

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



KRONİK İRİSİN UYGULAMASININ OBEZ
SIÇANLARDA OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Sinem SAYDAM
2022



ETİK BEYAN

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

Sinem SAYDAM

22/8/2022

Danışman

Pof. Dr. Sinan CANPOLAT

Fizyoloji Anabilim Dalı

ELAZIĞ

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince, danışmanlığımı üstlenen, konu seçimimden çalışmamı yürütmeme dek bilimsel ve akademik tecrübesiyle bana daima yol gösteren, her konuda desteğini ve yardımını esirgemeyen Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Sinan CANPOLAT'a, teşekkürü bir borç bilirim.

Lisansüstü eğitimim de her türlü akademik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR'a, Sayın Doç. Dr. Emine KAÇAR'a, Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mete ÖZCAN'a ve Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. İhsan SERHATLIOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlileri Nazife ÜLKER'e, Ahmet YARDIMCI'ya ve Biyofizik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Ferah BULUT'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. OBEZİTE	5
3.1. Obezitenin Nedenleri.....	5
1.1.1. Fiziksel Aktivite Yetersizliği	5
1.1.2. Aşırı enerji tüketimi (besin alımı).....	8
1.1.3. Genetik faktörler	9
1.1.4. Fizyolojik faktörler.....	10
1.1.5. Çevresel faktörler	10
1.1.6. Ekonomik faktörler	11
3.2. Obezitenin sebep olduğu durumlar	11
3.3. Obezitede tedavi yaklaşımları	12
1.1.7. Davranış Modifikasyonu	13
1.1.8. İlaçlı Tedavi.....	13
1.1.9. İnvazif tedavi.....	14
1.1.10. Diyet.....	14
1.1.11. Egzersiz	16
3.4. Antioksidanlar	17
1.1.12. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	19
1.1.13. Glutasyon (GSH)	19
3.5. Oksidatif Stres	20
3.6. Egzersiz ve Antioksidanlar.....	21

3.7. İrisin Nedir ?.....	22
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4.1. Etik Onay.....	26
4.2. Deney Hayvanlarının Seçimi ve Barındırılması.....	26
4.3. Grupların Oluşturulması.....	26
4.4. Subkutan İrisin Perfüzyonu	27
4.5. Deneyin Sonlandırılması ve Kan Serum Numunelerinin Alınması	30
4.6. Biyokimyasal Analiz	30
4.7. İstatistiksel analiz	30
5. BULGULAR.....	31
5.1. Toplam Antioksidan Kapasite verileri	31
5.2. Toplam Oksidan Kapasite verileri.....	32
5.3. Glutasyon Verileri	32
5.4. Süperoksit Dismutaz Verileri	33
6. TARTIŞMA.....	35
6.1. Dişi ve Erkek Gruplarında TAS Seviyesi	36
6.2. Dişi ve Erkek Gruplarında TOS Seviyesi	36
6.3. Dişi ve Erkek Gruplarında GSH Seviyesi	37
6.4. Dişi ve Erkek Gruplarında SOD Seviyesi	38
7. KAYNAKLAR	40

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Fiziksel Aktivite Yönergeleri	7
Tablo 2. Dişi ve Erkek sıçanlarda oluşturulan alt gruplar	27
Tablo 3. Dişi gruplarına ait haftalık vücut ağırlığı ortalamaları.....	28
Tablo 4. Erkek gruplarına ait haftalık vücut ağırlığı ortalamaları.....	29



ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Oksidatif denge20
- Şekil 2.** İrisin uygulamasının dişi ve erkek sıçanlarda TAS üzerine etkileri31
- Şekil 3.** İrisin uygulamasının dişi ve erkek sıçanlarda TOS üzerine etkileri32
- Şekil 4.** İrisin uygulamasının dişi ve erkek sıçanlarda GSH üzerine etkileri....33
- Şekil 5.** İrisin uygulamasının dişi ve erkek sıçanlarda SOD üzerine etkileri....34



KISALTMALAR LİSTESİ

BKİ	: Beden Kitle İndeksi
DK	: Dakika
OS	: Oksidatif stres
FDA	: Amerikan Gıda Ve İlaç Dairesi
REE	: Resting Energy Expenditure
AF	: Aktivite Faktörü
SOD	: Süperoksit Dismutaz
GSH	: Glutasyon
TOS	: Total Oksidan Kapasite
TAS	: Total Antioksidan Kapasite
WAT	: Beyaz Adipoz Doku
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RONs	: Reaktif Oksijen Ve Nitrojen Türleri
PKC	: Protein Kinaz C
PGC1-α	: Reseptör-C Koaktivatörü
CAT-9	: Katalaz 9
LPS	: Lipopolisakkaritler

1. ÖZET

Oksidatif stres, nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklar başda olmak üzere birçok metabolik hastalığın patogenezinde rol oynar. Oksidatif stres, beyaz yağ dokunun birikmesini uyararak ve ayrıca yemek tüketimini de değiştirerek obeziteye neden olabilmektedir. Oksidatif stresin preadiposit hücrelerde proliferasyona, farklılaşmaya ve olgun yağ hücrelerinde büyümeye neden olduğunu ifade eden hem invitro hem invivo çalışmalarla gösterilmiştir. Artan obezite prevalansını azaltmak için, düzenli fiziksel aktivite, ad libitum gıda alımı, öğün ikameleri, mikro besin takviyesi ile meyve ve sebzelerin diyetle alımını içeren geniş bir strateji yelpazesi önerilmektedir. Egzersiz ile kilo vermenin oksidasyon belirteçlerini azalttığı, antioksidan savunmayı artırdığı ve obezite ile ilişkili patolojik risk faktörlerini azalttığı belgelenmiştir. Fakat egzersiz hormonu olarak bilinen irisin, obezite ile meydana gelen oksidatif stres parametleri üzerine etkileri ise tam olarak anlaşılamamıştır. Irisinin akut etkisinin, enerji harcamasında ve oksidatif metabolizmada çok önemli roller oynadığı bilinmektedir. Bu tez çalışması ile obez dişi ve erkek sıçanlara uygulanan irisin hormonunun oksidatif stres parametleri üzerine olası rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada, Sprague-Dawley ırkı dişi ve erkek sıçan olacak şekilde 2 ana grup kullanılmıştır. Her iki grup da kontrol, irisin, obez ve obez+irisin (her grup için n=10) gruplarını içeren 4 alt gruba ayrılmıştır. Obez ve obez+irisin grubundaki yetişkin dişi sıçanlara ortalama 14 hafta, erkek sıçanlara ise 22 hafta boyunca %60 kcal'lik yüksek yağlı diyetle beslenme yapılarak obezite modeli oluşturulmuştur. Daha sonra irisin ve obez+irisin grubunda yer alan tüm dişi ve

erkek sıçanlara mini-ozmotik pompa aracılığı ile 28 gün boyunca subkutanöz irisin (100 ng/kg/gün) salınımı gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonunda tüm dişi ve erkek hayvanlar dekapite edilerek kan numuneleri alınmış ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle TAS, TOS, GSH ve SOD seviyeleri incelenmiştir.

Yapılan bu tez çalışması ile toplam antioksidan ve toplam oksidan sistem üzerine irisin hormonunun antioksidanlar yönünde olumlu bir etki göstermesi egzersiz sırasında meydana gelen olumlu katkının arkasında irisin hormonun önemli bir rolünün olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde obez gruplarda azalan antioksidanlar (GSH, SOD) üzerine irisin uygulamasının tedavi edici nitelikte rol oynaması yine egzersizin olumlu etkilerine irisin hormonunun aracılık edebileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Obezite, Oksidatif Stres, İrisin, Oksidatif Stres Parametreleri

2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF CHRONIC IRIS OXIDATIVE STRESS IN RATS EFFECT ON PARAMETERS

Oxidative stress plays a role in the pathogenesis of many metabolic diseases, especially neurological and cardiovascular diseases. Oxidative stress can cause obesity by stimulating the accumulation of white adipose tissue and also by altering food consumption. It has been shown by both invitro and invivo studies that oxidative stress causes proliferation, differentiation and growth in mature fat cells in preadipocyte cells. To reduce the increasing prevalence of obesity, a wide range of strategies are recommended, including regular physical activity, ad libitum food intake, meal replacements, micronutrient supplementation, and dietary intake of fruits and vegetables. Weight loss with exercise has been documented to reduce oxidation markers, increase antioxidant defense, and reduce pathological risk factors associated with obesity. However, the effects of irisin, known as the exercise hormone, on the oxidative stress parameters that occur with obesity are not fully understood. It is known that the acute effect of irisin plays very important roles in energy expenditure and oxidative metabolism. In this thesis, it was aimed to determine the possible role of irisin hormone applied to obese female and male rats on oxidative stress parameters.

Two main groups of Sprague-Dawley female and male rats were used in the study. Both groups were divided into 4 subgroups including control, irisin, obese and obese+irisin (n=10) groups. An obesity model was created by feeding adult female rats in the obese and obese+irisin groups with a 60% kcal high-fat

diet for an average of 14 weeks and male rats for 22 weeks. Then, subcutaneous irisin (100 ng/kg/day) was released by mini-osmotic pump to all female and male rats in irisin and obese+irisin groups for 28 days. At the end of the study, all female and male animals were decapitated and blood samples were taken and TAS, TOS, GSH and SOD levels were examined by ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) method.

With this thesis study, the positive effect of irisin hormone on the total antioxidant and total oxidant system in the direction of antioxidants shows that irisin hormone has an important role behind the positive contribution that occurs during exercise. Likewise, the therapeutic role of irisin application on decreasing antioxidants (GSH, SOD) in obese groups also reveals that irisin hormone may mediate the positive effects of exercise.

Keywords: Obesity, Oxidative Stress, Irisin, Oxidative Stress Parameters

3. OBEZİTE

21. yüzyılın birincil sağlık sorunlarından olan obezite, kültürel, finansal ve etnik kökene bakılmaksızın bireysel yaşam kalitesini fizyolojik, ekonomik ve psikolojik olarak etkileyen kronik bir hastalıktır (1). Obezite, sağlığı etkileyen vücutta aşırı yağ birikmesi veya vücut yağının orantısız dağılımı olarak tanımlanır (2). Obezitenin belirlenmesinde Beden Kitle İndeksi (BKİ), (vücut ağırlık(kg)/boy(m²)) kullanılır. BKİ 25,0 ila 29,9 kg/m² arasında fazla kilolu, 30 kg/m² veya daha yüksek olan yetişkinlerde ise obez olarak tanımlanır (3).

3.1.Obezitenin Nedenleri

Vücutta enerji dengesi kurulması için besinlerden alınan enerjinin harcanan enerjiye eşit olması gerekir. Vücuda sağlamış olduğumuz enerji, yiyecek ve içeceklerden aldığımız enerji veya kalori miktarıdır. Harcanan enerji, vücudun nefes alıp vermesi, besinlerin sindirimi ve günlük hareket gibi yaşam döngüsünde kullandığı enerjidir (4). Fazla kiloya ve obeziteye neden olan çeşitli nedenler ;

- Fiziksel aktivite yetersizliği
- Aşırı enerji tüketimi (besin alımı)
- Genetik faktörler
- Fizyolojik faktörler
- Çevresel faktörler
- Ekonomik faktörler

1.1.1. Fiziksel Aktivite Yetersizliği

Fiziksel aktivite; diyet danışmanlığı, davranışsal destek, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi ile beraber aşırı kilo alımı ve obezite yönetiminde önemli bir rol

oyynamaktadır (5). Çizgili iskelet kasları tarafından üretilen enerjinin bedensel harekete dönüştürülme olayı fiziksel aktivite olarak tanımlanır. Planlanmış, yapılandırılmış, sistematik bir düzen içinde tekrarlanan ve fiziksel uygunluğu korumak amacıyla yapılan fiziksel aktivite egzersiz olarak ifade edilmektedir (6) (Tablo 1).

