

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK

**SAĞLIKLI GENÇ ERİŞKİN BİREYLERDE SİSTEMİK
DOLAŞIM İRİSİN DÜZEYLERİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Bengü AVCI

Referans no: 10096671

EDİRNE – 2015

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK

**SAĞLIKLI GENÇ ERİŞKİN BİREYLERDE SİSTEMİK
DOLAŞIM İRİSİN DÜZEYLERİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

BENGÜ AVCI

Destekleyen Kurum: TÜBAP Proje No: 2014-105

Tez No:

EDİRNE – 2015

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

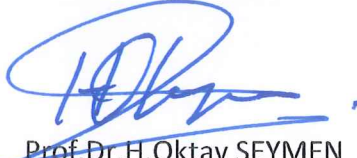
O N A Y

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Prof.Dr.Levent ÖZTÜRK danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Bengü AVCI tarafından tez başlığı “Sağlıklı Genç Erişkin Bireylerde Sistemik Dolaşım İrisin Düzeyleri” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 24/12/2015 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Yüksek Lisans Tezi” olarak kabul edilmiştir.


Prof.Dr. Levent ÖZTÜRK

İmza

JÜRİ BAŞKANI


Prof.Dr.H.Oktay SEYMEN


Prof.Dr.Nurettin AYDOĞDU

İmza
ÜYE

İmza
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Enstitü Müdürü
Doç.Dr. Tammam SİPAHİ

TEŞEKKÜR

Tez çalıřmam sűresince desteęini ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, sabrı, akademik bařarısı, tecrűbesiyle her zaman yanımda olan ve her zaman örnek alacaęım danıřmanım Prof. Dr. Levent ZTŪRK'e, eęitimim sűresince benden ilgilerini ve desteklerini esirgemeyen anabilim dalında rahat bir çalıřma ortamı oluřturan bařta Fizyoloji Anabilim Dalı bařkanımız Prof. Dr. Nurettin AYDOęDU'ya, Prof. Dr. S. Arzu VARDAR'a, Yrd. Doç. Dr. Mevlűt YAPRAK'a, Yrd. Doç.Dr.Gűlnur ZTŪRK'e deney ařamasındaki katkılarıyla yanımda olan Dr. Elif ÇOBAN'a, Öęr. Gör. Dr. Oktay KAYA'ya teőekkűr ederim. Çalıřmamızı 2014/105 proje ile destekleyen TŪBAP birimine teőekkűr ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
BIYOLOJİK RİTİMLER	3
ENDOKRİN RİTİMLER	5
İRİSİN HORMONU	7
MELATONİN	11
KORTİZOL HORMONU	15
GEREÇ VE YÖNTEMLER	16
BULGULAR	19
TARTIŞMA	25
SONUÇLAR	29
ÖZET	30
SUMMARY	31
KAYNAKLAR	32
RESİMLEMELER LİSTESİ	37
ÖZGEÇMİŞ	38
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
ADP	: Adenozindifosfat
ANP	: Atrial natriüretik peptit
ATP	: Adenozintrifosfat
BAT	: Kahverengi yağ dokusu
BNP	: B tipi natriüretik peptit
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FDG	: Fluorodeoksi glukoz
FNDC5	: Fibronectin type III domain-containing 5
GABA	: Gama amino bütirik asid
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
IL-6	: İnterlökin-6
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
mRNA	: Haberci ribonükleik asit
MYF5	: Miyojenik faktör 5
NPRC	: Natriuretic peptide clearance receptor
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PGC1α	: PPAR- γ Koaktivatör 1- α
PNL	: Polimorfonükleer lökosit
PPARγ	: Peroxisome Proliferator- activated receptor - γ

RIA : Radioimmune assay
RNA : Ribonükleik asit
SCN : Suprakaryotik çekirdek
UCP1 : Uncoupling protein 1
WAT : Beyaz yağ dokusu

GİRİŞ VE AMAÇ

İrisin, iskelet kasından salgılanan ve 2012 yılında keşfedilen yeni bir hormondur. Beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürme etkisi gösterilmiş ve bu etki obezite ve metabolik sendrom tedavisinde önemli bir potansiyel olarak görülmüştür. İrisin fiziolojisi ile ilgili mevcut bilgiler son derece az ve yenidir. Bu çalışmanın amacı, sağlıklı bireylerde iskelet kası tarafından salgılanan irisin hormonunun sistemik dolaşımında sirkadyen bir ritim gösterip göstermediğinin araştırılmasıdır. İnsan vücudundaki işlevlerin büyük bir bölümü ritmik özellik gösterir. Biyolojik ritimler adı verilen bu ritimler uzunluğuna göre günlük (sirkadyen), aylık (sirkamensal) veya yıllık (sirkannual) salınım özelliği gösterebilirler. Kortizol hormonu gibi hormonların çoğunda salgılanma, yaklaşık 24 saatlik (sirkadyen) ritim gösterir. Büyüme hormonu gibi bazı hormonlar da ultradiyen ritim özelliği gösterirler. Hormonların salgılanma paterni, işlevlerini de etkiler. Hipotalamustan salgılanan Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) sürekli salgılandığında biyolojik aktivitesi bulunmazken pulsatil salınım özelliği gösterdiği zaman aktivite kazanmış olur.

Kas dokusunun sitokin ve benzeri diğer peptit yapılı maddeleri salgıladığı uzun zamandır bilinmekteydi. Kas hücrelerinden salgılanan bu maddelere topluca “myokinler” adı da verilmiştir (1). İrisin adlı miyokin PPAR- γ ko-aktivatör-1 α aktivasyonuna yanıt olarak salgılanır (1). İrisin adı Yunan Tanrısı Iris’ten türetilmiştir. Bu hormonun saptanan en önemli etkisi, beyaz derialtı yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürebilmesidir (1, 2). İrisin hormonunun salgılanması, aktivitesi, hedef dokuları ve fiziolojik önemi konusunda pek çok çalışma eş zamanlı olarak başlatılmıştır. Ancak, bu konularda önemli bilgi eksikliği de mevcuttur. Yaptığımız literatür taramalarında şimdiye kadar irisin hormonunun 24 saatlik salgılanma paterninin incelenmediği ve salgılanmasının sirkadyen ritim gösterip

göstermediğinin bilinmediğini belirledik. Planladığımız çalışma, literatürdeki bu boşluğu doldurma amacını taşımaktadır. İrisin hormonunun salgılanmasının sirkadyen ritim göstermesi, onun etki profilini de değiştirebilecek ve terapötik potansiyelini etkileyebilecek önemli bir özelliktir. İnsanlarda kortizol salgısının sabah saatlerinde en yüksek düzeylerine ulaşması nedeniyle dışarıdan verilecek steroid tedavilerinin sabah saatlerinde uygulandığını ve bu tercihin, klinikte çok önemli avantajlar sağladığını biliyoruz. Benzer bir durum, irisin için de söz konusu olabilir. Bu bakımdan, kaslardan salgılanan irisin hormonunun sirkadyen ritminin araştırılması ve 24 saatlik salgılanma paterninin ortaya konulması, bu hormonun fizyolojisini anlama bakımından çok önemli bir boşluğu dolduracak ve belirgin katkı sağlayacaktır.

GENEL BİLGİLER

BİYOLOJİK RİTİMLER

Dünya üzerinde yaşayan canlıların büyük bir çoğunluğu fizyolojik ve davranışsal süreçlerde yaklaşık 24 saatlik bir ritim gösterir. Dünyanın kendi eksenini etrafında dönmelerinden kaynaklanan aydınlık-karanlık döngüsü tüm canlıların yaşama düzenini etkilemiş ve bu döngüye uymaya zorlamıştır. Canlıların bazıları karanlık periyotta aktif olmayı tercih ederken bazıları da aydınlıkta aktif, karanlıkta dinlenme durumunda olmayı seçmiştir. Canlıların dışarıdan gözlemlenebilen davranışsal değişiklikleri gibi iç ortamlarında da 24 saat süresince dalgalanmalar olmaktadır. Çok hücreli canlılarda hücrelerin ekstrasellüler sıvı olarak adlandırılan bir “iç ortam”da yaşamlarını sürdürdüğünü ve bu iç ortam koşullarının sabit tutulmaya çalışıldığını ilk kez Fransız fizyolog ve deneysel tıbbın kurucusu kabul edilen Claude Bernard ileri sürmüştür. Daha sonra Walter Cannon tarafından bu kavram geliştirilerek homeostasis kelimesi iç ortam koşullarının fizyolojik sınırlarda korunmasını ifade etmek için kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde iç ortamın sabit olmadığını ancak önceden tahmin edilebilir paternlerle yaklaşık 24 saatlik ritimler gösterdiğini biliyoruz. İnsanlarda ve diğer canlılarda gözlenen biyolojik ritimler sadece dış ortamda meydana gelen değişikliklere (gece-gündüz) bağlı değildir. Dahili bir zaman koruyucu sistemin de etkisi söz konusudur. Bu zaman-koruyucu sistemler veya diğer bir deyişle “biyolojik saatler” fiziksel ortamda meydana gelen değişikliklerin önceden tahmin edilmesi ve buna hazırlık yapılmasını sağlar. Böylece dış çevre ile organizma arasında geçici bir senkronizasyon oluşur. Canlıların sağkalımı açısından bu senkronizasyon günün doğru zamanında doğru şeylerin yapılmasına yardımcı olur. Geniş çapta fizyolojik işlevler sirkadyen ritim gösterirler. Uyku-uyanıklık döngüsü, hormon salgılanması, kalp atışı, böbrek kan akımı ve vücut sıcaklığı gibi

değişkenler bir gün boyunca önceden tahmin edilebilir bir dalgalanma yani sirkadyen ritim gösterirler.

Laboratuvar ortamına alınan insanlar, zaman ipuçlarından arındırılmış bir ortamda kendi hallerine bırakıldığında biyolojik ritimlerin tam olarak 24 saat değil, fakat 24 saatten biraz daha uzun, “yaklaşık 24 saat” sürdüğü izlenmektedir. Bu nedenle her bir döngüsünü 24 saat civarında tamamlayan biyolojik değişimler, Latince yaklaşık bir gün anlamına gelen *circa diem* kelimelerinden türetilmiş sirkadyen ritimler olarak adlandırılırlar. Bu noktada “diurnal” ve “sirkadyen” kelimeleri arasındaki farkı vurgulamakta yarar var. Fiziksel ortamdaki değişikliklere göre günlük gösterilen ritimler “diurnal ritim” olarak adlandırılır. Bunun sirkadyen adını alabilmesi için dış ortam koşullarından bağımsız sabit laboratuvar koşullarında da sürmesi gerekir. Laboratuvar koşullarında da devam eden ritimlere sirkadyen ritim denir. Diurnal ritimlerin tamamı sirkadyen özellik göstermeyebilir. Ancak, çoğunlukla bu iki kelime birbiri yerine kullanılmaktadır.

Memelilerde sirkadyen düzenleyici bölge ventral hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdeklerdir. Suprakiazmatik çekirdekler (SCN) görme sisteminden gelen bilgiyi (aydınlık-karanlık) çevreden gelen bilgi ile entegre eder. Işık bilgisi retinohipotalamik traktus adı verilen yol ile SCN’ye gelir. Böylece dış dünya ile senkron kalmak için her gün sirkadyen saat yeniden ayarlanır. Başlangıçta SCN’nin memelilerde sirkadyen ritim üretme yeteneği olan tek doku olduğu düşünülürdü. Ancak, 1996 yılında Tosini ve Menaker tarafından kültür ortamına alınan retinanın sirkadyen düzende melatonin salgıladığı gösterildi (3). Bunun da ötesinde, bu melatonin salgı döngülerinin *in vitro* ortamda aydınlık-karanlık uygulaması ile senkronize edilebildiği de görüldü. 1997’de ilk defa sirkadyen saat genlerinin keşfedilmesiyle herhangi bir hücre tipinde sirkadyen osilasyonların incelenmesi mümkün hale geldi. Vücudumuzda ne kadar hücre varsa o kadar da biyolojik saat vardır görüşü ağırlık kazanmaya başladı (4). Tüm bu sirkadyen saatler hiyerarşik bir yapı içinde koordine edilmektedir ve bu yapının en tepesinde SCN yer alır. Kısa bir süre öncesine kadar SCN bu sistemin yöneticisi veya efendisi (master clock) olarak değerlendirilirken artık hücresel düzeydeki saatlerin bağımsız çalıştığı ve SCN’yi bir referans ayar merkezi olarak gördüğü düşüncesi hakimiyet kazandı.

Sirkadyen Osilatörlerin Moleküler Düzeni

Hücre içinde saat genlerinin aktivasyonu ve ifadesi ile ilgili olarak birbiri ile bağlantılı iki geribildirim halkası tanımlanmıştır. Bu geribildirim halkalarının merkezinde ritmik aktivite gösteren iki transkripsiyon faktörü CLOCK ve BMAL1 bulunur. CLOCK ve BMAL1

heterodimerler oluşturarak period proteinleri PER1 ve PER2 ile kriptokrom proteinleri CRY1 ve CRY2'yi kodlayan genleri aktive eder. PER ve CRY proteinleri büyük korepresör kompleksler oluşturur ve kritik bir konsantrasyona geldiklerinde CLOCK-BMAL1 heterodimerine bağlanarak transkripsiyonu uyarma kapasitesini zayıflatır. Böylece, CRY ve PER proteinleri sentezlenemez yarılanma ömürleri nispeten kısa olduğu için hücredeki konsantrasyonları azalır, CLOCK-BMAL1 aktivitesini etkileyemeyecek düzeylere gelirler. Sonuçta, yeni bir PER/CRY birikim siklusu başlar. İkinci geribildirim halkasında ise CLOCK ve BMAL1 kendi sirkadyen transkripsiyonlarını düzenler (5).

