



**maltepe** üniversitesi  
i s t a n b u l [www.maltepe.edu.tr](http://www.maltepe.edu.tr)

T.C

**Maltepe Üniversitesi**

**Tıp Fakültesi**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**YÜKSEK DOĞUM AĞIRLIKLIL VE NORMAL DOĞUM AĞIRLIKLIL  
MİADINDA DOĞAN YENİDOĞANLARDA KORDON KANI İRİSİN  
SEVİYESİ**

**Dr. Mahmut Kaya**

**[ Uzmanlık Tezi ]**

**Danışman**

**Doç. Dr. Tuğba Erener Ercan**

**İSTANBUL 2017**

## ÖNSÖZ

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. Tuğba ERENER ERCAN 'a, ilgisini ve önerilerini göstermekten kaçınmayan Maltepe Üniversitesi Tıp Fak.Hast. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. İsmail GÖÇMEN'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan başta Doç. Dr. Alparslan TONBUL, Doç.Dr.Asya İLHAN TANJU, Yrd.Doç.Dr. David T. THOMAS olmak üzere tüm hocalarıma ve uzmanlarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması sırasında desteklerini,bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tezimin konusunun belirlenmesinde yardımcı olan Uzm.Dr.Uğur DEVECİ ve tezin tanzim ve düzenlenmesinde yardım eden İtern Dr. Duygu ŞAHİN' e ve Hem. Beyza Nur KAYA'a teşekkür ederim.

Fatih Üniversitesi Tıp Fak. Hast. Laboratuvarı ve Bebek Odası çalışanlarına, birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, çalışmalarım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme de sonsuz teşekkürler ederim.

**Dr. Mahmut KAYA**

**İstanbul 2017**

## ÖZET

Son zamanlarda egzersiz sonrası iskelet kasından dolaşıma salınan irisin adlı miyokin üzerinde yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. İrisin, enerji tüketiminde beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürür böylece karbonhidrat metabolizmasını düzenler. Bu durum, obesite ve insanlarda oluşabilecek metabolik sendromun tahmininde irisinin potansiyel biokimyasal belirteç olabileceğini kuvvetle düşündürür.

Erişkinlerdeki irisin düzeyleri ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen yenidoğanlarda yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır. Biz de çalışmamızda normal doğum ağırlıklı ve yüksek doğum ağırlıklı yenidoğanların kordon kanı irisin seviyesini değerlendirmeyi hedefledik.

Tahmini fetal doğum ağırlığı hastanemiz jinekologları tarafından ikinci trimesterde Hadlock formülü ile hesaplandı. Tüm yenidoğanlar Lubchenco skalasına göre normal doğum ağırlıklı, yüksek doğum ağırlıklı olarak sınıflandırıldı. Doğum sırasında tüm yenidoğanlardan 2 ml kordon kanı örneği alındı ve ELİSA yöntemi ile plazma irisin seviyesi ölçüldü.

İki grup arasında anneye ait risk faktörleri ve doğum kilosu hariç yenidoğanların demografik özellikleri arasında istatistiksel fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Yüksek doğum ağırlıklı yenidoğanların kordon kanı irisin seviyesi (medyan 45 [58 ± 12] ng/ml ), normal doğum ağırlıklı yenidoğanlara göre (medyan 38 [39 ± 10] yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Son zamanlarda yenidoğan kordon kanı irisin seviyeleri ile ilgili yapılan kısıtlı çalışmalar, henüz tam net bir çıkarım yapmamızı sağlayacak kadar kesin sonuçlar vermese de, bize farklı doğum tartılı yenidoğanlarda farklı irisin sonuçların olması irisinin yenidoğanlarda fizyolojik rolü olabileceğini kuvvetle işaret etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Yüksek doğum ağırlıklı yenidoğan, normal doğum ağırlıklı yenidoğan, kordon kanı, irisin

## **ABSTRACT**

There has recently been an increase in the reports investigating irisin, a myokine which is secreted from the skeletal muscle after exercise. Irisin converts white adipose tissue to brown adipose tissue, thereby regulating carbohydrate metabolism. This potential role of irisin makes it a possible biomarker in the prediction of the development of obesity and metabolic syndrome.

Studies about irisin levels in the neonatal period are scarce although there are many adult studies investigating irisin. In our study, we aimed to investigate irisin levels in a group of newborns who are either large or appropriate for gestational age (LGA or AGA).

The suspected fetal weights were calculated using the Hadlock formula by the obstetricians during the second trimester. All of the newborns were classified as AGA or LGA according to Lubchenco chart after birth. Two milliliters of cord blood was obtained from each newborn and plasma irisin level was measured using ELISA method.

There was no difference between AGA and LGA with regard to maternal characteristics and demographic features except for birth weight ( $p > 0.05$ ). Although cord blood irisin levels were found to be higher in LGA than SGA neonates (median 45 [58 ± 12] ng/ml vs 38 [39 ± 10], respectively), there was no statistical significance.

Although the specific role of irisin is not clear during the neonatal period due to rarity of the studies, variable irisin levels with respect to different birth weights might underline the possible physiologic role of irisin in newborns.

**Key words:** Large for gestational age, appropriate for gestational age, neonate, cord blood, irisin

# İÇİNDEKİLER

	SAYFALAR
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİL VE TABLOLAR	vii
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
<b>2.1 Fetal büyümeyi etkileyen başlıca hormonlar:</b>	2
2.1a İnsulin	2-3
2.1b İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2	4-6
2.1c Büyüme hormonu	6-7
<b>2.2 Adipoz doku</b>	8-9
<b>2.3 Miyokinler ve Adipokinler</b>	9-10
<b>2.4 Kas ve yağ dokusundan salgılanan miyokinler</b>	11
2.4a İrisin	11-18
2.4b Leptin	19-20
2.4c Adiponektin	20-22
2.4d Rezistin	22-23
2.4e Omentin	23
2.4f Tümör Nekrozis Faktör Alfa	23
2.4g Visfatin	24
2.4h Retinol Bağlayıcı Protein 4	24
2.4i Serum Amiloid A	25
2.4i Chmerin	25
2.4j Apelin	25-26
2.4k İnterlökin -6	26
<b>2.5 YDA Bebeklerde Metabolik Sendrom Riski</b>	27-28

<b>3. MATERYAL VE GEREÇLER</b>	29
<b>3.1</b> Örneklem Seçimi, Çalışmanın Yeri ve Zamanı	29
<b>3.2</b> Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	29
<b>3.3</b> Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	29
<b>3.4</b> Kordon Kanı Örneklerinin Toplanması ve Plazma İrisin Seviyesinin Ölçülmesi	30
<b>3.5</b> Verilerin İstatistiksel Analizi	30
<b>4. BULGULAR</b>	31-32
<b>5. TARTIŞMA</b>	33-36
<b>6.SONUÇLAR</b>	37
<b>7. KAYNAKLAR</b>	38-49
<b>8. EKLER</b>	50-51

***EK:1*** NDA verilerinin olgu dökümü

***EK:2*** YDA verilerinin olgu dökümü

## ŞEKİL VE TABLOLAR

**Şekil 1:** İnsulin hormonunun metabolik etkisi

*Bölüm 2.1a sf 3*

**Şekil 2:** Beyaz ve kahverengi yağ dokusunun histolojik görüntüsü (UCP1 boyası kırmızı renkte görülmektedir)

*Bölüm 2.1c sf 8*

**Şekil 3:** Miyosit – Adiposit bağlantısı

*Bölüm 2.1c sf 9*

**Şekil 4:** İrisinin protein yapısı

*Bölüm 2.2a sf 11*

**Şekil 5:** Langerhans adacıklarının merkezindeki (siyah ok) ve periferindeki (mavi yok) hücrelerdeki, kılcal damarlardaki (a), ve sıçanların deri dokularının yağ bezlerindeki (b) irisin immünoreaktivitesi.

*Bölüm 2.2a sf 12*

**Şekil 6:** Başlıca irisin sentezi bölgeleri ve irisinin başlıca biyokimyasal etkileri. Başlıca irisin sentezi bölgeleri kalp kası ve yağ dokudur. İrisin, karbonhidrat mekanizmasının düzenlenmesinde görev alır.

*Bölüm 2.2a sf 13*

**Şekil 7:** Enerji tüketimi, girişi, dengesi ve bunların metabolik sonuçları. Enerji tüketimi ve girişi arasındaki denge tüketim artacak şekilde bozulursa, bu bozulma glikoz homeostazını değiştirir ve kilo kaybına sebep olur. Enerji dengesinin diğer yönde bozulması ise kilo alımına yol açar. Enerji tüketimi ve girişi arasında, sağlıklı bir yaşam için tam bir denge bulunmalıdır. EE: enerji tüketimi. EI: enerji alımı.

*Bölüm 2.2a sf 14*

**Şekil 8:** Egzersiz ile indüklenen PGC-1 ve irisinin yağ dokusu üzerine olan etkileri

*Bölüm 2.2a sf 15*

**Şekil 9:** Kordon kanı irisin seviyesi

*Bölüm 4.4a sf 32*

**Tablo 1:** Yüksek doğum ağırlıklı (YDA) grup 1 ve Normal doğum ağırlıklı (NDA) grup 2'nin demografik özellikler

*Bölüm 4 sf 31*

## **KISALTMALAR**

**PGC1-a:** peroksisom proliferator-activated receptor-y koaktivator-1a

**BYD:** beyaz yağ dokusu

**KYD:** kahverengi yağ dokusu

**VKİ:** vücut kitle indeksi

**YDA:** yüksek doğum ağırlıklı

**NDA:** normal doğum ağırlıklı

**DDA:** düşük doğum ağırlıklı

**DM:** diabetes mellitus

**IGF-1/2:** insülin benzeri büyüme faktörü-1/2

**BH:** büyüme hormonu

**GHRH:** growth hormone releasing hormone (büyüme hormonu salgılatıcı faktör)

**GHIF:** growth hormone inhibiting factor (büyüme hormonu inhibe edici faktör)

**IGFBB:** insulin like growth factor binding protein

**RBP-4:** retinol bağlayıcı protein-4

**SAA:** serum amiloid a

**IL-6:** interlökin-6

**GH:** gestasyon haftası

**FSH:** folikül uyarıcı hormonun

**TSH:** tiroid stimulan hormone

**ELISA:** enzyme-linked immunosorbent assays

**FHM:** ailesel hiperkolesterolemi

**RMR:** dinlenme metabolizma hızı

**FFM :** yağsız kütle

**AA :** amenoreik atlet

**EA :** ömenoreik atlet

**BMI :** bazal metabolizma indeks

**RIA :** radyoimmünoassay

**PIK :** phosphatidylinositol-3-kinaz



## ***GİRİŞ VE AMAÇ***

Son yıllarda yağ ve kas dokusu arasındaki etkileşimin vücut kitle indeksi ve karbonhidrat homeostazına etkisi üzerine vurgu yapılmaktadır. İskelet kas sistemi; IL-6, IL-5, miyostatin ve son yıllarda gündemde olan irisin gibi birçok mediatörü salgılayan endokrin bir organ olarak tanımlanmaktadır (1).

İrisin, son olarak fare ve insanlarda egzersiz sonrası iskelet kası tip 1 membran prekürsör proteini FNDC5 tarafından eksprese edilen miyokin olarak tanımlanmıştır (2). Bu miyokin; peroksisom proliferator-activated receptor- $\gamma$  koaktivator-1a (PGC1-a) tarafından regüle edilir. İrisin, enerji tüketimini beyaz yağ dokusunu (BYD) kahverengi yağ dokusuna (KYD) çevirerek sağlar. Başlıca memelilerde ve yenidoğanlarda bulunan KYD'nin görevi; insülin duyarlılığı ve vücut metabolizmasındaki termogenezi düzenlemektir (3). Son çalışmalar fare ve insanlarda artan KYD'nin insülin duyarlılığını arttırarak vücut kitle indeksini (VKİ) azalttığını göstermiştir (4,5).

Ayrıca yine yapılan çalışmalarda eksojen irisin uygulamalarının BYD'nin KYD'ye dönüştürerek glukoz toleransını arttırdığı, sonuçta da belirgin kilo kaybına yol açtığını gösterilmiştir. KYD'deki önemli miktardaki azalmalar termogenez kapasitesini azaltır ve sonuçta gelişebilecek olan obeziteye zemin hazırlamış olur (6).

Yapılan birçok çalışma yüksek doğum ağırlıklı (YDA) süt çocuklarında bozulmuş insülin duyarlılığına bağlı ilerki yaşamlarında tip 2 diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom bozuklukları geliştiğini göstermiştir (7-9). Ancak yüksek kas kitlesi ve KYD'ye sahip YDA süt çocuklarında daha sık rastlanan glukoz tolerans bozukluğunun altta yatan mekanizması netlik kazanmış değildir.

Büyümenin en hızlı olduğu fetal dönem oldukça karmaşık bir süreçtir. Fetal büyüme, fetusun genetik yapısına, besin öğelerinin ve oksijenin fetusa sağlanabilirliğine, annenin beslenme durumuna bağlıdır. Çeşitli büyüme faktörleri ile maternal, plasental ve fetal kökenli hormonlar arasındaki denge ile ilişkilidir. Erken dönemde genetik özellikler büyümede ana belirleyiciyken ilerleyen dönemlerde besinsel, çevresel ve hormonal etkenler daha çok önem kazanmaktadır.

## ***AMAÇ***

Erişkinlerde irisin ile ilgili yapılmış birçok çalışma vardır. Ancak yenidoğan özellikle de YDA yenidoğanlarda irisinin fizyolojik rolü ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Biz de çalışmamızda gestasyon haftasına göre zamanında doğan YDA ve normal doğum ağırlıklı (NDA) yenidoğanların kordon kan örneklerinde irisin düzeylerini belirlemeyi ve iki grup arasında irisin düzeyleri açısından bir farklılık olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

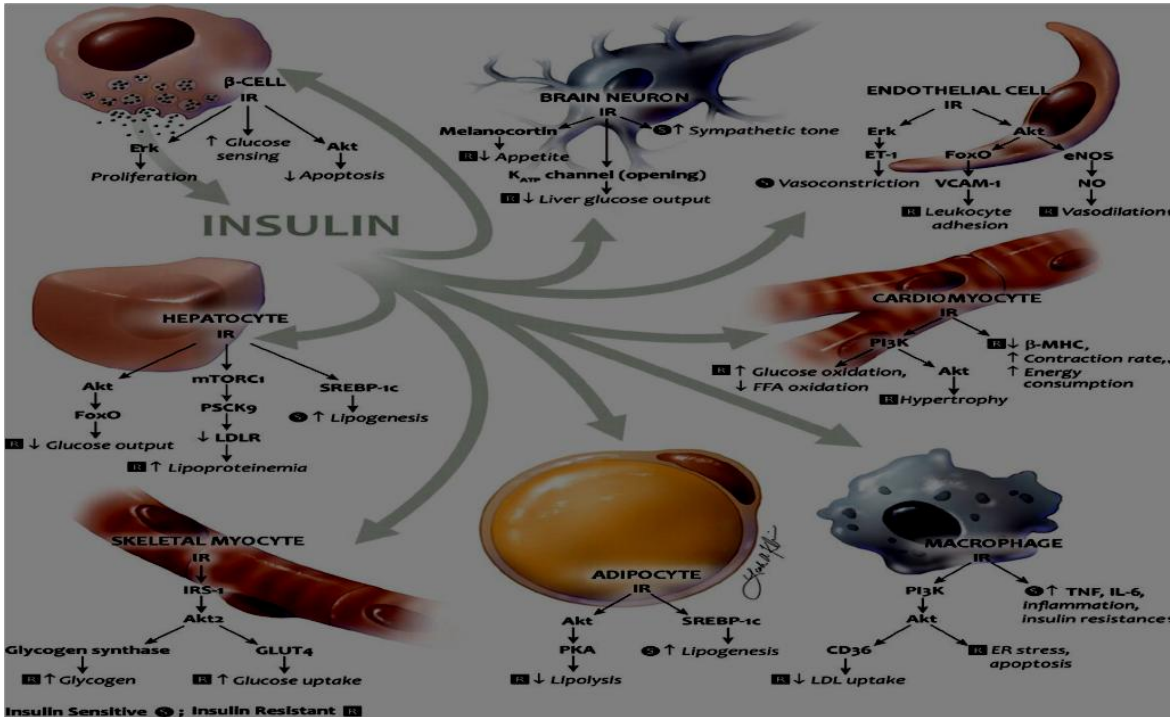
## GENEL BİLGİLER

### 2.1 Fetal büyümeyi etkileyen başlıca hormonlar

#### 2.1a İnsülin

İnsülin, pankreasta  $\beta$  hücrelerinde yapılan polipeptid yapısında bir hormondur. Metabolizmayı ve büyümeyi uyarıcı etkisi vardır. Metabolik etki; düşük insülin düzeylerinde ve hücrelerin insülinle karşılaşmasıyla kısa süre içerisinde ortaya çıkar. Büyümeyi uyarıcı etki ise yüksek insülin düzeylerinde belirir. Bu etki, fetal büyüme ve organogenezde, doku yenilenmesi ve rejenerasyonunda önemlidir. İnsülin için başlıca hedef dokular kas, karaciğer ve yağ dokusudur ( 10).