Fiziksel aktivite, kardiyovasküler ve zihinsel hastalıkları önlemenin fiziksel zindelikde iyi halin oluşması için önemli bir etkidir. Düzenli fiziksel aktivite, yüksek tansiyon, diyabet ve obezite gibi birçok hastalığın risk faktörlerini azaltır (7). Öte yandan, hareketsizlik obeziteye, diyabet gibi kronik hastalıklara, düşük kardiyovasküler güce neden olabilirken, yüksek tansiyon ve kolesterol riskini artırabilir. (8). Hastalara öncelikli olarak yaşam tarzı değişiklikleri önerisinde bulunmak birçok hastalığın tedavisinde önemli bir başlangıç olacaktır. Merdivenleri yürüyerek çıkmak, Araba ve asansör gibi araçların yerine kısa mesafelerde yürüyüşü tercih etmek önerilebilir. Günlük 30 dakika egzersiz amaçlı yürüyüşün 840 kj (200 kcal) enerji tüketimine neden olduğu bildirilmektedir. Hastalık durumlarına göre ilgili uzmanın hastalarda varolan hareketsiz yaşam tarzı yerine aktif yaşam tarzına geçiş açısından uygun egzersizleri oluşturabilecek protokoller oluşturması önem arz etmektedir (9).

Tablo 1: Fiziksel Aktivite Yönergeleri (6)

TERİM	TANIM
Fiziksel aktivite	İskelet kasları tarafından üretilen enerjinin harcanmasına yönelik yapılan herhangi bir vücut hareketi
Egzersiz eğitimi	Egzersiz, birincil amacı fiziksel uygunluğu, fiziksel performansı veya sağlığı iyileştirmek veya sürdürmek olan planlı, yapılandırılmış, tekrarlayıcı ve amaçlı fiziksel aktivitenin bir alt kategorisidir.
Aerobik eğitimi	Yeterince yoğun ve bireyin kardiyorespiratuar kondisyonunu korumak veya geliştirmek için yeterince uzun süre gerçekleştirilen aktivite biçimlerine dayalı programlar. Burada "aerobik" orta yoğunlukta aerobik antrenmanı ifade eder. Bireyin kişisel kapasitesine göre bir ölçekte, orta yoğunlukta fiziksel aktivite genellikle 0-10 ölçeğinde 5 veya 6'dır. Kalp atış hızına bağlı olarak, orta yoğunlukta fiziksel aktivite genellikle maksimum kalp atış hızının %50-70'i olarak tanımlanır.
Dayanıklılık eğitimi	"Kas güçlendirici aktiviteler" olarak da anılır: iskelet kası kuvvetini, gücünü, dayanıklılığını ve kütesini artıran ve büyük kas gruplarını (bacaklar, sırt, karın, göğüs, omuzlar ve kollar) içeren aktivitelere dayalı programlar. Direnç antrenmanının yoğunluğu genellikle bir tekrar maksimumuna (1RM) göre tanımlanır. Orta yoğunluk genellikle 1RM'nin %60'ından fazlası olarak tanımlanır.
Yüksek yoğunluklu interval antrenmanı	Genellikle 1 dakikadan kısa süreli yüksek yoğunluklu anaerobik egzersizden oluşur ve kısa periyotlar daha az yoğun toparlanma ile değişir.
Fiziksel uygunluk	Vücudun günlük yaşam aktivitelerinde verimli ve etkili bir şekilde işlev görme yeteneğinin bir ölçüsüdür. Kardiyorespiratuar kondisyon, kas gücü, denge ve esnekliği içerir.

Egzersiz önerilerine fizik egzersiz örnekleri olarak şunlar verilebilir: 35 dk hızlı tempo yürüyüş, 30 dk bisiklete binme, 45-60 dakika (dk) voleybol, 5 dk ip atlama gibi sporlar ya da 45-60 dk araba yıkama, 45 dk futbol, 30 dk hızlı dans etme, 20 dk yüzme, 45-60 dk ofis ve ev temizliği, 15-30 dk kar temizleme,

merdiven çıkma ve bahçe işleri ile uğraşma. İlk önce hafif egzersizler ile fiziksel aktiviteye başlamak ve daha sonra hasta uyumuna göre egzersiz yoğunluğunu artırarak sedanter yaşam tarzından uzaklaştırılmalıdır (10).

Serbest yağ asitleri iskelet kasının önemli enerji kaynağı olup, egzersiz bu enerji kaynağını kullanarak substrat oksidasyonunu arttırmaktadır. İlk önce kaslarda bulunan glikojen depolarının tüketilmeside yağ oksidasyonunu artıran nedenlerindendir (11). Haftada 3-6 kez yapılan, 30 dakikadan daha uzun süren ve maksimal oksijen tüketiminin ($V_{O2} \text{ MAX}$) %60 'ın üzerine çıkılan egzersiz protokolleri yağ oksidasyonu üzerinde olumlu etki oluşturmaktadır. Benzer bir şekilde haftada 20-30 dakika süren 4-5 kez ya da 45-60 dakika süren 2-3 kez uygulanan ve maksimum kalp hızını %60-%70 seviyesine artıran egzersiz programlarında önerilmektedir. Egzersiz 5-10 dakikalık ısınma ve 5-10 dakikalık soğuma bölümleriyle izlenmelidir (30). (VO_2 = vücudun oksijeni kullanılacağı noktalara taşıyabilme ve kullanabilme kapasitesidir) (12).

1.1.2. Aşırı enerji tüketimi (besin alımı)

Obezite, lezzetli, düşük maliyetli, enerjisi yoğun, aşırı işlenmiş gıdalara erişimde artışlara neden olan küresel gıda sistemindeki değişikliklerle birlikte son 40 yılda ciddi şekilde artmıştır (13).

Sonuç alınacak obezite tedavileri için, fazla gıda alımının azaltılmasına odaklanmak gereklidir. Etkili başlangıç noktası, gıda alımıyla salınan gastrointestinal sistem sinyallerine odaklanmaktır, çünkü bu sinyallerin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri, öğünlerin bitmesinin (doyma) ana belirleyicilerini oluşturur (14). Bu tür sinyaller doyma sinyalleri olarak adlandırılır, gastrik mekanik duyum ise bağırsak kalori algılamasını ve bağırsak peptid hormon

salınımını (örn. glukagon benzeri peptid-1 [GLP-1], peptid YY [PYY₃₋₃₆], kolesistokinin) içerir (15).

Gıda ihtiyacındaki artışlar ile obezite prevalansındaki artışlar arasında bir ilişki vardır. (16).

Burada ele alınan ve geniş bir araştırma yelpazesi tarafından desteklenen bir başka bakış açısı, obezitenin gıda ortamıyla ilgili uyaranlar tarafından iştah açıcı davranış üreten beyin devrelerinin aktivasyonu ile açlık hissinden kaynaklandığıdır (17).

Günümüzde enerji açısından ulaşılabilirliği kolay ve çeşitliliği fazla gıda ortamında, insan beslenmesi açgözlü ve aşırı olmaya devam ediyor. Gıdaların yağ ve şeker içeriklerinin yanı sıra gıdaların keyif veren, zevk aldırıcı, arzulara, isteklere hitap eden ve kalori içeriği yüksek halleri duyuşsal ve psikolojik isteğe cevap veren yönleri tüketime yönlendiriyor. Bu durumlarla beraber obezitenin artması ve vücudun yağlanması kaçınılmaz bir son olarak karşımıza çıkmaya devam ediyor.

1.1.3. Genetik faktörler

1990'ların ortalarından önce, insan obezitesinin genetiği üzerine yapılan çalışmaların çoğu, obezite ile ilgili çok çeşitli fenotiplerdeki varyasyonun, genlerin de etkilerinin olduğunu göstermekle sınırlı kalmıştı (18).

Nicel genetik analizler (ikizler, kardeşler ve aile çalışmaları) önemli kalıtsallık göstermiştir ki, bireyin obez akrabaları olduğunda obez olma şansı artar, kalıtım tahminleri genellikle %30 ila %70 arasında değişir. Yapılan bazı çalışmalarda fazla beslenen farklı monozigotik ikiz grupları, fazla kalorilerin yağ olarak depolanma derecesinde farklılıklar gösterdi, fakat her ikiz grubunda artan

yağlanma eğilimi çok benzerdi, bu da genetik faktörlerin bireysel kilo almaya yatkınlıkta önemli bir rol oynadığını gösteriyor (19).

1980'lerin sonundan 1990'ların başlarına kadar, anonim ana genlerin obezite ile ilişkili fenotipler üzerindeki etkilerini tespit etmeye çalışarak insan obezitesinin altında yatan genetik bileşeni daha fazla incelemek amacıyla segregasyon analizi kullanıldı. Bu çalışmaların bir kısmı, çeşitli popülasyonlarda vücut kitle indeksi (BKI) veya yağ kütleindeki varyasyonun %40'ını oluşturan anonim bir majör gen etkisinin tutarlı kanıtlarını bildirmiştir (20).

1.1.4. Fizyolojik faktörler

Fazla besinler, besin eksikliği koşullarında lipoliz yoluyla diğer dokular tarafından besin olarak kullanılacak olan trigliseritler şeklinde yağ dokusunda depolanır. Yağ dokusunun iki ana tipi vardır, beyaz ve kahverengi yağ dokusu, ikincisi, lipid oksidasyonu aracılı ısı üretimi yoluyla titremeyen termojenezde yer alan özel bir yağ deposu şeklindedir. Beyaz yağ dokusu tarihsel olarak yalnızca bir enerji deposu olarak düşünülürken, bu yağ deposunun, sistemik enerji dengesini kontrol etmek için çeşitli hormonlar, sitokinler ve metabolitler (adipokinler olarak adlandırılır) üreten ve salgılayan bir endokrin organ olarak işlev gördüğü artık iyi bilinmektedir (21).

1.1.5. Çevresel faktörler

Obezite üzerindeki çevresel etkilerle ilgili olarak, yerel gıda ortamı ve sağlıklı gıda satış noktalarına erişim, önemli bir araştırma odağıdır. Bu nedenle taze meyve, sebze ve diğer bütün gıdalara ulaşımın zor, sosyo-ekonomisi düşük veya etnik azınlık mahalleleri gıdaya erişimde kısıtlı alan olarak tanımlanmıştır (22).

Hızlı ulaşılabilen ve artan gıda enerjisi ihtiyacı, ucuz maliyetli gıdaların (örneğin mısır ve soya) tarımsal üretimini en üst düzeye çıkarmış ve bu durum pahalı olmayan katkı maddeli gıdaları üreten ve bunları pazarlayan bir gıda sistemine yönelime sebep olmuştur. Bu sistem sonucu oluşmuş gıdalar fazla tuz, şeker, yağ ve aroma katkı maddeleri iğerirken iştah açıcı özellikler kazandırılarak, tüketimleri daha cazip hallere dönüştürülmüştür (23).

