

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**EGZERSİZİN LEPTİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ,
LEPTİNİN SOLUNUM VE KARDİYOVASKÜLER
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

**Tezi Hazırlayan
Lütfiye OGAN KEÇETEPEN**

**Tezi Yöneten
Prof.Dr.Nurcan DURSUN**

**Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Eylül 2005
KAYSERİ**

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**EGZERSİZİN LEPTİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ,
LEPTİNİN SOLUNUM VE KARDİYOVASKÜLER
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

**Tezi Hazırlayan
Lütfiye OGAN KEÇETEPEN**

**Tezi Yöneten
Prof.Dr.Nurcan DURSUN**

**Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından SBY.03.02 nolu proje
ile desteklenmiştir.**

**Eylül 2005
KAYSERİ**

Prof.Dr.Nurcan DURSUN danışmanlığında Lütfiye OGAN KEÇETEPEN tarafından hazırlanan “Egzersizin Leptin Düzeyleri Üzerine Etkisi, Leptinin Solunum Ve Kardiyovasküler Parametreler İle İlişkisi” konulu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

22/09/2005

(Tez savunma sınav tarihi yazılacak)

JÜRİ :

İmza

Üye : Prof.Dr. Nurcan DURSUN

Üye : Prof.Dr. Cem SÜER

Üye : Yrd.Doç.Dr. Nazmi ÇETİN

Nurcan
Cem
Nazmi

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 07.10.05...tarih ve ...360... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

07.10.2005

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Meral



TEŞEKKÜR

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Çalışmamın her aşamasında bilgi ve eleştirileri ile katkıda bulunan hocam ve tez yöneticim, Sayın Prof.Dr. Nurcan DURSUN'a,

Anabilim Dalı olanaklarından yararlanmamı sağlayan, bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık tutan Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Çiğdem ÖZESMİ'ye,

Çalışmamın her aşamasında değerli yardımlarını gördüğüm Sayın Prof.Dr.Cem SÜER'e,

Uyumlu bir çalışma ortamı sağlayarak destekte bulunan Sayın Prof.Dr.Sami AYDOĞAN, Prof.Dr.Meral AŞÇIOĞLU, Prof.Dr.Asuman GÖLGELİ, Prof.Dr.Bekir ÇOKSEVİM, Prof.Dr.Nazan DOLU'ya,

Deney çalışmalarım esnasındaki yardımlarından dolayı, Beden Eğitimi Yüksek Okulu Okutman'ı Hasan AKSOYAK, Pediatri Anabilim Dalı Arş.Gör.Dr.Sebahat TÜLPAR, Fizyoloji Anabilim Dalı Arş.Gör.Dr.Ramazan BENLİ, Leyla KESKİNOL'a,

Leptin düzeylerinin ölçümlerinde yardımcı olan Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç.Dr.Mustafa KULA'ya

Nitrik oksit düzeylerinin ölçümlerinde yardımcı olan İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr.Nihayet BAYRAKTAR'a

İstatistiksel değerlendirmelerimdeki yardımlarından dolayı Sayın Prof.Dr.Yunus DURSUN'a,

Her türlü desteği sağlayan bölüm asistanları Ayşegül KÜÇÜK, Hande YAPIŞLAR, Dr. Seda ARTIŞ, Dr.Murat KENDİRCİ, Dr.Seda ÇİÇEK'e

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen eşim Hakan KEÇETEPEN'e teşekkürü borç bilirim.

EGZERSİZİN LEPTİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ, LEPTİNİN SOLUNUM VE KARDİYOVASKÜLER PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Neden egzersize adaptasyonların ve leptin cevaplarının önemli olduğu sorusuna pek çok önemli gerekçe bulunmaktadır. Bunlardan birisi egzersizin etkili bir biçimde obeziteyi azaltmasıdır. Eğer leptin seviyesi etkileniyorsa egzersizin obeziteye ve obezite ilişkili hastalıklara nasıl etki oluşturduğunu açıklayacak bazı veriler sağlayacaktır.

Çalışmamızda, sürekli spor yapan ve hiç spor yapmayan öğrencilerdeki leptin seviyesi ile cinsiyet, arteriyel basınç, nitrik oksit (NO), ventilasyon cevapları arasındaki ilişki ile kısa süreli yoğun egzersizin bu ilişkideki değişime etkisi araştırılmıştır. Çalışma 2 gruptan oluşmaktadır. Birinci grup 15 kız, 15 erkek düzenli spor yapan öğrencilerdir. İkinci grup 15 kız, 15 erkek sedentar yaşayan öğrencilerdir. Serum leptin ve plazma NO konsantrasyonları iki grupta da egzersiz öncesi (EÖ), sonrası (EHS) ve egzersizden yarım saat sonrasında (EYS) ölçülmüştür. Kandaki leptin, NO değişiklikleri, arteriyel basınç, ventilasyon değişkenleri gruplar arasında tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırılmıştır. Leptin ile seçilen antropometrik ve fizyolojik değişkenler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile belirlenmiştir. Spor yapan kızlardaki EÖ, serum leptin seviyeleri erkeklerden yüksek bulunmuştur. EÖ ve EHS spor yapan-yapmayan, kız-erkek öğrencilerin arteriyel basınçları ile leptin arasında önemli ilişki bulunmamıştır. NO metabolitleri (NOx) spor yapanlarda yapmayanlardan düşük bulunmuştur. EHS NOx spor yapan-yapmayan kız-erkek öğrencilerde daha da azalmıştır. Fakat EÖ ve EYS leptin ile NOx arasında önemli ilişki bulunmamıştır. EHS, VO_{2max} , VO_2 , VCO_2 değerleri spor yapan yapmayan kız öğrenciler arasında önemli farklılık gösterirken, erkek öğrencilerde ise VE, VRO_2 , $VRCO_2$ değerleri farklılık göstermektedir. Kısa süreli egzersiz sonrası leptin ile VO_{2max} , VO_2 arasında negatif korelasyon görülürken, leptin/VKİ ile bu parametrelere ilaveten VCO_2 arasında da negatif korelasyon görülmüştür.

Sonuçta leptin ile cinsiyet, uzun süreli egzersiz ile ilişkili bulunurken, kısa süreli egzersiz ile ilişkili bulunmamıştır. Uzun süreli egzersiz esnasındaki leptin farklılıkları, leptin ile enerji tüketimi arasında kuvvetli ilişki olduğunu göstermektedir. Uzun süreli egzersizden sonra azalan leptinin NO yapımındaki azalma ile ilişkisi yoktur fakat leptin ile DB ve nabız arasında ilişki bulunmaktadır. Leptin ile VO_{2max} , VO_2 arasında, leptin/VKİ ile aynı parametrelere ilaveten VCO_2 ile ilişki bulunmaktadır. Biz VO_{2max} ve vücut yağı arasındaki negatif ilişkinin leptin ile VO_{2max} arasında da negatif ilişki oluşturduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler : Leptin, egzersiz, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem

**PROLONGED - ACUTE EFFECTS OF EXERCISE ON PLASMA LEPTIN
CONCENTRATIONS AND RELATION OF LEPTIN TO RESPIRATORY,
CARDIOVASCULAR PARAMETERS**

ABSTRACT

There are many several reasons why leptin responses and exercise adaptations may have important ramifications. One of them is the effective reduction of obesity. If leptin is affected, this may provide some explanation of how exercise affects obesity-obesity disorders.

We tested the relationships between leptin and sex, arterial pressure, nitric oxide (NO), ventilation during the long term training and how strenuous short-time exercise affects this relations of students who exercised regularly and sedentary. The study population was composed of two groups. The first group consisted of 15 female and 15 male who are regular exercise students. The second group was 15 female and 15 male trained students who live sedentary. Leptin and NO levels were determined in two groups before and immediately after cessation of exercise and 30 minutes after the end of the exercise period. Leptin in blood, changes of NO, arterial pressure, ventilation variables are compared to one-way ANOVA test. Simple correlation analysis were conducted to determine the correlation between leptin and selected anthropometric and physiologic variables. Leptin was significantly greater in trained girls than in boys before short-time exercise. Significant correlations were not found between leptin and arterial pressures in trained and non-trained girls and boys before and after exercise. NO metabolites (NOx) were found low in trained individuals than sedentary. NOx levels were more decreased immediately after exercise in trained and not trained groups. But there was no relation between before exercise and 30 minutes after exercise in leptin and NOx. After exercise while trained-not trained females have significant differences in VO_{2max} , VO_2 , VCO_2 , males have significant differences in VE, VRO_2 and $VRCO_2$. While significant negative correlation between after short time exercise leptin and VO_{2max} , VO_2 is seen, in addition to these parameters between leptin/BMI and VCO_2 a negative correlation is also seen.

The results suggest that leptin levels are related to gender and long-time exercise but not short-time exercise. Leptin differences during long-time exercise has showed that there is strong association between leptin and energy expenditure. The decreased leptin after long-time exercise is not related to decreased NO production but there is a relation between leptin and diastolic pressure and heart rate. Leptin is related to VO_{2max} , VO_2 and leptin/BMI is also related to these parameters and VCO_2 . We have concluded that the negative association of VO_{2max} and body fat has formed a negative correlation with leptin VO_{2max} .

Key words : Leptin, exercise, respiratory system, cardiovascular system

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK.....	I
KABUL ONAY SAYFASI.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
KISALTMALAR.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 OBEZİTE.....	3
2.2 OBEZİTEDE HİPERTANSİYON OLUŞ MEKANİZMALARI.....	4
2.3 LEPTİN.....	6
2.3.1 Leptin Yapım Yeri.....	6
2.3.2 Leptinin Taşınması.....	7
2.3.3 Leptin Reseptörleri ve Hücre içi Sinyalizasyonu.....	7
2.3.4 Leptin Eksikliği, Leptin Reseptör Eksikliği.....	10
2.4 LEPTİN KAN BASINCI İLİŞKİSİ.....	11
2.4.1 Leptinin Kan Basıncını Arttırma Mekanizmaları.....	11
2.4.2 Leptinin Kalp Hızı ve Kardiyak Fonksiyon Üzerine Etkisi.....	15
2.5 LEPTİN VE SOLUNUM.....	16
2.6 EGZERSİZDE VENTİLASYONUN KONTROLÜ.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1 GRUPLAR.....	19
3.2 EGZERSİZ PROGRAMI.....	20
3.3 SOLUNUM PARAMETRELERİNİN TAYİNİ.....	20
3.4 SERUMDA LEPTİN DÜZEYLERİNİN TAYİNİ.....	21
3.5 PLAZMADA NİTRİK OKSİT TAYİNİ.....	21
3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	22

4. BULGULAR.....	23
4.1 KORELASYON SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	32
4.1.1 EÖ Leptinin Diğer Parametreler İle İlişkisi.....	32
4.1.2 EHS Leptinin Diğer Parametreler İle İlişkisi.....	33
4.1.3 EYS Leptinin Diğer Parametreler İle İlişkisi.....	34
4.1.4 EÖ Leptin/VKİ' nin Diğer Parametreler İle İlişkisi.....	35
4.1.5 EHS Leptin/VKİ' nin Diğer Parametreler İle İlişkisi.....	36
4.1.6 EYS Leptin/VKİ' nin Diğer Parametreler İle İlişkisi.....	37
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	38
6. KAYNAKLAR.....	45
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. Grupların yaş, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri.....	23
Tablo 4.2. Gruplardan EÖ kaydedilen; SB, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ değerleri.....	24
Tablo 4.3. Gruplardan EHS kaydedilen; SB, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ değerleri	25
Tablo 4.4. Gruplardan EYS kaydedilen; SB, DB, nabız,leptin, leptin/VKİ değerleri	25
Tablo 4.5. Grupların bisiklet ergometresi ile yapılan maksimal egzersiz esnasında kaydedilen;VO _{2max} , VO ₂ , VCO ₂ , VE, VI, VRO ₂ , VRCO ₂	26
Tablo 4.6. Gruplardan EÖ kaydedilen; T.nitrit, D.nitrit, nitrat değerleri.....	27
Tablo 4.7. Gruplardan EHS kaydedilen; T.nitrit, D.nitrit, nitrat değerleri.....	27
Tablo 4.8. Gruplardan EYS kaydedilen; T.nitrit, D.nitrit, nitrat değerleri.....	28
Tablo 4.9. Spor yapmayan kız öğrencilerin; EÖ, EHS, EYS kaydedilen SB, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ, T.nitrit, D.nitrit, nitrat değerleri.....	28
Tablo 4.10. Spor yapan kız öğrencilerin; EÖ, EHS, EYS kaydedilen; SB, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ, T.nitrit, D.nitrit, nitrat değerleri.....	29
Tablo 4.11. Spor yapmayan erkek öğrencilerin; EÖ, EHS, EYS kaydedilen; SB, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ, T.nitrit, D.nitrit, nitrat değerleri.....	30
Tablo 4.12. Spor yapan erkek öğrencilerin; EÖ, EHS, EYS kaydedilen; SB, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ, T.nitrit, D.nitrit, nitrat değerleri.....	31

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1.	Obezitede gelişen hipertansiyon nedenleri ve leptinin bunlarla ilişkisi.....	5
Şekil 2.2.	Leptin reseptörleri ve yapısı	8
Şekil 2.3.	Leptinin hücre içi sinyalizasyon mekanizması	9
Şekil 2.4.	Leptin ve insulinin SSS' ne etkisi.....	9
Şekil 2.5.	a) Aqouti yellow obez fare.....	10
	b) Leptin gen mutasyonlu fare	10
Şekil 2.6.	a) Yağ dokusu fazlalığında leptin sinyalizasyonu	12
	b) Yağ dokusu azlığında leptin sinyalizasyonu	12
Şekil 2.7.	Leptinin iştah azaltıcı etki mekanizması.....	13
Şekil 2.8.	Leptinin kan basıncını arttırıcı ve azaltıcı etkileri	15
Şekil 4.1.	Spor yapan yapmayan erkek ve kız öğrencilerin EÖ leptin-cinsiyet, spor, boy, nabız parametreleri arasındaki korelasyon	32
Şekil 4.2.	Spor yapan yapmayan erkek ve kız öğrencilerin EHS leptin-cinsiyet, VO_{2max} , VO_2 , DB parametreleri arasındaki korelasyon.....	33
Şekil 4.3.	Spor yapan yapmayan erkek ve kız öğrencilerin EYS leptin-cinsiyet, boy parametreleri arasındaki korelasyon.....	34
Şekil 4.4.	Spor yapan yapmayan erkek ve kız öğrencilerin EÖ leptin/VKİ-cinsiyet, spor, ağırlık, nabız parametreleri arasındaki korelasyon	35
Şekil 4.5.	Spor yapan yapmayan erkek ve kız öğrencilerin EHS leptin/VKİ-cinsiyet, VO_{2max} , VO_2 , VCO_2 parametreleri arasındaki korelasyon	36
Şekil 4.6.	Spor yapan yapmayan erkek ve kız öğrencilerin EYS leptin/VKİ-cinsiyet, ağırlık, boy parametreleri arasındaki korelasyon	37

KISALTMALAR

AGRP	: Aqouti ilişkili protein
AGT	: Anjyotensinojen
Akt	: Protein kinaz B
AMP	: Adenozin monofosfat
Ang II	: Anjyotensin II
Ca ⁺²	: Kalsiyum
CART	: Kokain ve amfetamin ilişkili transkript
CO ₂	: Karbondioksit
CRF	: Kortikotropin serbestletici faktör
DB	: Diyastolik basınç
db/db fare	: Leptin reseptör mutasyonlu fare
D.nitrit	: Direkt nitrit
EPO	: Eritropoietin
ERK	: Ekstrasellüler regüle edilen kinaz
ESRD	: Esansiyel hipertansiyon ve son dönem renal hastalık
ESSV	: Ekstrasellüler sıvı volümü
ET-A	: Endotelin –A
fa/fa sıçan	: Zucker fatty sıçan
fak	: Koletsky sıçan
GCSF	: Granülosit-koloni stimüle edici faktör
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GHRH	: Büyüme hormonu serbestletici hormon
gp130	: Glikoprotein 130
GRH	: Büyüme hormonu
IL-6	: İnterlokın 6
IRS-1	: İnsulinin aktive ettiği haberci- 1
i.c.v	: İnteraserebroventriküler
JAK	: Janus kinaz

XI

K ⁺	: Potasyum
K ⁺ -ATPaz	: Potasyum adenzin trifosforaz
KBB	: Kan beyin bariyeri
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
KVS	: Kardiyovasküler sistem
KYD	: Kahverengi yağ dokusu
LA	: Laktik asit
LEPR	: Leptin reseptörü
LIF	: Lökemi inhibitör faktör
MAPK	: Mitojen tarafından aktive edilen protein kinaz
MC 3-R	: Melanokortin 3 reseptör
MC 4-R	: Melanokortin 4 reseptör
MCR	: Melanokortin reseptörü
mRNA	: Messenger ribonükleik asit
MSH- α	: Melanin stimüle edici hormon- α
Na ⁺	: Sodyum
NEFA	: Esterleşmemiş yağ asiti
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NO _x	: Nitrik oksit metabolitleri
NPY	: Nöropeptid Y
NREM	: Hızlı göz hareketinin olmadığı uyku
O ₂	: Oksijen
Ob R	: Obez gen reseptörü
Ob	: Obez geni
Ob/Ob fare	: Leptin geni eksik fare
OHS	: Obezite hipoventilasyon sendromu
OSA	: Obstruktif uyku apnesi
PaCO ₂	: Arteriyal karbondioksit parçacık basıncı
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PI-3	: Fosforilinozitol-3

XII

PI3K	: Fosfotidil inozitol 3 kinaz
POMC	: Proopiomelanokortin
P_{O_2}	: Oksijen pay basıncı
P_{CO_2}	: Karbondioksit pay basıncı
PRL	: Prolaktin
RAS	: Renin anjiyotensin sistem
RQ	: Solunum katsayısı
SB	: Sistolik basınç
SemSS	: Sempatik sinir sistemi
SH	: Solunum hızı
SOCS3	: Sitokin sinyal 3 reseptörü
SSS	: Santral sinir sistemi
STAT-3	: Transkripsiyon aktivatör protein tip 3
T. Nitrit	: Total nitrit
TGF- β	: Tümör growth faktör- β
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör- α
TRH	: Tirotropin serbestletici hormon
VCO_2	: Karbondioksit üretimi
VE	: Ekspresyon hacmi
VI	: İnsprasyon hacmi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VO_{2max}	: Maksimum oksijen tüketimi
VO_2	: Oksijen tüketimi
$VRCO_2$: Ekspresyon hacminin karbondioksit üretimine oranı
VRO_2	: Ekspresyon hacminin oksijen tüketimine oranı
VT	: Tidal volüm
WHO	: Dünya sağlık örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obez (Ob) gen ürünü leptinin keşfedilmesiyle obezite çalışmalarında önemli sayıda artış olmuştur. Büyük bir kısmı yağ dokusunda yapılan leptin, obezite hormonu olarak bilinmekte olup enerji regülasyonunda önemli role sahiptir. Leptin yapımının olmadığı ob/ob farelere leptin verilmesi vücut ağırlığında, yağ oranında azalmaya, metabolik hız ve oksijen tüketiminde artışa neden olmaktadır.

