



T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR
ANABİLİM DALI

FARKLI SÜRELİ YÜZME EGZERSİZİNİN SIÇANLARDA SERUM LEPTİN VE GHRELİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

DOKTORA TEZİ

Hakan ACAR

**Samsun
Ağustos-2014**



T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR
ANABİLİM DALI

FARKLI SÜRELİ YÜZME EGZERSİZİNİN SIÇANLARDA SERUM LEPTİN VE GHRELİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

DOKTORA TEZ

Hakan ACAR

DANIŞMAN: Yrd. Doç. Dr. Erkut TUTKUN

**Samsun
Ağustos-2014**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Hakan ACAR tarafından Yrd. Doç. Dr. Erkut TUTKUN danışmanlığında hazırlanan Farklı Süreli Yüzme Egzersizinin Sıçanlarda Serum Leptin ve Ghrelin Düzeylerine Etkisi başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 25/08/2014 tarihinde yapılan sınav ile Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalında DOKTORA Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan :

Üye :

Üye :

Üye :

Üye :

ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /.....

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Hayatımın en önemli adımlarından biri olan lisansüstü eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak, beni yetiştiren Yaşar Doęu Spor Bilimleri Fakóltesi öğretim üyesi danışmanım Yrd. Doç. Dr. Erkut TUTKUN'a, yardımlarını esirgemeyen Omü, Tıp Fakóltesi, Fizyoloji AnaBilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ'a, yetişmemde emeği olan tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi borç bilirim. Bu noktaya gelmemde büyük emekleri olan rahmetli babam Osman ACAR'a ve annem Perihan ACAR'a, en büyük moral kaynağım oğlum Toprak ve kızım Berrak'a, sonsuz sabrı ve desteğinden dolayı sevgili eşim Figen ACAR'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

FARKLI SÜRELİ YÜZME EGZERSİZİNİN SIÇANLARDA SERUM LEPTİN VE GHRELİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Amaç: Üç ay boyunca yapılan farklı süreli yüzme egzersizlerinin, sıçanlarda serum leptin ve ghrelin düzeylerine olan etkilerini araştırmak.

Materyal ve Metot: Çalışmada ortalama ağırlıkları 180-220 gram olan 30 adet sağlıklı albino wistar erkek sıçan, kontrol, suya alıştırma, 15, 30 ve 60 dakika yüzme grubu olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Yüzme grubu sıçanları 90 gün süreyle 15, 30, 60 dakikalık sürelerde her gün yüzdürüldü. 90 gün sonunda üretan (1,25 gr/kg) anestezisi uygulandıktan sonra intrakardiyak yolla kan alındı. Alınan kan süratle santrifuj edilip, elde edilen serum biyokimyasal analizler için plastik ve kapaklı ependorf tüplere transfer edilerek -80°C'de derin dondurucuda saklandı ve prosedürlere uygun bir biçimde leptin ve ghrelin analizi yapıldı. Elde edilen veriler SPSS 15 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi.

Bulgular: Elde edilen sonuçlara göre gruplarda tespit edilen leptin değerleri şu şekildedir; Kontrol (1480,00 pg/ml), suya alıştırma (705,83 pg/ml), 15 (602,33 pg/ml), 30 (396,67 pg/ml) ve 60 (435,83 pg/ml). Kontrol grubu ile 30 dakika yüzme grubu ($p<0.05$, $p=0.012$), kontrol grubu ile 60 dakika yüzme grubu leptin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0.05$, $p=0.017$). Elde edilen verilere göre gruplardaki ghrelin değerleri; kontrol (14,13 pg/ml), suya alıştırma (14,13 pg/ml), 15 (14,25 pg/ml), 30 (14,28 pg/ml), 60 (14,26 pg/ml). Ghrelin seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$).

Sonuç: Farklı süreli (15,30,60 dk) yüzme egzersizinin sıçanlarda leptin seviyelerini azalttığı, ghrelin seviyelerinde ise herhangi bir değişiklik yaratmadığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Ghrelin; Leptin; Sıçan; Yüzme Egzersizi.

