



VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı
Beden Eğitimi ve Spor Bilim Dalı

OMEGA-3 YAĞ ASİDİ DESTEĞİ İLE BİRLİKTE UZUN
DÖNEM EGZERSİZ EĞİTİMİNİN SERUM İRİSİN VE
BAZI KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Mehdi ASLAN

Yüksek Lisans Tezi

VAN - 2010

Omega-3 Yağ Asidi Desteği ile Birlikte Uzun Dönem Egzersiz Eğitiminin Serum İrisin
ve Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisi

Mehdi ASLAN

2022

Van, 2022



VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı
Beden Eğitimi ve Spor Bilim Dalı

OMEGA-3 YAĞ ASİDİ DESTEĞİ İLE BİRLİKTE UZUN DÖNEM EGZERSİZ
EĞİTİMİNİN SERUM İRİSİN VE BAZI KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE
ETKİSİ

THE EFFECT OF LONG-TERM EXERCISE TRAINING WITH OMEGA-3
FATTY ACID SUPPLEMENT ON SERUM IRIS AND SOME BLOOD
PARAMETER

Mehdi ASLAN

Dr. Öğr. Üyesi Mücahit SARIKAYA

Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışma Van YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
Tarafından TYL-2021-9497 No'lu proje olarak desteklenmiştir

Van, 2022

ONAY SAYFASI

Mehdi ASLAN tarafından, Dr. Öğr. Üyesi Mücahit SARİKAYA danışmanlığında hazırlanan “Omega-3 Yağ Asidi Desteğiyle ile Birlikte Uzun Dönem Egzersiz Eğitiminin Serum İrisin ve Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisi” başlıklı bu çalışma, 21/06/2022 tarihinde Eğitim Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 2022 tarihli ve 2022/29-8 sayılı kararı ile Prof. Dr. Vedat ÇINAR Başkanlığında, Dr. Öğr. Üyesi Salih ÖNER ve Dr. Öğr. Üyesi Mücahit SARİKAYA Jüri Üyeliğinde oluşturulan Tez Savunma Jürisi huzurunda savunularak Jüri tarafından Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri kapsamında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Fuat TANHAN
Enstitü Müdürü

Öz

Bu çalışmada; omega-3 yağ asidinin ve egzersizin ayrı ayrı ve kombine uygulandığında irisin hormonu, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Araştırmada 8 haftalık, ağırlıkları birbirine yakın 28 adet erkek wistar albino cinsi ratlar kontrol grubu, egzersiz grubu, omega grubu ve egzersiz + omega-3 grubu olmak üzere rastgele dört gruba ayrıldı. Kontrol grubuna herhangi bir egzersiz ve takviye uygulanmazken, egzersiz grubu ve egzersiz+omega-3 grubuna adaptasyon egzersizleri ile birlikte toplam 10 hafta boyunca, haftada 5 gün, günde 20 dk aerobik egzersiz uygulanmıştır. Omega grubunda ise 8 hafta boyunca, haftada 5 gün, günlük 400 mg/kg olacak şekilde omega-3 yağ asidi takviyesi uygulanmıştır.

Adaptasyon süreleri ile birlikte toplam 10 hafta süren deney sonunda, ratlardan anestezi altında enjektör yardımı ile intrakardiyak yöntem kullanılarak kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örneklerindeki irisin düzeyleri ELISA yöntemiyle belirlenmiştir. Kan örneklerindeki total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeylerini ölçmek için otoanalizörde çalışılmıştır. Elde ettiğimiz verilerin istatistik analizinde SPSS-21 paket programı kullanılmış ve istatistiksel fark ($p < 0,05$) olarak kabul edilmiştir. Normallik ve homojenlik testi için Shapiro-wilk uygulandıktan sonra parametrik testlerden one way anova testi uygulanmış olup ($p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı fark kabul edilmiştir). Gruplar arasındaki farkı belirlemek için ise post hoc analizinde Tukey testi uygulanmıştır.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda; egzersiz ve omega-3 takviyesinin ayrı ayrı uygulandığı gruplarda total kolesterol seviyesini düşürdüğü, ancak kombine bir şekilde uygulandığında total kolesterol seviyesini yükselttiği tespit edilmiştir. Trigliserid düzeylerini incelediğimizde, egzersiz grubunda artış meydana gelirken omega grubunda düşüş olduğu, egzersiz ve omega-3 takviyesi kombine uygulandığında ise omega grubuna benzer olarak düştüğü belirlendi. Son olarak HDL ve LDL kolesterol seviyelerini incelediğimizde ise egzersiz ve omega-3 yağ asidinin ayrı ayrı ve kombine uygulandığı gruplarda HDL seviyelerini yükselttiği, LDL seviyelerinde ise omega-3 ve egzersiz

grubunda düşüş olduğu ancak kombine uygulanan grupta bir değişim olmadığı tespit edildi. Elde edilen sonuçlara göre egzersizin lipit profili ve irisin üzerinde olumlu etkileri olduğu, omega-3 yağ asidinin ise lipit profili üzerinde olumlu etkileri olduğu söylenebilir.

Anahtar sözcükler: irisin, egzersiz, omega-3 yağ asidi, lipit profili.



Abstract

In this study, the effects of omega-3 fatty acids and exercise on irisin hormone, total cholesterol, HDL, LDL, and triglyceride levels were investigated when applied separately and in combination. In the study, 28 male Wistar albino rats with similar weights, 8 weeks old, were randomly divided into four groups such as control group, exercise group, omega group, and exercise + omega-3 group. While no exercise and supplement was applied to the control group, adaptation exercises were applied to the exercise group and exercise+omega-3 group for two weeks, and aerobic exercise was applied for 20 minutes a day, 5 days a week for a total of 10 weeks. In the omega group, omega-3 fatty acid supplementation was applied at 400 mg/kg daily, 5 days a week, for 8 weeks.

At the end of the experiment, which lasted for a total of 10 weeks, including the adaptation periods, blood samples were taken from the rats under anesthesia using the intracardiac method with the help of an injector. The irisin levels in the blood samples were determined by the ELISA method. It was studied in an autoanalyzer to measure total cholesterol, HDL, LDL, and triglyceride levels in blood samples. SPSS-21 package program was used in the statistical analysis of the data we obtained and the statistical difference was accepted as ($p < 0.05$). After applying the normality and homogeneity test, the one-way ANOVA test and paired sample-t-test were applied from parametric tests ($p < 0.05$ statistically significant difference was accepted), and the One-Way ANOVA test was applied to determine the difference between groups. Tukey was used in the post hoc analysis to determine the difference between the paired groups, while the correlation test was used to determine the relationship between the variables.

As a result of the statistical analysis, it was determined that exercise and omega-3 supplementation decreased the total cholesterol level in the groups in which they were applied separately, but increased the total cholesterol level when applied in combination. When we examined the triglyceride levels, it was determined that while there was an increase in the exercise group, there was a decrease in the omega group. In addition, it was determined that when exercise

and omega-3 supplements were combined, it decreased similarly to the omega group. Finally, when we examine HDL and LDL cholesterol levels, it is seen that exercise and omega-3 fatty acids increase HDL levels in groups that are administered separately or in combination. It was determined that there was a decrease in LDL levels in the omega-3 and exercise groups, but there was no change in the combined group.

Keywords: irisin, exercise, omega-3 fatty acids, lipid profile.



Teşekkür

Lisans ve yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince, büyük bir özveriyle vakit ayırarak sabırla yol gösteren, yardım ve desteklerini esirgemeyen, değerli bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan çok değerli danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mücahit SARİKAYA 'ya; öneri ve direktifleriyle destek olan, her zaman varlığını yanımda bildiğim ve bilmek istediğim Sayın Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN'a; verilerin ölçülmesi ve analizinde desteklerini esirgemeyen ve gelecek kariyerim için yeni ufuklar açan Doç. Dr. Hamit Hakan ALP 'e; Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp ve Uygulama Merkezinde yürüttüğüm laboratuvar çalışmalarım sürecinde hayvan temini, bakımı, tüm deneysel ve saha çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Orhan ASLAN 'a ve tabii ki bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, maddi ve manevi her daim yanımda olan, tüm zorlu süreçlerde bana sabır gösteren, hakkını asla ödeyemeyeceğim aileme sonsuz teşekkür ederim.

İçindekiler

Öz.....	i
Abstract.....	iii
Teşekkür.....	v
Tablolar Dizini.....	ix
Şekiller Dizini.....	x
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	xi
Bölüm 1 Giriş.....	1
Araştırmanın Amacı ve Önemi.....	6
Yağ Dokusu (Adipoz Doku).....	6
Beyaz Yağ Dokusu.....	10
Beyaz Yağ Dokusunda Enerji Üretimi.....	13
Kahverengi Yağ Dokusu.....	15
Kahverengi Yağ Dokusunda Enerji Üretimi.....	17
Bej Yağ Dokusu.....	19
İrisinin Keşfi.....	20
İrisinin Yapısı ve Etki Mekanizması.....	20
İrisin ve Egzersiz İlişkisi.....	23
İrisinin Aşırı Kilo ve Obeziteyle İlişkisi.....	25
İrisin Hormonu ve Yağ Dokusuyla İlişkisi.....	27
Omega-3 Yağ Asitleri.....	28
Omega-3 PUFA Yağ Asitlerinin Kaynakları, Sentezi ve Metabolizmaları.....	29
Diyetteki Omega-6 ve Omega-3 PUFA Dengesinin Önemi.....	31
Omega-3 PUFA'ların Vücut Ağırlık Kaybına Etkisi.....	32
Omega-3 Yağ Asitlerinin Vücut Ağırlık Kaybında Olası Etki Mekanizmaları.....	34
Lipoproteinler.....	37

Kolesterol ve Sağlık	39
Egzersiz Lipoprotein Düzeyleri Üzerine Etkisi	42
Trigliserid	43
Bölüm 2 Gereç ve Yöntem	45
Hayvanların Temini ve Bakımı	45
Grupların Oluşturulması	45
Verilerin Toplanması	45
Verilerin Analizi	46
Egzersiz Programı.....	46
Omega-3 Yağ Asidi Takviyesi	46
Kan Alma Yöntemi	47
İstatiksel Analizler	47
Bölüm 3 Bulgular ve Yorum.....	48
Bölüm 4 Sonuç, Tartışma ve Öneriler	54
Kaynaklar	63
EK-A: Etik Komisyonu Onay Bildirimi (Varsa).....	87
EK-B: Etik Beyanı	88
EK-C: Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orijinallik Raporu	89

Tablolar Dizini

Tablo 1 Yağ Dokusundan Salgılanan Önemli Adipokinler ve Özellikleri.....	8
Tablo 2 İrisini Sentezleyen Başlıca Dokular	21
Tablo 3 Kandaki Total Kolesterol, LDL ve Trigliserid Değerlerinin İstenilen Sınır ve Yüksek Değerleri	40
Tablo 4 Grupların İrisin Düzeylerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 5 Gruplara Ait Ortalama Lipid Profilleri	41



Şekiller Dizini

Şekil 1. Seçilmiş OECD Ülkelerinde 2015 Yılı Gerçekleşen Obezite Oranları.....	2
Şekil 2. Bazı Ülkelerde 2030 Yılına Kadar Gerçekleşeceği Öngörülen Obezite Oranları.	3
Şekil 3. İnsan ve Ratlarda Yağ Dokusunun Dağılımı.....	10
Şekil 4. Yağ Dokusunun Hücreyel Bileşenleri.....	11
Şekil 5. Beyaz ve Kahverengi Yağ Dokusunun Mikroskopik Görüntüsü.....	12
Şekil 6. Beyaz Adipositlerin Kahverengi Adipositlere Dönüşümünü Gerçekleştiren Faktörler.	14
Şekil 7. Beyaz ve Bej Adipositlerin Oluşum Mekanizması.....	15
Şekil 8. Kahverengi Yağ Dokusunun Vücuttaki Dağılımı.	16
Şekil 9. Kahverengi Yağ Adiposit Mitokondrisinde UCP-1 Aracılığı ile Isı Üretim Mekanizması	18
Şekil 10. Kahverengi Yağ Adipositlerinin Oluşum Mekanizması.....	19
Şekil 11. Adiposit Dokularında Reseptörler Aracılığıyla Gerçekleşen Etki Mekanizması.....	23
Şekil 12. Egzersiz Yoluyla İrisin Salınımı	24
Şekil 13. Egzersiz Yoluyla İndüklenen İrisin Sekresyonunun Mekanizması.	25
Şekil 14. İrisinin Obezite ve Diyabetle İlişkisi.....	26
Şekil 15. Elzem Yağ Asitlerinin Vücuttaki Metabolik Dönüşümleri.....	30
Şekil 16. Omega-3 PUFA'ların Etkileri.....	34
Şekil 17. Lipoproteinlerin İçeriği.....	37
Şekil 18. Gruplar Arası İrisin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	49
Şekil 19. Gruplar Arası Total Kolesterol Düzeylerinin Karşılaştırılması.	50
Şekil 20. Gruplar Arası Trigliserid Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	51
Şekil 21. Gruplar Arası HDL Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	52
Şekil 22. Gruplar Arası LDL Düzeylerinin Karşılaştırılması.	53

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

AKG: Arter Kan Basıncı

ALA: Aminolevulinik Asit

AMPK: Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz

ATP: Adenozin Trifosfat

BAT: Brown Adipose Tissue

BMI: Body Mass İndex

BYD: Beyaz Yağ Dokusu

c-AMP: Adenozin mono fosfat

ChREBP: Carbohydrate Responsive Element Binding Protein

COX: Siklooksijenaz

DHA: Dokozaheksaenoik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Ebf2: Early B-cell Factor 2

EFSA: European Food Safety Administration

EPA: Eikozapentaenoik Asit

ERK: Ekstrasellüler Reseptör Kinaz

FDA: Food and Drug Administration

FGF-21: Fibroblast Büyüme Faktörü 21

FNDC5: Fibronectin type III domain-containing protein 5

FNIII: Fibronectin Type 3 Domains

g: gram

GLUT-4: Glukoz Taşıyıcı Tip 4

H: Hidrojen

HDL: High Density Lipoprotein

HOMA-IR: Assessment Insulin Resistance

HSL: Hormon Sensitive Lipase

IDL: Ara Yoğunluklu Lipoprotein

IL: İnterlökin

kDa: Kilo Dalton

kg: Kilogram

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KYD: Kahverengi Yağ Dokusu

LDL: Low Density Lipoprotein

mg: Miligram

mRNA: Mesajcı Rna

MUFA: Tekli Doymamış Yağ Asidi

NAYHK: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

p38 MAPK: P38 Mitogen Activated Protein Kinases

Pgc-1 α : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

PKA: Protein Kinaz A

PPAR-y: Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gama

PRDM16: Pr Domain Containing 16

PUFA: Çoklu Doymamış Yağ Asidi

RPM: Revolutions Per Minute

SREBP: Sterol Düzenleme Elemanı

T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus

TG: Tiroglobulin

TG: Trigliserid

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

TZD: Tiazolidindion

UCP-1: Uncoupling Protein-1

uL: Mikrolitre

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

WAT: White Adipose Tissue

WHO: World Health Organization

YD: Yağ Dokusu



Bölüm 1

Giriş

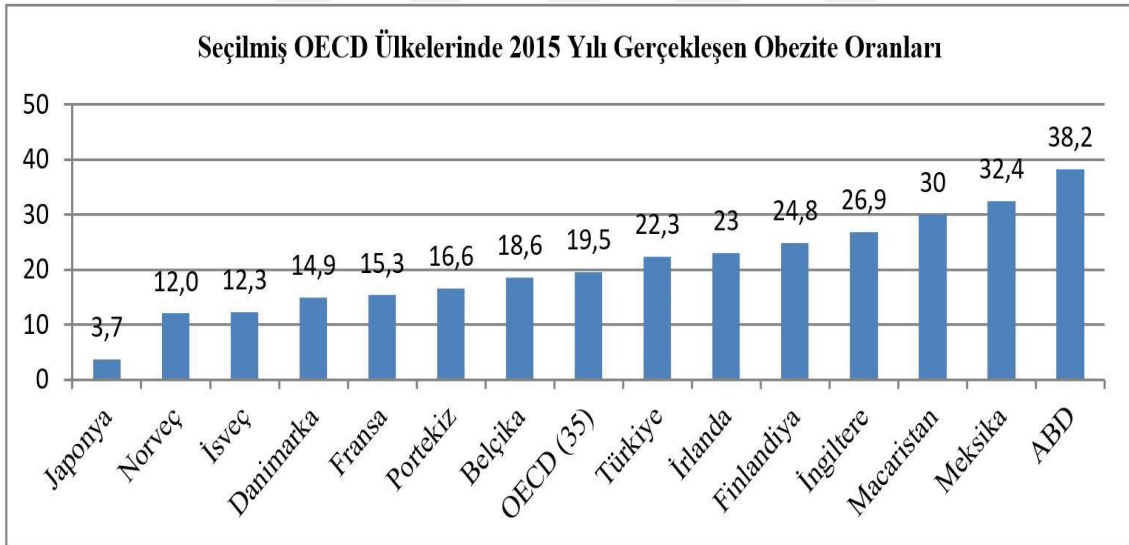
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından aşırı kilo ve obezite vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerji arasındaki dengesizliğinden kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artmasından dolayı ortaya çıkan ve bunun sonucunda da başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere insan organizmasındaki tüm organ ve sistemlere etki ederek, çeşitli hastalıklara ve hatta ölümlere dahi yol açabilen önemli bir sağlık problemi olarak nitelendirilmektedir (James ve ark., 2001). Obezite ve aşırı kilolu sınıflandırılması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından vücut kitle indeksine (VKİ) dayalı standardize edilmiş ölçüm yöntemiyle belirlenmektedir. Bu yöntemde; bireylerin vücut kitle indeksi kişinin kilogram cinsinden ağırlığının, metre cinsinden uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edilmektedir. Vücut Kitle İndeksi sonucu 25-29,9 arasında ise bireyler fazla kilolu, 30'a eşit veya büyükse obez kategorisinde değerlendirilmektedir (WHO, 2000).

Eski çağlardan beri var olan obezite değişik zaman ve kültürlerde zenginliğin, kudretin, ihtişamın simgesi haline gelmiştir. Ancak sağlık alanındaki gelişmelerle, obezitenin neden olduğu kronik sağlık problemlerinin toplumlara maddi ve manevi yükü giderek daha çok fark edilmeye başlandığından, obezitenin bir sağlık problemi olduğu ve tedavi edilmesi gerektiği kabul edilmiştir (Serter, 2004). Obezite yaşam kalitesini düşürdüğünden ve bundan dolayı ortaya çıkan psikososyal problemlere neden olabildiği gibi, morbidite ve mortalitede artışa yol açan kronik bir hastalık olması nedeniyle bireysel ve toplumsal problemlere neden olmakta, bundan kaynaklıda obez bireylerin iş sahibi olma, evlilik, sosyal toplumda kabul görme gibi ekonomik ve sosyal problemlere neden olduğu görülmektedir. Obezitenin neden olduğu bu problemlerden dolayı toplumların iş gücünde düşme ve sağlık alanındaki harcamalarında yükselme önemli bir sorun haline gelmektedir (Gorstein ve Grosse, 1994).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO) verilerine göre dünyada obezite prevalansı 1980'e göre iki kat artmış ve her geçen gün artmakta olan karmaşık bir halk sağlığı sorunu olduğu gibi, buna hangi faktörlerin tam olarak neden

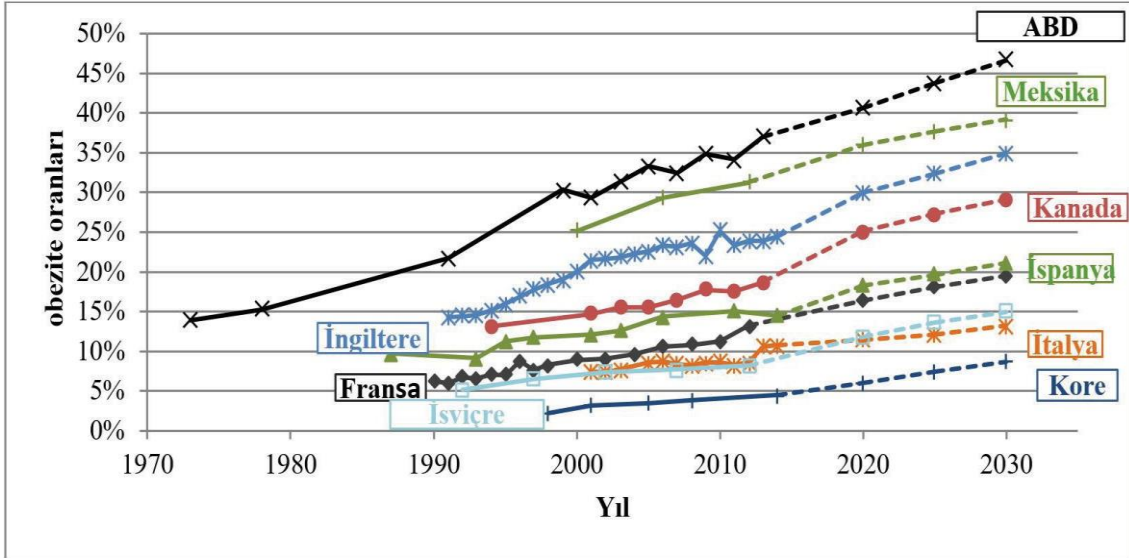
olduğu bilinmemekte ve diyabet, karaciğer fonksiyonun bozulması, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok önemli komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir. Obeziteye neden olan unsurların genetik faktörlerden, sağlıksız beslenmeye hareketsiz yaşamdan, değişen beslenme alışkanlıklarına, teknolojideki gelişmelere, sosyal ve yöresel faktörlere bağlı olarak geniş bir yelpazede etki alanına sahip olduğu bilinmektedir (US Department of Health and Human Services, 2001).

Seçilmiş bazı OECD ülkelerinin obezite oranları, en son veri oranlarına göre Şekil 1 de verilmiştir. Şekilden anlaşıldığı gibi OECD'nin 2015 verilerine göre bu ülkelerin yetişkin nüfusunun %19,5'i obezdir. Buna ilaveten Amerika Birleşik Devletleri, Meksika, Macaristan Devletleri'nde en az üç kişiden biri, Finlandiya'da her dört kişiden birinin obez olduğu görülmektedir (OECD, 2017).



Şekil 1. Seçilmiş OECD ülkelerinde 2015 yılı gerçekleşen obezite oranları (OECD, 2017).

Obezite probleminin gelecek yıllarda daha da artacağı öngörülmekte ve en güncel verilere göre belirlenen ve 2030'a kadar gerçekleşeceği öngörülen obezite oranları Şekil 2'de gösterilmiştir (OECD, 2017).



Şekil 2. Bazı ülkelerde 2030 yılına kadar gerçekleşeceği öngörülen obezite oranları

Yukarıda verilen bilgilere ek olarak, OECD (2014) raporuna göre obezite birçok ülkedeki toplam sağlık harcamalarını %1 ile %3 oranında artırdığı gözlemlenirken; bu oran, Amerika için %5 ile %10 arasında olduğu rapor edilmiştir (OECD, 2014).

Obezitenin durumunu Türkiye için değerlendirmemiz gerekirse; ülkemizde obezite prevalansı üzerine birçok çalışma yapılmıştır ve bu çalışmaların sonuçlarını incelediğimizde 30 yaşını geçen Türk erkeklerinin %25,2'sinde, kadınların da %44,2 'sinin obez olduğu rapor edilmiştir. Orta yaş (31-49) ve yaşlı (50 yaş ve üzeri) bireylerde, ayrı bir şekilde incelediğimizde bu oranın erkeklerde anlamlı bir değişme göstermediği (%24,8- %25,7), kadınlarda ise (%38,2- %50,2) dikkate değer ölçüde yükseldiği gözlemlenmiştir. Buna ek olarak obezite prevalansının zamanla yükseldiği gözlemlenmiştir; bu yükselme kadınlarda %40'ın altında iken %50'ye arttığı tespit edilmiştir. Bu verilere dayanarak ülkemizdeki obezite prevalansı gelişmiş ülkelerin verileriyle rekabet içinde olup sağlık, sosyal, toplumsal ve ekonomik açıdan çözüm bulmamız gereken büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (Onat, 2003). Ülkeler obezite ile mücadele için farklı yöntemlere başvurmaktadır. Bu yöntemler

bireyleri obezite hakkında bilgilendirmek için eğitim programlarını, okullarda beslenme programlarını ve kamu spotu vb. kapsamaktadır (OECD, 2014).

Obezite tedavisi uzun yıllardan beri var olan, fakat tedavide başarı oranının yetersiz kaldığı kronik bir hastalıktır. Obezitenin kısa sürede çözümü olmamakla birlikte, yaşam süresi boyunca multidisipliner (eğitim, diyet, egzersiz, davranış tedavisi, ilaç tedavisi, cerrahi tedavisi) gibi tedaviler gerekmektedir. Bu multidisipliner yöntem obeziteyi kontrol altında tutmayı sağlar fakat tedaviye devam edilmezse obezite tekrarlar (Bray, 1993). Obezitenin tedavi yöntemleri incelediğimizde; cerrahi tedavi yöntemler uygulandığında obez bireyde operasyon esnası ve sonrası komplikasyon gelişme riski olmasına ek olarak ülke ekonomisine de olumsuz yansıdığı bilinmektedir (Gardner ve ark., 1979; Paterson, 1971). Obezite tedavisinde kullanılan tedavi ilkelerini incelediğimizde ilaç ve cerrahi yöntemlerin olumsuz etkilere sahip olmasından dolayı, ilk aşamada tercih edilmemektedir. Obezite tedavisinin ilk aşamasında tedavinin temeli eğitim, davranışsal tedavi, yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersizden oluşmaktadır (Serter, 2004).

Obezite tedavisinde, birincil aşamada şayet bireyde hormonal bir bozukluk ve madde bağımlılığı mevcut değilse, en etkili yöntem diyet ile kalori alımını düşürmek ve egzersiz ile kalori tüketimini artırmaktır. Bu amaçla tedavinin ilk aşamasında egzersiz ve diyet kombine bir şekilde kullanılarak alınan enerji girdisini harcanan enerji çıktısından düşük tutarak, yeterli ve dengeli bir vücut ağırlığı kaybıyla obeziteye bağlı mortalite ve morbidite risk oranını düşürmek ve ortaya çıkabilecek diğer hastalıkların risk unsurlarını kontrol altında tutarak bireyin yaşam kalite standardını yükseltmeyi amaçlanmaktadır (Avenell ve ark., 2004). Obezite tedavisinde kilo kaybı için diyet seçerken dikkat etmemiz gereken birkaç husus vardır. Bu diyetle alınan enerji günlük bakım için gerekenden daha az enerjiye sahip olmalı ancak hastanın gün içindeki iş gücüne olumsuz yönde etki etmemeli ve muhtemel başka sağlık yararları sağlayabilecek bir diyet tercih edilmelidir (Hall ve ark., 2011).

Yapılan çalışmalarda diyet ve kilo kaybı arasındaki ilişkiyi incelendiğinde; diyet uygulanan kişilere farklı içerikli besinsel takviyeler verilerek kilo kaybının

arttırılmasına yönelik çalışmalar olduğu görülmüştür. Yapılan birçok araştırmada farklı içerikli besinsel takviyeler kullanılarak fizyolojik etkileri tespit edilmeye ve kilo kaybına aracılık edip etmediği, eğer ediyorsa hangi mekanizmalar aracılığıyla bunu sağladığı tespit edilmeye çalışılmıştır. Bu sebepten kilo kaybında ergojenik yardımcı veya takviye içeren yöntemler hakkında araştırmalara ilginin arttığı ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu ifade edilebilir (Çınar, 2012). Hareketsiz yaşam tarzının obeziteye neden olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı obezitenin sadece fazla kalori alımından kaynaklanmadığı, ayrıca alınan kalorinin harcanmasında problem olduğunu göstermekte ve sadece kalori alımını azaltan diyet programının kilo kaybında yeterli olmadığı gerçeğini ortaya koymaktadır (Katzel ve ark., 1995). Obezite tedavisinde fiziksel aktiviteye baktığımızda yaşam tarzı müdahalesinde, obezite yönetimi için önemli bir bileşen olduğu gözlemlenmiştir. Obezite oranının yüksek olduğu ABD ve Birleşik Krallık kilo kaybı için tipik olarak haftada 150 dakikadan fazla (haftada en az 5 gün, >30 dakika/gün'e eşit) ve kademeli olarak artan fiziksel aktivite tavsiye etmektedir (Jakicic ve ark., 2013). Enerji tüketiminin artması için ana temel fiziksel aktivitenin sıklaştırılmasıdır. Bu amaçla yapılan her türlü fiziksel aktivite enerji tüketimini arttırmaktadır. Yürüyerek gidilebilecek mesafedeki yerlere yürüyerek gidilmesi, yürüyen merdiven ve asansörler yerine merdivenlerin tercih edilmesi, fiziksel aktiviteyi artırma amacına yönelik en basit örnekler olarak gösterilebilir (Dishman, 1994).

