

SIÇANLARDA ACVE HURMASININ İRİSİN DÜZEYİNE ETKİSİ

MUHAMMET ALİHAN DAVARCI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF. DR. ŞERİF DEMİR

DÜZCE, 2024

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA ACVE HURMASININ İRİSİN DÜZEYİNE ETKİSİ

Muhammet Alihan DAVARCI tarafından hazırlanan tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından Düzce Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şerif DEMİR
Düzce Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Şerif DEMİR
Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Özge BEYAZÇİÇEK
Düzce Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 24/07/2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

24 Temmuz 2024

Muhammet Alihan DAVARCI

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, her zaman yol gösteren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Şerif DEMİR'e; eğitimim boyunca sağladıkları katkılarından ötürü değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK ve Dr. Öğr. Üyesi Özge BEYAZÇİÇEK'e, tez süresi boyunca yardımlarından ötürü Arş. Gör. Melis GÜLTEKİN'e, deney sürecindeki yardımlarından ötürü DÜDAM' da bulunan hocalarıma, istatistiksel analizlerde tecrübesiyle yardımcı olan sayın Dr. Öğr. Üyesi Nehir YÜKSEL' e şükranlarımı sunarım.

Desteği ve anlayışı için sevgili eşime, haklarını ödeyemeyeceğim annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez, Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından BAP-2024.04.01.1447 numaralı proje ile desteklenmiştir

24 Temmuz 2024

Muhammet Alihan DAVARCI

İÇİNDEKİLER

Sayfa No



LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

.....	i
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
SİMGELER	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. GENEL BİLGİLER.....	2
1.1.1. İrisin	2
1.1.2. İrisinin Yapısı	2
1.1.3. İrisinin Sentezi.....	6
1.1.3.1. PGC1- α	8
1.1.3.2. UCP1	8
1.1.4. İrisinin Etkileri.....	10
1.1.4.1. Enerji Harcaması Üzerindeki Etkiler.....	11
1.1.4.2. Lipit Metabolizması Üzerindeki Etkiler	11
1.1.4.3. Glikoz Metabolizması ve İnsülin Direnci Üzerindeki Etkiler.....	11
1.1.4.4. Kan Basıncı Üzerindeki Etkiler.....	12
1.1.4.5. UCP1 Ekspresyonu Üzerindeki Etkiler.....	12
1.1.4.6. Sinir Sistemi Üzerindeki Etkiler.....	13
1.1.4.7. İskelet Kası Üzerindeki Etkiler.....	13
1.1.5. İrisinin Reseptörü.....	14
1.1.6. İrisin ve Cinsiyet.....	15
1.1.7. Acve Hurması	15
1.1.8. Acve Hurmasının İçeriği.....	16
1.1.8.1. Şeker.....	17
1.1.8.2. Aminoasitler.....	17
1.1.8.3. Mineral ve vitaminler.....	19
1.1.8.4. Diyet Lifi	20
1.1.8.5. Lipidler.....	20
1.1.8.6. Fitokimyasallar.....	20
1.1.9. Acve Hurmasının Etkileri.....	24
1.1.9.1. Antioksidan Aktivite	24
1.1.9.2. Antiviral, Antifungal ve Antibakteriyel Aktiviteler	24
1.1.9.3. Antiinflamatuvar Aktivite.....	25

1.1.9.4. Nefroprotektif ve Hepatoprotektif Aktivite	25
1.1.9.5. Antidiyabetik Aktivite	26
1.1.9.6. Antikanserojen Aktivite	26
2. MATERYAL VE YÖNTEM	28
2.1. DENEY HAYVANLARININ BAKIM KOŞULLARI	28
2.2. DENEY GRUPLARI MADDELER VE DOZLARI	29
2.3. ACVE HURMASININ HAZIRLANIŞI	30
2.4. DENEY PROSEDÜRÜ	30
2.4.1. Kontrol Grubu (KG)	30
2.4.2. Meyve Grubu (MG)	31
2.4.3. Çekirdek Tozu Grubu (ÇTG)	31
2.4.4. Mix Grubu (MIXG)	31
2.5. CERRAHİ İŞLEMLER	32
2.6. ELİSA İŞLEMLERİ	33
2.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	35
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	36
3.1. BULGULAR	36
3.2. TARTIŞMA	37
4. SONUÇ	39
5. KAYNAKLAR	40
6. EKLER	51
6.1. EK 1: ETİK KURUL BELGESİ	51
ÖZGEÇMİŞ	52

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1. İrisin'in kristal yapısı.	4
Şekil 1.2. İrisinin dimer yapısı [25]	6
Şekil 1.3. FNDC ailesi üyelerinin basitleştirilmiş yapısı [35].	7
Şekil 1.4. İrisinin uyarılma yolları ve beyaz yağ hücrelerini kahverengi yağ hücrelerine dönüştürmesi [55].....	10
Şekil 1.5. İrisinin etkileri [67].....	14
Şekil 1.6. İrisinin etkileri ve kullandığı yolaklar [68].....	14
Şekil 2.1. Deney hayvanlarının gruplandırılması	30
Şekil 2.2. Deney grupları için hazırlanan gavajlar.....	32
Şekil 2.3. Deney hayvanlarından kan alma işlemi.....	33
Şekil 3.1. Grupların serum iris değerlerinin sütun grafiği	37



ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa No

Çizelge 1.1. Acve hurmasının meyve ve çekirdeğinin şeker içeriği (% olarak) [82]	17
Çizelge 1.2. Acve hurmasının aminoasit içeriği [82]	18
Çizelge 1.3. Acve hurmasının mineral içeriği [82].....	19
Çizelge 1.4. Acve hurmasının flavonoid içeriği [82].....	22
Çizelge 1.5. Acve hurmasındaki fenolik asitler [82]	23
Çizelge 2.1. Deney grupları maddeler ve dozları	29
Çizelge 2.2. İrisin ELİSA kiti içeriği.	34
Çizelge 3.1 Grupların serum irisın değeri	36

KISALTMALAR

AMPK	Aktive edilmiş protein kinaz
ATP	Adenozin trifosfat
BDNF	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CCl4	Karbon tetraklorür
COX-1, COX-2	Siklooksijenaz enzimleri
ÇT	Acve çekirdeği tozu
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
E. Coli	Escherichia coli
ELİSA	Enzim Bağlantılı İmmunosorbent Deney
ERK 1/2	Ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz 1, 2
FFA	Serbest yağ asidi
FN III	Fibronektin tip III
FNDC5	Fibronektin Tip III Domain 5
FNfnIII10	Fibronektinin onuncu FNIII modülü
GST	Glutasyon S-transferazlar
GTT	Glikoz tolerans testi
HFD	Yüksek yağlı diyet
HSL	Hormon duyarlı lipaz
IDF	Çözünmez beslenme lifi
IDF	Çözünmez beslenme lifi
IL-15	İnterlökin-15
ITT	İnüsilin tolerans testi
Lrg-1	Lösinden zengin alfa-2-glikoprotein-1
K	Kontrol
KA	Kuru ağırlık
M	Acve meyvesi
MIX	Acve çekirdek tozu ve meyve karışımı
Mrna	Mesajcı ribonükleik asit
Myf-5	Miyojenik faktör 5
NMR	Nükleer manyetik rezonans
NMR	Nükleer manyetik rezonans
NO	Nitrik oksit
PGC-1α	Peroksizom proliferatörle aktive edilen reseptör-
gamma koaktivatör-1α	
PKA	Protein kinaz A
PPARγ	Peroksizom proliferatör-aktif reseptör γ
SDF	Çözünür beslenme lifi
SDF	Çözünür beslenme lifi
SFAs	Toplam doymuş yağ asidi
SOD	Süperoksit dismutaz
SS	Standart sapma
TDF	Toplam beslenme lifi
TIMP-4	Metalloproteinaz İnhibitörü 4
TNfn III	Tenascin üçüncü FNIII alanı
UCP1	Uncoupling Protein 1
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
YA	Yaş ağırlık

WAT

Beyaz yağ dokusu



SİMGELER

kg	Kilogram
kDa	Kilodalton
mg	Miligram
ml	Mililitre
p	Anlamlılık
±	Artı eksi
°C	Derece
%	Yüzde
µL	Mikrolitre
α	Alfa
β	Beta
γ	Gamma
Å	Ångström birimi
CO ₂	Karbondioksit
H	Hidrojen
Ng/ml	Nanogram/mililitre
O ₂	Oksijen

ÖZET

SIÇANLARDA ACVE HURMASININ İRİSİN DÜZEYİNE ETKİSİ

M.Alihan DAVARCI

Düzce Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Şerif DEMİR

Temmuz 2024, 50 sayfa

Soğuk maruziyeti ve egzersiz ile ekspresyonu arttığı bilinen irisin, ilk defa kas dokusundan izole edilmiştir ve metabolik bozuklukların tedavisi için terapötik potansiyeli olabilecek anti-inflamatuar, anti-apoptotik ve anti-oksidatif ajan olabileceği düşünülmektedir. Son dönem yapılan çalışmalar irisinin, beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesinde, glikoz ve lipid homeostazını düzenlemede görevli olabileceğini göstermiştir. Literatürde irisinin bu yararlı etkilerini arttırmaya yönelik, bitki özütleri kullanılarak yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Acve hurmasının da antioksidan savunma sistemleri üzerindeki olumlu sonuçları ve oksidatif stres, inflamasyon, hiperglisemi, hiperlipidemi, glikoz homeostazı, hafıza ve öğrenme bozuklukları parametrelerinde iyileşme sağladığına dair çalışmalar vardır. Bu çalışmanın amacı acve hurması tüketiminin irisin düzeyine etkisini araştırmaktır. Bu çalışmada 2-3 aylık ve 230 ± 30 gr ağırlığında 28 adet Wistar cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar rastgele kontrol, acve hurması meyvesi, acve hurması çekirdeği tozu ve acve hurması çekirdek tozu ile meyvesi karışımı olmak üzere 4 alt gruba ayrılmıştır. Gruplara acve çekirdek tozu ve meyvesi (0,1 gr acve hurması, 0,5 ml su içinde çözündürülerek) gavaj yöntemiyle verilmiştir. Çalışma sonunda sıçanlardan alınan serum örneklerindeki irisin düzeyleri ELİSA yöntemi ile belirlenmiştir. Elisa testi sonucu ile elde edilen serum irisin değerleri SPSS 23.0 programı ile istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Normallik testi için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. İrisin değerleri bakımından ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Holm-Šidák's çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. P değeri $<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar serum irisin seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,710$). Kontrol grubunun irisin seviyesi değerleri meyve, çekirdek tozu ve mix gruplarına göre daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla; $p=0,90$, $p>0,99$ ve $p>0,99$).

Anahtar Sözcükler: Acve hurması, Acve hurması çekirdeği, FNDC5, İrisin

ABSTRACT

THE EFFECT of AJWE DATE on IRISIN LEVELS in RATS

M.Alihan DAVARCI

Düzce University

Graduate School, Department of Physiology

Master Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Şerif DEMİR

July 2024, 5 pages

Irisin, known to increase its expression with cold exposure and exercise, was first isolated from muscle tissue and is considered to have therapeutic potential for the treatment of metabolic disorders due to its anti-inflammatory, anti-apoptotic, and anti-oxidative properties. Recent studies have shown that irisin may play a role in converting white adipose tissue to brown adipose tissue and regulating glucose and lipid homeostasis. In the literature, there are numerous studies that have utilized plant extracts to enhance these beneficial effects of irisin. There are also studies indicating that Ajwa dates have positive results on antioxidant defense systems and improve parameters related to oxidative stress, inflammation, hyperglycemia, hyperlipidemia, glucose homeostasis, and memory and learning disorders. The aim of this study is to investigate the effect of Ajwa date consumption on irisin levels. In this study, 28 male Wistar rats, 2-3 months old and weighing 230 ± 30 grams, were used. The animals were randomly divided into four subgroups: control, Ajwa date fruit, Ajwa date seed powder, and a mixture of Ajwa date seed powder and fruit. The groups were administered Ajwa seed powder and fruit (0.1 g Ajwa date dissolved in 0.5 ml water) via gavage. At the end of the study, irisin levels in serum samples taken from the rats were determined using the ELISA method. The serum irisin values obtained from the ELISA test were statistically analyzed using the SPSS 23.0 program. The Shapiro-Wilk test was used for the normality test. For irisin levels, one-way ANOVA and Holm-Šidák's multiple comparison test were used. A p-value of <0.05 was considered significant. When the groups were compared in terms of serum irisin levels, no statistically significant difference was found between the groups ($p=0.710$). Although the irisin levels of the control group were higher compared to the fruit, seed powder, and mix groups, the differences were not statistically significant (p-values were 0.90, >0.99 , and >0.99 , respectively).

Keywords: Ajwa date, Ajwa kernel, FNDC5, Irisin

1. GİRİŞ

İrisin, ilk defa Boström ve ark. tarafından kas dokusundan izole edilmiş bir hormondur. Fibronektin Tip III domain 5 (FNDC5)' in proteolitik bir ürünü olan irisin, 12 kilodalton (kDa) ağırlığında ve 112 amino asitten (aa) oluşan glukoprotein bir yapıya sahiptir. İskelet kasları ve yağ dokusu tarafından salgılanan irisin, beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek enerji harcanmasını arttırmakta ve glukoz homeostazını düzenlemektedir. Ayrıca irisine bağlı artan kahverengi yağ dokusunun, insülin rezistansını azalttığını bildiren çalışmalar da vardır[1]. Düzenli egzersiz yapıldığında iskelet kaslarından salınan irisin, organizmayı metabolik hastalıklardan koruyan, yağ ve şeker metabolizmasını düzenleyen bir miyokin olarak bilinmektedir [1].

İnsan ve farelerin iskelet kaslarında irisin düzeyinin egzersizle arttığını gösteren bir çalışmada, 10 haftalık düzenli dayanıklılık egzersizi sonrasında insanlarda plazma irisin seviyelerinin iki katına çıktığı gözlemlenmiştir[2]. Benzer şekilde, farelerde üç haftalık serbest tekerlek koşusu sonrasında plazma irisin konsantrasyonları %65 oranında önemli bir artış göstermiştir[2]. Bu bulgular, irisinin fiziksel aktiviteye adaptasyondaki rolünü vurgulamaktadır [2]. Egzersiz ve soğuk, irisini stimüle ederek beyaz yağ dokusu hücrelerinde bulunan mitokondri pompası olan ayırıcı protein 1 (UCP1)'in ekspresyonunu artırmaktadır. Bu durum, hücrede ısı üretimini artırarak termogenezi ve glukoz homeostazını sağlar [1]. Son dönem yapılan çalışmalarda irisinin, anti-inflamatuar [3, 4], anti-apoptotik ve anti-oksidatif [5] özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.

Daha önceki çalışmalar [6], egzersizin ve doğal bileşiklerin kullanımının, proteinlerin, peptitlerin ve hormonların gen ifadelerini ve plazma seviyelerini etkileyebileceğini ortaya koymaktadır. Yeşil çay ekstratı tüketiminin irisin düzeyine etkisini araştıran bir çalışma, serum irisin seviyesi değişikliğine bakıldığında anlamlı artışın sadece direnç eğitimine ek yeşil çay ekstresi tüketen grupta olduğu rapor edilirken [7] başka bir çalışmada diyetlerine hindistan cevizi yağı eklenen denek grubunun serum irisin hormon düzeyinin anlamlı bir şekilde azaldığı bildirilmiştir [8].

Acve hurması (*Phoenix dactylifera L.*), yetiştirilen en eski hurma ağacı çeşitlerinden biridir [9]. Acve hurmasının meyve kısmı; amino asitler, proteinler ve yağlara ek % 80

oranında indirgen şeker içerirken çekirdeğinin meyve kısmına göre daha yüksek oranda protein, yağ ve lif içerdiği görülmüştür [9, 10]. Yapılan birçok çalışmayla acve hurmasının, hipolipidemik [9, 10], antioksidan [9, 10] özelliklere sahip olduğunu, aynı zamanda nefroprotektif[13], antimikrobiyal [14], nöroprotektif [15] ve anti-kanser [16] etkiler sunduğunu bildirilmiştir.

Literatürde birçok çalışma acve hurması ve irisinin antiinflamatuvar, antioksidan ve glukoz homeostazını sağlamak gibi çok sayıda ortak özelliği olduğunu göstermektedir. Ancak bildiğimiz kadarıyla acve hurması tüketiminin serum iris düzeyine etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı ratlarda acve hurması tüketiminin serum iris düzeyine etkisini araştırmaktır.