Hakan ACAR Doktora Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Ağustos-2014

ABSTRACT

THE EFFECT OF DIFFERENT TERM SWIMMING EXERCISE IN RATS ON SERUM LEPTIN AND GHRELIN LEVELS

Aim: The aim of this study was to investigate the effect of serum leptin and ghrelin in rats performing various duration swimming exercise.

Material and Method: In the study, 30 healthy average weight of 180-220 grams albino wistar male rats were divided into 5 groups; control, water exercise, 15, 30 and 60 minutes swimming groups. Rats had been swim-exercised 15, 30 and 60 minutes/day for 90 days with. At the end of 90 days, after performed urethane (1.25 g/kg) anesthesia, blood samples were taken by intracardiac way. Collected blood was centrifuged quickly, and transferred to eppendorf tubes were stored in a freezer at -80°C for resulting serum biochemical analysis and leptin and ghrelin analyzed in accordance with the procedures. The data were analyzed using SPSS version 15 (Statistical Package for the Social Sciences).

Results: Results showed that the leptin levels; control (1480,00 pg/ml), water exercise, (705,83 pg/ml), 15 (602,33 pg/ml), 30 (396,67 pg/ml) and 60 (435,83 pg/ml). Compared the control and 30 minutes swimming group ($p < 0.05$, $p = 0.012$), control and 60 minute swimming group ($p < 0.05$, $p = 0.017$), statistically significant correlation between them was determined. Results showed that the ghrelin levels on the groups; control (14,13 pg/ml), water exercise, (14,13 pg/ml), 15 (14,25 pg/ml), 30 (14,28 pg/ml) and 60 (14,26 pg/ml). It is determined that there is no statistically significant correlation between groups on ghrelin ($p > 0,05$).

Conclusion: Different term (15,30,60 minute) of swimming exercise resulted decrease of the leptin levels and determined no changes in levels of ghrelin in rats.

Anahtar Kelimeler: Ghrelin; Leptin; Rat; Swimming exercise.

Hakan ACAR Ph. D. Thesis
Ondokuz Mayıs University - Samsun, August-2014

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATP	: Adenozin Trifosfat
CO ₂	: Karbondioksit
CP	: Kreatin Fosfat
Db/Db	: Diabetik
EPO	: Eritropoietin
GH	: Büyüme Hormonu
H ₂ O	: Su
kDa	: Kilodalton
Ob/Ob	: Obez
OB-Ra	: Kısa Reseptörler
OB-Rb	: Uzun Reseptörler
SSS	: Santral Sinir Sistemi
UCP	: Eşleşmemiş Proteinler
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
İÇİNDEKİLER	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Egzersiz	5
2.1.1. Enerji Sistemleri ve Yüzme	6
2.1.2. Egzersizin Biyokimyasal Parametrelere Etkisi.....	7
2.1.3.Egzersiz Leptin ve Ghrelin.....	8
2.2. Leptin	12
2.2.1. Leptinin Vücuttaki Fonksiyonları.....	13
2.2.2. Leptinin Sentez ve Salgılanması	14
2.2.3. Leptin Düzeylerine Etki Eden Faktörler.....	14
2.2.4. Leptin Reseptörleri ve Üretimi	16
2.2.5. Leptin ve Etki Mekanizmaları	18
2.2.5.1 Leptinin Periferel Etkileri	18
2.2.5.2 Leptinin Merkezi Etkileri	18
2.2.6. Leptin ve Obezite	21
2.2.7. Leptinin Vücut Fonksiyonlarına Diğer Etkileri.....	24
2.3. Ghrelin.....	28
2.3.1. Ghrelinin Vücuttaki Fonksiyonları	28
2.3.2. Ghrelin Hormonunun Dokulardaki Dağılımı	30
2.3.3. Ghrelin Düzeylerine Etki Eden Faktörler	31
2.3.4. Ghrelin ve Etki Mekanizmaları	31
2.3.5. Ghrelinin Vücut Fonksiyonlarına Olan Diğer Etkileri	32
2.3.6. Ghrelinin Leptin Üzerine Etkileri.....	33
3. MATERYAL VE METOT	35
3.1. MATERYAL.....	35
3.1.1. Deney Hayvanları	35