Yapılan çalışmalar incelendiğinde düşük kalorili diyet ve egzersizin obez bireyler üzerindeki olumlu etkileri olduğu bir gerçektir ancak diyet veya egzersizden yalnız biri tercih edildiğinde istenilen başarıyı elde etmediği görülmüştür. Fiziksel aktivite ve düşük kalorili diyetin kombine gerçekleştirilmesi; ağırlık kaybını, yağ oranının azaltılmasını ve kardiyovasküler uyumun artmasını sağlamaktadır (Baltacı ve Tedavi, 2008). Literatürde egzersiz ile birlikte kilo vermeye yönelik ek gıdaların kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Bu takviyelerden biride Omega-3 yağ asidi bileşenidir. Omega-3 yağ asitlerinin enerji üretimi / oksidasyonu sağlayarak vücut ağırlığı düzenlemede rol aldığı, dolaşımdaki kolesterolü etkileyerek Kalp Damar Hastalıklarını önlemede ve membran fosfolipid / yağ asidi bileşimi modülasyonu etkileri ve bunun sonucunda da diyabet hastalığının etkilendiği bilinmektedir. Omega-3 'ün bu

parametreler üzerinde etkisi olduğu söylenmekte ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (De Mello ve ark., 2019).

Araştırmanın Amacı ve Önemi

Bu çalışmanın amacı; omega-3 yağ asidi desteğiyle birlikte egzersizin kilo kaybında ve yağ yakımının da etkisi olan irisin hormonu seviyelerini tespit etmeyi amaçlamaktadır. Elde edeceğimiz veriler doğrultusunda kilo kaybı üzerine omega-3 ve egzersizin ayrı ayrı ve kombine etkisine, irisin düzeylerinin değişimine aracılık edip etmediğine ve hangi durumda yağ yakımının daha fazla olduğu konularına açıklık getirmeyi ve bu sonuçlar doğrultusunda insanlara uyarlanacak olan egzersiz programları ve diyetlerde, uzmanlara önemli bilgiler ve tavsiyelerde bulunmayı amaçlamaktadır. Ayrıca omega-3 yağ asidi ve egzersizin hem ayrı ayrı hem de kombine uygulandığında, total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeylerine etkilerinin de incelenmesi amaçlanmaktadır.

Yağ Dokusu (Adipoz Doku)

Adipoz dokunun, aşırı kilo ve obezite ile ilişkili hastalıkların ortaya çıkmasında kilit bir rolü olduğu kabul görülmektedir (Calderon ve ark., 2016). Adipoz doku insan ve hayvanlarda bulunan, yağ doku olarak kabul görülen ve adipositlerden meydana gelen, enerji alımı ve harcanmasında, metabolik işlemlerin düzenlenmesinde görev alan aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (Schling ve ark., 2002). Bir yağ dokusu olarak kabul edilen adipoz dokunun asıl görevi vücutta yağları depo etmektir. Ancak adipoz doku yağları depo etmenin yanı sıra, organizmanın yaşamını devam ettirmesinde önemli olarak kabul edilen; ısı üretimi, immün ve metabolizma uyarılarına geri bildirim olarak adiponektin, leptin, irisin gibi hormonları, İNTERLÖKİN IL-15, IL-6, IL-8, sistein açısından zengin vb. protein, sitokin ve enzimlerin salgılanmasında görev alarak enerji tüketimi, iştah, bağışıklık gibi önemli metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde de görev almaktadır (Awad ve Bradford, 2010). Adipoz doku damar ağı açısından gelişmiş bir yapıya sahiptir ve birçoğu bölgesel olan paryetal vasküler ya da viseral sinir-damar demetleri aracılığıyla beslenmektedir. Adipoz doku bu damar yapısı aracılığıyla, sinir sisteminden gelen uyarılara geri bildirim verebilecek şekilde bir yapıya sahiptir (Cinti, 2012).

Adipoz dokuda kan damarları gibi direkt olarak temas halinde olan birçok noradrenerjik lifler (parankimal sinirler) mevcuttur. Bu temas halindeki kan damarları ve noradrenerjik liflerin oranı kahverengi yağ dokusu ve beyaz yağ dokusunda değişiklik göstermektedir (De Matteis ve ark., 1998).

Adipoz organın ana parankimal hücrelerine adipositler denir. Morfoloji ile ayırt edilmesi kolay olan iki ana adiposit doku vardır. Bunlar beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu olarak nitelendirilen ve birbirleriyle kıyaslandığında vücuttaki dağılım, damarlanma oranı ve metabolik aktivite açılarından farklılık olan iki ayrı yağ dokusu mevcuttur. Ancak bu yağ dokularının yanı sıra ara form olarak kabul görülen bej yağ dokusu da bulunmaktadır (Cinti, 1999). Bu nedenle beyaz ve kahverengi adipositler morfolojileri ve fizyolojileri bakımından oldukça farklılık göstermektedir. Beyaz adipositler organizmanın metabolik ihtiyaçları için enerji depolarken, kahverengi adipositler termojenez için enerji yakmaktadır (Cannon ve Nedergaard, 2004).

Yağ dokusunun büyük bir kısmı adipositlerden oluşmaktadır ve enerji trigliserit yapıda depo edilmektedir. Trigliseritler adipositlerin büyük çoğunluğunu oluşturur; geriye kalan bölümü de diğer hücre organellerinden oluşmaktadır (Caro ve ark., 1996). Adipositlerin kendi aralarında düz kas hücreleri ve damar entodel yapısıyla da sürekli iletişim halinde olduğu bilinmektedir (Schling ve Löffler, 2002). Adipositler pasif hücre olarak kabul edilmemektedir, tam tersine ekstrasellüler sıvıya birçok molekül salgıladığı bilinmektedir. Adipositlerden ekstrasellüler sıvıya salgılanan bu moleküller adipokinler olarak adlandırılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar incelendiğinde tanımlanmış adipokinlerin sayısı 100'e varmıştır (Tablo 1). Adipositlerden salgılanan bu adipokinler diğer hücreler ile endokrin, parakrin ve otokrin yollarla iletişim halindedirler (Fatma ve Tuna, 2007).

Tablo 1

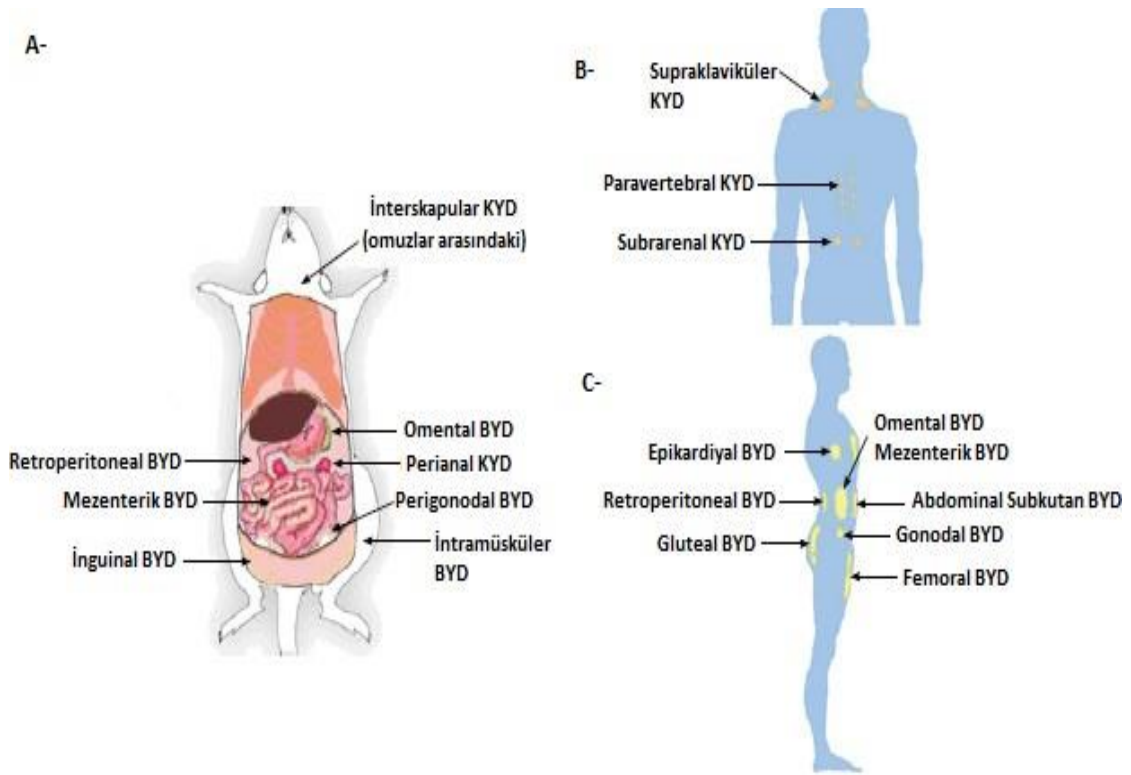
YD'den salınan önemli adipokinler ve özellikleri (Fatma ve Tuna, 2007)

ADİPOKİN	ÖZELLİKLERİ
Adipsin	Yağ dokusunda lipit metabolizması üzerine etkisi olduğu, glikoz taşınımında görev aldığı bilinmektedir. Buna ek olarak trigleserit sentezini yükseltmekte, serbest yağ asidi ve lipoliz oluşumunu azaltmaktadır.
Adiponektin	Anti-inflamatuar, anti-aterojenik, anti-diabetik, anti-fibrotik etkileri bulunur.
Leptin	Glikoz ve insülin metabolizmasını, lipolizi, immune ve enflamatuar yanıtları, hematopoezisi ve anjiogenezi düzenler.
Resistin	Glikoz metabolizması, adipogenesis ve enflamasyon üzerinde etkileri vardır.
Visfatin	Anti-apoptatik, proliferasyon, inflamasyon üzerinde etkileri vardır. İnsülin gibi görev yapar.
TNF-α	Adipositlerde enerji metabolizmasını, glikoz homeostazının, lipid metabolizmasını düzenler.
İnterlökin-6	Perifer ve merkezi sinir sisteminde enerji homeostasisi üzerinde etki eder.
Apelin	İnsülin direncini düzenler, termojenezi artırır, BYD kitlesini azaltır.
Hepsidin	Demir homeostasisini düzenler.
Omentin	Obezitede insülin direnci üzerine etkilidir.
Vaspin	Leptin ve resistin seviyelerini azaltır.
Anjiopietin	Lipid metabolizması ve depolanması üzerine etkileri bulunur.

Bu yollarla, adiposit yapısının değişiminde, vücut yağ oranının dengelenmesinde, karbonhidrat-lipit ve kolesterol metabolizmasında düzenleyici

rol almaktadır. Buna ek olarak bağımsızlık sistemi ve kan akışının düzenlenmesinde de önemli bir rolü olduğu bilinmektedir (Poulos ve ark., 2010). Adipositler bu görevlerini yapılarında bulunan sitokin ve hormonlara ait reseptörler vasıtasıyla gerçekleştirmektedirler. Adipositlerin membran yapısında bulunan reseptörler: lipoprotein reseptörleri (çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) reseptörleri), adrenerjik reseptörler (β 1, β 2 ve β 3, α 1 ve α 2 reseptör), adrenerjik reseptörler (β 1, β 2 ve β 3, α 1 ve α 2 reseptör)'ler olarak ayrı ayrı sınıflandırılmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması ile meydana gelen sinyaller hücre fonksiyonlarını inhibe veya stimüle eden etkiler oluşturmaktadır (İbrahim, 2010). Adipokinler kan hücrelerinin oluşumunda, beslenme alışkanlıkları ve üreme gibi fizyolojik süreçlerde anahtar rol oynamaktadır (Villarroya ve ark., 2013). Adipositler, hamileliğin başlangıcından 15.hafta sonra fibroblastların preadipositlere dönüşmesi ile meydana gelmektedir. Adipositlerin miktarı genetiğe bağlı olsa da cinsiyet, yaş, beslenme alışkanlıkları ve çevre sıcaklığı gibi birçok faktörden etkilendiği bilinmektedir (Awad ve Bradford, 2009).

Vücut kitle indeksine göre normal ağırlıktaki bireyin vücut ağırlığının kadınlarda %20-25'ini, erkeklerde ise %15-20'si yağ dokusundan oluşmaktadır (Cinti, 1999).



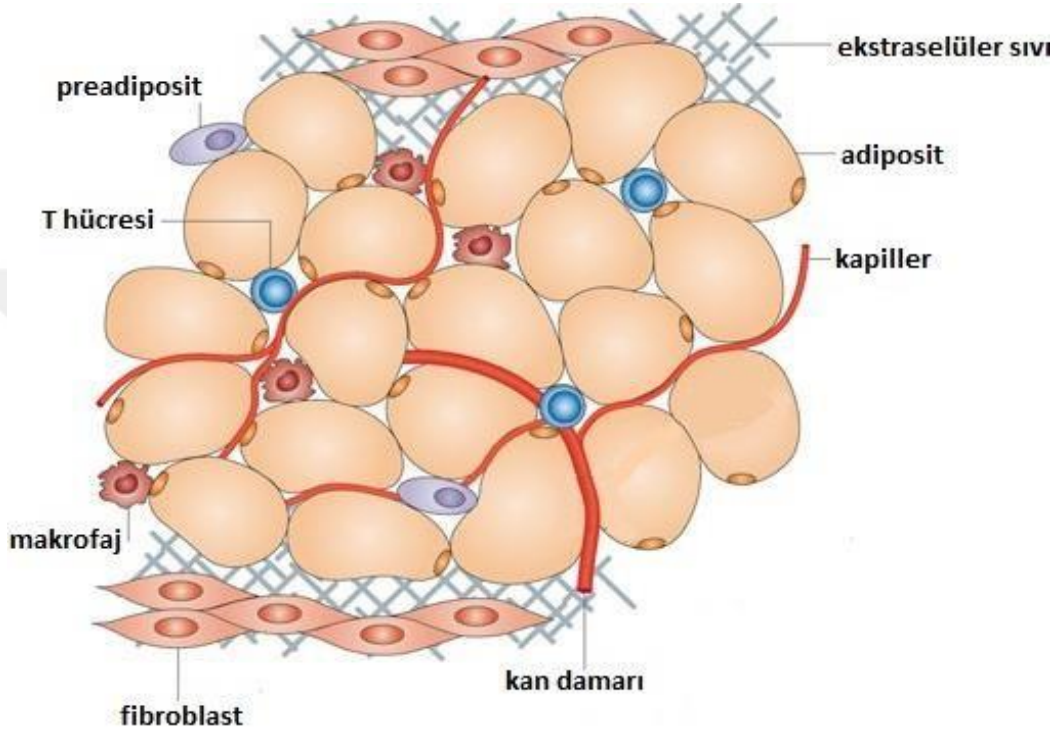
Şekil 3. Yağ dokusu dağılımı: **A- Sıçanlarda BYD ve KYD dağılımı:** İnterskapular KYD, perianal KYD, Retroperitoneal BYD, Mezenterik BYD, İnguinal BYD, Omental BYD, Perigonodal BYD, İntramüsküler BYD. **B- İnsanlarda KYD dağılımı:** Supraklaviküler KYD, Paravertebral KYD, Subrenal KYD. **C- İnsanlarda BYD dağılımı:** Epikardiyal BYD, Retraperinoeal BYD, Gluteal BYD, Omental BYD, Mezenterik BYD, Abdominal BYD, Gonodal BYD, Femoral BYD (Huh ve ark., 2014)

Yetişkin bir insanda beyaz yağ dokusu vücutta depolandığı yere göre visseral ve subkutan olarak ikiye ayrılmaktadır. Subkutan yağ dokusu vücudun bütününde deri altında bulunurken, visseral yağ dokusu karın içi organlarının çevresinde bulunmaktadır (Choe ve ark., 2016). Kahverengi yağ dokusunu incelediğimizde ise supraklavukular, servikal, paravertebral, axillar, mediastal abdominal bölgelerin üst noktalarında dağılmış olarak bulunmaktadırlar. Bu yağ dokusu dağılımının hayati organlara kan akışı sağlamada ve ısınma mekanizmasında kilit bir rolü bulunmaktadır (Wehrli ve ark., 2007).

Beyaz Yağ Dokusu

Beyaz yağ dokusu çeşitli birkaç hücre tipinden meydana gelen gevşek bağ dokusudur. Preadipositler, adipositler, makrofajlar, fibroblastlar, T hücreleri

ve endotel hücreleride içine alan çok yönlü hücre birleşimlerinden meydana gelmektedir. Beyaz yağ dokusunun çok yönlü hücre birleşimlerinden meydana gelmesi ile metabolizma ve inflamasyonda kilit bir role sahiptir (Cinti ve ark., 2005).

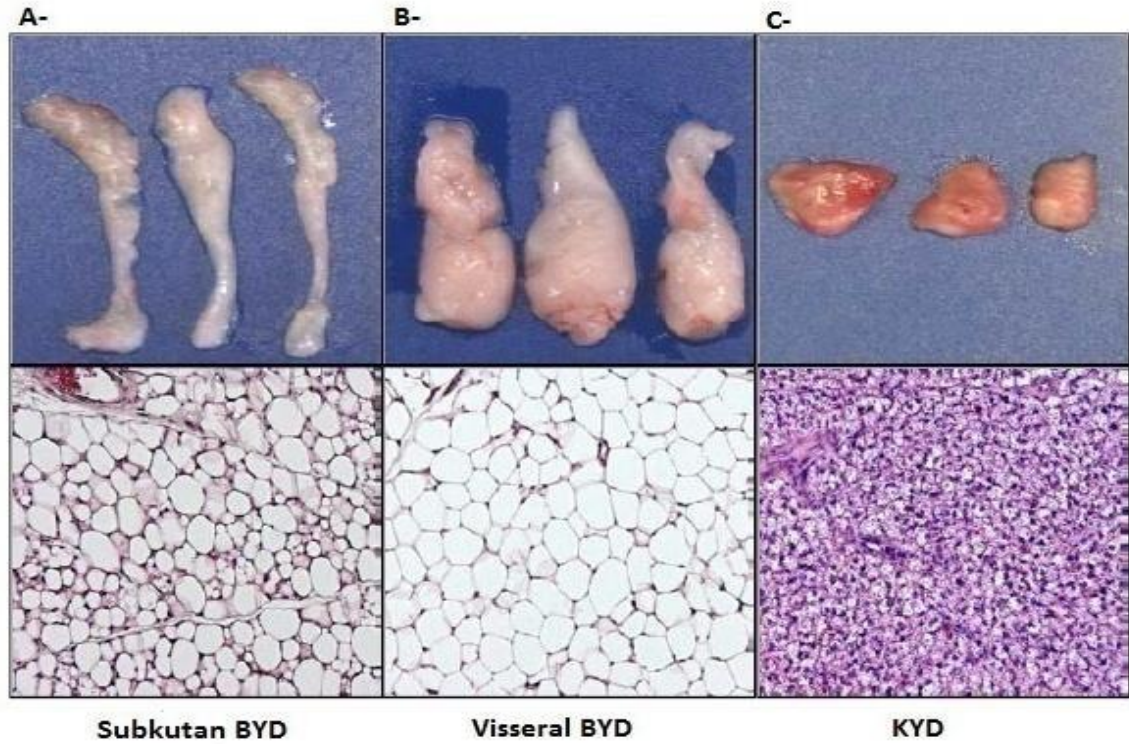


Şekil 4. Yağ dokusunun hücresel bileşenleri: Yağ dokusu olgun yağ hücreleri ve stromal vasküler fraksiyon hücreleri olarak adlandırılan preadiposit, makrofaj, endotel hücresi, fibroblast ve T hücresi gibi hücrelerden oluşur (Ouchi ve ark., 2011).

Beyaz yağ dokusu kalp, damarlar, pankreas, kemik iliği, büyük lenf düğümleri, gözler, yumurtalıklar, meme ve prostat gibi birçok organda bulunmaktadır (Giordano ve ark., 2005).

Yetişkin bir insanda beyaz yağ dokusu visseral ve subkutan olarak iki kompartmana ayrılmaktadır. Subkutan beyaz yağ dokusu: flank beyaz yağ dokusu ve anterior beyaz yağ dokusu olarak; Visseral beyaz yağ dokusu ise, retroperitoneal beyaz yağ dokusu, mezenterik beyaz yağ dokusu, perigonadal ve perianal beyaz yağ dokusu olarak vücutta dağılım göstermektedir (Şekil-5 A ve C)'ye bakınız. Subkutan beyaz yağ dokusu ile visseral beyaz yağ dokusu karşılaştırıldığında hücre boyutu, membran reseptörleri, kana yağ asidi

salgılama ve yağ depolama gibi metabolik ve fizyolojik açıdan farklı özelliklere sahip oldukları görülmektedir. Subkutan beyaz yağ dokusu heterojen olan, küçük multioküler adipositler ve olgun tek yağ damlacığı içeren adipositlerden meydana gelmektedir. Visseral beyaz yağ dokusu ise daha homojen ve tek bir büyük yağ damlacığı içeren adipositlerden meydana gelmektedir (Şekil-5 A)'ya bakınız (Awad ve Bradford). Visseral beyaz yağ dokusu subkutana kıyasla daha fazla kan taşımını sağlayan damar ağı ve sinir ağına sahiptir. Buna ek olarak yetişkin insanlarda total vücut yağ yüzdesinin %10 kadarını oluşturmaktadır ve yaşlanmayla oran %20'lere kadar çıkabilir (Şekil-5 B)'ye bakınız (İbrahim, 2010)



Şekil 5. Beyaz ve Kahverengi Yağ Dokusunun Mikroskopik Görüntüsü:

A- Subkutan BYD: Subkutan BYD heterojendir ve küçük multioküler adipositler ile birlikte olgun tek yağ damlacığı içeren adipositlerden oluşur. Visseral beyaz yağ dokusu ise daha homojen ve tek bir büyük yağ damlacığı içeren adipositlerden meydana gelmektedir.**B- Visseral BYD:** Visseral beyaz yağ dokusu subkutana kıyasla daha fazla kan taşımını sağlayan damar ağı ve sinir ağına sahiptir.**C- KYD:** Kahverengi yağ dokusunun mikroskopik görüntüsü beyaz yağ dokusundan farklı olmasının nedeni; Beyaz yağ dokusundan daha fazla kan damarına ve adiposite sahip olmasıdır (Berry ve ark., 2013).

Beyaz Yağ Dokusunda Enerji Üretimi

Beyaz yağ dokusu yüksek enerjili yağ asitlerinin trigliserid şeklinde depolandığı, organizma için açlık durumunda enerji temin edebilen özelliğe sahip bir dokudur. Beyaz yağ dokusunun temel üç görevi bulunmaktadır:

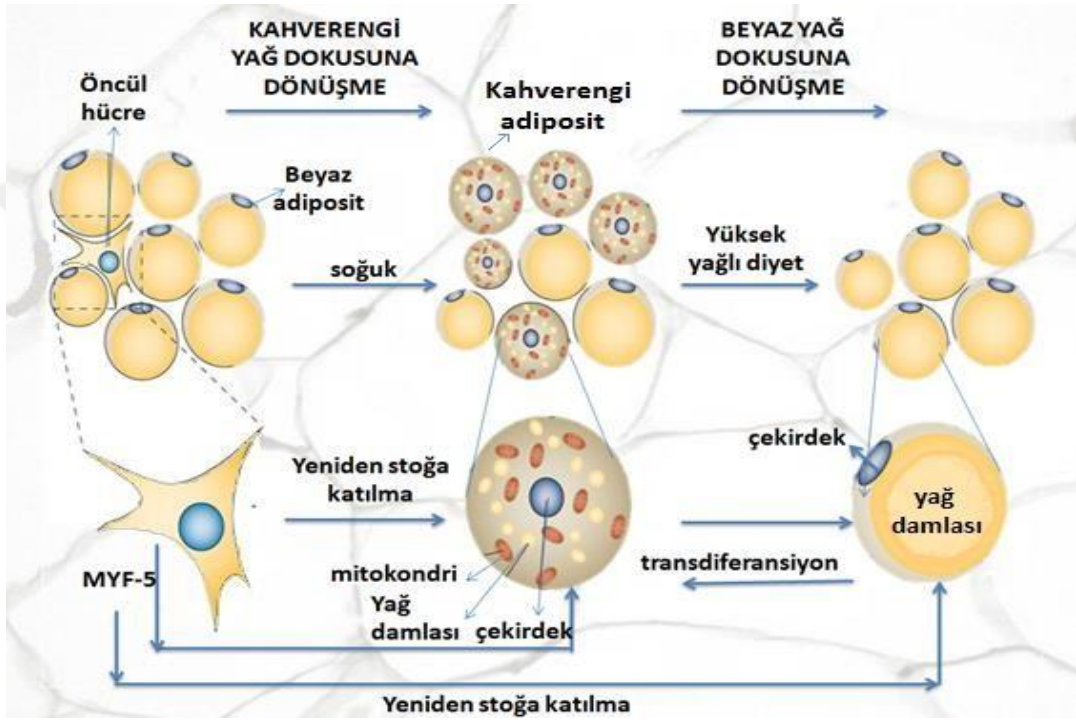
1-Metabolizma fazlası olan enerjiyi trigliserid halinde depolamak,

2-Organizma tarafından enerji ihtiyacı duyulduğunda, depolanmış trigliseritleri yağ asidine çevirerek duyulan enerji ihtiyacını karşılamak,

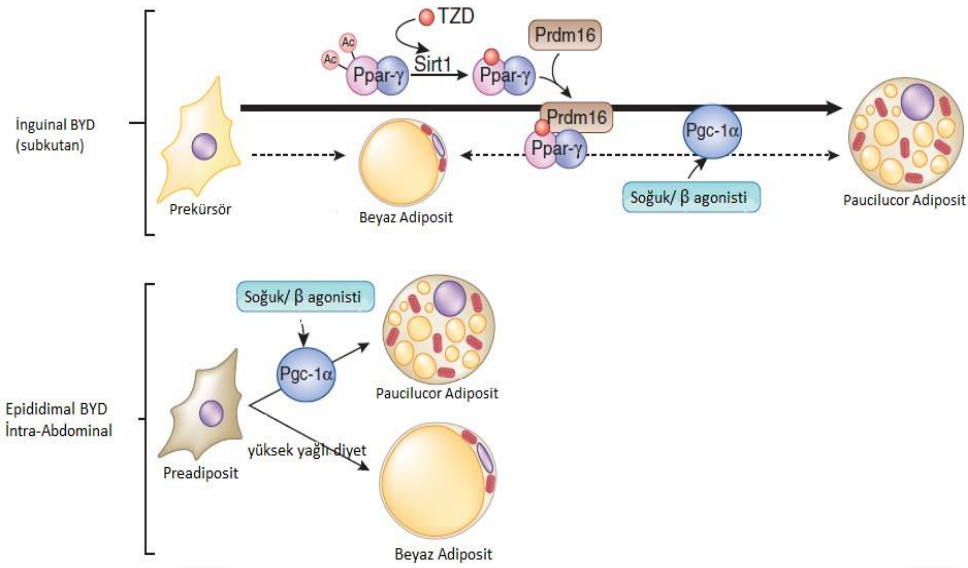
3-Endokrin ve sinirsel yol aracılığıyla metabolik homeostazı sağlamaktır

Beyaz yağ dokusu adipositlerinde trigliserid formunda depolanan enerji, açlık ve egzersiz esnasında diğer organların enerji ihtiyacını karşılamak için beyaz yağ dokusundan salgılanır. Bu salgılar aracılığıyla lipoliz ile hücre içi trigliseridlerin hidrolizi sonucu bir molekül trigliseritten üç molekül yağ asidi ve bir molekül gliserolün meydana gelmesiyle oluşur. Lipolizin kontrol mekanizması epinefrin ve norepinefrin etkisine göre hormon duyarlı lipaz (HSL) tarafından sağlanmaktadır. Buna ek olarak HSL aktivitesi insülin, tiroid hormonu, büyüme hormonu ve katekolaminler tarafından da c-AMP-protein kinaz yolu aracılığıyla kontrol edilmektedir. "Lipoliz sonucu meydana gelen gliserol, glikoz sentezlemek için glikoneojenez gerçekleştirilen dokular tarafından kullanılır." Bu metabolik aktivite sonrası oluşan yağ asitleri: karaciğer için oksidasyon, trigliserit sentezi ve depolanması, kaslar tarafından ise oksidasyon için kullanılan albümine bağlı esmerleşmiş yağ asitleri olarak kana lipoprotein formunda salgılanmaktadır (Awad ve Bradford, 2009). Beyaz yağ dokusunda trigliserid hidroliz ve sentezleme süreçlerini belirlemek için metabolik, hormonal ve beslenme faktörleri kullanılır. Örneğin, pankreastan glukagon sentezinin yükselmesi ve pankreastan salgılanan insülinin azalması yağ dokularından yağ asidi salgılanmasını arttırmaktadır. Beyaz yağ dokusu organizmanın ihtiyaçlarına bağlı olarak hacimce değişebilmektedir (Giordano ve ark., 2005).