1.1.6. Ekonomik faktörler

Obezite yalnızca bir sağlık sorunu değil, aynı zamanda ekonomik bazı durumlarında sonucudur. Yiyecek tüketimimizi ve fiziksel aktivite kararlarımız kilomuzuda doğrudan etkiler. Kalori alımındaki ve obezitedeki artışının bir diğer sebebi gıda üretim teknolojisindeki, seri üretilen, kalorisi yoğun gıdaların fiyatını düşüren değişikliklerden kaynaklanır (24). Enerjisi yoğun gıdaların fiyatlarındaki düşüşler ve marjinal maliyet fiyatlandırmasının yaygınlığının artması (yani, "büyük boy") sadece öğünler arasındaki gıda tüketiminde bir artışa değil, bununla beraber tüketilen gıda miktarında da bir artışa neden olur (25). İncelenen gıdaların çoğu için porsiyon boyutlarında benzer büyüme bulmuştur, en büyük artışlar patates kızartması ve şekerli iğeceklerde görülmüştür (26).

Vücut ağırlığındaki artışa; fast-food ve yirmidört saat hizmet veren restoranların sayısının giderek artması, insanların yemek yeme zamanlarının kısıtlı olması, ev ortamında geğirilen zamanın azalması gibi durumlardan dolayı kolay ve hızlı yemeğe yönelme sebep oldu. (27).

3.2. Obezitenin sebep olduğu durumlar

Kronik hastalıkların birçoğu ve bazı patalojik durumlar obeziteden direkt olumsuz etkilenirken, bazıları obeziteden dolaylı olarak olumsuz

etkilenir. Bunlara diabetes mellitus (özellikle tip 2), kanser, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve osteoartrit dahildir. Obezite ile doğrudan ilişkili bu ve diğer hastalık durumları, yaşam süresini ve yaşam kalitesini düşürmektedir. Metabolik dislipidemi sendromu, insülin direnci ve vücutta yağlanma, obezite ile ilişkilidir. Oksidatif stres (OS) ve kronik inflamasyon, insülin direncinin başlıca nedenleridir. Obezite, mitokondriyal enerji üretimi için substratları ve daha büyük bir doku kütlelerini desteklemek için gerekli olan fazla enerji üretimini artırarak OS'yi artırır. Bir fırın gibi, enerji üretimi ne kadar büyük olursa, o kadar zararlı yan ürünler (serbest oksijen radikalleri) üretilir. Böylece tip 2 diyabet, dislipidemi, vasküler ve böbrek yetmezliği, retinal vasküler hastalık ve körlük, periferi nöropati ve yaşlılık, sakatlık ile sonuçlanabilen bir kısır döngü kurulur. (28).

Her 10 kilo alımında hipertansiyonda %20'lik bir artış olduğu ve “açıklanamayan” hipertansiyonun yaklaşık %70'inin obeziteden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Kan basıncı genellikle kilo vererek düşürülebilir veya normale döndürülebilir (29).

Obezitenin erken ve yüksek bir BKİ ile başlaması erkekler için sağlıklı yaşam süresini daha fazla kaybettirirken, kadınlarda 20-39 yaşlarında 6 yıl ve 15-19 yıl sağlıklı yaşam süresini kaybettirir.

3.3. Obezitede tedavi yaklaşımları

Tedavi süresi boyunca amaç; vücut ağırlığında azalma, vücut ağırlığını uzun bir dönem daha düşük tutma, ağırlığın fazlaşmasının engellenmesi ve ağırlık artışı ile oluşabilecek hastalık faktörlerinin kontrol edilmesidir. Obez bireyin hastalık durumunun iyileşmesine yönelik tedavi yöntemleri; diyet

programları, fiziksel aktivite, davranışçı tedavi ve ilaç tedavisidir. Bir sistem olarak bunların uygulanması ve sistem olumlu yanıt vermezse yapılacak yöntem cerrahi tedavidir. Kalorisi kısıtlı beslenme programı, günlük yaşamda hareketin arttırılması ve davranış terapisiyle oluşan sistematik iyileşme süreci, ağırlığın azalması ve ağırlığın korunmasında başarılı bir süreç geçirilmesine neden olur.

1.1.7. Davranış Modifikasyonu

Davranış tedavisinin, diyet ve egzersiz ile kombinasyonu tedavi süresinde olumlu bir etkiye sahiptir. Hastanın duygusal durumu belirlenip obezite tedavi programı oluşturulur. Diyet ve egzersiz tedavisi için süreklilik sağlanabilecek stratejilerin oluşturulması ve uygulanması faydalıdır. Çünkü bunlar kilonun azalmasında veya kilonun korunmasında önemli bir yer almaktadır (30). Hastalara sadece beslenme programı planı oluşturmak başlangıçta yeterli gelse de tek başına başarılı olma ihtimali düşüktür. Davranış tedavisi, beslenme alışkanlıklarını düzeltme ve grup terapileri ile kombineli çalışmalarda daha pozitif yanıt almaya neden olmaktadır.(31). Obezite tedavisinde olumlu etkiye sahip olduğu düşünülen davranışçı tedavi yöntemleri arasında kendini bilme, stres ile başa çıkma, dış etkenlerin kontrolü, problem çözme, ihtimallerin farkındalığında olma, bilişsel olarak farklı bakış açıları kazanma ve sosyal çevreden destek görme sıralanabilir (32).

1.1.8. İlaçlı Tedavi

Yukarıda belirttiğimiz tedavi protokollerini uygulandıktan sonra tedavi sonucuna ulaşamaz ise düşüneceğimiz diğer bir yöntem ilaç destekli tedavidir. Amerikan Gıda ve ilaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan kilo kaybetme amacı

ile üretilen ilaçlar BKİ 30 kg/m² olan obez bireylerin tedavi programları içinde yer alabilir. Obezitenin risklerini taşıyan hastalarda bu tedavi protokolü BKİ 27 kg/m² ' ye düşürülebilir. İlaçlar ; davranış terapisi, beslenme programını uygulama, egzersizin artırılması ya da bunların çeşitli kombinasyonlarıyla beraber kullanılmalıdır (33). İlacın kullanım süresince oluşturduğu etki ve durumlar değerlendirilmeli, eğer ilaç kilonun azalmasına etki etmiyor veya yan etkiler oluşturuyor ise ilaç alımı durdurulmalıdır (34).

1.1.9. İnvazif tedavi

Cerrahi tedavi, morbit obez (BKİ>40) ya da BKİ 35 iken diğer metabolik bozukluklar oluşabilme ihtimali olacak hastalara uygulanmalıdır. Yukarıda anlattığımız tedavi protollerinin sonuçlarının olumsuz sonuç vermesi durumunda ve hasta yaşamsal olarak riskde ise bu yöntem tercih edilebilir. (35,34).

- İntragastrik balon
- Gastrik bantlama
- Gastroplasti
- Sleeve gastrektomi, Tüp mide ameliyatı (mide küçültme)

1.1.10. Diyet

Obezitenin iyileşme sürecindeki en önemli unsur diyet tedavisidir.Diyet tedavisinde amaç alınan kalorinin azaltılması ve bireyin besin öğeleri ihtiyacını karşılayan, yeterli ve dengeli bir beslenme programının sağlanmasıdır (36). Günümüzde diyet sürecinde obez ve kilolu hastalar için düşük kalorili diyet uygulanır. Diyetteki kalori miktarını azaltmanın pratik yolu yağ miktarını

azaltmaktır, ancak toplam kalori miktarını azaltmaksızın yalnızca yağ miktarını azaltmak kilo vermek için tek başına yeterli değildir (36).

Diyet tedavisine geçmeden önce bireyin günlük kalori ihtiyacını hesaplamak gerekir. Tavsiye edilen bireyin günlük kalori ihtiyacı dinlenme halindeki vücut enerji tüketimi (REE; Resting Energy Expenditure) hesaplanarak tahmin edilir. Aynı kiloyu korumasını sağlayacak gerekli günlük kalori miktarı ise REE ile aktivite faktörünün (AF) çarpımına eşittir. Verilen günlük aktivite çeşidi hafif egzersizi içeriyorsa AF erkekler için 1.6, kadınlarda 1.5 olarak alınır. Böylece günlük kalori ihtiyacı tahmin edilir. Eğer aktivite daha yoğunsa AF erkekte 1.7, kadınlarda 1.6 kabul edilir.

Eğer haftada 0,5-1 kilogramlık ağırlık kaybını hedefleyen bir program söz konusu ise hastaya yaklaşık olarak günde alması gereken kalori miktarından 500-1000 kcal eksik diyet uygulanır (31).

Erkekler için $REE = 10 \times \text{ağırlık (kg)} + 6,25 \times \text{boy (cm)} - 5 \times \text{yaş} + 5$

Kadınlarda için $REE = 10 \times \text{ağırlık (kg)} + 6,25 \times \text{boy (cm)} - 5 \times \text{yaş} - 16$

Hastalardan kahvaltı, öğle yemeği, akşam yemeği ve aralarda ne yediklerini yazmaları istenmelidir. Daha sonraki kontrollerde hedefe ulaşıp ulaşılmadığı tespit edilmelidir. Hastalara alkol ve tatlılardan uzak durmaları, dengeli bir diyet önerilmelidir (32).

Bir kişinin diyeti sırasıyla karbonhidrat, yağ ve protein içermelidir. Toplam kalori tüketiminde pek çok insan için önerilen dengeli bir beslenme şöyle olmalıdır (37).

Karbonhidrat: %55-60

Yağ: %30' dan az (bunun %10' unda daha azı satüre)

Protein: % 10-15

1.1.11. Egzersiz

Obez bireylerin fiziksel aktiviteye olan olumsuz bakış açılarının değişmesi için destek olmak gereklidir. Başlangıçta obez bireylere hayat tarzlarını değiştirmeleri için farklı bakış açıları kazandırılmaya çalışılır. Merdivenleri yürüyerek çıkmak, Araba ve asansör gibi araçların yerine kısa mesafelerde yürüyüşü tercih etmek önerilebilir. Günlük 30 dakika egzersiz amaçlı yürüyüşün 840 kJ (200 kcal) enerji tüketimine neden olduğu bildirilmektedir. Hastalık durumlarına göre ilgili uzmanın hastalarda varolan hareketsiz yaşam tarzı yerine aktif yaşam tarzına geçiş açısından uygun egzersizleri oluşturabilecek protokoller oluşturması önem arz etmektedir (38).

Egzersiz önerilerine fizik egzersiz örnekleri olarak şunlar verilebilir: 35 dk hızlı tempo yürüyüş, 30 dk bisiklete binme, 45-60 dakika (dk) voleybol, 5 dk ip atlama gibi sporlar ya da 45-60 dk araba yıkama, 45 dk futbol, 30 dk hızlı dans etme, 20 dk yüzme, 45-60 dk ofis ve ev temizliği, 15-30 dk kar temizleme, merdiven çıkma ve bahçe işleri ile uğraşma. İlk önce hafif egzersizler ile fiziksel aktiviteye başlamak ve daha sonra hasta uyumuna göre egzersiz yoğunluğunu artırarak sedanter yaşam tarzından uzaklaştırılmalıdır (10).