3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler.....	35
3.2. METOD.....	37
3.2.1. Deneý Hayvanlarının Gruplandırılması	37
3.2.2. Suya Alıştırma	37
3.2.3. Egzersiz Programı	38
3.2.4. Cerrahi İşlem	38
3.2.5. Leptin Analizi.....	38
3.2.6. Ghrelin Analizi	39
3.2.7. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	64

1. GİRİŞ

İnsan biyolojik sisteminin düzenli ve sürekli kullanımı sağlıklı bir yaşam süreci için büyük önem taşır. Bu sistemin verimli bir şekilde işleminde düzenli fiziksel aktivite oldukça önemli bir yer tutar. Düzenli egzersiz vücudun fonksiyonel kapasitesini artırır, yapıları bozulmaya karşı korur. Bu etkiler egzersizin süresi ve sıklığına göre değişkenlikler gösterir. Bir ya da birkaç egzersizin etkisinin de sınırlı olacağı bilinmektedir. Literatürde bir veya birkaç birimli ya da kısa dönemli (<12 hafta) akut egzersizlerin leptin ve ghrelin düzeylerine etki etmediği ya da az çok az etki ettiği (Hickey ve ark., 1996; Kraemer ve ark., 1999; Houmard ve ark., 2000; Kraemer ve Castracane, 2007), beklenen etkinin ancak uzun süreli (>12 hafta) kronik egzersizler ile mümkün olduğu yönündedir (Pasman ve ark., 1998; Gutin ve ark., 1999; Kraemer ve ark., 2002; Miyatake ve ark., 2004; Üçok ve Gökbel, 2004; Kondo ve ark., 2006; Kraemer ve Castracane, 2007; Nia ve ark., 2009; Özcan, 2009). Bazı araştırmalar da vücutta yağ kitlesinde azalma olmadığı sürece leptin düzeylerinin değişmediğini ortaya koymaktadır (Perusse ve ark., 1997; Fantuzzi ve Faggioni, 2000; Aslan ve ark., 2004; Üçok ve Gökbel, 2004; Ünal ve ark., 2005; Nia ve ark., 2009; Tsao ve ark., 2009).

Leptin enerji dengesinin en önemli düzenleyicilerinden biridir (Bilgin, 2006). Leptin'in periferik veya merkezi yolla uygulanması sonucu enerji harcanması artar ve iştah azalır. Ghrelin, leptinin bu etkisini antagonize eder. Dolayısıyla ghrelin ve leptin arasında, vücuttaki işlevleri açısından metabolik bir antagonizma bulunmaktadır (Bilgin, 2006). Ghrelinin metabolik etkileri, genelde leptinin etkilerine zıt olup iştah artırıcı etki gösterir. Karbonhidrat kullanımını artırırken yağ kullanımını azalttığı, bu nedenle pozitif enerji dengesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (Tokgöz, 2008). Başka bir anlatımla yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller. Ghrelin ise beyine besin alımını ve yağ dokusunu arttırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir (Yiş ve ark., 2005).

Leptin, 1994 yılında keşfedilmiş, 167 amino asit içeren protein yapısında bir hormondur (Fantuzzi ve Faggioni, 2000; Ünal ve ark., 2005; Nia ve ark., 2009; Altaş ve ark., 2011). Obezite gen (16 kDa, ob) ürün olan leptin (Zhang ve ark.,1994; Nia ve ark., 2009), hem hayvanlarda hem de insanlarda vücut ağırlığı ve yiyecek alımının düzenlenmesinde çok önemli bir hormondur (Fantuzzi ve Faggioni, 2000; Reseland ver

ark., 2001; Zafeiridis ve ark., 2003; Bouassida, 2006; Hekimoğlu, 2006; Nia ve ark., 2009; Ziylan ve ark., 2009; Zhao ve ark., 2011).

