet UĞURLU

Dr. Öğr. Üyesi Muhittin TAŞDOĞAN





## ETİK BEYAN

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

Zarife PANCAR

17/01/2020

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Zarife PANCAR'.

Danışman: Prof. Dr. Vedat ÇINAR  
Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı  
ELAĞIĞ

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca yolumu aydınlatan, tezimin hazırlanmasında daima destek olan, bilgi ve tecrübesi ile beni daima iyiye yönlendiren, saygıdeğer büyüğüm, değerli danışmanım Prof. Dr. Vedat ÇINAR'a, değerli fikirleri ile deneyim imkânları sunarak destekleri ile tezimi zenginleştiren Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Süleyman AYDIN'a,

Tez aşamasında karşılaştığım zorlukları kolaylaştırarak, her aşamasında beni aydınlatan ve destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mürsel BİÇER ve Doç. Dr. Mustafa ÖZDAL'a, tez çalışmamın laboratuvar analizlerinde yardımını esirgemeyen ve yanımda olan Arş. Gör. Dr. Taner AKBULUT' a, ve Arş. Gör. Mehmet VURAL'a,

Tez çalışmam; BSY.18.10 proje numarası ile Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) koordinasyon birimi tarafından desteklenmiştir, desteklerinden dolayı FÜBAP' a,

Bugünlere gelmemde her daim yanımda olan aileme, koşulsuz sevgi ve saygısıyla desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime ve en büyük desteği eşsiz sevgisiyle yanımda olan, zamanından aldığı ve onun için çabalayıp iyi şeyler yapmama vesile olan biricik kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Zarife PANCAR

## İÇİNDEKİLER

|                                                             |      |
|-------------------------------------------------------------|------|
| ONAY SAYFASI                                                | II   |
| ETİK BEYAN                                                  | III  |
| TEŞEKKÜR                                                    | IV   |
| İÇİNDEKİLER                                                 | V    |
| TABLolar LİSTESİ                                            | VIII |
| ŞEKİL LİSTESİ                                               | IX   |
| KISALTMALAR LİSTESİ                                         | X    |
| 1.ÖZET                                                      | 1    |
| 2. ABSTRACT                                                 | 3    |
| 3. GİRİŞ                                                    | 5    |
| 3.1. Enerji İçecekleri                                      | 7    |
| 3.1.1. Enerji İçeceklerinin İçerikleri                      | 8    |
| 3.2. Egzersiz ve Enerji Sistemleri                          | 12   |
| 3.2.1. Anaerobik Enerji Metabolizması                       | 13   |
| a. ATP-PC (Fosfojen Sistemi)                                | 13   |
| b. Anaerobik Glikoliz (Laktik asit sistemi)                 | 14   |
| 3.2.2. Aerobik Enerji Metabolizması                         | 15   |
| 3.3. Treadmill Egzersiz Testi                               | 17   |
| 3.4. Biyokimyasal Parametreler ve Egzersiz İlişkisi         | 19   |
| 3.4.1. Serbest Radikaller                                   | 19   |
| 3.4.1.1. Serbest radikallerin oluşumuna etkileyen Faktörler | 19   |
| 3.4.1.2. Serbest Radikallerin Sınıflandırılması             | 20   |
| 3.4.1.3. Serbest Radikallerin Zararları                     | 23   |
| 3.4.1.4. Serbest Radikaller ve Egzersiz                     | 23   |
| 3.4. 2. Oksidatif Stres                                     | 24   |
| 3.4.2.1. Oksidatif stres ve Egzersiz                        | 25   |
| 3.4.3. Antioksidanlar                                       | 27   |
| 3.4.3.1. Enzimatik Antioksidanlar                           | 27   |
| 3.4.3.1.1. Süperoksid Dismutaz (SOD)                        | 27   |

|                                                          |           |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| 3.4.3.1.2. Katalaz                                       | 28        |
| 3.4.3.1.3. Glutasyon peroksidaz ve Glutasyon Redüktaz    | 29        |
| 3.4.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar                | 29        |
| 3.4.4. Kan Lipitleri                                     | 29        |
| 3.4.4.1. Total Kolesterol                                | 30        |
| 3.4.4.2. Trigliserit                                     | 30        |
| 3.4.4.3. Lipoprotein                                     | 31        |
| 3.4.4.4. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL)               | 31        |
| 3.4.4.5. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)              | 32        |
| 3.4.4.6. Lipit Parametreleri ve Egzersiz                 | 32        |
| 3.4.5. Adipositler ve Adipoz Doku                        | 33        |
| 3.4.5.1. Leptin                                          | 34        |
| 3.4.5.1.1. Leptin Peptid yapısı ve Fonksiyonları         | 35        |
| 3.4.5.1.2. Leptin ve Egzersiz                            | 36        |
| 3.4.5.2. Ghrelin                                         | 37        |
| 3.4.5.2.1. Ghrelin yapısı ve Fonksiyonları               | 38        |
| 3.4.5.2.2. Ghrelin ve Egzersiz                           | 39        |
| 3.4.5.3. İrisin                                          | 40        |
| 3.4.5.3.1. İrisin yapısı ve Fonksiyonları                | 42        |
| 3.4.5.3.2. İrisin ve Egzersiz                            | 44        |
| 3.4.6. Elabela/Apela/Toddler                             | 46        |
| 3.4.6.1. Elabela yapısı ve Fonksiyonları                 | 47        |
| 3.4.6.2. Elabela ve Egzersiz                             | 49        |
| 3.4.7. Angptl-8                                          | 50        |
| 3.4.7.1. Angptl-8 ve Fonksiyonları                       | 52        |
| 3.4.7.2. Angptl-8 ve Egzersiz                            | 53        |
| <b>4. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                | <b>55</b> |
| 4.1. Deney Gruplarının Belirlenmesi                      | 55        |
| 4.2. Treadmill Egzersiz Prosedürü                        | 57        |
| 4.3. Kan Örneklerinin Hazırlanması ve Saklama Prosedürü  | 58        |
| 4.4. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümleri               | 58        |
| 4.4.1. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Yöntemi | 59        |

|                                                                         |            |
|-------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.5. İstatistiksel Analiz                                               | 64         |
| <b>5. BULGULAR</b>                                                      | <b>65</b>  |
| <b>6. TARTIŞMA</b>                                                      | <b>79</b>  |
| 6.1. Serbest Radikaller, Total Oksidan ve Antioksidanların Tartışılması | 79         |
| 6.2. Kan Lipitlerinin Tartışılması (Kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL)  | 83         |
| 6.3. Leptin, Ghrelin ve İrisin düzeylerinin Tartışılması                | 86         |
| 6.4. Angptl8 ve Elabela düzeylerinin Tartışılması                       | 92         |
| <b>7. KAYNAKLAR</b>                                                     | <b>100</b> |
| <b>8. EKLER</b>                                                         | <b>126</b> |
| <b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>                                                      | <b>127</b> |



## **TABLÖLAR LİSTESİ**

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 3.1. Serbest radikal türleri                                | 20 |
| Tablo 5.1. Tbars pg/mL (oksidatif hasar belirteci) analizi        | 65 |
| Tablo 5.2. Total Oksidan seviyeleri (TOS-pg/mL) analizi           | 66 |
| Tablo 5.3. Total Antioksidan Seviyeleri (TAOS- U/mL) analizi      | 67 |
| Tablo 5.4. Antioksidan katalaz ( CAT- pg/ml) değerlerinin analizi | 68 |
| Tablo 5.5. Süperoksit Dismutaz ng/L (SOD) değerlerinin analizi    | 69 |
| Tablo 5.6. Kolesterol (mg/dL) değerleri analizi                   | 70 |
| Tablo 5.7. Trigliserit (mg/dL) değerlerinin analizi               | 71 |
| Tablo 5.8. HDL (mg/dL) değerlerinin analizi                       | 72 |
| Tablo 5.9. LDL (mg/dL) değerlerinin analizi                       | 73 |
| Tablo 5.10. Grupların Leptin (ng/L) değerleri analizi             | 74 |
| Tablo 5.11. Grupların Ghrelin (ng/L) değerleri analizi            | 75 |
| Tablo 5.12. Grupların İrisin (pg/ml) değerleri analizi            | 76 |
| Tablo 5.13. Grupların ANGPTL8 (pg/ml) değerlerinin analizi        | 77 |
| Tablo 5.14. Grupların ELABELA (ng/L) değerlerinin analizi         | 78 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 3.1. Aerobik enerji metabolizması                                    | 15 |
| Şekil 3.2. Krebs devri                                                     | 16 |
| Şekil 3.3. Reaktif Oksijen Türlerinin hücre ve dokular üzerine etkileri    | 21 |
| Şekil 3.4. Oksidatif Stres                                                 | 25 |
| Şekil 3.5. Farklı yoğunluktaki egzersizlerin redoks düzeylerine etkisi     | 26 |
| Şekil 3.6. Adipositler ve metabolik faaliyetleri                           | 34 |
| Şekil 3.7. Leptin mekanizması                                              | 35 |
| Şekil 3.8. İrisinin beyaz yağ dokularını dönüştürme etkisi                 | 41 |
| Şekil 3.9. FNDC5 sentezi ve irisinin etki mekanizmaları                    | 43 |
| Şekil 3.10. İrisin' in mekanizması ve dokulardaki fizyolojik etkileri      | 45 |
| Şekil 3.11. Apelin ve Elabela amino asit dizilimlerinin korunmuş bölgeleri | 46 |
| Şekil 3.12. Elabela/Apelin ve APJ etkileşimin gösterimi                    | 48 |
| Şekil 3.13. ELA'nın embriyojenez ve yetişkinlerde etkisi                   | 49 |
| Şekil 4. 1. Deney Dizaynı                                                  | 55 |
| Şekil 5.1. Çalışma gruplarına ait oksidatif hasar seviyeleri               | 65 |
| Şekil 5.2. Gruplara ait total oksidan seviyeleri (pg/mL) analizi           | 66 |
| Şekil 5.3. Gruplara ait Total antioksidan seviyeleri (U/mL) analizi        | 67 |
| Şekil 5.4. Gruplara ait CAT pg/ml değerlerinin analizi                     | 68 |
| Şekil 5.5. Gruplara ait Süperoksid Dismutaz seviyelerinin analizi          | 69 |
| Şekil 5.6. Çalışma gruplarına ait Kolesterol mg/dL seviyeleri analizi      | 70 |
| Şekil 5.7. Çalışma gruplarına ait Trigliserit mg/dL seviyeleri analizi     | 72 |
| Şekil 5.8. Çalışma gruplarına ait HDL mg/dL seviyeleri analizi             | 72 |
| Şekil 5.9. Çalışma gruplarına ait LDL mg/dL seviyeleri analizi             | 73 |
| Şekil 5.10. Gruplara ait Leptin değerlerinin analizi                       | 74 |
| Şekil 5.11. Gruplara ait Ghrelin (ng/L) değerlerinin analizi               | 75 |
| Şekil 5.12. Gruplara ait İrisin (pg/ml) değerlerinin analizi               | 76 |
| Şekil 5.13. Gruplara ait Angptl8 değerlerinin analizi                      | 77 |
| Şekil 5.14. Gruplara ait Elabela ng/L değerlerinin analizi                 | 78 |

## KISALTMALAR LİSTESİ

|                                |                                                 |
|--------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>CK</b>                      | : Kreatin Kinaz                                 |
| <b>Cm</b>                      | : Santimetre                                    |
| <b>ELISA</b>                   | : Enzyme Linked Immunosorbent Assay             |
| <b>FNDC5</b>                   | : Fibronectin type III domain containing 5      |
| <b>HDL</b>                     | : Yüksek yoğunluklu lipoprotein                 |
| <b>LDL</b>                     | : Düşük yoğunluklu lipoprotein                  |
| <b>kg</b>                      | : Kilogram                                      |
| <b>LDH</b>                     | : Laktat dehidrogenaz                           |
| <b>mg/dL</b>                   | : Miligram/Desilitre                            |
| <b>ng/mL</b>                   | : Nanogram/Mililitre                            |
| <b>PC</b>                      | : Kreatin fosfat                                |
| <b>ATP</b>                     | : Adenozin Tri Fosfat                           |
| <b>TCA</b>                     | : Trikarboksilik asit                           |
| <b>ROS</b>                     | : Reaktif oksijen türleri                       |
| <b>MDA</b>                     | : Malondialdehit                                |
| <b>SOD</b>                     | : Süperoksit Dismutaz                           |
| <b>Cu</b>                      | : Bakır elementi                                |
| <b>Fe</b>                      | : Demir                                         |
| <b>DNA</b>                     | : Deoksiribo Nükleik asit                       |
| <b>GSH-Px</b>                  | : Glutasyon peroksidaz                          |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : Tümör nekrozis faktör-alfa                    |
| <b>IL-6</b>                    | : İnterlökin-6                                  |
| <b>CNTF</b>                    | : Kirpiksi nörotrofik faktör                    |
| <b>GH</b>                      | : Growth hormon                                 |
| <b>cAMP</b>                    | : Adenozinmonofosfat                            |
| <b>ELA</b>                     | : Elabela-Toddler-Apela                         |
| <b>Angptl-8</b>                | : Anjioprotein like-8                           |
| <b>CAT</b>                     | : Katalaz                                       |
| <b>TOS</b>                     | : Total oksidan seviyesi                        |
| <b>FÜDAM</b>                   | : Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi |
| <b>mRNA</b>                    | : Messenger Ribo Nucleic Acid                   |
| <b>ng/L</b>                    | : Nanogram/Litre                                |
| <b>pg/ml</b>                   | : Mililitre başına Pikogram                     |

## 1. ÖZET

Çalışmamızda; sıçanlarda enerji içeceği takviyesi ile treadmill egzersizinin, serbest radikaller, antioksidanlar, Angptl8, Elabela ve lipid metabolizması üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla; dört haftalık ortalama  $101,96 \pm 9,75$  gram ağırlığında Wistar-Albino cinsi, toplam 28 adet erkek sıçan çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışma öncesinde sıçanlar; hiçbir uygulamanın yapılmadığı kontrol grubu ( $n=7$ ); dört hafta boyunca beş gün koşu bandında 30 dakika 45 cm/sn ile treadmill egzersizi yaptırılan egzersiz grubu ( $n=7$ ); dört hafta boyunca günde tek doz gavaj yöntemiyle ( $3,57$  ml/kg/gün) enerji içeceği verilen takviye grubu ( $n=7$ ); dört hafta boyunca gavaj yolu ile tek doz ( $3,57$  ml/kg/gün) enerji içeceği verilen ve dört hafta süresince 30 dk/gün treadmill egzersizi yaptırılan takviye+egzersiz grubu ( $n=7$ ) olarak rastgele dört gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonunda sıçanlar dekapite edilerek kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde Angptl8, Ghrelin, Leptin, İrisin, Sod, Cat, Tbars, Tos, Taos analizleri ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Kan lipidlerinden Triglicerit, Kolesterol, HDL ve LDL seviyeleri ise otoanalizörde spektrofotometrik yöntemle çalışılmıştır. Araştırmada elde edilen verilerin analizinde SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. Veriler normal dağılım göstermedikleri için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler sonucunda; Tbars (pg/mL), LDL (mg/dL), İrisin (pg/ml), Angptl8 (pg/ml) ve Elabela (ng/L) değerlerinde egzersiz grubu lehine; SOD (ng/L) ve HDL (mg/dL), değerlerinde takviye+egzersiz grubu lehine; Kolesterol (mg/dL) seviyelerinde ise takviye grubu lehine istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Leptin,

Ghrelin ve Cat seviyelerinde gruplar arasında değişimler olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlılık ( $p>0,05$ ) tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak uygulanan treadmill egzersizinin, lipit metabolizmasında ve düzenlenmesinde, peptit hormon ve reseptörlerinin uyarılmasında önemli olduğu; enerji içeceklerinin tek başına egzersiz veya fiziksel aktivite olmadan kullanılmasının yağ depolarını artırdığı, önemli organ ve dokularda ki yağlanmanın artarak vücutta tehdit oluşturduğu söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Egzersiz, Lipit metabolizması, Elabela, Angptl8, Treadmill.

## **2. ABSTRACT**

### **THE EFFECTS OF TREADMILL EXERCISE WITH ENERGY DRINK SUPPLEMENTATION ON FREE RADICALS, ANTIOXIDANTS, ANGPTL8, EEBEL8 AND LIPID METABOLISM IN RATS**

In our study; the aim of this study was to investigate the effects of treadmill exercise with energy drink supplementation on free radicals, antioxidants, Angptl8, Eel8 and lipid metabolism in rats.

A total of 28 male rats  $101,96 \pm 9,75$  grams were included in the study. Before the study, rats divided four groups as the control group (n = 7) given standard feed without any treatment; exercise group (n = 7) treadmill exercise performing at 30 cm/sc/speed with 0% incline on the treadmill for five days for four weeks; supplementation group (n = 7) given an energy drink by a single dose gavage daily (3.57 ml / kg / day) for four weeks; exercise + supplementation group (n = 7) given a single dose (3.57 ml / kg / day) energy drink by gavage and 30 minutes /day treadmill exercise was performed for four weeks. blood samples of the rats were obtained by decapitation. Angpt18, Ghrelin, Leptin, Irisin, Sod, Cat, Tbars, Tos, Taos parameters were carried out by ELISA method. Triglyceride, Cholesterol, HDL and LDL levels were analyzed by spectrophotometric method in autoanalyser. SPSS 22.0 package program was used in the analysis of the data. Since data were not normally distributed, Kruskal Wallis test was used. As a result of statistical analysis; statistically significant was found in Tbars (pg/mL), LDL (mg/dL), Irisin (pg/ml), Angpt18 (pg/ ml) and Eel8 (ng/L) values in favor of the exercise group; SOD (ng/L) and HDL (mg/dL) values in favor of supplementation+exercise group; Cholesterol (mg/dL) levels in favor of the supplementation group ( $p < 0,05$ ). Although there were

variations between the groups at Leptin, Ghrelin and Cat levels, statistical significance was not found ( $p > 0,05$ ).

As a result of the study; it could be said that treadmill exercise is important in lipid metabolism and regulation, stimulation of peptide hormones and receptors; given the energy drinks without exercise or physical activity increases fat deposits and increased fat in vital organs and tissues poses a threat to the body.

**Key Words:** Exercise, Lipid metabolism, Elabela, Angptl8, Treadmill.



### 3. GİRİŞ

Egzersiz ve fizik aktivitenin önemi günden güne daha iyi kavranmasına rağmen, beslenme alışkanlıkları, iş hayatının yoğunluğu, stres gibi çevresel faktörlerle bireyler egzersiz yapma konusunda olumsuz olarak etkilenecek hareketsiz bir yaşamı seçmektedir. Stres faktörleri, beslenme alışkanlıklarının olumsuz olması, düzenli ve yeterli beslenmenin olmayışı insan vücudunu hastalıklara karşı hassas hale getirmektedir. Başta kardiovasküler hastalıklar ve metabolik bozuklukların oluşması gibi birçok hastalıkla mücadele etmek zorunda kalmaktadır. Egzersizin fizyolojik, fiziksel, psikolojik ve dinamik birçok olumlu etkilerinin olduğu literatürdeki araştırmalarla kanıtlanmıştır (1). Egzersizin düzenli olarak yapılması, çalışan kaslarda daha fazla oksijen tüketimine sebep olmaktadır. Bu tüketime bağlı olarak vücutta reaktif oksijen türleri serbestleşerek oksidatif stresin artarak, birçok doku ve organa zarar verebilmektedir (2). Bu radikaller egzersiz sırasında artarak egzersiz sonrasında eski seviyelerine dönmektedirler. İskelet kas hücrelerinin kasılarak işlevlerinin artış göstermesi ile metabolizma etkilenecek sitokin artışına sebep olur. Egzersizle beraber çeşitli antiinflamatuar sitokinlerin üretim fazlalığına bağlı olarak akut faz cevap vücut tarafından verilerek geliştirilmektedir (3).

Enerji içeceklerinin içeriklerinin etki ve mekanizmalarının bilinmeden oranlarının aşırıya kaçarak tüketilmesi giderek artış göstermektedir. İnsanlar farklı amaç ve istekler doğrultusunda; eğlenmek, performans artışı, konsantrasyonu artırdığı düşüncesi ile enerji içeceklerini tüketmektedirler. Bunların sonucunda, bireyler olumsuz fiziksel, fizyolojik ve psikolojik sorunlarla karşılaşmaktadırlar (4). Hareketsiz yaşam biçimi sergileyen bireylerin enerji içeceklerini keyfi olarak

tüketmesi enerji vermesinin yanı sıra kişinin metabolik olarak sıkıntıya sokmakta ve vücutta bazı organ ve dokuların yağlanmasına sebep olduğu düşünülmektedir.

Bu bilgilerden hareketle enerji içeceklerinin, egzersiz ile birlikte alındığında ya da yalnız tüketildiğinde hangi sonuçlar doğuracağı merak konusudur. Bu çalışmada sıçanlarda enerji içeceği takviyesi ile treadmill egzersizinin, serbest radikaller, antioksidanlar, Angt<sup>pl</sup>8, Elabela ve lipit metabolizması üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.



### 3.1. Enerji İçecekleri

Enerji içeceklerinin tanımı; Türk Gıda Kodeksi yönetmeliği enerji içecekleri tebliğinde (tebliğ no 2006/47) “bileşimindeki yararlanılabilir karbonhidrat içeriği nedeniyle insan vücuduna enerji sağlayan ve ürün özelliklerinde sınırları belirlenen fonksiyonel maddeleri, vitamin ve mineralleri de içerebilen içecekleri ifade eder” şeklinde yer almaktadır (5). Enerji içecekleri dünya gündemine ilk olarak 1960 yıllarında Asya ve Avrupa da girmiş, daha sonra önce Avrupa daha sonrada Kuzey Amerika’ da popüler hale gelmiştir (4). Enerji içeceklerinin dünya tüketiminde, ilk sırada Amerika Birleşik Devletleri gösterilmektedir. 2007 yılından itibaren kişi başı 3.8 qt birim, yaklaşık olarak 290 milyon galon enerji içeceği tüketimi ile birinci sıradadır. Buna ek olarak tüketim yaşı giderek düşmekte ve tüketim oranı giderek artış göstermektedir (6). Türkiye de ise 1998 yıllarında Türkiye pazarına girmiştir. Enerji içeceği tüketimi giderek artış göstermekle birlikte Türk enerji içeceği pazarında yıllık toplam tüketim yaklaşık olarak 50 milyon kutudur. Enerji içeceği pazarında 40 kadar yerli ve yabancı firma aktif olarak bulunmaktadır (7). Türkiye ile kıyaslandığında batı ülkelerinde enerji içeceği tüketimi daha fazladır. Bunun sebebi olarak içecek şirketleri bu ülkelerin pazarına girerek ve bu toplumlar enerji içecekleri ile çok daha önce tanışmışlardır (8). Enerji içecekleri, çoğunlukla gençler arasında birçok farklı amaçlar doğrultusunda tüketilen, zihinsel, fiziksel ve psikolojik performansı artırıcı olarak düşünülen ürünlerdir (9). Bununla birlikte bu içeceklerin olumsuz etkileri de psikolojik ve fiziksel sonuçlara neden olmakla birlikte, gözle görülen psikolojik zararları ortaya çıkmaktadır (4). Enerji içeceklerinin birçok ticari formu

olmakla beraber içerdikleri maddeler temel olarak farklı oranlarda; kafein, taurin, glukuronolakton, inositol, ginseng, B vitamin kompleksleri, guarana ve karnitin gibi maddeler içermektedir (10). Enerji içeceklerine olan ilgi her geçen gün artmakta, birçok genç ve sporcu enerji ve performansı artırdığına inandığı için bu içecekleri sporcu içeceği olarak tüketmekte ve arasındaki farkı bilmemektedir. Enerji içeceklerindeki kafein miktarları iyi ayarlanmalı ve kullanım amacı tam olarak belirlenmelidir. Kafein dozu 150 mg/L' den fazla olmamalıdır (11). Bilişsel performansın artması kafeinin uyarıcı etkisinden kaynaklanmaktadır. Fakat enerji içeceklerinde bulunan birçok maddenin birbiri ile olan uyarıcı etkileri ve kendi aralarındaki etkimelerin araştırılmasına ihtiyaç vardır (12, 13). Nitekim enerji içecekleri tebliği kapsamında ürün etiketlerinde; 18 yaşından küçük kişilerde, üst yaş grupları gibi yaşlılar, diyabetliler, yüksek tansiyonu olan bireyler, hamile ve anne sütü veren kadınlar, metabolik hastalığı olanlar, böbrek yetmezliği olan bireyler ile kafeine hassasiyeti olabilecek bireyler için tavsiye edilemez gibi birçok uyarılar yer almaktadır (5).

### **3.1.1. Enerji İçeceklerinin İçerikleri**

Enerji içecekleri birçok fonksiyonu etkileyen maddeleri içeriğinde bulundurmaktadır. Bunlar kafein, taurin, inositol, glukuronolakton, karnitin, guarana, B vitamin kompleksleri ve ginseng maddelerinden farklı dozlarda bulundurmaktadır.

**Kafein:** Kafein, doğada var olan, doğal olarak pek çok bitkinin meyvesinde, tohumunda ve yaprağında bulunur ve en çok bilinen kaynakları çay yaprakları, kahve ve kakao çekirdekleri ile kola tohumları olduğu bilinmektedir.

Kafeinin tüketilmesine dair ilk bilgiler MÖ 2700' lü yıllarda, kaynağı Çin'de yapraklarının kaynatılarak içilen bir çay olarak bilinir. Ancak kafeinin ciddi oranda yaşamımıza girmesi 8. yüzyılın ortalarında Etyopyalı çoban Kaldi' nin kahve bitkisini keşfetmesi ile hayatımıza girmesiyle başlamıştır (14, 15).

Kafein oral olarak alındıktan kısa bir süre sonra, gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde emilir, 15-120 dakika gibi bir süre içinde kanda en yüksek seviyeye çıkar. Kafein, karaciğerde metabolize olur ve emilimi sonucunda paraksantin (% 80), teobromin (% 15) ve teofilin (% 4) gibi pek çok metabolit ortaya çıkar (16, 17). Basit difüzyonla taşınır ve plazmada albümine bağlı olarak taşınan kafeinin % 80'i beyinde bulunur ve hücrelere geçişi sırasında herhangi bir engel olmadığı için beyin, testis ve fetüs de dahil olmak üzere vücuttaki tüm hücrelere ve dokulara hızlı bir şekilde yayılım gösterir (18). Kafein, tüketim oranına bağlı olarak, merkezi sinir sisteminde ılımlı düzeyde uyarıcı etki sağlar. Bu etkiyi bir nörotransmitter olan ve beyinde birçok bölgede bulunan adenosin üzerinden gerçekleştirir (19). Ayrıca uykuyu olumsuz etkilediği, uykuya dalış sürecini geciktirdiği, kalp atım hızı ve kan basıncında artışa sebep olduğu, mide asidinde artışa neden olduğu belirtilmiştir. Yine kafein bulunduran enerji içeceklerinin tepki süresini azalttığı, oksijenli ve oksijensiz kapasiteyi yükselttiği, ergojenik etki gösterdiği, motorlu taşıt kullananların uykusuzluğunu azalttığı da belirtilmektedir (13, 14, 20). Kafein ve glikozun birlikte tüketildiğinde bilişsel performans da artış olduğu (21) ve bireysel yorgunlukta iyileşmeye etkileri olduğu çalışmalarla sunulmuştur (22).

Kafeinin orta düzeyde tüketimi sağlıklı bireylerde olumsuz etkilere neden olmazken, aşırı tüketiminde (>400 mg/gün) psikolojik olarak duygu durumundaki

değişikliklere; asabiyet, gerginlik uyku bozuklukları, aritmi, karın ağrısı ve çarpıntı gibi olumsuz değişikliklere sebep olmaktadır (23).

**Taurin:** Tiyol içeren ve insanlarda en çok bulunan hücre içi bir aminoasittir ve insanlarda beslenme diyetinin normal bir bileşenidir (24). Taurin, merkezi sinir sistemi hücrelerinde farklı konsantrasyonlarda bulunur, iskelet ve kalp kasında hücre içinde ise en fazla bulunan serbest aminoasittir. İskelet kası fonksiyonunu modüle eden ve egzersiz kapasitesinde performans artışı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca egzersiz ile oluşabilecek DNA hasarında iyileşmelerin olabileceği de kesin olmamakla birlikte vurgulanmaktadır (25). Gama amino bütirikasit seviyesini yükselterek anksiyete seviyesini düşürdüğü, dopamin seviyesini artırarak lokomotor aktiviteyi olumlu etkilediği, hücresel düzeyde oksidatif stresi azalttığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (26). Taurin ayrıca; safra asidi konjugasyonunu ve kolestazi önlemede dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik ve fizyolojik işlevlere sahip olduğu, antiaritmik, inotropik ve kronotropik etkilere, merkezi sinir sistemi nöro-modülasyonuna, retina gelişimi ve fonksiyonuna, antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu da belirtilmiştir (27, 28). Taurinin, enerji içeceğinin muhteviyatında ne kadar miktarda bulunması gerektiği ile ilgili yeterince bilimsel çalışma ve buna bağlı olarak yeterli kanıt gösterilememiştir. Fakat günler geçtikçe, artan seviyede enerji içeceklerinin tüketiminde, yüksek seviyede taurin içermektedir (29).

**İnositol:** Vücudun sağlıklı kalabilmek için düşük miktarlarda gereksinim duyduğu, B kompleks vitaminidir. Ancak vücutta glukoz ürünü olan bu madde bağırsak bakterileri tarafından sentezlendiği için, vitamin olarak kabul edilmemektedir. İnositol, tüm vücut dokularında mevcut olmakla birlikte;

yoğunluğu beyin, kalp ve gözün lens tabakasında bulunur. Beyinde serotonin hormona olan duyarlılığı ve uyarılma seviyesini yükseltir, ayrıca inositol seviyesinde düşme meydana geldiğinde anksiyete, depresyon, panik atak rahatsızlıklarını tetiklediğini gösteren çalışmalar vardır (30, 31).

**Glukuronolakton:** Karaciğerde sentezlenen bir glikoz metabolizma ürünüdür. Fakat enerji içeceklerinde sentetik glukuronolakton bulunur ve insandaki bulunan değerinden çok daha fazlasını içermektedir (32). Bu madde ile ilgili olarak insan üzerindeki olumlu ve olumsuz etkileri hususunda yeterli çalışma olmadığı için etki alanı hakkında kanıta dayalı bilgi bulunmamaktadır.

**Karnitin:** Karnitin vücudun doğal bir şekilde ürettiği yağların oksidasyonunda rol oynayan aminoasit bileşenlerden bir tanesidir. Beyinde, kas dokularında ve kalpte depolanan karnitin, lisin ve metiyonin sentezinden oluşur. Günlük beslenmede yeteri kadar olmasına rağmen karaciğerde de üretilmektedir. Enerji içecekleri üreticilerinin yağ yakmaya yardımcı olacağı ve performans artırıcı olduğu yönünde gerekli olduğu iddiaları öne sürülmektedir (13).

**Guarana:** Botanik ismi Paullinia Cupana olan bu bitki Amazonlarda yetişen, Güney Amerika kaynaklı bir çalı cinsidir ve meyveleri tıp dünyasında kullanılmaktadır. Guarana tohumları, kahve çekirdeklerinden üç kat daha fazla kafein içerdiği için, en zengin kafein kaynağı olarak bilinir. Kafein ile birlikte teobromin, teofilin ve tanin içermektedir. Bu madde kafeinin gösterdiği etkileri göstermektedir. Dikkat ve performans artışı, yorgunluk azaltıcı ve merkezi sinir sistemi uyarıcı gibi etkilerinin olduğu çalışmalarda vurgulanmıştır. Ayrıca güçlü bir diüretik etkisinin olduğu, yağ yıkımında ki artış özelliği ve bronko-spazmı azalttığı yönünde bilgilerde mevcuttur (13).

**Ginseng:** Botanik ismi Panax olan ginseng bitkisi, dayanıklı ve çok yıllık bir bitkidir. Özellikle Uzakdoğu'da ve Amerika kıtasında kendiliğinden yetişebilen bir bitkidir. Birçok alanda hastalık tedavisi, önlenmesi amacıyla kullanıldığı gibi fiziksel performansı artırıcı ve mental faydalarından dolayı da tercih edilen bu bitkinin temel aktif komponentleri ginsenozidler olarak bilinen glikosidal saponinler (glikosilat steroidler)'dir. Merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri ile beyni güçlendirdiği, genellikle homeostazisi korumak ve vücudu fiziksel, kimyasal ve biyolojik her türlü olumsuz yönde etkileyen faktörlere karşı koruduğu, depresyon ve kaygı gibi bozuklukların giderilmesinde yardımcı olduğu, stresi azalttığı, hafızayı kuvvetlendirdiği ve motivasyonu artırıcı gibi özelliklere sahip olan bir tonik ve adaptojen olarak kabul edilmektedir (33, 34, 35).

**B Vitamin Kompleksleri:** B vitamini, bir vitaminler grubu olduğundan dolayı bu gruptaki vitaminlere B kompleks vitaminler de denir. Bu gruptaki vitaminler aynı anda bir arada bulunduklarından dolayı bu adı almışlardır. Bu gruptaki vitaminler; Tiamin (B<sub>1</sub> vitamini), Riboflavin (B<sub>2</sub> vitamini), Nikotinamid, Niasin (B<sub>3</sub> vitamini), Cholin (B<sub>4</sub> vitamini), Pantotenik asit (B<sub>5</sub> vitamini), Pridoksin (B<sub>6</sub> vitamini), Biyotin (B<sub>7</sub> vitamini), Folik asit (B<sub>9</sub> vitamini), Kobalamin (B<sub>12</sub> vitamini)'dir. Bu vitaminler diğer enzimlere koenzim olarak görev yaparlar (36). B vitaminlerinin basit şekerler tarafından salgılanan tüm enerjiyi ortaya çıkaran kilit rol oynadığı ve bunun için enerji içeceklerinde kullanıldığı söylenmektedir (37).

### 3.2. Egzersiz ve Enerji Sistemleri

Fiziksel aktivite; iskelet kasları tarafından oluşturulan herhangi bir vücut hareketi ile bazal düzeyin üzerinde enerji tüketimine yol açan (38, 39) bedensel hareketler olarak tanımlanabilir. Egzersizin, insan sağlığını birçok yönden olumlu olarak etkilediği ve düzenli yapılan egzersizin ise bazı hastalık risklerini azaltmakta ve bu hastalıklardan korunmak için etkili bir yöntem olduğu düşünülmektedir (40, 41). Bazı durumlarda uygun egzersiz programları, kardiovasküler sistem hastalıkları ile meydana gelen ölümlerin azalmasında, hematolojik profillerde, hipertansiyon ve lipid metabolizmasında düzelme (42), fiziksel zindelik ve psikolojik sağlık (43), gibi faydalar sağlamaktadır.

Fiziksel aktivite veya egzersiz esnasında vücudumuzda bazı enerji sistemleri devreye girerek, egzersizin içeriğindeki hareket tarzı, spor dalının temel özellikleri, süresi, şiddeti gibi faktörlere bağlı olarak vücutta farklı metabolik faaliyetlerin oluşmasını sağlarlar. Egzersiz esnasında vücut için gerekli olan enerjiyi sağlayabilecek kas ve karaciğer glikojeni, kandaki glikoz ve yağlardan oluşan dört farklı enerji kaynağı mevcuttur. Aerobik ve anaerobik enerji metabolizmaları ile kaslarda depo halinde bulunan ATP 'nin üretilmesi ile ihtiyaç duyulan enerji ortaya çıkarılır. Gerektiğinde ATP fosfat bağlarından birinin parçalanmasıyla birlikte ATP, adenozin difosfata dönüşerek bir fosfat molekülü ile enerji sağlanır. Fiziksel aktiviteler için üç metabolik sistem önemlidir. Bu sistemler; fosfojen sistemi, anaerobik glikoliz-laktik asit ve aerobik sistemlerdir. Bu metabolik süreçlerin amacı kasta var olan ATP' yi yeniden üretmektir (44).