Yüksek yağlı diyet, beyaz yağ dokusundan prokürsör hücrelerin beyaz adipositlere dönüşmesini arttırmaktadır (Şekil 6). Bu metabolik olaylardaki düzenlemeler vücut homeostazını sağlamak için kilit bir role sahiptir. Eğer bu metabolik olaylardaki değişiklikler sonucu trigliserolün mobilizasyonunda dengesizlik meydana gelirse bu durum obezite ile sonuçlanabilir (Berry ve ark., 2013).



Şekil 6. Beyaz adipositlerin kahverengi adipositlere dönüşümünü gerçekleştiren faktörler (Bartelt ve Heeren,2014).



Şekil 7. Beyaz ve bej adipositlerin oluşum mekanizması (Poulos ve ark., 2010).

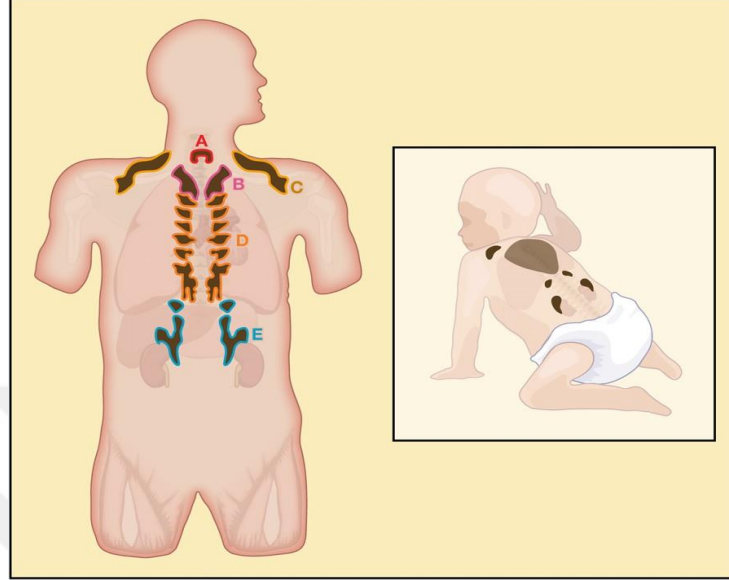
Beyaz yağ dokusunun oluşumunda dokuda bulunan Ebf2 proteini, PRDM16'nın ekspresyonunu arttırmak için Ppar-γ ile birlikte çalışmaktadır. Yağ hücresi ve diğer hücrelerde transkripsiyon faktörü olarak bulunan Ppar-γ yağ hücrelerinin farklılaşmasının düzenlenmesinde ve vücut yağ kitlesinin oluşumunda kilit rol oynamaktadır (Poulos ve ark., 2010).

Kahverengi Yağ Dokusu

Endokrin bir organ olarak kabul edilen kahverengi yağ dokusu öbür organlarla karşılaştırıldığında, nispeten yakın zamanda keşfedilen bir organ olarak kabul görülmektedir. Kahverengi yağ dokusu hakkındaki tanım ilk kez 1551'de İsviçreli doğa bilimci Konrad Gessner tarafından yayınlandı, ancak kahverengi yağ dokusunun histogenetik olarak olgun ve farklı bir doku olarak kabul edilmesi uzun yıllar aldı. İnsanlarda kahverengi yağ dokusunun en erken kesin raporu 1902'de Shinkishi Hatai tarafından yapılmıştır. Kahverengi yağ dokusu o zamanlar interskapular veya kış uykusu bezi olarak anılmaktaydı (Enerbäck, 2010).

Kahverengi yağ dokusu oldukça vaskülarizetesi ve mitokondri yoğunluğu yüksek olan multiloküler lipid damlacıkları içeren hücrelerden oluşmaktadır. İnsanlarda kahverengi yağ dokusunun başlıca yerleri servikal/aksiller,

perirenal/adrenal, büyük kan damarları, trakea ve interkostal arteri takip eden parmak benzeri çıkıntılardır (Şekil 8). Ayrıca bebeklerde kürek kemikleri arasında uçurtma şeklinde ince bir kahverengi yağ dokusu tanımlanmıştır



Şekil 8. Kahverengi yağ dokusunun vücuttaki dağılımı

Yaşın ilerlemesiyle birlikte kahverengi yağ dokusu azalır ve nihayetinde beyaz yağ dokusundan ayırt edilemez hale gelir. Bununla birlikte, ölüm sonrası morfolojik analize dayalı olarak birkaç araştırmacı kahverengi yağ dokusunun bebeklik döneminde ortaya çıktığı ve birçok bölgede yetişkinliğe kadar devam ettiğini bildirmişlerdir (Heaton, 1972). Kahverengi yağ dokusu (BAT) biyolojisi çalışması her zaman heyecan verici ve canlı bir alan olmuştur çünkü bu doku nispeten küçük miktarlarda bulunmasına rağmen enerji dengesinde çok önemli bir role sahip olabilir. Kahverengi yağ dokusu hücreleri, lipidleri depolama görevinden, lipidlerin katabolizması üzerine uzmanlaşmıştır ve kontrol mekanizması sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir (Farmer, 2008). BAT, aktive edildiğinde iç mitokondriyal membran boyunca protonların serbest akışını sağlayan ve kimyasal enerjinin ısı olarak hızlı bir şekilde dağılmasına neden olan büyük miktarlarda benzersiz ayrıştırıcı protein (UCP) 1'e sahip olmasıyla bilinmektedir (Cannon ve Nedergaard, 2004).

Kahverengi yağ dokusu aktivitesi soğuğa maruz kalma ve beslenmeden etkilenmektedir. Santral sinir sisteminden salgılanan norepinefrin (UCP) 1 ekspresyonunu artırır. Bunlara ek olarak tiroid hormonu, insülin, β -adrenerjik

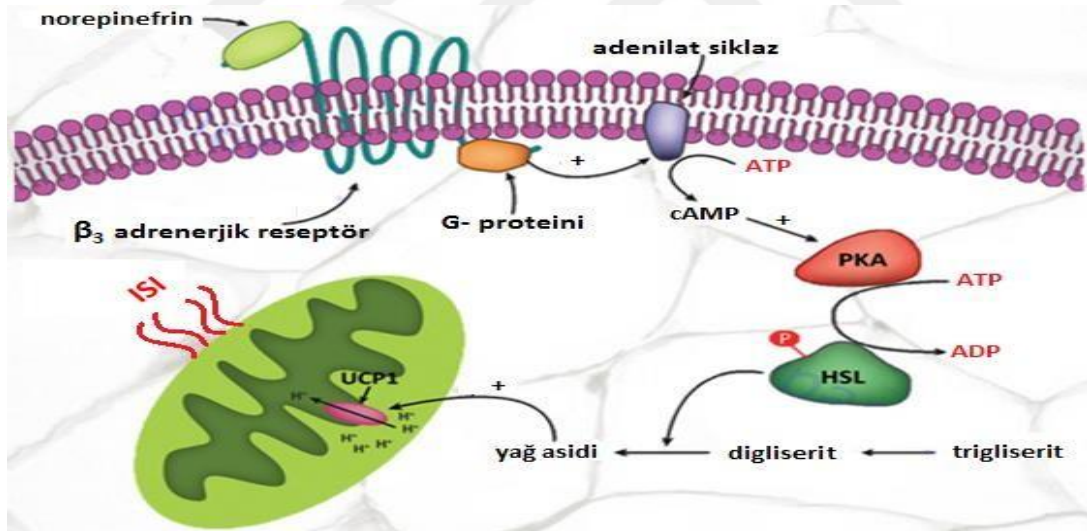
antagonistleri ve siklik adenozin monofosfatın da (UCP) 1 salınımını artırır (Klingenspor, 2003). Besin alımı ve soğuşa maruz kalmayla adipoz dokudaki sempatik sinir aktivitesi yükselir. Yükselen sinir aktivitesi ile aktive olan noradrenalin β -adrenerjik reseptörleri bağlar ve trigliserid hidrolizini arttırmak için art arda sinyaller gönderir. Bu sinyallerle serbest kalan yağ asitleri (UCP) 1'i aktif hale getirerek kahverengi yağ dokusundaki termogenezis için gerekli olan enerjiyi sağlar (Saito, 2013). Soğuşa maruz kalma ve beslenme aktive olan sempatik aktivasyonun sürekliliği sadece kahverengi yağ dokusunu uyarmakla kalmaz, ayrıca beyaz yağ dokusunda bulunan bej hücreleri de uyarmaktadır. Bu sayede vücuttaki enerji harcaması yükselir ve tüm vücut yağ kütlelerinde azalma meydana gelir (Saito, 2013). Soğuşa maruz kalma ve beslenmenin yanı sıra, egzersizin santral sinir sistemi stimulanlarını aktive ettiği bilinmesine rağmen kahverengi yağ dokusu üzerindeki etkisi tam olarak belli değildir (Cao ve ark., 2011).

Egzersiz santral sinir sistemi stimulanlarını uyarır ve katekolamin (epinefrin ve norepinefrin) sekresyonunu uyarır. Egzersizle aktive olan adrenerjik sinyalin kahverengi yağ dokusunda hem akut hem de kronik etkileri vardır. Kahverengi yağ dokusundaki akut etkisi UCP-1 aktivasyonu ile lipolizini uyarılmasıyla, kronik etkisinde UCP-1 protein yapımı, KYD'nun hiperplazisi, mitokondriyal biyogenezis ve beyaz dokusunda kahverengi yağ adipozitlerin meydana gelmesidir (Sanchez ve ark., 2015). Bu etkileri nedeniyle vücut ağırlık kaybı amaçlanan durumlarda beslenmedeki değişikliklerin yanı sıra, düzenli egzersizin aktiviteden kaynaklı enerji harcamasını arttırmasına ek olarak vücut bileşiminde ve yağ dokularında da olumlu etkileri olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Kahverengi Yağ Dokusunda Enerji Üretimi

Kahverengi yağ dokusundaki enerji üretimi sıklıkla soğuşa maruz kalma ve besin alımına bağlı olarak değişmektedir (Cannon ve Nedergaard, 2004). Sıcak kanlı hayvan türleri vücut ısılarını çeşitli sistemlerle optimal seviyede tutma yeteneğine sahiptirler. Bu sistemlerden biri kasların faaliyeti ile ısının regüle edilmesidir. Soğuşa maruz kalma sempatik sinir sistemini aktif hale getirerek damarlarda büzülme ve kaslarda titremeyle vücut sıcaklığını regüle

eder. Diğer bir sistem ise soğuğa maruz kalmadan kaynaklı kahverengi yağ dokusundaki mitokondrilerde bulunan UCP-1 vasıtasıyla ATP yerine termojenez için ısı üretilmesidir ve titremeye bağlı olmayan termojenez olarak bilinmektedir. Bu aşamada farklı vücut noktalarında beyaz yağ dokusu, kahverengi yağ dokusuna dönüşür. Bu dönüşümün en yüksek olduğu nokta interskapular bölgedir ve vücut ısının regüle edilmesinde önemli bir rolü vardır (Cinti, 2012). Soğuğa maruz kalmayla sempatik sinir sisteminin aktive olması sonucu noradrenerjik liflerin kahverengi yağ dokusu üzerindeki etkilerinde artış meydana gelir. Bu meydana gelen artış ile noradrenerjik nöronlardan salgılanan norepinefrin adenil siklaz aktivasyonunu sağlayarak hücre içi sinyal aktarımında görev alan siklik adenzin monofosfat artarak, protein kinaz A'yı etkin hale getirerek hormon duyarlı lipazın etkinleşmesini sağlar. Etkinleşen hormon duyarlı lipaz ile lipoliz ve enerji harcanmasında artış meydana gelir. Buna ek olarak mitokondriyi'de UCP-1 ekspresyonunu arttırmak için indükler (Awad ve Bradford, 2010).



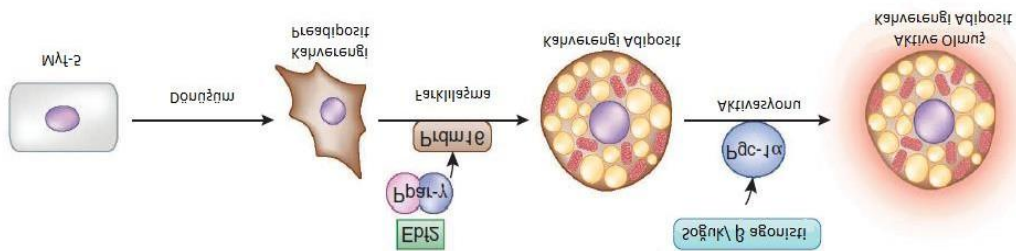
Şekil 9. Kahverengi yağ adiposit mitokondrisinde UCP-1 aracılığı ile ısı üretim mekanizması: Sitolitik serbest yağ asitlerinin konsantrasyonunun yükselmesi, ısı kaybını gidermek için direk olarak UCP-1'in salınımının artması ile mitokondrilerde ısı enerjisi üretiminin gerçekleşmesini sağlarlar. (Cinti, 2005)

Lipoliz ile meydana gelen yağ asitleri esmerleşmiş negatif elektrikle yüklü iyon formunda, UCP-1'in güçlü tetikleyicileri olarak yer alırlar. Sitolitik serbest yağ asitlerinin konsantrasyonundaki artışla, UCP-1 salınımı artar. Bu salınım ile tekrardan yine β -3 adrenoreseptör aracılığıyla mitokondrilerde ısı enerji

üretiminin oluşmasını sağlar (Shimizu ve Mori, 2005). Protonlar senkronik olarak ATP sentezi olmadan mitokondri matriksine girerek, önceden protein gradiyentinde depolanan enerjinin ısı enerjisi olarak açığa çıkmasını sağlar. Kahverengi yağ dokusundaki termojenik aktivasyonun sonucu olarak batokinler salgılanır. Salgılanan bu batokinlerin, sempatik sinir sistemi üzerinde etkileri olduğu ve böylece termojenik aktivasyonda sistemik yanıtı oluşturmada görev aldıkları düşünülmektedir (Villarroya ve ark., 2013).

Bej Yağ Dokusu

Bej yağ dokusu beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna konversiyonu sırasında açığa çıkan ara formdur ve genel olarak kasık bölgesinde bulunur (Poulos ve ark., 2010). Tip 2 diyabet hastalığı bulunan insanları tedavi etmek amacıyla yazılan bir grup glukoz düşürücü ajan olan tiazolidindion (TZD)'ler düşük kan şekerini ve insülin duyarlılığını artıran PPAR- γ agonistidir. Buna ilaveten TZD'ler adiposit oluşumunu tetikler. Bu oluşumu hem Prdm16 dengesini hem de Prdm16'nın sirtuin-1'e bağımlı deasetilasyonu artıran mekanizma aracılığıyla sağlar ve beyaz yağ dokusu adipositlerinin bej adipositlere dönüşümünü gerçekleştirir. Ayrıca soğuğa maruz kalma veya β -agonistleri, Pgc-1 α aktivitesini ve salınımını artırarak bej yağ adipositlerinin oluşumunu tetikler (Berry ve ark., 2013).



Şekil 10: Kahverengi yağ adipositlerinin oluşum mekanizması: Ebf2 proteini, PRDM16'nın ekspresyonunu arttırmak için Ppar- γ ile birlikte çalışmaktadır. Yağ hücresi ve diğer hücrelerde transkripsiyon faktörü olarak bulunan Ppar- γ yağ hücrelerinin farklılaşmasının düzenlenmesi ve vücut yağ kitesinin oluşumunda önemli rol oynamaktadır (Sylvia vd. 2010).

İrisinin Keşfi

İrisin yakın zamanda egzersizden hemen sonra iskelet kasından salgılanan, enerji metabolizmasında önemli etkileri olan ve beyaz yağ

dokusunun kahverengi yağ dokusuna konversiyonunu sağlayan bir hormon olarak tanımlanmıştır. İrisin (FNDC5) içeren fibronektin tip III alanından, hücre dışı kısmının divizyonundan sonra salgılanmaktadır. FNDC5, miktar bakımından PCR olarak tanımlanan PPAR- γ coactivator-1 α (PGC1 α) ekspresyonunun yükselmesi sonucu aktif olmaktadır ve FNDC5 fibronektin tip III alanı ve C-terminal alanındaki bir sinyal peptitinden oluşmaktadır (Boström ve ark., 2012). Beyaz yağ dokusu adipositleri FNDC5(20Nm) proteini ajanlarıyla tedavi edildiğinde, separasyonu teşvik eden uncoupling protein (UCP1) Mrna (7-500) salınımını artırdığı görüldü. Endojen FNDC5'e has antikor ile immünoiblottlama yapıldıktan sonra ilk kez kas dokusundan ayrıştırılarak hücresel ağırlığına kıyasla 32kDA ağırlığında olduğu tespit edildi. Bu 112 çözünür amino asit peptiti "İRİSİN" olarak tanımlandı. Tanımlanan irisin hormonunun adı mitolojik Yunan kahramanı olan ve haberci tanrıça olarak bilinen İris'ten gelmektedir (Boström ve ark., 2012). Böström ve arkadaşlarının çalışmasından sonra birçok çalışmada FNDC5 mRNA'nın ekspresyonunun insan ve kemirgen modellerde aynı olduğu literatürde kanıtlanmıştır (Dun ve ark., 2013; Robers ve ark., 2013; Huh ve ark., 2012; Lecker ve ark., 2012). Zamanla yapılan çalışmalarda irisinin sadece miyokin yapıda değil ayrıca adipokin yapıda' da (yağ dokusunda) ve plazmada 'da bulunduğu saptanmıştır (Huh ve ark., 2012; Moreno ve ark., 213).

İrisinin Yapısı ve Etki Mekanizması

İrisin hormonunun tespiti ilk kez Boström ve arkadaşları tarafından 2012 yılında iskelet kasından salgılanan ve enerji metabolizması üzerinde önemli etkileri olan 112 amino asitten oluşan ve 32 kDA ağırlığa sahip olan bir protein olarak tanımlanmıştır (Roca ve ark., 2013). İrisin hormonu; FNDC5 molekülünün proteolitik ürünü olarak tespit edilmiştir. Bu reseptör kendine uygun membrana konjuge olmayı sağlayan ve ardından bölüneceği nokta olan N-terminal sinyal dizisine girer. Bu sinyal dizisi N-terminali FNIII benzeri alan ve esnek C-terminal kuyruğu içeren irisin domainini izler (Schumacher ve ark., 2013). İnsan ve farelerde incelenen glukagonun benzerlik oranının %90, leptinin %85, insülinin ise %83 olmasına rağmen, irisin %100 oranında benzer yapıdadır (Huh ve ark., 2012). İrisin hormonu üzerine yapılan çalışmalarda, irisinin birçok dokuda sentezlenip salgılandığı tespit edilmiş ve ana kaynağının iskelet kası ile yağ

dokusu olduğu tespit edilmiştir (Bostrom ve ark., 2012). Ayrıca irisin hormonunun ovaryum, rektum, böbrekler, kalp, testis, dil, mide, optik sinir, intrakraniyal arterler, nöral hücreler, özafagus, penis, vajina, spinal kord, tiroid, retina, adrenal bez ve yağ dokularında da bulunduğu tespit edilmiş ve irisin sekresyonunun bu dokulardan da olabileceği görülmüştür (Huh ve ark 2012; Erickson, 2013).

Tablo 2

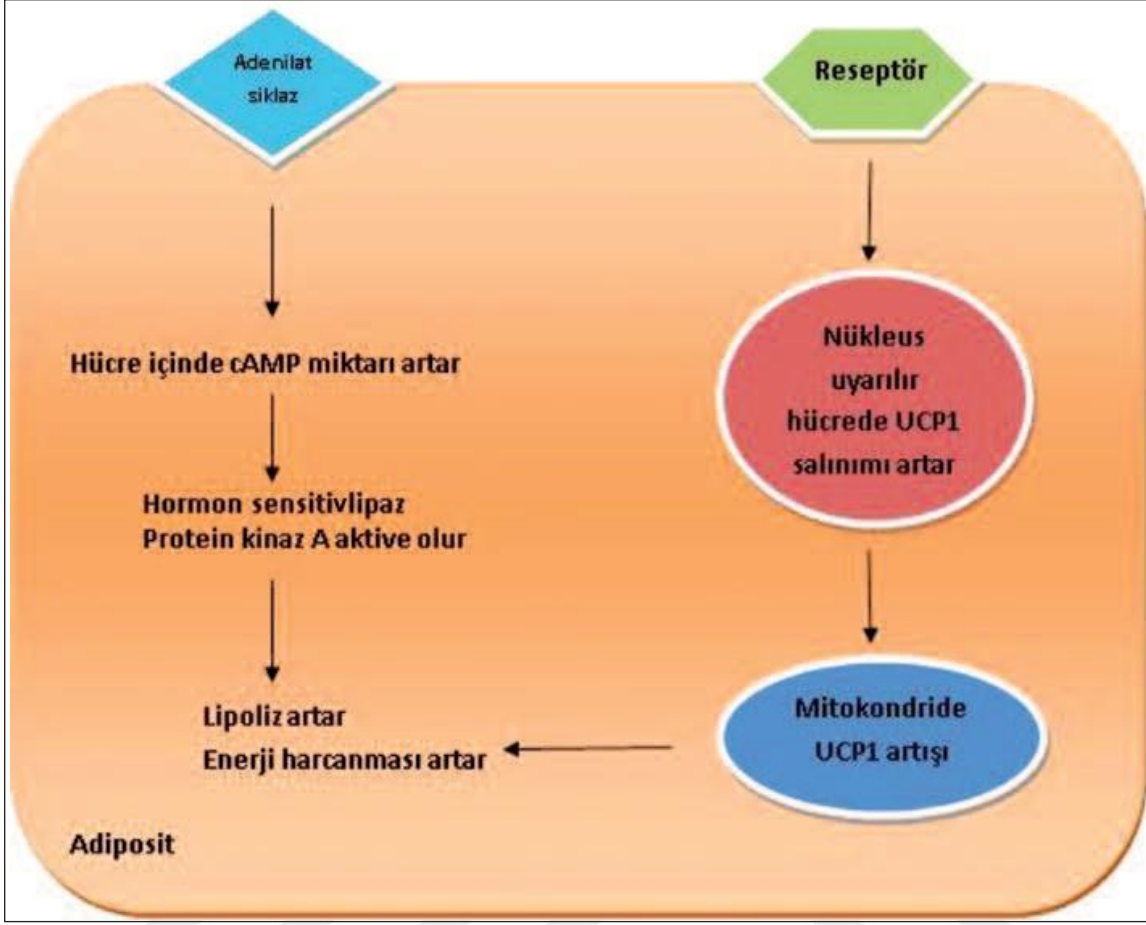
İrisini sentezleyen başlıca dokular (Aydın 2014'ten uyarlayan İnci ve Ünübol Aypak, 2016: 16)

İrisin, ilk olarak iskelet kasında keşfedilmiş bir miyokindir. Araştırmalar sonucunda pek çok dokuda sentezlenip salındığı görülmüş olup, ana kaynağının iskelet kası ve yağ dokusu olduğu belirtilmektedir. *	
İrisin sentezleyen başlıca dokular:	
	▶ İskelet kası
	▶ Yağ dokusu
	▶ Kalp dokusu
	▶ İntrakraniyal arterler
	▶ Böbrekler
	▶ Miyelin kılıf
	▶ Nöral hücreler
	▶ Optik sinir
	▶ Overler
	▶ Purkinje hücreleri
	▶ Rektum
	▶ Tükürük bezleri
	▶ Ekrin ter bezi
	▶ Mide
	▶ Testisler
	▶ Dil

İrisin hormonu beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek enerji harcanmasını sağlayan termojenik bir proteindir (Bostrom ve ark., 2012). İrisinin beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna konversiyonuyla oluşan yeni dokunun mitokondriyal zarlarının iç kısmında bulunan ve eşleşme bozucu bir protein olan protein-1 (UCP-1) vardır. Oksidatif fosforilasyon sırasında elektron taşınımı gerçekleştiğinde H⁺ atomları matriksten zarlar arası boşluğa doğru pompalar. Bu işlem gerçekleştiğinde UCP-1

eşleşmemiş bir protein olduğundan dolayı ATP sentezi gerçekleşmez; bunun yerine ısı (titremesiz termogenez)'e neden olur (Aydin, 2014; Erden ve ark., 2015). FNDC5 proteini ekspresyonu, peraksizom proliferatör aktive reseptör gamma (PPAR- γ ve koaktivatörü (PGC-1 α) ile artmaktadır. PPAR- γ egzersiz ile aktif olan ve enerji harcamasına sebep olan kas yapısının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. PGC-1 α , enerji metabolizmasının programlanmasını sağlar ve çeşitli hücre tiplerinde mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizmayı düzenlemede de önemli bir role sahiptir. Bu bilgilere dayanarak, kahverengi yağ dokusunda termogenezin aktivasyonunu sağlayan yapının FNDC5 hormonu tarafından regüle edildiğini göstermektedir (Bostrom ve ark., 2012).

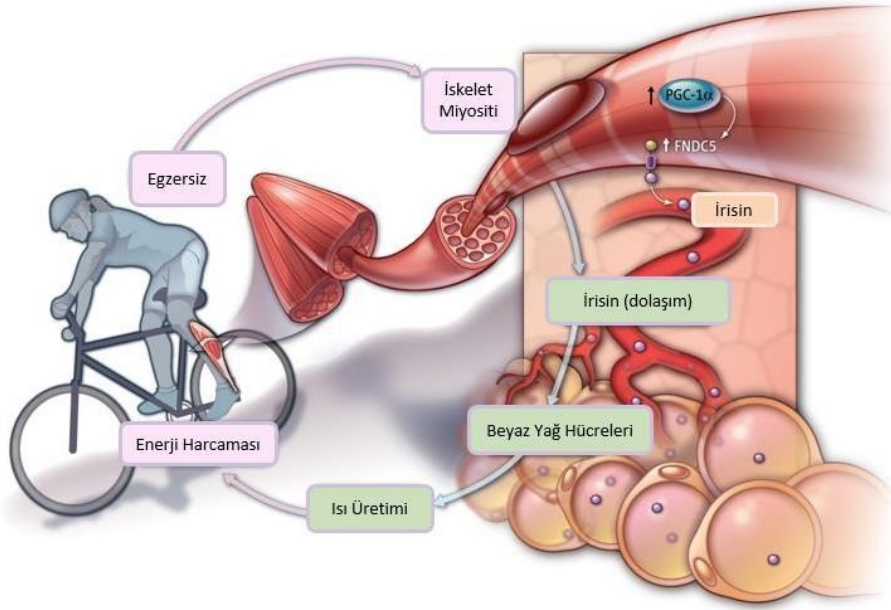
Bütün bu bilgileri kısaca özetlememiz gerekirse; Soğuğa maruz kalma ve egzersizle stimüle olan irisin, beyaz yağ dokusu hücrelerinde mitokondriyal UCP-1 salınımını artırır. UCP-1 salınımının artması ile ATP sentezi engellenir ve hücre düzeyinde enerji tüketimine bağlı olarak ısı üretimi artar, bunun sonucunda termogenez ve glukoz dengesi sağlanmış olur olur (Villarroya ve ark., 2012; Castillo-Quan, 2012; Zhang ve ark., 2014; Zugel ve ark., 2016). Bunlara ek olarak irisinin diğer bir etki mekanizması da adiposit dokularda bulunan resöptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Reseptöre konjuge olan irisin adenilat siklaz düzeyini artırır ve adenilat siklaz düzeyinin artmasıyla adenozin mono fosfat (cAMP) miktarında artış meydana gelir. Artan cAMP protein kinaz A'yı ve hormon sensitif lipazı aktive ederek enerji harcanması ve lipolize neden olur (Xiong ve ark., 2015). (Şekil 11)



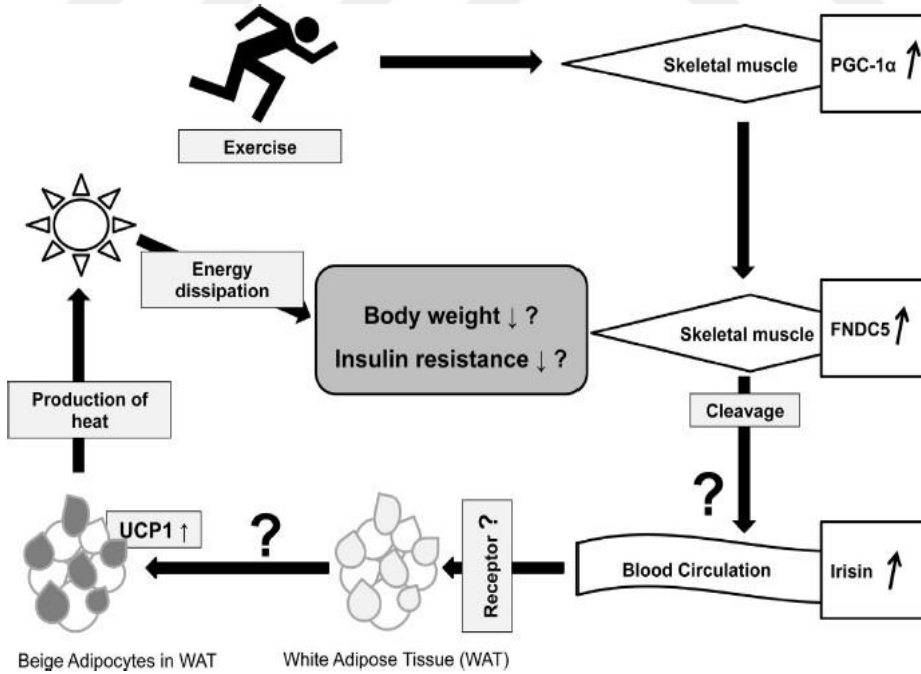
Şekil 11. İrisin adipositteki reseptörüne bağlandıktan sonra iki yoldan etki edebilir. Birincisi; adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP artışına sebep olur. Hücre içinde artan cAMP, HSL/PKA aktivasyonu sağlar. Bu enzimlerin aktivasyonu sonucu hücrede lipoliz artar. İkincisi; hücrenin nükleusunu UCP1 ekspresyonunu arttırmak için uyarır. Mitokondrilerin yüzeyinde artan UCP1 pompaları elektron transport sisteminde ayırıcı gibi davranarak enerji harcanmasını artırır (Xiong ve ark., 2015).