1.1. GENEL BİLGİLER

1.1.1. İrisin

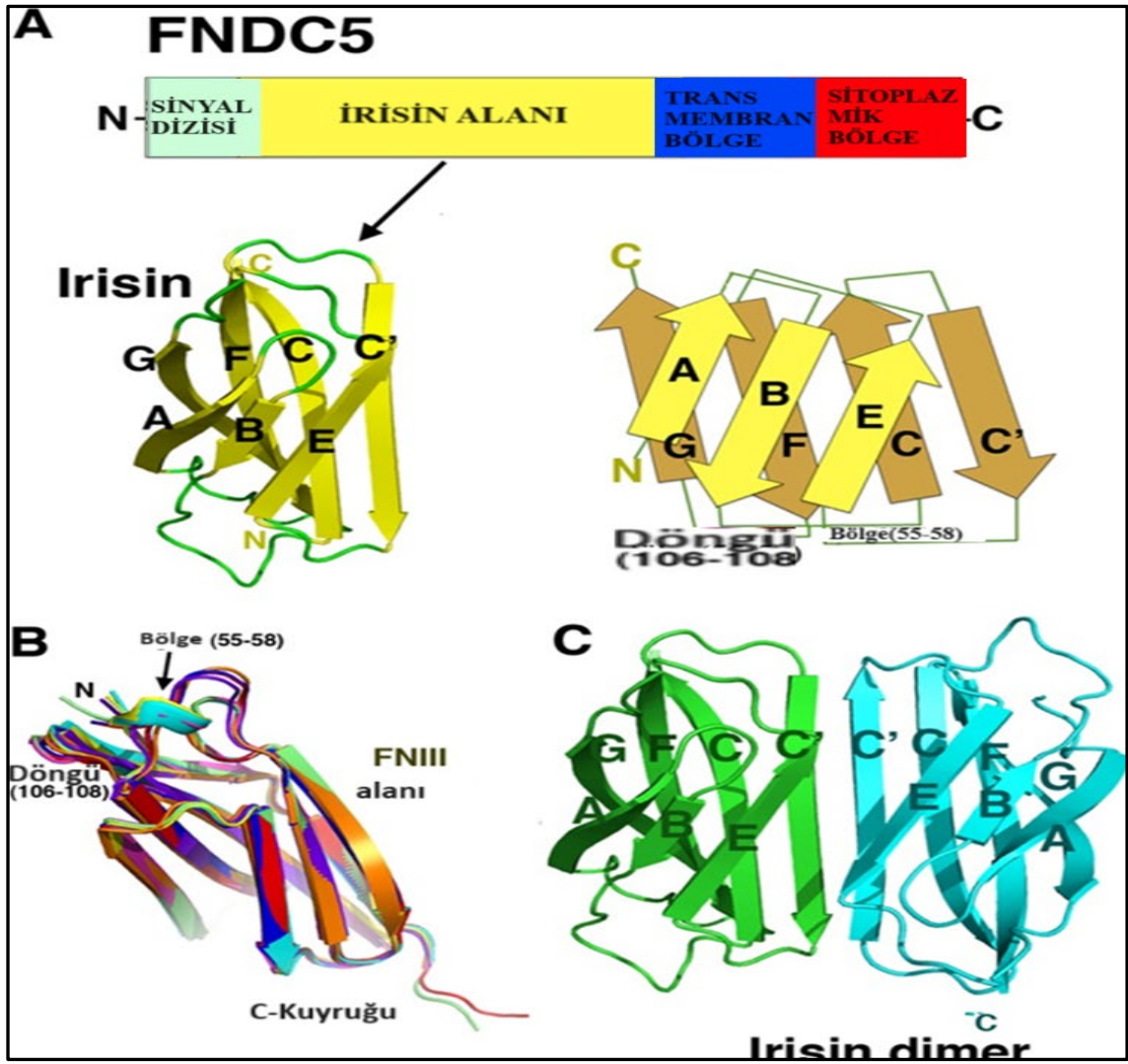
FNDC5 in parçalanmış formu olan iris, soğuğa ve egzersize yanıt olarak yağ dokusunda termogenezi düzenleyen, iskelet kasından türetilmiş bir hormon olarak 2012 yılında keşfedilmiştir. Bu biyoaktif molekül, 12 kDa ağırlığında ve 112 aa oluşan glukoprotein bir yapıya sahiptir. İrisin, kelime olarak Yunan haber tanrıçası İris' ten türetilmiş bir isme sahip, son zamanlarda tanımlanmış bir miyokin olup, iskelet kasları tarafından egzersize bağlı olarak salgılanmaktadır. Bu salgılama, FNDC5 tarafından gerçekleştirilmektedir[17].

1.1.2. İrisinin Yapısı

Egzersize yanıt olarak, iskelet kasında birçok gen aktive olmakta ve bu, sağlığın geliştirilmesine önemli katkılarda bulunmaktadır[16, 17, 18, 19, 20]. Bu yanıtı etki eden moleküler mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, son on yılda yapılan araştırmalarda, iskelet kasının bir salgı organı olarak işlev gördüğü düşünülmeye başlanmıştır. Aslında, iskelet kası, vücut ağırlığının yaklaşık %40' ını temsil ederek, sinyal moleküllerinin üretimi için önemli bir rezerv oluşturmaktadır. Bu moleküller arasında yer alan yüzlercesi, daha yakın zamanda keşfedilmiş ve bu süreçlere ışık tutmuştur. Bu durum, Pedersen ve ekibinin "miyokin" terimini kullanmasına yol açmıştır[23].

FNDC5, farelerde 209 aminoasiti ve insanlarda 212 aminoasiti içeren tip 1 membran bir proteindir. FNDC5 prekürsörü beş farklı alana sahiptir: sinyal dizisi (29 aa), fibronektin tip III (94 aa), fonksiyonu henüz belirlenememiş bölge (28 aa), transmembran (19 aa) ve sitoplazmik (39 aa) alanlar. N-terminal sinyal dizisi hücre dışında bulunurken, sitoplazmik alan C-terminusta yer almaktadır[22, 23, 24]. İrisin, fibronektin tip III (FNIII) domainlerine oldukça benzer bir yapıdadır: bir tarafında dört β -dizisi, diğer tarafında ise üç β -dizisi bulunan bir β -sandviç domainine sahiptir[25].

FNIII alanı, sıkça rastlanan protein alanlarından biridir ve genellikle modüler proteinlerin yapı taşı olarak kullanılmaktadır. Örneğin, birçok FNIII modülü, fibronektin ve tenascin gibi hücre dışı matris proteinlerini oluşturmak için bir araya gelir. FNIII alanları, birçok reseptörün ektodomainlerinde bulunur. FNIII alanları genellikle sadece %15-20 oranında sekans özdeşliğini paylaşırlar; ancak, bu sınırlı homolojiye rağmen, yapıları şaşırtıcı derecede benzer kıvrımlara sahiptir. Bu kıvrımlar, bir tarafta üç ve diğer tarafta dört β -dizili bir β -sandviç oluşturmaktadır. Veritabanı araştırmaları, irisin'in tenascin'in üçüncü FNIII alanı (TNfnIII3) ve fibronektinin onuncu FNIII modülü (FNfnIII10) ile en güçlü yapısal benzerliğe sahip olduğunu göstermektedir. İrisin'in 86 ve 85 numaralı C α atomlarının FNfnIII10 ve TNfnIII3'ün ilgili bölgeleri üzerine binmesi, sırasıyla 1,49 ve 1,46 Å'luk karekök ortalama sapmalarına yol açmaktadır [25, 26]. Bu yapısal benzerlikler, proteinlerin β -sarmal bölgeleri ile sınırlıdır ve ilmek bölgeleri çok az yapısal homoloji göstermektedir. İrisin, FNIII düzenlemesine göre aşağıdaki yapısal topolojiye sahiptir: β A(35–43)- β B(46–52)- β C(60–69)- β C'(73–81)- β E(85–91)- β F(95–106)- β G(108–116). Bu düzenleme, tipik FNIII düzenlemesinde üç iplikli bir β -saç ile sıkıca paketlenmiş dört iplikli bir β -yaprak içermektedir [29].

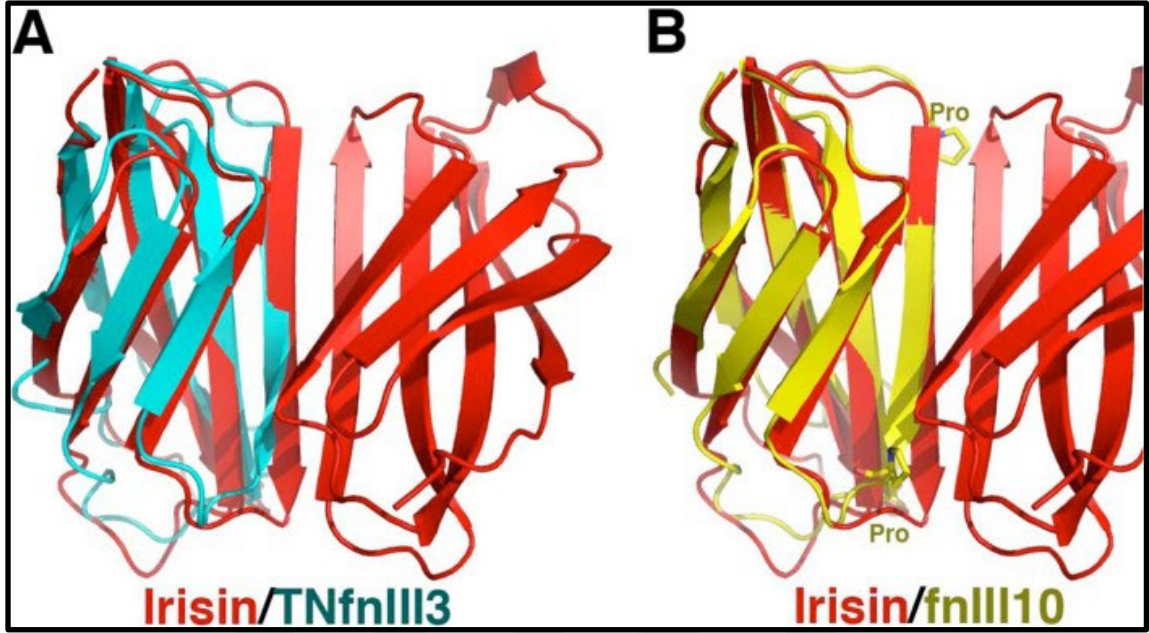


Şekil 1.1. Irisin'in kristal yapısı.

A, irisin, FNDC5'in proteolitik bir ürünüdür. FNDC5 reseptörünün alan organizasyonu gösterilmektedir (üst). Bu, uygun membran yerleşimini sağlayan N-terminal sinyal dizisi içerir ve daha sonra kesilir. Bunu, N-terminal FNIII benzeri bir bölge ve esnek bir C-terminal kuyruk içeren irisin alanı izler. Irisin alanı, kısa bir transmembran bölge ile bağlanır, bu da sitoplazmik bölgeyi takip eder. Irisin alanı, olgun FNDC5'in proteolitik olarak kesilmesini takiben (sinyal dizisi çıkarılmış olarak) oluşturulduğu varsayılmaktadır. FNDC5 şematik, yalnızca FNIII alanını ve bir topoğrafik diyagramı (alt) gösteren irisin alt ünite yapısıdır. B, kristalografik asimetric birimdeki sekiz alt ünitenin üst üste binmesi, aynı yüzeyde bulunan esneklik bölgelerini gösterir ve protein-protein etkileşim siteleri adayları olabilir. Ayrıca, iki alt üniteye gözlemlenen FNIII alanı ve C-terminal kuyruk belirtilmiştir. C, irisin dimer yapısı [25].

İrisin'in yapısıyla ilgili olarak elde edilen şaşırtıcı bir keşif, daha önce tanımlanan herhangi bir FNIII alanından farklı olarak, dört iplikli β -yaprakların C' iplikleri boyunca birleşerek sürekli bir antiparalel sekiz iplikli β -yaprak oluşturan sıkı bir dimer oluşturmaktadır. Çoğu FNIII alanı, ip benzeri yapılar üzerinde boncuklar oluşturmak için diğer FNIII tekrarları veya diğer modüler alanlarla birlikte bağlanır. Ancak, irisin gibi FNIII tekrarları arasındaki bağlantılar (G sarmalından A sarmalına gibi), fibronektin gibi diğer proteinlerde gözlenen alt birimler arası β -yaprak dimerinin oluşumunu kısıtlayabilmektedir [30]. Ancak, nihai olarak oluşan onkofetal fibronektin dimerleri, zincirler arası temasların yakın omurga H-bağlanma etkileşimleri yoluyla değil, genişletilmiş bir kafa-kuyruk tarzında, alt birimler arasındaki ilmekler veya iplikçiklerdeki yan zincirler tarafından oluşturulmaktadır. Bu dimerizasyon modu, iki FNIII alt birim modülünün sadece 400-500 Å²'sini gömerek, irisin için gözlemlenen modelden tamamen farklı bir yapı sergiler. İrisin yapısı, iki FNIII alanı arasında oluşan sürekli bir β -yaprak dimerinin ilk durumunu sergilemektedir. Bu ortaya çıkan dimerizasyon arayüzü, iki alt birimin 1400 Å²'sini kapsayacak kadar geniştir. Sürekli β -yaprak etkileşimleri, irisin dimerinin çekirdeğini oluşturur ve etkileşime giren iki dört sarmallı β -yaprak arasında 10 omurga H-bağına katkıda bulunmaktadır. Ayrı alt birimlerin omurga atomları arasındaki bu tür alt birimler arası H-bağları, daha önce diğer protein oligomerlerinde gözlemlenmekte ve protein stabilitesine katkıda bulunmaktadır. Bu tür bir termostabilite örneği, *Pyrobaculum aerophilum* Nudix hidrolaz dimerindeki iki alt birim arası β -yaprak tarafından sağlanmaktadır[31]. Dört sarmallı β -yapraklar arasındaki alt birimler arası H-bağları irisin dimerinin esasını oluştururken, komşu alt birimler arasındaki yan zincir etkileşimleri daha fazla stabilite sağlamaktadır. Özellikle, Arg-75 ve Glu-79 arasındaki iki tuz köprüsü, dimerin uçlarını sabitleyerek yapısal stabiliteye katkıda bulunur. Dimeri birbirine daha sıkı bağlayan, her bir alt birimde bulunan ve Trp-90/Trp-90 "triptofan fermuarı" benzeri bir etkileşimle birbirine kilitlenen üç sarmallı β -sarmallar arasındaki temaslardır. Triptofan fermuar etkileşimlerinin kısa peptitlerde β -iplik etkileşimlerini büyük ölçüde stabilize ettiği gösterilmektedir[32]. Ala-88/Ala-88' küçük yan zincirlerinin mevcudiyeti, irisin içindeki Trp-90/Trp-90 yan zincirlerinin sıkı istiflenmesini desteklemek için gereklidir. Bu nedenle, irisin FNIII yapısı, dimerleşmeyi destekleyen çoklu yapısal özellikler sergilemekte ve bu da onu yeni bir dimerik FNIII protein sınıfı olarak tanımlayabilmektedir. Şimdiye kadar karakterize edilmiş olan FNIII proteinleri TNfnIII3 ve fnIII10 gibi C' β iplikçiklerinin, β -yaprağının uzamasını engelleyen tasarım özelliklerine sahip olduklarını göstermektedir [33]. Şu ana

kadar incelenen FNIII alanları genellikle dimerleşmeyi engelleyen yapısal özelliklere sahip olurken, irisin tam tersine dimerleşme için en uygun özellikleri benimsemektedir.

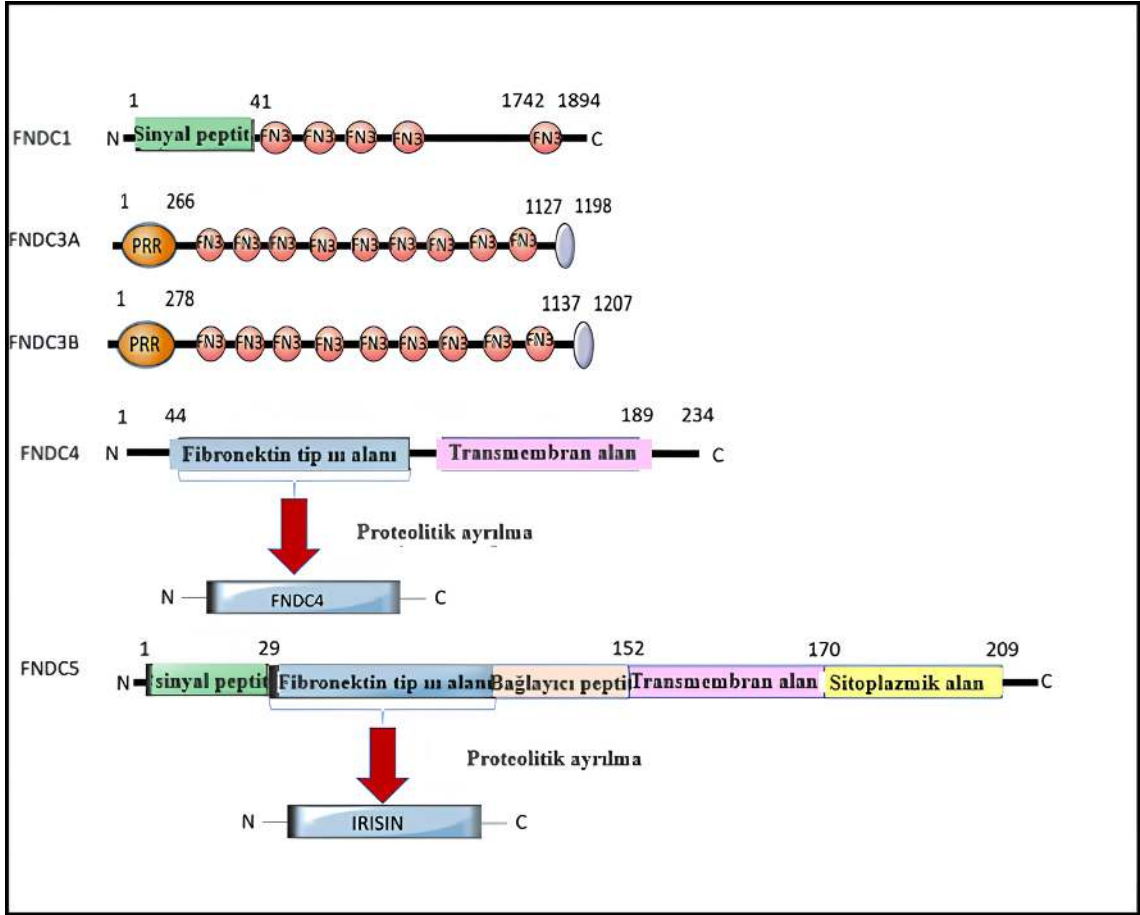


Şekil 1.2. İrisinin dimer yapısı [25]

Yapısal veriler, irisinin bir dimer olduğuna dair sağlam bir destek sunmaktadır. Kristal yapı sekiz bağımsız alt birimi içerir ve hepsi aynı dimeri oluşturmak üzere bir araya gelir. İrisin, memeli hücrelerinde glikozilasyona uğramış iki asparajin içeren NXT motiflerine sahiptir. Yapı, glikozilasyon bölgelerinin yüzeye açık olduğunu ve dimerizasyonu muhtemelen etkilemeyen bölgelerde bulunduğunu göstermektedir. Glikozillenmiş ve glikozillenmemiş irisinin oligomerik durumlarını değerlendirmek amacıyla boyut dışlama kromatografisi deneyleri gerçekleştirildiğinde proteinin her iki formunun da açıkça dimer olduğu görülmüştür[25].

1.1.3. İrisinin Sentezi

İskelet kasının, kasılırken sitokinler üretmesi keşfedildiğinde, bu durum iskelet kasının sadece bir kas dokusu olmanın ötesinde, metabolizma ve organ sistemlerini etkileyen hormon benzeri faktörler salgılayan bir endokrin organ olarak düşünülmesine yol açmıştır. İskelet kas liflerinden salınan bu sitokinler ve diğer peptitler, otokrin, parakrin ve endokrin etkilere sahip olduklarından dolayı 'miyokin' olarak adlandırılmaktadır[34].