### **3.2.1.Anaerobik Enerji Metabolizması**

#### **a) ATP-PC (Fosfojen Sistemi)**

Kreatin fosfat ya da fosfat- kreatini (PC), ATP gibi kas hücrelerinde depolanır. Bir fosfat bileşeni birleşikten koparıldığında büyük bir enerji açığa çıktığı için PC, adenosin trifosfata benzer olarak görülmektedir. Bu koparılma ve parçalanma sonucunda kreatin ve inorganik fosfat (Pi) açığa çıkar (45). Bu reaksiyonun sonucunda ortaya çıkan enerji direkt olarak ATP' nin sentezlenmesinde kullanılır. Kreatin fosfat, ATP gibi kas sisteminin acil enerji kaynağı olarak bilinmektedir.

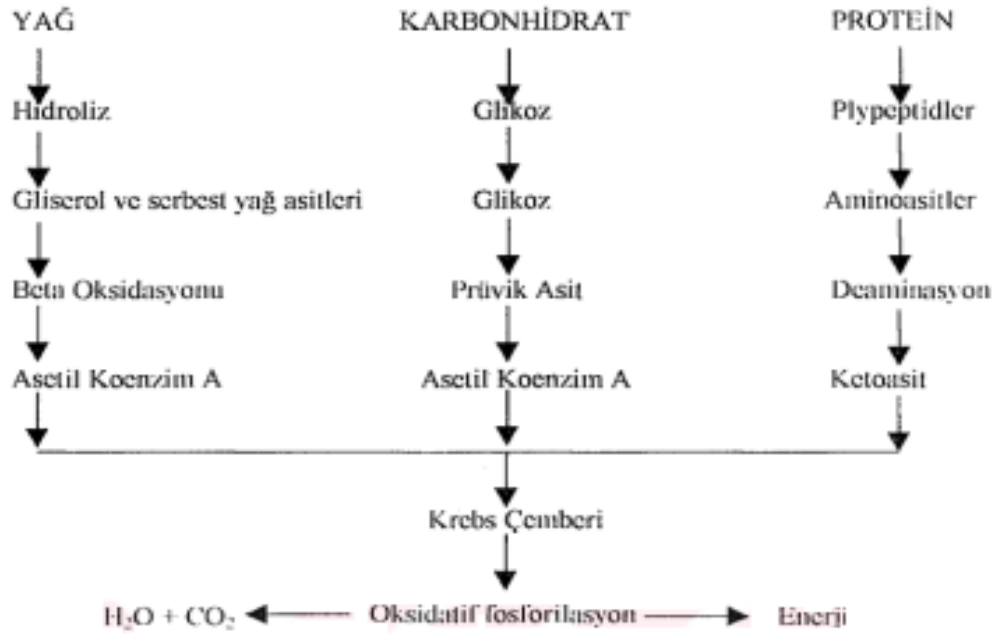
#### **b) Anaerobik Glikoliz (Laktik asit sistemi)**

Genel anlamda anaerobik glikoliz, glikojenin oksijen olmaksızın laktik aside dönüştüğü sistemdir. Bu sistem 1930' lar da iki bilim adamı Gustav Embden ve Otto Meyerhof tarafından bulunmuş ve bu sistem anaerobik glikoliz yerine Embden ve Meyerhof Dönüşümü olarak da kullanılmaktadır (45). Bu yolla enerji üretilirken sadece glikoz kullanılır. Glikozun parçalanması ile iki pirüvik asit molekülü oluşur. Bu moleküller ortamda oksijen olmadığı için sitrik asit döngüsüne giremediği için pirüvik asit laktik aside dönüşür. Bu yolla ATP oluşturulurken son ürün olarak ortaya laktik asidin çıkmasından dolayı bu sisteme laktik asit sistemi adı verilir. Laktik asidin kaslarda ve kanda yoğunluğunun artması ile yorgunluğa sebep olduğu vurgulanmaktadır. Ortamdaki asit miktarı arttıkça PH' ın düşmesine ve mitokondrilerdeki bazı enzim aktivitelerini engelleyerek karbonhidratların yıkım hızını azaltabilir (46).

Kanda glikoza ihtiyaç duyulduğunda, karaciğer ve kasta depo halinde bulunan glikojen glikojenolisiz metabolik süreç ile glikoza (glikoz-1-fosfata) indirgenebilir. Bu ihtiyacın devam etmesi durumunda cori döngüsünde, karaciğer, kas ve kan arasında, nonkarbonhidrat maddelerden glikoz yapımı gerçekleşir. Bu döngüde laktik asit, yağ ve proteinlerden kana glikoz çıkışı gerçekleşirken ayrıca bu yolla ortamdan laktik asidin uzaklaştırılması da sağlanmış olur (44).

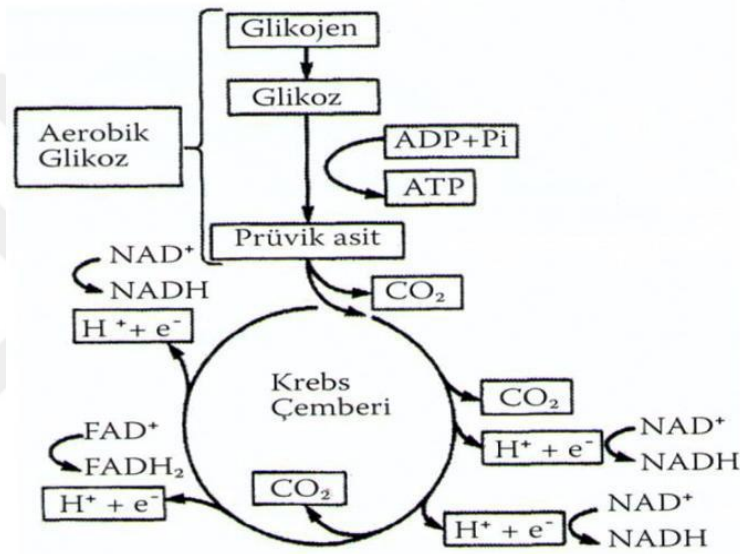
### 3.2.2. Aerobik Enerji Metabolizması

Bu enerji metabolizması, oksijenin ortamda bulunmasıyla karbonhidrat ve yağların, su ( $H_2O$ ) ve karbondioksit ( $CO_2$ ), kadar parçalanmasıyla ortaya çıkan enerji olarak tanımlanmaktadır. Aerobik sistem tepkimeleri mitokondride gerçekleşir. Bu metabolik süreç aerobik glikoz, krebs döngüsü ve elektron transferinden oluşur. Bu sistemde laktik asit birikimi olmaz.



Şekil 3. 1. Aerobik enerji metabolizması (44).

Oksijenin varlığında glikoz molekülü tamamen parçalanarak  $H_2O$ ,  $CO_2$  olarak ayrışır ve sonuç olarak toplamda 39 mol ATP üretilir. Bu ATP' nin yaklaşık 2-3 molü bu yol ile üretilir. Aerobik enerji yolunda 1 mol glikojen 2 mol pirüvik aside çevrilir ve bu işlem sarkoplazmada gerçekleşir ve burada 3 mol ATP üretilir. Aerobik sistemde ATP üretimi mitokondride meydana gelir ve pirüvik asit 2 karbonlu yapı olan Coenzim-A' ya dönüşerek krebs siklusuna girer (45, 47).



Şekil 3. 2. Krebs devri (45).

Aerobik glikoliz esnasında ortaya çıkan pirüvik asit kâşifin adıyla (Sir Hans Krebs) anılan ve Krebs çemberi diye adlandırılan bir dizi tepkimeye girerek parçalanması ile süreç devam etmektedir. Bu çember bir dizi tepkimelerdeki kimyasal bileşiklerinden dolayı trikarboksilik asit (TCA), ya da sitrik asit dönüşümü olarak da adlandırılmaktadır. Krebs çemberi esnasında  $CO_2$  yükseltgenme (oksidasyon), indirgenme ve ATP açığa çıkma gibi önemli olaylar meydana gelir (45). Pirüvik asit karbon ve hidrojen yüklü bir bileşiktir. Hidrojen

atomu bileşikten ayrıldığında H iyonu ve (-) yüklü elektron ortaya çıkar. Bu tepkimeyle yükseltgenme gerçekleşir. Yükseltgenen tepkimedeki karbon ve oksijen birleşerek karbondioksiti oluşturur. Karbondioksit oluşumuyla Krebs siklusundaki pirüvik asit indirgenir (48). Krebs devri sonucu ortaya çıkan H iyonu serbest oksijen ile birleşerek suyu meydana getirir. Suyun meydana gelmesinde elektron taşıma sistemi ve solunum zinciri ortaklaşa görev alır ve tepkime mitokondride gerçekleşir (47).

Elektron taşıma sisteminde dört hidrojen iyonu, dört elektron ve oksijen birleşerek 2 molekül su meydana getirirler. Suyun birleşmesi sonucu enerji açığa çıkar ve bu enerji ATP yenilenmesinde kullanılır. Aerobik metabolizma, 1 mol glikojenden 39 mol ATP, 1 mol yağ asidinin parçalanmasından da 130 mol ATP üretebilmektedir (47).

### **3.3. Treadmill Egzersiz Testi**

Treadmill ya da efor testlerinde amaç kalbi strese sokarak miyokard iskemisini indüklemek, egzersiz kapasitesini ve dolayısıyla prognozunu tahmin etmek amacıyla kullanılır (49). Sağlıklı bir kişide, egzersiz sırasındaki koroner kan akımı dinlenir durumdakine göre göre 6 kat artabilir. Artan koroner kan akımı kalbin oksijen ihtiyacını karşılayacak ve buna bağlı olarak artan kalp debisi de kas iskelet sisteminin artan oksijen ihtiyacını karşılayabilerek bu şekilde de egzersiz sürdürülebilir (49).

Artırmalı (incremental) egzersiz testleri anaerobik eşik ve en yüksek oksijen kullanımı tespiti için en sık kullanılan testlerdendir. Artırmalı (incremental) egzersiz testleri uygulanırken kullanılan egzersiz araçları çeşitlilik göstermekle

beraber, bunlardan en sık kullanılan test araçları treadmill ve bisiklet ergometresidir. Aerobik ve anaerobik kapasite,  $VO_{2max}$  ve benzer performans göstergelerinin ölçülmesi amacı ile kullanılan protokollerden bazıları şunlardır:

**a) Treadmill  $VO_{2max}$  Test**

Genel dayanıklılık ve  $VO_2$  max tespiti için geliştirilmiştir. Treadmill başlangıç hızı 11.3 km/h' tır ve açı her dakika 2 derece artırılır. Test denek artırılan hıza uyum sağlamayı bırakana dek sürer.  $VO_{2max} = 42 + (Zaman \times 2)$  formülü ile hesaplanır (50).

**b) Astrand Treadmill Test**

Genel dayanıklılık ve  $VO_{2max}$  tespiti için geliştirilmiştir. Treadmill başlangıç hızı 8.05 km/h' dır. 3 dakika sonra açı 2.5 dereceye artırılır takip eden her 2 dakikada açı 2.5 derece artırılır. Test denek hıza ayak uyduramayana dek devam eder.  $VO_{2max} = 1.444 \times Zaman + 14.99$  formülü ile elde edilir (50).

**c) Balke Treadmill Test**

Genel dayanıklılık ve  $VO_{2max}$  tespiti için geliştirilmiştir. Treadmill başlangıç hızı 3.3 mph' dir. 1 dakika sonra açı 2 dereceye artırılır, takip eden her 2 dakikada açı 1 derece artırılır. Test denek hıza ayak uyduramayana dek devam eder.  $VO_{2max} = 1.444 \times Zaman + 14.99$  formülü ile elde edilir (50).

**d) Cunningham ve Faulkner Test**

Sporcuların anaerobik kapasitelerindeki gelişmenin takip edilmesi amacı ile kullanılır. Treadmill başlangıç hızı 12.9 km/h, açı 20 derecedir. Sporcu, testi sürdüremediği noktaya dek koşmaya devam eder. Zaman önceki kayıtlarla karşılaştırılarak gelişme gözlenir (50).

### **3.4.Biyokimyasal Parametreler ve Egzersiz İlişkisi**

#### **3.4.1. Serbest Radikaller**

##### **3.4.1.1. Serbest radikallerin oluşumunu etkileyen faktörler**

Atomlar arasındaki etkileşim ile oluşan bağlar meydana gelmekte ve moleküler yapı oluşmaktadır. Elektronlar atomlarda orbital adı verilen yörüngelerde çiftler halinde bulunurlar. Serbest radikaller, atomik ya da moleküler yapılarında tek ya da birden fazla eşlenmemiş elektron içeren, aktivitesi yüksek, birçok metabolik ve patofizyolojik olaylarda etkin rol oynayan, değişken yapıya sahip kimyasal maddeler olduğu vurgulanmıştır. Aerobik mekanizmanın normal şartlarda yan ürünü olarak hücrelerde sürekli üretilse de, hasar verici etkilerinden dolayı organizmaya zarar veren istenmeyen bileşik olarak adlandırılır (51, 52). Serbest radikallerin oluşum mekanizmaları farklı yollarla ortaya çıkmaktadır (53). Çıkış yollarına bakıldığında; kovalent bağ içeren normal bir molekülün homolitik yıkımı sonunda oluşurlar. Bölünme sonrası her bir parçada geriye ortak elektronlardan biri kalır. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybedilmesi ya da bir molekülün farklı bölünmesi ile oluşur. Diğer bir oluşum sürecinde normal moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşurlar. Serbest radikaller, farklı yükler ile oluşabilirler. Pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde oluşum yolları en fazla elektron transferi ile oluşmaktadır (52). Serbest radikal tepkimeleri, bağışıklık sistemi hücrelerinden olan nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli moleküllerdendir ancak serbest radikallerin normal seviyelerdeki üretiminin dışına çıkarak aşırı

üretimi doku hasarı ve hücre ölümü gibi istenmeyen sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (54).

### 3.4.1.2. Serbest Radikallerin Sınıflandırılması

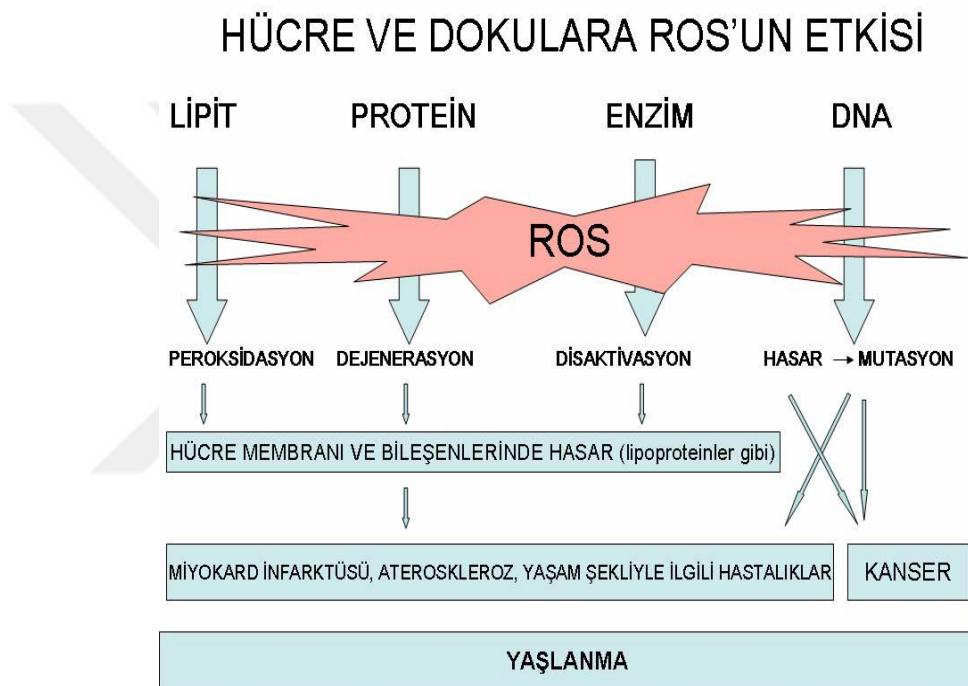
Serbest radikallerin sınıflandırması reaktif oksijen türleri, reaktif nitrojen türleri ve reaktif sülfür türleri olarak üç grupta incelenmiştir.

**Tablo 3. 1.** Serbest radikal türleri (55).

|                                       |                        |                |
|---------------------------------------|------------------------|----------------|
| <b>Reaktif Oksijen Türleri (ROS)</b>  | Süperoksit radikali    | $O_2^{\cdot-}$ |
|                                       | Ozon                   | $O^3$          |
|                                       | Singlet Oksijen        | $^1O^2$        |
|                                       | Hidrojen Peroksit      | $H_2O_2$       |
|                                       | Hidroksil Radikali     | $\cdot OH$     |
|                                       | Hipoklorik Asit        | $HOCl$         |
|                                       | Hipobromik Asit        | $HOBr$         |
|                                       | Alkoksil Radikali      | $RO\cdot$      |
|                                       | Peroksi Radikali       | $ROO\cdot$     |
|                                       | Hidroperoksil Radikali | $ROOH\cdot$    |
| <b>Reaktif Nitrojen Türleri (RNS)</b> | Nitrik Oksid           | $NO\cdot$      |
|                                       | Azot Dioksit           | $NOO\cdot$     |
|                                       | Peroksinitrik          | $ONOO\cdot$    |
|                                       | Nitroz asit            | $HNO^2$        |
|                                       | Nitrozil katyonu       | $NO^+$         |
|                                       | Nitroksi anyonu        | $NO^-$         |
|                                       | Nitroz asit            | $HNO^2$        |
|                                       | Diazot tetraoksit      | $N_2O_4$       |
|                                       | Peroksinitril asit     | $ONOOH$        |
|                                       | Nitronyum katyonu      | $NO_2^+$       |
| <b>Reaktif Sülfür Türleri (RSS)</b>   | Alkilperoksi nitrit    | $ROONO$        |
|                                       | Thiyl Radikali         | $RS\cdot$      |

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijen kaynaklı oluşan radikallerdir. Bu radikaller çiftlenmemiş elektronlara sahip olmadıkları için radikal olarak adlandırılmazlar. Ancak hücre membranlarından kolayca geçerek hücreler üzerinde etkili olabilecek kapasiteye sahiptirler. Bundan dolayı reaktif olup, radikal olmayan türler için “**reaktif oksijen türleri (ROS)**” terimi kullanılır (56, 57). Organizmada oluşan birçok ROS vardır. Bunlardan en sık olarak lipit yapılarında oluşanlardır. Lipit radikalının oksijen ile tepkimeye girmesi ile lipit

peroksi radikalinin oluşumu ile süreç bitmektedir. Lipit peroksi radikalının diğer lipitlerle zincir reaksiyonu başlatması ise lipit hidroperoksitlerinin oluşmasına sebep olur. Ortamda bulunan demir ve bakır iyonları lipit peroksidasyonunu hızlandırıcı etkiye sahiptir. Lipit radikaller yüksek oranda toksik ürünlere de dönüşebileceği söylenmektedir. Bunlar içerisinde en çok bilinen ürün aldehid grubundan malondialdehid (MDA) oluşumudur (58).



**Şekil 3. 3.** Reaktif Oksijen Türlerinin hücre ve dokular üzerine etkileri (59).

Serbest radikallerden olan süperoksit radikal anyonu bütün aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron olarak indirgenmesi sonucu oluşmaktadır (60). Birçok etkene bağlı olarak, çevresel etkenler, organizmadaki enzimatik ve enzimatik olmayan tepkimelerle en fazla ve en basit oluşan oksijen radikali, süperoksit radikalidir. Önemli olma sebebi ise hidrojen perokside kaynaklık etmesi ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasından kaynaklanmaktadır.

Lipofilik bir özelliğe sahip olduğu için oluştuğu kaynaktan daha uzak bir bölgeye kolayca difüzyon yolu ile yayılabılme özelliğine ve uzun bir yarı ömre sahiptir. Bu özelliğe sahip olması yanında direkt olarak hasar verici etkisi fazla değildir. En fazla bulundukları alanlar, mitokondri, endoplazmik retikulum ve kloroplast gibi hücresel organellerdir ve elektron transport zincirinin çeşitli komponentlerinden  $O_2$ 'ye elektron sızması şeklinde oluşur (61). Aerobik canlılarda süperoksit radikallerin  $H_2O_2$ ' ye çevrilmesi, katalitik aktivitesi çok yüksek bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) tarafından katalizlenir ve SOD enziminin yüksek katalitik aktivitesi nedeniyle hücrelerde süperoksit birikimi bu şekilde engellenir (62).

Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ ); Oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması ile meydana gelir. Peroksit molekülü de iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksidi oluşturur (63). Yapısında paylaşılmamış elektron olmadığından dolayı radikal özelliği taşımaz. Hidrojen peroksidin oksitleyici tür olarak bilinmesinin sebebi Cu, Fe gibi metal iyonlarının varlığında hidroksil radikali özelliği taşıyarak öncü gibi davranmasından kaynaklanmaktadır (62).

Hidroksil Radikali; Radikal olmayan biyolojik moleküllerle zincirleme reaksiyonları başlatan ve kimyada en reaktif olarak bilinen radikal olarak bilinmektedir. Bu sebeple in vivo oluşan hidroksil radikali hemen hemen her moleküle saldırır ve oluştuğu yerde de büyük hasarlara sebep olur (56, 60, 62). Biyolojik ve kimyasal ortamlarda oluşan bu radikal canlılarda iki farklı yol ile oluşur. İlk olarak canlılarda radyoasyonun toksik etkisinden sorumlu tutulan, iyonlaştırıcı radyasyonun etkisi ile sulu ortamda su moleküllerinin iyonlaşması ile

diğeri ise hidrojen peroksidin eksik indirgenmesidir ve bu vücutta en önemli hidroksil radikali kaynağı olarak görülmektedir (64, 65).

#### **3.4.1.3. Serbest Radikallerin Zararları**

Plazma dokusu birçok sebeple serbest radikallerin reaksiyon süreçlerinde kritik bir organ olma özelliğine sahiptir. Hücre dışı olarak üretilen serbest radikaller diğer hücresel bileşenler ile reaksiyona girmeden plazma membranından geçmesi gerekir. Fakat plazma membranında bulunan doymamış yağlar ve okside olabilen aminoasit bulunduran hücre zarı transferi proteinleri serbest radikal hasarına açık ve duyarlı bir alandır. Bu durum ise lipid peroksidasyonu veya yapısal olarak önemli proteinlerin oksidasyonu, membran geçirgenliği, transfer iyonlarının bozulması, hücresel metabolik olayların inhibe olması ve hücresel fonksiyonların bozulması, DNA hasarı, nükleotid yapılı enzimlerin yıkımı ile sonuçlanır (57).

#### **3.4.1.4. Serbest Radikaller ve Egzersiz**

Enerji tüketiminin temeli oksidasyon ilkesine dayanır. Oksidasyon gerçekleşirken oksijen ve çeşitlerinin oldukça aktif şekilleri, en fazla hidrojen peroksit ve serbest radikaller üretir. Radikallerin hücre membranındaki zararlı etkileri akut ve ağır yapılan sportif yüklenmelerin oksidatif hasarı tetiklemesine ve kas yaralanmalarına sebep olduğunu ortaya koyan çalışmalar devam etmektedir (66).

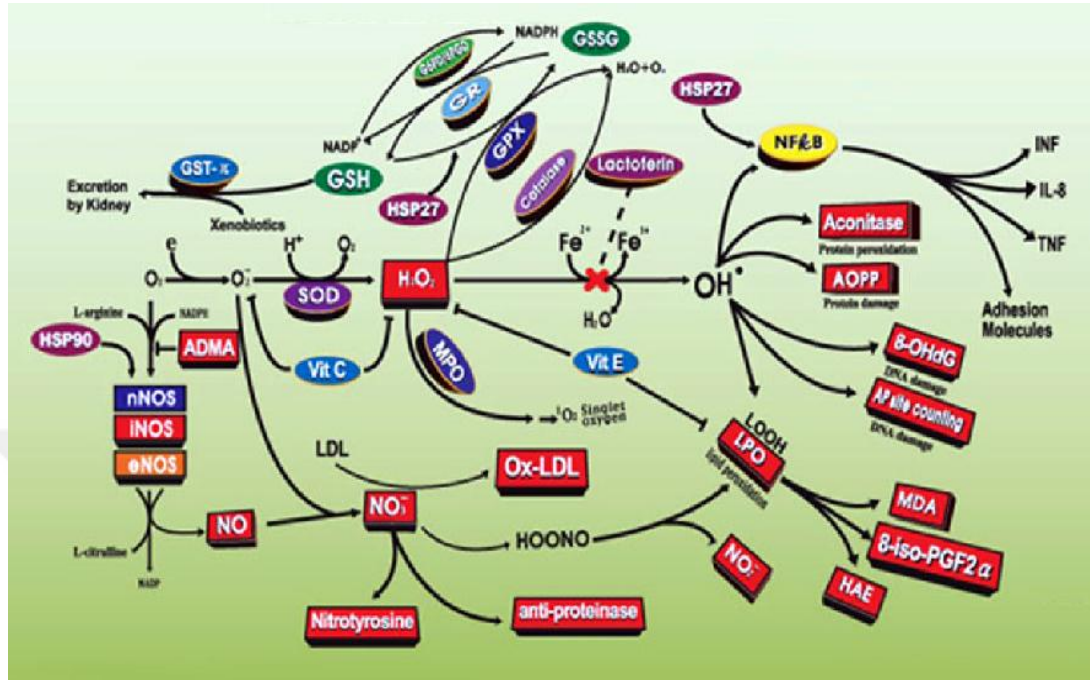
Sportif yüklenmelere bağlı olarak oksijen alınınımının on beş kat daha artması, aktif olan kas hücrelerine kanın gönderilmesi ile bu alanlarda oksijenin artmasıyla birlikte mitokondrial reaktif oksijen türlerinin artması da olası bir

durumdur. Artan metabolik aktiviteler ile mitokondrial taşıma sisteminde elektron geçişlerinin artmasıyla, oksidatif strese, lipid peroksidasyonunda ve süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi serbest radikallerin üretiminde artış meydana gelir. Bu artışa sebep olan diğer bir mekanizma da iskemi perfüzyonunun varlığıdır (67). Serbest radikal üretiminin mekanizmasında etkisi olan hemoglobin ve miyoglobin kaynaklarıdır. Bu kaynakların otooksidasyonu esnasında serbest radikaller ortaya çıkmaya başlar. Mitokondride meydana gelen tepkimelerin dışında hemoglobinde meydana gelen serbest radikal reaktif oksijen türlerindeki üretim, sportif çalışmalara bağlı olarak kapiller ve venöz kanda  $pO_2$ 'nin azalmasına bağlı olarak artış gösterebilir. Bazı bilgilerde yer alan sonuçlar; reaktif oksijen türlerinin kas hasarını başlatmakta sorumlu olmadığı görüşüdür. Kaslardaki en yüksek ağrıda ROS' un ortaya çıkmadığı, acı veya ağrının azalmaya başladığı ya da başlama evresine döndüğünde ortaya çıktığını vurgulayarak, toparlanma evresinde aracı olabileceği ve dinlenme esnasında birçok fizyolojik süreçte önemli bir rolü olduğunu bildirmişlerdir (68).

### **3.4. 2. Oksidatif Stres**

Organizmada oluşan serbest radikallerin ortamda birikmelerini önleyen antioksidanların bunları ortamdan kaldırma ya da etkisiz hale getirme mekanizması belli bir dengeyi gerektirmektedir. Bu dengenin serbest radikal oluşumunda artış meydana gelmesi ile antioksidanların vereceği yanıtın gecikmesi ya da hızında ki bir düşme bu mekanizmadaki dengenin bozulması anlamına gelir. Bu durum oksidatif stres olarak tanımlanır. Oksidatif stres mekanizmasında oluşan dengesizlik organizmanın yapı taşları olan protein, lipid, karbonhidrat,

nükleik asitler ve yararlı enzimlerin bozularak doku hasarına sebep olması anlamına gelmektedir (69, 70).

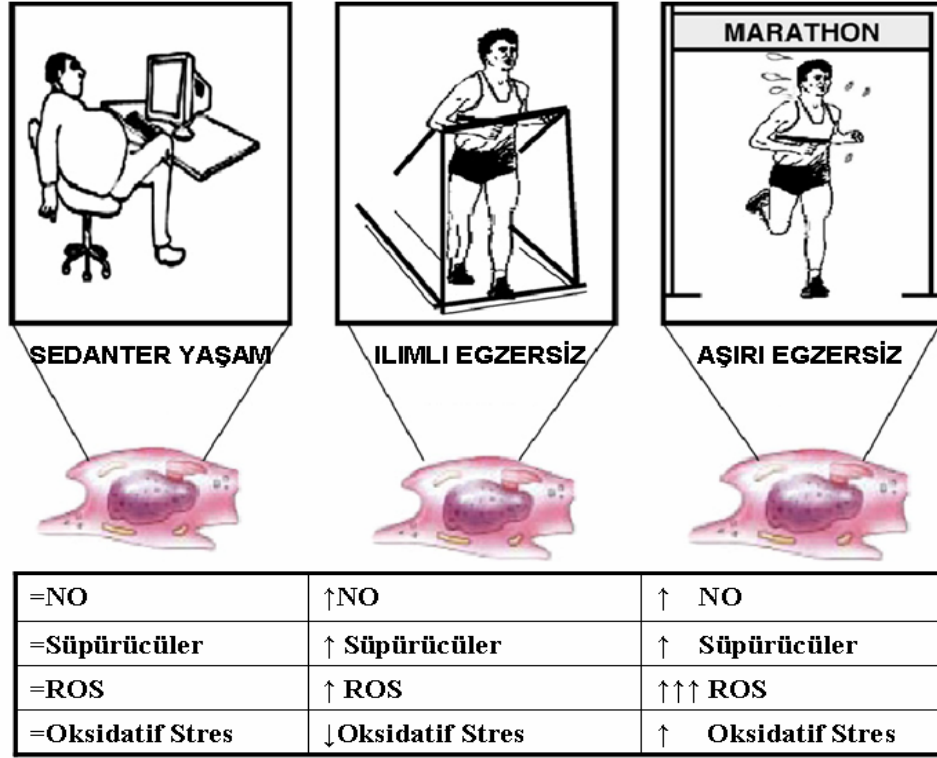


Şekil 3. 4. Oksidatif Stres (71).

#### 3.4.2.1. Oksidatif Stres ve Egzersiz

Egzersiz esnasında artan metabolik aktivite, kas kasılmalarının artması, enerji tüketiminin artması oksijen kullanan tüm canlılarda reaktif oksijen türlerinin oluşumunu tetikler (72, 73). Egzersizin yoğunluğu, fiziksel aktivitenin tipi, süresi şiddeti ve egzersizi yapan bireylerin cinsiyeti ROS' un oluşumunu etkileyen faktörlerdendir (74). Egzersizin uzun ve yorucu olması kas kasılması esnasında iskelet kasında oluşan artan ROS, iskelet kasında, kalp kası hücrelerinde, sarkoplazmik membranlarında hasara yol açar, kas kasılması mekanizmasında ve miyofibril yapılarında bozulmaya, kan üre, kreatin kinaz ve

laktat dehidrogenaz aktivitelerini içeren bazı biyokimyasal değişimlere sebep olmaktadır (75).



**Şekil 3. 5.** Farklı yoğunluktaki egzersizlerin redoks düzeylerine etkisi (59, 76).

Egzersiz iskelet kasında reaktif oksijen türlerinin oluşumunu geçici olarak artırdığı söylenmektedir. Egzersiz mitokondrial oksijenlenmeyi artırarak ROS oluşumu ve endojen antioksidan savunma mekanizmalarını uyarır. Yapılan araştırmalar, hücre metabolizmalarında sürekli zararlı olarak görülen ROS' un kasta çeşitli gen ekspresyonu ve protein sentezini düzenlediğini sonucunu ortaya koymuştur. Bu sonuç ile ROS' un sürekli hücre için zararlı olduğu görüşü değişmiş; hücre içi sinyal iletiminde rol oynadığı ve rejeneratif süreci de desteklediği vurgulanmıştır (77). Yapılan bir araştırmada, ROS' un büyüme

faktörlerinin salınımını etkileyen uyarıcı bir mekanizmada rol oynadığı fikri ileri sürülmüştür (78). Bu mekanizmanın etkileyicisi olarak doğrudan hedef proteini üzerine etkilerini göstererek ya da hücrenin redoks durumunu değiştirerek gen ekspirasyonunu düzelterek, antioksidan genlerini etkili hale getirerek egzersiz esnasında kas adaptasyonuna yardımcı olduğu yönündedir (79). Yapılan çalışmalarda ortaya konulan düşünce egzersiz sırasında miyokin salınımını arttırdığı, antioksidan mekanizmalarını dengede tutabildiği oranda sinyal iletimini düzenleyerek egzersize uyumda katkısının olduğu görüşüdür (80).

### **3.4.3. Antioksidanlar**

Canlı hücrelerde, oksidatif stresin oluşumunu ve meydana getirdiği hasarları önlemek için vücutta bir takım bariyer, koruma mekanizmaları oluşturulmuştur. Genel olarak antioksidan savunma mekanizmaları olarak adlandırılır. Savunma mekanizması etkisini endojen ve eksojen olarak hücrede oluşan hasarı etkisiz hale getirmeye çalışır. Savunma mekanizması, bölgesel oksijen yoğunluğunu düşürmek, hidroksil radikallerini süpürerek lipid peroksidasyonunun başlamasını engellemek; metal iyonlarını bağlayıp etkisiz hale getirmek; inflamatuvar hücrelerin lezyon yerine saldırmasını ve oradaki birikimini engellemek şeklinde savunmasını yerine getirir (59).

#### **3.4.3.1. Enzimatik Antioksidanlar**

##### **3.4.3.1.1. Süperoksid Dismutaz (SOD)**

Metabolik olarak oksijeni kullanan bütün hücrelerde bulunur. Süperoksidin hidojen peroksida dismutasyonunu katalizleyen bir enzimdir (81). Vücutta oluşan

metabolik olaylarda ve kan hücrelerinde birçok güçlü antioksidan üretilmektedir. Özellikle etkin bir role sahip olan hidroksil radikalleridir. Bunlar yapılarını bozmak ve doku harabiyeti başlatmak üzere proteinler, nükleik asitler, lipitler ve diğer moleküllerle etkileşim kurabilirler (82). Süperoksit anyonu serbest radikallerin yer aldığı zincir tepkimesinin güçlü bir tetikleyicisi olduğundan, oksidatif strese karşı öncelikli savunma mekanizmasını SOD oluşturmaktadır (83). İnsan vücudunda iki tip SOD bulunur, biri sitoplâzmada bulunan ve içeriğinde bakır ve çinko (Cu-Zn) içerir, diğeri ise mitokondride bulunur ve manganez (Mn) içerir. Metabolizmanın normal seviyelerde olması durumunda hücreler tarafından yüksek oranda süperoksit oluşsa da bu enzim aktivitesi ile hücre içi süperoksit seviyeleri düşük tutulur. Hücre içi aktiviteleri yüksek, hücre dışı aktiviteleri düşüktür (84).

