



T.C.

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**OBEZ RATLARDA KRİLL YAĞININ KARACİĞER VE ADİPOZ
DOKUDAKİ SORTİLİN DÜZEYİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

AYŞE BEYZA ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ MEHTAP ATAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

RİZE-2022

Her Hakkı Saklıdır

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**OBEZ RATLARDA KRİLL YAĞININ KARACİĞER VE ADİPOZ
DOKUDAKİ SORTİLİN DÜZEYİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

AYŞE BEYZA ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ MEHTAP ATAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

RİZE-2022
Her Hakkı Saklıdır

ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Ayşe Beyza ŞAHİN'in hazırladığı "Obez Ratlarda Krill Yağının Karaciğer ve Adipoz Dokudaki Sortilin Düzeyi Üzerindeki Etkisinin Araştırılması" başlıklı çalışma Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08/02/2022

Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ATAĞ
(Danışman)

Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU

Prof. Dr. Ahmet ALVER

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'ne/...../20..... tarihinde teslim edilen bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../20..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Ahmet YANIK
Enstitü Müdürü

BEYAN

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

08/02/2022
Ayşe Beyza ŞAHİN

Uyarı: Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

TEŞEKKÜR

“Obez Ratlarda Krill Yağının Karaciğer ve Adipoz Dokudaki Sortilin Düzeyi Üzerindeki Etkisinin Araştırılması” adlı tezimizi destekleyen RTEÜ BAP Birimi ve RTEÜ Rektörlüğü’ne; tez çalışmamın her aşamasında değerli katkı ve eleştirisiyle yol gösteren, her zaman çalışmaya teşvik eden ve her konuda destek olan danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ATAK’a; çalışmam ve eğitim sürecimde bilgi, görüş ve tecrübeleriyle katkı sağlayan hocalarım Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU, Doç. Dr. Hülya KILIÇ YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Medeni ARPA’ya; laboratuvar çalışmalarında bilgi ve deneyimleriyle katkılarını esirgemeyen Arş. Gör. Esra PINARBAŞ ve Arş. Gör. Eda YILMAZ KUTLU’ya ve diğer ekip arkadaşlarıma; eğitimim boyunca her zaman yanımda olup desteklerini esirgemeyen sevgili yüksek lisans arkadaşlarım Öznur DEMİRTAŞ ve Merve Nur TOROMAN’a teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen sevgili aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayşe Beyza ŞAHİN

Hazırlanan bu Yüksek lisans tezi RTEÜ-BAP birimi tarafından TYL-2020-1161 nolu proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	
KABUL ve ONAY	
BEYAN	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER, KISALTMALAR ve FORMÜLLER DİZİNİ	x
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite	3
2.1.1. Obezitenin Epidemiyolojisi	4
2.1.2. Obezitenin Etiyolojisi	5
2.1.3. Obezitenin Patofizyolojisi	5
2.1.3.1. Sitokinler	6
2.1.4. Obezite Komplikasyonları	7
2.1.5. Obezite Tedavisi	7
2.1.5.1. Orlistat	9
2.2. Yağ Asitleri ve Krill Yağı	9
2.2.1. Doymuş ve Doymamış Yağ Asitleri	9
2.2.2. Doymuş ve Doymamış Yağ Asitlerinin Sağlık Üzerine Etkileri	10
2.2.3. Krill Yağının İçeriği	12
2.2.4. Krill Yağının Sağlık Üzerine Etkileri	13
2.3. Sortilin	14
3.. GEREÇ ve YÖNTEM	19
3.1. Gereç	19
3.1.1. Kullanılan Cihazlar, Malzemeler ve Aletler	19
3.1.2. Kullanılan Kimyasallar	20

3.1.3. Kullanılan Ticari Kitler	20
3.2. Yöntem	20
3.2.1. Çalışmanın Planlanması	20
3.2.2. Serum Lipit ve Lipoprotein Düzeylerinin Belirlenmesi	23
3.2.3. Doku Homejenizasyonu	23
3.2.4. Karaciğer ve Retroperitoneal Yağ Dokuda Sortilin Tayini	24
3.2.5. Karaciğer ve Retroperitoneal Yağ Dokuda IL-6 Tayini	24
3.2.6. Protein Tayini	24
3.2.7. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
4.1. Deney Gruplarının Başlangıç ve Son Ağırlık Ölçümleri	25
4.2. Serum Lipit ve Lipoprotein Düzeyleri	26
4.3. Serum Glukoz Düzeyleri	27
4.4. Karaciğer ve Retroperitoneal Yağ Dokudaki IL-6 Düzeyleri	28
4.5. Karaciğer ve Retroperitoneal Yağ Dokudaki Sortilin Düzeyleri	30
4.6. Korelasyon Analizi	31
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
7. KAYNAKLAR	41
EKLER	56
Ek 1. Hayvan Deneyleri Etik Kurul Onam Formu	57

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Vücutta aşırı yağ birikimi ile ilişkili bazı sağlık problemleri	8
Tablo 2. Cihazlar, malzemeler, aletler ve üretici firmaları	19
Tablo 3. Kimyasallar ve üretici firmaları	20
Tablo 4. Ticari kitler ve üretici firmaları	20
Tablo 5. Krill yağı içeriği	21
Tablo 6. Kontrol yemi içeriği	22
Tablo 7. Yüksek yağlı diyet içeriği	23
Tablo 8. Deney gruplarının başlangıç ve son vücut ağırlığı ölçümü sonuçları	25
Tablo 9. Serum lipit ve lipoprotein düzeyleri ölçümü sonuçları	26
Tablo 10. Serum glukoz ölçümü sonuçları	28
Tablo 11. Karaciğer ve retroperitoneal yağ dokudaki IL-6 düzeyleri sonuçları	29
Tablo 12. Karaciğer ve retroperitoneal yağ dokudaki sortilin düzeyleri sonuçları	30
Tablo 13. Dokulara ait kolerasyon analiz sonuçları	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa
Şekil 1.	Alfa linolenik asidin çeşitli enzimlerin aracılığıyla daha uzun zincirli, daha doymamış dokosaheksaenoik aside dönüştürülmesi	10
Şekil 2.	Sortilinin ekstrasellüler ve intrasellüler yapısı	15
Şekil 3.	Sortilinin hücresel yolculuğu	15
Şekil 4.	Sortilinin kardiyovasküler riske etki yolları	18
Şekil 5.	Haftalık kilo değişimi grafiği	25
Şekil 6.	Serum lipit düzeylerinin grafiksel gösterimi	27
Şekil 7.	Serum glukoz düzeylerinin grafiksel gösterimi	28
Şekil 8.	Karaciğer ve retroperitoneal yağ dokudaki IL-6 düzeylerine ait grafiksel gösterim	29
Şekil 9.	Karaciğer ve retroperitoneal yağ dokudaki sortilin düzeylerinin grafiksel gösterimi	31

KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ADAM	Bir Disintegrin ve Metaloproteaz
AKT	Protein Kinaz B
ALA	Alfa Linolenik Asit
AP	Adaptör Protein
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BCA	Bikinkoninik Asit Yöntemi
CRP	C Reaktif Protein
CoA	Koenzim A
COSI-TUR	Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması
dk.	Dakika
DHA	Dokosaheksaenoik Asit
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
EPA	Eikosapentaenoik Asit
FAO	Gıda ve Tarım Örgütü
GLUT	Glukoz Taşıyıcı
GSV	Glukoz Taşıyıcı Depolama Vezikülü
GWAS	Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
g	Gram
HDL-K	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol
HFD	High Fat Diet
HFD+KY	Supplement Krill Oil in a High Fat Diet
HMG CoA	3 Hidroksi 3 Metil Glutaril Koenzim A
IL-1 β	İnterlökin-1 Beta
IL-6	İnterlökin-6
IFN-α	İnterferon Alfa
IFN-γ	İnterferon Gama
KC	Karaciğer
kDa	Kilodalton
kg/m²	Kilogram Bölü Metrekare

LA	Linoleik Asit
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol
LDL-K	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
LDL-R	Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptörü
LPL	Lipoprotein Lipaz
M	Molar
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
mg	Miligram
mL	Mililitre
µL	Mikrolitre
mmHg	Milimetre Civa
mmol	Milimol
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
ng	Nanogram
nm	Nanometre
MUFA	Tekli Doymamış Yağ Asidi
P13K	Fosfatidilinositol 3-Kinaz
PACS1	Fosfoferin Asidik Küme Ayırma Proteini 1
PBS	Fosfat Tamponlu Salin
PCSK9	Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keksin Tip 9
pg	Pikogram
PPAR	Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör
ppm	Milyonda Bir Parça
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asidi
RP	Retroperitoneal
SD	Standart Diyet
SMC	Düz Kas Hücresi
<i>Sort1</i>	Sortilin Kodlayan Gen
SREBP	Sterol Düzenleyici Element Bağlayıcı Transkripsiyon Faktörü
SYA	Serbest Yağ Asidi
T2DM	Tip 2 Diyabetes Mellitus
TBSA	Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırmaları

TEN	Tübüler Endozomal Ağ
TG	Trigliserid
TGN	Trans Golgi Ağı
TK	Total Kolesterol
TNAP	Dokuya Özgü Olmayan Alkalen Fosfataz
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
vd.	ve Diğerleri
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VSP10P	Vakuolar protein sorting 10 protein
ω-3	Omega 3
ω-6	Omega 6
WHO	World Health Organization
YYD	Yüksek Yağlı Diyet
YYD + KY	Yüksek Yağlı Diyete Ek Krill Yağı
YYD + O	Yüksek Yağlı Diyete Ek Orlistat

Simgeler

$^{\circ}\text{C}$	Santigrat Derece
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
ω	Omega
$\pm$	Artı Eksi
$\leq$	Küçük Eşit
$\geq$	Büyük Eşit
$<$	Küçük
$>$	Büyük
%	Yüzde

Formüller

CH_3	Metil
COOH	Karboksil
HCl	Hidroklorik Asit
KCl	Potasyum Klorür

KH_2PO_4	Monopotasyum Fosfat
Na_2HPO_4	Disodyum Fosfat
NaCl	Sodyum Klorür



ÖZET

Obez Ratlarda Krill Yağının Karaciğer ve Adipoz Dokudaki Sortilin Düzeyi Üzerindeki Etkisinin Araştırılması

Dünya genelinde yaygın bir sağlık sorunu olan obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların tedavisinde çeşitli besin kaynaklarının etkileri araştırılmaktadır. Zengin omega 3, astaksantin içeriğine sahip krill yağının metabolizma üzerinde çeşitli yararlarının bulunması besine olan ilgiyi arttırmıştır. Bu çalışmada krill yağının obez ratlarda karaciğer ve adipoz dokudaki sortilin miktarı üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada Sprague-Dawley ırkı 32 erkek rat kullanıldı. Ratlar; kontrol yemiyle beslenen kontrol grubu, yüksek yağlı diyetle beslenen vaka grubu, yüksek yağlı diyet ve krill yağı (600 mg/kg/gün) ile beslenen grup, yüksek yağlı diyet ve orlistat (30 mg/kg/gün) ile beslenen pozitif kontrol grubu olmak üzere dört gruba ayrıldı. Ratlar 13 hafta boyunca beslendikten sonra deney sonlandırıldı. Çalışmada serum lipit düzeylerinin ölçümü ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile yapıldı. Karaciğer ve retroperitoneal yağ dokuda sortilin ve IL-6 tayini ELİSA kitleri kullanılarak yapıldı. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde obez ratlarda yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenmeye ek olarak krill yağı (KY) takviyesinin; serum TK, HDL-K, LDL-K seviyelerini düşürerek sadece YYD ile beslenmenin neden olduğu kötü lipit profilinde iyileşme sağlayabileceği görülmüştür. YYD+KY grubunda serum LDL-K seviyesi düşerken KC sortilin düzeyi artmıştır. KY takviyesinin RP yağ dokusu IL-6 düzeyini azaltarak obezitenin neden olduğu inflamasyonu hafifletebileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızda KC ve RP yağ dokusu IL-6 düzeyleri ile sortilin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Obezite, Krill Yağı, Sortilin

ABSTRACT

Investigation of the Effect of Krill Oil on Sortilin in Liver and Adipose Tissue in Obese Rats

The effects of various food sources in the treatment of obesity and obesity-related diseases, which are a common health problem worldwide, are being investigated. The fact that krill oil, which has rich omega 3 and astaxanthin content, has various benefits on metabolism has increased the interest in food. In this study, it was aimed to investigate the effect of krill oil on the amount of sortilin in the liver and adipose tissue of obese rats. 32 male Sprague-Dawley rats were used in the study. Rats; control group, high-fat diet-fed case group, high-fat diet and krill oil (600 mg/kg/day) group, high-fat diet and orlistat (30 mg/kg/day) fed positive divided into four groups including the control group. The experiment was terminated after the rats were fed for 13 weeks. In the study, the measurement of serum lipid levels was performed by spectrophotometric method using commercial kits. Sortilin and IL-6 determination in liver and retroperitoneal adipose tissue were performed using ELISA kits. When the results of the study were evaluated, krill oil (KO) supplementation in addition to high-fat diet (HFD) nutrition in obese rats; It has been observed that by reducing serum TC, HDL-C, LDL-C levels, it can provide improvement in the bad lipid profile caused by feeding only with HFD. In the HFD+KO group, the serum LDL-C level decreased, while the liver sortilin level increased. It is thought that KO supplementation may alleviate obesity-induced inflammation by reducing RP adipose tissue IL-6 level. In addition, a positive correlation was found between IL-6 levels in liver and RP adipose tissue and sortilin levels in our study.

Keywords: Obesity, Krill Oil, Sortilin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya genelinde sıklıkla görülen bir sağlık sorunu olan obezite; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sağlığa zarar verebilecek anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmıştır (WHO, 2021). Obezite; enerji alımının artması, fiziksel aktivitenin azalması sonucu oluşan enerji dengesizliği nedeniyle vücut yağ miktarında artışla karakterizedir ve etiyojisi çok faktörlüdür (Crovesy ve Rosado, 2019). Obezite; metabolik, hormonal ve davranışsal bileşenleri içeren kronik bir hastalıktır ve depresyon, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, kanserler, uykuda solunum bozuklukları, osteoartrit, astım, artrit, gebelik komplikasyonları, menstrual bozukluklar gibi birçok sağlık sorunu ile ilişkilidir (Tobore, 2020).

Eikosapentaenoik asit (EPA; 20:5 ω -3) ve dokosaheksaenoik asit (DHA, 22:6 ω -3) gibi çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) diyetle alınması kardiyovasküler hastalıklardan ve insülin direncinden korumakta, obezite ile ilişkili düşük dereceli inflamasyonu baskılayabilmekte, adipoz doku ekspresyonunu ve adipokin salgılanmasını düzenleyebilmektedir (Lee vd., 2014). Derin okyanus sularındaki alglerle beslenen karides benzeri kabuklu deniz canlısı olan krill zengin EPA ve DHA içeriğine sahiptir ve bu içeriğin %30-65'i fosfolipid yağ asitleri formunda bulunmaktadır (Köhler vd., 2015). Krill yağı bu özelliğiyle balık yağından ayrılmaktadır (Burri, 2015). Ayrıca krill yağı doğal antioksidan olan astaksantinden önemli miktarda içermektedir (Sun vd., 2017). Yağda çözünen güçlü bir antioksidan olan astaksantin krill yağını oksidasyondan korumakla kalmaz ayrıca inflamasyon, hiperlipidemi olumsuz durumlara karşı sağlığı geliştirici etki göstermektedir (Lu vd., 2017).

Krill yağına olan ilgi, sağlığa olan faydalarının görülmesiyle zamanla artmıştır (Li vd., 2013). Yapılan çalışmalarda krill yağının hepatik steatozu inhibe ettiği (Ferramosca vd., 2012; Tandy vd., 2009), inflamasyonu azalttığı (Deutsch, 2007), oksidasyonu önlediği (Gigliotti vd., 2011), antihiperlipidemik (Tandy vd., 2009) ve antihiperglisemik (Zhu vd., 2008) olarak etki ettiği görülmüştür. Ayrıca vücut ağırlığı ve plazma endokannabinoid seviyeleri (Banni vd., 2011; Batetta vd., 2009) üzerine etkilerini inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

Vakuolar protein sorting 10 protein (VSP10P) domain reseptör ailesinin üyesi olan sortilin; beyin, kardiyovasküler vb. olmak üzere birçok dokuda eksprese edilen 110 kDa ağırlığında tip1 transmembran proteinidir (Goettsch vd., 2017). Özellikle hücreler içinde

trans golgi ağında lokalize olan sortilin çeşitli protein ligandlarına bağlanabilmekte ve bu proteinleri endozomal yol aracılığıyla trans golgi ağından lizozom veya plazma membranlarına taşıyabilmektedir (Gao vd., 2017). Ayrıca sortilin hepatik apoB metabolizmasını ve plazma düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-K) konsantrasyonunu düzenlemektedir (Bi vd., 2013). Son zamanlarda hiperkolesterolemi ve miyokard enfarktüsü için bir risk faktörü olarak gösterilen sortilinin; glukoz homeostazı ve dolayısıyla diyabet, obezite gibi metabolik hastalıklarda da etkisi olduğu düşünülmektedir (Hivelin vd., 2017). Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında 1p13.3 lokusundaki sortilini kodlayan *Sort1* geninin plazma LDL-K seviyeleri ve ateroskleroz riski ile anlamlı ilişkisi olan lokustaki tek gen olduğu görülmüştür (Zhong vd., 2016).

Bu çalışmada yüksek yağlı diyet ile indüklenerek obez yapılacak olan ratlarda, krill yağı takviyesinin karaciğer ve retroperitoneal adipoz dokudaki sortilin ve interlökin 6 (IL-6) seviyesi üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sağlık için risk oluşturan anormal ve aşırı yağ birikimi olarak tanımlanan obezite; yetişkin dünya nüfusunun yaklaşık %13'ünü (erkeklerin %11'i ve kadınların %15'i) etkileyen küresel bir sağlık sorunudur (WHO, 2021). Besinlerle alınan enerjinin, harcanan enerjiye göre fazla olması sonucu vücut yağ kütlesinin, yağsız vücut kütlesine göre artmasıyla karakterize olan obezite; başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere tüm organları ve sistemleri etkileyerek, çeşitli bozuklukların ve hatta ölümlerin meydana gelmesine neden olmaktadır (Altunkaynak ve Özbek, 2006). Obezite; yağ hücre boyutunun genişlemesi (hipertrofik obezite) veya yağ hücre sayısının artması (hiperplastik obezite) veya her ikisinin de gerçekleşmesiyle meydana gelen komplike bir hastalıktır (Baş ve Sağlam, 2013).

Yetişkinlerde aşırı kilo ve obeziteyi sınıflandırılırken beden kitle indeksi (BKİ) değerleri kullanılmakta ve buna göre BKİ'i $25 \text{ kg/m}^2 - 29,9 \text{ kg/m}^2$ arası olan bireyler fazla kilolu, 30 kg/m^2 üzeri olan bireyler ise obez olarak sınıflandırılmaktadır (NHLBI, 1998). Bel çevresinin erkeklerde $>102 \text{ cm}$, kadınlarda $>88 \text{ cm}$ olması veya bel/kalça oranının erkeklerde >0.9 , kadınlarda >0.85 olması da obezite saptanmasında kullanılan diğer indekslerdir (Gürdöl, 2018). Çocuklarda ise obezite sınıflandırılırken persentil değerleri kullanılmakta olup; WHO tarafından 85-97 persentil değerleri arasında olan çocuklar fazla kilolu, 97 persentil ve üzeri çocuklar ise obez olarak sınıflandırılmaktadır (Moini vd., 2020).