Kardiyovasküler sistem, böbrek gibi periferel dokularda da leptin reseptörleri bulunur. Hiperleptineminin obezite ilişkili kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi olduğu, kronik leptin verilen deney hayvanlarında kan basıncını arttırdığı bildirilmektedir. Hipertansif insanlarda da plazma leptin konsantrasyonu ile kan basıncı arasında korelasyon olduğunu bildiren çalışma sayısı oldukça fazladır. Endotelial hücrelerde de leptin reseptörlerinin bulunması, leptinin nitrik oksit yapımına etkisi olup olmadığı konusunu araştırmaya açmıştır. Enerji metabolizmasını düzenleyen leptinin, muhtemelen ventilasyon üzerine de etkili olabileceğini bildiren çalışmalar yapılmaktadır.

Egzersiz kardiyovasküler ve solunum sistemi fonksiyonlarına etkisi çok iyi bilinmektedir. Leptin üzerine egzersizin etkisi ise son yıllarda araştırılmaktadır.

Çalışmamızın amacı, uzun ve kısa süreli egzersizin aşağıdaki parametreler ile ilişkisini ortaya koymaktır.

- Leptin-cinsiyet
- Leptin-spor
- Leptin-kan basıncı, nabız
- Leptin-nitrik oksit
- Leptin- ventilasyon cevapları arasındaki ilişki

Elde edilecek veriler ile egzersizin obeziteyi düzeltmedeki mekanizmasının açıklanmasına katkı sağlanmış olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obezite'yi sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlamıştır.

Vücut yağ oranının artması (obezite) davranış, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks multifaktöriyel bir hastalıktır.

Obezite, sadece gelişmiş ülkelerde değil, gelişmekte olan ülkelerinde giderek artan metabolik hastalıklarındandır. Amerika Birleşik Devletleri'nde son 30 yıl içerisinde kişilerin yağ tüketimi çok fazla azalmasına rağmen obezite insidansında azalma görülmemiştir. Bu durum, kişilerin fazla kalorili yiyecek almaları ve fiziksel aktivite azlığına bağlanmıştır. Obezitenin patogenezi kişilerin genetik ve yaşam biçimleriyle ilişkilidir. Bardet-Biedl sendromu ve melanokortin 4 reseptör (MC4-R) gen mutasyon ilişkili obezlerde olduğu gibi, genetik mutasyon nedenli obezite vakalarının %30-70'i kalıtım ile açıklanmıştır (1). Sosyal ve davranışsal hastalık olarak kabul edilen obez grubuna vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 'dan fazla olanlar dahil edilmiştir (2).

Obezite tedavi edilmediğinde diabetes mellitus, insulin rezistansı, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi metabolik hastalıklar artmıştır (3).

Bunlara bağılı ya da bağımsız, obez kişilerde kardiyak hipertrofi, ventriküler fonksiyon bozukluğu, arteroskleroz ve diğler damar komplikasyonlarını içeren hastalıklar gelişmiştir (1). Obezite, sempatik sinir sistem (SemSS) aktivasyon artışı ve endotel fonksiyon bozukluğu oluşturarak kardiyovasküler hastalıkları artırmakta olup, bunlarla ilgili mekanizmalar günümüzde tam olarak açıklanmamıştır (1). Obezitede SemSS'ni aktive eden etkenler arasında hiperinsulinemi, hiperleptinemi, yağ asitleri, anjiyotensin II (Ang II) ve bozulmuş barorefleks sensitivitesi sayılmaktadır (4).

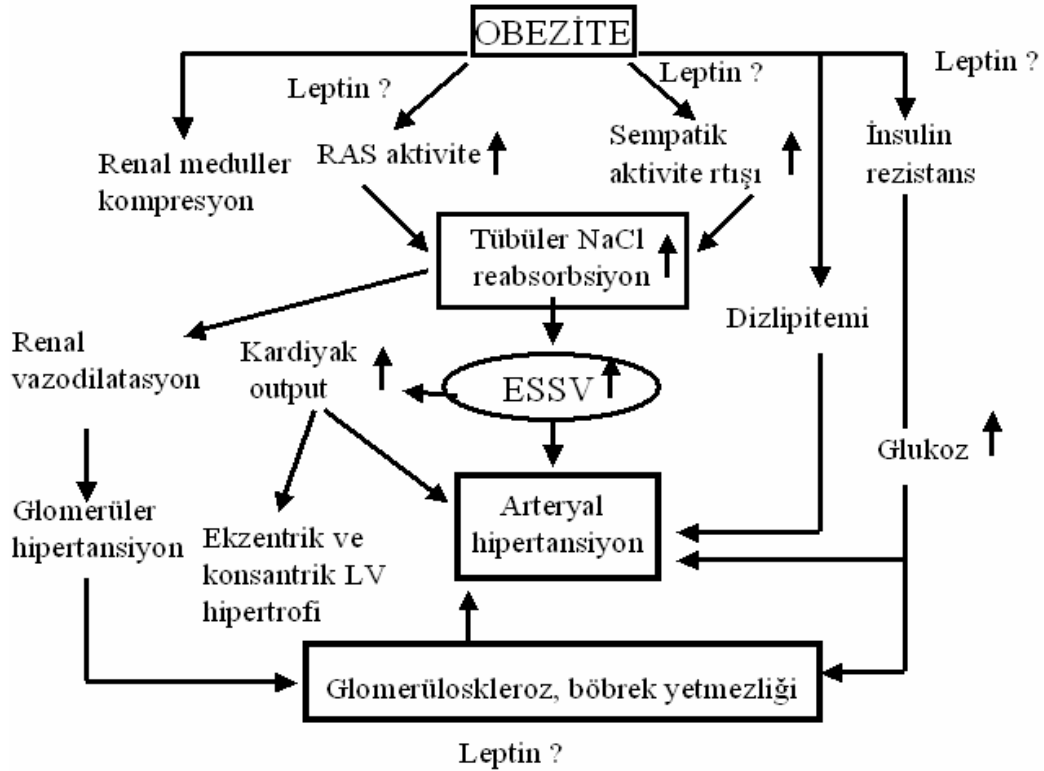
2.2. OBEZİTEDE HİPERTANSİYON OLUŞ MEKANİZMALARI

Obezite anormal derecede artmış yağlı vücut ağırlığı olarak tanımlanır (5). Amerika Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health), aşırı kilo ve obeziteyi vücut kitle indeksi (VKİ) ile belirlemektedir. VKİ 25-29,9 olanlar aşırı kilolu, VKİ \geq 30 olanlar obez kabul edilir (5). Özellikle abdominal yada santral obezite olarak tanımlanan, aşırı viseral yağ artışı metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riski için bir işarettir. Santral obezite, hiperinsulinemi, insulin rezistansı, diyabetik dislipidemi, hipertansiyon, albuminüri, artmış proinfilamatör ve protrombotik klinik bulgular içerir (3, 6). Obezite, insulin direnci, dislipidemi, aterosklerozis ve hipertansiyon gibi KVH riskini artıran pek çok hastalığın başlangıcıdır. Bu hastalıkların hepsi “ metabolik sendrom ”, “ X sendromu ” yada “insulin rezistans sendromu ” gibi farklı isimler ile ifade edilir. Son dönem renal hastalığın (end-stage renal, ESRD) %70 sorumlusu hipertansiyon ve tip II diyabette alınan aşırı kilodur. Non-diyabetik obezlerde bile oldukça ciddi böbrek hasarı oluşmaktadır (3).

Obezite hipertansiyonunda renal sodyum (Na^+) geri emilimi artmakta, bu durum da ekstrasellüler sıvı volüm (ESSV) artışına neden olmaktadır. Artmış renal tübüler Na^+ reabsorpsiyonu, kompenzasyon için glomerüler filtrasyon hızını (GFH) artırır, böylece Na^+ dengesi yeniden oluşturulmaya çalışılır. Na^+ reabsorpsiyonunu obezitede artıran faktörler arasında artmış SemSS aktivitesi, renin anjiyotensin sistem (RAS) aktivasyonu ve viseral yağın böbrekler üzerine yaptığı fiziksel kompresyon sayılmaktadır (3). Kronik obezitede antinatriüretik etkinin neden olduğu hipertansif etki; obezlerde görülen dislipidemi, insulin rezistansı, proinflatör ve protrombotik faktörlerin artışı ile daha da şiddetlenmektedir (6, 7). Son yıllarda, yağ dokusundan KVH risk faktörlerini etkileyecek biyolojik aktif moleküllerin sentez ve sekrete edildiği bildirilmektedir. Bunlar arasında adinopektin, rezistin, leptin, plazminojen aktivatör

inhibitör-1 (PAI-1), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) bulunmaktadır (8). Adinopektin, kollajen benzeri madde olup, insülin aktivitesini artırır (9). Obez kişilerde adinopektin azalır, insülin rezistansı da kısmen buna bağlı artar (10). Rezistin de yağ doku proteini olup insülin rezistansı ile ilişkilidir (11). IL-6 ve TNF- α 'da yağ doku da yapılır (12, 13). Bunlar akut faz protein C-reaktif protein regülatörüdür. C reaktif proteinin dolaşımdaki seviyesinin artması non diyabetik ve tip II diyabetik kişilerdeki VKİ ile çok yakın ilişkilidir. İnsülin rezistanslı obez hayvan ve insanlarda yağ dokudan TNF- α aşırı salgılanır.

TNF- α da inflamasyonda akut faz cevapların esas düzenleyicisidir. Sonuç olarak obeziteli kişiler akut koroner olaylara neden olan karakteristik proinfilamatör duruma sahiptir. Fibrinolizis inhibitörü olan PAI-1, obez ve obez tip II diyabetlilerde oldukça yüksektir. Son yıllarda yapılan çalışmalar obez kişilerin viseral adipoz dokularının, PAI-1 ile önemli derecede korelasyon içinde olduğunu göstermektedir (14). Artmış PAI-1, protrombotik bir durum gösterir. Artmış protrombotik bir durumda aterogenezis ve artmış KVH risk demektir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Obezitede gelişen hipertansiyon nedenleri ve leptinin bunlarla ilişkisi şematik olarak özetlenmiştir.

2.3 LEPTİN

1994 yılında, obez gen ürünü (16kDa, ob) olan leptinin keşfi, obezite ile ilgili görüşlerde yeni bir devir başlatmıştır (15). Adipoz dokudan salınan leptin, kan beyin bariyerini (KBB) aktif olarak geçer ve hipotalamusa ulaşır, çeşitli hipotalamik nükleuslardaki spesifik leptin reseptörlerine bağlanarak yiyecek alımını azaltır, enerji kullanımını artırır (16). Çok düşük seviyelerde olsa da mide epitel, iskelet kası ve plasentadan da salgılanır. Enerji metabolizması ile ilişkili glukozamin verilmesi iskelet kasında leptin mRNA ve leptin artışına neden olur. Beslenme ile ilişkili gastrin, kolesistokininin midede leptin ekspresyonunu arttırmaktadır. Eklempside oluşan ve genelde erken doğuma neden olan fetal hipoksida de plasental leptin seviyesi artmaktadır (17).

Leptin, otokrin faktör kadar endokrin ve parakrin olarak da etkilidir (1). Yiyecek alımını azaltma, enerji tüketimini artırma etkileri yanında hücre çoğalması / farklılaşması, enerji ve metabolizma ile ilgili insulin, insulin benzeri büyüme faktörü, büyüme hormonu, glukagon ve glukokortikoidler gibi hormonlarla da etkileşim halindedir (16).

2.3.1. Leptin Yapım Yeri

167 aminoasit içeren leptin geni 4,5 kilobaz mRNA transkripsiyonu ile kodlanır (17).

Leptin adipoz doku tarafından sentezlenir ve kana salınır. Kana salınan leptin, KBB'ni geçer ve hipotalamusa ulaşır, çeşitli hipotalamik nükleuslardaki spesifik leptin reseptörlerine bağlanarak yiyecek alımını azaltır, enerji kullanımını artırır (16). Aşırı yeme, obezite, insulin, glukokortikoidler, akut enfeksiyon, proinflatör sitokinler (TNF- α , IL-1), adipoz dokudan leptin salınımını arttırırken; açlık, soğuk, β -adrenerjik agonist, testesteron azaltır.

Çok düşük seviyelerde olsa da, mide epitel, plaseenta ve iskelet kasından da salgılanır. Son yıllarda insan midesi gastrik epitel hücrelerinde leptin ve reseptörünün Ob-Rb formu tanımlandı. Leptinin midedeki rolü, kolesistokininle interaksiyona girerek iştahı düzenlemek, besinlerin sindirimi ve absorpsiyonunu sağlamaktır (18).

Leptin plaseenta ve fetal dokularda hazır bulunur ve gebelik esnasında leptin sirkülasyonuna katkıda bulunur. Leptin gebelik ve fetal büyüme esnasında görülen anjiogenez ve hematopoezde enerji dengesini düzenler (19). Eklempside oluşan ve

genelde erken doğuma neden olan hipokside de plasental leptin seviyesi artmaktadır (17). İnsulin, glukokortikoidler ve hipoksi plasentadan leptin salınımını artırır.

Ob/Ob farede kemik büyümesi azalır ve osteopeni görülür. Ob/Ob fareye leptin verilmesi ile kemik metabolizmasındaki anormalliklerin düzeldiği görülmüştür (20). Leptin reseptörleri osteoblastlarda hazır bulunur ve direkt etkilidir (21, 22).

2.3.2. Leptinin Taşınması

Leptin keşfedildiği zaman peptid ve proteinlerin KBB'nden geçip geçemediği konusyla uzun süre ilgilenildi.

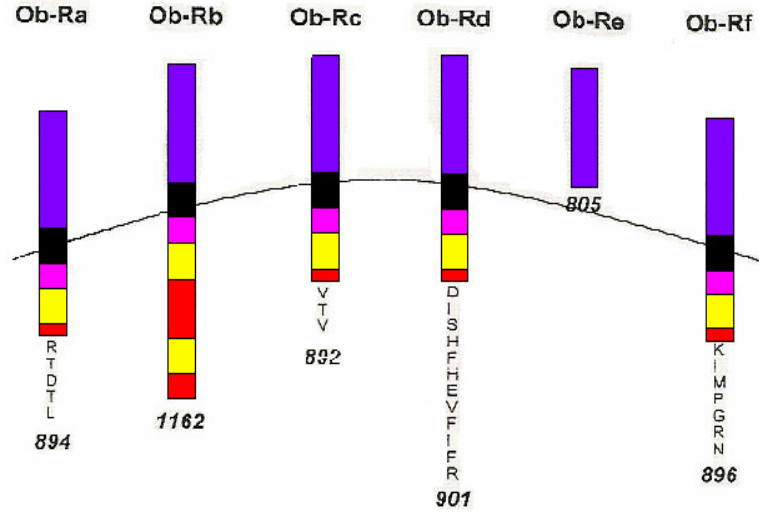
Leptin reseptörleri sentral sinir sistemi (SSS) ve periferde yerleşmiş olup SSS de daha çok hipotalamusun arkuat nükleusundadır. (23). Arkuat nükleus da bilindiği gibi sirkumventriküler organ olan median eminense çok yakındır. Leptinin SSS'e taşıyıcı transport ve median eminensden difüzyon ile girdiği belirtilmektedir. Taşıyıcı transporttan sorumlu yapılar tam belirlenmemiş olsa da, leptin reseptörlerinin KBB'nden geçişi sağladığı ileri sürülmektedir. Beyin mikrodamarlarında, böbrek, karaciğer, akciğer ve gonadlarda LEPR_e formunun (kısa olan) oldukça yaygın dağılım göstermesi bu reseptörlerin leptinin taşınmasında aracılık ettiğini göstermektedir (24, 25).

2.3.3. Leptin Reseptörleri ve Hücre İçi Sinyalizasyonu

Leptin, TNF- α , IL-6, lökemi inhibitör faktör (LIF), granülosit koloni stimüle edici faktör (GCSF), glikoprotein 130 (gp 130), büyüme hormonu (GRH), prolaktin (PRL), eritropoietin (EPO) ve diğer sitokin familyasına ait proteinler ile yapısal homoloji gösterir, o nedenle sitokin benzeri madde olarak tanımlanır (17, 26, 27).

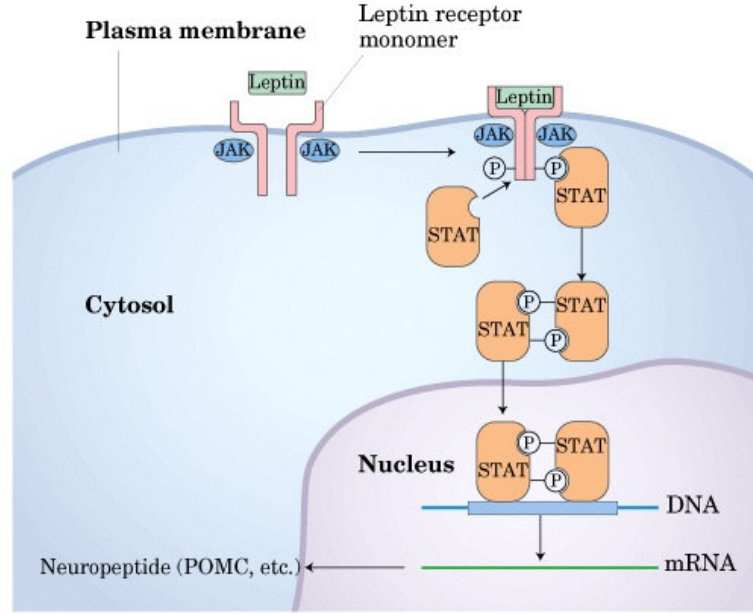
Leptin reseptörlerinin yapısı ve yerleşimi 1995 yılında tanımlanmıştır (28).

Leptin reseptörlerinin LEPR_a, LEPR_b, LEPR_c, LEPR_d, LEPR_e ve LEPR_f olarak adlandırılan 6 izoformu bulunmaktadır (17). Hepsinde genel bir ekstrasellüler leptin bağlama bölgesi vardır ama intrasellüler bölgeleri birbirinden farklıdır. LEPR_b en uzun yapıli olanıdır, LEPR_e'nin ise ne transellüler ne de intrasellüler kısımları bulunur. O nedenle soluble reseptör olarak dolaşımda yer alır (29) (Şekil 2.2).