#### **3.4.3.1.2. Katalaz**

Katalaz, hidrojen peroksiti indirgeyebilen enzimlerdendir. Yapısında dört hem grubu bulundurur ve peroksizomlarda bulunan katalaz enzimi, hidrojen peroksiti su ve oksijene parçalar. Esas olarak peroksimlerde ve daha az miktarlarda da hücrenin sitozol ve mikrozomal kısımlarında mevcuttur. En yüksek aktiviteye peroksizomal içeriğe sahip dokularda (böbrek veya karaciğerde) rastlanır (85). Büyük moleküllü yapılarda lipid hidroperoksitleri gibi olanlara herhangi bir etkileri yoktur. Bu enzimin yaşla birlikte etkinliğinin de arttığı bilinir (86).

#### **3.4.3.1.3. Glutasyon Peroksidaz ve Glutasyon Redüktaz**

Vücudun oksidatif hasara karşı savunmada kullandığı temel mekanizmalardan biri glutatyondur. Glutasyon peroksidazlar hücre stoplazmasında yer alan ve yapısında selenyum atomu bulunmakta olup (52), bir bakımdan farklı özellik ve doku yerleşimi göstermektedir. Hücreler içinde bunlar esas olarak sitozol ve mitokondrilerde yer almakta olup peroksizomlar dışında oluşan  $H_2O_2$ 'nin giderilmesinde kullanılan temel araç olarak görülür (85). GSH-Px fagositik hücreler için büyük önemi vardır, çünkü GSH-Px diğer antioksidanlarla beraber solunum patlaması esnasında serbest radikallerin peroksidasyonu sonucunda fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. GSH-Px aktivitesindeki herhangi bir düşüş, hidrojen peroksidin artmasına sebep olur ki bu durumda şiddetli hücre hasarlarına sebep olur (52).

#### **3.4.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**

Hücre dışı sıvılarda enzimatik olan antioksidanların aktivitesi çok sınırlı ve düşük orandadır. Bundan dolayı hücre dışı ortamlarda enzimatik olmayan antioksidanlar aktif rol oynar (87). Bu antioksidanlar başta C vitamini olmak üzere farklı işlev ve etki alanları olan antioksidanlar mevcuttur. E vitamini, glutasyon, ürat, sistein, albümin, bilirubin, seruplazmin, transferin ve laktoferin, ferritin, ebselen, stokininler, demir şelatörleri, oksipürinol, mannitol ve probukol enzimatik olmayan antioksidanlardandır (88). Genel olarak enzimatik olan antioksidanlar hücre içerisinde etkili olurken, enzimatik olmayan antioksidanlar hücre dışımda daha aktif ve etkilidirler (89).

#### **3.4.4. Kan Lipitleri**

Kan lipitleri önemli fonksiyonları üstlendikleri için, bu sistemde oluşabilecek bozulmalar önceden önemsenerek ele alınmalıdır. Oluşabilecek lipit metabolizmasındaki bozulmalar, başta aterosklerozis olmak üzere koroner kalp hastalıklarına zemin hazırlar (90). Serum lipit metabolizmasının patofizyolojisi lipoprotein terimi üzerine dayanır. Lipoproteinler lipitlerin plazmada dolaşımına aracı olan yapılardır. Lipitler plazma proteinlerine bağlı olarak taşınarak, yağ asitleri de genel olarak albumine bağlanarak taşınırlar (91).

##### **3.4.4.1. Total Kolesterol**

Kolesterol, steroid yapıda katı bir alkol olup insanlarda en çok bulunan, 17. karbon atomuna bağlı hidrokarbon yan zincirine bağlı olarak, lipid özelliği sergiler. Kolesterol dışarıdan alındığı gibi, karaciğer, bağırsak, adrenal korteks ve üreme dokuları başta olmak üzere dokular tarafından vücutta asetil-CoA' dan da kolayca sentezlenir. Kolesterol hücre zarının yapısına dâhil olup, enerji üretmediği için sentezi kolay aksine yıkımı çok zordur (92). Normal plazma kolesterolü %70 i yağ asitleri ile esterleşmiş, % 30'u serbest halde bulunur. Kolesterol plazma içinde lipoprotein olarak taşınır. Kolesterol sentezinde birçok faktör etkili olsa da insanda kolesterol oluşumu, hücre içi kolesterol miktarı ve insülin ve glukagon hormonları tarafından düzenlenmektedir (93).

Kan kolesterol düzeyinin yükselmesiyle birlikte yüksek ateroskleroz riski artar, orta ve büyük arterlerin iç yüzeyinde kolesterol, kolesterol esterleri ve hücre yıkım ürünlerinin birikmesinin yol açtığı durumlar, bu arterlerin daralmasına ve kan akımının yavaşlayıp hatta durmasına sebep olur (94).

#### **3.4.4.2. Trigliserit**

Yağ asitlerinin depolanma şeklidir üç yağ asidi ve bir gliserol molekülünün bir araya gelmesiyle oluşan yapılardır. Trigliseritler nötral ve nonpolar yağlar olup elektrik yükleri olmadığı için elektroforezde uygulandıkları yerde kalırlar. Üç yağ asidinin üç karbonlu bir alkol olan gliserol ile esterleşmesi sonucu oluşurlar. Bir kısmı dışarıdan alınırken, bir bölümü de karaciğerde sentez edilir. Yağ asitlerinin depo şekli olup, metabolik enerjinin yoğun depoları oldukları için metabolizma esnasında enerji kaynağı olarak kullanılır (92). Kan dolaşımındaki Trigliserit yüksekliğini, genellikle yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin düşük olması ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerin yüksek olması ile ilişkili olduğu, bununla birlikte yüksek yağlı ve karbonhidrat ağırlıklı beslenme biçimi, hareketsiz yaşam ve fiziksel aktivitenin olmayışı, yüksek miktarlarda alkol alımı ve bazı ilaçların da bu oranı artırmada etkili olduğu belirtilmiştir (95).

#### **3.4.4.3. Lipoprotein**

Karaciğerde sentezlenen lipoprotein, büyük lipid içeriği kolesterolden oluşmaktadır. Lipoprotein (a); plazminojen, faktör 7, protrombin ve plazminojen aktivatörüne yapısal benzerlik sergiler. İn vitro çalışmalar lipoprotein (a)'nın aterogeneizde kolesterol uptake'i yoluyla direkt olarak ve fibrinolizi inhibe ederek de dolaylı olarak rol oynadığını ortaya koymuştur (96).

#### **3.4.4.4. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL)**

Kötü huylu kolesterol olarak bilinen düşük yoğunluklu lipoproteinler; kolesterolü ilk olarak yağ depolarının çevresindeki atardamar bölgelerindeki

hücrelere dağıtan ve seviyesindeki artış ile riski artıran aterosklerozisin oluşması ve ilerlemesine neden olan lipoprotindir (97). LDL seviyelerindeki artış birçok hastalığa zemin hazırlar. HDL kolesterol seviyelerinde düşmeye sebep olarak aterosklerozisin gelişip ilerlemesine ve koroner kalp hastalığı riskinin artmasına sebep olur (98).

#### **3.4.4.5. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)**

Çap olarak küçük fakat yoğunlukları en fazla olan lipoprotein partikülü, protein ve fosfolipit içeriği bakımından zengindir. Apoprotein deposu ve dağıtımının yanı sıra antioksidan deposu olarak da fonksiyonu bulunur. HDL yapısında diğer lipoproteinlerden daha fazla çeşit ve oranda antioksidanlar (vitamin-A, vitamin-E,  $\beta$ -karoten, transferrin, seruloplazmin ve paraoksonaz) bulunur. Bu antioksidanlar lipoproteinlerin oksidasyonunun ateroskleroza zemin hazırlayan yapısını önlemeye yönelik etkin rol oynarlar (99). Bu etkin rollerinden dolayı yüksek yoğunluklu lipoproteinler kolesterol ile mücadele etmeleri ve yapısındaki antioksidan içerikleri sebebiyle antiaterojenik lipoprotein olarak da adlandırılır (100). Yüksek yoğunluklu kolesterol seviyeleri beslenme düzensizlikleri, sigara, alkol, aşırı kilo alımı, gibi faktörler ile düşer. Sağlıklı kilo kaybı, diyetle doymamış yağ asitlerinin olması, uzun süreli koşular, fiziksel aktivite ve aerobik egzersiz HDL seviyelerini artırır (101).

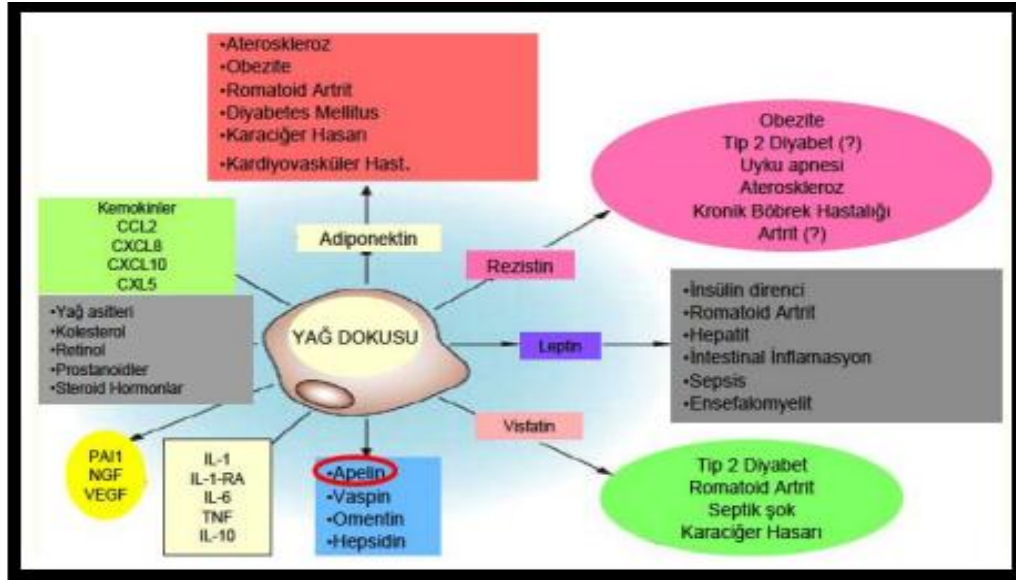
#### **3.4.4.6. Lipit Parametreleri ve Egzersiz**

Lipit metabolizması hayatın her alanında önemlidir. Hücrelerin yapısal unsuru olarak metabolik ve endokrin sistem hormonları ile ilişkili olarak çalışır. Yapılan çalışma sonuçları kan lipitlerinde, egzersizin etkilerinin olduğu

yönündedir. Düzenli egzersizin, yapılan fiziksel aktivitelerin, yağlarında azalmaya sebep olarak; kan seviyelerinde kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterolünde ılımlı azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir. Ortaya çıkan bu sonuçlar birçok hastalıklar için risk faktörlerini de düşürmektedir (102). Egzersiz sonrasında serum apolipoprotein A-1 yoğunluğu artarken, apolipoprotein B yoğunluğunda azalma meydana gelir. Sürekli egzersiz yapan ve zinde olan kişilerde serum lipitlerinde değişimler, diğer bireylere göre daha az seviyelerde düşme yaşarlar (103). Kan lipitleri seviyelerindeki değişimler yapılan egzersizin türüne, şiddetine, yoğunluğuna, süresine, bireylerin yaşına ve egzersize başlama yaşlarına göre değişmektedir. Lipitlerin bu değişime verdiği yanıtlarda kullandığı mekanizmanın, trigliseridden zengin olan lipoproteinlerin parçalanmasına yol açan lipolitikenzim faaliyetlerinin egzersiz tarafından tetiklenen önemli bir etken olduğu düşünülür (104). Yapılan birçok çalışma lipit profillerinin egzersize ve sağlıklı yaşayan bireylerin beslenme şekillerine göre seviyelerinin kontrol altında tutulduğu görüşüdür. Bazı çalışmalarda; düzenli yapılan egzersizin lipit değerlerini olumlu etkilediği (105), aerobik egzersiz yapanlarda yüksek yoğunluklu kolesterol seviyelerini artırıp, total kolesterol seviyelerinde azalmaya neden olduğu (106), kilolu bireylere uygulanan interval antrenmanların trigliserit ve total kolesterol düzeylerinde önemli değişimler oluşturduğu (107), sonuçları verilmiş ve kan lipitlerindeki değişimlerde egzersizin önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir.

### 3.4.5. Adipositler ve Adipoz Doku

Adipositler, leptin, adiponektin, resistin gibi glukoz metabolizmasında, kolesterol ester transfer protein gibi lipid metabolizmasında, TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi inflamasyonda, koagülasyonda, kan basıncının düzenlenmesinde leptin, anjiotensinojen, anjiotensin II gibi önemli hormonlarla kilit rol üstlenirler. Bu hormonların etkileri ile birçok doku ve organların çalışmasında önemli metabolik etkileri vardır (108).



Şekil 3. 6. Adipositler ve metabolik faaliyetleri (109).

#### 3.4.5.1. Leptin

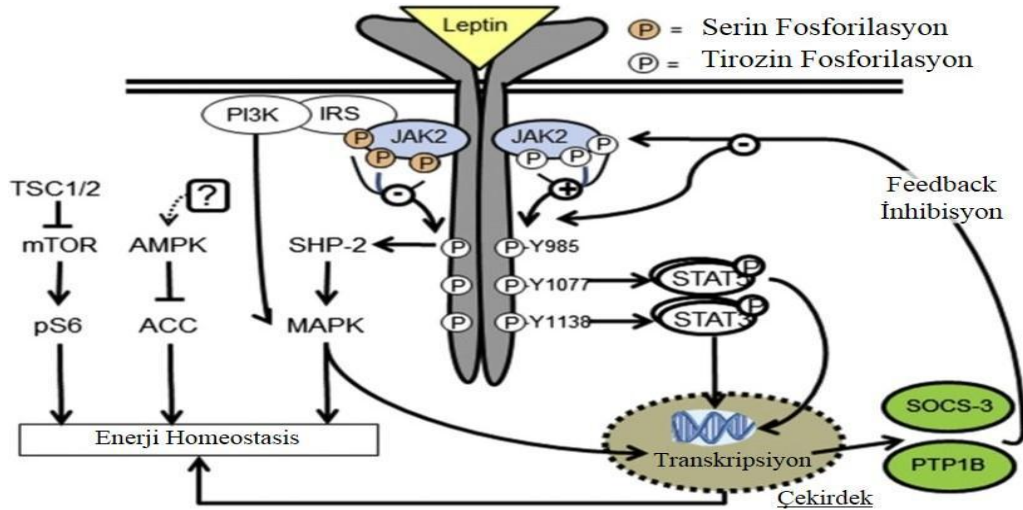
Adipositlerden olan leptinin ilk fikir olarak sunulması Kennedy tarafından; yağ dokusundan endokrin faktör salındığı ve bu faktörün enerji alımında etkileri olduğu görüşüdür (110). Uygulama ve bilimsel temellere dayalı ilk tespit ise, 1994 yılında Friedman ve ekibinin bir gen tarafından kodlanmış peptit yapıda bir bileşiğin yağ dokusundan üretilerek salgılandığı tespittir (111). Leptinin bu keşfi bilimsel olarak endokrin üzerine yeni bilgiler eklemiştir. Leptin genel olarak

beyaz yağ dokusunda salgılanır, fakat az miktarlarda mide, plasenta, iskelet kası, bağırsak, karaciğer ve beyin gibi dokularda üretilir. Merkezi sinir sisteminde hipotalamusun salgılarını tetikleyerek enerji alımı ve enerji tüketim mekanizmasını düzenlemede aktif rol alır (111).

İnsanlarda leptin salınımı farklı bir ritim seyrederek. Uyku düzeni ve saatlerinden etkilenecek gece yarısı ve sabah erken saatlerde zirve oranı görür, öğleden sonra en düşük seviyeye ulaşır. Leptin oranları genellikle yaşa ve vücut ağırlığına, cinsiyete bağlı olarak kadınlarda erkeklere göre yüksek olduğu vurgulanmıştır (112).

#### **3.4.5.1.1. Leptin peptid yapısı ve fonksiyonları**

Leptin 7. kromozom üzerinde bulunan, 167 aminoasitten oluşan peptid bir hormondur. Leptin beyaz yağ dokusunda üretilerek dolaşıma katılmaktadır. Leptin seviyesi yağ dokusu kütlesi ile doğru orantılıdır. Beyine enerji depoları hakkında bilgi verir. Lösemi engelleyici faktörü, kirpiksi nörotrofik faktör (CNTF) ve büyüme hormonu dahil olmak üzere uzun zincirli sarmal sitokinlerin ailesindendir (113).



Şekil 3. 7. Leptin mekanizması (109, 113).

Leptinin aktif hale gelmesi; kan beyin bariyerini kolaylaştırmış difüzyon yolu aşarak LepR reseptörüne bağlanarak dimerizasyon sağlanır ve sitoplazmik kısımda yer alan tirozini fosforile eder. Merkezi sinir sistemini etkileyen yapısı ile adipoz doku artışı kontrol etmesi, hipotalamusu etkileyerek iştahın baskılanması ve beraberinde enerji artışı gerçekleştirir. Bunların yanı sıra hayati önem taşıyan; kalp, böbrek, karaciğer gibi organların yapılarında mevcut olduğu, otokrin ve parakrin görevleri, hematopoiezis, angiogenezi tetiklediği, bağışıklık sistemi yanıtlarını düzenlediği, sempatik sinir sistemini etkilediği yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur (114).

Janus kinazlar aracılığı ile sinyal taşıyan ve transkripsiyonu aktive eden proteinleri (Signal Transducers and Activators of Transcription Protein -STAT), fosforilleyerek aktif hale getirir. Aktifleşen bu proteinler reseptörden ayrılarak birbirleri ile dimer oluşturup transkripsiyonel regülâtörleri aktive edecek duruma gelirler ve çekirdeğe taşınarak DNA'ya bağlanmış olurlar. Bu gerçekleşen işlemler sonucunda hedef genlerinin transkripsiyonu sağlanmış olur (115).

#### 3.4.5.1.2. Leptin ve Egzersiz

İnsanlarda ve hayvanlarda enerji metabolizmasını düzenlemek, vücut ağırlığı ve besin alımını düzenleyen çok önemli bir hormondur (116). Bu hormon sadece besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünü sağlamak ile kalmaz, yeni bir endokrin mediatör, üreme, hematopoez, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, anjiyogenez, solunum sistemi, immun sistem, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun düzenlenmesi, inflamasyon, termogenez ve beyin gelişimi, üreme, kalp-damar sistemi, kan basıncının korunması, glikoz dengesi, insülin hassasiyetinin düzenlenmesi gibi metabolik ve endokrin fonksiyonlarını da yerine getirir (117, 118).

Leptin ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; beslenme alımının azaltıldığı durumlarda vücudun doğal savunma yolu olarak enerji harcamasının sınırlandığını, vücut ağırlığının kontrol edilerek gıda alımı ve enerji tüketimi arasında denge kurulduğunu, bütün bu görevlerde leptinin etkisinin olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca kısa süreli egzersizlerde serum leptin seviyelerinde değişim görülmez iken, uzun süreli yapılan egzersizlerin vücut yağlarında azalmaya sebep olarak serum leptin düzeylerinin de düştüğü tahmin edilmiştir (119). Diğer bir çalışma sonucu da vücut yağ kütlesinin azalmasına bağlı olarak leptin seviyelerinin düştüğünü desteklemiştir (120).

Yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde; obez kadınlar üzerinde aerobik antrenman programına ek olarak hipokalorik diyet tedavisi uygulaması sonrası vücut yağ kütlesi ile serum leptin seviyeleri üzerindeki akut ve kronik etkileri araştırılmış ve akut egzersizin leptin seviyelerinde etkisinin olmadığı fakat uzun süreli yapılan egzersizlerin yağ kütlesindeki azalmadan dolayı leptin seviyelerinde

azalma kaydedildiği sonucuna ulaşmışlardır (121). Bu sonuçları destekleyen çalışmalarda, düzenli egzersiz ve uzun süreli yapılan egzersizlerin leptin seviyelerini düşürdüğü (122), serbest yağ asitleri seviyelerinde artışa sebep olurken, insülin ve glikoz seviyelerini bazı durumlarda düşürdüğüne dair bilgilere ulaşılmıştır (120, 123).

#### **3.4.5.2. Ghrelin**

Farelerin midelerinde tanımlanarak, 28 amino asitlik lipopeptit yapıda adiposit yapılı bir hormon olan ghrelin Japon bilim adamları tarafından keşfedilmiştir (124). Bu hormon midede üretilerek ön hipofiz ve hipotalamustaki reseptörleri uyararak büyüme hormonunun salınımını tetikleyen kuvvetli bir büyüme hormonu uyarıcısı ve yine enerji düzeni ve besin alımını dengeleyici görevleri üstlenir (125). Vücutta ghrelinin salgılanması ile ilgili iki hücresel alan mevcuttur; oksintik bez ve diğerinde nöral hücrelerinin sinaptik iletim yolu ile salındığı santral sinir sistemidir (125). İki önemli hücresel bölgelerden en önemlisi midenin fundus bölgesinde bulunan plazma ghrelin'in kaynağı olan A-like hücrelerinin olduğu Oxyntic Gland olduğu söylenmektedir (126). Ghrelin, birçok fonksiyona sahip bir hormon olarak (127); santral sinir sistemi, periferik bölgelerdeki reseptörlerinin etkileşimi, immunolojik, kardiyovasküler, onkolojik, nöroendokrinolojik ve metabolik sistemlerde, ağrı eşiğinde, uykuda, hafıza ve davranışsal durumlar gibi birçok farklı etkilere sebep olan bir hormondur (127).

##### **3.4.5.2.1. Ghrelin yapısı ve fonksiyonları**

Ghrelin, yapısı 28 amino asitten oluşan polipeptiddir. İnsanlarda var olan ghrelinin yapısı terminal ucundaki 3. aminoasitten bağlı oktanil grubu olarak

adlandırılan sekiz karbonlu bir yağ asidi içermektedir. Ghrelinin aktif olabilmesi için oktaniller gereklidir ve oktanil içeren ghrelin aktif yapıya sahiptir. Bünyesinde yağ asidi olmayan ghrelin deasile grubudur ve bu grup toplam ghrelinin % 80-90 nı oluşturur. Ghrelin yapısı, bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirilen tek peptid yapılı hormondur (128).

Ghrelin, çok farklı fonksiyonlara sahip bir hormon olup; kardiyolojik, immünolojik, onkolojik metabolik sistemlerde, ağrı eşiğinde, uyku düzeninde, hafıza ve davranışsal etkenlerde tetikleyen aracılık yapan bir hormondur (127). Yine gastrointestinal sistemlerde üretilen, santral etki ile yeme davranışı üzerine, vücut ağırlığının kontrol edilmesinde rol alan peptit bir hormondur (129). İnsanlarda ghrelin seviyeleri kilo artışına bağlı olarak azalmakta, aç kalma, anoreksiya nevroza gibi beslenme bozukluklarında seviyeleri yükselmektedir (129, 130).

Ghrelinin keşfedilmesinden önce 1996 yılında büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü tanımlanmış daha sonrasında bu büyüme hormonu reseptörünün endojen ligandı araştırılmaya başlanmış böylece ghrelin bulunmuştur (131). Ghrelin seviyelerini etkileyen birçok faktör bulunur. Gıda alımı ve açlığın getirdiği uyarıcılar, glukoz, insülin ve diyetin etkileri, yaş, cinsiyet (132), gebelik gibi değişimler, oluşan bazı hastalıklarda, beslenme bozukluklarında (133), seviyelerinde değişiklik meydana geldiği belirtilmiştir.

#### **3.4.5.2.2. Ghrelin ve Egzersiz**

Ghrelin besin alınımına bağlı olarak vücut ağırlığında kilo alımını uyarır. Ghrelinin salgılanması ile birlikte iştah merkezi uyarılarak; iştah, büyüme, yağ

birikimi ve glikoneogenezisi artırması gibi etkiler göstererek beyin ve periferel dokularda enerji harcaması ve depolanmasında etkin rol oynayan hormonlardandır. Hücre proliferasyonu gibi birçok fizyolojik olayda rolü olurken, hipofiz bezinden Growth hormon salınımını da tetikler. Deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalarda grelin uygulaması hipofizden salınan büyüme hormonu (GH) salgısını arttırdığı belirlenmiştir (134).

Ghrelın ile ilgili çalışmalara bakıldığında; egzersizin ghrelın seviyelerini azaltacağı düşüncesi ön plandadır. Bu düşünceye sevk eden nedenler; egzersiz esnasında kan dağılımının değişerek kanın kaslara yönlendirilmesi; diğeri ise egzersiz esnasında büyüme hormonunun salınımı artarak ghrelın seviyelerinde düşüşe sebep olacağı fikridir. Bu düşüncelerin aksine çalışmalarda egzersiz ile birlikte büyüme hormon seviyelerinin artmasına karşılık, ghrelın seviyelerinde bir değişiklik izlenmemiş olmasıdır (135). Ghrelın seviyelerinin akut egzersize verdiği yanıtın değişmediğini düzeylerinin aynı kaldığına dair çalışmalar mevcuttur (136, 137). Aynı zamanda akut egzersizlerin ghrelın seviyelerini artırdığını ortaya koyan çalışmalarda mevcuttur (138, 139).

#### **3.4.5.3. İrisin**

İrisin 112 amino asitten oluşan 12, 587 kDa moleköl ağırlığında, dokudan izole edilen bir protein olarak, 2012 yılında keşfedilmiş enerji metabolizmasında görevli bir hormondur (140). İskelet kasında var olan fibronektin tip III domain içeren protein 5 (FNDC5)' in, keşfedilmemiş bir proteaz tarafından koparılmasıyla meydana gelir ve glikoprotein yapısına sahiptir. İrisin, subkutan

doku, kalp kası, beyin omirilik sıvısı, anne sütü ve tükürük bezlerinde olduğu tespit edilmiştir (141, 142, 143).

İrisin beyaz yağ dokusunun, kahverengi yağ dokusuna dönüştürmeye çalışarak enerji harcamaya yönlendiren destekleyici termojenik bir proteindir. İrisin egzersiz sırasında, iskelet kasında bulunan FNDC5 moleküllerinin parçalanmasıyla dolaşıma katılır (140). Bu dönüştürme işlemi UCP1 olmak üzere diğer kahverengileşmeyi sağlayan proteinleri tetikleyerek seviyelerini yükselterek yapar (144).

İrisin temel olarak; kalp kası, iskelet kası, böbrek, karaciğer, sinir kılıfları, dermis ve epidermis tabakalarından salgılanmaktadır (140). Temel görevi beyaz yağ dokusundaki yağ hücrelerini, kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü sağlayarak enerjinin ısı olarak ortaya çıkmasını sağlamaktır. Esas sentez edildiği yer kas dokusudur (145).



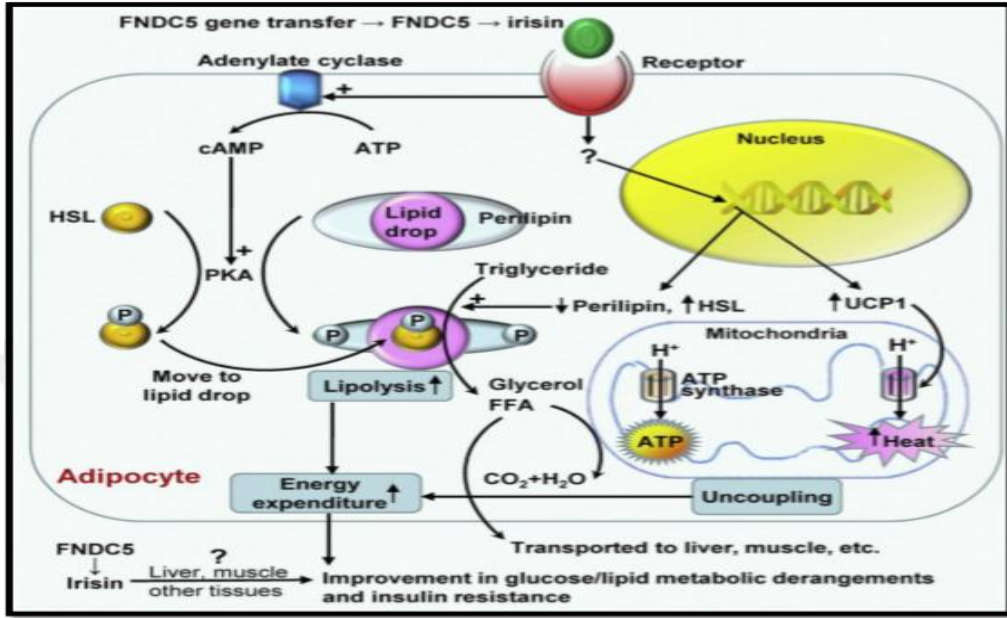
**Şekil 3.8.** İrisinin beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürme etkisi (146).

İrisin, araştırmacılar tarafından obezite ile mücadelede ve tip 2 diyabet ilk sıralarda olmak üzere birçok metabolik hastalığın tedavisinde destek olacağı düşünülmüştür (147). Yapılan çalışmalar incelendiğinde; insan ve fare plazmasında irisin bulunduğu ve FNDC5 değişimlerinin bu yapılarda meydana geldiği vurgulanmıştır. İrisin bebeklerde çok sık rastlanan hücreler iken, bu durum yetişkinlerde tersi olarak az miktarlarda rastlanan hücrelerdendir (148). İrisin seviyeleri, egzersizi takiben iskelet kasında FNDC5 ekspresyon seviyesindeki yükselişe bağlı olarak irisin düzeylerinde de artış olduğu sonucu bildirilmiştir (140). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda egzersiz sonrası ilk birkaç saat sonra irisin seviyelerinde geçici bir artış olduğu (149), ayrıca akut egzersiz yaptırılan kişilerde irisin düzeylerinin bir miktar arttığı belirtilmiştir (150).

#### **3.4.5.3.1. İrisin yapısı ve Fonksiyonları**

İrisin, insan ve hayvan dokularında FNDC5' den kopan bir aktif ürün olarak karşımıza çıkar. Transmembran FNDC5'in moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 32 kD'dur ve hücresel FNDC5 ile kıyaslandığında daha büyüktür. Bu farklılık FNDC5'in C-terminal bölgesinde kırılarak sekrete olduğunu göstermektedir. Fare FNDC5'i, 29 amino asitlik bir sinyal peptid bunu takip eden 94 amino asitlik single FNIII fibronectin domain ve bir C-terminal olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır (151). FNDC5 geninin salınması egzersiz, ısı veya soğukla uyarıldığında, kahverengi yağ dokusu hücrelerinin mitokondrial membranlarının iç kısımlarında bulunan bağlantıyı kuran protein-1 (UCP1)' in oluşumunu arttırmaktadır. Oluşan bu protein (UCP1)'den dolayı mitokondriyal membrandan geri sızarak enerji yerine ısı üretiminin gerçekleşmesi sağlanır. İrisin seviyelerinin

fizyolojik olarak normal değerler altında olması kilo alımını artırarak obeziteye sebep olacağı vurgulanmıştır. Termojenik bir hormon olduğundan dolayı yağ kütlesinin azaltılmasında etkili olduğu düşünülmüştür (152).



Şekil 3. 9. FNDC5 sentezi ve irisinin etki mekanizmaları (153).

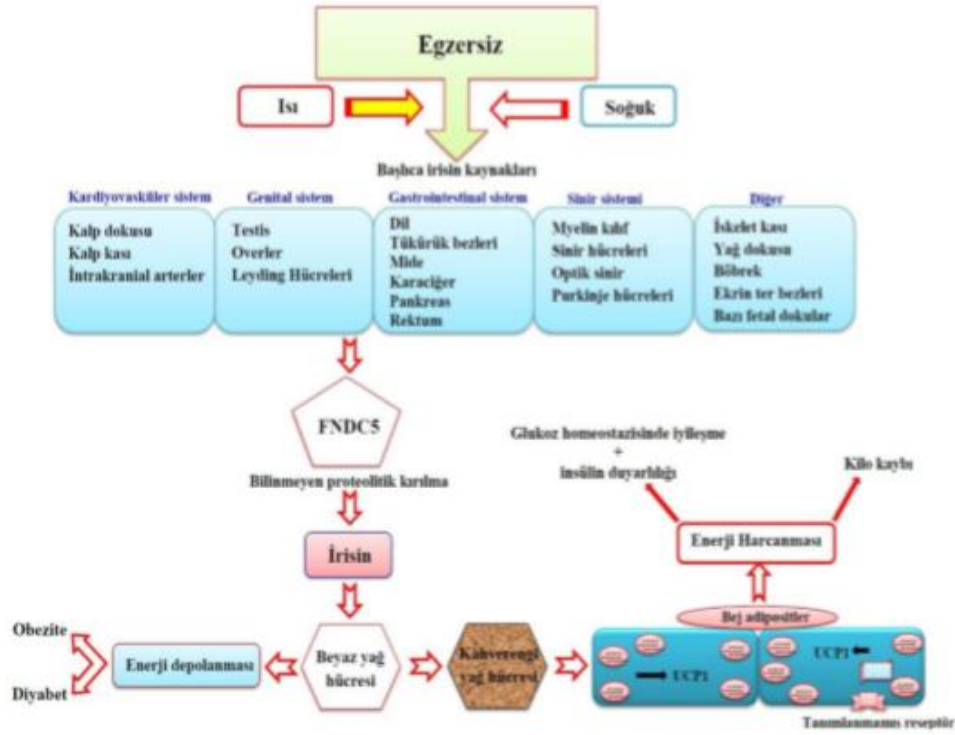
İlk olarak iskelet kasında sentezlendiği söylenen ve keşfedilen irisin, ilerleyen süreçteki çalışmalarda farklı birçok dokuda da sentezlendiği belirtilmiştir. İrisinin yağ dokusu üzerindeki mekanizması iki şekilde karşımıza çıkar. Öncelikle; beyaz yağ dokusu hücre yüzeyindeki alıcılara bağlandığında hücre membranındaki adenilatsiklaz enzimi harekete geçerek hücre içinde adenozinmonofosfat (cAMP) artışını ortaya çıkarır ve lipazın (HSL) aktive edilmesini sağlar, aktive olan bu hormon lipoliz ve enerji harcanmasını artırmaya sebep olur. Diğer bir yol ise; beyaz yağ dokusu hücre yüzeyine bağlandığında nasıl bir mekanizma ile etkilediği henüz keşfedilmeyen irisin, beyaz yağ dokusunda hücre çekirdeğini uyararak UCP1, mRNA ekspresyonunu yaklaşık 7-1500 kat artırır ve UCP1'in artışı ile beyaz yağ dokusu kahverengi yağ dokusuna

dönüştürülür. Kahverengi yağ dokusuna dönüşen hücre mitokondri iç zarındaki UCP1, oksidatif fosforilasyon sonucu mitokondri iç zarında oluşan proton gradientini bozarak mitokondri matriksine doğru proton kaçışına neden olur. Bu durum ATP üretimini durdurur ve bu protonun uzaklaşması sırasında ısı üretilmesine sebep olur (153).