İrisin ve Egzersiz İlişkisi

İrisin hormonunun önceden sadece beslenme ve soğuğa maruz kalmadan etkilendiği bilinmekteydi ancak yapılan çalışmalarla egzersiz sonrası fare ve insanların iskelet kasında FNDC5 sekresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Egzersizin beslenme alınımını azaltmadığı, ancak enerji harcaması ve yağ yakımını sağladığı bilinmesine rağmen buna hangi mekanizmaların aracılık ettiği irisin hormonu keşfedilene kadar aydınlatılamamıştır (Aydın, 2014). Egzersiz yoluyla indüklenen irisin sekresyonunun mekanizması Şekil 12 ve 13'de verilmiştir.



Şekil 12. Egzersiz yoluyla irisin salınımı (Kelly, 2012).



Şekil 13. FNDC5/irisin yolunun enerji harcamasını uyardığı önerilmektedir. Bu yol ya da mekanizmaların, uyarılmanın artması veya azalması gibi işaretli sorular nedeniyle hala tartışmalı sonuçlar içerdiği önerilmektedir (Hofmann ve ark., 2014).

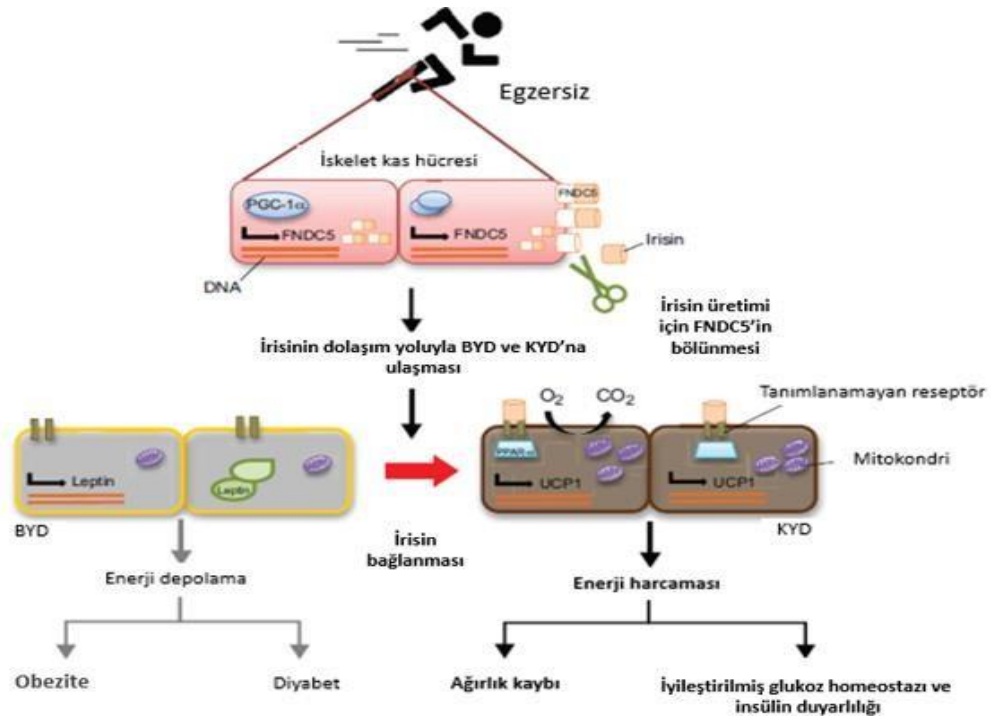
Egzersiz ve irisin arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için yapılan ilk çalışmalarda anoreksia nervosa hastalığı bulunan yetişkin insanlarda egzersiz ile irisin seviyeleri arasında bir korelasyon görülmemiştir (Hofmann ve ark., 2014). Egzersiz ve irisin hormonu arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmaların artmasıyla egzersiz ve irisin seviyeleri arasında bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Brenmoehl ve arkadaşları deney hayvanlarında yaptıkları çalışmada, irisin hormonunun, egzersizden bağımsız olarak ratların kas ile serumunda var olduğu ve akut egzersizin hemen ardından arttığını tespit etmişlerdir (Brenmoehl ve ark., 2014). Egzersiz uygulanmayan ratların çizgili kaslarında irisine rastlanmazken, egzersizin hemen ardından serum irisin düzeylerinin arttığı ve bu artışın genç ratlarda daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (Aydin ve ark., 2014). Yüzme egzersizi uygulanan bir çalışmada, vücut yağ kütlesi oranının azaldığı ve bunun yüzme egzersizinin neden olduğu yüksek irisin seviyelerinden kaynaklandığı varsayılmaktadır (Lu ve ark., 2016).

Başka bir ekip tarafından yüksek yağlı beslenme ile indüklenen obez ratlarda yüzme egzersizinin obeziteyi PGC-1 α -irisin aracılığıyla hafifletebildiğini ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra yüzme egzersizi enerji metabolizmasının biyolojik belirteçleri olan irisin ve PGC-1 α ' nın ekspresyonunun artmasını, Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz (AMPK)'nın artmış fosforilasyonunun artmasını sağlamıştır (Yang ve ark., 2016). Obez yetişkin insanlarda da egzersiz yapıldığında serum irisin seviyesinin anlamlı olarak arttığı gözlemlenmiştir (Soori ve ark., 2016). İnsanlar ve fareler üzerinden yapılan çalışmaları incelediğimizde irisin-egzersiz ilişkisinin benzer sonuçlar gösterdiği tespit edilmiştir.

İrisinin Aşırı Kilo ve Obezite ile İlişkisi

Son yıllarda yapılan çalışmaları ele aldığımızda, yağ dokusu ile kas dokusu arasındaki etkileşimin, total vücut ağırlığı ve yağ oranının düzenlenmesinde kilit bir rol üstlendiği görülmektedir (Moreno-Navarrete ve ark., 2013). Diyabetik olmayan obez insanlarda glukoz/lipid metabolizmasının bozulmasını düzeltmek için organizma immün yanıt olarak irisin sekresyonunu arttırdığı gözlemlenmiştir (Fukushima ve ark., 2016).

İrisin organizmaya dışardan verildiğinde, beyaz yağ dokusunun belirli depolarında kahverengi yağ dokusuna benzer bir gelişimi tetiklemiş ve enerji harcanmasının artmasına, orta seviyede önemli bir kilo kaybına yol açtığı ve glukoz toleransını iyileştirdiği tespit edilmiştir (Bostrom ve ark., 2012). İrisinin ratlardaki enerji harcamasında ve obezite ile ilgili olan insülin direncine karşı koymada önemli bir artış sağladığı belirlenmiştir (Moreno-Navarrete ve ark., 2013). İrisin hormonu ile Obezite ve Diabetes Mellitus arasındaki mekanizmaya dair ilişki Şekil 14'de verilmiştir.



Şekil 14. İrisin ile Obezite-Diabetes Mellitus ilişkisi (Castillo-Quan, 2012).

İrisin düzeyi ile yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), insülin direnci (HOMA-IR) ve açlık insülin arasındaki ilişkiyi incelediğimizde; irisinin obezite, lipid metabolizması ve insülin duyarlılığı üzerinde pozitif etkisi vardır (Al-Daghri ve ark., 2016; Catli ve ark., 2016; Shoukry ve ark., 2016). Bu durumda, irisin sekresyonu artışının insülin direncine yanıt olarak gerçekleştiğini düşündürmektedir (Fukushima ve ark., 2016). Serum irisin düzeyi hem obez hem de vücut ağırlığı düşük olan yetişkin insanlarda da araştırılmış, obez

insanlarda vücut ağırlığı düşük olan insanlara kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu doğrultuda plazma irisin düzeyinin, vücut hücre kütlesi, yağsız kütle ve yağ kütlesi ile pozitif korelasyonu olduğu tespit edilmiştir (Stengel ve ark., 2013; Mehrabian ve ark., 2015). İrisinin aşırı kilo ve obezite ile mücadele açısından yararlı olabileceği düşünülmektedir. Ancak konuyla ilgili çalışmaları incelendiğinde çelişkili bulgular bulunmaktadır (Fukushima ve ark., 2016). Bundan dolayı, bu mekanizmayı net olarak anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İrisin hormonunun insülin direncini arttırdığı ve glukoz homeostazını iyileştirmede de etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat irisinin, insülin direnci üzerindeki etkisiyle ilgili kanıtlar yetersizdir (Al-Daghri ve ark., 2016; Liu ve ark., 2016; Shoukry ve ark., 2016). İnsülin direnci hassasiyeti olan obez insanlarda yapılan çalışmaları incelediğimizde serum irisin düzeylerinin daha düşük olduğu, dolaşımdaki yüksek irisin seviyesinin, açlık insülin seviyesini indirekt yolla düşürerek insülin direnci görülme riskini azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (Moreno-Navarrete ve ark., 2013; Al-Daghri ve ark., 2016; Liu ve ark., 2016; Shi ve ark., 2016). Dolaşımda bulunan irisin düzeyinin Tip-2 Diabetes Mellitus (T2DM)'li hastalarda düşük olduğu ve dolaşımdaki irisin düzeyinin diyabetik olmayan kişilerde vücut kitle indeksi (VKİ), yaş, TG, AKG ve diastolik kan basıncı arasında pozitif bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (Hojlund ve Bostrom, 2013).

İrisin Hormonu ve Yağ Dokusuyla İlişkisi

Beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu yapıları ve fonksiyonlarını bakımından büyük ölçüde farklılık göstermektedir (Timmons ve ark., 2007). Beyaz yağ dokusu trigliseritleri enerji harcama ve sıcaklık üretiminde özelleşmiş kahverengi yağ dokusunun bulunduğu yerde depolar (Virtanen, 2014). Aktif kahverengi yağ dokusunun yenidoğanlarda ve bebeklerde normal vücut sıcaklığının korunmasına yardımcı olduğuna, ancak yetişkinlerde olmadığına inanılıyordu. Soğuk koşullarda normal vücut sıcaklığının korunmasını kolaylaştırmak için kahverengi yağ dokusu, yağ asitlerini oksitler ve mitokondriyal UCP124 ile ısı üretir (Cannon ve Nedergaard, 2004).

Önceki görüşün aksine, Nedergaard ve ark., aktif kahverengi yağ dokusunun önemli fraksiyonlarının tanımlandığını ve normal insan fizyolojisinde bazı metabolik önemi olduğunu öne sürdüğünü bildirdi (Nedergaard ve ark., 2007). Daha sonra sağlıklı insan yetişkinlerde de aktif kahverengi yağ dokusunun varlığının olduğu bulundu. Son çalışmalar, sağlıklı yetişkinlerde kahverengi yağ dokusunun tanımlanmasının, obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklar için yeni terapötiklerin geliştirilmesi için yeni fırsatlar açtığını ileri sürdü (Seale ve ark., 2009). Ayrıca, beyaz yağ dokusunun yüksek seviyelerde UCP1 ekspresyone edebilen ve döngüsel AMP'ye yanıt olarak kahverengi yağ benzeri multiloküler görünüm kazanabilen hücreler içerdiği de bilinmektedir (Cousin ve ark., 1992). Ancak, WAT ve BAT dışındaki bu üçüncü tip yağ hücreleri, daha sonra irisinin keşfi ile desteklenen brite veya bej yağ hücreleri olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, beyaz yağ dokusunda bulunan bu kahverengi benzeri hücreler ile kahverengi yağ dokusu farklı soydandır (Petrovic ve ark., 2010; Seale ve ark., 2009).

Beyaz yağ dokusundaki bej hücrelerin indüklenmesi, ardından beyaz yağ dokusunun esmerleşmesi, miyostatin nakavt fareler kullanılarak doğrulandı (Shan ve ark., 2013). Zhang, beyaz yağ dokusunun esmerleşmesine muhtemelen p38 mitojenle aktive olan protein kinazın (p38 MAPK) ve hücre dışı sinyalle ilişkili kinaz (ERK) sinyal yollarının irisinin kaynaklı fosforilasyonuna aracılık ettiğini gösterdi. Bundan dolayı kahverengi yağ dokusu aktivitesinin uyarılması, obezite veya insülin direnci gibi metabolik hastalıkların tedavisinde bir seçenek olabileceği düşünülmektedir (Poher ve ark., 2015).

Omega-3 Yağ Asitleri

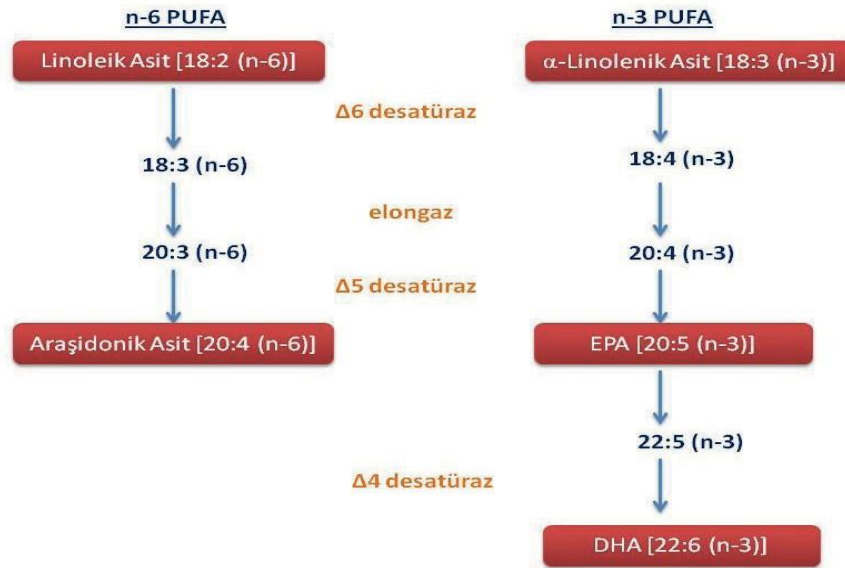
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO) verilerine göre dünyada obezite prevalansı 1980'e göre iki kat artmış ve her geçen gün artmakta olan majör bir halk sağlığı sorunu olduğu bilinmektedir. Obeziteye neden olan unsurların genetik faktörlerden, sağlıksız beslenmeye hareketsiz yaşamdan, değişen beslenme alışkanlıklarına, bağlı olarak değişmektedir. (US Department of Health and Human Services, 2001). Obezite tedavisinde kullanılan tedavi ilkelerini incelediğimizde ilaç ve cerrahi yöntemlerin olumsuz etkilere sahip olmasından dolayı, ilk aşamada tercih edilmediğini ve obezite tedavisinin ilk

aşamasında yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersiz tercih edilmektedir (Serter, 2004). Beslenmede alınan yağ asitlerinin türü ve oranına bağlı olarak insan organizması önemli düzeylerde etkilenmektedir. Bu bilgiye dayanarak trans ve doymuş yağ asitlerinin insan sağlığında olumsuz etkilerinin olduğu ve bu yağ asitleri yerine çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ile tekli doymamış yağ asitleri (MUFA)'nın tercih edilmesi tavsiye edilmektedir (Albracht ve ark., 2018).

Beslenme alışkanlığında EPA veya DHA gibi omega-3 (n-3) PUFA bakımından zengin besinlerin yer alınmasının, anti-inflamatuvar, hipotrigliseridemik ve kardiyoprotektif gibi olumlu etkilere neden olabileceği rapor edilmiştir (Albracht ve ark., 2018; Sala-Vila ve ark., 2016; Razny ve ark., 2015). Yapılan bazı çalışmalara baktığımızda n-3 PUFA'ların toplam vücut ağırlık kaybı üzerinde olumlu etkileri olabileceği rapor edilmiştir (Thorsdottir ve ark., 2007; Keshavarz ve ark., 2018). Ancak, rapor edilen sonuçların aksini gösteren birçok çalışmada bulunmaktadır (Defina ve ark., 2011; Tapsell ve ark., 2013).

Omega-3 Pufa Yağ Asitlerinin Kaynakları, Sentezleri ve Metabolizmaları

İnsan organizması birçok yağ asidi sentezleme yeteneğine sahip olmasına rağmen, α -linolenik asit (ALA) (18:3 n-3) ve linoleik asit (LA) (18:2 n-6) sentezi için gerekli olan desaturaz enzimlerini sentezleyememektedir. Vücut için elzem olan bu yağ asitlerinden linoleik asit, insan organizmasındaki metabolik işlemler sonucu araşidonik aside dönüşebilmektedir. α -linolenik asitden ise DHA (22:6 n-3) ve dokosapentaenoik asit (DPA; 22:5 n-3) oluşturulabilir. İnsan organizması için elzem olan bu yağ asitlerinin vücuttaki metabolik konversiyonları aşağıdaki şekilde (Şekil-15)'de gösterilmiştir (Simopoulos, 2016).



Şekil 15. Elzem yağ asitlerinin vücuttaki metabolik dönüşümleri (Simopoulos, 2016).

DHA: Dokosaheksaenoik asit, EPA: Eikosapentaenoik asit, PUFA: Çoklu doymamış yağ asidi

Her iki konversiyonda yer alan $\Delta 5$ ve $\Delta 6$ elongaz ile desatüraz enzimleri için n-3 ve n-9 yağ asitleri arasında rakiplik söz konusudur. Desatüraz enzimleri normal şartlarda linolenik asidin yerine alfa-linolenik asidi tercih eder. Ayrıca fazla alınan linolenik asit, alfa-linolenik asidin desatürasyonuna engel olmaktadır (Saini ve Keum, 2018). Bunlara ek olarak, alfa-linolenik asidin (ALA) dokosapentaenoik asit (DPA) ve eikosapentaenoik asit'e (EPA) dönüşüm oranlarının çok az olduğu ve dakosaheksaenoik asit sentezinin yok denecek kadar az olduğu rapor edilmiştir (Albracht-Schulte ve ark., 2018).

Bitkisel yağlar bakımından zengin olan mısır, ayçiçeği, kanola gibi bitkiler ALA ve LA içeriği bakımından kıyaslandığında daha fazla LA içeriğine sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca keten ve chia gibi yeşil yapraklı sebzelerin tohumlarında Alfa linolenik asit bulunmaktadır. Morina balığı, uskumru, somon vb. balıklar ve diğer deniz besinleri EPA ve DHA bakımından zengin n-3 PUFA kaynakları olarak bilinmektedir (Saini ve Keum, 2018). Araşidonik asidin tahılla beslenen hayvanlardan elde edilen ürünlerde daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Simopoulos, 2016). Omega-3 yağ asitlerinin kronik hastalıklar üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen, optimal dozun ne kadar olması gerektiği net olarak belirlenememiştir (Sala-Vila ve ark., 2016; Song ve ark., 2020). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesine göre n-3 PUFA'ların 5-6

g/gün'e kadar olan alımlarında herhangi bir olumsuz etkiye sahip olmadığını bildirmişlerdir (Agostoni ve ark., 2012).

Ancak Amerika Gıda ve İlaç Dairesine (FDA) göre besinlerden alındığında 3 g/gün kadar olan alımların daha güvenli olduğu, ergojenik takviyelerle alındığında ise 2 g/gün'ü aşmaması gerektiğini rapor etmişlerdir (Mori ve ark., 2004). Ayrıca, Amerika Gıda ve İlaç Dairesi beslenme rehberinde günlük ortalama 250 mg EPA ve DHA alımını sağlayacak miktarda besinler tüketilmesini önermektedir (You, 2015).

Diyetteki Omega-6 ve Omega-3 PUFA Dengesinin Önemi

Memeli canlıların hücrelerinde n-3 ve n-6 çoklu doymamış yağ asitleri birbirlerine dönüşme yeteneğine sahip değildirler ve bu yağ asitleri metabolik ve fonksiyonel bakımdan kıyaslandığında birbirlerinden farklıdır. Özellikle fizyolojik etkileri bakımından birbirlerine zıt özelliklere sahip olduklarından dolayı diyetteki dengeleri önemli bir konu haline gelmiştir. Eikosapentenoik asit ve Araşidonik asit'den üretilen eikosanoidler, biyoaktif sinyal lipidleri olarak bilinmektedir. Araşidonik asitten siklooksijenaz (COX) enzimiyle tromboksan A2 (TXA2), prostaglandin E2 (PGE2) ve prostaglandin I2 (PGI2) serisi oluşturulurken, lökotrien-4 (LT-4) serisi oluşturmak için lipoksijenaz (LOX) enzimi kullanılır. Eikosapentenoik asit'den aynı enzimlerin oluşturduğu seride ise LT-5, PGI3, PGE3 ve TXA3 sentezlenmektedir (Saini ve Keum, 2018).

Araşidonik asitten elde edilen eikosanoidler aşırı miktarlarda sentezlendiklerinde aterom ve tromboza neden olmaktadır ve bu eikosanoidler pro-inflamatuvar etki gösterirler. Anti-inflamatuvar etkiye sahip olanlar ise eikosapentaenoik asitten elde edilir. Bu sebepten dolayı diyetle n-6/n-3 oranı dengelenmediğinde T2DM, ateroskleroz ve obezite yaygınlığının artmasına neden olmaktadır (Simopoulos, 2016). Normal bir gelişim ve yaşam süresince homeostaz için önerilen n-3/n-6 oranı 1/1-2/1 olmasına rağmen, günümüzdeki batı tipi diyetlerde bu oranın 10/1-20/1 olduğu görülmektedir (Albracht ve ark., 2018). Fakat, eski taş çağı zamanında yaşayan insanların beslenmeleri incelendiğinde; n-3 ve n-6 yağ asit alım miktarlarının hemen hemen birbirlerine eşit olduğu gözlemlenmiştir. Bu bilgilere dayanarak n-3/n-6 arasındaki dengenin

net olarak belirlenebilmesi için daha fazla bilimsel çalışma yapılması gerekmektedir.

Omega-3 PUFA'ların Vücut Ağırlık Kaybına Etkisi

Omega-3 yağ asitleri bakımından zengin olan balık ve diğer deniz canlılarının tüketim miktarı, toplumlar arasında değişiklik göstermektedir. Özellikle su ürünlerinin tüketildiği Japonya ve kutup bölgesinde yaşayan insanların günlük n-3 PUFA alım miktarı 4-5 g/gün seviyelerindeyken, Avrupa ve Kuzey Amerika bölgelerinde yaşayan insanların günlük n-3 PUFA alım miktarı 0.25 g/gün seviyelerindedir. Japonya ve Eskimo toplumlarının diğer toplumlara kıyasla daha sağlıklı bir metabolik yapıya sahip olmalarının sebebi, plazma düzeyindeki n-3 PUFA miktarının yüksek olmasıyla ilişkilendirilmektedir (Albrachy-Schulte ve ark., 2018).

n-3 PUFA alım miktarlarının aşırı kilolu ve obez insanlarda total vücut ağırlık kaybı üzerindeki etkileri hakkında çelişkiler bulunmaktadır. Farklı tür besin gruplarının vücut ağırlığını düzenlemedeki rolünü inceleyen sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasını incelediğimizde, günde 1 porsiyon su ürünleri tüketiminin abdominal obezite prevalansında azalma ile ilişkili olduğu görülmektedir (Schlesinger ve ark., 2019). Kalori kısıtlamasıyla kombine bir şekilde uygulanan n-3 PUFA desteğinin, vücut ağırlık kaybı sağlamada daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Thorsdottir ve ark., 2007; Keshavarz ve ark., 2018). Aşırı kilolu ve obez kadınlarda 12 hafta boyunca kalori kısıtlamasıyla kombine uygulanan 1.08 g/gün EPA + 720 mg/ gün DHA ergojenik desteğinin, plasebo grubuna kıyasla vücut ağırlık kaybı üzerinde daha etkili olduğunu rapor etmişlerdir (Keshavarz ve ark., 2018). Kalori kısıtlamasıyla kombine bir şekilde uygulanan n-3 PUFA desteğinin vücut ağırlık kaybı etkisinin yanı sıra, trigliserid düzeyleri ve insülin direnci gibi metabolik işlemler üzerinde de olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (Razny ve ark., 2015).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına (NAYKH) sahip olan insanlar üzerine yapılan bir çalışmada, farklı sürelerde ve oranlarda uygulanan n-3 PUFA desteğinin karaciğer yağlanmasında iyileştirici etkileri olduğu ve total kolesterol, trigliserid seviyelerini düşürdüğü, yüksek dansiteli lipoprotein

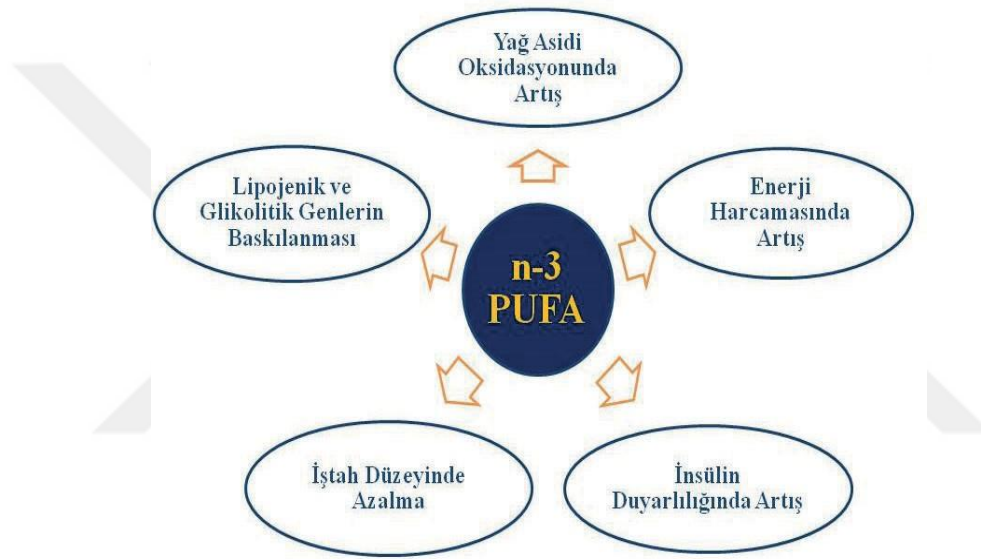
seviyelerini ise arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu etkilerinin yanı sıra n-3 PUFA desteğinin vücut kitle indeksini azalttığı rapor edilmiştir (Lee ve ark., 2020). Doğal ve ergojenik destekler kullanılarak alınan -3 PUFA'ların, vücut ağırlık kaybı üzerindeki etkileri kıyaslandığında herhangi bir farklılık göstermediği bildirilmiştir. Ancak 8 hafta ve haftada 3 kez 150g yağlı balık tüketiminin trigliserid düzeylerini düşürmede daha etkili olduğu rapor edilmiştir (Thorsdottir ve ark., 2007; Gunnarsdottir ve ark., 2008). Omega-3 yağ asitlerinin vücut ağırlık kaybı üzerinde hem etkili olduğu hem de etkili olmadığı rapor edilen birçok çalışma bulunmaktadır (Defina ve ark., 2011; Tapsell ve ark., 2013).

Yetişkin obez hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir araştırmada, 52 hafta boyunca kalori kısıtlaması ile kombine bir şekilde haftalık 180g yağlı balık tüketiminin ve bu yağlı bağık tüketimine ilaveten 420 mg/gün EPA + 210 mg/gün DHA alımının ağırlık kaybına neden olduğu, fakat kontrol grubu ile kıyaslandığında farklı sonuçlara neden olmadığı rapor edilmiştir (Tapsell ve ark., 2013). Aşırı kilolu ve obez hastalarda kalori kısıtlaması yapılmadan uygulanan DHA desteğinin incelendiği bir çalışmada, DHA'nın vücut ağırlık kaybı üzerinde bir etkisi olmadığı rapor edilmiştir (Harden ve ark., 2014). Farklı zamanlarda ve miktarlarda alınan Omega-3 yağ asit desteğinin incelendiği iki meta-analiz çalışmasında, vücut ağırlık kaybına neden olmadığı, ancak bel çevresi, abdominal yağ oranı ve trigliserit düzeyinin düşmesine neden olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara dayarak, n-3 PUFA'ların vücut ağırlık kaybı üzerindeki etkilerinin net olarak belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Du ve ark., 2015; Zhang ve ark., 2017).