Başlıca yağ dokusu tarafından bolca sentezlenen ve salgılanan leptin (Perusse ve ark., 1997; Fantuzzi ve Faggioni, 2000; Aslan ve ark., 2004; Üçok ve Gökbel, 2004; Görmüş ve ark., 2005; Gordon ve ark., 2006; Guerra ve ark., 2007; Nia ve ark., 2009; Tsao ve ark., 2009; Ziylan ve ark., 2009; Zhao ve ark., 2011), bir miktar plasenta, mide, karaciğer, hipotalamus, gastrik epitel, iskelet kası, kemik iliği, bağırsak, ovaryum, testis, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (Asakawa ve ark., 2001; Aslan ve ark., 2004; Üçok ve Gökbel, 2004; Kapucu, 2006; Keçetepen ve Dursun, 2006; Aydın, 2007; Guerra ve ark., 2007; Nia ve ark., 2009). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kahverengi yağ dokusundan da leptin salındığını gösteren kanıtlar ortaya konmuştur (Kapucu, 2006).

Leptin enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengeyi düzenleyerek bir tür antiobezite faktörü olarak fonksiyon görür (Aslan ve ark., 2004). Vücutta aşırı yağ dokusunun birikmesi kompleks bir hastalık olan obezite olarak tanımlanır (Nia ve ark., 2009). Dünyada 1.5 milyar insanın kilolu ya da aşırı kilolu olduğu tahmin edilmektedir. Bu kişilerin de yaklaşık 500 milyonunun da obez olduğu düşünülmektedir (Seidell, 2014). Özellikle obezite ile ilgili çalışmalarda leptinin önemli bir rolünün olduğunun fark edilmesi egzersiz ve leptin ilişkisinin daha yakından incelenmesini sağlamıştır (Pasman ve ark., 1998; Olive ve ark., 2001; Murakami ve ark., 2007; Zhao ve ark., 2011; Akbarpour, 2013). Vücut ağırlığı ve vücut yağ oranının artması, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize olup çok sayıda kronik hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmektedir ve vücuttaki yağ oranının fazla olması vücut ağırlığını artırır ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler (Perusse ve ark., 1997). Çeşitli kanser türleri, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler rahatsızlıklar da bu hastalıklardandır (Perusse ve ark., 1997; Elloumi ve ark., 2009; Cooper ve ark., 2010). Aşırı kalori alımı ya da fiziksel aktivite yetersizliğine bağlı enerji tüketiminin azlığı obezite sıklığının artmasındaki esas sorunlardır (Perusse ve ark., 1997; Cooper ve ark., 2010). Ob/ob (obez) farelerde yapılan hayvan deneylerinde, farelerde obezite, hiperfaji, hipotermi geliştiği gözlenmiş ayrıca enerji kullanımı ve fizik aktivitede ise azalma saptanmıştır. Bu farelerde leptin salınımı yetersizdir (Bozan, 2010). Leptinin ayrıca üreme, hematopoez, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, anjiyogenez, sempatik sinir

sistemi aktivasyonunun düzenlenmesi, kemik yoğunluğunun belirlenmesi, termogenez ve beyin gelişimi gibi birçok fonksiyonunun da olduğu saptanmıştır (Aslan ve ark., 2004; Altaş ve ark., 2011).