İnsülin, kaslarda glukozun alımını ve oksidasyonunu, glikojen depolanmasını, aminoasit alımını ve protein sentezini artırır. Karaciğerde glukoz oksidasyonunu ve glikojen sentezini artırır, glikojen yıkımını ve glukoneogenezi baskılar. Yağ dokusunda ise insülin etkisiyle glukoz oksidasyonu ve trigliserid sentezi artar. İnsülinin salgılanması hormonlar, otonom sinir sistemi ve besinler tarafından kontrol edilir (Şekil 1)(10).



Şekil 1: İnsülin hormonunun metabolik etkileri (10).

İnsülin, fetal büyüme ve doğum ağırlığı üzerine etkilidir. İnsülinin fetal lipojenik etkisi üçüncü trimesterde yağ dokusunun oluşmasını sağlar, protein sentezine ve hepatik glikojen deposunun oluşmasına neden olur. Ayrıca direkt anabolik etkisi ile besinin alımını ve kullanımını sağlar. Fetal insülin yanıtı anneden gelen glukoz düzeyine bağlıdır. İnsülin reseptörleri 19-25. gebelik haftalarında maksimum olmasına rağmen, insüline affinite kazanmaları ancak ileri gebelik haftalarında oluşur (21).

İnsülin seviyesinin düşüklüğü fetal büyüme geriliğine yol açar. Bu durumun aksine annenin diyabetik olması fetal hiperinsülinemiye neden olarak YDA doğuma sebep olur (13).

## **2.1b İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2**

Büyüme hormonu, normal büyüme için gerekli olan ve tüm yaşam boyunca anabolik etki gösteren bir hormondur. Fakat başta kemik, kıkırdak ve iskelet kası olmak üzere büyüme yeteneğinde olan bütün vücut hücrelerini doğrudan etkilemeyip somatomedin adı verilen büyüme faktörü aracılığı ile etki göstermektedir.

Somatomedin, büyüme hormonunun etkisiyle ektoderm, endoderm ve mezodermden köken alan yaklaşık yirmi farklı hücrede DNA sentezini ve hücre çoğalmasını stimüle eden geniş spektrumlu bir büyüme faktörüdür (11).

İnsülin benzeri büyüme faktörleri ilk kez 1957 'de Salmon ve Daughaday tarafından sülfasyon faktörü olarak tanımlanmıştır. 1972'de somatomedin olarak isimlendirilmiş, 1978'de pro-insüline yapısal benzerliklerinin gösterilmesiyle birlikte insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) adı kullanılmaya başlanılmıştır (12).

Dolaşımdaki başlıca somatomedinler, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2)'dir. Önceden somatomedin C olarak da adlandırılan IGF-1, 70 aminoasitten oluşan bazik yapıda, IGF-2 ise 67 aminoasitten oluşan hafif asidik yapıda peptidtir. Her iki peptidin 45 amino asiti ortak olup, insülin gibi disülfid bağı ile birbirine bağlı olan A ve B zincirlerinden oluşur. İnsüline yaklaşık % 50 oranında benzerlik göstermektedir. Bağlayıcı C-peptidi, proinsülinin C-peptidi ile benzerlik göstermez. Yine proinsülininden farklı olarak IGF-1'de 8, IGF-2' de ise 6 aminoasitlik karboksi terminal uzantıları vardır. Yapısal benzerlik her iki IGF'nin insülin reseptörüne, insülinin de Tip-1 IGF reseptörüne bağlanmasını açıklarken, tersine yapısal farklılıklar da insülinin IGFBP'lere bağlanamamasının nedenidir (13). IGF-1, büyüme hormonunun (BH) kontrolü altında

karaciğerde sentez edilir ve kana salınır. Ayrıca kemik, akciğer, böbrek, iskelet kası, kalp, dalak, ovaryum, testis gibi dokularda da otokrin/parakrin sentezlenip salgılanabilmektedir.

IGF'ler DNA sentezini ve hücre çoğalmasını stimüle eder. İnsüline benzer şekilde glukoz transportu ve lipogeneze neden olurlar.

Ayrıca büyüme hormonunun kemikler üzerindeki uyarıcı etkisine yardımcı olduğu, kırık dokusunda proteoglikan sentezini stimüle ettiği ve yara iyileşmesinde de rol oynadığı bildirilmiştir (13).

Büyüme hormonu, serum IGF-1 seviyelerinin majör belirleyicisidir. BH eksikliği olan çocuklarda serum IGF-1 düzeyleri düşük saptanmış olup, akromegalik hastalarda plazma IGF-1 düzeyleri artmıştır (14).

IGF-1 ve proinsülin yapısal olarak benzemelerine rağmen aralarında önemli farklılıklar da mevcuttur. IGF-1'in C-peptid bölgesinin proteolitik olarak ayrılmamasından dolayı IGF-1, insülin reseptörlerine insüline göre 100 kat daha az güçle bağlanır. Yapısındaki bazı farklı aminoasitler nedeniyle IGF-1 bağlayıcı proteinlere bağlanırken insülin büyük oranda serbest olarak plazmada dolaşır. Ayrıca iki önemli fark daha vardır. Birincisi insülinin hedef dokuları olan karaciğer ve yağ dokusu IGF-1 reseptörleri içermediğinden dolayı IGF-1'e karşı dirençlidirler. İkincisi; IGF-1 sentezi ve salınımı için büyüme hormonu majör uyarıcı iken insülin salınımı üzerinde minimal etkisi vardır (14).

IGF'ler hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak etki ederler. IGF'ler için 2 tip spesifik reseptör gösterilmiştir. Tip-1 IGF reseptörleri insülin reseptörleri ile benzer yapıda ve 400 kDa molekül ağırlıkta ve disülfid köprüsü tarafından 2 $\alpha$  ve 2 $\beta$  subünitlerini bağlayan bir heterodimerden yapılmıştır. IGF-2 ve insülinin bu reseptöre afinitesi IGF-1 afinitesinden 100 kat azdır. Tip-1 IGF reseptörü, IGF sisteminde büyümenin düzenlenmesinde ve metabolik yanıt için belirleyici bir reseptördür. IGF-2 reseptörü, hem IGF-1 reseptöründen hem de insülin reseptöründen farklı bir yapı gösterir. Tip-2 IGF reseptörü, tek zincirden oluşan bir proteindir, subünitleri yoktur. Bu reseptörlere insülin bağlanamaz, IGF-1 ise çok düşük oranda bağlanma gösterir (15).

IGF'ler insülininden farklı olarak plazma proteinlerine bağlanarak dolaşmaktadırlar ve bu proteinlere insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP) adı verilmektedir. IGF'lerin sadece küçük bir kısmı serbest olarak dolaşır. IGFBP'ler taşıyıcı protein olmanın yanında IGF'lerin etkilerini hücresel düzeyde arttırıp azaltmakla da görevlidirler. Bundan dolayı fetal büyümeyi, IGF-IGFBP etkileşimlerinin IGF'lerin endokrin kontrolünden daha fazla etkilediği düşünülmektedir (16). IGFBP'ler sadece IGF'e bağlı olarak aktivite göstermeyip, bağımsız olarak kendi

reseptörleriyle de aktivite gösterirler. IGFBP'ler çeşitli dokularda üretilirler ve birçok biyolojik sıvıda bulunmaktadırlar. IGFBP'lerin insan amniyotik sıvısında, fetal serumda ve desiduada fosfor içeren ve içermeyen şekillerinin bulunduğu gösterilmiştir (16). IGFBP'lerin geni tanımlanmış 6 tipi vardır. IGFBP-1, 30 kDa ağırlığında non-glikolize proteindir. Amniyon sıvısındaki konsantrasyonu plazmadakinden 100– 500 kat daha fazladır. İntrauterin dönemde en etkin olan IGFBP-1'dir (17). IGFBP-1 ve IGFBP-2'nin fetal kanda ve amniyotik sıvıda yüksek olması bu faktörlerin fetal büyüme üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir. IGFBP-3 ise ancak son trimestirde artmaya başlar (18).

Fetal büyüme üzerine IGF'lerin en önemli etkileri hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarmalarıdır. IGF-2 erken gestasyon haftalarında önemli role sahipken, gebeliğin geç dönemlerinde IGF-1 daha fazla önem kazanır. Fetal dönemde IGF'lerin bu etkileri tip 1 IGF reseptörleri aracılığı ile düzenlenir.

Fetal dönemde IGF-1 salınımı daha çok beslenme ile ilişkiliyken, büyüme hormonunun etkisi yok gibidir. Beslenme sonrasında kan glukoz düzeyinin artması ve buna yanıt olarak insülin salgısındaki artış, IGF-1 salgısını tetikler. Postnatal dönemde ise IGF-1 düzeyini büyüme hormonu ve beslenme etkilemektedir. IGF-1'in gebeliğin geç döneminde plasentadan glukoz geçişinde önemli rolü vardır. Bu sayede fetusta glukozun etkisiyle insulin salınımı uyarılır. İnsülin de lipogenezisi uyararak fetusta yağ depolanmasını sağlar (19). Bunun üzerine doğum ağırlığı ile IGF-1 düzeyi arasında ilişkiyi değerlendirmek için birtakım çalışmalar yapılmıştır. Hung ve arkadaşları (20 ) yaptığı çalışmada NDA, DDA ve YDA yenidoğanların kordon kanına bakıldığında IGF-1 seviyesi ile doğum tartısı arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir.

Wan ve arkadaşları (21) yaptıkları çalışmada, YDA yenidoğanların kord kanında IGF-1 düzeyinin NDA grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır.

IGF'lerin serum konsantrasyonları yaşa göre değişiklik gösterir. Prenatal dönemde 15.gestasyon haftasından itibaren fetal serumda tespit edilir. 19. gestasyon haftasından itibaren yükselmeye başlar. Hamilelik süresince artan IGF-1 doğum ağırlığıyla pozitif korelasyon gösterir. Fakat IGF-1 değerleri prenatal dönemde postnatal döneme göre düşük saptanır. IGF düzeyleri yaşla giderek yükselir, ergenlik döneminde çok yüksek değerlere ulaşır ve yaşlılıkla bu değerler giderek düşer (18).

### **2.1c Büyüme Hormonu**

Büyüme hormonu ( BH ) ön hipofizdeki somatotrop (asidofilik) hücrelerden salgılanan 191 aminoasit içeren tek zincirli bir polipeptiddir. Büyüme ve metabolizma üzerinde önemli

etkileri vardır. BH'nin en önemli görevi büyümenin gerçekleşmesi için hedef organlarda etki gösteren IGF-1'in karaciğerde yapımını uyarmaktır. IGF-1 aracılığıyla kıkırdak dokusunun proliferasyonunu ve kalsifikasyonunu artırır (10).

BH anabolik bir hormondur. Protein sentezini artırır ve pozitif azot dengesi sağlar. Yağ dokusunda lipolize neden olur. İnsülinin yağ dokusu ve iskelet kasındaki etkilerine karşı etki gösterir. İnsülin duyarlılığını azaltarak kan şekerini yükseltir. IGF-1 aracılığıyla endotelial nitrik oksid sentezini uyararak lokal vazodilatasyonla iskelet kasına kan akımını artırarak bazal metabolizma hızını artırır (10).

BH sentezi ve salınımı birçok hormon, nörotransmitter ve metabolik etkenler tarafından kontrol edilir. Bu etkenler hipotalamustan salınan, BH sentez ve salınımını kontrol eden iki ana hormon; büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH, growth hormone releasing hormone) ve büyüme hormonu inhibe edici faktör (GHIF, growth hormone inhibiting factor) somatostatin üzerinden etkilidirler. Bunun yanında mideden salınan Ghrelin isimli küçük bir peptid faktör de BH salınımını uyarmaktadır. Hipoglisemi, yüksek protein içerikli yiyecekler, hormonlar (östrojen, testosteron), fizik egzersiz, açlık, stres ve uyku BH salınımını artırırken; tokluk, yüksek karbonhidrat içerikli yiyecekler, hiperglisemi, serbest yağ asitleri, obezite (özellikle santral obezite), glukokortikoidler BH salınımını baskılar (22).

BH kendisi ve aracı faktörü IGF-1 somatostatin üzerinden negatif geri bildirim yaparak BH salınımını baskılar. Ayrıca IGF-1 hipofiz üzerinden doğrudan baskılayıcı etki göstermektedir (11).

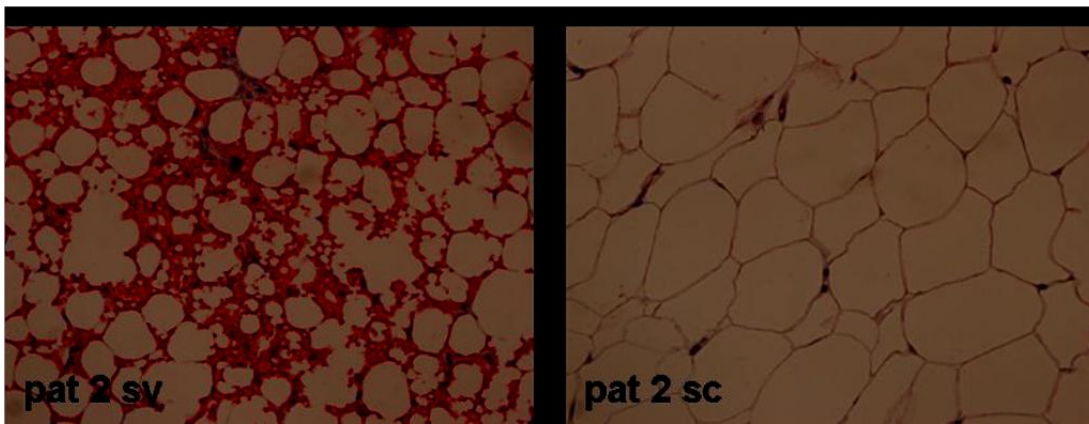
BH salınımı ile prepubertal aşırı tartılı ve obez çocuklardaki vücut kitle indeksi arasında negatif ilişki saptanmıştır. Bu çocuklarda, BH düzeyleri düşük olmasına rağmen yüksek düzeydeki IGF-1 ve insülinin etkisiyle büyüme hızlanmıştır. Burada hiperinsülineminin IGF-I salınımını arttırdığı ve IGF-I'in de negatif geri uyarımla BH salınımını baskıladığı düşünülmektedir (11).

Doğum sonrası büyümeyi düzenleyen en önemli hormon BH iken fetal büyümedeki yeri oldukça tartışmalıdır. Büyüme hormonunun konjenital eksikliğinde ya da büyüme hormon direncinde doğum boyu ve ağırlığının normal veya normale yakın olması BH'nin fetal dönemde somatik büyüme üzerine önemli bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir (22).

Büyüme hormonu, 10. gestasyon haftasından (GH) sonra fetal dolaşımında tespit edilebilir, 12.GH'dan sonra artmaya başlar, gestasyonun ortalarında pik yapar ve terme doğru düşer. Fetal büyüme hormonunun geç gestasyon haftalarında düşmesi, gebeliğin son döneminde artan IGF-1 düzeyinin negatif geri bildirim etkisine bağlı olabilir (11).

## 2.2 Adipoz doku

Fetal büyümei etkileyen insulin, IGF 1-2 ve BH dışında son yıllarda yağ ve kas dokusu arasındaki etkileşim sonucu vücuttan salgılanan birçok mediatörün de vücut kitle indeksi ve karbonhidrat homeostasına etkisi üzerine vurgu yapılmaktadır. Adipoz doku vücutta erişkin büyüklüğüne eriştikten sonra da belirgin bir şekilde kütesini arttırabilen tek dokudur. Yağ kitlesinin normal miktarları erkekler için vücut ağırlığının %9-18'i kadınlar için ise vücut ağırlığının %14-28'dir. Obezite durumunda bu oranlar erkekler için %22, kadınlar için %32'e ulaşır (23). İki çeşit yağ dokusu tanımlanmıştır; beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu (şekil 2) (44).