Omega-3 yağ asitlerinin vücut kompozisyonu ve lipid profili üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı kardiyovasküler hastalıklardan (KVH) koruma sağlayabileceği düşünülmektedir (Saini ve Keum, 2018). Bu konu hakkındaki klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlar olmasının altında yatan birçok neden bulunmaktadır. Bunların en dikkat çekenleri; n-3 PUFA'nın dozu, veriliş zamanları, beslenmelerindeki n-6-n-3 oranına dikkat edilmemesidir (Simopoulos, 2016).

Omega-3 Yağ Asitlerinin Vücut Ağırlık Kaybında Olası Etki Mekanizmaları

Vücut ağırlık kaybı üzerinde etkileri olan Omega-3 PUFA'ların, ağırlık kaybını birçok metabolik değişiklik mekanizmaları aracılığıyla sağladığı düşünülmektedir. Bunlar arasında en dikkat çekenleri; lipid ve karbonhidrat metabolizmalarını etkilemesi, enerji harcamasını ve yağ asidi oksidasyonunu artırması, iştah seviyesini azaltmasıdır (Şekil 16) (Albracht-Schulte ve ark., 2018; Payahoo ve ark., 2017; Simopoulos, 2016).



Şekil 16. Omega-3 PUFA'ların etkileri (Payahoo ve ark., 2017).

Aşırı kilolu ve obez kişilerin birçoğunda leptin direncinin neden olduğu plazma leptin seviyeleri yüksektir. Vücut ağırlık kaybıyla plazma düzeyindeki leptin seviyelerinde düşüşler meydana gelir. Düşen leptin seviyeleri bir süre sonra iştahın artmasına, daha yavaş bir metabolik hıza ve bundan dolayıda vücut ağırlık kazanımına neden olduğu düşünülmektedir (Albracht-Schulte ve ark., 2018). Yetişkin obez kadınlar üzerinde yapılan klinik bir çalışmada, vücut ağırlık kaybının günlük 1.3 g/gün EPA ile 10 hafta boyunca desteklenmesiyle plazmadaki leptin düzeylerindeki düşüşü iyileştirdiği ve vücut ağırlık kaybının daha kararlı bir şekilde sürdürülmesine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (Huerta ve ark., 2015). Perez ve arkadaşlarının adiposit hücreler ve deney

hayvanlarında yaptıkları çalışmaları incelediğimizde EPA'nın leptin sentezlenmesini istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde arttırdığı görülmüştür (Pérez-Matute ve ark., 2005; Pérez-Matute ve ark.,2007).

Omega-3 yağ asitlerinin yalnızca leptin hormonunu değil ayrıca ince bağırsaktan sentezlenen ve anoreksijenik bir peptid hormonu olan kolesistokinin salınımını da etkileyebileceği düşünülmektedir. Omega-3 yağ asitleri yağ asidi bağlayıcı proteini olan protein-4 (FFAR-4) için agonist gibi davranırlar ve FFAR-4'ler kolesistokinin salınımını artırır (Albracht-Schulte ve ark., 2018). Metabolik bir bozukluk olan insülin direnci T2DM ve obezite patogenezinin temelinde yer almaktadır. Bu metabolik bozukluk hem lipogenezi hem de glikoneogenezi artırır. Büyük bir çoğunluğu karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kası tarafından sentezlenen fibroblast büyüme faktörü-21 (FGF-21)'in hem plazma glukoz düzeylerini hem de hepatik glukoz üretimini düşürdüğü bilinmektedir. Ayrıca adipositlere glukoz alımını ve insülin duyarlılığını arttırmaktadır (Albracht-Schulte ve ark., 2018). İnsanlar üzerinde yapılan klinik çalışmada, obezitenin FGF-21 seviyelerini arttırdığı ve bununda bir karşı dirence neden olduğu rapor edilmiştir (Zhang ve ark., 2008). Omega-3 yağ asitlerinin ise ortaya çıkan FGF-21 direncini azaltması sonucu insülin duyarlılığını arttırmada etkisi olabileceği düşünülmektedir (Albracht-Schulte ve ark., 2018). Ayrıca, omega-3 yağ asitleri hücre zarlarının fosfolipidlerine dahil olarak, hücre membran akışkanlığının değiştirilmesi aracılığıyla insülin reseptörlerinin sayısını, afinitesini ve ekspresyonunu arttırdığı rapor edilmiştir (Perona, 2017). Ek olarak omega-3 yağ asitleri glukoz taşıyıcı protein olan protein-4'ün (GLUT-4) ekspresyonunu arttırmaktadır. İnsülin tarafından hücre membranına taşınımı sağlanan GLUT-4'ler, adipoz doku ve iskelet kasında glukoz taşıyıcısı olarak görev alırlar (Zayed ve ark., 2018). T2DM'li insanlarda farklı oranlarda ve zamanlarda n-3 PUFA desteği uygulanan bir çalışmanın incelendiği bir meta-analizden elde edilen verilere göre, n-3 PUFA'ların insülin duyarlılığını artırma yeteneğine sahip oldukları bildirilmiştir (Song ve ark., 2020). Bu sonuçlar doğrultusunda, obezite ile yakından ilişkili olan insülin direncinin engellenmesi ve azaltılması şartıyla, n-3 PUFA'ların obezite tedavisinde olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir (Albracht-Schulte ve ark., 2018). Omega-3 yağ asitlerinin glikolitik ve lipojenik gen ekspresyonlarını

inhibe ettiği hem iskelet kası hem de karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu artıran genlerin aktivasyonunu sağladığı düşünölmektedir. Etki mekanizmasını incelediğimizde ise sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein-1 (sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1) ve transkripsiyon faktörleri olan karbonhidrat yanıt elementini bağlayan protein (carbohydrate responsive element binding protein, ChREBP) aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (Albracht-Schulte ve ark., 2018).

Omega-3 yağ asitlerinin en önemli etkilerinden biride peroksisom proliferatör aktive edici reseptörler (PPAR'lar) için ligand görevi görebiliyor olmalarıdır. Birçok göreve sahip olan PPAR'lar; özellikle lipid metabolizması, metabolik homeostaz, inflamasyon ve adipogenezin sürdürülmesini sağlayan genlerin kontrolünde görev almaktadırlar. Memeli canlılarda şu ana kadar tanımlanan 3 farklı PPAR izoform bulunmaktadır. Bu izoformlardan biri olan PPAR α ; miktarının özellikle kalp, kas, karaciğer ve böbrek gibi enerji gerektiren dokularda daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu dokulardaki enerji ihtiyacı arttığında özellikle PPAR α 'nın aktivasyonu gerçekleşerek, yağ asidi katabolizması oluşmaktadır. Bu oluşan durum oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretimine olanak sağlar. Omega-3 yağ asitlerinin PPAR'lar için ligand görevi gördüğünden dolayı yağ asidi oksidasyonu arttırılmaktadır (Botta ve ark., 2018). Omega-3 yağ asitlerinin özellikle iskelet kası membranlarının fosfolipidlerine dahil olarak enerji harcamasını arttırdığı düşünölmektedir. Vücut kütesinin büyük ve önemli bir çoğunluğunu oluşturan iskelet kası, dinlenme esnasındaki metabolik hızın neredeyse %20'sinden sorumludur (Zurlo ve ark., 1990). İskelet kası membranlarının içeriğinde daha fazla miktarda n-3 PUFA'ların olması; membranlara bağlı proteinlerin aktivitesini değiştirerek hem mitokondriyal proton sızıntısı hem de protein sentezini artırarak enerji harcamasını etkilediği görüşü kabul görölmektedir (Zurlo ve ark., 1990). Ancak, n-3 PUFA'ların belirtilen bu etkilerinin, insan organizması üstündeki etkisi tam olarak net değildir ve bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Lipoproteinler

Lipoproteinler özel proteinleri bağlama yeteneğine sahip olan bir grup özgün proteinlerdir. Bu özgün lipoproteinler, çoklu doymamış yağ asitleri, trigliserid, ester ve kolesteroldan oluşmaktadır. Bu lipoproteinlerin başlıca görevi yağ ve diğer dokuların depolarına yağ taşınımını sağlamaktır. Serum düzeyindeki lipoproteinler elektriksel yer değişmelerine ve yoğunluklarına göre sınıflandırılmaktadır (Feingold ve Grunfeld, 2015).

Lipoproteinler suda çözünme yeteneğine sahip olmayan lipidlerin çözünür kompleksleri formunda kanda taşınımını sağlamaktadır. Plazma lipoproteinleri içerdikleri protein ve yapısındaki farklılıklara göre dört ana grupta sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma aşağıda verilmiştir;

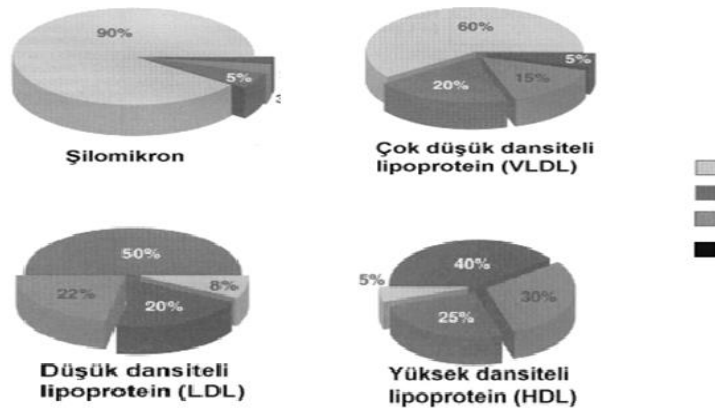
A-Şilomikronlar,

B-preBeta bandında bulunan çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL),

C-preBeta bandında bulunan düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL),

D-Alfa bandında bulunan yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL)

Bu sınıflandırmalara ek olarak VLDL'nin LDL'ye dönüşümü sırasında trigliseritlerini kaybetmesi sonucu ortaya çıkan ve bir ara form olarak kabul görülen ara yoğunluklu (IDL)'de mevcuttur (Husain ve ark., 1995).



Şekil 17. Lipoproteinlerin içeriği

a) Şilomikronlar ve metabolizması

Plazma lipoproteinleri arasında yoğunluk olarak en küçük lipoprotein grubunu şilomikronlar oluşturmaktadır. Şilomikronların ana bileşeni trigliseritlerdir ve plazma düzeyindeki şilomikronların %86'sını oluşturmaktadır. Şilomikronların ana görevi ekzojen lipitlerin bağırsaklardan hücrelere taşınımını sağlamaktır (Mahley ve ark., 1998). Şilomikronlar, kan dolaşımına katıldığında trigliseritlerden yağ asitlerinin sekresyonunu katalize eden ve şilomikronları trigliserit miktarından zayıf, kolesterol miktarından zengin şilomikron kalıntılılarına dönüştürmektedir (Murray ve ark., 1993).

b) VLDL ve metabolizması

Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) kandan ayrıştırıldığında $d < 1.006$ g/ml'de 300-700 Å boyutundaki taneciklerdir. VLDL'nin temel taşı genellikle karaciğerde sentezlenen trigliseritten oluşmaktadır ve VLDL'nin %55-56'sını oluşturmaktadır. VLDL'nin asıl görevi endojen olarak sentezlenen trigliseritlerin periferik dokulara taşınımını sağlamaktır (Hollanders ve ark., 1986). Kan dolaşımına katılan VLDL'ler, şilomikronlara benzer şekilde periferik dokularda LPL'den etkilenecek trigliseritlerden arınır. LPL'nin etkisine maruz kalan VLDL trigliserit bakımından iyice fakirleşirken kolesterol esteri bakımından zenginleşmektedir (Mahley ve ark., 1998; Nelson ve ark., 2008).

c) LDL ve metabolizması

Düşük yoğunluklu lipoproteinler, IDL ve VLDL taneciklerinden türeyen ve kolesterol miktarı açısından daha zengin olan lipoproteinlerdir. Dolaşımdaki kolesterolün büyük bir kısmı LDL tarafından taşınmaktadır. LDL 200 Å çapında ve 2.5×10^6 ağırlığa sahiptir. LDL'nin bileşenleri partiküllü lipofilik yapıda olan 1600 mol ester kolesterol ve 120-170 mol trigliserid'den oluşmaktadır. LDL'nin dış yapısını 700 mol fosfolipid ve 600 mol serbest kolesterol oluşturmaktadır (Esterbauer ve ark., 1993). LDL total plazma kolesterol miktarının neredeyse %70'ini oluşturmaktadır. Düşük yoğunluklu kolesterol primer olarak karaciğerde ve diğer dokularda apoB'ye duyarlı ve B/E reseptörleri aracılığıyla birçok hücre tarafından kullanılabilir (Hobbs ve ark., 1992; Ginsberg, 2002).

d) HDL ve metabolizması

Yüksek yoğunluklu lipoproteinler yoğunluk miktarı bakımından en fazla (1.063-1.21 g/ml), çap bakımından en küçük (70-120 Å) olan lipoproteinlerdir. HDL'nin ana bileşeni Apo A-I ve Apo A-II'den oluşmaktadır ve buda HDL partikülünün %50'sine denk gelmektedir. HDL kolesterolün periferel hücrelerden karaciğere taşınmasından sorumludur (Mahley ve ark., 1998). HDL kolesterol partikülleri dansite yoğunluklarına göre HDL-kolesterol, HDL2- kolesterol ve HDL3-kolesterol olarak üç grupta sınıflandırılabilir. HDL-3 kolesterolün prekürsörü olan HDL-2 kolesterol tanecikleri hepatic lipaz ve LCAT üzerindeki etkileri sayesinde HDL-3 kolesterol tarafından birbirine dönüşebilmektedir. (Crook, 2012).

e) IDL ve metabolizması

Ara form olarak kabul görülen IDL, VLDL katabolizması sonucu ortaya çıkan ve plazmada çok düşük konsantrasyonlarda kalıntı olarak bilinen bir partiküldür. Dansite oranı 1, 006-1.019 g/ml'dir (Mahley ve ark., 1998). IDL'nin ana bileşeni kolesterol ağırlıklıdır, ancak eşit miktarda fosfolipid ve trigliserit de içermektedir. Kolesterol açısından zengin olan IDL, katabolize uğrayarak LDL'ye dönüşmektedir (İlçin, 1996).

Kolesterol ve Sağlık

Kolesterol, lipoproteinlerin kolesterolü taşıma biçimi ve kandaki kolesterol seviyesi ile olan ilişkisine dayanmaktadır. Dolaşımdaki kolesterol seviyesinin yüksek olması ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok sağlık problemine neden olmaktadır. Bu sebepten dolaşımdaki kolesterol düzeyini belirli bir sınırdan tutmak ya da dengelemek birçok hastalığın ortaya çıkmadan önlenmesini sağlayabilir (Gürdöl ve Ademoğlu, 2010). Düşük yoğunluklu (LDL) kolesterol partikülleri, aterosklerozla doğrudan ilişkisi bulunan bir lipoproteindir. Dolaşımdaki kolesterolün ana taşıyıcılarıdır ve yaklaşık olarak %60-70'ini oluştururlar. LDL kolesterol, damarların duvar yüzeylerini kaplayarak besin maddelerinin ve oksijenin gerekli olan dokulara taşınmasına engel

olmaktadır. Buna ek olarak dokulardan karbondioksitin ve atık maddelerin uzaklaştırılmasına engel olmaktadır (Millar ve ark., 2017).

Yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyesinin düşük oluşu kardiyovasküler risk için belirleyici bir faktördür. Ateroskleroza neden olmadıkları gibi gelişim riskine karşı koruyucu bir etkiye sahiptir. Dolaşımdaki kolesterolün yaklaşık olarak %20-30'unun karaciğere taşınmasını sağlarlar. Buna ek olarak damar tıkanıklığına ve bundan kaynaklı yavaşlayan dolaşıma sebep olan kolesterolün vücuttan uzaklaştırılmasını sağlarlar (Ruiz ve Sánchez, 2000). Plazmadaki kolesterol düzeyini etkileyen birçok etmen vardır. LDL kolesterol ve total kolesterol kalıtım, egzersiz, beslenme alışkanlıkları, stres gibi birçok etmeden etkilenmektedir. Kolesterole hassasiyeti bulunan insanlara yüksek kolesterollü diyet uygulandığında LDL kolesterol ve total kolesterol seviyeleri önemli düzeyde artar. Buna ek olarak total yağ kütlesi, bilhassa doymuş yağ asitleri kolesterolü yükseltmektedir (Millar ve ark, 2017). Kan lipit profili, kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit düzeyleri besin içeriğinde yer alan yağ asitleri ve bileşimlerinden etkilenmektedir. Yüksek oranda doymuş yağ asitleri içeren diyet programlarında; dolaşımdaki kolesterol seviyeleri yükselirken tekli doymamış yağlarından kullanımında görev alan HDL yükselmektedir (Kayahan, 2009). Yirmi yaş üstündeki yetişkin bireyler için toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinin dolaşımda istenilen yüksek düzeyleri ve sınırları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3

Kandaki total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseridlerin istenilen sınır ve yüksek düzeyleri (mg/dL) (Yılmaz, 2018).

İstenilen düzey	Toplam kolesterol	LDL kolesterol	Trigliserit
	<200	<130	<200
Sınır	200-239	130-159	200-400
Yüksek	>240	>160	400-1000

Dolaşımdaki kolesterol düzeyinin uzun süreli yüksek olması kardiyovasküler problemlere sebep olabilmektedir. Kolesterol seviyesinin yüksekliğinden kaynaklanan problemler ortaya çıktığı zaman hasta tedavisi için geç kalınmış olunabilir; bu sebepten kolesterol yüksekliğini engellemek oldukça önemlidir. Dolaşımdaki kolesterol seviyesinin ana nedenleri;

- Belirgin beyin, kalp böbrek, tiroid veya damar hastalığı
- Egzersiz
- Kan basıncı dengesizlikleri
- Lipit metabolizma bozukluğu
- Sigara ve alkol kullanımı
- Şeker hastalığı
- Şişmanlık
- Fiziksel aktivite azlığı
- İleri yaş
- Ailenin genetik olarak öyküsü
- Östrojen eksikliği
- Fibrinojen yüksekliği
- Obezite
- Beslenme alışkanlıkları
- Stres ve düzensiz hayat olarak ifade edilebilir (Liu ve ark., 2019).

Yapılan klinik çalışmalarda; kandaki yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'nin bir risk faktörü oluşturmadığı tespit edilmiştir. Ancak düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'ye baktığımızda total kolesterolü arttırdığı ve bundan dolayı kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasında ana etken olduğunu rapor edilmiştir (Kayahan, 2009). Düşük yoğunluklu lipoprotein partiküllerinin, oksitlenmiş kolesterole sahip olduğu ve yüksek seviyelerdeyken damar çeperlerinde aterom olarak adlandırılan birikmelere neden oldukları

bilinmektedir. Bu aterom birikmeleri sonucu ateroskleroz olarak adlandırılan sağlık problemi ortaya çıkmaktadır. Ayrıca dolaşımda yüksek düzeylerdeki LDL'nin kan damarlarında zamanla birikerek, damarın esnekliğini yitirmesine ve damarlarda sertleşmeye sebep olduğu tespit edilmiştir (Braunwald ve ark., 2014).

Kolesterolün olumsuz etkisi kalp ve damar hastalıklarıyla sınırlı değildir. Ayrıca beyini besleyen damarlarda kolesterol birikimi kısmi ve kalıcı felçlere, konuşma bozukluklarına, his kaybına, dengesiz yürümeye, beyin kanamalarına ve bilinç kaybına neden olmaktadır. Bu etkilerinden dolayı Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıkların gelişme riskini arttırdığı düşünülmektedir. Başka bir organ olan böbreği besleyen damarlarda kolesterol birikimi böbrek yetmezliği ve yüksen tansiyona sebep olmaktadır (Diehm ve ark., 2006). Bu ortaya çıkan sağlık problemlerine ek olarak, uzun süre yüksek yağlı diyetlerle beslenme dolaşımdaki kolesterol seviyesinde yükselmeye ve bunun sonucu olarak da testosteron hormonunda düşmeye sebep olmaktadır. Bu uzun süre yüksek yağlı diyetlerle beraber yağ alımının artması sonucu fiziksel aktivitenin azaldığı ve obeziteye neden olarak yaşam kalitesini olumsuz etkilediği tespit edilmiştir (Mensink ve ark. 2003).

Egzersiz Lipoprotein Düzeyleri Üzerine Etkisi

1964 yılında fiziksel aktivitenin kalp ve serum lipidleri üzerinde etkilerinin olduğu fark edildiğinden beri birçok araştırmacı egzersizin lipoprotein üzerinde nasıl etkilerinin olduğunu ve mekanizmasını anlamak için birçok çalışma yapmışlardır (Akgün, 1994). Yapılan klinik çalışmalarda egzersizin total vücut ağırlığı ve vücuttaki yağ oranında azalma sağlarken, total kolesterol, lipit düzeyleri, serum trigliseritleri ve LDL'de hafif azalmalara neden olduğu, HDL kolesterol seviyelerinde ise artışa neden olduğu rapor edilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda egzersizin serum lipit düzeyleri üzerinde olumlu etkileri olduğu ve bu etkinin kardiyovasküler problemlerin ortaya çıkmasında azalma sağlayabileceği rapor edilmiştir (Tran ve Weltman, 1985; LaMonte ve ark., 2001).

Düzenli egzersizin lipit profili üzerindeki pozitif etkileri ile kardiyovasküler hastalıklara karşı korunmada etkili olabileceği genel olarak kabul görülmektedir. Ancak yakın zamanda yapılan klinik çalışmalarda egzersizin süresine ve tipine göre bu etkinin değiştiği görülmüştür. Yapılan çalışmaları incelediğimizde ise çelişki sonuçlar olduğu tespit edilmiştir (Fox ve Foss, 1989). Egzersizin lipit parametreleri üstündeki etkileri kalıtım, bireysel özellik, kondisyon, egzersizin türü, egzersiz şiddeti, egzersiz süresi, egzersiz yoğunluğu, başlangıç enerji depoları ve başlangıçta dolaşımdaki lipit seviyelerine göre değişkenlik göstermektedir. Egzersizin lipit profili üzerindeki olumlu etkileri bilinmesine rağmen buna hangi mekanizmaların aracılık ettiği tam olarak bilinmemektedir. Ancak trigliserit bakımından zengin olan lipoproteinlerin ayrışmasına neden olan lipolitik-7 enzim aktivitelerinin sekresyonu egzersiz tarafından tetiklenmektedir (Kantor ve ark., 1984; Peltonen ve ark., 1981; Hurley ve ark., 1986). Hafif ve orta şiddet deki egzersizlerde serum glikoz seviyesinde dikkate alınacak bir değişim olmamaktadır. Ancak orta şiddet den daha yüksek egzersizlerde sempato-adrenal aktivite sonucu serum glikoz seviyesinde artış meydana gelir. Bunlara ek olarak egzersizin kan yağlarına, total kolesterol ve kolesterolün türevleri olan lipoproteinleri üzerine etkisini inceleyen klinik bir çalışmada, aerobik antrenman sonrasında serumdaki trigliserit ve HDL seviyelerinde yükselme neden olduğu görülmüştür (Akgün, 1986; Gencer ve ark., 2018).

Egzersizin, kandaki total kolesterol üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaları incelediğimizde rapor edilen sonuçlar farklılık göstermektedir. Ancak araştırmaların genelinde egzersizin kolesterol seviyesini düşürdüğü rapor edilmiştir (Gencer ve ark., 2018). Yapılan klinik çalışmalarda egzersizin sadece kolesterol seviyesini düşürmekle kalmayıp, koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu etkisi olan yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin seviyelerinde de artışa neden olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca egzersiz düşük yoğunluklu lipoprotein seviyelerinin azalmasına sebep olmaktadır (Fox ve ark., 1999).

Trigliserid

Trigliserid, bitkisel ve hayvansal yağların ana bileşenini oluşturmaktadır ve gliserol ile üç yağ asidinden türetilmiş bir esterdir. Trigliserid formundaki lipitler, on iki parmak bağırsağı tarafından emilemez. Trigliseritler emilmek için

yağ asitleri, digliseritler ve monogliseritlere parçalanmaktadır (Nelson ve Cox, 2000). Şilomikronların ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)'in ana bileşenini trigliseritler oluşturmaktadır. Trigliseritler insan organizmasında, enerji kaynakları ve diyet yağlarının taşınmasında görev alırlar. Trigliseritler karbonhidratlar ve proteinelere kıyasla iki kat daha fazla enerjiye (9 kcal/g ya da 38 kJ/g) sahiptirler. Trigliseritler bağırsakta lipoliz aracılığıyla serbest yağ asitleri ve monoasilgliserollere ayrılır (Philip ve Zelva-Pannal, 1994).

Sağlıklı yetişkin insanlarda kanda istenen trigliserit miktarı referans aralığı 40-160 mg/dL'dir. Üç yağ asidinin üç karbonlu olan gliserol ile esterleşmesi sonucu oluşan trigliseritlerin bir kısmı beslenmeyle alınırken bir kısmı karaciğer tarafından sentezlenmektedir. Metabolizma esnasında enerji kaynağı olarak kullanılan trigliseritler hidrofobik yapıda olduklarından hücre içinde yağ damlacıkları formunda bulunur ve trigliserid şeklinde depolanır. Trigliseritler indirgenmiş yapıda olduklarından dolayı, metabolizmaya enerji sağlamadaki en etkili depo kaynaklarıdır (Adam ve ark., 1990; Adam ve Ardiçoğlu, 2001). Total lipid düzeylerindeki değişimler trigliserit seviyelerini etkilemektedir. Bu etkisinden dolayı lipid profillerini değerlendirmek için trigliserid analizleri kullanılmaktadır (Mehmetoğlu ve ark.,2004).

Bölüm 2

Gereç ve Yöntem

Omega-3 yağ asidi desteğiyle birlikte uzun dönem egzersiz eğitiminin serum irisin ve bazı kan parametreleri üzerine etkisi adlı bu çalışmaya başlamadan önce Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri ve Yerel Etik Kurulu'ndan 25/02/2021 tarihli, 2021/02-12 karar numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır.

Hayvanların Temini ve Bakımı:

Çalışmamız süresince deney hayvanlarının bakımı Yüzüncü Yıl Üniversitesi deney hayvanları laboratuvarında gerçekleştirildi. Bu süre zarfı boyunca tüm deney hayvanları 12-12 aydınlık/karanlık ışıklandırmaya 22 ± 2 derece sıcaklığa ve %55 nem oranına sahip araştırma odalarındaki şeffaf kafeslerde yaşatıldı.

Grupların Oluşturulması:

Toplam 28 adet 8 haftalık ve 220-350 gr ağırlığa sahip erkek wistar albino cinsi rat alınıp her kafeste 7 adet olacak şekilde rastgele 4 gruba ayrılmıştır.

- I. Kontrol Grubu: herhangi bir takviye veya egzersiz uygulanmamıştır.
- II. Egzersiz Grubu: 8 hafta boyunca uzun dönem egzersiz programı uygulanmıştır.
- III. Takviye Grubu: 8 hafta boyunca düzenli bir şekilde Omega-3 takviyesi uygulanmıştır.
- IV. Takviye + Egzersiz Grubu: 8 hafta boyunca uzun dönem egzersizle birlikte Omega-3 takviyesi uygulanmıştır.

Verilerin Toplanması

Çalışmaya katılan tüm sıçanlardan egzersiz programının sonunda kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri otoanalizörde spektrofotometrik

yöntemle çalışılmıştır. İrisin analizi ise ELISA yöntemi ile kit prosedürüne göre hazırlanarak çalışıldı.

Verilerin Analizi

İrisin. Elde edilen örneklerde irisin düzeyleri, Sunred Biological Technology Co., Ltd., Shanghai, CHINA) marka, ELISA yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışılmıştır. Rat irisin ELISA kitinin ölçüm aralığı: 0,25-72 ng/mL sensitivitesi 0,247 ng/mL, Intra-Assay: CV<10%, Intra-Assay: CV<12% idi. Plaka yıkamalarında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesindeki Bio-Tek ELX50 washer (BioTek Instruments, USA) kullanılmıştır. Absorbans okumalarında ise BİOTEK-ELx800 reader (BioTek Instruments, USA) marka cihaz kullanılmış ve test sonuçları standart değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğriye göre hesaplanmış ve elde edilen bulgular ng/mL olarak ölçülmüştür.

Biyokimyasal Analizler. 8 haftalık süren çalışmanın sonunda deney hayvanlarından alınan kan numuneleri santrifüj cihazında 4000 rpm'de 10 dak. Santrifüj edilmiştir. Analiz gününe kadar kan numuneleri Sanyo marka dolapta 80° C bekletilmiştir. Sonrasında elde edilen serum numunelerindeki biyokimyasal parametreleri ölçmek için otoanalizörde çalışılmıştır.