Yağ dokusunun karın ve bel bölgesinde birikmesi şeklinde görülen android obezite (elma tip), kalça ve bacak bölgesinde birikmesi şeklinde görülen jinoid obeziteye (armut tip) göre hipertansiyon, diyabet, insülin direnci, koroner kalp hastalığı ve dislipidemi gibi obeziteye bağlı komplikasyonların görülmesinde risk faktörü olarak saptanmıştır (Gürdöl, 2018; Guglielmi ve Sbraccia, 2017). Beyaz yağ dokusunun vücutta bölgesel birikiminden sadece yaş, cinsiyet, çevre ve genetik gibi faktörlerin değil hücre gelişimindeki köken, proliferatif kapasite, glukoz ve lipid metabolizması, insülin duyarlılığı, vaskülerizasyon termojenik yetenek, farklı anatomik depolar arasındaki heterojenlik gibi faktörlerin de etkili olduğu görülmüştür (Guglielmi ve Sbraccia, 2017).

2.1.1. Obezitenin Epidemiyolojisi

Dünya genelinde yetişkin ve çocuklarda aşırı kilo ve obezite oranı artmakta olup, sorun Afrika ve Asya'nın bazı bölgeleri hariç küresel salgın boyutuna ulaşmıştır. Her yıl 2.8 milyon insan aşırı kilolu veya obez olmanın sonucu ölmektedir. Dünya genelinde obezite görülme sıklığı 1975 yılından 2016 yılına kadar neredeyse 3 kat artmıştır. WHO 2016 yılı verilerine göre; 18 yaş ve üzeri 1.9 milyardan fazla yetişkinin aşırı kilolu, 650 milyondan fazla yetişkinin ise obez olduğu saptanmıştır. Bu verilere göre 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin %39'u (Erkek: %39, Kadın: %40) aşırı kilolu iken; genel yetişkin nüfusunun %13'ünün (Erkek: %11, Kadın: %15) obez olduğu görülmüştür. Yine aynı yıla ait verilere göre 5-19 yaş arası 340 milyondan fazla çocuk ve ergenin (Erkek: %19, Kız: %18) aşırı kilolu veya obez olduğu; 5-19 yaş arasında obezite görülme sıklığının 1975 yılından 2016 yılına kadar %4'ten %18'in biraz üzerine çıkarak 4 katın üzerinde artış gösterdiği saptanmıştır. 2019'da 5 yaş altı çocukların 38.2 milyonun fazla kilolu ve obez olduğu tahmin edilmektedir (WHO, 2021).

Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılı verilerine göre Türkiye'de yetişkinlerin %66.8'inin (Erkek: %64, Kadın: %69.3) fazla kilolu olduğu; %32.1'inin (Erkek: %24.4, Kadın: 39.2) obez; olduğu görülmüştür. Aynı verilere göre Türkiye'de 10-19 yaş aralığında tahmini obezite görülme sıklığı %9.8 (Erkek: %10.2, Kız: %9.4) iken; 5-9 yaş aralığında ise %14.9 (Erkek: %16, Kız: %13.8) olduğu tahmin edilmektedir (WHO, 2017).

Satman ve Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışma Grubunun (TURDEP-II) 2010 yılında 15 il 540 merkezde 20 yaş ve üzerinde 26 499 kişi ile yapmış olduğu çalışmaya göre Türkiye'de obezite sıklığı %32 (Erkek: %27, Kadın: %44) olarak saptanmış; 1998 yılında yapılan TURDEP-I'e göre obezite görülme sıklığının %44 arttığı görülmüştür (Satman vd., 2011).

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırmaları (TBSA) 81 ilde 600 merkezde 4 853 kişi ile yapılmıştır ve çalışmanın sonuçlarına göre 19 yaş ve üzeri yaş grubunda obezite ($BKİ \geq 30$ kg/m²) görülme sıklığı %30.3 (Erkek: %20.5; Kadın: %41) iken fazla kiloluluk ($BKİ \geq 25.0$ kg/m² – 29.9 kg/m²) görülme sıklığı %34,6 (Erkek: %39.1; Kadın: %29.7) olduğu saptanmıştır (TBSA, 2010).

Türkiye çocukluk çağında obezitenin araştırılmasına yönelik Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR 2016) verilerine göre; 7-8 yaş grubunda obezite görülme

sıklığı %9.9 (Erkek: %11.3, Kız: %8.5) olduğu; fazla kiloluk görülme sıklığının ise %14.6 (Erkek: %13.6, Kız: %15.7) olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Özcebe vd., 2016).

2.1.2. Obezitenin Etiyolojisi

Yüksek kalorili ve besin değeri düşük gıda seçenekleri (şekerle tatlandırılmış içecekler vb.), düşük fiziksel aktivite, sedanterlik, az veya fazla uyku, genetik , pre-perinatal maruziyetler, bazı hastalıklar (Cushing Sendromu vb.), psikolojik durumlar (depresyon, stress vb.), bazı ilaçlar (steroidler vb.), sosyoekonomik durum, düşük eğitim düzeyi, yoksulluk, fiziksel aktivite kaynaklarına erişim eksikliği, taze ürünler / bakkallar gibi sağlıklı gıdaya çok az erişime sahip olan veya hiç erişilemeyen coğrafi bölgelerde yaşam, virüsler, mikrobiyota, obesojenler (endokrin bozucular vb.) vb. obeziteye neden olan bazı diğer faktörler arasındadır (Hruby ve Hu, 2014). Ayrıca sigara ve alkol tüketimi de obezite için risk faktörleri arasında yer almaktadır (Suliga, 2014).

Obeziteye sebep olan faktörler incelendiğinde aşırı yeme ve hareketsiz yaşam tarzı bu faktörlerin en başında yer almaktadır (González-Muniesa vd., 2017). Enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki denge enerji homeostazını oluşturmakta ve bu dengenin enerji alınması lehine kaydığı durumda fazla enerji vücutta temel olarak yağ şeklinde depolanmaktadır (Park, 2019). Diyetteki yağ ve enerji alım seviyesindeki artış, fast-food tüketiminin artması, hem ev hem de restoranlardaki porsiyonlardaki büyüme, yemek yeme şekli ve zamanlaması, aşırı yemek yemek gibi diyetel faktörlerle obezite arasında ilişki bulunmaktadır (Seburg vd., 2017). Fiziksel aktivitenin uygun düzeyde olması ise; normal insülin duyarlılığını sürdürmek, kronik kardiyovasküler ve hormonal hastalıkların oluşumundan korunmada önemli rol oynamakla birlikte yetersiz düzeyde olması insülin direnci ve vücutta yağ birikimi ile sonuçlanmaktadır (Suliga, 2014).

2.1.3. Obezite Patofizyolojisi

Adipositler (yağ hücreleri), adiposit progenitörleri, vasküler endotel hücreleri, fibroblastlar ve çeşitli bağışıklık hücrelerinden oluşan bir tür bağ dokusu olan adipoz dokunun birincil rolü enerjiyi lipid olarak depolamak ve gerektiğinde salıvermek (lipoliz), vücudu darbelere karşı korumak ve ısı yalıtımı sağlamaktır (Kerns ve Fisher, 2020). Beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki çeşit yağ dokusu bulunmaktadır (Cinti, 2006).

Yağ dokuları (başlıca beyaz yağ dokuları) subkutan ve viseral olmak üzere iki temel depoda depolanmaktadır (Ahmed vd., 2021). Viseral yağ dokusu endokrin organ gibi parakrin ve endokrin birçok madde sentezleyebilmekte ve bu maddelerden bazıları enflamasyonu tetikleyebilmekte (interlökinler vd.), insülin direncine sebep olabilmekte (rezistin vd.) veya aterom plakları oluşumuna katkıda bulunabilmektedir (Gürdöl, 2018). Yağ dokusu metabolizmayı, enerji alımını ve yağ depolamayı düzenleyen çok sayıda protein salgılamaktadır (Stolarczyk, 2017). Adipokinler; karaciğer, bağışıklık sistemi, beyin ve kas gibi hedef organlarda farklı biyolojik süreçleri kontrol etmek amacıyla endokrin organ kabul edilen yağ dokusundan salgılanan peptidlerdir ve adipoz doku disfonksiyonunda adipokin seviyelerinin değişmesi obezite ile ilişkili bir takım hastalığın gelişimini katkıda bulunabilmektedir (Albataineh, 2019). Yağ dokusundan salgılanan 50'den fazla adipokin tanımlanmış olup bunlardan interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), leptin ve adinopektin, adiposit metabolizması ve insülin duyarlılığı üzerindeki etkileriyle obezite ve obeziteyle ilişkili metabolik bozukluklarda rol almaktadırlar (Stolarczyk, 2017).

Obezite; bağışıklık sistemini aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımda artışına ve adipoz doku, karaciğer, kas ve pankreasta infiltrasyonuna sebep olmaktadır (Klötting ve Blüher, 2014). Obez adipoz dokudan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), TNF- α , IL-6 ve interlökin 1 beta (IL-1 β) gibi proinflamatuvar adipokinler sentezlenmektedir (Ahmed vd., 2021). Bu durum yağ dokusunda düşük dereceli inflamasyona ve karaciğer (KC) ile iskelet kasında insülin direncine neden olmaktadır (Albataineh vd., 2019). Yağ dokusundan IL-6 salgılanması ve dolaşımdaki IL-6 konsantrasyonunun artışı, insülin direnci ve obezite ile pozitif ilişkilidir (Kershaw ve Flier, 2004). Ayrıca obezitede plazma adiponektin düzeylerinde azalma sistemik C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF- α artışıyla ilişkilidir (Van Meijel vd., 2019).

2.1.3.1. Sitokinler

Hormona benzeyen ve 20-30 kDa ağırlığında peptid veya glikoprotein yapısında olan sitokinler; lenfositler, monositler ve makrofajlar ile diğer somatik hücrelerden sentezlenerek hücre büyümesi, iyileşme, yaralanmaya karşı sistemik yanıtın oluşması gibi bağışıklık ve inflamatuvar olayları düzenlerler (Akdoğan ve Yöntem; 2018). Sitokinler çeşitli immün ve immün olmayan hücrelerin gelişmesi ve işlevini kontrol etmede önemli rol oynamaktadır (O'Shea vd., 2019). Obezite; proinflamatuvar sitokinleri ekspresyonunda artışa sebep olarak

enflamatuvar bir durumun oluşmasında neden olmaktadır ve obeziteyle ilişkili hastalıkların varlığı bu inflamasyon ile koreledir (Moghbeli vd., 2020).

Vücutta anti-inflamatuvar, proinflamatuvar ve endokrin fonksiyonları olan IL-6 pleiotropik bir sitokindir ve genel olarak lokal bölgelerde üretilerek travma, akut enfeksiyonlar gibi homeostazda bozukluk olduğunda kan dolaşımına salınmaktadır (Eklund, 2009). IL-6 etkisini T ve B lenfositleri de dahil bağışıklık hücrelerinin aktive edilmesi ve farklılaşması ile göstermektedir (Katsuyama ve Moulton, 2021).

2.1.4. Obezite Komplikasyonları

Önlenebilen ölüm sebepleri arasında ikinci sırayı oluşturan obezitenin; hiperlipidemi, tip 2 diyabet (T2DM), prediyabet, kanser, non-alkolik karaciğer yağlanması, polikistik over sendromu, hipertansiyon, kalp damar hastalıkları, gastroözofageyal reflü, obstrüktif uyku apne sendromu gibi birçok hastalıkla ilişkisi bulunmaktadır (Akman ve ark., 2004; TEMD, 2019). Vücutta aşırı yağ birikimi ile ilişkili bazı sağlık problemlerinin listesi Tablo 1’de verilmiştir (Sullivan, 2011).

2.1.5. Obezite Tedavisi

Sağlığın korunmasında, hastalıklardan korunmada, hastalık oluştuktan sonra tedavinin etkin şekilde yürütülmesinde, tedavi süresinin kısaltılmasında yeterli ve dengeli beslenme önemli bir yere sahiptir. Beslenme, vücudun çalışması için gerekli olan besin öğelerinin vücuda alınması ve vücut tarafından kullanılması süreçlerini kapsamaktadır. Yeterli beslenme kavramı yaşamın etkin şekilde sürdürülmesi için vücudun ihtiyacı duyduğu besin öğeleri, enerji ve diğer biyoaktif maddeleri yeterince almayı ifade ederken; dengeli beslenme kavramı ise besin öğelerinin öğünlerde ve birbirlerine göre dengeli şekilde tüketilmesini ifade etmektedir (Merdol, 2014). Günlük enerji ihtiyacından fazla besin alımı obezitenin tek nedeni olmamakla birlikte, obeziteyi etkileyen önemli faktörlerden biridir. Günümüzde obezitenin tedavisinin temelini; diyet tedavisi, fiziksel aktivitenin artırılması ve davranış tedavisi oluşturmaktadır. Ağırlık artışıdaki her %10’luk azalma; kan basında 10 mmHg, yeni tanı almış diyabet hastalarında açlık kan şekeri %50, total kolesterol (TK) miktarında %10, LDL-K’de %15, trigliseridlerde (TG) %30, obeziteyle ilgili ölüm oranında %40 azalma sağlarken; insülin hassasiyetinde %30, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolde (HDL-K) %8 artış sağlamaktadır (Baş ve Sağlam, 2013).

Tablo 1. Vücutta aşırı yağ birikimi ile ilişkili bazı sağlık problemleri (Sullivan, 2011)

Fiziksel Sağlık	
• Osteoartrit • Hipertansiyon • Dislipidemi • Safra Kesesi Rahatsızlığı • Diyabet • Hiperinsülinemi • Neoplazi • Endometrium Kanseri • Meme Kanseri • Kolon Kanseri	• Non-alkolik Karaciğer Yağlanması • İdarar Kaçırma • Gastroözefageal Reflü • Uyku Apnesi • Astım • Koroner Kalp Hastalığı • İnme • Anemi • Gebelikte Komplikasyon Artışı • İnfertilite
Mental Sağlık	
• Depresyon • Kendine Güvensizlik • Negatif Vücut İmajı • Anksiyete • Yeme Bozuklukları	• Daha Yüksek İntihar Riski • İşten Daha Az Memnuniyet • Daha Az Mutluluk (Kişinin Bildirimi) • Utanma • Madde Bağımlılığı
Sosyal Sağlık	
• Stigma • Olumsuz Stereotipleme (özdenetim eksikliği, tembellik vb.) • Eğitimde Düşüklük • İşe Alma, Ücretler ve Terfide İşverinin Ayrımcılığı • Düşük Evlilik Oranları • Alay ve Zorbalık • Sosyal Ötekileştirme	

2.1.5.1. Orlistat

Obezite tedavisinde kullanılan bir ilaç olan orlistat, gastrointestinal sistemdeki lipazları inhibe ederek diyet yağının emilimini yaklaşık %30 oranında azaltmaktadır (Hvizdos ve Markham, 1999). Lipazların spesifik ve uzun etkili bir inhibitörü olan ilacın etkisi gastrointestinal sistemle sınırlı olmaktadır (McNeely ve Benfield, 1998). Hipokalorik diyetle ek orta düzeyde egzersizle birlikte orlistat kullanımı obez yetişkinlerde ve ergenlerde obezite tedavisinde kullanılan etkin bir ilaçtır ve iyi tolere edilmektedir. Ayrıca T2DM’li obez yetişkinlerde glisemik parametreleri ve metabolik sendromu iyileştirebilme potansiyele sahip olan bu ilaç, T2DM olan veya olmayan obez hastaların tedavisi için iyi bir seçenek olarak görülmektedir (Hennes ve Perry, 2006). Orlistat artan dışkı atılımı ile diyet yağının emilimini engellemekte, yemek sonrası mide asit salgısını azaltmakta, mide boşalmasını yavaşlatmakta, kolesistokinin salınımını azaltmaktadır (Curran ve Scott, 2004).

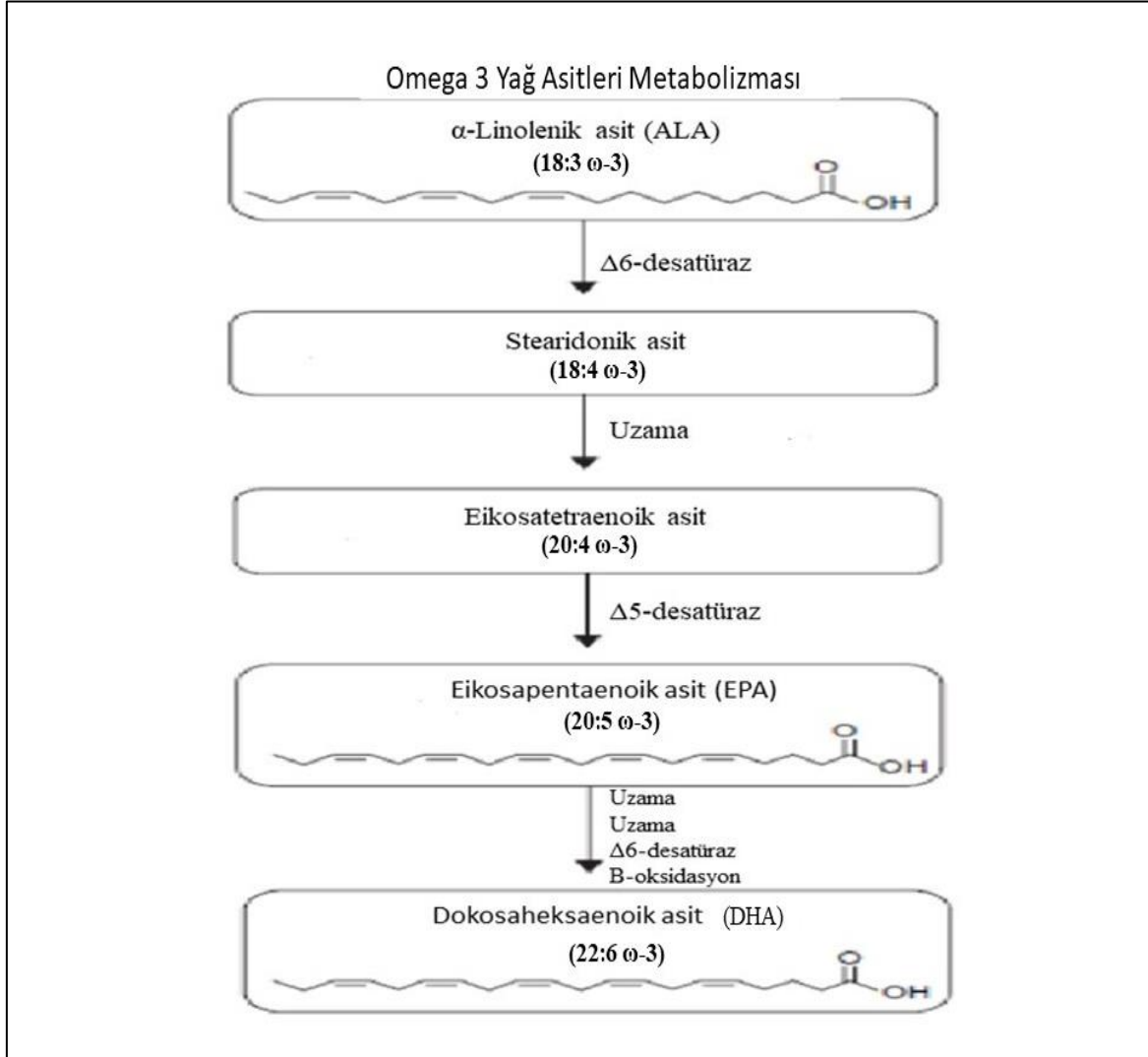
2.2. Yağ Asitleri ve Krill Yağı

2.2.1. Doymuş ve Doymamış Yağ Asitleri

İlk olarak 1827 yılında Willian Prout tarafından tanımlanan yağlar, vücutta enerji depolamak, hücre yapısı bileşeni olmak, sinyal iletimi gibi birçok işleve sahip olan insanlar ve hayvanlar için önemli besin maddesidir (Marszałek vd., 2020). Diyet yağları temelde bir gliserol molekülüyle üç yağ asidinin esterlenmesi ile oluşan trigliseridleri içermektedir (Givens ve Kliem, 2011). Yüksüz gliserol esterleri olan TG’lerin hidrolizi, karboksilik asitler olan yağ asitlerinin esas kaynağıdır (Engelking, 2015).