SV: Supraklaviküler kahverengi yağ dokusu, SC: Subkutan beyaz yağ dokusu

**Şekil 2:** Beyaz ve kahverengi yağ dokusunun histolojik görüntüsü (UCP1 boyası kırmızı renkte görülmektedir (44)).

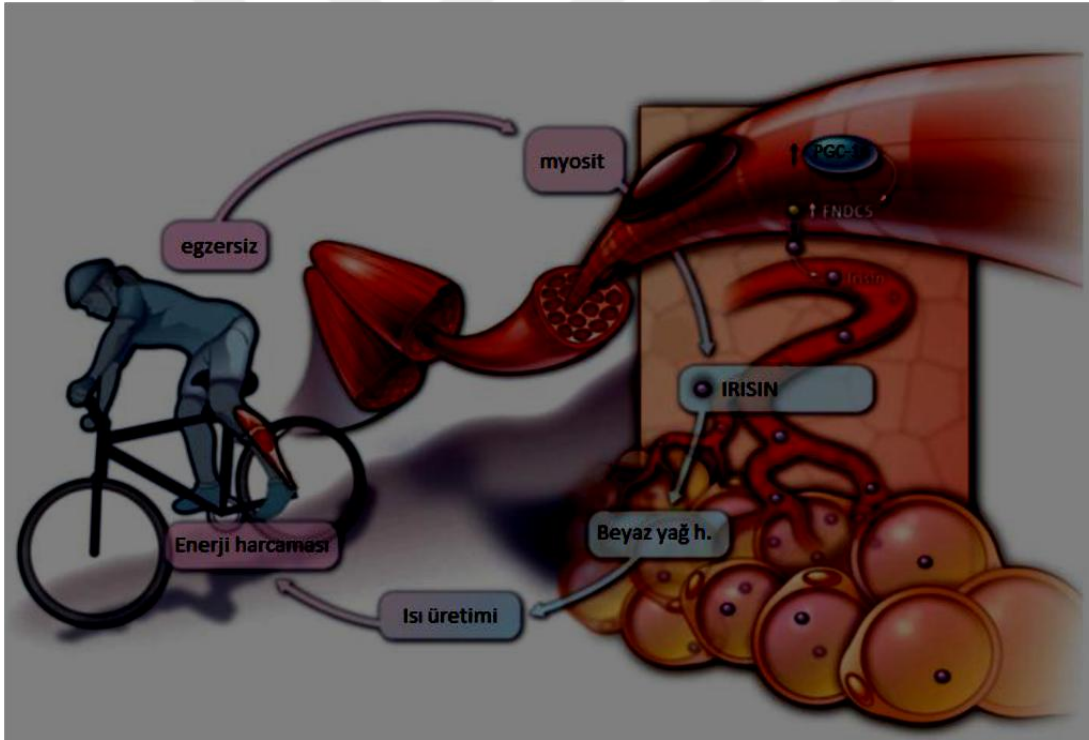
BYD adiposit depositler ve destek dokusundan oluşur. Üç ana anatomik bölgede (subkutan, dermal ve intraperitoneal) bulunur. Her bölgedeki adipoz dokunun metabolik faaliyet hızları farklıdır. Adiposit içinde trigliserid birimi ile hücre çapı artarak büyür. Pozitif enerji balansının devam etmesi durumunda kompleks hormonal uyarılar ile adipoz hücre sayısında artış meydana gelir. Beyaz yağ hücresi sadece enerji depolama alanları değildir, aynı zamanda çok sayıda hormon aktivitesi olan adipokin salgılar (23).

KYD termoregülasyonu sağlayan metabolik olarak BYD göre daha aktif, mitokondri sayısı daha fazla, kan dolaşımı altı kat daha fazla olan yağ dokusudur. Genelde ana vasküler yapıların bulunduğu boyun, paravertebral, suprarenal gibi alanlarda ve supraklavikuler alanda bulunur. Metabolizma için çok fazla oksijene ihtiyaç duyduğu için kahverengi yağ dokusunun vaskülarizasyonu beyaz yağ dokusuna göre oldukça fazladır. Termogenezden sorumlu

uncoupling protein-1 (UCP-1) KYD bol miktarda bulunur. UCP-1 proteini mitokondrinin iç membranı üzerine yerleşmiştir. Aktive olması durumunda lipoliz oluşur. Açığa çıkan enerji ısı üretiminde kullanılır (23).

### 2.3 Miyokinler ve Adipokinler

Kas hücrelerinin bazı hormonal faktörleri üretip salgılayabileceği fikri yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesinden önceki yıllara dayanır. Yarım asır önce araştırmacılar, kontraksiyonlar nedeniyle oluşan artmış glikoz ihtiyacına yanıt olarak kas hücrelerinden salınan hormonal bir faktör tanımlamışlardır (23). İlk başta bilgilerin yetersiz olduğu dönemde bu faktör “egzersiz faktörü” veya “çalışma faktörü” olarak adlandırılmıştır. Daha sonrasında yapılan çalışmalar sonucu bu faktörün tek olmadığı kas hücrelerinden çok sayıda hormonal etkisi olan faktörlerin salındığı gösterilmiştir (24). Bu şekilde kontrakte olan iskelet kasının yağ dokusu, karaciğer, kardiovasküler sistem ve beyin gibi diğer organlar ile iletişime geçebildiği düşünülmüştür (şekil 3). (41)



Şekil 3: Miyosit – Adiposit bağlantısı (41).

İskelet kası, normal kilolu kişilerin vücut ağırlığının % 40 oluşturan en büyük organıdır. Son yüzyılda iskelet kasının yüksek sekretuar kapasitesinin olduğu tanımlanmıştır (25). 2003 yılında endokrin etkisi olan bu sitokin ve peptidlerin “miyokin” olarak sınıflandırılması önerilmiştir (25).Tanımlanan bu miyokinler arasında miyostatin,interlökin 6/7/8/15,



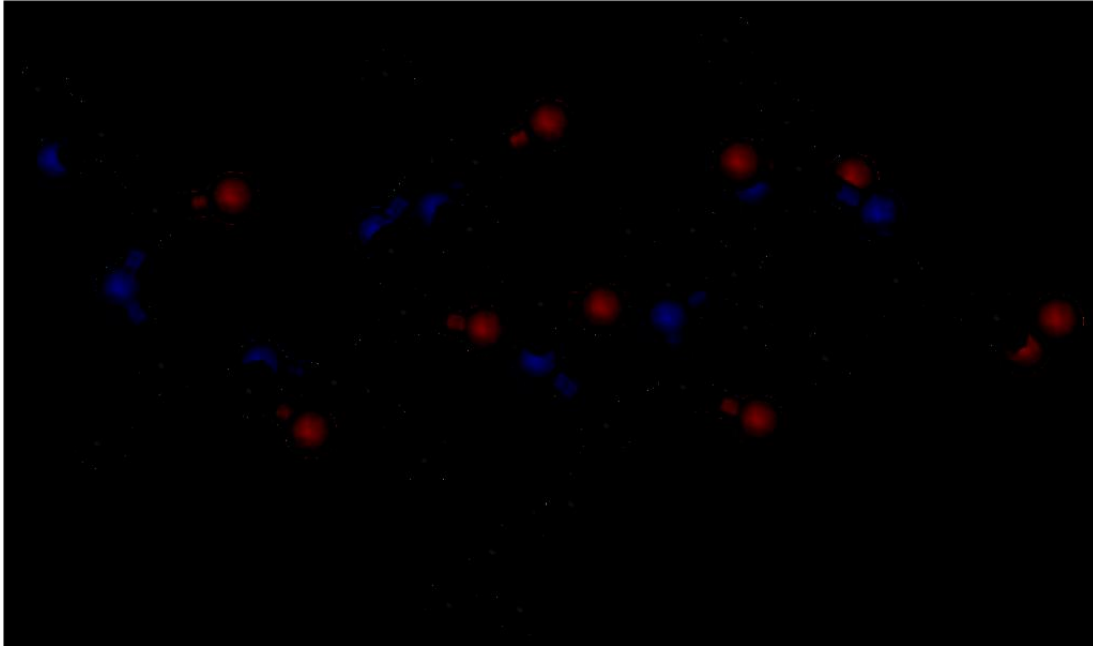
adiponektin, leptin, rezistin, omentin, TNF alfa, visfatin, retinol bağlayıcı protein, serum amiloid A, chmerin, apelin ve en son tanımlanan irisin sayılabilir. Bu moleküller araştırılırken metabolik olarak aktif durumdaki kas dokusu üzerine olan etkileri de incelenmiş ve egzersiz ile bu adipokinlerde değişimler olduğu görülmüştür. Bu nedenle kas dokusunun da metabolizmayı regüle eden endokrin etkisi olan moleküller salgılıyor olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca adipoz dokudan salınan çoğu molekülün (adiponektin hariç) proinflamatuvar etkinliği olduğu, potansiyel olarak obeziteye bağlı metabolik ve kardiovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırladıkları gösterilmiştir (26,27). Bu durumda adipoz doku karşısında koruyucu özelliği olan ve proinflamatuvar etkinliğine karşı dengeleyici özelliği olan bir doku veya dokuların varlığı araştırılmaya başlanmıştır.

Kısa periyotlar halinde de olsa fiziksel inaktivite durumunda insülin sensitivitesinde azalma, tokluk kan şekerinde yükselme, kas kitlesinde azalma ve visseral yağ dokusunda artış olduğu bilinmektedir. Bunun bir sonucu olarak fiziksel inaktivite durumunda kronik hastalık progresyonunda ve prematür ölümlerde artış görülmektedir.

## 2.4 Kas ve Yağ Dokusundan Salgılanan Miyokinler

### 2.4a İrisin

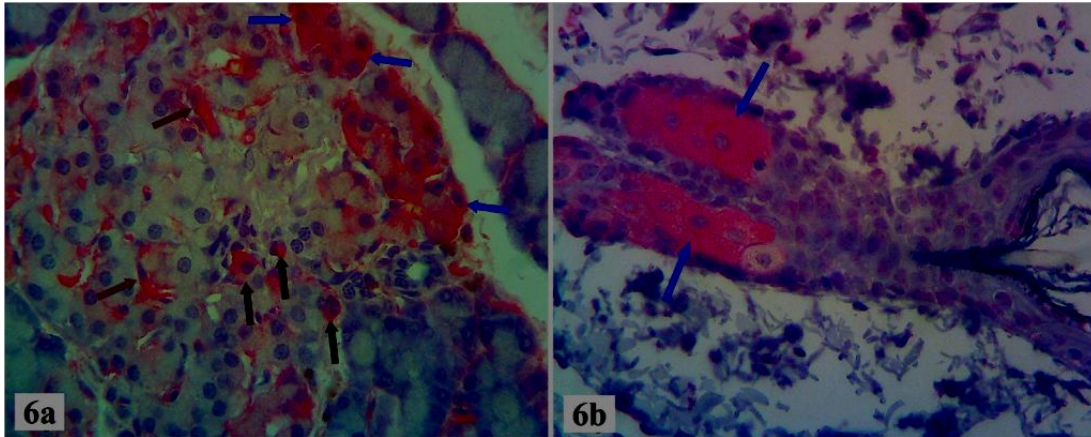
İrisin, beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirerek enerji tüketimine sebep olan bir termojenik proteindir (2). (şekil 4) (41).



Şekil 4: İrisin proteinin yapısı (41).

Memelilerde beyaz yağ dokuları esasen trigliseritleri ve yağ asitlerini depolar ve çok az sayıda mitokondri içerir; aynı zamanda insülin direnci gelişimine de aracılık ederler. Yağ depolamanın yanı sıra, beyaz yağ dokusu leptin, ghrelin, NUCB2/nesfatin-1 ve irisin gibi pek çok molekülü de sentezler ve salgılar; bu nedenle de başlıca endokrin dokulardandır (1). BYD karşın, KYD ‘un en önemli işlevi enerji tüketimiyle ilgilidir. KYD çok hücreli hücrelerde oluşan çok sayıda yağ damlacığı ve BYD kıyasla çok daha fazla mitokondri içerir. Bu dokunun mitokondriyal membranlarının içinde, protonları iç membran bölgesinden mitokondriyal matrikse pompalayan, eşleşmemiş protein-1 (UCP1) denen bir protein bulunur. UCP-1 aktive olduğunda, bir eşleşmemiş protein olduğu için ATP sentezine yol açmaz; bunun yerine sıcaklık salınımına yol açar. KYD bebeklerde vücut sıcaklığının düzenlenmesine katkı sağladığı bilinmesine rağmen, yetişkin fizyolojisindeki işlevi irisin hormonunun keşfine dek bilinmiyordu. Üstelik egzersizin besin alımını azaltmayıp yağ ve kalori yaktırdığı yaygın olarak bilinmesine rağmen, bu olayın moleküler mekanizması irisin keşfedilene dek aydınlatılamamıştı. Dolayısıyla, irisin izolasyonu metabolik olayların, özellikle de yağ dokusu metabolizmasının aydınlatılmasına önemli katkı sağlamıştır.

112 amino asitten oluşan ve 12 kDa moleküler ağırlığa sahip bir protein olan irisin ilk olarak 2012 yılında Boström ve arkadaşları (28 ) tarafından kas dokusundan izole edildi. (şekil 5) (44).

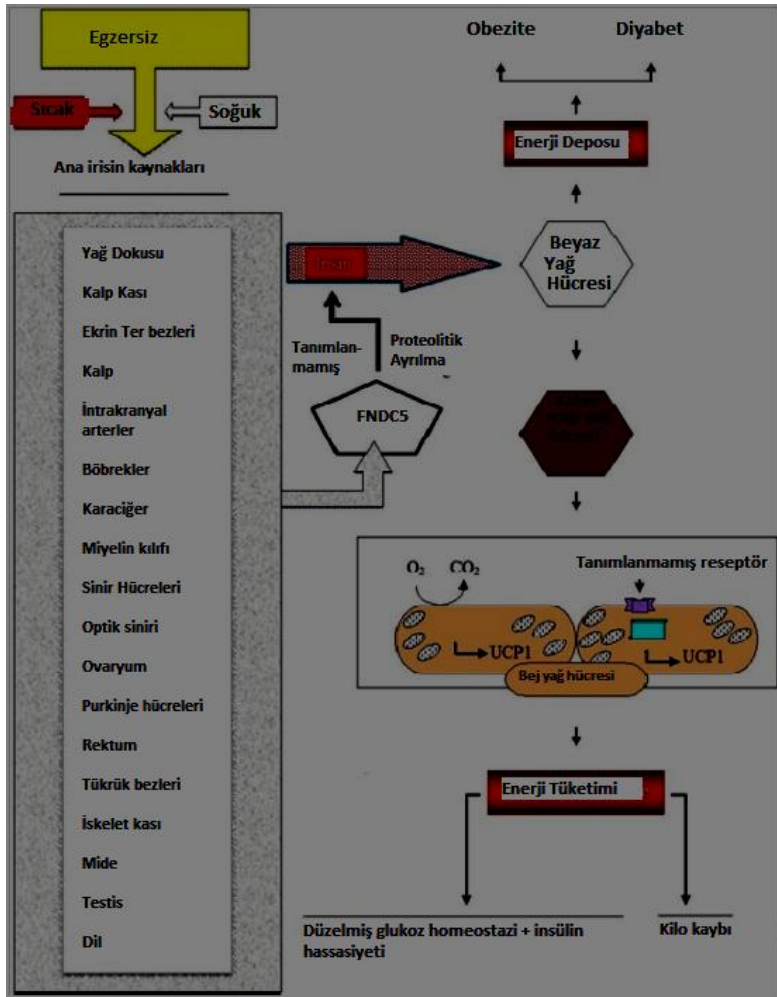


**Şekil 5:** Langerhans adacıklarının merkezindeki (siyah ok) ve periferindeki (mavi ok) hücrelerdeki, kılcal damarlardaki (a), ve sıçanların deri dokularının yağ bezlerindeki (b) irisin immünoreaktivitesi (44).

Boström ve arkadaşları (28) irisin molekülünün glikoprotein yapısında bulunduğunu öne sürdüler; western blot analizlerinde çoklu bantlar tespit edildiğini raporladılar Bu çoklu

bantlar, salgılanabilen ve glikosilatlanan proteinlerin genel özelliği olarak bilinir. Ancak, glikosilasyonun gerçek doğası açıklığa kavuşturulamamıştır.

