

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK

**OBEZİTE İLE İNDÜKLENEN KARDİYAK
HEMODİNAMİK DEĞİŞİMLER ÜZERİNE EGZERSİZ
VE OBESTATİNİN KORUYUCU ROLÜ**

(Doktora Tezi)

Gülsün MEMİ

Referans no: 10063631

EDİRNE – 2015

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK

**OBEZİTE İLE İNDÜKLENEN KARDİYAK
HEMODİNAMİK DEĞİŞİMLER ÜZERİNE EGZERSİZ
VE OBESTATİNİN KORUYUCU ROLÜ**

(Doktora Tezi)

Gülsün MEMİ

Destekleyen Kurum: TÜBAP Proje No: 2013-04

Tez No:

EDİRNE – 2015

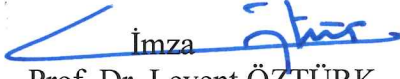
T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

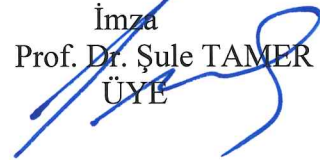
O N A Y

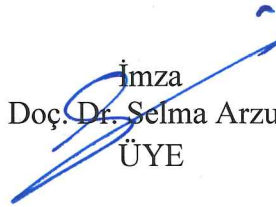
Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı doktora programı çerçevesinde ve Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK danışmanlığında doktora öğrencisi Gülsün MEMİ tarafından tez başlığı “**Obezite ile indüklenen kardiyak hemodinamik değişimler üzerine egzersiz ve obestatinin koruyucu rolü**” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı **23/01/2014** tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “**Doktora Tezi**” olarak kabul edilmiştir.

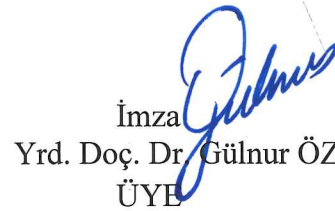


İmza
Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU
JÜRİ BAŞKANI


İmza
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK
ÜYE


İmza
Prof. Dr. Şule TAMER
ÜYE


İmza
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR
ÜYE


İmza
Yrd. Doç. Dr. Gülnur ÖZTÜRK
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Tammam SİPAHİ
Enstitü Müdürü

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmam ve doktora eğitimim boyunca desteğini ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen danıőmanım Sayın Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK'e, Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nurettin AYDOğDU ve öğretim üyeleri Doç.Dr.Selma Arzu VARDAR ve Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK'a, deney aşamasında emeği geçen Dr. Orkide Palabıyık ve Uzm. Dr. Aziz KARACA'ya ve araştırmanın maddi desteğini sağlayan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Birimi'ne teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
KARDİYOVASKÜLER FİZYOLOJİ	3
EGZERSİZ	9
VÜCUT KOMPOZİSYONU, ENERJİ KULLANIMI VE OBEZİTE	16
OBEZİTE VE KALP	21
EGZERSİZ VE OBEZİTE	21
OBESİTİN	22
GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
BULGULAR	29
TARTIŞMA	40
SONUÇLAR	44
ÖZET	45
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	48
RESİMLEMELER LİSTESİ	63
ÖZGEÇMİŞ	65
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AgRP	: Aguti İlişkili Peptid
ARC	: Arkuat Çekirdek
AT2R1	: Anjiotensin II Tip 2 Reseptörü
ATP	: Adenozin Trifosfat
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BNP	: Beyin Natriüretik Peptid
CART	: Kokain Amfetamin Düzenleyici Transkript
CRH	: Kortikotropin Salıcı Hormon
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
GH	: Büyüme Hormonu
GHRH	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GPR39	: G protein reseptörü 39
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
NFκB	: Nükleer Faktör kappa B
NO	: Nitrik Oksit
NPY	: Nöropeptid Y
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
POMC	: Propio Melano Kortin

SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SVBD	: Sol Ventrikül İçi Basınç Değişimi
TAG	: Triaçilgliserol
TNF-α	: Tumor Nekroz Faktör- α
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

GİRİŞ VE AMAÇ

Şehir hayatının yaygınlaşması ile beslenme tarzı ve günlük fiziksel aktiviteler büyük oranda değişmiştir. Enerji dengesinin bozulması ile kardiyometabolik hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (1). Vücudumuza alınan enerji ile harcanan enerjinin eşit olmaması kilo alımı veya kilo kaybı olarak sonuçlanır. Dengenin uzun süreli pozitif yönde bozulması yağ doku depolanmasını arttırarak kilolu veya obez olmamıza sebep olabilir. Yeme alışkanlıklarının değişimi, özellikle yüksek enerjili yüksek yağ içerikli gıda tüketiminin artışı ile enerji dengesi pozitif yönde bozularak aşırı miktarda yağ depolanması görülmektedir. Aşırı kilolu ve obez popülasyonu batı tipi olarak adlandırılan yağdan zengin, yüksek enerjili beslenme tarzının bir sonucu olarak artmaktadır (2). Obez popülasyonunda özellikle de çocukluk çağı obez popülasyonunda dramatik bir artış görülmektedir (3, 4). Obezite dünya genelinde önde gelen ölüm nedenleri arasında beşinci sırada yer almakta ve her yıl en az 2.8 milyon kişi kilolu veya obez olduğu için yaşamını yitirmektedir. Obeziteye eşlik eden ikincil hastalıklar olarak %44 oranında diyabet, %23 oranında iskemik kalp hastalığı ve %7-41 oranlarında ise bazı kanser türleri görülmektedir (3, 4). Obezitenin ve normalden fazla kiloya sahip olmanın kalp sağlığını olumsuz olarak etkileyerek hipertansiyon, kalp yetmezliği ve kardiyomyopati riskini arttırdığı bilinmektedir (5-7). Obezitenin neden olduğu sağlık sorunlarının önlenmesi ve obeziteye bağlı gelişen hastalıklar için alternatif tedavi yöntemleri aranmaktadır (2, 8).

Planlı, yapılandırılmış ve tekrarlanan fiziksel aktiviteler egzersiz olarak tanımlanır (9, 10). Egzersiz sağlığın iyileştirilmesi, form tutma, fiziksel güçsüzlük, diyabet ve depresyon için başvurulan bir yöntem olmakla birlikte kalbin performansını ve fonksiyonlarını değerlendirmede de kullanılır (11). Kalp hızı, kontraksiyon gücü, sol ventrikül fonksiyonları, kalp debisi ve metabolizma hızında egzersiz sırasında değişimler görülür (12).

Egzersiz kalp sağlığı ve kilo kontrolü için önemli olduğu bilinmektedir. Önceki çalışmalarında egzersizin yağ hücreleri üzerine lipolitik etkileri gösterilmiştir (13). Egzersizin aynı zamanda koroner ve kardiyak yapılanma üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (13, 14). Koruyucu ve sürekli egzersizin anabolik ve katabolik yollar üzerine nörohumoral etkilerle iştah merkezlerini düzenlediği bilinmektedir (15). Sadece kilo kontrolünde değil kanser hastalarında egzersizin fizyolojik ve psikolojik faydaları görülmüş, özellikle klinik tedavi aşamasında doz bağımlı egzersiz programlarının yaşam kalitesini arttırmaya yönelik önemli faydaları gösterilmiştir (16).

Gastrointestinal sistemde motor fonksiyon ve metabolizma hızını düzenleyici rolü olduğu bilinen obestatin yemek alımını ve enerji kullanımını düzenleyen bir peptittir (17). Obestatinin daha önce miyokardiyal disfonksiyonu düzenlediği gösterilmiş olmakla beraber obezite ilişkili kardiyak hemodinamik değişimlerdeki rolü bilinmemektedir (18). Aynı zamanda obestatinin egzersiz yapan bireylerdeki plazma düzeyi ve/veya kardiyak düzenlemedeki etkileri belirsizdir (18).

Sonuç olarak, son yüzyıl içinde beslenme alışkanlıklarının önemli oranda değişmesi ile birlikte obezite ve ilişkili kalp hastalıkları hızla artmıştır. Yüksek yağdan beslenmenin birçok deneysel çalışmada kısa sürede obezite gelişimine sebep olduğu gösterilmiştir. Egzersizin lipolitik yolları aktive ettiği bilinmekle birlikte yüksek yağlı diyetle beslenmenin kalp üzerine etkileri ve bu etkilerde egzersiz ve obestatinin rol aldığı mekanizmalar bilinmemektedir. Ayrıca yüksek yağlı beslenme tarzının kalp fonksiyonlarının belirlenmesi ve kalp yetmezliği teşhisinde kullanılan beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyi ile obezite gelişiminde renin anjiotensin aldesteron sistemindeki değişimlerin göstergesi olan anjiotensin II reseptör 1 (AT2R1) aracılı kalp hemodinamisi üzerine etkileri ve bu etkilerde obestatin ve egzersizin rolü bilinmemektedir. Bu tez çalışmasında sıçanlarda yüksek enerjili diyet ile oluşturulan obezitede, kalp hemodinamisi üzerine obestatin ve egzersiz tedavisinin olası koruyucu etkisini ve bu etkiye aracılık eden mekanizmaların araştırılması amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

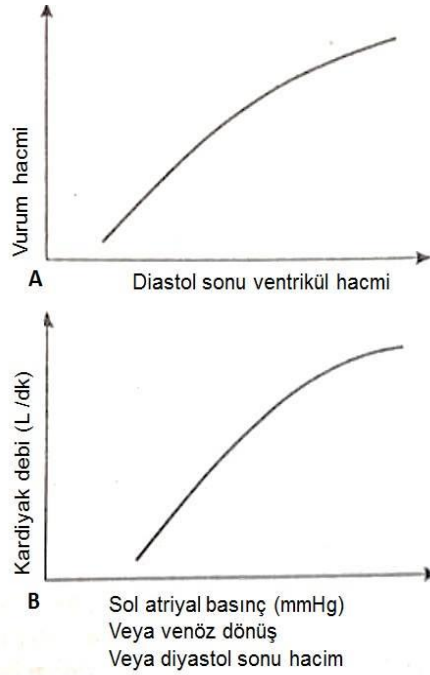
KARDİYOVASKÜLER FİZYOLOJİ

Kardiyovasküler sistem iki temel kısımdan oluşmaktadır: Kalp ve kan damarları. Kalp vücuda kan pompalayan bir organ olarak düşünülür. Pompa olarak kalp, düşük basınçta kabul ettiği venöz kanı enerji kazandırarak (daha yüksek bir basınçla) kalp odacıkları içinde sıkıştırmak suretiyle yüksek basınçla arteryel sisteme fırlatır. Kan akımının düzenlenmesi kalbin pompalama aktivitesinin yanısıra arteryel sistemdeki basınç ve damar içindeki rezistans tarafından sağlanmaktadır. (19, 20).

Bir atriyum sistolünden bir sonraki atriyum sistolüne kadar olan olayların tümüne kalp döngüsü denir. Her döngü sinoatrial düğümde kendiliğinden oluşan bir aksiyon potansiyeli ile başlar. Bu uyarı atriyoventriküler düğümüne (A-V düğüm) ulaşarak atriyumlardan, ventriküller arasındaki His demetine sonrasında da sağ ve sol Purkinje liflerine ulaşarak tüm ventriküllere dağılır. Böylece atriyumların ve ventriküllerin kasılması birbiri ardı sıra gelerek kanın etkin biçimde akciğere ve sistemik dolaşıma gönderilmesi sağlanır. Atriyumların kasılması ile kan ventriküllerin içine dolar; dolmuş sonrasında ventriküller kasılarak kanı pompalar (19). Ventrikül duvarı diyastol sonunda dolmuş kan nedeniyle ne kadar fazla gerilirse bunu takip eden kasılma da o kadar güçlü olur. Ventrikül duvarının gerildiği oranda kasılma gücünü artırması Frank-Starling mekanizması olarak adlandırılmaktadır. Bu mekanizma kalp kasılmasının intrinsek düzenlenmesidir.

Kalbin bir dakikada sol ventrikülden sistemik dolaşıma gönderdiği kan miktarına kalp debisi denir. Kalbin pompalama hacmi intrinsek (Frank-Starling düzenlenmesi) ve ekstrinsek (otonom sinir sistemi) yollarla düzenlenir. Ayrıca kalbin debisi vücudun fiziksel etkinlik düzeyi ile de önemli ölçüde değişir: vücudun bazal metabolizması, kişinin egzersiz yapması,

yaş ve vücut büyüklüğü gibi faktörler sayılabilir. Kalp debisi, sistemik arter basıncı 160 mmHg düzeyine kadar yükseldiğinde bundan belirgin derecede etkilenmez. Yalnızca arter basıncı bu sınırların üstüne çıktığında, artan basınç yükü kalp debisini belirgin derecede azaltır (19). Frank-Starling mekanizması kalbe gelen kan miktarı arttığında kalp odacıklarının duvarının gerildiğini ifade eder (19). Bu gerilmenin sonucu kalp kası artmış bir güçle kasılarak sistemik dolaşımdan gelen fazla kan hiç gecikmeden aorta pompalanır. Kalbin Frank-Starling mekanizmasında kasılma gücünü belirleyen temel faktörler, sarkomer ve kas lifi uzunluğudur. Ventriküler doluş basıncı ve önyük bu kasılma mekanizmasında indirekt etkilere sahiptir (20, 21). Sistemik dolaşımdan kalbe geri dönen kan miktarı yani venöz dönüş artışı diyastol sonu hacmi artırır, bu durum vurum hacmini yükselterek kalp debisini artırır (Şekil 1) (20).



Şekil 1. Kalpte Frank-Starling mekanizması: (A) Ventrikül hacmi arttıkça kasılma gücü de artar ve atım hacmi artar. (B) bu kanunun kardiyak debi üzerine etkisi atriyal basınç, venöz dönüş veya diyastol sonu hacmi ile pozitif korelasyon gösterir (20).

Kalp debisinin kontrolünde, periferik kontrol dışında kalbin gerilmesiyle sağ atriyum duvarındaki sinüs düğümünün gerilmesi kalp hızını %10-15 arttırıcı bir etkiye sahiptir. Aynı zamanda, gerilmiş sağ atriyum Bainbridge refleksi denilen ve uyarıların beyindeki vazomotor merkeze geçerek ardından sempatik sinirler ve vagus yoluyla kalbe döndüğü sinirsel bir

refleksi başlatarak kalp hızını arttırır. Kalp debisi pek çok normal stressiz koşul altında genellikle periferal faktörler tarafından belirlenir (20).

Dinlenme halindeki bir kişide kalp dakikada yalnızca 4-6 litre kan pompalar. Egzersiz sırasında kalp bu miktarın dört ila yedi kat fazlasını pompalayabilir. Kalp vücudun dinlenme halinde ihtiyaç duyduğu kan miktarından %300-400 fazlasını egzersiz sırasında pompalama gücüne sahiptir (20). Kasın kasılma düzeyi kalbin kasılmaya başlamadan önceki gerim derecesine yani önyüke ve kasılma kuvvetinin yenmek zorunda olduğu yüke yani artyüke bağlıdır. Ventrikülün dolduğu andaki diyastol sonu basıncı kalp kasılması için önyük olarak kabul edilir. Atan bir kalpte önyük ve artyük, sistol ve diyastol esnasındaki duvar stresini belirler. Önyük sistol sonundaki ventriküler kavite basıncı ve volümü ile belirlenirken artyük ventriküler basıncın aortik basıncı aştığındaki kavite basıncı ve volümüyle tanımlanır (1, 22, 23). Ventrikül için artyük, ventrikülden çıkan arterdeki (aort) basınçtır. Kalbin veya dolaşımın pek çok işlev bozukluğunda ventrikülün dolması sırasındaki basınç (önyük), ventrikül kasılmasının karşısındaki arter basıncı (artyük) veya her ikisi birden normalden büyük ölçüde uzaklaşır (20).

Sol Ventrikül Fonksiyonu

Ventrikül fonksiyonları ventriküler doluş (hızlı dolma dönemi), eş hacimli (izometrik) kasılma dönemi, fırlatma (ejeksiyon) dönemi ve eşhacimli (eşuzunlukta) gevşeme dönemi olmak üzere dört aşamada gerçekleşir. Ventriküler doluş öncesinde ventrikül sistolü sırasında A-V kapaklar kapalı olduğu için atriyumlarda büyük miktarda kan birikir. Sistol bitip ventrikül basınçları diyastolik değerlere inince, artmış olan atriyum basınçları, A-V kapaklarının açılmasını sağlayarak kanın hızla ventriküllere akışına izin verir. Buna ventriküllerin hızlı dolma dönemi denir ve dolma periyodunun yaklaşık ilk üçte birlik kısmını kapsar. Diyastolün son üçte birlik döneminde atriyumlar kasılırlar ve kanın ventriküllere akışı için itici güç oluştururlar. Ventriküllerin sistol sırasında boşalmasında önce eş hacimli (izometrik) kasılma dönemi görülür (19). Ventrikül kasılmaya başladıktan sonra ventrikül basıncı aniden yükselir ve A-V kapakların kapanmasını sağlar. Bu andan itibaren, ventriküllerin aort ve pulmoner arter içerisindeki basıncı aşmak için 0.02-0.03 saniyeye daha gereksinimleri vardır. Bu süre boyunca ventriküllerde kasılma olur ancak hiç boşalma olmaz (19). Bu dönemde sadece kas gerilimi artar ve hacim değişimi olmaksızın ventrikül içi basınç yükseltilmiş olur. Fırlatma (ejeksiyon) döneminde, sol ventrikül basıncı 80 mmHg sağ ventrikül basıncı 8 mmHg'nın biraz üzerine çıktığı zaman ventrikül basınçları semilunar

kapakları iterek açar ve kan ventriküllerden dışarı fırlatılır. Kanın yaklaşık %70'i fırlatma periyodunun ilk üçte biri sırasında pompalanır, buna hızlı fırlatma dönemi denir; geriye kalan %30'u ise son üçte ikilik dönemde pompalanır, bu döneme de yavaş fırlatma dönemi denir. Eşhacimli (eşuzunlukta) gevşeme döneminde ventriküllerin, sistol sonunda aniden gevşemeye başlaması, ventrikül içi basınçların hızla düşmesine neden olur. Büyük arterlerde gerilme nedeniyle yükselmiş olan basınçların kanı hemen ventriküllere doğru itmesi ile aortik ve pulmoner kapaklar bir çarpma sesi çıkararak kapanırlar. Bunu izleyen 0.03-0.06 saniye süresince ventrikül içi basınç değişmez ancak ventrikül kası gevşemeye devam eder. Bu döneme izovolemik ya da izometrik gevşeme dönemi adı verilir (19). Ventrikül fonksiyonlarından bahsederken belirli tanımlamaları açıklamak gerekir. Diyastol-sonu hacmi, diyastol sonunda dolan her bir ventrikülün hacmini gösterir (110-120 mililitre). Atım hacmi; sistol sırasında ventriküllerden pompalanan kan miktarıdır (60-70 mililitre). Sistol-sonu hacmi; sistol sonrasında ventrikül içinde kalan kan miktarıdır (40-50 mililitre). Ejeksiyon fraksiyonu; diyastol-sonu hacminin fırlatılan oranıdır. Genellikle yaklaşık %60'ına eşittir. Sistol sonu hacmi, kalp kuvvetli kasıldığı zaman 10-20 mililitre gibi değerlere kadar düşebilir. Diyastol sırasında ventriküllere çok miktarda kan akımı olursa, diyastol-sonu hacimler 150-180 ml'ye kadar artabilir. Hem diyastol-sonu hacim artırılarak, hem de sistol sonu hacmini azaltarak vurum hacmi normalin iki katına çıkartılabilir (19, 24).

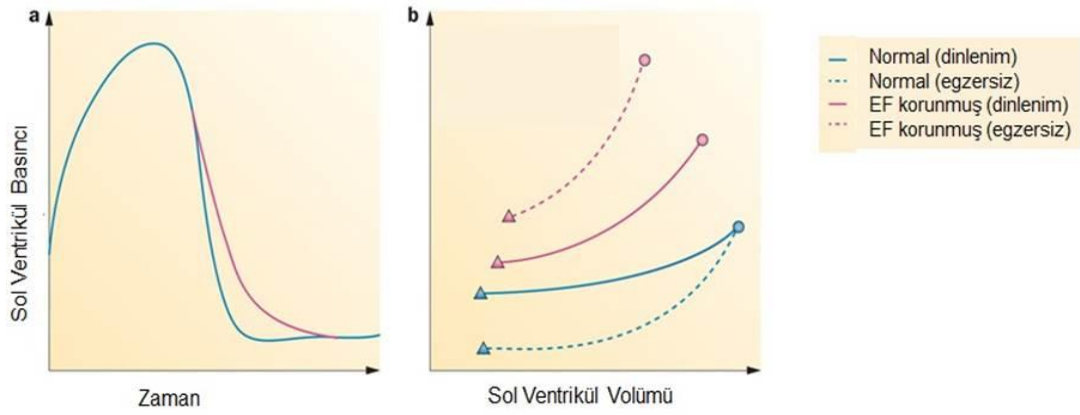
Ejeksiyon Fraksiyonu

Sol ventrikül içerisine diyastol süresince toplam 110-120 ml kadar kan dolar. Buna diyastol sonu hacim denir. Sol ventrikül kasıldığında sistol ile periferik fırlattığı kan hacmi yaklaşık 70-80 ml kadardır. Buna da atım hacmi adı verilir. Atım hacminin diyastol sonu hacme oranı ejeksiyon fraksiyonu olarak adlandırılır ve sağlıklı bir bireyde %65 civarında olması beklenir. Ejeksiyon fraksiyonunu, hipertansiyon, yaş, diyabet, obezite, hiperlipidemi, sigara ve genetik faktörler etkilemektedir (24, 25).