Şekil 1.3. FNDC ailesi üyelerinin basitleştirilmiş yapısı [35].

Egzersiz etkisiyle FNDC5 geninin artan ekspresyonu, enerji harcamasını tetikleyen ve kas tabakasının önemli bir parçası olan peroksizom proliferatör-aktif reseptör γ (PPAR γ) ile doğrudan ilişkilidir. PGC1- α gibi faktörlerle etkileşime girerek, FNDC5, biyolojik sistemlerde enerji metabolizmasının düzenlenmesine ve oksidatif metabolizma ile mitokondriyal biyogenezin kontrolüne katkıda bulunmaktadır. Kas dokusundaki FNDC5 ekspresyonu, interlökin-15 (IL-15), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), Lösin açısından zengin alfa-2-glikoprotein-1 (Lrg1) ve (TIMP4) gibi çeşitli proteinleri içerir. FNDC5, kahverengi adipoz dokusundan gelen gen ekspresyonunu tetikleyerek enerji harcamasını artırırken, beyaz adipoz dokunun leptin salınımını inhibe ederek bu süreci dengelemektedir[36, 37].

İrisin, kas tarafından salgılanan faktörleri arayan bir tarama sırasında, IL aktivasyonuna bir yanıt olarak keşfedilmiştir[17]. PGC-1 α 'nın, beyazdan kahverengiye yağ dönüşümü de dahil olmak üzere egzersizin kaslardaki tanımlanmış faydalı etkilerinin birçoğunu

uyardığı bilinmektedir [38]. Ayrıca, PGC-1 α 'nın artırılması, metabolik parametreleri, özellikle insülin duyarlılığını ve sinyalizasyonu iyileştirmektedir [39].

İrisin sentezi pankreasta ve periferik dokular arasındaki yağ bezlerinde gerçekleşmekle birlikte sentezinin büyük bir kısmının iskelet kas dokusunda meydana geldiği düşünülmektedir[17]. Fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, irisinin dokuya göre miktarı hesaplanmış ve kalp kasında ve iskelet kasında daha fazla irisin sentezlendiği görülmüştür[17]. FNDC5 mRNA, irisin prekürsörü olarak bilinir ve dokularda yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru şöyle sıralanmaktadır: kas, rektum, perikardium, intrakranial arter, kalp, dil, göz siniri, beyin, over, over kanalı, hipofiz, seminal vezikül, adrenal bez, özefagus, vena cava, böbrek, penis, retina, testis, üretra, karaciğer, incebağırsak, tonsil, tiroid, vajina[40]. Ek olarak, irisin adipoz dokudan da salgılanmaktadır. Bu sebeple, bilim insanları irisinin, miyokin[17] ailesine ek olarak adipokin ailesine de girdiğini düşünmektedir[41].

1.1.3.1. PGC1- α

PGC1- α , enerji metabolizması ile ilgili birçok biyolojik programı düzenleyen transkripsiyonel bir koaktivatördür. İlk olarak, uncoupling protein 1'in (UCP1) ekspresyonunu ve kahverengi yağda termogenezi[42] modüle eden PPAR- γ 'nın bir koaktivatörü olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, birçok hücre tipinde mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizmayı kontrol ettiği gösterilmiştir. PGC1- α , kaslarda egzersizle indüklenmekte ve egzersizin kas üzerindeki en iyi bilinen faydalı etkilerinin birçoğunu uyarmaktadır: Mitokondriyal biyogenez, anjiyogenez ve lif tipi değişimi [43]. Öte yandan, kas distrofisi ve denervasyon kaynaklı kas atrofisine karşı direnç sağlamaktadır [44]. PGC1- α 'nın yüksek ekspresyonunun sağlık açısından faydalarının, sadece kas dokusuyla sınırlı kalmadığı düşünülmektedir. Hafif derecede yüksek kas PGC1- α 'sına sahip transgenik farelerin, yaşa bağlı obezite ve diyabete karşı dirençli olduğu ve yaşam sürelerinin uzadığı gözlemlenmiştir[45]. Bu durum, PGC1- α 'nın iskelet kasından diğer dokuların işlevini etkileyen faktörlerin salgılanmasını uyardığını düşündürmektedir [17].

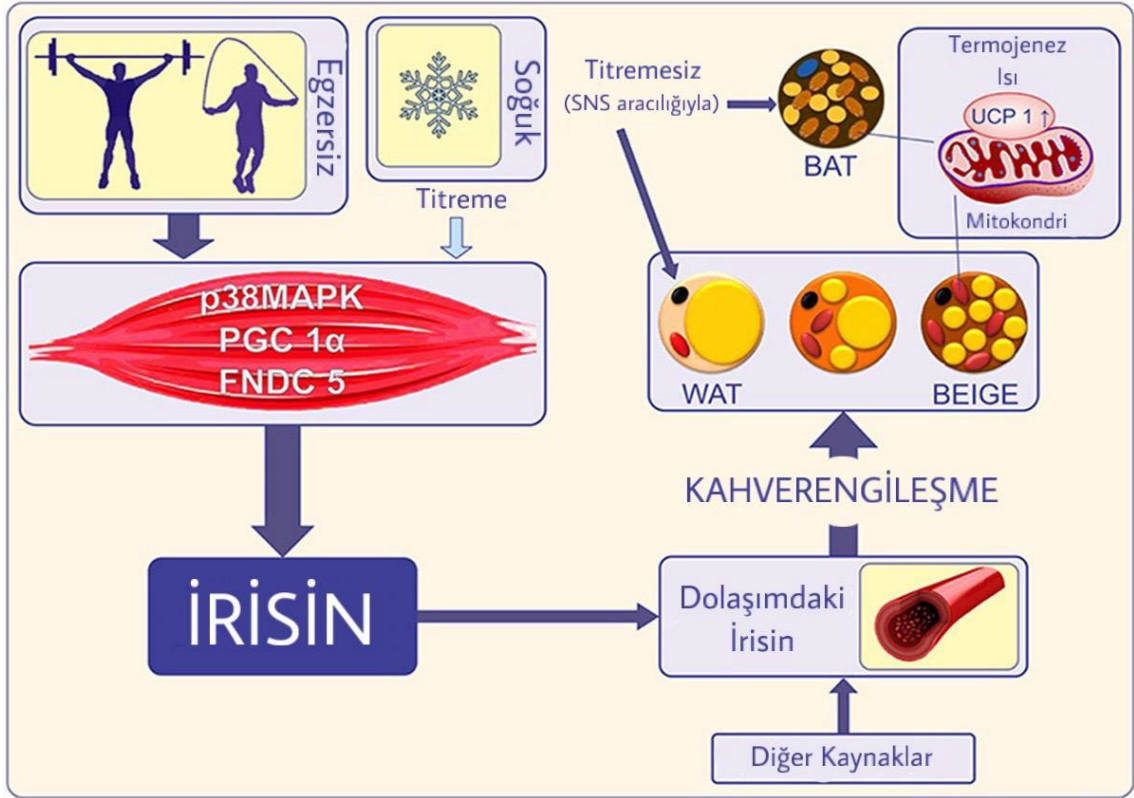
1.1.3.2. UCP1

FNDC5, UCP1' in mRNA ekspresyonunu 7-1500 kat arttırmaktadır. Yükselen UCP1, adenosin trifosfat (ATP) sentezini engelleyerek ve ısı üreterek enerji harcamasına neden olmaktadır. Bu verilerin tamamından anlaşıldığı gibi, FNDC5, kahverengi adipoz dokuda termogenezin aktifleşmesini düzenler[17]. Beyaz yağ dokusu enerjiyi trigliseritler

şeklinde depolamak ve serbest bırakmakla görevlidir. Kahverengi yağ dokusu ise soğukla veya diyetle uyarılan termogenez sırasında enerjiyi ısı olarak yayma işlevi görmektedir [46]. Bir süredir, kahverengi yağ dokusunun büyük memelilerde ve insanlarda bebeklik döneminden sonra kaybolduğu düşünülmekteydi ancak son yapılan bir araştırma, özellikle hafif soğuğa maruz kalan yetişkin insanlarda, supraclavicular ve boyun bölgesinde fonksiyonel kahverengi yağ dokusunun varlığını ortaya koymuştur [47]. Bu bağlamda, adaptif veya titremesiz termogenez, sadece yenidoğanları değil, aynı zamanda yetişkinleri de soğuktan koruma potansiyeline sahip olabilmektedir[46, 47]. Geleneksel kahverengi yağ hücrelerinin, preadipositlerden değil miyoblastik miyojenik faktör 5 (Myf-5) hücresel soyundan türediği raporlanmıştır[50]. Bunun yanı sıra, termojenezi artırma potansiyeline sahip beyaz yağ dokusuna yayılmış başka bir hücre grubu da tanımlanmıştır[51] ve bunlara "brite" (beyaz içinde kahverengi) veya bej adipozitler adı verilmiştir[52].

Termogenezin uyarılması için bir diğer yol ise titremesiz termogenezdir ve kahverengi yağ hücrelerinde gerçekleşir[53]. Soğuğa maruz kalmak, sempatik sinir sistemini harekete geçirerek norepinefrin salınımını uyarır [53]. Bu hormon, β -adrenerjik reseptörlere bağlanarak bu reseptörleri aktive eder [53]. Aktivasyon sonucunda, siklik adenosin monofosfat bağımlı sinyal yolları devreye girer [53]. Bu yollar, yakıtın hücreler tarafından alınımını ve oksidasyonunu artırır ve bu süreç, UCP1 aracılığıyla ısı üretimini sağlar [53].

Bu tetiklenebilir kahverengi yağ benzeri adipozitler, düşük bazal UCP1 gen ifadesi ve belirli uyarıcılara (örneğin soğuk maruziyeti veya β -adrenerjik sinyal) yanıt olarak bu ekspresyonu önemli ölçüde artırma özellikleriyle karakterize olup tipik olarak kahverengi yağ dokusunda gözlemlenen multiloküler bir görünüm sergilerlemektedirler [54].



Şekil 1.4. İrisinin uyarılma yolları ve beyaz yağ hücrelerini kahverengi yağ hücrelerine dönüştürmesi [55]

1.1.4. İrisinin Etkileri

Egzersiz, memelilerde çeşitli organ sistemlerine faydalar sağlar ve kaslar üzerinde egzersizin en iyi bilinen etkilerinden bazıları, transkripsiyonel koaktivatör PPAR- γ ve PGC1- α aracılığıyla gerçekleşmektedir. İrisin, farelerde ve insanlarda egzersizle indüklenir ve kandaki miktarında yükselme, farelerde hareket veya besin alımında değişiklik olmaksızın enerji harcamasında bir artışa neden olmaktadır. Bu durum, obezite ve glukoz homeostazında iyileşme sağlar. İrisinin, insan metabolik hastalıkları ve egzersizle iyileşen diğer rahatsızlıklar için terapötik bir potansiyele sahip olabileceği düşünülmektedir[17].

FNDC5, hücre içinde enerji harcamasını ve ısı çıkışını artırmak için iki ana mekanizma üzerinden işlev görmektedir. Birinci mekanizma; irisin hormon reseptörüne bağlandığında, siklik adenosin monofosfat (cAMP), protein kinaz A (PKA) ve hormon duyarlı lipaz (HSL)/perilipin yoluyla yağ yıkımını uyarır. İlk olarak, hücre membranında adenilat siklaz enzimi aktive olur ve hücre içinde cAMP seviyeleri artar. Bu cAMP artışı,

protein kinazını aktive ederek hormon duyarlı lipazın aktivitesini artırır. Hormon duyarlı lipazın aktivasyonu, yağ yıkımını ve enerji harcamasını arttırmaktadır. İkinci mekanizma ise; FNDC5, irisin çekirdeğini henüz bilinmeyen bir yolla uyarır ve UCP1 ekspresyonunu artırarak, elektron taşıma sisteminde ATP üretimini bloke ederek ısı üretimini artırır. UCP1 ekspresyonundaki artış, artan ısı üretimi ile birlikte, insülin direnci olan bireylerde ve obezlerde glukoz/yağ metabolizması açısından enerji harcamasını arttırmaktadır[56].

1.1.4.1. Enerji Harcaması Üzerindeki Etkiler

FNDC5 aşırı ekspresyonu, enerji harcamasını artırıcı bir etkiye sahiptir. Egzersizin etkisiyle, kaslarda termojenezi artıran PGC1 α ekspresyonu yükselir[57] ve aynı zamanda kahverengi yağ dokusunun biyobelirteci olan UCP-1'in yüksek üretimi tetiklenir[17].

Xiong ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, FNDC5'in aşırı ekspresyonu, yüksek yağlı diyet (HFD) uygulanan farelerde O₂ tüketimini, CO₂ üretimini ve ısı üretimini artırmıştır, bu etki toplam aktivite üzerinde önemli bir etkisi olmadan gerçekleşmiştir, bu da FNDC5' in enerji harcamasını artırdığını göstermektedir. FNDC5'in aşırı ekspresyonunun obez farelerde vücut ağırlığı ve gıda alımı üzerinde belirgin bir etkisi gözlenmemiştir; ancak obez farelerde vücut ağırlığında hafif bir azalma eğilimine neden olmuştur. İntraperitoneal irisin enjeksiyonunun obez farelerde core sıcaklığı üzerinde önemli bir etkisi gözlenmemiştir. Bu durum, dolaşımdaki irisinin vücut sıcaklığının merkezi ayar noktasını değiştirmediğini düşündürmektedir. Artan ısı üretiminin vücut sıcaklığı üzerindeki etkisi, vücut sıcaklığı düzenleme mekanizmaları sayesinde dengelemiş olabileceğini düşündürmüştür [56].

1.1.4.2. Lipit Metabolizması Üzerindeki Etkiler

FNDC5 aşırı ekspresyonu, lipid metabolizmasını olumlu bir şekilde etkileyerek iyileştirici bir etkiye sahiptir. Xiong ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçlarına göre, serum kolesterol, trigliserit ve serbest yağ asidi (FFA) seviyeleri HFD farelerinde artmış, ancak FNDC5 aşırı ekspresyonu ile azalmıştır. Bu durum, FNDC5 'in obezitede lipid metabolizması bozukluğunu etkili bir şekilde hafiflettiğini göstermektedir. FNDC5 aşırı ekspresyonunun HFD farelerinde artan serum leptin seviyesi üzerinde ise önemli bir etkisi gözlenmemiştir[56].

1.1.4.3. Glukoz Metabolizması ve İnsülin Direnci Üzerindeki Etkiler

FNDC5'in aşırı ekspresyonu, glukoz metabolizmasını ve insülin direncini olumlu yönde etkileyerek iyileştirici bir etkiye sahiptir. Yine aynı çalışmada, açlık kan şekeri ve serum

insülin seviyeleri HFD farelerinde artmış, ancak FNDC5 aşırı ekspresyonu ile azalmıştır. Genellikle insülin direncini değerlendirmek için kullanılan GTT ve ITT sonuçları incelendiğinde, HFD fareleri, GTT'de kontrol farelerine kıyasla glikoz zorlamasını takiben belirgin bir şekilde yüksek glikoz seviyeleri sergilemiş ve bu yüksek glikoz düzeyleri FNDC5 aşırı ekspresyonu ile azaltılmıştır. İnsülinin etkinliği, ITT kan glukoz seviyesini düşürme yeteneği ile değerlendirilmiştir. İnsülin, HFD farelerinde kontrol farelerine göre daha az etkili olmuş, ancak bu etki FNDC5 aşırı ekspresyonu ile önlenebilmiştir. Akt'ın, insülinin glukoz metabolizması üzerindeki etkilere aracılık ettiği bilinmektedir. FNDC5 aşırı ekspresyonu hem kontrol hem de HFD farelerinde Akt fosforilasyonunu teşvik etmiştir. Bu sonuçlar, FNDC5/irisin'in obezitede glukoz metabolizmasını ve insülin direncini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir[56].

Hasta sayısı 118 olan bir kohortta, kaslardaki FNDC5 mRNA ekspresyonu ile glukoz homeostazı arasında bir ilişki bulunamamıştır[58]. Bununla birlikte, yeni başlangıçlı tip 2 diyabet mellituslu hiç tedavi almamış hastaların bir kohortunda, serum irisin seviyelerinin azaldığı gözlemine dayanarak ve ayrıca tip 2 diyabetli hastalarda diyabet olmayan kontrollere kıyasla dolaşımdaki daha düşük irisin seviyelerinin görülmesi glukoz homeostazının irisin seviyeleri üzerinde bir etkisi olabileceğini düşündürmüştür [53, 54].

1.1.4.4. Kan Basıncı Üzerindeki Etkiler

FNDC5 aşırı ekspresyonu, kan basıncını düşürücü bir etkiye sahiptir. Obezitenin kardiyovasküler riskler arasında yer aldığı ve hipertansiyon patofizyolojisine önemli bir katkıda bulunduğu bilinmektedir [61]. Beyaz yağ dokusundan kaynaklanan artan afferent aktivite ve gelişmiş adipoz afferent refleks, yüksek yağlı diyetle (HFD) tetiklenen obezite durumunda sempatik aktivasyon ve hipertansiyona katkıda bulunabilir [62]. HFD fareleri, artan serum norepinefrin seviyeleri (sempatik aktivite indeksi) ve yükselen kan basıncı eğilimleri sergilemiştir. FNDC5 aşırı ekspresyonu, obez farelerde kan basıncını ve serum norepinefrin seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır, ancak serum anjiyotensin II seviyeleri üzerinde belirgin bir etkisi gözlenmemiştir. Bu sonuçlar, FNDC5' in obezitede hipertansiyon ve sempatik aktivasyonun hafifletilmesine olumlu etkilerinin olabileceğini göstermektedir [50].

1.1.4.5. UCP1 Ekspresyonu Üzerindeki Etkiler

UCP1, yağ dokularının termojenik kapasitesinde önemli bir rol oynayan ana proteindir.