#### **3.4.5.3.2. İrisin ve Egzersiz**

İrisin üretimi, genel olarak çoğunluğu iskelet kas dokusunda ve kalp kasında sentezlenir. İskelet kası besin alımındaki yokluğa bağlı olarak, temel aminoasit deposu görevi görerek diğer dokularda protein sentezinin devam ettirilmesine destek sağlar (140, 154). Bunlar üzerine yapılan araştırmalar; iskelet kasının fiziksel aktivite sonrasında endokrin bir sistem gibi durum sergilediği ve enerji düzenlenmesine yönelik bazı hormonlar salgıladığını ortaya koymuşlardır (154). İrisin üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde farklı sonuçlar ortaya çıktığı görülür. İnsan ve hayvan üzerine yapılan çalışmalarda, yapılan egzersiz sonrası FNDC5' in çok yüksek miktarlarda arttığını (140), fakat başka bir çalışma, yoğun bir egzersizden sonra kaslardan alınan biyopsi sonuçlarında FNDC5 ve m-RNA seviyelerinde değişim olmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Aynı yoğun egzersizin yaşlılara ve gençlere uygulandığı çalışma da ise biyopsi sonuçları yaşlılar lehine çıkmıştır (155). Farklı bir çalışmada kalp yetmezliği yaşayan hastalara uygulanan düşük ve yüksek aerobik egzersizler, bu hastalarda FNDC5 m-RNA seviyelerinde artışa neden olmuştur (156). İrisin üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde birçoğunun irisin ve egzersizin etkilerini ortaya koymaya yönelik olduğu görülmektedir. Daha çok egzersiz ve irisin ilişkileri

araştırılmıştır. Yapılan araştırmalar incelendiğinde; uygulanan egzersizin türü, şiddeti ve süresine bağlı olarak irisin ve UCP1 düzeylerinde değişik sonuçlar ortaya koyulmuştur. Zorunlu dayanıklılık egzersizler sonrası farelerin serum irisin seviyelerinde iskelet kası FNDC5 düzeylerinde değişiklik olmadığı, fakat beyaz adipoz dokuda FNDC5 seviyelerinin anlamlı derecede yükseldiği belirtilmiştir. Bunun yanı sıra egzersizler sonrası PGC-1 $\alpha$  ve UCP1 düzeylerinde de bir artışın olduğu da belirtilmiştir (157).



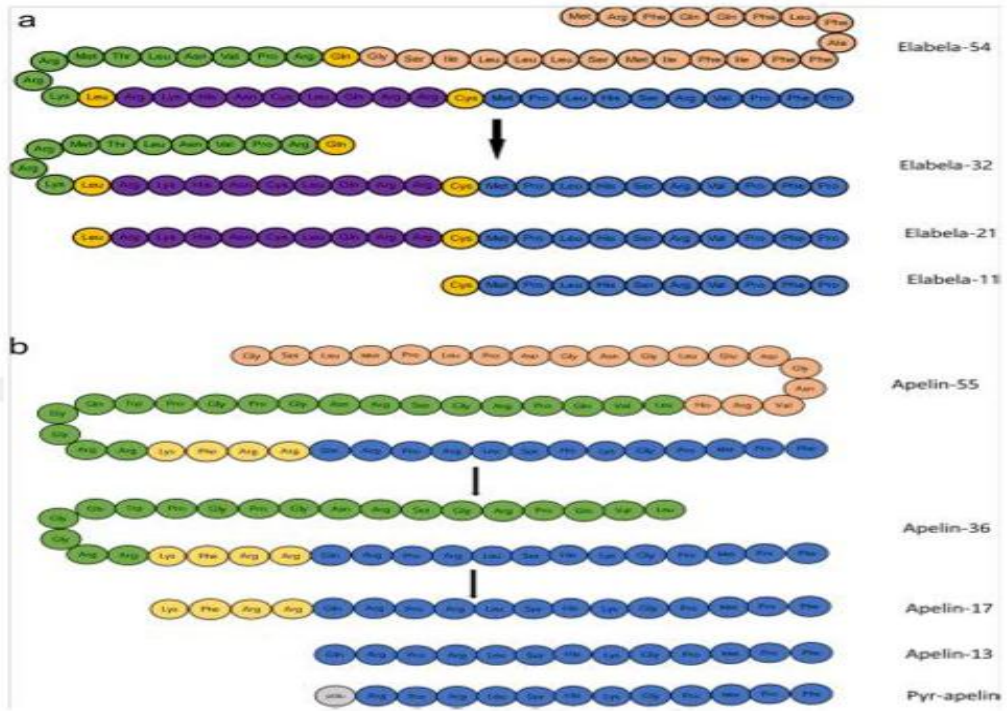
**Şekil 3. 10.** İrisin' in mekanizması ve dokulardaki fizyolojik etkileri (152).

Farklı bir çalışmada ortaya koyulan sonuç; PGC-1 $\alpha$  ve FNDC5 seviyelerinin iskelet kasında 12 haftalık zorunlu dayanıklılık antrenmanından sonra arttığını, fakat uzun süreli antrenmanın serum irisin düzeylerinde etkili olmadığını sunmuşlardır (158). Başka bir çalışmada da sekiz haftalık direnç egzersizi sonrasında serum irisin seviyelerinde bir yükselme olduğu bildirilmiştir

(159). İrisin seviyelerinin titreşim egzersizine cevap olarak arttığı (160); sabah ve gece yapılan aerobik koşu egzersizi sonrası serum irisin düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Ancak egzersiz zamanının irisin düzeyleri üzerinde ilave bir artışa neden olmadığı bildirilmiştir (161).

#### **3.4.6. Elabela/Apela/Toddler**

Elabela' nın keşfi farklı yollar ve isimlerle bulunmuş ve adlandırılmıştır. APJ' nin tek ligandı olarak tanımlanan apelin, yapılan çalışmalarda APJ 'nin farklı fonksiyonlar gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Buna bağlı olarak APJ'nin farklı bir ligandı olabileceği düşüncesi ortaya çıkmış ve böylece Reversade ve ekibi, Elabela olarak isimlendirilen yeni bir peptit olduğunu keşfetmişlerdir. Ardından gelen farklı bir çalışma grubu ise aynı dizilere sahip bir peptidi tanımlayarak bunu Toddler olarak isimlendirmişlerdir. Son olarak HUGO Gen Nomenklatör Komitesi, Elabela'yı kodlayan geni Apela olarak isimlendirmiş ve yeniden adlandırmıştır. Apela, insanda 4q32.3 üzerinde sınırlandırılmış olan üç adet ekzon içeren bir gendir. Omurgalılarda Elabela geni 54 amino asitlik bilgileri taşıyan mRNA kodlar (162, 163).

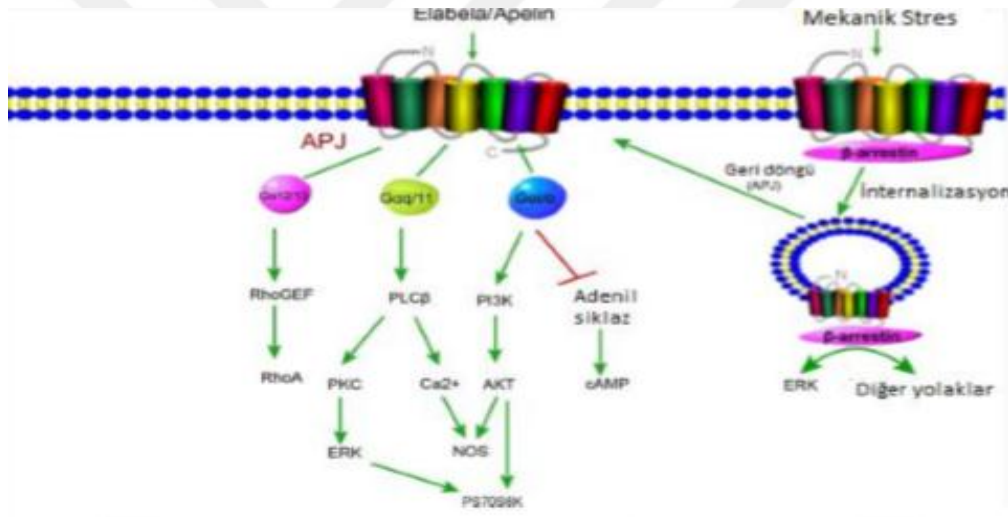


**Şekil 3. 11.** Apelin ve Elabela amino asit dizilimlerinin korunmuş bölgeleri mavi renk ile gösterilmiştir (164).

Elabela geni 54 amino asitlik kodlanan bilgiye göre sentezlenen polipeptit, yüksek oranda korunmuş, en uçtaki son 13 amino asitlik kalıntı, tüm omurgalılarda benzerdir. Buradan sentezlenen proteinin C-uç bölgesi de yüksek oranda korunmuştur. Polipeptit 32 amino asitlik bir olgun peptide bölünmektedir. Bu polipeptit, Elabela-32 olarak isimlendirilmiştir. Elabela'nın C-uç kalıntısı Apelin'e benzer şekilde APJ reseptörüne bağlanmada ve sinyal etkileşiminde önemli olduğu vurgulanmaktadır. Elabela'nın C-terminal izleri, uyarı ve bağlanmada önemli bir yere sahiptir. N-terminal kısmı mutasyona uğramış olan Elabela'nın, yabani tip Elabela ile benzer bağlanma afinitelerine sahip olduğu belirtilmiştir. Bu bulgu, Elabela'nın N-terminal ucunun, reseptöre bağlanma yeteneğine sahip olduğunu, fakat sinyalizasyon için kilit bir faktör olmadığını göstermektedir (164, 165).

### 3.4.6.1. Elabela yapısı ve Fonksiyonları

Elabela, yetişkinlikte prostat ve böbrek dokularında üretildiği; özellikle yetişkin böbreğinde renal distal toplama tüplerinde yüksek oranda üretildiği belirtilmiştir. Yetişkinlerde kardiyovasküler sistem ve akciğerlerde düşük seviyelerde olduğu arterlerde, venlere göre daha yüksek olduğu söylenmiştir. Elabela' nın sağlıklı insan plazmasındaki konsantrasyonu  $0.03 \pm \text{nmol/L}$  olduğu; diğer kısa peptitlere benzer şekilde, Elabelanın plazmadaki yarı ömrünün birkaç dakika olduğu saptanmıştır.



**Şekil 3.12.** Elabela/Apelin ve APJ etkileşimin gösterimi (164, 165).

Şekil 1. de Elabela/Apelin, APJ' yi aktif hale getirebildiği ve çeşitli hücre içi sinyal uçlarını uyarabildiği gösterilmiştir. APJ' nin aşağı akış etkisi, farklı Gα alt birimlerinden (Gai/o, Gaq/11 ve Ga12/13) etkilenecek, Gai/o PI3K/AKT sinyal yol ve uçlarını aktive edebilir. Bu şekilde hem adenilil siklaz (AC) aktivitesini hem de cAMP üretimini baskılayabilir. Gaq/11 hücre içi Ca<sup>2+</sup> ve protein kinaz C (PKC) aktivasyonunu yükseltebilir. β-arrestin, Kardiyopulmoner

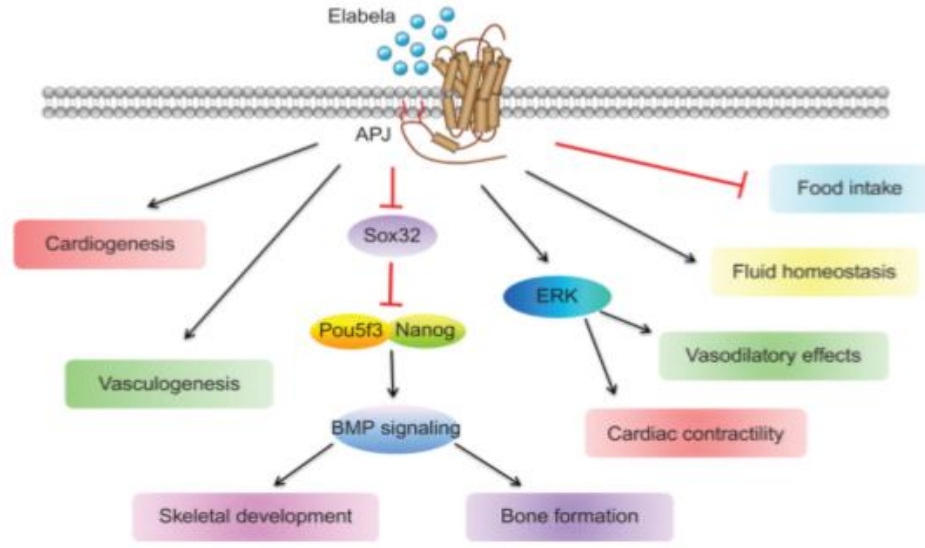
Resüsitasyonu (CPR) geri dönüşümünü başlatabilir. Şekilde gösterilen yeşil ok uçları aktivasyonu ve kırmızı blokluk oklar inhibisyonu göstermektedir (164).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar; Apelin ve Elabela'nın her ikisinin de APJ reseptörü aracılığıyla benzer işlev sergiledikleri belirtilmiştir. Elabela beyin, korteks, serebellum ve tibial sinir gibi merkezi sinir sisteminde; kas dokusunda; kalp, arter kasları ve iskelet kasında, internal olarak ise ince bağırsak, kolon, yağ dokusu adipositleri, böbrek, karaciğer, akciğer, mide, dalak, özafakus ve mesanede, sekretuar olarak pankreas, tiroit, tükruk bezi, pituiter, meme ve deride, üreme organlarında ise ovaryum, uterus ve testislerde var olduğu belirtilmiştir. Elabela'nın yüksek oranda bulunduğu yerler böbrek, meme, deri ve tükruk bezi; beyin, ince bağırsak, kolon, yağ dokusu, karaciğer, akciğer, mide, pankreas, tiroit ve adrenal bezlerde düşük seviyelerde olduğu bildirilmiştir (162, 163, 164, 166).

#### **3.4.6.2. Elabela ve Egzersiz**

Bir molekül olarak ters farmakolojik etkiyle bulunarak öncelikle reseptörleri APLNR/APJ keşfedilmiş, sonradan da bu reseptörlerin endojen ligandı olan Apelin molekülü tespit edilmiştir (167). Apj reseptörlerinin dokulardaki dağılımı ile ilgili araştırmalarda, fare, sıçan ve insanlarda özellikle akciğer olmak üzere meme dokusu ve kap gibi periferik dokularda, ayrıca sinir sinir sisteminde yoğun olarak bulunmuştur (168).

Ela' nın egzersiz ile ilişkisi üzerine yapılan çalışma henüz yoğunluk kazanmamıştır. Özellikle çalışmalar kardiyovasküler sistemler üzerine etkileri, sıvı dengesi, angiogenesis ve enerji metabolizması ile çok sayıda çalışma mevcuttur.



**Şekil 3.13.** ELA'nın embriyojenez ve yetişkinlerde etkisi (169).

ELA' nın kalp kontraktilitesini arttırdığı, vazodilatör etkilerini arttırdığı, sıvı homeostazına aracılık ettiği, gıda alımını azalttığı, böbrek fonksiyonlarını düzenlediği ve anti-aterosklerotik ve antioksidan özellikleri olduğu tespit edilmiştir (169).

Egzersiz ile ilişkisinin incelendiği bir çalışma da 19-28 yaş aralığında genç gönüllü erkeklere sekiz hafta boyunca diyet egzersizlerinden oluşan egzersiz programı uygulanmış, sekiz haftanın sonunda serum apelin seviyeleri incelenmiştir. Egzersiz grubunda apelin değerlerinde herhangi bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır (170).

Yapılan araştırmalar ile kardiyο sistem üzerine apelinерjik etkiler arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, nitrik oksit bağımlı bir mekanizma ile apelinin, ortalama kan basıncını düşürdüğü (171), kalp hızı ve kontraktilitesini düzenlediği ve apelinin kardiyο sistem üzerinde en güçlü inotropik ajan olduğu belirtilmiştir (172). Ela'nın metabolik etkileri ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, apelinin adipositlerde lipolizi baskılayarak yağ asidi

salınımını azalttığı ortaya konmuştur (173). Ayrıca obez farelerde aelinin yüksek oluşu insülinin apelin salınımını artırdığı öne sürülmüştür (174).

### 3.4.7. Angptl-8

İlk olarak 2004 yılında tümör ile ilgili bir antijen olduğu söylenen; başlıca karaciğer olmak üzere beyaz ve kahverengi yağ dokusundan salınan peptid yapıda bir hormondur. Bu hormon farklı adlandırmalar ile açıklanmaya çalışılmış ve Angptl8; Betatrophin, Hepatoselüler karsinoma ile ilişkili protein, TD26, lipasin gibi farklı adlar söylenmiştir. Betatrophin'in, glukoz ve lipid metabolizmasında etkili bir protein olduğu 2012 yılında ortaya çıkarıldığı bilinmektedir. Öncelikli olarak karaciğer ve adipoz dokudan setezlenen, düzenleyici bir hormon olup Betatrofin geni, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleri ile ilgili bir lokus olan 19 p13.2 kromozomunda bulunduğu söylenmektedir. Anjioprotein grubun dâhil olan protein Anjioprotein like-8 (ANGPTL-8), karaciğerdeki ekspresyonu, insülin, tiroid hormonları, irisin ve kalori alımı ile kahverengi yağ dokusunda ise soğuğa maruz kalma ile artış gösterdiği söylenmektedir. Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda pankreatik beta hücre proliferasyonunu yükselterek glisemik kontrolü sağlayarak iyileşme sağladığı çalışmalarda ortaya koyulmuştur (175, 176).

Betatrophin'in N-terminal sekansı (1-20 amino asit), proteinin salgılandığı veya membrana bağlı olduğu tahmin edilen bir sinyal peptidi içerir (176). İnsanlarda ve farelerde serum Betatrophin tespit edilmiş ve Betatrophin sekresyon düzeyleri genellikle serum trigliserit veya VLDL seviyeleri ile bağlantılı olduğu vurgulanmıştır. Hızlı açlık, beslenme ve lipoprotein lipaz aktivitesindeki

düzenleyici görevleri nedeniyle Betatrophin hormonu, Refeeding Induced in Fat and Liver (RIFL) veya lipasin olarak da anılır. Betatrophin'in beslenme ve hormonal faktörlerin etkisiyle genel olarak beyaz ve kahverengi yağ dokusundan sınırlı oranda da karaciğerden sentezlendiği fareler üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur (177, 178).

#### **3.4.7.1. Angptl-8 ve Fonksiyonları**

Anjiopoietin grubu, yara iyileşmesi, remodelling, tümör gelişimi, iskemik dokuların vaskülarizasyonu ve inflamasyonun düzenlenmesinde önemli rollere sahip hormonlardır. Yeni damar oluşumu gibi yani anjiogenezden sorumlu büyüme proteinleri anjiopoietin grubu ailesindendir. Anjiopoietinlerin de büyük çoğunluğu insülin gibi tirozin kinaz reseptörleri üzerinden etki etmektedir (179, 180, 181). Çalışmalara bakıldığında, anjiopoietinlerin alt gruplarının olduğu ve bunların özellikle glukoz, lipid ve enerji metabolizmasında fonksiyon gösterdiği söylenmektedir (182, 183). Lipasin olarak da bilinen Betatrophin'in glukoz ve trigliserit metabolizmasında rol oynayan yeni bir anjiolipoprotein olduğu ve hepatik aşırı salgılanmasının hipertrigliseridemi ve artmış insülin salınımına neden olduğu tespit edilmiştir (184). Betatrophin'nin özellikle pankreas beta hücre proliferasyonunu yükselterek, insülin direnci oluşmuş fare deneylerinde glukoz toleransını iyileştirdiği bulunmuştur (185). Salgılanan Betatrophin proteini, dolaşım yoluyla çoğu dokuya dağıtılır. Bununla birlikte, artan çalışmalar, Betatrophin mRNA'sının başlangıçta karaciğerde, beyaz yağ dokusunda ve kahverengi adipoz dokusunda eksprese edildiğini göstermiştir. Karaciğer Betatrophin ekspresyonunun yüksek yağlı diyet ile artış gösterdiği, açlık sonrası

azaldığı belirtilmiştir (177, 186, 187). Normal bireylerde Betatrophin düzeyi 400-700 pg/ml iken, obez ve Tip 2 diyabetli hastalarda bu oran 1000-1200 pg/ml düzeyinde bulunmuştur (188).

#### **3.4.7.2. Angptl-8 ve Egzersiz**

Angptl8/ Betatrophin/Lipasin, temel olarak karaciğer ve adipoz dokuda bulunan bu peptit, pankreas beta hücrelerinin yenilenmesinde ve insülin salınımını artırdığı ileri sürülmüştür (175). Glikolipid metabolizmasının düzenlenmesi gibi fonksiyonu ile diyabetin tedavi edilmesinde insülin hormonunun yerine geçebileceği öne sürülmüştür (189). Angptl8 düzeylerinin egzersiz ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır. Genellikle yapılan çalışmalarda diyabet ve obezite üzerine odaklanılmıştır. Bir çalışmada 82 obez yetişkin birey üzerinde yapılan çalışmada Angptl8 seviyeleri incelenmiş, obezlerde artmış olan ilk ölçümde, egzersiz sonrasında Angptl8 değerlerinin azaldığı bulunmuştur. Egzersizin bu şekilde değerlerde değişiklik oluşturması Angptl8 seviyelerinin düşürülmesinde terapötik olarak destek sağlayacağı düşünülmüştür (178).

İnsan fizyoloji ve patolojisindeki Angptl8 'in dolaşımdaki seviyeleri, atif bir araştırma konusu olmuştur. Angptl8 seviyeleri gece atıştırma alışkanlıklarına bağlı olarak beslenme durumlarında seviyelerinin düştüğü rapor edilmiştir (183). Normal beslenmeye bağlı olarak öğün alımının iki saat sonrasında Angptl8 seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (190). Dolaşımdaki Angptl8 seviyeleri Tip 2 diyabette (191), gestasyonel diyabette (192, 193), insülin direnci ile obez çocuklarda (194), ve Tip 1 diyabette artış gösterdiği rapor edilmiştir. Ayrıca

Angptl8 seviyeleri ayrıca diğ er metabolik durumlar ile de ilişkilendirilmiştir (195).



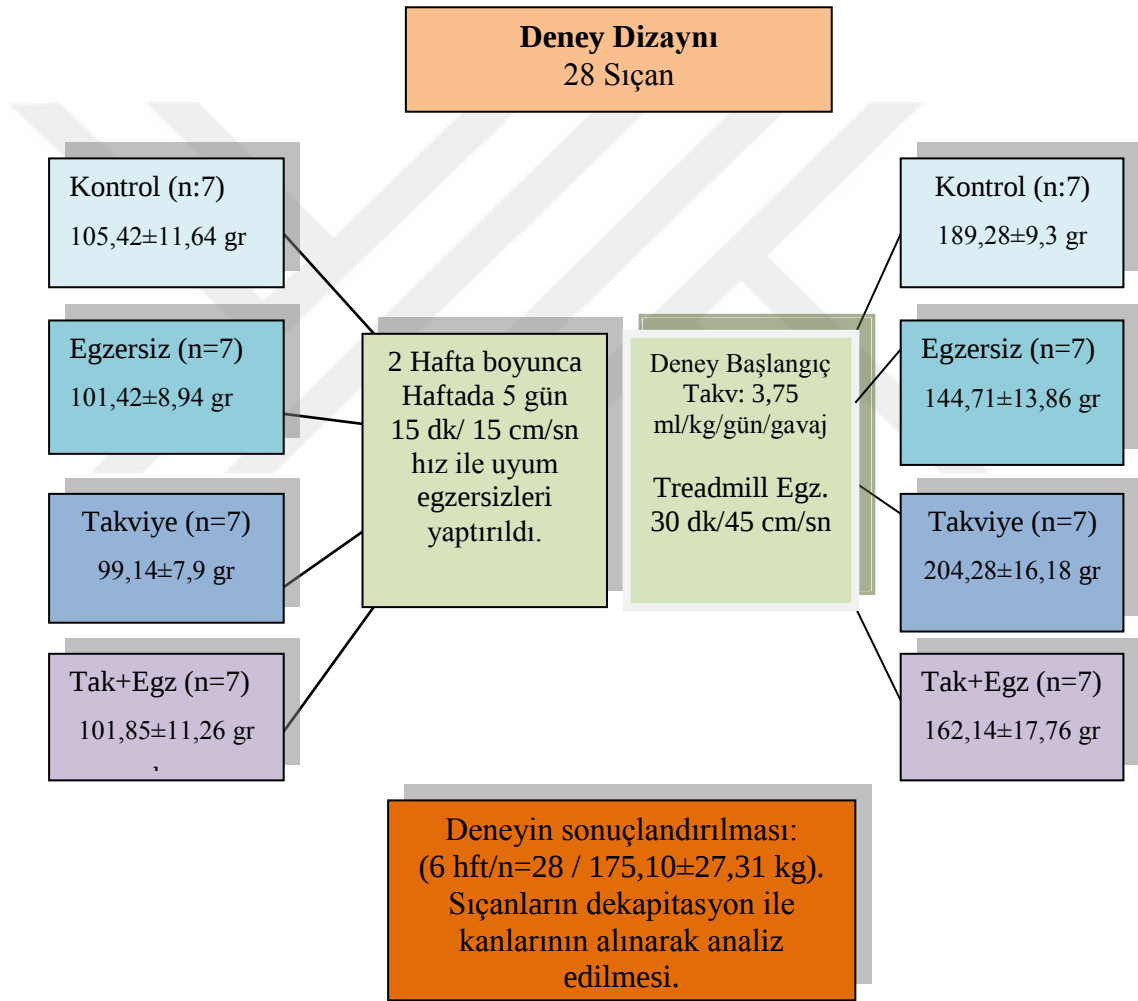
#### 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Sıçanlarda enerji içeceği uygulaması ile treadmill egzersizinin bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin araştırıldığı bu çalışma; Random Kontrol Grup Son Test Dizaynına göre tasarlanmıştır (Şekil 4.1). Fırat Üniversitesinde yer alan Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 08.11.2017 tarihli ve 226744 sayılı, 224 nolu karar ile etik kurul izni alınarak çalışmaya başlandı. Bu tez çalışması; BSY.18.10 proje numarası ile Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) koordinasyon birimi tarafından desteklenmiştir.

##### 4.1. Deney Gruplarının Belirlenmesi

Deney gruplarının belirlenmesinde elde edilen sonuçların genellenebilmesi ve yeterli örnek sayısı için güç analizi yapılmıştır. Güç analizi daha önceden yapılmış benzer çalışmalardan ya da pilot çalışmalardan yola çıkarak, temel alınarak yapılan bir istatistikî tahmin yöntemidir. Denek sayısının belirlenmesinde güç analizinden yararlanılmıştır. Yapılan güç analizinin sonucunda her bir grup sayısı 7 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya, dört haftalık ortalama  $101,96 \pm 9,75$  gram ağırlığında olan Wistar-Albino cinsi, toplam 28 adet erkek sıçan dâhil edilmiştir. Sıçanlar FÜDAM' dan temin edilerek bakımları ve beslenmeleri aynı merkezde yapılmıştır. Temin edilen sıçanlar çalışma süresince, standart şartlar altında, sabit ısı (22-25°C) odalarda, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsü içinde bulunan, %  $40 \pm 5$  nem ile laboratuvar koşullarında barınmaları sağlanarak, özel hazırlanmış kafeslerde, günlük temizlik ve bakımları yapılarak, veteriner hekim kontrolünde bakılmıştır. Beslenmelerinde standart 8 mm standart sıçan pellet

yemleri *ad libitum* olarak kullanılmıştır. İçme suyu olarak cam biberonlarda arıtılmış su hazırlanarak, istedikleri kadar yem ve su içmeleri için sıçanlar serbest bırakılmıştır. Çalışmanın tüm periyotları Helsinki deklarasyonunda belirtilen hayvanlarda bilimsel çalışmalara uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce sıçanlar hassas terazi ile tartılarak kaydedildi. Çalışma gruplarının belirlenmesinde sayılar eşit olarak rastgele dört gruba ayrıldı.



**Şekil 4.1.** Deney dizaynı



Şekil 4.2. Sıçanların teslim alınması, ilk ve son ağırlıklarının alınmasından sonraki durumları



Şekil 4.3. Deneyin sonlandırılması ve sıçanlardan kan örneklerinin alınması

### Gruplar:

**Kontrol Grubu (n=7):** Bu grup, hiçbir uygulamanın yapılmadığı standart yem ile beslenen gruptur.

**Egzersiz Grubu (n=7):** Günlük standart diyetle beslenen ve dört hafta boyunca günlük 30 dakika treadmill egzersizi yaptırılan gruptur.

**Enerji İçeceği Takviyeli Grup (n=7):** Günlük standart beslenmeye ek olarak dört hafta boyunca günde tek doz gavaj yöntemiyle (3,57 ml/kg/gün) enerji

ieeği verilen gruptur. Deney hayvanlarının kilolarının haftalık takibi ile birlikte takviye dozu artırılmıştır. Grupların kilo ortalamalarına göre ilk hafta 3,57 ml/kg, ikinci hafta 7 ml/kg/gün, üçüncü ve dördüncü hafta 10 ml/kg/gün olarak piyasada mevcut enerji ieeği (RedBull) takviye edilmiştir. Enerji ieeği takviyesi sabah aynı saatlerde egzersizlerden önce Mubarak'ın (2012) uyguladığı şekilde sıçan başına günlük tez doz olark gavaj yöntemi ile verildi (196).

**Egzersiz ile Birlikte Enerji Takviyesi Uygulanan Grup (n=7):** Günlük standart beslenmeye ek olarak dört hafta boyunca gavaj yolu ile tek doz (3,57 ml/kg/gün) enerji ieeği verilen ve dört hafta süresince 30 dk/gün treadmill egzersizi yaptırılan grup olarak ayrılmıştır.

#### **4.2. Treadmill Egzersiz Prosedürü**

Treadmill koşu bandı birçok amaç için kullanılmaktadır. Özellikle hayvanlarda kullanacak bir koşu bandının egzersizi tamamen uygulanması kolay ve geçerli bir alet olması gerekmektedir. Teadmill koşu bandı egzersizleri uygulamadan sonra araştırmacıların; VO<sub>2</sub> max veya dayanıklılık kapasitesini değerlendirerek koşu bandında çalışan sıçanlarda egzersiz performansı veya kondsyonlarını değerlendirmek, egzersiz performansının ölçülmesi gibi faktörlerin sonuçlarını değerlendirebilirler (197). Çalışmamızda ugulanan egzersiz ve koşu bandı prosedürü hayvanlar için dizayn edilmiş egzersiz protokolü kitabından yararlanılark uygulanmıştır (197). Egzersiz yaptırılacak gruplara iki hafta boyunca koşu bandına uyum çalışmaları yaptırılmıştır. İki hafta boyunca, günde, 15 dakika boyunca en düşük hızla 10 cm/sn ile % 0 eğimde, kemirgenler için yapılmış beş kulvarlı ve kulvarları birbirinden ayrı bölmelere sahip olan koşu

bandında uyum çalışmaları yaptırıldı. Daha sonraki süreçte dört hafta boyunca haftada beş gün Rico ve arkadaşlarının geliştirmiş olduğu koşu bandı protoklüne uygun olarak sıçanlar 30 dk süre ile ortalama 45 cm/sn hızda koşturulmuştur. Sıçanların egzersiz süreleri boyunca koşmalarını sağlamak amacıyla gerektiğinde 100 mili volt elektrik verilmiştir (198).

#### **4.3. Kan Örneklerinin Hazırlanması ve Saklama Prosedürü**

Egzersiz ve enerji takviye protokolünün etik kurallara uyarak bir haftalık uyum süreci ve dört haftalık deneysel sürecin sonuçlandırılmasıyla birlikte sıçanlar steril ortamda steril cerrahi aletler ile dekapitasyon ile kan örnekleri önce aprotininli tüplere alınarak 4000 rpm’de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Daha önce gruplandırılarak numara verilen eppendorf tüplere alınarak çalışma gününe kadar -80 °C ‘de muhafaza edildi.

#### **4.4. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümleri**

Egzersiz takviyesi ile birlikte treadmill egzersizi uygulanan çalışmada deney hayvanlarından çalışma sonunda alınan kan numunelerinde; kan lipitlerinden total kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit değerleri için Nüve marka santrifüj cihazında 4000 rpm’ de 5 dakika santifüjleri yapılarak analiz yapılacak güne kadar -80 santigrat derecede bekletilmiştir. Sonrasında elde edilen serum numuneleri Beckman Coulter marka otoanalizöründe çalışılmış ve sonuçları kayıt altına alınmıştır. Angptl8, Ghrelin, Leptin, İrisin, Sod, Cat, Tbars, Tos, Taos analizleri ise ELISA yöntemi ile kit prosedürüne göre hazırlanarak çalışılmıştır. Daha önce ELISA yöntemi ile kit prosedürüne göre yapılan çalışmalar incelendiğinde; bu kitin ölçülen parametrelerde on katı düşük ölçtüğü

parametrelerin kendi birimlerine çevrildiğinde görülmüştür. Dolayısı ile bu değerlerin kendi içinde karşılaştırılması (aynı kit ile) gerektiğini düşünmekteyiz.

#### **4.4.1. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Yöntemi ile**

##### **Numunelerin Analizi**

Bu yöntem, serum, plazma, idrar, tükürük periton sıvısı ya da doku homojenizatlarından elde edilen biyolojik materyallerin seviye tespiti için en çok kullanılan yöntemlerdendir. Temel çalışma prensibi, antijen-antikor reaksiyonuna bağlı olarak oluşan renk değişimleridir. Reaksiyon sonucu oluşan renk değişimlerinin ELISA okuyucusu adı verilen özel cihaz ile en uygun absorban aralıklarında okunmakta ve ölçülen biyolojik örneklerin yoğunlukları otomatik olarak hesaplanarak kayıta dökülmektedir (Andygene kit kılavuzu). ELISA kitlerinin içeriğinde bulunan malzemeler; Standart solüsyonu (320 ng/L- miktar: 0,5 mL); Standart dilüenti (miktar: 3 mL); ELISA mikropaleti (96 kuyucuk); Yıkama solüsyonu (miktar: 20 mL); Kromojen A solüsyonu (miktar: 6 mL); Kromojen B solüsyonu (6 mL); Stop solüsyonu (miktar: 6 mL); çalışma prosedürünü içeren kılavuz ve Plate' nin üzerini inkübasyonda kapatmak için iki adet jelatin bulunmaktadır.

Aprotinin içerikli EDTA' lı tüplere alınan kan örnekleri 4000 rpm'de santrifüjleri yapıldıktan sonra serumlarına ayrılan örneklerde etkilerinin araştırıldığı biyokimyasal parametrelerin seviyeleri ELISA yöntemi ile çalışılmış sonuçları kayıt altına alınmıştır. Bu yöntemin çalışılmasında reaktiflerin hazırlanması; standart numunelerin hazırlanması ardından yıkama solüsyonlarının hazırlanması, analiz ve okuma aşamaları yapılarak sonuçlar kayıt edilmiştir.

**ANGPTL8:** Elde edilen numunelerde Rat Angiopoietin Like Protein 8 (ANGPTL8) seviyeleri; Katalog no: AD3285Ra (AndyGene Biotechnology Co., Ltd., Beijing, CHINA), ELISA yöntemiyle kit kataloglarında verilen çalışma yönergelerine uygun olarak analiz edilmiştir. Rat Angiopoietin Like Protein 8 ELISA kitinin ölçüm aralığı: 5 pg/ml- 400 pg/ml, sensitivitesi 1,2 pg/ml, Intra-Assay: CV<8%, Inter-Assay: CV<10% olarak kılavuzda yer almaktadır. Kullanılan cihazlar ise plate yıkamalarında Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) marka otomatik yıkayıcı, absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanılarak test sonuçları pg/ml olarak belirtilmiştir.