Yağ asitleri temelde doymuş ve doymamış yağ asitleri olarak sınıflanmakta; doymuş yağ asitleri çift bağ içermezken, doymamış yağ asitleri en az bir çift bağ içermektedirler. Doymamış yağ asidi tek çift bağ içeriyorsa tekli doymamış yağ asidi (MUFA), iki veya daha fazla çift bağ içeriyorsa çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) olarak sınıflandırılmaktadır (Domínguez-Avila ve González-Aguilar, 2019). PUFA’lar omega-3 (ω -3) ve omega-6 (ω -6) olmak üzere temelde iki türe ayrılmaktadır. Omega-3 yağ asidi olan alfa linolenik asit (ALA: 18:3) ve omega-6 yağ asidi olan linoleik asit (LA; 18:2) insan vücudunda sentezlenemediğinden esansiyel yağ asitleri olarak adlandırılmaktadır (Zanwar vd., 2018). EPA (20:5 ω -3) ve DHA (22:6 ω -3) insan vücudunda ALA’dan sentezlenmektedir. ALA’dan EPA ve DHA’nın sentez aşamaları şekil 1’de verilmiştir (Burri, 2015).

Şekil 1. Alfa linolenik asidin çeşitli enzimlerin aracılığıyla daha uzun zincirli, daha doymamış dokosaheksaenoik aside dönüştürülmesi (Burri, 2015)



2.2.2. Doymuş ve Doymamış Yağ Asitlerinin Sağlık Üzerine Etkileri

Yağ asitleri enerjinin taşınması ve depolanması, hücre zarının yapısına katılma, sinyal molekülleri ve gen regülasyonunda görev alma gibi çeşitli metabolik süreçlerde rol almaktadır (Chowdhury vd., 2016). Lipitlerin işlevlerinden bazıları sırasıyla: ısı yalıtımı, enerji depolama, metabolik yakıt kaynağı, zar bileşeni, hormonlar, prostanoidler ve lökotrienler öncüleri, lipitlerin sindiriminde ve emilimde emülsifiye edici ajanlar, alveoller membrandaki yüzey aktif maddeler, sinyal iletim yollarına katılma vd. (Bhagavan ve Ha; 2011). Beynin %60'lık kısmının yüksek lipit içeriğine sahip olması yaşamın her aşamasında lipitlere duyarlı olmasına neden olmaktadır. Benzer şekilde kardiyovasküler sistem de kan yoluyla lipitleri organlara ve organlardan kana taşıyan lipoproteinlerle doğrudan temas

halinde olduğundan diyet lipidlerine karşı duyarlıdır (Domínguez-Avila ve González-Aguilar, 2019).

Omega 3 yağ asitleri olan EPA ve DHA'nın kardiyovasküler hastalık riskinde azalma sağlaması, romatoid artrit ve Crohns hastalığı semptomlarında azaltarak antiinflamatuvar etki göstermesi gibi sağlık üzerinde birçok potansiyel katkıları bulunmaktadır. Ayrıca DHA bebekte sinir ve beyin dokusunun gelişimde önemli rol oynamaktadır (Jacobsen, 2011). Omega 3 yağ asitlerinin meme, prostat, kolon, pankreas ve karaciğer kanseri dahil birçok kanser türünün gelişimini baskılamada önemli rolleri bulunmaktadır (Uçak ve ark., 2019). Balık yağı, krill yağı ve alg yağları ω -3'ün majör kaynaklarıdır (Sung vd., 2019).

Kan lipidlerinin yükselmesini önlemek amacıyla yağdan alınan enerjinin 1/3 doymuş, 1/3 tekli doymamış ve 1/3 çoklu doymamış yağ asitlerinden gelmeli; çoklu doymamış yağ asitlerinin %10-25'ini ω -3 yağ asitleri oluşturmalıdır (Baysal, 2012). Genel olarak çoklu doymamış yağ asidi bakımından zengin diyetler doymuş yağ asidi bakımından zengin diyetlere göre daha sağlıklı kabul edilmektedir. Toplam enerjinin %0.6-1'i diyetle alınan ω -3'den, %5-10'unun ise ω -6'dan sağlanması önerilmektedir (Jones ve Lichtenstein, 2020). Diyetle ω -6/ ω -3 oranı önemli olmakla birlikte bu oranın için optimum düzeyi 4:1 olarak belirlenmiştir (Zeece, 2020). Yüksek ω -6/ ω -3 oranının (10 üzeri) kardiyovasküler hastalık, osteoporoz, kanser, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar dahil birçok hastalığın patogenezi desteklediği düşünülürken; sağlıklı ω -6/ ω -3 oranı sadece sağlıklı olmak için değil aynı zamanda obezitenin önlenmesi ve yönetimi için de önem taşımaktadır (Panse ve Phalke, 2019). Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), WHO, Amerikan Kalp Derneği gibi uluslararası kuruluşlarca sağlıklı yetişkinlerde haftada 2-3 porsiyon balık tüketimi ile karşılanabilen günde 250-500 mg EPA+DHA alımı önerilmektedir (Richter vd., 2016). Dünya Sağlık Örgütü koroner kalp hastalığının önlenmesinde birincil korumada 250 mg ikincil korumada ise 2 gram EPA+DHA alımını önermektedir (FAO/WHO, 2008).

Glukozun ve yağ asitlerinin metabolizmasında ve taşınmasında görev alan genler özellikle peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptörlerin (PPAR'ların) transkripsiyonel kontrol altında olmakla birlikte, bu reseptörler proinflamatuvar yolların indüklenmesini azaltma kapasitesine sahiptir (Planavila ve van Bilsen., 2015). PPAR'lar enerji metabolizmasını düzenleyen önemli transkripsiyon faktörleridir ve PPAR α , PPAR β , PPAR γ olmak üzere üç izoformu bulunmaktadır (Medina-Gómez vd., 2005). Başlıca

özellikle PPAR α ve PPAR γ olmak üzere PPAR'lar dislipidemi, obezite, diyabet, ateroskleroz ve inflamasyon kontrolü gibi birçok metabolik hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Laudet ve Gronemeyer, 2002). PPAR α yağ asidi oksidasyonu kapasitesi yüksek dokulardan yüksek oranda eksprese edilerek lipoliz, yağ asidi oksidasyonu ve endojen glukoz üretimi gibi açlık durumuna karşı oluşan metabolik tepkilere entegre fizyolojik süreçleri desteklerken PPAR γ özellikle yağ dokusunda eksprese edilerek adipogenez, lipid depolanması ve insülin duyarlılığı gibi birkaç anabolik işlevleri düzenlemektedir. PPAR β ise tüm vücutta eksprese edilerek yağ asidi katabolizmasını ve enerji tüketiminin başlatılmasında görev almaktadır (Medina-Gómez vd., 2005). PPAR'lar serbest yağ asitleri tarafından oluşturulan sinyal moleküllerini tespit etmektedirler. PPAR agonistleri arasında yer alan diyetle alınan PUFA'ların yağ asitlerinin β oksidasyonunu teşvik etmesi ve lipogenezi azaltması gibi bazı faydalı etkilerine PPAR'ların aracılık ettiği düşünülmektedir (Chiazza ve Collino, 2016).

2.2.3. Krill Yağının İçeriği

Euphausiids veya krill; uzun süredir dünya okyanuslarının doğal ekonomisinin önemli bir unsuru olarak kabul gören deniz canlısıdır. Krillin 85 türünden sadece sekizi (*E. superba*, *E. Pacifica*, *E. Crystallorhynchus*, *M. Norvegica*, *T. macrura*, *T. inermis*, *T. raschii*, *T. Longipes*); biyokütle, omurgalı avcılarının beslenmesindeki baskınlık ve dağılım aralığı bakımından birincil önem taşımaktadır (Hewitt ve Lipsky; 2018). Antarktik Okyanusu tahmini 300.000 milyon metrik ton ile dünyada en fazla krill biyokütlesine sahip okyanustur (Kwantes ve Grundmann, 2015). Krillin çok yüksek üreme kapasitesiyle yeryüzündeki en büyük biyokütleyi oluşturmakta olup bu sayede balıktan daha kolay ulaşılabilir ω -3 kaynağıdır (Aksoydan ve Kaplan, 2018). Krillinin kuru ağırlığının yaklaşık %60-65'i proteindir ve insanlarda esansiyel olan aminoasitlerin tamamını içermektedir (Li vd., 2013). Ayrıca krillin kuru ağırlığının lipit içeriği %12-50 arasında değişmektedir (Gigliotti vd., 2011). Krillin lipit içeriğinin %26.1'ini doymuş yağ asitleri, %24.2'sini tekli doymamış yağ asitleri ve %48.5'ini çoklu doymamış yağ asitleri oluşturmaktadır (Aksoydan ve Kaplan, 2018). Krillin 100 gramındaki E ve B₁₂ vitamini, Ca, P ve Mg mineral içeriği (dış iskeleti çıkarılmadan) önerilen günlük miktarı (RDA) karşılamaktadır. Ayrıca yüksek provitamin A, Folat içeriğine sahiptir (Tou vd., 2007).

Krill yağı (KY), Antarktika krillinden (*Euphausia superba*) elde edilmektedir (Ferramosca vd., 2012). Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi krill yağını genel olarak güvenli gıda

olarak kabul etmiştir (Yang vd., 2016). Krill yağı; ω -3 PUFA'lar, fosfolipitler, astaksantin, vitaminler, mineraller ve flavonoidler gibi sağlık için faydalı besin maddeleri bakımından zengindir (Xie vd., 2019). Krill yağı ağırlıkça %25 oranında PUFA içeriğine sahiptir ve dağılımı; yaklaşık %14 EPA, %6,5 DHA ve diğer ω -3 yağ asitleri şeklindedir (Kwantes ve Grundmann, 2015). Krill yağı ile balık yağının DHA içeriği benzemekle birlikte krill yağı daha fazla EPA içermektedir (Aksoydan ve Kaplan, 2018).

Krill yağında EPA ve DHA, fosfatidilkolin olmak üzere fosfolipidlere bağlı olarak bulunur ve ağırlıkça %30-65'i fosfatidilkolin formundaki fosfolipitlerden oluşmaktadır (Ulven, 2016). Krill yağındaki antioksidan kaynağı olan astaksantin ise ω -3 PUFA'ları oksidasyonundan korumakta ve krill yağına özgü rengi vermektedir (Burri vd., 2015). Astaksantin kan beyin bariyerini geçen ender besinler arasında yer almaktadır (Aksoydan ve Kaplan, 2018). Krill yağındaki astaksantin miktarı krill malzemesine ve ekstraksiyon yöntemine göre 40 ile 5000 mg/kg arasında değişmektedir (Xie vd., 2019). Ticari olarak üretilen krill yağlarında astaksantin seviyeleri yaklaşık 100 ppm'dir (Kwantes ve Grundmann, 2015). Krill yağının insanlar maksimum alım düzeyi 8.3 gr/gün olarak belirlenmiştir (Aksoydan ve Kaplan, 2018).

2.2.4. Krill Yağının Sağlık Üzerine Etkileri

Krill yağıyla ilgili çalışmalar oldukça sınırlı olmakla birlikte, literatürde krill yağının kan lipitleri (Bunea vd., 2004; Li vd., 2013), inflamasyon (Deutsch vd., 2007; Ierna vd., 2010), glikoz toleransı ve insülin duyarlılığı (Berge vd., 2013; Rossmeisl vd., 2020; Albert vd., 2015), vücut ağırlığı ve plazma endokannabinoid seviyeleri (Banni vd., 2011; Batetta vd., 2009) üzerine etkilerini inceleyen insan ve hayvan çalışmaları bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalar krill yağı takviyesinin kardiyovasküler hastalıklar, endokannabinoid düzensizliği, zayıf bebek gelişimi, non-alkolik karaciğer yağlanması, adet öncesi sendrom, inflamasyon ve bazı kanserler gibi kronik bozuklukları hafiflettiğini doğrulamıştır (Haider vd., 2017; Lee vd., 2014; Burri vd., 2011).

Obezite ve obezite ile ilişkili hastalıkların iyileştirilmesi için yeni diyet bileşen kaynakları tanımlanmaya çalışılmaktadır (Bjørndal vd., 2012). Yüksek yağlı diyetle (YYD) beslenen farelerde krill yağı takviyesinin dislipidemi ve vücut ağırlığı üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmada krill yağının; TG ve LDL-K seviyelerini düşürerek antiobezite etki gösterdiği ve hepatik steatoz etkili şekilde önlediği görülmüştür (Yang vd., 2016). Yine başka bir çalışmada krill yağı takviyesinin; yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda hepatik

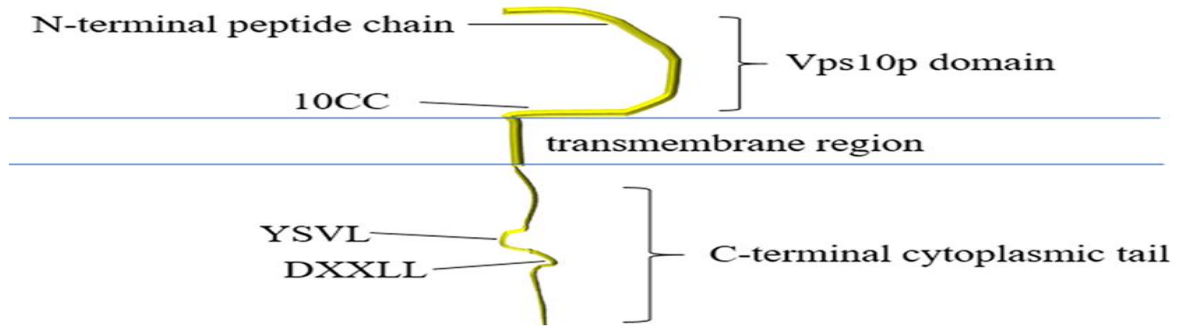
steatozu bastırıldığı, karaciğerde TG ve kolesterol birikimini önlediği, plazma TG ve glukoz seviyelerini azalttığı ve vücut ağırlığındaki artışı engellediği gösterilmiştir (Ferramosca vd., 2012). YYD ile beslenen TNF- α transgenetik farelerde krill tozu takviyesinin karaciğerdeki endojen TNF- α 'yı azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği; karaciğer lipit katabolizmasını arttırdığı ve glukoz mobilizasyonunu azalttığı görülmüştür (Bjørndal vd., 2012). Bunların aksine başka bir çalışmada aşırı kilolu bireylerde krill yağı (%88) ve somon yağı (%12) karışımı takviyesinin insülin duyarlılığını azalttığı; buna bağlı diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı görülmüştür (Albert vd.; 2015). Krill yağının yapısında bulunun astaksantin; antioksidant, anti-inflamatuvar, antidiyabetik, kardiyovasküler hastalık önleyici, antikanserojen, nöron koruyucu gibi birçok biyolojik aktivitede rol oynamaktadır (Ambati vd., 2014).

2.3. Sortilin

SORT1, SORLA olarak da bilinen Sortilin ve Sortilin İlişkili Reseptör 1, 1990'larda Vakuolar protein sorting 10 protein (VSP10P) domain reseptör ailesinin üyeleri olarak keşfedilmiştir (Han vd., 2020). Sortilin; insan beynindeki ligandı bilinmeyen endositik reseptörlerin biyokimyasal taraması sırasında glukoz taşıyıcı 4 (GLUT4) içeren veziküllerin bir bileşeni ve bağımsız olarak nöropeptid nörotensin için bir reseptör olarak tanımlanmıştır (Nykjaer ve Willnow, 2012). Bir ko-reseptör olan sortilin; trans-Golgi ağından (TGN) yeni sentezlenmiş molekülleri lizozomlar, endozomlar, hücre yüzeyi dahil düzenlenmiş salgı yollarına bağlayan ve yönlendiren değiş tokuş molekülüdür (Rabinowich vd., 2015). Ayrıca SORT1; hepatik apoB metabolizması ve plazma LDL-K konsantrasyonlarının düzenlenmesinde görevli olan trans-1 membran reseptörüdür (Bi vd., 2013). Sortilinin %10'u plazma zarında %90 ı ise hücre içi bölümlerde lokalize olup; bu durum proteine karmaşık ve çoklu fonksiyonlar sağlamaktadır (Hivelin vd., 2017).

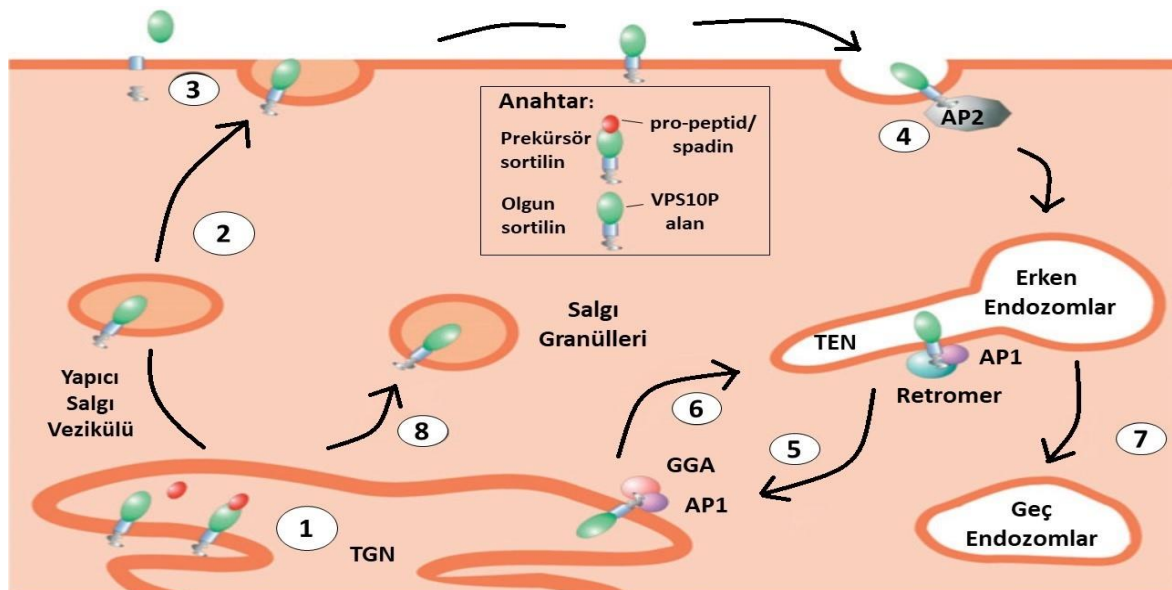
SORT1, 95 kDa ağırlıklı bir proteindir ve 1p13.3 kromozomunda *Sort1* geni tarafından kodlanmaktadır. Başlıca eksprese edildiği yerler nöronlar, adipositler, hepatositler ve makrofajlar olmasına rağmen her yerde eksprese edilmektedir (Conlon, 2019). Sortilin; Vps10p alan, transmembran bölge ve C-terminal sitoplazmik kuyruktan oluşmaktadır. Ekstrasellüller luminal alanı kapsayan Vps10p alanı; β pervane yapılı 700 kalıntıdan oluşan N terminal peptid zinciri ve ligand bağlanmasında rolü olan korunmuş sisteinin C terminal segmenti (10CC) yapılarını kapsarken; C terminal sitoplazmik kuyruğu adaptör moleküllerle etkileşime giren iki tanımlanabilir sıralama motifi olan asidik bir küme

dilösün DXXLL motifi ve tirozin bazlı YSVL motifini içermektedir. Sortilinin yapısı şekil 2 de gösterilmiştir (Ouyang vd., 2020).