Ghreltin, 1999 yılında Japon bilim adamları tarafından farelerin midesinde tanımlanarak keşfedilmiştir. Temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik lipopeptid yapıda bir hormondur (Yiş ve ark., 2005; Bilgin, 2006; Aydın, 2007; Balki, 2008; Aslan, 2009; Altaş ve ark., 2011). Esas olarak midede üretilen ghreltin (Houmard ve ark., 2000; Yiş ve ark., 2005; Bilgin, 2006; Aydın, 2007; Balki, 2008; Jurimae, 2008), daha az miktarlarda, hipofiz, tükürük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi (SSS), akciğer, karaciğer, plasenta, gonadlar, dalak, fallopian tüp, lenfositler, testis, yağ dokusu, adrenal bez, kas, mesane, kalbin atriyumu, tiroid, miyokardiyum ve deri, immün sistem, venöz sistem, safra kesesi, lenf nodu, yemek borusu, sol kolon, yanak, hipofiz, meme, böbrek, ovaryum, prostat, sağ kolon, meme ve dişlerde de bulunmakta ve sentezlenmektedir (Aydın, 2007; Balki, 2008).

Ghreltin, multifonksiyonel bir hormondur (Aydın, 2007; Balki, 2008). SSS ve periferik bölgelerdeki reseptörlerinin aktivasyonu, immunolojik, kardiyolojik, onkolojik, nöroendokrinolojik, metabolik sistemlerde, ağrı eşliğinde, uykuda, hafıza ve davranışlarda birçok farklı etkilere aracılık etmektedir (Balki, 2008). Ghreltin güçlü bir büyüme hormonu endojen salıcısıdır (Bilgin, 2006; Balki, 2008). Ghreltinin, prolaktin salınımı, beslenme, ve hücre proliferasyonu (Aydın, 2007), gastrik asit sekresyonu gibi birçok farklı sisteme etkisi vardır (Asakawa ve ark., 2001). Ghreltin enerji dengesi, besin alınımının düzenlenmesinde rol oynar ve iştah açıcı etkileri vardır (Bilgin, 2006). Ghreltinin yağ dokusunu ve iştahı artırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu SSS'deki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (Yiş, 2005).

Kısa dönemli antrenmanların leptin ve ghreltin seviyelerine genellikle etki etmediği ya da çok az etki ettiği, beklenen etkinin ancak uzun dönemli antrenmanlarla olabildiğinden bahsedilmektedir (Kraemer ve ark., 2002; Keçetepen, 2005; Ünal ve ark., 2005; Pomerants ve ark., 2006). Vücutta yağ kitlesinde azalma olmadığı sürece leptin düzeylerinin değişmediği yönünde çalışmalar mevcuttur (Perusse ve ark., 1997; Fantuzzi ve Faggioni, 2000; Kraemer ve ark., 2002; Aslan ve ark., 2004; Üçok ve

Gökbel 2004; Ünal ve ark., 2005; Nia ve ark., 2009; Tsao ve ark., 2009). Uzun süreli (>12 hafta) haftalık egzersizlerin göze çarpan etkisinin vücut yağ kitlesinde azalma olduğu göz önüne alınırsa, leptin düzeylerinde değişimden bahsedebilmek için egzersiz döneminin, vücut yağ kitlesinde azalma ile sonuçlanabilecek sürede olması gerekir. Sunulan çalışmanın amacı, uzun ve farklı süreli egzersizin (3 ay süre ile 15 dk, 30dk, 60 dk) sıçan leptin ve ghrelin düzeylerine etkisini tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Egzersiz