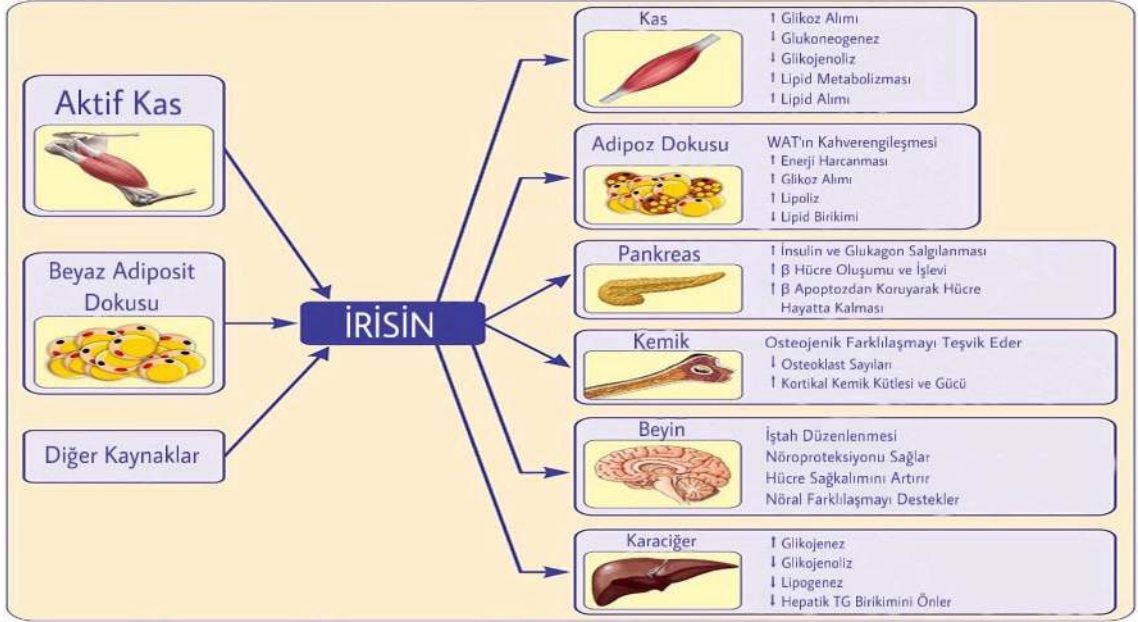
Bu, lipid oksidasyonunu ATP üretiminden ayırarak daha yüksek bir metabolik hız ve besin enerjisini ısıya dönüştürme imkânı tanımaktadır[57, 58]. İrisin, beyaz yağ hücrelerinde vitro ve vivo olarak UCP1 ekspresyonunu uyarır ve kahverengi yağ benzeri geniş bir gelişim programına neden olur[1, 59].

1.1.4.6. Sinir Sistemi Üzerindeki Etkiler

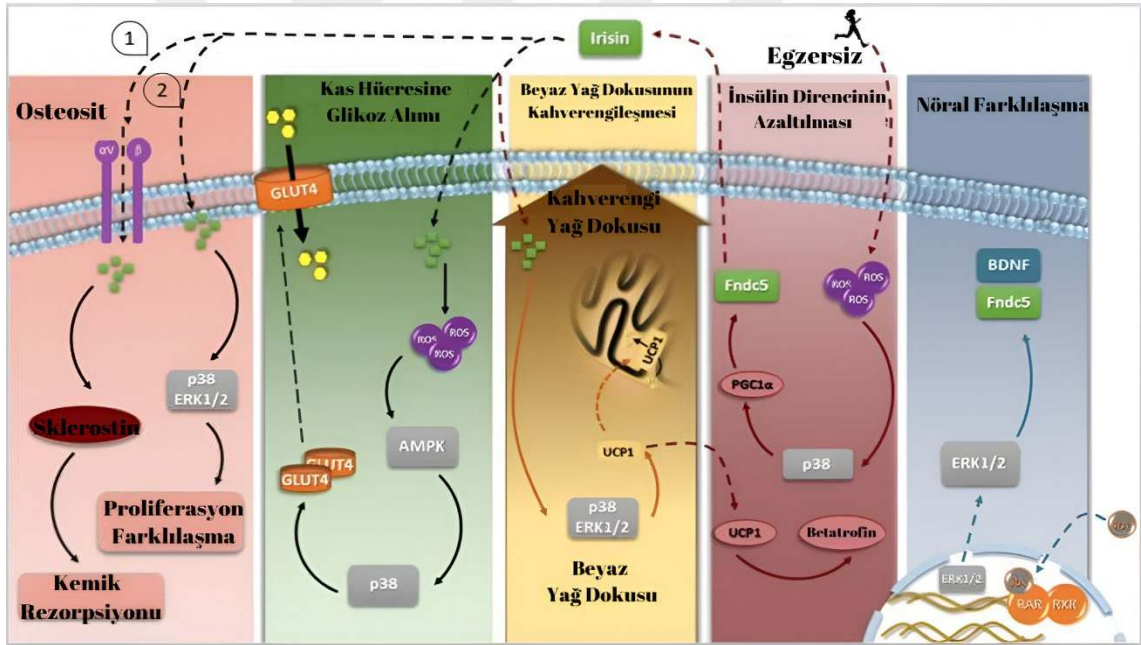
FNDC5/irisin, biliş, öğrenme ve hafıza işlevlerini geliştirebilecek yenilikçi bir tedavi faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu etkinin serebral iskemi, inme ve anksiyete kaynaklı beyin hasarlarında kanıtlandığı görülmüştür. FNDC5/irisin'in beyindeki etkisi, ilk kez 2013 yılında Spiegelman ve ekibi tarafından keşfedilmiştir. RNA interferansı kullanılarak FNDC5'in baskılanması, nöronların hayatta kalması, sinaptik plastisite, dendritik dallanma ve sinaptogenez için kritik olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) azalmasına neden olmuştur. Buna karşılık, adenovirüs yoluyla FNDC5 verilerek kanda irisin seviyelerinin artırılması, BDNF ve diğer nöroprotektif faktörlerin ifadesini artırmıştır [66].

1.1.4.7. İskelet Kası Üzerindeki Etkiler

Egzersiz sırasında, iskelet kasının kasılmasıyla kas sitoplazmasındaki Ca^{2+} seviyesinin belirgin bir şekilde artması, aktive edilmiş protein kinaz (AMPK)' ın fosforilasyonunu uyarmaktadır. Bu süreç, PGC-1 α ' nın artmasına ve FNDC5' in oluşumunun tetiklenmesine yol açar. Kısaca irisin, kas dokusunda Ca^{2+} , AMPK, PGC-1 α , FNDC5 yolu aracılığıyla üretilmektedir. Otokrin olarak ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz 1, 2 (ERK 1/2) ve interlökin 6 (IL-6) yollarını aktive ederek miyoblastların ekspresyonunu uyarmakta ve bu, kas büyümesi ve farklılaşmasında kritik bir rol oynamaktadır[66].



Şekil 1.5. İrisinin etkileri [67]



Şekil 1.6. İrisinin etkileri ve kullandığı yollar [68]

1.1.5. İrisinin Reseptörü

İrisin reseptörü hakkında yapılan çalışmaların sayısı artmasına rağmen, bu reseptör veya reseptörlerin doğası hala bilinmemektedir. Tüm bu veriler birlikte ele alındığında, irisinin spesifik bir reseptörü henüz tanımlanmamış olsa da etkisini kemik ve yağ dokularındaki $\alpha V/\beta 5$ integrinleri aracılığıyla gösterdiği düşünülmektedir. Buna karşılık, $\alpha V/\beta 5$ ile etkileşim yoluyla irisinin bu spesifik etkileri, ya $\alpha V/\beta 5$ 'in diğer ligandlarla etkileşime girme yeteneği ya da irisinin diğer integrin kompleksleriyle bağlanma afinitesi nedeniyle

in vivo olarak tam olarak anlaşılamamıştır[69]. $\alpha V/\beta 5$ integrinleri bazı dokularda irisin reseptörleri olarak gösterilmiş olsa da integrin ailesinin hem içinde hem de dışında başka reseptörlerin olma olasılığı da var kabul edilmektedir[70].

1.1.6. İrisin ve Cinsiyet

Cinsiyet ve plazma irisin düzeyleri arasındaki ilişkiye dair yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bazı çalışmalarda cinsiyet ile irisin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadığı belirtilirken [4, 37, 63, 64]Al-Daghri ve ekibinin yaptığı bir çalışmada kızlarda serum irisin düzeylerinin erkeklerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu farklı sonuçların nedeni olarak, adölesan erkeklerde kahverengi adipoz dokunun kızlara göre daha yüksek yoğunluğa sahip olması gösterilmiştir [71]. Başka bir çalışmada ise, kızlarda serum irisin düzeyinin erkeklerden daha yüksek olmasının nedeninin, kızların erkeklerden önce puberteye girmesinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir[4].

1.1.7. Acve Hurması

Meyveler, eski zamanlardan beri insan beslenmesinin önemli bir parçasını oluşturmuştur. Dünya Sağlık Örgütü ve dünyanın çeşitli beslenme dernekleri tarafından, genel sağlığı ve halkın genel refahını artırmak amacıyla meyve ve sebzeler güçlü bir şekilde önerilmiştir. Son yıllarda, sağlık ve iyilik hali konularındaki farkındalığın artmasıyla birlikte, bitkisel gıdalardaki biyoaktif bileşenlerin insan sağlığı ve refahı üzerindeki doğrudan etkilerini araştırmak için önemli adımlar atılmıştır [72].

Orta Doğu ve Afrika'da, hurma meyvesi nutrasötik özellikleriyle tanınmaktadır. Ancak, Batı ülkelerinde farklı kültür ve yeme alışkanlıkları nedeniyle henüz keşfedilmemiştir. Bilimsel topluluk, bu meyve türünün özelliklerini daha fazla araştırmaya başlamış ve besin değerini fark etmiştir[9].

Phoenix dactylifera, yetiştirilen en eski hurma ağacı çeşitlerinden biridir ve besinsel, çevresel, ekonomik ve süsleme gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Hurma yetiştiriciliğinin, özellikle Orta Doğu ve Afrika'da sıcak ve kurak bölgelerde yaşayan insanların kültürel, çevresel, dini ve sosyal gelişimiyle içiçe olduğu düşünülmektedir[73]. Bu nedenle, hurma hala yukarıda bahsedilen bölgelerin başlıca tarım ürünlerinden biridir ve bu bölgeler dünya çapında hurma ürünleri üretiminde ve ihracatında lider konumundadırlar[74]. Hurma meyvesi, farklı olgunluk aşamalarında tüketilebilir. Bununla birlikte, birçok hurma üreten ülkede genellikle yeni olgunlaşmış hurmalar tercih

edilmektedir. Hurmalar aynı zamanda ticari olarak, kurutulmuş formda da bulunmaktadır. Ancak hurmaların raf ömrünü artırmak amacıyla kullanılan bu kurutma işlemleri, besin değerini azaltabilmektedir [75]. Hurmanın tat, besinsel ve fitokimyasal özellikleri, olgunluk aşamasına ve hurma çeşidine bağlı olarak çeşitlenir. Dünya genelinde farklı bölgelerde yetiştirilen yaklaşık 5000'den fazla hurma çeşidi bulunmaktadır[76]. Acve hurması, yumuşak ve kuru bir dokuya sahiptir ve Suudi Arabistan'ın batısındaki Medine bölgesinde yetiştirilmektedir. Eski yazılı belgeler, "Hadis" ve İslam edebiyatı, bu hurma çeşidinin faydalı özelliklerini vurgulamış ve bu hurmanın tüketilmesinin birçok kronik hastalığı iyileştirebileceğini söylemiştir. Acve hurması, sadece Suudi Arabistan'ın kutsal şehri Medine ve çevresine özgü olan, en popüler ve değerli meyvelerden biri konumundadır[77].

1.1.8. Acve Hurmasının İçeriği

Acve hurmaları, lif içeriği ile sindirim sistemine yardımcı olabilir ve bağırsak hareketlerini uyarak kabızlık sorunlarına etkili bir çözüm sunabilir[78]. Bu hurmalar aynı zamanda yüksek miktarda potasyum içerir, bu da kas kasılmasında önemli bir rol oynar. Acve hurması, % 77 oranında şeker içerir (sükroz, glikoz ve fruktoz) ve diğer hurma çeşitlerine göre daha yüksek mineral (%3) içeriğine sahiptir, özellikle kalsiyum bakımından (1,22 g/100 g) zengindir[79]. Acve hurması, süt veren kadınlar için etkilidir, çünkü birçok etkili besinle anne sütünü zenginleştirmeye yardımcı olurlar. Ayrıca, birkaç çalışma, düzenli olarak Acve hurması tüketen annelerin çocuklarının hastalıklara ve enfeksiyonlara daha az duyarlı olduğunu göstermiştir[80]. Acve hurması tüketmenin diğer büyük avantajı, yüksek demir içermesidir. Demir, kırmızı kan hücrelerinin üretimi için hayati öneme sahiptir ve aynı zamanda anemiyi tedavi etmeye ve önlemeye yardımcı olabilmektedir[81]. Acve hurması, yüksek besin değeri ve sağlığa yararlı özellikleri nedeniyle sağlık odaklı gıda ürünleri geliştirmek için potansiyel bir biyoaktif içerik olarak düşünülebilir [80]. Acve hurma meyvesi, binlerce yıldan beri dünya genelinde milyonlarca insana besin sağlamıştır. Bu nedenle, Acve hurma meyvesinin besin profilini karakterize etmek; beslenmeyle ilgili çeşitli hastalıkların başlangıcını önlemek ve bu besinin tüketimini artırmak açısından önemlidir. Acve hurma etinin ve çekirdeğinin besin bileşenleri çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir[10]. Acve hurmasının etli kısmının amino asitler, proteinler ve yağlara ek % 80 oranında indirgen şeker içerdiği tespit edilmiştir. Acve hurması çekirdeklerinin etli kısmına göre daha yüksek oranda protein, yağ ve lif içerdiği görülmüştür [9, 76].

1.1.8.1. Şeker

Acve hurma eti, içeriğindeki zengin şeker miktarı nedeniyle yüksek enerjili bir besin kaynağıdır ve bu miktar %33,2 ile %74,2 arasında değişmektedir. Glukoz ve fruktoz, önemli indirgen şekerler olarak belirgin bir rol oynar, sukroz ise kompozisyonda daha düşük bir yüzdeye sahiptir. Acve çekirdeği ise %7,2 ile %7,6 arasında değişen düşük miktarda şeker içermektedir[9, 10, 73]. Acve hurmasındaki çözünür bileşenlerin büyük bir kısmını, sulu ve organik özütlerde bulunan şekerler oluşturur. Son zamanlarda yapılan proton ve karbon nükleer manyetik rezonans (NMR) çalışmaları, farklı monosakkaritleri β -D- ve α -D-glukopiranoz karışımı olarak ve ayrıca β -D-früktopiranoz ve β -D-früktopiranoz karışımı olarak göstermiştir. Bu farklı monosakkaritler hem sulu hem de metanolik özütlerde tanımlanmıştır[77].

Çizelge 1.1. Acve hurmasının meyve ve çekirdeğinin şeker içeriği (% olarak) [82]

Acve Hurması	Şekerler	Assirey. 2015	Khalid ve ark, 2016	Gasim, 1994
Hurma Eti	Glikoz	51.3	54.5	51.2
	Fruktoz	48.5	52.0	48.7
	Maltoz	-	22.5	-
	Galaktoz	-	12.2	-
	Sükroz	3.2	-	3.1
Çekirdek	Glikoz	-	20.1	-
	Fruktoz	-	16.1	-
	Maltoz	-	6.1	-
	Galaktoz	-	3.4	-
	Sükroz	-	2.8	-

1.1.8.2. Aminoasitler

Acve hurmasının etli kısmı, daha yüksek bir esansiyel amino asit yüzdesi göstermektedir [10, 70]. Acve hurmasındaki protein ve protein dışı amino asitler iyon değişim kromatografisi kullanılarak incelenmiş ve acve hurma meyvesinde hem protein hem de protein dışı amino asitlerin bol miktarda bulunduğu görülmüştür. Acve hurması, (2S,5R)-5-hidroksipipekolik asit, 1-aminosiklopropan-1-karboksilik asit, γ -amino-n-bütirik asit, (2S,4R)-4-hidroksiprolin, L-pipekolik asit ve 2-aminoetanol gibi protein dışı amino asitler içermektedir. Ayrıca 5-hidroksilizin, L-ornitin, β -alanin, (S)- β -aminoisobütirik asit ve L-allo-izölisin izleri de bulunmaktadır[83]. Bu protein dışı amino asitler, antikorlarla etkileşime girer ve T lenfositleri üreterek karaciğerdeki zararlı kimyasalları detoksifiye eder, bu da insan vücudundaki kreatinin seviyesini azaltır ancak acve hurma çekirdeklerinin amino asit bileşimi ile ilgili herhangi bir literatür bulunmamaktadır[82]

Çizelge 1.2. Acve hurmasının aminoasit içeriği [82]

Aminoasitler	Assirey, 2015 (mg/100 g) KA	Hamad ve ark, 2015 (μmol/g) YA	Ali ve ark, 2014(mg/g) KA
Alanin	82	9.2	0.75-0.16
Arjinin	93	1.42	0.45-1.23
Asparajin	186	0.26	1.29-2.80
Sistein	-	0.001	0.89-1.38
Glutamat	205	0.8	1.76-3.79
Glisin	83	65	1.04-1.98
Histidin	26	0.99	0.36-0.54
İzolösin	44	0.15	0.055-0.80
Lösin	57	0.02	0.89-1.32
Lizin	73	7.3	0.75-1.14
Metiyonin	27	0.021	0.03-0.23
Fenilalanin	45	0.99	0.62-0.87
Prolin	86	16	1.04-1.98
Serin	59	0.19	0.48-0.74
Treonin	53	-	0.59-0.81
Triptofan	44	0.027	-
Tirozin	-	0.80	2.22-0.51
Valin	65	3.13	0.66-0.95

1.1.8.3. Mineral ve vitaminler

Mineraller, insan vücudunun iskelet yapısını, hücresel işlevleri ve biyokimyasal reaksiyonları sürdürmek için gereken temel kimyasallardır. Bu nedenle, bu minerallerin belirli bir miktarı, insan vücudunun optimum büyüme ve bakımı için gereklidir. Bu bağlamda acve hurma meyvesi (et ve çekirdek dahil) tüm diğer hurma çeşitleri arasında diyet minerallerinin en zengin kaynağı olarak düşünülmektedir[9, 10]. Ajwa hurmalarının arasındaki farklılığın, genetik yapıdaki farklılık, toprak mineral içerikleri ve gübrelerin etkisi nedeniyle ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Hurmanın etli kısmı, manganez (0,4 mg/100 g), magnezyum (1,5 mg/100 g), sodyum (7,5 mg/100 g) ve potasyum (4,8 mg/100 g) bakımından zengin bulunurken; acve çekirdekleri, çinko (1,9 mg/100 g), potasyum (4,7 mg/100 g), fosfor (2,7 mg/100 g) ve kalsiyum (2,3 mg/100 g) bakımından maksimum konsantrasyonlara sahiptir[79]. Vitaminlerden b-karoten (provitamin A), L-askorbik asit (vitamin C), tiamin (vitamin B1), riboflavin (vitamin B2) ve nikotinik asit (niyasin) hurmalarda bulunduğu bilinmektedir[74, 76]. Acve hurmaları, provitamin A ve vitamin C içeriği yüksek olan hurmalardandır[83].