İlk olarak hastalara yavaş yavaş egzersiz önerileri yapılmalı ve hastanın verdiği yanıtı göre egzersiz miktarı yoğunlaştırılmalıdır (39). Fiziksel aktivite, iskelet kaslarında enerji harcanmasını ve substrat oksidasyonunu yükseltmektedir. Serbest yağ asitleri iskelet kası için enerji kaynağı olarak önemlidir. Fiziksel aktivite sırasında glikojen depolarının kullanımı da yağ oksidasyonunu fiziksel aktivite sonrası yükselten nedendir (27). Düzenli fiziksel aktivite ile fiziksel

aktivite esnasında karbonhidrat oksidasyonu düşmekte, bu düşüş yağ oksidasyonundaki artış ile kompanse olmaktadır (40).

Serbest yağ asitleri iskelet kasının önemli enerji kaynağı olup, egzersiz bu enerji kaynağını kullanarak substrat oksidasyonunu arttırmaktadır. İlk önce kaslarda bulunan glikojen depolarının tüketilmeside yağ oksidasyonunu artıran nedenlerindendir (41). Haftada 3-6 kez yapılan, 30 dakikadan daha uzun süren ve maksimal oksijen tüketiminin ($V_{O2} \text{ MAX}$) %60 'ın üzerine çıkılan egzersiz protokolleri yağ oksidasyonu üzerinde olumlu etki oluşturmaktadır. Benzer bir şekilde haftada 20-30 dakika süren 4-5 kez ya da 45-60 dakika süren 2-3 kez uygulanan ve maksimum kalp hızını %60-%70 seviyesine artıran egzersiz programlarında önerilmektedir. Egzersiz 5-10 dakikalık ısınma ve 5-10 dakikalık soğuma bölümleriyle izlenmelidir (30). (V_{O2} = vücudun oksijeni kullanılacağı noktalara taşıyabilme ve kullanabilme kapasitesidir) (12).

3.4. Antioksidanlar

Antioksidanlar, serbest radikalleri nötrleştirerek oksidatif hasarı oluşumunu ortadan kaldıran, yavaşlatan veya durduran bileşenlerdir.

Antioksidanlar endojen (organizma tarafından sentezlenen) ve eksojen (dışarıdan besinlerle alınan) gruplandırıldığı gibi; serbest radikalın oluşumunu durduran ve hazırda olanların etkisini ortadan kaldıranlar olarak da sınıflandırılırlar(42,43). Hücre dışında ve hücrede farklı organellerde yerleşerek savunma mekanizmasında etkili olan antioksidanlar; enzimatik yapıda veya non-enzimatik yapıda da olabilmektedir (44).

Üretildiği organizmada etkin olan antioksidanlara endojen antioksidanlar adı verilir. Enzimatik antioksidanlar, hücrenin çeşitli

organellerinde etki gösteren süperoksitdismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glukoz-6-fosfat gibi enzimlerden oluşurlar. Metil iyonlarını birleştirme, serbest radikalleri tutma, hapsedme ve süpürme gibi etkileri olan glutatyon, billuribin, ferritin, ürik asit gibi enzimatik olmayan antioksidanlar da vardır. Eksojen antioksidanlar ise daha çok bitkiler tarafından üretilen çeşitli vitamin ve fenolik maddeler olup dışarıdan organizmaya alınır ve böyle etkili olurlar (45,46).

Antioksidanların; oksidatif hasardan koruma mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir (47).

- Biyokimyasal reaksiyonlarda veya enzim aktivitesi üzerinden değişiklikler yoluyla,
- Oksijenden radikali oluşturan molekülleri engellenmesi suretiyle,
- Kimyasal yolla oksijen radikallerine doğrudan temasa geçerek,
- Oluşan radikallerin temizlenmesi yoluyla,
- Zayıf reaktiflerin daha zararlı hale dönüşümüne engel olmak için metal iyonlara bağlayarak,
- Hedef yapıda oluşmuş hasarı gidermek yoluyla,
- Hasar fazla olduğunda, hasarlı molekülü uzaklaştırarak.

Antioksidan ajanlar, oksidan moleküllere karşı etkilerini dört yolla göstermektedirler (48).

- 1- Süpürücü etki göstererek: Radikallerin zararlarını azaltarak ve yeni radikal oluşumunu engelleyerek. Örneğin, ferritin, süperoksit dismutaz, , serüloplazmin gibi metal bağlayıcı proteinler ve glutatyon peroksidaz gibi enzimler verilebilir.

- 2- Giderici etki göstererek: Oksidanlarla etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini inhibe eden bileşiklerdir., vitamin C, E vitamini ve Beta-karoten bu tür etkiye örnektir.
- 3- Zincir kırıcı etki göstererek: Zincirleme olarak devam eden reaksiyonları belli yerlerinden kırarak, oksidan etkiyi durdururlar. Örneğin bazı vitaminler, albümin, ürik asit, billuribin, mineraller ve hemoglobin verilebilir.
- 4- Onarıcı etki göstererek: Örneğin DNA tamir enzimleri ve metiyonin sülfoksit redüktaz verilebilir.

1.1.12. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutazlar (SOD'lar), oksijen varlığında yaşayan organizmaların evrensel enzimleridir. Süperoksitin oksijene ve hidrojen peroksite dönüşümünü katalize ederler. Süperoksit anyonları, mitokondriyal solunum dahil olmak üzere çeşitli metabolik süreçlerin yan ürünleri kadar özel sinyal enzimlerinin amaçlanan ürünleridir. SOD enzimleri aktiviteleri aracılığıyla çeşitli reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin seviyelerini kontrol eder, böylece hem bu moleküllerin potansiyel toksisitesini sınırlar hem de sinyal fonksiyonları tarafından düzenlenen hücresel yaşamın geniş yönlerini kontrol eder. Tüm aerobik organizmalar, yavaş difüzyonu ve substrat süperoksitlerinin çoklu kaynaklarını yansıtan, farklı hücresel ve hücre altı konumları hedef alan çoklu SOD proteinlerine sahiptir (49).

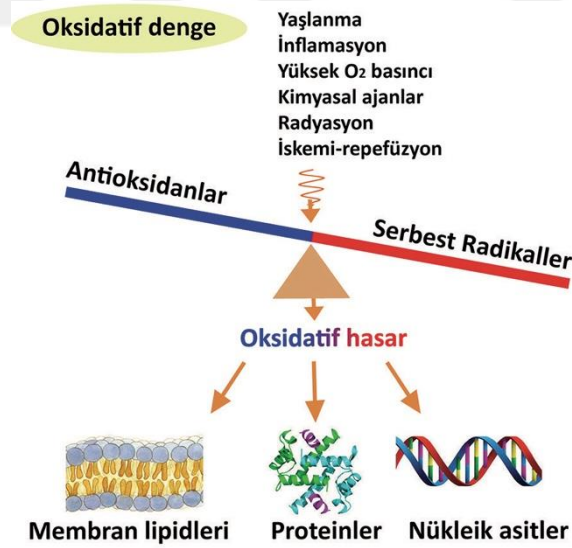
1.1.13. Glutatyon (GSH)

Hücrelerde sentezlenen en önemli düşük moleküler ağırlıklı antioksidandır. Bir hücrenin yaşamı ve ölümü için çok önemli olan

prooksidanlar ve antioksidanlar arasındaki fizyolojik dengenin korunmasında kilit bir rol oynar. GSH, hücrelerin oksidatif hasardan ve ksenobiyotik elektrofillerin toksisitesinden korunmasında ve redoks homeostazının sürdürülmesinde kritik roller oynar (50).

3.5. Oksidatif Stres

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır (Şekil 1) (51). Oksidatif stres, başta kanser olmak üzere diyabet, obezite, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın patogenezinin sorumludur (52).



Şekil 1. Oksidatif denge

Oksidatif stres, beyaz adipoz dokunun (WAT) birikmesini uyararak ve gıda alımını değiştirerek obeziteyi tetikleyebilir; hem hücre kültürü hem de

hayvan çalışmaları, oksidatif stresin preadiposit proliferasyonunda, adiposit farklılaşmasında ve olgun adipositlerin boyutunda bir artışa neden olabileceğini göstermiştir (53,54).

Reaktif oksijen turlerinin tokluk ve açlık davranışını kontrol eden hipotalamik nronlar üzerinde farklı etkiler uygulayarak vucut ağırlığının kontrolünde rol oynadığı bulunmuştur (55).

Obezite kendi başına NADPH oksidazlardan (NOX) soperoksit oluşumu, oksidatif fosforilasyon, gliseraldehit oto-oksidasyonu, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ve poliol ve heksosamin yolları gibi çoklu biyokimyasal mekanizmalar yoluyla sistemik oksidatif stresi de indokleyebilir (56,57). Obezitede; oksidatif strese katkıda bulunan diğer faktorerler arasında hiperleptinemi, doku disfonksiyonu, dusek antioksidan savunma, kronik inflamasyon ve postprandiyal ROS oluşumu bulunur (58,59).

Artan obezite prevalansını azaltmak için, duzenli fiziksel aktivite, ad libitum gıda alımı, oğun ikameleri, mikro besin takviyesi ile meyve ve sebzelerin diyetle alımını içeren geniş bir strateji yelpazesi onerilmektedir. Kilo vermenin oksidasyon belirteçlerini azalttığı, antioksidan savunmayı artırdığı ve obezite ile ilişkili patolojik risk faktorerlerini azalttığı iyi belgelenmiştir (60, 61).

3.6. Egzersiz ve Antioksidanlar

Duzenli egzersizin, tip II diyabet, kanser ve bunama gibi hastalık riskini azaltmanın yanı sıra organlarımızın, ozellikle iskelet kasının işlevini iyileştirme dahil, kanıtlanmış birçok faydası vardır (62). Bununla birlikte, yoğun egzersiz sırasında, serbest radikal, reaktif oksijen ve nitrojen turleri (RONS) uşetimi artar bu durum ise kas yorgunluğuna ve performans bozukluğuna yol açan kas kasılma

fonksiyonunu engelleyebilir (63). Antioksidanların serbest radikallere karşı korumadaki rolü göz önüne alındığında, kas hasarı ve yorgunluğu ile mücadele etmek ve performansı artırmak için antioksidan takviyeleri tüketmek egzersiz esnasında yaygın bir hale gelmiştir (62). Antioksidanlar RONS'tan korunmada önemli bir rol oynamasına rağmen, kanıtlar antioksidan takviyesinin egzersiz eğitimi adaptasyonlarını bozabileceğini düşündürmektedir. Buradaki endişe, egzersiz sırasında üretilen reaktif türlerin, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör-c koaktivatörü (PGC1- α) ve mitojenle aktive olan protein kinazlar dahil olmak üzere proteinler aracılığıyla moleküler yolları uyararak, aerobik kapasite ve kas hipertrofisindeki iyileşmede rol oynayabileceğidir. (64,65,66).

Yüksek antrenman taleplerine rağmen, kanıtlar birçok dayanıklılık sporcusunun fiziksel aktivite taleplerini desteklemek için yetersiz antioksidan içeren diyetlere sahip olduğunu göstermektedir. Düşük antioksidan alımları göz önüne alındığında, genellikle dayanıklılık sporcularının antioksidan takviyeleri almaları gerektiğine inanılır. Bununla birlikte, egzersizin kanıtlanmış sağlık yararları göz önüne alındığında, egzersiz yoluyla serbest radikal üretiminin uzun vadede performansı olumsuz etkilemesi pek olası görünmemektedir (67).