Fiziksel aktivite, iskelet kasları tarafından oluşturulan ve enerji tüketimine yol açan herhangi bir vücut hareketidir (Caspersen, 1985). Egzersiz, iskelet kaslarının kasılması sonucunda üretilen, bazal düzeyin üzerinde enerji harcamayı gerektiren bedensel hareketlerdir (Güçlü, 2008). Fiziksel aktivitenin insan sağlığı için olumlu etkileri vardır ve düzenli egzersiz, bazı hastalık risklerini azaltmakta ve bu hastalıklardan korunmak için etkili olduğu düşünülmektedir (Kujala, 1990; Russel 1995). Örneğin, koroner arterli hastalarda uygun egzersiz programları organların kapasitelerinde artış, koroner arter hastalığı sebebi ile olan ölümlerde azalma, kan ve lipit profillerinde düzelme, kilo ve hipertansiyon kontrolü gibi faydalar sağlamaktadır (Van Camp, 1994). Düzenli egzersiz koroner kalp hastalığındaki riskleri azaltır ve bu hastalığın önlenmesinde ilaç tedavisi olmadan yeterli olabilir (Akbarpour, 2013). Fiziksel aktivite ile vücutta çalışan kas grupları, dolaşım sistemi, iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem gibi fizyolojik özellikler gelişir, düzgün ve uygun postürün sağlanır. Bu kazanımları uzun vadede koruyabilmek için de uygulanacak olan egzersizlerin devamlı ve düzenli olarak yapılması gerekmektedir (Dal, 2011). Düzenli egzersiz ile hormonal, metabolik, nörolojik ve solunum fonksiyonları açısından olumlu değişiklikler meydana gelir (Fletcher ve ark., 1996). Bunun yanında düzenli egzersiz insanlarda depresyon ve anksiyete düzeylerini azaltıp (Fletcher ve ark., 1996; De Moor ve ark., 2006), daha dışa dönük ve daha sosyal yaşam sürmelerine katkı sağlamaktadır (De Moor ve ark., 2006). Ayrıca fiziksel aktivitenin kemik kütlelerinin majör belirleyicisi olduğu (Orwoll, 1989; Rutherford, 1990; Woitge ve ark., 1998) ve kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı düşünülmektedir (Bradney ve ark., 1998).

Düzenli egzersiz için farklı spor dalları tercih edilebilir. Yüzme sporu sıklıkla tercih edilen, hemen hemen her yaş grubunda uygulanabilen, diğer spor dallarına da alt yapı oluşturmada etkili olan temel sporlardan birisidir. Yüzme suyun kaldırma kuvvetinin etkisiyle vücut ağırlığını büyük oranda azaltarak büyük güç kullanılmasına gerek kalmadan, hareketlerin kolaylıkla yapılmasını sağlar ve bazı hastalıklarda tedavi amaçlı kullanılmaktadır (Dal, 2011). Suyun direncine karşı yapıldığı için yıpratıcı etki

göstermeden vücut direncini arttırır. Aynı zamanda fizik tedavide kullanılan nadir sporlardan biri olan yüzme sporu vücut kaslarının simetrik ve dengeli bir biçimde gelişimini sağlar (Gökhan ve ark., 2011).

2.1.1. Enerji Sistemleri ve Yüzme

Vücudumuzda egzersiz esnasında bazı enerji sistemleri kullanılır. Bu enerji sistemlerinden hangisi ya da hangilerinin kullanılacağı her birim egzersizin süresi, şiddeti, türü vb. değişkenlerle ilişkilidir. Buda sadece uzun dönemli egzersizlerin fizyolojik değişimlerde tek başına belirleyici olamayacağı, birim egzersiz sürelerinin de bu değişimlerde belirleyici faktörler arasında olacağını göstermektedir. Yani uzun dönemli egzersizlerin etkilerini anlayabilmek için birim egzersiz süresinden bağımsız düşünülmesi doğru bir yaklaşım değildir. Spor branşları da içeriğindeki hareket tarzı, branşın temel özellikleri, süresi, şiddeti gibi faktörlere bağlı olarak vücutta farklı metabolik faaliyetlerin oluşmasını sağlar. Düzenli yüzme egzersizlerinin uzun vadede vücut fonksiyonlarında bazı etkilerinden bahsedebilmek mümkündür ve belirgin etkisinin yağ kitlesinde azalma olduğu söylenebilir. Gökhan ve ark. (2011), araştırmalarında, 8 haftalık yüzme egzersizinin vücut yağ yüzdesini azalttığını tespit etmişlerdir.