Çizelge 1.3. Acve hurmasının mineral içeriği [82]

Acve Hurması	Mineraller	Khalid ve ark., 2016 (mg/100 g)	Assirey, 2015 (mg/100 g)	Hamad ve ark., 2015 (mg/100 g)
Meyve	Manganaz	0.36–0.5	–	0.31
	Magnezyum	1.5	–	35.94
	Sodyum	7.5–8.1	7.5	7.01
	Potasyum	6.45	476.3	290.02
	Çinko	0.46–0.52	–	1.20
	Fosfor	1.9–2.3	27.0	53.82
	Kalsiyum	2.0	187.0	0.339
	Demir	0.15–0.5	–	0.15
	Kadmiyum	0.001–0.005	–	0.001
	Bakır	0.37–0.5	–	0.37
Çekirdek	Çinko	1.91	–	
	Potasyum	4.60	–	

Acve Hurması	Mineraller	Khalid ve ark., 2016 (mg/100 g)	Assirey, 2015 (mg/100 g)	Hamad ve ark., 2015 (mg/100 g)
	Fosfor	–	–	
	Kalsiyum	2.0	–	

1.1.8.4. Diyet Lifi

Besin lifleri, insan sağlığında önemli rol oynamaktadır. Düşük miktarda besin lifi, kabızlık, kanser gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmekte ve insan vücudundaki kolesterol içeriğini düşürmektedir. Yayınlanmış raporlara göre, Acve hurma eti ve çekirdekleri, toplam beslenme lifi (TDF), çözünür beslenme lifi (SDF) ve çözünmez beslenme lifi (IDF) bakımından zengin bir kaynaktır[66, 76]. Acve hurma eti, %6.2 ila %8.9 arasında değişen TDF içeriğine sahiptir, oysaki Acve çekirdekleri %26.4 ila %33.9 arasında değişen TDF içeriğine sahiptir. Benzer şekilde, Acve etinin SDF içeriği %6.2 ila %13.5 arasında değişirken, çekirdeklerin içeriği %13.5 ila %22.5 arasında değişmektedir. Aynı bağlamda, Acve etinin IDF içeriği %3.2 ila %4.6 arasında değişirken, Acve çekirdeklerinin içeriği %11.2 ila %12.8 arasında değişmektedir[9]. Kavrulmuş Acve hurma çekirdeğinin SDF'si %7.0, IDF'si %72.1 ve TDF'si %79.2'dir; bu değerler, Acve hurma eti ile karşılaştırıldığında oldukça yüksektir[84].

1.1.8.5. Lipidler

Acve hurmasının lipidleri, oleik-linoleik lipidler olarak kabul edilmektedir. Toplam lipid verimi yaklaşık %8.9'dur ve baskın triasilgliserol türleri arasında dilinoleoil-1-oleoil-sn-gliserol ve 1,2-dioleoil-3-linoleoil-sn-gliserol bulunur. Acve hurması, asit değeri 1.5 mg KOH/g, iyot değeri 59.9 g I₂/100 g olan iyi bir lipid kalitesine sahiptir. Acve hurmasının serbest yağ asidi yüzdesi yaklaşık %3.1'dir. Acve hurması çekirdeğinin %21.2'sini toplam doymuş yağ asidi (SFAs) oluştururken, %75.26'sını toplam doymamış yağ asidi oluşturmaktadır. Palmitik asit (%10.3), miristik asit (%5.6), laurik asit (%3.2) ve stearik asit (%2.1), Acve hurma çekirdeğindeki baskın SFAs'lerdir. Doymamış yağ asitleri, oleik asit (%66.1), linoleik asit (%8.3) ve linolenik asit (%0.86) şeklindedir[85].

1.1.8.6. Fitokimyasallar

Acve hurması, kanser, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesine yönelik potansiyel sağlık faydalarına sahip olan güçlü antioksidan aktivitelere sahip

fitokimyasallarla zengindir[80]. Bu fitokimyasallar arasında polifenoller, rutin, kateşinler, izo-flavonoidler, steroller ve lignanlar bulunmaktadır. Bu bileşenler, kolesterol seviyelerini düşürmeye ve bu şekilde kardiyovasküler hastalıkları azaltmaya yönelik önemli bir rol oynamaktadır[68, 82]. Bu fenolik ve antioksidan bileşenlerin miktarları, genetik yapıya, analiz için kullanılan deneysel koşullara ve hidrasyon derecesine bağlı olarak farklı Acve meyve parçalarında değişkenlik gösterebilir. Benzer şekilde, çıkarma prosedürü, meyvenin durumu (taze veya kurutulmuş) ve çözücünün çıkarma üzerindeki etkisi, hurmalardaki fitokimyasalların kalitesini ve miktarını etkileyebilmektedir [87].

Fenolik bileşikler, monofenolik veya polifenolik aromatik karbon halkalarının varlığıyla karakterize edilen, hidroksil grubunun fonksiyonel karbona bağlı olduğu ikincil metabolitlerdir. Ancak, bunların doğası, formülasyonu ve hurma meyvesindeki dağılımları hurma çeşidine, yetiştirme koşullarına ve çıkarma prosedürlerine bağlıdır[84, 85, 86]. Acve hurmasının toplam fenolik içeriği 245 ile 455 mg/100 g arasında değişmektedir. Acve hurmalarının fenolik bileşimi arasında rutin (0,65-0,85 mg/100 g), kateşin (0,73 mg/100 g) ve kafeik asit (0,57-1,84 mg/100) bulunmaktadır [68, 80, 87]. Hamad ve ark., acve hurmalarında p-kumarik asit, galik asit ve ferulik asit türevlerinin en baskın fenolik bileşenler olduğunu bulmuştur[74]. Benzer şekilde, Eid ve ark. da çalışmalarında, acve hurmalarının farklı olgunluk aşamalarında protokateşuik asit, hidroksibenzoik asit, vanilik asit, galik asit, isovanilik asit, klorojenik asit, ferulik asit, isoferulik asit, kafeik asit, hidroksisinnamik asit ve klorojenik asidi ana fenolik bileşenler olarak bulmuştur[76]. Ahmed ve ark., kavrulmuş Acve çekirdeklerinde baskın fenol ve asitler olarak galik asit, kafeik asit, klorojenik asit, sirinik asit, p-kumarik asit, m-kumarik asit ve ferulik asiti işaret etmiştir[84].

Acve hurmasında en yaygın olarak bulunan ve yaygın olarak dağılmış olan fenolik flavonoidler polifenolik bileşenlerdir. Bu polifenolik bileşenler, genellikle yüksek konsantrasyonlarda meyve kabuklarında bulunur, antioksidan ve serbest radikal süpürme aktiviteleri gibi büyük sağlık faydalarına sahiptir. Bunlar, hasar görmüş hücrelerin çoğalmasına karşı etki göstererek kronik ve kardiyovasküler hastalıkları en aza indirmede önemlidir[92]. Bu flavonoidler, flavon, flavonol, izo-flavon ve antosiyanin gibi farklı alt sınıflara ayrılabilir. Acve hurması, kuersetin, isoquercetin, luteolin, apgenin ve rutin gibi etkin flavonoidlerle zengindir [68, 89]. Hamad ve ark., Acve hurmasının toplam flavonoid içeriğini yaklaşık 2,79 mg/100 g olarak belirlemiştir[74]. Acve hurma çekirdeği, baskın flavonoid olarak kuersetin içermektedir (1,35 mg/100 g)[84]. Bitki krallığında en yaygın

bulunan flavonoidler flavonollerdir. Acve hurmasının eti ve çekirdekleri, genellikle O-glikozit olarak bulunan flavonollerle zengindir. Bununla birlikte, bu bileşiklerin konsantrasyonları Acve hurmasının eti ve çekirdekleri arasında varyasyonlar göstermektedir [68, 80].

Çizelge 1.4. Acve hurmasının flavonoid içeriği [82]

Flavonoidler	Miktar (mg/100 gr) KA
Kuersetin	1.21
Luteolin	0.04
Rutin	0.86
İzokuersetin	0.41
Apgein	0.26
Toplam flavonoidler	2.78

Çizelge 1.5. Acve hurmasındaki fenolik asitler [82]

Fenolik asit	Miktar (mg/100 gr) KA
Kafeik asit	0,026–0,050
Ferulik asit	2,52–3,20
Protokatekuik asit	1.27–2.20
Kateşin	0,50–0,80
Gallik asit	13.90–14.10
<i>p</i> -kumanik asit	3.08–3.50
Klorojenik asit	0,18–0,20
Resorsinol asit	0,03–0,05
Toplam fenoller	22.10–455.80

Son zamanlarda, Acve hurmasında chrysoeriol-7-O-(2,6-dirhamnosyl)-glucoside tanımlanmıştır. Acve hurmasındaki diğer minör bileşenler arasında lupeol ve lup-20(29)-en-3-one gibi triterpenoidler, b-sitosterol, b-sitosteryl-3-O-b-glucoside ve b-sitosteryl-3b-glucopyranoside60-O-palmitate gibi steroidler, bis(2-etilheksil) ftalat, bis(2-etilheksil) tereftalat gibi ftalatlar bulunmaktadır[77]. Acve hurmasının bu biyoaktif bileşenleri, anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklere katkıda bulunmaktadır. Acve hurması ayrıca kimri aşamasında önemli miktarda antosiyanidin içerir[76]. Ek olarak süksinik asit, oksalik asit, malik asit, sitrik asit, izobütirik asit ve formik asit gibi birkaç önemli organik asidi içerir. Bu asitler, Acve hurmasının işlevselliğini arttırmaktadır[74].

1.1.9. Acve Hurmasının Etkileri

İlaçların etkinliği, mevcut ilaçlarda direnç ve toleransın ortaya çıkması nedeniyle azalmaktadır. Bu nedenle, farmasötik endüstride sentetik ilaçları doğal ürünlerle (bitkisel kaynaklar) değiştirme eğilimi artmaktadır. Bu doğal kaynaklar, daha yüksek hastalık önleme özelliklerine sahip fitokimyasallarla zenginleştirilmiştir[94]. Acve hurması, geleneksel ve tarihsel olarak anti-enflamatuar, hepatotoksik, anti-kanser ve en önemlisi kardiyak sağlık için kullanılmıştır [89, 91, 92].

1.1.9.1. Antioksidan Aktivite

Acve hurması, Arap ülkelerinde yaygın bir şekilde tüketilmekte olup güçlü antioksidan aktivitesi; yüksek fenolik, melatonin, karotenoid ve vitamin içeriğinden kaynaklanmaktadır [74, 83, 93]. Acve hurmasının antioksidan aktivitesi genellikle sulu ve alkollü ekstrelerde değerlendirilmiştir. İçerdiği antioksidanlar genellikle hidrofilik olup lipid membran sistemlerinde güçlü antioksidan aktivitesine sahiptir [87]. Saleh ve ark. acve hurmasının sulu ekstrelerinin alkollü ekstrelerle karşılaştırıldığında güçlü antioksidan aktivitesine sahip olduğunu belirtmişlerdir[91]. Acve hurmasının etanolik ekstresi ile yapılan tavşan deneysel modellemesi, kurşunla zehirlenmiş tavşanlarda lipid hidroperoksitlerde azalma ile birlikte serum antioksidan enzim seviyelerinde artış olduğunu göstermiştir [93]. Acve hurmalarının antioksidan etki gösterdiği olası yol, serbest radikallerin baskılanmasıdır, bu da hastalığın yayılmasını azaltmaktadır. Diğer çalışmalar da acve hurmasının bu güçlü antioksidan etkisini doğrulamıştır[57, 80, 91]. Al-Yahya ve ark. acve hurması ekstratlarının glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve karnitin asiltransferaz gibi hayati antioksidanların tükenmesini önlediğini belirtmişlerdir[95]. Arshad ve ark. farklı Acve meyve ve çekirdek ekstreleri üzerine yaptığı bir çalışmada, metanol ekstrelerinde, 74.19 mg/mL galik asit eşdeğerinde güçlü bir antioksidan aktivite görmüşlerdir[98]. Ayrıca, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) ve lipid peroksidasyon deneylerinde aseton ekstrelerinde Acve hurmasının güçlü radikal temizleme aktivitesini belirtmişlerdir. Bununla birlikte, özellikle diğer çözücülere kıyasla Acve hurması çekirdeklerinin sulu ekstratlarının dikkate değer radikal temizleme aktivitesinden bahsetmişlerdir[98].

1.1.9.2. Antiviral, Antifungal ve Antibakteriyel Aktiviteler

Jassim ve arkadaşları, acve hurma çekirdeğinin *Pseudomonas* fajına karşı antiviral aktivitesini araştırmışlardır. Sonuçlar, çekirdek ekstrelerinin antiviral aktivite gösterdiğini

ortaya koymuştur. Konsantrasyon üssü, fajın inaktivasyon kinetiği ve ondalık indirgeme süresi gibi faktörler, çekirdek ekstresinin antiviral potansiyelini güçlü bir şekilde yansıtmaktadır [99]. Acve hurma yaprakları ve çekirdeklerinin sulu, metanol ve aseton ekstrelerinin birçok mantar türünün büyümesini engellediği rapor edilmiştir[100]. Bakteriyel direnç, antimikrobiyal ilaçlara karşı önemli bir zorluk oluşturmaktadır. Direnç sorununu aşmanın bir yolu olarak, doğal ürünlerin ve bileşenlerinin kullanımı enfeksiyonu kontrol etmek için iyi bir yaklaşımdır çünkü bunlar ucuzdur ve ayrıca yan etkileri bulunmamaktadır [101].

1.1.9.3. Antiinflamatuvar Aktivite

İnflamasyon; enfeksiyon, yanıklar, toksik kimyasallar, alerjenler ve diğer uyaranlara karşı önemli bir fizyolojik savunma mekanizması oluşturmaktadır[102]. Aktive olan inflamatuvar lökositlerden gelen aşırı serbest radikal üretimi, diyabet ve artrit gibi çeşitli sorunlara yol açmaktadır [103]. İnflamasyon mekanizmasındaki bozukluklar, çeşitli hastalıkların gelişimine ve ilerlemesine neden olur. Transkripsiyon faktörleri; inflamasyon, diyabet, kanser ve diğer hastalıklarda önemli bir rol oynar. Dolayısıyla, hastalıkların önlenmesinde kritik olan adım, transkripsiyon faktörlerinin uygun düzenlenmesidir. Daha önceki çalışmalar, bitkilerin içerdii bileşiklerin, özellikle flavonoidler ve fenoliklerin, mükemmel antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunu göstermektedir [104].

Acve hurmasının etil asetat, metanolik ve su özütleri, COX-1 COX-2' yi ve lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir. Bu çalışmalar aynı zamanda Acve hurmasının bileşenlerinin, polifenollerin, liflerin, steroidlerin ve minerallerin anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğunu göstermiştir [77]. AbdulHamid ve arkadaşları, acve hurmalarının farklı ekstraktlarının NMR yaklaşımını kullanarak güçlü nitrik oksit (NO) inhibe edici aktivitesini gösterdi. Çalışmaları, ekstraksiyon çözücüsünün acve hurma ekstraktının NO inhibe edici aktivitesini etkileyen kritik bir faktör olduğunu işaret etmiştir. Ayrıca, dondurarak kurutulmuş olanlar ve metanol ekstraktları, diğer ekstraktlara kıyasla dikkate değer bir NO inhibe edici aktivite göstermektedirler[75].

1.1.9.4. Nefroprotektif ve Hepatoprotektif Aktivite

Nefrotoksisite, birçok antibiyotik ilacın yaygın bir yan etkisidir ve bunun düzeltilmesi gerekmektedir. Bu antibiyotikler tarafından üretilen okratoksin, insan böbreğini etkileyebilmekte ve böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir [105]. Ali ve arkadaşları,

acve hurmasının okratoksine karşı potansiyel etkisini tavşanlarda araştırmışlardır. Okratoksinin oral dozu, tavşanlarda serum kreatinin ve üre seviyelerini önemli ölçüde arttırmış ve proksimal tübülleri hasara uğratmıştır. Öte yandan, acve hurma özleri serum kreatinin ve üre seviyelerini azaltmış olup, okratoksin ile birleştirilmesi de lezyonların şiddetini düşürmüştür [106]. Bir çalışma, gentamisin ile tedavi edilen sıçan modelinde Acve meyve ve çekirdeğinin nefrotoksisiteye karşı olumlu etkilerini bildirmiştir[107]. Albino sıçanlara (gün başına 300 mg/kg, 14 gün boyunca) acve hurma özü verilmesi, kurşun asetat toksisitesi ile indüklenmiş sıçanlarda antioksidanların azalmasını önemli ölçüde engelledi[93]. Benzer sonuçlar, karbon tetraklorür ile indüklenmiş toksisite modelindeki sıçanlarda da rapor edilmiştir [108].