Ejeksiyon fraksiyonunu etkileyen bir diğer önemli faktör de kalp kasının işlevidir. Koroner damarlar miyositlerin çevresini mikrodamarlarla çevirerek kalbin kasılma, gevşeme ve fazla mekanik yük için kan akımını sağlar. Koroner kan akımı düzenlenmesi birçok metabolik ve nörohumoral faktöre bağlıdır: Adenozin, K_{ATP} , NO, EDHF, CO_2 , H^+ , O_2 , norepinefrin ve asetilkolin (26).

Sol Ventrikül Disfonksiyonu

Frank-Starling mekanizmasına göre kalp gerildiği oranda kasılma gücü oluşturur. Bu mekanizma ventriküler doluş sırasında özellikle kardiyak fonksiyonların düzenlenmesinde önemlidir. Kalp yetmezliğinde kalpte oluşan hasar nedeniyle kasılma gücü yeteri kadar oluşamaz, normal kalpten daha küçük bir kontraksiyon gücü oluşur. Hasarlı kalp gereken kontraksiyon gücünü oluşturmak için daha fazla gerilmek zorunda kalır (27). Şekil 2’de normal ve ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği bulunan gruplarda sol ventrikül volümünde ve basıncında değişimler egzersiz ve dinlenme halindeki değişimler görülmektedir (28).

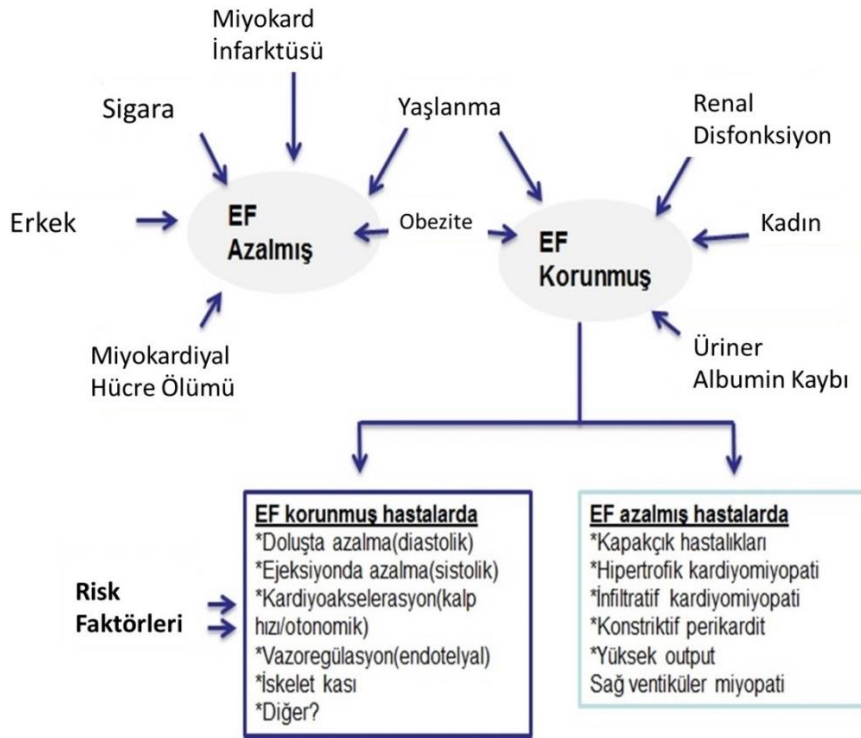


Şekil 2. Sol ventrikül fonksiyonlarında kalp yetmezliğine bağlı değişimler (28)

Kalbin kontraksiyon gücü kalbin önyüküne, ardyüküne, kontraktilesine, kalp hızı hatta ventriküler geometrisine ve nörohormonal durum gibi birçok faktöre bağlıdır. Miyokardiyal kontraksiyon gücü ve atım hacmi sarkomer uzunluğuna ve diyastol sonu ventriküler hacme (önyük) bağlıdır (Frank-Starling mekanizması). Kalp yetmezliğinde Frank-Starling mekanizması uygun yanıtın oluşmasını ve venöz doluşa karşı uygun yanıt oluşturmada başarısız olmakta, kontraksiyon gücünü düzenleyememektedir (29, 30). Bununla birlikte iskemik kalp hastalığında Frank-Starling mekanizmasının sol ventrikül sistolik fonksiyonunu düzenlediği gösterilmiştir (31-33). Hipertansiyonla ilişkili olarak kalp yetmezliği ve sol ventriküler hipertrofisi geliştiği bilinmektedir (34). Hipertansif hastalarda egzersiz sırasında sistolik veya diyastolik ventriküler fonksiyonlarında anormallik olduğu gösterilmiştir (35). Kronik kalp hastalıklarında kalpte yeniden modellenme ve kardiyak miyositlerde hipertrofi gelişimi nedeniyle baskın olarak ventriküler fonksiyonların etkilendiği bilinmektedir (35, 36).

Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği ejeksiyon fraksiyonunda fizyolojik sınırların dışında bir azalma olarak tanımlanmaktadır. Bu aslında kalbe gelen kanın yeteri kadarının kalp tarafından periferik pompalanamaması veya gönderilememesini ifade eder (24). Ancak kalp yetmezliğinde ejeksiyon fraksiyonu (EF) korunmuş da olabilir. Ejeksiyon fraksiyonu azalmış vakalarda, kalpte yeniden modellenme ve plastisite, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olanlardan daha fazla görülmekte ve bununla ilintili olarak daha az geri döndürülebilir semptomlar gelişmektedir. Şekil 1’de ejeksiyon fraksiyonu azalmış veya korunmuş durumlarda kalp yetmezliği risk faktörleri görülmektedir. Prospektif olarak Hollanda’da yapılan bir çalışmada 11.5 yıl boyunca izlenen 8592 hastanın 374’ünde kalp yetmezliği geliştiği görülmüş, bu 374 hastanın %66’sında EF azalmış ($EF \leq \%40$), %34’ünde ise EF korunmuş ($EF \geq \%60$) kalp yetmezliği gelişmiştir. EF korunmuş kalp yetmezliği vakaları, EF azalmış vakalardan ~2 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (37, 38).



Şekil 3. Kalp yetmezliği risk faktörleri (38).

Damar duvarına etki eden iki temel güç vardır: kan basıncının neden olduğu normal stres (akan kan ve vasküler duvar arasında oluşan) ve kanın viskoz yapısından kaynaklanan sürtünme nedeniyle oluşan kayma stresidir (shear stress). Bu streslere yanıt olarak mikrovasküler damarlar miyojenik yanıt ve otheregülasyon mekanizmalarıyla homeostazisi sağlamaya çalışır (39).

EGZERSİZ

Egzersiz, planlı, yapılandırılmış ve tekrarlanan fiziksel aktivite olarak tanımlanır. Normal dinlenme seviyesinden daha fazla bedensel efor ve kas hareketi gerektiren istemli hareketlerden oluşur. İskelet kasları tarafından gerçekleştirilen ve enerji harcanmasına yol açan vücut hareketlerini kapsar (9, 10). Vücut hareketleri-fiziksel aktivite ile egzersiz birbirinden farklıdır; okula gitmek veya iş yerinde çalışmak fiziksel aktiviteye girerken bir cisim etrafında yürüyerek kalp hızını arttırmak egzersiz olarak sınıflandırılır. Her ikisi de fizyolojik olarak kas aktivitesi, enerji harcanması ve akut/kronik değişimlere sebep olur. Vücudun egzersize verdiği yanıtlar nedeniyle egzersiz vücudun iç dengesini-homeostazisini bozar. Egzersiz yanıtları akut ve kronik olarak, egzersizin tipine, şiddetine ve süresine bağlı olarak değişir (9).

Egzersiz Tipi

Egzersiz tipi aktivitenin türü veya spor çeşidi anlamına gelir. Mesela kürek çekmenin kardiyovasküler-solunum sistemine etkisi futboldan farklıdır. Egzersiz tipi bazen enerji kaynağına göre (aneorobik veya aerobik), kas aktivitesine (sürekli ve ritmik, dinamik, direnç veya statik), veya enerji sistemi ve kas aktivitesinin kombinasyonu olarak sınıflandırılmaktadır (10). Yürüme, bisiklet ve yüzme sürekli ritmik aerobik aktiviteye örnektir. Atlama, koşma ve halter kaldırma ise aneorobik ve/veya dinamik direnç aktivitesine örnek olarak gösterilebilir (9).

Egzersiz Şiddeti

Egzersiz şiddeti basitçe maksimal ve submaksimal olarak sınıflandırılmaktadır. Maksimal egzersiz yüksek yoğunlukta ve büyük güç veya kişinin dayanabileceği en uzun egzersiz olarak tanımlanabilir. Submaksimal egzersiz ise maksimal egzersizle dinlenme arasındaki bir değerdeki egzersiz olarak tanımlanabilir. Egzersiz sırasında yapılan işe göre egzersiz hafif, orta derece, ağır, çok ağır, maksimal ve supramaksimal olarak da sınıflandırılabilir, ancak bu egzersizler için belirlenmiş standart bir ölçüm yoktur. Plowman ve Smith'e göre egzersiz, maksimal egzersizden \leq %54 ise hafif, %55-69 ise orta derece, %70-89 ise ağır, %90-99 ise çok ağır, $>$ %100 ise supramaksimaldir (9, 19).

Egzersiz Süresi

Egzersiz süresi basitçe kas aktivitesinin süresidir. Egzersiz süresi atlama gibi patlayıcı güç gerektiren aktivitelerde 1-3 dk kadar kısa olabilir veya triatlon (3.2 km yüzme, 160 km bisiklet sürme ve 42.2 km koşma) gibi 12 saati bulan aktiviteler olabilir. Egzersiz süresi kısa ise yüksek yoğunlukta, uzunsa düşük yoğunlukta (9).

Egzersiz Sınıflandırılması

Egzersiz tipi, süresi ve yoğunluğuna bağlı olarak 6 sınıfta toplayabiliriz (9, 10).

Kısa süreli, hafif-orta dereceli submaksimal aerobik egzersiz: Bu tür egzersizde ritmik ve sürekli kas aktiviteleriyle aerobik enerji harcanır. 10-15 dakikalık maksimal egzersizin %30-69'u olan egzersizlerdir (9).

Uzun süreli, orta-ağır dereceli submaksimal aerobik egzersiz: Ritmik ve sürekli kas aktiviteleriyle temel olarak aerobik enerji biraz da anaerobik enerji harcanır. 30 dakika-4 saat arası değişen sürelerle maksimal egzersizin %55-89'u olan egzersizlerdir (9).

Yük artışı aerobik egzersiz: Hafif derecede başlayıp artan bir iş yükü ile devam ettirilir. Egzersiz yoğunluğu maksimal egzersizin %100'üne kadar artırılır. Bu tip egzersizin erken dönemi hafif ve orta derece aerobik egzersiz iken ilerleyen sürelerde anaerobik enerji daha baskındır (9).

Statik egzersiz: Kas kontraksiyonu kas gerimini ve enerji harcanmasını sağlayacak derecededir ancak kasın tümüyle hareketine sebep olmaz. Kasılan kasın boyunda değişim olmadan, geriminin artması ile yapılan egzersizdir. Kasların dayanıklılığını artırır. Merdiven çıkma, alışveriş poşeti taşıma, günlük işlerinizi yapmak statik egzersize örnektir (40).

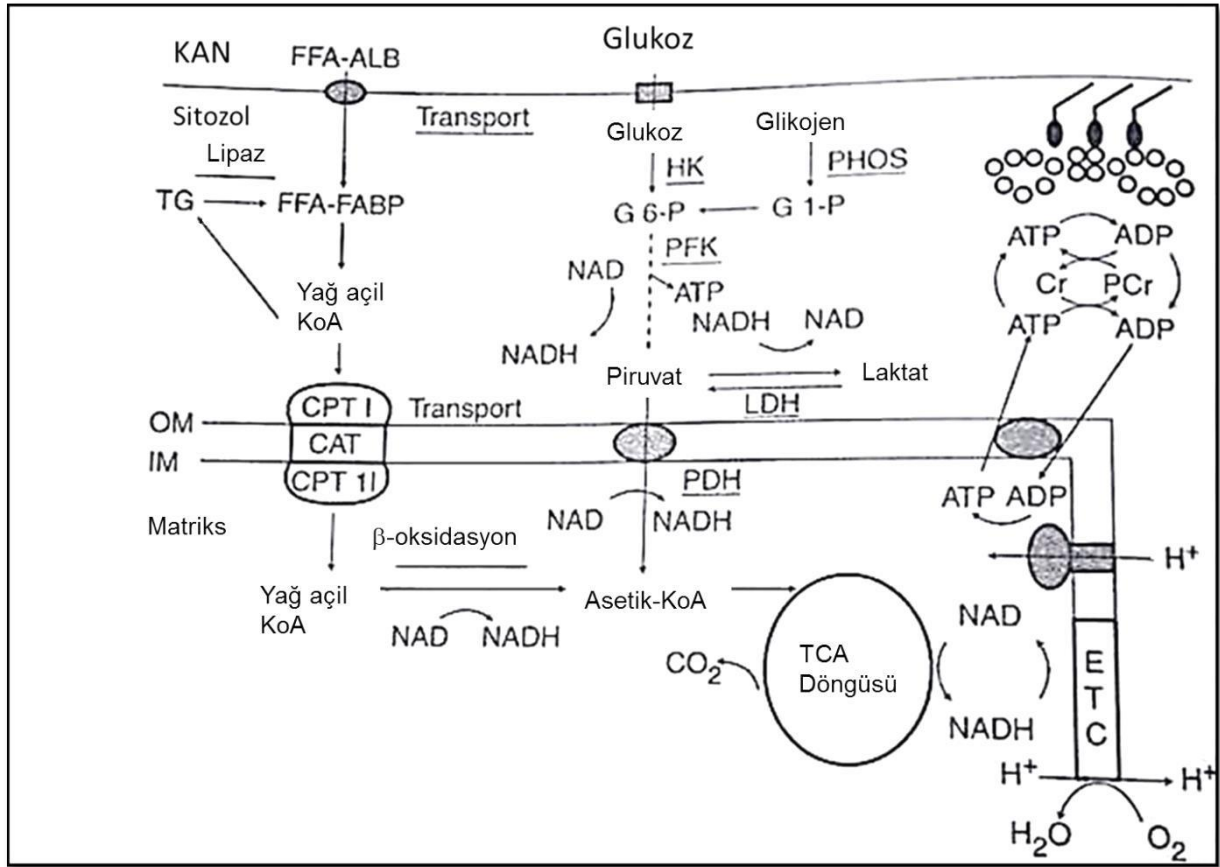
Dinamik direnç egzersiz: Bu tür egzersizde kas kontraksiyonları mevcut bir dirence karşı hareket ettirilerek direnci kırmaya çalışır, ağırlık kaldırma gibi. Ayrıca stres testlerinden en sık kullanılan kardiyopulmoner egzersiz testindeki yürüme egzersizleri dinamik egzersizdir (10). Bu tür egzersizde kardiyovasküler yanıt, izotonik ve izometrik bileşenlerin derecesine göre belirlenir.

Çok kısa süreli, yüksek yoğunluklu anaerobik egzersiz: Bu tür egzersiz süresi birkaç saniye ile üç dakika arasındadır. Bu sürede kişi genelde yüksek kuvvette anaerobik enerjiyle supramaksimal egzersiz yapar (9).

Egzersizlerin çoğu yoğunluğu ve süresine göre hem dinamik hem de statik özellik taşıırken, aerobik ve anaerobik kapasitelerin baskınlığı da değişmektedir. Örneğin, uzun mesafe koşusu düşük statik, yüksek dinamik ve aerobik kapasite, kürek çekme ise hem

yüksek statik hem de yüksek dinamik ve anaerobik kapasite gerektirir (41). Diğer bir sınıflandırma çeşidi olan dayanıklılık veya güç isteyen sporlarda da aerobik ya da anaerobik kapasitenin baskınlığı değişmektedir. Uzun mesafeli koşu, bisiklet sürme, hız pateni gibi dayanıklılık isteyen sporlarda aerobik kapasite baskınken, halter, disk atma, 100 metre hız koşusu gibi güç isteyen sporlarda ise anaerobik kapasite baskındır (42).

İnsanda egzersiz yapılabilirliği iskelet kaslarında bulunan kimyasal enerjiye yani adenozin trifosfata (ATP) bağlıdır. İskelet kaslarında depolanan ATP miktarı azdır ve hızla yeniden yapım olmazsa maksimal egzersizle 100 kat artan ATP ihtiyacı karşılanamaz (43). Şekil 4'te görüldüğü gibi iskelet kasının egzersiz sırasında ihtiyaç duyduğu ATP farklı enerji kaynaklarından elde edilebilir (43, 44).



Şekil 4. İskelet kasında enerji üretimi (43).

Acetyl CoA: Asetil Koenzim A; **Acyl-CoA:** Aşıl Koenzim A; **AD:** Adenozin difosfat; **ATP:** Adenozin trifosfat; **CAT:** Karnitin-açilkarnitin translokaz; **CPT:** Karnitin palmiyoltransferaz; **CR:** kreatin; **ETC:** Elektron taşıma zinciri; **FFA-ALB:** Serbest yağ asid-albumin; **FFA-FABP:** serbest yağ asidi-yağ asidi bağlayıcı protein; **G 1-P:** Glukoz 1-fosfat; **G 6-P:** glukoz 6-fosfat; **HK:** Heksokinaz; **IM:** İç mitokondriyal membran; **LH:** Laktat dehidrogenaz; **NAD:** Nikotinamid adenin dinükleotid; **OM:** Dış mitokondriyal membran; **PCr:** Fosfokreatin; **PDh:** Piruvat dehidrogenaz; **PFK:** Fosfofruktokinaz; **PHOS:** glikojen fosforilaz; **PM:** Plazma membranı; **TCA:** Trikarboksil asit; **TG:** Trigliserid.

Egzersiz gücü veya kasın kasılma sıklığı ve frekansı ATP ihtiyacını belirler. ATP'nin en temel tüketicisi egzersiz sırasında kontraksiyon-gevşeme döngüsünde rol alan adenosin trifosfatazdır (ATPaz). Ayrıca miyozin ATPaz, sarkoplazmik retikulumdan salınan Ca^{++} miyozin ATPaz ve Ca^{++} ATPaz'ı da kullanılır. ATPaz, ATP'nin ~%70'ini kullanırken aktomyozin ATPaz, Ca^{++} nın aktomyozin ve Ca^{++} ATPaz ise ATP'nin %25-30 kadarını tüketirler. Na^+ , K^+ -ATPaz ve diğer ATPaz ve kinazlar da egzersizle birlikte yakılır ancak bunların ATP tüketimi oldukça azdır (~%5). İskelet kasının egzersiz sırasında ve egzersiz sonrası toparlanmada ATP sentezleyebilmesi diyetle bağlıdır (43, 44).

İnsan vücudunun enerji kaynağının büyük çoğunluğu adipoz dokuda depolanan trigliseridlerdir. Çok zayıf bireylerin bile adipoz dokusunda 100.000 kcal daha fazla potansiyel enerji mevcuttur (45). Egzersiz sırasında lipoliz ile trigliseridlerin yakılması ile enerji gereksinimi karşılanır. Yağ ve karbonhidrat metabolik ihtiyacın büyük kısmını karşılarken bazı durumlarda az miktarda ATP enerjisi protein ve keton cisimciklerinden karşılanır. Egzersiz sırasında yakılan yağ heterojendir; lipolitik uyarılara en çok duyarlı olan intraabdominal yağ dokusudur. Egzersiz sırasında yakılan trigliseridin çoğu subkutan adipoz doku kaynaklıdır. Subkutan yağ yakımı bile vücudun üst kısmı ile alt kısmı arasında farklılık gösterir (45).

Beslenme, yağ içeriği, yaş, cinsiyet ve fizik aktivitenin seviyesi adipoz dokunun mobilizasyonunu ve oksidasyonunu etkiler (46). Düşük yoğunluktaki bir egzersizde bile (%25 VO_2 max) adipoz dokuda trigliserid lipolizi dinlenme haline göre 2-3 kat artar (47). Egzersiz eş zamanlı olarak yağ asitlerinin reesterleştirilerek adipoz dokuya gönderilmesini azaltır, trigliserid olarak iskelet kasına oksidasyon amaçlı gönderilmesini sağlar (48). Tüm vücutta lipolitik hız egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak artarken, yüksek yoğunluklu egzersizde (≥ 85 VO_{2max}) dolaşıma verilen yağ asidi miktarı azalma gösterir (49). Dolaşımdaki yağ asidi miktarının azalması, plazmada bulunan yüksek miktarda katekolaminin α_2 -adrenerjik reseptörler aracılığıyla adipoz dokuda vazokonstriksiyona sebep olması nedeniyle olabilir. Obez bireylerde egzersiz sırasında yağ yıkımı adipoz doku yerleşimine bağlı olarak değişim göstermektedir. Abdominal yağlanması olan bireylerde egzersize lipolitik yanıt baskılanırken, alt-vücut yağlanması olan veya zayıf kişilerde daha yüksek lipolitik yanıt oranları bulunur. Lipolitik yanıtın baskılanması katekolaminlere karşı lipolitik duyarsızlık gelişiminden kaynaklanmaktadır (50).

Plazmaya yağ asidi salınması obez ve zayıf kişilerde benzerdir ancak egzersiz sırasında kullanılan yağ asitleri kaynağı farklılık gösterir. Obez ve zayıf bireylerde plazma

yağ asitlerinin alımı ve oksidasyonu benzerdir. Obez bireylerde farklı olarak yağ oksidasyonu %25 kadar daha fazladır bu nedenle abdominal obezlerin farklı yağ asidi kaynaklarından da yağ asidi oksidasyonu yapmaları gerekir (45).