Egzersiz Programı

Uygulanacak treadmill egzersizi. Koşu grubundaki ratlar için özel koşu bandında sekiz hafta boyunca haftada 5 gün egzersiz yaptırılmıştır. Egzersize tabi tutulan ratlar, (MAY-TME 0804, Commat Limited) marka koşu bandında başlangıçta 5 m/dk hızla koşturulmaya başlanıp egzersizine adaptasyonu sağlamak için egzersiz protokolünden önce, günlük 5-10 dakika olmak üzere 2 hafta boyunca koşu egzersizi uygulanmıştır. 2 haftalık adaptasyon süresinin sonunda ratlar egzersiz günlerinde 20 dakika boyunca 15 m/dk hızda koşturulmuştur. Egzersiz uygulamaları sürekli olarak 08:00-10:00 saatleri arasında yapılmıştır.

Omega-3 Yağ Asidi Takviyesi

Sıçanlar gruplara ayrıldıktan sonra Omega-3 takviyesi uygulanacak gruplarda ticari olarak temin edilen Omega-3 yağ asidi bileşeni sıçanlara günlük 400 mg/kg olacak şekilde uygulanmıştır. Sıvı halde temin edilen Omega-3 yağ asidi bileşeni her bir sıçana oral gavaj yöntemiyle verilmiştir.

Kan Alma Yöntemi

Deneyde kullanılan Wistar Albino cinsi ratlardan sadece deney sonu kan alınmıştır. Kan alma yöntemi olarak deney sonunda anestezi altında enjektör yardımı ile intrakardiyak yöntem kullanılarak 5 ml kan alınmıştır.

İstatistiksel Analizler

Elde ettiğimiz verilere göre normallik ve homojenlik testi için shapiro-wilk testi uygulandıktan sonra parametrik testlerden one way anova testi uygulanmış olup ($p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı fark kabul edilmiştir). Gruplar arasındaki farkı belirlemek için ise post hoc analizinde Tukey kullanılmıştır. Verilen analizinde SPSS-21 paket programı kullanılmış ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı fark kabul edilmiştir.

Bölüm 3

Bulgular ve Yorum

Tablo 4

Grupların İrisin Düzeylerinin Karşılaştırılması

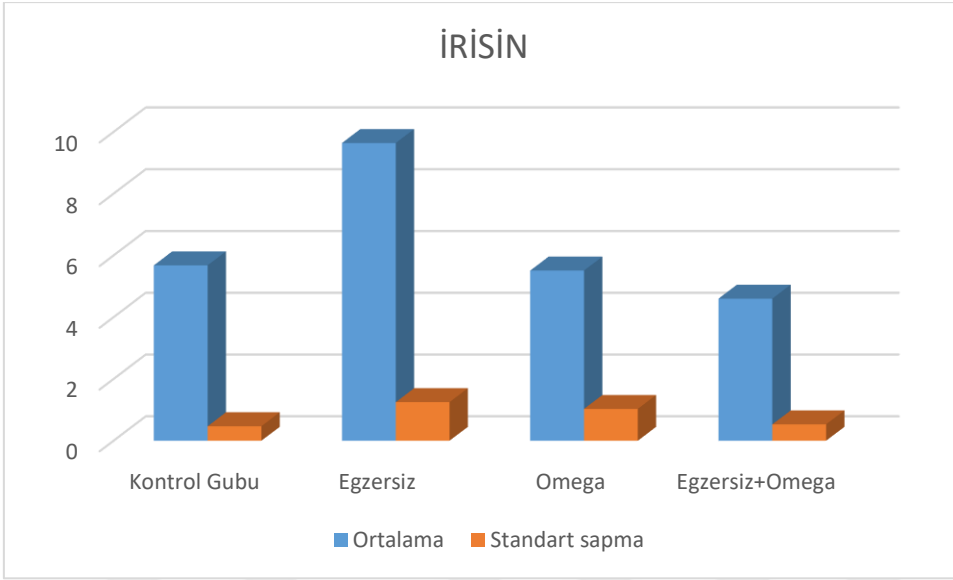
		Tanımlayıcı İstatistikler				
		N	Ortalama	Standart Sapma	95% Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
İrisin (mg/dL)	Egzersiz+Omega	7	4,60	0,53	4,11	5,09
	Omega	7	5,51	1,03	4,55	6,46
	Kontrol	7	5,68	0,47	5,23	6,12
	Egzersiz	7	9,64	1,25	8,48	10,81
	Total	28	6,36	2,14	5,52	7,19

Tablo 5

Gruplara Ait Ortalama Lipit Profilleri (Kolesterol, trigliserid, HDL, LDL).

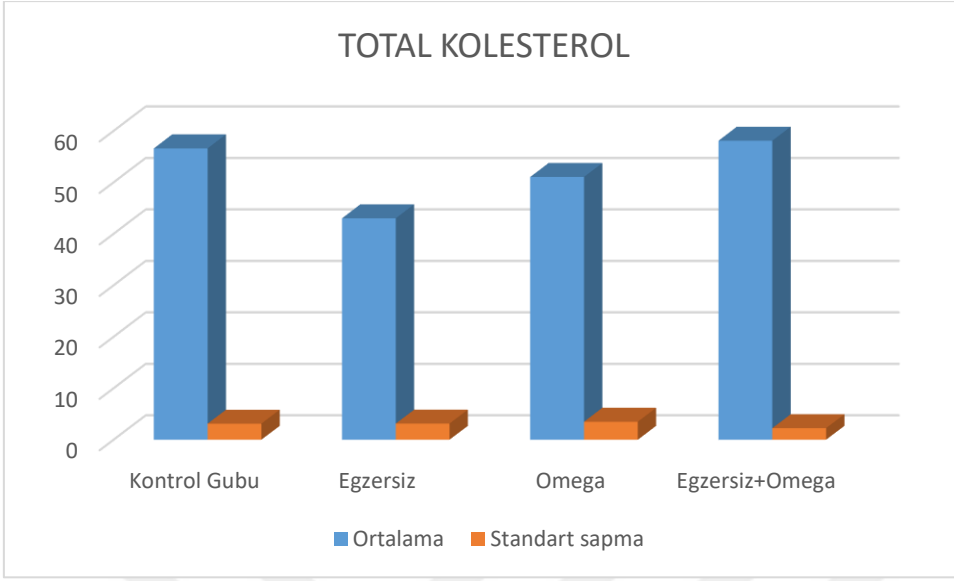
Parametreler	Gruplar			
	Kontrol (n=7)	Egzersiz (n=7)	Omega-3 (n=7)	Egzersiz+Omega (n=7)
Kolesterol (mg/dL)	56.61±3.12 ^a	43.02±3.13 ^c	51,05±3.50 ^b	58,10±2.25 ^a
Trigliserid (mg/dL)	41.07±3.55 ^b	73.27±3.55 ^c	37,42±2.07 ^a	37,60±9.26 ^a
HDL (mg/dL)	13.51±1.29 ^a	15.75±0.51 ^b	15,40±0.40 ^b	16,16±0.90 ^b
LDL (mg/dL)	28.02±2.76 ^a	19.03±3.10 ^c	23,12±2.79 ^b	28,02±2.03 ^a

abc: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arası istatistik farkı önemli (p<0,05).



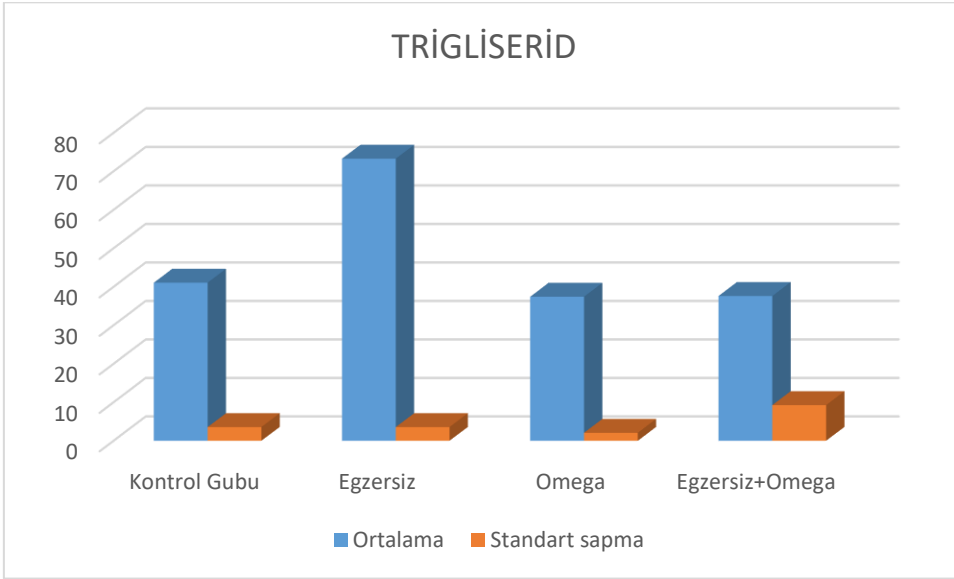
Şekil 18. Gruplar Arası İrisin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Şekil 18'deki irisin seviyeleri incelendiğinde irisin değerleri arasında kontrol grubuna karşı egzersiz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). İrisin hormon seviyesinin omega grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olmamakla birlikte azaldığı belirlendi. İrisin seviyelerinde meydana gelen en büyük değişim egzersiz grubunda gerçekleşmiş bunun kaynağı olarak da egzersizin irisin düzeylerinde farklılığa sebep olduğu tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak egzersiz + omega takviyesi uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$).



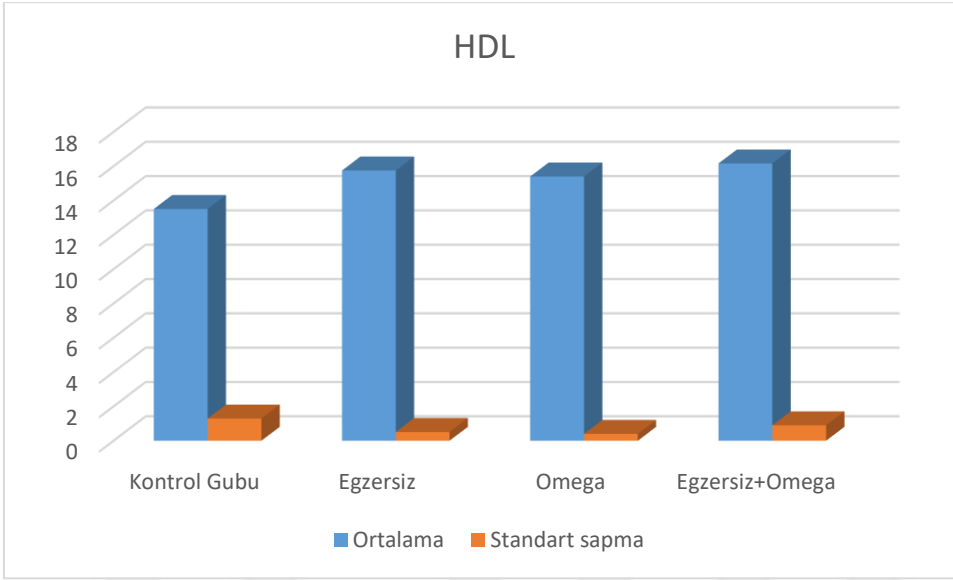
Şekil 19. Gruplar Arası Total Kolesterol Düzeylerinin Karşılaştırılması

Ortalama total kolesterol düzeyleri Tablo 5 ve Şekil 19'da gösterilmiştir. Ortalama total kolesterol düzeylerine bakıldığında kontrol grubuna karşı egzersiz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). En düşük total kolesterol düzeyi egzersiz grubunda 43,02 mg/dL iken, en yüksek kolesterol düzeyi egzersiz + omega grubunda 58,10 mg/dL olarak tespit edildi. Kontrol grubu ve egzersiz+omega gruplarındaki total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi. Kontrol grubuna karşı omega grubundaki kolesterol düzeylerini incelediğimizde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$).



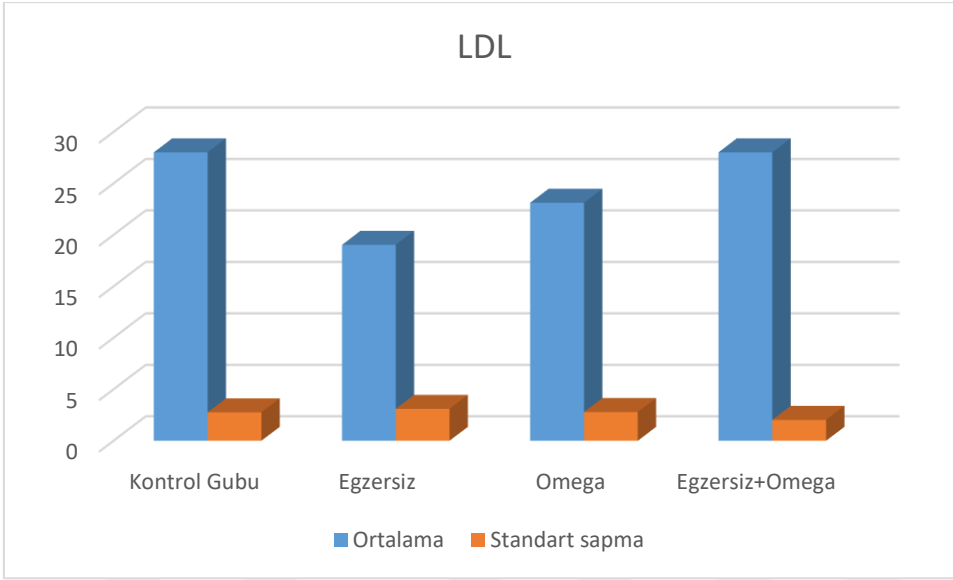
Şekil 20. Gruplar Arası Trigliserid Düzeylerinin Karşılaştırılması

Şekil 20 ve Tablo 5'te ortalama serum trigliserid konsantrasyonları gösterilmiştir. Şekildeki trigliserid değerleri incelendiğinde kontrol grubuna kıyasla egzersiz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Kontrol gruba karşı omega grubundaki trigliserid konsantrasyonlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Omega ve egzersiz + omega arasındaki trigliserid konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir.



Şekil 21. Gruplar Arası HDL Kolesterolünün Karşılaştırması

Şekil 21 ve Tablo 5'te HDL kolesterol seviyeleri gösterilmiştir. Şekil 21'deki HDL kolesterol seviyelerini incelediğimizde kontrol grubuna kıyasla egzersiz, omega ve Egzersiz+Omega grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Egzersiz grubu ile omega gruplarındaki HDL kolesterol konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Ancak egzersiz ve omega grubuna karşı Egzersiz+Omega grubundaki HDL kolesterol seviyelerini incelediğimizde, Egzersiz+Omega grubunda istatistiksel olmamakla birlikte rakamsal bir artış olduğu görülmüştür.



Şekil 22. Gruplar Arası LDL Kolesterolünün Karşılaştırması

Şekil 22 ve Tablo 5'te LDL kolesterol seviyeleri gösterilmiştir. Şekil 22'deki LDL kolesterol konsantrasyonlarını incelediğimizde kontrol grubu ile egzersiz + omega grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Kontrol grubuna karşı egzersiz grubundaki LDL kolesterol seviyelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Ayrıca egzersiz ve omega grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir.

Bölüm 4

Sonuç, Tartışma ve Öneriler

Aerobik egzersizin vücut enerji metabolizmasının düzenlenmesinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (Boström ve ark., 2012). Büyük çoğunluğu çizgili kaslarda bulunan irisin hormonu vücut enerji sistemlerinin ve metabolik işlemlerin regüle edilmesinde hayati rol oynayan bir endokrin organ olarak bilinmektedir (Roca-Rivada ve ark., 2013).

Yapılan egzersiz türüne bağlı olarak insan organizmasında hücresel düzeyde değişimler meydana gelmekte ve bu değişimler esnasında 1000'den fazla genin aktive olduğu rapor edilmiştir (Melov ve ark., 2007; Timmons ve ark., 2005; Keller ve ark., 2010). Bu genlerden biri olan FNDC5'in fibronektin tip III alanında tekrar içeren gen ailesinin bir üyesi olan irisin hormonunun egzersize bağlı olarak dolaşımdaki seviyelerinde artış gösterdiği rapor edilmiştir (Boström ve ark., 2012). Dolaşımdaki irisin artışının nedeni tam olarak bilinmese de FNDC5'in egzersize cevap olarak yükseldiği ya da depo haldeki FNDC5'in kasın artan enerji ihtiyaçları karşısında dolaşıma katıldığı düşünülmektedir (Daskalopoulou ve ark., 2014). 18-25 yaş arasında sağlıklı bireylerde 3 farklı şiddetteki egzersizin dolaşımdaki irisin hormonu seviyelerine etkisini inceleyen bir çalışmada, 3 farklı şiddetteki egzersize bağlı olarak irisin seviyelerinin yükseldiği rapor edilmiştir (Daskalopoulou ve ark., 2014). Aerobik egzersizin dolaşımdaki irisin konsantrasyonuna etkisini inceleyen bir grup araştırmacı, 12 hafta boyunca, haftada 3 gün yapılan aerobik egzersizin irisin düzeylerinde artışa neden olduğunu rapor etmişlerdir (Jedrychowski ve ark., 2015). Genç erkek ve kadınlarda orta şiddette aerobik egzersizin irisin hormonu üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada, egzersizin irisin seviyesinde anlamlı bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir (Kraemer ve ark., 2014). Huh ve arkadaşlarının yapmış oldukları klinik bir çalışmada, orta şiddetteki aerobik egzersizin, dolaşımdaki irisin seviyesini arttırdığı ve sağlıklı bireyler ile metabolik sendromlu hastaların irisin seviyelerindeki artışın aynı oranda olduğu tespit edilmiştir (Huh ve ark., 2015). Lee ve So (2014) 2 aylık dayanıklılık egzersizlerinin, dolaşımdaki irisin düzeylerini attırdığını rapor etmişlerdir. Başka yapılan bir çalışmada ise 16 haftalık yüzme egzersizinin dolaşımdaki irisin seviyesinde istatistiksel olarak

anlamalı bir yükselmeye neden olduğu rapor edilmiştir (Kim ve Kim, 2018; Lee ve So, 2014).

Benzer olarak yine yapılan farklı bir çalışmada, streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratlarda 3 aylık yüksek şiddette uygulanan egzersiz programının dolaşımdaki irisin düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla artışa neden olduğu rapor edilmiştir (Khalafi ve ark., 2016). Aerobik ve anaerobik kapasitesinin irisin düzeyleri üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada, aerobik ve anaerobik egzersizin dolaşımdaki irisin düzeylerinde artışa neden olduğu rapor edilmiştir (Küçük, 2018). Yine yapılan bir diğer çalışmada, erkek ve kadın yüzücülerde yapılan yüzme egzersizinin dolaşımdaki irisin düzeylerinde artışa neden olduğu rapor edilmiştir (Kabasakalis ve ark., 2019). Literatür çalışmalarını incelediğimizde, çalışmamızın literatürle benzerlik gösterdiğini; egzersiz grubundaki irisin seviyesinin diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu ve irisin seviyesindeki yüksekliğin egzersizin, PGC1 α sekresyonunu başlatarak irisini tetikleyen FNDC5 salınımı arttırması sonucu irisin seviyesinde yükselme meydana geldiği ifade edilebilir.

Ancak literatür çalışmalarını incelediğimizde egzersizin dolaşımdaki irisin düzeylerine etki etmediğini rapor eden çalışmalarda bulunmaktadır. Farklı egzersiz çeşitlerinin irisin düzeylerine etkisini inceleyen bir çalışmada, egzersizle irisin düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir. Egzersiz ile irisin arasında ilişki bulunmamasında PGC-1 α ve FNDC5 sekresyonunu etkileyen genlerin transkripsiyonuna etki eden farklı etmenlerin olabileceğini bildirmişlerdir (Pekkala ve ark., 2013). Yapılan in vivo ve in vitro bir çalışmada, egzersizin dolaşımdaki irisin düzeylerine etki etmediğini bildirmişlerdir. Ancak irisin düzeylerinin kas tipi, kas kuvveti ve kas dayanıklılığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Kurdiova ve ark., 2014). Sedanter kadın bireylerde yapılan 12 haftalık kuvvet antrenmanlarının dolaşımdaki irisin düzeylerine etki etmediğini ancak, FNDC5 sekresyonunun kas fibril tipleri ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (Ellefsen ve ark., 2014). Egzersiz ve irisin üzerine yapılan çalışmalardaki bu farklı sonuçların yapılan deney modelleri, egzersiz türü, egzersiz şiddeti, akut ve kronik egzersiz gibi faktörlerin değişken olmasından kaynaklandığı ifade edilebilir.

Düzenli bir şekilde yapılan egzersizin mitokondrial protein sentezi arttırdığı ve bununda beyaz yağ dokusunun lipid içeriklerinde azalmaya neden olduğu ifade edilmektedir. Egzersize bağlı bu mitokondrial fonksiyonlardaki iyileşme adipokinlerin regüle edilmesini sağlamakta ve bu metabolik işlem egzersize yanıt olarak gerçekleşmektedir (Stanford ve ark., 2015). Ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar, toplum sağlığını tehdit eden hastalıkların başında yer almaktadır. Bu hastalıkların ortaya çıkmasında kolesterol ve trigliserid düzeylerinin etkisi olduğu ve özellikle LDL kolesterol seviyesinin yüksekliği bu hastalıkların gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Bahsedilen bu sağlık problemlerinde korunmada yüksek kolesterol içeren hayvansal yağlardansa, kolesterol içeriğine sahip olmayan bitkisel yağların tüketilmesi tavsiye edilmektedir (Bravo ve ark., 1998; Mattson ve Grundy, 1985; Södergren ve ark., 2001).

Hayvansal ve bitkisel yağlar, içeriğindeki yağ asit bileşenleri bakımından farklılık göstermektedir. Hayvansal yağlar doymuş yağ asitleri açısından zenginlerdir ancak balık yağı içerdiği yağ asitlerinden dolayı diğer hayvansal yağlardan farklılık göstermektedir (Bravo ve ark., 1998).

İnsanlarda ve ratlarda yapılan birçok araştırmada, diyetle alınan yağlar ile vücut yağ asit kompozisyonu arasında bir etkileşim olduğu rapor edilmiştir. Doymuş yağ asidi yönünden zengin içeriğe sahip besinlerin tüketilmesinin hücre zarı ve dokularında doymuş yağ asit miktarını arttırdığı rapor edilmiştir. Aynı şekilde tekli doymamış yağ asidi içeriğine sahip besin tüketiminin de aynı etkiye sahip olduğu ifade edilmiştir (Nardini ve ark., 1993; Sánchez ve Lutz, 1998; Quiles ve ark., 2003). Lipid peroksidasyonu etkileyen faktörlerin başında hücre zarındaki yağ asidi bileşenleri ve yağ asidinin niteliği yer almaktadır. Çoklu doymamış yağ asidi bakımından zengin olan balık yağının, tekli doymamış yağ asitleri içeriğine sahip besinlere kıyasla kolesterol düzeylerinde daha fazla iyileştirici etkiye sahip olduğu kabul edilmektedir (Garg ve Blake, 1997; Gökçe ve ark., 200; Mohamed ve ark., 2002). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada farklı yağ asitlerinin lipid metabolizması üzerindeki etkileri incelenmiş ve omega-3 yağ asitlerinin diğer yağ asitlerine kıyasla total kolesterol ve trigliserid seviyelerini düşürdüğü, HDL kolesterol seviyelerini ise yükselttiği tespit edilmiştir

(Mohamed ve ark., 2002). Buna benzer bir çalışmada da balık yağı takviyesinin trigliserid ve total kolesterol seviyelerini düşürdüğü, HDL kolesterol seviyelerinde iyileştirici etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Aguilera ve ark., 2002). Farklı yağ içeriklerinin lipid metabolizmasına etkilerinin incelendiği bir çalışmada, trigliserid, total kolesterol ve HDL değerlerinin en düşük balık yağı grubunda olduğu görülmüştür (Chi ve ark., 1999). Ancak HDL seviyesindeki düşüş yaptığımız çalışma sonuçlarıyla zıtlık göstermektedir. Yine yapılan başka bir çalışmada, bulduğumuz sonuçlara benzer şekilde omega-3 takviyesinin trigliserid düzeylerinde anlamlı bir düşüşe neden olduğu rapor edilmiştir (Clandinin ve ark., 1997).

Yapılan klinik çalışmada, omega-3 takviyesinin total kolesterol değerlerinde bir değişime neden olmadığı, trigliserid, HDL ve LDL seviyelerinde önemli değişimlere neden olduğu tespit edilmiştir (Balk ve ark., 2006). Balık yağının ya da diğer adıyla omega-3 yağ asitlerinin lipid metabolizmaları üzerindeki etkileri halen tam olarak netlik kazanmamıştır. Bu bağlamda yapılan çalışmaları incelediğimizde omega-3 takviyesinin lipid metabolizması üzerindeki etkileri değişkenlik göstermektedir (Bravo ve ark., 1998; Field ve ark., 1986; Harris ve ark., 1997). Lipid metabolizmasının düzenlenmesi, n-3 PUFA tipine ve ayrıca yağ deposuna göre değişebilir. Örneğin, EPA tercihen β -oksidasyona yöneliktir, DHA ve DPA ise katabolizmadan korunur ve dokularda biriktirilir (Ghasemifard ve ark., 2015). Ayrıca, retroperitoneal bölgedeki yağ dokusunda, yağ asidi sentezi için kullanılan hormona duyarlı lipaz, lipoprotein lipaz ve fosfoenolpiruvat karboksikinazın gen ekspresyonu DHA ve karışık EPA/DHA takviyesi ile azalır, ancak tek başına EPA takviyesi ile azalmaz (Lucero ve ark., 2017; Raclot ve ark., 1997). Omega-3 PUFA'lar lipogenezi azaltır ve hepatik VLDL sekresyonunu azalmasına neden olmaktadır (Sato ve ark., 2010).

Wu ve ark. tarafından yapılan bir in-vitro çalışmada HepG2 hücrelerinin iyileştirilmesinde, omega-3 yağ asidi takviyesinin VLDL salgısını ve apolipoprotein B100 üretimini azalttığı görülmüştür (Wu ve ark., 1997). Omega-3 yağ asitlerinin bu etkisi deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmada doğrulanmıştır (Chadli ve ark., 2012). Bu nedenle omega-3 yağ asitleri VLDL oluşumunu inhibe ederek, yağ asitlerinin adipositlere tedarikini sınırlayabilir ve

böylece adiposit boyutunu ve kütlesini sınırlayabilir. Ayrıca deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda, omega-3 takviyesinin, kolesterol ester transfer proteini aracılığı ile değişimleri modüle ederek dolaşımdaki HDL kolesterol konsantrasyonunu artırdığı görülmüştür (Kasbi ve ark., 2013; Xie ve ark., 2016). Omega-3 yağ asitleri, hem transkripsiyon faktörü olan element bağlayıcı protein-1'in (SREBP-1) hem de yağ asidi sentezi ve kolesterol düzenlemede görev alan ChREBP'in ekspresyonunu artırır (Chadli ve ark., 2012; Kim ve ark., 1999). ChREBP'nin nükleer translokasyonu, n-3 PUFA'lar tarafından inhibe edilir ve dolayısıyla sırasıyla FAS ve piruvat kinaz dahil olmak üzere lipojenik ve glikolitik genlerin ekspresyonunun azalmasına neden olur (Dentin ve ark., 2005). Ayrıca, n-3 PUFA'lar hem haberci RNA'yı (mRNA) hem de SREBP-1c'nin aktif protein ekspresyonunu azaltarak hepatik lipogenezi baskılar, bu da FAS ve asetil-koenzim a'nın karboksilaz dahil olmak üzere lipogenezde yer alan birçok genin ekspresyonunun azalmasına neden olur (Sekiya ve ark., 2003; Kaur ve ark., 2011). Adipogenezin ana düzenleyicisi olan PPAR-y lipid ve glukoz metabolizmasındaki birkaç gen ve adipokinlerin kontrol mekanizmasında yer alır. Omega-3 yağ asitleri PPAR-y için ligand görev görürler (Neschen ve ark., 2006). Omega-3 yağ asitleri, adipogenezi destekleyen ve hipoksi ile indüklenen adiposit inflamasyonunu ve insülin direncini hafifleten vasküler endotelial büyüme faktörü-A'nın promotör bölgesindeki PPAR yanıt elementine PPAR-y'nin bağlanmasını artırır (Hasan ve ark., 2015). Omega-3 yağ asitlerinin muhtemelen PPAR-a ve Cox3 indüksiyonu yoluyla kemirgenlerin karaciğerinde (Willumsen ve ark., 1993), yağ dokusunda (Flachs ve ark., 2005) ve ince bağırsakta (Van-schothorst., 2009) mitokondriyal biyogenezi ve yağ asidi oksidasyonunu artırdığı gösterilmiştir. PPAR- α 'nın aktivasyonu ayrıca yağ asidi oksidasyonunu da artırabilir. n-3 PUFA tarafından yağ asidi oksidasyonundaki artışlara, hücresel enerji metabolizmasının bilinen bir düzenleyicisi olan AMPK aracılık etmektedir (Figueras ve ark., 2011).