Şekil 2. Sortilinin ekstrasellüler ve intrasellüler yapısı (Ouyang vd., 2020)

Sortilin endoplazmik retikulumda 44 amino asit propeptidi barındıran bir prekürsör olarak sentezlenmektedir (Nykjaer and Willnow, 2012, Conlon, 2019). Sortilinin büyük kısmı TGN'ye lokalizedir ve prosortilin olarak inaktif formda bulunmaktadır. TGN'de inaktif prekürsör furin aracılığıyla bölünüp, sortiline ligand bağlama kapasitesi sağlayan 44 kalıntılı propeptidin ayrışmasıyla sortilinin olgun formuna dönüştürülmektedir (Gao vd., 2017). Aktif forma dönüşen sortilin üç farklı yoldan TGN'den çıkış yapmaktadır. Sortilinin hücresel yolculuğu şekil 3 de gösterilmiştir (Nykjaer ve Willnow, 2012).



Şekil 3. Sortilinin hücresel yolculuğu (Nykjaer ve Willnow, 2012)

Sortilinin hücresel yolculuğundan ilki salgı vezikülleri aracılığıyla golgiden hücre yüzeyine yönlendirilip (adım 2) membrana sabitlenmesi veya çözünür proteinler olarak salgılanmasıdır (adım 3). Sortilin reseptörleri membrana bağlandıktan sonra; bir disintegrin ve metaloproteaz (ADAM)10 veya ADAM17, daha sonra G sekretaz proteoliziyle çözünür form olarak salınabilmektedir (adım 3). Sortilin ligandını bağladıktan sonra klatrinle kaplı endozom halinde hücre içine alınır. Sortilinin sitoplazmik kuyruğunda (N-terminal) standart bir YXXL (Y:tirozin, X:herhangi bir a.a.ve L:lösin) motifi bulunur ve bu motif sayesinde ligandını bağlar. Daha sonra endositozla hücre içine alınmadan önce adaptör protein (AP-2) kompleks yapısına katılır ve klatrin bağımlı endositozla plazma zarından içeri alınabilmektedir (adım 4). Hücre içine alınan reseptör kompleksi geç endozoma uğramaksızın endozom üzerinden TGN getirilir. Bunu için kompleksden AP-2 ayrılarak yapıya retromer, AP-1 ve PACS1 proteinleri dâhil olur ve antegrof transport yoluyla endozomlar ve TGN arasında gezinebilmektedir (adım 5) (Talbot vd., 2019). TGN ye geri dönmesi erken endozomların tübüler endozomal ağından (TEN) gerçekleşmektedir. Sortilinin TGN'den çıkarken kullandığı ikinci yol monomerik klatrin adaptörleri GGA1-2-3 ve AP1 kullanarak erken endozomlara anterograd hareketidir (adım 6). Üçüncü ve son yol ise ligandlı sortilin moleküllerinin TGN'den sekrogranin pozitif veziküllere hareketini (adım8) içermektedir (Nykjaer ve Willnow; 2012). Ayrıca adım 7 de gösterilen erken endozomlar; geç endozomlara veya multiveziküler cisimlere olgunlaşabilmektedir (Talbot vd., 2019).

Sortilin, trigliserit metabolizmasında rolü olan apolipoprotein E, apolipoprotein AV, lipoprotein lipaz dahil lipid metabolizmasıyla ilişkili birçok liganda bağlanmaktadır (Strong ve Rader, 2012). Apolipoprotein (apo) B100'ün hücre içi sorting reseptörü olan SORT1, golgide apoB100 ile etkileşime girerek hem apoB100 içeren lipoproteinlerin oluşumunu hem de hepatik sekresyonunu kolaylaştırarak plazma LDL-K'yı düzenlemektedir (Kjolby vd., 2010). Lipit seviyeleri ve *Sort1* geni arasında güçlü bir ilişki olduğu genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) ortaya konulmuştur (Wang vd., 2011; Guo vd., 2015). Hepatik sortilinin ekspresyonunda azalma plazma lipit seviyelerini azaltırken, aşırı ekspresyonu plazma lipit seviyesini arttırmakta; eksikliği ise plazma lipit seviyelerinde düşüş sağlayan çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) hepatik sekresyonunda azalmaya neden olmaktadır (Gao vd., 2017).

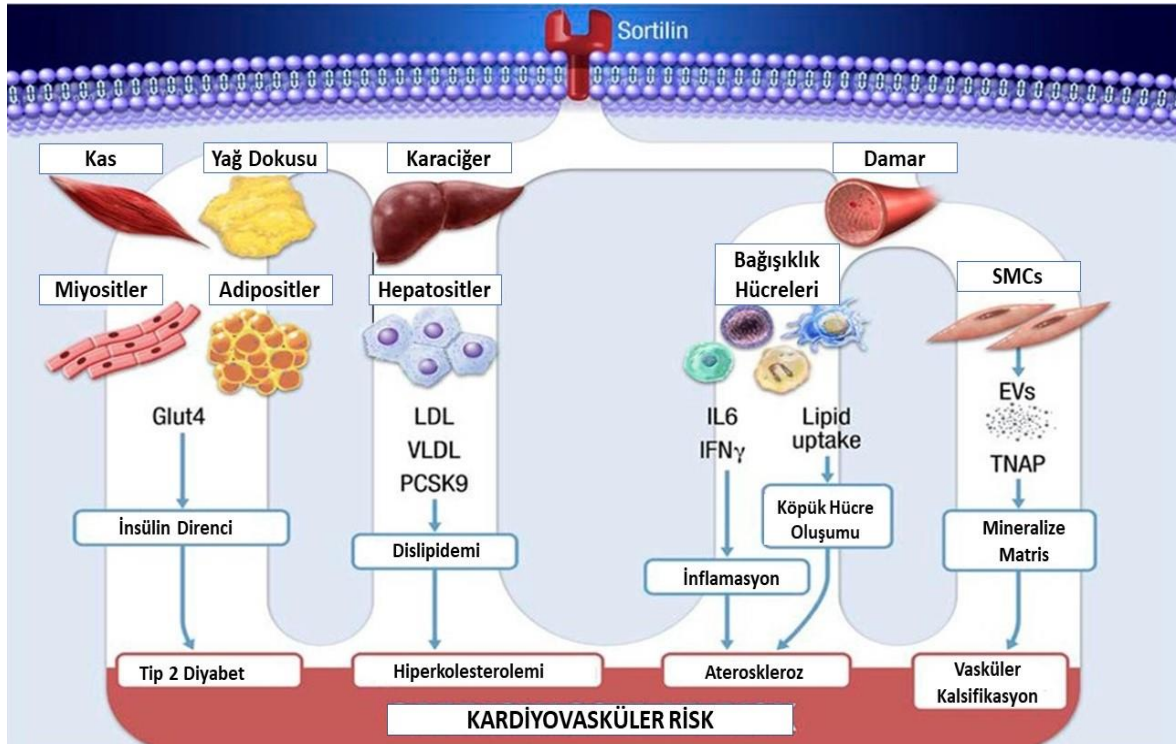
Sortilin PCSK9 için yüksek afiniteli bir reseptördür ve PCSK9'un farmakolojik inhibasyonu, yüksek LDL-K seviyesine sahip hastalarda tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Sortilin ekspresyonu ile dolaşımda PCSK9 seviyeleri arasında pozitif ilişki bulunmaktadır (Goettsch, vd., 2017). Sortilin PCSK9'un plazmaya salgılanmasını uyarır ve LDL reseptörüne (LDL-R) yüksek afiniteyle bağlanan PCSK9; LDL-R'yi lizozomal bozulma için taşıyarak LDL alımında azalmaya neden olmaktadır. Bunun sonucunda plazma LDL-K düzeyinde artış meydana gelmektedir (Gao vd., 2017).

GLUT 4 depolama vezikülünün (GSV) önemli bir bileşeni olarak tanımlanan (Li vd., 1997; Morris vd., 1998) sortilinin N-terminal luminal alanı GLUT4 ile etkileşime girerken; sitoplazmik kuyruğu GSV oluşumunu kolaylaştırmak amacıyla adaptör proteinleriyle etkileşime girmektedir (Li vd., 2017a). Sortilinin adipositlerde ve miyositlerde GSV biyogenezini teşvikiyle veziküllerin translokasyonu bozulmakta ve bu durum T2DM gelişiminde rol oynamaktadır. Ayrıca sortilin insülin dirençli şartlarda hepatik apoB100 metabolizmasını değiştirerek; T2DM'de insülin direncinin temel sebebi olan hepatik apolipoprotein apoB100/trigliseritin aşırı üretiminde önemli rol oynamaktadır (Goettsch, vd., 2017).

Sortilin makrofajda LDL-K alımına aracılık ederek köpük hücresi oluşumunu ve ateroskleroz plak gelişimini kolaylaştırmaktadır (Gao vd., 2017). Yapılan çalışmalarda sortilin eksikliğinin makrofajlarda ve T hücrelerinden IL-6 ve IFN- γ sitokinlerinin salgılanmasını bozduğu ve sortilin ve IL-6 ile IFN- γ arasında fizyolojik etkileşim olduğu görülmüştür (Mortensen vd., 2014; Herda vd., 2012). Bağışıklık hücrelerinde sortilin eksikliğinin inflamasyon ve ateroskleroza azalttığı görülmüştür (Mortensen vd., 2014). Sortilinin interferon- α (IFN- α), interlökin-17a, interlökin-10 ve interlökin 12 gibi sitokinlere bağlandığı da bilinmektedir (Han vd., 2020). Sortilinin IL-6 ile IFN- γ sitokin üretiminde önemli rol oynadığı görülmekle birlikte diğer sitokinleri tanıma ve ekspresyonunun immün hücrelerde stimülasyon üzerine etkisinin nasıl olduğu hakkında belirsizlik devam etmektedir (Yabe-Wada vd., 2016). Mekanizması çok net olmamakla birlikte serum sortilin seviyesinin inflamatuvar yanıtla etkileşimi girerek koroner kalp hastalığı duyarlılığı ile ilişkili olduğunu varsaymak mümkün olmaktadır (Han vd., 2020).

Vasküler kalsifikasyon, kardiyovasküler olaylara katkıda bulunmakta ve aterosklerotik fibröz kapağındaki subselüler mikrokalsifikasyonlar plak reptürü riskini arttırmaktadır (Goettsch, vd., 2017). Sortilinin hücre dışı veziküllere alımı, düz kas hücresi

(SMC) kalsifikasyonunda önemli düzenleyicidir ve ateromlardaki kalsifiye edici damarlarda lokalize olarak SMC’de mikrokalsifikasyonların oluşumuna katılmaktadır. Bu durum sortilinin, kalsifikasyon protein dokusu spesifik olmayan alkalen fosfatazın (TNAP) hücre dışı veziküllere yüklenmesini düzenleyerek kalsifikasyon potansiyeli sağlamaktadır (Goettsch vd., 2016). Sortilinin kardiyovasküler riske etki yolları şekil 4 de verilmiştir (Goettsch,vd., 2017).



Şekil 4. Sortilinin kardiyovasküler riske etki yolları (Goettsch,vd., 2017)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Kullanılan Cihazlar, Malzemeler ve Aletler

Çalışmada kullanılan cihazlar, malzemeler, aletler; üretici firmaları ile tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Cihazlar, malzemeler, aletler ve üretici firmaları

Cihazlar ve Malzemeler	Üretici Firma
Derin Dondurucu	Nüve DF590 - 86 °C
Etüv	Memmert UF55
Hassas Analitik Terazî	Ohaus Pioneer™
Manyetik Karıştırıcı	WiseStir MSH 20 D
Mikroplaka Okuyucu	Thermo Scientific Multiskan GO
Mikroplaka Yıkayıcı	BioTek Elx50
Moleküler Homejenizatör	TissueLyser II Qiagen
Otomatik Pipetler	Transferpette S 1000 µL
	Transferpette S 30-300 µL
	Socorex 100 µL
	Rainin 10 µL
	True Line 1000 µL
Pipet Ucu	Labosel 200 µL
	CAPP Expell Plus 10 µL
	J.P. Selecta
Rotator Movil-Rod	J.P. Selecta
Santrifüj	Beckman Coulter Microfuge’16 Microcentrifuge
Soğutmalı Santrifüj	Thermo Scientific Heraeus Multifuge 3SR+
Sıcak Su Çalkalayıcı	Memmert
Vorteks	Velp Scientifica zx3

3.1.2. Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada kullanılan tüm kimyasallar üretici firmaları ile tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Kimyasallar ve üretici firmaları

Kimyasallar	Üretici Firma
NaCl	Sigma-Aldrich
KCl	HiMedia
Na ₂ HPO ₄	HiMedia
KH ₂ PO ₄	Merck
HCl	Merck

3.1.3. Kullanılan Ticari Kitler

Çalışmada kullanılan ticari kitler ve üretici firmaları ile tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Ticari kitler ve üretici firmaları

Ticari Kit	Üretici Firma
Rat Sortilin ELISA Kit	Bioassay Tecnology Laboratory
Rat IL-6 ELISA Kit	Bioassay Tecnology Laboratory
BCA Protein Assay Kit (B9643)	Sigma-Aldrich

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışmanın Planlanması

Çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun onayı (Karar no: 2020/22) alındıktan sonra başlamıştır. Sprague-Dawley ırkı 6-8 haftalık 32 erkek rat 1 hafta boyunca kontrol yemi (Bayramoğlu Yem ve Un Sanayi Tic. A.Ş.) ile beslenerek sürece adaptasyonları sağlandı. Daha sonra ratlar 8'er hayvandan oluşmak üzere 4 gruba ayrıldı.

1. **Grup:** Kontrol yemi ile beslenen kontrol grubu (KD grubu)
2. **Grup:** Yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen vaka grubu (YYD grubu)
3. **Grup:** YYD ve Krill yağı (600 mg/kg/gün) içeren grup (YYD+KY grubu)
4. **Grup:** YYD ve Orlistat (30mg/kg/gün) içeren pozitif kontrol grubu (YYD+O grubu)

Tüm hayvanlar steril, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık deney hayvanları ünitesi ortamında, %55-60 nem oranı ve 22 ± 2 °C oda sıcaklığında bakım ve beslenmeye tabii tutuldu. Vücut ısısı rektal probe ile 36-37 °C kalacak şekilde takip edildi. Obezite oluşturulabilmek için YYD (ARDEN Araştırma Deney) *ad libitum* rat başına 15-20 g/gün uygulandı. Deney grubunun YYD'ye ilave olarak gavaj yolu ile krill yağı (Nobel Krill Oil) 600mg/kg/gün verildi. Vaka grubunun kontrol grubuna göre en az %20'lik kilo artışı ratlar için obezite kriteri olarak belirlendi (Buettner vd., 2007). Ratlar tartımları haftalık olarak yapıldı ve obezite kriteri sağlandıktan sonra deney sonlandırıldı. YYD ve YYD+KY gruplarından birer tane rat çalışma sırasında öldüğünden grupların denek sayısı yedi olarak alındı. 13 hafta sonunda her bir gruptan ratlara, ilk 12 saatlik açlık döneminden sonra ketamin uygulandı. Aorttan EDTA'lı ve düz tüplere kan alındı ve ratlar dekapite edildi. Alınan karaciğer ve retroperitoneal adipoz doku daha sonra analiz edilmek üzere -80°C'da saklandı. Hayvanlara verilen krill yağı, kontrol yemi ve YYD içerikleri sırasıyla tablo 5, 6 ve 7'de verilmiştir.

Tablo 5. Krill yağı içeriği

İçerik (1 kapsül)	Miktar
Fosfolipit	180 mg
Omega 3	130 mg
EPA	62,5 mg
DHA	31 mg
Kolin	38 mg
Astaksantin	100 mcg

Tablo 6. Kontrol yemi içeriği

Yemi İçeriği	
Analitik Bileşenler	
Nem	%12.8
Ham Protein	%23
Ham Yağ	%1.7
Ham Selüloz	%3.7
Ham Kül	%8.3
Sodyum	%0.5
Vitaminler	
A Vitamini	12.000.000 IU/kg
İz Elementler	
Manganez (Mangan Sülfat)	95 mg/kg
Demir (Demir Sülfat Monohidrat)	31 mg/kg
Çinko (inko Oksit)	95 mg/kg
Kobalt (Kobalt Karbonat)	0.5 mg/kg
Selenyum (Sodyum Selenit)	0.3 mg/kg
İyot (Kalsiyum İyodat Anhidrit)	2.28 mg/kg
Bileşen Listesi	
Mısır, Soya Küspesi**, Mısır Gluteni, Şeker Pancarı Melası, Di Kalsiyum Fosfat, Kalsiyum Karbonat, Sodyum Klorür, Sodyum Bikarbonat, Vitamin-Mineral	

** Genetik yapısı değiştirilmiş soyadan elde edilmiştir.

Tablo 7. Yüksek yağlı diyet içeriği

Yem İçeriği	gr	kcal		
%22 yağlı yem 4500 kcal %20 proteinli				
Kazein	200,000	800	2800	
Mısır Nişastası	109	410,93	1526	
Dekstrinize Nişastası	193	780	2702	
Şeker	121,5	486	1701	
Palmiye Yağı	220	1980	3080	
Selüloz	50,000	0	700	
Mineral Karışımı (S10026)	10,000	0	140	
Vitamin Karışımı (V10001)	10,000	40	140	
L-Sistin	3,000	0	42	
Kolin Bitartarat	2,5000	12	35	
DCP (Dikalsiyum Fosfat)	13,000	0	182	
Kalsiyum Karbonat	5,500	0	77	
Potasyum Sitrat Monohidrat	16,5	0	231	
Metilparaben	0,014	0	-	
Aromatik Kimyasallar	48	0	672	
TOPLAM	1000	4500,93	14000	6 litre su

3.2.2. Serum Lipit ve Lipoprotein Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum lipit düzeyleri ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile ölçüm yapan Abbott Architect c 16000 otoanalizöründe yapıldı. TG ve TK tayini için enzimatik kolorimetrik yöntemler kullanıldı. HDL-K düzeyi, dektran sülfat ile çöktürme işlemi sonrası enzimatik kolesterol tayin yöntemi kullanılarak belirlendi. LDL-K Friedewald formülü ile hesaplandı [$LDL-K = TK - (TAG/5 + HDL-K)$].

3.2.3. Doku Homojenizasyonu

2-8 °C da çözündürülen dokular 100 mg tartıldıktan sonra pH'sı 7.4 olan 0.01 M PBS tamponundan 1 mL konarak eppendorf tüplerinde 5 dk. homojenize edildi. Homojenize edilen dokular 2000 g'de 10 dk. santrifüj edildi ve süpernatant kısmı başka eppendorflara aktararak çalışma için hazır hale getirildi.

3.2.4. Karaciğer ve Retroperitoneal Yağ Dokuda Sortilin Tayini

ELISA ile sortilin tayini için Bioassay Tecnology Laboratory firmasından (Katalog Numarası: E1429Ra) satın alınan ticari kit kullanıldı. Dokuda sortilin tayini kit protokolüne uygun olarak yapıldı. ELİSA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Standartların konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) grafiği çizildi. Bu standart grafik kullanılarak doku homojenatlarındaki sortilin konsantrasyonu ng/L cinsinden hesaplandı.

3.2.5. Karaciğer ve Retroperitoneal Yağ Dokuda IL-6 Tayini

ELISA ile IL-6 tayini için Bioassay Tecnology Laboratory firmasından (Katalog Numarası: E0135Ra) satın alınan ticari kit kullanıldı. Dokuda tayini IL-6 kit protokolüne uygun olarak yapıldı. ELİSA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Standartların konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) grafiği çizildi. Bu standart grafik kullanılarak doku homojenatlarındaki IL-6 konsantrasyonu ng/L cinsinden hesaplandı.

3.2.6. Protein Tayini

Bikinkoninik Asit Yöntemi (BCA) ile protein tayini yapıldı. 25 µL kör, 25 µL numune ve 25 µL standart; 200 µL BCA tampon eklenerek 37 °C’de 30 dk. inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 562 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.