ENDOKRİN RİTİMLER

Sistemik dolaşımda bulunan çeşitli hormonların 24 saatlik ritimler gösterdiği uzun zamandan beri bilinmektedir. Bir hormonun veya metabolitin bu tarzda bir diurnal ritim göstermesinin nedeni sirkadyen saatin kontrolü altında olduğunun bir kanıtı olabilir veya aydınlık-karanlık gibi çevresel ritimlerin etkisini gösterebilir. Dış çevrenin etkisini ortadan kaldırmak ve sirkadyen saatin kontrolünü göstermek için iki yöntem sıklıkla kullanılmaktadır. Birincisi sabit rutin (constant routine) ikincisi de zorlu desenkroni (forced desynchrony) adını alır. Sabit rutin protokolleri, dış çevrenin zaman verici ipuçlarını en az seviyeye indirme amacını taşır. Bu tarz protokollerin kullanıldığı çalışmalarda glukokortikoidlerin ve melatonin hormonunun doğrudan sirkadyen saatin düzenlenmesi altında olduğu gösterilmiştir (6).

Suprakiazmatik Çekirdek-Adrenal Korteks Hormon Salgılanması

Böbreküstü bezi korteks ve medulla olarak iki farklı bölüm içerir. Korteks bölümü kortikosteroid hormonları üretirken medullada adrenal ve noradrenalin yapılır. İdrarda kortikosteroidlerin atılımının diurnal ritim gösterdiği 1950'li yıllardan beri bilinmektedir (7). SCN'nin tanımlanmasından sonra sirkadyen kortikosteroid salgılanması, SCN saatinin en somut hormonal çıktısı olarak kabul edildi. Ancak, steroidlerin sirkadyen sentezlenmesinin anatomik ve moleküler mekanizması son 10 yılda açığa kavuştu. Kolesterol, steroid hormonların sentezinde kullanılan öncü maddedir. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'e bağlı kolesterol adrenokortikal hücrelere LDL reseptörleri aracılığıyla taşınır. Daha sonra kolesterol mitokondri içine alınır. Mitokondri içinde kolesterolün yan zinciri uzaklaştırılarak pregnenolon elde edilir. Bundan da bir seri reaksiyonla glukokortikoidler yapılır. Aslında glukokortikoid salgılanması hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın son ürünüdür ve strese son derece duyarlıdır. Hipofizden salınan adrenokortikotropik hormon (ACTH) böbreküstü bezinde steroid yapımını artırır. Glukokortikoidlerin salgılanması sabah erken saatlerde en

yüksek düzeylerine çıkar, akşam saatlerinde ise en alt seviyelerine iner. Bu sirkadyen ritim SCN'nin ablasyonu ile tamamen ortadan kalkar. Bu da glukokortikoidlerin ritminin kaynağının SCN olduğunu göstermektedir. 2005 yılında yapılan bir çalışmada ışık sinyallerinin SCN aracılığıyla adrenal kortekse iletiildiği ve ACTH'den bağımsız olarak PER1 ifadesini ve glukokortikoid sekresyonunu arttırdığı gösterildi (8). Ayrıca adrenokortikal saat de gün boyunca ACTH duyarlılığı için bir kapı mekanizması da sağlamaktadır (9). Birlikte değerlendirildiğinde kortizol salgılanmasında SCN vazgeçilmez olmakla birlikte adrenal saat ilave bir kontrol sağlamaktadır.

Suprakiazmatik Çekirdek-Epifiz Bezi Etkileşimi

Memeli olmayan canlılarda epifiz bezinde retina-dışı fotoreseptörler bulunmakla birlikte memelilerde epifiz bezinin fotoreseptif işlevi kaybolmuştur. Yine de çoğu durumda epifiz işlevi ışıktan etkilenir. Epifiz bezinin asıl salgı ürünü melatonin hormonudur. Melatonin salgısı gündüz boyunca düşük seviyelerde ve gece süresince artarak yüksek seviyelerde seyrederek. Yüksek melatonin her zaman karanlık faz ile sınırlıdır. SCN multisinaptik otonomik bir yolla epifiz bezine bağlanır. SCN gündüz süresince gama-amino bütirik asid (GABA) salgılayarak epifiz bezine sempatik girdiyi inhibe eder. SCN epifiz bezine ayrıca sürekli glutamaterjik, uyarıcı girdiler de gönderir.

İskelet Kasında Endokrin Ritimler

İskelet kası toplam vücut kütlelerinin hemen hemen %45'ini oluşturan en büyük dokudur. İskelet kasının güç ürettiği ve hareketi sağladığı iyi anlaşılacakla birlikte bazı önemli süreçlerde de rol oynadığı sıklıkla unutulmaktadır. İskelet kası besin alımı yokluğunda temel aminoasit deposu görevi görür ve diğer dokularda protein sentezinin sürdürülmesine katkıda bulunur. Bu aminoasit desteği hepatik glukoneogenez için de öncü havuzu meydana getirir ki açlık durumunda kan glukoz düzeylerinin korunması açısından da önemlidir (10). Postprandial yani yemek sonrası dönemde glukoz deposu olarak işlev görür. Yemek sonrasında glukozun %80'ine kadarı iskelet kası tarafından dolaşımdan alınır. Sonuçta sistemik düzeyde glukoz homeostasisi için hayati önem taşır. Son yıllarda iskelet kasının endokrin işlev gördüğü de anlaşılmaya başlanmıştır. İskelet kasından salgılanan ve miyokinler adı verilen salgı ürünleri hem yerel hem de uzak dokularda etkilerini gösterir. Örneğin, interlökin-6 (IL-6) egzersizi takiben salgılanan bir miyokindir. Kasılan kaslar kan dolaşımına IL-6 bırakır ve bu da kasta glukoz alımını ve yağ oksidasyonunu arttırırken uzak doku olarak karaciğer ve yağ dokusunda glukoz üretimini ve lipolizi arttırır (11). Tanımlanmış diğer

miyokinler arasında IL-8, IL-15, beyin-kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve irisin bulunmaktadır (12). İskelet kası da diğer bütün hücreler gibi sirkadyen ritimlere sahiptir. Bu ritimler *Clock*, *Bmal1*, *Cry1/2* ve *Per1/2* genleri tarafından üretilir. İskelet kasında sirkadyen gen ifadesi ilk kez 2007 yılında çalışıldı ve 215 sirkadyen gen tanımlandı (13). Bu genlerin büyük bölümü kasta metabolizma, transkripsiyon ve sinyal yollarıyla ilişkili bulundu.

İRİSİN HORMONU

İrisin adlı proteinin kaslardan salgılandığı keşfedildikten sonra adlandırması yapılırken Yunan mitolojisinden yararlanılmıştır. Mitolojide İris, tanrıların habercisi ve Thaumias ile Electra'nın kızlarıdır. İrisin de bir haberci olarak görülür ve yeni keşfedilmiş olan bu moleküle irisin adı verilir. Yapılan son çalışmalarda iskelet kasının özellikle fiziksel aktivite sonrası endokrin organ gibi davrandığı ve enerji düzenlemeyle ilgili bir takım hormonlar salgıladığı belirtilmiştir (14). İrisin, fibronektin tip III alanı-içeren 5 (fibronectin type III domain-containing 5, FNDC5) proteinin bir parçası olan çok korunmuş bir proteindir. FNDC5, membranı bir taraftan diğer tarafa kateden 196 aminoasitten üretilmiş bir proteindir. Boström ve ark. (15) transgenik peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) koaktivatör 1 α (PGC-1 α) farelerde yaptıkları çalışmada FNDC5 seviyesinin yabancıl tip farelere göre çok daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. FNDC5 transmembran protein, 2002 yılında iki grup tarafından klonlanmıştır (16, 17). FNDC5, bir sinyal peptidi, iki fibronektin alanı, hücre zarı içinde yerleşmiş bir hidrofobik alandan oluşur. FNDC5 proteolitik olarak ayrılır ve salgılanır (18). İrisin FNDC5'in fibronektin tip III alanında tekrar içeren gen ailesinin bir üyesidir ve FNDC5'ten bir sinyal peptidi ve bir hidrofobik bölgenin proteolitik işlemler sonucu ayrılması ile oluşur (19). İrisin, 112 aminoasitten oluşan bir peptiddir. Bu peptit, 91 aminoasitlik bir FnIII ekstrasellüler alanı da içermektedir (19).

İrisinin kana salındıktan sonra esas olarak enerji depolayan beyaz yağ hücrelerinin enerji harcayan kahverengi yağ hücresi gibi davranmasına neden olduğu ileri sürülmüştür (20). Ancak bu konuda tartışmalar halen sürmektedir. İrisin hormonu PGC-1 α tarafından uyarılır. PGC-1 α , Lin ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (21). PGC-1 α bir transkripsiyonel koaktivatördür ve PPAR- γ gibi nükleer reseptörlerin aktivitesini artırır. Ağırlıklı olarak mitokondri açısından zengin olan, iskelet kası, kahverengi adipoz doku, kalp gibi dokularda eksprese edilir. PGC-1 α enerji homeostazisi için transkripsiyonel program düzenlemede yağ oksidasyonunu artırır ve mitokondriyal biyogenezi uyararak yardımcı olur. Egzersiz, kalp ve iskelet kasında PGC-1 α ekspresyonunu artırır (19). PGC-1 α 'nın ekspresyonundaki artış, mitokondriyal DNA ve kahverengi adipoz dokudaki oksidatif

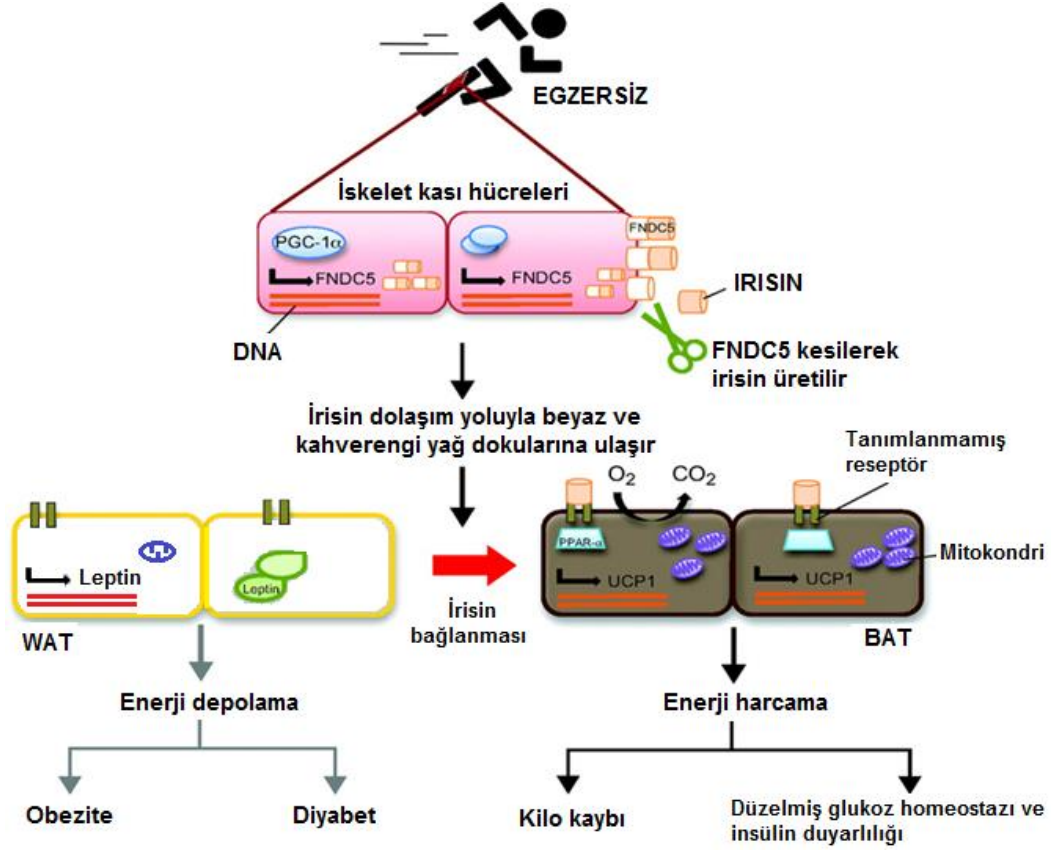
fosforilasyonunun artışıyla paralellik gösterir (18). Boström ve arkadaşları (15) fare iskelet kasında PGC-1 α 'nın seviyesindeki artış üzerine, FNDC5 proteininin ifadesinin indüklendiğini göstermişlerdir ve sonra bölünerek dolaşımdaki kanın içine irisin olarak salgılandığını belirtmişlerdir. İrisin, beyaz adipositlerin yüzeyine bağlanan UCP-1'in ifadesini indükler ve beyaz yağ hücrelerinin dönüşümünü sağlayan tetikleyiciler "BRITE" (Brown in White) hücrelerin içine girerler. Bu değişiklikler total vücut enerji harcanmasına, hafif kilo kaybına ve hafif glikoz intoleransı sağlanmasına eşlik eder. Aynı zamanda aynı çalışma grubu 53 yaşındaki Tip 2 diyabetli obez erkek hastada 10 haftalık direnç egzersizinden sonra FNDC5 ifadesinde artış olduğunu göstermişlerdir. Son zamanlarda da insan dolaşımındaki irisinin hafif şiddette 60 dakikalık bisiklet sürüşünden sonra 3 kat arttığı gösterilmiştir (22).