Yapmış olduğumuz araştırmada ratlarda egzersiz ve omega-3 yağ asidinin hem ayrı hem de kombine olarak HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarına etkileri araştırılmıştır. Yaptığımız bu çalışmada kontrol grubuna göre egzersiz ve omega uygulanan gruplarda total kolesterol seviyesinin düştüğü gözlemlendi. Ancak egzersiz ve omega-3 takviyesinin

kombine kullanıldığı grupta total kolesterol seviyesinde artışa neden olduğu görüldü. Trigliserid düzeylerini incelediğimizde ise egzersiz grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli bir yükselme olduğu belirlendi. Omega-3 ve egzersiz grubunu incelediğimizde ise trigliserid konsantrasyonunda düşüş olduğu gözlemlendi. HDL düzeylerine baktığımızda, kontrol grubuna kıyasla her üç grup da artış olduğu tespit edildi. Son olarak LDL düzeylerini incelediğimizde ise egzersiz ve omega grubunda düştüğü ancak kombine egzersiz ve omega-3 takviyesinin LDL seviyelerinde bir değişime neden olmadığı belirlendi.

Bu sonuçlar doğrultusunda, n-3 PUFA'lar lipit metabolizmasını düzenler, yağ asidi oksidasyonunu ve lipogenezin baskılanmasını destekler ve uygun bir lipit profiline ve adiposit metabolizmasına yol açar. Ancak yapılan çalışmalarda omega-3 yağ asitlerinin lipit metabolizma üzerindeki etkileri değişkenlik göstermektedir. Bu durumun canlı türleri arasında olan genetik farklılıklar, insan ve hayvanların kan ve doku parametrelerinin besinsel faktörlerden farklı oranda etkilenmeleri ve endojen lipit metabolizmasının hormonal, genetik, yaş gibi faktörlere göre değişkenlik göstermesinden dolayı kaynaklandığı düşünülebilir.

Yaptığımız bu araştırmada 8 hafta boyunca yapılan egzersizin, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu protein (LDL) ve trigliserit düzeylerine etkileri incelenmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucu total kolesterolün kontrol grubuna göre egzersiz grubunda anlamlı bir düşüş olduğu tespit edilmiştir. Yüksek yoğunluklu (HDL) değerlerine baktığımızda ise egzersiz uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir yükselme olduğu tespit edilmiştir. Kötü kolesterol olarak da adlandırılan LDL kolesterol seviyelerini incelediğimizde ise kontrol grubuna göre egzersiz uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu tespit edilmiştir. Son olarak trigliserid düzeylerini incelediğimizde, egzersiz uygulanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir yükselme olduğu tespit edilmiştir. Bu durum yapılan düzenli egzersizin kolesterol üzerinde olumlu etkiler oluşturduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak kontrol grubuna kıyasla egzersiz grubunda kolesterol ve trigliserid düzeylerinde olumlu etkilerin egzersizden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu konuda yapılan bir çalışmada, 8 hafta boyunca haftada 3 gün uygulanan aerobik ve anaerobik egzersizin dolaşımdaki HDL kolesterol

düzeyinde artışa neden olduğu, bununla birlikte dolaşımdaki LDL kolesterol seviyelerinde ise düşüş olduğu tespit edilmiştir (Hürmüz ve Tamer, 2008). Farklı bir çalışmada farklı basınç ve yükselti ortamlarında 8 hafta boyunca, haftada 3 gün uygulanan yüksek şiddetli interval egzersizin dolaşımdaki lipit düzeylerine etkisi incelenmiştir. Araştırmada elde edilen verilerin analizi sonucu, her iki ortamda da uygulanan yüksek şiddetli interval egzersizin dolaşımdaki kolesterol düzeyleri üzerinde, araştırma sonuçlarımıza benzer olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür (Akgül ve ark., 2018). Başka bir çalışmada, kick boks sporcularında kısa süreli yoğun egzersizin dolaşımdaki kolesterol ve trigliserid düzeylerine etkisi incelenmiştir. Araştırma sonucunda egzersizin HDL seviyelerinde artışa neden olurken, trigliserid düzeylerinde bir değişikliğe neden olmadığı, ayrıca total kolesterol ve LDL seviyelerinde ise düşüşe neden olduğu rapor edilmiştir (Kaynar ve ark., 2016).

Aerobik ve anaerobik egzersizin dolaşımdaki kolesterol ve trigliserid düzeyleri üzerindeki etkisini incelemek amacıyla 20 elit güreşçi üzerinde yapılan bir çalışmada, güreşçiler rastgele iki gruba ayrılmıştır. 8 hafta boyunca, haftada 3 gün iki gruba farklı egzersiz yaptırılmış ve her iki grupta da egzersizin total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri üzerinde olumlu etkileri olduğu rapor edilmiştir (Demirel ve ark., 2018). Wang ve Xu yaptıkları çalışmada, aerobik egzersizin lipitler ve lipoproteinler üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan derleme çalışmasında, aerobik egzersizin lipit profilinde olumlu etkileri olduğu sonucuna varmışlardır (Wang ve Xu, 2017).

Yao ve arkadaşları NAYKH hastalarında aerobik ve direnç egzersizlerin karaciğer enzimleri ve lipit profili üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu amaçla araştırmaya katılan katılımcılar rastgele kontrol, direnç ve aerobik egzersiz grupları olarak 3 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna herhangi bir egzersiz uygulanmazken, direnç egzersiz grubuna direnç egzersizi, egzersiz grubuna ise aerobik egzersiz uygulanmıştır. Araştırmada elde edilen verilerin analizi sonucunda, çalışma sonuçlarımızla benzer şekilde hem aerobik hem de direnç egzersizinin total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit düzeylerinde olumlu değişimlere neden olduğu rapor edilmiştir (Yao ve ark., 2018). Yine benzer bir çalışmada farklı şiddetli direnç egzersizlerinin total kolesterol, HDL, LDL ve

trigliserid düzeylerinde olumlu etkiler oluşturduğu tespit edilmiştir (Moro ve ark., 2017). Benzer şekilde Bhat ve arkadaşları obez bireylerde egzersizin kan lipit profili üzerinde olumlu etkileri olduğu rapor etmişlerdir (Bhat ve ark., 2018).

Yaptığımız araştırmada elde edilen bulguların sonuçlarına göre; literatürde olduğu gibi düzenli yapılan egzersizin irisin seviyelerinde artışa neden olduğu ve koroner kalp hastalıkları için risk belirteçleri olarak değerlendirilen lipit profili üzerinde; iyi huylu olarak adlandırılan HDL kolesterol seviyelerinde artışlar olurken, kötü huylu olarak da adlandırılan LDL kolesterol seviyelerinde düşüşlerin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca literatür çalışmalarındaki sonuçlara benzer şekilde egzersizin total kolesterol düzeyinde iyileştirici etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz verilerin analizi sonucu; literatür çalışmalarında elde edilen sonuçlara benzer şekilde, omega-3 takviyesi uygulanan grupta, HDL seviyelerinde yükselme meydana geldiği, total kolesterol ve LDL seviyelerinde ise düşüş olduğu belirlendi. Sonuç olarak hem egzersizin hem de omega-3 yağ asidi takviyesinin lipit profili üzerinde olumlu etkilerinin olduğu ve çalışmamızın literatürle paralellik gösterdiği ifade edilebilir.

İrisin düzeylerinin artması ile birlikte yağ yakımın da ve enerji tüketiminde artış meydana geldiği bilinmektedir. Bizde bu amaçla çalışmamızda omega-3 takviyesi ve egzersizin ayrı ayrı ve kombine olarak uygulandığında yağ yakımın da etkili olan irisin hormonu düzeylerinde değişime aracılık edip etmediği konusuna açıklık getirmeyi hedefledik. Elde ettiğimiz verilerin analizi sonucu; kontrol grubuna kıyasla omega-3 takviyesi uygulanan grupta istatistiki olmamakla birlikte irisin düzeylerinde düşüş olduğu belirlendi. Egzersiz ve omega-3 takviyesi kombine bir şekilde uygulandığında ise kontrol grubuna kıyasla irisin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşe neden olduğu tespit edildi. Omega-3 yağ asitlerinin iskelet kası hücreleri üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, elde ettiğimiz sonuçlarla çelişkili olarak, omega-3 yağ asidi takviyesinin irisinin indüklenmesini tetikleyen ve sekresyonunu artıran PGC-1 α ve GLUT-4 seviyelerinde artışa neden olduğu ve bu artış sonucu irisin düzeylerinde yükselme meydana geldiği tespit edilmiştir (Vaughan ve ark., 2012). Literatürde omega-3 takviyesinin irisin hormonu ve lipit profilleri

üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaları incelediğimizde, omega-3 takviyesinin irisin hormonu ve lipit profili üzerindeki etkileri değişkenlik göstermektedir.

Bu değişken sonuçların kaynağının canlı türleri arasında olan genetik farklılıklar, insan ve hayvanların kan ve doku parametrelerinin besinsel içeriklerden farklı oranda etkilenmeleri, deneysel model farklıları, çalışmaya katılan deneklerin sağlık durumları ve takviye dozajındaki farklılıkların değişkenlik göstermesinden dolayı olduğu ifade edilebilir.

Omega-3 yağ asitlerinin irisin üzerine olan etkilerinin ve bu etkilere hangi mekanizmaların aracılık ettiği üzerine yapılan çalışma sayısı neredeyse yok denecek kadar azdır, bu bağlamda çalışmamızın literatüre büyük katkı sağlayacağını ifade edebiliriz. Çalışmamızda; omega-3 yağ asidi takviyesinin irisin seviyelerinde herhangi bir değişime neden olmadığı tespit edilmiştir. Egzersizin irisin hormonu seviyelerinde yükselmeye neden olduğu bilinmektedir ancak yaptđımız çalışmada irisin hormonunun Egzersiz + Omega-3 grubunda, kontrol ve egzersiz grubuna kıyasla ciddi bir düşüşe neden olduğu tespit edilmiştir. Tespit etmiş olduğumuz bu sonuca göre egzersiz ile birlikte uygulanan omega-3 yağ asidi takviyesinin, irisin seviyesini neden düşürdüğü ya da bu mekanizmanın nasıl etkilendiği bilinmemekte olup bu konunun açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Adam, B. ve Ardiçoğlu, Y. (2001). *Klinik biyokimya analiz metotları* (1. Baskı). Ankara: Atlas Kitapçılık.
- Adam, B., Yiğitoğlu, R., & Göker, Z. (1990). *Biyokimya & klinik biyokimya UTS serisi* (2. Baskı). Ankara: Atlas Kitapçılık.
- Agostoni, C., Bresson, J. L., Fairweather Tait, S., Flynn, A., Golly, I., Korhonen, H., ... & Verhagen, H. (2012). Scientific opinion on the tolerable upper intake level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA): *EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA)*.
- Aguilera, C. M., Ramirez-Tortosa, M. C., Mesa, M. D., Ramirez-Tortosa, C. L., & Gil, A. (2002). Sunflower, virgin-olive and fish oils differentially affect the progression of aortic lesions in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 162 (2), 335-344.
- Akgül, M. Ş., Baydil, B., Gürses, V. V., Karabıyık, H., & Mitat, K. O. Z. (2018). Normoksik ve hipoksik koşullarda uygulanan yüksek şiddetli interval antrenman programının kan yağ parametreleri üzerine etkisi. *Uluslararası Kültürel ve Sosyal Araştırmalar Dergisi (UKSAD)*, 4 (1), 130-138.
- Akgün, N. (1986). *Egzersiz fizyolojisi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi.
- Akgün, N. (1994). *Lipid ve kolesterol egzersiz fizyolojisi*. Ankara: Gökçe Ofset Matbaacılık.
- Albracht-Schulte, K., Kalupahana, N. S., Ramalingam, L., Wang, S., Rahman, S. M., 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.
- Al-Daghri, N. M., Mohammed, A. K., Al-Attas, O. S., Amer, O. E., Clerici, M., Alenad, A., & Alokail, M. S. (2016). SNPs in FNDC5 (irisin) are associated with obesity and modulation of glucose and lipid metabolism in Saudi subjects. *Lipids in Health and Disease*, 15(1), 1-8.

- Avenell, A., Broom, J., Brown, T. J., Poobalan, A., Aucott, L., Stearns, S. C., ... & Grant, A. M. (2004). Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technology Assessment*, 8(21).
- Awad, A. B., & Bradford, P. G. (2009). Adipose tissue and inflammation. CRC Press.
- Awad, A.B., Bradford, P.G. (2010). Adipose tissue and inflammation. U.S.: Taylor and Francis Group.
- Aydin, S. (2014). Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*, 56, 94-110.
- Aydin, S., Kuloglu, T., Aydin, S., Eren, M. N., Celik, A., Yilmaz, M., ... & Dabak, O. (2014). Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides*, 52, 68-73.
- Balk, E. M., Lichtenstein, A. H., Chung, M., Kupelnick, B., Chew, P., & Lau, J. (2006). Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*, 189(1), 19-30.
- Baltacı, G., & Tedavi, F. (2008). Obezite ve egzersiz. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları.
- Bartelt, A., & Heeren, J. (2014). Adipose tissue browning and metabolic health. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(1), 24-36.
- Berry, D. C., Stenesen, D., Zeev, D., & Graff, J. M. (2013). The developmental origins of adipose tissue. *Development*, 140(19), 3939-3949.
- Bhat, T. R., Mukherjee, S., & Shahbaaz, M. (2018). The influence of exercise programme on blood lipid profile of obese sedentary males. *European Journal of Physical Education and Sport Science*, 4(2), 20-28.
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives

brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463-468.

- Botta, M., Audano, M., Sahebkar, A., Sirtori, C. R., Mitro, N., & Ruscica, M. (2018). PPAR agonists and metabolic syndrome: an established role?. *International journal of molecular sciences*, 19(4), 1197.
- Bravo, E., Flora, L., Cantafora, A., De Luca, V., Tripodi, M., Avella, M., & Botham, K. M. (1998). The influence of dietary saturated and unsaturated fat on hepatic cholesterol metabolism and the biliary excretion of chylomicron cholesterol in the rat. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 1390(2), 134-148.
- Bray, G. A. (1993). Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Annals of internal medicine*, 119(7_Part_2), 707-713.
- Brenmoehl, J., Albrecht, E., Komolka, K., Schering, L., Langhammer, M., Hoeflich, A., & Maak, S. (2014). Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *International Journal of Biological Sciences*, 10(3), 338.
- Calderon-Dominguez, M., Mir, J. F., Fucho, R., Weber, M., Serra, D., & Herrero, L. (2016). Fatty acid metabolism and the basis of brown adipose tissue function. *Adipocyte*, 5(2), 98-118.
- Cannon, B., & Nedergaard, J. A. N. (2004). Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological reviews*. 84, 277–359.
- Cao, L., Choi, E. Y., Liu, X., Martin, A., Wang, C., Xu, X., & Durning, M. J. (2011). White to brown fat phenotypic switch induced by genetic and environmental activation of a hypothalamic-adipocyte axis. *Cell metabolism*, 14(3), 324-338.
- Caro, J. F., Sinha, M. K., Kolaczynski, J. W., Li Zhang, P., & Considine, R. V. (1996). Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes*, 45(11), 1455-1462.

- Castillo-Quan, J. I. (2012). From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Disease models & mechanisms*, 5(3), 293-295.
- Chadli, F. K., Andre, A., Prieur, X., Loirand, G., Meynier, A., Krempf, M., ... & Ouguerram, K. (2012). n-3 PUFA prevent metabolic disturbances associated with obesity and improve endothelial function in golden Syrian hamsters fed with a high-fat diet. *British Journal of Nutrition*, 107(9), 1305-1315.
- Chi, M. S., Ray, R. L., Williams, D. C., Vander Tuig, M., & Galbreath, K. (1999). Effects of dietary fat on blood pressure and plasma lipids in spontaneously hypertensive rats. *Nutrition Research*, 19(6), 917-925.
- Choe, S. S., Huh, J. Y., Hwang, I. J., Kim, J. I., & Kim, J. B. (2016). Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Frontiers in Endocrinology*, 7, 30.
- Cinti, S. (1999). Adipose tissues and obesity. *Italian Journal of Anatomy and Embryology*, 104(2), 37-51.
- Cinti, S. (2012). The adipose organ at a glance. *Disease Models & Mechanisms*, 5(5), 588-594.
- Cinti, S., Mitchell, G., Barbatelli, G., Murano, I., Ceresi, E., Faloia, E., ... & Obin, M. S. (2005). Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *Journal of Lipid Research*, 46(11), 2347-2355.
- Clandinin, M. T., Foxwell, A., Goh, Y. K., Layne, K., & Jumpson, J. A. (1997). Omega-3 fatty acid intake results in a relationship between the fatty acid composition of LDL cholesterol ester and LDL cholesterol content in humans. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 1346(3), 247-252.
- Cousin, B., Cinti, S., Morroni, M., Raimbault, S., Ricquier, D., Penicaud, L., & Casteilla, L. (1992). Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization. *Journal of Cell Science*, 103(4), 931-942.

- Crook M. A. (2012). *Clinical Biochemistry and Metabolic Medicine*. Arnold H. Eighth Edition. London: Hodder Arnold.
- Çatlı, G., Küme, T., Tuhan, H. Ü., Anık, A., Çalan, Ö. G., Böber, E., & Abacı, A. (2016). Relation of serum irisin level with metabolic and antropometric parameters in obese children. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 30(8), 1560-1565.
- Çınar, V. (2012). *Sporcu ve sedanterlerde ağırlık antrenmanları ile çinko takviyesinin bazı fiziksel ve hematolojik parametrelere etkisi*. Fırat Üniversitesi: Yayınlanmamış doktora tezi.
- Daskalopoulou, S. S., Cooke, A. B., Gomez, Y. H., Mutter, A. F., Filippaios, A., Mesfum, E. T., & Mantzoros, C. S. (2014). Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *European Journal of Endocrinology*, 171(3), 343-352.
- De Matteis, R., Ricquier, D., & Cinti, S. (1998). TH-, NPY-, SP-, and CGRP-immunoreactive nerves in interscapular brown adipose tissue of adult rats acclimated at different temperatures: an immunohistochemical study. *Journal of Neurocytology*, 27(12), 877-886.
- de Mello, A. H., Schraiber, R. D. B., Goldim, M. P. D. S., Mathias, K., Mendes, C., Corrêa, M. E. A. B., ... & Rezin, G. T. (2019). Omega-3 polyunsaturated fatty acids have beneficial effects on visceral fat in diet-induced obesity model. *Biochemistry and Cell Biology*, 97(6), 693-701.
- DeFina, L. F., Marcoux, L. G., Devers, S. M., Cleaver, J. P., & Willis, B. L. (2011). Effects of omega-3 supplementation in combination with diet and exercise on weight loss and body composition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(2), 455-462.
- Demirel, N., Özbay, S. & Kaya, F. (2018). The effects of aerobic and anaerobic training programs applied to elite wrestlers on body mass index (BMI) and blood lipids. *Journal of Education and Training Studies*, 6(4), 58-62.
- Dentin, R., Benhamed, F., Pégorier, J. P., Foufelle, F., Viollet, B., Vaulont, S., ... & Postic, C. (2005). Polyunsaturated fatty acids suppress glycolytic and

- lipogenic genes through the inhibition of ChREBP nuclear protein translocation. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(10), 2843-2854.
- Diehm, C., Lange, S., Darius, H., Pittrow, D., von Stritzky, B., Tepohl, G., ... & Trampisch, H. J. (2006). Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *European Heart Journal*, 27(14), 1743-1749.
- Dishman, R. K. (Ed.) (1994). *Advances in exercise adherence*. Human Kinetics Publishers.
- Du, S., Jin, J., Fang, W., & Su, Q. (2015). Does fish oil have an anti-obesity effect in overweight/obese adults? A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 10(11), e0142652.
- Dun, S. L., Lyu, R. M., Chen, Y. H., Chang, J. K., Luo, J. J., & Dun, N. J. (2013). Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience*, 240, 155-162.
- Ellefsen, S., Vikmoen, O., Slettaløkken, G., Whist, J. E., Nygård, H., Hollan, I., ... & Rønnestad, B. R. (2014). Irisin and FNDC5: effects of 12-week strength training, and relations to muscle phenotype and body mass composition in untrained women. *European Journal of Applied Physiology*, 114(9), 1875-1888.
- Enerbäck, S. (2010). Human brown adipose tissue. *Cell Metabolism*, 11(4), 248-252.
- Erden, Y., Tekin, S., Kirbag, S., & Sandal, S. (2015). Mitochondrial Uncoupling Proteins in the Brain: Their Structure, Function and Physiological Roles. *Medicine Science*, 4(2), 2289-2307.
- Erickson, H. P. (2013). Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor?. *Adipocyte*, 2(4), 289-293.
- Esterbauer, H., Wäg, G., & Puhl, H. (1993). Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. *British Medical Bulletin*, 49(3), 566-576.
- Farmer, S. R. (2008). Brown fat and skeletal muscle: unlikely cousins?. *Cell*, 134(5), 726-727.

- Fatma, T. Ã., & TunÃ, N. (2007). Protein pieces of adipose tissue secretory puzzle. *Biomedical Reviews*, 18, 27-43.
- Feingold, K. R., & Grunfeld, C. (2015). Role of glucose and lipids in the cardiovascular disease of patients with diabetes. *Endotext [Internet]*. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278947/>
- Field, F. J., Albright, E. J., & Mathur, S. N. (1986). Effect of dietary n-3 fatty acids on HMG-CoA reductase and ACAT activities in liver and intestine of the rabbit. *Journal of Lipid Research*, 28(1), 50-58.
- Figueras, M., Olivan, M., Busquets, S., L3pez-Soriano, F. J., & Argil3s, J. M. (2011). Effects of eicosapentaenoic acid (EPA) treatment on insulin sensitivity in an animal model of diabetes: improvement of the inflammatory status. *Obesity*, 19(2), 362-369.
- Flachs, P., Horakova, O., Brauner, P., Rossmeisl, M., Pecina, P., Franssen-van Hal, N., ... & Kopecky, J. (2005). Polyunsaturated fatty acids of marine origin upregulate mitochondrial biogenesis and induce β -oxidation in white fat. *Diabetologia*, 48(11), 2365-2375.
- Fox, E. L., Bowers, R. W., & Foss, M. L. (1989). *The physiological basis of physical education and athletics*. William C Brown Pub.
- Fox, E. L., Bowers, R. W., Foss, M. L., Cerit, M., & Yaman, H. (1999). *Beden eğitimi ve sporun fizyolojik temelleri*. Ankara: Bağırgan Yayınevi.
- Fukushima, Y., Kurose, S., Shinno, H., Cao Thi Thu, H., Tamanoi, A., Tsutsumi, H., ... & Kimura, Y. (2016). Relationships between serum irisin levels and metabolic parameters in Japanese patients with obesity. *Obesity Science & Practice*, 2(2), 203-209.
- Gardner, D. F., Kaplan, M. M., Stanley, C. A., & Utiger, R. D. (1979). Effect of tri-iodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *New England Journal of Medicine*, 300(11), 579-584.
- Garg, M. L., & Blake, R. (1997). Cholesterol dynamics in rats fed diets containing either canola oil or sunflower oil. *Nutrition Research*, 17(3), 485-492.

- Gencer, Y. G., Coskun, F., Sarikaya, M., & Kaplan, S. (2018). Investigation on the Effects of 12 Days Intensive Competition on Some Blood Parameters of Basketball Players. *Journal of Education and Training Studies*, 6(4), 79-83.
- Ghasemifard, S., Hermon, K., Turchini, G. M., & Sinclair, A. J. (2015). Metabolic fate (absorption, β -oxidation and deposition) of long-chain n-3 fatty acids is affected by sex and by the oil source (krill oil or fish oil) in the rat. *British Journal of nutrition*, 114(5), 684-692.
- Ginsberg, H. N. (2002). New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation*, 106(16), 2137-2142.
- Giordano, A., Frontini, A., Murano, I., Tonello, C., Marino, M. A., Carruba, M. O., ... & Cinti, S. (2005). Regional-dependent increase of sympathetic innervation in rat white adipose tissue during prolonged fasting. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 53(6), 679-687.
- Gorstein, J., & Grosse, R. N. (1994). The indirect costs of obesity to society. *Pharmacoeconomics*, 5(1), 58-61.
- Gökçe, R., Akkuş, İ. M., Yöntem, M., Ay, M., Gürel, A., Çağlayan, O., ... & Ergün, S. (2000). Effects of Dietary Oils on Lipoproteins, Lipid Peroxidation and Thromboxane A₂ Production in Chicks. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 24(5), 473-478.
- Gunnarsdottir, I., Tomasson, H., Kiely, M., Martinez, J. A., Bandarra, N. M., Morais, M. G., & Thorsdottir, I. (2008). Inclusion of fish or fish oil in weight-loss diets for young adults: effects on blood lipids. *International Journal of Obesity*, 32(7), 1105-1112.
- Gürdöl, F., & Ademoğlu, E. (2010). *Biyokimya*. İstanbul: Nobel Tıp.
- Harden, C. J., Dible, V. A., Russell, J. M., Garaiova, I., Plummer, S. F., Barker, M. E., & Corfe, B. M. (2014). Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation had no effect on body weight but reduced energy intake in overweight and obese women. *Nutrition Research*, 34(1), 17-24.

- Harris, W. S. (1997). n-3 fatty acids and serum lipoproteins: animal studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 65(5), 1611S-1616S.
- Hasan, A. U., Ohmori, K., Konishi, K., Igarashi, J., Hashimoto, T., Kamitori, K., ... & Kohno, M. (2015). Eicosapentaenoic acid upregulates VEGF-A through both GPR120 and PPAR γ mediated pathways in 3T3-L1 adipocytes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 406, 10-18.
- Heaton, J. M. (1972). The distribution of brown adipose tissue in the human. *Journal of Anatomy*, 112(Pt 1), 35.
- Hobbs, H. H., Brown, M. S., & Goldstein, J. L. (1992). Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Human Mutation*, 1(6), 445-466.
- Hofmann, T., Elbelt, U., & Stengel, A. (2014). Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis—a critical update. *Peptides*, 54, 89-100.
- Hofmann, T., Elbelt, U., Ahnis, A., Kobelt, P., Rose, M., & Stengel, A. (2014). Irisin levels are not affected by physical activity in patients with anorexia nervosa. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 202.
- Højlund, K., & Boström, P. (2013). Irisin in obesity and type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 27(4), 303-304.
- Hollanders, B., Mougín, A., N'Diaye, F., Hentz, E., Aude, X., & Girard, A. (1986). Comparison of the lipoprotein profiles obtained from rat, bovine, horse, dog, rabbit and pig serum by a new two-step ultracentrifugal gradient procedure. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 84(1), 83-89.
- Huerta, A. E., Navas-Carretero, S., Prieto-Hontoria, P. L., Martínez, J. A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2015). Effects of α -lipoic acid and eicosapentaenoic acid in overweight and obese women during weight loss. *Obesity*, 23(2), 313-321.
- Huh, J. Y., Panagiotou, G., Mougios, V., Brinkoetter, M., Vamvini, M. T., Schneider, B. E., & Mantzoros, C. S. (2012). FNDC5 and irisin in

- humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, 61(12), 1725-1738.
- Huh, J. Y., Park, Y. J., Ham, M., & Kim, J. B. (2014). Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Molecules and Cells*, 37(5), 365.
- Huh, J. Y., Siopi, A., Mougios, V., Park, K. H., & Mantzoros, C. S. (2015). Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(3), E453-E457.
- Hurley, B. F., Nemeth, P. M., Martin 3rd, W. H., Hagberg, J. M., Dalsky, G. P., & Holloszy, J. O. (1986). Muscle triglyceride utilization during exercise: effect of training. *Journal of Applied Physiology*, 60(2), 562-567.
- Husain, M., Armstrong, P. W., Connelly, P. W., & Hegele, R. A. (1995). Lipoprotein (a) and apolipoproteins B and AI after acute myocardial infarction. *The Canadian Journal of Cardiology*, 11(3), 206-210.
- Hürmüz, K. O. Ç., & TAMER, K. (2008). Aerobik ve anaerobik antrenman programlarının lipoprotein düzeyleri üzerine etkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 17(3), 137-143.
- Ibrahim, M. M. (2010). Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity Reviews*, 11(1), 11-18.
- İliçin, G. (Ed.). (1996). *Temel iç hastalıkları. Bölüm: 18 ve 25 enfeksiyon ve KBB hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi.
- Jakicic, J. M., Egan, C. M., Fabricatore, A. N., Gaussoin, S. A., Glasser, S. P., Hesson, L. A., ... & Look AHEAD Research Group. (2013). Four-year change in cardiorespiratory fitness and influence on glycemic control in adults with type 2 diabetes in a randomized trial: the Look AHEAD Trial. *Diabetes Care*, 36(5), 1297-1303.
- James, P. T., Leach, R., Kalamara, E., & Shayeghi, M. (2001). The worldwide obesity epidemic. *Obesity Research*, 9(S11), 228S-233S.