1.1.9.5. Antidiyabetik Aktivite

Bitkiler, metabolik ve moleküler yolları modüle ederek diyabetin ve diyabetik retinopati gibi komplikasyonların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır[109]. Fitokimyasallar, pankreas dokularının işlevlerini kontrol etme yeteneğine sahip olarak insülin üretimini artırabilir ve bağırsak duvarında glikoz emilimini azaltabilir. Acve ekstrelerindeki antidiyabetik aktivitenin, saponinler, fenoller, steroidler ve flavonoidler gibi bileşenlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir[96]. Fenolik bileşikler, ince bağırsak ve böbreklerde glikoz emilimini etkileyen alfa-glukozidaz enzimlerinin etkisini azaltır. Ayrıca, bu bileşikler insan vücudunda insülin salgılanmasını düzenlemede rol oynar. Acve meyvesinin güçlü antioksidan profili, serbest radikalleri temizleyerek güçlü bir antidiyabetik etki göstermektedir[77]. Yapılan bir çalışmada, sulu acve tohumu ekstresinin 100 g/L konsantrasyonu, streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda kan glukoz seviyesinde azalmaya neden olmuştur. Ayrıca, acve tohumu ekstresinin uzun süreli kullanımının, karaciğer ve böbreklerin işlevini geri kazandırdığı ve streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda oksidatif stres koşullarını dengelediği gözlemlenmiştir [110].

1.1.9.6. Antikanserojen Aktivite

Acve hurmasının 100 mg/mL konsantrasyonundaki sulu ve metanolik ekstraktlarının insan mide, akciğer, meme ve kolon hücre hatlarına karşı marjinal hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir[103]. Acve hurmasının bu faydalı anti-tümör etkisi, özellikle kuersetin, steroidler ve polifenoller olmak üzere flavonoidlerin varlığından kaynaklanmaktadır[96]. Acve hurmasının biyoaktifleri vücuttaki süperoksit dismutaz

(SOD), glutatyon S-transferazlar (GST) ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırarak mutajenez olasılığını azaltarak hasarlı hücrelerin çoğalmasını engeller. Acve hurması; aspirin, ibuprofen, celebrex ve naproksen gibi ticari antiinflatuar ilaçlara benzer bir siklo-oksijenaz inhibitör etkiye sahiptir [111]. Acve hurma ekstresi ve acve polifenolleri, kolon adenokarsinom hücre büyümesinin inhibe edilmesinde etkilidir ve ayrıca bağırsak sağlığını korur. Acve hurma özü mikrobiyotadaki değişiklikleri de korumakta ve bunlara direnç göstermektedir[89, 109].

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. DENEY HAYVANLARININ BAKIM KOŞULLARI

Tez çalışmamız için deney düzeneklerinin hazırlanması, gerekli malzemelerin temini, deney hayvanlarımızın (erkek ratlar) yetiştirilmesi, beslenmesi ve bakımı, uygulamanın deneyin yapılması ve sonlandırılması aşamasına kadar gelen bütün basamaklar Nisan-Haziran 2024 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (DÜDAM) gerçekleştirilmiştir.

Deney hayvanları olarak 3-4 aylık, 230 ± 30 gram ağırlığında 28 adet wistar albino cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Bu sıçanlar, Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Deney öncesinde sıçanlar özel odalarda, ısıyı sabit tutmak için $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'lik kontrollü bir ortamda tutulmuştur. Ayrıca, ışık döngüsü 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık şeklinde düzenlenmiştir. Nem seviyesi ise yaklaşık olarak $\%60\pm5$ olarak ayarlanmıştır. Bu optimal koşullar, sıçanların sağlıklı bir şekilde yetiştirmelerini ve deney boyunca stabilize bir çevrede bulunmalarını sağlamak amacıyla uygulanmıştır.

Deney süresince sıçanların beslenmesi ve su alımları, deneyin uygulandığı 7 gün boyunca serbest bırakılmıştır. Sıçanlara, standart bir laboratuvar diyeti ve temiz su sürekli olarak sağlanmıştır. Ayrıca, sıçanların genel sağlıklarını ve refahlarını izlemek için düzenli olarak gözlem yapılmış ve gerekli bakım önlemleri alınmıştır. Deneyin gerçekleştirildiği süre boyunca, etik kurallara uyulması büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, tez çalışmamız ve deneyimiz için gerekli etik kurul izni, 16.11.2022 tarihli Düzce Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 22/11/03 karar no'lu belgesiyle alınmıştır. Etik kurul izni, deneyin hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmesiyle ilgili etik standartların ve kuralların takip edildiğini göstermektedir. Bu aşamaların tamamı, titizlikle gerçekleştirilmiştir ve deneyin doğru ve güvenilir sonuçlar üretmesini sağlamak için gereken özen gösterilmiştir.

2.2. DENEY GRUPLARI MADDELER VE DOZLARI

Çizelge 2.1. Deney grupları maddeler ve dozları

Grup No	Grup Adı	Verilen Maddeler	Verilen Miktar	Veriliş Şekli	Hayvan Sayısı
1	Kontrol(K)	Salin	1 ml/kg	İntraperitoneal	7
2	Acve çekirdeği tozu (ÇT)	ÇT	0,5 gr/kg (ÇT)	Gavaj (ÇT)	7
3	Acve meyvesi (M)	M	0,5 gr/kg (M)	Gavaj (M)	7
4	Acve çekirdek tozu ve meyve karışımı (MIX)	MIX	0,5 gr/kg (MIX)	Gavaj (MIX)	7

Madde uygulamalarından sonra her bir hayvan, ketamin/ksilazin 90/10 mg/kg oranında dozları hesaplanarak intraperitoneal olarak uygulanmıştır ve kardiyak punktur yöntemi kullanılarak 5 ml kan örnekleri alındı. Bu işlem, hayvanların deney süresince minimum stres altında olmalarını sağlamak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Kardiyak punktur, hayvanın göğsünün sol ön kısmına steril bir iğne ile girilerek kalp bölgesine ulaşılmasını ve oradan kan örneği alınmasını sağlayan bir işlemdir. Bu yöntem, hayvanlardan minimal bir kan hacmi elde etmek ve serum örneklerini analiz için kullanılmak üzere toplamak amacıyla tercih edilmiştir. Kardiyak punktur işlemi sonrasında alınan kan örnekleri, santrifüj edilerek serumlar ayrıştırıldı. Daha sonra elde edilen serumlar, dondurucu bir ortam olan -80°C' de saklandı. Bu düşük sıcaklık, serumların uzun süre boyunca stabil kalmasını sağlar ve irisin düzeylerinin analiz için korunmasını sağlamaktadır. Uygulama grupları detaylı olarak yukarıdaki çizelgede gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Deney hayvanlarının gruplandırılması

2.3. ACVE HURMASININ HAZIRLANIŞI

Yaptığımız tez çalışmasında sıçanları beslemek için kullanılacak acve hurması püresi 2 aşamada hazırlandı. Önce acve hurmalarının etli kısımları çekirdeklerinden ayrıldı. Daha sonrasında bu etli kısımlar mutfak robotu kullanılarak homojen hale gelene kadar çekildi. Çekirdek tozu grubu için de bir dizi işlem yapıldı. Önce çekirdekler, üzerinde etli kısımdan kalmayacak şekilde temizlendi ve 30°C fırında 6 saat boyunca fırındı. Çekirdekler daha sonrasında sanayi tipi çekirdek çekme makinasında homojen olana kadar çekilerek toz haline getirildi.

2.4. DENEY PROSEDÜRÜ

2.4.1. Kontrol Grubu (KG)

Kontrol grubundaki 7 sıçan, deney süresi boyunca laboratuvar diyetlerine devam etmişlerdir. Beslenmelerine ve su alımlarına herhangi bir kısıtlama getirilmemiş, 6 günlük deney süresince serbest bırakıldı. Deney uygulaması tamamlandıktan sonra ketamin/ksilazin 90/10 mg/kg oranında dozları hesaplanarak hayvanlara introperitoneal olarak uygulanmıştır ve kardiyak punktur yöntemi kullanılarak 5 ml kan örnekleri alınmıştır, sonrasında anestezi altında servikal dislokasyon yöntemi kullanılarak ötenazi uygulanmıştır.

2.4.2. Meyve Grubu (MG)

Meyve grubundaki 7 sıçan, 6 gün boyunca her gün laboratuvar diyetlerine ek olarak (ortalama ağırlıkları 200 mg) 0,1 gr meyve püresi 0,5 ml su içinde çözülerek hazırlanan gavajla oral yolla beslendi (Her bir sıçana günlük 0,1 gr meyve püresi ve 0,5 ml su olacak şekilde). Deney uygulaması tamamlandıktan sonra ketamin/ksilazin 90/10 mg/kg oranında dozları hesaplanarak hayvanlara introperitoneal olarak uygulanmıştır ve kardiyak punktur yöntemi kullanılarak 5 ml kan örnekleri alınmıştır, sonrasında anestezi altında servikal dislokasyon yöntemi kullanılarak ötenazi uygulanmıştır.

2.4.3. Çekirdek Tozu Grubu (ÇTG)

Çekirdek tozu grubundaki 7 sıçan, 6 gün boyunca her gün laboratuvar diyetlerine ek olarak (ortalama ağırlıkları 200 mg) 0,1 gr çekirdek tozu 0,5 ml su içinde çözülerek hazırlanan gavajla oral yolla beslendi (Her bir sıçana günlük 0,1 gr çekirdek tozu ve 0,5 ml su olacak şekilde). Deney uygulaması tamamlandıktan sonra ketamin/ksilazin 90/10 mg/kg oranında dozları hesaplanarak hayvanlara introperitoneal olarak uygulanmıştır ve kardiyak punktur yöntemi kullanılarak 5 ml kan örnekleri alınmıştır, sonrasında anestezi altında servikal dislokasyon yöntemi kullanılarak ötenazi uygulanmıştır.

2.4.4. Mix Grubu(MIXG)

Mix grubundaki 7 sıçan, 6 gün boyunca her gün laboratuvar diyetlerine ek olarak (ortalama ağırlıkları 200 mg) 0,05 gr meyve püresi ve 0,05 gr çekirdek tozu 0,5 ml su içinde çözülerek hazırlanan gavajla oral yolla beslendi (Her bir sıçana günlük 0,05 gr çekirdek tozu, 0,05 gr meyve püresi ve 0,5 ml su olacak şekilde). Deney uygulaması tamamlandıktan sonra ketamin/ksilazin 90/10 mg/kg oranında dozları hesaplanarak hayvanlara introperitoneal olarak uygulanmıştır ve kardiyak punktur yöntemi kullanılarak 5 ml kan örnekleri alınmıştır, sonrasında anestezi altında servikal dislokasyon yöntemi kullanılarak ötenazi uygulanmıştır.



Şekil 2.2. Deney grupları için hazırlanan gavajlar

2.5. CERRAHİ İŞLEMLER

Hayvanların kanları alınmadan önce gerekli dozlar hesaplandı ve anestezi için ketamin/ksilazin anestezikleri 90/10 mg/kg olarak kullanıldı. Bu anesteziklerin intraperitoneal olarak uygulanması sağlandı. Her bir sıçanın tam anestezi etkisi gösterdiğine emin olunduktan sonra, kardiyak punktur yöntemiyle 5 ml oranında kan örnekleri alındı. Daha sonra sıçanlardan doku örnekleri (kalp karaciğer ve bir böbrek) alınarak, sakrifiye edildi. Kan örnekleri, özel bir santrifüj cihazında 4000 rpm hızında ortalama 14 dakika boyunca santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonucunda elde edilen serumlar ve gruplar halinde paketlenmiş doku örnekleri, özel olarak tasarlanmış bir dondurucuda (-80°C) saklandı.



Şekil 2.3. Deney hayvanlarından kan alma işlemi

2.6. ELİSA İŞLEMLERİ

Çalışmamızda, acve hurması ve çekirdek tozuyla beslenen sıçanların kan serumlarındaki irisin seviyelerini ölçmek amacıyla Elk Biotechnology markasının sıçan İrisin ELISA kitlerini kullandık. Deney sürecimizde, ilk olarak sıçanlardan alınan kan örneklerinden serumlar ayrıştırıldı. Daha sonra, İrisin kitinin talimatlarına göre gerekli reaktifler ve çözeltiler hazırlandı. Mikroplaklar Biotek Epoch cihazına yerleştirildi ve kit okuma işlemi gerçekleştirildi. ELISA analizleri, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yürütüldü.

Çizelge 2.2. İrisin ELİSA kiti içeriği.

No.	İrisin Kiti İçerisindekiler
1.	96 kuyucuklu mikro ELİSA plate
2.	Standart (Liyofilize)
3.	Biyotinlenmiş Antikor (100×)
4.	HRP-Streptavidin (100x)
5.	Örnek veya standart dilüsyon tamponu
6.	Biyotinlenmiş Antikor Seyreltici
7.	HRP dilüe edici solüsyon
8.	Yıkama solüsyonu (25x konsantre)
9.	3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) substrat solüsyonu
10.	Durdurma solüsyonu
11.	Plate membranları
12.	Deney kitapçığı

İrisin için ELİSA testi aşağıdaki şekilde gerçekleşmiştir:

- ELISA kitleri ve serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- Serumlar homojenize edilmek üzere vortekslendi.
- 25X konsantre yıkama solüsyonu, distile su ile 1/25 oranında seyreltildi.
- Liyofilize standart, 1000 µl standart dilüsyon tamponu ile karıştırılarak 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi ve ardından vortekslenerek homojenize edildi.
- 6 adet numaralandırılmış ependorf tüpü hazırlandı.
- Her bir tüpe 500 µl standart dilüsyon solüsyonu eklendi.
- Orijinal standarttan pipetaj yapılarak sırasıyla diğer tüplere 500 µl aktarım yapıldı.
- Sonuç olarak 40 ng/ml, 20 ng/ml, 10 ng/ml, 5 ng/ml, 2,5 ng/ml, 1,25 ng/ml, 0,63 ng/ml konsantrasyonlarında 7 adet standart elde edildi.
- İlk kuyucuk atlanarak, 7 adet standart yukarıdan aşağıya sırasıyla 100 µl olarak

eklendi.

- Numunelerden 100 µl çekilerek kuyucuklara eklendi.
- ELISA plakasının üzerine seal bant yapıştırılarak, 37 °C’de 80 dakika inkübe edildi.
- Plaka, manuel olarak 3 kez 200 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı, her yıkamada yaklaşık 1-2 dakika bekletildi.
- Her kuyucuğa 100 µl biyotinlenmiş antikor eklenerek, 37 °C’de 50 dakika inkübe edildi.
- Plaka, tekrar 3 kez 200 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı.
- Her kuyucuğa 100 µl Streptavidin-HRP çalışma solüsyonu eklenerek, 37 °C’de 50 dakika inkübe edildi.
- Üçüncü inkübasyondan sonra, plaka bu kez 5 kez 200 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı.
- Her kuyucuğa 90 µl TMB substrat solüsyonu eklenerek, 37 °C’de 20 dakika inkübe edildi. Substrat ekleme sırasında ışık kaynakları kapatılarak ışıktan korundu.
- Kuyucuklarda mavi renk oluştu.
- Plaka, etüvden çıkarılarak her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. Böylece mavi renk, sarıya dönüştü.
- Plaka, vakit kaybetmeden 450 nm dalga boyunda ELISA okuma cihazı ile okunarak optik yoğunluklar kaydedildi.

2.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veri değerleri ortalama standart sapma (SD) olarak ifade edilmiştir. Normallik testi için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. İrisin değerleri bakımından ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Holm-Šidák's çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. P değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz ve grafik çizimi için GraphPad Prism yazılımı kullanılmıştır.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

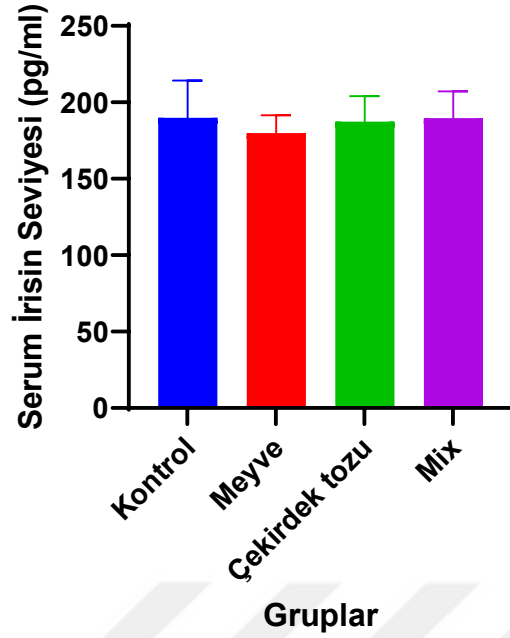
3.1. BULGULAR

Gruplar serum irisin seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,710$) (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1 Grupların serum irisin değerleri

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
İrisin (pg/ml)	Kontrol	7	189,9	24,5	158,8	215,7	0,710
	Meyve	7	180,0	11,6	167,4	203,1	
	Çekirdek Tozu	7	187,4	16,5	166,9	217,1	
	MİX	7	189,6	17,6	165,7	220,7	

Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, kontrol grubunun irisin seviyesi değerleri meyve, çekirdek tozu ve mix gruplarına göre daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla; $p=0,90$, $p>0,99$ ve $p>0,99$). Benzer şekilde diğer gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi ($p>0.05$).



Şekil 3.1. Grupların serum irisin değerlerinin sütun grafiği

3.2. TARTIŞMA

İrisin, düzenli egzersiz yapıldığında iskelet kaslarından salınan, organizmayı metabolik hastalıklardan koruyan, yağ ve şeker metabolizmasını düzenleyen bir miyokin olarak bilinmektedir. İrisin hormonunun; antiinflamatuvar, antioksidan, glukoz homeostazını sağlayan etkileriyle ilgili birçok çalışma bulunmaktadır [56]

Son zamanlarda doğal takviyeler ve fonksiyonel gıdalar hem araştırmacıların hem de sporcuların dikkatini çekmektedir. Bunlardan biri de irisindir. Bazı takviyelerin irisin düzeyinin arttırdığına dair çalışmalar vardır. Bu takviyeler çeşitli içerikleri sayesinde irisin düzeyini artırarak, egzersiz kaynaklı oksidatif stresi ve kas hasarını baskılar ve sonuçta kasların toparlanmasını sağlar [113].