Beyaz Yağ Dokusunun Kahverengileşmesi

Beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi ve bu süreçte etkili olan faktörler son dönemde tanımlanmaya başlanmıştır (14). Bu faktörler arasında glukoz metabolizması ile ilgili bir polipeptit olan FGF21 de bulunmaktadır (23). Farelere FGF21 infüzyonu yapıldığında kahverengi yağ dokusunda hafif düzeyde UCP1 artışı görülmesine rağmen beyaz yağ dokusunda çok daha belirgin bir indüksiyon görülmüştür (23). ATP üretiminde UCP1 mitokondri iç membranında proton kaçağını arttırarak ısı üretimine aracılık eder. FGF21 haricinde atrial natriüretik peptit (ANP) ve B-tipi natriüretik peptidin (BNP) de beyaz yağ dokusunu kahverengileştirebildiği bilinmektedir (24). ANP ve BNP'nin dolaşımdan uzaklaştırılması bir çeşit natriüretik peptit temizlenme reseptörüne (natriuretic peptides clearance receptor, NPRC) bağlanma ile olur. NPRC olmayan farelerde, UCP1 mRNA ve PGC1- α mRNA düzeyleri hem kahverengi hem de beyaz yağ dokularında yükselmekte, bu da daha yüksek termojenik aktiviteyi düşündürmektedir (24). İnsanlarda yağ dokusundan elde edilmiş multipotent kök hücrelerin ANP ile muamele edilmesinden sonra bu hücrelerde artmış oksijen tüketimi ile birlikte kahverengileşme görülmüştür. Aynı çalışmanın bir bölümünde BNP infüzyonu da farelerde in vivo oksijen tüketimini ve enerji harcamasını arttırmıştır (24).

Beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesinde etkili olan bir başka faktör de egzersizdir. Beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi ve egzersiz arasındaki bağlantıyı kas dokusundan salgılanan irisin gerçekleştirmektedir (15). Kraemer ve arkadaşları orta derecede aerobik egzersize yanıt olarak dolaşımdaki irisin düzeylerinde geçici yükselme olduğunu (%20 artış) ve bu yükselmenin egzersizden sonraki ilk 1 saat içinde gerçekleştiğini bildirdiler (25). Benzer şekilde, bir başka çalışmada 30 dakikalık sürat koşusu sonrasında dolaşımdaki irisin düzeylerinde orta derecede (yaklaşık %18) artış olduğu bildirildi (26). Norheim ve ark.

(27) 45 dakikalık bisiklet egzersizinden sonra irisin seviyesinde %20 civarında artış gösterdiler.



Şekil 1. Egzersizle beyaz yağ dokunun kahverengileşmesi (28).

İnsanda Kahverengi Yağ Dokusu

Son yapılan çalışmalara göre yağ hücrelerini fenotipe göre beyaz, bej ve kahverengi olarak üçe ayırabiliriz; bunların hepsi ayrı ontogeneze sahiplerdir. Kahverengi adipositlerin geçici birincil işlevi fakültatif termogenezdır. Bu işlev soğuk maruziyetiyle vücut ısısında olası bir azalmaya karşılık olarak BAT hücrelerindeki mitokondri artışıyla üretilen ısı düzenlemesine bakıldığında görülebilir. BAT'daki UCP1'in varlığı iç mitokondri zarından proton kaçığına aracılık eder. Böylece adenosin difosfat (ADP) fosforilasyonunda bağlanma seviyesini düşürür. Bu şekilde adenosin trifosfat (ATP) olarak depolanan enerji ısı üretir. Diğer UCP proteinleri de memelilerde yıllar sonra keşfedilmiştir (29).

Kahverengi yağ dokusunun insanlarda ve büyük memelilerde yenidoğan döneminden sonra kaybolduğu düşünölmekteydi. Ancak son çalışmalar, yetişkin insanların soğuğa maruz kaldığı durumlarda özellikle subklavikular ve boyun bölgesinde işlevini sürdüren kahverengi yağ dokusunun varlığı görölmüştür. Klasik kahverengi yağ hücrelerinin preadipositlerden

değil de miyoblastik miyojenik faktör 5 (Myf-5) hücre soyundan geldiği bildirilmiştir (30). Beyaz dokusu içine yerleşmiş ve termogenezi arttırma kapasitesi olan farklı bir grup hücre de tanımlanmıştır (31). Bu hücelere “brite” ya da bej adipositler adı verilmiştir (32). Bu indüklenebilen kahverengi yağ hücrelerinin özelliği, düşük bazal UCP-1 gen ifadesine sahip olmalarıdır. Bu hücreler farklı tetikleyiciler ya da β - adrenerjik sinyaller sayesinde UCP1 ifadesini belirgin biçimde arttırabilir ve kahverengi adipoz dokunun tipik multiloküler görünümüne sahip olabilirler (31, 33). Ancak bej hücreler, beyaz ya da kahverengi yağdan farklı gen ifadesi gösterir. Ayrıca insan biyopsisindeki kahverengi adipoz doku, bej hücrelerde karakteristik olan mRNA gen dizilimi içerir (14).

Pozitron emisyon tomografisinin (PET) 1990’lı yıllarda hastanelerde giderek artan biçimde kullanılmaya başlanması ile birlikte onkoloji hastalarının evreleme çalışmalarında servikal bölgelerde sıcak noktalar dikkati çekmeye başladı. Ancak, başlangıçta tümör ile karıştırıldı (29). 2002 yılında Hany ve arkadaşları (34) hibrid PET/BT kullanarak bu tutulumun kahverengi yağ dokusu ile ilişkili olduğunu ileri sürdüler (34). Ayrıca, son yapılan insan çalışmalarına göre BAT’daki ^{18}F -FDG ile UCP1 ifadesinin doğru orantılı olduğu ve soğuğa maruz kalınmasıyla beraber enerji harcanmasının arttığı görüldü (29).

İrisin Hormonunun Fizyolojik Önemi

Boström ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada irisin hormonu hem kültür ortamında hem de *in vivo* koşullarda beyaz yağ dokusunda kahverengileşme oluşturdu (15). Farklılaşma evresi süresince derialtı beyaz yağ dokusu adipositlerine FNDC5 uyguladıkları zaman oksijen tüketiminde büyük bir artış görüldü. Kahverengi yağ dokusunda var olduğu bilinen diğer genlerde de aktivasyon görülmüştür (15). İlginç şekilde, FNDC5 uygulaması kahverengi yağ hücrelerinde herhangi bir etki oluşturmamıştır. Bu bulgular egzersiz ile yağ dokusu arasındaki ilişkide irisinin önemli bir bağlantı yolu olduğunu da düşündürmüştür (18).

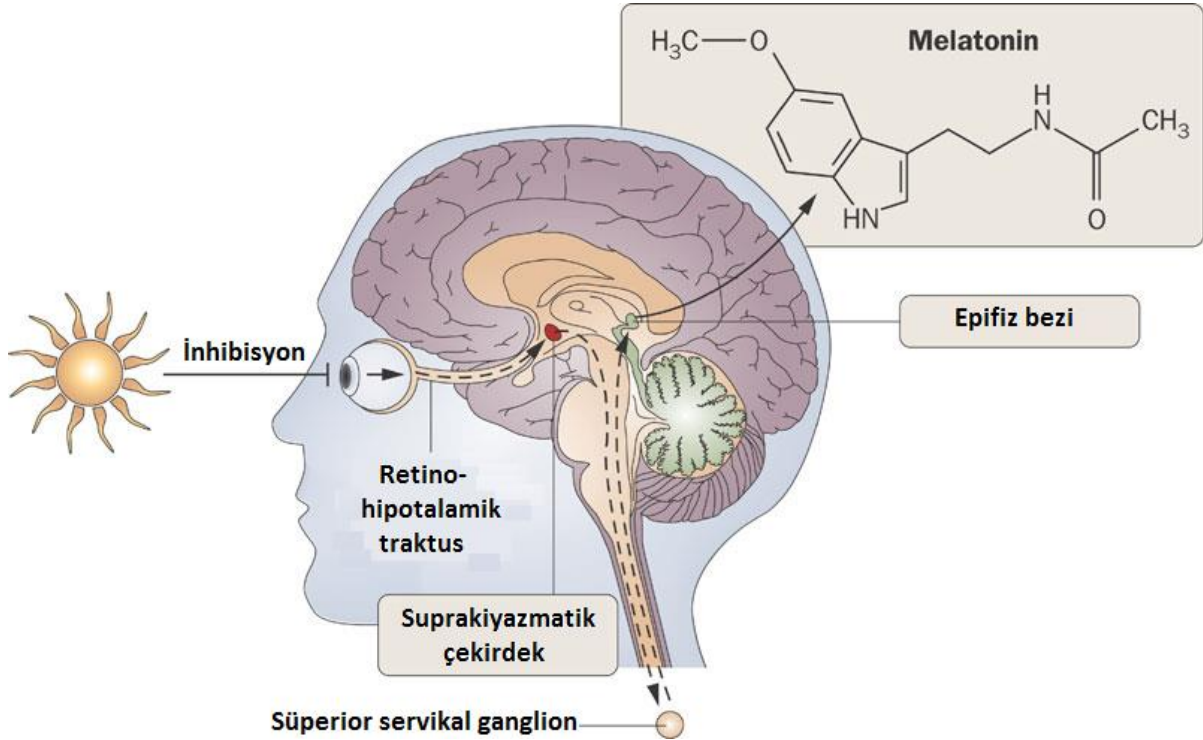
İrisinin, iskelet kası ve adipoz doku etkileşiminin yanı sıra merkez sinir sistemi üzerinde de rolü olabileceği bildirilmiştir. FNDC5’in bir üst basamağı olan PGC-1 α ’nın beyin gibi birincil metabolik işlevi olmayan dokularda yararlı olduğu daha önceden gösterilmiştir (35, 36). İmmunohistokimyasal yöntemlerle yapılan çalışmalarda, sıçan ve farelerin Purkinje hücrelerinde irisin sentezlendiği de ortaya çıkmıştır (37). Sinir sistemi dokularında irisin hormonunun varlığı, egzersiz ve sağlıklı beyin ilişkisinde irisinin rol oynayabileceğini de düşündürmüştür. Özellikle hipotalamus ve beyinsapı gibi enerji dengesi ile ilişkili beyin bölgelerinde irisin hormonunun ifade edilip edilmediği de araştırma konusu olarak görülmektedir (18).

MELATONİN

Sentezlenmesi ve Salgılanması

Melatonin hormonu günümüzden yaklaşık 70 yıl kadar önce sığır epifiz bezinden Aaron Lerner tarafından izole edilip tanımlanmıştır (38). Melatonin esas olarak epifiz bezinden salgılanmakla birlikte barsaklar, retina, deri ve kemik iliği gibi diğer dokulardan da salgılandığı gösterilmiştir, ancak bu ikincil salgılanma bölgelerinde yapılan melatonin sistemik açıdan önemsiz düzeydedir (39, 40). Melatonin sentezi iki basamaklı bir reaksiyonla serotoninin melatonine dönüştürülmesi ile olur. Birinci reaksiyon hız sınırlayıcı basamaktır ve serotonin-N-asetil transferaz enzimini kullanır. İkinci reaksiyon hidroksiindol-O-metil transferaz enzimi tarafından katalizlenir (41). Melatonin sentezi triptofan alımına bağlıdır, çünkü sentezinde kullanılan serotonin, sistemik dolaşımdan alınan triptofanın dönüştürülmesiyle elde edilir. Ayrıca aracı olan triptofan, esansiyel bir aminoasittir ve dışarıdan besinlerle alınarak temin edilir (42).

Melatonin hormonu epifiz bezinde depolanmaz ve bu nedenle ihtiyaç duyulduğu kadarının yapılması gerekir. Böylece epifiz bezinin aktivitesinin değerlendirilmesinde melatonin hormonunun plazma düzeyleri bir gösterge olabilir (43).



Şekil 2. Melatonin üretimi ve ışık ile baskılanması (44)

Salgılanması gece uykuda olur. En yüksek plazma değerlerine sabah 03.00-04.00 civarında ulaşır. Gündüz saatlerinde ise hemen hemen hiç salgılanmaz. Etkilerini çoğunlukla endokrin yolla gösterir. Kanda büyük oranda (%70) albümine bağlı taşınır. Sistemik dolaşıma salındıktan sonra çeşitli dokuları kolayca etkiler. Lipid ve suda çözünürlüğü yüksek olduğu için hücre zarlarından kolayca geçebilir. Dolaşımdaki melatoninin %90'dan fazlası karaciğerde metabolize olur. Önce hidroksillenir ve sonra sülfat halinde idrarla atılır; daha az miktarda da glukuronid konjugatlarına çevrilir. Melatonin salgılanması hipotalamusta SCN'de yerleşmiş endojen bir saat tarafından kontrol edilir. Salgılanmanın temel düzenleyici sistemi aydınlık/karanlık döngüsüdür. Melatonin ritmi karanlık dönemde antrene olur. Işık varlığında retinohipotalamik yol aracılığı ile merkez ritim verici ışık bilgisini alır ve melatonin sentezi baskılanır (Şekil 2). Melatonin salgısının en yüksek olduğu sabah erken saatlerde 2000 – 2500 lüks şiddetinde ışık uygulanması ile melatonin salgısı tamamen baskılanabilir (45). Yani melatonin karakteristik olarak gündüz ışık varlığında baskılanır, gece karanlık durumunda da üretimi sürer ve bu süre zarfında da uykuyu uyandırır ve uykuyu destekler (46).