3.2.7. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testine göre belirlendi. Verilerin merkezi eğilimleri parametrik olduğu için aritmetik ortalama (X) ve standart sapma (SD) şeklinde ifade edildi. Gruplar arası varyans analizi ANOVA testine göre yapıldı ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

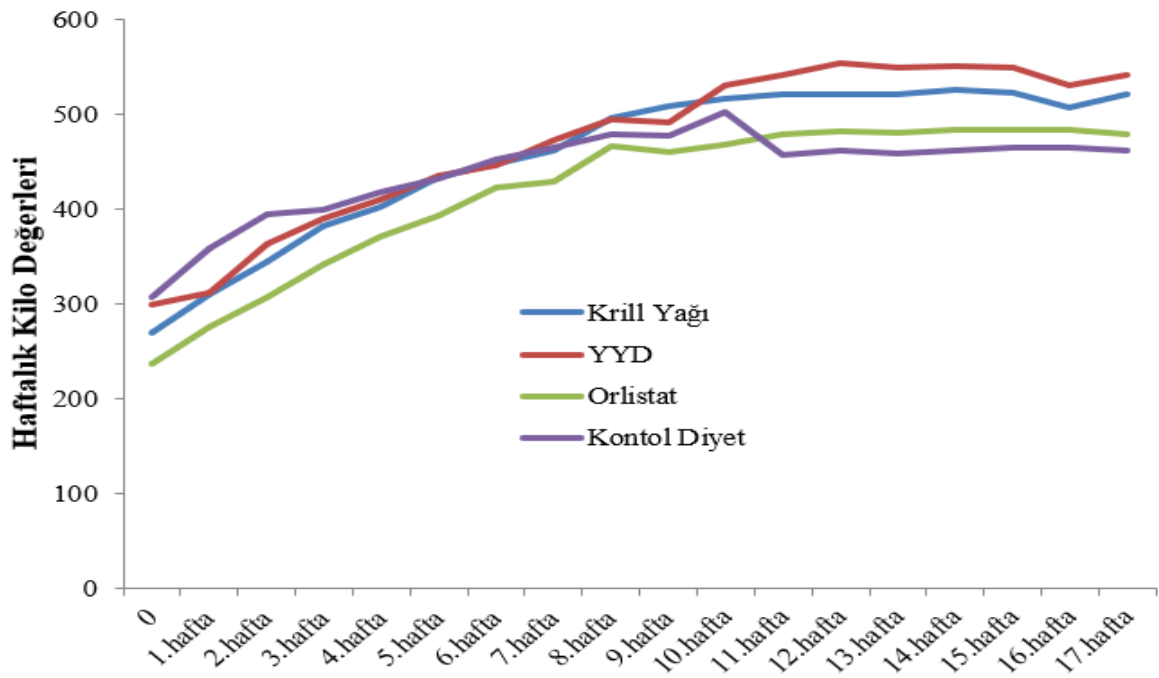
4. BULGULAR

4.1. Deney Gruplarının Başlangıç ve Son Ağırlık Ölçümleri

Ratların çalışma başlangıç ve bitimindeki vücut ağırlıkları ortalaması tablo 8’de verilmiştir. Kilo artışı en fazla YYD+KY grubunda meydana gelmiş olup, YYD grubunun kilo artışıyla kıyaslandığında anlamlı fark görülmemiştir. En az kilo artışı kontrol yemi ile beslenen ratlarda meydana gelmiş olup, artış diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ratların haftalık kilo değişimine ait grafik şekil 5’te verilmiştir.

Tablo 8. Deney gruplarının başlangıç ve son vücut ağırlığı ölçümünü sonuçları

Ölçülen Parametreler	KD (n=8)	YYD (n=7)	YYD+KY (n=7)	YYD+O (n=8)
Başlangıç Vücut Ağırlığı Ortalaması (g)	308 ±15	300±16	270±17	236±17
Son Vücut Ağırlığı Ortalaması (g)	454± 23	546±10	520±45	478±50



Şekil 5. Haftalık kilo değişimi grafiği

4.2. Serum Lipit ve Lipoprotein Düzeyleri

Serum numunelerinin TK (mmol/L), TG (mmol/L), HDL-K (mmol/L) ve LDL-K (mmol/L) ölçüm sonuçları tablo 9 ve şekil 6’da verilmiştir. Gruplardaki serum TK düzeyleri karşılaştırıldığında en yüksek TK seviyesi YYD grubunda iken en düşük TK seviyesi YYD+KY grubunda olduğu görülmüştür. TK düzeyi açısından YYD grubu diğer tüm çalışma gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ($p<0,05$). Serum TG seviyesi analiz edildiğinde çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Serum HDL-K seviyeleri karşılaştırıldığında en yüksek HDL-K düzeyi YYD grubunda, en düşük HDL-K düzeyi YYD+KY grubunda belirlenmiştir. HDL-K düzeyleri açısından gruplar arasında YYD grubu ile hem KD grubu hem de YYD+KY grubunda $p<0,001$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. Benzer şekilde serum HDL-K düzeyinde YYD+KY grubu ve YYD+O grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,01$). Çalışma gruplarının serum LDL-K seviyeleri analiz edildiğinde hem KD grubu hem de YYD+KY grubuna göre YYD grubunda daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,01$).

Tablo 9. Serum lipit ve lipoprotein düzeyleri ölçümü sonuçları

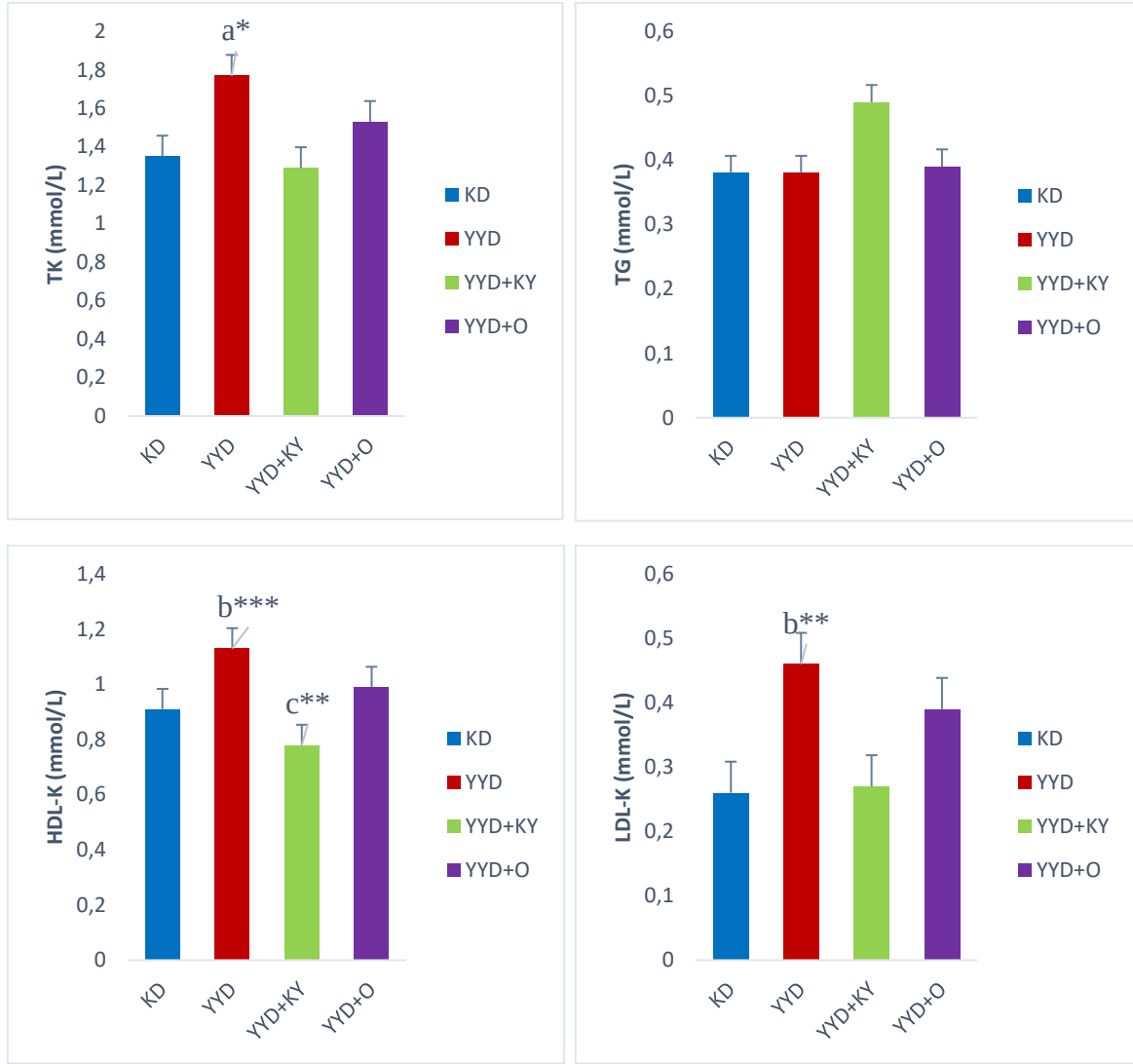
Ölçülen Parametreler	KD (n=8)	YYD (n=7)	YYD+KY (n=7)	YYD+O (n=8)
TK (mmol/L)	1.35 ± 0.24	1.77 ± 0.29 a*	1.29 ± 0.23	1.53 ± 0.20
TG (mmol/L)	0.38 ± 0.08	0.38 ± 0.14	0.49 ± 0.20	0.39 ± 0.10
HDL-K (mmol/L)	0.91 ± 0.14	1.13 ± 0.17 b***	0.78 ± 0.16 c**	0.99 ± 0.15
LDL-K (mmol/L)	0.26 ± 0.11	0.46 ± 0.17 b**	0.27 ± 0.14	0.39 ± 0.08

*: $p<0,05$, **: $p<0,01$ ve ***: $p<0,001$

a: YYD grubunun tüm gruplardan farklılığı.

b: YYD grubunun KD grubu ve YYD+KY grubundan farklılığı.

c: YYD+KY grubunun YYD+O grubundan farklılığı.



Şekil 6. Serum lipid düzeylerinin grafiksel gösterimi

*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$ ve ***: $p < 0,001$

a: YYD grubunun tüm gruplardan farklılığı

b: YYD grubunun KD grubu ve YYD+KY grubundan farklılığı.

c: YYD+KY grubunun YYD+O grubundan farklılığı.

4.3. Serum Glukoz Düzeyleri

Serum numunelerinin toplam glukoz ölçüm sonuçları tablo 10 ve şekil 7’da verilmiştir. Gruplardaki serum glukoz düzeyleri karşılaştırıldığında en yüksek glukoz seviyesi YYD grubunda iken en düşük glukoz seviyesi KD grubunda olduğu görülmüştür. Glukoz düzeyi açısından KD grubu, YYD ve YYD+ KY gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ($p < 0,05$).

Tablo 10. Serum glukoz ölçümü sonuçları

Ölçülen Parametreler	KD (n=8)	YYD (n=7)	YYD+KY (n=7)	YYD+O (n=8)
Glukoz (mg/dL)	141 ± 43 a*	210 ± 27	201 ± 71	176 ± 47

*: p<0,05

a: KD grubunun YYD + KY ve YYD grubundan istatistiksel olarak farklılığı.



Şekil 7. Serum glukoz düzeylerinin grafiksel gösterimi

*: p<0,05

a: KD grubunun YYD + KY ve YYD grubundan istatistiksel olarak farklılığı.

4.4. Karaciğer ve Retroperitoneal Yağ Dokudaki IL-6 Düzeyleri

Çalışma gruplarının karaciğer (KC) ve retroperitoneal (RP) yağ dokusuna ait IL-6 bulguları tablo 11 ve şekil 7’de verilmiştir. KC dokusundaki IL-6 düzeyleri incelendiğinde en yüksek IL-6 seviyesi YYD+KY grubunda iken en düşük IL-6 seviyesi YYD ile beslenen ratlarda belirlenmiş olup gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Ayrıca IL-6 düzeyinde YYD+KY grubu ile YYD+O grubu arasında da istatistiksel olarak p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir. KD ile beslenen ratlar diğer çalışma grupları ile kıyaslandığında IL-6 seviyeleri arasında farklılık olduğu ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı belirlenmiştir (p>0,05). Çalışma gruplarına ait RP yağ dokusundaki IL-6 miktarları analiz edildiğinde, en yüksek YYD

grubunda iken en düşük YYD+O grubunda saptanmıştır ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). RP yağ dokusundaki IL-6 düzeyi YYD grubunda hem KD hem de YYD+KY grubuna göre yüksek olmasına rağmen farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0,05$).

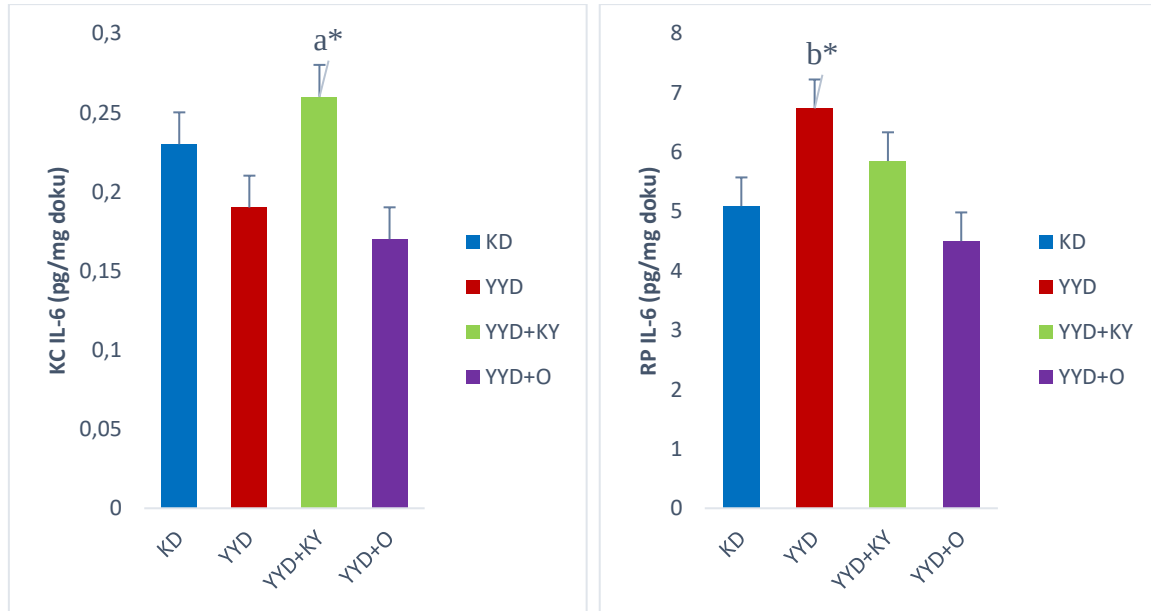
Tablo 11. Karaciğer ve retroperitoneal yağ dokudaki IL-6 düzeyleri sonuçları

Ölçülen Parametreler	KD (n=8)	YYD (n=7)	YYD+KY (n=7)	YYD+O (n=8)
KC IL-6 (pg/mg doku)	0.23 ± 0.05	0.19 ± 0.07	0.26 ± 0.06 a*	0.17 ± 0.02
RP IL-6 (pg/mg doku)	5.09 ± 1.64	6.74 ± 2.11 b*	5.85 ± 1.83	4.50 ± 1.35

*: $p<0,05$

a: YYD+KY grubunun YYD grubu ve YYD+O grubundan istatistiksel olarak farklılığı.

b: YYD grubu ile YYD+O grubu arasındaki istatistiksel farklılık.



Şekil 8. Karaciğer ve retroperitoneal yağ dokudaki IL-6 düzeylerine ait grafiksel gösterim

*: $p<0,05$

a: YYD+KY grubunun YYD grubu ve YYD+O grubundan istatistiksel olarak farklılığı.

b: YYD grubu ile YYD+O grubu arasındaki istatistiksel farklılık.

4.5. Karaciğer ve Retroperitoneal Yağ Dokudaki Sortilin Düzeyleri

Çalışma gruplarına ait KC ve RP yağ dokusundaki sortilin düzeyleri sonuçları tablo 12 ve şekil 9’da verilmiştir. KC sortilin düzeyi en yüksek YYD+KY grubunda iken en düşük YYD grubunda saptanmıştır. KC sortilin düzeyi YYD grubunda diğer çalışma gruplarına göre daha düşük tespit edilmiş ve bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). RP yağ dokusundaki sortilin düzeyleri analiz edildiğinde en yüksek sortilin düzeyi YYD grubunda, en düşük sortilin düzeyi YYD+O grubunda belirlenmiştir. İki grup arasındaki farklılık $p<0,01$ düzeyinde anlamlıdır. Benzer şekilde YYD grubu ile KD grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). YYD grubu ile YYD+KY grubu arasında sortilin düzeylerinde farklılık tespit edilmiş ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p>0,05$)

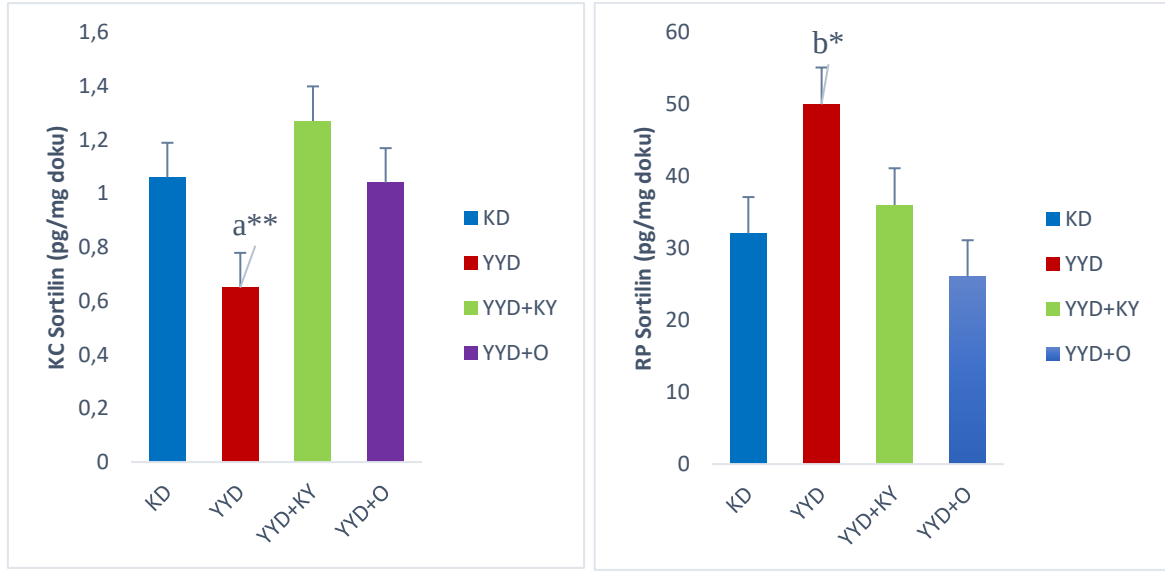
Tablo 12. Karaciğer ve retroperitoneal yağ dokudaki sortilin düzeyleri sonuçları

Ölçülen Parametreler	KD (n=8)	YYD (n=7)	YYD+KY (n=7)	YYD+O (n=8)
KC Sortilin (pg/mg doku)	1.06 ± 0.10	0.65 ± 0.22a**	1.27 ± 0.40	1.04 ± 0.12
RP Sortilin (pg/mg doku)	32 ± 11	50 ± 21b*	36 ± 15	26 ± 10

*: $p<0,05$ ve **: $p<0,01$

a: YYD grubunun tüm gruplardan istatistiksel farklılığı.

b: YYD grubunun KD grubu ve YYD+O grubundan istatistiksel farklılığı.