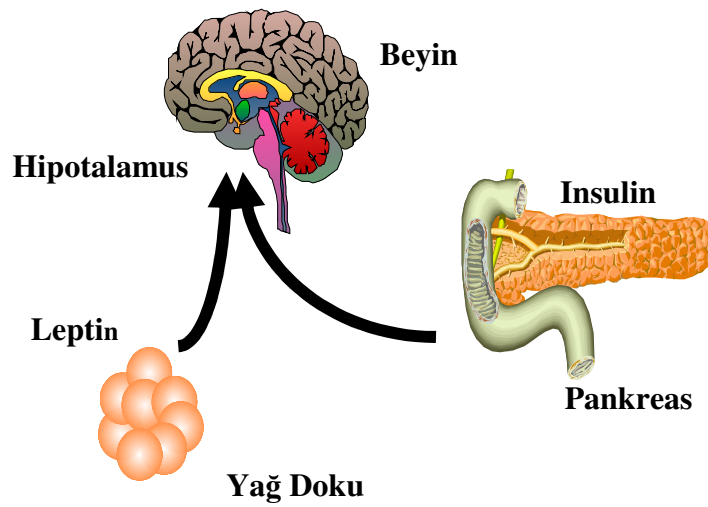
Şekil 2.2. Leptin reseptörleri ve yapısı

Leptin reseptörlerinin hiç bulunmadığı Koletsky sıçanlarda (LEPRe dahil hiçbir reseptörü olmayan) serebrospinal sıvı leptin düzeylerinin çok azalmış olması leptin transportunda LEPR'leri dışında başka faktörlerin de rol oynadığı fikrini desteklemektedir (30). LEPRb'nin intrasellüler kısmı 3 adet tirozin içermektedir. Leptinin LEPRb'ye bağlanması Janus kinazların (JAK 1,2) otofosforilasyonuna, bunlar da LEPRb'nin sitoplazmik kısmında bulunan tirozin fosforilasyonuna neden olur. Tirozin fosforilasyonu transkripsiyon aktivatör protein tip 3 (STAT3) aktivasyonu ve en sonunda da hedef genlerin aktivasyonuna neden olur. LEPRb-STAT3 sinyalizasyonu, melanokortinlerin regülasyonu ve enerji dengesinin kurulması için gereklidir (31). Farklı bir LEPRb yolu da diğer STAT yollarını aktive ederek üreme, lineer büyüme, glukoz ve hipotalamik nöropeptid Y (NPY) seviye kontrolünü yapmaktadır. Leptinin aktive ettiği LEPRb, insulinin aktive ettiği haberci (IRS-1), ekstrasellüler regüle edilen kinaz (ERK), protein kinaz B (diğer adı Akt), adenosin 5'monofosfatın aktive ettiği protein kinaz (AMP) ve fosfatidilinozitol-3 (PI3) gibi hücre içi sinyalizasyon mekanizmalarını da aktive etmesi, enerji metabolizması ve diğer hücresel işlevleri insülin ile birlikte yaptığını desteklemektedir (32) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Leptinin hücre içi sinyalizasyon mekanizması

Leptin ve insulin hipotalamusta aynı bölgede reseptörlere etkir ve ikisi de sempatik aktivasyonu arttırarak hipertansif etki oluşturur. Bunun yanında leptin ve insulinin, tübüler Na^+ tutulumu üzerine etkilerinin birbirine zıt olduğu bildirilmektedir. Sağlıklı kişilerde insulin antinatriüretik etki yaparken, leptin infüzyonu renal Na^+ ve su atılımını arttırmaktadır (33) (Şekil 2.4).



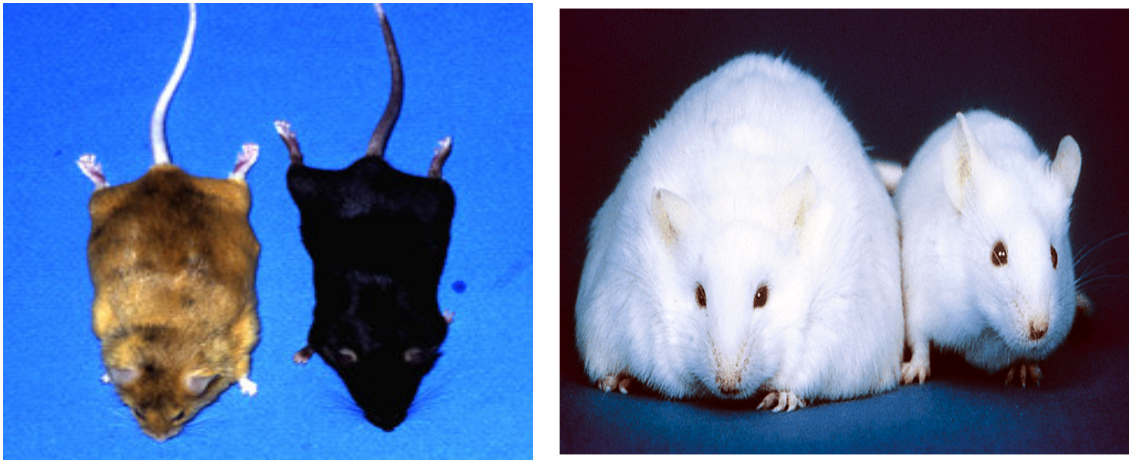
Şekil 2.4. Leptin ve insulinin SSS'ne etkisi

2.3.4. Leptin Eksikliği, Leptin Reseptör Eksikliği

Ob/Ob mutasyonlu farelerde leptin geni bulunmaz; hiperfaji, öldürücü obezite, infertilite, soğuğa dayanıksızlık, glukokortikoid seviyesinde artış görülmektedir.

db/db mutasyonlu farelerde sadece LEPRa sentezlenir, diğerleri bulunmaz. Hiperfaji, öldürücü obezite, gelişmemiş seks karakter, soğuğa dayanıksızlık, artmış glukokortikoid seviyesine sahip db/db farelere leptin verilmesi, reseptör yokluğu nedeniyle bu patolojileri düzeltmez. LEPR mutasyonları sıçanlarda da bulunmuştur. (zucker fatty, fa/fa sıçan) (34). Hiperfajik, obez, hiperlipidemik, artmış glukokortikoid ve hiperglisemiye sahip bu sıçanlara yüksek konsantrasyonda intraserebroventriküler (i.c.v.) leptin verilmesi, kısmen leptine cevap oluşturmaktadır. Bunlarda az da olsa LEPR vardır (35). Koletsky sıçanlar (fak) ise hiçbir leptin reseptörünün ekstrasellüler kısmını içermez, leptine hiç cevap oluşturmazlar (36). Bunlarda da hiperfaji, obezite ve çeşitli hormonal anormallikler bulunur. Leptin reseptör mutasyonları insanlarda çok nadir görülür. Fransız bir ailede leptin reseptörlerinin transmembran ve intrasellüler bölgelerin bulunmadığı bir mutasyon tesbit edilmiştir (37). Hiperfaji, obezite, seksüel gelişim geriliği görülen bu bireylerde ayrıca tirotropin serbestletici hormon (TRH) ve growth hormon serbestletici hormon (GHRH) cevaplarında da yetersizlik belirlenmiştir.

Obez yellow aqouti farelerde aşırı aqouti peptid salınımı görülmektedir, obez, hiperlipidemik, melanokortin reseptör antagonistik etki gösterir, leptin rezistansı gelişmekte, sempatik aktivite artmaktadır (Şekil 2.5).



(a)

(b)

Şekil 2.5. a) Aqouti yellow obez fare b) Leptin gen mutasyonlu fare

Leptinin reseptör gen mutasyonu sonucu, leptin (>200 ngr/ml) hiperfaji, şiddetli obezite, hipotalamik hipotiroidi, puberte gelişim bozukluğu, hipoglisemiye growth hormon (GH) cevap bozukluğu görülmektedir.

Leptin yetmezliği, multiple hormon defekti, immün sistem bozukluğu, antioksidan sistem yetmezliği ile karakterizedir.

2.4. LEPTİN KAN BASINCI İLİŞKİSİ

2.4.1. Leptinin Kan Basıncını Arttırma Mekanizmaları

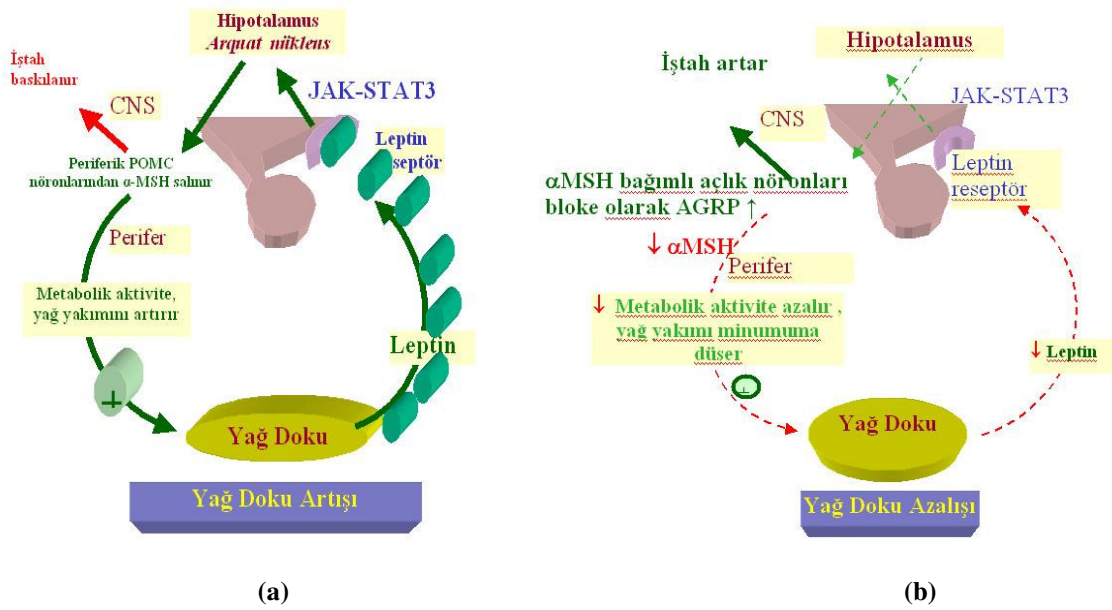
Leptinin hipertansiyon yaptığını destekleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Mesela; leptin eksikliğinin bulunduğu Ob/Ob fareler şiddetli obez olmalarına rağmen kan basıncı artışı göstermezler. Bunlara fizyolojik dozlarda leptinin ekzojen verilmesi, ağırlık kaybı olmasına rağmen kan basıncını artırmıştır (38). Leptin gen mutasyonlu (leptin eksik) çocuklarda benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu çocuklar, genç yaşta artmış insulin direnci, hiperinsulinemi ihtiva eden metabolik bozukluklara ve öldürücü obeziteye sahiptir ama bunlarda ne artmış SemSS aktivasyonu ne de hipertansiyon gelişmektedir. Leptin gen mutasyonlu bu çocuklar, SemSS aktivitesi çalışmadığı için, postural hipotansiyona sahiptir, ayağa kalktığında renin cevabı azalır (39).

Son yıllarda yapılan çalışmalar obezitede görülen SemSS aktivite artışı, RAS aktivite artışı ile leptin arasında ilişki olduğunu bildirmektedir. Ekstremitelerde, adrenal bezlerde, özellikle böbreklerde SemSS aktivite artışı, kan basıncını artırır (40). Sıçanlara uzun süreli sistemik (41) ve intraserebral leptin (42) verilmesi, kan basıncını artırmıştır. Adrenerjik blokaj yapıldığında, leptinin neden olduğu hipertansiyon oluşmamıştır. Tüm bu çalışma sonuçları hiperleptineminin SemSS aktivitesini artırarak hipertansiyon oluşturduğunu, leptinin kan basıncı kontrolünde fizyolojik gerekli bir madde olduğunu desteklemektedir.

Leptinin metabolizma ve KVS'de kullandığı sempatoaktivasyon etkisini genel SSS mekanizmaları ile yapmadığı belirtilmektedir (43). Leptinin intraserebral verilmesi ile oluşan renal sempatik aktivite artışı, α -melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) reseptör antagonistleri ile inhibe olurken kahverengi yağ dokuda (KYD) sempatik aktivite değişmemektedir (44). Halbuki kortikotropin serbestletici faktör (CRF) reseptör antagonistleri verilince KYD sempatik aktivitesi ortadan kalkmaktadır. Leptin ile gelişen renal sempatik aktivasyon, barorefleks aktivasyon ile ortadan kalkarken, yine

leptin ile gelişen KYD sempatik aktivasyon inhibe olmaz (45). Çıkarılacak sonuç, leptinin KVS etkilerini barorefleks ile düzenlenen renal sempatik aktivasyon ile metabolik etkilerini ise, KYD sempatik aktivasyon ile gerçekleştirdiğidir. Leptinin SSS'e etkisinin farklı olmasının nedeni, leptinin farklı hipotalamik nukleusları aktive etmesi ile açıklanmaktadır. Nitekim, leptinin dorsomedial hipotalamik nukleusa mikroenjeksiyonu renal sempatik aktivite artışı ve buna bağlı kan basıncı artışına neden olurken, hipotalamusun ventromedial nukleusuna mikroenjeksiyonu ise aynı etkiyi oluşturmamıştır (45).

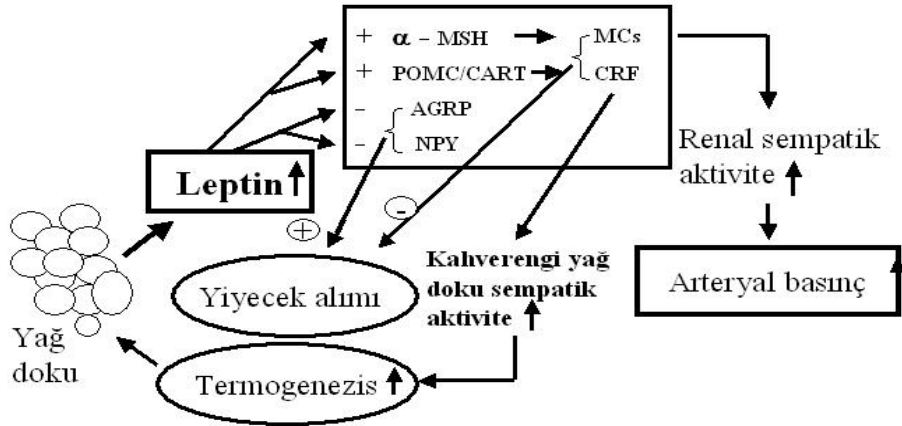
İnsanlarda leptinin sempatik aktivitesini ortaya koyacak kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. Konjestif kalp hastalığı, hipertansiyonu olanlar ve obezlerde artmış sempatik aktivite vardır ve bu hastalardan oluşan grubun plazma leptin seviyeleri ile renal norepinefrin miktarları korelasyon göstermektedir (1, 45) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. a) Yağ dokusu fazlalığında leptin sinyalizasyonu b) Yağ dokusu azlığında leptin sinyalizasyonu

Leptinin hipotalamustaki iştah ve beslenme davranışını düzenleme görevini, NPY, CRF, α-MSH, kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART) gibi peptitler ile yapmaktadır (46). Bu peptitlerin beslenme davranışını düzenlemenin yanında kardiyovasküler ve sempatik regülasyonda da görev aldığını belirten çalışmalar vardır (12). Leptin, NPY

salınımını azaltmaktadır. NPY ise sempatik aktiviteyi azaltmakta buna bağlı kan basıncını düşürücü etki göstermektedir (47). Propiomelanokortin (POMC) prekürsöründen oluşan α -MSH ve CRF, melanokortin familyasındandır. Bunların 5 tip reseptörü vardır. Özellikle MC3-R ve MC4-R beyinde bulunur. α -MSH, MC4-R üzerinden etkisini gösterir. İştah ve beslenme davranışını düzenleyen MC3-R, MC4-R aqouti ilişkili protein (AGRP) tarafından inhibe edilir. Aqouti yellow obez farelerde yüksek arteriyel basıncın bulunması MC3/4-R'lerin semSS aktivite regülasyonunda etkili olabileceğini göstermektedir (48). CART nöronları da hipotalamusda olup leptin tarafından uyarılır. CART'ın santral KVS ve sempatik regülasyonda rol aldığı bildirilmektedir. Hipotalamustan salgılanan CRF iştah azaltıcı bir nöropeptit olup, leptin uyarması ile salınım artar. CRF'nin kahverengi yağ doku, böbrek ve adrenal bezlerde sempatik aktiviteyi artırdığı bildirilmektedir (49) (Şekil 2.7).



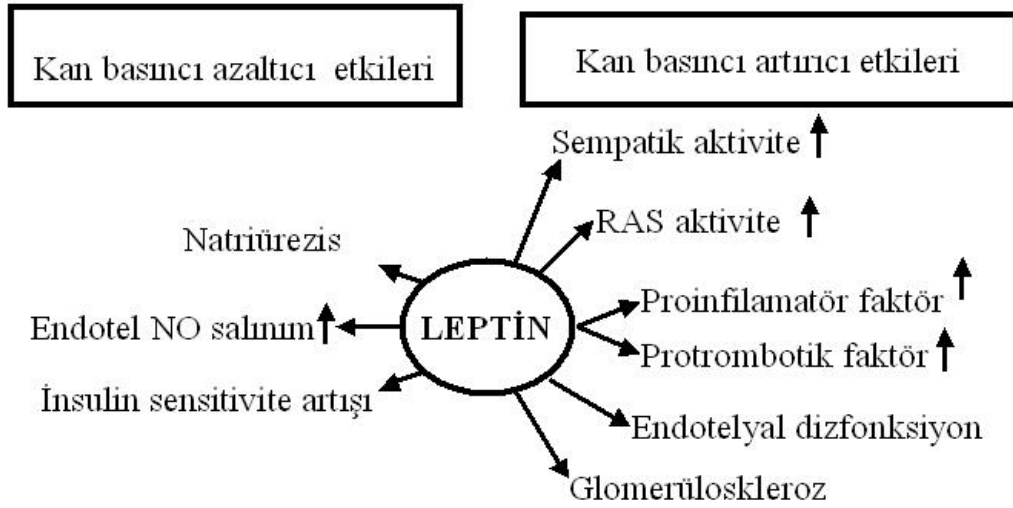
Şekil 2.7. Leptinin iştah azaltıcı etki mekanizması

Leptin, tübüler sodyum reabsorpsiyonu inhibe ederek natriürezisi artırır. Bu etki, renal medullada sodyum, potasyum ATPaz (Na^+, K^+ -ATPaz) aktivitesinin kısmen azaltılması ile kolaylaştırılmaktadır (50). Bir grup çalışmacı, spontan hipertansif sıçanlarda leptinin natriüretik etkisinin ortadan kalktığını bildirmektedir (51). Bu veri, hipertansif sıçanlarda peritübüler leptin direncinin arttığını göstermektedir (52). Villarreal ve arkadaşları (53), normal sıçanlara intravenöz bolus (dozu ikiye katlayarak uygulama) leptin verilmesinin, Na^+ atılımını 6-7 misli artırmasına rağmen, spontan hipertansif sıçanlarda ve obez sıçanlarda leptinin natriüretik etkisinin görülmediğini bildirmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, leptinin prosklerotik sitokin tümör growth faktör- β (TGF- β)'nın hücrel proliferasyon ve ekspresyonuna neden olduğunu bildirmektedir (54). Normal sıçanlara leptin infüzyonu, artmış glomerüler TGF- β 1 ve tip-IV kollajen ekspresyonu ile birlikte fokal glomerulosklerozis ve proteinüri artışı göstermektedir (16). Leptin, obezitede oluşan glomerulosklerozda önemli rol oynamakta olup bu da kan basıncını artırıcı en önemli etkenlerden biridir.

Hipertansif hormon anjiyotensin II'nin adipoz dokuda anjiyotensinojen (AGT) substratı oluşturduğu ileri sürülmektedir (55). Adipoz dokunun aynı zamanda Ang II'yi de sentezlediği gösterilmiştir (55). Normotansif erkeklerde AGT seviyeleri, vücut yağ kitlesi ve plazma leptin seviyesi ile ilişkilidir (16). Hipertansif hastalarda plazma leptin ve plazma renin aktivitesi arasında önemli pozitif ilişki bulunmuştur (16). Adiposit dokulardaki endotelin-A (ET-A) reseptörleri aracılığı ile endotelinin, leptin yapımını artırdığı bildirilmektedir (16). Leptin de insan umbilikal ven endotel hücrelerinde ET-A yapımını artırmaktadır (1).