Melatonin Reseptörleri

Melatonin hormonu etkilerini hücre zarındaki spesifik reseptörleri aracılığıyla gösterir. Memelilerde MT1 ve MT2 olarak adlandırılan iki melatonin reseptörü tanımlanmıştır. Her iki reseptör de G-proteini aracılı reseptör ailesine aittir. Melatonin MT1 reseptörüne bağlandığı zaman hücre içinde adenil siklaz inhibe olur ve fosfolipaz C aktiflenir. MT2 reseptörü aktivitesinde de adenil siklaz inhibisyonu ve çözünebilir guanil siklaz inhibisyonu görülür (47).

Melatonin, E vitaminine kıyasla daha kuvvetli bir serbest radikal süpürücüdür ve antioksidan özellik gösterir. Süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimlerin düzeylerini artırır. Diğer yandan prooksidan özellik gösteren nitrik oksid sentaz enzimini de inhibe eder. Melatonin onkostatik ve antitümör özellikler gösterir. Melatonin, endojen saatin güvenilir bir çıktısıdır. Melatonin düzeyleri plazmada en üst değerlerine ulaştığı zaman vücut sıcaklığı değerleri de düşüktür.

Merkez sinir sisteminin farklı bölgelerinde ağrı duyusunun iletimi ile ilgili bölgelerde melatonin reseptörlerinin varlığı tanımlanmıştır. Otoradyografik çalışmalar bu reseptörleri hipotalamus, talamus, ön hipofiz, medulla spinalisin arka boynuzu, spinal trigeminal traktus, ve trigeminal çekirdekte lokalize etmiştir (48-50). Melatonin için reseptör bağlanma bölgeleri tüm spinal kord arka boynuz bölgelerinde ve *lamina superficialis*'te yüksek dansitede olmak üzere bulunmuştur. Spesifik olarak MT1 ve MT2 reseptörleri ağrı iletiminin ana bölgeleri

olan hem ventral hem de dorsal lomber ve torasik omurilik segmentlerinin lamina I-V ve X bölgelerinde tanımlanmıştır (51).

Melatonin Hormonunun Fizyolojik İşlevleri

Melatoninin en önemli ve en temel etkilerinden biri olan uykuya olan etkisi 1970'lerden önce bilinmekteydi. Melatonin günümüzde uyku problemi yaşayan hastalarda tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Melatonin konsantrasyonları düşük olan hasta grubunda insomnia tedavisinde özellikle etkili olduğu görülmüştür (52). Hastalıklar dışında transmeridyen uçuşlar nedeniyle sağlıklı bireylerde ortaya çıkan sirkadyen ritim düzensizliklerinde de kullanılır. Doğu'dan Batı'ya uçuşlarda gün uzamakta Batı'dan Doğu'ya uçuşlarda ise kısalmaktadır. İnsanın alışık olduğu gün uzunluğunun uçuşlar nedeniyle değişmesi sonucu jet-lag adı verilen durum ortaya çıkar. Jet lag önlenmesinde ve tedavisinde eksojen melatonin uygulaması en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir (53).

Melatoninin antioksidan özelliği: Bazı çalışmalarda melatoninin lipofilik özelliği nedeniyle (42) çok güçlü antioksidan özelliği olduğu bildirilmiştir. Bu özelliğiyle tüm vücut alanlarına uzanabilir ve kan-beyin bariyerini geçebilir. Ayrıca serbest radikalleri uzaklaştırdığı ve bunun reseptör aracılı gerçekleşmediği de bildirilmiştir. Sitokrom P450 enzimi, antioksidan savunma sistemi ile ilişkilidir. Melatonin P450 aktivitesini azaltarak serbest radikal oluşumunu ve oksidatif hasarı azaltır (54). Bununla beraber melatonin reseptörlerindeki polimorfizm, diyabet riski ile ilişkili bulunurken, melatonin eksikliğinde kolorektal ve meme kanseri insidansında artış gösterdiği bulunmuştur (46).

Melatoninin immünolojik özelliği: Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen birçok veride melatoninin bağışıklık üzerinde çok önemli etkisinin olduğu görülmüştür. Ancak melatonin ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkinin çok daha kompleks olduğu ve daha fazla aydınlatılması gerektiği düşünülmüştür (52). Ayrıca organ ve hücre transplantasyonda da melatoninin viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda çeşitli organlardaki işlev bozukluklarına karşı koruyuculuk yapmaktadır ve doza bağlı olarak immunodepresan etki de göstermektedir. Yüksek dozlardaki melatonin antikor oluşumunu engellemektedir. Çünkü yüksek dozdaki melatoninin uzun süre reseptöre bağlı olması reseptör sayısının azalmasına (down-regulation) sebep olur ve immun supresyona yol açar (54).

Melatoninin hipofiz hormonları üzerine etkisi: Melatonin ve hipofiz hormonları arasındaki ilişkiye ait veriler değişkenlik gösterir. Ancak bazı veriler melatonin ve prolaktin arasında kuvvetli bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. Melatoninin gündüz konsantrasyonu ile prolaktin arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (55, 56). Prolaktin düzeyleri

melatonindeki değişikliğe benzer şekilde gece artar ve gündüz boyunca düşmeye devam eder. Deneysel hayvan çalışmalarından elde edilen verilere göre epifiz bezi ve hipotalamus-hipofiz-tiroid bezleri arasında uyuşma gözlemlenmiştir. Melatonin konsantrasyonundaki düşüşün çocuklarda büyüme hormonu uyarılmasını da takip ettiği gösterilmiştir (57). Karasek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocuklardaki melatonin seviyesindeki düşüşle beraber GH sentezinde azalma ve beraberinde idiyopatik boy kısalığı gözlenmiştir (58).

Melatoninin üreme sistemindeki özelliği: Hayvanlarda epifiz bezi ve üreme sistemi arasında ilişki ve mevsimsel çiftleşme özelliği gösteren hayvanlarda melatoninin üreme süreci üzerindeki düzenleyici etkisi gösterilmiştir (59). Kadınlarda overlerin işlevini optimal düzeylerde sürdürebilmesi ve gebelik süresince plasental işlevlerin korunması için melatonin hormonunun yeterli düzeylerde olması gerektiği gösterilmiştir (60). Placenta dokusunda melatonin varlığı 2008 yılında keşfedilmiştir (61). Bunun da ötesinde gebelik süresince eksojen melatonin uygulamasının anne ve fetusu oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonun etkilerine karşı korumaya yardımcı olacağı yönünde kanıtlar elde edilmiştir (60).

Melatonin ve nörodejeneratif hastalıklar: Sinir dokusunun yaşlanmaya bağlı dejenerasyonu ile progresif biçimde işlevini kaybettiği bilinmektedir. Nöronal yaşlanma fizyopatolojisini açıklayan bazı teorilerde serbest radikaller ve oksidatif stres sorumlu tutulmuştur. Bu noktada antioksidan özellikleri iyi bilinen melatonin hormonunun yararlı olabileceği düşünülmüştür (62). Son çalışmalara göre nörodejeneratif hastalıklarda (Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi) melatoninin rolü olduğu düşünüldü. Alzheimer hastalarının bazılarında melatonin düzeyleri düşük bulunmuştur. Preklinik ve kesin Alzheimer hastalarında gece melatonin seviyesinde düşüş gözlenmiştir. Yapılan birçok çalışmaya göre uykuyu geliştirmek için melatonin tedavisi iyi bir tedavi yöntemi olarak düşünülmüştür.

Alzheimer hastalığı haricinde diğer bir önemli nörodejeneratif hastalık olan Parkinson hastalığında da melatoninin önemli etkilerinin var olduğu düşünülmüştür. Parkinson hastalığı beyin kökündeki *substantia nigra* ve *pars compacta* bölgelerindeki dopamin oksidasyonuna bağlı olarak dopamin içeren nöronların kademeli şekilde bozulmasıyla karakterizedir. Deneysel koşullarda melatoninin dopamin oto-oksidasyonunu azaltabildiğine dair bulgular vardır. Bu koşullarda melatonin uygulaması Parkinson hastalığının ilerlemesini engelleyici bir rol oynayabilir. Yukarıda sözü edilen nörodejeneratif hastalıkların melatonin tedavisi ile iyileştirilmesinin yanında çok sayıda uyku bozukluğunda, kış depresyonu tedavisinde ve

adjuvan tedavi olarak epilepsi hastalarında da melatonin klinikte yaygın biçimde kullanılmaktadır (46).

Melatonin ve kanser: Deneysel çalışmalarda melatoninin tümör büyümesi ve anjiogenez üzerine etkileri incelendiğinde meme kanserinde tümör büyümesini ve hücre proliferasyonunu azalttığı bulunmuştur (63). Melatoninin antikanser etkilerini lenfosit ve monosit/makrofaj aktivasyonu, stromal kaynaklı faktör 1 blokasyonu, hücrede redoks durumunu etkilemesi ve matriks metaaloproteinazlarının aktivitelerini düzenlemesi üzerinden gerçekleştirdiği çeşitli çalışmalarda ileri sürülmüştür (64). Melatonin, meme kanserinde hem tümör hücrelerinin büyümesini engelleyerek (sitostatik) hem de bu hücrelerin apoptoza gidişini arttırarak (sitotoksik) aktivite göstermektedir (65). Çeşitli kanser tiplerinde gece melatonin konsantrasyonlarında baskılanma veya melatonin metaboliti olan 6-sulfatoksimeatoninin idrarla atılımında azalma görülmüştür (52).

KORTİZOL HORMONU

Kortizol, böbreküstü bezinin kabuk bölgesinde üretilen kortikosteroid bir hormondur. Vücudun stresle karşı karşıya kaldığı durumlarda homeostazisin devam edebilmesi için sirkadyen ritme göre salgılanır ve gün boyu düzeyleri değişkenlik gösterebilir. Stresle karşı karşıya kalındığı durumda hipotalamusa gelen nöral bilgi kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgılanmasını indükte eder. Bu hormon hipotalamo-hipofizeal portal damar yollarıyla ön hipofiz bezine ulaşarak burada ACTH salınımını uyarır, ACTH dolaşım yoluyla böbreküstü bezi korteksine ulaşarak kortizol salınmasını uyarır. Kortizol, hedef hücrelerdeki etkisini hücre içi reseptörlerine bağlanarak gösterir. Kortizol hücre içine girdikten sonra sitoplazmadaki reseptörüyle bağlanır ve hormon-reseptör kompleksi, gen transkripsiyonunu arttırmak için özgün düzenleyici deoksiribonükleik asit (DNA) dizilimleri ile etkileşime girer. Bu DNA dizilimlerine de “glukokortikoid yanıt elemanları” adı verilir (66).

Kortizol sekresyon hızı, gün içinde sabah saatlerinde daha fazla iken akşama doğru düşer. Plazma kortizol düzeyinin gün içindeki en düşük düzeyleri, uyurken ve gece yarısından sonra gözlenir. Erişkinlerde bazal plazma kortizolü genellikle sabah erken saatte 20µg/100ml düzeylerinde seyrederken akşam saatlerinde genellikle 5µg/100ml düzeyinde görülür. Uyuduktan 3-5 saat sonra tekrar yükselmeye başlar ve 6-8 saat sonra en yüksek düzeye ulaşır. Gün içinde düşmeye devam ederken yemek yeme ve egzersiz sırasında salınımı devam eder. Erişkin bazal kortizol sekresyonu 8-25 mg/gün'dür (66).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi, Belmont Raporu, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve diğer insan çalışmalarına ilişkin düzenlemeler ve kurallara uygun olarak planlandı ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (Bkz. Ek-1) alındıktan sonra Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

ÇALIŞMA GRUBU

Çalışma grubu, 19-23 yaş arası (Yaş ortalaması, $20,6 \pm 1,4$ yıl) sağlıklı genç erişkin 10 gönüllü (5 Erkek, 5 Kadın) tarafından oluşturuldu. Gönüllülerin sigara ve alkol kullanma alışkanlıkları yoktu. Fizik muayeneleri yapılan ve tıbbi özgeçmişleri alınan gönüllülere araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verildikten sonra yazılı gönüllü olur formu (Bkz. Ek-2) üzerine imzaları alındı. Uyku alışkanlıkları da değerlendirilen gönüllü grupta tüm katılımcıların uykularının düzenli olduğu görüldü. Katılımcılardan hiçbiri uzun süreli kronik bir hastalık nedeniyle ilaç kullanmıyordu. Çalışmaya alınmadan bir hafta öncesinden başlamak üzere kısa süreli ilaç kullanımları da engellendi. Böylece tüm kan örneklerinin alınması ilaçsız dönemde gerçekleştirilmiş oldu. Çalışmanın dışlama kriterleri şunlardı: kronik hastalık varlığı, uzun süreli ilaç kullanımı, sigara ve alkol alışkanlığı, düzensiz uyku alışkanlığı, gebelik şüphesi veya varlığı. Dahil etme kriterleri şunlardı: 18-25 yaş aralığında bulunmak, çalışmaya katılmak için gönüllü olur vermek, bedensel ve ruhsal olarak sağlıklı olmak, düzenli uyku alışkanlıklarına sahip olmak. Çalışma grubunun oluşturulmasında herhangi bir randomizasyon veya körleme yöntemi uygulanmadı.