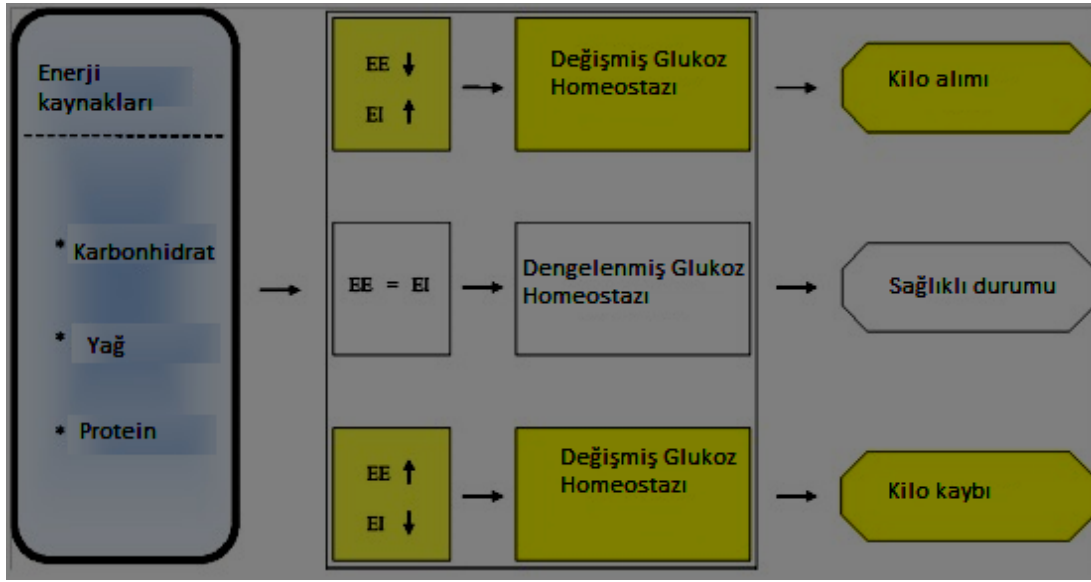
İrisin terimi 'İris' isminden türetilmiştir. İris, Thamus ve Electra'nın kızıdır, Yunan mitolojisinde gökkuşağını simgeler ve tanrılardan insanlara müjdeli haberler getiren aracıdır. İrisin, fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) esasen fare ve insanların iskelet kaslarında bilinmeyen bir proteaz tarafından bağlandığında oluşan bir ayrışma proteindir. FRCP2 ve Pep de denen FNDC5, ilk olarak 2002'de iki bağımsız grup tarafından keşfedildi ve tanımlandı. Farelerde FNDC5 üç kısımdan oluşur; 29 amino asitlik bir sinyal peptid, 94 amino asitlik bir FNIII fibronektin domain, bir C-terminal 32 kDa moleküler ağırlığa sahip transmembran FNDC5, hücre FNDC5'ten daha büyüktür. Bu farklılık FNDC5'in salgılanmadan önce C-terminalde bağlandığı hipotezinin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Dolayısıyla, FNDC5'ten bağlanarak salınan irisin, evrimsel süreç içerisinde memelilerde oldukça iyi korunagelmiştir. Örneğin, fare ve insan irisinleri %100 özdeş olmasına rağmen, benzerlik oranları insülin için %85, glukagon için %90 ve leptin için %83'tür (29). İrisinin bağlanması ve salınması, epidermal büyüme faktörü (EGF) ve alfa dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) gibi transmembran polipeptitlerinkine benzerdir. FNDC5 geninin anlatımı, egzersizle başlatılan ve enerji tüketimine sebep olan kas katmanının önemli bir bölümünü oluşturan peroksizom proliferatör-aktive reseptör  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) ve koaktivatör  $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ) aracılığıyla artar. PGC1 $\alpha$  (PPAR $\gamma$  koaktivatör-1 $\alpha$ ) transkripsiyonel biyolojik sistemlerde enerji metabolizması programlamasına yol açar. PGC1 $\alpha$  aynı zamanda pek çok hücre türünde mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizmayı kontrol eder. (şekil 6) (44).



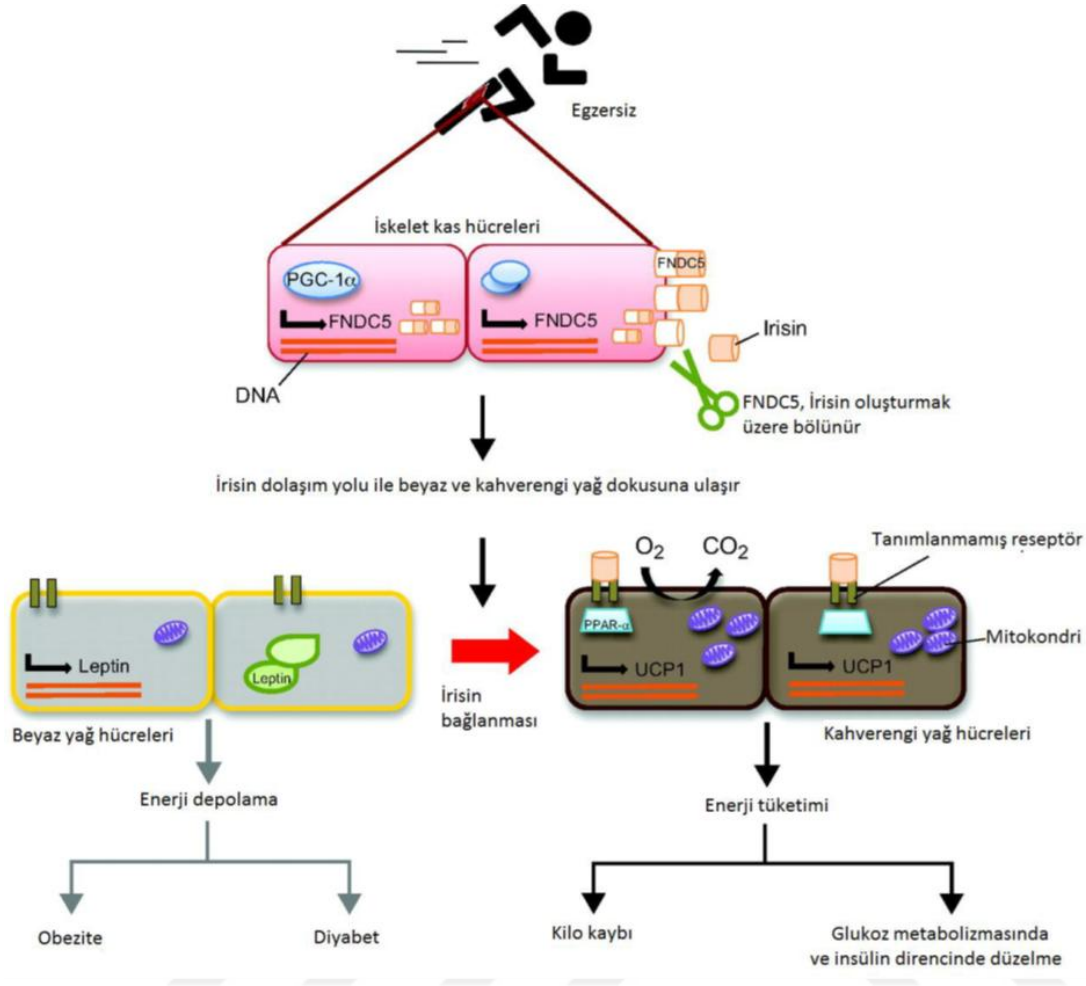
**Şekil 6:** Başlıca irisin sentezi bölgeleri ve irisinin başlıca biyokimyasal etkileri. Başlıca irisin sentezi bölgeleri kalp kası ve yağ dokudur. İrisin, karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde görev alır.(44)

Kas dokusu FNDC5, IL-15, VEGF $\beta$ , Lrg1 ve TIMP4 denen beş farklı protein içerir; bunlar PGC1 $\alpha$  anlatımıyla ilişkilidir ve salgılanabilirler. FNDC5; Elovl3, Cox7a ve Otop1'in yanı sıra diğer KYD genlerini de salgılayabilir. Ancak leptin BYD salınımını azaltır. 20 FNDC5, UCP1 mRNA anlatımını 7-1500 kat artırır. Artan UCP1, ATP sentezini engeller ve ısı oluşumuna yol açar, bu da enerji tüketimine sebep olur. Tüm bu veriler, KYD termojenez aktivasyonunun FNDC5 tarafından düzenlendiğini göstermektedir (30).Başta KYD olmak üzere çok sayıdaki hücre grubunda mitokondrial biyogenez ve oksidatif metabolizmayı düzenleyen uncoupling protein 1 (UCP1), PPAR gama co-aktivatörü olan PGC1 alfa uyarısı ile salınmaktadır.

Kas dokusu ile yağ dokusu arasında iletişim PGC1 uyarısı ile kana salınan FNDC5 (irisin) sayesinde olmakta ve özellikle yağ dokudaki UCP1 düzeylerinin artması ile mitokondrial biyogenez ve oksidatif metabolizma düzenlenmektedir. UCP1 artışı beyaz yağ hücrelerinin kahverengi yağ hücresi gibi davranmasına neden olmaktadır. Kahverengi yağ dokusu termogenez için enerji sağlayan dokudur. Bu nedenle kahverengi yağ dokusunda mitokondrial yağ asit beta oksidasyon enzim seviyeleri çok yüksektir (31). Vücutta KYD miktarının artışı ; kilo kontrolünü ve enerji dengesinin korunmasını ayrıca beyaz yağ hücrelerinin proinflamatuvar özellikteki adipokin salınımının azalmasını ve bu yol ile obeziteye bağlı gelişen kronik inflamasyonun baskılanmasını da sağlamaktadır (şekil 7) (44).



**Şekil 7:** Enerji tüketimi, girişi, dengesi ve bunların metabolik sonuçları. Enerji tüketimi ve girişi arasındaki denge tüketim artacak şekilde bozulursa, bu bozulma glikoz homeostazını değiştirir ve kilo kaybına sebep olur. Enerji dengesinin diğer yönde bozulması ise kilo alımına yol açar. Enerji tüketimi ve girişi arasında, sağlıklı bir yaşam için tam bir denge bulunmalıdır. EE: enerji tüketimi. EI: enerji alımı.(44)



Şekil 8: Egzersiz ile indüklenen PGC-1 ve irisinin yağ dokusu üzerine olan etkileri (44).

Diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde oldukça önemli rol oynayan insülin direnci ve kronik inflamasyonun kontrol altına alınabilmesinde PPAR gama co-aktivatörü olan PGC1 alfanın oldukça kritik bir önemi vardır. İrisin, PGC1 alfa aktivasyonu ile kas dokusundan salınan ve kas ile yağ doku arasında mesajcı rolü olan bir moleküldür. Yapılan bir çalışmada yeni tanı almış diyabetik hastalarda irisin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (32). Gelecekte obezite ve obeziteye bağlı metabolik hastalıklarda irisin terapötik etkinlikte kullanılabileceği öngörülmektedir (şekil 8) (44).

Boström ve arkadaşları (28) fare ve insan iskelet kaslarında egzersiz sonrası FNDC5 mRNA artışı olduğunu raporlamışlardır. Fare karaciğerindeki FNDC5 anlatımlarının nasıl değiştiğini incelemek için, araştırmacılar fare karaciğerine adenovirüs vektörleri aracılığıyla tam boy

FNDC5 naklettiler ve farelerin KYD aşırı yüksek FNDC5 bulmuşlardır. Bu sonuçlara dayanarak, bilinmeyen bir proteaz tarafından FNDC5'ten bağlanan irisin kan dolaşımına salgılanan bir egzersiz proteini olduğunu, buradan BYD ulaştığını ve bilinmeyen bir reseptörle etkileşime girerek BYD 'nun KYD dönüşmesine neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu yağ yıkımı sürecinin ATP yerine ısı üretimine yol açtığını belirtmişlerdir. Bu özgün çalışmanın ardından, dünyadaki pek çok metabolizma laboratuvarı bu molekülün gerçekten egzersizle oluşup oluşmadığını bulmak için irisin üzerinde çalışmaya başlamıştır (33).

Yakın zamanda Hofmann ve arkadaşları (34) egzersiz ve irisin arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmaların bir özetini sunmuşlardır. Boström ve arkadaşları sonuçlarını sunmalarının ardından Timmons ve ekibi (35) iskelet kasındaki FNDC5 artışının egzersizle ilişkili olup olmadığını bulmak için yeni bir araştırma hazırlamışlardır. Sedanter yaşam tarzına sahip 24 genç erkek altı haftalık yoğun bir egzersiz programına sokulduktan sonra, Timmons ve arkadaşları (35) deneklerin iskelet kası biyopsisinde FNDC5'te değişiklik görülmediğini raporladı. Aynı araştırmacılar 20-80 yaş aralığındaki 43 yetişkini 20 haftalık bir gözetimli direnç egzersizi programına tabi tuttu ve iskelet kası biyopsisindeki FNDC5 mRNA miktarlarının değişiklik göstermediğini raporladı. Sonrasında, Timmons ve arkadaşları (35) 10 genç ve 10 yaşlı deneği bir dayanıklılık egzersizi programına soktu ve yaşlı deneklerin iskelet kası biyopsilerinde egzersiz sonrası FNDC5 mRNA miktarlarında %30'luk bir artış gözlemledi. Timmons ve arkadaşları (35) yaşlı deneklerde egzersiz sonrası FNDC5 artışının, FNDC5'in başlıca olarak egzersizle düzenlendiği şeklinde genelleme yapmak için yetersiz olduğunu ileri sürdü. Fareler 3 hafta boyunca teker koşusuna tabi tutuldu ve egzersiz sonrası irisin seviyelerinde %65'lik artış görüldü.

Lecker ve arkadaşları (36) sistolik kalp yetmezliği olan 24 hastayı düşük ve yüksek aerobik performansına tabi tutmuş ve yüksek aerobik performansına tabi tutulan deneklerde FNDC5 mRNA miktarlarında artış gözlemlemişler, ancak plazma irisin seviyelerini ölçmemişler. Aerobik egzersizlerin iskelet kasının aerobik özelliklerini geliştirdiğini ve oksijen tüketimini pik seviyesine ( $VO_2$ ) çıkarttığını, FNDC5 ve PGC1 $\alpha$  seviyelerini pik  $VO_2$  grubunda önemli derecede yükselttiğini bulmuşlar.

Fain ve arkadaşları (37) yaptıkları çalışmada ailesel hiperkolesterolemili (FHM) ve normal domuzların deltoid ve triseps brakilerindeki FNDC5 mRNA miktarları karşılaştırıldığında, FNDC5 mRNA miktarlarında değişiklik bulmamışlar ve sadece FHM'li domuzların dolaşımdaki irisin miktarlarında artış saptamışlar.

Raschke ve arkadaşları (38) dayanıklılık ve direnç egzersiz programına tabi tutulan deneklerin iskelet kası biyopsi numunelerindeki egzersiz öncesi ve sonrası FNDC5 mRNA miktarları arasında herhangi bir fark olmadığını ve sonuç olarak farelerde gözlemlenen olumlu etkinin insanlarda görülmediğini belirttiler.

Scharhag-Rosenberge (39) de Raschke ve arkadaşlarının (38) benzer bir sonuç elde etti. Scharhag-Rosenberge (39) sedanter yaşam tarzına sahip, sağlıklı 74 erkek ve kadın katılımcıda, 6 aylık bir önleyici direnç egzersiz programının dinlenme metabolizma hızı (RMR), yağsız kütle (FFM) ve irisin üzerindeki etkilerini inceledi. 37 kontrol vardı ve diğer katılımcılar altı ay boyunca haftada üç kere yüksek tekrarlı direnç egzersizi programını tamamladılar. RMR'deki değişimin FFM ya da irisindeki değişimle ilişkili olmadığını raporladılar. Dolaşımdaki irisin konsantrasyonu ile ilgili elde ettikleri bu sonuçların irisinin insan enerji dengesi için taşıdığı öneme şüphe düşürdüğünü vurguladılar (39).

Egzersiz taklit tedavisinin (forskolin + ionomisin) laboratuvar ortamında temel insan kas hücrelerindeki irisin üzerindeki etkisi de araştırıldı. Egzersiz taklit tedavisinin diferansiye kas hücrelerindeki *Pgc1 $\alpha$*  mRNA miktarını iki kattan fazla artırdığı, ancak FNDC5 mRNA'nın %18 ve irisinin %20 azaldığı görüldü. Egzersizle bağlantılı sinyal yollarının insan iskelet kasında irisin regülasyonundaki rolünün tartışmalı olduğu ve elde ettikleri verilerle desteklenmediği sonucuna varıldı (40).

Bir diğer araştırma konusu, irisin salgılanmasının ısıyla ya da egzersizle artıp artmadığıydı. Obez ve sağlıklı bireyler üzerinde çalışan Aydın ve arkadaşları (41) bir gruba 45 dakikalık koşu ve diğer gruba 50°C sıcaklıktaki Türk hamamında banyo yaptırdı. Araştırmacılar hem egzersiz hem de banyo sonrasında irisin miktarlarının arttığını ancak sıcak Türk hamamındaki banyo sonrasında daha fazla irisin salgılanarak dolaşıma sokulduğunu ve tükürüğe aktarıldığını raporladılar. Artışın obez deneklerde kontrol deneklerine kıyasla daha fazla olduğunu gözlemladılar.