Egzersizde Hemodinamik Değişimler

Egzersiz sırasında aktif kasların metabolik ihtiyaçları oranında sistemik O₂ tüketiminde (VO₂) artış olur. Sempatik sistem aktivasyonu ile kalp hızında artış olur. Kalp hızı uygulanan iş yükü (egzersizin şiddeti) ile doğru orantılı olarak artar (51, 52). Egzersizde aktif kaslarda belirgin vazodilatasyondan dolayı total periferik direnç azalır, arteriyollerin çeperi gerilerek damar direncinde azalma ve arteriyel kan basıncında orta derecede artış görülür. Damar çeperindeki azalma ve kan basıncı artmasıyla venöz dönüş artar ve ventrikül kasılması artarak kontraksiyon gücünü ve atım hacmini artırır (53).

Egzersizin şiddeti ve katılan kas miktarına bağlı olarak hemodinamik yanıt değişir. Tablo 1. Egzersizin etkisiyle oluşan hemodinamik değişimlerde egzersiz tipine göre kardiyak debi, atım hacmi, kalp hızı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı değişimleri farklılıkları görülmektedir (9, 54). Frank-Starling mekanizmasının kullanılmasıyla egzersizin erken fazında kardiyak debi artışı, artırılan atım hacmi ve kalp hızındaki artışla sağlanırken, daha sonraki fazlarda ise sempatik sistem aracılı kalp hızındaki artışla sağlanır (55). Egzersize olan hemodinamik yanıt yaş, postür, kan hacmi ve çevresel faktörler gibi birçok faktörden etkilenir. Yaşlılarda maksimum kalp hızı ve kardiyak debi beta adrenerjik yanıtın azalmasından dolayı daha düşüktür (56, 57).

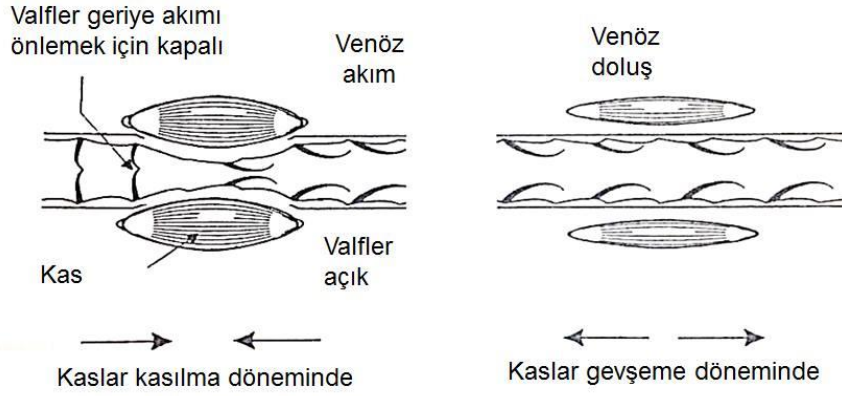
Egzersiz sırasında kalp debisi iskelet kasının artan ihtiyaçlarını karşılayabilmek için artar. Sağlıklı bireylerde egzersiz sırasında kalp debisi yaklaşık 25-30 L/dk olur. Bu artış venöz dönüş, sempatik sinir aktivitesi, parasempatik (vagal) aktivite ve kardiyak hipertrofi gibi faktörlerden etkilenir. İskelet kaslarındaki kasılmayla birlikte sıkışan venler venöz dönüş artışına yani Frank-Starling mekanizmasıyla kardiyak debide artışa sebep olur. Tek yönlü venöz valfler yardımıyla kan akımı sağ atriya doğru zorlanır (Şekil 5) (20).

Uzun dönemli egzersizin hem koroner hem kardiyak yapılanma üzerine değişik etkiler göstererek kalp hemodinamisini etkiler. Egzersiz, öncelikli olarak koroner vasküler rezistansı azaltarak koroner kan akımı kapasitesini arttırmaktadır. Buna bağlı olarak metabolik, miyojenik, endotel-aracılı ve nörohumoral kontrol sistemleri devreye girerek koroner arter dolaşımını düzenlemektedir (14, 58).

Tablo 1. Egzersizin etkisiyle oluşan hemodinamik değişimler (9, 54).

	A	B	C	D	E	Kaynak
Kalp debisi	Hızla artar; plato 2 dk içinde kararlı duruma geçer	Hızla artar; plato; negatif yöne kayar.	Maksimuma doğru artış gösteren bir plato.	Dereceli olarak artma.	Dereceli olarak artma.	(9, 54)
Atım hacmi	Hızla artar; plato 2 dk içinde kararlı duruma geçer	Hızla artar; plato; negatif yöne kayar.	Dereceli artış; Plato, %40-50 VO ₂ max.	Düşük iş yükünde sabit; yüksek iş yükünde artış.	Hiç veya çok az değişim.	(9, 54)
Kalp hızı	Hızla artar; plato 2 dk içinde kararlı duruma geçer	Hızla artar; plato; pozitif yöne kayar.	Maksimuma doğru artma gösteren bir plato.	Dereceli olarak artma.	Dereceli olarak artma.	(9, 54)
SKB	Hızla artar; plato 2 dk içinde kararlı duruma geçer	Hızla artar; plato; hafif negatif yöne kayar.	Maksimuma doğru artış gösteren bir plato.	Belirgin sürekli bir artma.	Dereceli olarak artma.	(9)
DKB	Hiç veya çok az değişim.	Hiç veya çok az değişim.	Hiç veya çok az değişim.	Belirgin sürekli bir artma.	Değişmez veya artar.	(9)
OAB	Hızla artar; plato 2 dk içinde kararlı duruma geçer	Başlangıçta artma.	Az miktarda dereceli olarak artma	Belirgin sürekli bir artma.	Dereceli olarak artma.	(9)

SKB: Sistolik Kan Basıncı; **DKB:** Diyastolik Kan Basıncı; **OAB:** Ortalama Arter Basıncı; **A:** Kısa Süreli: Hafif-Orta Dereceli Submaksimal Aerobik Egzersiz; **B:** Uzun Süreli: Orta-Ağır Dereceli Submaksimal Aerobik Egzersiz; **C:** Maksimuma Artan Aerobik Egzersiz; **D:** Statik Egzersiz; **E:** Direnç Egzersizi.



Şekil 5. Venöz dönüşün iskelet kasları tarafından arttırılması: iskelet kasları valfleri venöz dönüşün arttırılmasından sorumlu (58).

Egzersiz aynı zamanda koroner vasküler rezistansı da değiştirebilmektedir. Egzersiz, koroner vasküler düz kasın vazoaktif ajanlara ve hücre içi Ca^{+2} seviyesine verdiği yanıtta da değişime sebep olabilmektedir. Etkisini arter ağacının mikrosirkülasyonundan çok, büyük arterlerdeki vasküler düz kas üzerindeki değişimlerle göstermektedir. Büyük koroner dallardaki rezistansta egzersiz uygulanmasıyla birlikte artış görülürken, küçük koronerlerdeki rezistansta bir değişim görülmemektedir. Kronik egzersiz, koroner endotel ve vasküler düz kas hücrelerinin fenotipini değiştirmekte ve ortaya çıkan bu plastisite kardiyovasküler sistemin egzersize adaptasyonunda rol oynamaktadır (58). Zorlu egzersizin vasküler yatak üzerine faydalı etkiler göstermesine rağmen stres kaynağı olduğu birçok havyan çalışmalarından bilinmektedir. Gönüllü egzersiz (kafes bisikleti, 5 hafta) yaptırılan spontan hipertansif sıçanlarda, egzersizin vasküler fonksiyonları koruduğu, vasküler kompliyansı ve antioksidatif kapasiteyi arttırdığı gösterilmektedir (59).

Egzersiz sağlığın iyileştirilmesi, form tutma ve fiziksel rehabilitasyon için yapılmaktadır. Egzersiz koroner kalp hastalığı, osteoporoz, güçsüzlük, diyabet ve depresyon gibi durumlarda koruyucu ve tedavi amaçlı kullanılmaktadır (12). Kardiyovasküler sistemi zorlayan fizyolojik bir uyarıcı olarak egzersiz, kalbin performansını ve fonksiyonlarını değerlendirmede de kullanılır. Kalp hızı, kontraksiyon gücü, sol ventrikül fonksiyonları, kalp debisi, metabolizma hızında egzersiz sırasında değişimler görülür (11).

Egzersiz kalp sağlığı ve kilo kontrolü için önemli olduğu bilinmektedir. Egzersizin yağ hücreleri (adipositler) üzerindeki lipolitik etkisi daha önce birçok çalışmada gösterilmiştir (13). Egzersizin fizyolojik ve psikolojik etkileri kanser hastalarında pozitif faydaları

görülmüş, özellikle klinik tedavi aşamasında doz bağımlı egzersiz programlarının yaşam kalitesini arttırmaya yönelik önemli faydaları gösterilmiştir (16).

Egzersiz etkilerini araştırmak üzere değişik deneysel egzersiz modelleri uygulanmaktadır. Zorlu (5 gün /haftada, 8 hafta boyunca yüzme egzersizi) (60), orta derecede (6 gün boyunca 3x15 dk/gün yüzme egzersizi) (61) ve hafif egzersiz modelleri ve düşük yoğunluklu egzersiz (6 hafta, 20 dk/gün, 7 gün boyunca) (11) gibi modeller uygulanmaktadır. Egzersiz süresine göre, akut (30 dk/gün, bir günlük yüzme egzersizi) (11) veya kronik (28 gün boyunca 30dk/ gün yüzme egzersizi) (55) egzersiz modelleri de uygulanabilmektedir. Ayrıca aralıklı (15 dakikalık aralarla toplam 45 dk /gün yüzme egzersizi) veya sürekli egzersiz modelleri de uygulanabilmektedir (62). Egzersiz süre ve yoğunluğu dışında egzersiz tipi olarak da, koşu bandı, kafes bisikleti ve yüzme gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır.

Zorlu koşma ve yüzme egzersizi uygulanan sıçanlarda yüzme egzersizinin kalpteki biyokimyasal ve fonksiyonel parametreleri ve kontraktil aktiviteyi düzenlemede daha etkili olduğu gösterildi. Koşma ve diğer egzersiz tiplerinin biyokimyasal ve kontraktil etkilerinin yüzme egzersizine göre daha az değişime sebep olduğu düşünülmektedir (63).

Egzersiz, miyokartta yapısal ve fonksiyonel değişmelere sebep olduğu sporcular üzerinde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (64). Egzersizin sol ventrikül hipertrofisine sebep olduğu sıçanlarda gösterilmekle birlikte, egzersize bağlı gelişen hemodinamik değişmeler tam olarak bilinmemektedir (65).

VÜCUT KOMPOZİSYONU, ENERJİ KULLANIMI VE OBEZİTE

Vücut ağırlığının bir sağlık göstergesi olarak kullanılması muhtemelen insanlık tarihi kadar eskidir. İlk defa İngiliz cerrah John Hutchinson 30 yaşındaki İngiliz erkeklerinin verilerinden oluşan bir boy-kilo tablosu yayınlarken bazı hastalık ve sağlık belirtilerinden bahsetmektedir (66, 19). Günümüzde birçok bilim adamı ve sağlık profesyonelleri aşırı vücut yağının birçok hastalık için risk faktörü oluşturduğunu tanımlamaktadır: kalp hastalıkları, inme, diabetes mellitus, hipertansiyon, osteoartrit, infertilite ve bazı kanser türleri (endometriyal, kolon, böbrek) sayılabilir (67).

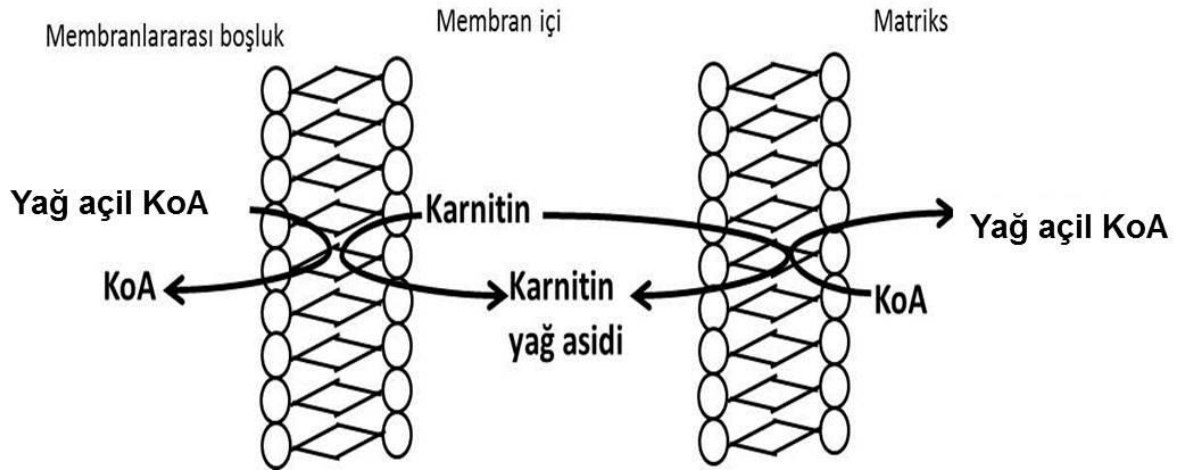
Beden kitle endeksi (BKİ) ilk defa 1860'larda Quetelet İndeksi olarak tanımlanan ve günümüzde boy ölçüsüne uygun kilo hesaplamasını sağlayan bir eşitliktir ($BKİ = \frac{\text{Kilo(kg)}}{\text{boy(cm)}^2}$). BKİ boya göre kilonun bir göstergesidir ancak vücut yağını ölçmez. Ulusal Sağlık Enstitülerine (NIH) göre yetişkin kadın ve erkeklerde kilo bazlı sınıflandırma şöyledir: $BKİ < 18.5 \text{ kg/m}^2$ ise düşük kilolu; $BKİ = 18.5-25 \text{ kg/m}^2$ ise sağlıklı, sağlık riski düşük;

BKİ=25-29.9 kg/m² ise kilolu ve hastalık riski artmış grup; BKİ=30-34.9 kg/m² ise obez (I. Derece) ve hastalık riski artmış grup; BKİ=35-39.9 kg/m² obez (II. Derece), hastalık riski yüksek; BKİ≥ 40 kg/m² ise morbid obez (III. Derece) (66, 68).

Vücudumuzda enerji dengesi alınan enerji ile harcanan enerjinin eşit olması durumudur. Alınan enerji, tüketilen tüm yiyecek içeceklerin içerdiği karbonhidrat, yağ, protein ve alkolün parçalanması ve oksidasyonu sonucu çıkan tüm enerji olarak ifade edilir. Harcanan enerji ise alınan gıdaların emilimi, metabolizması ve depolanması için harcanan enerjinin yanısıra nefes alma, kalbin çalışması, vücut ısısı için harcanan ve depolanan enerji olmak üzere çok daha karışıktır. Enerji dengesinin bozulması kilo alımı veya kilo kaybı olarak sonuçlanır. Dengenin uzun süreli pozitif yönde bozulması yağ doku depolanmasını artırarak kilolu veya obez olmamıza sebep olabilir. Yağ dokunun depolanması alınan gıda türüne ve yağ metabolizmasına bağlı olarak farklılık göstermektedir (66).

Lipid Metabolizmasının Düzenlenmesi

Lipid metabolizmasının düzenlenmesi karbonhidrat alımı ile ilişkilidir. Yağ asitleri karaciğer hücrelerinde triaçilgliserollere veya fosfolipidlere dönüştürülür veya karnitin ile oksidasyon için mitokondriye taşınır. Karnitin açiltransferaz-I, enzimi yağ açil gruplarını karnitine çevirirken aynı zamanda malonil KoA tarafından inhibe edilir. Malonyl CoA yağ asit sentezinin ilk aracılığını yapar (Şekil 6).

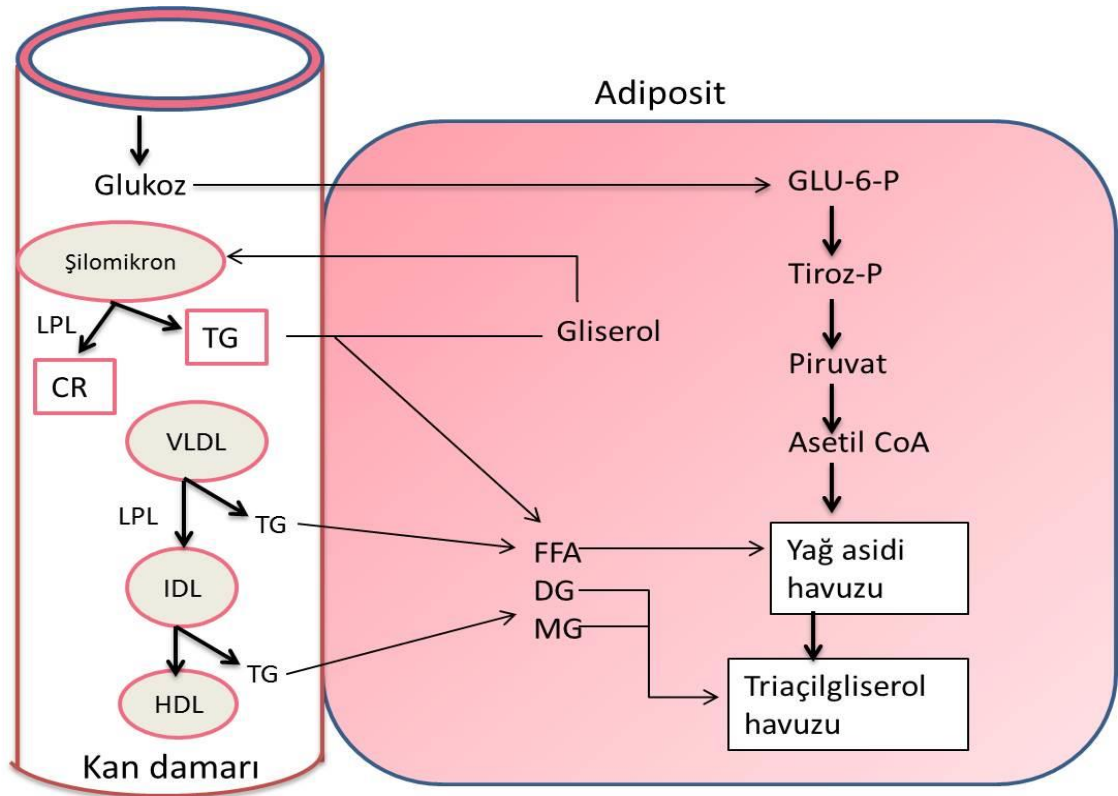


Şekil 6. Membran taşıma sisteminde yağ açil KoA'nın mitokondriyal membrana geçişi (66).

Malonil KoA yağ asit sentezini düzenlerken aynı zamanda yağ asidi oksidasyonunu engellemektedir. Malonil KoA konsantrasyonu karbonhidratça zengin beslenen bireylerde

artmaktadır. Böylece aşırı miktarda glukoz glikolitik yolakla okside edilemez veya glikojen olarak depolanamaz bunun yerine artan malonil KoA aracılığıyla triaçilgliserollere dönüşerek depolanır. Bu nedenle glukozdan zengin hücreler aktif olarak yağ asitlerini enerji için okside edemezler (66). Kan glukoz düzeyi lipolizi ve yağ asidi oksidasyonunu etkiler. Hiperglisemi insülin salınımını tetikler, adipoz dokuya glukoz transportunu sağlayarak lipogenezi artırır. Hipoglisemi ise hücresel glukoz desteğini azaltarak lipogenezi baskılar. Hipoglisemiye eşlik eden düşük seviyede insülin, lipolizi kolaylaştırarak dolaşıma yağ asidi verilmesine sebep olur (66).

Yemek alımı sonrasında adipoz dokuda lipid metabolizması Şekil 7’de gösterilmektedir.



Şekil 7. Yemek sonrasında adipoz dokuda lipid metabolizması (66).

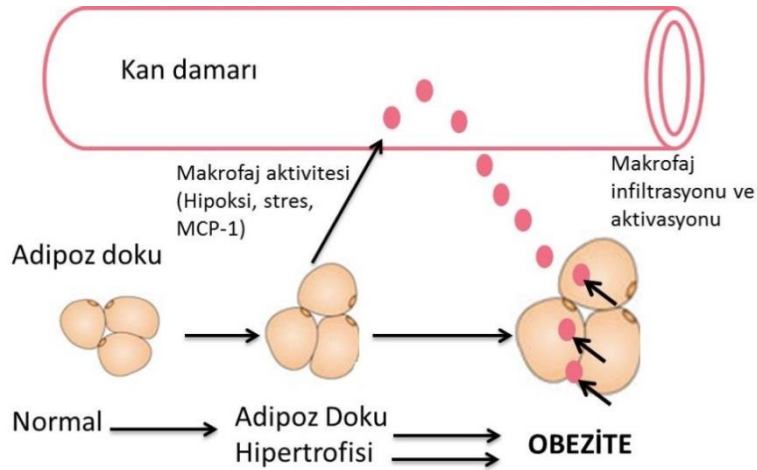
LPL: Lipo Protein Lipaz; **TG:** Trigliserid; **CR:** Kreatin; **VLDL:** çok düşük yoğunluklu lipoprotein; **IDL:** Ara yoğunluklu lipoprotein; **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein; **FFA:** Serbest yağ asidi; **DG:** Digliserid; **MG:** Monogliserid.

Yağ mobilizasyonu için anahtar rolü oynayan enzim, triaçilgliserol lipaz, adipoz doku hücrelerinde bulunur. Lipoliz epinefrin, norepinefrin, adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid uyarıcı hormon (TSH), glukagon, büyüme hormonu ve tiroksin gibi hormonlar

tarafından uyarılır. İnsülin ise bu hormonların etkilerini antagonize ederek lipaz aktivitesini inhibe eder (66).