DENEY DÜZENİ

Bu çalışma kesitsel-gözlemsel olarak planlandı. Her bir gönüllü, çalışma amacı doğrultusunda sadece 1 kez uyku laboratuvarına davet edilerek sabah saat 07:00'dan başlamak üzere ertesi gün sabah 07:00'a kadar toplam 24 saat süreyle gözlem altında tutuldu. Bu süre içinde tüm katılımcılar sedanter koşullarda kitap okuma, bilgisayarda çalışma, masabaşı oyunlar oynama, televizyon seyretme, hafif tempolu yürüyüş gibi aktivitelerle angaje oldular. Grubun kalorik girdisi standardize edilmek amacıyla sabah, öğle ve akşam yemekleri proje bütçesinden karşılanarak her bir katılımcının benzer şekilde beslenmesi sağlandı. Gece saat 24:00'da uyku için yatırılan gönüllüler sabah saat 07:00'da kaldırıldı. Kan örnekleri alınması 4 saat ara ile toplam 6 kez gerçekleştirildi. Kan örneklerinin elde edilmesinde gönüllülere antekübital ven içine sabit kateter takılması veya her kan alımında enjektör ile girilmesi şeklinde seçenek sunuldu. Günlerini daha rahat geçirecekleri düşüncesiyle tüm gönüllüler her defasında enjektör yardımıyla kan örneği toplanmasını tercih ettiler. Böylece hiçbir gönüllüye sabit venöz kateter yerleştirilmedi. Kan örneklerinin toplanması için belirlenen zaman noktaları şöyle idi: 08:00, 12:00, 16:00, 20:00, 24:00, 04:00. Her bir zaman noktasında toplam 10 cc kan örneği alındı, böylece çalışma boyunca her bir gönüllünün verdiği toplam kan miktarı 60 cc civarında oldu. Alınan kan örnekleri hemen laboratuvar ortamına alınarak biyokimyasal ölçümlere uygun olacak şekilde MPW 350R, Polanya cihazı ile 3000 rpm +4°C'de 10 dakika santrifüjlendikten sonra serum veya plazma şeklinde ayrı ayrı mikrotüplere koyularak saklandı. Saklamada önce -20°C derin dondurucuya alınan örnekler, burada yaklaşık 2-3 saat tutulduktan sonra -80°C derin dondurucuya alındı ve biyokimyasal ölçümler yapılana kadar saklandı. Kan örneklerinin toplanması sırasında herhangi bir komplikasyon yaşanmadı. Sadece 1 erkek gönüllüde, kan alımı sonrasında tampon ve bandajı erken çıkarma nedeniyle kan alma bölgesinde şişlik ve morarma görüldü. Bu komplikasyon da birkaç gün içinde herhangi bir tedaviye gerek duyulmadan kendiliğinden düzeldi.

BIYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Derin dondurucuda (-80°C) saklanan serum örneklerinde kortizol düzeyleri, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Siemens Advia Centaur XP cihazında radyoimmunoassay (RIA) yöntemiyle, plazma örneklerinde melatonin ve irisin düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Ölçümlerde ticari kitler (SunRed Biotechnology Company Human İrisin ELISA kit katalog no: 201-12-5328 ve Sunred Biotechnology Company Human MT ELISA kit katalog no: 201-12-1014) kullanıldı. Ayırdığımız plazmalarda ELISA testleri

yapıldıktan sonra Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan "Biotek μ Quant™ Microplate Spectrophotometer" cihazında okutuldu. Kortizol ölçümleri, hastane merkez laboratuvarından hizmet alımı şeklinde gerçekleştirildi. Melatonin ve irisin ölçümleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Farmakoloji Anabilim Dalları'nın ortak çalışması ile gerçekleştirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi. Çalışmada tek grup bulunduğu için herhangi bir grup karşılaştırılması yapılmadı. Grubun biyokimyasal ölçümleri arasında ilişki varlığı korelasyon analizi ile test edildi. Çalışmanın ana hedefi irisin hormonunun kandaki 24 saat süresince salgılanma profilini oluşturmak olduğu için zaman noktalarında yapılan ölçümler, lineer grafiklere dönüştürülerek sunuldu. Her bir zaman noktasında elde edilen ölçüm değerleri ortalamalarının birbiri arasındaki anlamlı fark olup olmadığı genel lineer model ve Friedman testi ile incelendi. Vücut sıcaklığı, irisin, kortizol ve melatonin ölçümleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Anlamlılık düzeyi bakımından $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunun genel özellikleri Tablo 1’de verilmiştir. Beş erkek ve 5 kadın gönüllüden oluşan çalışma grubunun yaş ortalaması $20,6 \pm 1,4$ yıl idi. En genç katılımcılar 19 yaşında iken en yaşlı katılımcılar 23 yaşındaydı. Çalışma grubunun yaş bakımından oldukça dar bir aralıkta tutulması biyokimyasal ölçümlerde yaşa bağlı olarak meydana gelebilecek farklılıkları ortadan kaldırması bakımından önemlidir. Çalışma grubunda her iki cinsten de katılımcıların dahil edilmesi en başta planlanmış ve cinsiyete bağlı değişimlerin de ortaya konulması hedeflenmiştir. Bu nedenle her iki cinsiyetten katılımcı sayısı eşit tutulmuştur. Boy ortalaması 173,3 cm iken, kilo ortalaması 74,3 kg idi. Çalışma grubunun tümünde sigara ve alkol kullanımı yoktu. Fizik muayene ve anamnezde herhangi bir hastalık lehine bulgu saptanmadı.

Tablo 1. Çalışma grubunun genel özellikleri

Gönüllü	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	Sigara kullanımı	Alkol kullanımı
1	E	23	185	77	-	-
2	K	19	164	54	-	-
3	K	20	162	76	-	-
4	E	20	176	75	-	-
5	K	20	161	56	-	-
6	K	21	160	50	-	-
7	E	23	180	100	-	-
8	E	21	186	80	-	-
9	K	20	170	82	-	-
10	E	19	189	93	-	-
Ort±SD	5/5	20,6±1,4	173,3±10,7	74,3±15,6		

Kısaltmalar: E, erkek; K, kadın.

Çalışma grubunun serum kortizol ve plazma melatonin ve irisin düzeylerine ait ölçümler Tablo 2, 3 ve 4'te verilmiştir. Bunlar her bir zaman noktasına ait ham ölçümlerdir. 6 numaralı gönüllünün 24.00 zaman noktasındaki melatonin ölçümü ve 8 numaralı gönüllünün 20.00 zaman noktasındaki irisin ölçümü, kullandığımız ELISA okuma cihazına bağlı olarak cihazın okuyabileceği değerlerin dışına çıkmış olabileceğinden sonuç alınamamıştır

Tablo 2. Çalışma grubunun serum kortizol* ölçümleri

Gönüllü	08.00	12.00	16.00	20.00	24.00	04.00
1	21,16	7,71	9,61	8,02	2,37	1,18
2	17,91	17,90	5,69	1,70	9,73	1,57
3	24,88	5,40	5,10	8,01	8,67	2,18
4	21,38	17,26	5,67	2,62	3,06	1,59
5	19,56	9,98	5,36	8,18	2,42	5,87
6	17,78	3,54	9,82	2,22	5,38	2,48
7	12,70	11,14	10,27	4,94	2,98	1,49
8	21,48	8,96	8,75	9,51	1,22	7,91
9	21,50	11,63	9,57	3,79	10,99	3,64
10	15,16	15,87	10,56	5,92	0,87	0,57
Ort±SD	19,1±3,4	10,9±4,6	8,0±2,1	5,4±2,6	4,7±3,5	2,8±2,2

*Tablodaki tüm kortizol değerleri µg/dL cinsinden ifade edilmiştir.

Tablo 2'deki değerler incelendiğinde tüm gönüllülerin serum kortizol değerlerinin sabah saatlerinde en yüksek noktalara ulaştığı ve akşam saatlerinde ise düştüğü görülmüştür. Kortizol ölçümleri gönüllülerin tümünde fizyolojik sınırlarda bulunmuştur ve adrenal korteks bozukluğu lehine değerlendirilmemiştir. Çalışma grubunda plazma melatonin ölçümleri Tablo 3'te verilmiştir. Bu ölçümlere göre gece saatlerinde beklenen yükselme gerçekleşmemiştir. Bu durum, deneklerin çalışmaya alındığı ortamın nispeten aydınlık olması olabilir.

Tablo 3. Çalışma grubunun plazma melatonin* ölçümleri

Gönüllü	08.00	12.00	16.00	20.00	24.00	04.00
1	61,11	58,53	59,46	60,90	56,40	58,18
2	57,32	47,39	54,99	51,92	55,79	54,76
3	57,65	58,30	55,96	55,54	54,81	55,37
4	61,92	60,80	61,15	59,64	65,57	60,17
5	55,08	53,47	53,17	52,77	53,07	45,38
6	72,64	71,05	72,97	74,52		72,85
7	52,92	53,09	47,87	50,64	44,64	48,00
8	68,77	71,51	69,50	69,27	67,66	71,05
9	74,18	73,04	72,53	73,81	74,46	73,29
10	65,99	65,00	66,57	67,68	68,68	59,27
Ort±SD	62,7±6,9	61,2±8,3	61,4±8,2	61,6±8,6	60,1±8,9	59,8±9,3

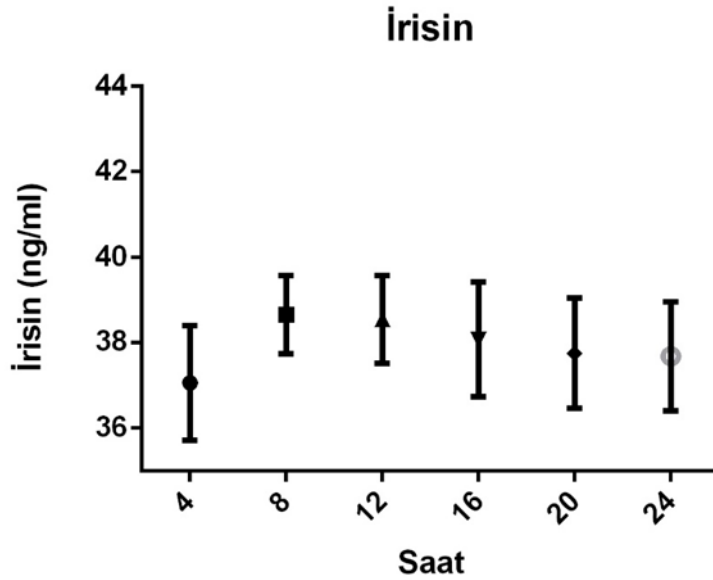
*Tablodaki tüm melatonin değerleri ng/mL cinsinden ifade edilmiştir.

Tablo 4. Çalışma grubunun plazma irisin* ölçümleri

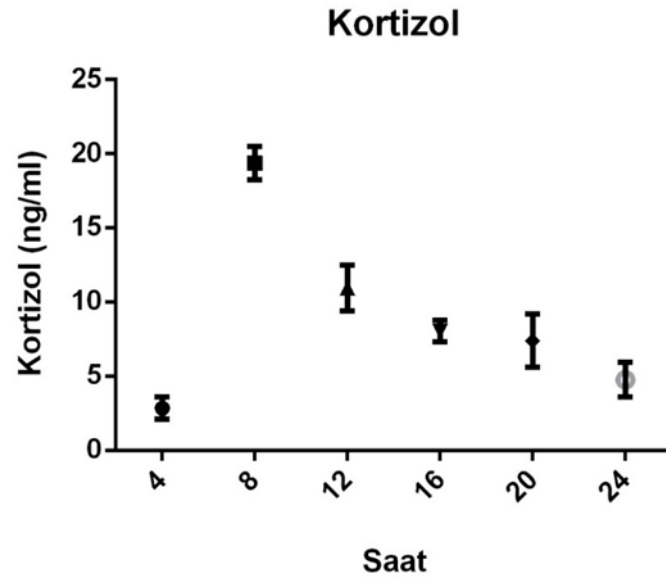
Gönüllü	08.00	12.00	16.00	20.00	24.00	04.00
1	39,89	40,50	39,73	39,46	40,34	39,27
2	38,66	36,12	36,55	36,31	37,90	33,84
3	37,40	34,76	35,45	36,92	34,15	38,27
4	38,19	40,84	38,70	38,13	36,56	40,30
5	34,62	34,60	31,68	32,15	31,89	32,48
6	41,17	40,51	37,90	37,44	39,28	40,61
7	33,31	37,54	31,95	33,02	31,45	30,53
8	40,22	35,32	43,17		41,81	33,17
9	42,50	43,73	43,23	44,32	42,82	43,39
10	40,57	41,44	42,32	41,98	40,54	38,68
Ort±SD	38,6±2,7	38,5±3,0	38,0±3,6	37,7±3,6	37,6±3,8	37,0±4,0

*Tablodaki tüm irisin değerleri ng/mL cinsinden ifade edilmiştir.