3.7. İrisin Nedir ?

Sağlıklı yaşam için egzersizin son derece önemli olduğu uzun yıllardır bilinmekte olup birçok metabolik hastalıkla mücadelede hekimler tarafından hastalara tavsiye edilmektedir. Son yıllarda keşfedilen ve bir egzersiz hormonu olarak kabul edilen irisin 2012 yılında Boström ve ark. tarafından miyositlerden salgılandığı ve ilk olarak yağ dokusunda metabolik değişikliklere neden olduğu

ve termojenezi aktive ettiği ifade edilmiştir (68). Ayrıca, bu molekülün kaslar ve vücudun diğer dokuları arasında bir bağlantı görevinin olduğu görülmüştür (69).

İrisin, esas olarak iskelet kasları ile deri altı ve viseral yağ dokuları tarafından salgılanan bir adipomiyokindir. İmmünohistokimyasal çalışmalar, testisler, karaciğer, pankreas, beyin, dalak, kalp ve mide tarafından da daha küçük miktarlarda irisin üretildiğini göstermiştir (70, 71)

Boström et al. Fiziksel egzersizden sonra kandaki irisin seviyesinin arttığını göstermiştir. 3 hafta boyunca düzenli olarak koşan farelerde irisin konsantrasyonunda %65'lik bir artış gözlemlenmişlerdir. 10 haftalık denetimli eğitimden sonra sağlıklı insanların kanında da adipomiyokin düzeyinde iki kat artış bulundu. İrisin konsantrasyonunun hareketsiz deneklerden ziyade aktif kişilerde daha yüksek olduğu görüldü (68). Bununla birlikte, egzersizin kandaki irisin konsantrasyonu üzerindeki etkisi net değildir. Düzenli olarak antrenman yapan kişilerde genellikle daha düşük bir irisin serum seviyesi görülür (72). İrisin salınımı üzerinde fiziksel aktivite tipinin bir rol oynadığından şüphelenilmektedir, çünkü yüksek yoğunluklu egzersizden (73) ve direnç antrenmanından sonra irisin upregülasyonu kaydedilmiştir, ancak dayanıklılık egzersizinden sonra kaydedilmemiştir (74).

Fiziksel egzersize ek olarak, diyet ve hormonal düzenleme de irisin düzeylerini etkiler (75). Farklı hastalıklarla ilişkili patolojik durumlar, irisinin kan dolaşımına salınmasını önemli ölçüde etkiler. Obez bireylerde ve tip-2 diyabette (76) kronik böbrek yetmezliği (77) ve uzun süreli hipotiroidizm (78) olan hastalarda daha düşük irisin konsantrasyonları gözlemlendi. Hareketsiz insanların kanında irisin konsantrasyonunun yaklaşık 3,6 ng/mL olduğu ve aktif kişilerde 4,3 ng/mL'ye yükseldiği bulunmuştur (79).

Fiziksel aktivite eksikliği, tip 2 diyabet, obezite, bağışıklık fonksiyon bozukluğu, astım ve nörolojik veya koroner kalp hastalığı gibi birçok kronik hastalığın gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu patolojilerin çoğu kalıcı, kronik inflamasyon ile ilişkilidir. Düzenli ve orta düzeyde fiziksel aktivite, bağışıklık sisteminin işleyişini olumlu yönde etkiler ve sistemik inflamasyonu azaltır (80). İskelet kasları, irisin dahil olmak üzere miyokinlerin salgılanmasıyla inflamatuvar yanıtı modüle eder (81).

Araştırmalar düzenli fiziksel eğitimin, diğerlerinin yanı sıra, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını engelleyerek ve salınan irisin miktarını artırarak obez farelerde inflamatuvar bağırsak hastalıklarının semptomlarını hafifletebileceğini göstermiştir (82).

RAW 264.7 makrofajları üzerinde yapılan in vitro çalışmalar, irisinin, bağışıklığı yeterli hücrelerin aktivasyonunu düzenlediğini göstermiştir. Makrofajların aktivitesini ve proliferasyonunu arttırdığı, fagositoz yeteneklerini geliştirdiği ve hücre canlılığını etkilemeden reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini azalttığı görülmüştür (83). İrisin H2O2' nin kapsamlı üretimini makrofajlar tarafından önemli ölçüde azaltır. İrisinin bu antioksidan aktivitesi, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz 9 (Cat-9) dahil olmak üzere önemli antioksidan enzimlerin artan ekspresyonunun bir sonucudur (84).

Enerji harcamasını ve metabolik özelliklerini göz önünde bulunduran çok sayıda çalışma, obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozuklukların tedavisi için irisinin terapötik potansiyeline odaklanmıştır. Son zamanlarda, irisinin anti-inflamatuvar, anti-apoptotik ve anti-oksidatif özellikleri bilim camiasında büyük ilgi görmüştür. Bu patojenik süreçler genellikle miyokardiyal enfarktüs, böbrek hastalıkları, kanser, akciğer hasarı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, ateroskleroz,

karaciğer hastalıkları, obezite ve tip 2 diyabet gibi çok sayıda hastalığın başlaması, ilerlemesi ve prognozu ile ilişkilidir (85).

Oksidatif stres obeziteyle birlikte gelişen hastalıkların altında yatan birleştirici mekanizma olabilir. Obeziteyle birlikte oksidatif stres parametreleri üzerine egzersizin iyileştirici etkileri olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Yakın zamanda tanımlanan bir egzersiz hormonu olan Irisinin akut etkisinin, enerji harcamasında ve oksidatif metabolizmada çok önemli roller oynadığı bilinmektedir; ancak, kronik uygulamasının etkisi hala bilinmemektedir. Bu projenin amacı kronik irisin uygulamasının sıçanlarda oluşturulan obezite modelinde olumsuz etkilendiği bilinen antioksidanlar üzerine olası iyileştirici rolünü belirlemektir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Etik Onay

Fırat Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'nun 31.01.2018 tarih ve 19 Sayılı kararı ile Etik onay alındı. Bu tez çalışması Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi (FÜDAM) ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

4.2. Deneysel Hayvanlarının Seçimi ve Barındırılması

Çalışmada, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (Elazığ, Türkiye), temin edilen 2-3 aylık 200-250 gr 40 adet yetişkin dişi ve 3-4 aylık 350-400 gr yetişkin erkek Sprague Dawley ırkı sıçanlar kullanıldı. Dişi ve Erkek olmak üzere iki ana gruba ayrılan sıçanlar polipropilen kafeslerde, her kafeste iki ya da üç hayvan olacak şekilde barındırıldı. Ortam sıcaklığı 21 ± 1 °C, ışık döngüsü 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık şeklinde ve nem oranı $\% 55 \pm 5$ olacak şekilde ayarlandı. Peletlenmiş $\% 4.35$ kcal yağ, $\% 24$ kcal protein ve $\% 71.65$ kcal karbonhidrat içeren sıçan yemi (Korkuteli Yem Fabrikası, Antalya) ile obezite modeli oluşturulmak üzere kullanılan $\%60$ kcal yağ, $\%20$ kcal protein, $\%20$ kcal karbonhidrat içeren diyet yemi (Research Diets Inc., New Jersey, ABD) ve musluk suyu *ad libitum* olarak verildi.

4.3. Grupların Oluşturulması

Dişi ve Erkek gruplar kendi içinde; kontrol, sham, irisin, obez ve obez + irisin grubu olacak şekilde aşağıda tabloda gösterildiği gibi 5 alt gruba (n=8) ayrılmıştır. (Tablo 2) Sağlıklı dişi sıçanları belirlemek için 15 gün boyunca vajinal

smear takibi yapılmış ve düzenli siklus gösteren sıçanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Dişi ve erkek gruplarında yer alan obez ve obez+irisin gruplarına yukarıda içeriği ifade edilen yüksek yağlı diyetle beslenme yapılarak obez modelleri oluşturuldu. Dişi sıçanlarda 16. hafta (Tablo 3) ve erkek sıçanlarda 22. hafta (Tablo 4) diyetle beslenme süreci sonunda, deneysel obezitenin doğrulanması için Lee indeksi ölçüldü. Tüm sıçanlar tartıldı ve nazo-anal uzunlukları Lee indeksini [Vücut ağırlığı (g) $1/3$ / nazo-anal uzunluk (cm) x 1000] hesaplamak için ölçüldü. 300'den yüksek değerler için sıçanlar obez olarak kabul edildi ve değer 300 veya daha düşük olduğunda normal olarak sınıflandırıldılar (86).

Tablo 2. Dişi ve Erkek sıçanlarda oluşturulan alt gruplar

Erkek Grubu	Dişi Grubu
Kontrol	Kontrol
Sham	Sham
İrisin	İrisin
Obez	Obez
Obez + İrisin	Obez + İrisin

4.4. Subkutan İrisin Perfüzyonu

Obez modeli oluşturma sürecinin 16. haftasında dişi sıçanların (Tablo 3) ve 22. haftasında erkek sıçanların (Tablo 4) sham, irisin ve obez+irisin gruplarına perfüzyon için mini ozmotik pompalar (Alzet, model 2004, Durect Corp, Cupertino, California, ABD) kullanıldı. İrisin ve obez+irisin gruplarında her bir sıçan için deiyonize suda çözdürülen irisin (Sigma, St. Louis, Missouri, ABD) günlük 100 ng/kg olacak şekilde 200 µl hacimli mini ozmotik pompalar içerisinde hazırlandı. Mini ozmotik pompalar, sıçanlarda perfüzyon bölgesi yan sırtta olacak şekilde intraperitoneal 10 mg/kg ksilazin (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) ve

90 mg/kg ketamin (Ketalar, Pfizer, İstanbul, Türkiye) anestezi altında subkutan olarak yerleştirildi. Mini ozmotik pompaların pompalama hızı saatte 0,25 µl'dir ve 28 gün boyunca irisin (100ng/kg/gün) salınımı gerçekleştirmiştir. Sham ve obez grubu sıçanlara ise pompalama hızı ve süresi aynı olan ve içlerinde serum fizyolojik bulunan mini ozmotik pompa yerleştirildi. Kontrol grubu sıçanlara ise kan alım sürecine kadar hiçbir işlem veya tedavi uygulanmamıştır.