**ELABELA:** Elde edilen kan örneklerinde Elabela seviyeleri; Rat Elabela ELISA kiti Katalog no: AD3323Ra (AndyGene Biotechnology Co., Ltd., Beijing, CHINA), ELISA yöntemiyle kit kataloglarında verilen çalışma yönergelerine uygun olarak analiz edilmiştir. Rat Elabela ELISA kitinin ölçüm aralığı: 6 ng/L- 200 ng/L, sensitivitesi 1 ng/L, Intra-Assay: CV<10%, Inter-Assay: CV<12% olarak kılavuzda yer almaktadır. Kullanılan cihazlar ise plate yıkamalarında Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) marka otomatik yıkayıcı, absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanılarak test sonuçları ng/L olarak belirtilmiştir.

**TBARS:** Rat Thiobarbituric Acid Reaktive Substances ELISA kiti, Katalog no: AD3289Ra (AndyGene Biotechnology Co., Ltd., Beijing, CHINA), ELISA yöntemiyle kit kataloglarında verilen çalışma yönergelerine uygun olarak analiz edilmiştir. TBARS rat kitinin ölçüm aralığı: 25 pg/ml-800 pg/ml,

sensitivitesi 5 pg/ml, Intra-Assay: CV<10%, Inter-Assay: CV<12% olarak kılavuzda yer almaktadır. Kullanılan cihazlar ise plate yıkamalarında Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) marka otomatik yıkayıcı, absorbands okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanılarak test sonuçları ng/L olarak belirtilmiştir.

**TAOS:** Rat total antioxidan status ELISA kiti, Katalog no: AD3283Ra (AndyGene Biotechnology Co., Ltd., Beijing, CHINA), ELISA yöntemiyle kit kataloglarında verilen çalışma yönergelerine uygun olarak analiz edilmiştir. TAOS rat kitinin ölçüm aralığı: 0,2 U/mL- 8 U/mL, sensitivitesi 0,1 U/mL, Intra-Assay: CV<8%, Inter-Assay: CV<10% olarak kılavuzda yer almaktadır. Kullanılan cihazlar ise plate yıkamalarında Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) marka otomatik yıkayıcı, absorbands okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanılarak test sonuçları U/mL olarak belirtilmiştir.

**CAT:** Rat catalase ELISA kitinin Katalog no: AD2444Ra (AndyGene Biotechnology Co., Ltd., Beijing, CHINA), ELISA yöntemiyle kit kataloglarında verilen çalışma yönergelerine uygun olarak analiz edilmiştir. CAT rat kitinin ölçüm aralığı: 15 pg/ml- 450 pg/ml, sensitivitesi: 1,0 pg/ml, Intra-Assay: CV<8%, Inter-Assay: CV<10% olarak kılavuzda yer almaktadır. Kullanılan cihazlar ise plate yıkamalarında Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) marka otomatik yıkayıcı, absorbands okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanılarak test sonuçları pg/ml olarak belirtilmiştir.

**SOD:** Rat Super Oxidase Dimutase ELISA kitinin, Katalog no: AD2871Ra (AndyGene Biotechnology Co., Ltd., Beijing, CHINA), ELISA yöntemiyle kit kataloglarında verilen çalışma yönergelerine uygun olarak analiz edilmiştir. SOD rat kitinin ölçüm aralığı: 10 ng/L-200 ng/L, sensitivitesi: 1,0 ng/L, Intra-Assay: CV<8%, Inter-Assay: CV<10% olarak kılavuzda yer almaktadır. Kullanılan cihazlar ise plate yıkamalarında Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) marka otomatik yıkayıcı, absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanılarak test sonuçları ng/L olarak belirtilmiştir.

**TOS:** Total oxidant status ELISA kitinin Katalog no: AD3282Ra (AndyGene Biotechnology Co., Ltd., Beijing, CHINA), ELISA yöntemiyle kit kataloglarında verilen çalışma yönergelerine uygun olarak analiz edilmiştir. TOS rat kitinin ölçüm aralığı: 3,75 pg/mL- 120 pg/ml, sensitivitesi: 0,7 pg/mL, Intra-Assay: CV<8%, Inter-Assay: CV<10% olarak kılavuzda yer almaktadır. Kullanılan cihazlar ise plate yıkamalarında Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) marka otomatik yıkayıcı, absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanılarak test sonuçları pg/mL olarak belirtilmiştir.

**İRİSİN:** Rat irisnin ELISA kitinin, Katalog no: AD0002Ra (AndyGene Biotechnology Co., Ltd., Beijing, CHINA), ELISA yöntemiyle kit kataloglarında verilen çalışma yönergelerine uygun olarak analiz edilmiştir. İrisin rat kitinin ölçüm aralığı: 1 pg/ml- 20 pg/ml, sensitivitesi: 0,1 pg/ml, Intra-Assay: CV<8%, Inter-Assay: CV<10% olarak kılavuzda yer almaktadır. Kullanılan cihazlar ise plate yıkamalarında Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) marka otomatik

yıkayıcı, absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanılarak test sonuçları pg/ml olarak belirtilmiştir.

**LEPTİN:** Rat Leptin ELISA kitinin, Katalog no: AD2526Ra (AndyGene Biotechnology Co., Ltd., Beijing, CHINA), ELISA yöntemiyle kit kataloglarında verilen çalışma yönergelerine uygun olarak analiz edilmiştir. Leptin rat kitinin ölçüm aralığı: 150 ng/L- 3000 ng/L, sensitivitesi: 20 ng/L, Intra-Assay: CV<8%, Inter-Assay: CV<10% olarak kılavuzda yer almaktadır. Kullanılan cihazlar ise plate yıkamalarında Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) marka otomatik yıkayıcı, absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanılarak test sonuçları ng/L olarak belirtilmiştir.

**GHRELİN:** Rat Ghrelin ELISA kitinin, Katalog no: AD1321Ra (AndyGene Biotechnology Co., Ltd., Beijing, CHINA), ELISA yöntemiyle kit kataloglarında verilen çalışma yönergelerine uygun olarak analiz edilmiştir. Ghrelin rat kitinin ölçüm aralığı: 25 ng/L- 800 ng/L, sensitivitesi: 5,0 ng/L, Intra-Assay: CV<8%, Inter-Assay: CV<10% olarak kılavuzda yer almaktadır. Kullanılan cihazlar ise plate yıkamalarında Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) marka otomatik yıkayıcı, absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanılarak test sonuçları ng/L olarak belirtilmiştir.

#### 4.5. İstatistiksel Analiz

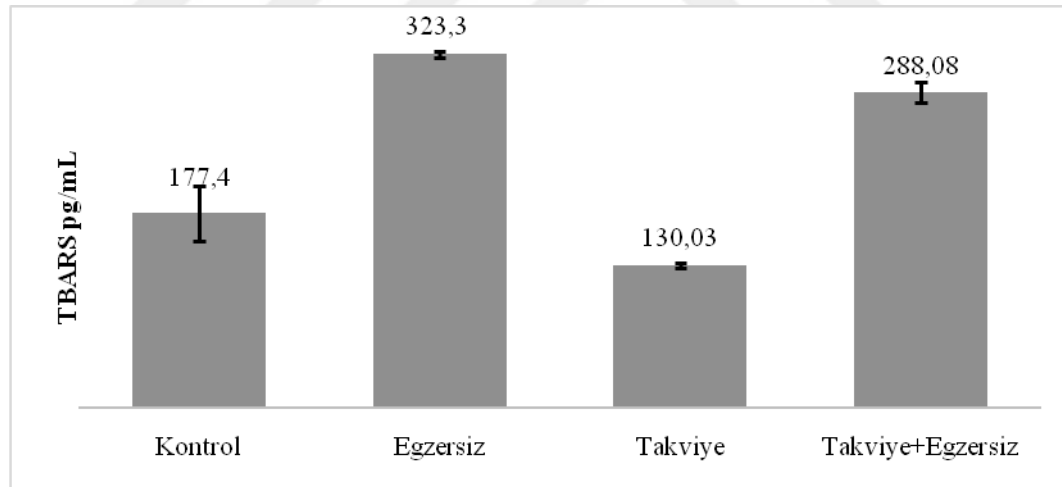
Araştırmada elde edilen dataların analiz edilmesinde istatistik SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılımlarını test etmek için, Shapiro-Wilk, varyansların homojenliği, histogram grafiği, basıklık, diklik, q-q plot ve dal yaprak grafiği değerleri göz önüne alınarak dağılımın normal olmadığına karar verildikten sonra; analizlerin yapılmasında non-parametrik test olan Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Gruplar arasındaki farkı belirlemek için Mann Witney U testi kullanılmıştır. Veriler ortalama, standart sapma, standart hata olarak tablolar halinde sunulmuş ve anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edilmiş ve değerlendirilmiştir.

## 5. BULGULAR

Sunulan bu çalışmada; dört haftalık sıçanlara enerji takviyesi ile birlikte uygulanan koşu egzersizinin sonucunda, alınan kan örneklerinden biyokimyasal parametrelerin sonuçları analiz edilerek ortalama, standart sapma, standart hata ve *p* değerleri tablolar halinde sunulmuştur.

**Tablo 5.1.** Tbars (pg/mL) tiyobarbitürik asit-reaktif maddeler

| Gruplar          | Ort.+ Std. S  | Std.H. | h      | <i>p</i> |
|------------------|---------------|--------|--------|----------|
| Kontrol          | 177.40±103.03 | 38.94  |        |          |
| Egzersiz         | 323.30 ±11.69 | 4.42   | 16.310 | .001     |
| Takviye          | 130.03±8.25   | 3.11   |        |          |
| Takviye+Egzersiz | 288.08±38.42  | 14.52  |        |          |



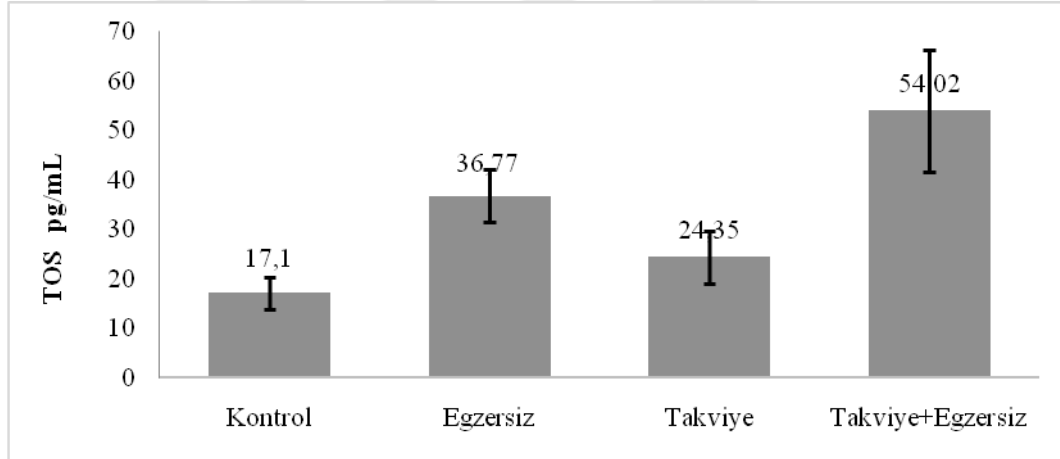
**Şekil 5.1.** Çalışma gruplarına ait oksidatif hasar seviyeleri

Çalışma gruplarının tiyobarbitürik asit-reaktif maddeler, ölçümündeki istatistiksel analiz değerleri kontrol grubunda, 177.40±103.03; egzersiz yaptırılan grupta 323.30±11.69; enerji takviyesi verilen grupta 130.03±8.25; enerji takviyesi

ile birlikte egzersiz yaptırılan grupta  $288.08 \pm 38.42$  olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında en yüksek değer egzersiz yaptırılan grupta izlenirken; en düşük oksidatif hasar belirteci (tbars pg/mL) takviye verilen grup değerlerinde izlenmiştir.

**Tablo 5.2.** Total Oksidan seviyeleri (pg/mL) analizi

| Gruplar                 | Ort.+ Std. S | Std. H. | h     | p    |
|-------------------------|--------------|---------|-------|------|
| <b>Kontrol</b>          | 17.10±13.17  | 4.98    |       |      |
| <b>Egzersiz</b>         | 36.77±22.04  | 8.33    | 7.538 | .057 |
| <b>Takviye</b>          | 24.35±22.15  | 8.37    |       |      |
| <b>Takviye+Egzersiz</b> | 54.02±51.32  | 19.39   |       |      |

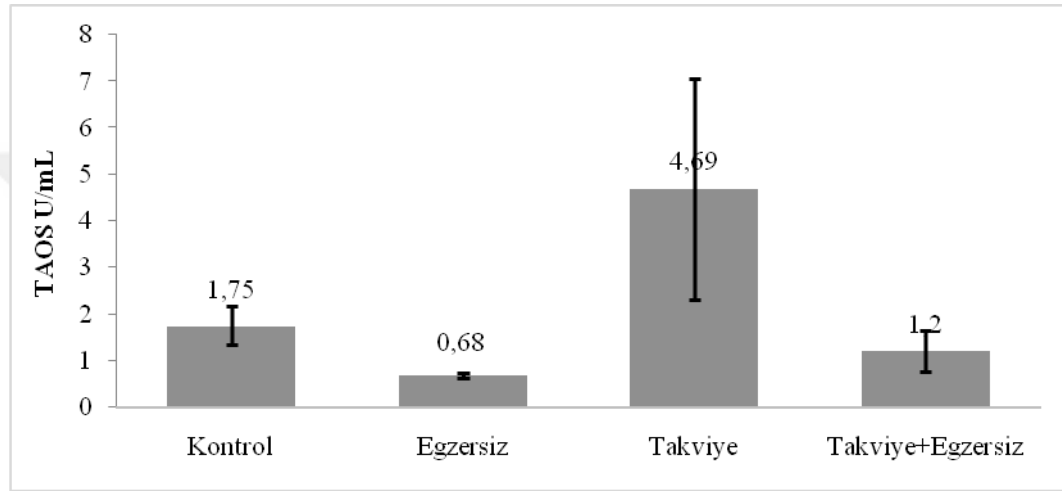


**Şekil 5.2.** Gruplara ait total oksidan seviyeleri (pg/mL) analizi

Çalışma gruplarına ait total oksidan seviyeleri kontrol grubunda,  $17.10 \pm 13.17$ ; egzersiz yaptırılan grupta,  $36.77 \pm 22.04$ ; enerji takviyesi verilen grupta,  $24.35 \pm 22.15$ ; takviye ile birlikte egzersiz uygulanan grupta  $54.02 \pm 51.32$  olarak tespit edilmiştir. Grupların total oksidan seviyelerinin en yüksek izlendiği grup takviye ile birlikte egzersiz yaptırılan grup olmuştur.

**Tablo 5.3.** Total Antioksidan seviyeleri (U/mL) analizi

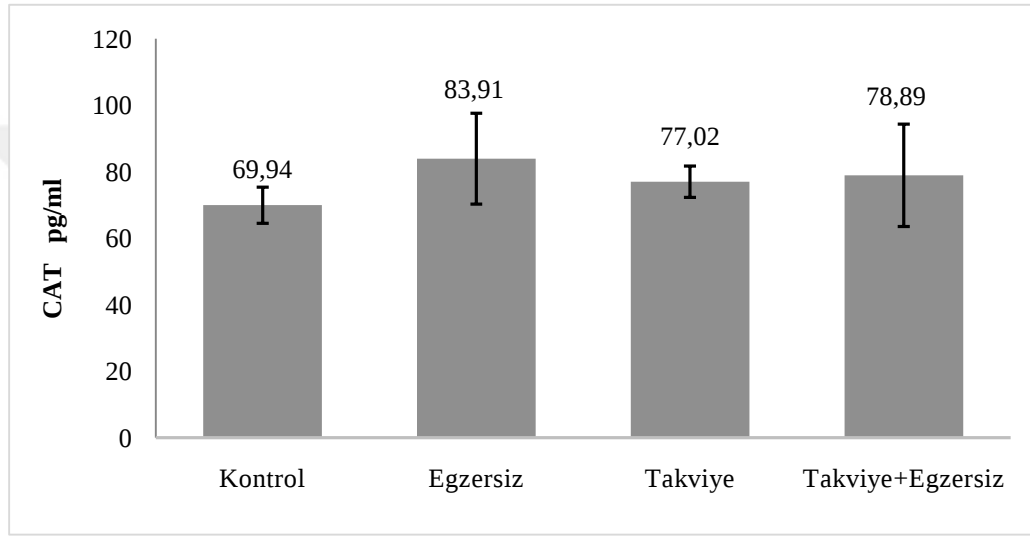
| Gruplar                 | Ort.+ Std. S | Std. H. | h     | p    |
|-------------------------|--------------|---------|-------|------|
| <b>Kontrol</b>          | 1.75±1.69    | .6423   |       |      |
| <b>Egzersiz</b>         | 0.68±0.26    | .0992   | 2.335 | .506 |
| <b>Takviye</b>          | 4.69±9.78    | 3.69    |       |      |
| <b>Takviye+Egzersiz</b> | 1.20±1.84    | .6968   |       |      |

**Şekil 5.3.** Gruplara ait Total Antioksidan seviyeleri (U/mL) analizi

Grupların total antioksidan seviyeleri tablo 5. 3' de sunulmuştur. Yapılan istatistiksel analizlere göre kontrol grubu,  $1.75 \pm 1.69$ ; egzersiz grubunda,  $0.68 \pm 0.26$ ; takviye verilen grupta,  $4.69 \pm 9.78$ ; takviye ile birlikte egzersiz uygulanan grupta,  $1.20 \pm 1.84$  olarak tespit edilmiştir. En yüksek total antioksidan seviyeleri enerji takviyesi verilen grupta izlenirken, en düşük değer egzersiz uygulanan grupta çıkmıştır.

**Tablo 5.4.** Antioksidan Katalaz (pg/ml) değerlerinin analizi

| Gruplar          | Ort.+ Std. S | Std.H. | h     | p    |
|------------------|--------------|--------|-------|------|
| Kontrol          | 69.94±22.37  | 8.45   |       |      |
| Egzersiz         | 83.91±56.46  | 21.34  | 3.013 | .390 |
| Takviye          | 77.02±19.45  | 7.35   |       |      |
| Takviye+Egzersiz | 78.89±63.45  | 23.98  |       |      |

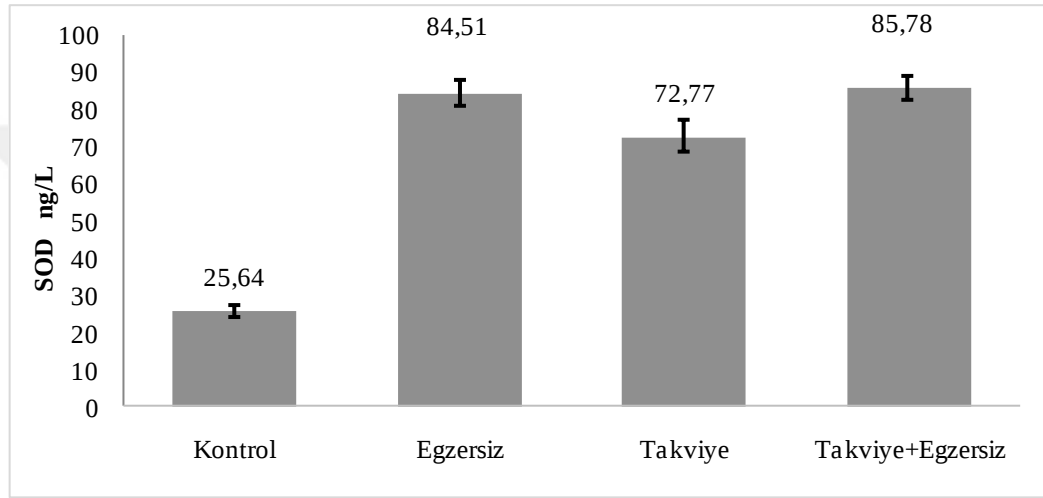


**Şekil 5.4.**Gruplara ait CAT (pg/ml) değerlerinin analizi

Çalışma gruplarının katalaz değerleri incelendiğinde kontrol grubu değerleri, 69.94±22.37; egzersiz grubu değerleri, 83.91±56.46; enerji takviyesi verilen grubun değerleri 77.02±19.45; takviye ve egzersiz uygulanan grubun değerleri ise 78.89±63.45 olarak tespit edilmiştir. Katalaz değerlerinin en yüksek olduğu grup egzersiz grubu iken en düşük katalaz değerleri kontrol grubunda izlenmiştir.

**Tablo 5.5.** Antioksidanlardan SOD (ng/L)değerlerinin analizi

| Gruplar                 | Ort.+ Std. S | Std. H. | h      | p           |
|-------------------------|--------------|---------|--------|-------------|
| <b>Kontrol</b>          | 25.64±7.12   | 2.69    |        |             |
| <b>Egzersiz</b>         | 84.51±13.92  | 5.26    | 16.745 | <b>.001</b> |
| <b>Takviye</b>          | 72.77±17.79  | 6.72    |        |             |
| <b>Takviye+Egzersiz</b> | 85.78±13.11  | 4.95    |        |             |

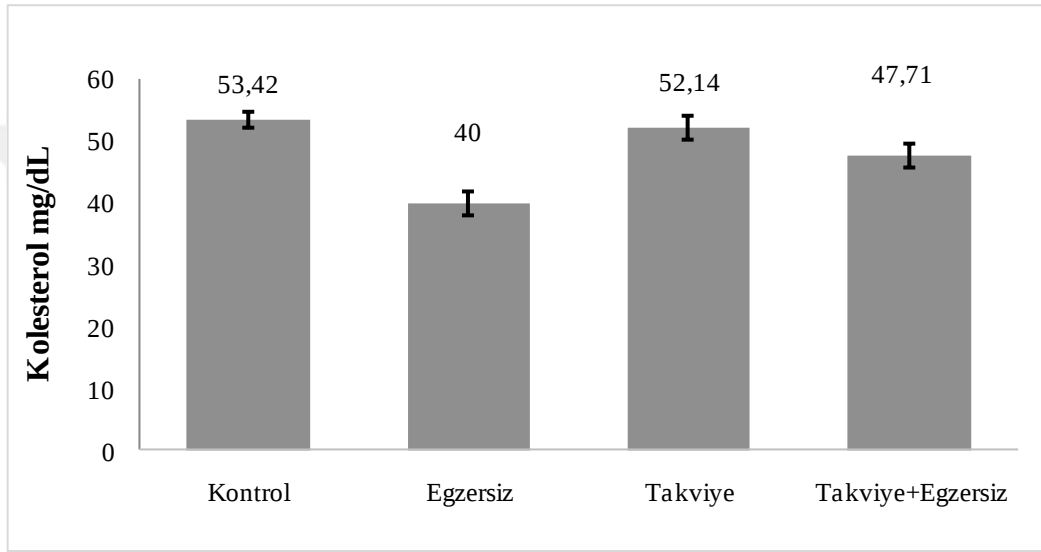


**Şekil 5.5.**Gruplara ait Süperoksid Dismutaz seviyelerinin analizi

Çalışma gruplarının Süperoksid Dismutaz değerleri incelendiğinde kontrol grubu değerleri, 25.64±7.12; egzersiz grubu değerleri 84.51±13.92; enerji takviyesi verilen grubun değerleri 72.77±17.79; takviye ve egzersiz uygulanan grubun değerleri ise 85.78±13.11 olarak tespit edilmiştir. Süperoksid Dismutaz değerlerinin en yüksek olduğu grup takviye ile birlikte egzersiz yaptırılan grup iken en düşük değer kontrol grubunda izlenmiştir.

**Tablo 5.6.** Kolesterol (mg/dL) değerlerinin analizi

| Gruplar          | Ort.+ Std. S | Std. H. | h     | p    |
|------------------|--------------|---------|-------|------|
| Kontrol          | 53.42±5.12   | 1.93    |       |      |
| Egzersiz         | 40.00±7.89   | 2.98    | 9.421 | .024 |
| Takviye          | 52.14±8.27   | 3.12    |       |      |
| Takviye+Egzersiz | 47.71±8.36   | 3.16    |       |      |

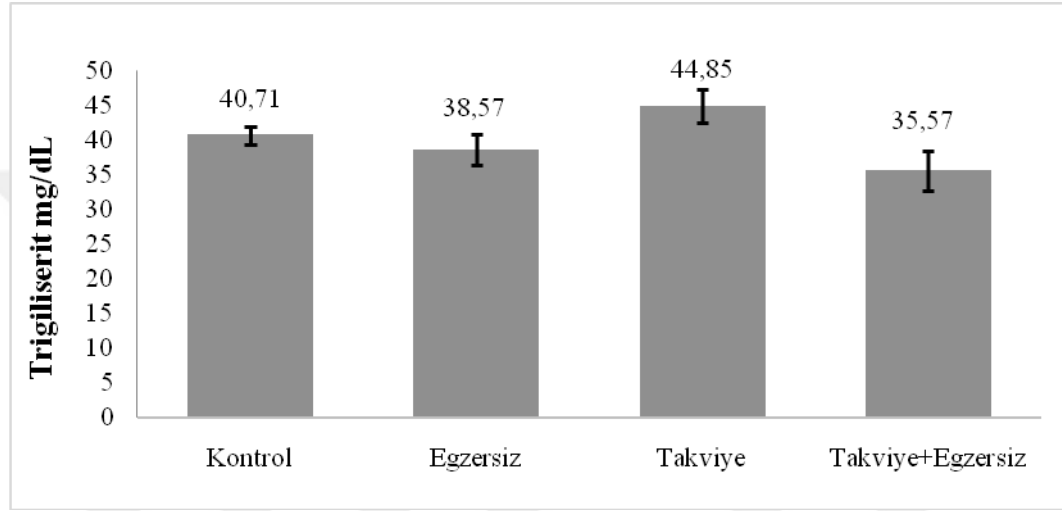


**Şekil 5.6.** Çalışma gruplarına ait Kolesterol mg/dL seviyeleri analizi

Kan lipitlerinden olan kolesterol seviyelerinin gruplara ait ortalama değerleri kontrol grubunda, 53.42±5.12; egzersiz grubu değerleri, 40.00±7.89; enerji takviyesi verilen grubun değerleri 52.14±8.27; takviye ve egzersiz uygulanan grubun değerleri ise 47.71±8.36 olarak tespit edilmiştir. Kolesterol değerlerinin en yüksek olduğu grup kontrol grubu iken en düşük Kolesterol değerleri enerji takviyesi verilen grupta izlenmiştir.

**Tablo 5.7.** Trigliserit (mg/dL) değerlerinin analizi

| Gruplar                 | Ort.+ Std. S  | Std. H. | h     | p    |
|-------------------------|---------------|---------|-------|------|
| <b>Kontrol</b>          | 40.71 ± 5.40  | 2.04    |       |      |
| <b>Egzersiz</b>         | 38.57 ± 9.28  | 3.51    | 2.089 | .554 |
| <b>Takviye</b>          | 44.85 ± 9.90  | 3.74    |       |      |
| <b>Takviye+Egzersiz</b> | 35.57 ± 11.58 | 4.37    |       |      |

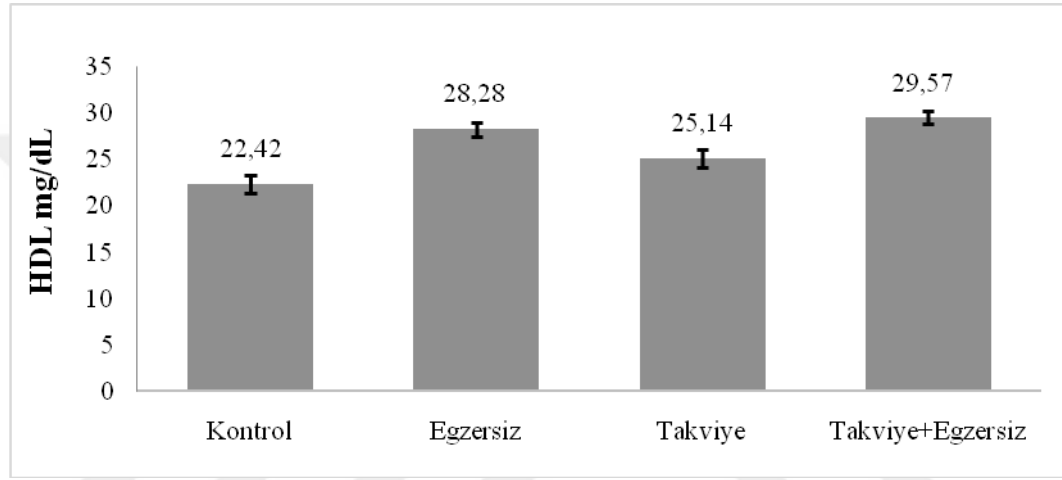


**Şekil 5.7.**Çalışma gruplarına ait Trigliserit mg/dL seviyeleri analizi

Kan lipidlerinden olan trigliserit seviyelerinin gruplara ait ortalama değerleri kontrol grubunda,  $40.71 \pm 5.40$ ; egzersiz grubu değerleri,  $38.57 \pm 9.28$ ; enerji takviyesi verilen grubun değerleri  $44.85 \pm 9.90$ ; takviye ve egzersiz uygulanan grubun değerleri ise  $35.57 \pm 11.58$  olarak tespit edilmiştir. Trigliserit değerlerinin en yüksek olduğu grup takviye grubu iken en düşük trigliserit değerleri enerji takviyesi ile birlikte egzersiz uygulanan grupta izlenmiştir.

**Tablo 5.8.** HDL (mg/dL) değerlerinin analizi

| Gruplar          | Ort.+ Std. S | Std. H. | h      | p    |
|------------------|--------------|---------|--------|------|
| Kontrol          | 22.42±4.03   | 1.52    |        |      |
| Egzersiz         | 28.28±3.14   | 1.18    | 11.553 | .009 |
| Takviye          | 25.14±3.89   | 1.47    |        |      |
| Takviye+Egzersiz | 29.57±2.93   | 1.10    |        |      |

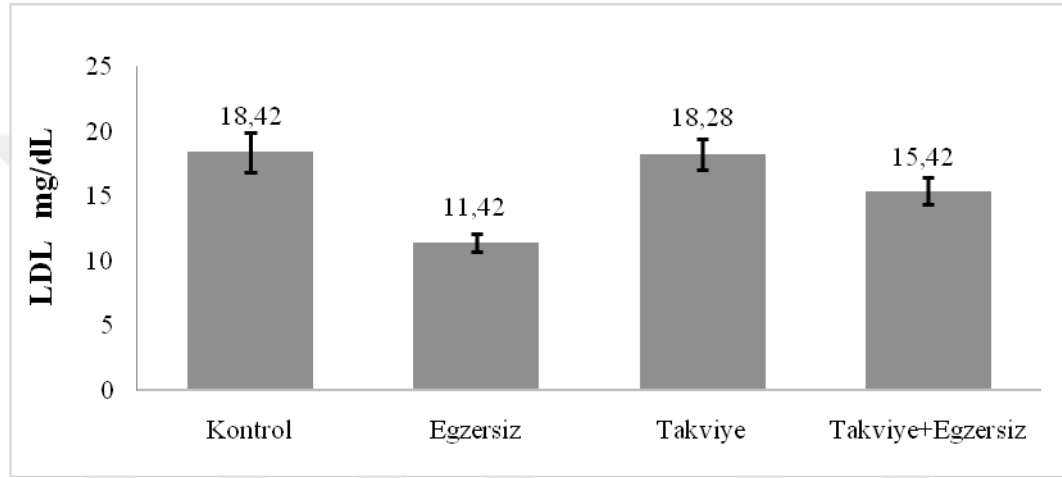


**Şekil 5.8.** Çalışma gruplarına ait HDL mg/dL seviyeleri analizi

Kan lipitlerinden olan HDL seviyelerinin gruplara ait ortalama değerleri kontrol grubunda, 22.42±4.03; egzersiz grubu değerleri, 28.28±3.14; enerji takviyesi verilen grubun değerleri 25.14±3.89; takviye ve egzersiz uygulanan grubun değerleri ise 29.57±2.93 olarak tespit edilmiştir. HDL değerlerinin en yüksek olduğu grup takviye+egzersiz grubu iken en düşük HDL değerleri kontrol grubunda izlenmiştir.

**Tablo 5.9.** LDL (mg/dL) değerlerinin analizi

| Gruplar          | Ort.+ Std. S | Std. H. | h     | p    |
|------------------|--------------|---------|-------|------|
| Kontrol          | 18.42 ± 6.37 | 2.40    |       |      |
| Egzersiz         | 11.42 ± 2.93 | 1.10    | 8.745 | .033 |
| Takviye          | 18.28 ± 4.88 | 1.84    |       |      |
| Takviye+Egzersiz | 15.42 ± 4.15 | 1.57    |       |      |

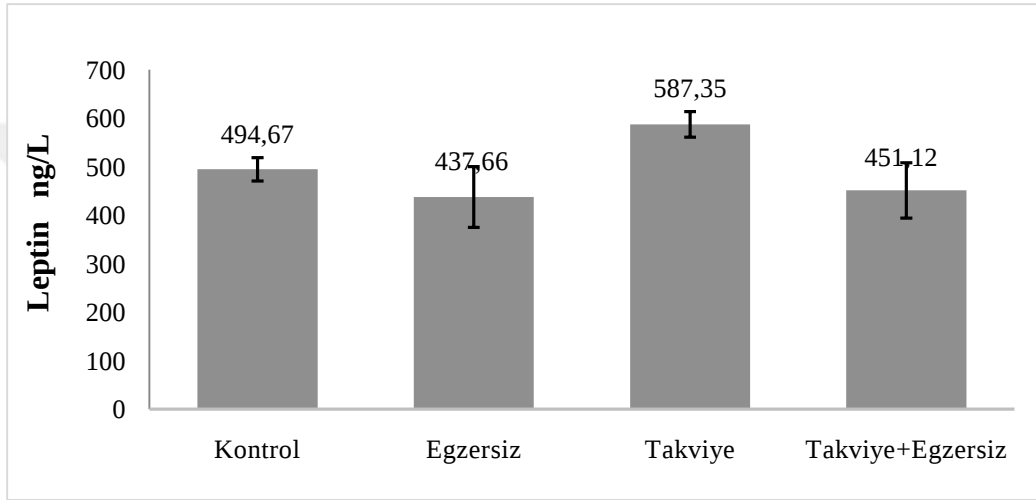


**Şekil 5.9.** Çalışma gruplarına ait LDL mg/dL seviyeleri analizi

Kan lipidlerinden olan LDL seviyelerinin gruplara ait ortalama değerleri kontrol grubunda, 18.28±4.88; egzersiz grubu değerleri, 18.42±6.37; enerji takviyesi verilen grubun değerleri 11.42±2.93; takviye ve egzersiz uygulanan grubun değerleri ise 15.42±4.15 olarak tespit edilmiştir. LDL değerlerinin en yüksek olduğu grup egzersiz grubu iken en düşük LDL değerleri enerji takviyesi verilen grupta izlenmiştir.