Yüzme sırasında sporcu 30 saniyeden az 25 m.lik sprintler sırasında kısa mesafede acil enerji ihtiyacını karşılaması gerektiğinden fosfojen (ATP-CP) ile kasta bulunan depo Kreatin fosfat (CP) devreye girecektir. Orta mesafede hızlı yüzmelerde ise (50-200 metre) süre uzayacağından (30 saniye-3 dakika) yeni bir enerji kaynağına ihtiyaç duyulacak ve glikozun anaerobik yıkımı ile laktik asit sistemi devreye girecektir. 200 metreden daha uzun mesafeli yarışmalarda ise, aerobik glikoliz yavaş Adenozin Trifosfat (ATP) ürettiğinden tek başına enerji kaynağı olarak kullanılmaz. Anaerobik ve aerobik glikolizin her ikisi de ATP oluşumuna katkıda bulunur. Daha uzun süreli yüzmelerde ise, yağ metabolizmasından elde edilen enerji ile sağlanır. Diğer sistemlerden yavaş serbestleştiği için daha az laktik asit açığa çıkacak ve sporcunun egzersize yorulmadan devam etmesi sağlanacaktır. Özellikle 1500 m. sürekli yüzmelerinde bu sistem devreye girmektedir (Dal, 2011).

Egzersizde dört çeşit enerji kaynağı kullanılmaktadır. Bunlar; kas ve karaciğer glikojeni, kandaki glikoz ve yağlardır. Egzersiz sırasında aerobik ve anaerobik enerji metabolizmaları ile kaslarda depo halinde bulunan ATP üretimi ile gerekli enerji sağlanır. Gerekli durumlarda ATP' ye bağlı fosfat bağlarından birinin parçalanması sonucu ATP, adenozin difosfata dönüşerek bir fosfat molekülü ile serbest enerji açığa çıkar (Dal, 2011). ATP sentezini sağlayan kimyasal reaksiyonlar için üç sistem vardır. Kaslarda bir miktar depo halinde bulunan ATP ve CP, en fazla 15 saniye süren egzersizlerde parçalanarak açığa çıkan enerji üretirler (Hermansen, 1969). Bu şekilde enerji oluşmasını sağlayan sisteme ATP-CP veya fosfojen sistemi denir. Bu sistemde elde edilen enerji oldukça az miktardadır ve bu yüzden çabuk yorgunluk oluşur. Fakat dinlenme ile çok çabuk bir şekilde CP depoları yenilenir (Bowers, 1988). Diğer enerji sistemi anaerobik glikoliz veya laktik asit sistemidir. Bu sistemde, glikoz oksijensiz ortamda parçalanarak pirüvik aside dönüşür. Kaslarda yeterli oksijen bulunmadığında pirüvik asit laktik aside dönüşür ve kaslarda birikir. 1-3 dakika süren yüksek şiddetteki egzersizlerde bu sistem enerji üretmek için kullanılır (Fox, 1989). Üçüncü sistem ise aerobik veya oksijen sistemidir. Temel besin maddeleri olan karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerin oksijen ile tamamen parçalanarak Karbondioksit (CO₂) ve suya (H₂O) dönüşerek enerji elde edilir. Bu sistemde oldukça fazla ATP üretilir (Fox, 1989; Bowers, 1988).

2.1.2. Egzersizin Biyokimyasal Parametrelere Etkisi

Egzersiz süresi ve yoğunluğu biyokimyasal farklılıkları belirler. Orta yoğunlukta yapılan egzersiz, kandaki glikoz konsantrasyonunun da artışa neden olur, bu da insülin salınımını uyarır. İskelet kasındaki metabolik aktivitenin artmasıyla plazmada pirüvat ve laktat da artar. Düşük yoğunluktaki egzersiz de, plazmadaki laktatı iki katına çıkarabilir. Egzersiz nedeniyle azalan renal kan akışı serum kreatinin konsantrasyonunun da hafif bir artışa neden olur. Ürik asitle, laktat ve artmış doku katabolizma ürünleri arasındaki renal atımdaki yarışmaya bağlı olarak, serum ürik asit konsantrasyonu artar. Egzersiz, hücre ATP'yi azaltır ve bu azalmada hücre geçirgenliği artırır (Özcan, 2009). Egzersiz şiddeti arttıkça, kaslara taşınan oksijen miktarı da artar ve ihtiyaç duyulan enerji aerobik mekanizmalarla temin edilmektedir (Yamamoto, 1991). Ancak