Tablo 3. Dişi gruplarına ait haftalık vücut ağırlığı ortalamaları

Haftalar	Kontrol (gr)	İrisin (gr)	Obez (gr)	Obez+İrisin (gr)
1.	201,75	203	222,37	226
2.	211,5	212,5	241,37	243,31
3.	225,25	222,37	258,12	255,37
4.	231,75	233,62	276,31	272,75
5.	238,93	239,81	291,37	289,25
6.	244,5	246,75	308,37	309
7.	258,75	258,87	326	321,43
8.	258,5	259,81	341,25	336,06
9.	267,12	266	345,5	348,87
10.	268,18	267,87	359,81	350,43
11.	266,95	269,08	363,2	359,4
12.	272,5	272	368,12	367,87
13.	271,18	274,87	375,18	369,18
14.	272	277,18	392,18	387,81
15.	278,56	274,37	397,75	394,43
Ozmotik pompa yerleştirilmesi	275,06	279,93	394,25	396,56
17.	279,18	291,25	393,87	389,43
18.	281,68	281,62	401,81	388,62
19.	285,81	285,68	411,06	413,18
20.	284,06	286,75	411,37	416,68
Deneyin sonlandırılması	275,68	281,68	415,87	415,68

Tablo 4. Erkek gruplarına ait haftalık vücut ağırlığı ortalamaları

Haftalar	Kontrol (gr)	İrisin (gr)	Obez (gr)	Obez+İrisin (gr)
1.	381,81	380,5	389	379,5
2.	410,68	400,5	442,81	425,62
3.	414,12	406,5	465,31	449,12
4.	414,50	411,43	479,68	466,25
5.	411,50	399,43	491,43	482,87
6.	412,18	405,43	502,25	491,56
7.	416,56	409,18	513,93	504,93
8.	419	392,43	516	518,31
9.	417	415,06	523,62	532,38
10.	412,31	412,12	521,37	530,12
11.	436,81	426,43	540,75	549,81
12.	441,37	433,25	540,56	555,5
13.	439,93	434,25	547,56	557,62
14.	443,25	435,87	554,75	558,75
15.	446,50	436,56	566,31	575,12
16.	448,56	446,68	572,5	577,12
17.	453,37	454,81	574,37	575,75
18.	455	454	582,31	579,5
19.	463,18	459,43	593,06	591
20.	470,31	463,06	585,87	581,31
21.	463,37	429,37	593	578
Ozmotik pompa yerleştirilmesi	466,37	454,62	618	612,18
23.	468,62	462,68	632,5	627,35
24.	469,50	465,81	647,87	622,12
25.	470,06	467,37	663	641,12
26.	467,75	481,23	677,18	659,37
Deneyin Sonlandırılması	467,75	481,25	680,93	656,5

4.5. Deneyin Sonlandırılması ve Kan Serum Numunelerinin Alınması

İrisin perfüzyonunun 26. gününden itibaren dişi sıçanlar dekapitasyonunda standardı sağlamak için yeniden vaginal smear yapıldı. Östrus döngüsünün diöstrus fazında olan sıçanlar her gün belirlenerek anestezisiz dekapite edilerek kan numuneleri alındı. Erkek sıçanlarfda ise perfüzyonun 28. Gününde dekapitasyon işlemi uygulandı ve kan numuneleri elde edildi. Kan numuneleri 7-8 ml'lik biyokimya tüplerine alındı ve +4⁰C'de, 4500 rpm'de 5 dakika süreyle santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Elde edilen serum örneklerinden ELISA (Enzyme- Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle TAS, TOS, GSH ve SOD verilerinin elde edilebilmesi amacıyla -80⁰C' de dondurularak saklandı.

4.6. Biyokimyasal Analiz

Çalışmanın bu aşamasında, elde edilen serum numunelerinde TAS, TOS, GSH ve SOD verilerin elde edilebilmesi için ticari ELISA (Sunred Biological Technology, Shanghai) kullanıldı. Tüm standartlar ve numuneler tüm ELISA testlerinde iki kopya halinde analiz edildi. ELISA standartları ve serum numunelerinden elde edilen optik dansiteler otomatik ELISA plate okuyucuda (Thermo, Scientific, ABD) 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür.

4.7. İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) programları kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arası fark analizleri tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA ve post-hoc Tukey HSD) testleri kullanılarak belirlenmiştir. Tüm analizlerde p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

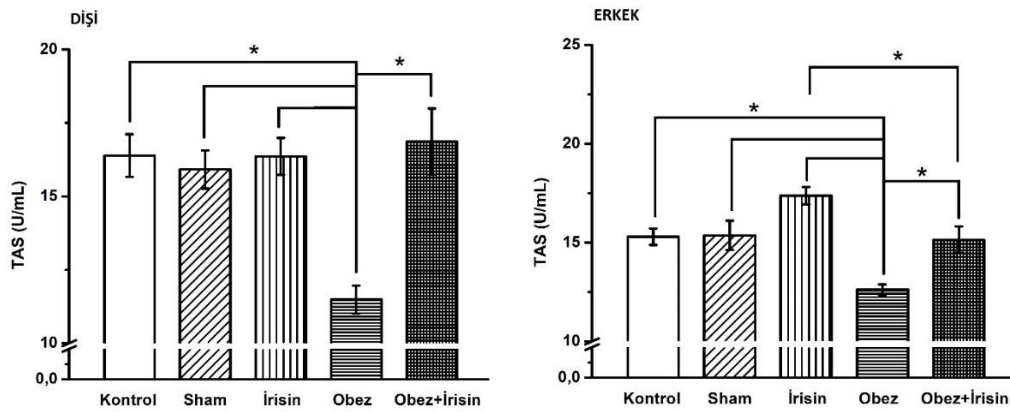
5. BULGULAR

Bulgular bölümünde tez çalışması içerisinde serum numunelerinden ELISA yöntemi ile analiz edilen TAS, TOS, GSH ve SOD verileri sunulmuştur. İstatistiksel değerlendirme sonucunda kontrol grubu ile sham grubu verileri arasında her hangi bir anlam bulunamamış ve verilerin birbirine oldukça yakın olduğu gözlenmiştir. Elde edilen tüm veriler ortalama ve standart hataları (Ort ± SH) gösterilmiştir.

5.1. Toplam Antioksidan Kapasite verileri

Dişi obez grubunda TAS' ın kontrol, sham ve irisin grubuna göre azaldığı belirlenmiştir ($p<0,05$). Aynı zamanda obez+irisin grubunda ise irisin hormonun etkili olduğu ve obez grubuna göre TAS' ın anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir. ($p<0,05$) (Şekil 2)

Erkek obez grubunda da benzer şekilde TAS' ın kontrol, sham ve irisin grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı ve obez+irisin grubunda ise obez grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür. ($p<0,05$)

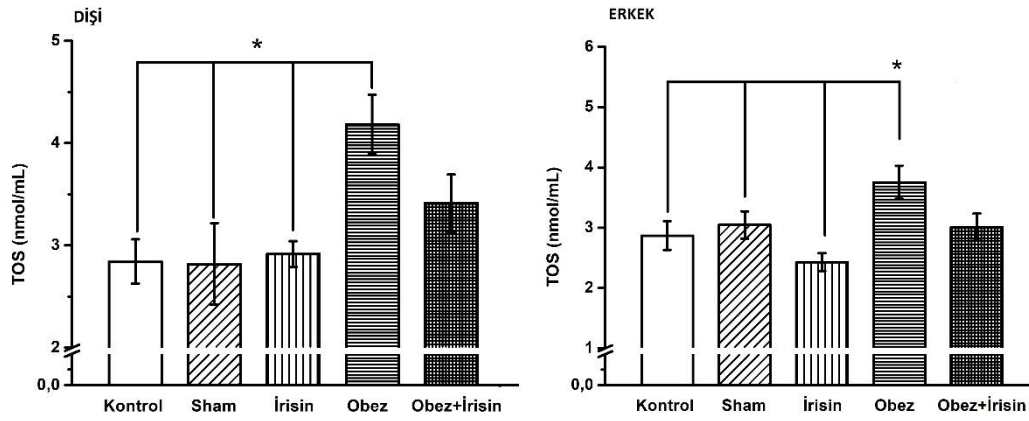


Şekil 2. İrisin uygulamasının dişi ve erkek sıçanlarda TAS üzerine etkileri

5.2. Toplam Oksidan Kapasite verileri

Dişi obez grubunda TOS seviyeleri kontrol, sham ve irisin grubuna istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir. ($p<0.05$) Obez+irisin grubunda ise obez grubuna göre TOS seviyesinin azaldığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

Erkek obez grubunda da benzer bir şekilde TOS seviyesi kontrol ve irisin grubuna göre anlamlı düzeyde artış göstermiştir. ($p<0.05$). Obez+irisin grubunda ise obez grubu ile karşılaştırıldığında TOS seviyesinde azalma olduğu gözlenmiş ancak istatistiksel anlam bulunamamıştır. (Şekil 3)



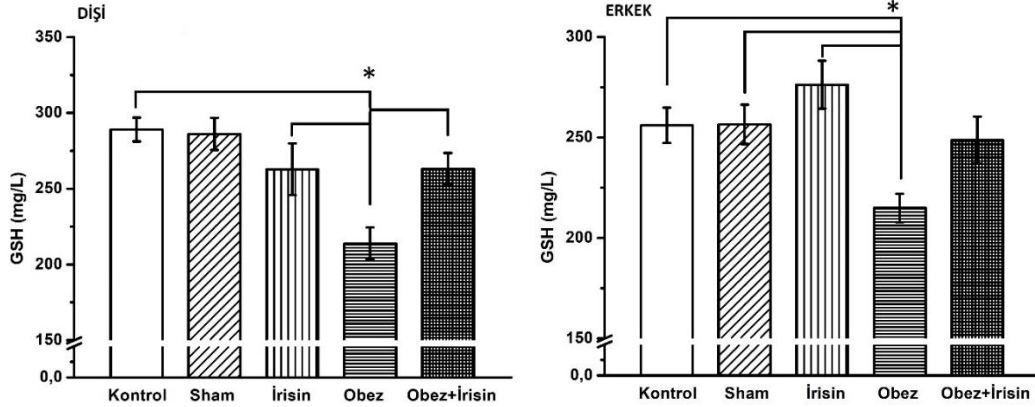
Şekil 3. İrisin uygulamasının dişi ve erkek sıçanlarda TOS üzerine etkileri

5.3. Glutatyon Verileri

Dişi obez grubunda GSH seviyelerinin kontrol, sham ve irisin grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir. Ayrıca obez+irisin grubunda ise obez grubuna kıyasla GSH seviyesinin anlamlı bir şekilde artmış olduğu gözlenmiştir. ($p<0.05$)

Erkek obez grubunda da benzer bir şekilde kontrol, sham ve irisin grubu GSH seviyeleri kıyaslandığında anlamlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir.

($p < 0.05$.) Ancak obez+irisin grubunda GSH seviyesi obez grubu ile kıyaslandığında artış gözlene de istatistiksel anlam bulunamamıştır. (Şekil 4)

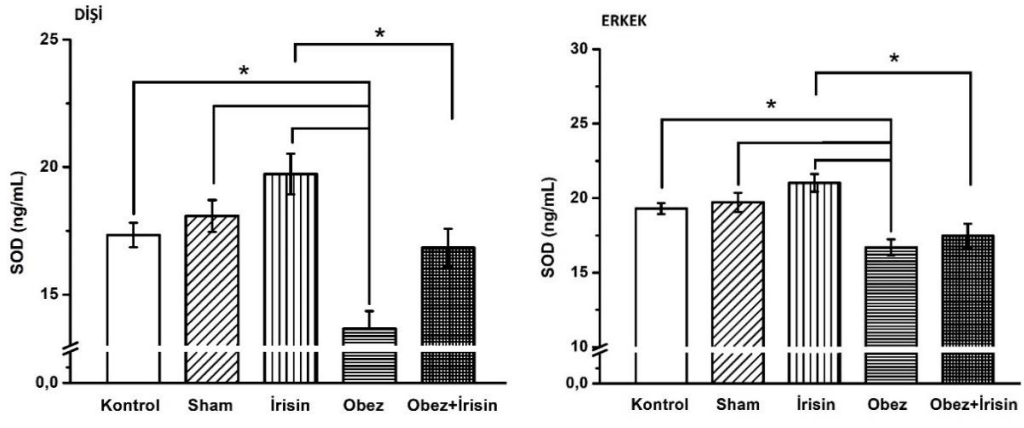


Şekil 4. İrisin uygulamasının dişi ve erkek sıçanlarda GSH üzerine etkileri

5.4. Süperoksit Dismutaz Verileri

Dişi obez grubu SOD değerleri kontrol, sham ve irisin grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür. ($p < 0.05$). Obez+irisin grubunda ise obez gruba kıyasla GSH seviyesinde artış gözlene de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Erkek obez grubunda da benzer bir şekilde SOD seviyesinin kontrol, sham ve irisin grubuna oranla anlamlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir. ($p < 0.05$). Obez+irisin grubu ile obez grubu kıyaslandığında ise SOD seviyesinin değişmediği belirlenmiştir. (Şekil 5)



Şekil 5. İrisin uygulamasının dişi ve erkek sıçanlarda SOD üzerine etkileri.