**Tablo 5.10.** Grupların Leptin (ng/L) değerleri analizi

| Gruplar          | Ort.+ Std. S    | Std. H. | h     | p    |
|------------------|-----------------|---------|-------|------|
| Kontrol          | 494.67 ± 98.83  | 37.35   |       |      |
| Egzersiz         | 437.66 ± 258.44 | 97.68   | 4.802 | .187 |
| Takviye          | 587.35 ± 108.46 | 40.99   |       |      |
| Takviye+Egzersiz | 451.12 ± 235.86 | 89.14   |       |      |

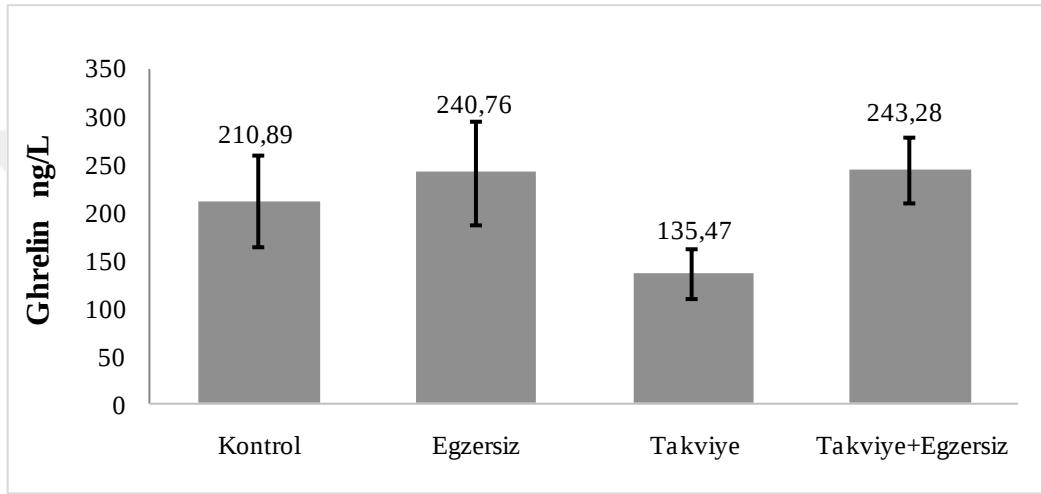


**Şekil 5.10.** Gruplara ait Leptin (ng/L) değerlerinin analizi

Grupların leptin (ng/L) düzeyleri; kontrol grubunda,  $494.67 \pm 98.83$ ; egzersiz yaptırılan grupta,  $437.66 \pm 258.44$ ; enerji takviyesi verilen grupta,  $587.35 \pm 108.46$ ; takviye ile birlikte egzersiz yaptırılan grupta ise,  $451.12 \pm 235.86$  olarak tespit edilmiştir. İstatistiksel analizler sonucunda izlenen en düşük değer treadmill egzersizi yaptırılan grupta ortaya çıkarken, en yüksek değer enerji takviyesi verilen grupta görülmüştür.

**Tablo 5.11.** Grupların Ghrelin (ng/L) değerleri analizi

| Gruplar                 | Ort.+ Std. S    | Std. H. | h     | p    |
|-------------------------|-----------------|---------|-------|------|
| <b>Kontrol</b>          | 210.89 ± 196.40 | 74.23   |       |      |
| <b>Egzersiz</b>         | 240.76 ± 221.36 | 83.66   | 1.662 | .645 |
| <b>Takviye</b>          | 135.47 ± 109.00 | 41.19   |       |      |
| <b>Takviye+Egzersiz</b> | 243.28 ± 139.18 | 52.60   |       |      |

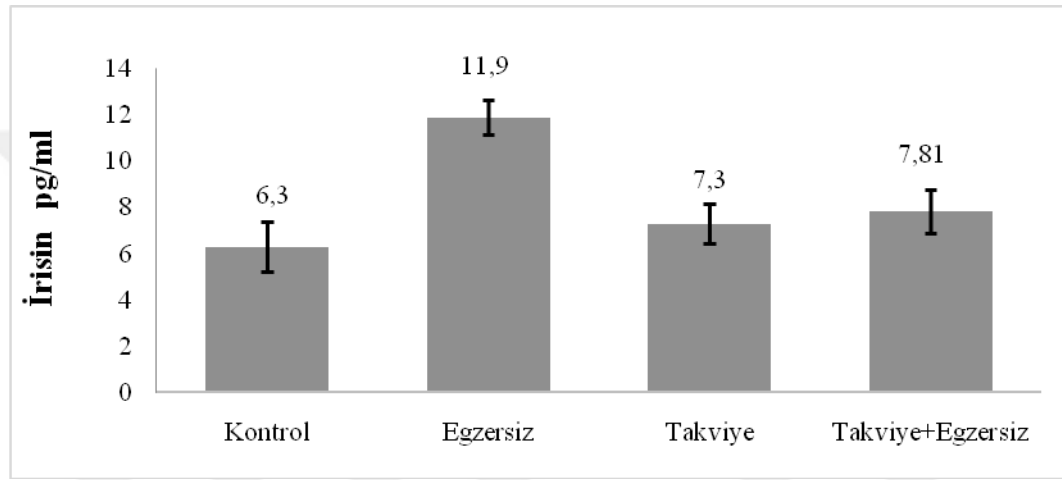


**Şekil 5.11.** Gruplara ait Ghrelin (ng/L) değerlerinin analizi

Grupların ghrelin değerlerine bakıldığında; kontrol grubunda 210.89±196.40; egzersiz grubunda, 240.76±221.36; enerji takviyesi verilen grupta 135.47±109.00; takviye ile birlikte egzersiz uygulanan grupta 243.28±139.18 olarak bulunmuştur. Gruplar arası en yüksek ghrelin değeri, enerji takviyesi+egzersiz grubunda, en düşük ölçülen değer ise takviye verilen grupta izlenmiştir

**Tablo 5.12.** Grupların İrisin (pg/ml) değerleri analizi

| Gruplar          | Ort.+ Std. S | Std. H. | h    | p    |
|------------------|--------------|---------|------|------|
| Kontrol          | 6.30 ± 4.47  | 1.69    |      |      |
| Egzersiz         | 11.90 ± 3.03 | 1.14    | 8.58 | .035 |
| Takviye          | 7.30 ± 3.49  | 1.31    |      |      |
| Takviye+Egzersiz | 7.81 ± 3.90  | 1.47    |      |      |

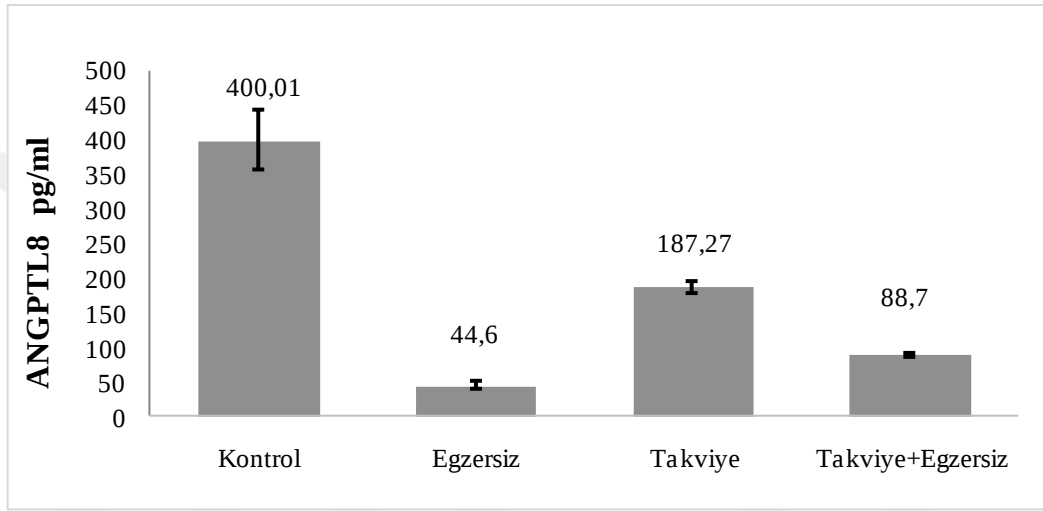


**Şekil 5.12.** Gruplara ait İrisin (pg/ml) değerlerinin analizi

Grupların irisin değerleri ortalama ve standart sapmalarına bakıldığında; kontrol grubunda;  $6.30 \pm 4.47$ ; egzersiz yapan grupta  $11.90 \pm 3.03$ ; enerji takviyesi yapılan grupta;  $7.30 \pm 3.49$  ve takviye+egzersiz grubunda ise  $7.81 \pm 3.90$  olarak bulundu. İrisin değerlerinde kontrol grubunda en düşük değer tespit edilirken; en yüksek değer egzersiz grubunda bulunmuştur.

**Tablo 5.13.** Grupların ANGPTL8 (pg/ml) değerlerinin analizi

| Gruplar                 | Ort. + Std. S   | Std. H. | h      | p           |
|-------------------------|-----------------|---------|--------|-------------|
| <b>Kontrol</b>          | 400.01 ± 177.75 | 67.18   |        |             |
| <b>Egzersiz</b>         | 44.60 ± 26.12   | 9.87    | 24.026 | <b>.000</b> |
| <b>Takviye</b>          | 187.27 ± 32.83  | 12.40   |        |             |
| <b>Takviye+Egzersiz</b> | 88.70 ± 11.03   | 4.17    |        |             |

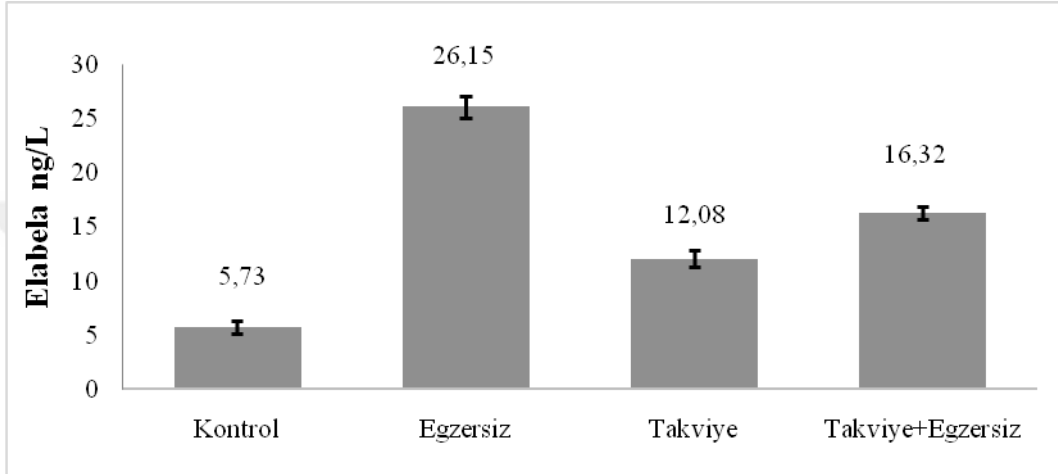


**Şekil 5.13.** Gruplara ait Angptl8 değerlerinin analizi

Tablo 5.13' e bakıldığında; kontrol grubunun değerler analizi 400.01±177.75; egzersiz grubunun değerleri 44.60±26.12; enerji içeceği takviye edilen grubun değerleri 187.27±32.83; takviye ile egzersiz uygulanan grubun değerleri 88.70±11.03 olarak bulundu. En düşük ortalama takviye grubunda izlenirken; en yüksek ortalama takviye ile birlikte egzersiz uygulanan grupta izlenmiştir. Gruplar arasında ki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 5.14.** Grupların Elabela (ng/L) değerlerinin analizi

| Gruplar                 | Ort.+ Std. S | Std. H | h     | p           |
|-------------------------|--------------|--------|-------|-------------|
| <b>Kontrol</b>          | 5.73 ± 2.26  | .855   |       |             |
| <b>Egzersiz</b>         | 26.15 ± 4.10 | 1.55   | 23.75 | <b>.000</b> |
| <b>Takviye</b>          | 12.08 ± 3.17 | 1.20   |       |             |
| <b>Takviye+Egzersiz</b> | 16.32 ± 2.38 | .90    |       |             |



**Şekil 5.14.** Gruplara ait Elabela ng/L değerlerinin analizi

Grupların analiz sonuçlarına bakıldığında; Elabela değerlerinde en yüksek seviye egzersiz grubunda izlenirken; en düşük değer kontrol grubunda gözlenmiştir. Kontrol grubu; 5.73±2.26; egzersiz grubu 26.15±4.10; enerji içeceği takviyesi verilen grup 12.08±3.17; enerji içeceği takviyesi ile koşu egzersizi uygulanan grubun 16.32±2.38 olarak değerleri tespit edildi. Kontrol grubu ile takviye+egzersiz grubu arasında; kontrol grubu ile egzersiz grubu arasında, takviye ile egzersiz arasında istatistiksel olarak  $p<0.001$  düzeyinde anlamlılık tespit edilmiştir.

## 6. TARTIŞMA

Bu bölümde, çalışmadan elde edilen bütün bulgular diğer araştırma sonuçları ile tartışılarak bir düzen içinde sunulmuştur. Araştırmamızda, sıçanlarda enerji içeceği uygulaması ile treadmill egzersizinin Angptl-8, Elabela, serbest radikaller, antioksidanlar, leptin, ghrelin, irisin ve lipit metabolizması üzerine olan etkileri incelenmiştir. Enerji içecekleri özellikle gençlerde ve sporcularda oldukça yoğun olarak kullanılmaktadır. İçeriğinde yoğun olarak kafein ve farklı dozlarda vitamin kompleksleri içermektedir. Enerji içeceklerinin yoğun kullanılması, bilişsel ve psikomotor fonksiyonlardaki olumlu etkisi, yorgunluğun minimuma çekmesi performansı ve dayanıklılığı artırdığı görüşü sebebiyle kullanımı çok yaygın hale gelmiştir (199). Orta düzeyde yaptırılan treadmill egzersizi ile enerji içeceğinin sıçan kan serumlarındaki biyokimyasal parametreler üzerine etkileri araştırma konusu olmuş ve deneysel uygulama uygun süreçlerden geçerek sonlandırılmıştır.

### 6.1. Serbest Radikaller, Total Oksidan ve Total Antioksidan CAT ve SOD Parametrelerinin Tartışılması

Serbest radikaller sistemler ve dokular üzerine zararlı birçok etkilerinin yanı sıra, peroksidasyona, membran lipitlerinde çapraz bağlarının bozularak hücrelerin yaşlanıp yok olmasına veya ölmesine sebep olurlar. Oksidatif stresin artması hücrelerin erken yıpranması ve yaşlanmasına sebep olur (83). Serbest radikaller tarafından başlatılan hücre membranlarında çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna sebep olan kimyasal olay lipit peroksidasyonu olarak tanımlanır (200). Lipit peroksidasyonu sonucunda hücre içi ve hücre dışı taşıma

sistemi değişerek bozulmaya uğrar. Bu durumda hücre içi kalsiyum yoğunluğu artar ve buna bağlı olarak proteazlar aktive hale gelir. Bu olayların olması hücre hasarının oluşmasında kilit rol üstlenir (200). Serbest radikallerin oluşumuna karşılık vücutta, glutatyon, A, E, C vitaminleri ve flavonoidler içeren sayısız non-enzimatik antioksidanlar ve glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismütaz gibi enzimlerden oluşan karmaşık bir antioksidan savunma sistemi ile zararlı radikaller yok edilmeye çalışılır (201, 202). Serbest radikal oluşumunda ki hız, bunları etkisiz hale getiren antioksidan oluşum hızı ile benzer ya da dengede olduğu sürece organizma serbest radikal oluşumundan zarar görmez. Ters bir mekanizma ile antioksidan sistemlerin oluşum hızı azalarak, zararlı radikallerin hızı ve etkisi artarsa denge bozularak; serbest oksijen radikallerine bağlı olarak oksidatif stresin artmasına, yaşlanmayı hızlandırıp, daha sonra hücre ve doku ölümü ile beraber beyin damarlarının tahribatına kadar ulaşan zararlara sebep olabilmektedir (203, 204).

Egzersiz ile ilgili çalışma sonuçları; egzersizin, serbest oksijen radikallerinin üretimini artırarak bir stres kaynağı olduğu oksidatif stres oluşturan ve buna karşın antioksidan enzim aktivitesini etkileyerek oksidatif strese karşı savunma geliştirdiğini göstermiştir (205). Egzersiz sırasında ortaya çıkan oksidan ve antioksidanların oranları egzersizin şiddetine bağlı olarak değişiklik gösterirken; şiddetli ve yoğun egzersizlerde oksidanlar daha fazla oluşurken; düzenli ve kısa süreli şiddetli olmayan egzersizlerin ise antioksidan sistemlerini daha fazla uyardığı belirtilmektedir (206, 207, 208). Egzersizin oluşan zararlı radikalleri süpüren, antioksidan mekanizması gibi çalışabileceği ve antioksidan enzimlerin egzersiz sonucu arttığını gösteren çalışmalarda gösterilmiştir (209).

Çalışmamızda; enerji içeceği ile birlikte uygulanan treadmill egzersizinin oksidatif hasar belirteçlerinden olan Total Oksidan (TOS) ve tiyobarbitürik asit-reaktif maddeler üzerine etkilerinin incelendiği çalışma bulgularında; total oksidan seviyelerinin takviye+egzersiz grubunda yüksek olduğu ardından sadece egzersiz yapan grupta yüksek olduğu izlenmiştir. TBARS pg/mL seviyelerinde de egzersiz yaptırılan grubun değerleri diğer gruplardan çok daha yüksek izlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Enerji takviyesi verilen grup ile egzersiz yapan grup arasında takviye grubu lehine anlamlılık; egzersiz ile kontrol grubu arasında da yüksek düzeyde anlamlı fark bulunmuştur. Literatürdeki serbest radikaller ve oksidatif hasar belirteçleri ile ilgili çalışmalar incelendiğinde egzersizlerin oksidatif hasarı artırdığını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Aksu ve arkadaşları; akut egzersizin sıçan beyni üzerinde oksidatif hasar oluşturmadığını ortaya koyarak bu durumu serbest radikallerin farklı organlar üzerindeki etkilerinin olabileceğini göstermişlerdir (210).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda; dayanıklılık antrenmanları sonrası (211), yüksek seviyede antrenman yapmış maratoncularda (212), oksidatif hasar seviyelerinin arttığını ortaya koymuşlardır. Ayrıca akut tüketici egzersizlerinin de serbest radikalleri artırdığı sonucuna ulaşılmıştır (213). Başka bir çalışma sonuçlarında ise; kronik aerobik egzersizlerin sedanter kadınlarda total antioksidan değerlerini artırdığı, total oksidan kapasitelerini önemli derecede düşürdüğü belirtilmiştir (214).

Yorucu egzersiz uygulanan sıçanlarda yapılan bir araştırmada; eritrositlerin osmotik fragilitesi ile lipid peroksidasyonu TBARS ile ölçülerek belirlenmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmış olduğu

tespit edilmiştir. Antioksidan ajanlardan vitaminlerin egzersiz öncesinde verilmesi sıçanlarda osmotik fragiliteyi önlemiş, TBARS seviyesini de düşürdüğü gözlenmiştir (215).

Çalışmamızda; serum antioksidan seviyeleri incelendiğinde, total antioksidan seviyeleri en yüksek enerji takviyesi verilen grupta izlenmiştir. Egzersiz yaptırılan grupta en düşük seviye izlenmiştir. Antioksidanlardan olan katalaz ise; egzersiz yapan grupta en yüksek seviyede tespit edilirken en düşük değer kontrol grubunda izlenmiştir. Sadece takviye verilen grupta bile katalaz seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olması enerji içeceğinin antioksidanları artırmaya destek olduğunu düşündürmüştür. Süperoksit dismutaz (SOD), seviyelerine en yüksek enerji içeceği ile birlikte egzersiz uygulanan grupta ulaşmıştır. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre, takviye+egzersiz grubu ile kontrol grubu arasında, egzersiz grubu ile kontrol grubu arasında egzersiz grupları lehine anlamlılık tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Bulgulara göre enerji içeklerinin antioksidanları artırmada yani savunma mekanizmalarının aktive olmasında fayda sağladığı düşünülmektedir.

Çalışmalarda; dayanıklılık antrenmanlarının antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirdiği belirtilmiştir (216, 217). Sıçanlarda sekiz hafta süreyle hafta da iki ila beş gün arasında yaptırılan egzersizlerin karaciğer dokularında SOD seviyelerini artırdığı, CAT değerlerini düşürdüğü ve serum total antioksidan seviyelerini anlamlı olarak artırdığı sonucuna ulaşmışlardır (218). Aerobik egzersizlerin farklı dokular üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada sıçanlara sekiz hafta egzersiz uygulanmış, fakat kalp kası antioksidan enzim seviyelerinde değişiklik olmadığı vurgulanmıştır (219).

Antioksidan ajanların alınması egzersizin sebep olduğu serbest radikal oluşumunu nispeten engelleyerek, radikallerin dokulara vereceği hasara karşı bir koruma sağlayabilecekleri ve ortaya çıkabilecek yan etkilerde de azalma sağlayacağı çalışma sonuçlarında ortaya koyulmuştur. Öyle ki bu çalışma sonuçları sıçanlarda verilen melatonin (220); C ve E vitaminleri gibi antioksidanların kullanımının hem insan dokusunda hem de sıçanların organizmasında egzersizden doğan oksidatif hasara karşı kısmen de olsa koruma ve savunma oluşturduğunu vurgulamıştır (221).

## **6.2. Kan Lipitlerinin Tartışılması (Kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL)**

Egzersiz birçok sistem üzerine olumlu etkileri olan ve endokrinolojik olarak da düzeni sağlayan bir faktördür. Özellikle düzenli olarak yapılan fiziksel aktivite ya da egzersizlerin insanlarda koroner kalp hastalıklarını, iskemik nekrozları ve buna bağlı oluşan ölüm oranlarını düşürdüğü bildirilmiştir (222). Ayrıca egzersizin kan lipitlerinden trigliserid seviyelerini düşürdüğü, HDL kolesterol seviyelerini arttırdığı, kan basıncını düşürdüğü, endotelial fonksiyonu ve hemostatik faktörleri düzenlediği, metabolik sendromun oluşum riskini ve Tip2 Diyabet gelişimini en aza indirdiği rapor edilmiştir (223).

Çalışmamızda; sıçanların total kolesterol seviyelerinin egzersiz yaptırılan grupta en düşük, kontrol grubunda ise en yüksek seviyede olduğu izlenmiştir. Takviye grubunda alınan enerji içeceğinin fiziksel bir aktivite olmadan dokularda yağ olarak depolandığı ve kolesterol seviyelerinin buna bağlı olarak egzersiz yapan gruptan yüksek olduğu düşünülmüştür. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre kontrol grubu ile egzersiz yaptırılan grup arasında  $p<0,05$  düzeyinde egzersiz

grubu lehine anlamlılık bulunmuştur. Araştırmamızda, en yüksek HDL değerleri takviye+egzersiz uygulanan grupta izlenirken en düşük değer kontrol grubunda gözlenmiştir. Ayrıca takviye+egzersiz grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bu sonuçlara göre egzersiz ya da fiziksel aktiviteye bağlı olarak HDL seviyelerinin yüksek olduğunu; ayrıca enerji içeceği takviyesi ile birlikte uygulanan egzersizin HDL seviyelerini artırmada etkili olduğu düşünülmektedir. Kan lipidlerindeki olumlu değişikliklerin olması için en az beş haftalık düzenli olarak egzersiz programının uygulanması gerektiği bazı çalışmalarda vurgulanmıştır (224). HDL kolesterol düzeylerinde ki artışlarda farklı mekanizmaların etkisi olduğu düşünülmektedir. Lipoproteinlerin artması lipaz aktivitesinin artarak trigliseritlerin parçalanmasındaki artış ile substrat sağlaması en önemli mekanizma olarak görülmektedir. Diğer bir artış mekanizması olarak ise; kolesterol ester transfer proteininin aktivitesinin giderek düşmesi ile kolesterol esterlerinin ve trigliseritlerin, lipoprotein fraksiyonları arasında taşınımın azalması sonucu HDL de meydana gelen artış olabileceği belirtilmiştir. HDL kolesterolünün egzersizlere bağlı olarak artmasının sebebi olarak HDL-2 kolesterolünün HDL-3'e konvertini katalizleyen hepatik lipaz etkinliğindeki seviyenin düşmesine bağlı olabileceği söylenmektedir (225).

Çalışmamızda LDL seviyeleri en yüksek kontrol grubunda izlenirken, en düşük değer egzersiz grubunda izlenmiş ve diğer kan lipidleri ile birlikte değerlendirildiğinde egzersiz ve enerji içeceğinin bu değerler üzerine olumlu etkilerinin olduğu düşünülmüştür. Kontrol grubunun değerleri diğer gruptaki seviyelere göre yüksek izlenirken, sadece enerji takviyesi verilen grupta değerlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak

değerlendirildiğinde egzersiz grubu ile takviye grubu arasında  $p<0.05$  düzeyinde anlamlılık tespit edilmiştir.

Enerji içeceklerinin yoğun içerikleri aynı zamanda içeriğinde bulunan bazı maddelerin (taurin ve glukuronolakton gibi bileşenler) vücutta bulunmalarından dolayı, enerji içeceklerinde yüksek oranda bulunmaları insan vücudu için önemli etkileri ve yan etkilerinin de kaynak noktasını oluşturur (226). Yüksek şeker içeriğinden dolayı obezite de risk faktörü olabileceğini öne süren çalışmalar yapılmıştır (9). Bu durumda enerji içeceğinden alınan kalori enerji olarak harcanmadığı zaman vücutta fazla şeker ve yağ olarak birikerek dokulara ve kan dolaşım metabolizmasına zarar vereceği düşünülmektedir. Çalışma gruplarında takviye grubunun LDL değerlerinin diğer gruplara göre yüksek çıkmasının bu sebepten kaynaklandığı düşünülmüştür.

Grupların trigliserit değerlerine bakıldığında; en düşük değer takviye+egzersiz grubunda izlenirken, en yüksek değer enerji takviyesi verilen grupta izlenmiştir. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlılık bulunmasa da egzersiz ve enerji içeceği takviyesinin birlikte uygulanması, egzersizin trigliserit seviyelerinde etkili olduğu sonuçlar açısından olumlu olarak değerlendirilmiştir. Trigliserit seviyeleri üzerine yapılan çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Egzersizin trigliserit seviyelerinin çalışma gruplarında kontrollerden daha yüksek olduğunu ortaya koyan (227), çalışmalarda mevcuttur.

Vücudun ihtiyaç duyduğu enerji yağ dokularında damlacıklar halinde trigliserit olarak depo edilir. Enerjiye ihtiyaç duyulan açlık ve egzersiz gibi durumlarda lipolitik aktivitenin artmasıyla trigliseritler yağ dokudan kas dokuya oksidasyon ile enerji sağlamak amacıyla transfer olurlar. Bu durumda da egzersiz

sonrası kan trigliserit seviyelerinin geçici olarak artışına sebep olabileceği belirtilmiştir (228).

İnsan deney çalışmaları incelendiğinde; sekiz hafta süresince uygulanan aerobik ve anaerobik egzersiz programlarının HDL seviyelerini artırdığı, LDL seviyelerini düşürerek olumlu yönde etkilediği sonucuna ulaşılmıştır (229). Normoksik ve hipoksik ortamda yapılan bir çalışmada, sekiz hafta boyunca uygulanan interval antrenman programının her iki ortamda da kan lipidlerini olumlu olarak etkilediği tespit edilmiştir (230). Yapılan diğer çalışmalara bakıldığında; aerobik ve anaerobik antrenman programlarının elit güreşçilerde kan lipidlerinde farklılıkların olduğu (231); aerobik egzersizin lipidler ve lipoproteinler üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, egzersizin lipid profillerini olumlu yönde geliştirdiği (232), sonucu bulunmuştur. Çalışma sonuçlarına göre, orta düzeyde düzenli olarak uygulanan egzersizlerin kan lipidlerini olumlu olarak etkilediği, enerji içeceklerinin egzersiz ile enerji tüketiminde kullanılmadığı sürece kan lipidlerinde artışa sebep olarak birçok zararlı etkilerinin olabileceği söylenebilir.

### **6.3. Leptin, Ghrelin ve İrisin düzeylerinin Tartışılması**

Leptin, beslenme davranışı ve metabolizma hızının düzenlenmesinde en önemli biyolojik işlevlere sahip bir hormondur. Bilinen en önemli etkisi hipotalamustaki iştah merkezlerini uyararak besin alımını azaltmaya yönelik etkileridir. Dolaşımdaki leptin seviyelerinin obezitenin artış hızı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (233). Leptinin yağ hücrelerinde glukoz dengesini geliştirici ve lipid metabolizmasını baskılayıcı etkisinin olduğu, fakat bu etkilerin

mekanizmasının henüz tam olarak netliğe kavuşmadığı söylenmektedir (115). Leptin yağ hücrelerinde, yağ asitlerini sentezleyen enzimlerin (malonyl-CoA, carnitil acyltransferaz-I) inhibisyonunu sağlayarak, mitokondrial beta oksidasyonunu azaltmada, yağ asidi kullanımını arttırarak hücre içinde bulunan yağ asidi yoğunluğunu düşürmektedir. Leptinin kan lipitleri ile ilişkili olarak, plazma kolesterol, trigliserit ve glukoz düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir (234).

Çalışmamızda, leptin (ng/L) değerlerinde, en yüksek seviye enerji takviyesi verilen grupta bulunmuş, en düşük değer ise egzersiz grubunda bulunmuştur. Diğer gruplar kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmamıştır. Leptin üzerine yapılan çalışmalara bakıldığında genellikle obez bireylerde ya da akut egzersiz ve plazma leptin düzeyleri üzerine olduğu görülmüştür. Bu çalışmaların genel olarak sonuçları da egzersiz yoğunluğunun ve harcanan enerji oranının plazma leptin seviyelerini önemli derecede değiştirmede etkili olduğu görüşüdür (235). Sıçanlarda yapılan bir araştırmada; sekiz egzersiz grubuna ayırdıkları sıçanlara 9 haftalık treadmill egzersizi yaptırmışlar ve çalışma sonunda, çalışma gruplarını kıyasladıklarında egzersiz grubunun leptin değerlerinin düştüğünü tespit etmişlerdir (116).

Leptin, yağ hücresinde, yağ asidi oksidasyonunun yükselişi ile triaçil gliserol esterleşmesinin düşürülmesinden sorumlu bir hormondur. Leptin'in lipolitik etkileri üzerine otokrin ve parakrin etkilerinin de olduğu bildirilmiştir. Leptin'in asetil CoA karboksilaz gen ekspresyonunu, yağ asidi ve lipid sentezini baskılaması, santral etkilerinden bağımsız olarak yağ dokusu üzerinde etkili olduğunu göstermektedir (236). Obezler ve yüksek trigliserit seviyelerine sahip bireylerin genellikle plazma leptin düzeylerin de yüksek olduğu belirtilmiştir

(237). Deney hayvanlarına eksojen olarak leptin verilmesi, fiziksel aktiviteyi artırdığı gibi vücut sıcaklığında da ekstra artış sağladığı söylenmektedir (238).

Çalışmamızda ghrelin seviyelerinde en düşük değer takviye grubunda izlenmiştir. En yüksek değer takviye+egzersiz grubu ile egzersiz grubunda tespit edilmiştir. Grupların geneline bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmamıştır. Ghrelin seviyesinin enerji takviyesi verilen grupta düşük olmasının nedeni olarak, enerji içeceği alımına bağlı olarak ghrelin seviyelerinin azaltmış olduğu düşünülmüştür. Ghrelin düzeyleri kilo artışı, beslenme ve aşırı kalori alımına bağlı olarak azalmaktadır. Aynı zamanda takviye grubundaki ghrelin düzeylerinin kontrol grubundan da düşük çıkması verilen enerji içeceğinin tokluk hissi sağlayarak iştah uyarısını azalttığını düşündürmüştür.

Deney hayvanlarında yapılan kısa süreli egzersiz çalışmalarının genel olarak leptin ve ghrelin seviyelerini çok az etkilediği ya da bazı çalışmalarda hiç değiştirmedikten söz edilmiştir (239, 240, 241). Fakat yapılan egzersizin şiddetine, süresine ve vücutta oluşturduğu değişikliklere bağlı yağ kaybına bağlı olarak ghrelin ve leptin seviyelerini etkileyeceği belirtilmiştir. Ayrıca vücutta yağ kütlesinde değişim olmadığı ya da azalmadığı sürece leptin düzeylerinin değişmeyeceği öne sürülmüştür (120, 122, 241, 242, 243, 244). Yapılan çalışmalar; uzun süreli 12 hafta ve üzeri yapılan egzersizlerin, leptin düzeylerinde azalmaya neden olduğu (239, 240, 241, 245), ghrelin seviyelerinde de artışa neden olduğunu göstermiştir (246). Farklı bir çalışmada; koroner arter hastası olan obez erkeklerde 12 haftalık aerobik antrenmanın serum leptin ve adiponektin seviyelerine etkilerinin incelendiği çalışmada uygulanan egzersiz programına 15 dakika koşu ile başlanmış ve her egzersiz gününde 1,5 dakika süre uzatılarak 30

dakikaya ulaşılmıştır. Bu çalışma sonucunda ise aerobik egzersizin leptin düzeylerini düşürdüğünü bildirmiştir (247).

Çalışmamızda irisin seviyelerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi ile elde edilen değerlere bakıldığında; en yüksek irisin seviyesi egzersiz grubunda izlenmiş, en düşük irisin seviyesi kontrol grubunda izlenmiştir. Bu değerlere göre kontrol ve egzersiz grubu arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştur. Egzersiz yapan grubun yüksek değerlerini takiben takviye+egzersiz grubunda da yüksek değerler izlenmiştir. İrisin mekanizmasına bakıldığında; kan ile dolaşıma girdikten sonra enerji depolayan beyaz yağ hücrelerinin, enerji tüketen kahverengi yağ dokusuna benzetme ya da çevirme etkisinin olduğu bildirilmektedir (248). Boström ve çalışma arkadaşları farelerin iskelet kasında PGC-1 $\alpha$ 'nın düzeyinin yükselmesinden dolayı, FNDC5 proteinini baskıladığını göstererek, bu işlemten sonra bölünerek kana irisin olarak salgılandığını göstermişlerdir. Beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüştürülmesinde önemli bir etken de egzersizdir. Bu dönüşümün sağlanmasında kas dokusundan salgılanan irisin ile gerçekleşmektedir (120).

İrisin ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; orta derecede yapılan egzersizlerin, irisin seviyelerini geçici olarak artırdığını ve bu artışın egzersizi takiben ilk bir saat içinde olduğunu vurgulamışlardır (149). Aynı şekilde 30 dakikalık sürat koşusu sonrasında irisin seviyelerinin orta derecede yükseldiği belirtilmiştir (150). Çalışmamızda egzersiz yapan gruptaki irisin seviyeleri diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Fakat literatüre bakıldığında irisin seviyelerinin egzersize bağlı olarak değişmediğini ortaya koyan çalışmalarda mevcuttur. Çalışmalarında sedanter grup ile dayanıklılık sporu yapan bireylerle

alışan araştırmacılar; alınan kas biyopsilerinde FNDC5 mRNA kavramının iki grupta benzer olduğunu tespit etmişlerdir (145). Farklı bir çalışma da 8 hafta süre ile egzersiz yaptırılan genç erişkin erkek gruplarında irisin düzeylerinin değişmediği izlenmiştir (150). Ayrıca vücut sıcaklığının artışına bağlı olarak irisin seviyelerinin değişebileceğini gösteren bilgilerde mevcuttur. Vücut sıcaklığının maksimal oksijen tüketimi ile ilişkili olarak, vücut sıcaklığının bazal metabolik hızı etkileyerek oksijen tüketimini artırabileceği dşncesidir (249).