Obezite

Obezite, sağlığı bozacak şekilde anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Dünya sağlık örgütüne göre beden kitle indeksi (BKİ) 25 ve üstü olan bireyler kilolu, 30 ve üstü olan bireyler obez olarak tanımlanmaktadır (3). Obezite farklı düzeylerde ve farklı bölgelerde yağ depolanması diğer bir deyişle ektopik yağlanma ile oluşabilir. Ektopik yağ depolanması intraabdominal, visceral, omental, perikardiyal, perirenal ve retroperitoneal gibi bölgelerde olabileceği gibi intraselüler (karaciğer, iskelet kası, kalp, pankreas, böbrek ve diğer organlar) olarak da gelişebilir (69). Ektopik yağlanma nedenleri tam olarak bilinmese de ektopik yağlanmanın klinik ve yan etkileri yaygın olarak görülmektedir (Şekil 8) (67).



Şekil 8. Obezitede adipoz doku değişimleri. Hipertrofik obezite gelişiminde adipoz dokuya makrofaj infiltrasyonu olur. Kilo artışı ile birlikte adiposit hipertrofisi gelişir. Yağ birikimi sırasında adipoz dokudaki hipoksi, stress, leptin sekresyonu, MCP-1 ve progranülün varlığı dolaşımdaki monositlerin yağ dokuya geçişine neden olur. Monositler makrofajlara dönüşerek adiposit ve endotel hücreleriyle etkileşerek proinflamatuvar sitokinlerin, adipokinlerin, ve anjiojenik faktörlerin sekresyonunu artırır (74).

İntraabdominal, visceral yağlanma diyabet, dislipidemi ve ateroskleroz için subkutan veya periferik yağlanmadan daha fazla risk oluşturur (37). Karaciğer, kas ve pankreasta

ektopik yağ depolanması insülin rezistansı ve ilgili organların patolojilerinde yakından ilgilidir (67). Özellikle intraabdominal ve viseral yağ depolanması kardiyovasküler hastalık ve tip-2 diyabet için güçlü bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (37, 70, 71). Viseral yağlanma anatomik pozisyonundan dolayı kardiyometabolik açıdan subkutan yağlanmadan daha fazla risk oluşturmaktadır. Viseral adipoz doku portal vene drene olduğundan, karaciğer viseral yağdan salınan adipokinleri ve metabolitlerin dağıtımını yapar. Bu nedenle viseral ve subkutan yağ depolanması bakımından metabolizma, spesifik reseptörler ve salgılanan spesifik adipokin paterni olarak farklılık gösterir (72-74). Birçok proinflamatuvar sitokin baskın olarak viseral yağ dokudan salınırken, adiponektinler subkutan yağ dokudan yüksek oranda ekspresyon alır (75).

Obezitenin dünya genelinde görülme sıklığı 1980' den beri iki katına çıkmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2008 verilerine göre 1,4 milyardan fazla yetişkin kilolu, yaklaşık 200 milyon erkek ve 300 milyon kadın obezdir. 2011 verilerine göre ise beş yaş altı yaklaşık kırk milyondan fazla çocuk kiloludur (3, 76).

Obezite dünya genelinde önde gelen ölüm nedenleri sıralamasında beşinci sırada yer almaktadır. Her yıl en az 2,8 milyon kişi kilolu veya obez olduğu için yaşamını yitirmektedir. Ayrıca obezite eşliğinde, %44 oranında diyabet, %23 oranında iskemik kalp hastalığı ve %7-41 oranlarında ise bazı kanser türleri görülmektedir (3, 4).

Obezite gelişiminin temelinde alınan ve tüketilen kaloriler arasındaki enerji dengesizliği bulunmaktadır. Genel olarak bu durum, batı tipi beslenme dediğimiz yüksek yağ içerikli diyet alımının artışı veya çalışma koşullarının getirdiği fiziksel aktivitenin yetersiz olduğu sedanter yaşam ile ortaya çıkar (77, 78). BKİ'deki artış kardiyovasküler hastalıklar (kalp hastalığı ve inme) ve diyabet gibi bulaşıcı olmayan hastalıklarda artışa sebep olduğu gösterilmiştir.(3, 79).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre obeziteye karşı bireysel, toplumsal, gıda firmaları ve sağlık politikaları düzeyinde önleyici girişimlerde bulunulabilir. Bireysel düzeyde, yağ ve şeker ağırlıklı gıdalardan alınacak enerjiyi azaltarak, sebze ve meyve tüketimini artırarak ve düzenli fizik aktivite ile (çocuklar için günde 60 dk. yetişkinler için haftada 150 dk.) obeziteden korunulabilir (3).

OBEZİTE VE KALP

Obezite hipertansiyon, diyabet veya miyokard iskemisi olmayan bir kişide kardiyomiyopati gelişimi riskini arttırmaktadır (80). Söz konusu hastalıklar gelişmeden sol ventrikül kalınlığında artış ve miyokard disfonksiyonu obezite ile ilişkilendirilmektedir. Sol ventrikül kalınlığındaki bu yapısal değişim erken dönemde elektrokardiyografik değişimlerde kendini göstermekte (5, 6) ve sol ventrikül kalınlığı ve miyokard değişimi, yağlanma ve BKİ ile pozitif korelasyon göstermektedir (7). Sol ventrikül kalınlığında artışa bağlı gelişen sistolik disfonksiyon kardiyovasküler morbidite ve mortalite için önemli bir risk faktörü olarak bilinmektedir (81, 82).

Sıçanlarda gerçekleştirilen obezite modellerinde plazma ve miyokard dokusunda, trigliserit, serbest yağ asitleri ve anjiyotensin-II seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Yağ birikimi sonucu miyokardiyal sitokrom-C salınımı ve nükleer faktör kappa-B (NF-κB) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) seviyelerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (5).

Obezite erken dönemde, kan hacmindeki artış ile karakterizedir. Kan hacmindeki artış ile birlikte kan basıncında artış, sol ventrikül duvarında strese sebep olarak sol ventrikülde yeniden modellenmeye neden olmaktadır. Sol ventriküldeki bu yeniden modellenmenin sistolik ve diyastolik disfonksiyonun, sublinik dönemi olduğu düşünülmektedir. Obezite kronikleştiği zaman sürekli artan kan hacmi/kan basıncı ileri dönemde kardiyomiyopatiye sebep olmaktadır (83, 84). Yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda 8 haftalık zorlu egzersiz (koşu bandında, 30 dk/gün, 5 gün/hafta) sonrasında vücut kompozisyonunun düzenlendiği, glukoz regülasyonunun ve kardiyovasküler yapının düzenlendiği gösterilmiştir (85).

EGZERSİZ VE OBEZİTE

Tek başına diyet düzenlenmesinin kilo kontrolünde yetersiz kaldığı ve düzenli egzersiz ile uzun süreli kilo kontrolünün sağlanabileceği gösterilmiştir (86). İnsanlarda uygulanan diyet tedavilerinin yetersiz kalmasının önemli bir nedeni de tedaviden sonraki aylarda verilen kiloların tekrar kazanılması olarak görülmektedir (87, 88). Benzer şekilde kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, egzersiz ve diyet kısıtlamasıyla kilo verdirilen obez sıçanlarda, sınırsız gıdaya erişim imkanı verildiğinde yağlanma ve verilen kiloların tekrar kazanıldığı gösterilmiştir (89-91). Diyet düzenlemesiyle, kilo kaybına metabolik hız azalması da eşlik etmektedir, bunun da plazma leptin ve insülin seviyesinin düşmesine sebep olacağı düşünülmektedir. Sıçanlarda enerji dengesi negatif olduğunda, bu hormonların plazma

seviyeleri hem akut hem de kronik dönemlerde azalmaktadır (92). Leptin ve insülin hormonlarının azalması, hipotalamik arkuat çekirdekte (ARC) nöropeptid Y (NPY) ve aguti ilişkili peptid (AgRP) gibi anabolik peptidlerin mRNA ekspresyonunu arttırırken, kokain amfetamin düzenleyici transkript (CART) ve propiomelanokortin (POMC) gibi katabolik peptidlerin ekspresyonunu azaltmaktadır (93, 94). Leptin ve insülin aktivitesinin artması ise arkuat çekirdekte NPY ve AgRP salınımını inhibe eder, POMC salınımını uyarır böylece yemek alımını azaltarak anoreksiyaya sebep olur. Arkuat çekirdekte POMC, NPY ve AgRP salgılayan nöronlar, enerji homeostazisinde görev alırlar (95, 96). Egzersizin enerji dengesini düzenlediği uzun zamandır bilinmekte ve birçok insanın birkaç yıl içinde düzenli ve sık fizik aktivite ile kilo verebildiği gözlemlenmiştir (97, 98).

Koruyucu ve sürekli egzersizin, anabolik ve katabolik hipotalamik nöropeptid salınımını düzenleyerek yağ kütlesinde azalma sağladığı, plazma leptin ve insülin seviyelerini azalttığı üç haftalık egzersiz programı uygulanan sıçanlarda gösterilmiştir (15). Obez bireylerde yapılan bir çalışmada, düzenli ve duyarlı bir egzersiz programının bir yıl içinde önemli ölçüde kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir (99). Düzenli fizik aktivitenin yemek alımını arttırarak kilo kazanımı sağlayacağı düşünülse de, egzersiz gıda alımı ve iştah üzerinden enerji dengesini düzenlemektedir (100, 101). Tokluk sinyallerinde önemli rolü olduğu bilinen kolesistokinin –A reseptöründen yoksun sıçanlarda yapılan bir çalışmada, gönüllü egzersizin hiperfajiden ve obeziteden koruduğunu göstermektedir. Kısa dönem egzersizin kolesistokinin –A reseptöründen yoksun sıçanlarda ve zayıf sıçanlarda anoreksiyaya sebep olduğu bildirilmektedir. Egzersizin kısa dönemli etkisinin dorsal medial hipotalamustaki kortikotropin salıcı hormon (CRH) ekspresyonunda artış, uzun dönemli etkisinin ise olasılıkla NPY salınımında değişimler üzerinden olduğu düşünülmüştür (86). Bir başka çalışmada kuvvetli ve normal şiddette egzersiz yaptırılan sıçanlarda, yüksek yağ enerjili diyetle beslenenlerde egzersiz kısa dönemde negatif enerji dengesine sebep olurken, iştah üzerine iki egzersiz tipi arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (58).

OBESTATİN

Obestatin ghrelin-ilişkili peptid olarak 2005'te tanımlanan, 23 amino asitli bir peptittir. Obestatin G-protein reseptörü 39'un (GPR39) endojen bir ligandı olarak bilinmektedir. Ghrelin ile birlikte aynı genden sentezlenmektedir. Önceleri midedeki endokrin hücrelerden salgılandığı düşünülse de gastrointestinal sistem, dalak, meme bezi, süt ve plazmada da varlığı gösterilmiştir (102, 103). Bu peptid, büyüme hormonu (GH) ve ghrelin sekresyonunu

antagonize etmektedir. Ghrelin ve obestatin ultradiyen pulsatil olarak salınır ve vücudun beslenme durumuna göre plazma seviyesi değişir (102).

Obestatinin bilinen temel fizyolojik etkileri, açlığı azaltma, gastrik boşalmayı geciktirme ve kilo alımını azaltmadır (103). Obestatin bu etkilerin dışında, gastrointestinal kanalda sekresyonu artırma, belleği güçlendirme, uyku, susama, anksiyete ve nöropsikiyatrik belirtileri düzenleme gibi etkileri de olduğu, pankreatik enzim salgısını arttırdığı, hücre proliferasyonunu arttırdığı ve glukoz bağımlı insülin sekresyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (101, 104, 105).

Ghrelin açlık ve tokluk durumlarında antrum ve duodenum motilitesini uyarırken obestatinin tokluk durumunda antrum ve duodenum motilitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Obestatinin beyin ile barsak arasındaki iletişimde açlık ve tokluk sinyallenmesinde ve salgılanan nöropeptidlerde etkisi olduğu düşünülmektedir (106). Yeme bozukluklarıyla ilgili yapılan bir çalışmada plazma obestatin seviyesinin anoreksiya ve bulumia hastalarında kontrol gruplarına göre düşük plazma obestatin seviyeleri gösterilmiştir (107). Obestatinin ghrelin-ilişkili yemek alımını ve gastrik boşalmayı azaltmakta rolü olduğu bilinmektedir (102).

Obestatin sıvı ve elektrolit homeostazisinde özellikle vazopressin etkilerinin tersi yönde etki ederek düzenleyici rol oynar. Kardiyorenal sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada plazma vazopressin seviyeleri ile obestatin seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon görülmekte (108). Spontan hipertansif sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada plazma obestatin seviyelerinin, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında dengesizlikle korele gittiği, anlamlı bir farklılık gözlenmese de obestatinin kan basıncının düzenlenmesinde rolü olduğu savunulmaktadır (109).

Kilolu hastalarda yapılan bir çalışmada, iskemik kalp hastalığı olanların tükürük sıvısında kontrole göre yüksek miktarda obestatin olduğu gösterilmekte (110). Benzer bir çalışmada obezite ve diyabeti olanla hastaların serum obestatin seviyeleri ise kontrollerine göre anlamlı olarak düşük bulunmaktadır (111). Obestatinin fizyolojik ve patolojik durumlarda kardiyak fonksiyonlar üzerine önemli rolü olduğu savunulmaktadır. Diyabetik kalp ile Langendorff düzeneğinde yapılan iskemi reperfüzyon düzeneğinde obestatinin papiller kas kontraktilitesini düzenleyerek kardiyak disfonksiyonda ve plazma TNF- α ve NFK- β seviyelerini düşürerek oksidatif strese koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda ventriküler miyokard hücrelerinde obestatin reseptör ekspresyonu gösterilmiştir (112). Obestatinin ghrelin ve büyüme hormonu ilişkili hormon (GHRH) aracılığıyla kalp

kontraktilitesini arttırdığı, kalbi koruduğu ve fosfoinozitid-3 kinaz ve ERK1/2 yolağı üzerinden antiapoptotik etkiler gösterdiği bildirilen çalışmalar da bulunmaktadır (113, 114).

Obestatinin kalp üzerine koruyucu etkileri önceki çalışmalarda gösterilmekle birlikte kardiomyositler üzerine yapılan bir çalışmada obestatinin anlamlı bir etkisi gösterilememiştir (18, 113). Ghrelinle aynı genden sentezlendiği halde kardiomyositlerde ghrelin sentezi gösterilirken obestatinin böyle bir etkisi gösterilememiştir (115).

Obestatin otokrin ve parakrin etkiler göstermekle birlikte kan beyin bariyerini geçememektedir (116, 117). Obestatinin GPR39 dışında herhangi bir reseptörü bilinmeyen obestatin hormonunun hücrel ve fizyolojik etkileri ve etki mekanizması tartışmalıdır (117).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma; “Laboratuvar Hayvanlar Kullanımı ve Bakımı Kılavuzu’na uygun olarak planlandı ve Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulundan 27.09.2013-2013.06.04 onay tarih ve karar numarası ile etik onay alındıktan sonra (Ek 1) Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Birimi’nde gerçekleştirildi. Bu çalışma Trakya Üniversitesi Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi (TÜBAP 2014-03) (Ek 2).

DENEKLER

Çalışmamızda, ortalama ağırlıkları 250-300 gr olan erişkin 72 adet Sprague Dawley türü sıçan kullanıldı. Her grupta 5 adet dişi+4 adet erkek veya 5 adet erkek+4 adet dişi olacak şekilde sıçanlar rastgele gruplara ayrıldı. Deneyimizde kullanılan sıçanlar, Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Birimi’nden temin edildi ve daha sonra tüm deney aşamaları boyunca yine aynı birimde, standart koşullar ($21\pm 2^{\circ}\text{C}$ oda sıcaklığı, %60 nem oranı, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ritim) altında barındırıldı.

Her grupta 9 hayvan olmak üzere toplam 8 grup (Grup1 / normal diyet kontrol, Grup2 / normal diyet+obestatin ($25\mu\text{kg}$), Grup3 / normal diyet+yüzme egzersizi, Grup4 / normal diyet+yüzme egzersizi+obestatin ($25\mu\text{kg}$), Grup5/ yüksek yağlı diyet kontrol, Grup6 / yüksek yağlı diyet+obestatin ($25\mu\text{kg}$), Grup7/ yüksek yağlı diyet sedanter+yüzme egzersizi, Grup8/ yüksek yağlı diyet+yüzme egzersizi+obestatin ($25\mu\text{kg}$), olarak ayrılan sıçanlar numaralandırılarak randomize olarak kafeslere dağıtıldı. Deney süresince tüm gruplardaki sıçanlar özel kafeslerde tutularak, beslenmeleri için standart sıçan yemi ve musluk suyu *ad libitum* olarak verildi. Tüm gruplar her haftanın ilk günü tartıldılar. Çalışmada oluşturulan deney grupları Tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 2. Çalışmada oluşturulan deney grupları.

	Kontrol (n=18)	Obestatin (n=18)	Egzersiz (n=18)	Egzersiz+obestatin (n=18)
Normal Diyet	Tedavisiz	Obestatin (25µ/kg, i.p)	Yüzme Egzersizi 20 dk/5 gün/4 hafta	Yüzme Egzersizi (20 dk/5 gün/4 hafta) + Obestatin (25µ/kg, i.p)
Yüksek Yağlı Diyet	Tedavisiz	Obestatin (25µ/kg, i.p)	Yüzme Egzersizi 20 dk/5 gün/4 hafta	Yüzme Egzersizi (20 dk/5 gün/4 hafta) + Obestatin (25µ/kg, i.p)

Yüksek Yağlı Yem Hazırlanması

Yüksek yağlı yem hazırlanması için, standart sıçan yemi un haline getirildi. 1 kg yem hazırlamak için: 816.6 gr. standart yem+ 16.3 gr. kolesterol + 4.1 gr. kolik asit+179 ml. ayçiçek yağ kullanıldı. Bu karışım Yüce ve ark. göre %40 yağ içermektedir (119). Karışım su ile harç haline getirildi, pelet halinde şekillendirilerek 2 gün boyunca 50°C etüvde kurutuldu. Yemler haftalık olarak taze hazırlandı. 5. 6. 7 ve 8. gruplar 8 hafta boyunca yüksek yağlı diyet ile beslendi.

Yüzme Egzersiz Modeli

Egzersiz uygulaması yüksekliği 55 cm, çapı 58 cm olan su tankında, suyun derinliği 33 cm ve sıcaklığı 30±2 °C koşulları sağlanarak uygulandı. Düzenli orta derece egzersiz uygulaması için 4 hafta boyunca haftada 5 gün 20 dakikalık yüzme egzersizi yaptırıldı (120).

Tedavi

Dört haftalık beslenme süresi sonunda 5. haftadan itibaren obestatin uygulamasına başlandı, egzersiz gruplarına egzersiz uygulamasından hemen önce, sedanter gruplarına da egzersiz gruplarıyla eşzamanlı olarak 25µ/kg, i.p olarak uygulandı (121).

İzole Kalp Banyosu (Langendorff)

Sekiz haftanın sonunda sıçanlara soyum pentobarbital (65 mg/kg, i.p) anestezisi altında heparin (1000 IU/kg, i.p) enjeksiyonunu takiben kalp çıkarılarak Krebs-Henseleit solüsyonuna alındı, asendan aort kanüle edilerek, Langendorff düzeneğinde perfüzyonu başlatıldı (122). Langendorff sistemindeki izole kalpler, başlangıç perfüzyon basınçları 80 mmHg olacak şekilde, sabit akım ile 37 °C’de perfüze edildiler. Perfüzyon olarak kullanılan Krebs-Henseleit solüsyonu, %95 O₂-%5 CO₂ gaz karışımı ile birlikte, 118 mM sodyum klorür (NaCl), 4.7mM potasyum klorür (KCl), 2.25 mM kalsiyum klorür dihidrat (CaCl₂.2H₂O), 1.2 mM magnezyum sülfat heptahidrat (MgSO₄.7H₂O), 25 mM sodyum hidrojen bi karbonat (NaHCO₃), 1.2 mM potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄) ve 0.5 mM EDTA, ayrıca substrat olarak 11 mM glikoz içermektedir.

Son-diyastolik basınç, sol ventrikül içindeki balon aracılığı ile 5-10 mmHg olacak şekilde belirlendi. Langendorff perfüzyonunun ilk 15 dakikası süresince basınç gelişiminin stabilizasyonundan sonra kalpler gruplara göre çalışıldı. Stabilizasyonu takiben 40 dakika boyunca kayıt alındı(122).Reperfüzyon süresince her 10 dakikada bir kayıtlar alınarak veriler değerlendirildi. Deney başlangıcında sol ventrikül içine yerleştirilen balon katater ve buna bağlı olan fizyolojik basınç transdüseri aracılığı ile deney süresince, sol ventrikül içi basınç, sistolik-diyastolik basınçlar ve kalp vuruşu, sisteme bağlı olan ikinci bir fizyolojik basınç transdüseri ile de aort perfüzyon basıncı kayıt edildi. Elde edilen kayıtların analiz edilmesi ile sol ventrikül içi basınç değişimi (SVBD), diyastol sonu basınç (DSB), perfüzyon basıncı, kalp hızı, dP/dt (sol ventrikül içi basınç artışının, artış süresince geçen zamana oranı değerleri hesaplanarak ve veriler istatistiksel olarak değerlendirildi (122).

ÇIKARIM PARAMETRELERİ

Serum Trigliserid, Kolesterol, Yüksek Dansiteli Lipoprotein ve Düşük Dansiteli Lipoprotein Düzeyi Tayini

Deneilerin sonunda kalp çıkarılmasını takiben kalp boşluğundaki kandan serum örnekleri alındı.. Enzimatik kolorimetrik yöntemle DiaSysDiagnostic Systems GmbH&Co.’dan (Holzheim, Germany) alınan kit ile serum trigiliserid, kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük Dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri ölçümleri yapıldı.