6. TARTIŞMA

Antioksidanlar, serbest radikalleri nötralize ederek oksidatif hasarı engelleyen, yavaşlatan veya durduran savunma sistemleri ve bileşiklerdir (42). Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır (51). Oksidatif stres, beyaz adipoz dokunun (WAT) birikmesini uyararak ve gıda alımını değiştirerek obeziteyi tetikleyebilir (53). Aşırı kilo alımı veya kronik obez hastalarda oksidan ve antioksidan dengesinin belirgin bir şekilde bozulduğu bilinmektedir. Obezite ile birlikte gelişen birçok hastalığın arkasında da bu dengesizliğin yattığı yapılan deneysel ve klinik araştırmalar ile kanıtlanmıştır.

Obezitede oluşan aşırı metabolik yük, metabolik aktiviteyi de artırdığından oksijen tüketimi artmakta ve beraberinde oksijen radikallerinin oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Kısaca obezitede oksidatif stresin uyarıldığı ve hasarı artırdığı bilinmektedir (53).

Obeziteyle birlikte oksidatif stres parametreleri üzerine egzersizin iyileştirici etkilerinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Yakın zamanda tanımlanan bir egzersiz hormonu olan Irisinin akut etkisinin, enerji harcamasında ve oksidatif metabolizmada çok önemli roller oynadığı bilinmektedir; ancak, kronik uygulamasının etkisi ile ilgili veriler oldukça azdır.

Bu tez çalışmasında, sıçanlarda obeziteye bağlı gelişen oksidan ve antioksidan dengesizliğinde irisin hormonunun serum total antioksidan (TAS), total oksidan (TOS), süperoksit disimutaz (SOD), ve glutatyon (GSH) seviyeleri üzerine etkileri değerlendirildi.

6.1. Dişi ve Erkek Gruplarında TAS Seviyesi

Egzersiz iskelet kası antioksidan sistemleri üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalar 1980'lerde başlamış olsa da, 1990'ların başındaki araştırmalar, hem kalp hem de iskelet kasındaki endojen antioksidan enzimlerin seviyeleri üzerine egzersizin doz-yanıt etkisini değerlendiren detaylı çalışmalara yönlendi. Çok sayıda çalışma, egzersiz eğitiminin kalp ve iskelet kasındaki birincil antioksidan enzimlerde bir artışı neden olduğunu ve ve egzersiz eğitimi döneminde egzersiz yoğunluğu ve sresinin bir sonucu olarak arttığını ifade etmektedir (87, 88). Ayrıca moleküler çalışmalarda Agnieszka ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada irisinin RAW 264.7 murin makrofajlarında reaktif oksijen türleri (ROS) ile etkileşime girme yeteneğini belirlerken TAS oranının irisin ile arttığını tespit etmiştir (89)

Bu tez çalışmasında hem dişi hem de erkek obez gruplarında TAS' ın kontrol, sham ve irisin grubuna göre azaldığı belirlenmiştir. Aynı zamanda obez + irisin grubunda ise irisin hormonun etkili olduğu ve obez grubuna göre TAS'ın anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir. İrisinin obezite ile azalan antioksidan kapasiteyi yeniden yükseltmesi bu hormonun antioksidan bir özelliğe sahip olabileceğini benzer çalışmalar ile birlikte teyit etmektedir.

6.2. Dişi ve Erkek Gruplarında TOS Seviyesi

Reid ve arkadaşları oksidanların uzun süreli, elektrikle uyarılan bacak egzersizi sırasında insanlarda kas yorgunluğuna katkıda bulunduğunu ifade etmişlerdir (90). Ayrıca, izole kas preparasyonlarını kullanan çok sayıda çalışma, iskelet kası liflerinin oksidanlara maruz kalmasının, kas kuvveti üretiminde bozulma ile sonuçlandığını da doğrulamıştır (91, 92). İrisin uygulanarak toplam

oksidan kapasite üzerine etkilerine yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak formaldehit maruziyetine tabi tutulan sıçanlarda oksidan indeksinin artması antioksidan kapasitenin azalması ve bunların beraberinde serumda irisinin azalması ile sonuçlanan çalışma, irisin hormonunun oksidatif hasarla doğrudan ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu tez çalışmasında da obez gruplarda artan toplam oksidan kapasitenin irisin hormonu ile yeniden azalma eğilimine girmesi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da irisinin antioksidan etkili bir hormon olabileceğini göstermiştir.

6.3. Dişi ve Erkek Gruplarında GSH Seviyesi

Glutasyon organizmada biriken oksijen radikallerine karşı hücreleri koruyan önemli bir antioksidandır. Özellikle serbest radikalleri ve peroksitler gibi ve oksijen radikallerine karşı mitokondrilerin çalışmasını kolaylaştırıcı ve kasları yıkımdan koruyucu etkileri bilinmektedir (93). İrisinin, LPS ile uyarılmış izole fare makrofajlarında güçlü bir antioksidan ve anti-inflamatuar aktiviteler sergilediği ifade edilmektedir. Aynı çalışmada irisin hormonun egzersiz koşullarında da in vivo olarak koruyucu bir özelliğe olabileceği vurgulanmıştır (84). Çalışmamızda dişi sıçanlarda kontrol grubuna göre obez gruplarda GSH'ın önemli derece azaldığı gördük. Obez+İrisin grubunda ise GSH'ın yeniden istatistiksel olarak artması oldukça dikkat çekicidir. Aynı şekilde erkek gruplarda da GSH'ın azaldığı görülmüştür. Ancak obez+irisin grubunda GSH artış eğilimi gösterse de istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Daha önce yapılan çalışmalarda da ifade edildiği gibi irisin hormonun antioksidan enzimler üzerine olumlu yönde etkili olduğu kaslarda oksidatif hasarın yıkıcı etkilerine karşı koruyucu bir özelliğinin olduğu söylenebilir.

6.4. Dişi ve Erkek Gruplarında SOD Seviyesi

Reaktif oksijen türlerine ve süperoksit anyon radikallerine karşı çok önemli antioksidan savunma bariyeridir (94). İskelet kasındaki SOD aktivitesi sabit değildir ve aktivite paternleri ile değiştirilebilir. Bazı araştırmalar, kronik (haftalar ila aylar arası) dayanıklılık egzersizinin kastaki SOD aktivitesini artırmadığını öne sürse de çoğu araştırmacı, dayanıklılık egzersizi sırasında SOD aktivitelerinde %20-112 artış sağladığı ifade etmektedir (95). İn vitro yapılan bir çalışmada LPS ile uyarılmış kardiyomiyositlerde irisin uygulamasının sadece glutayon değil SOD’u da artırdığı belirlenmiştir (96).

Yaptığımız çalışmada hem dişi hem erkek gruplarında obezite ile azalan SOD seviyesi obez+irisin gruplarında istatistiksel olarak yeniden artmıştır. Bu sonuç irisin hormonun güçlü bir antioksidan olan SOD üzerine etkili olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; organizmanın enerji harcanması sürecinde birçok oksijen radikalinin oluştuğu ve bunların endojen antioksidanlar ile yeniden dengelendiği bilinmektedir. Egzersizin antioksidan sistemi aktive ettiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiş ancak egzersiz hormonu olarak bilinen irisin hormonunun bu yöndeki katkısı kısıtlı çalışmalar ile ifade edilmiştir. Yapılan bu tez çalışması ile toplam antioksidan ve toplam oksidan sistem üzerine irisin hormonunun antioksidanlar yönünde olumlu bir etki göstermesi egzersiz sırasında meydana gelen olumlu katkının arkasında irisin hormonun önemli bir rolünün olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde obez gruplarda azalan antioksidanlar (GSH, SOD) üzerine irisin uygulamasının tedavi edici nitelikte rol oynaması yine egzersizin olumlu etkilerine irisin hormonunun aracılık edebileceğini ortaya koymaktadır. Yapılacak

alışmalar ile oksidatif hasara dayalı gelişen birçok metabolik hastalıklara karşı irisin hormonun terapötik etkilerinin belirlenmesi hem egzersizin önemini hem de tedavi seçeneklerinde endojen molekül olan irisinin önemini daha belirgin hale getirecektir.



7. KAYNAKLAR

1. Teufel A, Malik N, Mukhopadhyay M, et al. Fcrl1 and Fcrl2, two novel fibronectin type III repeat containing genes. *Gene*. 2002; 297(1-2):79-83.
2. Bray GA. Evaluation of obesity. Who are the obese? *Postgrad Med*. 2003; 114:19–27, 38.
3. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al; AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63 (25 Pt B):2985-3023.
4. Aronne LJ, Nelkin DS, Lillo JL (2009) Obesity as a disease state: a new paradigm for diagnosis and treatment. *Clinical Cornerstone* 9(4):9–25. discussion 26–9
5. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, et al. Management of obesity. *The Lancet*. 2016;387(10031):1947-1956.
6. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100(2):126-131.
7. Chaddha A, Jackson EA, Richardson CR, et al. Technology to Help Promote Physical Activity. *Am. J. Cardiol*. 2017;119:149–152.
8. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA*. 2006;295:1549–1555.
9. Berke EM, Morden NE: Medical management of obesity. *Am Fam Physician* 2000; 62: 419-26
10. Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, et al. Obesity: assessment and management in primary care. *Am. Fam. Physician* 2001; 63: 2185-95
11. Shikora SA, Saltzman E. Revisiting obesity: current treatment strategies. *Hospital Medicine* 34:41-50, 1998
12. Albrecht RJ, Pories WJ. Surgical intervention for the severely obese. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 13:149, 1999
13. Vandevijvere S, Chow CC, Hall KD, et al. Increasing food energy supply as the main driver of the obesity epidemic: a global analysis. *Bull World Health Organization*. 2015; 93 (7): 446-456.
14. McHugh PR, Moran TH, Barton GN. Satiety: a graded behavioural phenomenon regulating caloric intake. *Science*. 1975;190(4210):167-169.
15. Grill HJ, Hayes MR. Hindbrain neurons as an essential hub in the neuroanatomically distributed control of energy balance. *Cell Metab*. 2012;16(3):296-309.
16. Pontzer H, Wood BM, Raichlen DA. Hunter-gatherers as models in public health. *Obes Rev*. 2018;19 Suppl 1:24-35.
17. Locke AE, Kahali B, Berndt IS, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197-206.
18. Marti A, Martinez JA. Genetics of obesity: genexdiet interaction. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research* 2006; 76: 184–193