Hiperinsulinemili ve obez olan tip II diyabetli hastaların yüksek serum leptinleri olduğu bildirilmektedir (52). Tip II diyabet modeli olan db/db farelerde, proteinüri, glomerulosklerozis ve renal yetmezlik oluşturan glomerüler nefropati gelişir (53). Leptin eksikliği olan Ob/Ob farelerde, renal hastalık gelişimi nadirken, hiperleptinemik db/db farelerde ise insanlardaki diyabetik nefropatide görülen benzer mesengial büyüme oluşmaktadır (52, 54). Hiperleptinemik db/db farelerde oluşan diyabetik glomerulosklerozis patogenezinin TGF- β sorumlu tutulmaktadır, çünkü TGF- β ortadan kaldırıldığında mesengial matris büyümesi ve renal yetersizliğin de düzeldiği iddia edilmektedir (52, 54). Diğer bir çalışma da leptinin kardiyovasküler cevabının insulin yada insulin direncinden bağımsız olduğunu iddia etmektedir (1). Hiperleptinemi ve leptin direnci ile gelişen obezitede insulin direnci oluşmaksızın endotel fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir (1). Leptin ve insulinin vasküler tonusu düzenlemede farklı sinyal mekanizmaları kullandıkları ileri sürülmektedir (1, 56) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Leptinin kan basıncını artırıcı ve azaltıcı etkileri

2.4.2 Leptinin Kalp Hızı ve Kardiyak Fonksiyon Üzerine Etkisi

Orta derecede obez ve hipertansif insanlarda hiperleptinemi ve taşikardi arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmektedir (1). Hiperleptinemik kişilerdeki artmış kalp hızı, ileride konjestif kalp yetmezliği ve miyokardial enfarktüse neden olabilecek miyokardial iş yükünü artıracaktır (1). Hiperleptineminin artırdığı kalp hızı, leptinin indüklediği sempatik aktivite sebebiyle olabilir (41). Çünkü yapılan çalışmada sempatik denervasyonlu kalp nakli yapılmış hastaların kalp hızı ile leptin seviyeleri arasında ilişki bulunmamıştır (57). Başka bir çalışmada ise intrasellüler kalsiyum (Ca^{+2}) salınımında azalma ve buna bağlı miyosit kontraksiyonu azalmasına neden olarak, leptinin konsantrasyon bağımlı negatif inotropik etki gösterdiği bildirilmektedir (57). Bu etki spontan hipertansif sıçanlarda görülmemiştir (58). Kardiyak miyositlerde nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesinin arttığı gösterilmiştir, negatif inotropik etki nitrik oksit (NO) ile azaltılıyor olabilir. Spontan hipertansiflerde leptinin indüklediği NOS aktivite artışı ortadan kalktığı için, leptinin negatif inotropik etkisi görülmemektedir (7). Kardiyovasküler ve nöroendokrinolojik stres cevaplarında, dolaşımdaki leptin seviyesi önemli bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (1). Kardiyopulmoner bypasslı hastalarda stres ilişkili sitokinlere ($TNF-\alpha$, IL) cevaben leptin seviyeleri artmakta ve leptin sekresyonunun sirkadiyen ritmi kaybolmaktadır. Bu, hormonun kardiyak strese cevapta etkin rolü olduğunu göstergesidir (1).

Leptin normalde fizyolojik bir role sahiptir, obezitede oluşan leptin direnci ise metabolik ve kardiyovasküler bozukluk nedeni olabilmektedir. Leptinin SemSS aktivitesini artırdığı pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır, ama kalp büyümesi, ventriküler fonksiyon üzerine leptinin nasıl bir etki oluşturduğu çok fazla araştırılmamıştır. Leptin direncinde sinyal mekanizmalarının nasıl çalıştığı tam olarak açıklanabilirse, obezite ilişkili kardiyovasküler bozuklukların tedavisi yapılabilecek ya da önlemler alınabilecektir.

2.5. LEPTİN VE SOLUNUM

Leptin konsantrasyonu diyet kısıtlaması ile hızlı bir şekilde azalmaktadır (59, 60). Obez insanlarda düşük kalorili yiyecek ile beslenme plasma leptin seviyesini altı haftada %50'den fazla azaltmaktadır (60). Diyet kısıtlaması ile leptin konsantrasyonundaki hızlı azalma ventilasyonu deprese etmesi beklenen bir sonuçtur. Nitekim iki klinik çalışmada, ileri derecedeki obez insanlarda aşırı diyet kısıtlamasının, dolaşımdaki leptin konsantrasyonunu azalttığı ve solunumu deprese ettiği gösterilmiştir (61, 62).

Yapılan bir çalışmada leptinin, ventral solunum kontrol mekanizmasını sentral nöral yolla uyardığı bildirilmektedir (63). İnsanda yapılan başka bir çalışmada leptinin serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonunun plazmadan daha az olduğu fakat daha etkili olduğu bildirilmektedir (64, 65). Schwartz ve arkadaşları (64) VKİ'nın 31 kg/m² olduğu insanlarda serebrospinal sıvı leptin konsantrasyonunun aynı olmadığı en az bazıları arasında dört misli farkın olduğu bildirilmektedir. Beyindeki leptin konsantrasyonundaki bu bireysel farklılıklar solunum kontrolündeki farklılıkları açıklayabilir. Serebrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonu ya da beyin leptin reseptörlerine duyarlılığındaki farklılıklar obez insanda solunumun normal ya da deprese olacağını belirleyen bir faktör olabilir.

Ob/Ob farelerde ölçülen solunum fonksiyon test sonuçları, oluşan obezite ile özellikle uykuda solunum mekaniğinin bozulduğunu, solunumun deprese olduğunu göstermiştir (66). Ob/Ob farelere leptin verilmesi, leptinin akciğerlerde büyüme faktörü, sentral solunum kontrol merkezlerinde ise nörohormonal modülatör gibi etki gösterdiği bildirilmektedir (66). Aynı çalışmada normal fare diyeti verilerek obez yapılan farelerdeki, leptin artışı ile solunum fonksiyonlarında bir değişiklik gözlenmemiştir.

Başka bir çalışmada, leptin eksikliği olan fareler ile normal fareler % 100'lük O₂ ihtiva eden havaya maruz bırakıldığında normal farelerde solunum hızında (SH) azalma

görülürken, tidal volüm (VT) değişmemiştir. Ob/Ob farelerde ise SH ve VT değişmemiştir. Ob/Ob farelere leptin verilmesi hem SH'nı hem de VT'ü azaltmıştır (67).

2.6. EGZERSİZDE VENTİLASYONUN KONTROLÜ

Egzersiz sırasında alveolar ventilasyon 20 kat kadar artabilir. Üç değişkene dayanarak (P_{CO_2} , P_{O_2} , ve H^+ konsantrasyonu) ventilasyon artışının uyarılma mekanizması açıklanmaktadır.

Egzersizde kaslarda daha fazla CO_2 oluştuğu için kanda P_{CO_2} artması doğaldır. Bu sistemik venöz kan için doğrudur, ama arteriyel kan için doğru değildir. Böylece, artan arteriyel P_{CO_2} ventilasyonu arttıran refleks mekanizmalarda rol oynamaz.

Egzersiz sırasında arteriyel P_{CO_2} 'nin artmama nedeni, alveolar P_{CO_2} arteriyel P_{CO_2} 'yi ayarlar ve alveolar P_{CO_2} , CO_2 üretimi ve alveolar ventilasyon oranıyla tayin edilir.

Egzersiz sırasında alveolar ventilasyon artan CO_2 üretimiyle (hiperkapni) tam orantılı artar ve böylece alveolar ve arteriyel P_{CO_2} değişmez. Ancak, çok şiddetli egzersizde, alveolar ventilasyon rölatif olarak CO_2 üretiminden daha çok artar (hiperventilasyon) ve böylece alveolar ve sistemik arteriyel P_{CO_2} gerçek olarak düşer.

Egzersiz sırasında sistemik venöz P_{O_2} düşer, ama alveolar P_{O_2} ve sistemik arteriyel P_{O_2} genellikle hücresel O_2 tüketimi ve alveolar ventilasyon tam orantılı arttığından değişmeden kalır.

Normal kişilerde, ventilasyon kuvvetli egzersizde sınırlayıcı faktör değildir, sınırlayıcı faktör kalp debisidir. Ventilasyon arteriyel P_{O_2} 'yi sağlamak için artabilir.

Orta derecede egzersizde arteriyel P_{CO_2} değişmezken, ağır egzersizde düştüğünden, CO_2 birikimi sonucu oluşan fazla H^+ birikimi yoktur. Ama, şiddetli egzersizde arteriyel H^+ konsantrasyonunda bir artma vardır, fakat nedenleri laktik asit (LA) yapımı ve kana salınma artışıdır. H^+ konsantrasyonundaki bu değişme kısmen ağır egzersizde hiperventilasyonu uyarır.

Egzersizde ventilasyonu neyin uyardığı tam olarak bilinmemekte. Üç büyük etken; azalmış arteriyel P_{O_2} , artmış arteriyel P_{CO_2} , artmış arteriyel H^+ konsantrasyonu ortaya çıkmaz ve böylece bunlar uyaranlar olamaz.

Bu üç faktörün yanı sıra eklemler ve kaslardaki birçok reseptör kas kontraksiyonunu sağlayan fiziksel hareketlerle uyarılır. Bu reseptörlerden gelen afferent yolların egzersizde solunumu uyarıcı önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Egzersizde mekanik olaylar dokuların metabolik ihtiyaçları ile alveolar ventilasyonu koordine etmeye yardım eder.

Vücut temperaturünde bir artış da sıklıkla artan fiziksel aktivite sonucu olur ve alveolar ventilasyonun uyarılması ile uzaklaştırılır. Vücut temperaturü egzersizden başka diğer faktörlerle de artar ve temperatur arttığında ventilasyonu uyarır.

Epinefrin ve norepinefrin de solunum uyarıcılarıdır. Olasılıkla egzersizde plazmada konsantrasyonları artan bu katekolaminler ventilasyon artışına katkıda bulunur.

Yüksek beyin merkezleri de egzersizde ventilasyonu etkiler. Egzersiz kaslarına motor nöronlarla beyinden inen aksonların dalları gelir ve bu dallar solunum kaslarını kontrol eden nöronları etkiler.

Son olarak, egzersize ventilasyon cevabı verilmesi öğrenilen önemli bir komponent olabilir. Egzersiz başında ventilasyonda saniyeler içinde bir artış olur ve sonunda yine ani bir düşmeyle azalır. Açık olarak bu değişimler kanın kimyasal içeriğinin ya da vücut ısısının değişimleriyle açıklanması için çok hızlıdır. Solunum merkezine sinirsel sinyallerle ulaşan bir cevap olasılığı vardır (68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmalar Fizyoloji Ana Bilim Dalı Dolaşım - Solunum laboratuvarında 30 spor yapan ve 30 spor yapmayan öğrenci üzerinde yapılmıştır.

Spor yapan ve yapmayan erkek – kız öğrencilerin test öncesi fizik profil ve temel kardiyovasküler parametrelerinin temini amacıyla katılımcı onam formu doldurmaları sağlanmıştır. Egzersiz testi öncesi öğrencilerin tıbbi fizik muayeneleri (Pediatri ABD, Arş.Gör.Dr.Sebahat TÜLPAR ve Fizyoloji ABD, Arş.Gör. Ramazan BENLİ tarafından) yapılmıştır.

Ortam şartları bütün öğrenciler için uygun hale getirilmiş ve ortamın stres oluşturmamasına dikkat edilmiştir.

3.1 GRUPLAR

1. Erkek, spor yapmayan 15 kişi, kontrol grubu
2. Kız, spor yapmayan 15 kişi, kontrol grubu
3. Erkek, Beden Eğitimi Yüksek Okulu öğrencisi (antrenmanlı) 15 kişi, deney grubu
4. Kız, Beden Eğitimi Yüksek Okulu öğrencisi (antrenmanlı) 15 kişi, deney grubu

3.2 EGZERSİZ PROGRAMI

Egzersiz programı tüm öğrencilere uygulanmadan önce boy, ağırlık, yaş, cinsiyet gibi fizik profil bilgileri alınmıştır.

İndirekt yöntemle arteriyel sistolik, diyastolik kan basıncı, nabız parametreleri ölçülmüştür. Serumda leptin, plazmada nitrik oksit (NO) tayini yapmak amacıyla venöz kan alınmıştır. Bu işlemler, egzersiz programı öncesi (EÖ), egzersiz programının hemen sonrası (EHS) ve egzersiz programından yarım saat sonra (EYS) her öğrenciye üç defa uygulanmıştır.

Egzersiz programı bisiklet ergometrisi kullanılarak (Beden Eğitimi Yüksek Okulu, Okutmanı Hasan AKSOYAK rehberliğinde) kişinin tolere edebildiği düzeyde yaptırılmıştır. Egzersiz programı ;

100 W güce karşı	30 km/saat hızda	2 dakika
100 W güce karşı	40 km/saat hızda	2 dakika
100 W güce karşı	50 km/saat hızda	2 dakika
100 W güce karşı	maksimum hızda	tükeninceye kadar

uygulanmıştır. Bu program uygulanırken spor yapan ve yapmayan öğrenciler, egzersizin durdurulmasını gerektirecek herhangi bir belirtinin (beniz solması, soğuk ter, pozisyonu koruyamama, yüksek basınç ve nabız bulguları, EKG grafisi, gibi) olup olmadığını takip etmek için sıkı gözetimde tutulmuştur. Egzersiz sırasında hiçbir öğrencide bu tür belirti görülmemiştir.

3.3 SOLUNUM PARAMETRELERİNİN TAYİNİ

Bisiklet ergometresi ile yapılan egzersiz sırasında solunum parametreleri metabolatör ile ölçülmüştür. BIOPAK marka metabolatör, Erciyes Üniversitesi Beden Eğitimi Yüksek Okul'undan temin edilmiştir. Metabolatör, analog-dijital çeviricisi bulunan sayısallaştırıcıya (MP30- 4 kanallı BIOPAK sistemi) monte edilmiştir. Ölçüm sırasında veriler dijital olarak kaydedilmiştir. Metabolatör, bir litrelik ekspirasyon havasındaki CO₂ ve O₂ hacimlerini anlık ölçebilen bir cihazdır.

Ölçtüğü solunum parametreleri;

VO_2max ;	Maksimum oksijen tüketimi
VO_2 ;	Oksijen tüketimi
VCO_2 ;	Karbondioksit üretimi
VE ;	Ekspirasyon hacmi
VI ;	İnspirasyon hacmi
$VRO_2 = VE/VO_2$;	Ekspirasyon hacminin oksijen tüketimine oranı
$VRCO_2 = VE/VCO_2$;	Ekspirasyon hacminin karbondioksit üretimine oranıdır.

3.4 SERUMDA LEPTİN DÜZEYLERİNİN TAYİNİ

Spor yapan ve yapmayan öğrencilerden alınan kan örnekleri 3000 dv/dk'da 5 dakika santrifüj edildikten sonra serumu ayrılmış, ölçüm gününe kadar -20 °C'de saklanmıştır. Serum leptin düzeyleri Immunoradiometric Assay Kit (IRMA, DSL-23100,USA) ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda ölçülmüştür.

Ölçüm sırasında her örnek için hazırlanan tüpe 200 µl antileptin eklenmiş, tüp 1-2 saniye vorteksle dikkatlice karıştırılmıştır. Örnekler oda sıcaklığında 24 saat inkübe edilmiş, her tüpe 3 ml yıkama solüsyonu eklenmiş ve tüm tüplerdeki leptin seviyesi gamma counter (Berthold Marka) ile ölçülmüştür. Ölçüm değerleri ng/ml olarak ifade edilmiştir.

3.5 PLAZMADA NİTRİK OKSİT TAYİNİ

Spor yapan ve yapmayan öğrencilerden alınan kan örnekleri soğutmalı santrifüjde 1000 dv/dk'da 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazması ayrılmış, ölçüm gününe kadar -20°C'de saklanmıştır. NO tayini Arto K ve arkadaşları tarafından modifiye edilen Greiss metodu ile yapılmıştır (69).

Plazma NO düzeyleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda ölçülmüştür.

NO düzeyleri, plazma örneklerinde total nitrit olarak ölçülmüştür. Direk nitrit ölçümü için, örnekler Greiss Reaktifi [%1 sülfanilamid, %0,1 N-(1-Naftil)- etilendiamin dihidroklorid] ile renklendirilmiş, 545 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Total nitrit için ise örnekler kadmiyum ile 2 saat muamele edilmiştir. Örnekteki nitratin (NO_3^-) nitrite (NO_2^-) çevrilmesinden sonra, Greiss reaktifi ile renklendirilmiş ve 545 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür (μ mol/L). Plazma nitrik oksit düzeyleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda ölçülmüştür (70-72).

3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Gruplara ait tüm verilerin istatistiksel değerlendirmesi, korelasyon analizi, tek yönlü ANOVA, Paired-Samples T testiyle, SPSS 10.0.1 yazılım programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Spor yapan ve yapmayan kız öğrencilerin; yaş, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ) parametreleri arasında fark bulunmamıştır. Spor yapan ve yapmayan erkek öğrencilerin yaş değerleri arasında istatistiksel anlamda farklılık bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların yaş, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri

	Kız Öğrenci		Erkek Öğrenci	
	Spor yapan (n=15)	Spor yapmayan (n= 16)	Spor yapan (n=15)	Spor yapmayan (n=14)
Yaş (yıl)	22.13 ± 2.87	20.68 ± 1.19	19.53 ± 2.13	21.28 ± 1.43 $p<0.01$
Boy (cm)	1.63 ± 0.03	1.63 ± 0.04	1.83 ± 0.09	1.77 ± 0.07
Ağırlık (kg)	56.60 ± 4.40	58.43 ± 10.99	78.50 ± 16.69	70.57 ± 8.14
VKİ (kg/m²)	21.16 ± 1.64	21.83 ± 3.57	23.10 ± 3.53	22.5 ± 2.91

Egzersiz öncesi (EÖ), egzersizden hemen sonrası (EHS) ve egzersizden yarım saat sonra (EYS), spor yapan ve yapmayan erkek ve kız öğrencilerin; sistolik basınç (SB), diyastolik basınç (DB), nabız, leptin, leptin/VKİ değerleri karşılaştırılmıştır.

EÖ, EHS, EYS ölçülen; SB, DB, nabız değerleri, spor yapan ve yapmayan kız öğrenciler arasında istatistiksel anlamda farklı bulunmamıştır. EÖ ölçülen; leptin ($p<0.001$), leptin/VKİ ($p<0.002$) değerleri ile EHS ölçülen; leptin ($p<0.04$), leptin/VKİ ($p<0.04$) değerleri, spor yapan ve yapmayan kız öğrenciler arasında istatistiksel anlamda farklı bulunmuştur. EYS ise farklılık bulunmamıştır.

EÖ ölçülen; SB değerleri, spor yapan ve yapmayan erkek öğrenciler arasında istatistiksel anlamda farklı ($p<0.02$) bulunurken, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ değerleri istatistiksel anlamda farklı bulunmamıştır.

EHS ve EYS ölçülen; SB, DB, leptin, leptin/VKİ değerleri, spor yapan ve yapmayan erkek öğrenciler arasında istatistiksel anlamda farklı bulunmamıştır (Tablo 4.2-4.4).