Yapılan farklı çalışmalarda; dayanıklılık egzersizleri ile direnç egzersizlerinin PGC-1 $\alpha$  ve FNDC5 değerlerinde egzersiz sonrasında artış olduğu, fakat daha sonra başlangıç evresine geri döndüğü belirtilmiştir (250). Başka bir çalışma, sekiz haftalık direnç egzersizlerinin, irisin seviyelerini artırdığını göstermiştir (159). Aynı şekilde titreşim egzersizlerinin irisin seviyelerini artırdığını (160), sabah ve akşam yapılan aerobik koşu egzersizlerinin irisin seviyelerini anlamlı bir şekilde, zaman etkisi olmadan arttığını tespit etmişlerdir (161). Farklı bir çalışma sonuçlarında; irisinin egzersizden bağımsız olarak farelerin kas dokusunda zaten var olduğunu, fakat egzersiz sonrası akut olarak artış gösterdiğini bildirmişlerdir (251). Yine sıçanlarda yaptırılan egzersizlerden; yüzme egzersizi sonrasında genç ve yaşlı sıçanlar kıyaslanmış, genç sıçanların irisin seviyeleri yaşlı sıçanlara göre daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (141). Diyabetik sıçanlara uygulanan yüksek yoğun aralıklı egzersiz ile düşük yoğunluklu devamlı egzersizlerin irisin seviyeleri üzerine olan etkileri incelenmiş, yüksek yoğunlukta aralıklı olarak yaptırılan egzersiz grubunun irisin sonuçları kontrollerine göre daha yüksek bulunmuştur (252).

İrisinin egzersizlere verdiği yanıtların dışında beslenme içeriklerinden etkilendiğini ortaya koyan çalışmalarda mevcuttur. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada beslenme gruplarını kontrol, yüksek karbonhidratlı, yüksek yağlı ve yüksek proteinli diyet olarak dört gruba ayırmışlar ve 60 gün boyunca diyet programı uygulamışlardır. Araştırma sonucunda, yüksek karbonhidratlı ve yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde FNDC5'in düştüğü izlenmiş, isket kasında ise irisin seviyelerinin anlamlı derecede azaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Yüksek proteinli diyet ile beslenen grupta irisin ve FDNC5 düzeyleri sabit kalırken, kahverengi adipoz dokunun artış sağladığı görülmüştür (253). Yine metabolik sendromlu hasta ve hasta olmayan bireylerde düşük glisemik indeksli diyet, Akdeniz diyeti ve düşük glisemik indeksli Akdeniz diyeti uygulanmış, altı ayın sonunda tüm gruplarda irisin düzeylerinde artış gözlenmiştir. Çalışma sonuçlarına bağlı olarak sebze ve meyvelerden oluşan beslenme programlarının irisin seviyelerini artırdığı hayvansal gıdaların yoğun olduğu beslenme programlarında irisin seviyelerinin azaldığı belirtilmiştir (254). Bu çalışmaların aksine beslenme programlarının ya da irisin düzeylerinin beslenme faktöründen etkilenmediğini ortaya koyan çalışmalarda mevcuttur (255).

Yapılan bir çalışmada, sekiz haftalık haftada beş gün uygulanan basketbol egzersizlerinin apelin, irisin, ghrelin, leptin seviyeleri incelenmiş, araştırma sonunda yapılan analizlerde apelin ve ghrelin seviyelerinin egzersiz sonrası artış gösterdiği fakat diğer gruplarla kıyaslandığında egzersiz sonrası leptin, ghrelin, irisin seviyelerinde düşüş izlenmiştir (256). Bu sonuçların farklılık göstermesinde antrenman şiddeti, sıklığı, kişilerin performansları, beslenme durumları, motivasyonları gibi dışsal faktörlerden etkilenmiş olabileceği söylenebilir.

#### 6.4. Angptl-8 ve Elabela düzeylerinin Tartışılması

Anjiopoetin benzeri protein-8 olarak tanınan farklı adlandırmalarına da rastlanan Betatrophin, primer olarak yüksek oranda karaciğer ve yağ dokusundan sentezlenen yeni keşfedilmiş bir hormon olarak karşımıza çıkmıştır. Genel olarak lipit metabolizmasında etkin rol oynadığı ve glukoz metabolizmasında düzenleyici olarak görev aldığı, pankreas beta hücre proliferasyonunda artışa sebep olduğu da belirtilmiştir (257). Angptl-8 hormon seviyeleri üzerine yapılan çalışmalarda obezite, insülin direnci, Tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklarda seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Aslında bu hormonun seviye olarak artış göstermesi yükselmiş beta hücre oranları ile ilişkili olabileceği, ayrıca Betatrophin hormonunun aşırı salgılanmasının, fizyolojik bir hasar göstergesine karşılık beta hücrelerinin artarak baskılamaya ve doku hasarını önlemeye yönelik olabileceği vurgulanmıştır (258). Farelerde yapılan çalışma örneklerine bakıldığında Betatrophin seviyelerinin yüksek oranda beyaz yağ dokusunda, kahverengi yağ dokusu ve karaciğerde sentezlendiği gösterilmiştir. Leptin yokluğuna bağlı olarak oluşmuş obez farelerde Angptl-8 salınımının ciddi oranda artış gösterdiği, benzer şekilde insanlarda da yağ dokusu ve karaciğer dokularında da artış olabileceği vurgulanmıştır. Bu bilgiye ek olarak adipositlerde Angptl-8 ekspresyonunun insülin tarafından zaman ve doza bağlı olarak baskılandığı da söylenmiştir (259).

Çalışmamızda Angptl-8 seviyelerinin en yüksek olduğu grup kontrol grubu iken, en düşük seviyelerin izlendiği grup egzersiz grubudur. Takviye+egzersiz uygulanan grubun değerleri de takviye ile kontrol grubu ile kıyaslandığında düşük olarak izlenmiştir. İstatistiksel analizlere göre; egzersiz grubu ile kontrol grubu arasında egzersiz grubu lehine; egzersiz grubu ile takviye grubu arasında egzersiz

grubu lehine; takviye+egzersiz grubu ile kontrol grubu arasında takviye+egzersiz grubu lehine yüksek derecede anlamlılık tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre orta şiddette düzenli olarak yapılan egzersiz Angptl-8 değerlerini düşürmektedir. Angptl-8 hormonunun lipit metabolizması ve insülin üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca vücutta kilo alımına bağlı olarak yağ dokusunun artışı betatrophin seviyelerini etkilemektedir. Egzersiz lipit metabolizmasını düzenlemede ve vücut yağ kontrolünü sağlamada önemli bir faktör olduğu için Angptl-8 seviyelerini düşürdüğü, takviye+egzersiz grubunda ise enerji içeceklerinin egzersiz ile dahi enerji tüketiminde tam olarak kullanılmamasına bağlı olarak egzersiz grubuna oranla betotrophin seviyelerini artırdığı düşünülmüştür. Literatürdeki yapılan çalışmaların genellikle diyabet ve metabolik hastalıklar, insülin direnci ve obezite üzerine yapıldığı görülmektedir. Çalışmamız egzersizin etkileri ve enerji içeceği takviyesi ile ilgili çalışma olarak özgün bir çalışmadır.

Obez denekler üzerinde yapılan bir araştırmada; üç aylık bir egzersiz programının ANGPTL8 formunun dolaşım seviyesine etkisini, obez ve obez olmayan bireylerde egzersiz öncesi ve sonrası araştırmışlardır. Bireylere aerobik egzersiz ve 10 dakika direnç egzersizi ile birlikte 40 dakika süre ile uygulamışlardır. Angptl8 ve uzun formu olan C-terminal 139-198 formlarının egzersiz öncesi obez bireylerde yüksek olduğunu, obez bireylere uygulanan egzersiz ile bu iki formunda seviyesinin azalmasına yol açtığını göstermiştir. Sonuçta Angptl8, obezlerde salınımı düşürdüğü için dislipidemi ve diyabet için potansiyel bir terapötik hedef olarak önerilmiştir (195).

Egzersize bağılı olarak irisin salınımının artışı, deri altı yağ dokusunda ki UCP1'in salınımını tetikler. UCP1'in uyarılarak artışına bağılı olarak glikoz metabolizmasında etkin rol oynayan betatrophin hormonu da artış gösterir (260). Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda Angptl8'in, pankreas  $\beta$  hücrelerinin yenilenmesini sağladığı ve insülin hormonunu etkileyerek seviyesini artırdığı tespit edilmiştir (175). T2DM olan hastalarda mekanizması henüz açıklığa kavuşmamış olsa da; çalışma sonuçları, açlık insülin seviyeleri ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (261, 262), ayrıca irisin hormonunun angptl8 salgılanmasını artırdığı da söylenmiştir (263). Betatrophin düzeylerinin egzersiz ve diyet ile etkilenip etkilenmediğini inceleyen çalışmalarda, obez gruplara düşük aktivite ve diyet kısıtlamaları yapılmış fakat çalışma sonuçları benzer olarak bulunmuştur (264). Yine egzersiz ve diyetin obez erkeklerde irisin ve lipasin üzerine etkileri incelenmiş; farklı diyet modellerinin dinlenik ya da egzersize bağılı olarak değişmediği sonucuna ulaşılmıştır (265).

Çalışmamızda Elabela değerleri incelendiğinde, en düşük değer kontrol grubunda, en yüksek değer egzersiz grubunda izlenmiştir. İstatistiksel olarak kontrol grubu ile egzersiz grubu arasında, kontrol ile takviye+egzersiz grubu arasında, egzersiz grubu ile takviye grubu arasında yüksek düzeyde anlamlılık tespit edilmiştir. Elabela, Yeni keşfedilmiş bir peptit olduğu için genellikle araştırmalar; dokulardaki sentezi, eksikliği ve reseptörünün açıklanması, sentezleyen gen ve aminoasit dizilimlerindeki farklılar üzerine yapılarak genişletilmeye çalışılmaktadır. Elabela'nın takviye ve egzersiz ile ilgili bir araştırmaya henüz rastlanılmadığı için çalışma özgün bir çalışma niteliğindedir.

Apelin yağ dokusundan salgılanarak sentezlenen bir adipositokindir. Apelin'in ilk olarak APJ'nin tek ligandı olarak tanımlanmış olsa da yapılan çalışmalarda ortaya konan, APJ'nin farklı işlevlerinin olduğu görülmüştür. Bu bilgilere dayanarak APJ'nin başka bir ligandının olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Elabela olarak yeni bir peptit tespit edilmiş, daha sonraki süreçte aynı dizilime sahip yeni bir peptit keşfedilerek Toddler olarak isimlendirilmiştir. Son olarak Elabela'yı kodlayan gen, Apela olarak yeniden isimlendirilmiştir. Apelin ve Elabela'nın APJ reseptörü aracılığıyla birbirine yakın fonksiyonlar sergiledikleri vurgulanmıştır. Elabela geninin olmadığı durumlarda, kardiyak morfogenezde bozukluklar meydana gelmekte ve rudimenter kalp veya kalbin olmadığı embriyoların meydana gelmesine sebep olduğu gösterilmiştir. Elabela, insan embriyonik kök hücrelerinde de sentezlendiği fakat bu hücrelerin APJ reseptörünü sentezlemediği bildirilmiştir. Bu önemli bulgu APJ'nin, Elabela'nın tek reseptörü olmadığını ortaya koymuştur (165).

Benzer fonksiyonlar sergileyen Elabela ve apelinin birçok fizyolojik fonksiyonları mevcuttur. Deneysel çalışmalar öncelikle kardiyovasküler sistemler üzerine yoğunlaşmıştır. Daha sonraki çalışmalar giderek genişletilmiş ve beslenme ve gıda alımının düzenlenmesi (266), sıvı metabolizması ve dengesinin sağlanması (267), ağrı düzeylerinin modellenmelerinde (268), etkin rol oynadığı sunulmuştur. Yapılan bir çalışma da; MI sonrası kalpte oluşan I/R hasarını azaltmaya yönelik ELA peptidinin olası terapötik potansiyelini incelemek ve MI sonrası yaralanmaları iyileştireceği düşünülerek; Ela peptiti sıçanlara periton içine 4 gün boyunca günde bir kez enjekte edilerek; reperfüzyondan 24 saat ve 2 hafta sonra sıçanlar kurban edilerek, kardiyak fonksiyon MI öncesi ekokardiyografi

kullanılarak ve reperfüzyondan 2 hafta sonra değerlendirilmiştir. ELA peptidinin MI geçiren sıçanlara enjekte edilmesinden sonra, enfarktüs büyüklüğü, LDH serum seviyeleri, CK-MB, Troponin I ve dokularda oluşan MDA seviyeleri önemli ölçüde azaldığı; GSH ve SOD aktivitelerinin belirgin bir şekilde arttığı tespit edilmiştir. Elabela peptidinin kalp gelişimi, kalp fonksiyonlarının vasküler ve modülasyonunda önemli bir rol oynadığı, antioksidanları artırarak, oksidatif hasarı düşürdüğü ve kas harsları üzerine iyileştirici etkilerinin olabileceğini göstermiştir (269).

Apelin ve APJ reseptörünün salgılanması, yaşa bağlı olarak, yaş arttıkça seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir. Nakavtları hızlandırılmış murin modellerinde erken yaşlanma sergilerken, Apelin yenileme, daha güçlü ve gençleşmiş davranışsal sergileme ve güçlü sirkadiyen fenotiplerle sonuçlanmıştır. Ayrıca Apelin olmayan yaşlanmış nakavt farelerde kalp kasılmalarında sistolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili sonuçlarla karşılaşılmıştır. Ayrıca apelinin yaşlanmada kalp uyarımları ya da kalp kontraktilitesini korumada çok önemli olduğu vurgulanmıştır. Apelin/APJ sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), apoptoz, iltihaplanma ve yaşlanmayı hızlandıran oksidatif stresin düzenlenmesinde ve hasarın en aza indirilmesinde rol oynadığı belirtilmiştir. Çalışma sonucunda, Apelin / APJ sisteminin, anti-aging için umut verici yeni bir tedavi yöntemi ihtimalini ortaya koymuştur (270).

Yapılan bir diğer çalışmada, Apelin-APJ /Apelin reseptör endoderm farklılaşması, kalp morfojenez ve koroner damar oluşumu da dahil olmak üzere kalp gelişiminde rol oynadığı; APJ'nin ikinci ligandı olarak tanımlanan Ela'nın, Apelin gibi inotropik damar genişletici ve pro-anjiyojeniktir olduğu ve böylece

normal ve patolojik kalplerde homeostazinin muhafaza edilmesi için katkıda bulunabileceği gelecekte yapılacak çalışmalar için terapötik uygulamalara teşvik edeceği vurgulanmıştır (271).

Yapılan başka bir çalışmada; orta yaş obez kadınlara uygulanan aerobik ve direnç egzersizlerinin dolaşımdaki apelin-12 ve apelin-36 konsantrasyonları incelenmiş, uygulanan iki egzersiz programının da vücut kompozisyonunda değişiklik, vücut ağırlığında düşüş gözlenmiştir. Bu iki egzersiz grubunun apelin değerlerinin önemli düzeyde pozitif yönde değişiklik tespit edilmiştir (272). Yapılan diğer bir çalışma basketbolcularda sekiz hafta uygulanan egzersizlerin apelin üzerine etkileri araştırılmış, çalışma sonunda apelin değerleri egzersiz yaptırılan grupta anlamlı derecede yükselmiştir (256).

Egzersiz ile salgılanan apelinin kas ve bilişsel fonksiyonlar üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada; farelere treadmill egzersizleri ile grip strenght egzersiz testleri dört hafta uygulanarak, genç ve yaşlı farelerde apelin seviyelerinin etkileri incelenmiştir. Çalışma sonucunda; yaşlılığa bağlı kas fonksiyonlarının azalması ile apelin üretiminde düşüş izlenmiş, egzersiz ile kas fonksiyonlarının iyileşmesi ile apelin üretimindeki artış kas fonksiyonlarındaki toparlanmayı sağlamıştır. Yine yaşlılığa bağlı olarak bilişsel fonksiyon kayıpları başladığında, apelin seviyelerinde düşmeler izlenmiş, egzersize bağlı kişilerde apelinin üretimine bağlı olarak bilişsel fonksiyonlarda artış görülmüştür. Sonuç olarak apelinin sekresyonuna bağlı olarak kas ve bilişsel fonksiyonlar arasında bir mediatör rol üstlendiği sonucuna ulaşılmıştır (273).

Elabela'nın egzersiz ile ilişkili olarak literatürde çalışmalara henüz rastlanmamıştır. Çalışmamızda sıçanlar üzerine yapılan enerji takviyesi ile

egzersiz uygulamalarının Ela seviyelerini egzersiz yapan grupta yüksek oranda artırdığını, takviye grubundaki sıçanların egzersiz yapmamasına rağmen; önceki çalışmalarda sıvı alımı, antioksidanları artırdığı yönündeki bilgilere bağlı olarak bu gruptaki ela seviyesini artırmış olabileceğini düşündürmüştür.

### **Sonuç ve Öneriler**

Yapılan araştırmamızda elde edilen bulguların sonuçlarına göre; genel olarak obezlerde ve kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin araştırıldığı yeni keşfedilen peptid hormonların, egzersiz yapan sıçanlardaki etkileri litretüre paralel olarak olumlu etkilendiği söylenebilir. Düzenli olarak treadmill egzersizi yapan sıçanlarda Tbars (pg/mL), LDL (mg/dL), İrisin (pg/ml), Angptl8 (pg/ml) ve Elabela (ng/L) değerlerinde egzersiz grubu lehine olumlu etkilendiği söylenebilir. Oksidatif hasar belirteçlerinin test edilmesinde kullanılan tiyobarbitürik asit-reaktif maddelerin (Tbars pg/mL) egzersiz grubunda yüksek çıkması egzersizin yarattığı strese bağlı olarak lüteratürdeki bilgilerle paralel olarak artışı beklenen bir durumdur. Bu durumda Sod ve Cat değerlerinin egzersiz ve takviye+egzersiz grubunda artmış olması egzersiz mekanizmasında oluşan dengenin kurulmasına bağlı artış göstermiş olabileceği düşünülmüştür. Enerji içeceklerinin muhteviyatında bulunan maddelerin bu dengede destekleyici rol üstlendiğini söyleyebiliriz.

SOD (ng/L) ve HDL (mg/dL), değerlerinde takviye+egzersiz grubu lehine artışın olması egzersizdeki artan stresin azaltmaya yönelik olarak seviyelerinin artarak dengenin kurulmasında enerji içeceklerinin olumlu etkisinden söz edilebilir.

Kolesterol (mg/dL) seviyelerinde kontrol ve enerji takviyesi yapılan grupta yüksek çıkması, fazladan alınan kaloriye bağılı olarak egzersiz veya fiziksel aktivite ile atılamayan enerjinin vücutta, bazı organ ve dokularda yağlanmaya sebep olması literatürdeki bilgilerle bağlantılı olarak kolestrerol seviyelerini artırdığını, egzersizin ise bu seviyeleri düşürdüğünü söyleyebiliriz.

Leptin (ng/L) değerlerinin en yüksek değerin takviye grubunda bulunması, Ghrelin değerlerinin ise takviye grubunda bulunması, aynı zmanda egzersizde de iki farklı yönde çıkması bu hormonların birbirine zıt bir mekanizma ile çalıştığını literatürdeki bilgiler doğrultusunda açıklayabiliriz.

Dört hafta, günde 30 dk uygulanan treadmill egzersizinin, lipit metabolizmasında ve düzenlenmesinde etkin rolü olan peptit hormon ve reseptörlerinin uyarılarak seviyelerinin artmasında egzersizin önemli etkilerinin olduğunu söyleyebiliriz. Enerji içeceklerinin tek başına egzersiz veya fiziksel aktivite olmadan kullanılmasının yağ depolarında artış sağlayarak önemli organ ve dokularda yağlanmanın artarak vücutta tehdit oluşturduğunu söyleyebiliriz.

Enerji içeceklerinin tüketiminde tamamen sınırlandırmaya gidilmesi, yaş kısıtlamasına uyarak egzersiz yapmayan bireylerin kullanmaması gerektiği çalışma sonuçları ile desteklenerek bireylerin bilgilendirilmeleri sağlanabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Bosnak-Güçlü M, Sağlam M, İnce Dİ, Savcı S, Arıkan H. Şeker hastalığı ve egzersiz. Ankara: Klasmat matbaacılık, 2008.
2. Biçer, M. Streptozotosin İle Diyabet Oluşturulmuş Akut Yüzme Egzersizi Yaptırılan Ratlarda Çinko Uygulamasının Lipid Peroksidasyonu Ve Laktat Düzeylerine Etkisi. Doktora Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, 2008.
3. Kaspais C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum CRP and inflammatory markers. J Am College Cardiol, 2005; 45(10): 1563-1572.
4. Görgülü Y, Taşdelen Ö, Sönmez MB, Çınar RK. Enerji İçeceği Tüketimi Sonrası Gelişen Bir Akut Psikoz Olgusu. Nöropsikiyatri Arşivi, 2014; 51: 79-81.
5. TC Tarım ve Köy işleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü Enerji İçecekleri Tebliği, Tebliğ no /47, 2006.
6. Dikici S, Aydın LY, Kutlucan A, Ercan N. Enerji içecekleri hakkında neler biliyoruz? Dicle Tıp Dergisi, 2012; 39: 609-6013.
7. Iyadurai SJ, Chung SS. New-onset seizures in adults: possible association with consumption of popular energy drinks. Epilepsy Behav, 2007; 10(3): 504-8.
8. Gözler T. Alkol ve Enerji İçecekleri Kombinasyonunun Sıçanlarda Epilepsi Nöbet Eşiği Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Üsküdar Üniversitesi SBE, 2016.
9. Varım C, Varım P, Acar BA, Vatan MB, Kaya T, Acar T, Tamer A. Enerji İçecekleri Ruhu Kanatlandırıyor ya Bedeni? J. hum. rhythm, 2015; 1(3): 79-82.
10. Bahadır NB, Sönmez B, Vardar E, ve ark. Üniversite Öğrencilerinde Enerji İçeceği Tüketim Sıklığının Araştırılması. Bağımlılık Dergisi. Cilt:16, Ek Sayı, 9. Ulusal Alkol ve Madde Bağımlılığı Kongresi, Poster Bildiriler: 6 pp. 2015.
11. Sipahi H, Sönmez İ, Aydın A, ve ark. Enerji İçecekleri ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri, Farmasötik Toksikoloji AD, Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul Türkiye Klinikleri J Pharm Sci, 2014; 3(1): 39-46.
12. Riesselmann B, Rosenbaum F, Scheider V. Alcohol and energy drink- can combined consumption of both beverages modify automobile driving fitness? Blutalkohol, 1996; 33 (4): 201.
13. Babu KM, Church R, Lewander W. Energy Drinks: The new eye-opener for adolescents. Clinical Pediatric Emergency Medicine, 2008; 9: 35.
14. Garipağaoğlu M., Kuyrukçu N. Çocuk Sağlığı ve Kafein. Çocuk Dergisi 2009; 9(3): 110-115.
15. Barone JJ, Roberst H. Caffeine consumption. Food Chem Toxicol 1996; 34: 119-29.

16. Harland BF. Caffeine and nutrition. *Nutrition*, 2000; 16(7-8): 522-6.
17. Kendrick SF, Day CP. A coffee with your brandy, sir? *J Hepatol*, 2007; 46: 980-2.
18. Rakıcıoğlu N. Ratlarda diyetle eklenen kahve ve kafeinin serum lipitlerine etkisi. Doktora Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Programı, 1993.
19. Lieberman HR. Nutrition, brain function and cognitive performance. *Military Nutrition Division. USARIEM. Appetite*, 2003; 40: 245-54.
20. Curry K, Stasio M. The effects of energy drinks alone and with alcohol on neuropsychological functioning. *Human Psychopharmacology Clinical Experimental*, 2009; 24: 473.
21. Kennedy DO, Scholey AB. A glucose-caffeine “energy drink” ameliorates subjective and performance deficits during prolonged cognitive demand. *Appetite*, 2004; 42: 331.
22. Scholey AB, Kennedy D. Cognitive and physiological effects of on “energy drink”: an evaluation of the whole drink and of glucose, caffeine and herbal flavouring fractions. *Psychopharmacology*, 2004; 176: 320.
23. Arpacı N, Ersoy G. Enerji İçeceklerinin Gücü Nedir? *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*, 2011; 8(1): 209-219.
24. Gaull GE. Taurine in pediatric nutrition: review and update. *Pediatrics*. 1989; 83(3): 433-442.
25. Ballard SL, Wellborn-Kim JJ, Clauson KA. Effects of commercial energy drink consumption on athletic performance and body composition. *Phys Sportsmed*. 2010; 38(1): 107-117.
26. Tribel S, Sproll C, Reusch H, Godelmann R, Lachenmeier DW. Rapid analysis of taurine in energy drinks using amino acid analyzer and fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy as basis for toxicological evaluation. *Amino Acids*, 2007; 33(3): 451.
27. Lourenco R, Camilo ME. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr Hosp*, 2002; 17(6): 262-270.
28. Sato S, Kurasaki M. The physiological role of taurine in tissues and organs, especially in the liver and kidney. *Foods Food Ingrid J Jpn*, 2003; 208(2): 133-139.
29. Whirley BK, Einat H. Taurine trials in animal models offer no support for anxiolytic, antidepressant or stimulant effects. *Israel Journal of Psychiatry Related Sciences*, 2008; 45(1):8.
30. Lewis JE, Tiozzo E, Melillo AB, et al. The effect of methylated vitamin B complex on depressive and anxiety symptoms and quality of life in adults with depression. *ISRN Psychiatry*, 2013; ID 621453: 7.

31. Yalçın G, Temizkan RC, Dikici B. Çocuk Acil Servis Hekimlerinin Yeni Korkusu: Enerji içecekleri, Prusias Medical Journal, 2016; 1(1): 23-27.
32. Wolk BJ, Ganetsky M, Babu KM. Toxicity of energy drinks. Current Opinion in Pediatrics, 2012; 24(2): 243- 51.
33. Nocerino E, Amato M, Izzo AA. The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng. Fitoterapia, 2000; 71: 1-5.
34. Seo YJ, Kwon MS, Choi HW, Jang JE, Lee JK, Sun Y, et al. Intracerebroventricular Gisenosides are Antinociceptive in Proinflammatory Cytokine-Induced Pain Behaviors of Mice. Arch Pharm Res, 2008; 31: 364-9.
35. O'Hara M, Kiefer D, Farrell K, Kemper K. A review of 12 commonly used medicinal herbs. Arch Fam Med, 1998; 7: 523-36.
36. Tulum Y. B Kompleks Vitaminleri ve Biyokimyası. Bitirme Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 2007.
37. Gözler T. Alkol ve Enerji içecekleri kombinasyonunun sıçanlarda epilepsi nöbet eşiği üzerine etkisi. Yüksek Lisans tezi, İstanbul: Üsküdar üniversitesi, Nörobilim Yüksek Lisans programı, 2016.
38. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health - related research. Public Health Rep, 1985; 100(2): 126–131.
39. Güçlü G. Yüzme ve Koşu Egzersizinin Sıçan Kas Lif Tipleri Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Kayseri; Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, 2008.
40. Kujala UM, Alen M, Huhtaniemi IT. Gonadotrophin - releasing hormone and human chorionic gonadotrophin tests reveal that both hypothalamic and testicular endocrine functions are suppressed during acute prolonged physical exercise. Clin Endocrinol, 1990; 33: 219-225.
41. Russel RI, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C. Physical Activity and Public Health. JAMA, 1995; 273: 402-407.
42. Van Camp SP, Cantwell JD, Fletcher GF, Smith LK, Thompson PD. Exercise for patients with coronary artery disease. Med Sci Sport Exer, 1994; 26(3): 1-5.
43. De Moor MHM, Beem AL, Stubbe JH, Boomsma DI, De Geus EJC. Regular exercise, anxiety, depression and personality: A population-based study, Preventive Medicine, 2006; 42(4): 273-279.
44. Günay M, Tamer K, Cicioğlu İ. Spor Fizyolojisi ve Performans Ölçümü. 2. Baskı, Ankara: Gazi Kitabevi, Eylül 2010.
45. Fox EL, Bowers RW, Foss ML. The Physiological Basis of Physical Education and Athletics. Beden Eğitimi ve Sporun Fizyolojik Temelleri. Cerit M (Çeviren). 4. Baskı, Ankara: Spor Yayınevi ve Kitabevi, 2012.

46. Nikocic Z, Ilic N. Maximal oxygen uptake in trained and untrained 15year old boys. British Journal of Sports Medicine, 1992; 26(1): 36-38.
47. Günay M. Egzersiz Fizyolojisi. 2. Baskı, Ankara: Bağırhan Yayinevi, 1998.
48. Dündar U. Antrenman Teorisi. 2. Baskı, Ankara: Bağırhan Yayın Evi. 1998.
49. <http://www.metealpaslan.com/ekg/trdmdef.htm> (07.06.2018).
50. Özgür T. Elit Sporcularda Maxvo2 ve Laktat Değerlerinin İki Farklı Artırmalı (Incremental) Treadmill Protokolü İle Karşılaştırılması. Doktora Tezi, Kocaeli: Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2005.
51. Preedy VR, Seitz, HF. Alcohol and Heart Disease, Chapter 12. KY, USA: Taylor, 2002; 120-122.
52. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları Konya-38, sağlık dizi 1995; (5).
53. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biologyand Medicine, Third Edition, Oxford Science ublications, 2001; 22-24.
54. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free Radicals, antioxidantsand human disease: Where are we now? The Journalof Laboratory and Clinical Medicine 1992; 119(6): 598-620.
55. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative Stress Relationship With Exercise And Training. Sports Medicine, 2006; 36: 327-58.
56. Tekkes Y. Streptozotisin ile diabe oluşturulmuş farelerde aspirin ve e vitamininin dokularda lipit peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmara Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, 2006.
57. McCord JM. Human disease, free radicals and the oxidant /antioxidant balance. Clinical Biochemistry, 1993; 26: 351-357.
58. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Tranplantasyon Dergisi, 1997; 3(4): 92-95.
59. Gürsoy Ş. Düzenli Spor Yapan Öğrenci Gruplarında Egzersizin Total Antioksidan Kapasite ve Serum Lipit Profili Üzerine Etkisi. Doktora Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 2008.
60. Jialal I, Fuller CJ. Oxidized LDL and antioxidants. Clinical Cardiology, 1993; 16: 16-19.
61. Demirayak D. Egzersiz yapan Sıçanlarda Oksidatif Stres ve Paraoksonaz Enzimi. Yüksek Lisans Tezi, Denizli: Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, 2007.
62. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi, 2002; 33: 110-118.

63. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Medicine Bulletin*, 1993; 49: 481-93.
64. Wheeler CR, Salzman JA. Automated assays for superoxide dismutase, catalase, Glutathione peroxidase and Glutathione reductase activity. *Analytical Biochemistry*, 1990; 184: 193-199.
65. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1993; 17: 7915-22.
66. Radak Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Pucsok J, Sasvari M, Et Al. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem International*, 2001; 38 :17–23.
67. Aldemir H. Egzersiz Ve Egzersiz Kronobiyolojisinin Hematolojik, Metabolik, Hemodinamik Ve Kardiyovasküler Parametreler İle Oksidatif Stres Oluşumu Üzerine Etkisi. Doktora tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, 1999.
68. Volvaard NBJ, Shearman JP, Cooper CE. Exerciseinduced oxidative stress: myths, realities and physiological relevance. *Sports Medicine*, 2005; 35: 1045-62.
69. Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs*, 1991; 42(4): 569 – 605.
70. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? *Redox Report* 2004; 9(3): 145-152.
71. <http://woongbee.com/StressMarker/anti-Aging%20biomarkers.pdf> (7.10.2019)
72. Alessio HM. Exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc*, 1993; 25: 218-224.
73. Skarpanska Stejnborn A, Szyszka K, et al. The influence of diet rich antioxidative vitamins on the glutathione level and the content of lipid peroxidation product in the blood of rowers. *Med Sport*, 2001; 5: 35-40.
74. König D, Berg A. Exercise and oxidative stress: Is there a need for additional antioxidants. *Sports Med*, 2002; 3: 6-15.
75. Chevion S, Moran DS, Heled Y. et al. Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003; 100: 5119-5123.
76. Ignarro LJ, Balestrieri ML, Napoli C. Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: An update. *Cardiovascular Research*, 2007; (73): 326–340.
77. Pedersen BK, Febbraio MA, et al. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev*, 2008; 88: 1379-406.

78. Juarez JC, Manuia M, Burnett ME, Betancourt O, Boivin B, Shaw DE, et al. Superoxide dismutase 1 (SOD1) is essential for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-mediated oxidation and inactivation of phosphatases in growth factor signaling. *Proc Natl Acad Sci*, 2008; 105: 7147-52.
79. Fischer CP, Hiscock NJ, Penkowa M, Basu S, Vessby B, Kallner A, Sjöberg LB, Pedersen BK, et al. Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle. *J Physiol*, 2004; 558: 633-45.
80. Vassilakopoulos T, Karatza MH, Katsaounou P, Kollintza A, Zakynthinos S, Roussos C, et al. Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans. *J Appl Physiol*, 2003; 94(3): 1025-32.
81. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan Biyokimyası, 2.Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2006.
82. Powers SK, Sen CK. Part IV: Antioxidant defenses. Physiological antioxidants and exercise training. In: Edited by Sen CK, Packer L, Hanninen D. *The Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise*. Amsterdam, Elsevier, 2000; 221-227.
83. Aksoy M. Beslenme Biyokimyası, 5. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 2003; 465-510.
84. Çıkrıkçıoğlu M, Duran E. Koroner dolaşım, iskemi ve reperfüzyon. *İnsizyon*, 2001; 4(4): 119- 122.
85. Halliwell B, Gutteridge JM. Production of hydroxyl radicals in living systems. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford, Clarendon Press, 1989; 254-30.
86. Alexander C. Cutting weight, losing life. *News & Observer*, February 1998; 8.
87. Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med*, 1991; 91: 14-21.
88. Gürsoy F. Etanolün İndüklediği Karaciğer Hasarında Matriks Metalloproteinazların Rolü ve Antioksidanların Etkisi, Yüksek lisans tezi, Akyonkarahisar: Afyon Kocatepe Üniversitesi, 2005.
89. Palabıyık AA. Experimental Tiroid Disfonksiyonlu Rat Karaciğerinde Total Oksidan Ve Total Antioksidan Status Parametreleri Üzerine Egzersizin Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniv. Sağlık Bil. Enst. Tıbbi Biyokimya ABD, 2014.
90. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European Heart Journal*, 2011; 32: 1345-61.
91. Ginsberg HN, Zhang YL, Antonio Hernandez-Ono A. Regulation of Plasma Triglycerides in Insulin Resistance and Diabetes. *Archives of Medical Research*, 2005; 36: 232-40.