Ayrıca, daha yakın bir tarihte Lee ve arkadaşları (42) soğuğa maruz kalmanın insanlarda irisin salgılanması için aferent bir sinyal olup olmadığını araştırdı ve bunu sıçanlarda bulunan kahverengi bir adipokin olan FGF21 ile karşılaştırdı. Soğuğa maruz kalmanın, dolaşımdaki irisin ve FGF21'i artırdığını buldular ve titreme yoğunluğuyla doğru orantılı (ve egzersizle başlatılan salgılamaya benzer büyüklükte) irisin salgılanmasının başlatıldığını kaydetmişler. FNDC5 ve/veya FGF21 tedavisi insan adiposit kahverengi gen/protein anlatımını ve termojenezi depo-spesifik bir şekilde yükselterek, elde ettikleri sonuçlara dayanarak,



egzersizle başlatılan irisin salgılamasının titreme kaynaklı kas kasılmasından evrilmiş olabileceğini ve FGF21 ile uyum içinde kahverengi yağ termojenezini arttırmış olabileceğini ortaya koymuşlar.

Dahası, Lawson ve arkadaşları (43) 14-21 yaş aralığındaki, 15'i amenoreik atlet (AA), 15'i ömenoreik atlet (EA) olan ve 15'i de atlet olmayan benzer BMI'lere sahip 45 kadın üzerinde bir kesitsel çalışma gerçekleştirdi. AA'da, oksitosin salgılamasının temsilî enerji bulunurluğu ölçümleriyle ilişkili olduğu bulundu. AA'da, oksitosin salgılaması enerji bulunurluğu ve tüketimiyle ilişkiliydi, bu da oksitosinin enerji yetmezliği durumlarında enerji dengesinin düzenlenmesiyle bağlantılı olabileceğini gösteriyordu.

Yakın bir tarihte, Aydın ve arkadaşları (44) genç ve yaşlı fareleri bir yüzme egzersizine tabi tuttular ve dolaşımdaki irisin miktarının egzersizden sonra arttığını gördüler. Yazarlar genç ve yaşlı farelerdeki irisin miktarlarını karşılaştırdıklarında, genç sıçanların dokuları ve serumlarının daha fazla irisin içerdiği sonucuna vardılar. Genç nesildeki bu daha yüksek irisin miktarı yağ yıkımını hızlandırıyor olabilir; dolayısıyla bu, obezitenin gençlerde yaşlılara kıyasla daha az yaygın olmasının sebeplerinden biri olabilir. Ayrıca, Aydın ve arkadaşları immünohistokimya aracılığıyla irisinin iskelet kasının perimisyumunda dinlenme halindeyken mevcut olduğunu ve egzersizle yükseldiğini ortaya çıkardı. Dolayısıyla, dokularda irisin varlığını göstermek için egzersiz uyarılması gerekmez çünkü dinlenme sırasında çeşitli dokularda irisin varlığı zaten gösterilmiştir. Aydın ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmaların en önemli tarafı, iskelet kasının periferal sinirlerindeki yoğun irisin immünoaktivitesini göstermiş olmalarıdır. Periferal sinirlerdeki yoğun irisin örneklerindeki irisin miktarlarının egzersiz sonrasında artmamasının sebebinin, iskelet kasının irisinin asıl kaynağı olmaması olduğunu savunmuşlardır. Ayrıca, iskelet kası biyopsi örneklerindeki irisin miktarında rapor edilmiş bir artış olduğunda, bu artışın ya da değişimin periferal sinir miktarı tarafından belirlendiğini ileri sürmüşlerdir. Egzersiz sonrası iskelet kası biyopsi materyallerindeki irisin miktarıyla ilgili fikir birliği olmamasına rağmen, serum/plazma irisin seviyeleri genelde egzersiz sonrasında, birkaç istisnai sonuç haricinde, artış göstermektedir.

## **2.4b Leptin**

Yapısal olarak sitokinlere benzeyen, 167 aminoasidlik, 16 kDa ağırlığında bir polipeptid olan ve ilk defa 1994 yılında bulunmasıyla yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesi sürecini başlatan leptin, başlıca yağ hücrelerinden salgılanmakta olup, hem dolaşımda hem de serebrospinal sıvıda bulunur. Kan-beyin bariyerini doyurulabilir bir transport sistemiyle geçer. Serum düzeyi 1-10 ng/mL arasında değişir (45).

Vücutta başlıca yağ dokusundan sentezlenen leptinin, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir. Salgılanması yağ dokusu kitlesi ve nutrisyonel durumla direkt olarak ilişki göstermektedir. Düzeyleri en iyi vücut kitle indeksi ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon gösterir (46).

Leptin salınımı diüurnal ritme sahiptir; gece pik yaparken sabah saatlerinde en düşük düzeydedir. Bu ritmik salınım yeme zamanlarına göre değişebilir (47).

Beyinde açlık ve tokluk merkezleriyle ilişki içinde olan leptin; vücut ağırlığı, enerji harcanması ve besin alınmasının düzenlenmesiyle görevlidir. Öncelikli rolü, enerji fazlalığından ziyade enerjinin yeterliliği açısından bir metabolik sinyal olarak görev görmesidir.

Ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun düzenlenmesinde görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid Y (NPY)'nin arkuat nükleustan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (48).

Hipotalamustaki iştahı ve vücut ısısını düzenleyen diğer bir nöromedyatör olan melanosit stimulan hormon (MSH) iştahı azaltarak etki gösterir. Leptin, santral MSH seviyesini artırarak bir başka yoldan da iştahı azaltır (49).

Leptinin ilişkili olduğu hormonlar arasında en çok araştırılmış olan insülin dir. İnsülin, Ob gen ekspresyonunun önemli bir düzenleyicisidir. Leptin, insülin düzeylerinde değişiklik yapmaksızın glukozun hücrelerce alınmasını ve glukoz döngüsünü artırır, ancak hepatik glikojen içeriğini azaltır. Leptin AMP bağımlı protein kinaz aktivitesini artırarak ve asetil koenzim A karboksilazı inhibe ederek çizgili kasta yağ asidi oksidasyonunu direkt olarak uyarmaktadır (50). Aynı zamanda protein, kolesterol, serbest yağ asidi ve trigliserid sentezi azalmış olur.

Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda açlık insülin düzeyi ile serum leptin düzeyleri arasındaki anlamlı ilişki gösterilmiştir. Açlık durumunda dolaşımdaki leptin düzeyi azalırken karbonhidratlı beslenen sıçanlarda leptin düzeyindeki artış bu ilişkiyi açıklamaktadır. Bu da göstermektedir ki, leptin sadece hiperglisemi veya yüksek enerji varlığında insülin uyarımına bir cevap olarak üretilmektedir. Tip 2 diyabetiklerde ve insülin direnci durumunda hiperleptinemi gözlenen bir durumdur (51).

Leptinin pankreas hücrelerinde ATP duyarlı K<sup>+</sup> kanalını aktive ederek insülin salınımını baskıladığı gösterilmiştir, dolayısıyla glukoz oksidasyonunu inhibe eder. Ayrıca leptin bazal ve glukoz uyarılı insülin sekresyonunu da azaltmaktadır. Bu durum leptinin insülin sekresyonu üzerine negatif geri bildirim oluşturduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak

yüksek insülin sekresyonu leptin üretimini uyarabilirken, yüksek leptin konsantrasyonu insülin sekresyonunu uyarır (52).

Kronik hiperleptineminin arter kan basıncını yükselttiği bildirilmiştir. Bunun nedeninin leptinin sempatik aktiviteyi arttırması olduğu kabul edilmektedir. Leptin gen polimorfizmi obeziteden bağımsız olarak daha yüksek hipertansiyon insidansı ile birlikte (53). Yağ dokusu dışındaki dokulara serbest yağ asitlerinin girişini ve bu dokularda yağın birikimini önlediği düşünülen leptin bu açıdan anti-steatotik bir hormondur (54).

Leptinin diğer endokrin etkileri arasında immün fonksiyonların regülasyonu, hematopoez, anjiyogenez ve kemik gelişimi de yer almaktadır.

#### **2.4c Adiponektin**

Adiponektin, 1990'lı yılların ortalarında bağımsız dört grup tarafından farklı deneysel yaklaşımlar kullanılarak tanımlanmıştır. Literatürde adiponektin, GBP28, "adipocyte complement related protein 30 (ACRP30)", AdipoQ, APM1 geni gibi değişik isimlendirmeler mevcuttur. En sık kullanılan isim adiponektin 'dir.

APM1 geni 3q27 bölgesinde yer alır. APM1 3 ekzon ve 2 introndan oluşan 17 kb uzunluğunda bir gendir. APM1 içeren kromozom 3 bölgesi (3q27) aynı zamanda metabolik sendrom fenotipinde kuvvetli bir şekilde etkisi olan bir "Quantatif Trait Locus"(QTL) içermektedir.

Adiponektin yağ hücrelerinden salgılanan, enerji homeostazını, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Adiponektin, yağ dokusuna özgül salgısal bir matriks proteindir. Kolajen benzeri olan adiponektin sadece beyaz yağ dokudan yağ hücresi farklılaşması boyunca sentezlenir.

Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasitlik bir polipeptid olan adiponektin sinyal alanı, kolajen yapının hakim olduğu bir N terminal kısım, bir değişken kısım ve globular yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. Adiponektinin globüler subünit yapısı C1q'ya çok benzer, kompleman ilişkili protein ailesinin bir üyesidir (55). Globular kısmın 3 boyutlu yapısı TNF- $\alpha$  ile benzerlik göstermektedir. Kolajenöz bölgesi 22 defa tekrarlayan glisin-X-prolin veya glisin-X aminoasitlerinden oluşmaktadır (39).

Adiponektinin temel yapısı sıkıca birleşmiş trimerlerdir. Trimerler, globüler bölgede üç monomerin arasında oluşan bağ ile biçimlenirler. Monomerik adiponektin dolaşımda gözlemlenmemiş ve yağ hücresinde görülmüştür. Dört ile altı trimer, kolajen bölgeleri boyunca birleşir ve yüksek molekül ağırlıklı form olan oligomer oluşur (56). En fazla miktarda bulunan yağ dokusu proteini olup insan plazma proteinlerinin % 0,01 ve % 0,05'ini

oluşturur. İnsan plazmasında konsantrasyonu 5-30 µg/ml arasında değişir. Bu değer plazmadaki diğer hormon konsantrasyonlarından 3 kat daha fazladır (57). Plazma adiponektin seviyesini ölçmek için güncel geçerli metodlar; multimerik formu ölçen radyoimmünoassay (RIA) ve denature monomer formu ölçen enzim bağımlı immunoabsorbant assay (ELİSA) yöntemidir ve her iki yöntemle de dolaşımdaki seviyeleri benzer şekilde ölçülmüştür (56).

İki adet adiponektin reseptörü tanımlanmıştır. Adipo R1 globüler yapıdaki adiponektin için olan reseptör formudur ve iskelet kasında eksprese edildiği tespit edilmiştir. Adipo R2 ise tam zincir adiponektin için olan reseptör formudur ve esas olarak karaciğerde eksprese edilmektedir (58,59). Adiponektin reseptörlerinin fizyolojik rolleri ve sinyal transdüksiyon yolları henüz tam olarak tanımlanamamıştır.

Normal yağ hücreleri insülin sensitize edici hormon ve sitokinleri sekrete ederler. Yüksek yağ içeren diyetin indüklediği hipertrofiye olmuş adipositler insülin sensitize edici hormonların sekresyonunu azaltırken, insülin direncine neden olan hormon ve sitokinlerin sentezini arttırmaları (58).

Adiponektin karaciğerde insülin duyarlılığını artırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu artırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır (60,61). Çizgili kasta ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini artırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar. Dolayısıyla insülin duyarlılığını artırıcı etkiye sahiptir (62,63).

Deneyssel adiponektin uygulanması, iskelet kasında insülin reseptörleri ile uyarılan tirozin fosforilasyonunu artırır ve bu durum artmış insülin duyarlılığı ile bağlantılıdır (64). Adiponektin; hepatositte phosphatidylinositol-3-kinase (PIK) ve insülin reseptör substrat fosforilasyonunu arttırmak koşulu ile insülinin etkilerini artırırken, kas hücrelerinde PIK ve insülin reseptör substrat-1 fosforilasyonu sonucunda GLUT-4 düzeyini arttırmakta, sonuçta periferik dokuda insülin duyarlılığını arttırmaktadır.

Adiponektin düzeyleri hem insülin direnci hem de obezitede düşük bulunur. Vücut yağı oranı, bel kalça oranı ve karın içi yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir (59).

Obezitede diğer adipositokinlerin seviyeleri obeziteyle orantılı olarak artmıştır (65). Buna karşın; adiponektin sadece yağ dokusundan salındığı halde, diğer çoğu adipositokinlerin tersine, paradoksal biçimde obez bireylerde zayıf kontrollerinden daha düşük seviyededir (66). Adiponektin üretimi adipogenezis boyunca aktiflenmiş olmasına rağmen obezite gelişimi boyunca üretimi üzerinde negatif geri bildirim ortaya çıkması mümkün olabilir. Örneğin, TNF-α'nın adiponektin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (67). Bu nedenle TNF-α ve obez

durumlarda üretimleri artmış diğer bazı adipositokinler, adiponektinin azalmış seviyelerinden sorumlu olabilirler.

Adiponektin damar duvarında, TNF- $\alpha$  üretimini baskılayarak VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinde azalmaya yol açar ve monosit adezyonunu inhibe eder, çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu azaltarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü önler ve büyüme faktörlerinin uyardığı düz kas hücrelerinin bu bölgeye göçü ve proliferasyonlarını azaltır.

Sonuç olarak adiponektin yağ dokusunda üretilen antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir hormondur.

#### **2.4d Rezistin**

Rezistin 12,5 kDa molekül ağırlığında bir hormon ve adipokindir. Temel kaynağı sadece adipositler olmayıp, kan mononükleer hücreleri, makrofajlar, kemik iliği ve pankreatik hücreler, dalak ve kas hücreleri tarafından da üretilir. Henüz rezistinle ilişkili bir reseptör bulunmamıştır (68).

Rezistin salımı inflamasyon, LPS, IL-6, hiperglisemi, büyüme ve gonadal hormonlarla stimüle edilir. Ekspresyonu, fonksiyonu yaş ve cinsiyetten etkilenmektedir. Yapılan çalışmalarda adipoz dokuda erkek sıçanlarda dişi sıçanlara kıyasla yüksek düzeyde rezistin mRNA'sı bulunurken; insanda plazma rezistin düzeyi kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Sıçanlarda yaş ve adipoz doku arttıkça serum rezistin düzeyinin arttığı görülmüştür.

Rezistin fizyolojik olarak normal glikoz hemostazına katkıda bulunur. Periferik sinyal molekülü olarak, glikoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glikoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltarak insülin direnci gelişimine neden olur. Adipoz dokudan salınan rezistin, adipositlerin kendisine de etki ederek insülin direncine neden olur (68).

Obezitede beyaz adipoz doku miktarıyla orantılı olarak sirkülasyondaki miktarı artar ve proinflamatuvar etkileriyle sistemik inflamasyonu şiddetlendirir. Kemirgenlerde de insanlarda olduğu gibi serum rezistin düzeyi ve obezite arasında korelasyon varlığı ve rezistinin insülin direncini arttırdığı bulunmuştur (68).

Rezistin obezitenin komplikasyonu olarak düşünülen insülin direnci, ateroskleroz gibi diğer hastalıkların oluşumuna da zemin hazırlar (19).

## 2.4e Omentin

Omentin, aynı zamanda intellektin veya intestinal laktoferrin reseptör olarak adlandırılan viseral yağ depolayan bir adipokindir. Hem endokrin faktör olarak hem de otokrin/parakrin faktör olarak görev yapar.

Obezite, omentin ekspresyonunu ve onun dolaşıma geçmesini plazma omentin seviyesini düşürerek negatif etkiler (69). Omentin gen ekspresyonu, obezitede azalmaktadır. Zayıf kişilerde kilolu veya obez kişilerle karşılaştırıldığında plazma omentin seviyesi daha yüksek çıkmıştır. Buna ek olarak, omentin ile obezite markerları (BMI, WC, dolaşımdaki leptin seviyesi) arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (19).