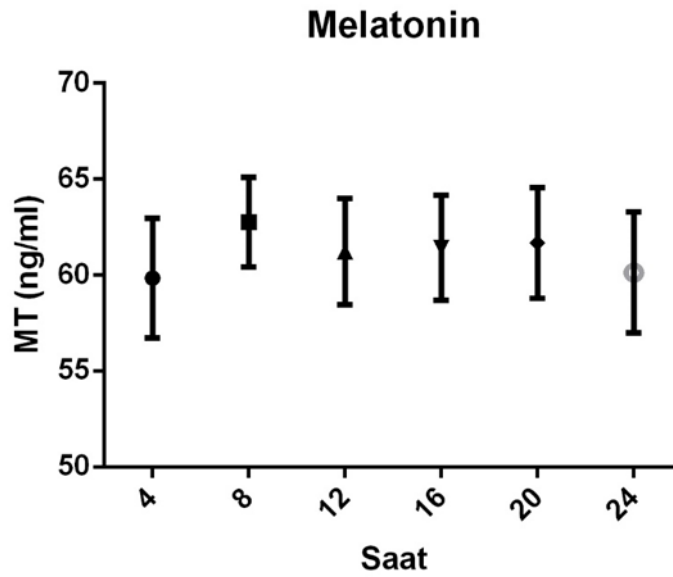
Çalışmanın temel hedefi istirahat koşullarında sistemik dolaşımdaki irisin düzeylerinin 24 saat süresince değişimlerini ortaya koymak ve sirkadyen ritim gösterip göstermediğini belirlemektir. Bu nedenle, ölçümlerin ortalama değerleri alınarak bu değerler üzerinden lineer grafikler oluşturuldu. Şekil 3 irisin düzeylerinin, Şekil 4 kortizol düzeylerinin ve Şekil 5 ise melatonin düzeylerinin 24 saatlik değişimlerini grafik halinde göstermektedir. İrisin grafiğine bakıldığında sabah saatlerinden başlamak üzere irisin düzeylerinin yüksek olduğunu ve akşam saatlerinde düşüşe geçerek uykuda sabaha karşı en düşük değerlerine ulaştığı görülmektedir. Kortizol düzeyleri de beklendiği gibi sabah saatlerinde en yüksek değerlerine ulaşmış ve akşam saatlerinde düşüşe geçmiştir.



Şekil 3. Çalışma grubunun plazma irisin düzeylerinin 24 saatlik değişimi



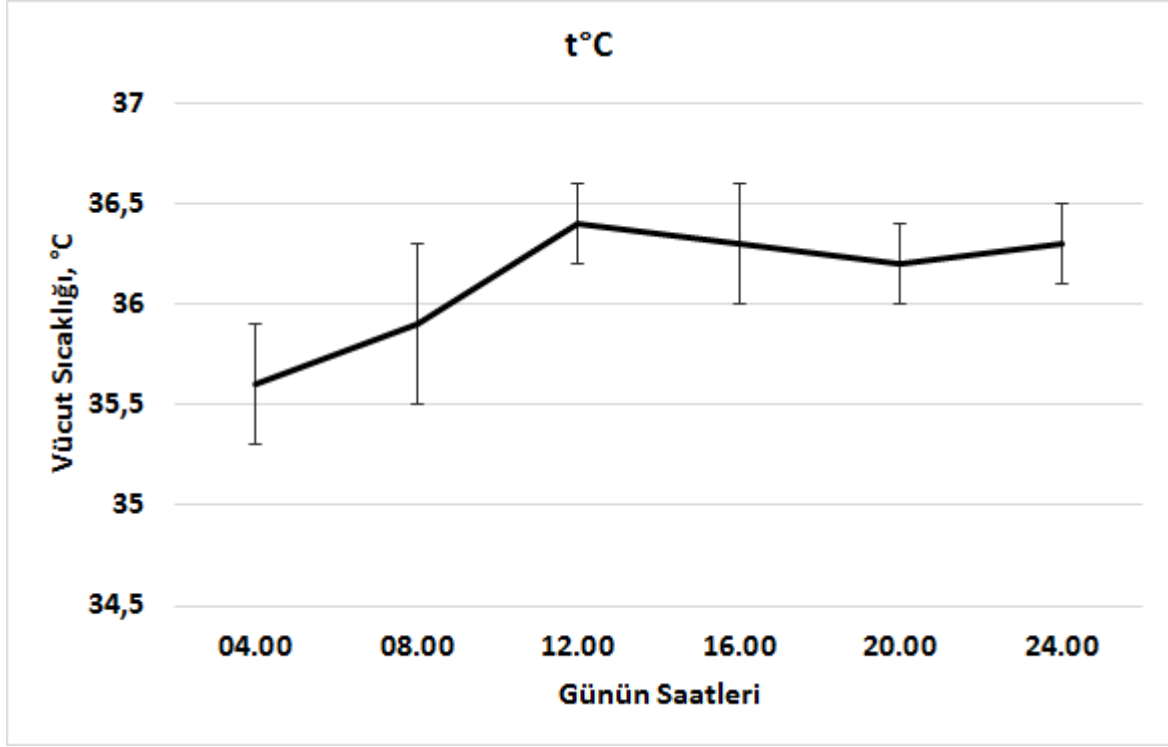
Şekil 4. Çalışma grubunun serum kortizol düzeylerinin 24 saatlik değişimi



Şekil 5. Çalışma grubunun plazma melatonin düzeylerinin 24 saatlik değişimi

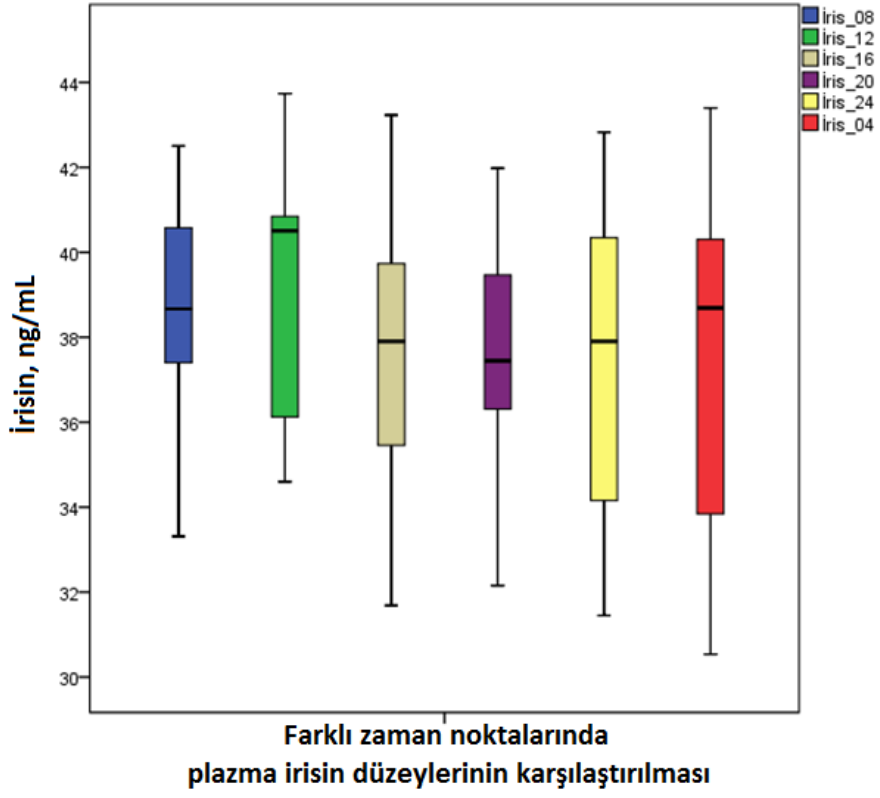
Melatonin düzeylerinin gece karanlık fazda en yüksek değerlerini alması ve gündüz düşmesi beklenmektedir. Ancak, Çalışma grubumuzun melatonin değerleri incelendiğinde gece saatlerinde beklenen artışın olmadığını görüyoruz. Bu durumun, gece gönüllülerden kan örnekleri alınırken uykularının bölünmesine ve aydınlık ortamda kan alma işleminin gerçekleştirilmesine bağlı olabileceği düşünüldü. Sirkadyen ritim gösterdiği bilinen

değişkenlerden vücut sıcaklığı da tüm zaman noktalarında ölçüldü. Şekil 6 çalışma grubunun vücut sıcaklığı değişimlerini göstermektedir. Beklendiği gibi vücut sıcaklığı gün içinde yüksek seyrederken akşam saatlerin düşüşe geçmiş ve gece uykuda en düşük değerlerine ulaşmıştır.



Şekil 6. Çalışma grubunun vücut sıcaklığı düzeylerinin 24 saatlik değişimi

Her bir zaman noktasında ölçülen irisin değerlerinin birbirinden anlamlı derecede farklı olup olmadığını test etmek amacıyla genel lineer model ve Friedman testleri ile yapılan ileri analiz sonucunda farklı zaman noktaları arasında irisin düzeyleri bakımından istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark olmadığı bulundu (Şekil 7). İstatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşılmamış olmasının yapılan ölçümlerdeki standart sapma değerlerinin genişliği ile ilgili olduğu düşünüldü. Daha geniş bir gönüllü grubunda yapılacak ölçümlerde standart sapma değerleri küçüleceği için anlamlılık düzeyine ulaşılabilceği sonucuna varıldı. Bununla birlikte istatistiksel anlamlılık yanısıra biyolojik anlamlılık da göz önünde bulundurulmalıdır. Elde edilen farklılıklar istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmasa bile biyolojik açıdan anlamlı olabilir. Bunu ileride yapılacak çalışmalarla ortaya koymak mümkündür.



Şekil 7. Farklı zaman noktalarında irisin düzeyleri ortalamaları arasında yapılan karşılaştırma analizi (Friedman testi)

TARTIŞMA

Bu çalışmada kas dokusundan salgılanan bir hormon olan irisinin sirkadyen ritmi ortaya konmaya çalışılmıştır. İrisin akut egzersizle indüklenme potansiyeli olan bir miyokindir. Enerji tüketimini arttırarak obezite ve metabolik sendromda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte insanlarda irisin hormonunun fizyolojisi konusunda çok az bilgi vardır. İrisin salgısının fiziksel aktivite ve vücut kompozisyonu ile düzenlendiğine dair bulgular vardır. Sağlıklı erişkinlerde 10 hafta endurans egzersizini takiben sistemik irisin düzeylerinin iki katına çıktığı gösterilmiştir (15). Diğer yandan egzersizle irisin düzeylerinin değişmediğini bildiren çalışmalar da vardır. Timmons ve ark. (67) kas biyopsilerinde FNDC5 mRNA ifadesinin sedanter grupta ve dayanıklılık sporu yapan grupta birbirine benzer olduğunu bildirdi. Bir başka çalışmada da 8 hafta süreli egzersizle genç erişkin erkek gönüllülerde dolaşımdaki irisin düzeylerinin değişmediği ancak egzersiz protokolünün bitmesinden hemen sonra irisin artışı görüldüğü bu nedenle akut bir etkiden söz edilebileceği bildirildi (26). Fiziksel aktivitenin etkisine yönelik farklı sonuçlar bulunsa da, bizim çalışmamızda tüm gönüllüler sedanter koşullarda deney sürecini tamamladılar ve daha önceden egzersiz özgeçmişleri ve spor anamnezleri bakımından da grup içinde farklar söz konusu değildi. Fiziksel aktivitenin çalışmamızda irisin düzeylerini etkilemiş olacağını düşünmüyoruz. Bir diğer düzenleyici faktör de vücut kompozisyonu olabilir. Oldukça geniş bir seride vücut kitle indeksi (BMI) ile plazma irisin düzeyleri arasında korelasyon gösterilmiştir (68). Aynı çalışmada yağ kitlesi ve yağsız vücut ağırlığı ile de ilişki saptanmıştır. Yine bir başka çalışmada bariatrik cerrahiye giden obez hastalarda irisin düzeyleri kilo kaybı ile ilişkili bulunmuştur (26). Çalışmamızda vücut kitle indeksi bakımından aşırı zayıf veya aşırı obez gönüllüleri gruba dahil etmedik ve BM bakımından nispeten küçük değişkenlik gösteren bir grupta çalışmamızı tamamladık. Diğer yandan irisin

ölçümlerini sadece 1 gün süresince yaptığımız için bu sürede gönüllülerin kilolarında, yağ kitlesinde ve yağsız vücut ağırlıklarında önemli bir değişiklik olmasını beklemedik. Gözlemlediğimiz irisin düzeyleri üzerine gönüllülerin BMI değerlerindeki değişimin etkili olmadığını düşündük.