Tablo 4.2. Gruplardan EÖ kaydedilen; SB, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ değerleri

Egzersiz öncesi (EÖ)	Kız Öğrenciler		Erkek Öğrenciler	
	Spor yapan (n=15)	Spor yapmayan (n=16)	Spor yapan (n=15)	Spor yapmayan (n=14)
SB (mmHg)	118.20 ± 9.90	116.33 ± 10.79	134.40 ± 15.25	119.01 ± 12.49 $p<0.02$
DB (mmHg)	75.13 ± 9.11	79.06 ± 8.24	80.93 ± 7.37	77.50 ± 9.22
Nabız (sayı/dk)	86.40 ± 18.41	94.66 ± 16.66	90.07 ± 18.05	82.35 ± 13.57
Leptin (ng/ml)	21.01 ± 12.65	41.14 ± 17.39 $p<0.001$	6.07 ± 8.61	9.28 ± 12.91
Leptin/VKİ (ng.m ² .ml ⁻¹ .kg ⁻¹)	0.99 ± 0.58	1.86 ± 0.78 $p<0.002$	0.23 ± 0.30	0.37 ± 0.47

Tablo 4.3. Gruplardan EHS kaydedilen; SB, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ değerleri

Egzersizden hemen sonra (EHS)	Kız Öğrenciler		Erkek Öğrenciler	
	Spor yapan (n=15)	Spor yapmayan (n=16)	Spor yapan (n=15)	Spor yapmayan (n=14)
SB (mmHg)	136.13 ± 11.58	128.0 ± 12.12	139.07 ± 20.43	127.35 ± 27.37
DB (mmHg)	71.60 ± 5.15	76.50 ± 7.67	71.53 ± 9.20	70.35 ± 12.36
Nabız (sayı/dk)	123.0 ± 16.72	119.44 ± 17.39	122.27 ± 17.17	105.0 ± 21.65 p<0.02
Leptin (ng/ml)	19.28 ± 11.72	44.44 ± 42.82 p<0.04	9.66 ± 20.30	9.28 ± 9.99
Leptin/VKİ (ng.m ² .ml ⁻¹ .kg ⁻¹)	0.91 ± 0.55	2.02 ± 1.97 p<0.04	0.37 ± 0.74	0.38 ± 0.37

Tablo 4.4. Gruplardan EYS kaydedilen; SB, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ değerleri

Egzersizden yarım saat sonra (EYS)	Kız Öğrenciler		Erkek Öğrenciler	
	Spor yapan (n=15)	Spor yapmayan (n=16)	Spor yapan (n=15)	Spor yapmayan (n=14)
SB (mmHg)	109.93 ± 7.96	110.63 ± 13.57	121.53 ± 13.07	115.36 ± 12.5
DB (mmHg)	72.80 ± 6.11	74.25 ± 7.0	73.33 ± 7.60	76.36 ± 7.90
Nabız (sayı/dk)	92.60 ± 15.03	97.13 ± 14.64	94.33 ± 9.72	92.93 ± 13.84
Leptin (ng/ml)	19.43 ± 15.65	38.05 ± 36.04	5.81 ± 7.15	7.44 ± 6.89
Leptin/VKİ (ng.m ² .ml ⁻¹ .kg ⁻¹)	0.92 ± 0.76	1.77 ± 1.91	0.22 ± 0.25	0.31 ± 0.26

Bisiklet ergometresi ile yapılan maksimal egzersiz esnasında, metabolatör ile kaydedilen; maksimum oksijen tüketimi (VO₂max), oksijen tüketimi (VO₂), karbondioksit üretimi (VCO₂), ekspirasyon hacmi (VE), inspirasyon hacmi (VI), ekspirasyon hacminin oksijen tüketimine oranı (VRO₂), ekspirasyon hacminin karbondioksit üretimine oranı (VRCO₂) değerleri, spor yapan ve yapmayan kız-erkek öğrenciler arasında karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.5. Grupların bisiklet ergometresi ile yapılan maksimal egzersiz esnasında kaydedilen; VO_{2max} , VO_2 , VCO_2 , VE, VI, VRO_2 , $VRCO_2$ değerleri

	Kız Öğrenciler		Erkek Öğrenciler	
	Spor yapan (n=15)	Spor yapmayan (n=16)	Spor yapan (n=15)	Spor yapmayan (n=14)
VO_{2max} ($ml.kg^{-1}.dk^{-1}$)	1.87 ± 0.48	1.45 ± 0.31 p<0.02	2.33 ± 0.89	2.28 ± 0.89
VO_2 ($ml.kg^{-1}.dk^{-1}$)	1.85 ± 0.48	1.41 ± 0.28 p<0.01	2.31 ± 0.88	2.25 ± 0.88
VCO_2 ($ml.kg^{-1}.dk^{-1}$)	1.63 ± 0.53	1.0 ± 0.38 p<0.003	1.90 ± 0.83	1.81 ± 0.87
VE (Litre)	0.99 ± 0.29	0.84 ± 0.20	0.91 ± 0.38	1.26 ± 0.43 p<0.03
VI (Litre)	0.70 ± 0.19	0.69 ± 0.14	0.96 ± 0.38	1.09 ± 0.43
VRO_2	0.55 ± 0.16	0.60 ± 0.10	0.39 ± 0.08	0.62 ± 0.26 p<0.005
$VRCO_2$	0.63 ± 0.20	0.70 ± 0.25	0.50 ± 0.11	0.81 ± 0.37 p<0.005

VO_{2max} (p<0.02), VO_2 (p<0.01), VCO_2 (p<0.003) değerleri, spor yapan ve yapmayan kız öğrenciler arasında istatistiksel anlamda farklı bulunmuştur, buna karşın spor yapan ve yapmayan erkek öğrenciler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. VE, VI, VRO_2 , $VRCO_2$ değerlerinde, spor yapan ve yapmayan kız öğrenciler arasında fark bulunmazken, erkek öğrenciler arasında VE (p<0.03), VRO_2 (p<0.005), $VRCO_2$ (p<0.005) değerleri, istatistiksel anlamda farklı bulunmuştur (Tablo 4.5).

EÖ, EHS, EYS ölçülen, total nitrit (T.nitrit), direk nitrit (D.nitrit), nitrat değerleri, spor yapan yapmayan erkek ve kız öğrencilerin kendi aralarında karşılaştırılmıştır.

EÖ ölçülen; T.nitrit (p<0.001), nitrat (p<0.001) değerleri, spor yapan ve yapmayan kız öğrenciler arasında, T.nitrit (p<0.001), D.nitrit (p<0.04), nitrat (p<0.001) değerleri spor yapan ve yapmayan erkek öğrenciler arasında istatistiksel anlamda farklı bulunmuştur (Tablo 4.6).

EHS ölçülen; T.nitrit ($p<0.001$), D.nitrit ($p<0.006$) değerleri, spor yapan ve yapmayan kız öğrenciler arasında, T.nitrit ($p<0.001$), D.nitrit ($p<0.001$) değerleri, spor yapan ve yapmayan erkek öğrenciler arasında istatistiksel anlamda farklı bulunmuştur, nitrat değerleri erkek ve kız öğrenciler arasında farklı bulunmamıştır (Tablo 4.7).

EYS ölçülen; T.nitrit ($p<0.001$), D.nitrit ($p<0.003$), nitrat ($p<0.003$) değerleri, spor yapan ve yapmayan kız öğrenciler arasında istatistiksel anlamda farklı bulunmuştur, T.nitrit ($p<0.001$), D.nitrit ($p<0.004$), nitrat ($p<0.001$) değerleri, spor yapan ve yapmayan erkek öğrenciler arasında istatistiksel anlamda farklı bulunmuştur (Tablo 4.8).

Tablo 4.6. Gruplardan EÖ kaydedilen; T.nitrit, D.nitrit, Nitrat değerleri

EÖ	Kız Öğrenciler		Erkek Öğrenciler	
	Spor yapan (n=15)	Spor yapmayan (n=16)	Spor yapan (n=15)	Spor yapmayan (n=14)
T.nitrit ($\mu\text{mol/L}$)	31.06 \pm 4.19	43.06 \pm 6.41 $p<0.001$	32.53 \pm 4.51	45.71 \pm 6.29 $p<0.001$
D.nitrit ($\mu\text{mol/L}$)	13.26 \pm 2.73	15.06 \pm 2.28	13.26 \pm 2.25	15.35 \pm 2.87 $p<0.04$
Nitrat ($\mu\text{mol/L}$)	17.86 \pm 4.80	28.00 \pm 6.17 $p<0.001$	19.93 \pm 5.50	30.28 \pm 6.31 $p<0.001$

Tablo 4.7. Gruplardan EHS kaydedilen; T.nitrit, D.nitrit, Nitrat değerleri

EHS	Kız Öğrenciler		Erkek Öğrenciler	
	Spor yapan (n=15)	Spor yapmayan (n=16)	Spor yapan (n=15)	Spor yapmayan (n=14)
T.nitrit ($\mu\text{mol/L}$)	28.73 \pm 3.05	33.33 \pm 3.84 $p<0.001$	30.60 \pm 2.92	35.00 \pm 3.25 $p<0.001$
D.nitrit ($\mu\text{mol/L}$)	11.46 \pm 1.35	13.26 \pm 1.90 $p<0.006$	10.73 \pm 2.12	15.28 \pm 2.23 $p<0.001$
Nitrat ($\mu\text{mol/L}$)	17.26 \pm 3.88	20.06 \pm 4.52	20.00 \pm 4.07	20.42 \pm 4.30

Tablo 4.8. Gruplardan EYS kaydedilen; T.nitrit, D.nitrit, Nitrat değerleri

EYS	Kız Öğrenciler		Erkek Öğrenciler	
	Spor yapan (n=15)	Spor yapmayan (n=16)	Spor yapan (n=15)	Spor yapmayan (n=14)
T.nitrit (µmol/L)	30.53 ± 3.41	38.53 ± 4.40 p<0.001	28.60 ± 4.73	39.71 ± 6.73 p<0.001
D.nitrit (µmol/L)	10.40 ± 1.50	12.60 ± 2.09 p<0.003	9.33 ± 1.75	11.71 ± 2.30 p<0.004
Nitrat (µmol/L)	19.93 ± 4.47	25.93 ± 5.52 p<0.003	19.26 ± 4.77	27.71 ± 6.60 p<0.001

Spor yapmayan kız öğrencilerin; SB, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ, T.nitrit, D.nitrit, nitrat parametrelerinin, EHS ve EYS ölçülen değerleri ile EÖ değerleri arasındaki FARKI araştırmak amacıyla aşağıdaki istatistiksel değerlendirme yapılmıştır. EHS; SB (p<0.02), nabız (p<0.001), T.nitrit (p<0.001), D.nitrit (p<0.03), nitrat (p<0.001) değerleri ve EYS; DB (p<0.04), D.nitrit (p<0.007) değerleri EÖ değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Spor yapmayan kız öğrencilerin; EÖ, EHS, EYS kaydedilen; SB, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ, T.nitrit, D.nitrit, Nitrat değerleri (n=16)

	EÖ	EHS	EYS
SB (mmHg)	116.33 ± 10.79	128.0 ± 12.12 ^a p<0.02	110.63 ± 13.57
DB (mmHg)	79.06 ± 8.24	76.50 ± 7.67	74.25 ± 7.0 ^b p<0.04
Nabız (sayı/dk)	94.66 ± 16.66	119.44 ± 17.39 ^a p<0.001	97.13 ± 14.64
Leptin (ng/ml)	41.14 ± 17.39	44.44 ± 42.82	38.05 ± 36.04
Leptin/VKİ (ng.m ² .ml ⁻¹ .kg ⁻¹)	1.86 ± 0.78	2.02 ± 1.97	1.77 ± 1.91
T.nitrit (µmol/L)	43.06 ± 6.41	33.33 ± 3.84 ^a p<0.001	38.53 ± 4.40
D.nitrit (µmol/L)	15.06 ± 2.28	13.26 ± 1.90 ^a p<0.03	12.60 ± 2.09 ^b p<0.007
Nitrat (µmol/L)	28.00 ± 6.17	20.06 ± 4.52 ^a p<0.001	25.93 ± 5.52

a: EÖ – EHS karşılaştırması b: EÖ – EYS karşılaştırması

Spor yapan kız öğrencilerin; SB, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ, T.nitrit, D.nitrit, nitrat parametrelerinin, EHS ve EYS ölçülen değerleri ile EÖ değerleri karşılaştırılmıştır

Tablo 4.10. Spor yapan kız öğrencilerin; EÖ, EHS, EYS kaydedilen; SB, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ, T.nitrit, D.nitrit, nitrat değerleri (n=15)

	EÖ	EHS	EYS
SB (mmHg)	118.20 ± 9.90	136.13 ± 11.58 ^a p<0.001	109.93 ± 7.96 ^b p<0.002
DB (mmHg)	75.13 ± 9.11	71.60 ± 5.15	72.80 ± 6.11
Nabız (sayı/dk)	86.40 ± 18.41	123.0 ± 16.72 ^a p<0.001	92.60 ± 15.03 ^b p<0.05
Leptin (ng/ml)	21.01 ± 12.65	19.28 ± 11.72	19.43 ± 15.65
Leptin/VKİ (ng.m².ml⁻¹.kg⁻¹)	0.99 ± 0.58	0.91 ± 0.55	0.92 ± 0.76
T.nitrit (µmol/L)	31.06 ± 4.19	28.73 ± 3.05	30.53 ± 3.41
D.nitrit (µmol/L)	13.26 ± 2.73	11.46 ± 1.35 ^a p<0.04	10.40 ± 1.50 ^b p<0.002
Nitrat (µmol/L)	17.86 ± 4.80	17.26 ± 3.88	19.93 ± 4.47

a: EÖ –EHS karşılaştırması b: EÖ –EYS karşılaştırması

EHS; SB (p<0.001), nabız (p<0.001), D.nitrit (0.04) değerleri ve EYS; SB (p<0.002), nabız (p<0.05), D.nitrit (p<0.002) değerleri EÖ değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 4.10).

Spor yapmayan erkek öğrencilerin; SB, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ, T.nitrit, D.nitrit, nitrat parametrelerinin EHS ve EYS ölçülen değerleri ile EÖ arasındaki farkı araştıran istatistiksel değerlendirme sonuçları tablo 11’de verilmiştir. EHS, DB (p<0.003), nabız (p<0.002), T.nitrit (p<0.001), nitrat (p<0.001) değerleri ve EYS, SB (p<0.02), nabız (p<0.03), T.nitrit (p<0.04), D.nitrit (p<0.003) değerleri, EÖ değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Spor yapmayan erkek öğrencilerin; EÖ, EHS, EYS kaydedilen; SB, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ, T.nitrit, D.nitrit, nitrat değerleri (n=14)

	EÖ	EHS	EYS
SB (mmHg)	119.01 ± 12.49	127.35 ± 27.37	115.36 ± 12.5 ^b p<0.02
DB (mmHg)	77.50 ± 9.22	70.35 ± 12.36 ^a p<0.003	76.36 ± 7.90
Nabız (sayı/dk)	82.35 ± 13.57	105.0 ± 21.65 ^a p<0.002	92.93 ± 13.84 ^b p<0.03
Leptin (ng/ml)	9.28 ± 12.91	9.28 ± 9.99	7.44 ± 6.89
Leptin/VKİ (ng.m².ml⁻¹.kg⁻¹)	0.37 ± 0.47	0.38 ± 0.37	0.31 ± 0.26
T.nitrit (µmol/L)	45.71 ± 6.29	35.0 ± 3.25 ^a p<0.001	39.71 ± 6.73 ^b p<0.04
D.nitrit (µmol/L)	15.35 ± 2.87	15.28 ± 2.23	11.71 ± 2.30 ^b p<0.003
Nitrat (µmol/L)	30.28 ± 6.31	20.42 ± 4.30 ^a p<0.001	27.71 ± 6.60

a: EÖ –EHS karşılaştırması b: EÖ –EYS karşılaştırması

Spor yapan erkek öğrencilerin; SB, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ, T.nitrit, D.nitrit, nitrat parametrelerinin EHS ve EYS değerleri EÖ değerleri ile karşılaştırılmıştır. EHS; DB (p<0.01), nabız (p<0.001), D.nitrit (p<0.01) değerleri ve EYS; SB (p<0.003), DB (p<0.02), T.nitrit (p<0.02), D.nitrit (p<0.001) değerleri, EÖ değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Spor yapan erkek öğrencilerin; EÖ, EHS, EYS kaydedilen; SB, DB, nabız, leptin, leptin/VKİ, T. nitrit, D.nitrit, nitrat değerleri (n=15)

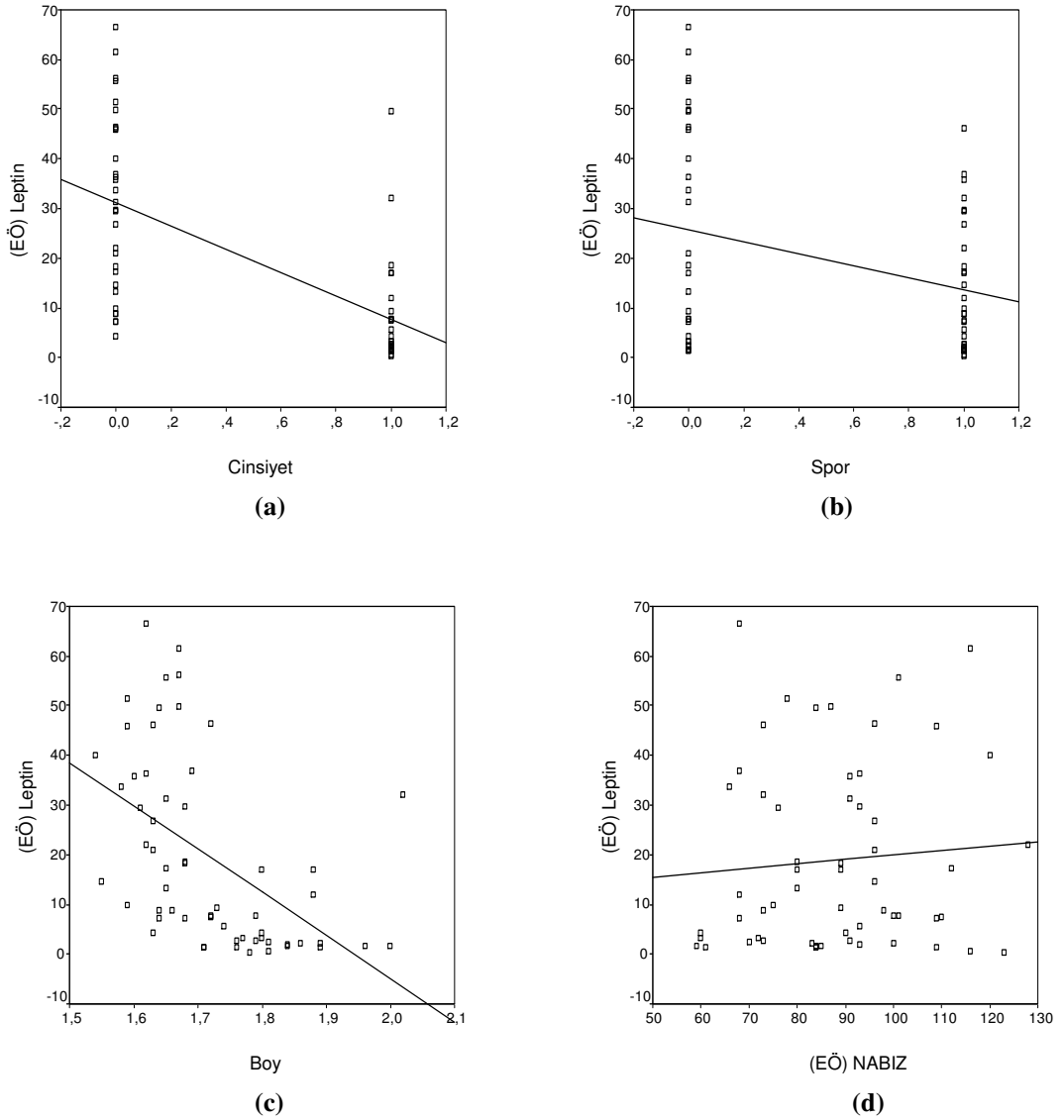
	EÖ	EHS	EYS
SB (mmHg)	134.40 ± 15.25	139.07 ± 20.43	121.53 ± 13.07 ^b p<0.003
DB (mmHg)	80.93 ± 7.37	71.53 ± 9.20 ^a p<0.01	73.33 ± 7.60 ^b p<0.02
Nabız (sayı/dk)	90.07 ± 18.05	122.27 ± 17.17 ^a p<0.001	94.33 ± 9.72
Leptin (ng/ml)	6.07 ± 8.61	9.66 ± 20.30	5.81 ± 7.15
Leptin/VKİ (ng.m².ml⁻¹.kg⁻¹)	0.23 ± 0.30	0.37 ± 0.74	0.22 ± 0.25
T.nitrit (µmol/L)	32.53 ± 4.51	30.60 ± 2.92	28.60 ± 4.73 ^b p<0.02
D.nitrit (µmol/L)	13.26 ± 2.25	10.73 ± 2.12 ^a p<0.01	9.33 ± 1.75 ^b p<0.001
Nitrat (µmol/L)	19.93 ± 5.50	20.0 ± 4.07	19.26 ± 4.77