## 2.4f TNF alfa (Tümör Nekrozis Faktör Alfa)

TNF- $\alpha$  başta makrofajlar olmak üzere çeşitli hücre türleri tarafından sentezlenen, 26 kDa ağırlığında bir transmembran proteindir. Yağ dokusunda hem kendisi hem de reseptörleri eksprese edilmektedir. Viseral yağ dokusunda üretimi daha fazladır. TNF- $\alpha$ 'nın obezite ve insülin direnci patogeneğinde, dolayısıyla da Tip 2 diyabet gelişiminde rolü vardır. Yağ dokusu kitlesi ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir (70).

Obezlerde artmış TNF- $\alpha$  düzeylerinin, ateroskleroz ile ilişkisi gösterilmiş olmakla birlikte aterosklerozun başladığı bilinen çocukluk çağı obezitesinde TNF- $\alpha$  düzeyleri ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Yağ dokusunda da üretilen ve obez bireylerde fazla miktarlarda sentezlenen TNF- $\alpha$ , düz kas hücre çoğalmasını ve göçünü, sitokinleri ve büyüme faktörlerini, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak, hücrel reseptör üretimini değiştirerek, apoprotein üretimini azaltarak, lipolizi uyarıp serbest yağ asidi düzeyini ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 içeriğini yağ hücrelerinde arttırarak, ayrıca insülin direncine neden olarak aterosklerotik lezyonun ilerlemesine neden olur (70).

## 2.4g Visfatin

Visfatin, önceleri pre-B-cell enhancing factor 1 (PBEF1) olarak adlandırılmış ve 2005 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından adipoz dokudan salgılandığı gösterilerek visfatin adıyla yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır. Visfatin olarak adlandırılmasının sebebi hem farelerde hem de insanlarda yüksek miktarda viseral yağdan salgılanmasıdır (71).

Visfatin, insüline benzeri bir etki göstermektedir. Visfatin salgılanması obez hayvan modellerinde artmakta ve plazma konsantrasyonları, abdominal obezitesi veya tip 2 diyabeti olan insanlarda artmaktadır (71).

Plazma visfatin, obezitenin ölçülmesiyle ilişkilidir, ancak visceral yağ ölçümünde veya insanlarda insülin sensitivitesinin ölçülmesinde bir ölçü değildir. Visfatin mRNA ekspresyonu, visceral ya da subkutan adipoz dokularda fark göstermektedir. Visfatinin enerji homeostasındaki etkisi hakkında çok az bilgi vardır (71).

#### **2.4h Retinol Bağlayıcı Protein 4**

Retinol bağlayıcı protein-4 (RBP-4) başta karaciğer olmak üzere visceral beyaz yağ dokusundan da salınan önemli bir adipokindir. Yapılan bir çalışmada, RBP-4 insan obezitesinde ve tip 2 diyabette artmıştır. Yapılan Başka bir çalışmada da, RBP-4 ile obezlerdeki insülin direnci, glikoz intoleransı, tip 2 diyabet ve tip 2 diyabete ailesel yatkınlığı olan ancak obez olmayan deneklerle pozitif bir korelasyon bulunmuştur (72).

#### **2.4i Serum Amiloid A**

Serum amiloid A (SAA), başlıca adipositlerden salgılanan bir adipokindir. SAA obezitede önemli bir biçimde artmaktadır ve ayrıca sistemik inflamasyon ve ateroskleroz ile de bağlantılıdır. Bundan dolayı kardiyovasküler durumlarda tahmini bir gösterge olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (73).

#### **2.4i Chemerin**

Chemerin, 2007 yılında adipokin olarak bulunan aslında immün hücrelerde kemoatraktant olarak bilinen bir adipokindir (74). Günümüzde obezite ve metabolik sendrom ile ilişkili bir adipokin olarak duyulmaktadır.

Morbid obez kişilerin dolaşımlarında artmış seviyede Chemerin bulunmuştur ve bu kişilerin bariatrik cerrahi sonrasında ve kalori kısıtlamasında chemerin seviyesinin ciddi anlamda düştüğü görülmüştür. Ayrıca yapılan başka bir çalışmada, obezitede chemerin ekspresyonu ve dolaşımdaki konsantrasyonu metabolik sendrom belirtileriyle pozitif ilişkili bulunmuştur (74).

## 2.4j Apelin

1998 yılında Totemato ve arkadaşları tarafından tanımlanan apelin, ilk olarak sığır midesinden izole edilmiştir. Vücudun çeşitli bölümlerinde endotelial hücrelerinden üretilen bu peptid, adipoz dokunun yeni bir üyesidir. Apelin; birçok bölgeden genellikle DNA kontrolünde 77 prepropeptid olarak sentezlenir. Daha sonra apelin-12, apelin-13, apelin-17 ve ape-lin-36 gibi farklı sayıda aminoasitlere sahip fragmanlar oluşmaktadır (75).

Apelinin diğer yeni bir rolü de insülin regülasyonu ve obezite bağlantılı mekanizmalarda tanımlanmıştır. Hem insan hem de fare adipositleri çalışmasında, yeni bir adipokin olarak apelinin yağ hücrelerinden salındığı ve insülin ile upregüle edildiği bildirilmiştir (75).

Yeni bir adipokin olan apelinin birçok fizyolojik etkisi bulunmaktadır. Özellikle kardiovasküler sistem, hipotalamus ve adipoinsüler aksda, hem sirkülasyon hem de parakrin olarak apelinin bir nörotransmitter olarak davrandığına dair kanıtlar vardır. Apelin, adipositokinler arasında benzersiz özellikleri olan obezitede up regüle olan ve yararlı özellikler gösteren yeni bir adipositokindir. Obez, hiperinsülinemik ve tip 2 diyabetli deneklerde plazmada artmış apelin bulunmuştur. Obezite tek başına plazmadaki apelin seviyesinin artışının göstergesi olmayabilir. İnflamasyon, oksidatif stres de obezitede apelin seviyesine etki edebilmektedir (75).

## 2.4k İnterlökin- 6

IL-6, dolaşımda 19-21 kDa molekül ağırlığında bulunan, dolaşımdaki miktarının 1/3'ü yağ dokusundan salınan, viseral yağ dokusunda, subkutan yağ dokusuna göre 2-3 kat daha çok üretilen bir proteindir (76). Yağ dokusunda üretimi ve dolaşımdaki miktarı obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir. Obezite ile IL-6 konsantrasyonu yükselmektedir. TNF- $\alpha$  ve IL-1 ile stimüle olurken, kilo kaybı ile de düşmektedir (76).

IL-6, glikojen sentazı inhibe ederek ve glikojen fosforilaz aktivitesini uyararak hepatik glukoz üretiminde artış yapar. GLUT-4'ü inhibe ederek periferde insülin etkisini azaltır Hepatik trigliserid sekresyonunu da uyardığı düşünülmektedir. Ayrıca adipogenezi inhibe edip adiponektin salgılanmasını da azaltır (77).

IL-6, endotelden adezyon moleküllerinin salınmasında artış yaptığı gibi hepatositleri etkileyerek fibrinojen ve serum reaktif protein başta olmak üzere akut faz reaktanlarının üretimini sağlar. Bu da hiperkoagülabilitateye katkıda bulunmaktadır(77).



## 2.5 Yüksek doğum ağırlıklı (YDA) doğan bebeklerde metabolik sendrom riski

Yaşamın kritik dönemlerinde meydana gelen olumsuz uyaranlar bu kompleks hormon-miyokin etkileşiminde ömür boyu sürecek sonuçlara sebep olabilir ve buna gelişimsel biyolojide programlanma denmektedir. Programlanmaya neden olan uyarı hormonal veya çevresel olabilir. Çevresel programlanmanın en önemli şekli beslenme ile olan programlanmadır. Çalışmalar, fetal dönem veya süt çocukluğundaki beslenmenin metabolizma, büyüme ve nörolojik gelişim ile erişkin yaşlarda hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz ve obezite gibi hastalıklar üzerine etkileri olduğunu göstermiştir. Diyabetik anne çocukları olan YDA doğan çocuklarda anne sütü ile beslenmenin ileri yaşlarda diyabet ve obezite den koruduğu gösterilmiştir (78).

Bireyin intrauterin büyüme paterninin, sonraki yaşamda glukoz metabolizması bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. David Barker tarafından ileri sürülen fetal programlama hipotezine göre, fetusun intrauterin çevreye verdiği yanıt erişkin dönemde kronik hastalıkların kökenini oluşturmaktadır. Büyümekte olan fetus yetersiz besin kaynağına maruz kaldığında pankreas, karaciğer, kas gibi organların gelişimini ve vücut büyümesini ikinci plana atmakta; kısıtlı kaynaklarını beyin gibi hayati organlara yönlendirmektedir. Ancak fetus uygun veya aşırı beslenme şartları olan bir ortamda doğduğunda intrauterin dönemde avantajlı olan bu yeniden programlanma devam etmekte; insülin direnci, glukoz intoleransı ve tip 2 diabete yol açabilmektedir. Başka bir deyişle ortaya çıkan yapısal, hormonal ve metabolik adaptasyonda bozuklukların fetusun olumsuz intrauterin ortama tepkisi olarak geliştiği belirtilmektedir (79).

İntrauterin çevreye ek olarak postnatal büyüme paterninin de gelecek komorbiditeler üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Yaşamın ilk iki yılında hızlı büyüyen DDA doğan çocuklarda, VKİ artışıyla birlikte ise insülin direnci gelişimi görülmektedir (80). Ayrıca VKİ normal olsa bile vücut yağ kitlesi ve yağ dağılımı insülin duyarlılığında önemli belirleyici olabilir (81).

Yakın zamana kadar fetal programlanma ile ilgili çalışmalar, maternal ve fetal beslenme bozukluğunun uzun süreli etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak günümüzde, maternal aşırı beslenme, obezite ve gestasyonel diyabetin de, çocuk ve erişkin sağlığı ile kronik hastalık gelişme riski üzerinde önemle durulmaktadır (82).

Gelişmiş ülkelerde giderek artan doğum tartısı, gebelikte obezite ve gestasyonel diyabetle ilişkili olması nedeniyle annedeki "hipernutrisyonel" durum ve yüksek doğum tartısının çocukluk çağındaki hastalık riski üzerine etkileri daha fazla dikkat çekmektedir. Gestasyonel diyabet, obezite ve gestasyon haftasına göre iri bebek ilişkisi bilinmekle beraber annedeki obezitenin tek başına da bu duruma katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Kohort

çalışmalarından elde edilen bilgiler annedeki obezitenin uzun süreli etkilerini ve annenin gebelik öncesi VKİ'nin, çocuğunun ileride aşırı tartılı olmasının güçlü ve bağımsız bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir (83). YDA doğan çocuklarda insülin direnci, obezite, diyabet, metabolik sendrom ve erken kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksektir (84). Çalışmalarda, doğum ağırlığı ve gelecek komorbiditeler arasında U-şeklinde bir ilişki öne sürülmüştür (85).

Bazı bebeklerde YDA nedeni gestasyonel diyabet, maternal obezite, gebelik sırasında aşırı kilo alımı olabilir, ancak hiçbiri YDA bebeklerin büyük bir oranda tanımlanabilir nedeni değildir. Bundan dolayı gebelik sırasında nedeni belli olmayan hipergliseminin çocuklarda intrauterin hiperinsülinemiye yol açabileceği bunun da erişkin dönemde metabolik programlama değişikliklerine neden olabileceği ileri sürülmektedir (86,87).

YDA doğan çocuklarda metabolik sendrom sıklığı açısından birtakım çalışmalar yapılmıştır. Boney ve arkadaşları (79) yaptığı çalışmada 6-11 yaşında YDA çocuklarda metabolik sendrom prevalansı %29 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak bu kompleks metabolik dengeyi sağlayan birçok miyokinden biri de irisindir. İrisin enerji tüketimini BYD 'yi KYD 'ye çevirerek sağlar. KYD 'nin görevi ise insülin duyarlılığını arttırarak VKİ 'ni azaltmaktır (4,5). KYD 'deki önemli miktardaki azalmalar termogenez kapasitesini azaltır ve sonuçta gelişebilecek olan obeziteye zemin hazırlamış olur (6).

Yapılan birçok çalışma YDA süt çocuklarında bozulmuş insülin duyarlılığına bağlı ileriki yaşamlarında tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom bozuklukları geliştiğini göstermiştir (7-9). Fakat hala yüksek kas kitlesi ve KYD 'ye sahip YDA süt çocuklarında daha sık rastlanan glukoz tolerans bozukluğunun altta yatan mekanizması netlik kazanmış değildir.

## ***GEREÇ ve YÖNTEMLER***

### **3.1 Örneklem Seçimi, Çalışmanın Yeri ve Zamanı**

Çalışmaya, prospektif olarak 1-30 Kasım 2015 tarihleri arasında Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğan 26 YDA ve 23 NDA yenidoğan dahil edildi. Çalışma için etik komite onayı Fatih Üniversitesi Etik Kurulundan alındı ve Helsinki Deklarasyonuna bağlı kalındı. Çalışmaya dahil edilen tüm yenidoğanların ailelerinden bilgilendirilmiş gönüllü olur izni yazılı olarak alındı.

### 3.2 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan olguların tahmini doğum ağırlıkları Hadlock formülü ile ikinci trimesterdeki gebelerde hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniğindeki jinekologlar tarafından fetusların femur uzunluğu, karın ve baş çevresi ölçülerek hesaplanmıştı (88). Tüm yenidoğanlar doğumda gestasyonel haftasına göre Lubchenco skalasına göre değerlendirildi. Doğum kilosuna göre 10-90. persantil arası olan yenidoğanlar NDA, 90. persantil üzeri olan yenidoğanlar YDA olarak kabul edildi (89). Sonuç olarak YDA ve NDA yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi.

### 3.3 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Fetal büyüme üzerine etkisi olabilecek konjenital enfeksiyonu (TORCH enfeksiyonu: Toksoplazmosis, diğer (sifiliz, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Sitomegalovirus (CMV), Herpes enfeksiyonu), konjenital malformasyonu, neonatal sepsisi olan yenidoğanlar çalışmaya dahil edilmedi. Astımı, gestasyonel diabeti, gebelik hipertansiyonu, kronik hastalığı, ilaç veya sigara kullanım öyküsü olan gebeler de çalışmaya dahil edilmedi.

### 3.4 Kordon Kanı Örneklerinin Toplanması ve Plazma İrisin Seviyesinin Ölçülmesi

Doğumdan hemen sonra yenidoğan bebeğin umbilikal veninden kordon kan örnekleri toplandı. Toplanan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra 0.5 mililitrelik Eppendorf tüplerine ayrıştırılarak -80 °C de tüm örnekler elde edilene kadar saklandı. Kordon kanı irisin seviyeleri commercial enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA, Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Burlingame, CA, USA) yöntemi ile Fatih üniversitesi tıp fakültesi biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Bu yöntem ile serumda saptanabilir irisin konsantrasyonları 0.066–1024 ng/mL idi.

### 3.5 Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test ve Yates' Continuity Correction test (Yates' düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.01$  ve  $p < 0.05$  düzeylerinde değerlendirildi.