Serum BNP ve AT2R1 Düzeyleri Tayini

Serum beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyleri RayBio kat no: EIA-BNP-1 kitiyle, anjiotensin II reseptör 1 (AT2R1) düzeyleri EastBiopharm kat no: CK-E91197 kitiyle, kitlerdeki prosedür uygulanarak ölçüldü.

Lee İndeksi

Deneylerin sonunda sıçanların ağırlık ölçümü yanında nazo-anal uzunluğu ölçülerek obezite tanımlanmasında kullanılan Lee İndeksi hesaplandı ($\text{ağırlık } g^{1/3} / \text{nazo-anal uzunluk(cm)} \times 10$) (123).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farklar sayısal veriler için parametrik ANOVA testi yapıldı. ANOVA testindeki farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu bulmak için Tukey-Kramer çoklu testi uygulandı. 0.05 ten küçük "p" değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen dört grup ve normal yağlı beslenen dört grupta tüm hayvanlar çalışma protokolünü tamamladılar ve ölçümlere ilişkin veri kaybı yaşanmadı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde cinsiyetler arasındaki farklar değil grup içi ortalamalar değerlendirmeye alındı.

Tablo 3. Normal diyet alan grupların deney süresince kilo takibinin her bir çalışma grubu içinde karşılaştırılması (*Wilcoxon işaretlenmiş sıra testi uygulanmıştır)

Ağırlık Takibi					
Normal Diyet Grupları					
	Haftalar	Kontrol	Obestatin	Egzersiz	Egzersiz+Obestatin
Kafes takibi	I.	279.7±30.33	307.2±32.59	316.0±32.04	318.0±31.96
	II.	281.4±30.30	308.8±32.65	317.2±32.00	319.8±32.08
	III.	283.8±30.37	310.8±32.72	318.9±32.23	321.3±32.08
	IV.	285.7±30.90	306.1±30.81	313.1±32.18	322.1±31.78
Egzersiz ve/veya obestatin	V.	289.8±30.98	309.5±31.01	311.6±30.63	315.9±31.32
	VI.	305.0±33.54	309.5±30.77	320.9±32.60	311.4±30.04
	VII.	307.6±33.5	314.6±31.95	329.3±34.31	317.3±30.07
	VIII.	309.7±32.9	321.5±33.22	236.0±10.79	322.6±29.16
P değeri		0.0039	0.0078	0.0078	0.0039

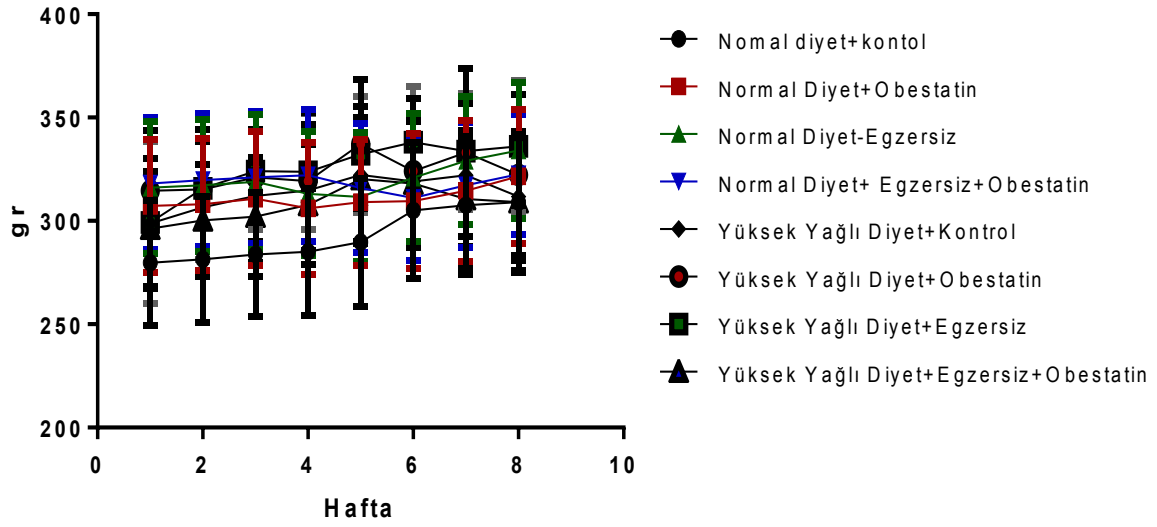
Ağırlık Takibi ve Lee İndeksi

Tüm gruplarda 8 hafta süresince haftalık periyotta ağırlık takibi yapıldı.

Tablo 4. Yüksek yağlı diyet alan grupların deney süresince kilo takibinin her bir çalışma grubu içinde karşılaştırılması (*Wilcoxon işaretlenmiş sıra testi uygulanmıştır)

Ağırlık Takibi					
Yağlı Diyet Grupları					
	Haftalar	Kontrol	Obestatin	Egzersiz	Egzersiz+Obestatin
Kafes takibi	I.	298.8±31.53	314.6±28.08	299.2±29.31	296.2±28.76
	II.	306.6±32.02	315.3±28.02	315.7±31.67	300.3±29.21
	III.	312.8±32.26	321.6±28.70	324.3±33.35	302.0±30.15
	IV.	314.8±31.77	319.2±27.41	323.8±31.01	307.8±30.31
Egzersiz ve/veya obestatin	V.	322.2±33.08	337.3±31.57	332.3±35.10	320.3±33.95
	VI.	319.7±32.61	324.3±28.44	338.3±40.55	318.9±34.79
	VII.	322.1±34.50	333.1±32.19	333.7±39.19	310.6±32.01
	VIII.	311.8±31.86	322.3±27.72	336.1±39.21	303.3±30.48
P değeri		0.0039	0.0039	0.0039	0.0039

Yüksek-yagli ve normal diyetle beslenen sıçanların deney protokolü süresince ağırlık değişimleri tablo 3 ve tablo 4'te verilmiştir. Deneyde kullanılan sıçanların çalışma öncesinde ve çalışma süresince toplam 8 hafta boyunca ölçülen ağırlıkları karşılaştırıldığında, tüm gruplarda zamana bağlı olarak kilo alımı benzerlik göstermektedir (Şekil 9). Normal diyet ile beslenen kontrol grubu ($p=0.0003$), normal diyet ile beslenen obestatin grubu ($p=0.0265$) ve normal diyet ile beslenen egzersiz grubu ($p=0.0477$), yüksek yağlı diyetle beslenen kontrol grubu ($p=0.0458$), yüksek yağlı diyet ile beslenen egzersiz grubu ($p=0.0025$) ve yüksek yağlı diyet ile beslenen egzersiz+obestatin grubuna 8 haftalık süre boyunca anlamlı kilo alımında anlamlı derecede bir artış görülürken, normal diyet ile beslenen egzersiz+obestatin grubu ($p=0.7666$) ve yüksek yağlı diyet ile beslenen obestatin grubunda ($p=0.1049$) 8 hafta boyunca alınan kilo alımında anlamlı derecede bir değişim gözlenmedi. Ağırlık artışında normal diyet ile beslenen gruplar ile yüksek yağlı diyet ile beslenen gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 9).



Şekil 9. Tüm deney gruplarının deney süresince kilo takibinin her bir çalışma grubu içinde karşılaştırılması.

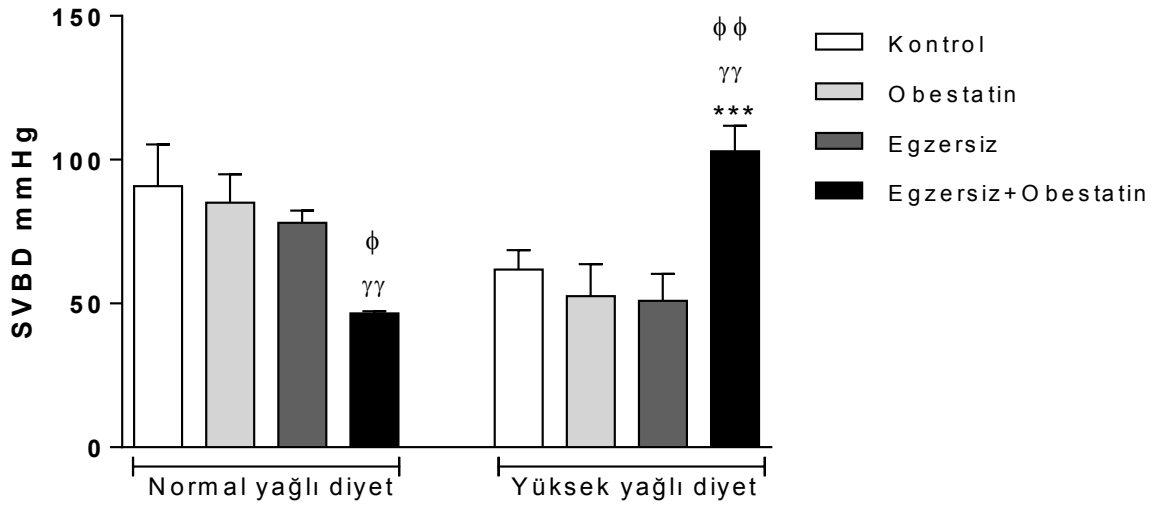
Sekizinci haftanın sonunda sıçanların ağırlık ölçümü yanında nazo-anal uzunluğu ölçülerek Lee İndeksi hesaplandı (ağırlık $g^{1/3}$ /nazo-anal uzunluk(cm)X10) (123). Lee indeksi değerlendirme sonuçları Tablo 5’de verilmiştir. Gruplar arası Lee indeksi karşılaştırıldığında yağlı diyet ile beslenen kontrol grubunda, normal diyet ile beslenen kontrol grubuna göre Lee indeksi anlamlı olarak yüksek ($p=0.0079$) bulundu (Tablo 5). Normal diyet ile beslenen obestatin grubu ile yüksek yağlı diyet ile beslenen obestatin grupları karşılaştırıldığında Lee indeksi yağlı diyetle beslenen grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.0556$).

Tablo 5. Her deney grubunu temsil eden Lee İndeksi hesaplamalarının çalışma grupları arasında karşılaştırılması (*Bağımsız gruplar arasında t testi. Post test olarak; Mann Whitney U testi)

Deney Grupları	Lee İndeksi		P değeri*
	Normal diyet	Yağlı diyet	
Kontrol	303.1±1.458	309.6±1.183	0.0079
Obestatin	294.3±3.079	301.5±2.378	0.0556
Egzersiz	290.8±8.587	296.0±3.408	0.8983
Egzersiz+Obestatin	303.7±1.196	304.1±2.146	0.8454

Kalp Hemodinamisi Ölçüm Sonuçları

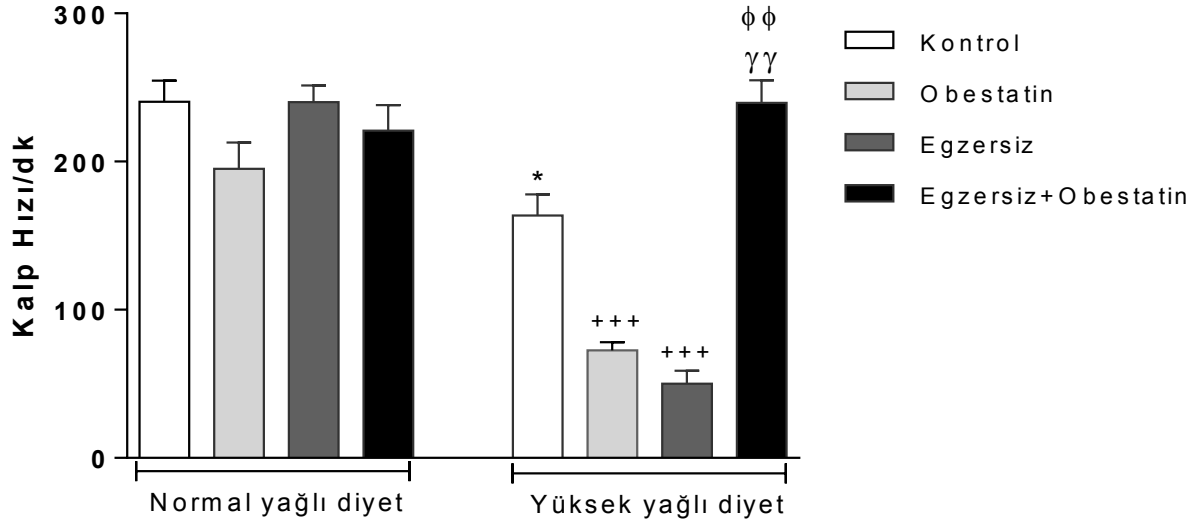
Kalbe ait hemodinamik ölçümler Langendorff düzeneğinde 8.haftada gerçekleştirildi. Hazırlanan kalp preparatı Langendorff düzeneğine alındıktan sonra SVBD (sol ventrikül içi basınç değişimi), maksimum +dP/dt, maksimum -dP/dt, kalbin dakikadaki atım hızı ölçüldü. Bu ölçümlere ilişkin bulgular Şekil 10 ve Şekil 11’ te verilmiştir. SVBD ölçümlerine bakıldığında yüksek yağlı diyet alımına bağlı anlamlı bir değişime gözlenmezken egzersiz+obestatin alan grupta SVBD değerleri normal diyet kontrol grubu ve sadece egzersiz yapan gruba göre anlamlı olarak ($p<0.05$) azalttığı bulundu. Yüksek yağlı diyet alan gruplarda ise Egzersiz+obestatin grubundaki SVBD değerleri kendi kontrolüne göre anlamlı olarak ($p<0.001$) yüksek bulundu (Şekil 10).



Şekil 10. Her deney grubunu temsil eden Langendorff düzeneğinde sol ventrikül içi basınç değişimi (SVBD)değerleri ($p<0.001$ ve * $p<0.05$ normal diyet kontrol grubuna göre, γ $p<0.05$ ve $\gamma \gamma$ $p<0.01$ obestatin grubuna göre, $\phi \phi$ $p<0.01$ egzersiz grubuna göre) (Tek yönlü ANOVA testi, Post test olarak; Tukey çoklu karşılaştırmalı testi).**

Langendorff düzeneğinde ölçülen +dP/dtmaks, -dP/dtmaks değerlerinde gruplar arası anlamlı bir farklılık bulunmadı. Kalbin atım hızına bakacak olursak kronik egzersiz veya obestatin uygulamasıyla anlamlı bir artış gözlenmezken yüksek yağlı diyet alan gruplarda egzersiz ve obestatin uygulaması kalbin dakikada atım hızı üzerine negatif etki gösterdi (Şekil 11). Yüksek yağlı diyet alan kontrol grubunda normal diyet alan kontrol grubuna göre kalp atım hızı anlamlı olarak ($p<0.05$) düşük bulundu. Tek başına egzersiz veya obestatin alan

yüksek yağlı diyet alan gruplarda kendi kontrolüne göre kalp atım hızında azalma($p<0.001$) gözlenirken, egzersiz+obestatin grubunda anlamlı artış ($p<0.01$) görüldü (Şekil 11).

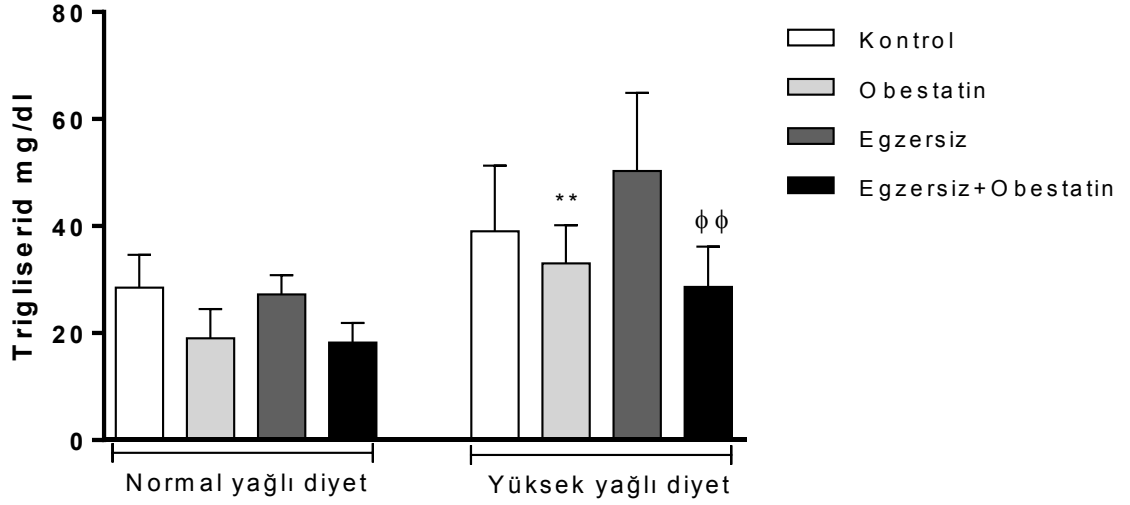


Şekil 11. Her deney grubunu temsil eden Langendorff ölçümleri kalbin atım hızı (atım/dk) değerleri (* $p<0.05$ normal diyet kontrol grubuna göre, +++ $p<0.001$ yüksek yağlı diyet kontrol grubuna göre, γ γ $p<0.01$ obestatin grubuna göre, φ φ $p<0.01$ egzersiz grubuna göre) (Tek yönlü ANOVA testi, Post test olarak; Tukey çoklu karşılaştırmalı testi).

Serum Lipid Profili

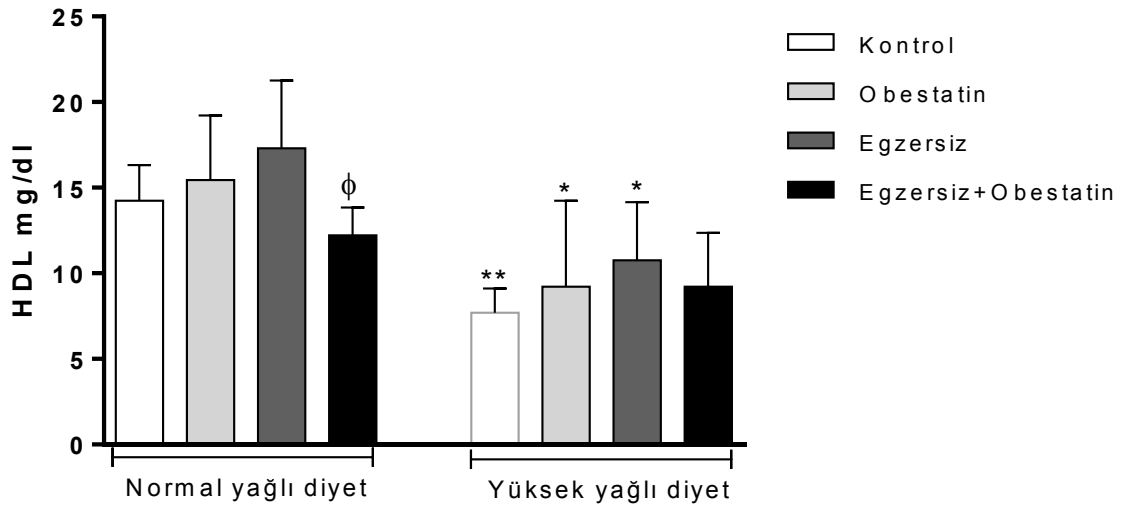
Tüm serum lipit ölçümleri 8.hafta sonunda bir kez yapıldı ve gruplar arasında karşılaştırıldı. Sıçanlardan alınan serum örneklerinden lipid profili için dört farklı parametre ölçüldü: trigliserid, LDL, HDL ve kolesterol.

Serum trigliserid düzeylerinde normal diyet alan gruplarda obestatin ve/veya egzersiz uygulamasıyla birlikte anlamlı farklılıklar gözlenmezken yüksek yağlı diyet gruplarında trigliserid düzeylerinde normal diyet alan gruplarla göre artış gözlemlendi ancak anlamlılığa ulaşamadı. Yüksek yağlı diyet alan obestatin grubunda kendi kontrol grubuna göre trigliserid düzeylerini anlamlı olarak düşürdü ($p<0.01$). Benzer şekilde yüksek yağlı diyet alan egzersiz+obestatin grubu sadece egzersiz yapan yüksek yağlı diyet alan gruba göre trigliserid düzeylerinde anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0.01$) (Şekil 12).



Şekil 12. Her deney grubunu temsil eden serum trigliserid değerleri (p<0.01 normal diyet kontrol grubuna göre, $\phi\phi$ p<0.01 egzersiz grubuna göre) (Tek yönlü ANOVA testi, Post test olarak; Tukey çoklu karşılaştırmalı testi).**

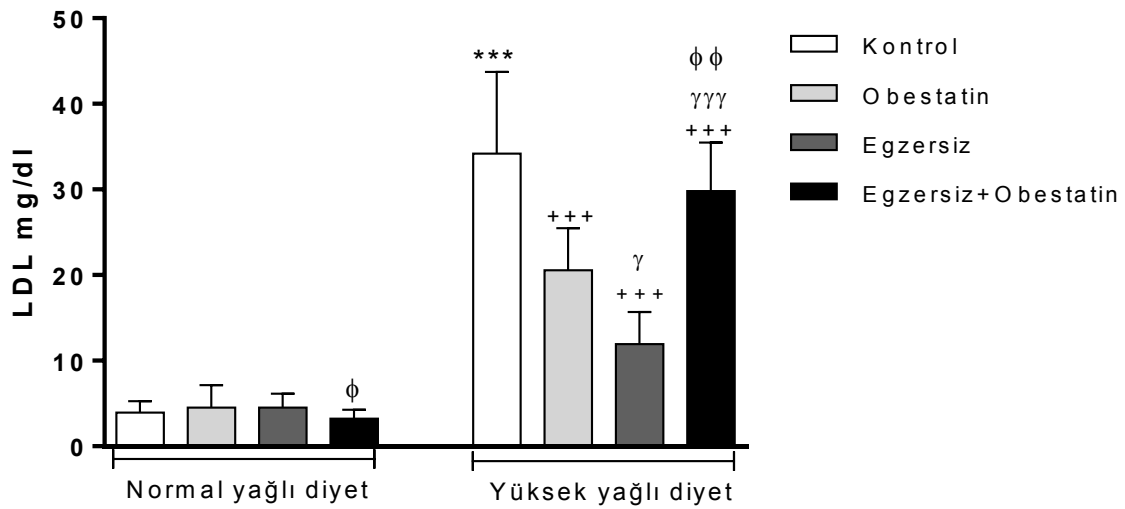
Serum HDL düzeyleri normal diyet alan gruplar arasında büyük farklılıklara sebep olmazken yüksek yağlı diyet alan gruplarda daha düşük gözlemlendi. Normal diyet alan egzersiz+obestatin grubunda HDL düzeyinde normal diyet alan egzersiz grubuna göre anlamlı olarak düşüş (p<0.05) gözlemlendi (Şekil 13).