a: EÖ –EHS karşılaştırması b: EÖ –EYS karşılaştırması

4.1. KORELASYON SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

4.1.1 EÖ Leptinin Diğer Parametreler İle İlişkisi

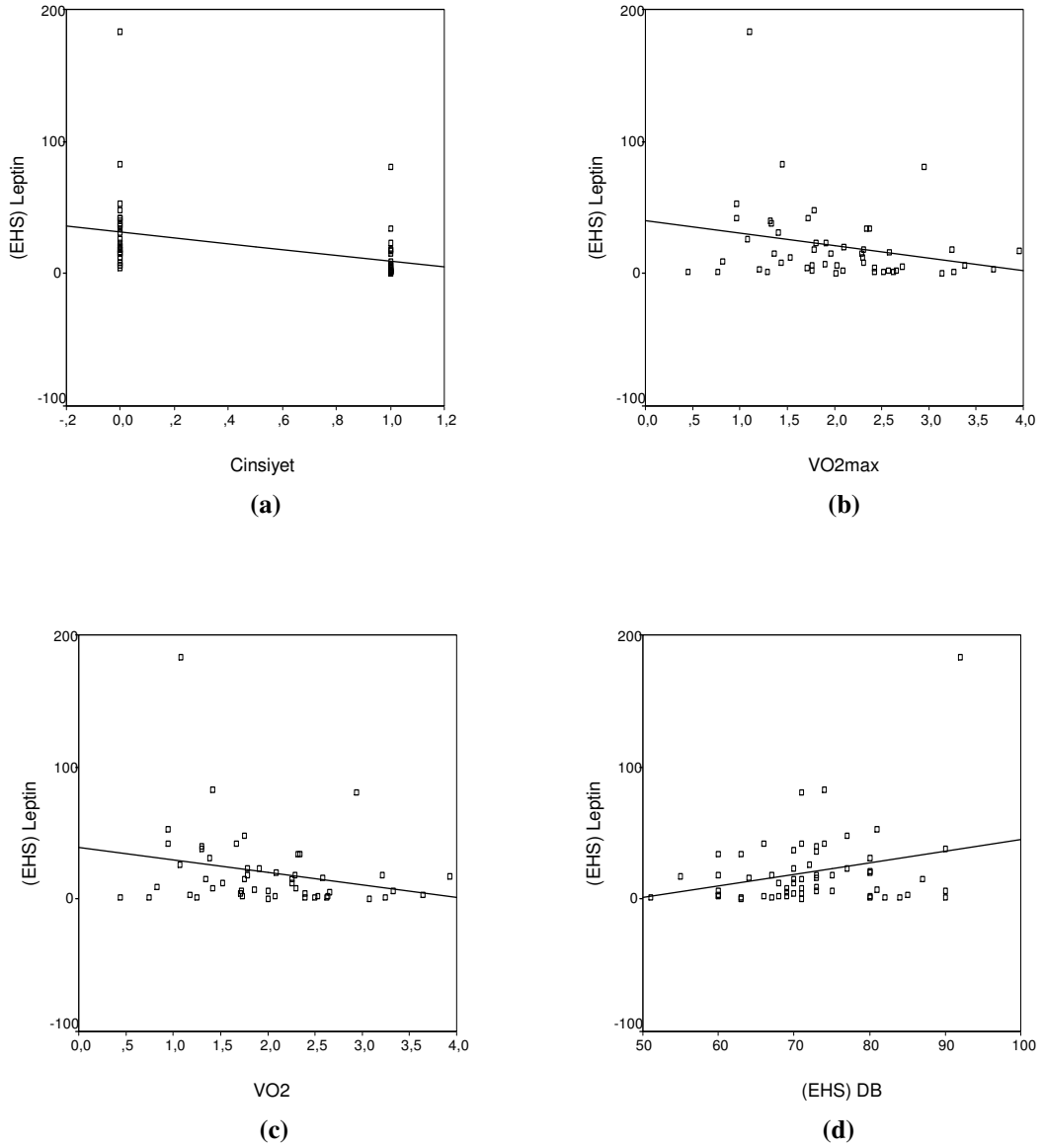
Spor yapan yapmayan erkek ve kız öğrencilerin (n=60) leptin ile diğer değişkenleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için korelasyon analizi yapılmıştır. EÖ leptin-cinsiyet (Şekil 4.1a $r = 0.388$, $p < 0.001$), leptin-spor (Şekil 4.1b $r = 0.105$, $p < 0.003$), leptin-boy (Şekil 4.1c $r = 0.259$, $p < 0.001$), leptin-nabız (Şekil 4.1d $r = 0.006$, $p < 0.05$) parametreleri arasında ilişki bulunmuştur.



Şekil 4.1. Spor yapan yapmayan erkek ve kız öğrencilerin EÖ a) Leptin- Cinsiyet b) Leptin-Spor c) Leptin- Boy d) Leptin- Nabız parametreleri arasındaki korelasyon

4.1.2. EHS Leptinin Diğer Parametreler İle İlişkisi

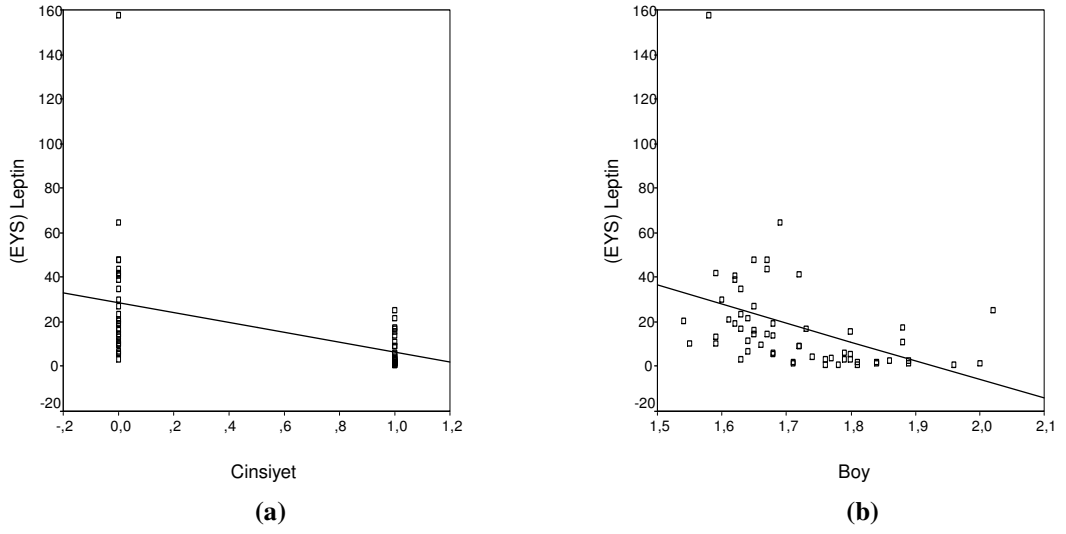
EHS leptin-cinsiyet (Şekil 4.2a $r=0.157$, $p<0.002$), leptin- VO_{2max} (Şekil 4.2b $r=0.059$, $p<0.04$) leptin- VO_2 (Şekil 4.2c $r=0.058$, $p<0.04$), leptin-DB (Şekil 4.2d $r=0.075$, $p<0.02$) ve leptin-boy ($r=0.092$, $p<0.02$) parametreleri arasında ilişki bulunmuştur.



Şekil 4.2. Spor yapan yapmayan erkek ve kız öğrencilerin EHS a) Leptin- Cinsiyet b) Leptin- VO_{2max} c) Leptin- VO_2 d) Leptin- DB parametreleri arasındaki korelasyon

4.1.3 EYS Leptinin Diğer Parametreler İle İlişkisi

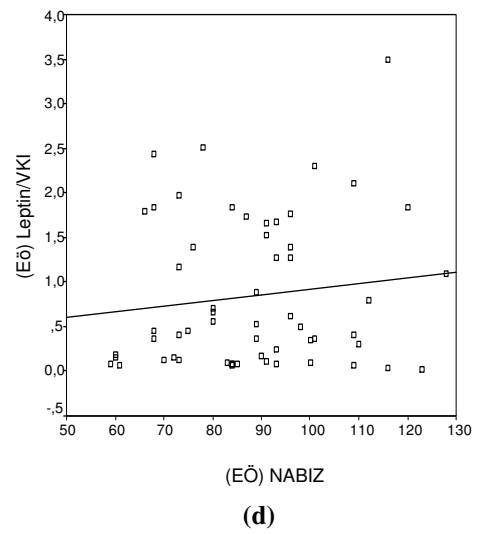
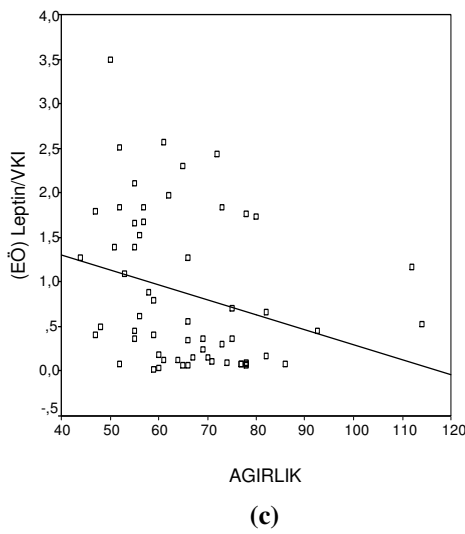
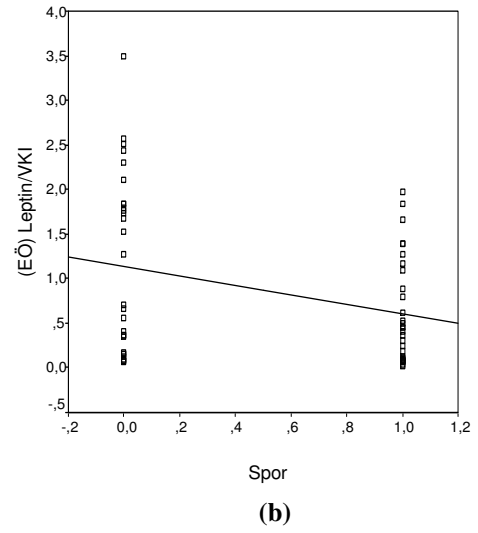
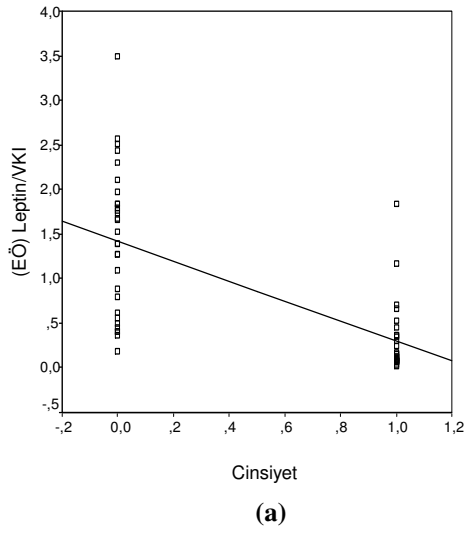
EYS leptin-cinsiyet (Şekil 4.3a $r=0.220$, $p<0.001$), Leptin-boy (Şekil 4.3b $r=0.155$, $p<0.002$) parametreleri arasında ilişki bulunmuştur.



Şekil 4.3. Spor yapan yapmayan erkek ve kız öğrencilerin EYS a) Leptin-Cinsiyet b)Leptin-Boy parametreleri arasındaki korelasyon

4.1.4 EÖ Leptin/VKİ'nin Diğer Parametreler İle İlişkisi

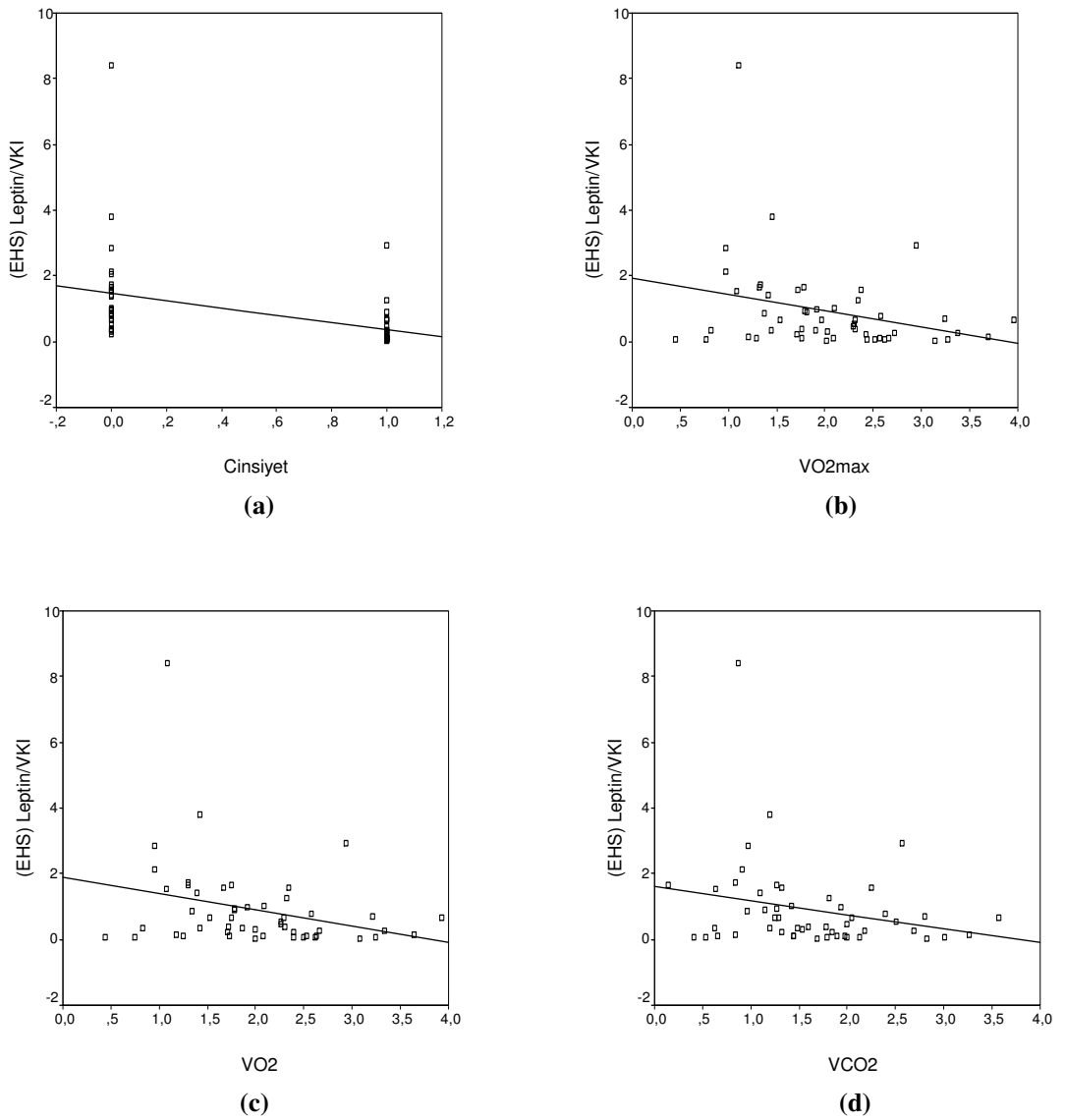
EÖ leptin/VKİ-cinsiyet (Şekil 4.4a $r = 0.446$, $p < 0.001$), leptin/VKİ-spor (Şekil 4.4b $r = 0.100$, $p < 0.04$), leptin/VKİ-ağırlık (Şekil 4.4c $r = 0.077$, $p < 0.02$), Leptin/VKİ-nabız (Şekil 4.4d $r = 0.016$, $p < 0.03$), ve leptin/VKİ-boy ($r = 0.301$, $p < 0.001$) parametreleri arasında ilişki bulunmuştur.



Şekil 4.4. Spor yapan yapmayan erkek ve kız öğrencilerin EÖ a) Leptin/VKİ-Cinsiyet b) Leptin/VKİ-Spor c) Leptin/VKİ-Ağırlık d) Leptin/VKİ-Nabız parametreleri arasındaki korelasyon

4.1.5 EHS Leptin/VKİ'nin Diğer Parametreler İle İlişkisi

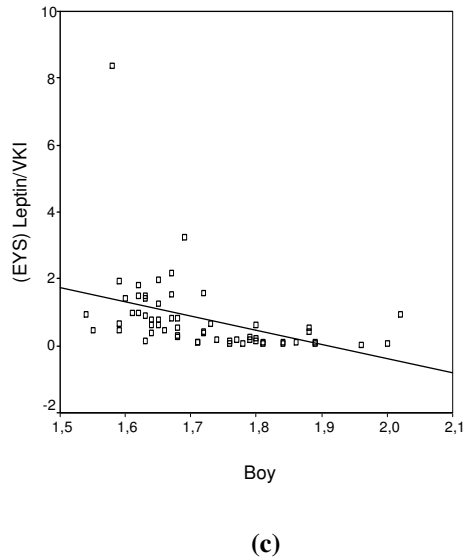
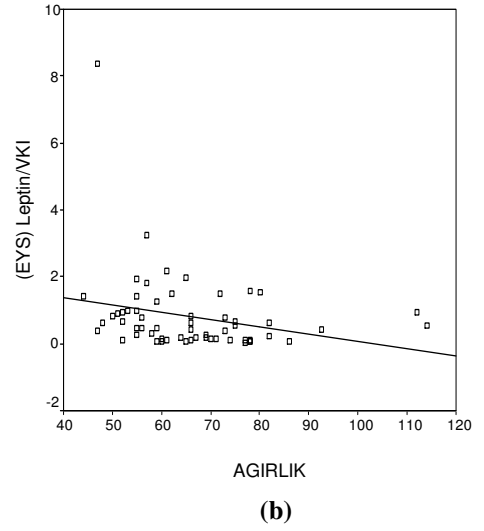
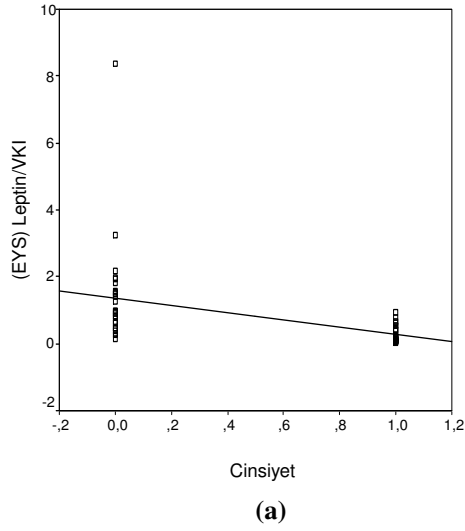
EHS leptin/VKİ-cinsiyet (Şekil 4.5a $r=0.186$, $p<0.001$), leptin/VKİ- VO_{2max} (Şekil 4.5b $r=0.082$, $p<0.02$), leptin/VKİ- VO_2 (Şekil 4.5c $r=0.081$, $p<0.02$) leptin/VKİ- VCO_2 (Şekil 4.5d $r=0.057$, $p<0.04$), Leptin/VKİ-DB ($r=0.082$, $p<0.02$), leptin/VKİ-boy ($r=0.123$, $p<0.005$), parametreleri arasında ilişki bulunmuştur.