- Jedrychowski, M. P., Wrann, C. D., Paulo, J. A., Gerber, K. K., Szpyt, J., Robinson, M. M., ... & Spiegelman, B. M. (2015). Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metabolism*, 22(4), 734-740.
- Kabasakalis, A., Nikolaidis, S., Tsalis, G., Christoulas, K., & Mougios, V. (2019). Effects of sprint interval exercise dose and sex on circulating irisin and redox status markers in adolescent swimmers. *Journal of Sports Sciences*, 37(7), 827-832.
- Kantor, M. A., Cullinane, E. M., Herbert, P. N., & Thompson, P. D. (1984). Acute increase in lipoprotein lipase following prolonged exercise. *Metabolism*, 33(5), 454-457.
- Kasbi Chadli, F., Nazih, H., Krempf, M., Nguyen, P., & Ouguerram, K. (2013). Omega 3 fatty acids promote macrophage reverse cholesterol transport in hamster fed high fat diet. *PLoS One*, 8(4), e61109.
- Katzel, L. I., Bleecker, E. R., Colman, E. G., Rogus, E. M., Sorkin, J. D., & Goldberg, A. P. (1995). Effects of weight loss vs aerobic exercise training on risk factors for coronary disease in healthy, obese, middle-aged and older men: a randomized controlled trial. *Jama*, 274(24), 1915-1921.
- Kaur, G., Sinclair, A. J., Cameron-Smith, D., Barr, D. P., Molero-Navajas, J. C., & Konstantopoulos, N. (2011). Docosapentaenoic acid (22: 5n-3) down-regulates the expression of genes involved in fat synthesis in liver cells. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 85(3-4), 155-161.
- Kayahan, M., 2009. Sağlıklı Beslenme Açısından Trans Yağ Asitleri. // *Geleneksel Gıdalar Sempozyumu*. 27-29 Mayıs 2009, Van, 7-11.
- Kaynar, Ö., Öztürk, N., Baygutalp, N. K., Bakan, E., & Kıyıcı, F. (2016). Kick Boks Sporcularında Kısa Süreli Yoğun Egzersizin Karaciğer Enzimleri ve Serum Lipit Düzeyleri Üzerine Etkileri. *Dicle Medical Journal/Dicle Tip Dergisi*, 43(1).
- Keller, P., Vollaard, N. B., Gustafsson, T., Gallagher, I. J., Sundberg, C. J., Rankinen, T., ... & Timmons, J. A. (2011). A transcriptional map of the

impact of endurance exercise training on skeletal muscle phenotype. *Journal of Applied Physiology*, 110: 46–59.

Kelly, D. P. (2012). Irisin, light my fire. *Science*, 336(6077), 42-43.

Keshavarz, S. A., Mostafavi, S. A., Akhondzadeh, S., Mohammadi, M. R., Hosseini, S., Eshraghian, M. R., & Chamari, M. (2018). Omega-3 supplementation effects on body weight and depression among dieter women with co-morbidity of depression and obesity compared with the placebo: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition ESPEN*, 25, 37-43.

Khalafi, M., Shabkhiz, F., Azali Alamdari, K., & Bakhtiyari, A. (2016). irisin response to two types of exercise training in type 2 diabetic male rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences*, 19(6), 37-45.

Kim, H. J., Takahashi, M., & Ezaki, O. (1999). Fish oil feeding decreases mature sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP-1) by down-regulation of SREBP-1c mRNA in mouse liver: a possible mechanism for down-regulation of lipogenic enzyme mRNAs. *Journal of Biological Chemistry*, 274(36), 25892-25898.

Kim, J. H., & Kim, D. Y. (2018). Aquarobic exercises improve the serum blood irisin and brain-derived neurotrophic factor levels in elderly women. *Experimental gerontology*, 104, 60-65.

Klingenspor, M. (2003). Cold-induced recruitment of brown adipose tissue thermogenesis. *Experimental physiology*, 88(1), 141-148.

Kraemer, R. R., Shockett, P., Webb, N. D., Shah, U., & Castracane, V. D. (2014). A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. *Hormone and metabolic research*, 46(02), 150-154.

Kurdiova, T., Balaz, M., Vician, M., Maderova, D., Vlcek, M., Valkovic, L., ... & Ukropcova, B. (2014). Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *The Journal of Physiology*, 592(5), 1091-1107.

- Küçük, H. (2018). *Aerobik ve anaerobik kapasitenin serum irisin, leptin, ghrelin seviyelerine etkisi*. Ondokuz Mayıs Üniversitesi: Yayınlanmamış doktora tezi.
- LaMonte, M. J., Durstine, J. L., Addy, C. L., Irwin, M. L., & Ainsworth, B. E. (2001). Physical activity, physical fitness, and Framingham 10-year risk score: the cross-cultural activity participation study. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 21(2), 63-70.
- Lecker, S. H., Zavin, A., Cao, P., Arena, R., Allsup, K., Daniels, K. M., ... & Forman, D. E. (2012). Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circulation: Heart Failure*, 5(6), 812-818.
- Lee, C. H., Fu, Y., Yang, S. J., & Chi, C. C. (2020). Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on non-alcoholic fatty liver: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 12(9), 2769.
- Lee, S. S., & So, Y. S. (2014). The effects of endurance exercise on and cognitive function, irisin and BDNF in elderly women. *Kor. J. Spor. Sci*, 23, 1149-1159.
- Liu, J., Hu, Y., Zhang, H., Xu, Y., & Wang, G. (2016). Exenatide treatment increases serum irisin levels in patients with obesity and newly diagnosed type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 30(8), 1555-1559.
- Liu, Y., Poon, S., Seeman, E., Hare, D. L., Bui, M., & Iuliano, S. (2019). Fat from dairy foods and 'meat' consumed within recommended levels is associated with favourable serum cholesterol levels in institutionalised older adults. *Journal of Nutritional Science*, 8, e10, 1-8.
- Lu, Y., Li, H., Shen, S. W., Shen, Z. H., Xu, M., Yang, C. J., ... & Qi, H. J. (2016). Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in high-fat-diet fed Wistar rats. *Lipids in Health and Disease*, 15(1), 1-8.
- Lucero, D., Miksztoicz, V., Gualano, G., Longo, C., Landeira, G., Álvarez, E., ... & Schreier, L. (2017). Nonalcoholic fatty liver disease associated with

metabolic syndrome: Influence of liver fibrosis stages on characteristics of very low-density lipoproteins. *Clinica Chimica Acta*, 473, 1-8.

Mahley, W.R., Weisgraber, K.H., Farese, R.V. (1998). Williams Textbook Of Endocrinology. (Lipid Metabolizması Bozuklukları, Bölüm 23 Çeviri: Tetikkurt, C.). Philadelphia: W.B. Saunders.

Mattson, F. H., & Grundy, S. M. (1985). Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *Journal of Lipid Research*, 26(2), 194-202.

Mehmetoğlu, İ., Gürbilek, M., Çağlayan, O., & Koçyiğit, A. (2004). Klinik biyokimya laboratuvar el kitabı, Konya: Yelken Basın Yayın Dağıtım.

Mehrabian, S., Taheri, E., Karkhaneh, M., Qorbani, M., & Hosseini, S. (2015). Association of circulating irisin levels with normal weight obesity, glycemic and lipid profile. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 15(1), 1-6.

Melov, S., Tarnopolsky, M. A., Beckman, K., Felkey, K., & Hubbard, A. (2007). Resistance exercise reverses aging in human skeletal muscle. *PloS One*, 2(5), e465.

Mensink, R. P., Zock, P. L., Kester, A. D., & Katan, M. B. (2003). Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(5), 1146-1155.

Millar, C. L., Duclos, Q., & Blesso, C. N. (2017). Effects of dietary flavonoids on reverse cholesterol transport, HDL metabolism, and HDL function. *Advances in Nutrition*, 8(2), 226-239.

Mohamed, A. I., Hussein, A. S., Bhathena, S. J., & Hafez, Y. S. (2002). The effect of dietary menhaden, olive, and coconut oil fed with three levels of vitamin E on plasma and liver lipids and plasma fatty acid composition in rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13(7), 435-441.

- Moreno-Navarrete, J. M., Ortega, F., Serrano, M., Guerra, E., Pardo, G., Tinahones, F., ... & Fernández-Real, J. M. (2013). Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(4), E769-E778.
- Mori, T. A., & Beilin, L. J. (2004). Omega-3 fatty acids and inflammation. *Current Atherosclerosis Reports*, 6(6), 461-467
- Moro, T., Tinsley, G., Bianco, A., Gottardi, A., Gottardi, G. B., Faggian, D., ... & Paoli, A. (2017). High intensity interval resistance training (HIIRT) in older adults: Effects on body composition, strength, anabolic hormones and blood lipids. *Exp Gerontol*, 98, 91-8.
- Murray, R. K., Ersöz, B., & Menteş, G. (1993). Harper'ın biyokimyası. İstanbul: Barış Kitabevi.
- Nardini, M., Scaccini, C., D'Aquino, M., Benedetti, P. C., Di Felice, M., & Tomassi, G. (1993). Lipid peroxidation in liver microsomes of rats fed soybean, olive, and coconut oil. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 4(1), 39-44.
- National Cholesterol Education Program (US). Expert Panel on Detection, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, & National Cholesterol Education Program (US). (1993). Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II) (No. 93). *National Cholesterol Education Program, National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute*.
- Nedergaard, J., Bengtsson, T., & Cannon, B. (2007). Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 293: E444–E452.
- Nelson, D. C., & Cox, M. A. (2000). *Lehninger, principle of biochemistry*. New York: Freeman.
- Nelson, D. L., Lehninger, A. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry*. Macmillan.

- Neschen, S., Morino, K., Rossbacher, J. C., Pongratz, R. L., Cline, G. W., Sono, S., ... & Shulman, G. I. (2006). Fish oil regulates adiponectin secretion by a peroxisome proliferator-activated receptor- γ -dependent mechanism in mice. *Diabetes*, 55(4), 924-928.
- OECD (2014). *Obesity update*, <http://www.oecd.org/health/ObesityUpdate-2014.pdf>, [Erişim Tarihi: 10.03.2017].
- OECD (2017a). *Obesity update*, <http://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf>, [Erişim Tarihi: 01.06.2017].
- OECD (2017b). OECD health statistics 2017. <http://www.oecd.org/health/health-data>, [Erişim Tarihi: 01.06.2017].
- Onat, A. (2003). Türkiye'de obezitenin kardiyovasküler hastalıklara etkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 31(5), 279-289.
- Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 85-97.
- Paterson, C. A. (1971). Effects of drugs on the lens. *International Ophthalmology Clinics*, 11(2), 63-97.
- Payahoo, L., Ostadrahimi, A., Farrin, N., & Khaje-Bishak, Y. (2017). Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on serum leptin levels, appetite sensations, and intake of energy and macronutrients in obese people: A randomized clinical trial. *Journal of Dietary Supplements*, 15(5), 596-605.
- Pekkala, S., Wiklund, P. K., Hulmi, J. J., Ahtiainen, J. P., Horttanainen, M., Pöllänen, E., ... & Cheng, S. (2013). Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health?. *The Journal of Physiology*, 591(21), 5393-5400.
- Peltonen, P., Marniemi, J., Hietanen, E., Vuori, I., & Ehnholm, C. (1981). Changes in serum lipids, lipoproteins, and heparin releasable lipolytic enzymes during moderate physical training in man: a longitudinal study. *Metabolism*, 30(5), 518-526.

- Pérez-Matute, P., Marti, A., Martínez, J. A., Fernandez-Otero, M. P., Stanhope, K. L., Havel, P. J., & Moreno-Aliaga, M. J. (2005). Eicosapentaenoic fatty acid increases leptin secretion from primary cultured rat adipocytes: role of glucose metabolism. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 288(6), R1682-R1688.
- Pérez-Matute, P., Pérez-Echarri, N., Martínez, J. A., Marti, A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2007). Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor- α . *British Journal of Nutrition*, 97(2), 389-398.
- Perona, J. S. (2017). Membrane lipid alterations in the metabolic syndrome and the role of dietary oils. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1859(9), 1690-1703.
- Petrovic, N., Walden, T. B., Shabalina, I. G., Timmons, J. A., Cannon, B., & Nedergaard, J. (2010). Chronic peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 285(10), 7153-7164.
- Philip, D. M., & Zelva-Pannal, M. (1994). Clinical chemistry in diagnosis and treatment. USA, *Oxford University Press, Inc*, 284-85.
- Poher, A. L., Altirriba, J., Veyrat-Durebex, C., & Rohner-Jeanrenaud, F. (2015). Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance. *Frontiers in Physiology*, 6, 4.
- Poulos, S. P., Hausman, D. B., & Hausman, G. J. (2010). The development and endocrine functions of adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 323(1), 20-34.
- Quiles, J. L., Huertas, J. R., Ochoa, J. J., Battino, M., Mataix, J., & Mañas, M. (2003). Dietary fat (virgin olive oil or sunflower oil) and physical training interactions on blood lipids in the rat. *Nutrition*, 19(4), 363-368.

- Raclot, T., Groscolas, R., Langin, D., & Ferre, P. (1997). Site-specific regulation of gene expression by n-3 polyunsaturated fatty acids in rat white adipose tissues. *Journal of Lipid Research*, 38(10), 1963-1972.
- Razny, U., Kiec-Wilk, B., Polus, A., Goralska, J., Malczewska-Malec, M., Wnek, D., ... & Dembinska-Kiec, A. (2015). Effect of caloric restriction with or without n-3 polyunsaturated fatty acids on insulin sensitivity in obese subjects: A randomized placebo controlled trial. *BBA Clinical*, 4, 7-13.
- Roberts, M. D., Bayless, D. S., Company, J. M., Jenkins, N. T., Padilla, J., Childs, T. E., ... & Laughlin, M. H. (2013). Elevated skeletal muscle irisin precursor FNDC5 mRNA in obese OLETF rats. *Metabolism*, 62(8), 1052-1056.
- Roca-Rivada, A., Castelao, C., Senin, L. L., Landrove, M. O., Baltar, J., Crujeiras, A. B., ... & Pardo, M. (2013). FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PloS One*, 8(4), e60563.
- Roca-Rivada, A., Castelao, C., Senin, L. L., Landrove, M. O., Baltar, J., Crujeiras, A. B., ... & Pardo, M. (2013). FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PloS One*, 8(4), e60563.
- Ruiz, J. S., & Sánchez, O. S. (2012). *Dislipemia postprandial: Control global del riesgo cardiometabólico*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos.
- Saini, R. K., & Keum, Y. S. (2018). Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance—A review. *Life sciences*, 203, 255-267.
- Saito, M. (2013). Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes & Metabolism Journal*, 37(1), 22-29.
- Sala-Vila, A., Guasch-Ferré, M., Hu, F. B., Sánchez-Tainta, A., Bulló, M., Serra-Mir, M., ... & PREDIMED Investigators. (2016). Dietary α -linolenic acid, marine ω -3 fatty acids, and mortality in a population with high fish consumption: findings from the Prevención Con Dieta Mediterránea (PREDIMED) Study. *Journal of the American Heart Association*, 5(1), e002543.

- Sánchez, V., & Lutz, M. (1998). Fatty acid composition of microsomal phospholipids in rats fed different oils and antioxidant vitamins supplement. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 9(3), 155-163.
- Sanchez-Delgado, G., Martinez-Tellez, B., Olza, J., Aguilera, C. M., Gil, Á., & Ruiz, J. R. (2015). Role of exercise in the activation of brown adipose tissue. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 67(1), 21-32.
- Sato, A., Kawano, H., Notsu, T., Ohta, M., Nakakuki, M., Mizuguchi, K., ... & Ogawa, Y. (2010). Antiobesity effect of eicosapentaenoic acid in high-fat/high-sucrose diet-induced obesity: importance of hepatic lipogenesis. *Diabetes*, 59(10), 2495-2504.
- Schlesinger, S., Neuenschwander, M., Schwedhelm, C., Hoffmann, G., Bechthold, A., Boeing, H., & Schwingshackl, L. (2019). Food groups and risk of overweight, obesity, and weight gain: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Advances in Nutrition*, 10(2), 205-218.
- Schling, P., & Löffler, G. (2002). Cross talk between adipose tissue cells: impact on pathophysiology. *News Physiol Sci*, 17, 99-104.
- Schumacher, M. A., Chinnam, N., Ohashi, T., Shah, R. S., & Erickson, H. P. (2013). The structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *Journal of Biological Chemistry*, 288(47), 33738-33744.
- Seale, P., Kajimura, S., & Spiegelman, B. M. (2009). Transcriptional control of brown adipocyte development and physiological function—of mice and men. *Genes & Development*, 23(7), 788-797.
- Sekiya, M., Yahagi, N., Matsuzaka, T., Najima, Y., Nakakuki, M., Nagai, R., ... & Shimano, H. (2003). Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology*, 38(6), 1529-1539.
- Serter, R. (2004). *Obezite atlası*. Ankara: Karakter Color Basımevi.

- Shan, T., Liang, X., Bi, P., & Kuang, S. (2013). Myostatin knockout drives browning of white adipose tissue through activating the AMPK-PGC1 α -Fndc5 pathway in muscle. *The FASEB Journal*, 27(5), 1981-1989.
- Shi, X., Lin, M., Liu, C., Xiao, F., Liu, Y., Huang, P., ... & Li, Z. (2016). Elevated circulating irisin is associated with lower risk of insulin resistance: association and path analyses of obese Chinese adults. *BMC Endocrine Disorders*, 16(1), 1-8.
- Shimizu, H., & Mori, M. (2005). The brain–adipose axis: a review of involvement of molecules. *Nutritional Neuroscience*, 8(1), 7-20.
- Shoukry, A., Shalaby, S. M., El-Arabi Bdeer, S., Mahmoud, A. A., Mousa, M. M., & Khalifa, A. (2016). Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *IUBMB Life*, 68(7), 544-556.
- Simopoulos, A. P. (2016). An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*, 8(3), 128.
- Song, X., Tian, S., Liu, Y., & Shan, Y. (2020). Effects of Omega-3 PUFA Supplementation on insulin resistance and lipid metabolism in patients with T2DM: A systematic review and meta-analysis. *Current Developments in Nutrition*, 4(Supplement_2), 77-77.
- Soori, R., Asad, M. R., Khosravi, M., & Abbasian, S. (2016). The effect of submaximal aerobic training on serum irisin level in obese men; with emphasis on the role of irisin in insulin-resistance change. *Journal of Arak University of Medical Sciences*, 19(4), 20-30.
- Södergren, E., Gustafsson, I. B., Basu, S., Nourooz-Zadeh, J., Nälsén, C., Turpeinen, A., ... & Vessby, B. (2001). A diet containing rapeseed oil-based fats does not increase lipid peroxidation in humans when compared to a diet rich in saturated fatty acids. *European Journal of Clinical Nutrition*, 55(11), 922-931.
- Stanford KI, Middelbeek, Roeland JW, Goodyear LJ. (2015). Exercise effects on white adipose tissue: being and metabolic adaptations. *Diabetes*, 64(7), 2361-2368.

- Stengel, A., Hofmann, T., Goebel-Stengel, M., Elbelt, U., Kobelt, P., & Klapp, B. F. (2013). Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity—correlation with body mass index. *Peptides*, 39, 125-130.
- Swinburn, B. A., Sacks, G., Hall, K. D., McPherson, K., Finegood, D. T., Moodie, M. L., & Gortmaker, S. L. (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The Lancet*, 378(9793), 804-814.
- Tapsell, L. C., Batterham, M. J., Charlton, K. E., Neale, E. P., Probst, Y. C., O'Shea, J. E., ... & Louie, J. C. Y. (2013). Foods, nutrients or whole diets: effects of targeting fish and LCn3PUFA consumption in a 12mo weight loss trial. *BMC Public Health*, 13(1), 1-11.
- Thorsdottir, I., Tomasson, H., Gunnarsdottir, I., Gisladdottir, E., Kiely, M., Parra, M. D., ... & Martinez, J. A. (2007). Randomized trial of weight-loss-diets for young adults varying in fish and fish oil content. *International Journal of Obesity*, 31(10), 1560-1566.
- Timmons, J. A., Larsson, O., Jansson, E., Fischer, H., Gustafsson, T., Greenhaff, P. L., ... & Sundberg, C. J. (2005). Human muscle gene expression responses to endurance training provide a novel perspective on Duchenne muscular dystrophy. *The FASEB Journal*, 19(7), 750-760.
- Timmons, J. A., Wennmalm, K., Larsson, O., Walden, T. B., Lassmann, T., Petrovic, N., ... & Cannon, B. (2007). Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(11), 4401-4406.
- Tran, Z. V., & Weltman, A. (1985). Differential effects of exercise on serum lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight: a meta-analysis. *Jama*, 254(7), 919-924.
- United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General, United States. Office of Disease Prevention, Health Promotion, Centers for Disease Control, & Prevention (US). (2001). *The Surgeon General's call*

to action to prevent and decrease overweight and obesity. US Government Printing Office.

van Schothorst, E. M., Flachs, P., Franssen-van Hal, N. L., Kuda, O., Bunschoten, A., Molthoff, J., ... & Keijer, J. (2009). Induction of lipid oxidation by polyunsaturated fatty acids of marine origin in small intestine of mice fed a high-fat diet. *BMC Genomics*, 10(1), 1-11.

Vaughan, R. A., Garcia-Smith, R., Bisoffi, M., Conn, C. A., & Trujillo, K. A. (2012). Conjugated linoleic acid or omega 3 fatty acids increase mitochondrial biosynthesis and metabolism in skeletal muscle cells. *Lipids in Health and Disease*, 11(1), 1-10.

Villarroya, F. (2012). Irisin, turning up the heat. *Cell Metabolism*, 15(3), 277-278.

Villarroya, J., Cereijo, R., & Villarroya, F. (2013). An endocrine role for brown adipose tissue?. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 305(5), E567-E572.

Virtanen, K. A. (2014). BAT thermogenesis: linking shivering to exercise. *Cell Metabolism*, 19(3), 352-354.

Wang, Y., & Xu, D. (2017). Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), 1-8.

Wehrli, N. E., Bural, G., Houseni, M., Alkhaldeh, K., Alavi, A., & Torigian, D. A. (2007, May). Determination of age-related changes in structure and function of skin, adipose tissue, and skeletal muscle with computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *In Seminars in Nuclear Medicine* (Vol. 37, No. 3, pp. 195-205). WB Saunders.

Willumsen, N., Hexeberg, S., Skorve, J., Lundquist, M., & Berge, R. K. (1993). Docosahexaenoic acid shows no triglyceride-lowering effects but increases the peroxisomal fatty acid oxidation in liver of rats. *Journal of Lipid Research*, 34(1), 13-22.

World Health Organization. (2000). *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. Geneva: Switzerland.

- Wu, X., Shang, A., Jiang, H., & Ginsberg, H. N. (1997). Demonstration of biphasic effects of docosahexaenoic acid on apolipoprotein B secretion in HepG2 cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 17(11), 3347-3355.
- Xie, X., Zhang, T., Zhao, S., Li, W., Ma, L., Ding, M., & Liu, Y. (2016). Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids high fat diet intervention on the synthesis of hepatic high-density lipoprotein cholesterol in obesity-insulin resistance rats. *Lipids in Health and Disease*, 15(1), 1-7.
- Xiong, X. Q., Chen, D., Sun, H. J., Ding, L., Wang, J. J., Chen, Q., ... & Zhu, G. Q. (2015). FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1852(9), 1867-1875.
- Yang, X. Q., Yuan, H., Li, J., Fan, J. J., Jia, S. H., Kou, X. J., & Chen, N. (2016). Swimming intervention mitigates HFD-induced obesity of rats through PGC-1 α -irisin pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(10), 2123-2130.
- Yao, J., Meng, M., Yang, S., Li, F., Anderson, R. M., Liu, C., ... & Lou, Q. (2018). Effect of aerobic and resistance exercise on liver enzyme and blood lipids in Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Int J Clin Exp Med*, 11(5), 4867-74.
- YILMAZ, H. Ö. (2018). Hiperlipidemi ve beslenme. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 1(2), 72-82.
- You, A. (2015). Dietary guidelines for Americans. *US Department of Health and Human Services and US Department of Agriculture*, 7.
- Zayed, E. A., AinShoka, A. A., El Shazly, K. A., & Abd El Latif, H. A. (2018). Improvement of insulin resistance via increase of GLUT4 and PPAR γ in metabolic syndrome-induced rats treated with omega-3 fatty acid or l-carnitine. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 32(11), e22218.
- Zhang, X., Yeung, D. C., Karpisek, M., Stejskal, D., Zhou, Z. G., Liu, F., ... & Xu, A. (2008). Serum FGF21 levels are increased in obesity and are

independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*, 57(5), 1246-1253.

Zhang, Y. Y., Liu, W., Zhao, T. Y., & Tian, H. M. (2017). Efficacy of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in managing overweight and obesity: a meta-analysis of randomized clinical trials. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 21(2), 187-192.

Zhang, Y., Li, R., Meng, Y., Li, S., Donelan, W., Zhao, Y., ... & Tang, D. (2014). Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*, 63(2), 514-525.

Zugel M, Qiu S, Laszlo R, Bosnyak E, Weigt C, Muller D, Schumann U. (2016) The role of sex, adiposity, and gonadectomy in the regulation of irisin secretion. *Endocrine*, 54(1), 101-110.

Zurlo, F., Larson, K., Bogardus, C., & Ravussin, E. (1990). Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. *The Journal of Clinical Investigation*, 86(5), 1423-1427.

EK-A: Etik Komisyonu Onay Bildirimi (Varsa)

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ

Araştırmanın Adı	Omega-3 Yağ Asidi Desteğiyle ile Birlikte Uzun Dönem Egzersiz Eğitiminin Serum İrisin ve Kan Parametreleri Üzerine Etkisi
Araştırmanın Yürütücüsü	Dr. Öğr. Üyesi Mücahit SARIKAYA
Yardımcı Araştırmacılar	Yük. Lis. Öğr. Mehdi ASLAN
Kurumu	Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu
Araştırmanın Tahmini Süresi	9 Ay
Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı	Sıçan 28 Adet
Destekleyecek Kuruluş (lar)	Van YYÜ BAP Koordinasyon Birimi
Başvuru Tarihi	02.02.2021

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/02-12	Tarih:25.02.2021
	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu öğretim üyesi/elemanı Dr. Öğr. Üyesi Mücahit SARIKAYA sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen yüksek lisans tez projesi, gerekeç, amaç ve yöntemler dikkate alınarak ilgi başvuru belgeleri incelendi. Çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna, projenin aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve proje yürütücüsüne iletilmesine oy birliği /oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Deneysel hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında "Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi" almak üzere kesin sonuç raporunun zamanında gönderilmesi.	
	BAŞKAN/CHAIR	
ÜYE	ÜYE	ÜYE
ÜYE	ÜYE	ÜYE
ÜYE	ÜYE	ÜYE
ÜYE	ÜYE	ÜYE
ÜYE	ÜYE	ÜYE

*Bu form VAN YÜHADYEK tarafından doldurulacaktır.

EK-B: Etik Beyanı


Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı bütün bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin bütününe kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversitede veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

15/07/2022

Mehdi ASLAN

EK-C: Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orijinallik Raporu

	<p>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Eğitim Bilimler Enstitüsü</p> <p>LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU</p> <p>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Eğitim Bilimler Enstitüsü</p>	<p>15/07/2022</p>
<p>Tez Başlığı / Konusu</p> <p>OMEGA-3 YAĞ ASİDİ DESTEĞİYLE İLE BİRLİKTE UZUN DÖNEM EGZERSİZ EĞİTİMİNİN SERUM İRİSİN VE BAZI KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ</p>		
<p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 74 sayfalık kısmına ilişkin, 15/07/2022 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 9 (dokuz) dur.</p>		
<p>Uygulanan Filtreler Aşağıda Verilmiştir:</p> <ul style="list-style-type: none">- Kabul ve onay sayfası hariç,- Teşekkür hariç,- İçindekiler hariç,- Simge ve kısaltmalar hariç,- Gereç ve yöntemler hariç,- Kaynakça hariç,- Alıntılar hariç,- Tezden çıkan yayınlar hariç,- 7 kelimededen daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)		
<p>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi İnceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içemediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p>		
<p>Gereğini bilgilerinize arz ederim.</p>		
<p>15/07/2022</p> <p>..... Adı, Soyadı, İmza</p>		
<p>Adı Soyadı : Mehdi ASLAN.....</p> <p>Anabilim Dalı : Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı.....</p> <p>Programı : Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı.....</p> <p>Statüsü : <input checked="" type="checkbox"/> Y. Lisans x <input type="checkbox"/> Doktora <input type="checkbox"/></p>		
<p>DANIŞMAN Dr. Öğr. Üyesi Mücahit SARIKAYA 15/07/2022</p>	<p>ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR 15/07/2022 Cesim ALADAĞ Enstitü Sekreteri</p>	