Şekil 13. Her deney grubunu temsil eden serum HDL değerleri (* p<0.05 ve ** p<0.01 normal diyet grubuna göre, ϕ p<0.05 egzersiz grubuna göre) (Tek yönlü ANOVA testi, Post test olarak; Tukey çoklu karşılaştırmalı testi).

Yüksek yağlı diyet alan kontrol grubu HDL düzeyi normal diyet alan kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ($p<0.01$) gözlemlendi. Benzer şekilde yüksek yağlı diyet alan egzersiz grubunda HDL düzeyi normal diyet alan egzersiz grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olarak düşük gözlemlendi. Yüksek yağlı diyet alan obestatin grubunda da HDL düzeyleri normal diyet alan obestatin grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olarak düşük gözlemlendi. (Şekil 13).

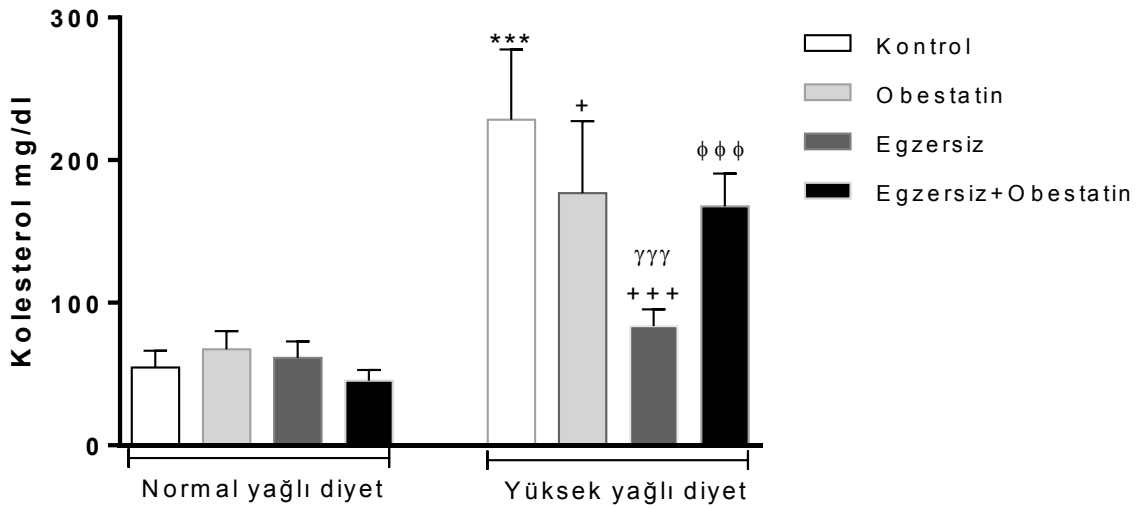
Serum LDL düzeyleri normal diyet alan egzersiz+obestatin grubunda sadece egzersiz yapan normal yağlı diyet grubuna göre anlamlı olarak düşük ($p<0.05$) gözlemlendi. Yüksek yağlı diyet alan kontrol grubunda normal diyet alan kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p<0.001$) yüksek gözlemlendi. Yüksek yağlı diyet alan obestatin grubu ile normal diyet alan obestatin grubu karşılaştırıldığında yüksek yağlı diyet alan obestatin grubunda LDL düzeylerinde anlamlı ($p<0.001$) artış gözlemlendi. Obestatin uygulamasına benzer şekilde yüksek yağlı diyet alan egzersiz grubunda LDL düzeyleri normal diyet alan egzersiz grubunun LDL değerlerine göre anlamlı olarak ($p<0.001$) yüksek gözlemlendi, ancak yüksek yağlı diyet alan obestatin grubuna göre LDL düzeyleri anlamlı ($p<0.05$) düşük gözlemlendi (Şekil 14).



Şekil 14. Her deney grubunu temsil eden serum LDL değerleri (***) $p<0.001$ normal diyet kontrol grubuna göre, +++ $p<0.001$ yüksek yağlı diyet kontrol grubuna göre, ϕ $p<0.05$ ve $\phi\phi$ $p<0.01$ egzersiz grubuna göre, $\gamma\gamma\gamma$ $p<0.001$ obestatin grubuna göre) (Tek yönlü ANOVA testi, Post test olarak; Tukey çoklu karşılaştırmalı testi).

Egzersiz+obestatin alan yüksek yağlı diyet grubunda LDL düzeylerinde yüksek yağlı diyet alan kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.001$) olarak azalma gözlenirken, hem yüksek yağlı diyet alan obestatin grubuna göre ($p<0.001$) hem de yüksek yağlı diyet alan egzersiz grubuna göre ($p<0.01$) artış gözlemlendi (Şekil 14).

Serum kolesterol düzeyinde, normal diyet alan gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmezken, yüksek yağlı diyet alan tüm gruplarda anlamlı derecede yüksek ($p<0.001$) ölçüldü. Yüksek yağlı diyet alan kontrol grubunda kolesterol seviyesi normal diyet kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttırdı ($p<0.001$) (Şekil 15).

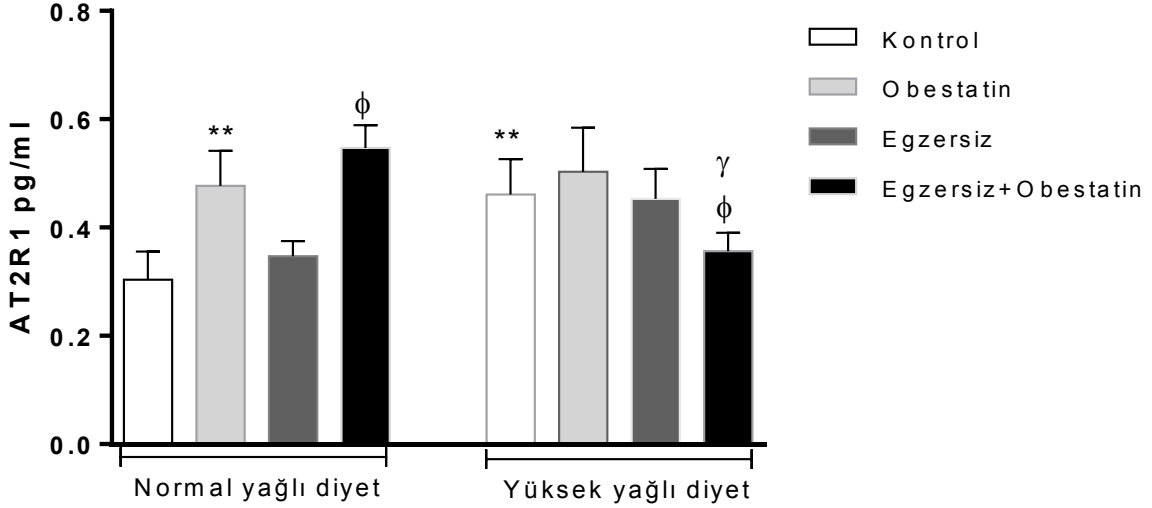


Şekil 15. Her deney grubunu temsil eden serum kolesterol değerleri. (*) $p<0.001$ normal diyet kontrol grubuna göre, + $p<0.05$ ve +++ $p<0.001$ yüksek yağlı diyet kontrol grubuna göre, φ φ φ $p<0.001$ egzersiz grubuna göre, γγγ $p<0.001$ obestatin grubuna göre) (Tek yönlü ANOVA testi, Post test olarak; Tukey çoklu karşılaştırmalı testi).**

Yüksek yağlı diyet ile beslenen ve intraperitoneal obestatin uygulanan grupta kolesterol düzeyi yüksek yağlı diyetle beslenen ancak herhangi bir tedavi girişimi yapılmayan kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p<0.05$) azalmıştır. Egzersiz uygulamasının kolesterol düzeyini obestatininden daha etkili olarak azalttığı görülmüştür ($p<0.01$). Egzersiz+obestatin alan grupta kolesterol düzeyi kontrole göre farklılık göstermezken egzersiz grubuna göre anlamlı olarak kolesterolü arttırdığı ($p<0.001$) gözlemlendi (Şekil 15).

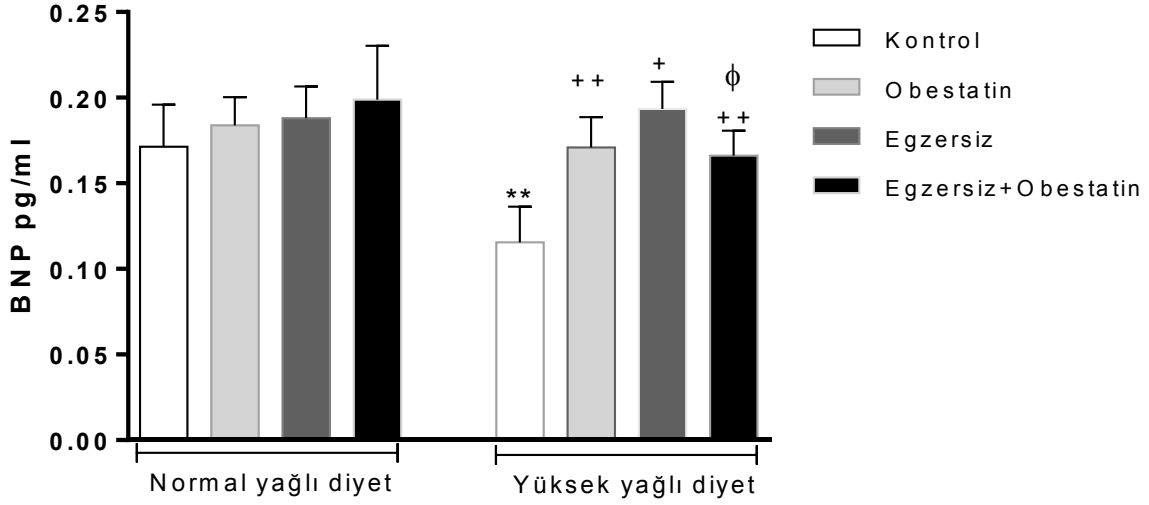
Serum AT2R1 ve BNP Düzeylerindeki Değişimler

Sekiz haftalık deney prosedürünün sonunda alınan serum örneklerinde anjiyotensin II tip 1 reseptörü (AT2R1) ve beyin natriüretik peptid (BNP) ölçümleri ELISA kiti ile ölçüldü.



Şekil 16. Her deney grubunu temsil eden serum AT2R1 değerleri (** $p<0.01$ normal diyet kontrol grubuna göre, ϕ $p<0.05$ egzersiz grubuna göre, γ $p<0.05$ obestatin grubuna göre)(Tek yönlü ANOVA, Post test olarak; Tukey çoklu karşılaştırmalı testi).

Serum AT2R1 düzeylerinde normal diyet alan obestatin grubunda normal diyet alan kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.01$) artış gözlemlendi. Normal diyetle beslenen egzersiz+obestatin grubunda AT2R1 düzeylerinde normal diyet alan egzersiz grubuna göre anlamlı bir artış ($p<0.05$) gözlemlendi. Yüksek yağlı diyet alan kontrol grubunda AT2R1 düzeyinde normal diyet kontrol grubuna göre anlamlı artış ($p<0.01$) gözlemlendi. Obestatin veya egzersiz uygulaması tek başına yüksek yağlı diyet alanlarda AT2R1 düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmezken egzersiz+obestatin alan yüksek yağlı diyet grubunda yüksek yağlı diyet alan egzersiz ($p<0.05$) ve yüksek yağlı diyet alan obestatin grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) azalma gözlemlendi (Şekil 16).



Şekil 17. Her deney grubunu temsil eden serum BNP değerleri (p<0.01 normal diyet kontrol grubuna göre, +p<0.05 ve ++p<0.01 yüksek yağlı diyet kontrol grubuna göre, φ p<0.05 egzersiz grubuna göre) (Tek yönlü ANOVA, Post test olarak; Tukey çoklu karşılaştırmalı testi).**

Serum BNP düzeylerinde normal diyet alan gruplar karşılaştırıldığında gruplararası anlamlı bir farklılık gözlenmezken, yüksek yağlı diyet alan kontrol grubunda normal diyet alan kontrol grubuna göre anlamlı (p<0.01) bir azalma gözlemlendi. Yüksek yağlı diyet alımına bağlı kontrol grubunda azalan BNP düzeyleri yüksek yağlı diyet alan obestatin (p<0.01) ve yüksek yağlı diyet alan egzersiz (p<0.05) gruplarında anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Yüksek yağlı diyet alan egzersiz+obestatin grubunda BNP düzeyi yüksek yağlı diyet alan kontrol grubuna göre anlamlı(p<0.05) olarak arttığı gözlenirken sadece egzersiz uygulanan yüksek yağlı diyet grubunda anlamlı olarak azalma (p<0.01) gözlemlendi (Şekil 17).

TARTIŞMA

Son yüzyıl içinde insanların beslenme alışkanlıklarında önemli değişiklikler ortaya çıkmıştır. Evde yenilen yemeklerin yerini hazır gıda ve hızlı beslenme aldıkça gıdanın kimyasal içeriğinde de önemli kaymalar görülmüştür. Günümüzün yeme alışkanlıkları incelendiğinde mısır nişastası ile tatlandırmaya bağlı olarak früktoz alımının arttığı, yağda kızartma ve mayonez gibi ürünlerin kullanılması ile yağ alımının gerekenden fazla miktarda olduğu şüphesizdir. Yağdan zengin, yüksek enerjili beslenme tarzının önemli sonuçlarından biri obez ve aşırı kilolu popülasyonunun hızla artması olmuştur. Obezitenin ve normalden fazla kiloya sahip olmanın kalp hastalıklarını arttırdığı bilinmektedir (124). Hem obezitenin hem de kalp hastalıklarının önlenmesinde etkin mücadele yollarının arayışı sürmektedir. Bu çalışmada yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda kalp hemodinamisinde meydana gelen değişiklikler üzerine egzersizin ve obestatin uygulamasının etkileri karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Kalp hemodinamisinde yüksek yağlı diyete bağlı olarak meydana gelen olumsuz değişimler üzerine hem egzersiz hem de obestatin uygulamalarının kal atım hızı belli ve SVBD üzerine düzeltici etkileri gözlemlendi. Bunun da ötesinde egzersizle birlikte obestatin uygulamasının tek başına uygulama durumlarına kıyasla daha etkili olduğu görüldü. Tartışmanın ilerleyen bölümünde öncelikle yüksek yağlı diyete bağlı olarak kalpte meydana gelen değişimler ele alınacak ve ardından egzersiz ve obestatin uygulamaları ile elde edilen değişimler tedavi potansiyelleri ile birlikte tartışılacaktır.

Sekiz hafta süreyle yüksek yağlı diyetle beslenme sonucunda serum LDL ve kolesterol düzeylerinde anlamlı derecede yükselme, HDL düzeylerinde ise anlamlı derecede düşme görüldü. Trigliserid düzeyleri de yükselmekle birlikte anlamlılık düzeyine erişmedi. Obestatin uygulaması yüksek yağlı diyetin serum lipid profili üzerine olan bu etkilerini baskılamıştır.

Tek başına egzersiz uygulaması özellikle serum kolesterol ve LDL yükselmesini obestatin uygulamasına kıyasla anlamlı derecede daha fazla baskılamış, diğer yandan serum trigliserid yükselmesi üzerine obestatinin baskılayıcı etkileri egzersizden daha üstün görülmüştür. Egzersiz ve obestatin birlikte uygulandığında serum kolesterol ve LDL düzeyleri üzerine olan baskılayıcı etkiler büyük oranda ortadan kalkmaktadır. Diğer bir deyişle obestatin ve egzersiz birbirlerinin etkilerini kuvvetlendirmemekte tam aksine bir miktar engellemektedir. Egzersizin serum trigliserid düzeylerini düşürdüğü hem insan hem de hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir (122, 125). Ancak yüksek yağlı diyetle beslenen bireylerde egzersizin serum trigliseridi üzerine etkileri konusunda çalışmalar yok denecek kadar azdır. Bu çalışmada yüksek yağlı diyet verilen ve egzersiz yaptırılan grupta trigliserid düzeyi sadece yüksek yağlı diyet alan ancak egzersiz yaptırılmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum egzersizin iştah açıcı etkisiyle daha fazla yeme eğilimi yaratmış olmasına bağlanabilir. Gerçekten de yüksek yağlı diyet gruplarında ağırlık takibi incelendiğinde egzersiz grubunun kontrol grubuna göre ortalama kilo artışının 25 g kadar daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. Çalışmamızda obestatin kronik olarak uygulamayı tercih ettik. Bunun nedeni daha önce yapılan çalışmalarda kronik obestatin uygulamasını obezite gelişimine karşı koruyucu etkilerinin hayvan modellerinde gösterilmiş olmasıdır. Başlangıç dönemi çalışmalarda obestatin verilmesi besin alımını azaltmış, mide boşalmasını geciktirmiş ve vücut ağırlığı artışını azaltmıştır (126). Ancak sonraki çalışmalar obestatinin bu etkilerini tekrarlayamamıştır (127). Son dönemde yapılan bir çalışmada obestatinin diyabetik sıçanlarda hiperlipidemiye azalttığı bildirilmiştir (128). Günümüze kadar yapılan çalışmalar birlikte ele alındığında kronik periferik obestatin uygulamasının anorektik ve anti-obezite etkileri üzerindeki şüphe halen devam etmektedir. Bizim çalışmamızda obestatin kan lipid profili üzerine olumlu etkiler göstermiştir. Özellikle yüksek yağlı diyetle bağlı LDL, kolesterol ve trigliserid yükselmesini baskılayarak HDL düşüşünü engellemiştir. Elde ettiğimiz bulgular obestatinin kan lipid profilini korumada ve obezite tedavisinde yeri olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda yüksek yağlı diyetin kalp üzerine etkileri Landendorff düzeneğinde değerlendirildi. İzole edilmiş perfüze kalp preparatı çeşitli ilaçların kalbin kontraktıl işlevi, kalp hızı, koroner vasküler tonus ve kalp metabolizması üzerine etkilerini doğrudan değerlendirebilen önemli bir yöntemdir. Alloatti ve arkadaşlarının çalışmasında dört farklı dozda uygulanan obestatin izole kalp preparatında kontraktıl performansı iyileştirmiş ve doza bağlı biçimde iskemi reperfüzyonla indüklenen kontraktıl disfonksiyonu azaltmıştır (129).

Çalışmamızda yüksek yağlı diyetle beslenme sonucunda kalbin kontraktıl performansında anlamlı bir bozulma gözlenmemiştir. Obestatin veya egzersiz uygulaması ile bu kontraktıl yanıtlarda anlamlı bir değişim olmamıştır. Kalp hızında meydana gelen değişiklikler incelendiğinde yüksek yağlı diyetle beslenmenin kalbin dakika hızını azalttığı görülmektedir. Bu azalma kronik obestatin uygulaması veya dört hafta egzersiz uygulaması ile daha belirginleştirmiştir. Normal yağlı diyetle beslenen gruplarda obestatin veya egzersiz uygulamaları kalp hızında belirgin değişikliklere yol açmamıştır. Bu bulgular obestatinin kalp üzerine olan etkilerinin beslenme tipine göre farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. Obestatinin periferik damarlarda nitrik oksit (NO) aktivasyonu üzerinden gevşeme meydana getirdiği bilinmektedir (130). Kalp hızı üzerine etkilerinin bir bölümünün vasküler gevşeme yoluyla gerçekleşebileceğini düşünmekteyiz. Obestatin tip-1 diyabetik sıçanlarda miyokard işlev bozukluğunun geri dönüşümünü indüklemektedir (128). Bu etkilerini papiller kas kontraktilesini restore ederek, diyabetik kalpte oksidatif denge bozukluğunu düzelterek, miyokartta proinflamatuvar Sitokin TNF- α ve NF κ B düzeylerini azaltarak ve profibrojenik faktörlerin ifadesini azaltarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir (128).