Kuşburnu ekstratının serum irisin düzeyine etkisini inceleyen bir çalışma, aerobik egzersizle desteklendiğinde kuşburnu ekstratı tüketiminin serum irisin düzeyi üzerinde anlamlı bir artış olduğu bildirmiştir[114]. Benzer şekilde beslemeye ek olarak egzersizle desteklenen bir başka çalışmada sulu kimyon ekstratının serum irisin seviyelerine etkisine bakılmıştır. *Carum Carvi* özütüyle beslenen ve 6 hafta boyunca aerobik egzersiz yaptırılan grupta FNDC5 gen ekspresyonunda, serum irisin düzeyinde anlamlı bir artış ve vücut ağırlığında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir[115].

Hadi ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada emen tohumu takviyesinin serum irisin seviyelerine etkisine bakılmıştır. emen tohumu takviyesi yapılan grupta serum irisin seviyesinin azaldığı bildirilmiştir [116]. Bizim yürüttüğümüz çalışmayla benzer sonuçlar içeren bu çalışmanın ortak kısıtlılıklarından biri olabilecek olan egzersiz, serum irisin seviyesini önemli ölçüde etkilemektedir. Bir diğerk ortak kısıtlılığın ise kısa çalışma süresi olabileceğı düşünölmektedir.

Gölmez ve ark. yürüttüğü, 21 gün boyunca 500 mg/kg *Capparis ovata* bitki ekstresi ile besleme yapılan bir çalışmada, karaciğerk ve böbrek dokularında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek irisin seviyesi bulunmuştur[117].

Bir diğerk çalışma kuersetin takviyesi altında ve hipoksi sırasında FNDC5/irisin ekspresyonunu incelemiş ve önemli bir artış gözlemlemiştir [118].

Acve hurması palmyesinin polen ekstratını kullanarak besleme yapan bir çalışmada, polen grubu ile kontrol grubu arasında FNDC5 gen ekspresyonunda anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak aynı çalışmada bir gruba beslemeye ek olarak 4 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere direnç egzersizi yaptırılmış ve FNDC5 gen ekspresyonunun anlamlı bir şekilde arttığını bildirmişlerdir[119]. Bizim yürüttüğümüz çalışmanın sonucu da ilgili çalışmanın sadece polen ekstratı verilen grubundan elde edilen sonuçla uyum içersindedir. Egzersizin irisin düzeyini arttırdığı bilinmektedir, diğerk çalışmaların da sonuçları değerkendirildiğinde acve hurmasının egzersizle artan irisin düzeyini potansiyelize ettiğı görölmektedir.

Fonksiyonel bir gıda olarak bilinen hurma; antioksidan, anti-enflamatuar, antitümör, karaciğerk koruyucu ve böbrek koruyucu gibi geniş etkilerinin yanında egzersizle beraber irisin düzeyini daha da arttırarak koruyucu etkisini potansiyelize etmektedir.

Acve hurmasının, irisin hormon düzeyine etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle acve hurmasının akut etkilerini ve egzersiz varlığında akut ve kronik etkilerindeki değışime bakılmalıdır. İrisinin sirkadiyen ritme bağılı olarak günlük salınımı değışmektedir [120]. İleri çalışmalarda bu da dikkate alınarak planlamalar yapılabilir.

4. SONUÇ

Çalışmamızda; acve hurması, acve hurması çekirdek tozu ve mix gruplarının serum irisin seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olmayan düşüş gözlemlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Acve hurması tüketiminin serum irisin düzeyindeki rolünün kanıtlanabilmesi adına daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



5. KAYNAKLAR

- [1] A. İNCİ ve S. ÜNÜBOL AYPAK, “Irisin and Its Metabolic Effects: Review”, *Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*, c. 11, sy 1, ss. 15-21, 2016.
- [2] A. N. Inyushkin, V. S. Poletaev, E. M. Inyushkina, I. S. Kalberdin, ve A. A. Inyushkin, “Irisin/BDNF signaling in the muscle-brain axis and circadian system: A review”, *J Biomed Res*, c. 38, sy 1, s. 1, 2024.
- [3] J. Dong, Y. Dong, Y. Dong, F. Chen, W. E. Mitch, ve L. Zhang, “Inhibition of myostatin in mice improves insulin sensitivity via irisin-mediated cross talk between muscle and adipose tissues”, *Int J Obes*, c. 40, sy 3, ss. 434-442, Mar. 2016.
- [4] J. M. Moreno-Navarrete vd., “Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, c. 98, sy 4, Nis. 2013.
- [5] S. Liu vd., “Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells”, *PLoS One*, c. 12, sy 4, Nis. 2017.
- [6] H. Shirvani ve S. Rahmati-Ahmadabad, “Irisin interaction with adipose tissue secretions by exercise training and flaxseed oil supplement”, *Lipids Health Dis*, c. 18, sy 1, ss. 1-9, Oca. 2019.
- [7] R. Bagheri vd., “Effects of green tea extract supplementation and endurance training on irisin, pro-inflammatory cytokines, and adiponectin concentrations in overweight middle-aged men”, *Eur J Appl Physiol*, c. 120, sy 4, ss. 915-923, Nis. 2020.
- [8] B. Meral Koc, E. Yilmaz Akyuz, ve T. Ozlu, “The effect of coconut oil on anthropometric measurements and irisin levels in overweight individuals”, *International Journal of Obesity* 2022 46:10, c. 46, sy 10, ss. 1735-1741, Tem. 2022.
- [9] S. Khalid, A. Ahmad, T. Masud, M. J. Asad, ve M. Sandhu, “Nutritional assessment of ajwa date flesh and pits in comparison to local varieties”, *J Anim Plant Sci*, c. 26, sy 4, ss. 1072-1080, Ağu. 2016.
- [10] E. A. R. Assirey, “Nutritional composition of fruit of 10 date palm (*Phoenix dactylifera* L.) cultivars grown in Saudi Arabia”, *Journal of Taibah University for Science*, c. 9, sy 1, ss. 75-79, Oca. 2015.

- [11] B. R. Yasin, H. A. N. El-Fawal, ve S. A. Mousa, "Date (*Phoenix dactylifera*) polyphenolics and other bioactive compounds: A traditional islamic remedy's potential in prevention of cell damage, cancer therapeutics and beyond", *Int J Mol Sci*, c. 16, sy 12, ss. 30075-30090, Ara. 2015.
- [12] A. H. Rahmani, S. M. Aly, H. Ali, A. Y. Babiker, S. Srikar, ve A. A. Khan, "Therapeutic effects of date fruits (*Phoenix dactylifera*) in the prevention of diseases via modulation of anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-tumour activity", *Int J Clin Exp Med*, c. 7, sy 3, ss. 483-491, 2014.
- [13] A. El Arem vd., "Oxidative damage and alterations in antioxidant enzyme activities in the kidneys of rat exposed to trichloroacetic acid: Protective role of date palm fruit", *J Physiol Biochem*, c. 70, sy 2, ss. 297-309, 2014.
- [14] A. Mahdhi, A. Bahi, D. Mzah, ve A. Bakhrouf, "Use of mixture design to construct a consortium of date palm (*Phoenix dactylifera* L.) fruit extract and potentially probiotic *Bacillus* strain to confer protection against vibriosis in *Artemia* culture", *J Sci Food Agric*, c. 93, sy 15, ss. 3850-3855, Ara. 2013.
- [15] R. R. Pujari, N. S. Vyawahare, ve V. G. Kagathara, "Evaluation of antioxidant and neuroprotective effect of date palm (*Phoenix dactylifera* L.) against bilateral common carotid artery occlusion in rats", *Indian Journal of Experimental Biology*, c. 49, ss. 627-633, 2011.
- [16] F. Khan vd., "Anti-cancer effects of Ajwa dates (*Phoenix dactylifera* L.) in diethylnitrosamine induced hepatocellular carcinoma in Wistar rats", *BMC Complement Altern Med*, c. 17, sy 1, Ağu. 2017.
- [17] P. Boström vd., "A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis", *Nature*, c. 481, sy 7382, ss. 463-468, Oca. 2012.
- [18] D. Thompson, F. Karpe, M. Lafontan, ve K. Frayn, "Physical Activity and Exercise in the Regulation of Human Adipose Tissue Physiology", *Physiol Rev*, c. 92, ss. 157-191, 2012.
- [19] A. Pinto, D. Di Raimondo, A. Tuttolomondo, C. Buttà, G. Milio, ve G. Licata, "Effects of Physical Exercise on Inflammatory Markers of Atherosclerosis", *Current pharmaceutical design*, 2012, Doi: <https://doi.org/10.2174/138161212802481192>
- [20] S. Melov, M. A. Tamopolsky, K. Bechman, K. Felkey, ve A. Hubbard, "Resistance exercise reverses aging in human skeletal muscle", *PLoS One*, c. 2, sy 5, May. 2007.
- [21] P. Keller vd., "A transcriptional map of the impact of endurance exercise training on skeletal muscle phenotype", *J Appl Physiol*, c. 110, ss. 46-59, 2011.

- [22] B. K. Pedersen ve M. A. Febbraio, “Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ”, *Nature Reviews Endocrinology*, 2012. doi: 10.1038/nrendo.2012.49.
- [23] B. K. Pedersen vd., “Searching for the exercise factor: Is IL-6 a candidate?”, *J Muscle Res Cell Motil*, c. 24, sy 2-3, ss. 113-119, 2003.
- [24] H. R. Alves, G. S. B. Lomba, C. F. Gonçalves-de-Albuquerque, ve P. Burth, “Irisin, Exercise, and COVID-19”, *Frontiers in endocrinology*, 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.879066.
- [25] M. A. Schumacher, N. Chinnam, T. Ohashi, R. S. Shah, ve H. P. Erickson, “The structure of Irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: Implications for receptor activation”, *Journal of Biological Chemistry*, c. 288, sy 47, ss. 33738-33744, Kas. 2013.
- [26] K. Panati, V. R. Narala, V. R. Narasimha, M. Derangula, V. R. R. Arva Tatireddigari, ve S. Yeguvapalli, “Expression, purification and biological characterisation of recombinant human irisin (12.5 kDa)”, *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, c. 16, sy 2, ss. 459-466, Ara. 2018.
- [27] D. J. Leahy, I. Aukhil, ve H. P. Erickson, “2.0 Å crystal structure of a four-domain segment of human fibronectin encompassing the RGD loop and synergy region”, *Cell*, c. 84, sy 1, ss. 155-164, Oca. 1996.
- [28] D. J. Leahy, W. A. Hendrickson, Ikramuddin Aukhil, ve H. P. Erickson, “Structure of a fibronectin type III domain from tenascin phased by MAD analysis of the selenomethionyl protein”, *Science*, c. 258, sy 5084, ss. 987-991, Kas. 1992.
- [29] J. E. Schwarzbauer ve D. W. DeSimone, “Fibronectins, Their Fibrillogenesis, and In Vivo Functions”, *Cold Spring Harb Perspect Biol*, c. 3, sy 7, ss. 1-19, 2011.
- [30] A. Schiefner, M. Gebauer, ve A. Skerra, “Extra-domain B in oncofetal fibronectin structurally promotes fibrillar head-to-tail dimerization of extracellular matrix protein”, *Journal of Biological Chemistry*, c. 287, sy 21, ss. 17578-17588, May. 2012.
- [31] S. Wang, C. Mura, M. R. Sawaya, D. Cascio, ve D. Eisenberg, “Structure of a Nudix protein from *Pyrobaculum aerophilum* reveals a dimer with two intersubunit β -sheets”, *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, c. 58, sy 4, ss. 571-578, Mar. 2002.
- [32] C. M. Santiveri ve M. A. Jiménez, “Tryptophan residues: Scarce in proteins but strong stabilizers of β -hairpin peptides”, *Peptide Science*, c. 94, sy 6, ss. 779-790, Oca. 2010.

- [33] J. S. Richardson ve D. C. Richardson, “Natural β -sheet proteins use negative design to avoid edge-to-edge aggregation”, *Proc Natl Acad Sci U S A*, c. 99, sy 5, s. 2754, Mar. 2002.
- [34] Ş. Ş. Arıkan ve G. Ve Akın, “İrisin ve egzersiz”, *Türk Spor Bilimleri Dergisi*, c. 2, sy 2, 2019.
- [35] M. Daudon, Y. Bigot, J. Dupont, ve C. A. Price, “REPRODUCTION REVIEW Irisin and the fibronectin type III domain-containing family: structure, signaling and role in female reproduction”, *Reproduction*, 2022, doi: 10.1530/REP.
- [36] S. A. E. Peters, H. M. Den Ruijter, M. L. Bots, ve K. G. M. Moons, “Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review”, *Heart*, c. 98, sy 3, ss. 177-184, Şub. 2012.
- [37] R. Stefano vd., “A score including ADAM17 substrates correlates to recurring cardiovascular event in subjects with atherosclerosis”, *Atherosclerosis*, c. 239, sy 2, ss. 459-464, Nis. 2015.
- [38] C. Handschin ve B. M. Spiegelman, “The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease”, *Nature*, c. 454, sy 7203, s. 463, Tem. 2008.
- [39] T. Wenz, S. G. Rossi, R. L. Rotundo, B. M. Spiegelman, ve C. T. Moraes, “Increased muscle PGC-1 α expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging”, *Proc Natl Acad Sci U S A*, c. 106, sy 48, s. 20405, Ara. 2009.
- [40] J. Y. Huh vd., “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*, c. 61, sy 12, ss. 1725-1738, Ara. 2012.
- [41] S. Aydin, “Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin”, *Peptides*, 2014, doi: 10.1016/j.peptides.2014.03.021.
- [42] P. Puigserver, Z. Wu, C. W. Park, R. Graves, M. Wright, ve B. M. Spiegelman, “A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis”, *Cell*, c. 92, sy 6, ss. 829-839, Mar. 1998.
- [43] C. Handschin ve B. M. Spiegelman, “The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease”, *Nature* 2008 454:7203, c. 454, sy 7203, ss. 463-469, Tem. 2008.
- [44] M. Sandri vd., “PGC-1 α protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, c. 103, sy 44, ss. 16260-16265, Eki. 2006.

- [45] T. Wenz, S. G. Rossi, R. L. Rotundo, B. M. Spiegelman, ve C. T. Moraes, “Increased muscle PGC-1 α expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging”, *Proc Natl Acad Sci U S A*, c. 106, sy 48, ss. 20405-20410, Ara. 2009.
- [46] A. Park, W. K. Kim, ve K.-H. Bae, “Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells”, *World J Stem Cells*, c. 6, sy 1, s. 33, Oca. 2014.
- [47] W. D. van Marken Lichtenbelt vd., “Cold-activated brown adipose tissue in healthy men”, *N Engl J Med*, c. 360, sy 15, ss. 1500-1508, Nis. 2009.
- [48] W. Van Marken Lichtenbelt, “Brown adipose tissue and the regulation of nonshivering thermogenesis”, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, c. 15, sy 6, ss. 547-552, Kas. 2012.
- [49] M. Saito vd., “High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity”, *Diabetes*, c. 58, sy 7, ss. 1526-1531, Tem. 2009.
- [50] P. Seale vd., “PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch”, *Nature* 2008 454:7207, c. 454, sy 7207, ss. 961-967, Ağu. 2008.
- [51] B. Cousin vd., “Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization”, *J Cell Sci*, c. 103 (Pt 4), sy 4, ss. 931-942, 1992.
- [52] N. Petrovic, T. B. Walden, I. G. Shabalina, J. A. Timmons, B. Cannon, ve J. Nedergaard, “Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) 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*, c. 285, sy 10, ss. 7153-7164, Mar. 2010.
- [53] J. Shin, Y. Lee, S. H. Ju, Y. J. Jung, D. Sim, ve S. J. Lee, “Unveiling the Potential of Natural Compounds: A Comprehensive Review on Adipose Thermogenesis Modulation”, *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol. 25, Page 4915, c. 25, sy 9, s. 4915, Nis. 2024.
- [54] V. Söderlund, S. A. Larsson, ve H. Jacobsson, “Reduction of FDG uptake in brown adipose tissue in clinical patients by a single dose of propranolol”, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, c. 34, sy 7, ss. 1018-1022, Tem. 2007.
- [55] R. Villareal, C. J. Stocker, A. Feraco, M. Covasa, L. I. Arhire, ve L. Mihalache, “Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome”, *Front Endocrinol (Lausanne)*, c. 10, s. 441539, Ağu. 2019.

- [56] X. Q. Xiong vd., “FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity”, *Biochim Biophys Acta*, c. 1852, sy 9, ss. 1867-1875, Eyl. 2015.
- [57] H. Pilegaard, B. Saltin, ve D. P. Neufer, “Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1 α gene in human skeletal muscle”, *J Physiol*, c. 546, sy 3, ss. 851-858, Şub. 2003.
- [58] J. A. Timmons, K. Baar, P. K. Davidsen, ve P. J. Atherton, “Is irisin a human exercise gene?”, *Nature*, c. 488, sy 7413, Ağu. 2012.
- [59] Y. K. Choi vd., “Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes”, *Diabetes Res Clin Pract*, c. 100, sy 1, ss. 96-101, Nis. 2013.
- [60] J. J. Liu vd., “Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus”, *J Diabetes Complications*, c. 27, sy 4, ss. 365-369, Tem. 2013.
- [61] M. H. Humphreys, “The brain splits obesity and hypertension”, *Nature Medicine* 2011 17:7, c. 17, sy 7, ss. 782-783, Tem. 2011.
- [62] X. Q. Xiong vd., “Enhanced adipose afferent reflex contributes to sympathetic activation in diet-induced obesity hypertension”, *Hypertension*, c. 60, sy 5, ss. 1280-1286, Kas. 2012.
- [63] A. M. Cypess vd., “Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat”, *Nature Medicine* 2013 19:5, c. 19, sy 5, ss. 635-639, Nis. 2013.
- [64] M. Harms ve P. Seale, “Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential”, *Nature Medicine* 2013 19:10, c. 19, sy 10, ss. 1252-1263, Eyl. 2013.
- [65] P. Lee vd., “Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans”, *Cell Metab*, c. 19, sy 2, ss. 302-309, Şub. 2014.
- [66] S. Liu vd., “Role of irisin in physiology and pathology”, *Front Endocrinol (Lausanne)*, c. 13, s. 962968, Eyl. 2022.
- [67] I. R. Defi, A. Meiliana, N. M. Dewi, ve A. Wijaya, “Irisin, A Fascinating and Multifunctional Protein: Implication for Health”, *Indonesian Biomedical Journal*, c. 16, sy 2, ss. 94-125, 2024.
- [68] F. Rabiee, L. Lachinani, S. Ghaedi, M. H. Nasr-Esfahani, T. L. Megraw, ve K. Ghaedi, “New insights into the cellular activities of Fndc5/Irisin and its signaling pathways”, *Cell Biosci*, c. 10, sy 1, ss. 1-10, Mar. 2020.
- [69] P. Pignataro vd., “FNDC5/Irisin System in Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases: Update and Novel Perspective”, *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol. 22, Page 1605, c. 22, sy 4, s. 1605,

Şub. 2021.