19. Farooqi IS. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 19:359–374.
20. Marti A, Martinez JA. Genetics of obesity: genexdiet interaction. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research* 2006; 76: 184–19
21. Cheong LY, Xu A. (2021). Intercellular and inter-organ crosstalk in browning of white adipose tissue: molecular mechanism and therapeutic complications. *J. Mol. Cell Biol.* 13, 466–479.
22. Hendrickson D, Smith C, Eikenberry N. Fruit and vegetable access in four low-income food deserts communities in Minnesota. *Agric. Hum. Values.* 2006;23:371–383.
23. Roberts P. *The end of food.* Houghton Mifflin Harcourt Publishing Company; New York: 2008.
24. Devitt AA, Mattes RD. 2004. Effects of food unit size and energy density on intake in humans. *Appetite* 42(2):213–20
25. Young LR, Nestle M. 2002. The contribution of expanding portion sizes to the US obesity epidemic. *Am. J. Public Health* 97(2):246–49
26. Nielsen SJ, Popkin BM. 2003. Patterns and trends in food portion sizes, 1977–1998. *JAMA* 289(4):450–53
27. Ruhm CJ. 2000. Are recessions good for your health? *Q. J. Econ.* 115(2):617–50
28. *American Cancer Society.* www.cancer.org/cancer/Cancercauses/dietandphysicalactivity/bodyweightandcancerrisk/bodyweight-and-cancer-risk effects 22.06.2022
29. Meldrum DR, Morris MA, ve Gambone JC, Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertil Steril.* 2017 Apr;107(4):833-839.
30. Anderson DA, Wadden TA: Treating the obese patient. *Arch Fam Med* 1999; 8:156-67
31. Berke EM, Morden NE: Medical management of obesity. *Am Fam Physician* 2000; 62: 419-26
32. Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, et al. Obesity: assessment and management in primary care. *Am Fam Physician* 2001. 63: 2185-95
33. Atkinson RL. A 33-year-old women with morbid obesity. *Jama* 2000; 283: 3236-43
34. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Practical guide. National Institutes of Health. <http://rover2.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde>.
35. Atkinson RL. A 33-year-old women with morbid obesity. *Jama* 2000; 283: 3236-43
36. Astrup A. Diyetary apporoach to reducing body weight. *Baillieres Clin Endocrinal Metb.* 13:109-120,1999
37. Ivy JL, Costill DL, Fink WJ, et al. (1979). Influence of caffeine and carbohydrate feeding on endurance performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 11,6-11
38. Berke EM, Morden NE. Medical management of obesity. *Am Fam Physician* 2000; 62: 419-26
39. Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, et al. Obesity: assessment and management in primary care. *Am. Fam. Physician* 2001: 63: 2185-95
40. Shikora SA, Saltzman E. Revisiting obesty:current treatment strategies. *Hospital Medicine* 34:41-50,1998

41. Albrecht RJ, Pories WJ. Surgical intervention for the severely obese. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*13:149,1999
42. Halliwell B, How to characterize a biological antioxidant, *Free radic. Res. Commun*,1:1-32, 1990.
43. Halliwell B, gutteridge JM. and Cross EC, Free Radical, Antioxidants, And Human Disease: Where are we now? *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 119:598-620, 1992.
44. Jerry P, Liu L, Zeng M, et al. An apoptotic model for nitrosative stress, *Biochemistry*, 39:1040-1047, 2000.
45. Kolaylı S, Küçük M, Duran C, et al. Chemical and Antioxidant Properties of *Laurocerasus officinalis* Roem. (Cherry Laurel) Fruit Grown in the Black Sea Region, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51:7489-7494, 2003.
46. Kolaylı S, and Keha E, A Comparative Study of Antioxidant Enzyme Activities in Freshwater and Seawater Adapted Rainbow Trout, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 13,6:334-337, 1999
47. Spletstoeser WD, Werner SP, Oxidative stress in phagocytes ‘ The Enemy Within ‘ , *Microscopy Research and Technique*, 57:441 – 455, 2002.
48. Boyunağa H, Çelik C, Serbest radikaller ve hücre sel denge, *Bilim Teknik Dergisi*, 347:98-100, 1996.
49. Wang Y, Branicky R, Noë A, et al Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling *J Cell Biol*. 2018 Jun 4; 217(6): 1915–1928.
50. Meister A. Biosynthesis and function of glutathione, an essential biofactor. *J. Nutrit. Sci. Vitaminol*. 1992 Spec No: 1–6.
51. Yan LJ, Sohal RS. Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:896-901.
52. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in ag- ing, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem*. 1997;272:20313-20316.
53. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004 Dec;114(12):1752-61.
54. Higuchi M, Dusing GJ, Peshavariya H, et al. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and Forkhead box O1 mediated upregulation of antioxidant enzymes. *Stem Cells Dev*. 2013 Mar 15;22(6):878-88.
55. Horvath TL, Andrews ZB, Diano S. Fuel utilization by hypothalamic neurons: roles for ROS. *Trends Endocrinol Metab*. 2009 Mar;20(2):78-87.
56. Savini I, Catani MV, Evangelista D, et al. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int J Mol Sci*. 2013 May 21;14(5):10497-538.
57. Serra D, Mera P, Malandrino MI, et al. Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Jul 20;19(3):269-84.
58. Beltowski J. Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012 Feb;39(2):168-78.

59. Patel C, Ghanim H, Ravishankar S, et al. Prolonged reactive oxygen species generation and nuclear factor-kappaB activation after a high-fat, high-carbohydrate meal in the obese. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4476-9.
60. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci.* 2011;12(5):3117-32.
61. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, et al. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010 Nov;92(5):1189-96.
62. Merry TL, Ristow M. Do antioxidant supplements interfere with skeletal muscle adaptation to exercise training? *J. Physiol.* 2016;594:5135–5147.
63. Bentley DJ, Ackerman J, Clifford T, et al. *Antioxidants in Sport Nutrition.* 1st ed. CRC Press; Boca Raton FL, USA: 2015. Acute and chronic effects of antioxidant supplementation on exercise performance; p. 141.
64. Morrison D, Hughes J, Della Gatta PA, et al. Vitamin C and E supplementation prevents some of the cellular adaptations to endurance-training in humans. *Free Radic. Biol. Med.* 2015;89:852–862.
65. Paulsen G, Hamarstrand H, Cumming K, et al. Vitamin C and E supplementation alters protein signalling after a strength training session, but not muscle growth during 10 weeks of training. *J. Physiol.* 2014;592:5391–5408.
66. Gomez-Cabrera M.-C, Domenech E, Romagnoli M, et al. Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;87:142–149.
67. Powers SK, Sollanek KJ, Wiggs MP. Endurance Exercise and Antioxidant Supplementation: Sense or Nonsense? Part 2. *Sports Sci.* 2014;27:1–4.
68. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481:463–468.
69. Pukajło K, Kolackov K, Łaczmanski Ł, et al. Irisin – a new mediator of energy homeostasis. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2015;69:233–242.
70. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, et al. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides.* 2014;61:130–136.
71. Martinez Munoz IY, Camarillo Romero EDS, Garduno Garcia JJ. Irisin a Novel Metabolic Biomarker: Present Knowledge and Future Directions. *Int. J. Endocrinol.* 2018;2018:7816806.
72. Qiu S, Cai X, Sun Z, et al. Chronic Exercise Training and Circulating Irisin in Adults: A Meta-Analysis. *Sports Med.* 2015;45:1577–1588.
73. Tsuchiya Y, Ando D, Goto K, et al. High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption. *Tohoku J. Exp. Med.* 2014;233:135–140.
74. Tsuchiya Y, Ando D, Takamatsu K, et al. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism.* 2015;64:1042–1050.

75. Varela-Rodríguez BM, Pena-Bello L, Juiz-Valiña P, et al. FNDC5 expression and circulating irisin levels are modified by diet and hormonal conditions in hypothalamus, adipose tissue and muscle. *Sci. Rep.* 2016;6:29898.
76. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:E769–778.
77. Liu JJ, Liu S, Wong MD, et al. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J. Diabetes Complicat.* 2014;28:208–213.
78. Zybek-Kocik A, Sawicka-Gutaj N, Wrotkowska E, et al. Time-dependent irisin concentration changes in patients affected by overt hypothyroidism. *Endokrynol. Pol.* 2016;67:476–480.
79. Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, et al. Detection and Quantitation of Circulating Human Irisin by Tandem Mass Spectrometry. *Cell Metab.* 2015;22:734–740.
80. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature.* 2008;454:463–469.
81. Díaz BB, González DA, Gannar F, et al. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. *Immunol. Lett.* 2018;203:1–5.
82. Mazur-Bialy AI, Bilski J, Wojcik D, et al. Beneficial Effect of Voluntary Exercise on Experimental Colitis in Mice Fed a High-Fat Diet: The Role of Irisin, Adiponectin and Proinflammatory Biomarkers. *Nutrients.* 2017;9:410.
83. Mazur-Bialy AI. Irisin acts as a regulator of macrophages host defense. *Life Sci.* 2017;176:21–25.
84. Mazur-Bialy AI, Kozłowska K, Pocheć E, et al. Myokine irisin-induced protection against oxidative stress in vitro. Involvement of heme oxygenase-1 and antioxidizing enzymes superoxide dismutase-2 and glutathione peroxidase. *J. Physiol. Pharmacol.* 2018;69:117–125.
85. Askari H, Rajani SF, Poorebrahim M, et al. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: An introductory review. *Pharmacol Res.* 2018 Mar; 129:44-55.
86. Bernardis LL, Patterson BD. Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol.* 1968;40(4):527-528.
87. Hammeren J, Powers S, Lawler J, et al. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle oxidative and antioxidant enzyme activity in senescent rats. *Int J Sports Med* 1992; 13, 412–416.
88. Criswell D, Powers S, Dodd S, et al. High intensity training-induced changes in skeletal muscle antioxidant enzyme activity. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25, 1135–1140.
89. Mazur-Bialy AI, Pocheć E. The Time-Course of Antioxidant Irisin Activity: Role of the Nrf2/HO-1/HMGB1 Axis..*Antioxidants (Basel).* 2021 Jan 11;10(1):88
90. Reid MB, Stokic DS, Koch SM, et al. N-acetylcysteine inhibits muscle fatigue in humans. *J Clin Invest* 1994; 94, 2468–2474.
91. Andrade FH, Reid MB, et al. Effect of hydrogen peroxide and dithiothreitol on contractile function of single skeletal muscle fibres from the mouse. *J Physiol* 1998; 509, 565–575.

92. Clanton TL, Zuo L & Klawitter P. Oxidants and skeletal muscle function: physiologic and pathophysiologic implications. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222, 253–262.
93. Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, et al. "The changing faces of glutathione, a cellular protagonist". *Biochemical Pharmacology*.2003; 66 (8): 1499–503.
94. Aslankoç R, Demirci D, İnan Ü et al. Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü - Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX) SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2019; 26;3 362 – 369.
95. Alessio HM, Goldfarb AH. Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise: adaptive response to training. *J Appl Physiol*. 1988;64:1333–1336.
96. Xiaoqing J, Shumin C, Yinghui J, et al. Irisin Attenuates Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Apoptosis in the H9C2 Cellular Model of Septic Cardiomyopathy through Augmenting Fundc1-Dependent Mitophagy. *Oxid Med Cell Longev* 2021 18;2021:2989974.