Kalbin çeşitli uyaranlara karşı natriüretik peptid yanıtı iyi bilinmektedir (131-133). B tipi natriüretik peptitte (BNP) egzersize bağlı değişimlerin kardiyak iskeminin saptanmasında kullanılıp kullanılmayacağı sorgulanmış ve semptom-sınırlı egzersiz öncesi ve hemen sonrasında yapılan BNP ölçümlerinin iskemi olan ve olmayan hastaları yüksek doğrulukla birbirinden ayırt edebileceği ileri sürülmüştür (134, 135). Bir başka çalışmada serum BNP artışlarının miyokard hasarını göstermekten ziyade hücre koruyucu ve büyümeyi düzenleyici etkilerinin olabileceği üzerinde durulmuştur (136). Çalışmamızda normal yağlı diyete kıyasla yüksek yağlı diyet grubunda BNP düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Obestatin veya egzersiz uygulaması yapılan gruplarda bu düşüklük ortaya çıkmamıştır. Egzersiz ve obestatin birlikte uygulandığında yine benzer şekilde yüksek yağlı diyete bağlı olarak BNP düşüklüğü ortaya çıkmamıştır. Obestatin veya egzersiz uygulamasının yüksek yağlı diyete bağlı BNP azalmasını engellediği ve bu surette kalp üzerine myokardiyal hücreleri koruyucu etki gösterdiği düşünülebilir. Obestatinin kalp üzerine koruyucu etkilerinin mekanizması olarak β 1-adrenoreseptörler, α -MHC, oksidatif denge, TNF- α , NF κ B ve lipid profili üzerine etkileri önceki çalışmalarda da ileri sürülmesine rağmen obestatin BNP ilişkisi bildiğimiz kadarıyla ilk defa bu çalışmada ortaya konulmuştur ve obestatinin kardiyoprotektif etkileri için bir mekanizma yolu olarak önerilmiştir.

Yüksek yağlı diyetle beslenme serum AT2R1 düzeylerini anlamlı derecede arttırmıştır. Obestatin veya egzersiz uygulamasının bu artış üzerine etkilerinin olmadığını gözlemledik. Ancak egzersiz ve obestatin birlikte uygulandığında yüksek yağlı diyetle bağlı AT2R1 artışının gerçekleşmediği dikkati çekti. Anjiotensin II reseptörlerinin adiposit farklılaşması üzerine etkilerinin olduğu ileri sürülmüştür (137). AT2R1 mezenkimal kök hücre farklılaşmasını PPAR- γ ve adiponektin ifadesinde azalma ile birlikte inhibe ederken AT2-R2 mezenkimal kök hücre farklılaşmasını uyarmaktadır (137). Renin anjiotensin aldesteron sisteminin düzgün çalışması ve sağlamlığı yağ doku gelişimi için ve kalori fazlasına yanıt olarak yağ dokusunun uygun biçimde genişleyebilme becerisi için önemlidir. Anjiotensin II üretiminin azalması yağ doku birikiminde de azalmaya yol açıyor görünmektedir (138). Örneğin anjiotensin üremeyen farelerin yüksek yağ diyetine bağlı obeziteye karşı korunmuş olduğu ileri sürülmüştü (139). Benzer bir durum AT1R ve AT2R ifade edemeyen fareler için de gösterilmiştir. Bu reseptörleri olmayan fareler yüksek yağ alımına bağlı obeziteye karşı dirençli görülmüşlerdir(140, 141). Çalışmamızda yüksek yağlı diyetle beslenen gruplarda AT2R1 düzeylerinin normal yağlı diyetle beslenen gruplara kıyasla daha yüksek bulunması yüksek yağlı, yüksek enerjili diyetle karşı uygun ve fizyolojik yağ doku gelişimi ve genişlemesinin bir göstergesi olabilir. Yüksek yağlı diyetle karşı gösterilen bu AT2R1 yanıtının obestatin veya egzersiz uygulamasından etkilenmediği de görülmektedir.

Bulgularımız değerlendirilirken çalışmanın bazı kısıtlılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmada günlük yem tüketiminin ağırlık cinsinden takip edilmemiş olması bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Gruplar arasında yem tüketimi ve iştah bakımından bir farklılık olup olmadığını değerlendirmedik. Diğer yandan tüm çalışma süresinde hayvanların kilo takiplerinin yapılması bu kısıtlılığı azaltacaktır. Çünkü yem alımındaki artışın kilo artışı olarak yansıtacağını düşünmekteyiz. İkinci kısıtlılık hayvanların sistemik dolaşımında obestatin düzeylerinin ölçülmemiş olmasıdır. Bunu tez çalışmamızın başında planlamış olmakla birlikte satın alınan obestatin kitinin çalışmaması nedeniyle ölçümleri gerçekleştiremedik. Ancak tüm hayvanlara obestatin uygulaması parenteral yoldan gerçekleştirildiği için planlanan miktarda obestatinin hayvanın vücuduna girdiğinden emin olabiliriz (121).

Sonuç olarak bu çalışmada yüksek yağlı beslenme modelinde kalp kontraktilite ve hemodinamisi değerlendirilmiş, kronik obestatin uygulaması ve egzersizin bu modeldeki etkileri birlikte ilk defa çalışılmıştır. Elde ettiğimiz bulgular ışığında obestatinin belli kalp parametreleri üzerine egzersizle karşılaştırılabilir düzeyde koruyucu etkilerinin olduğu

gösterilmiştir. Bu koruyucu etkilerin mekanizması olarak ilk defa BNP yoluna dikkat çekilmiştir. Benzer şekilde obestatin ve AT2R1 arasındaki ilişki yüksek yağlı beslenme zemininde ilk defa çalışılmıştır. Obestatinin yüksek yağlı diyetle beslenenlerde kalp işlevlerinin korunması açısından bir potansiyeli olduğunu düşünmekteyiz. Obestatin reseptörlerine yönelik uyarı veya bloke etme çalışmalarıyla konunun detaylandırılması gerektiğini düşünüyoruz.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yapılan çalışmamızda yüksek yağlı diyetin kalp hemodinamisi üzerine etkileri ve bu etkilerde obestatin ve egzersizin rolü araştırıldı. Elde edilen bilgiler doğrultusunda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- 1- Kalp hemodinamisinde yüksek yağlı diyetle ilgili olarak meydana gelen olumsuz değişimler üzerine hem egzersiz hem de obestatin uygulamalarının belli parametrelerde düzeltici etkileri gözlemlendi.
- 2- Obestatin kan lipid profili üzerine olumlu etkiler göstermiştir. Özellikle yüksek yağlı diyetle ilgili LDL, kolesterol ve trigliserid yükselmesini baskılayarak HDL düşüşünü engellemiştir.
- 3- Obestatin veya egzersiz uygulaması ile kalbin kontraktıl yanıtlarında anlamlı bir değişim olmamıştır. Kalp hızında meydana gelen değişiklikler incelendiğinde yüksek yağlı diyetle beslenmenin kalbin dakika hızını azalttığı görülmektedir. Bu azalma kronik obestatin uygulaması veya dört hafta egzersiz uygulaması ile daha belirginleşmiştir.
- 4- Yüksek yağlı diyetle beslenen gruplarda AT2R1 düzeylerinde artış görülürken, bu yanıtın obestatin veya egzersiz uygulamasından etkilenmediği görülmektedir.
- 5- Obestatin veya egzersiz uygulamasının yüksek yağlı diyetle ilgili BNP azalmasını engellediği ve bu surette kalp üzerine miyokardiyal hücreleri koruyucu etki gösterdiği düşünülmektedir.

ÖZET

Yağdan zengin, yüksek enerjili beslenme tarzının önemli sonuçlarından biri olarak obez ve aşırı kilolu popülasyonu hızla artmaktadır. Obezitenin ve kilolu olmanın kalp hastalıklarını arttırdığı bilinmektedir. Bu çalışmada, yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda kalp hemodinamisinde meydana gelen değişiklikler üzerine egzersizin ve obestatin uygulamasının etkileri ilk defa karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Çalışmaya 8 grup (n=9) sıçan (Sprague-Dawley; ortalama ağırlık, 250-300g) dahil edildi. Gruplar 8 hafta boyunca normal veya yüksek yağlı diyetle beslendi. Her beslenme grubu kendi içinde kontrol (sedanter), egzersiz, sedanter+obestatin, egzersiz+obestatin olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Egzersiz protokolü 4 hafta süreyle haftada 5 gün, günde 20 dk yüzme egzersizinden oluşturuldu. Obestatin uygulaması yine 4 hafta süreyle günde 25µg/kg dozda intraperitoneal olarak uygulandı. Egzersiz ve ilaç uygulamalarından sonra tüm hayvanlar sakrifiye edilerek Langendorff düzeneğinde hemodinamik ölçümler alındı. Veriler Graphpad Prism 6.0 ile analiz edildi, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Yüksek yağlı diyet alımına bağlı olarak Lee indeksi kontrol (309.6±1.183 ve 303.1±1.458) ve obestatin (301.5±2.378 ve 294.3±3.079) gruplarında arttı. Kalp atım hızı kontrol gruplarında yüksek yağlı diyet alımına bağlı olarak azalırken (90.8±14.07 ve 61.84±6.665) egzersiz+obestatin (102.9±8.903) alımıyla arttı. Sonuç olarak, bu çalışmada yüksek yağlı beslenme modelinde kalp kontraktilite ve hemodinamisi değerlendirilmiş, kronik obestatin uygulaması ve egzersizin bu modeldeki etkileri birlikte ilk defa çalışılmıştır. Obestatinin kalp parametreleri üzerine egzersizle karşılaştırılabilir düzeyde koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu koruyucu etkilerin mekanizması olarak ilk defa BNP yoluna dikkat çekilmiştir. Benzer şekilde obestatin ve AT2R1 arasındaki ilişki yüksek yağlı beslenme zemininde ilk defa çalışılmıştır. Obestatinin

yüksek yağlı diyetle beslenenlerde kalp işlevlerinin korunması açısından bir potansiyeli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Obezite, yüksek yağlı diyet, kalp hemodinamisi, obestatin, egzersiz.

PROTECTIVE ROLES OF EXERCISE AND OBESTATIN ON OBESITY INDUCED CARDIAC HEMODYNAMICS CHANGES

SUMMARY

Obese and overweight population have been increasing rapidly as an important result of high-fat, high-energy food consumption. It has been known that obesity and excess weight may increase cardiac disorders. In this study, the effects of exercise and obestatin administration on the cardiac hemodynamic changes of the rats being fed with high-fat diet were comparatively investigated for the first time. The study included 8 groups (n=9) of rat (Sprague-Dawley; mean weight, 250-300g). Groups were fed either normal or high-fat diet during 8 weeks. Each diet group was divided into 4 groups as control (sedentary), exercise, sedentary+obestatin, exercise+obestatin. Exercise protocol comprised of swimming exercise for 5 days a week, 20 minutes a day during 4 weeks. Obestatin was applied intraperitoneally in doses of 25 μ g/kg for 5 days a week during 4 weeks as well. After the end of 4 weeks exercise and drug administration period, all animals were sacrificed and hemodynamic measurements were taken in the Langendorff apparatus. Data were analyzed by Graphpad Prims 6.0. A p value <0.05 was accepted as statistically significant. Depending on the high-fat diet intake Lee index were increased in the control (309.6 ± 1.18 and 303.1 ± 1.458 3) and obestatin (301.5 ± 2378 and 3079 ± 294.3) group. Heart rate decreased due to the high fat diet intake in the control (90.8 ± 7.14 and 61.84 ± 6665) group while increased in the obestatin+exercise (102.9 ± 8903) group. In conclusion, in this study, cardiac contractility and hemodynamics in high-fat diet model have been assessed; the effects of chronic obestatin application and exercise upon this model have been studied together for the first time. It was

shown obestatin has protective effects on certain cardiac parameters in a comparable level with exercise. As the mechanism of these protective effects, the pathway of BNP was suggested for the first time. Similarly, the relationship between obestatin and AT2R1 was studied in the high-fat diet. We believe that for individuals who consume high-fat diet, obestatin may have a potential in terms of protection of cardiac functions.

Keywords: Obesity, high-fat diet, cardiac hemodynamics, obestatin, exercise.

KAYNAKLAR

1. Chapados N, Collin P. Exercise training decreases in vitro stimulated lipolysis in a visceral (mesenteric) but not in the retroperitoneal fat depot of high-fat-fed rats. *Br J Nutr.* 2008; 100(3):518-25.
2. Morrison C. Interaction between exercise and leptin in the treatment of obesity. *Diabetes.* 2008; 57(3):534-5.
3. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Fact Sheets. No:311. [serial online]. 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
4. Thomas DM, Weedermann M, Fuemmeler BF, Martin CK, Dhurandhar NV, Bredlau C, et al. Dynamic model predicting overweight, obesity, and extreme obesity prevalence trends, *Obesity* . Silver Spring. 2013; 22(2):590-7.
5. Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol;* 43(8):1399-404.
6. Rider OJ, Petersen SE, Francis JM, Ali MK, Hudsmith LE, Robinson MR, et al. Ventricular hypertrophy and cavity dilatation in relation to body mass index in women with uncomplicated obesity. *Heart.* 2011;97(3):203-208.
7. Woodiwiss AJ, Libhaber CD, Majane OH, Libhaber E, Maseko M, Norton GR. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric

- remodeling and hypertrophy independent of blood pressure. *Am J Hypertens.* 2008;21:1144-1151.
8. Dyck DJ, Heigenhauser GJ, Bruce CR. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol (Oxf)* . 2006;186(1):5-16.
 9. Plowman S, Smith A, Denise L. Energy Production. In: Plowman S, Smith A, Denise L (Eds.). *Exercise physiology*. 4th ed. Wolters Kluwer; 2014.p.1.
 10. Chaitman BR. Exercise stress testing. In: Chaitman Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E BR. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 1st ed. Philadelphia, Pa. Saunders Elsevier; 2011.p.168.
 11. Baltaci AK, Vurucu N, Uzun A, Mogulkoc R, Kilic M. The effect of acute swimming exercise on plasma leptin in rats. *Bratisl Lek Listy.* 2012;113(10):592-4.
 12. Weiss RG, Maslov M. Normal myocardial metabolism: fueling cardiac contraction. *Adv Studies in Med.* 2004;4(68):457-63.
 13. Clegg DJ, Benoit SC, Reed JA, Woods SC, Dunn-Meynell A, Levin BE. Reduced anorexic effects of insulin in obesity-prone rats fed a moderate-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288(4):981-6.
 14. Shaodong C, Haihong Z, Manting L, Guohui L, Zhengxiao Z, Y M Z. Research of influence and mechanism of combining exercise with diet control on a model of lipid metabolism rat induced by high fat diet. *Lipids Health Dis.* 2012;12:21.
 15. Christa M, Ambrose A. Dunn-Meynell E, Barry L. Resistance in DIO rats after exercise cessation Three weeks of early-onset exercise prolongs obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008:290-301.
 16. Galvão, Daniel A. Review of Exercise Intervention Studies in Cancer Patients. *Journal of clinical oncology.* 2005;23(4):899-909.
 17. Yamada T, Kotake Y, Nagata H, Takeda J. Atrial natriuretic peptide reduces hepatic ischemia-reperfusion injury in rabbits. *J Anesth.* 2013; 27(6):901-8

18. Iglesias MJ, Salgado A, Piñeiro R, Rodiño BK, Otero MF, Grigorian L, et al. Lack of effect of the ghrelin gene-derived peptide obestatin on cardiomyocyte viability and metabolism. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(6):470-6.
19. Guyton AC, Hall JE. Kalp kası; bir pompa olarak kalp ve kalp kapaklarının görevleri. (Çeviri: Yeğen B, Alican İ, Solakoğlu Z), *Tıbbi Fizyoloji* (12. Basım). İstanbul Nobel Tıp Kitabevi; 2014:s.103-106.
20. McGeown JG. Cardiovascular physiology. In: McGeown JG (Ed.). *Master Medicine; Physiology.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2007. p.59-69.
21. Weyland A, Grüne F. Cardiac preload and central venous pressure. *Anaesthesist.* 2009;58(5):506-12.
22. Date Y, Kangawa K. Ghrelin as a starvation signal. *Obes Res Clin Pract.* 2012;6(4): 263-346.
23. Katz AM. Structure of the heart and cardiac muscle. In: Katz AM. 5th ed. *Physiology of the Heart.* Lippincott Williams;1998.p.1.
24. Opie LH, Lopaschuk GD. Ventricular function. In: Opie LH (Ed.). *The Heart: Physiology, from Cell to Circulation.* 3rd ed. Lippincott;1998.p.355.
25. Kajiya F, Zamir M, Carlier S. Cardiac Hemodynamics, Coronary Circulation. *Annals of Biomedical Engineering.* 2005;33(12):1728–34.
26. Clara F, Asnes J, Pablo Marquez, Elliot L, Tetsuro W. Reconstitution of the Frank-Starling Mechanism in Engineered Heart Tissues. *Biophys J.* 2006; 91(5): 1800–10.
27. Muaz M A, Margaret M R, Vojtech M, Thomas P O, David A.K, Bruce D J, et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):776-85.
28. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology.* 2014;9(11):507-15.
29. Borlaug BA, Kass DA. Kass. Invasive hemodynamics assessment in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2009;5(2):217-28.

30. Komamura K, Shannon RP, Ihara T, Shen YT, Mirsky I, Bishop SP, et al. Exhaustion of Frank-Starling mechanism in conscious dogs with heart failure. *Am J Physiol.* 1993;265(4):1119-31.
31. Sabbah HN, Stein PD, Kono T, Gheorghide M, Levine TB, Jafri S, et al. A canine model of chronic heart failure produced by multiple sequential coronary microembolizations. *Am J Physiol.* 1991;260(4):1379-84.
32. Dickstein ML, Todaka K, Burkhoff D. Left-to-right systolic and diastolic ventricular interactions are dependent on right ventricular volume. *Am J Physiol.* 1997;272(6):2869-74.
33. Gill RM, Jones BD, Corbly AK, Ohad DG, Smith GD, Sandusky GE, et al. Exhaustion of the Frank–Starling mechanism in conscious dogs with heart failure induced by chronic coronary microembolization. *Life Sci.* 2006;79(6):536-44.
34. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Frenneaux M, Sanderson JE. Abnormal left ventricular function occurs on exercise in well-treated hypertensive subjects with normal resting echocardiography. *Heart.* 2010;96:948-55.
35. Prada-Delgado O, Caballero EB, Peteiro J, Mosquera AB, Loureiro RE, Caballero GB, et al. Prognostic Value of Exercise-induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Hypertensive Patients Without Coronary Artery Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* In press 2015;doi:10.1016.
36. Raman SV. The hypertensive heart. An integrated understanding informed by imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(2):91-6
37. Ohlson LO, Svärdsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Björntorp P, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes.* 1985;34(10):1055-8.
38. Gorgui J, Gorshkov M, Khan N, Daskalopoulou S. Hypertension as a risk factor for ischemic stroke in women. *Can J Cardiol.* 2014;30(7):774-82.
39. Kajiya F, Zamir M, Carlier S. Cardiac Hemodynamics, Coronary Circulation and Interventional Cardiology. *Annals of Biomedical Engineering.* 2005;33(12):1728-34.

40. Ergen E, Demirel H. İskelet kasları ve egzersiz. Ergen E (Editör). Egzersiz Fizyolojisi Ders Kitabı. 3. baskı. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım; 2013.s.17.
41. Olgun H, Özer S. Genç sporcularda aritmi ve ani ölüm. Hacettepe Tıp Dergisi. 2006;37(3):132-41.
42. Yıldız SA. Aerobik ve Anaerobik Kapasitenin Anlamı Nedir? Solunum. 2012;14:1-8.
43. Hargreaves M, Lawrence S. Overview of Exercise Metabolism. In: Hargreaves M, Lawrence S (Eds.). Exercise Metabolism. 2nd ed. Human Kinetics; 2006.p.1-2.
44. Spriet LL, Howlett RA. The metabolic basis of performance in exercise and sport. In: Spriet LL, Howlett RA (Eds.). Perspective in exercise science and sports medicine. 4th ed. Cooper Publishing;1999.p.1-44.
45. Hargreaves M, Spriet L. Adipose Tissue Lipid Mobilization During Exercise. In: Hargreaves M, Spriet L (Eds.). Exercise Metabolism. 2nd ed. Human Kinetics; 2006.p.89.
46. Hargreaves M, Spriet L. Adipose Tissue Lipid Mobilization During Exercise. In: Hargreaves M, Spriet L (Eds.). Exercise Metabolism. 2nd ed. Human Kinetics; 2006.p.104.
47. Green HJ, Coates G, Sutton JR, Jones S. Early adaptations in gas exchange, cardiac function and haematology to prolonged exercise training in man. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1991;63(1):17-23.
48. Green HJ, Jones S, Ball-Burnett ME, Smith D, Livesey J, Farrance BW. Early muscular and metabolic adaptations to prolonged exercise training in humans. J Appl Physiol. 1991;7(5):2032-38.
49. Griffiths AJ, Humphreys SM, Clark ML, Frayn KN. Forearm substrate utilization during exercise after a meal containing both fat and carbohydrate. Clin Sci (Lond). 1994;86(2):169-75.
50. Helge JW, Richter EA, Kiens B. Interaction of training and diet on metabolism and endurance during exercise in man. J Physiol. 1996;492(1):293-306.