92. Mehmetoğlu İ. Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı. 3. Baskı, Konya: Yelken Basım Dağıtım, 2004.
93. Öztürk Ç. Sporcularda ve Sedanter Bireylerde Akut Egzersiz Öncesi Gliserol Takviyesinin Bazı Biyokimyasal Parametreler ile Laktat Ve Aerobik Güç Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Öğretimi Anabilim Dalı, 2009.
94. Montgomery R, Conway T, Spector A, Chappell D. Biyokimya. Altan N (Çeviri Editörü). 6. Baskı, Ankara: Palme Yayınları, 2000.
95. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın ve Yayınları. Ankara, 2015.
96. Öncü İ. Çocukluk Çağı Obezitesinde Metabolik Parametrelerin Diyet Ve Egzersizle İlişkisi, Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2009.
97. Akbulut E. Sedanter Bayanlarda Aerobik Egzersiz Programının Kan Lipitleri ve Vücut Kompozisyonu Üzerindeki Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Antrenörlük Eğitimi Anabilim Dalı, 2011.
98. Uğraş F, Aydos L. Elit düzeyde spor yaptıktan sonra yarışma sporunu bırakmış sporcularda kan profilinin araştırılması. Ankara: Gazi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 2001; 6(2): 27-38.
99. Onat T, Emerk K, Sözmen E. İnsan Biyokimyası. Ankara; Palme Yayınları, 2002.
100. Bakırcı Ö. Hiperlipidemili Çocuklarda Serum Arginaz Aktivitesinin Kan Lipitleri İle İlişkisi. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 2018.
101. Forti N, Diament J. High-density lipoproteins: metabolic, clinical, epidemiological and therapeutic intervention aspects an update for clinicians. Arq Bras Cardiol, 2006; 87(5): 614-622.
102. La Monte MJ, Durstine JL, Addy CL, Irwin ML, Ainsworth BE. Physical activity, physical fitness, and Framingham 10-year risk score: cross-cultural activity participation study. J Cardiopulm Rehabil, 2001; 21: 63.
103. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Aslan D (Çeviri Editörü). 5. Baskıdan Çeviri, Ankara: Palme Yayınları, 2005.
104. Kantor MA, Cullinane EM, Herbert PN, Thompson PD. Acute increase in lipoprotein lipase following prolonged exercise. Metabolism, 1984; 33: 454-7.
105. Kürkçü R. The Effects of Regular Exercise Programme on The Lipid Profile in Adolescent Footballer. Sport Sciences, 2011; 6(1): 25-30.
106. Zorba E, Cengiz T, Karacabey K. Exercise training improves body composition, blood lipid profile and serum insulin levels in obese children. J Spor Med Physical Fitness, 2011; 51(4): 664-9.

107. Sanudo B, Munoz T, Davison GW, et al. High-Intensity interval training combined with vibration and dietary restriction improves body composition and blood lipids in obese adults: a randomized trial. *Dose-Response*, 2018; 5-16(3): 1-7.
108. Yüksel S. Tip 2 diyabet mellitus'lu hastalarda yağ dokusundan salınan adipokinlerin ateroskleroz gelişimindeki rolü. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011.
109. Rendi TA. Retroperitoneal Yağ Dokusu Denervasyonunu Takiben Diyetle Obez Yapılmış Sıçanlarda Leptin Sentezi Ve Serum Seviyelerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 2015.
110. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond*, 1953; 140: 578-596.
111. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1995; 372: 425-432.
112. Considine RV, Caro JF. Leptin: Genes, concepts and clinical perspective. *Horm Res* 1996; 46: 249-256.
113. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism* 2015; 64(1): 13-23.
114. Bastard JP. *Physiology and Physiopathology of Adipose Tissue*. Springer, NY, 2013; 171-181.
115. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet*, 1998; 351: 737-742.
116. Zhao J, Tian Y, Xu J, Liu D, Wang X, Zhao B. Endurance exercise is a leptin signaling mimetic in hypothalamus of wistar rats, *Lipids Health Dis*, 2011; 10: 225.
117. Ziyilan YZ, Baltacı AK, Moğulkoç R. Leptin transport in the central nervous system cell biochemistry and function *Cell Biochem Funct. Review Article*, 2009; 27: 63-70.
118. Bozan G. Obez çocuklarda serum leptin ve kemik metabolizma parametrelerinin değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2010.
119. Rahmouni K, Haynes WG. Leptin signaling pathways in the central nervous system: interactions between neuropeptide Y and melanocortins. *Bioassays*. 2001; 23: 1095- 1099.
120. Kraemer RR, Chu H, Castracane VD. Leptin and exercise. *Exp Biol Med* (Maywood). 2002; 227: 701-708.

121. Özçelik O, Doğan H, Keleştimur H. Akut ve kronik egzersizin obezlerde serum leptin seviyesi üzerine etkileri. Genel Tıp Dergisi, Konya: I. Leptin Sempozyumu Bildiri Özetleri, 2003; 13(2): 42.
122. Ünal M, Ünal DÖ, Baltacı AK, Moğulkoç R, Kayserilioğlu A. Investigation of serum leptin levels in professional male football players and healthy sedentary males Neuroendocrin Lett, 2005; 26(2): 148-151.
123. Gökbel H, Baltacı AK, Üçok K, Okudan N, Moğulkoç R. Ratlarda zorlu egzersizde serum leptin düzeylerindeki değişme ve çinko eksikliği takviyesiyle ilişkisi. Genel Tıp Dergisi Konya: I. Leptin Sempozyumu Bildiri Özetleri, 2003; 13(2): 45- 46.
124. Cooper JA, Watras AC, Paton CM, Wegner FH, Adams AK, Schoeller DA. Impact of exercise and dietary fatty acid composition from a high-fat diet on markers of hunger and satiety. Appetite. 2011; 56(1):171-178.
125. Bilgin HM. Ghrelin; gündemdeki hormon Dicle Tıp Dergisi. 2006; 33(4): 268-272.
126. Dornonville De La Cour C, Bjorkovist M, Sandvik AK, Bakke I, Zhao CM et al. A like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. Regul pept. 2001; 99: 141- 150.
127. Balki S. Ghrelin, Leptin Ve Melatonin Hormonlarının Erkek Sıçanlarda Hipokampustaki Katekolaminerjik Nörotransmitter Düzeylerine Etkilerinin Araştırılması. Doktora Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fiyoloji Anabilim Dalı, 2008.
128. Aydın S, Özkan Y, Çaylak E. Ghrelin ve biyokimyasal fonksiyonları. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 2006; 26: 272- 283.
129. Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.2005; 48: 196-201.
130. Broglio F, Gottero C, Prodam F, Gauna C, Muccioli G, Papotti M, Abribat T, Van Der Lely AJ, Ghigo E. Non-Acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. J Clin Endocr Metab, 2004; 89(6): 3062-3065.
131. Petersenn S. Structure and regulation of the growth hormone secretagogue receptor. Minerva End. 2002; 27: 243- 256.
132. Purnell JQ, Weigle DS, Breen PA, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. J Clin End Metab, 2003; 88: 5747- 5752.
133. Weigle DS, Cummings DE, Newby PD et al. Roles of leptin and ghrelin in the body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. J Clin End Metab, 2003; 88: 1577- 1586.

134. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 1169-1174.
135. Özen Ş, Sönmez GT. Ghrelin hormonu ve Egzersiz. *Gazi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, XIII, 2008; 3: 11-24.
136. Pomerants T, Tillmann V, Karelson K, Jürimäe J, Jürimäe T. Ghrelin Response to Acute Aerobic Exercise in Boys at Different Stages of Puberty *Horm Metab Res*, 2006; 38: 752-757.
137. Sartorio A, Morpurgo P, Cappiello V, Agosti F, Marazzi N, Giordani C, Rigamonti AE, Muller EE, Spada A. Exercise-Induced Effects on Growth Hormone Levels are Associated With Ghrelin Changes Only in Presence of Prolonged Exercise Bouts in Male Athletes. *J Sports Med Phys Fitness*, 2008; 48: 97-101.
138. Erdmann J, Tahbaz R, Lippl F, Wagenpfeil S, Schusdziarra V. Plasma Ghrelin Levels During Exercise Effects of Intensity and Duration. *Regul Pept* (Epub ahead of print, May). 2007; 10.
139. Jaak J, Jürimäe T, Purge P. Plasma Ghrelin Is Altered After Maximal Exercise in Elite Male Rowers *Experimental Biology and Medicine*, 2007; 232: 904-909.
140. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Bostrom EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind, BF, Tu H, Cinti S, Hojlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis, *Nature*, 2012; 481(7382): 463-8.
141. Aydin S, Kuloglu T, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, Güngör O, Gürel A, Ögetürk M, Dabak O. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides*, 2014; 52: 68-73.
142. Dun SL, Lyu RM, Chen YH, Chang JK, Luo JJ, Dun NJ. Irisin-immunoreactivity in neuronal and non-neuronal cells of the rodent, *Neuroscience*, 2013; 240: 155-62.
143. Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, Çicek D. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running, *Peptides*, 2013; 50: 13-8.
144. Novelle MG, Contreras C, Romero-Pico A, Lopez M, Dieguez C. Irisin, two years later, *Int J Endocrinol*, 2013; 746281.
145. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature*, 2012; 488: E9-10.
146. Koç D. Şizofreni Hastalarında İrisin, Leptin Ve Adiponektin Düzeyleri. Yüksek Lisans Tezi, Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, 2016.

147. Yan B, Shi X, Zhang H, Pan L, Ma Z, Liu S, Liu Y, Li X, Yang S, Li Z. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults, *PLoSOne*, 2014; 9 (4): e94235.
148. Tanuma Y, Tamamoto M, Ito T, Yokochi C. The occurrence of Brown adipose tissue in perirenal fat in Japanese. *Arch Histol Jpn*, 1975; 38: 43-70.
149. Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U, Castracane VD. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. *Horm Metab Res*, 2014; 46: 150–154.
150. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, 2012; 61: 1725–1738.
151. Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte*, 2013; 2: 289-293.
152. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*, 2014; 56: 94-110.
153. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen Q vd. FNDC5 over expression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *BBA*, 2015; 9: 1867-75.
154. Avcı B. Sağlıklı genç erişkin bireylerde sistemik dolaşım irisin düzeyleri. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2015.
155. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, et al. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro. *Int J Endocrinol*, 2014; 902186.
156. Lecker SH, Zavin A, Cao P, et al. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*, 2012; 5: 812-818.
157. Wu M, Bikopoulos G, Hung S, Ceddia R: Thermogenic capacity is antagonistically regulated in classical Brown and White subcutaneous fat depots by high fat diet and endurance training in rats: impact on whole-body energy expenditure. *The Journal of Biological Chemistry*, 2014; 34129-34140.
158. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, Gulseth HL, Birkeland KI, Jensen J, Drevon CA: The effects of acute and chronic exercise on PGC1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS Letters*, 2014; 281: 739–749.
159. Bang HS, Seo DY, Chung YM, Oh KM, Park JJ, Arturo F, Jeong SH, Kim N, Han J: Ursolic Acid-Induced Elevation of Serum Irisin Augments Muscle Strength During Resistance Training in Men. *The Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, 2014; 441-446.

160. Huh JY, Mougios V, Skraparlis A, Kabasakalis A, Mantzoros CS: Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans. *Metabolism*, 2014; 63(7), 918-921.
161. Özçelik O, Algül S, Deniz M, Baydaş F, Tan F: Sabah ve Gece Yapılan Aerobik Egzersizin Antrenmanlı Deneklerde Serum İrisin Düzeyine Etkilerinin Belirlenmesi. *Journal of Sports and Performance Researches*, 2018; 9(1); 25-34.
162. Chen H, Wang L, Wang W, et al. ELABELA and an ELABELA Fragment Protect against AKI. *J Am Soc Nephrol*. Sep, 2017; 28(9): 2694-2707.
163. Wang Z, Yu D, Wang M, et al. Elabela-apelin receptor signaling pathway is functional in mammalian systems. *Sci Rep*. Feb, 2015; 2(5): 8170.
164. Zhang Y, Wang Y, Lou Y, et al. Elabela, a newly discovered APJ ligand: Similarities and differences with Apelin. *Peptides*, 2018; 10923-32.
165. Çetin S. Elabela hormonunun sıçan böbrek hasarındaki rolünün araştırılması. Yüksek lisans tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ABD, 2019.
166. Chng SC, Ho L, Tian J, et al. ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor. *Dev Cell*. 2013; 27: 672–680.
167. Sandal S, Tekin S, Adipoz Dokudan Salgılanan Bir Hormon: Apelin. *Derleme, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013; 1: 55-62.
168. Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S. et al. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochim. Biophys. Acta*, 2001; 1538(2–3): 162–171.
169. Sunjaya AP, Sunjaya AF, Ferdinal F., Apela/Elabela/Toddler: New perspectives in molecular mechanism of heart failure. *Global Cardiology Science& Practice (GCSP)*, 2019; 15.
170. Öner, S. Egzersizin Apelin Düzeyi Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Bolu: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Antrenörlük Eğitimi Anabilim Dalı, 2019.
171. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujimiya M. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept*, 2001; 99(2–3): 87–92.
172. Berry MF, Pirolli J, Jayasankar V, et al. Apelin has in vivo inotropic effect on normal and failing hearts. *Circulation*, 2004; 110: 187- 93.
173. O'Carroll AM, Selby TL, Palkovits M, Lolait SJ. Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000; 1492: 72-80.
174. Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. The apelinergic system: the role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. *Arq Bras Cardiol* May, 2008; 90(5): 343-9.

175. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic p cell proliferation. *Cell*, 2013; 153: 747-758.
176. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, Peloso GM, Guiducci C, Sougnez C, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med*, 2010; 2; 363(23): 2220-2227.
177. Pia VR, Bingbing W, Yixian L and Weiping H, Pancreatic regulation of glucose homeostasis *Exp Mol Med* Mar, 2016; 48(3): e219.
178. Abu-Farha M, Sriraman D, Cherian P, AlKhairi I, Elkum N, Behbehani K, Abubaker J. Circulating ANGPTL8/Betatrophin Is Increased in Obesity and Reduced after Exercise Training. *PLOS ONE*/DOI:10.1371/ journal.pone.0147367 January 2016; 19:1-12.
179. Sultan A, Strodthoff D, Robertson AK, Paulsson-Berne G, Fauconnier J, Parini P. et al. T cell-mediated inflammation in adipose tissue does not cause insulin resistance in hyperlipidemic mice. *Circ Res*, 2009; 104(8): 961-968.
180. Şeyhanlı A. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Hastalarında Anjiopoetin Benzeri Protein 2 (ANGPTL2) Anjiopoetin Benzeri Protein 8 (ANGPTL8) Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İzmir: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2015.
181. Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Takahashi O, Mukai N, Hata J, et al. Angiopoietin-Like Protein 2 and Risk of Type 2 Diabetes in a General Japanese Population, The Hisayama Study. *Diabetes Care*, 2013; 36(1): 98–100.
182. Abu-Farha M, Al-Khairi I, Cherian P, Chandy B, Sriraman D, Alhubail A, et al. Increased ANGPTL3, 4 and ANGPTL8/betatrophin expression levels in obesity and T2D. *Lipids in Health and Disease*, 2016; 15: 181.
183. Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, Grishin NV, Hyde R, Boerwinkle E, et al. Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109: 19751-19756.
184. Tortora G, Caputo R, Damiano V, Melisi D, Bianco R, Fontanini G, et al. Combination of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 and protein kinase A antisense causes cooperative antitumor and antiangiogenic effect. *Clin Cancer Res*, 2003; 9(4): 1566-1572.
185. Koishi R, Ando Y, Ono M, Shimamura M, Yasumo H, Fujiwara T, et al. Angptl3 regulates lipid metabolism in mice. *Nat Genet*, 2002; 30(2): 151-157.
186. Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2014; 57(1): 50-53.
187. Zhu JZ, Li C, Dai Y, Fang Z, Zhao D, Zhu H, et al. Serum betatrophin level increased in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Exp Med*, 2016; 9(3): 6580-6588.

188. Crujeiras AB, Zulet MA, Abete I, Amil M, Carreira MC, Martínez JA, Casanueva FF. Interplay of atherogenic factors, protein intake and betatrophin levels in obesemetabolic syndrome patients treated with hypocaloric diets. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40: 403-410.
189. Yue S. et al. The relationship between betatrophin levels in blood and T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Disease markers*, 2016.
190. Fu Z, Berhane F, Fite A, Seyoum B, Abou-Samra AB, Zhang R. Elevated circulating lipasin/ betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Sci. Rep.* 2014; 4: 5013 (doi:10.1038/srep05013).
191. Ebert T. et al. Circulating angiopoietin-like protein 8 is independently associated with fasting plasma glucose and type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99: E2510– E2517 (doi:10.1210/ jc.2013-4349).
192. Ebert T, Kralisch S, Wurst U, Lossner U, Kratzsch J, Bluher M, Stumvoll M, Tonjes A, Fasshauer M. Betatrophin levels are increased in women with gestational diabetes mellitus compared to healthy pregnant controls. *Eur. J. Endocrinol.* 2015;173: 1– 7 (doi:10.1530/EJE-14-0815).
193. Trebotic LK, Klimek P, Thomas A, Fenzl A, Leitner K, Springer S, Kiefer FW, Kautzky-Willer A. Circulating betatrophin is strongly increased in pregnancy and gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE*, 2015; 1:10(9) (doi:10.1371/journal.pone. 0136701).
194. Wu S, Gao H, Ma Y, Fu L, Zhang C, Luo X. Characterisation of betatrophin concentrations in childhood and adolescent obesity and insulin resistance. *Pediatr. Diabetes*, 2014; 17: 53 – 60 (doi:10. 1111/pedi.12233).
195. Abu-Farha M et al. Circulating angiopoietinlike protein 8 (betatrophin) association with HsCRP and metabolic syndrome. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016 ;15: 25 (doi:10.1186/s12933-016-0346-0).
196. Mubarak R. Effect of Red Bull energy drink on Rats' Submandibular salivary glands (Light and Electron microscopic Study) *Journal of American Science*, 2012; 8(1): 366-372.
197. Resource Book for the Design of Animal Exercise Protocols. American Physiological Society. February, 2006.
198. Rico H, Gervas J. Hernandez ER, Seco C. Villa LE. Revilla M, Sanchez-Atrio A. Effects of alprazolam supplementation on vertebral and femoral bone mass in rats on strenuous treadmill training exercise. *Calcif Tissue Int*, 1999; 65(2): 139-42.
199. Mets MA, Ketzer S, Blom C, et al. Positive effects of Red Bull® Energy Drink on driving performance during prolonged driving. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011; 214(3): 737-45.
200. Gürdöl F, Ademoğlu E. *Biyokimya*, 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 829-836.

201. Belviranlı M, Gökbel H. Acute exercise induced oxidative stress and antioxidant changes. *European Journal of General Medicine*, 2006; 3(3): 126-131.
202. Ögüt S, Atay E. Yaşlılık ve oksidatif stres. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2012; 19(2): 68-74.
203. Bayat Z. Hepatik İskemi reperfüzyon hasarında beta glukan ve morinda citrifolia l.'nin koruyucu etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 2013.
204. Tunalı Z, Öztürk N, Koşar M, Başer KHC, Duman H, Kırimer N. Bazı sideritis türlerinin antioksidan etki ve fenolik bileşikler yönünden incelenmesi. *Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler*, 2002; 975: 130-138.
205. Aguilo A, Tauler P, Pilar Guix M, Villa G, Cordova A, Tur JA, Pons A. Effect of exercise intensity and training on antioxidants and cholesterol profile in cyclists. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2003; 14: 319-325.
206. Radak Z, Sasvari M, Nyakas C, Pucsok J, Nakamoto H, Goto S. Exercise preconditioning against hydrogen peroxide induced oxidative damage in proteins of rat myocardium. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2000; 376: 248–251.
207. Atalay M, Oksala NK, Laaksonen DE, Savita Khanna, Chitose Nakao, Jani Lappalainen, Sashwati Roy, Osmo Hanninen, Sen CK. Exercise training modulates heat shock protein response in diabetic rats. *Journal of Applied Physiology*, 2004; 97: 605-611.
208. Banerjee AK, Mandal A, Chanda D, Chakraborti S. Oxidant, antioxidant and physical exercise. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2003; 253: 307-312.
209. Timothy IM, Kevin EE, Hageman KS, Poole DC. Altered regional blood flow responses to submaximal exercise in older rats. *Journal of Applied Physiology*, 2003; 96: 81–88.
210. Aksu İ, Topcu A, Çamsarı UM, Acikgöz O. Effect of acute and chronic exercise on oxidant–antioxidant equilibrium in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. *Neuroscience Letters*, 2009; 452: 281-285.
211. Kanter M, Hamlin RL, Unverferth DV, Davis HW, Merola AJ. Effect of exercise training on antioxidant enzymes and cardiotoxicity of doxorubicin. *Journal of Applied Physiology*, 1985; 59: 1298-1304.
212. Marzatico F, Pansarasa O, Bertorelli L, Somenzini L, Della V. Blood free radical antioxidant enzymes and lipid peroxides following long-distance and lacticidemic performances in high trained aerobic and sprint athletes. *Journal of Sports Medicine Physical Fitness*, 1997; 37: 235-239.
213. Ajmani RS, Fleg JL, Demehin AA, Wright JG, O'Connor F, Heim JM. Oxidative stress and hemorheological changes induced by acute treadmill exercise. *Clinical Hemorheol Microcirc*, 2003; 28(1): 29–40.

214. Kızılay F, Kerkez Fİ, Arslan C. Effects Of Aerobic Exercise On Total Oxidant And Antioxidant Capacity In Sedentary Women. *Sport Sciences*, 2018; 13(4): 47-54.
215. Şentürk UK, Gündüz F, Kuru O, Aktekin MR, Kipmen D, Yalçın Ö, Küçüktay BM, Yeşilkaya A, Başkurt OK. Exercise-induced oxidative stress affects erythrocytes in sedentary rats but not exercise-trained rats. *Journal of Applied Physiology*, 2001; 91: 1999-2004.
216. Mikami T, Sumida S, Ishibashi Y, Ohta S. Endurance exercise training inhibits activity of plasma GOT and liver caspase-3 of mice [correction of rats] exposed to stress by induction of heat shock protein 70. *Journal of Applied Physiology*, 2004; 96: 1776-1781.
217. Kakarla P, Vadluri G, Kesireddy RS. Response of hepatic antioxidant system to exercise training in aging female rat. *Journal of Experimental Zoology*, 2005; 303(3): 203-208.
218. Burneikoa RCM, Diniz YS, Galhardib CM, Rodriguesb HG, Ebaida GMX, Fainea LA, Padovanib CR, Cicognab AC, Novellia ELB. Interaction of hypercaloric diet and physical exercise on lipid profile, oxidative stress and antioxidant defenses. *Food and Chemical Toxicology*, 2006; 44: 1167–1172.
219. Ji LL. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1993; 25(2): 225-231.
220. Alonso M, Collado PS, González-Gallego. Melatonin inhibits the expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase and nuclear factor kappa B activation in rat skeletal muscle. *Journal of Pineal Research*, 2006; 41: 8-14.
221. Vina J, Mina JB, Gomez-Cabrera MC, Lloret A, Marquez R, Pallard FV, Sastre J. Free radicals in exhaustive physical exercise. *IUBMB Life*, 2000; 50(4-5): 271-277.
222. Lakka TA, Lakka HM, Rankinen T, Arthur S, Leon AS, Rao DC, James S, Skinner JS, Jack H, WilmoreJH, Bouchard C. Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults. *The Heritage Family Study. European Heart Journal*, 2005; 26: 2018–2025.
223. Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2002; 25: 1612–1618.
224. Vatansev H, Çakmakçı E. The effects of 8-week aerobic exercises on the blood lipid and body composition of the overweight and obese females. *Science, Movement And Health*, 2010; 814-820.
225. Yalın S, Gök H. Egzersiz ve Lipidler. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş*, 2001; 29: 762-769.
226. Şen L, Dere HE, Şen İK. Üniversite öğrencileri arasında enerji içeceği tüketim davranışlarının araştırılması: Afyon Kocatepe Üniversitesi Örneği, *Türk Tarım – Gıda Bilimi ve Teknolojisi Derneği*, 2015; 3(6): 394-401.

227. Öztürk N. Ratlarda Farklı Dozlardaki Egzersizin Bazı Akut Faz Proteinleri Ve Lipid Profiline Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi. SBE, Biyokimya Anabilim Dalı, 2015.
228. Hashimoto T, Sato K, Iemitsu M. Exercise-inducible factors to activate lipolysis in adipocytes. *Journal of Applied Physiology*, 2013; 115: 260–267.
229. Koç H, Tamer K. Aerobik, Anaerobik antrenman programlarının lipoprotein düzeyleri üzerine etkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2008;17(3): 137-143.
230. Akgül MŞ, Baydil B, Gürses VV, et al. Normoksik ve hipoksik koşullarda uygulanan yüksek şiddetli interval antrenman programının kan yağ parametreleri üzerine etkisi. *Uluslararası Kültürel ve Sosyal Araştırmalar Dergisi (UKSAD)*, 2018; 4(1): 130-138.
231. Demirel N, Özbay S, Kaya F. The effects of aerobic and anaerobic training programs applied to elite wrestlers on body mass index (BMI) and blood lipids. *Journal of Education and Training Studies*, 2018; 6(4):58-62.
232. Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids in Health and Disease*, 2017; 16(132): 2-8.
233. Matysková R, Zelezná B, Maixnerová J, Koutová D, Haluzík M, Maletínská L. Estradiol supplementation helps overcome central leptin resistance of ovariectomized mice on a high fat diet *Horm Metab Res*, 2010; 42: 182-6.
234. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 1996, 382: 250-252.
235. Gomez MD, Chennaoui M, Drogou C. et al. Decrease in serum leptin after prolonged physical activity in men. *Med Sci Sports Exerc*, 2002; 34: 1594.
236. Sandoval DA, Davis SN. Leptin: metabolic control and regulation. *J Diabetes Complications*, 2003; 17(2): 108 – 113.
237. Matsubara M, Maruoka SS, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol*, 2002; 147: 173-80.
238. Tuominen JA, Ebeling P, Heiman ML, Stephens T, Koivisto VA. Leptin and thermogenesis in humans. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1997; 160: 83-87.
239. Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr J*, 2006; 53: 189-195.
240. Kraemer RR, Castracane VD. Exercise and humoral mediators of peripheral energy balance: and adiponectin. *Exp Biol Med*, 2007; 232: 184-194.
241. Nia FR, Hojjati Z, Rahnama N, Soltani B. Leptin, heart disease and exercise. *World Journal of Sport Sciences*. 2009; 2(1): 13-20.

242. Aslan K, Serdar Z. Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: Leptin. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Derleme, 2004; 30(2): 113-118.
243. Üçok K, Gökbel H. Egzersizin leptin düzeylerine etkileri. Genel Tıp Dergisi. 2004; 14(3): 121-124.
244. Tsao TH, Hsu CH, Yang CB, Liou TL. The effect of exercise intensity on Serum leptin and C-reactive protein levels J Exerc Sci Fit, 2009; 7(2): 98-103.
245. Miyatake N, Takahashi K, Wada J, Nishikawa H, Morishita A, Suzuki H, Kunitomi M, Makino H, Kira S, Fujii M. Changes in serum leptin concentrations in overweight japanese men after exercise. Diabetes Obes, Metab, 2004; 6: 332-337.
246. Özcan A. Sıçanlarda kronik egzersiz sonrası leptin, ghrelin, resistin düzeyleri ve bu düzeylere fluvastatin ve kafeik asit fenetil ester in (cape) etkisi. Uzmanlık Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 2009.
247. Akbarpour M. The Effect of Aerobic Training on Serum Adiponectin and Leptin Levels and Inflammatory Markers of Coronary Heart Disease in Obese Men. Biology of sport, 2013; 30(1): 21-27.
248. Sanchis-Gomar F, Alis R, Lippi G. Circulating irisin detection: Does it really work? Trends Endocrinol Metab 2015; 26: 335-336.
249. Clarke A, Rothery P, Isaac NJB. Scaling of basal metabolic rate with body mass and temperature in mammals. J Animal Ecology, 2010; 79: 610-619.
250. Nygaard H, Slettalokken G, Hollan I, Whist JE, Strand T, Ronnestad BR, Ellefsen S: Irisin in Blood Increases Transiently after Single Sessions of 35 Intense Endurance Exercise and Heavy Strength Training. Public Library of Science, 2015; 10-21.
251. Brenmoehl J, Albrecht E, Komolka K, Schering L, Langhammer M, Hoeflich A, Maak S: Irisin is Elevated in Skeletal Muscle and Serum of Mice Immediately After Acute Exercise. International Journal of Biological Sciences, 2014; 338-349.
252. Khalafi M, Shabkhiz F, Alamdari KA, Bakhtiyari A: Irisin Response to Two Types of Exercise Training in Type 2 Diabetic Male Rats. AMUJ, 2016; 19(111): 37-45.
253. De Macedo SM. et al. Effects of Dietary Macronutrient Composition on FNDC5 and Irisin in Mice Skeletal Muscle. Metab Syndr Relat Disord, 2017; 15(4): 161-169.
254. Osella AR. et al. Irisin Serum Levels in Metabolic Syndrome Patients Treated with Three Different Diets: A Post-Hoc Analysis from a Randomized Controlled Clinical Trial. Nutrients, 2018; 10(7).
255. Park KH, et al. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. Metabolism, 2014; 63(2): 233-41.

256. Dündar A, Kocahan S, Şahin L. Associations of apelin, leptin, irisin, ghrelin, insulin, glucose levels and lipid parameters with physical activity during eight weeks of regular exercise training. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 2019; 1-5 (doi.org/10.1080/13813455.2019.1635622).
257. Kavety B, Jenkins NA, Fletcher CF, Copeland NG, Morgan JI. Genomic structure and mapping of precerebellin and a precerebellin-related gene *Brain Res Mol Brain Res*, 1994; 27: 152–156.
258. Pang Z, Zuo J, Morgan JI. Cbln3, a novel member of the precerebellin family that binds specifically to Cbln1. *J Neurosci* 2000; 20: 6333–6339.
259. Su J, Sandor K, Sköld K, Hökfelt T, Svensson CI, Kultima KJ. Identification and quantification of neuropeptides in naïve mouse spinal cord using mass spectrometry reveals (des-Ser1)-cerebellin as a novel modulator of nociception. *Neurochem*, 2014; 130: 199-214.
260. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C. The p38-PGC-1 $\alpha$ -irisin-betatrophin axis: Exploring new pathways in insulin resistance. *Adipocyte*, 2014; 3(1): 67-8.
261. Espes D, Martinell MP, Carlsson O. Increased circulating betatrophin concentrations in patients with type 2 diabetes. *International journal of endocrinology*, 2014; 1-6.
262. Chen X, Lu P, He W, Zhang J, Liu L, Xie J, Shao S. et al. Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015; 100(1): E96-100.
263. Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased levels of irisin in people with longstanding Type 1 diabetes. *Diabetic medicine*, 2015; 32(9): 1172-1176.
264. Hu H, et al. Effects of a diet with or without physical activity on angiopoietin-like protein 8 concentrations in overweight/obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Endocr J*, 2019; 66(1): 89-105.
265. Keskin NF. İnsülin Direnci Olan Obez Erkeklerde Egzersiz ve Diyetin İrisin ile Lipasin Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı, 2019.
266. Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neuroscience Letters*, 2003; 353(1): 1-4.
267. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2002; 291(5): 1208-1212.
268. Lv SY, Yang YJ, Qin YJ, Mo JR, Wang NB, Wang YJ, Chen Q. Central apelin-13 inhibits food intake via the CRF receptor in mice. *Peptides*, 2012; 33(1): 132-138.

269. Rakhshan K, Azizi Y, Naderi N, Afousi AG, Aboutaleb N., ELABELA (ELA) Peptide Exerts Cardioprotection Against Myocardial Infarction by Targeting Oxidative Stress and the Improvement of Heart Function. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*. 2019; 25(2): 613-621.
270. Zhou Q, Chen L, Tang M, Guo Y, Li L. Apelin/APJ system: A novel promising target for anti-aging intervention. *Clinica Chimica Acta*. 2018; (487): 233-240.
271. Kuba K, Sato T, Lmai Y, Yamaguchi T. Apelin and Elabela/Toddler; double ligands for APJ/Apelin receptor in heart development, physiology, and pathology. *Peptides*, 2019; (111): 62-70.
272. Jang SH, Paik IY, RYU JH, Lee TH, Kim DE. Effects of aerobic and resistance exercises on circulating apelin-12 and apelin-36 concentrations in obese middle-aged women: a randomized controlled trial. *BMC Women's Health*, 2019; 19: 23.
273. Kwak SE, Cho SC, Bae JH, Lee J, Shin HE, Zhang DD, Lee YI, Song W., Effects of exercise-induced apelin on muscle function and cognitive function in aged mice. *Experimental Gerontology*, 2019; (127): 1-9: 110710.

## 8. EKLER

### Ek. 1. Etik Kurul İzni



T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

#### ETİK KURULU KARARI

| Toplantı Tarihi | Toplantı Sayısı | Karar No | Protokol No | Proje Yürütücüsü      |
|-----------------|-----------------|----------|-------------|-----------------------|
| 08.11.2017      | 2017/20         | 224      | 2017/105    | Prof. Dr. Vedat ÇINAR |

**“Sıçanlarda Enerji İçeceği Uygulaması ile Treadmill Egzersizinin ATGC, ELABELA, Serbest Radikaller, Antioksidanlar ve Lipit Metabolizması üzerine etkisi”** başlıklı araştırma projenizde **28 Adet Wistar Albino Sıçan** kullanılacağı ve hayvanlar üzerinde yapılacak girişimlerde hayvan kullanım etiği ilkelerine uyulacağı tarafınızdan beyan edilmiştir. Bu çerçevede aşağıda ismi bulunan araştırmacılara ait bu çalışmanın “Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi” yönünden uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

1. Prof. Dr. Vedat ÇINAR
2. Arş. Gör. Zariye PANCAR
3. Arş. Gör. Taner AKBULUT
4. Yrd. Doç. Dr. Tuncay KULOĞLU
5. Prof. Dr. Süleyman AYDIN

|           |                                  |           |
|-----------|----------------------------------|-----------|
| Başkan    | Prof. Dr. Mustafa İSSİ           |           |
| Başkan V. | Prof. Dr. Gülsüm ÖKSÜZTEPE       |           |
| Üye       | Prof. Dr. Sinan CANPOLAT         |           |
| Üye       | Prof. Dr. Azize BEŞTAŞ           |           |
| Üye       | Doç. Dr. Asiye BAŞUSTA           |           |
| Üye       | Yrd. Doç. Dr. Serkan DÜNDAR      |           |
| Üye       | Yrd. Doç. Dr. Bureu GÜL BAYKALIR |           |
| Üye       | Vet. Hek. Özgür BULMUŞ           | Bulunmadı |
| Üye       | Onur UYGUR                       | Bulunmadı |
| Üye       | Murat DAĞHAN                     |           |

## 9. ÖZGEÇMİŞ

Yazar, 19 Mart 1984 yılında Adana’ da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini doğduğu ilde tamamlayarak, Çukurova Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulunu kazandı ve 2009 yılında başarıyla lisans eğitimini tamamladı. Lisans ikinci sınıfta iken liseyi Adana Laboratuvar Sağlık Meslek Lisesinde bitirdiği için, girdiği Kamu personeli seçme sınavından iyi puan alarak Gaziantep Çocuk Hastalıkları Hastanesine Anestezi Teknisyeni olarak Mart 2006’ da atandı. Lisans eğitimini tamamladıktan sonra kurumlar arası geçiş ile 2011 yılında Milli Eğitim Bakanlığı Oğuzeli Atatürk İlköğretim okuluna Beden Eğitimi ve Spor Öğretmeni olarak atandı. 2012 yılında Gaziantep Şahinbey Kocatepe Ortaokuluna tayinini isteyerek öğretmenliğe burada devam etti. 2015 yılında Gaziantep Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Anabilimdalında tezli yüksek lisansını tamamlayarak, Fırat Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalında doktora başladı. 2017 yılında Gaziantep Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulunda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı. Yazarın uluslararası indekslerde taranan 20’den fazla makalesi ve 40’ in üzerinde kongrelerde sunulmuş bildirileri bulunmaktadır.

Yazar halen Gaziantep Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi bölümünde Araştırma görevlisi olarak çalışmaya devam etmektedir.