Şekil 9. Karaciğer ve retroperitoneal yağ dokudaki sortilin düzeylerinin grafiksel gösterimi

*: $p < 0,05$ ve **: $p < 0,01$

a: YYD grubunun tüm gruplardan istatistiksel farklılığı.

b: YYD grubunun KD grubu ve YYD+O grubundan istatistiksel farklılığı.

4.6. Korelasyon Analizi

Çalışma gruplarındaki sortilin ve IL-6 düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizleri sonucunda hem KC hem de RP yağ dokusundaki düzeyler arasında sıra ile ($r:0,652$, $p:0,001$) ve ($r:0,942$, $p:0,001$) pozitif korelasyon belirlenmiştir. Sortilin miktarlarının dokular arası korelasyon analizinde ise ($r:-0,481$, $p:0,027$) negatif korelasyon tespit edilmiştir. Dokulara ait korelasyon analizi sonuçları tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Dokulara ait korelasyon analiz sonuçları

	RP Sortilin r (p)	RP IL-6 r (p)	RP IL-6 r (p)
KC Sortilin	-0,481 (0.027)	0,652 (0,001)	
RP Sortilin			0,942 (0,001)

5. TARTIŞMA

Obezite, kilo alımına bağlı yağ dokusundaki artışın miktarı, süresi ve dağılımına göre hem tek başına hem de diğer hastalıklara bağlı olarak birçok soruna neden olan veya bunları şiddetlendiren yaygın bir sağlık sorunudur (Kopelman, 2000; Kyrou vd., 2000). Bu sorunların başında T2DM, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, dislipidemi, solunum bozuklukları, non-alkolik karaciğer yağlanması, üreme fonksiyon bozuklukları gelmekte olup hastalıkların aşamalı olarak gelişimine veya şiddetlenmesine sebep olabilmekte hatta belirli kanser türlerine yakalanma riskini arttırabilmektedir (Kyrou vd., 2000). Enerji harcanması ve enerji alımı arasındaki dengesizliğin doğrudan sonucu olan obezite, fazla enerjinin öncelikle yağ dokusunda TG şeklinde depolanmasıyla ilişkilidir (Stienstra vd., 2007). Yüksek plazma lipidleri; özellikle yüksek serum kolesterol ve yüksek serum TG ile karakterize olan hiperlipidemi, ateroskleroz gelişimini hızlandıran önemli bir risk faktörüdür. Hiperlipidemi tedavileri HDL-K gibi antiaterojenik lipoproteinleri arttırmayı amaçlarken; LDL-K, TK ve TG seviyelerini azaltmayı amaçlamaktadır (Lee vd., 2014).

Antiinflamatuvar ve hipotrigliseridemik etkileri iyi bilinen ω -3 çoklu doymamış yağ asitlerinin antiobezite etkileri hakkında net bilgi bulunmamaktadır (Albracht-Schulte vd., 2018). Omega 3 çoklu doymamış yağ asitlerinin inflamasyon araçlarını azaltarak inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonları değiştirme yeteneği; çocuk ve ergen obezitesi ve buna bağlı hastalıkların önlenmesi veya kontrolünde önemli role sahip olabileceğini düşündürmektedir (Curioni vd., 2019). Uzun zincirli ω -3 yağ asitlerinin en iyi kaynakları; balık yağı, krill yağı ve alg yağlarıdır (Sung vd., 2019). Bu kaynaklar arasında en temel fark; balık yağındaki ω -3 yağ asitleri trigliserit olarak depolanırken; krill yağındaki ω -3 yağ asitlerinin %30-65 oranında fosfolipidlere dahil olması ve krill yağının balık yağından daha fazla EPA ve DHA içeriğine sahip olmasıdır (Cunningham, 2012). Krill yağının ana bileşeninin fosfolipidler olması besinsel avantaj sağlamasına rağmen antiobezite etkisi hakkında çok az bilgi bulunmaktadır (Xiang vd., 2021). Krill yağındaki ω -3 yağ asitlerinin fosfolipid yapısına dahil olmasının balık yağındaki TG formuyla kıyaslandığında krill yağının emilimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Kwantes ve Grunmann, 2015). Sampalis ve arkadaşları (2003) bu etkinin muhtemel mekanizmasını fosfolipidlerin yağ asidi moleküllerinin bağırsak duvarından geçişini kolaylaştırması, biyoyararlanımını arttırması ve ω -3/ ω -6 oranını iyileştirmesi ile açıklamaktadırlar (Sampalis vd., 2003). Hidrofobik özellikli olan TG'ler sindirilmek için safra tuzlarına ihtiyaç duyarken fosfolipidler sindirilmek için

safr tuzlarına ihtiyaç duymazlar. Fosfolipidlerin hidrofilik fosfat ucu krill yağının ω -3 yağ asitlerinin suda dağılabilir olmasını sağlayarak safra tuzlarına ihtiyaç duymadan bağırsakta misel yapısı oluşturmasına izin verir ve ayrıca hücre membranının temel olarak fosfolipidlerden oluşması fosfolipide bağlı yağ asidinin herhangi bir taşıma mekanizmasına ihtiyaç duymadan hücre membranından geçmesine olanak sağlar (Kwantes ve Grunmann, 2015).

Çalışmamızda yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda serum kolesterol, HDL-K ve LDL-K değerleri diğer gruplara göre yüksek çıkmıştır. Yüksek yağlı diyetle beslenmenin kolesterol düzeylerini arttırdığı grlmştr. YYD ile beslenmeye ek olarak KY takviyesinin TK, HDL-K ve LDL-K değerlerini düşürdüğü; ayrıca kontrol grubuyla, YYD+KY grubunun serum TK değerleri kıyaslandığında KY takviyesinin yine TK düzeylerini azalttığı grlmştr. Bu sonuç bize KY takviyesinin yüksek yağlı diyetin neden olduğu kolesterol düzeylerindeki artışı azaltarak lipid metabolizmasında iyileştirici etkisinin olduğunu göstermektedir. Ayrıca alışmamızda YYD'ye ek orlistat takviyesinin, sadece YYD ile beslenen gruba göre serum LDL-K, HDL-K ve TK seviyelerinde düşüş sağladığı grlmştr. Goyal ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada YYD'ye ek orlistat takviyesi benzer şekilde serum LDL-K ve TK seviyelerinde düşüş sağlamıştır (Goyal vd., 2019). LDL-K seviyelerinin ateroskleroz riski ile güçlü ilişkisi bulunmaktadır (Roever vd., 2016). Tüm gruplar içinde LDL-K düzeyi en düşük YYD+KY grubunda bulunmuş olup, KY takviyesinin kardiyovasküler hastalık riskini LDL-K düzeyindeki azalmaya paralel olarak azaltabileceği düşünülmektedir. Sun ve arkadaşları (2017) Antarktik krill yağının yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde lipit ve glukoz metabolizmasına etkisini araştırdıkları çalışmalarında; YYD'ye ek olarak verilen krill yağı takviyesinin serum TK, HDL-K, LDL-K düzeylerini azalttığını bulmuşlardır (Sun vd., 2017). Benzer şekilde Tandy ve arkadaşlarının (2009) yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde krill yağı suplemantasyonun hepatik steatoz, glisemi ve hiperkolesterolemiye etkisini araştırdıkları çalışmalarında krill yağı desteğinin serum kolesterol düzeyini YYD ile beslenen gruba göre anlamlı derecede azalttığı grlmştr (Tandy vd., 2009). Çalışmamızın sonuçları bu çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmektedir.

Tandy ve arkadaşları (2009) alışmalarında KY takviyesinin kolesterol düşürücü etkisini HMG CoA redüktaz ve LDL-R mRNA seviyelerinde önemli azalma sağlaması, hepatik sterol düzenleyici element bağlayıcı transkripsiyon faktörü 2 (SREBP-2) mRNA

seviyesini düşürerek kolesterojenik gen ekspresyonunda değişikliğe neden olması ve transkripsiyonel faktörden bağımsız olarak karaciğerde kolesterol sentezini azaltması ile açıklamaktadır (Tandy vd., 2009). Tam krill yağı ve bunun ekstrasyonu ile elde edilmiş fosfolipid tipi krill yağı olmak üzere iki farklı lipid bileşimine sahip krill yağının yüksek kolesterol içerikli diyetle beslenen ratlarda plazma kolesterol ve glukoz seviyelerine etkisinin incelendiği çalışmada ise krill yağı takviyesinin vücut ağırlığında, plazma TK ve LDL-K seviyelerinde önemli azalmaya sebep olmuştur (Li vd., 2013). Bjørndal ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında YYD'ye ek krill tozu ile beslenen farelerde plazma kolesterol seviyesi, SREBP2'nin hepatik gen ekspresyonu ve kolesterol sentezinde yer alan enzim miktarı azaldığı görülmüştür (Bjørndal vd., 2012). Qi ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında ω -3 yağ asidi takviyesi lipoprotein lipaz (LPL) aktivasyonunu arttırmış, endojen TG sentezini azaltmış ve TG bakımından zengin partiküllerin daha hızlı kan krilensini sağlayarak TG azaltıcı etkiye önemli katkı sağlamıştır (Qi vd., 2008). Sonuçlarımızda grupların serum TG düzeyleri arasında önemli fark gözlemlenmemiştir. Ferramosca ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında ise YYD ile beslenen ratlara KY takviyesi hem KC dokusu TG ve kolesterol birikimini önlemiş hem de plazma TG düzeyini önemli ölçüde azaltmıştır. KY takviyesi hepatik *de nova* lipogenezinde yer alan mitokondriyal sitrat yaşıyıcısı, sitozolik asetil CoA karboksilaz ve yağ asidi sentezazın aktivitelerini azaltmıştır. Ayrıca KY takviyesinin karnitin palmitoil-transferaz I ve karnitin aktivitesini artırarak hepatik yağ asidi oksidasyonunu uyardığı düşünülmektedir (Ferramosca vd., 2012).

Obezite T2DM morbidite ve mortalitesinde önemli derecede artışa sebep olan bir sağlık sorunudur (Yaturu ve Jain, 2011). Obezitede proinflamatuvar sitokinlerin sebep olduğu yağ ve karaciğer dokusundaki kronik ve düşük dereceli inflamasyon; insülin direncini şiddetlendirmekte, hiperglisemik yanıtı arttırarak hepatik glukoz üretimini arttırmaktadır (Zhou ve Rui, 2013). Normal şartlarda pankreatik β hücrelerinden salgılanan insülin normal glukoz seviyelerinin sağlanmasında rol oynamasına rağmen obez kişilerde yağ dokusundan salgılanan esterleşmemiş yağ asitlerinin neden olduğu insülin direnci ve β hücre disfonksiyonu normal glukoz seviyelerinin bozulmasına neden olabilmektedir (Algoblan vd., 2014). Çalışmamızda en yüksek serum glukoz düzeyi YYD grubunda iken KY takviyesinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da glukoz düzeyini düşürdüğü saptanmıştır. Sun ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında YYD ile beslenmenin kan glukoz seviyelerini arttırarak glukoz metabolizmasında etki gösterdiği ve KY takviyesinin açlık kan glukoz seviyesini azalttığı görülmüştür (Sun vd., 2017). Rossmeisl ve arkadaşlarının (2020)

alışmasında KY takviyesi YYD ile beslenmenin neden olduğu glukoz intoleransını azaltıp insülin duyarlılığını arttırarak YYD ile artan kan glukoz seviyelerinde iyileşme sağlamıştır (Rossmeisl vd., 2020). Çalışmamızda YYD'ye ek orlistat takviyesi hem YYD ile beslenen gruba hem de YYD+KO grubuna göre serum glukoz düzeylerinde düşüş sağlamıştır. Goyal ve arkadaşlarının çalışmasında da YYD'ye ek orlistat takviyesinin YYD ile beslenen gruba göre serum glukoz düzeylerinde düşüş sağladığı saptanmıştır (Goyal vd., 2019).

Obezite, kadiyovasküler hastalıklar ve ateroskleroz gelişimi için yüksek risk faktörüdür ve bu komplikasyonlar düşük dereceli inflamasyon ve immün hücrelerinin aktivasyonu ile ilişkilidir. Trigliseridler ve dolaşımdaki serbest yağ asitleri (SYA) proinflamatuvar süreçleri tetikleyebilmektedir. Serum doymuş SYA'nın bağışıklık hücrelerinden inflamatuvar yanıtları aktive ettiği ve çeşitli hücre türlerinde proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını düzenlediği görölmüştür (Krauzová vd., 2016). Obeziteden kaynaklı inflamasyon; nötrofiller, makrofajlar ve T yardımcı hücreler gibi bağışıklık hücre sayısının ve aktivasyonun artışıyla ortaya çıkmakta ve TNF- α , interlökinler gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini kapsamaktadır (Kumar vd., 2019). Kardiyovasküler hastalığın en yaygın belirleyicisi olan visceral obezite inflamasyonun düzenlenmesinde ve özellikle IL-6 gibi aterosklerozun ilerlemesine neden olan proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde önemli rol oynamaktadır (Ahmed vd., 2020). Obezite; beyaz yağ dokudan IL-6 dahil çeşitli inflamatuvar moleküllerin artması ve salgılanmasıyla karakterize olup bu moleküller diğerk organ ve sistemleri de etkilemektedir (Shi vd., 2014).

Çalışmamızda yüksek yağlı diyetle bağlı obezite geliştirilmiş ratlarda krill yağı takviyesinin inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisi incelenmiştir. Diğerk gruplarla kıyaslandığında YYD ile beslenen ratlarda karaciğerk IL-6 düzeyleri en düşüktür ve YYD'ye ek krill yağı takviyesinin karaciğerk IL-6 düzeylerini arttırdığı görölmüştür. Bjørndal ve arkadaşlarının (2012) alışmasında yüksek yağlı diyetle beslenen ratlara krill tozu takviyesinin karaciğerk IL-6 düzeyini YYD ile beslenen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da arttırdığı görölmüştür (Bjørndal vd., 2012). Çalışmamızda karaciğerk dokusunda IL-6 düzeyi benzer şekilde artmıştır ($p<0,05$). RP yağ dokusu IL-6 miktarları karşılaştırıldığında YYD ile beslenen ratlarda tüm ratlara göre yüksek IL-6 düzeylerine rastlanmış ve krill yağı takviyesi yapılan YYD ile beslenen grupta IL-6 düzeylerinin azaldığı görölmüştür. Çalışmamızın bu sonuçlarına göre krill yağı takviyesinin RP yağ dokuda IL-6 düzeylerini azaltarak anti inflamatuvar etki gösterdiği anlaşılmaktadır. Santos ve

arkadaşlarının (2020) YYD ile beslenen farelerde yaptıkları bir çalışmada yüksek yağlı beslenmenin adipoz dokudaki proinflatuvar belirteçlerden olan IL-6 düzeylerini arttırmış olup çalışmamızda YYD ile beslenen ratlarda adipoz dokuda IL-6 düzeylerinin artışı bu sonucu desteklemektedir (Santos vd., 2020). Van der Heijden ve arkadaşları (2015) obezitenin, adipoz dokuda düşük dereceli inflamasyona sebep olan YYD ile beslenmeyle ilişkili olduğunu belirtmiştir (Van der Heijden vd., 2015). Adiposit hipertrofisi normal adipositlere göre daha fazla oksijene ihtiyaca neden olarak adipoz dokuda hipoksiye neden olur ve bu durum adipoz dokuda infiltrasyonun artmasıyla IL-6 gibi proinflatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyardığı bildirilmektedir (Blüher, 2009).

Sortilin, endoplazmik retikulumda prosortilin olarak adlandırılan öncü protein olarak sentezlenen 95 kDa ağırlığında tip-1 zar proteinidir. Prosortilin, geç golgi bölümlerinde ve golgi sonrası veziküllerde furin tarafından 44 aminoasitlik bir propeptidin uzaklaştırılmasıyla olgun formuna dönüştürülür (Hivelin vd., 2017). Sortilin lipit metabolizması ile ilgili rolleri ortaya çıkarılmasına rağmen, lipit metabolizmasındaki düzenleyici mekanizmaları halen büyük ölçüde bilinmemektedir (Gao vd., 2017). Bazı kanıtlar 1p13.3 lokusu içindeki *Sort1* geninin, LDL-K seviyesi ve ateroskleroz riskinin önemli bir modülatörü olduğunu göstermektedir. Hepatik sortilin aşırı ekspresyonu birkaç farklı mekanizma ile LDL-K seviyelerinde hem artışa hem de azalışa neden olmakta, bu durum sortilin hepatic lipit metabolizmasında karmaşık rolleri olduğunu ortaya koymaktadır (Zhong vd., 2016).

Çalışmamızda KC dokusundaki sortilin miktarı tüm gruplar arasında en düşük YYD grubunda saptanmış olup sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). RP dokusundaki sortilin miktarlarına bakıldığında ise YYD ile beslenen grubun; KD ve YYD+O gruplarına göre daha yüksek sortilin miktarına sahip olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Bu sonuçlar incelendiğinde yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda, KC dokusundaki sortilin miktarı düşükken RP dokudaki sortilin düzeylerinin yüksek olduğu görülmektedir. Musunuru ve arkadaşlarının (2010) çalışmasında *Sort1*'in hepatic VLDL sekresyonunu modüle ederek plazma LDL-K ve VLDL partikül seviyelerini değiştirdiği gösterilmiştir (Musunuru vd., 2010). Bi ve arkadaşlarının (2013) obez ve diyabetik farelerde yaptıkları çalışmada KC *Sort1* ekspresyonun artması plazma TK ve TG düzeylerini önemli ölçüde azalttığını böylece hepatic *Sort1* ve plazma lipit düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (Bi vd., 2013). Benzer şekilde çalışmamızda KC sortilin miktarı ile plazma LDL-K düzeyi

arasında negatif korelasyon saptanmış olup Bi ve arkadaşlarının sonuçlarını desteklemektedir. Kjolby ve arkadaşlarının (2010) çalışmasında ise Sort1'in aşırı ekspresyonu plazma LDL-K konsantrasyonunu arttırmış olup mevcut bilgilerle çelişmektedir (Kjolby vd., 2010). Benzer şekilde Chen ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında da hepatik Sort1'in inhibasyonun hepatik steatoz ve plazma kolesterol seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Chen vd., 2019). Sonuçlar arasındaki tutarsızlığın sebebi olarak sortilinin koşullara bağlı olarak farklı işlevleri yerine getirebilen çok yönlü bir protein olması gösterilmektedir (Coutinho vd., 2013). Sonuçlarımız Sort1'in plazma LDL düzenleyicisi olduğu konusunda literatür bilgilerini desteklemektedir (Conlon, 2019). Çalışmamızda KY takviyesi KC sortilin düzeyinin artışına paralel serum LDL düzeyini azaltarak düzenleyici etkisini göstermiştir. YYD'ye ek olarak verilen KY takviyesinin YYD ile beslenen gruba göre RP yağ doku sortilin düzeylerindeki artışı azalttığı görülse de sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sortilin adipositlerdeki GLUT4 depolama veziküllerinin bileşenlerinden biri olarak tanımlanmıştır (Morris vd., 1998). Li ve arkadaşları tarafından obez farelerin ve insanların yağ dokusunda Sort1 proteinin azalma nedenini açıklamak amacıyla yaptıkları mekanizma çalışmasında adipositlerdeki protein miktarını düzenleyen insülin/PI3K/AKT sinyal kaskatını inhibe etmiş ve bu durumun Sort1 mRNA ekspresyonunu etkilemeden adipoz Sort1 düzeyinde azalma sağladığı görülmüştür. Çalışmada adipoz Sort1 proteinin stabilizasyonun düzenlenmesinde insülin sinyalleşmesinin önemi ortaya konulmuş ve obezitede adipoz dokudaki Sort1 düzeyinin azalmasının sebebi olarak insülin sinyalleşmesinde bozulma gösterilmiştir (Li vd., 2017b).