51. Russel L, David A. The Cardiovascular System: Cardiac Function. [yazan] Peter A. Farrel, Michael J. Joyner ve Vincent J. Caiozzo. ACSM's advanced exercise physiolog. 2.Basım. Philadelphia. Wolters & Kluver. 2012:313-6.
52. Yiğit Z, Akdur H, Arabacı Ü, Sansoy V, Gürses N, et al. Sinüs Ritmine Döndürülen Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda İzometrik ve İzotonik Egzersize Olan Kardiyovasküler Yanıtlardaki Düzeltme. Türk Kardiyol Dern Arş. 2002:675-80.
53. Hall JE. Sports Physiology. Guyton AC, Hall JE (Eds). Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Saunders;2010.p.1038.
54. MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG, Moroz JR, Sutton JR. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. J Appl Physiol.1985;58(3):785-90.
55. Shaodong C, Haihong Z, Manting L, Guohui L, Zhengxiao Z, Y M Z. Research of influence and mechanism of combining exercise with diet control on a model of lipid metabolism rat induced by high fat diet. Lipids Health Dis. 2013;12(21):1186-94.
56. Wadden TA, Phelan S. Behavioral assessment of the obese patient. In: Wadden TA, Stunkard AJ (Eds). Handbook of Obesity Treatment.1st ed. New York: The Guilford Press;2002.p.186–226.
57. Weinsier RL, Nelson KM, Hensrud DD, Darnell BE, Hunter GR, Schutz Y. Metabolic predictors of obesity: contribution of resting energy expenditure, thermic effect of food, and fuel utilization to four-year weight gain of post-obese and never-obese women. J Clin Invest . 1995;95.
58. McAllister RM, Kimani JK, Webster JL, Parker JL, Laughlin MH. Effects of exercise training on responses of peripheral and visceral arteries in swine. Appl Physiol. 1996;80(1):216-25.
59. Hägg U, Andersson I, Naylor AS, Grönros J, Jonsdottir IH, Bergström G, et al. Voluntary physical exercise-induced vascular effects in spontaneously hypertensive rats. Clin Sci. 2004;107(6):571-81.
60. Aydin C, Ince E, Koparan S, Cangul IT, Naziroglu M, Ak F. Protective effects of long term dietary restriction on swimming exercise-induced oxidative stress in the liver, heart and kidney of rat. Cell Biochem Funct. 2007;25(2):129-37.

61. Boghossian S, Alliot J. Moderate swimming exercise regularly performed throughout the life induces age and sex-related modifications in adaptive macronutrients choice. *Mech Ageing Dev.* 2000;120(1-3):95-109.
62. Oliveira D, Dourado M, Kelly G, Simoes Z, Thais B. Hesperidin associated with continuous and interval swimming improved biochemical and oxidative biomarkers in rats. *J Int Soc Sports Nutr.* 2013;24(10):27
63. Baldwin KM. Effects of chronic exercise on biochemical and functional properties of the heart. *Med Sci Sports Exerc.* 1985;17(5):522-8.
64. Radovits T, Oláh A, Lux Á, Németh BT, Hidi L, Birtalan E, et al. Rat model of exercise-induced cardiac hypertrophy - hemodynamic characterization using left ventricular pressure-volume analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305(1):124-34.
65. Cameron I, Alam MA, Wang J, Brown L. Endurance exercise in a rat model of metabolic syndrome. *Can J Physiol Pharmacol.* 2012;90(11):1490-7.
66. Gropper J LS, Sareen S. Body Composition, Energy Expenditure and Energy Balance. In: Sareen S, Gropper JLS, James L. Groff (Eds). *Advanced Nutrition and Human Metabolism.* 5th ed. Wadsworth Cengage Learning; 2009.p.279.
67. Tan CY. Adipose tissue expandability: the metabolic problems of obesity may arise from the inability to become more obese. *Biochem Soc Trans.* 2008;36(5):935-40.
68. Bestesda MD. Average? Ideal? Desirable? A brief review of height weight tables in the united states. *Clinical Guidelines on the identification, evaluations, and Treatments of Overweight and Obesity in Adults.* National Institutes of Health; 1998.
69. Molavi B, Rassouli N, Bagwe S, Rasouli N. A review of thiazolidinediones and metformin in the treatment of type 2 diabetes with focus on cardiovascular complications. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):967-73.
70. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet.* 2005;366(9366):1640-9.

71. Green BD, Irwin N, Flatt PR. Direct and indirect effects of obestatin peptides on food intake and the regulation of glucose homeostasis and insulin secretion in mice. *Peptides*. 2007;28(5):981-7.
72. Kovacs P, Berndt J, Ruschke K, Klöting N, Schön MR, Körner A. TCF7L2 gene expression in human visceral and subcutaneous adipose tissue is differentially regulated but not associated with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2008;57(9):1227-31.
73. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21(6):697-738.
74. Lefèbvre PJ, Scheen AJ. Obesity: causes and new treatments. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(2):215-24.
75. Klöting N, Schleinitz D, Ruschke K, Berndt J, Fasshauer M, Tönjes A, et al. Inverse relationship between obesity and FTO gene expression in visceral adipose tissue in humans. *Diabetologia*. 2008;51(4):641-7.
76. Mazur A, Matusik P, Revert K, Nyankovskyy S, Socha P, Binkowska-Bury M, et al. Childhood Obesity: Knowledge, Attitudes, and Practices of European Pediatric Care Providers. *Pediatrics*. 2013;132(1):100-8.
77. Morrison CD. Leptin resistance and the response to positive energy balance. 2008;94(5):660-3.
78. Anderson WL, Wiener JM, Khatutsky G, Armour BS. Obesity and people with disabilities: The implications for health care expenditures, *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(12):798-804.
79. Cocate PG, de Oliveira A, Hermsdorff HH, Alfenas Rde C, Amorim PR, Longo GZ, et al. Benefits and relationship of steps walked per day to cardiometabolic risk factor in Brazilian middle-aged men. *J Sci Med Sport*. 2011;17(3):283-7.
80. Jeckel KM, Miller KE, Chicco AJ, Chapman PL, Mulligan CM, Falcone PH, et al. The role of dietary fatty acids in predicting myocardial structure in fat-fed rats. *Lipids Health Dis*. 2011;10:92

81. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12):2207-15.
82. Kardys I, Deckers JW, Stricker BH, Vletter WB, Hofman A, Witteman JC. Echocardiographic parameters and all-cause mortality. The Rotterdam Study. *Int J Cardiol.* 2009;133:198-204.
83. Alpert MA, Lambert CR, Panayiotou H. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function, and diastolic filling, and effect of weight loss. *Am J Cardiol.* 1995;76:1194-7.
84. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci.* 2001;321:225-36.
85. Cameron I, Alam MA, Wang J, Brown L. Endurance exercise in a rat model of metabolic syndrome. *Can J Physiol Pharmacol.* 2012;11:1490-7.
86. Bi S, Scott KA, Hyun J, Ladenheim EE, Moran TH. Running wheel activity prevents hyperphagia and obesity in Otsuka long-evans Tokushima Fatty rats: role of hypothalamic signaling. *Endocrinology.* 2005;146(4):1676-85.
87. Wadden TA, Phelan S. Behavioral assessment of the obese patient. [yazan] Wadden TA and Stunkard AJ. *Handbook of Obesity Treatment.* New York : Guilford, 2002: 186 -226.
88. Weinsier RL, Nelson KM, Hensrud KM, Darnell BE, Hunter GR, Schutz Y. Metabolic predictors of obesity: contribution of resting energy expenditure, thermic effect of food, and fuel utilization to four-year weight gain of post-obese and never-obese women. *J Clin Invest.* 1995;95:980 -5.
89. Hill JO, Thacker S, Newby D, Sykes MN, Digirolamo M. Influence of food restriction coupled with weight cycling on carcass energy restoration during ad-libitum refeeding. *Int J Obes.* 1987;11:251-62.

90. Levin BE, Dunn-Meynell AA. Defense of body weight against chronic caloric restriction in obesity-prone and -resistant rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;231-7.
91. MacLean PS, Higgins JA, Johnson GC, Fleming-Elder BK, Peters JC, Hill JO. Metabolic adjustments with the development, treatment, and recurrence of obesity in obesity-prone rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287-8.
92. Weigle DS, Duell PB, Connor WE, Steiner RA, Soules MR, Kuijper JL. Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:561-5.
93. Butler AA, Marks DL, Fan W, Kuhn CM, Bartolome M, Cone RD. Melanocortin-4 receptor is required for acute homeostatic responses to increased dietary fat. *Nat Neurosci.* 2001;4:605-11.
94. Schwartz MS, Woods SC, Jr DP, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000;404:661-71.
95. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000;404(6778):661-71 .
96. Blundell JE, Stubbs RJ, Hughes DA, Whybrow S, King NA. Cross talk between physical activity and appetite control: does physical activity stimulate appetite? *Proc Nutr Soc.* 2003;62(3):651-61.
97. Donnelly JE, Hill JO, Jacobsen DJ, Potteiger J, Sullivan DK, Johnson SL, et al. Effects of a 16-month randomized controlled exercise trial on body weight and composition in young, overweight men and women. *Arch Intern Med.* 2003;163(11):1343-50.
98. Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr.* 2001;21:323-41.
99. King NA, Burley VJ, Blundell JE. Exercise-induced suppression of appetite: effects on food intake and implications for energy balance. *Eur J Clin Nutr.* 1994;48(3):715-24 .
100. Ahrens RA, Bishop CL, Berdanier CL. Effect of age and dietary carbohydrate source on the responses of rats to forced exercise. *J Nutr.* 1972;102:241-7.

- 101.Lacquaniti A, Donato V, Chirico V, Buemi A, Buemi M. Obestatin: an interesting but controversial gut hormone. *Ann Nutr Metab.* 2011;59(2-4):193-9.
- 102.Hassouna R, Zizzari P, Tolle V. The ghrelin/obestatin balance in the physiological and pathological control of growth hormone secretion, body composition and food intake. *J Neuroendocrinol.* 2010;22(7):793-804.
- 103.Słupecka M, Woliński J, Herman AP, Ochniewicz P, Kornacka MK. Biological role of obestatin in physiology and pathophysiology. *Med Wieku Rozwoj.* 2012;16(1):47-52.
- 104.Fujimiya M, Ataka K, Asakawa A, Chen CY, Kato I, Inui A. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on thegastrointestinal motility. *Peptides.* 2011;32(11):2348-51.
- 105.Chen CY, Doong ML, Li CP, Liaw WJ, Lee HF, Chang FY, et al. A novel simultaneous measurement method to assess the influence of intracerebroventricular obestatin on colonic motility and secretion in conscious rats. *Peptides.* 2010;31(6):1113-7.
- 106.Fujimiya M, Ataka K, Asakawa A, Chen CY, Kato I, Inui A. Regulation of gastroduodenal motility: acyl ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin and hypothalamic peptides.*Digestion.* 2012;85(2):90-4.
- 107.Sedláčková D, Kopečková J, Papežová H, Vybíral S, Kvasničková H, Hill M, et al. Changes of plasma obestatin, ghrelin and NPY in anorexia and bulimia nervosa patients before and after a high-carbohydrate breakfast. *Physiol Res.* 2011;60(1):165-73
- 108.Shi JB, Guo ZF, Zheng X, Wang ZB, Ma YJ. Circulating obestatin is increased in patients with cardiorenal syndrome and positively correlated with vasopressin. *Peptides.* 2012;38(2):377-80.
- 109.Li ZF, Guo ZF, Cao J, Hu JQ, Zhao XX, Xu RL, et al. Plasma ghrelin and obestatin levels are increased in spontaneously hypertensive rats. *Peptides.* 2010;31(2):297-300.
- 110.Ozbay Y, Aydin S, Dagli AF, Akbulut M, Dagli N, Kilic N, et al. Obestatin is present in saliva: alterations in obestatin and ghrelin levels of saliva and serum in ischemic heart disease. *BMB Rep.* 2008;41(1):55-61.

111. Pemberton C, Richards AM. Biochemistry of ghrelin precursor peptides. *Vitam Horm.* 2008;77:13-30.
112. Aragno M, Raffaella M. Obestatin induced recovery of myocardial dysfunction in type 1 diabetic rats: underlying mechanisms. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:129.
113. Granata R, Isgaard J, Alloatti G, Ghigo E. Cardiovascular actions of the ghrelin gene-derived peptides and growth hormone-releasing hormone. *Exp Biol Med.* 2011;236(5):505-14.
114. Alloatti G, Arnoletti E, Bassino E, Penna C, Perrelli MG. Obestatin affords cardioprotection to the ischemic-reperfused isolated rat heart and inhibits apoptosis in cultures of similarly stressed cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299:470-81.
115. Iglesias MJ, Piñeiro R, Blanco M, Gallego R, Diéguez C, Gualillo O, et al. Growth hormone releasing peptide (ghrelin) is synthesized and secreted by cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2004;62(3):481-8.
116. Vergote V, Van Dorpe S, Peremans K, Burvenich C, De Spiegeleer B. In vitro metabolic stability of obestatin: kinetics and identification of cleavage products. *Peptides.* 2008;10:1740-8.
117. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology.* 2007;148:1648-53.
118. Epelbaum J, Bedjaoui N, Dardennes R, Feng DD, Gardette R, Grouselle D, et al. Role of the ghrelin/obestatin balance in the regulation of neuroendocrine circuits controlling body composition and energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;314(2):244-7.
119. Yuce B, Danis O, Ogan A, Sener G, Bulut M, Yarat A. Antioxidative and lipid lowering effects of 7,8-dihydroxy-3-(4-methylphenyl) coumarin in hyperlipidemic rats. *Arzneimittelforschung.* 2009;59(3):129-34.
120. Cechella JL, Leite MR, Dobrachinski F, da Rocha JT, Carvalho NR, Duarte MM, et al. Moderate swimming exercise and caffeine supplementation reduce the levels of

- inflammatory cytokines without causing oxidative stress in tissues of middle-aged rats. *Amino Acids*. 2014 May;46(5):1187-95
- 121.Memi G, Şen LS, Özdemir ZN, Kıran D, Ercan F, Yeğen BÇ, Yeğen C. Obestatin alleviates indomethacin-induced gastric mucosal injury via the inhibition of neutrophil recruitment. *Turkish-FEPS Physiology Congress: Sep 3-7, Istanbul, Turkey;2011*.
- 122.Sakr HF. Modulation of metabolic and cardiac dysfunctions by swimming in overweight rats on a high cholesterol and fructose diet: possible role of adiponectin. *J Physiol Pharmacol*. 2013;6(2):231-40.
- 123.Macedo IC, Medeiros LF, Oliveira C, Oliveira CM, Rozisky JR, Scarabelot VL, et al. Cafeteria diet-induced obesity plus chronic stress alter serum leptin levels. *Peptides*. 2012;38(1):189-96.
- 124.Al-Daghri NM, Bindahman LS, Al-Attas OS, Saleem TH, Alokail MS, Alkharfy KM, et al. Increased circulating ANG II and TNF-alpha represents important risk factors in obese saudi adults with hypertension irrespective of diabetic status and BMI. *PLoS One*. 2012;7(12):51255
- 125.Glisezinski D, Crampes F, Harant I, Berlan M, Hejnova J, Langin D, et al. Endurance training changes in lipolytic responsiveness of obese adipose tissue. *Am J Physiol*. 1998;275(6):951-6.
- 126.Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. A peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*. 2005;310(5757):996-9.
- 127.Unniappan S, Speck M, Kieffer TJ. Metabolic effects of chronic obestatin infusion in rats. *Peptides*. 2008;29:1354-61.
- 128.Aragno M, Mastrocola R, Ghé C, Arnoletti E, Bassino E, Alloatti G, et al. Obestatin induced recovery of myocardial dysfunction in type 1 diabetic rats:underlying mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:129.
- 129.Alloatti G, Arnoletti E, Bassino E, Penna C, Perrelli MG. Obestatin affords cardioprotection to the ischemic-reperfused isolated rat heart and inhibits apoptosis in

- cultures of similarly stressed cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299:470-81.
130. Agnew AJ, Robinson E, McVicar CM, Harvey AP, Ali IH, Lindsay JE, et al. The gastrointestinal peptide obestatin induces vascular relaxation via specific activation of endothelium-dependent NO signalling. *Br J Pharmacol.* 2012;166(1):327-38.
131. Öztuk G. Egzersizin natriüretik peptit yanıtı ve adiponektin üzerine etkileri (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2010.
132. Akseki- Temür H. Sağlıklı Gençlerde Plazma C-Tipi Natriüretik Peptid Düzeyinde Egzersize Bağlı Değişim (tez). Edirne; Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2013.
133. Karakuşoğlu Ö. Sağlıklı Erkeklerde Anaerobik Egzersizin Plazma Atrial Natriüretik Peptid Düzeyine Etkisi (tez). Edirne; Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2008.
134. Yeo KYJ, Lee HK, Wong KC, Foote RS. Can exercise induced changes in B-type natriuretic peptides be used to detect cardiac ischemia? *J Card Fail.* 2005;11(5):59-64.
135. Li J, Yin FF, Hou YL. Early diagnosis of rats with acute myocardial infarction by measurement of brain natriuretic peptide. *Exp Ther Med.* 2013;5(4):1201-5
136. Scharhag J, Herrman M, Urhausen A, Haschke M, Hermann W, Kindermann W. Independent elevations of N-Terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. *Am Heart J.* 2005;150(6):1128-34.
137. Jing F, Mogi M, Horiuchi M. Role of renin–angiotensin–aldosterone system in adipose tissue dysfunction. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;378(1-2):23-8.
138. Marcus Y, Shefer G, Stern N. Adipose tissue renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) and progression of insulin resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;378:1–14.
139. Massiera F, Seydoux J, Geloën A, Quignard-Boulangé A, Turban S, Saint-Marc P, et al. Angiotensinogen deficient mice exhibit impairment of diet-induced weight gain with alteration in adipose tissue development and increased locomotor activity. *Endocrinology.* 2001;142:5220-522.

140. Kouyama R, Suganami T, Nishida J, Tanaka M, Toyoda T, Kiso M, et al. Attenuation of diet induced weight gain and adiposity through increased energy expenditure in mice lacking angiotensin II type 1a receptor. *Endocrinology*. 2005;146:3481-9.
141. Yvan-Charvet L, Even P, Bloch-Faure M, Guerre-Millo M, Moustaid-Moussa N, Ferre P, et al. Deletion of the angiotensin type 2 receptor (AT2R) reduces adipose cell size and protects from diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2005;54:991-9.

RESİMLEMELER LİSTESİ

TABLolar

Tablo 1. Egzersizin etkisiyle oluşan hemodinamik değişimler	14
Tablo 2. Çalışmada oluşturulan deney grupları	26
Tablo 3. Normal diyet alan grupların deney süresince kilo takibinin her bir çalışma grubu içinde karşılaştırılması.....	29
Tablo 4. Yüksek yağlı diyet alan grupların deney süresince kilo takibinin her bir çalışma grubu içinde karşılaştırılması	30
Tablo 5. Her deney grubunu temsil eden Lee İndeksi hesaplamalarının çalışma grupları arasında karşılaştırılması	31

ŞEKİLLER

Şekil 1. Kalpte Frank-Starling kanunu	4
Şekil 2. Sol ventrikül fonksiyonlarında kalp yetmezliğine bağlı değişimler	7
Şekil 3. Kalp yetmezliği risk faktörleri	8
Şekil 4. İskelet kasında enerji üretimi	11
Şekil 5. Venöz dönüşün iskelet kasları tarafından artırılması.....	15
Şekil 6. Membran taşıma sisteminde yağ açıl KoA'nın mitokondriyal membrana geçişi	17
Şekil 7. Yemek sonrasında adipoz dokuda lipid metabolizması.....	18
Şekil 8. Obezitede adipoz doku değişimleri.....	20
Şekil 9. Tüm deney gruplarının deney süresince kilo takibinin her bir çalışma grubu içinde karşılaştırılması.....	31
Şekil 10. Her deney grubunu temsil eden Langendorff ölçümleri LVDP değerleri.....	32

Şekil 11. Her deney grubunu temsil eden Langendorff ölçümleri kalbin dakikada atım hızı değerleri.....	33
Şekil 12. Her deney grubunu temsil eden serum trigliserid değerleri.....	34
Şekil 13. Her deney grubunu temsil eden serum HDL değerleri	35
Şekil 14. Her deney grubunu temsil eden serum LDL değerleri.....	36
Şekil 15. Her deney grubunu temsil eden serum kolesterol değerleri.....	36
Şekil 16. Her deney grubunu temsil eden serum AT2R1 değerleri.....	37
Şekil 17. Her deney grubunu temsil eden serum BNP değerleri.....	38

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Adıyaman'ın Kahta ilçesinde doğdum. Lisans eğitimimi Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu'nda, yüksek lisans eğitimimi Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda tamamladım. 2011 Eylül ayında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda doktora programına başladım.

Çalışma hayatına Aralık 2006'da İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesinde hemşire olarak başladım. Mart 2011'de Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu'nda öğretim görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu'nda öğretim görevlisi olarak görev yapmaktayım.

Uluslararası Hakemli Dergi Makaleleri

- 1) **Kumral ZN, Memi G**, Ercan F, Yeğen BC. Estrogen Alleviates Acetic Acid-Induced Gastric or Colonic Damage via Both ER α - and ER β -Mediated and Direct Antioxidant Mechanisms in Rats. *Inflammation*. 2013 Dec 10.
- 2) Coşar M, Kaner T, Şahin Ö, Topaloğlu N, Güven M, Bozkurt A, Akman T, Özkan A, Şen MH, **Memi G**, Deniz M. The neuroprotective effect of Sulindac after ischemia-reperfusion injury in rats. *Acta Cir. Bras*. 2014; 29(4).São Paulo.
- 3) Koç M, Kumral ZN, Ozkan N, **Memi G**, Kaçar O, Bilsel S, Cetinel S, Yeğen BC. Obestatin improves ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats via its antioxidant and anti-apoptotic effects: Role of the nitric oxide, Peptides. 2014 Jul 31.

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

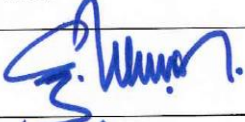

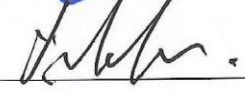

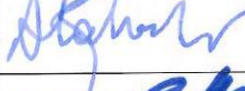

EDİRNE

Oturum Sayısı: 06

Karar Tarihi: 27.09.2013

KARAR NO: 2013.06.04

Yürütücülüğünü, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK'ün yaptığı, Gülşüm MEMİ'nin Doktora tezi olarak planlanan TÜHDYEK-2013/58 protokol nolu "Obezite ile indüklenen kardiyak hemodinamik değişimler üzerine egzersiz ve obestatinin koruyucu rolü" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Doç. Dr. Enis ULUÇAM Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd. Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet. Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd. Doç. Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Tevfik AKTOZ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd. Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Osman GÜLTEKİN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	