Şekil 4.5. Spor yapan yapmayan erkek ve kız öğrencilerin EHS a) Leptin/VKİ-Cinsiyet b) Leptin/VKİ- VO_{2max} c) Leptin/VKİ- VO_2 d) Leptin/VKİ- VCO_2 parametreleri arasındaki korelasyon

4.1.6 EYS Leptin/VKİ'nın Diğer Parametreler İle İlişkisi

EYS leptin/VKİ-cinsiyet (Şekil 4.6a $r = 0.205$, $p < 0.001$), leptin/VKİ- ağırlık (Şekil 4.6b $r = 0.066$, $p < 0.03$), leptin/VKİ- boy (Şekil 4.6c $r = 0.154$, $p < 0.002$) parametreleri arasında ilişki bulunmuştur.



Şekil 4.6. Spor yapan yapmayan erkek ve kız öğrencilerin EYS a) Leptin/VKİ-Cinsiyet b) Leptin/VKİ- ağırlık c) Leptin/VKİ-Boy parametreleri arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamıza, düzenli spor yapmayan üniversite öğrencileri ile düzenli spor yapan Beden Eğitimi Yüksek Okulu öğrencileri seçilmiştir. Spor yapmayan ve yapan kız öğrenciler ile erkek öğrencilerin yaş, boy, ağırlık, VKİ açısından kendi cinsiyetleri arasında fark bulunmamıştır. Sadece erkeklerin spor yapan ve yapmayanlarının yaşları arasında fark bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 4.1). Açlık leptin seviyesini etkileyeceğinden öğrencilerden sabah kahvaltısını yapmaları istenmiştir. Leptin ile vücut yağ oranı arasında sıkı bir ilişki bulunduğu için leptin aynı zamanda leptin/VKİ şeklinde de hesaplanarak, değerlendirmedeki hata payı azaltılmıştır. Spor yapmayan kız öğrencilerin leptin değerleri erkek öğrencilerin değerlerinden %443 yüksek iken, spor yapan kız öğrencilerin leptin değerleri erkek öğrencilerin değerlerinden %346 gibi bir oranla daha yüksek bulunmuştur. Miller ve arkadaşları, yaşları 20-31 arası olan erkek ve kadınların leptin değerleri arasında %150'lik bir artış bulmuştur (63). Bizim çalışmamızda leptin/VKİ değeri, spor yapan iki cinsiyet arasında karşılaştırıldığında %430'luk fark bulunurken, spor yapmayan iki cinsiyet arasında %502'lik fark bulunmuştur. Miller ve arkadaşlarının çalışmasında ise leptin/yağ kütlesi ($\text{ng.kg}^{-1}.\text{ml}^{-1}$) karşılaştırıldığında iki cinsiyet değerleri arasında fark bulunmamıştır (63). Mallamaci F. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertansiyonlu erkek ve kadınlar arasında leptinde %190 gibi bir fark bulunurken normal tansiyonlu erkek ve kadınlar arasında yine %250 gibi bir fark bulunmuştur (73). Aynı çalışmada leptin/yağ kitle oranı (ng/ml) cinsiyetler

arasında karşılaştırıldığında hipertansif ve normal tansiyonlu erkek ve kadınlar arasında benzer kız erkek farklılığı bulunmuştur (73). Başka bir çalışma da yine erkek ve kızlar arasında leptin düzeylerinde farklılık gözlenmiştir (74). Zayıf kişilerdeki %140, normal ağırlıktakilerde %470, çok kilolularda ise %120 gibi farklar belirlenmiştir (74). Çalışmamızda öğrencilerin yağ kitlesine bakılmadı, ama çalışmalar gösteriyor ki cinsiyete bağlı kan leptin seviyesini sadece vücut yağ oranı etkilememektedir. Vücut yağına ilaveten vücut yağ deposunun yeride leptin seviyesinde etkili olabilir. Erkeklerde visceral yağ dokusu daha baskınken (64) kadınlarda ise subkutanöz yağ dokusu baskındır (60). Visceral yağ dokusunun leptin üretimi subkutanözden daha azdır (64). Cinsiyete bağlı leptin farklılığı cinsiyet hormonlarından da etkilenebilir. Östrojenin leptin seviyesini artırdığı (65), erkeklerde ise testosteronun leptin seviyesini azalttığı bildirilmektedir (75). Bununla beraber, hormon ile birlikte yağ dokusunun kaynağının etkisi dışında başka bir faktörün leptin-cinsiyet etkileşiminde etkili olup olmadığı in vitro çalışma ile araştırılmıştır (76). İki farklı cinsiyetten, aynı yağ doku bölgesinden, aynı ağırlıkta, aynı sayıdaki yağ hücresi, östrojenden bağımsız olarak kadınlarinkinde daha fazla leptin oluşumuna neden olmuştur (76). Kadınlardaki leptin seviyesinin yağ kitlesinden ve hormondan bağımsız olması akla kadınlarda leptin rezistansının olabileceğini getirmektedir. Belki de kadınlardaki enerji dengesi ile ilgili anoreksiya nervoza, bulimia nervoza gibi hastalıkların fazla olması buna bağlanabilir. Bu konu ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Sonuç olarak yapılan değerlendirmemizde leptin ile cinsiyet arasında kuvvetli bir ilişkinin olduğu ortaya konmuştur.

Çalışmamızda leptinin ve leptin/VKİ'nin sporla ilişkisi korelasyon analizi ile belirlenmiştir. Spor yapan yapmayan erkek ve kız öğrencilerin (n=60) leptin-spor ve leptin/VKİ-spor seviyeleri arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur, leptin seviyesi her iki cinsiyette spor ile azalmaktadır. EÖ leptin-spor ($r=0.105$, $p<0.003$) (Şekil 4.1b) ve leptin/VKİ-spor ($r=0.100$, $p<0.04$) (Şekil 4.4b) değerleri arasındaki ilişki anlamlıdır.

EÖ, EHS, EYS leptin, leptin/VKİ değerleri, sadece kız öğrencilerin spor yapan yapmayanları arasında tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırıldığında sporun leptin, leptin/VKİ seviyesini azalttığı bulunmuştur (leptin $p<0.001$, leptin/VKİ $p<0.002$) (Tablo 4.2), (leptin $p<0.04$, leptin/VKİ $p<0.04$) (Tablo 4.3). EÖ, EHS, EYS spor yapan erkek öğrencilerin leptin, leptin/VKİ seviyeleri, spor yapmayanlardan farklı bulunmamıştır (Tablo 4.2-4.4). Genetik obez fa/fa sıçanlar ile zayıf normal sıçanlara 30 dakikalık

yüzme egzersizi yaptırılıp, egzersizden hemen sonra, yarım ve bir saat sonraki leptin değerleri ölçülmüştür (77). Zayıf hayvanlarda egzersizden hemen sonra %30 azalan leptin değerleri, yarım saatte (60. dakikada) eski değerine ulaşmıştır. Obez farelerde ise leptin seviyesi değişmemiştir. Aynı çalışmada, egzersizin leptin seviyesini azaltma mekanizmasına açıklık getirmek için insulin, esterleşmemiş yağ asitlerine de (non-esterified yağ asitleri, NEFA) bakılmıştır. Egzersizden sonra insulin de leptin ile birlikte azalmış ama egzersiz sonrası leptini takip ederek yükselmemiştir. Sıçanlarda hiperinsulineminin leptini artırdığı bilinmektedir (78). Buradan leptini düşüren tek nedenin insulin azalması olmadığı yorumu çıkarılmıştır. Aynı çalışmada zayıf sıçanlarda egzersizde leptin azalırken NEFA değeri ise artmış, leptin normal değerine gelince NEFA tam olmasada tekrar azalmıştır. Ama fa/fa obez farelerde bu ilişki gösterilememiştir (77). Egzersiz adrenerjik stimülasyonu artırarak lipolitik cevabı artırıp, leptin salınımını azaltıyor olabilir. Obez farede egzersiz öncesi leptin ve NEFA değerleri zayıf sıçanlarınkinden çok yüksek olmasına rağmen, egzersiz ile bu yüksek seviyedeki leptin ve NEFA değerleri değişmemiştir. Bu farelerin leptin reseptörlerinde sorun olduğu için leptinin lipolitik etkisini ortaya çıkaramadığını, dolayısıyla leptin seviyesinde azalma olmadığını gösterir (77).

Landt ve arkadaşları uzun süreli şiddetli egzersizde, plazma leptin konsantrasyonunun %32 azaldığını, egzersizden 18-24 saat sonrasında leptinin başlangıç değerine yükseldiğini bildirmiştir (78). Leptindeki bu azalmanın da vücuttaki yağ yıkımı ile açıklanması güç gözükmektedir. Leptindeki azalmış seviyenin kısa süreli egzersizde 2 saat, uzun sürelide 18-24 saat içinde normale dönmesi, yağ dokusunun hızla yeniden oluştuğu anlamına gelmez. Ayrıca leptin seviyesindeki azalmada egzersizle yağ dokusunun yıkılmasından oldukça fazladır. Açlık ya da egzersizin vücutta oluşturduğu negatif enerji dengesi, dolaşımdaki leptinin azalma nedeni olabilir. Uzun süreli açlık ya da uzun süreli düzenli egzersiz kandaki serbest yağ asit oranını arttırmakta, bu da yağ dokudan leptin salınımını azaltmakta olabilir. Yapılan bir çalışmada metabolize olmayan yağ asitinin 25-50 $\mu\text{mol/l}$ 'si yağ dokusu ile inkübe edildiğinde (24 saat) leptin mRNA seviyesi azalmıştır (79). Çalışmamızda sporun leptin ile negatif ilişkisi yağ dokusundaki azalmaya bağlanabilir. Leptin/VKİ ile de spor arasında anlamlı negatif ilişkinin bulunması, spor ile leptin arasındaki negatif ilişkiyi yağ dokusuna bağlamamızı engellemektedir. Leptin/VKİ yerine leptin/yağ kitlesi bakılmış olsa idi, yorum yapmamız kolaylaşacaktı. Gelecekteki çalışmalarda leptin/yağ kitlesi, metabolize

olmayan yağ asitlerinin bakılması spor-leptin ilişkisini açıklamada yardımcı olacağı kanısındayız.

Çalışmamızda, düzenli yapılan egzersiz yanında kısa süreli yoğun egzersizin etkisi de araştırılmıştır. Spor yapan yapmayan kız ve erkek öğrencilerin egzersizden hemen sonra ve yarım saat sonraki leptin, leptin/VKİ değerleri egzersiz öncesi değerler ile karşılaştırıldığında önemli farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.9-4.12). Kısa süreli yoğun egzersiz leptin seviyesini değiştirmemiştir. Bazı çalışma sonuçları da bizim bulgularımızı desteklemektedir (80- 82). Çalışmamızda düzenli spor yapan öğrencilerde leptin azalması yağ dokusundaki azalmaya bağlanabilir ama kısa sürede yapılan egzersizde yağ dokusu kitle olarak değişmeyeceğinden leptin seviyesinin de buna bağlı değişmediği düşüncesindeyiz.

Çalışmanın hedeflerinden birisi de leptin- egzersiz-kan basıncı ilişkisini araştırmaktır. Egzersiz öncesi spor yapan yapmayan kız erkek öğrencilerin SB, DB, nabız değerleri kendi cinsiyet grupları arasında karşılaştırıldığında aralarında biri dışında fark bulunmamıştır (Tablo 4.2). Spor yapmayan erkeklerin SB'leri yapanlardan daha düşük bulunmuştur ($p<0.02$). Leptin ile SB, DB, nabız arasındaki ilişki spor yapan yapmayan kız-erkek korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Leptin ile nabız, leptin/VKİ ile nabız, leptin ile DB, leptin/VKİ ile DB arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Hayvan modellerinde leptin replasmanının sempatik aktiviteyi artırdığı, arteriyel basınçta önemli artışa neden olduğu bildirilmektedir (41). İnsanlarda yapılan çalışmada hipertansif kişilerin normotensiflerden daha fazla leptine sahip olduğu gösterilmiştir (83, 84). Sentral ya da periferal leptinin kronik olarak verilmesi sempatik sinir sistem aktivitesini stimüle etmiş ve kan basıncını artırmıştır (94). Kroniğe zıt olarak, leptinin akut sentral yoldan verilmesi de kan basıncını artırmıştır. Yapılan bu çalışma sonucu, leptinin sempatoeksitasyon dengesini sağlayan sentral sinir sistem dışı depressör mekanizmaları engellediğini göstermektedir (85, 86). Örneğin, leptinin endotel hücrelerinde de reseptörleri vardır (87). İn vitro çalışmalarda, leptinin endotelial NO yapımını (88, 56) ve NO kaynaklı vazorelaksasyonu artırdığı bildirilmektedir (89, 90). İn vivo çalışmalarda elde edilen veriler ise tam açık değildir. Bazı in vivo çalışmalarda leptinin indüklediği NO yapımındaki artışa bağlı vazodilatasyonun olduğu (91) bazılarında ise olmadığı (89, 92, 93) bildirilmektedir. Çalışmamızda düzenli spor yapan öğrencilerin spora başlamadan önceki NO yıkım ürünlerine bakılamamıştır çünkü bu

öğrencilerin spor ile uğraşmaları 3-4 yıl öncesine dayanmaktadır. Ama kısa süreli yoğun egzersizin EÖ, EHS ve EYS NO değerleri üzerine etkisini belirlemek için, spor yapan ve yapmayan kız erkek öğrencilerin cinsiyet grupları kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Spor yapmayan kız öğrencilerin EÖ T.nitrit ($p<0.001$), nitrat değerleri ($p<0.001$), EHS T.nitrit ($p<0.001$), D.nitrit ($p<0.006$) ve EYS ki T.nitrit ($p<0.001$), D.nitrit ($p<0.003$) ve nitrat (0.003) değerleri spor yapanlardan yüksek bulunmuştur. Bu parametreler yoğun egzersiz ile biraz azalmıştır (Tablo 4.6- 4.8). Erkek öğrencilerin de spor yapmayanlarının EÖ T.nitrit ($p<0.001$), D.nitrit ($p<0.04$), nitrat ($p<0.001$), EHS T.nitrit ($p<0.001$), D.nitrit ($p<0.001$), EYS kızlardaki gibi T.nitrit ($p<0.001$), D.nitrit ($p<0.004$), nitrat ($p<0.001$) değerleri spor yapanlara göre yüksek bulunmuştur (Tablo 4.6-4.8). Egzersizin etkisine bakıldığında ise spor yapmayan kızlarda EÖ-EHS T.nitrit, ($p<0.001$) D.nitrit ($p<0.03$), nitrat ($p<0.001$), EÖ-EYS’ında D.nitrit ($p<0.007$) değerleri arasında önemli bir farklılık bulunmuştur (Tablo 4.9). Spor yapan kızlarda ise sadece EÖ-EHS D.nitrit ($p<0.04$) ve EÖ-EYS ki D.nitrit ($p<0.002$) değerleri arasında fark vardır (Tablo 4.10). Spor yapmayan erkeklerde EÖ-EHS T.nitrit ($p<0.001$), nitrat ($p<0.001$) ve EÖ-EYS T.nitrit ($p<0.04$), D.nitrit ($p<0.003$) değerleri arasında fark vardır (Tablo 4.11). Spor yapan erkek öğrencilerde EÖ-EHS D.nitrit ($p<0.01$) ve EÖ-EYS T.nitrit ($p<0.02$), D.nitrit ($p<0.001$) değerleri arasında farklılık bulunmuştur (Tablo 4.12). Sonuç olarak, kız ve erkeklerde yoğun egzersizin etkisi ile NO yapımı azalmıştır. Leptin ve leptin/VKİ ile NO yıkım ürünleri arasında yapılan korelasyon analizinde önemli bir ilişki bulunmamıştır. Beltowski ve arkadaşları, sıçanlara verilen leptinin, verilişinden 30 dk sonra üriner NO yıkım ürünlerini %241.6, 31-60 dk arasında %552.6, 61-90 dk arasında %88.9 artırdığı bulunmuştur (94). Aynı çalışmada da leptinin kan basıncı ve renal hemodinami üzerine önemli bir etkisi bulunmamıştır (94). Çalışmamızda yoğun egzersiz yaklaşık 20-30 dk sürmüştür. Spor yapmayan kızların egzersizden hemen sonraki D.nitrit azalması %30, spor yapanlarda %20 dir. EÖ, EHS, ve EYS leptin seviyelerinin değişmemesi, NO seviyelerindeki değişimden leptini sorumlu tutmamızı engellemektedir. Zaten leptin, leptin/VKİ ile NO değerleri arasında da önemli bir korelasyon bulunmamıştır. NO yapımındaki azalma egzersizden kaynaklanmakta olabilir. Sonuç olarak spor yapan yapmayan kız erkek gruplarında EÖ leptin-nabız (Şekil 4.1d), EHS leptin-DB (Şekil 4.2d), EÖ Leptin/VKİ ile nabız (Şekil 4.4d), EHS leptin/VKİ-DB arasında ilişki bulunmuştur. Leptin arttıkça nabız ve DB artmaktadır. Leptinin bu etkisi NO üzerine olan etkisinden bağımsızdır. Leptin sempatik aktiviteyi

arttırırken, böbrekler üzerine yaptığı natriürezis etkisi, sporla kan basıncındaki büyük değişimi dengelemiş olabilir. O nedenle spor yapan-yapmayan, egzersiz öncesi-sonrası kan basınçları ve nabızda önemli değişme olmamıştır. Tabii egzersizde bu parametreleri etkileyen de tek leptin değildir.