Çalışmamızda sortilin ve IL-6 seviyesi en yüksek KC dokuda iken en düşük RP yağ dokuda saptanmış olup doku sortilin düzeyleri ve IL-6 seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Gruplardaki doku sortilin düzeyleri ve IL-6 seviyelerinin değişimi paralellik göstermektedir. Yapılan bir çalışmada sortilinin IL-6 için yüksek afiniteli bir reseptör olduğu, sitokin salgılanmasını etkilediği ve bağışıklık hücrelerinde sortilin hedeflenmesinin inflamasyonu ve ateroskleroza azalttığı saptanmıştır (Mortensen vd., 2014). Sortilin ile ilgili reseptör 1 (SORLA) ile ilgili yapılan bir çalışmada endositik reseptör olan SORLA'nın IL-6'yı hedeflediği, SORLA'nın enzimatik bölünmesiyle hücre zarına salınan dış bölgesinin IL-6 ve IL-6'nın trans-sinyalleme kapasitesini stabilize ederek IL-6 taşıyıcı protein olarak görev yapabildiği bulunmuştur (Larsen ve Petersen, 2017). Yapılan bir klinik çalışmada serum sortilin ve IL-6 düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmış olup

sortilin aracılı inflamasyonun kronik kalp hastalığı gelişimindeki rolü ortaya konulmuştur (Han vd., 2020).

Sonuç olarak obez ratlarda krill yağı takviyesinin plazma lipitlerini düşürdüğü, KC sortilin miktarını arttırdığı ve adipoz dokudan salgılanan IL-6 düzeyini azaltarak yüksek yağlı diyetin neden olduğu inflamasyonu hafiflettiği görülmüştür. Bu sonuçlar bize krill yağı takviyesinin obezitenin neden olacağı inflamasyon ve kötü lipit profilinin iyileştirilmesinde katkı sağlayıcı potansiyele sahip olabileceğine işaret etmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- a. YYD ile beslenen grupta KD'ye göre %20'den fazla kilo artışı olmuştur.
- b. Serum lipit düzeylerine bakıldığında TG düzeyi en yüksek krill yağı takviyesi yapılan grupta belirlenmiş ve diğer gruplarda yaklaşık olarak eşit bulunmuştur. $YYD+KY>YYD=KD=YYD+O$ şeklindedir. TK düzeylerindeki değişim ise $YYD>YYD+O>KD>YYD+KY$ şeklindedir. En düşük TK düzeyi krill yağı takviyesi yapılan grupta tespit edildi. LDL-K düzeylerinde sıralama $YYD>YYD+O>YYD+KY>KD$ şeklindedir. Krill yağı takviyesi serum LDL düzeyini önemli ölçüde azaltmıştır. Son olarak serum HDL-K düzeyleri ise, $YYD>YYD+O>KD>YYD+KY$ şeklindedir.
- c. IL-6 düzeyleri karaciğer dokusunda en yüksek krill yağı takviyesi yapılan grupta belirlenmiştir. Değişim $YYD+KY>KD>YYD>YYD+O$ şeklindedir. Retroperitoneal dokudaki IL-6 düzeyleri ise en yüksek YYD grubunda belirlenmiş olup sırasıyla $YYD>YYD+KY>KD>YYD+O$ şeklindedir. Krill yağı takviyesi RP yağ doku IL-6 düzeyini azaltmıştır.
- d. Sortilin düzeylerinin değişimi incelendiğinde KC dokusundaki en yüksek sortilin düzeyi $YYD+KY$ grubunda bulunmuştur. Değişim sırasıyla $YYD+KY>KD>YYD+O>YYD$ şeklindedir. RP yağ doku sortilin miktarı ise en yüksek YYD grubunda saptanmıştır ve sıralama $YYD>YYD+KY>KD>YYD+O$ şeklindedir.
- e. Krill yağı takviyesi karaciğer dokusunda sortilin düzeyini arttırırken RP yağ dokuda sortilin düzeyini azaltmıştır.
- f. Dokulardaki IL-6 ile sortilin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. KC dokusunda IL-6 ve sortilin artarken; RP yağ dokuda ikisi de azalma göstermiştir.
- g. KC ve RP yağ dokuda IL-6 düzeyi saptanmasına ek olarak serumda IL-6 düzeyi ölçülebilir.
- h. Visseral adiposite indeksi değerlendirilebilir.
- i. Serum insülin seviyesi ve HOMA-IR saptanarak krill yağı takviyenin insülin seviyelerine ve insülin direncine etki edip etmediği değerlendirilebilir.
- j. KC dokusunda TG seviyesi ölçülebilir.
- k. Balık yağı ile krill yağı karşılaştırılması amacıyla gruplara YYD'ye ek balık yağı takviyesi yapılan grup eklenebilir.

- l. Serum leptin düzeyleri ölçülebilir.
- m. KC ve RP yağ dokusunda TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerin düzeyi bakılabilir.
- n. Amilaz enzim seviyeleri ölçülebilir.



7. KAYNAKLAR

- Ahmed AA, Adam Essa ME, Mollica A, Stefanucci A, Zengin G, Ahmed H (2020). Gum Arabic modifies anti-inflammatory cytokine in mice fed with high fat diet induced obesity. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre* 25: 100258. doi:10.1016/j.bcdf.2020.100258.
- Ahmed B, Sultana R, Greene MW (2021). Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 137: 111315.
- Akdoğan M, Yöntem M (2018). Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 3(1): 36-45.
- Akman M, Budak Ş, Kendir M (2004). Genel dahiliye polikliniğine başvuran hastalarda obezite sıklığı ve ilişkili sağlık problemleri. *Marmara Medical Journal* 17(3): 113-120.
- Aksoydan E, Kaplan F (2018). Krill yağı: beslenme ve sağlık yönünden değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular* 7, ed. Muhittin Tayfur (Ankara, 2018), 1.Baskı, 171-180.
- Albataineh SR, Badran EF, Tayyem RF (2019). Overweight and obesity in childhood: dietary, biochemical, inflammatory and lifestyle risk factors. *Obesity Medicine* 15:100112. doi:10.1016/j.obmed.2019.100112.
- Albert BB, Derraik JGB, Brennan CM, Biggs JB, Garg ML, Cameron-Smith D, Hofman PL, Cutfield WS (2015). Supplementation with a blend of krill and salmon oil is associated with increased metabolic risk in overweight men. *Am. J. Clin. Nutr.* 102(1): 49–57.
- Albracht-Schulte K, Kalupahan NS, Ramalingam L, Wang, S, Rahman SM., Robert-McComb J, Moustaid-Moussa N (2018). Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 58: 1-16. doi:10.1016/j.jnutbio.2018.02.012.
- Algoblan A, Alalfi M, Khan M (2014). Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 587. doi:10.2147/dmso.s67400.

- Ambati R, Phang SM, Ravi S, Aswathanarayana, R. (2014). Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications—a review. *Marine Drugs* 12(1): 128–152. doi:10.3390/md12010128.
- Altunkaynak BZ, Özbet E (2006). Obezite: nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Van Tıp Dergisi* 13(4): 138-142.
- Banni S, Carta G, Murru E, Cordeddu L, Giordano E, Sirigu AR, Berge K, Vik H, Maki KC, Di Marzo V, Griinari M (2011). Krill oil significantly decreases 2-arachidonoylglycerol plasma levels in obese subjects. *Nutrition & Metabolism* 8(1): 7. doi:10.1186/1743-7075-8-7.
- Batetta B, Griinari M, Carta G, Murru E, Ligresti A, Cordeddu L, Giordano E, Sanna F, Bisogno T, Uda S, Collu M, Bruheim I, Marzo Di V, Banni S (2009). Endocannabinoids may mediate the ability of (n-3) fatty acids to reduce ectopic fat and inflammatory mediators in obese Zucker rats. *J. Nutr.* 139 (8):1495–1501. doi: 10.3945/jn.109.104844.
- Baş M, Sağlam D (2013). Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi. Alphan ET (Ed.). Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. Hatipoğlu Yayınevi, Ankara, Sayfa: 137-275.
- Baysal A (2012). Beslenme. On dördüncü baskı. Hatipoğlu Yayınevi, Ankara, Sayfa: 51.
- Berge K, Piscitelli F, Hoem N, Silvestri C, Meyer I, Banni S, Di Marzo V (2013). Chronic treatment with krill powder reduces plasma triglyceride and anandamide levels in mildly obese men. *Lipids Health Dis.* 12(1): 78. doi:10.1186/1476-511x-12-78.
- Bhagavan NV, Ha CE (2011). *Lipids I. Essentials of Medical Biochemistry* 191-207. doi:10.1016/b978-0-12-095461-2.00016-3.
- Bi L, Chiang JYL, Ding WX, Dunn W, Roberts B, Li T (2013). Saturated fatty acids activate ERK signaling to downregulate hepatic sortilin 1 in obese and diabetic mice. *Journal of Lipid Research* 54(10): 2754–2762. doi:10.1194/jlr.m039347.
- Bjørndal B, Vik R, Brattelid T, Vigerust NF, Burri L, Bohov P, Nygård O, Skorve J, Berge RK (2012). Krill powder increases liver lipid catabolism and reduces glucose mobilization in tumor necrosis factor-alpha transgenic mice fed a high-fat diet. *Metabolism: Clinical and Experimental* 61(10): 1461-1472.

- Blüher M (2009). Adipose tissue dysfunction in obesity. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 117(06): 241–250. doi:10.1055/s-0029-1192044.
- Buettner R, Schölmerich J, Bollheimer LC (2007). High-fat diets: Modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents*. *Obesity* 15(4): 798–808.
- Burri L (2015). Krill oil supplementation and cognitive function. *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline* 1031–1038. doi:10.1016/b978-0-12-407824-6.00096-3.
- Burri L, Berge K, Wibrand K, Berge RK, Barger JL (2011). Differential effects of krill oil and fish oil on the hepatic transcriptome in mice. *Front In Genetics* 2: 45. doi: 10.3389/fgene.2011.00045.
- Bunea R, Farrah KE, Deutsch L (2004). Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the clinical course of hyperlipidemia. *Altern. Med.Rev.* 9(4): 420–428.
- Chen C, Li J, Matye DJ, Wang Y, Li T (2019). Hepatocyte Sortilin 1 knockout and treatment with a Sortilin 1 inhibitor reduced plasma cholesterol in Western diet-fed mice. *Journal of Lipid Research* 60(3): 539-549. doi: 10.1194/jlr.M089789.
- Chiazza F, Collino M (2016). Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in glucose Control. *Molecular Nutrition and Diabetes* 105–114. doi:10.1016/b978-0-12-801585-8.00009-9
- Chowdhury R, Steur M, Patel PS, Franco OH (2016). Individual fatty acids in cardiometabolic disease. *Handbook of Lipids in Human Function* 207–318. doi:10.1016/b978-1-63067-036-8.00010-x.
- Cinti S (2006). The role of brown adipose tissue in human obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 16(8): 569–574. doi:10.1016/j.numecd.2006.07.009.
- Conlon DM (2019). Role of sortilin in lipid metabolism. *Current Opinion in Lipidology* 30(3): 198–204. doi:10.1097/mol.0000000000000598.
- Coutinho MF, Bourbon M, Prata MJ, Alves S (2013). Sortilin and the risk of cardiovascular disease. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)* 32(10): 793–799. doi:10.1016/j.repce.2013.10.024.
- Crovesy L, Rosado EL (2019). Interaction between genes involved in energy intake regulation and diet in obesity. *Nutrition* 67-68.

- Cunningham E (2012). Are krill oil supplements a better source of n-3 fatty acids than fish oil supplements? *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 112(2): 344. doi:10.1016/j.jand.2011.12.016.
- Curioni CC, Alves NNR, Zago L (2019). Omega-3 supplementation in the treatment of overweight and obese children and adolescents: A systematic review. *Journal of Functional Foods* 52: 340–347. doi:10.1016/j.jff.2018.11.016.
- Curran MP, Scott LJ (2004). Orlistat. *Drugs* 64(24): 2845–2864. doi:10.2165/00003495-200464240-00010.
- Deutsch L (2007). Evaluation of the effect of Neptune Krill Oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. *J. Am. Coll. Nutr.* 26(1): 39–48. doi: 10.1080/07315724.2007.10719584.
- Domínguez-Avila JA, González-Aguilar GA (2019). Lipids. *Postharvest Physiology and Biochemistry of Fruits and Vegetables* 273–292. doi:10.1016/b978-0-12-813278-4.00013-0.
- Eklund CM (2009). Chapter 5 Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Advances in Clinical Chemistry* 111–136. doi:10.1016/s0065-2423(09)48005-3.
- Engelking LR (2015). Saturated and unsaturated fatty acids. *Textbook of Veterinary Physiological Chemistry* 345–350. doi:10.1016/b978-0-12-391909-0.50054-2.
- FAO/WHO (2008). Interim summary of conclusions and dietary recommendations on total fat & fatty acids. *Joint FAO/WHO Expert Consultation on Fats and Fatty Acids in Human Nutrition*. Geneva 1–14.
- Ferramosca A, Conte A, Burri L, Berge K, De Nuccio F, Giudetti AM, Zara V (2012). A krill oil supplemented diet suppresses hepatic steatosis in high-fat fed rats. *PLoS One* 7(6): e38797. doi:10.1371/journal.pone.003879.
- Gao A, Cayabyab FS, Chen X, Yang J, Wang L, Peng T, Lv Y (2017). Implications of sortilin in lipid metabolism and lipid disorder diseases. *DNA and Cell Biology* 36(12): 1050–1061. doi:10.1089/dna.2017.3853.
- Gigliotti JC, Davenport MP, Beamer SK, Tou JC, Jaczynski J (2011). Extraction and characterisation of lipids from Antarctic krill (*Euphausia superba*). *Food Chemistry* 125(3): 1028–1036. doi:10.1016/j.foodchem.2010.10.013.

- Givens DI, Kliem KE (2011). Chronic disease risk associated with different dietary saturated fatty acids. *Reducing Saturated Fats in Foods* 98–111. doi:10.1533/9780857092472.1.98.
- Goettsch C, Hutcheson JD, Aikawa M, Iwata H, Pham T, Nykjaer A, Kjolby M, Rogers M, Michel T, Shibasaki M, Hagita S, Kramann R, Rader DJ, Libby P, Singh SA, Aikawa E (2016). Sortilin mediates vascular calcification via its recruitment into extracellular vesicles. *Journal of Clinical Investigation* 126(4): 1323–1336. doi: 10.1172/JCI80851.
- Goettsch C, Kjolby M, Aikawa E (2017). Sortilin and its multiple roles in cardiovascular and metabolic diseases highlights. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 38(1): 19–25. doi:10.1161/atvbaha.117.310292.
- González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJJ, Moreno LA, Bray GA, Martínez JA (2017). Obesity. *Nature Reviews Disease Primers* 3: 17034. doi:10.1038/nrdp.2017.34.
- Goyal A, Kaur R, Sharma D, Sharma M (2019). Protective effect of *Betula utilis* bark extract on high fat diet induced obesity in Wistar rats. *Obesity Medicine* 15, 100123. doi:10.1016/j.obmed.2019.100123.
- Guglielmi V, Sbraccia P (2017). Obesity phenotypes: depot-differences in adipose tissue and their clinical implications. *Eating and Weight Disorders- Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 23(1): 3–14. doi:10.1007/s40519-017-0467-9.
- Guo J, Luo YX, Tao LX, Guo XH (2015). Association between 1p13.3 genomic markers and coronary artery disease: a meta-analysis involving patients and controls. *Genetics and Molecular Research* 14(3): 9092–9102. doi: 10.4238/2015.
- Gürdöl F (2018). *Beslenme Biyokimyası. İkinci baskı*. Nobel Tıp Yayınevi, Ankara; Sayfa: 143-174.
- Haider J, Majeed H, Williams PA, Safdar W, Zhong F (2017). Formation of chitosan nanoparticles to encapsulate krill oil (*Euphausia superba*) for application as a dietary supplement. *Food Hydrocolloids* 63:27-34. doi:10.1016/j.foodhyd.2016.08.020.

- Han W, Wei Z, Zhang H, Geng C, Dang R, Yang M, Zhang J, Wang C, Jiang P (2020). The association between sortilin and inflammation in patients with coronary heart disease. *Journal of Inflammation Research* 13: 71-79. doi:10.2147/jir.s240421.
- Hennes S, Perry CM (2006). Orlistat. *Drugs* 66(12):1625–1656. doi:10.2165/00003495-200666120-00012.
- Herda S, Raczkowski F, Mittrücker HW, Willmsky G, Gerlach K, Kühl AA, Breiderhoff T, Willnow TE, Dörken B, Höpken UE, Rehm A (2012). The sorting receptor sortilin exhibits a dual function in exocytic trafficking of Interferon- γ and Granzyme A in T cells. *Immunity* 37(5): 854–866. doi:10.1016/j.immuni.2012.07.012.
- Hewitt RP, Lipsky JD (2018). Krill and other plankton. *Encyclopedia of Marine Mammals* 537–543. doi:10.1016/b978-0-12-804327-1.00162-x.
- Hivelin C, Mazella J, Coppola T (2017). Sortilin derived propeptide regulation during adipocyte differentiation and inflammation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 482(1): 87–92. doi:10.1016/j.bbrc.2016.10.139.
- Hruby A, Hu FB (2014). The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics* 33(7): 673–689. doi:10.1007/s40273-014-0243-x.
- Hvizdos KM, Markham A (1999). Orlistat. *Drugs* 58(4):743–760. doi:10.2165/00003495-199958040-00015.
- Ierna M, Kerr A, Scales H, Berge K, Griinari M (2010). Supplementation of diet with krill oil protects against experimental rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 11: 136. doi: 10.1186/1471-2474-11-136.
- Jacobsen C (2011). Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) as food ingredients. *Functional Foods* 401–424. doi:10.1533/9780857092557.3.401.
- Jones PJH, Lichtenstein AH (2020). Lipids. *Present Knowledge in Nutrition* 51–69. doi:10.1016/b978-0-323-66162-1.00004-4.
- Katsuyama T, Moulton VR (2021). Cytokines. *Systemic Lupus Erythematosus* 151–157. doi:10.1016/b978-0-12-814551-7.00019-2.
- Kerns J, Fisher M (2020). Epidemiology, pathophysiology and etiology of obesity in children and adolescents. *Current Problems in Pediatric Adolescent Health Care*, 50(9): 100869. doi.org/10.1016/j.cppeds.2020.100869.

- Kershaw EE, Flier JS (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(6): 2548–2556. doi:10.1210/jc.2004-0395.
- Kjolby M, Andersen OM, Breiderhoff T, Fjorback AW, Pedersen KM, Madsen P, Jansen P, Heeren J, Willnow TE, Nykjaer, A. (2010). *Sort1*, Encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export. *Cell Metabolism* 12(3): 213–223. doi:10.1016/j.cmet.2010.08.006.
- Klötting N, Blüher M (2014). Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 15(4): 277–287. doi:10.1007/s11154-014-9301-0.
- Kopelman PG (2000). Obesity as a medical problem. *Nature* 404:635-643.
- Köhler A, Sarkkinen E, Tapola N, Niskanen T, Bruheim I (2015). Bioavailability of fatty acids from krill oil, krill meal and fish oil in healthy subjects—a randomized, single-dose, cross-over trial. *Lipids in Health and Disease* 14(1). doi:10.1186/s12944-015-0015-4.
- Krauzová E, Kračmerová J, Rossmeislová L, Mališová L, Tencerová M, Koc M, Štich V, Šiklová M (2016). Acute hyperlipidemia initiates proinflammatory and proatherogenic changes in circulation and adipose tissue in obese women. *Atherosclerosis* 250: 151–157. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.021.
- Kumar DP, Koka SS, Li C, Rajagopal S (2019). Inflammatory mediators in obesity. *Mediators of Inflammation* 1–2. doi:10.1155/2019/9481819.
- Kwantes JM, Grundmann O (2015). A brief review of krill oil history, research, and the commercial market. *Journal of Dietary Supplements* 12(1): 23–35. doi:10.3109/19390211.2014.902000.
- Kyrou I, Randeva, HS, Tsigos C, Weickert MO (2000). Clinical problems caused by obesity. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A et al. (Editors). *Endotext* (Internet), MDText.com, Inc., Dartmouth, MA, USA. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278973/>.
- Larsen JV, Petersen CM (2017). SorLA in interleukin-6 signaling and turnover. *Molecular and Cellular Biology* 37(11). doi:10.1128/mcb.00641-16.