## BULGULAR

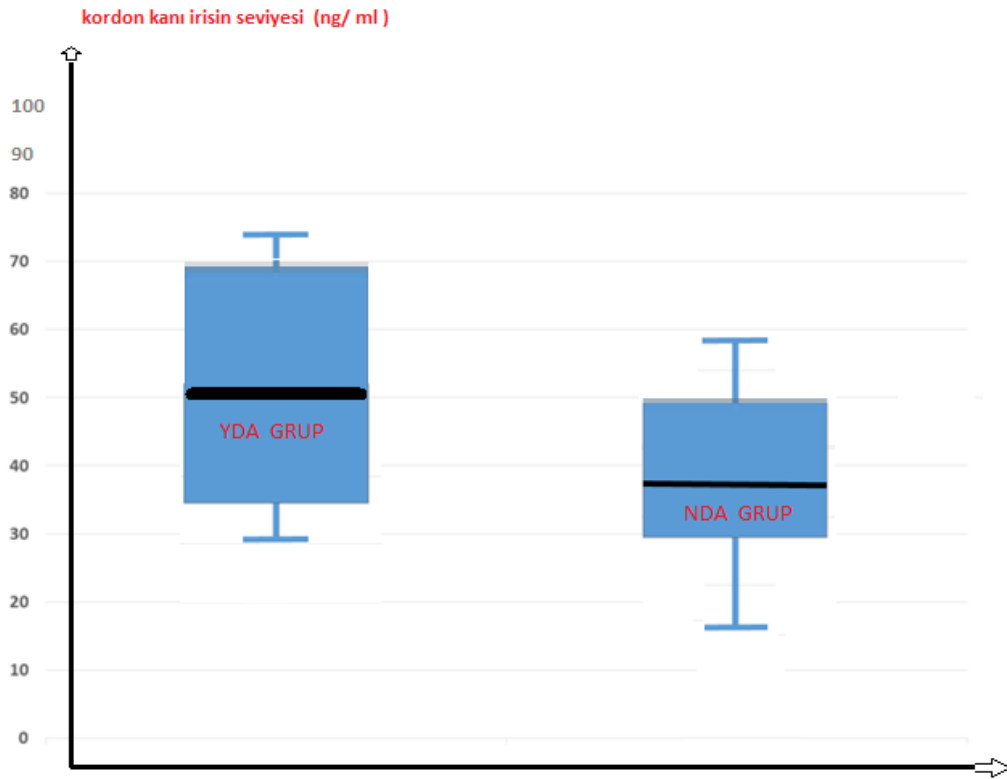
Çalışmaya, 26 YDA ve 23 NDA olmak üzere toplam 49 sağlıklı yenidoğan dahil edildi. YDA olan yenidoğan grubunda (Grup 1) ortalama doğum ağırlığı 4179 gr idi. Bu grubun % 57'si kız, % 43'ü erkekti. Ortalama anne yaşı 29.5 idi. Bu bebeklerin %80.7'si C/S ile ve %19.3'ü NSD ile doğmuştu. Ortalama gestasyon haftası 39.2 idi. Ortalama 1.dakika Apgar skoru 7.81 ve 5.dakika Apgar skoru 8.61 idi. Bu grubun ortalama irisin seviyesi 45 ng/ml saptandı. NDA olan kontrol grubunda (Grup 2) ise ortalama doğum ağırlığı 3227 gr idi. Bu grubun % 60'ı kız, % 40'ı erkekti. Ortalama anne yaşı 31.6 idi. Bu bebeklerin %82.6'sı C/S ile ve %17.4'ü NSD ile doğmuştu. Ortalama gestasyon haftası 38.9 idi. Ortalama 1.dakika Apgar skoru 7.72 ve 5.dakika Apgar skoru 8.75 idi. Bu grubun ortalama irisin seviyesi 38 ng/ml saptandı. (Tablo 1). Çalışma grubundaki 23 YDA yenidoğanın ortalama doğum ağırlıkları kontrol grubunu oluşturan 26 NDA yenidoğanın ortalama doğum ağırlıklarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0.01$ ). Her iki grubun demografik özellikleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1:** Grup 1 ve grup 2'nin demografik özellikleri

Demografik Özellikler	Grup1	Grup 2	P
	YDA (n =26) Medyan $\pm$ SD	NDA (n =23) Medyan $\pm$ SD	
Doğum kilosu (gr)	4179 $\pm$ 145	3227 $\pm$ 341	0.001
Gestasyon haftası (hf)	39.2 $\pm$ 0.9	38.9 $\pm$ 1.2	0.14
Apgar skor (1.dk)	7.81 $\pm$ 0.64	7.72 $\pm$ 0.66	0.697
Apgar skor (5.dk)	8.61 $\pm$ 0.75	8.75 $\pm$ 0.72	0.697
Cinsiyet (K/E)	15/11	14/9	0.768
Sezaryan doğum (%)	21 (80.7 %)	19 (82.6 %)	0.461
Anne yaşı (yıl)	29.5 $\pm$ 3.1	31.6 $\pm$ 3.6	0.82
İrisin (ng/ml)	45 (58 $\pm$ 12)	38 (39 $\pm$ 10)	0.632

Kordon kanı ortalamam serum irisin seviyesi Grup 1’de  $45 (58 \pm 12)$  ng/ml iken Grup 2’de  $38 (39 \pm 10)$  ng/ml saptandı. Grup 1’de serum irisin düzeyleri Grup 2’ye göre daha yüksek bulunmasına karşın bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (şekil 9).

Plazma irisin seviyesinin doğum kilosu ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ( $r=0.18$ ,  $p < 0.001$ ).



Şekil 9: YDA ve NDA ‘larda kordon kanı irisin seviyesi

## **TARTIŞMA**

Günümüzde yüksek kas kitlesi ve KYD'ye sahip YDA bebeklerdeki bozulmuş glukoz toleransına yatkınlığın altta yatan sebebi tam olarak açıklık kazanmış değildir. Genelde literatürdeki çalışmalarda, YDA yenidoğanlarda erken yaşamda aşırı beslenmenin hipotalamusta enerji duyarlılığında ve acıkma hissi düzenlenmesinde bozulmaya yol açtığı, bu durumun da yağ dokusunda insülin senzitivitesinin azalmasına sebep olduğu şeklinde açıklanmıştır (90-92). Fakat yapılan çalışmalar aşırı beslenmenin sadece YDA süt çocuklarında değil aynı zamanda NDA süt çocuklarında da obezite ve insülin rezistansı için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (93).

Günümüzde artık YDA süt çocuklarında daha sık rastlanan karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluğu açıklamada büyüme üzerine etkinliği kanıtlanmış insülin, IGF-1, IGF-2, BH gibi klasik bilinen hormonlardan farklı fizyopatolojik etmenlerin de olabileceği üstünde durulmaktadır.

2003 yılında endokrin etkinliği olduğu kabul edilen ve miyokin olarak tanımlanan miyostatin, interlökin 6-7-8-15, adiponektin, leptin, rezistin, omentin, TNF alfa, visfatin, retinol bağlayıcı protein, serum amiloid A, chimerin, apelin ve en son tanımlanan irisinin de fetal büyüme üzerine etkisini gösteren çalışmalar giderek artmaktadır (25). Örneğin; serum leptin seviyesi vücut ağırlığı ve vücut yağ kitlesi ile ilişkilidir ve 18. gestasyon haftasından sonra fetusta ölçülebilir. Leptin düzeyinin doğum ağırlığına etkisi incelemek için Cinaz ve arkadaşları (94) yaptığı çalışmada DDA süt çocuklarının kordon kanında leptin düzeyinin düşük olduğu saptanırken, diyabetik anneden doğan YDA süt çocuklarının kordon kanında leptin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Vela-Huerta ve arkadaşları (95) yaptığı başka bir çalışmada, gestasyonel diyabetik anneden doğan YDA süt çocukları ve gestasyonel diabeti olmayan anneden doğan NDA süt çocukları ile karşılaştırıldığında, YDA süt çocuklarında leptin seviyelerinde artış gözlenmiştir.

Adipositlerden salgılanan, enerji homeostazisini, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen adiponektin hormonuyla ilgili yenidoğanlar üzerinde yapılan çalışmalar da vardır. Mazaki-Tovi ve arkadaşları (96), YDA ve NDA süt çocuklarında yaptığı çalışmada, YDA süt çocuklarının kordon kanında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında adiponektin düzeyleri düşük, insülin ve leptin seviyeleri yüksek olarak saptanmış ve adiponektinin fetal büyümede rolü olabileceği belirtilmiştir. Darendiler ve arkadaşlarının (97) yaptığı başka bir çalışmada

da YDA süt çocuklarında adiponektin düzeyinin doğum kilosu üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir.

Yukarıda örneklenen araştırmalar haricinde son zamanlarda özellikle obezite ve metabolik sendrom gelişimi için potansiyel belirteç olarak görülen ve en son tanımlanan irisin miyokini üzerindeki çalışmalar yoğunlaşmıştır. Obezite ve tip 2 diabet mellitus ile mücadelede potansiyel bir yeni hedef olarak büyük ilgi çekmektedir. Erişkinlerde dolaşımdaki irisin seviyelerindeki artışların enerji tüketimini arttırdığını, diyet kaynaklı kilo alımına karşı koruma sağladığını ve insülin direncini azalttığını gösteren pek çok çalışma vardır (32-44).

Büyüyen bir toplumsal sağlık sorunu olan obezite, bir organizmadaki artan yağ kütlesiyle tanımlanır (98). İrisin termojenik bir ajan olduğu için, yağ kütlesini azaltmada önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada, irisin seviyeleri obez bireylerde  $353.1 \pm 18.6$  ng/mL ve kontrol deneklerinde  $198.4 \pm 18.6$  ng/mL olarak bulunmuştur. İrisin seviyeleri erkeklerde  $353.1 \pm 18.6$  ng/mL ve kadınlarda  $267.6 \pm 12$  ng/mL olarak saptanmıştır. Bu rapor, irisin seviyelerinin cinsiyete göre değiştiğini ve erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir (99). Yine başka bir çalışmada, Stengel ve arkadaşları (100); obez, morbid obez, süper obez, anoreksiya nevroza hastaları ve kontrol hastalarından beş grup oluşturmuş, gruplar arasında plazma irisin seviyeleri ve yağ kütlesi, insülin seviyesi ve VKİ arasında ilişki olduğunu rapor etmiştir. Bu çalışmadan farklı olarak Sanchis-Gomarobez ve arkadaşları (101), diyabetik deneklerde dolaşımdaki irisin konsantrasyonlarının VKİ, yaş ya da diğer biyolojik parametreler ile ilişkili olmadığını rapor etmiştir.

Erişkinlerde bu ve benzeri birçok çalışma olmasına rağmen yenidoğanlarda irisin seviyesi ile yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Hatta gestasyon haftasına göre zamanında doğan YDA ve NDA süt çocuklarında serum irisin seviyesi ile ilgili yapılmış çalışma sayısı daha da azdır. Bu konuda yapılan çalışmalardaki ilklerden birisi olacağını ve literatüre katkıda bulunabileceğini düşünerek YDA ve NDA bebeklerde irisin düzeylerinin belirlenmesi ile ilgili prospektif bir çalışma planladık.

Yenidoğanlarda irisin düzeyi ile ilgili yapılan en yeni çalışma olarak Joung ve arkadaşlarının (102) gebelik haftaları 26 ile 41 arasında değişen toplam 341 yenidoğanın kordon kanında plazma irisin seviyesini araştırarak yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada, plazma irisin seviyesinin gestasyon yaşı ve doğum kilosu ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ( sırasıyla  $r=0.21$ ,  $p<0.001$  ve  $r=0.18$ ,  $p<0.001$ ).

Bu çalışmadan farklı olarak gebelik haftası birbirinden farklı olan yenidoğanların kas ve yağ dokusu miktarı değişkenlik gösterebileceği için gebelik haftası farklı olan yenidoğanlar bizim çalışmamıza dahil edilmedi. Çalışma evrenini, sadece term doğmuş yenidoğanlar oluşturdu. Garces ve arkadaşlarının (103-105) yaptıkları çalışmalar ve diğer çalışmalarda preeklampitik gebelerin irisin seviyesi preeklampitik olmayan gebelere kıyasla daha düşük bulunduğundan irisin seviyesine etki etmesi muhtemel anneye ait risk faktörlerini taşıyan gebeler ( diyabet, hipertansiyon, preeklampsi, enfeksiyon, sigara maruziyeti öyküsü olan anneler ) çalışmamıza dahil edilmediği için çoklu regresyon analiz testi uygulanmadı.

Huh ve arkadaşları (106) yaptıkları çalışmada yaşla beraber insan vücut kas kitlesi azaldıkça plazmada dolaşan irisin seviyesinin de azaldığını bildirmişlerdir.

Joung ve arkadaşlarının (102) çalışmasındaki gibi bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da NDA süt çocuklarına göre YDA bebeklerde kordon kanı irisin seviyesinin daha yüksek saptanmasının, bu grup sütçocuklarının kas kitle fazlalığı yanında daha fazla KYD'ye sahip olmalarından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Ayrıca Van Marken Lichtenbelt ve arkadaşları (107), obezlerde KYD'de belirgin azalma olduğunu göstermiş, bu durumu KYD ve VKİ ile negatif korelasyon varlığı olarak açıklamışlardır.

Keleş ve arkadaşları (108) yaptığı çalışmada, düşük kas kitlesi ve KYD'ye sahip DDA yenidoğanlarda NDA yenidoğanlara göre kordon kanı irisin seviyesini istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulmuş ve bu sonucun DDA yenidoğanlarda geç dönemde gelişebilecek metabolik sendromla ilişkisi olabileceği tezini öne sürmüşler.

Yüksek kas kitlesi ve KYD'ye sahip YDA yenidoğanlarda orantısal olarak yüksek irisin seviyesi saptama olasılığını araştırdığımız çalışmamızda, irisin seviyesi YDA yenidoğanlarda NDA yenidoğanlara göre kordon kanında daha yüksek düzeyde bulundu. Ancak bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı. Bu durumun çalışma grubumuzdaki olgu sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünüldü. Bulduğumuz bu sonucun daha geniş olgu sayılarıyla yapılacak başka araştırmalarla tekrar değerlendirilmesinin uygun olacağı sonucuna varıldı. İrisinin metabolik etkileri ile ilgili yapılan çalışmalardaki sonuçlar farklılıklar gösterdiği için irisinin metabolizma üzerine etkileri tam bir netlik kazanmamıştır. Ancak çalışmamızın sonuçları bu konuda yapılmış diğer kısıtlı çalışmalar ile benzerlik göstermektedir ve yeni tasarlanacak çalışmalara da kaynak olması açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Bu konuda daha geniş olgu serileri ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



Sonuç olarak, son zamanlarda yenidoğan kordon kanı irisin seviyeleri ile ilgili yapılan kısıtlı çalışmalar, bu konuda net bir çıkarım yapmamızı sağlayacak kadar kesin sonuçlar vermese de farklı doğum tartılı yenidoğanlarda farklı irisin düzeylerinin saptanmış olması irisinin yenidoğanlarda fizyolojik rolü olabileceğini kuvvetle düşündürmektedir.



## SONUÇLAR

1. YDA bebeklerin ortalama anne yaşı 29.5 idi. NDA bebeklerin ortalama anne yaşı 31.6 idi.
2. YDA bebeklerin ortalama gestasyon haftası 39.2 hafta idi. NDA bebeklerin ortalama gestasyon haftası 38.9 hafta idi.
3. YDA bebeklerin ortalama doğum kilosu 4179 gr idi. NDA bebeklerin ortalama doğum kilosu 3227 gr idi.
4. YDA bebeklerin ortalama % 57'si kız ve % 43'ü erkek idi. NDA bebeklerin ortalama %60'ı kız ve %40'ı erkek idi.
5. YDA bebeklerin ortalama %80'i C/S ile ve %20'si NSD ile doğmuştu. NDA bebeklerin ortalama %82'si C/S ile ve %18'i NSD ile doğmuştu.
6. YDA bebeklerin ortalama 1.dakika Apgar skoru 7.81, 5.dakika Apgar skoru 8.61 idi. NDA bebeklerin ortalama 1.dakika Apgar skoru 7.72 ve 5.dakika Apgar skoru 8.75 idi.
7. Çalışma grubu olguların (grup 1) bebek kilolarının, kontrol grubundan (grup 2) yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).
8. Gruplara göre anne yaşı, doğum şekli, apgar skoru, gestasyon haftası oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ( $p>0,05$ ).
9. YDA (Grup1 ) bebeklerin ortalama irisin seviyesi 45 ng/ml idi. NDA (Grup 2 ) bebeklerin ortalama irisin seviyesi 38 ng/ml idi.
10. Gruplara göre olguların (grup 1 ve grup 2) irisin kan seviyeleri oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ( $p>0,05$ ).
11. Bu çalışmada, plazma irisin seviyesinin doğum kilosu ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı ( $r=0.18$ ,  $p<0.001$ ).

## **KAYNAKLAR**

1. B.K. Pedersen, M.A. Febbraio. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews. Endocrinolog.* 2012;8: 457–465.
2. P. Boström, J. Wu, M.P. Jedrychowski, A. Korde, L. Ye, J.C. Lo, *et al.* A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481: 463–468.
3. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* 2007;131:242-256.
4. Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, *et al.* Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insülin sensitivity. *J Clin Invest* 2013;123:215-223.
5. Yang X, Enerbäck S, Smith U. Reduced expression of FOXC2 and brown adipogenic genes in human subjects with insülin resistance. *Obes Res* 2003;11:1182-1191.
6. Rothwell NJ, Stock MJ. Luxuskonsumtion, diet-induced thermogenesis and brown fat: The case in favour. *Clin. Sci* 1983; 64: 19-23.
7. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, *et al.* Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:402–406.
8. Jaquet D, Czernichow P. Born small for gestational age: increased risk of type 2 diabetes, hypertension and hyperlipidaemia in adulthood. *Horm Res* 2003;59:131–137.
9. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007;261:412–417.
10. Günöz H, Öcal Yordam N, Kurtoğlu S. Eds. *Pediatric Endocrinoloji*. Led. İstanbul: *Pediatric Endocrinoloji ve Onkoloji Derneği Yayınları* 2003:65-137.
11. Clayton PE and Gill M.S. *Normal Growth and Its Endocrine Control*. Brook C.G.D and Hindmarsh P.C, ed. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001:95-114.