- [70] R. Waseem vd., “FNDC5/Irisin: Physiology and Pathophysiology”, *Molecules*, c. 27, sy 3, Şub. 2022.
- [71] A. Roca-Rivada vd., “FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine”, *PLoS One*, c. 8, sy 4, Nis. 2013.
- [72] P. K. Vayalil, “Date Fruits (Phoenix dactylifera Linn): An Emerging Medicinal Food”, *Crit Rev Food Sci Nutr*, c. 52, sy 3, ss. 249-271, 2012.
- [73] J. F. Terral vd., “Insights into the historical biogeography of the date palm (Phoenix dactylifera L.) using geometric morphometry of modern and ancient seeds”, *J Biogeogr*, c. 39, sy 5, ss. 929-941, May. 2012.
- [74] I. Hamad vd., “Metabolic Analysis of Various Date Palm Fruit (Phoenix dactylifera L.) Cultivars from Saudi Arabia to Assess Their Nutritional Quality”, *Molecules* 2015, Vol. 20, Pages 13620-13641, c. 20, sy 8, ss. 13620-13641, Tem. 2015.
- [75] N. A. Abdul-Hamid, F. Abas, I. S. Ismail, K. Shaari, ve N. H. Lajis, “Influence of Different Drying Treatments and Extraction Solvents on the Metabolite Profile and Nitric Oxide Inhibitory Activity of Ajwa Dates”, *J Food Sci*, c. 80, sy 11, ss. H2603-H2611, Kas. 2015.
- [76] N. M. S. Eid, B. Al-Awadi, D. Vauzour, M. J. Oruna-Concha, ve J. P. E. Spencer, “Effect of cultivar type and ripening on the polyphenol content of date palm fruit”, *J Agric Food Chem*, c. 61, sy 10, ss. 2453-2460, Mar. 2013.
- [77] C. Zhang, S. Aldosari, P. Vidyasagar, P. Shukla, ve M. Nair, “Antioxidant, antiinflammatory and antitumor activities of 29 varieties of date fruits”, *Planta Med*, c. 80, sy 10, s. PE11, Tem. 2014.
- [78] W. Al-Shahib ve R. J. Marshall, “The fruit of the date palm: Its possible use as the best food for the future?”, *Int J Food Sci Nutr*, c. 54, sy 4, ss. 247-259, Tem. 2003.
- [79] A. A. A. Gasim, “Changes in Sugar Quality and Mineral Elements During Fruit Development in Five Date Palm Cultivars in Al-Madinah Al-Munawwarah”, *Journal of King Abdulaziz University*, c. 6, ss. 29-36.
- [80] M. A. Al-Farsi ve C. Y. Lee, “Nutritional and Functional Properties of Dates: A Review”, *Crit Rev Food Sci Nutr*, c. 48, sy 10, ss. 877-887, Eki. 2008.
- [81] N. S. Hasan, Z. H. Amom, A. I. Nor, N. Mokhtarrudin, N. M. Esa, ve A. Azlan, “Nutritional composition and in vitro evaluation of the antioxidant properties of various dates extracts (Phoenix dactylifera L.) from Libya”, *Asian Journal of Clinical Nutrition*, c. 2, sy 4, ss. 208-214, 2010.

- [82] S. Khalid, N. Khalid, R. S. Khan, H. Ahmed, ve A. Ahmad, "A review on chemistry and pharmacology of Ajwa date fruit and pit", *Trends Food Sci Technol*, c. 63, ss. 60-69, May. 2017.
- [83] W. N. SAWAYA, H. A. KHATCHADOURIAN, W. M. SAFI, ve H. M. AL-MUHAMMAD, "Chemical characterization of prickly pear pulp, *Opuntia ficus-indica*, and the manufacturing of prickly pear jam", *Int J Food Sci Technol*, c. 18, sy 2, ss. 183-193, Nis. 1983.
- [84] A. Ahmed, M. U. Arshad, F. Saeed, R. S. Ahmed, ve S. A. S. Chatha, "Nutritional probing and HPLC profiling of roasted date pit powder", *Pakistan Journal of Nutrition*, c. 15, sy 3, ss. 229-237, 2016.
- [85] H. A. Galeb, J. Salimon, E. E.M.Eid, N. E. Nacer, N. Saari, ve S. Saadi, "The impact of single and double hydrogen bonds on crystallization and melting regimes of Ajwa and Barni lipids", *Food Research International*, c. 48, sy 2, ss. 657-666, Eki. 2012.
- [86] M. A. Samad, S. H. Hashim, K. Simarani, ve J. S. Yaacob, "Antibacterial Properties and Effects of Fruit Chilling and Extract Storage on Antioxidant Activity, Total Phenolic and Anthocyanin Content of Four Date Palm (*Phoenix dactylifera*) Cultivars", *Molecules* 2016, Vol. 21, Page 419, c. 21, sy 4, s. 419, Mar. 2016.
- [87] M. Al-Farsi, C. Alasalvar, A. Morris, M. Baron, ve F. Shahidi, "Comparison of antioxidant activity, anthocyanins, carotenoids, and phenolics of three native fresh and sun-dried date (*Phoenix dactylifera* L.) varieties grown in Oman", *J Agric Food Chem*, c. 53, sy 19, ss. 7592-7599, Eyl. 2005.
- [88] A. Amorós, M. T. Pretel, M. S. Almansa, M. A. Botella, P. J. Zapata, ve M. Serrano, "Antioxidant and Nutritional Properties of Date Fruit from Elche Grove as Affected by Maturation and Phenotypic Variability of Date Palm", *Food Science and Technology International*, c. 15, sy 1, ss. 65-72, May. 2009.
- [89] A. A. Al-Laith, "Degradation kinetics of the antioxidant activity in date palm (*Phoenix dactylifera* L.) fruit as affected by maturity stages.", *Arab Gulf Journal of Scientific Research*, c. 27, sy 1/2, ss. 16-25, 2009.
- [90] S. Alturki, M. A. Shahba, ve C. Stushnoff, "Diversity of antioxidant properties and phenolic content of date palm (*Phoenix dactylifera* L.) fruits as affected by cultivar and location", *J Food Agric Environ*, c. 8, sy 1, ss. 253-260, 2010, Erişim: 07 Ocak 2024.
- [91] E. A. Saleh, M. S. Tawfik, H. M. Abu-Tarboush, E. A. Saleh, M. S. Tawfik, ve H. M. Abu-Tarboush, "Phenolic Contents and Antioxidant Activity of Various Date Palm (*Phoenix dactylifera* L.) Fruits from Saudi Arabia", *Food Nutr Sci*, c. 2, sy 10, ss. 1134-1141, Ara. 2011.

- [92] N. Eid vd., "The impact of date palm fruits and their component polyphenols, on gut microbial ecology, bacterial metabolites and colon cancer cell proliferation", *J Nutr Sci*, c. 3, s. e46, 2014.
- [93] A. R. Ragab, "Antioxidant and Tissue-Protective Studies on Ajwa Extract: Dates from Al-Madinah Al-Monwarah, Saudia Arabia", *J Environ Anal Toxicol*, c. 03, sy 01, 2012.
- [94] S. Chirumbolo, "Plant phytochemicals as new potential drugs for immune disorders and cancer therapy: really a promising path?", *J Sci Food Agric*, c. 92, sy 8, ss. 1573-1577, Haz. 2012.
- [95] M. Al-Yahya vd., "'Ajwa' dates (*Phoenix dactylifera* L.) extract ameliorates isoproterenol-induced cardiomyopathy through downregulation of oxidative, inflammatory and apoptotic molecules in rodent model", *Phytomedicine*, c. 23, sy 11, ss. 1240-1248, Eki. 2016.
- [96] M. Tauqeer Hussain, Q. Muhammad Imran, A. Muhammad, A. Bashir, K. Yusra Habib, ve A. U. Rehman, "Ajwa Date [*Phoenix dactylifera*]: an emerging plant in pharmacological research", *Pak J Pharm Sci*, ss. 607-616, 2014.
- [97] N. Chaira, M. I. Smaali, M. Martinez-Tomé, A. Mrabet, M. A. Murcia, ve A. Ferchichi, "Simple phenolic composition, flavonoid contents and antioxidant capacities in water-methanol extracts of Tunisian common date cultivars (*Phoenix dactylifera* L.)", *Int J Food Sci Nutr*, c. 60, sy SUPPL. 7, ss. 316-329, Eyl. 2009.
- [98] F. K. Arshad, R. Haroon, ve S. Jelani, "A Relative in Vitro Evaluation of Antioxidant Potential Profile of extracts from Pits of *Phoenix dactylifera* L. (Ajwa and Zahedi Dates)", *International Journal of Advanced Information Science and Technology*, sy 35, 2015, Erişim: 08 Ocak 2024.
- [99] S. A. A. Jassim ve M. A. Naji, "In Vitro Evaluation of the Antiviral Activity of an Extract of Date Palm (*Phoenix dactylifera* L.) Pits on a *Pseudomonas* Phage", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, c. 7, sy 1, ss. 57-62, Mar. 2010.
- [100] K. Perveen, "In vitro inhibition potential of *Phoenix dactylifera* L. extracts on the growth of pathogenic fungi", *Journal of Medicinal Plants Research*, Oca. 2012, Erişim: 12 Mart 2024.
- [101] S. Al-daihan ve R. S. Bhat, "Antibacterial activities of extracts of leaf, fruit, seed and bark of *Phoenix dactylifera*", *Afr J Biotechnol*, c. 11, sy 42, ss. 10021-10025, May. 2012.
- [102] A. Sharma, G. R. Gangadharan, K. Kummamuru, J. Somasekhara, ve A. Hartman, "Evaluating public service delivery in emerging markets", *Proceedings of 2011 IEEE International Conference on Service Operations, Logistics and Informatics, SOLI 2011*, ss. 214-219, Oca. 2011.

- [103] C. R. Zhang, S. A. Aldosari, P. S. P. V. Vidyasagar, P. Shukla, ve M. G. Nair, "Health-benefits of date fruits produced in Saudi Arabia based on in vitro antioxidant, anti-inflammatory and human tumor cell proliferation inhibitory assays", *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*, c. 16, sy 3, ss. 287-293, Tem. 2017.
- [104] R. S. Talhouk, C. Karam, S. Fostok, W. El-Jouni, ve E. K. Barbour, "Anti-Inflammatory Bioactivities in Plant Extracts", *Journal of Medicinal Food*, c. 10, sy 1, ss. 1-10, May. 2007.
- [105] T. P. Kalantaripour, M. Asadi-Shekaari, M. Basiri, ve A. Gholaamhosseinian Najar, "Cerebroprotective effect of Date Seed Extract (*Phoenix dactylifera*) on focal cerebral ischemia in male rats", *Journal of Biological Sciences*, c. 12, sy 3, ss. 180-185, 2012.
- [106] A. Ali, S. Abdu, ve S. Alansari, "Biosafety of Ajwa Date against Biototoxicity of Ochratoxin (A) on Proximal Renal Tubules of Male Rat", *Kidney Research Journal*, c. 1, sy 1, ss. 1-12, Ara. 2010.
- [107] S. Abdu ve S. Arabia, "The Protective Role Of Ajwa Date Against The Hepatotoxicity Induced By Ochratoxin A", *Egyptian Journal of Natural Toxins*, c. 8, sy ½, 2011.
- [108] B. Y. Sheikh vd., "AJWA DATES AS A PROTECTIVE AGENT AGAINST LIVER TOXICITY IN RAT", *Eur Sci J*, c. 3, ss. 1857-7881, 2014.
- [109] S. K. Gupta vd., "Curcumin Prevents Experimental Diabetic Retinopathy in Rats Through Its Hypoglycemic, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Mechanisms", *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, c. 27, sy 2, ss. 123-130, Nis. 2011.
- [110] M. Hasan ve A. Mohieldein, "In Vivo Evaluation of Anti Diabetic, Hypolipidemic, Antioxidative Activities of Saudi Date Seed Extract on Streptozotocin Induced Diabetic Rats", *J Clin Diagn Res*, c. 10, sy 3, s. FF06, Mar. 2016.
- [111] C. R. Zhang, S. A. Aldosari, P. S. P. V. Vidyasagar, K. M. Nair, ve M. G. Nair, "Antioxidant and anti-inflammatory assays confirm bioactive compounds in ajwa date fruit", *J Agric Food Chem*, c. 61, sy 24, ss. 5834-5840, Haz. 2013.
- [112] N. Eid vd., "Impact of palm date consumption on microbiota growth and large intestinal health: A randomised, controlled, cross-over, human intervention study", *British Journal of Nutrition*, c. 114, sy 8, ss. 1226-1236, Ağu. 2015.
- [113] E. Moslemi, P. Dehghan, ve M. Khani, "The effect of date seed (*Phoenix dactylifera*) supplementation on inflammation, oxidative stress biomarkers,

and performance in active people: A blinded randomized controlled trial protocol”, *Contemp Clin Trials Commun*, c. 28, s. 100951, Ağu. 2022.

- [114] S. Taherzadeh, B. Rasoulilian, M. Khaleghi, M. Rashidipour, M. Mogharnasi, ve A. Kaeidi, “Anti-obesity effects of aerobic exercise along with Rosa canina seed extract supplementation in rats: The role of irisin and adipolin”, *Obes Res Clin Pract*, c. 17, sy 3, ss. 218-225, May. 2023.
- [115] S. Taherzadeh, M. Mogharnasi, A. Kayedi, ve B. Rasoulilian, “The Effect of 6 Weeks of Aerobic Exercise and Aqueous Extract of Caraway Seed on Expression of FNDC5 Gene and Serum Irisin Level in Obese Male Rats”, *Sport Physiology & Management Investigations*, c. 13, sy 1, ss. 91-103, Nis. 2021, Erişim: 30 Haziran 2024.
- [116] A. Hadi vd., “The effect of fenugreek seed supplementation on serum irisin levels, blood pressure, and liver and kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus: A parallel randomized clinical trial”, *Complement Ther Med*, c. 49, s. 102315, Mar. 2020.
- [117] C. Gulmez vd., “A possible role of nesfatin-1 and irisin in beneficial effect of Capparis Ovata extract on liver and kidney oxidative/nitrosative status”, *Ann Med Res*, c. 28, sy 9, s. 1659, Eyl. 2021.
- [118] A. Leisherer vd., “Quercetin Impacts Expression of Metabolism- and Obesity-Associated Genes in SGBS Adipocytes”, *Nutrients* 2016, Vol. 8, Page 282, c. 8, sy 5, s. 282, May. 2016.
- [119] A. Arbati, H. Matinhomae, M. A. Azarbayjani, ve S. Rahmati, “The effects of resistance training, testosterone and palm (Phoenix dactylifera L.) pollen extract on the expression of FNDC5 and IGF1 genes in brown adipose tissue in male rats”, *Feyz Medical Sciences Journal*, c. 27, sy 5, ss. 481-492, Ara. 2023.
- [120] A. D. Anastasilakis vd., “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*, c. 99, sy 9, ss. 3247-3255, Eyl. 2014.

6. EKLER

6.1. EK 1: ETİK KURUL BELGESİ

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ / DÜZCE UNIVERSITY

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI LOCAL ETHICS COMMITTEE PRESIDENCY ON ANIMAL TESTINGS

ETİK KURUL BAŞVURU KARARI / ETHICS COMMITTEE'S DECISION ON APPLICATION

Prof. Dr. Şerif DEMİR tarafından kurulumuza sunulan "Sıçanlarda Acve Hurmasının İrisin Düzeyine Etkisi" isimli araştırma başvuru projesi etik yönden değerlendirilmiş olup; yönergemiz ilkelerine göre proje etiği açısından "UYGUN OLDUĞUNA" oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

The research project entitled "The Effect of Ajwa Date on Irisin Levels in Rats", submitted to our committee by Prof. Dr. Şerif DEMİR has been evaluated. According to the principles stated in our directive and the related ethical standards and codes, it has been decided unanimously / by majority vote that the research project is appropriate to be conducted.

Toplantı Tarihi / Meeting Date: 16.11.2022
Karar No / Decisions No: 2022/11/03

Unvan / Title, Adı / Name, Soyadı / Surname, Görevi / Position	Karar / Decision	İmza / Signature
Assoc.Prof.Dr. Merve ALPAY Başkan / Chairman	Uygundur / Appropriate	
Prof.Dr. Şerif DEMİR Başkan Vekili / Deputy Chairman	Araştırmacıdır / Researcher	
Ali GÖK Veteriner Hekim / Veterinary Physician	Uygundur / Appropriate	
Assoc.Prof.Dr. Murat KABAKLIOĞLU Üye / Member	Uygundur / Appropriate	
Assoc.Prof.Dr. Akif KETEN Üye / Member	Uygundur / Appropriate	
Assoc.Prof.Dr. Emel ÇALIŞKAN Üye / Member	Uygundur / Appropriate	
Assoc.Prof.Dr. Meral KEKEÇOĞLU Üye / Member	Uygundur / Appropriate	
Prof.Dr. Şengül CANGÜR Üye / Member	Uygundur / Appropriate	
Assoc.Prof.Dr. Pınar GÖÇ RASGELE Üye / Member	Uygundur / Appropriate	
Dr. Recep ERGÜL Sivil Üye / Civil Member	Uygundur / Appropriate	
Aykut EKİNCİ STK Üyesi / CSO Member	Uygundur / Appropriate	

Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu / Düzce University Experimental Animals Local Ethics Committee

Düzce Üniversitesi, Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi/Düzce University, Experimental Animals Application and Research Center,

Konuralp Yerleşkesi, Merkez, 81620, Düzce, Turkey

0850 800 81 81 – Dahili/Extension:3060 Faks: 0380 5421302

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Muhammet Alihan DAVARCI

Yabancı Dili : İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi	2024
Lisans	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi	2019
Lise		Düzce Fen Lisesi	2014

YAYINLAR