Son olarak leptin ve solunum sistemi arasındaki ilişki spor yapan yapmayan ve kısa süreli egzersiz sırasında incelenmiştir. Bisiklet ergometresi ile yapılan maksimal egzersiz esnasında kız öğrencilerin spor yapan ve yapmayanları arasında VO_{2max} ($p<0.02$), VO_2 ($p<0.01$), VCO_2 ($p<0.003$) değerleri tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırıldığında önemli farklılık bulunmuştur (Tablo 4.5). Erkek öğrencilerin spor yapan ve yapmayanlar arasında VE ($p<0.03$), VRO_2 ($p<0.005$) ve $VRCO_2$ ($p<0.005$) değerleri karşılaştırılmış ve önemli farklılık bulunmuştur (Tablo 4.5).

Spor yapan yapmayan erkek ve kız öğrencilerin ($n=60$) korelasyon analizinde EHS leptin ile VO_{2max} ve VO_2 değerleri arasında negatif ilişki bulunmuştur (Şekil 4.2b,c). EHS leptin/VKİ ile VO_{2max} , VO_2 , VCO_2 arasında da negatif ilişki bulunmuştur (Şekil 4.5b,c,d).

C57BL/6J-Lep^{ob} erkek fare ve yabani tip erkek C57BL/6J farelerde yapılan çalışmada, leptini olmayan farelerde solunum depresyonu olduğu, arteriyel PCO_2 'nin arttığı bildirilmiştir (95). Bu hayvanlara leptin verilmesi dakika ventilasyonu artırmıştır. Leptinin bu etkisinin yiyecek alımı, ağırlık ve CO_2 üretiminden bağımsız olduğu belirtilmiştir. Leptin replasmanının (mutant farelere) hızlı göz hareketinin olmadığı (non rapid eye movement- NREM) ve uyku sırasında, CO_2 kemosensitivitesini artırdığı bildirilmiştir (95). Bu sonuç göstermektedir ki leptin, obezlerde solunum depresyonunu engellemektedir ama sentral sinir sistem leptin seviyesi yada aktivitesi azalırca hipoventilasyon gelişebilir.

Vücutta leptin artışı ile O_2 tüketimi, CO_2 üretimi arasında normalde pozitif bir ilişki beklenmektedir. Enerji kullanımının artması, ekspire edilen hava O_2 miktarının azalmasına, CO_2 'in artmasına neden olacaktır. Çalışmamızda spor yapan ve leptin seviyeleri azalan özellikle kız öğrencilerin VO_{2max} , VO_2 , ve VCO_2 seviyeleri artmıştır. Spor yapan yapmayan kız erkek öğrencilerin EHS VO_{2max} , VO_2 ile leptin arasında da negatif korelasyon bulunmuştur. Leptin/VKİ ile VO_{2max} , VO_2 , ve VCO_2 arasında da bu ilişki devam etmiştir. Miller ve arkadaşları, VO_{2max} ile vücut yağ kitlesi arasında erkeklerde negatif ilişki bulmuştur. Öyleyse VO_{2max} , VO_2 'yi etkileyen leptinden çok

vücut yağ kitesidir. Başka çalışmalarda bizim sonuçlarımız gibi, leptin ile bu parametreler arasında negatif ilişki bulunmuştur (63, 96). Egzersizde ventilasyon etkinliği VE/VCO_2 eğiminin ($VRCO_2$) hesaplanması ile değerlendirilir. VRO_2 (VE/VO_2) de aynı değerlendirmede kullanılan bir parametredir. Çalışmamızda sadece spor yapmayan erkeklerde VRO_2 ve $VRCO_2$ değerleri spor yapanlardan yüksek bulunmuştur. Bu fark bize spor yapmayanlarda ventilasyonun, perfüzyondan fazla olduğunu, boşuna ventilasyon (ölü boşluğu) geliştiğini gösterir. Kız öğrencilerde ise bu parametreler spor yapan yapmayanlar arasında farklı bulunmamıştır. Sun X-G ve arkadaşları yaşları 17-78 arası olan 474 kişide yaptıkları egzersizle VE/VO_2 ve VE/VCO_2 değerlerinin düştüğü bu düşüşün kanda artan $PaCO_2$ ve pH daki azalma ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (97). Yine aynı çalışmada VE/VCO_2 'nin kadınlarda erkeklerden daha az düştüğünü de göstermiştir. Çalışma sonuçları bizim bulgumuzu desteklemektedir. Leptin ve leptinVKİ ile VRO_2 ve $VRCO_2$ arasında ise önemli bir ilişki bulunmamıştır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda leptinin güçlü solunum uyarıcısı ve leptin eksikliğinin hiperkapnik solunum cevaplarını baskılaması ile ilişkili olduğu ifade edilen bizim ve diğer insan çalışmalarında leptin ile ventilasyon arasında negatif ilişki bulunmuştur. Leptin solunum fonksiyonları arasındaki ilişki yeni çalışmalar ile desteklenmelidir.

Sonuç olarak antrenmanlı sporcular ile sporcu olmayanların leptin düzeyleri ile cinsiyet, spor, kan basıncı, nabız, nitrik oksit, ventilasyon parametreleri arasında ilişki bulunmuştur. Verilerimizin tamamı bu konuda yeterli literatür bulunmaması nedeniyle istenen şekilde tartışılmamıştır. Fakat sonraki yapılacak çalışmalara yön verecek bulgular içerdiği kanısındayız.

6. KAYNAKLAR

1. J.Ren. Leptin and hyperleptinemia- from friend to foe for cardiovascular function. J Endocrin 2004; 181: 1-10
2. Bartun M, Carmona R, Ortmann J, Kneger JE, et al. Obesity- associated activation of angiotensin and endothelin in the cardiovascular system..IJ BCB 2003; 3: 826-837
3. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, Liu J, et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease. Adv Renal Replace Th 2004; 11(1): 41-54
4. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR and Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. Am J Med Sci 2002; 324: 127-137
5. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Threatment of Overweight and Obesity in Adults; The Evidence Report Bethesda, MD. National Institutes of Health, NIH publication 1998; 98-4083
6. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome and coronary atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 2696-2698
7. Lakka HM, Tuomilehto J, Soleman JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. Eur Heart J 2002; 23: 706-713
8. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risc factor. AM J Med 2003; 115(8A): 37-41

9. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose –specific protein , adinopectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-1599
10. Matsuzawara Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X;contribution adipocytokines adipocyte derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 146-154
11. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist , rosiglitazone, increases plasma levels of adinopectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 376-380
12. Yudkin JS, Stehaver CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects; associations with obesity, insulin rezistance, and endothelial dysfunction. A potential for cytokines orginating from adipose tissue?. *Arterioscler Thomb Vasc Biol* 1999; 19: 972-978
13. Nisson J, Jovinge S, Niemann A, et al. Relationship between plasma tumor necrosis factor- α and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thomb Vasc Biol.* 1998; 1: 1199-1202
14. Mertens I, Wander PM, Corthoust B, et al. Visceral fat is a determinant of PAI-1 activity in diabetic and nondiabetic ovrweight and obese women. *Horm Metab Res* 2001; 33: 602-607
15. Zhang W, Telemague-Potts S, Andersan PR, Wang Z, et al. Adenoviral leptin as gene therapy for obesity related hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1A (Özet)
16. Friedmen JM. The function of leptin in nutrition, weight and physiology, *Nutr Rev* 2002; 60: 51-514
17. Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Phys Behav* 2004; 81: 223-241
18. Wilding JP. Leptin and the control of obesity. *Current Opinion in Pharmacology* 2001; 1: 656-661
19. Reitman ML, Bi S, Marcus- Samuels B, Gavrilova O. Leptin and its role in pregnancy and fetal development- an overview. *Biochem Soc Trans* 2001; 29: 68-72
20. Steppan CM, Crawford DT, Chidsey- Frink KL, Ke H, et al. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 2000; 92: 73-78

21. Reseland JE, Syversen U, Bakke I, Qvigstad G, Eide LG, et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1426-1433
22. Karsenty G. Leptin controls bone formation through a hypothalamic relay. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 401-415
23. Banks WA. The many lives of leptin. *Peptides* 2004; 25: 331-338
24. Takaya K, Ogawa Y, Hiraoka J, et al. Nonsense mutation of leptin receptor in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat. *Nat Genet* 1996; 14: 130-131,
25. Bjorback C, Elmquist JK, Michl P, et al. Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels. *Endocrinology* 1998; 139: 3485-3491
26. Heshka JT, Jones PJ. A role for dietary fat in leptin receptor, OB-Rb, function. *Life Sciences* 2001; 69: 987-1003
27. Gearing DP, King JA, Gough NM, Nicola NA. Expression cloning of a receptor for human granulocyte- macrophage colony-stimulating factor. *EMBO Journal* 1989; 8(12): 3667-76
28. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor OB-R. *Cell* 1995, 83(7): 1263-71
29. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6093-6096.
30. Golden PL, Maccagnan TJ, Pardridge WM. Human blood-brain barrier leptin receptor. Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels. *J Clin Invest* 1997; 99: 14-18
31. Muraoka O, Xu B, Tsurumaki T, et al. Leptin-induced transactivation of NPY gene promoter mediated by JAK 1, JAK2 and STAT 3 in the neural cell lines. *Neurochem Int* 2003; 42: 591-601
32. Niswender KD, Schwartz MW. Insulin and revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. *Front Neuroendocrin* 2003; 2: 1-10
33. Stenvinkel P. Leptin and blood pressure-is there a link. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 115-117
34. Peelman F, Waelput W, Iserentat H, et al. Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune disease . *Prog Lipid Res* 2003; 43: 283-301
35. Chua SC, Chung WK Wu-Peng Xs, et al. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science* 1996; 271: 1994-1996

36. Clement K, Vaisse C, Nahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401
37. Wu-Peng XS, Chua SC, Okada N, Liu SM, Nicolson M, Leibel RL. Phenotype of the obese Koletsky(f) rat due to Tyr763Stop mutation in the extracellular domain of the leptin receptor(*Lepr*): evidence for deficient plasma-to-CNS transport of leptin in both the Zucker and Koletsky obese rat. *Diabetes* 1997; 46: 513-518
38. Correia MLG and Haynes WG. Obesity- related hypertension: Is there a role for selective leptin resistance?. *Curr Hypertens Reports* 2004; 6: 230-235
39. Özata M, Özdemir IC, Licinio J: Human leptin deficiency caused by a missense mutation: Multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin- mediated defects. *J. Clin Endocrinol Metab* 1999; 10: 3686-3695
40. Dunbar JC, HuY, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270-278
41. Shek EW, Brands MW and Hall JE. Chronic leptin infusion increased arterial pressure. *Hypertension*. 1998; 31: 409-414
42. Correia ML, Morgan DA, Sivitz WI, et al. Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. *Hypertension* 2001; 37: 936-942
43. Haynes WG, Morgan DA, Djalali A, et al. Interactions between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension* 1999; 33: 542-547
44. Correia ML, Morgan DA, Chapleau MA, et al. Differential modulation of leptin-induced sympathoexcitation by baroreflex activation. *J Hypertens* 2002; 20: 1633-1641
45. Correia ML, Hayne WG. Leptin, obesity, and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 215-223
46. Matsumura K, Tsuchihashi T, Fuji K, Lida M. Neural regulation of blood pressure by leptin and the related peptides. *Regul Peptides* 2003; 11: 79-86
47. Egawa M, YoshimatsuH, Bray GA. Neuropeptide suppresses action of neuropeptide Y in conscious rabbits. *Hypertension* 2000; 3: 1040-1044
48. Dunbar JC, LU H. Proopiomelanocortin (POMC) products in the central regulation of sympathetic and cardiovascular dynamics; studies on melanocortin and opioid interactions. *Peptides* 2000; 21: 211-217

49. Kuhar MJ, Adams LD, Hunter RG, Vechia SD, Smith Y. CART Peptides. *Regul Pept* 2000; 89:1-6
50. Beltowski J, Wojcicka G, Gorny D, Marciniak A. Human leptin administered intraperitoneally stimulates natriuresis and decreases renal medullary Na⁺, K⁺ -ATPase activity in the rat- impaired effect in dietary- induced obesity. *Med Sci Monit* 2002; 8(6): BR221-229
51. Stenvinkel P, Lannquist F, Schalling M. Molecular studies of leptin : Implications for renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1103-1112
52. Wolf G, Chen Sheldon, Han DC, Ziyadeh N. Leptin and Renal Disease. *AJKD* 2002; 39(1): 1-11
53. Villarreal O, Reams G, Freeman RH, Taraben A. Renal effects of leptin in normotensive, hypertensive, and obese rats. *Am J Physiol* 1998; 275: R 2056-2060
54. Praga M. Obesity- a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1157-1159
55. Stenvinkel P. Leptin and blood pressure-is there a link? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 1: 1115-1117
56. Vecchione C, Maffei A, Colletta S, Aretini A, et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt- endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes* 2002;51: 168-178
57. Narkiewicz K, Somers UK, Mos L, Kato M, et al. An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *J Hypertension* 1999; 17: 245-249
58. Nickola MW, Wold LE, Colligan PB, Wang GJ, et al. Leptin attenuates cardiac contraction in rat ventricular myocytes. Role of NO. *Hypertension* 2000; 36: 501-505
59. Toth MJ, Goran MI, Ades PA, Howard DB, Poehlman ET. Examination of data normalization procedures for expressing peak VO₂ data. *J Appl Physiol* 1993; 75: 2288
60. Harmelen VV, Reynisdottir S, Ericson P, et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998; 47: 913
61. Hube F, Lietz U, Igel M, et al. Differences in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous adipose tissue from obese humans. *Horm Metab Res* 1996; 28: 690

62. Nagy T, Bower G, Trowbridge C, et al. Effects of gender, ethnicity, body composition and fat distribution on serum leptin levels in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2148
63. Miller GD, PhD, Frost R, BS, Olive J, MS. Relation of plasma leptin concentrations to sex body fat, dietary intake, and peak oxygen uptake in young adult women and men. *Nutrition* 2001; 17: 105-111
64. Leenen R, Kooy KVD, Deurenberg P, et al. Visceral fat accumulation in obese subjects: relation to energy expenditure and response to weight loss. *Am J Physiol* 1992; 263: E913
65. Shimizu H, Shimomura y, Nakanishi Y, et al. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997; 154: 285
66. O' Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP, Schwartz AR, Smith PL. Leptin, obesity, and respiratory function. *Respir Physiol* 2000; 119 (2-3): 163-70
67. Groeben H, Sascha M, Robert BH, Christopher OP, Mitzner W, et al. The effect of leptin on the ventilatory response to hyperoxia. *Sports Med* 2003; 33(7): 473-82
68. Vander AJ, MD, Sherman JH, PHD, Luciano DS. İnsan Fizyolojisi. İstanbul, Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı. 6. Baskı 1997
69. Arto K, Sandra T. The calcium dependent nitric oxide production of human vascular endothelial cell in preeclamsia. *Am J Obstet. Gynecol* 1996; 174: 1056-1060
70. Moshage H, Kok B, Johannes R, Zenga H, Jansen PLM. Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation. *Clin Chem* 1995; 41(6): 892-96
71. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganik nitrate in serum and urine by kinetic cadmium- reduction method. *Clin Chem* 1990; 36: 1440-1443
72. Granger DL, Taintor RR, Boockvar KS, Hibbs JB. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction. *Meth Enzymol* 1996; 268: 142-51
73. Mallamaci F, Cuzzola F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S. Gender-dependent differences in plasma leptin in essential hypertension. *Am J hypertens* 2000; 13: 914-920
74. Chow VTK, Phoon MC. Measurement of serum leptin concentrations in university undergraduates by competitive elisa reveals correlations with body mass index and sex. *Adv Physiol Educ* 2003; 27: 70-77
75. Clayton P, Gill M, Hall C, et al. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 737

76. Casabiell X, Pineiro V, Peino R, et al. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2149
77. Pagano C, Marzolo M, Granzotto M, Ricquier D, Federspil G, et al. Acute effects of exercise on circulating leptin in lean and genetically obese fa/fa rats. *BBRC* 1999; 255: 698-702
78. Landt M, Lawson GM, Helgeson JM, Davila-Roman VG, et al. Prolonged exercise decreases serum leptin concentrations. *Metabolism* 1997; 46 (10): 1109-1112
79. Rentsch J, Chiesi M. Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes. *FEBS Lett* 1996; 379: 55-59
80. Dirlewanger M, Di Vetta V, Giusti V, Schneiter P, Jequier E, et al. Effect of moderate physical activity on plasma leptin concentrations in humans. *Eur J Appl Physiol* 1999; 79: 331-335
81. Kraemer RR, Acevedo AO, Synovitz LB, Hebert EP, Gimpel T, et al. Leptin and steroid hormone responses to exercise in adolescent females runners over a 7- week season. *Eur J Appl Physiol* 2001; 86: 85-91
82. Kraemer RR, Kraemer GR, Acevedo EO, Hebert EP, Temple E, et al. Effects of aerobic exercise on serum leptin levels in obese females. *Eur J Appl Physiol* 1999; 80:154-158
83. Agata J, Masuda A, Takada M, Higashiura K, Murakami H, et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1171-1174
84. Suter PM, Locher R, Hasler E, Vetter W. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am J Hypertens* 1998; 11: 1305-1311
85. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270-8
86. Casto RM, VanNess JM, Overton JM. Effects of central leptin administration on blood pressure in normotensive rats. *Neurosci Lett* 1998; 246: 29-32
87. Bouloumie A, Drexler HC, Lafontan M, Busse R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998; 83: 1059-66

88. Winters B, Mo Z, Brooks-Asplund E, Kim S, et al. Reduction of obesity, as induced by leptin, reverses endothelial dysfunction in obese (Lep(ob)) mice. *J Appl Physiol* 2000; 89: 2382-90
89. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, Marino G, Trimarco V, et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanism. *Diabetes* 2000; 49: 293-7
90. Kimura K, Tsuda K, Baba A, Kawabe T, Boh-oka S, et al. Involvement of nitric oxide in endothelium-dependent arterial relaxation by leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273: 745-9
91. Frühbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes* 1999; 48: 903-8
92. Mitchell JL, Morgan DA, Correia ML, Mark AL, Sivitz WI, et al. Does leptin stimulate nitric oxide to oppose the effects of sympathetic activation? *Hypertension* 2001; 38: 1081-6
93. Jalali A, Morgan DA, Sivitz WI, Correi ML, Mark AL, et al. Does leptin cause functional peripheral sympatholysis? *Am J Hypertens* 2001; 14: 615-8
94. Beltowski J, Jochem J, Wojcicka G, Zwirska- Korczała K. Influence of intravenously administered leptin on nitric oxide production, renal hemodynamics and renal function in the rat. *Regulatory Peptides* 2004; 120: 59-67
95. O'Donnell CP, Schaub CD, Hanes AS, Berkowitz DE, Tankersley C, et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (5): 1477-84
96. Roemmich JN, Clark PA, Berr SS, et al. Gender differences in leptin levels during puberty are related to the subcutaneous fat depot and sex steroids. *Am J Physiol* 1998; 275: E 543
97. Sun X-G, Hansen JE, Garatachea N, Storer TW, Wasserman K. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1443-1448

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Kayseri’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini burada tamamladı. 1997 yılında kazandığı Erciyes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünden 2001 yılında mezun oldu. 2002 yılında, Sağlık Bilimleri Enstitüsü’ne bağlı olarak Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans öğrenimine başladı. Halen aynı bölümde öğrenimine devam etmektedir.

Lütfiye OGAN KEÇETEPEN

e-mail : l_kecetepen@mynet.com