- 12.** Leger J, Oury JF, Noel M, Baron S, Benali K, Blot P, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. 1. Serum growth hormone, IGF-1, IGF-II, and IGFBP-3 levels in normally grown and growth retarded human fetuses during the second half of gestation. *Pediatr Res.* 1996;40:94-100.
- 13.** Íniguez G, Gonzalez CA, Argandona F, Kakarieka E, Johnson MC, Cassorla F. Expression and protein content of IGF-I and IGF-I receptor in placentas from small, adequate and large for gestational age newborns. *Horm Res Pediatr.* 2010;73:320-327.
- 14.** Clemmons DR. Involvement of insulin-like growth factor-I in the control of glucose homeostasis. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6:620-625.
- 15.** Bondy CA, Werner H, Roberts CT, Leroith D. Cellular pattern of insulin-like growth factor-I and type 1 IGF receptor gene expression in early organogenesis: Comparison with IGF-II gene expression. *Mol Endocrinol.* 1990;4:1386-1398.
- 16.** Koistinen R, Angervo M, Leinonen P, Hakala T, Seppäla M. Phosphorylation of insulin-like growth factor-binding protein-1 increases in human amniotic fluid and decidua from early to late pregnancy. *Clin Chim Acta.* 1993;215:189-199.
- 17.** Reiter E.O., Rozenfeld R.G. Normal and aberrant growth. In: Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R. eds. *Williams Textbook of Endocrinology.* 9. Th. Ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1988:1427-1508.
- 18.** Chatelain PG, Cauderay MC, Zegher F, Claris O, Salle B, Tauber M, Chaussain L. Growth hormone secretion and sensitivity in children born small for gestational age. *Acta Pediatr Suppl.* 1996;417:15-16.

- 19.** Gluckman PD, Cutfield W, Harding JE, Milner D, Jensen E, Woodhall S, Gallaher B, Baurer M, Breier BH. Metabolic consequences of intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;417:3-6.
- 20.** Hung TY, Lin CbC, Hwang YS, Lin SJ, Chou YY, Tsai WH. Relationship between umbilical cord blood insulin-like growth factors and anthropometry in term newborns. *Acta Paediatr Taiwan.* 2008;49:19-23.
- 21.** Wan G, Yu S, Liu J. Serum concentration of insulin-like growth factor -I in cord blood. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1998;33:720-721.
- 22.** Strobl JS, Thomas MJ. Human growth hormone. *Pharmacol Rev.* 1994;46:1-34.
- 23.** Hausman DB. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev.* 2001;4:139-154.
- 24.** Goldstein MS. Humoral nature of the hypoglycemic factor of muscular work. *Diabetes* 1961;10:232-234.
- 25.** Pedersen BK. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil.* 2003;24:113-119.
- 26.** Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008;88:1379-1406.
- 27.** Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2008;55:1537-1545.
- 28.** Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Bosröm EA, Choi JH et al. APGC1-alfa-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481:463-468.

- 29.** Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans. I.Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II.mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012;61:1725-1738.
- 30.** Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:1538-1544.
- 31.** Lopez-Legarrea P, De la Iglesia R, Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF, Zulet MA. et al. Higher baseline irisin concentrations are associated with greater reductions in glycemia and insulinemia after weight loss in obese subjects. *Nutr Diabetes* 2014;4:110.
- 32.** Choi YK, Kim MK, Boe KH, Seo HA, Jeong JY et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100:96-101.
- 33.** Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al, A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives Brown-fat-like development of white fat and thermogenesis, *Nature* 2012;481:463-8.
- 34.** Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis-a critical update. *Peptides*.2014;54c:89-100.
- 35.** Timmons JA, Bear K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene. *Nature* 2012;488:9-10.
- 36.** Lecker SH, Zavin A, Cao P, Arena R, Allsup K, Daniels KM. et al. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2012;5:812-818.
- 37.** Fain JN, Company JM, Booth FW, Laughlin MH, Padilla J, Jenkins NT et al. Exercise training does not increase muscle FNDC5 protein or mRNA expression in pigs. *Metabolism* 2013;62:1503-1511.

- 38.** Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, Schwahn U, Brockmann B et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLOS ONE* 2013;8:1371.
- 39.** Scharhag-Rosenberger F, Morsch A, Wegmann M, Ruppenthal S, Kaestner L, Meyer T et al. Irisin does not mediate resistance training-induced alterations in RMR. *Med Sci Sports Exerc* 2014;10:1249.
- 40.** Kurdiova T, Balaz M, Mayer A, Maderova D, Belan V, Wolfrum C et al. Exercise-mimicking treatment fails to increase Fndc5 mRNA & irisin secretion in primary human myotubes. *Peptides* 2014;10:1016.
- 41.** Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Şahin I, Kalaycı M et al. Irisin: a potentially candidate marker for myokardial infarktion. *Peptides* 2014;55:85-91.
- 42.** Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, Wang J, Idelson C et al. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab* 2014;19:302-309.
- 43.** Lawson EA, Ackerman KE, Slattery M, Marengi D, Clarke H, Misra M. Oxytocin secretion is related to measures of energy homeostasis in young aerobic athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;10:1210.
- 44.** Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M et al. 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* 2013;52:68–73.
- 45.** Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev.* 2002;60:1-14.
- 46.** Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation stimulating protein, adiponectin, leptin and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol. Metab.* 2003;88:1594-1602.

47. Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest.* 1998;101:1020-1027.
48. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signalling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59: 305-331.
49. Harvey J, Mc Kenna F, Herson PS, Spanswick D, Ashford LJ. Leptin activates ATP-sensitive potassium channels in the rat insulin-secreting cell line, CRI-G1. *J Physiol.* 1997;504:527-535.
50. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Müller C, Carling D. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002;415:339-343.
51. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, Wang MY, Trieu F, Lee Y, Newgard CB, Unger RH. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4637-441.
52. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol.* 2000;43:293-311.
53. Shintani M, Ikegami H, Fujisawa T et al. Leptin gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2909-2912.
54. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med.* 2002;53:319-336.
55. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. DNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adi-Pose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 221:286-289.



- 56.** Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13:84-89.
- 57.** Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kibara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96: 1723-1732.
- 58.** Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atheroscler Suppl.* 2005;6:7-14.
- 59.** Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation.* 2004;109:115-119.
- 60.** Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest.* 2003;112:91-100.
- 61.** Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem.* 2002;277:19521-19529.
- 62.** Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2005-2010.
- 63.** Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-946.

- 64.** Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp 30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001;7:947-953.
- 65.** Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14: 137-145.
- 66.** Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257:79-83.
- 67.** Kappes A, Löffler G. Influences of ionomycin, dibutyryl-cycloAMP and tumor necrosis factor alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Hormone Metab Res.* 2000;32: 548-554.
- 68.** Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001 ;409:307-12.
- 69.** Rei Shibata, Noriyuki Ouchi, Ryotaro Takahashi, Yuya Terakura, Koji Ohashi, Nobuo Ikeda, Akiko Higuchi, Hiroko Terasaki, Shinji Kihara and, Toyoaki Murohara. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2012;4:37.
- 70.** Moon YS, Kim DH, Song DK. Serum tumor necrosis factor-alpha levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism* 2004 Jul;53(7):863-7.
- 71.** Zhong M, THAN HW Gong HP, Wang SF, Zhang Y,Zhang W. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clin Endocrinol* 2008;69:878-84.
- 72.** Marjan T, Atsa N, Masood A, Awat F, Sahar SB, Maryam Z. Association of retinol-binding protein 4 with metabolic syndrome in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *J Res Med Sci.* 2017;22:28.

- 73.** Jylhava J, Haarala A, Eklund C, Pertovaara M, Kahönene M, Hutri-Kähönen N et al. Serum amyloid A is independently associated with metabolic risk factors but not with early atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Intern Med.* 2009;266:286-295.
- 74.** Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z, Svestak M. *Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population--a pilot study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008;152:217-221.
- 75.** Shiming Xu, Philip ST, Patrick Y. *Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver? J Diabetes* 2011;3:225-231.
- 76.** Chan JC, Cheung JC, Stehouwer CD et al. The central roles of obesity-associated dyslipidemia, endothelial activation and cytokines in the Metabolic Syndrome analysis by structural equation modelling. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26: 994-1008.
- 77.** Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M et al. Interleukin 1 beta and interleukin 6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology* 1998;27:1296-1303.
- 78.** Plagemann A, Harder T, Franke K, Kohlhoff R. Long-term impact of neonatal breastfeeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2002;25:16-22.
- 79.** Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin* 2005;60:5-20.
- 80.** Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, Sandhu MS, Kiess W, Hales CN, Ness AR, Dunger DB, ALSPAC study team. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth and plasma insulin-like growth factor-1 levels. *Diabetologia* 2004;47:1064-1070.
- 81.** Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance following catch-up weight gain in small-for gestational age children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:2153-2158.

- 82.** Nathanielsz PW, Poston L, Taylor PD. In utero exposure to maternal obesity and diabetes: animal models that identify and characterize implications for future health. *Clin Perinatol* 2007;34:515-526.
- 83.** Boney C.M., Verma A., Tucker R., Vohr B.R. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005; 115: 290–296.
- 84.** Lindsay RS, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC. Secular trends in birth weight, BMI and diabetes in the offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2000;23:1249-1254.
- 85.** Dahlquist G, Bannich SS, Kalen B. Intrauterine growth pattern and risk of childhood onset insulin dependent diabetes: population based case-control study. *BMI* 1996;313:1174-1177.
- 86.** Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261:412-417.
- 87.** Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X), relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-67.
- 88.** Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151: 333–337.
- 89.** Lubchenco L, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from live born birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:793-800.
- 90.** Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter. *Pediatrics* 2002; 109: 194–199.
- 91.** Druet C, Stettler N, Sharp S. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: An individual-level meta-analysis. *Paediatr. Perinat. Epidemiol* 2012; 26: 19 –26.

- 92.** Shalini O, Vivek S, Michael E.S, Helen B. Excess nutrient supply in early life and its later metabolic consequences. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2013; 40: 817–823.
- 93.** Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: A randomized clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr* 2009; 89: 1836–1845.
- 94.** Cinas P, Bideci A, Camurdan MO, Sen E, Vamurdan AD. Plasma leptin levels in infants of diabetic mothers in fasting and satiety states. *Turk J Pediatr* 2004;46:142-146.
- 95.** Vela-Huerta MM, San Vicente-Santoscoy EU, Guizar-Mendoza JM, Amador-Licona N, Aldana-Valenzuela C, Hernandez J. Leptin, insulin, and glucose serum levels in large for gestational age infants of diabetic and non-diabetic mothers. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:17-22.
- 96.** Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Schiff E, Sivan E. Cord blood adiponectin in large-for-gestational age newborns. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193:1238-1242.
- 97.** Darendeliler F, Poyrazoğlu S, Sancakli O, Bas F, Gokcay G, Aki S, Eskiuyurt N. Adiponectin is an indicator of insulin resistance in non-obese prepubertal children born large for gestational age (LGA) and is affected by birth weight. *Clin Endocrinol.* 2009;70:710-716.
- 98.** Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillon P, Leon-Munoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in thi adult population of Spain. *Obes Rev* 2012;13:388-392.
- 99.** Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Santiago NC, Zulet MA, Martinez JA et al. L ongitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol.* 2017;26:198-207.
- 100.** Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity-correlation with body mass index. *Peptides* 2013;39:125-130.

- 101.** Sanchis-Gomar F, Lippi G, Mayero S, Perez-Quilis C, Garcia-Gimenez JL. Irisin: a new potential hormonal target for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes* 2012;4:196.
- 102.** Joung KE, Park KH, Filippaios A, Dincer F, Christou H, Mantzoros CS. Cord blood irisin levels are positively correlated with birth weight in newborn infants. *Metabolism* 2015;64:1507-1514.
- 103.** Garces MF, Peralta JJ, Ruiz-Linares CE, Lozano AR, Poveda NE, Torres-Sierra AL et al. Irisin levels during pregnancy and changes associated with the development of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2113-2119.
- 104.** Oncul M, Tuten A, Imamoglu M, Acikgoz AS, Kucur M, Madazli R. Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin.* 2014;104:171-175.
- 105.** Ebert T, Stepan H, Schrey S, Kralisch S, Hindricks J, Hopf L, et al. Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. *Cytokine* 2014;65:153-158.
- 106.** Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012;61:1725–1738.
- 107.** van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009;360:1500–1508.
- 108.** Keleş E, Turan F. Evaluation of cord irisin levels in term newborns with small gestation age and appropriate gestational age. *Springerplus* 2016;5:1757.

## 8.EKLER

### Ek:1 NDA verilerinin olgu dökümü

bebek adı protokol no:	bebek kilo (gr)	Apgar	doğum şekli - Normal:0 Sexio:1	gestasyon haftası	cinsiyet- Kız:0 Erkek:1	anne yaşı	irisin kan seviyesi (mcg/ml)
Çalışkan - 584974	3810	8..10	1	39	1	30	0.385
Dinç - 586905	3090	8...10	1	39	0	30	0.571
Akkaz - 586896	2940	8..9	1	37	1	35	0.521
Tuna - 587508	3130	8..10	1	40	0	24	0.746
Akbayrak - 586392	3050	8..10	1	38	1	35	0.244
Kalkan - 587342	3180	8..10	1	40	0	32	0.320
kaynak - 588250	3210	8..10	1	38	1	33	0.384
Seçme - 586176	3110	9..10	1	39	1	28	0.517
Karademir - 586647	3780	8..10	0	39	0	30	0.286
Öneş - 587785	3160	8..10	1	39	1	28	0.373
Uludağ - 586819	2720	8..10	0	39	1	25	0.567
Gönül - 585127	3190	8..10	1	39	0	31	0.434
Işık - 588727	3710	7..9	1	40	1	25	0.283
Mayır - 585951	3370	8..10	1	38	0	32	0.268
Çapar - 585616	2980	8..10	1	39	1	28	0.288
Punarcı - 588520	2750	8..10	1	36	0	33	0.355
Amaç - 586290	3390	8..10	1	39	0	38	0.470
Bozkurt - 585400	3770	8..10	1	38	1	31	0.248
Altier - 584003	2850	8..10	1	36	1	33	0.451
Seyitoğlu - 587513	3270	8..10	1	37	1	34	0.248
Havesoğlu - 585133	3260	7..9	1	40	1	27	0.488
Karacaoğlu - 587772	2760	8..10	1	35	1	31	0.269
Tangüner - 585505	3750	8..10	1	39	0	29	0.475

**EK:2 LGA verilerinin olgu dökümü**

bebek isim prot no:	bebek kilo (gr)	Apgar	doğum şekli	gestasyon haftası	Cinsiyet	anne yaşı	irisin kan seviyesi (mcg/ml)
Aydın - 534261	4510	8..10	sexio	39	kız	30	0,295
Kırca - 525249	4080	8..10	sexio	40	erkek	31	0,282
Karaca - 530768	4110	8..10	sexio	39	kız	30	0,307
Vural - 554462	4050	8...9	sexio	38	kız	34	0,561
Bayın - 553492	4210	8..10	sexio	40	erkek	25	0,243
Şen - 561183	4450	8..10	sexio	38	kız	37	0,373
Kızıl - 536438	4220	8..10	sexio	39	erkek	33	0,291
Özen - 578000	4040	8..10	sexio	41	erkek	27	0,39
Karabağlı-568960	4000	7..9	sexio	39	kız	36	0,557
Eroğlu - 542672	4190	8..10	normal doğum	40	kız	37	0,201
Gültekin -558800	4130	8..10	sexio	39	erkek	31	0,423
Aşır - 565086	4100	8..10	sexio	38	kız	27	0,54
Şimşek- 571809	4050	8..10	normal doğum	40	erkek	30	0,395
Arslan - 574069	4010	8..10	normal doğum	38	kız	31	0,074
Uzun - 551331	4180	8..9	sexio	40	kız	26	0,348
Barış - 556088	4,39	8..10	normal doğum	40	kız	22	0,624
Aydın - 534261	4510	6..8	sexio	39	erkek	29	0,295
Gezen - 570436	4100	8..9	sexio	40	kız	33	0,497
Aker - 578360	4100	8..10	sexio	40	erkek	27	0,373
Deniz - 588251	4160	8..10	sexio	40	erkek	25	0,392
Gevher- 560073	4210	8..10	sexio	40	kız	30	0,41
Alaca- 566056	4200	8..10	sexio	38	erkek	30	0,413
Işık - 578104	4120	8..10	sexio	38	kız	29	0,345
Ünlü- 514435	4190	7..9	sexio	39	erkek	28	0,289
Kaplan- 583914	4210	8..9	sexio	39	kız	34	0,394
Ögeyik- 575669	4250	8..10	sexio	41	kız	30	0,549