Bu çalışmaya başladığımızda irisinin günlük değişimine dair henüz hiçbir çalışma yayınlanmamıştı. Ancak, çalışmamızı yürütürken yayınlanan bir araştırmada gece-gündüz ritmi ortaya konuldu. Anastasilakis ve ark. (69)'nın yaptığı çalışmada 10 erkek ve 10 kadın sağlıklı genç erişkin bireyde irisin düzeyleri araştırılmıştır. 24 saat boyunca egzersiz ve uyku deprivasyonundan kaçınılan grupta önkola yerleştirilen intravenöz kateter aracılığıyla kan örnekleri her 3 saatte bir (09.00, 12.00, 15.00, 18.00, 21.00, 24.00, 03.00, 06.00) toplanmış ve irisin düzeyleri ELISA ile ölçülmüştür. Serum kortizolünün pozitif kontrol olarak kullanıldığı görülmektedir. Anastasilakis ve ark. (69)'nın çalışmasında dolaşımdaki irisin düzeyleri yaklaşık %29'luk dalgalanma ile gece-gündüz ritmi göstermiştir. Sabah 06.00'da en düşük değerlerine inen irisin, akşam 21.00'de en yüksek değerlerine ulaşmıştır. İrisin düzeylerinde gözlenen gece-gündüz ritmi, kortizolde gözlenen ritmin tersiydi. Bizim çalışmamızda da günlük dalgalanma gösteren irisin en düşük düzeyleri sabah 04.00'da ölçülürken en yüksek düzeylerini sabah 08.00'de gösterdi. Akşam saatlerinde ise (20.00) ikinci bir pik yaptı. Yayınlanan çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda kan örnekleri 4 saatte bir toplanmış ve farklı zaman noktaları tercih edilmiştir. Bunun iki çalışma arasındaki ölçüm farklılıklarına neden olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda plazma irisin düzeyleri ile vücut sıcaklığı ölçümleri arasında korelasyon saptandı. İlginç bir çalışmada 45-dakika süreyle Türk hamamında kalmanın serum ve tükürük irisin düzeylerini egzersiz kadar arttırdığı gösterildi (1). Bu çalışma, kastan irisin salgılanmasının kas aktivitesinden ziyade kasta sıcaklık artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da irisinin vücut sıcaklığı ile ilişkili bulunması bu anlamda önceki verileri desteklemektedir. Aydın ve ark. (1)'nin çalışmasında Türk hamamı sonrası hem serum hem de tükürük irisin düzeyleri incelenmiş ve Türk hamamının kilo vermede yardımcı olmak üzere egzersize alternatif olabileceği ileri sürülmüştür. İrisin ve vücut sıcaklığı ilişkisi bu bakımdan ileri çalışmalarla araştırılması gereken konular arasında görünmektedir. Egzersizle olan irisin artışında akut egzersizin irisini arttırdığı fakat kronik uzun süreli egzersizde böyle bir artışın görülmediği bilindiği için, benzer bir durum vücut sıcaklığı için de geçerli olabilir. Tek bir kez Türk hamamında geçirilen 45 dakika ile irisin düzeylerinin serumda arttığı gösterilmekle birlikte uzun süreli, örneğin haftada 1 veya 2 kez Türk hamamında geçirilen 45 dakika ile bir ay sonra irisin düzeylerinin yüksek seyredip etmediği henüz bilinmemektedir. Gözönünde bulundurulması

gereken bir başka parametre de vücut sıcaklığı veya ortam sıcaklığı ile maksimal oksijen tüketimi arasındaki ilişkidir. Vücut sıcaklığının bazal metabolik hızı etkilediği ve bunun da oksijen tüketimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (70). Bu tür veriler vücut sıcaklığına bağlı bazal metabolizma hızı değişikliklerinden sorumlu faktörlerden birinin de irisin olabileceğini akla getirmektedir. Vücut sıcaklığının ya da bölgesel sıcaklıkların artışı ile bazal metabolik hız artışında kaslardan salgılanan irisin hormonunun beyaz yağ dokusu üzerine etkileri ve beyaz yağ dokusunda metabolizmayı arttırması söz konusu olabilir. Egzersiz, metabolik hız, obezite üçgeninde adipokinler ve miyokinler arasındaki karşılıklı etkileşimin önümüzdeki dönemde yoğun araştırma başlıklarından birini oluşturacağını düşünmekteyiz.

İrisin başlangıçta egzersizle kas dokusundan salgılanan ve beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürme etkisi gösteren bir hormon olarak tanımlandı. Bu yönüyle obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklarla mücadelede terapötik potansiyel taşımaktadır. Ancak, obezlerde ve diyabet hastalarında yapılan irisin ölçümleri tartışmalı sonuçlara yol açtı (71). İrisin hormonu yeni keşfedildiği için fizyolojik rolü ve hangi vücut fonksiyonlarında işlev gördüğü bilinmemektedir. Hormonun öncelikle fizyolojisinin çözülmesi bunu takiben klinik öneminin ortaya konulmasında da önem taşımaktadır. Bu çalışmada sedanter koşullarda 24-h süreyle salgılanma düzeyleri ölçülmüş ve günlük salgılanma ritmi gösterilmiştir. Bir hormonun günlük salgılanma ritminin gösterilmesi, işlevi açısından son derece önemlidir. Kortizol hormonunun sabah erken saatlerde en yüksek değerlerine ulaşması ve akşam saatlerinde düşmesi, klinikte önemlidir. Fizyolojik olarak sabah saatlerinde yüksek olması, o saatlerde vücudun stresle başa çıkabilme kapasitesinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Elektif cerrahi girişimlerin sabah saatlerinde yapılması ile ameliyat travmasının oluşturduğu stresle vücut daha iyi başa çıkabilmektedir. Bir başka konu da tedavi amaçlı steroid içeren ilaç kullanılmasında ilacın sabah saatlerinde alınması, fizyolojik salgılanma paternine daha uygun olacaktır. Bu nedenle steroid ilaç kullanımında ilacın alım saatleri, fizyolojik salgılanma paternine göre ayarlanmaktadır. Benzer şekilde melatonin hormonu da gece karanlıkta salgılanmaktadır. Tedavi amaçlı melatonin kullanacak hastalara bu nedenle hormonun akşam saatlerinde ve genelde yatmadan önce verilmektedir. Keşfi ile birlikte büyük heyecan yaratan ve obezite ile mücadelede çok önemli olabilecek irisin hormonu bu yönüyle çalışılmamıştı ve çalışmamızda 24-saatlik salgı düzeyleri ölçülerek egzersizden bağımsız olarak sedanter koşullarda gün-içi salgılanma paterni belirlenmeye çalışıldı. Bu çalışmanın irisin hormonunun fizyolojisini çözmeye katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak, bu çalışmada irisin hormonunun genç erişkin sağlıklı bireylerde sedanter koşullarda gece-gündüz değişimi, melatonin, kortizol ve vücut sıcaklığı değişimleri ile eş zamanlı biçimde ortaya konulmuştur. Bu bakımdan çalışma literatürdeki bir boşluğu doldurmaktadır. İrisin hormonunun salgılanma paterni ve gün içi değişimlerinin, fizyolojik etkilerinin aydınlatılmasında ışık tutacağını düşünüyoruz.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen bu çalışmada sağlıklı genç erişkin bireylerde plazma irisin hormonu düzeylerinin 24 saatlik değişiminin ortaya konulması amaçlanmış ve elde edilen bulgular ışığında aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- 1) İrisin hormonu sirkadyen ritim göstermiştir. Bu ritim uykudan uyanıklığa geçişle birlikte hormon düzeylerinde artış ve daha sonra gün içinde yüksek seyretmesi ve akşam saatlerinde azalma göstererek uykuda en düşük değerlerine ulaşması şeklindedir.
- 2) Plazma irisin düzeyleri ile vücut sıcaklığı arasında ilişki vardır.
- 3) Plazma irisin düzeyleri ile serum kortizol düzeyleri veya melatonin düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır.

ÖZET

Biyolojik ritimler uzunluklarına göre günlük (diurnal), aylık (sirkamensal) veya yıllık (sirkannual) periodlar şeklinde adlandırılırlar. Kortizol gibi hormonların çoğu 24-saatlik ritim gösterir. Büyüme hormonu gibi bazı hormonlar da ultradian ritme sahiptir. İrisin çizgili kaslardan salgılanan yeni keşfedilmiş bir hormondur. Kas dokusunun topluca “miyokinler” adı verilen sitokinleri salgıladığı uzun zamandır bilinmektedir. İrisin adlı miyokin PPAR- γ co-activator-1 α aktivasyonuna yanıt olarak salgılanır. Bu hormonun en çok üzerinde durulan etkisi subkutan beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürdüğü iddiasıdır. İrisinin 24-saatlik salgılanma paterni daha önce çalışılmamıştır ve bir sirkadyen ritim gösterip göstermediği bilinmemektedir. Bu çalışmaya 10 sağlıklı genç erişkin gönüllü (E/K, 5/5; Ortalama yaş \pm SD, 20,6 \pm 1,4 yıl) dahil edildi. Tüm katılımcılar detaylı bir fizik muayeneden geçtikten sonra herhangi bir kronik hastalıkları olmadığı ve ilaç kullanmadıkları belirlendi. Tüm gönüllüler uyku laboratuvarında sedanter koşullarda gözlem altında tutuldular ve 24 saat süresince 4 saat aralıklarla venöz kan örnekleri toplandı. Tüm zaman noktalarında vücut sıcaklığı ölçümleri de yapıldı. Biyokimyasal analizlerde serum irisin (ELISA) ve kortizol (RIA) düzeyleri ölçüldü. Tüm parametreler arasında korelasyon analizleri yapıldı. Serum irisin düzeyleri ile kortizol düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Vücut sıcaklığı ile irisin arasında anlamlı korelasyon ($r=0.40$) gösterildi. Genç erişkin sağlıklı bireylerde serum irisin düzeylerinin 24-saatlik salgılanma paterni ortaya konuldu. İrisin hormonunun salgılanma davranışının belirlenmesi, fizyolojik etkilerinin ortaya konulmasında yardımcı olacaktır

Anahtar kelimeler: irisin hormonu, sağlıklı bireyler, sirkadyen ritim, melatonin, kortizol.

SYSTEMIC IRISIN LEVELS IN HEALTHY YOUNG ADULT SUBJECTS

SUMMARY

Biological rhythms are named based on their lengths including daily (diurnal), monthly (circamensal) or yearly (circannual) periods. Most of the hormones such as cortisol show 24-hour rhythm. Several hormones such as growth hormone show ultradian rhythm. Irisin is a newly discovered hormone that is secreted from skeletal muscle. It has long been known that muscle tissue secretes cytokines which are collectively named myokines. Myokine irisin is secreted in response to PPAR- γ co-activator-1 α activation. The most significant effect of this hormone is conversion of subcutaneous white adipose tissue into brown adipose tissue. 24-hour secretion pattern of irisin has not been studied previously and it is unknown whether it shows a circadian rhythm. This study included 10 healthy male young adult volunteers (M/F, 5/5; Mean age \pm SD, 20,6 \pm 1,4 year). All participants underwent a detailed physical examination which revealed that none of the subjects had chronic disease or were on medication. All subjects monitored under sedentary conditions in a sleep lab and venous blood samples were collected by 4 hour intervals for 24 h. Body temperature was also measured at all time points. Biochemical analyses included serum irisin (ELISA) and cortisol (RIA) measurements. Correlation analysis was made among all parameters. There was no significant correlation between serum irisin and cortisol levels. Body temperature and serum irisin levels were significantly ($r=0.40$) correlated. In this study, we determined 24-h secretion rhythm of serum irisin levels in young healthy young adults. Determining the secretion pattern of irisin hormone may help to uncover its physiological action.

Key words: irisin hormone, healthy individuals, circadian rhythm, melatonin, cortisol

KAYNAKLAR

1. Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, et al. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides* 2013;50:13-18.
2. Liu JJ, Wong MDS, Toy WC, Tan CSH, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013;27:365-369.
3. Tosini G, Menaker M. Circadian rhythms in cultured mammalian retina. *Science* 1996;272(5260):419–21.
4. Bollinger T, Schibler U. Circadian rhythms – from genes to physiology and disease. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13984.
5. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol* 2010;72:517-49.
6. Tsang AH, Barclay JL, Oster H. Interactions between endocrine and circadian systems. *J Mol Endocrinol* 2014;52:R1-R16.
7. Pincus G, Romanoff LP, Carlo J. The excretion of urinary steroids by men and women of various ages. *J Gerontol* 1954;9 113–132.
8. Ishida A, Mutoh T, Ueyama T, Bando H, Masubuchi S, Nakahara D, et al. Light activates the adrenal gland: timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab* 2005;2:297–307.
9. Oster H, Damerow S, Kiessling S, Jakubcaková V, Abraham D, Tian J, et al. The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock. *Cell Metab* 2006;4:163–173.
10. Ripperger JA, Fritz S, Richter K, Hocke GM, Lottspeich F, Fey GH. Transcription factors Stat3 and Stat5b are present in rat liver nuclei late in an acute phase response and bind interleukin-6 response elements. *J Biol Chem* 1995; 270:29998–30006.
11. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J* 2002; 16:1335–1347.
12. Harfmann BD, Schroder EA, Esser KA. Circadian rhythms, the molecular clock, and skeletal muscle. *J Biol Rhythms* 2015;30:84-94.

13. McCarthy JJ, Andrews JL, McDearmon EL, Campbell KS, Barber BK, Miller BH, et al. Identification of the circadian transcriptome in adult mouse skeletal muscle. *Physiol Genom* 2007; 31:86–95.
14. Elbelt U, Hofmann T, Stengel A. Irisin: what promise does it hold? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16(5):541-7.
15. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo J, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481:463–468.
16. Ferrer-Martinez A, Ruiz-Lozano P, Chien KR. Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. *Dev Dyn* 2002;224:154-167.
17. Teufel A, Malik N, Mukhopadhyay M, Westphal H. *Frcp1* and *Frcp2*, two novel fibronectine type III repeat containing genes. *Gene* 2002;297:79-83.
18. Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A, López M, Diéguez C. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol* 2013, Article ID 746281 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/746281>
19. Brock TG. Weight Loss: A New Star is Irisin. <https://www.caymanchem.com/app/template/Article.vm/article/2192>. Erişim tarihi:16.11.2015
20. Sanchis-Gomar F, Alis R, Lippi G. Circulating irisin detection: Does it really work? *Trends Endocrinol Metab* 2015;26:335-336.
21. Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab* 2005;1:361-370.
22. Delgado GS, Tellez BM, Olza J, Aguilera CM, Gil A, Ruiz JR. Role of exercise in the activation of brown adipose tissue. *Ann Nutr Metab* 2015;67:21–32.
23. Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer et al. FGF21 regulates PGC-1alpha and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev* 2012;26:271–281.
24. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, Ailhaud G, Dessi-Fulgheri P, Zhang C, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest* 2012; 122:1022–1036.
25. Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U, Castracane VD. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. *Horm Metab Res* 2014;46:150–154.
26. 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.
27. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1a, irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS Letters* 2014;281:739–749.
28. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Disease Models & Mechanisms* 2012;5(3):293-295.
29. Bauwens M, Wierds R, van Royen B, Bucerius J, Backes W, Mottaghy F, et al. Molecular imaging of brown adipose tissue in health and disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41:776–791.

30. Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 2008; 454:961–967.
31. Cousin B, Cinti S, Morroni M, Raimbault S, Ricquier D, Pénicaud L, et al. Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization. *J Cell Sci* 1992; 103:931–942.
32. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem* 2010; 285:7153–7164.
33. Soderlund V, Larsson SA, Jacobsson H. Reduction of FDG uptake in brown adipose tissue in clinical patients by a single dose of propranolol. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:1018–1022
34. Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:1393–8
35. Cui L, Jeong H, Borovecki F, Parkhurst CN, Tanese N, Krainc D. Transcriptional repression of PGC-1 α by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Cell* 2006;127:59–69.
36. Lin J, Wu P, Tarr PT, Lindenberg KS, St-Pierre J, Zhang CY, et al. Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1 α null mice. *Cell* 2004;119:121–135.
37. Dun SL, Lyu RM, Chen YH, Chang JK, Luo JJ, Dun NJ. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience* 2013;240:155–162.
38. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958;80:2587.
39. Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci* 2002;47:2336-48.
40. Stefulj J, Hortner M, Ghosh M, Schauenstein K, Rinner I, Wölfler A, et al. Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *J Pineal Res* 2001;30:243-7.
41. Klein DC, Moore RY. Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole-o-methyltransferase: control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic Brain Res 1979;174:245-62.
42. Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsün M. Melatonin: Genel özellikleri ve psikiyatrik bozukluklardaki rolü. *Psikiyatriye Güncel Yaklaşımlar* 2013;5:179-203.
43. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991;12:151-80.
44. Koch BCP, Nagtegaal JE, Kerkhof GA, ter Wee PM. Circadian sleep-wake rhythm disturbances in end-stage renal disease. *Nature Rev Nephrol* 2009;5:407-416.
45. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005;9:11-24.

46. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nature Rev Endocrinol* 2014;10(8):466–475.
47. Barrett P, Conway S, Morgan PJ. Digging deep-structure function relationships in the melatonin receptor family. *J Pineal Res* 2003;35:221-30.
48. Weaver DR, Rivkees SA, Reppert SM. Localization and characterization of melatonin receptors in rodent brain by in vitro autoradiography. *J Neurosci* 1989;9:2581-2590.
49. Wan Q, Pang SF. Segmental, coronal and subcellular distribution of 2[125]iodo melatonin binding sites in the chicken spinal cord. *Neurosci Letters* 1994;180:253-256.
50. Williams LM, Hannah LT, Hastings MH, Maywood ES. Melatonin receptors in the brain and pituitary. *J Pineal Res* 1995;19:173-5.
51. Zahn PK, Lansmann T, Berger E, Speckmann EJ, Mushoff U. Gene expression and functional characterization of melatonin receptors in the spinal cord of the rat: implications for pain modulation. *J Pineal Res* 2003;35:24-31.
52. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in Humans. *J Physiol Pharmacol* 2006;57:19-39.
53. Öztürk L, Darıyerli N. Melatonin ve uyku fiziolojisi. *Türkiye Tıp Dergisi* 2000;7(2):104–109.
54. Şener G. Karanlığın hormonu: Melatonin. *Marmara Eczacılık Dergisi* 2010;14:112-120.
55. Rao ML, Mager T. Influence of the pineal gland on pituitary function in humans. *Psychoneuroendocrinology* 1987;12:141-147.
56. Webley GE, Böhle A, Leidenberger F. Positive relationship between nocturnal concentrations of melatonin and prolactin, and a stimulation of prolactin after melatonin administration in young men. *J Pineal Res* 1988;5:19-23.
57. Gupta D, Attanasio A. Pathophysiology of pineal function in health and disease in children. *Pineal Res Rev* 1988;6:261-300.
58. Karasek M, Stawerska R, Smyczynska J, Lewinski A. Increased melatonin concentrations in children with growth hormone deficiency. *J Pineal Res* 2007;42:119-124.
59. Reiter RJ. Mechanisms of control of reproductive physiology by the pineal gland and its hormones. *Adv Pineal Res* 1987;2:109-125.
60. Reiter RJ, Tamura H, Tan DX, Xu XY. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertility & Sterility* 2014;102:321-328.
61. Lanoix D, Beghdadi H, Lafond J, Vaillancourt C. Human placental trophoblasts synthesize melatonin and express its receptors. *J Pineal Res* 2008;45:50-60.
62. Sarlak G, Jenwitheesuk A, Chetsawang B, Govitrapong P. Effects of melatonin on nervous system aging: Neurogenesis and neurodegeneration. *J Pharmacol Sci* 2013;123:9-24.
63. Cos S, Blask DE, Lemus-Wilson A, Hill AB. Effects of melatonin on the cell cycle kinetics and "estrogen-rescue" of MCF-7 human breast cancer cells in culture. *J Pineal Res* 1991;10(1):36-42.
64. Chiru AA, Popescu CR, Gheorghe DC. Melatonin and cancer. *Journal of Medicine and Life* 2014;7(3):373-374.
65. Hill SM, Belancio VP, Dauchy RT, Xiang S, Brimer S, Mao L, et al. Melatonin: an inhibitor of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:R183-R204.

66. Guyton AC. Kortizolün Etkileri (çeviri editörleri:Çavuşoğlu H., Yeğen B.Ç.),Tıbbi Fizyoloji, Nobel Tıp Kitabevi; 2014,952-957.
67. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? Nature 2012; 488:E9–10.
68. 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.
69. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Saridakis ZG, Kynigopoulos G, Skouvaklidou EC, Molyvas D, et al. Circulating irisin in healthy, young individuals: Day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet and body composition. J Clin Endocrinol Metab 2012;99:3247-3255.
70. Clarke A, Rothery P, Isaac NJB. Scaling of basal metabolic rate with body mass and temperature in mammals. J Animal Ecology 2010;79:610-619.
71. Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans? J Endocrinol 2014;222:R25-R38.

RESİMLEMELER LİSTESİ

ŞEKİLLER

Şekil 1. Egzersizle beyaz yağ dokunun kahverengileşmesi.	9
Şekil 2. Melatonin üretimi ve ışık ile baskılanması.	12
Şekil 3. Çalışma grubunun plazma irisin düzeylerinin 24 saatlik değişimi	24
Şekil 4. Çalışma grubunun serum kortizol düzeylerinin 24 saatlik değişimi	25
Şekil 5. Çalışma grubunun plazma melatonin düzeylerinin 24 saatlik değişimi.....	25
Şekil 6. Çalışma grubunun vücut sıcaklığı düzeylerinin 24 saatlik değişimi.....	26
Şekil 7. Farklı zaman noktalarında irisin düzeyleri ortalamaları arasında yapılan karşılaştırma analizi (Friedman testi).....	27

TABLolar

Tablo 1. Çalışma grubunun genel özellikleri	22
Tablo 2. Çalışma grubunun serum kortizol* ölçümleri	23
Tablo 3. Çalışma grubunun plazma melatonin* ölçümleri.....	23
Tablo 4. Çalışma grubunun plazma irisin* ölçümleri.....	38

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Ankara’da doğdum. Lisans eğitimimi Balıkesir Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’nde 2012 yılında tamamladım. 2012 Ocak ayında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans programına başladım.

EKLER

Ek-1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2014/96	
	PROTOKOL ADI	"Sağlıklı Genç Erişkin Bireylerde Sistemik Dolaşım İrisin Düzeyleri"	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 10/02	Tarih: 14.05.2014	
	Fakültemiz Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK'un sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans Öğrencisi Bengü AVCI'nın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Bakı KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

Ek-2

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14/05/2014 tarih ve 10/02 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** Sağlıklı genç erişkin bireylerde sistemik dolaşım irisin düzeyleri
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Kaslardan salgılanan ve irisin adı verilen bir hormonun kanda bir gün boyunca gösterdiği değişikliklerin belirlenmesi
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD
- **Araştırmanın amacı:** İrisin iskelet kasından salgılanan ve 2012 yılında keşfedilen yeni bir hormondur. Beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürme etkisi gösterilmiş ve bu etki obezite ve metabolik sendrom tedavisinde önemli bir potansiyel olarak görülmüştür. İrisin fizyolojisi ile ilgili mevcut bilgiler son derece az ve yenidir. Bu çalışmanın amacı, sağlıklı bireylerde iskelet kası tarafından salgılanan irisin hormonunun sistemik dolaşımında sirkadyen bir ritim gösterip göstermediğinin anlaşılmasıdır.
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Tez çalışması
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 30 Mayıs- 15 Haziran
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 5 kız ve 5 erkek toplam 10 kişi
- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** 24 saatlik süre içinde 4 saatte 1 Venöz kan alımı
- **Araştırmanın deneysel kısımları:**
- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:** -

- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Sağlıklı genç erişkin birey
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** Araştırmanın birkaç yönü ile bilime ve topluma yarar sağlaması beklenmektedir. Birincisi, daha önce bilinmeyen bir fizyolojik mekanizmanın ve özelliğın (irisin sirkadyen ritmi) ortaya konulması orijinal ve önemli yararadır. Diğer yandan obezite ve ilişkili durumların dünya ekonomisine ve insan hayatına getirdiğı yük gözönüne alındığında “irisin” hormonu beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirebilme etkisi gösterdiği için potansiyel bir farmakolojik hedeftir. Obezite tedavisinde irisin ile ilişkili pek çok tedavi yöntemi ve uygulama geliştirilmesi potansiyeli taşımaktadır.
- **Gönüllünün sorumlulukları:** 24 saatlik süre içerisinde gözlem altında bulunması
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** -
- **Risklere karşı alınan önlemler:** Araştırmanın riskleri minimal risk kavramı ile tanımlanabilecek düzeydedir. Çalışma süresince tüm katılımcılardan venöz kan örnekleri toplanacaktır. Kan alma işlemi sırasında kolda morarma veya ağrı gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Bunun dışında beklenen veya öngörülen bir risk yoktur
- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** -
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:**
- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** 24 saatte 3 öğün toplamda 45 TL 10 kişi toplamda 450 TL
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** -
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Evet
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceğı kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceğı telefon numarası:** 0536 6946153
- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:** Bazı hormon düzeyleri
- **Gönüllülerden elde edilecek biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için onay:**
 - “Sağlıklı genç erişkin bireylerde sistemik dolaşım irisin düzeyleri” araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar, vb...);
 - Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
 - İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
 - Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceğı anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- **Gönüllünün; (El yazısı ile)**

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

- ***Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)***

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

- ***Açıklamaları yapan araştırmacının***


Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih:

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI
ORJİNALLİK RAPORU

Öğrencinin Adı Soyadı: Bengü AVCI										
Numarası:										
Anabilim Dalı: Fizyoloji										
Programı: <input checked="" type="radio"/> Yüksek Lisans <input type="radio"/> Doktora										
Tez başlığı/Konusu: SAĞLIKLI GENÇ ERİŞKİN BİREYLERDE SİSTEMİK DOLAŞIM İRİSİN DÜZEYLERİ										
Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne										
<p>Yukarıda açık adı bulunan tezimin "Kapak Sayfası, Giriş ve Amaç, Genel Bilgiler, Bulgular, Tartışma, Sonuçlar, Özet ve Summary" bölümlerinden oluşan toplam 39 sayfalık kısmına ilişkin 25/12/2015 Tarihinde tez danışmanım tarafından <i>iThenticate</i> ve Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanmış olan orijinallik raporuna göre tezimin benzerlik oranı %7 olarak belirlenmiştir.</p> <p><u>Uygulanan filtrelemeler;</u></p> <table><tr><td>1-Kabul ve Onay Sayfası hariç</td><td>6-Kaynaklar hariç</td></tr><tr><td>2-Teşekkür hariç</td><td>7-Şekiller Listesi hariç</td></tr><tr><td>3-İçindekiler hariç</td><td>8-Özgeçmiş hariç</td></tr><tr><td>4-Simge ve Kısaltmalar hariç</td><td>9-Ekler hariç</td></tr><tr><td>5-Gereç ve Yöntemler Hariç</td><td></td></tr></table> <p>Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen maksimum benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini, aksinin ispat edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğruluğunu beyan ederim. 25/12/2015</p>	1-Kabul ve Onay Sayfası hariç	6-Kaynaklar hariç	2-Teşekkür hariç	7-Şekiller Listesi hariç	3-İçindekiler hariç	8-Özgeçmiş hariç	4-Simge ve Kısaltmalar hariç	9-Ekler hariç	5-Gereç ve Yöntemler Hariç	
1-Kabul ve Onay Sayfası hariç	6-Kaynaklar hariç									
2-Teşekkür hariç	7-Şekiller Listesi hariç									
3-İçindekiler hariç	8-Özgeçmiş hariç									
4-Simge ve Kısaltmalar hariç	9-Ekler hariç									
5-Gereç ve Yöntemler Hariç										
Öğrenci Bengü AVCI İmza 										
Ek:Orijinallik Raporu (1 Sayfa)										
UYGUNDUR/...../.....  Danışman Prof.Dr. Levent ÖZTÜRK İmza										