- Laudet V, Gronemeyer H (2002). PPAR. The Nuclear Receptor FactsBook 141–158. doi:10.1016/b978-012437735-6/50015-1
- Lee HS, Nam Y, Chung YH, Kim HR, Park ES, Chung SJ, Kim JH, Sohn UD, Kim HC, Oh KW, Jeong, JH (2014). Beneficial effects of phosphatidylcholine on high-fat diet-induced obesity, hyperlipidemia and fatty liver in mice. *Life Sciences* 118(1): 7–14. doi:10.1016/j.lfs.2014.09.027.
- Lee MF, Lai CS, Cheng AC, Hou JS, Badmaev V, Ho CT, Pan MH (2014). Krill oil and xanthigen separately inhibit high fat diet induced obesity and hepatic triacylglycerol accumulation in mice. *Journal of Functional Foods* 19: 913-921.
- Lu C, Sun T, Li Y, Zhang D, Zhou J, Su X (2017). modulation of the gut microbiota by krill oil in mice fed a high-sugar high-fat diet. *Frontiers in Microbiology* 8. doi:10.3389/fmicb.2017.00905.
- Li BZ, Pilch PF, Kandror KV (1997). Sortilin is a major protein component of Glut4-containing vesicles. *The Journal of Biological Chemistry* 272: 24145-24147.
- Li DM, Zhou DY, Zhu BW, Chi YL, Sun LM, Dong XP, Qiao WZ, Murata Y (2013). Effects of krill oil intake on plasma cholesterol and glucose levels in rats fed a high-cholesterol diet. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 93(11): 2669–2675.
- Li J, Matye D J, Wang Y, Li T (2017a). Sortilin 1 knockout alters basal adipose glucose metabolism but not diet-induced obesity in mice. *FEBS Letters* 591(7): 1018–1028. doi:10.1002/1873-3468.12610.
- Li, J, Chen C, Li, Y, Matye DJ, Wang Y, Ding WX, Li T (2017b). Inhibition of insulin/PI3K/AKT signaling decreases adipose Sortilin 1 in mice and 3 T3-L1 adipocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Molecular Basis of Disease* 1863 (11): 2924–2933. doi:10.1016/j.bbadis.2017.08.012.
- Marszałek K, Barba-Orellana S, Barba FJ, Denoya GI, Świeca M, Dżugan M, Zhu Z, Li S (2020). Strategies to reduce lipid consumption. *Agri-Food Industry Strategies for Healthy Diets and Sustainability* 91–102. doi:10.1016/b978-0-12-817226-1.00003-5.

- Medina-Gómez G, Gray S, Vidal-Puig A (2005). Role of PPARs in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *The Metabolic Syndrome at the Beginning of the XXI Century* 253–269. doi:10.1016/b978-84-8174-892-5.50015-2.
- McNeely W, Benfield P (1998). Orlistat. *Drugs* 56(2):241–249. doi:10.2165/00003495-199856020-00007.
- Moini J, Ahangari R, Miller C, Samsam M (2020). Obesity in children. *Global Health Complications of Obesity* 337–352. Doi:10.1016/b978-0-12-819751-6.00014-1.
- Merdol TK (2014). Beslenmeye bağlı kronik hastalıkların önlenmesinde yeterli, dengeli ve Sağlıklı beslenmenin önemi ve temel ilkeleri. Alphan ET (ed.) *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*. Hatipoğlu Yayınları, Ankara, Sayfa: 3-31.
- Moghbeli M, Khedmatgozar H, Yadegari M, Avan A, Ferns GA, Ghayour Mobarhan M (2020). Cytokines and the immune response in obesity-related disorders. *Advances in Clinical Chemistry*. doi:10.1016/bs.acc.2020.06.004.
- Morris NJ, Ross SA, Lane WS, Moestrup SK, Petersen CM, Keller SR, Lienhard GE (1998) Sortilin is the major 110-kDa protein in GLUT4 vesicles from adipocytes. *Journal of Biological Chemistry* 273: 3582-3587.
- Mortensen MB, Kjolby M, Gunnarsen S, Larsen JV, Palmfeldt J, Falk E, Nykjaer A, Bentzon JF (2014). Targeting sortilin in immune cells reduces proinflammatory cytokines and atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation* 124(12): 5317–5322. doi: 10.1172/JCI76002.
- Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, Lee NE, Ahfeldt T, Sachs KV, Li X, Li h, Kuperwasser N, Ruda VM, Pirruccello JP, Muchmore B, Prokunina-Olsson L, Hall JL, Schadt EE, Morales CR, Lund-Katz S, Phillips MC, Wong J, Cantley W, Racie T, Ejebe KG, Orho-Melander M, Melander O, Koteliensky V, Fitzgerald K, Krauss RM, Cowan CA, Kathiresan S, Rader DJ (2010). From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature* 466(7307): 714–719. doi:10.1038/nature09266.
- NHLBI: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute (1998). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-in evidence report. *Obesity Research* 6(2): 51S-209S.

- Nykjaer A, Willnow TE (2012). Sortilin: a receptor to regulate neuronal viability and function. *Trends in Neurosciences* 35(4): 261–270. doi:10.1016/j.tins.2012.01.003.
- O'Shea JJ, Gadin M, Siegel RM (2019). Cytokines and cytokine receptors. *Clinical Immunology* 127-155. doi:10.1016/b978-0-7020-6896-6.00009-0.
- Ouyang S, Jia B, Xie W, Yang J, Lv Y (2020). Mechanism underlying the regulation of sortilin expression and its trafficking function. *Journal of Cellular Physiology* 235(12): 8958-8971. doi:10.1002/jcp.29818.
- Özcebe H, Bosi TB, Yardım N ve ark.; Ozcebe H, Bosi TB, Yardım MS ve ark. (eds). Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul İkinci Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması: COSI-TUR (2016). Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Milli Eğitim Bakanlığı, Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi. Sağlık Bakanlığı. Yayın No: 1080. Efe Matbaacılık, Ankara 2017. ISBN: 978-975-590-658-4.
- Park A (2019). Pathophysiology and aetiology and medical consequences of obesity. *Medicine* 47(3): 169-174. doi:10.1016/j.mpmed.2018.12.010.
- Panse ML, Phalke SD (2019). Omega-3 beverages. *Value-Added Ingredients and Enrichments of Beverages* 353–382. doi:10.1016/b978-0-12-816687-1.00011-4.
- Planavila A, van Bilsen M (2015). PPARs as modulators of cardiac metabolism and inflammation. *Inflammation in Heart Failure* 155–167. doi:10.1016/b978-0-12-800039-7.00011-6
- Qi K, Fan C, Jiang J, Zhu H, Jiao H, Meng Q, Deckelbaum RJ (2008). Omega-3 fatty acid containing diets decrease plasma triglyceride concentrations in mice by reducing endogenous triglyceride synthesis and enhancing the blood clearance of triglyceride-rich particles. *Clinical Nutrition*, 27(3): 424–430. doi:10.1016/j.clnu.2008.02.001.
- Rabinowich L, Fishman S, Hubel E, Thurm T, Park WJ, Pewzner-Jung Y, Saroha A, Ere N, Halpern Z, Futerman AH, Zvibel I (2015). Sortilin deficiency improves the metabolic phenotype and reduces hepatic steatosis of mice subjected to diet-induced obesity. *Journal of Hepatology* 62(1): 175–181. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.030.
- Richter CK, Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM (2016). Recommended intake of fish and fish oils worldwide. *Fish and Fish Oil in Health and Disease Prevention* 27–48. doi:10.1016/b978-0-12-802844-5.00003-8.

- Roever L, Biondi-Zoccai G, Chagas ACP (2016). Non-HDL-C vs. LDL-C in predicting the severity of coronary atherosclerosis. *Heart, Lung and Circulation* 25(10): 953–954. doi:10.1016/j.hlc.2016.06.790.
- Rossmesl M, Pavlisova J, Bardova K, Kalendova V, Buresova J, Kuda O, Kroupova P, Stankova B, Fiserova E, Horakova O, Kopecky J (2020). Increased plasma levels of palmitoleic acid may contribute to beneficial effects of Krill oil on glucose homeostasis in dietary obese mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1865(8): 158732. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158732.
- Sampalis F, Bunea R, Pelland MF, Kowalski O, Duguet N, Dupuis S (2003). Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the management of premenstrual syndrome and dysmenorrhea. *Altern Med Rev.* 8(2):171–179.
- Santos IB, de Bem GF, da Costa CA, de Carvalho LCRM, de Medeiros AF, Silva DLB, Ramdo MH, de Andrade Soares R, Ognibene DT, de Moura RS, Resende, AC (2020). Açai seed extract prevents the renin-angiotensin system activation, oxidative stress and inflammation in white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *Nutrition Research* 79: 35-49. doi:10.1016/j.nutres.2020.05.006.
- Satman İ, TURDEP II Çalışma Grubu (2011) Türkiye diyabet prevalansı çalışmaları: TURDEP-I ve TURDEP-II. 47. Ulusal Diyabet Kongresi, Antalya. Mayıs 2011.
- Seburg EM, Crane MM, Sherwood NE (2017). Behavioral risk factors for overweight and obesity. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease* 515–537. doi:10.1016/b978-0-12-802928-2.00024-2.
- Shi,C, Zhu L, Chen X, Gu N, Chen L., Zhu L, Yang L, Pang L, Guo X, Ji C, Zhang, C (2014). IL-6 and TNF- α induced obesity-related inflammatory response through transcriptional regulation of miR-146b. *Journal of Interferon & Cytokine Research* 34(5): 342–348. doi:10.1089/jir.2013.0078.
- Stienstra R, Duval C, Müller M, Kersten S (2007). PPARs, obesity, and inflammation. *PPAR Research* 2007: 1–10. doi:10.1155/2007/95974.

- Stolarczyk E (2017). Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Current Opinion in Pharmacology* 37: 35–40. doi:10.1016/j.coph.2017.08.006.
- Strong A, Rader DJ (2012). Sortilin as a regulator of lipoprotein metabolism. *Current Atherosclerosis Reports* 14(3): 211–218. doi:10.1007/s11883-012-0248-x.
- Sullivan DA (2011). Environmental factors in obesity. *Encyclopedia of Environmental Health* 380–391. doi:10.1016/b978-0-444-52272-6.00433-5.
- Suliga E (2014). Lifestyle factors affecting abdominal obesity in children and adolescents: risks and benefits. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity* 39–56. doi:10.1016/b978-0-12-407869-7.00004-0.
- Sun D, Zhang L, Chen H, Feng R, Cao P, Liu Y (2017). Effects of Antarctic krill oil on lipid and glucose metabolism in C57BL/6J mice fed with high fat diet. *Lipids in Health and Disease* 16(1):218-. doi:10.1186/s12944-017-0601-8.
- Sung HH, Sinclair AJ, Huynh K, Smith AT, Mellett NA, Meikle PJ, Su XQ (2019). Differential plasma postprandial lipidomic responses to krill oil and fish oil supplementations in women: a randomised crossover study. *Nutrition* 65: 191-201. doi:10.1016/j.nut.2019.03.021.
- Talbot H, Saada S, Naves T, Gallet P-F, Fauchais A-L, Jauberteau M-O. (2019). Regulatory roles of Sortilin and SorLA in immune-related processes. *Frontiers in Pharmacology* 9:1507. doi:10.3389/fphar.2018.01507.
- Tandy S, Chung RWS, Wat E, Kamili A, Berge K, Griinari M, Cohn JS (2009). Dietary Krill oil supplementation reduces hepatic steatosis, glycemia, and hypercholesterolemia in high-fat-fed mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 57(19): 9339–9345. doi:10.1021/jf9016042.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931, Ankara 2014. http://www.sagem.gov.tr/TBSA_Beslenme_Yayini.pdf.

- TEMED Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu (2019). Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara.
- Tobore TO (2020). Towards a comprehensive theory of obesity and a healthy diet: the causal role of oxidative stress in food addiction and obesity. *Behavioural Brain Research*, 112560. doi:10.1016/j.bbr.2020.112560.
- Tou JC, Jaczynski J, Chen YC (2008). Krill for human consumption: nutritional value and potential health benefits. *Nutrition Reviews* 65(2): 63–77. doi:10.1111/j.1753-4887.2007.tb00283.x
- Uçak İ, Öz M, Maqsood S (2019). Products based on omega-3 polyunsaturated fatty acids and health effects. *The Role of Alternative and Innovative Food Ingredients and Products in Consumer Wellness* 197–212. doi:10.1016/b978-0-12-816453-2.00007-3.
- Ulven SM (2016). Metabolic effects of krill oil. *Fish and Fish Oil in Health and Disease Prevention* 333–339. doi:10.1016/b978-0-12-802844-5.00030-0.
- Van der Heijden RA, Sheedfar F, Morrison MC, Hommelberg PP, Kor D, Kloosterhuis NJ, Gruben N, A Youssef S, de Bruin A, Hofker MH, Kleemann R, Koonen DPY, Heeringa P (2015). High-fat diet induced obesity primes inflammation in adipose tissue prior to liver in C57BL/6j mice. *Aging* 7(4): 256–268. doi:10.18632/aging.100738.
- Van Meijel RLJ, Blaak EE, Goossens GH (2019). Adipose tissue metabolism and inflammation in obesity. *Mechanisms and Manifestations of Obesity in Lung Disease* 1–22. doi:10.1016/b978-0-12-813553-2.00001-4.
- Wang AZ, Li L, Zhang B, Shen GQ, Wang QK (2011). Association of SNP rs17465637 on chromosome 1q41 and rs599839 on 1p13.3 with myocardial infarction in an American caucasian population. *Annals of Human Genetics* 75(4): 475–482. doi: 10.1111/j.1469-1809.2011.00646.x.
- WHO (2017). WHO Global Health Observatory Data Repository [online database]. Available from: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.A896> (ET: ET: 09.06.2021).

- WHO (2021). Obesity and overweight. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (ET: 09.06.2021).
- Xiang X, Zhou X, Wang W, Zhou Y, Zhou X, Deng S, Zheng B, Wen Z (2021). Effect of Antarctic krill phospholipid (KOPL) on high fat diet-induced obesity in mice. *Food Research International* 148: 110456. doi:10.1016/j.foodres.2021.110456.
- Xie D, Gong M, Wei W, Jin J, Wang X, Wang X, Jin Q (2019). Antarctic Krill (*Euphausia superba*) oil: a comprehensive review of chemical composition, extraction technologies, health benefits, and current applications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 18(2). doi:10.1111/1541-4337.12427.
- Yabe-Wada T, Matsuba S, Takeda K, Sato T, Suyama M, Ohkawa Y, Takai T, Shi H, Philpott C, Nakamura A (2016). TLR signals posttranscriptionally regulate the cytokine trafficking mediator sortilin. *Scientific Reports* 6(1): 26566. doi:10.1038/srep26566.
- Yang G, Lee J, Lee S, Kwak D, Choe W, Kang, I, Kim SS, Ha J (2016). Krill oil supplementation improves dyslipidemia and lowers body weight in mice fed a high-fat diet through activation of AMP-Activated protein kinase. *Journal of Medicinal Food* 19(12): 1120–1129. doi:10.1089/jmf.2016.3720.
- Yaturu S, Jain SK (2011). Insulin resistance and glucose metabolism in childhood obesity. *Global Perspectives on Childhood Obesity* 201–207. doi:10.1016/b978-0-12-374995-6.10019-2.
- Zanwar AA, Joshi A, Hegde MV (2018). Effects of dietary omega-3 fatty acid consumption. *Role of the Mediterranean Diet in the Brain and Neurodegenerative Diseases* 385–399. doi:10.1016/b978-0-12-811959-4.00025-0.
- Zeece M (2020). Lipids. *Introduction to the Chemistry of Food* 127–161. doi:10.1016/b978-0-12-809434-1.00004-9.
- Zhong L, Cayabyab FS, Tang C, Zheng X, Peng T, Lv Y (2016). Sortilin: A novel regulator in lipid metabolism and atherogenesis. *Clinica Chimica Acta* 460: 11–17. doi:10.1016/j.cca.2016.06.013.
- Zhou Y, Rui L (2013). Lipocalin 13 regulation of glucose and lipid metabolism in obesity. *Obesity* 369–383. doi:10.1016/b978-0-12-407766-9.00015-8.

Zhu JJ, Shi JH, Qian WB, Cai ZZ, Li D (2008). Effects of krill oil on serum lipids of hyperlipidemic rats and human SW480 cells. *Lipids Health Dis* 7:30.





EKLER

Ek 1. Hayvan Deneyleri Etik Kurul Onam Formu

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI
(Republic of Turkey Recep Tayyip Erdogan University Local Ethics Committee for Animal Experiments)

BAŞVURU BİLGİLERİ (Application Information)	ETİK KURUL DOSYA NO(REFERENCE):24		
	ÇALIŞMANIN ADI	Obes Ratlarda Krill Yağının Karaciğer ve Adipöz Dokudaki Sırtılın Düzeyi Üzerindeki Etkisinin Araştırılması	
	Title	Investigation of the Effect of Krill Oil on Sirtılın in Liver and Adipose Tissue in Obese Rats	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (Director of Project)	Dr.Öğr.Üyesi Mehtap ATAĞ	
	DİĞER GÖREVLİLER (Researchers)	Ayşe Beyza ŞAHİN, Hülya KILIÇ YILMAZ, Eda YILMAZ KUTLU	
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez Ulusal	☐ Çok Merkezli Ulusal	☐ Çok Merkezli Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	Karar No(Decision No):2020/22	Tarih (Date): 26.06.2020
	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden, Dr.Öğr.Üyesi Mehtap ATAĞ'ın sorumluluğunda yürütülen ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Hayvan Deneyleri Araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına katılan üyelerin oy birliğiyle karar verilmiştir.	
Decision Information	The study above has been approved by the Local Ethics Committee of R.T.E.University.	
	☒ Accepted	☐ Rejected

ÜYELER (Members)						
Ünvanı/ Adı/ Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof.Dr. Fikri BALTA (Başkan, Müdür)	Su Ürünleri (Veteriner Hekim)	R.T.E. Üniversitesi Su Ürünleri Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr. Levent TUMKAYA (Başkan Vekili)	Histoloji Embriyoloji	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr. Ayşe ERTÜRK (Üye)	Enfeksiyon Hast. Ve Klinik Mikr.	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr. Serkan GÜL (Üye)	Riyoloji	R.T.E. Üniversitesi Fen Edebiyat Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr.Kazım ŞAHİN (Üye)	Tıbbi Mikrobiyoloji	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr. Hülya KILIÇ YILMAZ (Üye)	Tıbbi Biyokimya	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	K	☒ E ☐ H	☒ E ☐ H	
Dr.Öğr.Üyesi Hatice SEVİM NALKIRAN (Üye)	Tıbbi Biyoloji	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Dr.Öğr.Üyesi Murat ALKURT (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	R.T.E. Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Şenay ÇAKIROĞLU (Üye)	Veteriner Hekim	R.T.E. Üniversitesi Deney Hay.Uy.ve A.Ş.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Şevket ÇAKMAKÇI (Üye)	Sağlık Çalışanı	Sencika Üyesi	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Rukiye ÜLGER (Üye)	Serbest Çalışan	Sivil Üye	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	

*Araştırma ile ilişki(Relation to the project, E: Yes, H: No)
**Toplantıda Bulunma(Attendance, E: Yes, H: No)