aerobik mekanizma belirli bir noktadan sonra yetersiz kalır ve anaerobik mekanizmalar devreye girer. Anaerobik mekanizmaların devreye girdiği bu noktaya “anaerobik eşik” denir (Astrand, 1988). Egzersizin tipine, şiddetine ve süresine bağlı olarak, hematolojik parametrelerde de değişiklikler olabilmektedir. Yoğun egzersiz sırasında ve sonrasında hematolojik değerlerde, kişinin antrenman durumu, cinsiyet, yaş, çevresel şartlar ve beslenme gibi farklılıklardan dolayı değişkenlikler olabilmektedir. Uzun süreli egzersizlere bağlı olarak sporcularda hematolojik değişiklikler gözlenmektedir. Egzersize uyum sürecinde kardiyovasküler adaptasyon ve diğer birçok etken önemli rol oynamaktadır (Çakmakçı, 2009). Egzersiz sırasında kardiyovasküler sistemin en önemli işlevi, kaslara gerekli olan oksijen ve diğer besin maddelerini sağlamaktır (Özcan, 2009; Yıldız, 2012). Bu amaçla egzersiz sırasında kasta kan akımı ileri derecede artar (Özcan, 2009).

2.1.3. Egzersiz, Leptin ve Ghrelin

Yapılan birçok çalışmada akut egzersizlerin leptin ve ghrelin seviyelerini değiştirmediği (Hickey ve ark., 1996; Racette ve ark., 1997; Dirlewanger ve ark., 1999; Olive ve ark., 2001; Zoladz ve ark., 2002; Zafeiridis ve ark., 2003; Pomerants ve ark., 2006; Kyriazis ve ark., 2007; Ebal ve ark., 2007) ancak uzun dönemli egzersizler yapılması durumunda yağ kitlesinde oluşan azalma sonucunda bu değerlerin azaldığı yada arttığı saptanmıştır (Hickey ve ark., 1996). Vücutta yağ kitlesinde azalma olmadığı sürece leptin düzeylerinin değişmediği ortaya konmuştur (Perusse ve ark., 1997; Fantuzzi ve Faggioni, 2000; Thong ve ark., 2000; Kraemer ve ark., 2002; Aslan ve ark., 2004; Üçok ve Gökbel 2004; Ünal ve ark., 2005; Nia ve ark., 2009; Tsao ve ark., 2009). Uzun süreli (>12 hafta) haftalık egzersizlerin göze çarpan etkisinin vücut yağ kitlesinde azalma olduğu düşünülürse, leptin düzeylerinde değişimden bahsedebilmek için egzersiz döneminin, vücut yağ kitlesinde azalma ile sonuçlanabilecek sürede olması gerekir. Kısa süreli (<12 hafta) antrenmanların leptin, ghrelin düzeylerini etkilemediği, (Hickey ve ark., 1996; Kraemer ve ark., 1999; Houmard ve ark., 2000; Kraemer ve ark., 2002; Keçetepen, 2005; Ünal ve ark., 2005; Pomerants ve ark., 2006; Kraemer ve Castracane, 2007), yapılan egzersizin ancak uzun süreli (>12 hafta) olması halinde leptin düzeylerinin azaldığı (Pasman ve ark., 1998; Gutin ve ark., 1999; Kraemer ve

ark., 2002; Miyatake ve ark., 2004; Üçok ve Gökbel, 2004; Kondo ve ark., 2006; Kraemer ve Castracane, 2007; Nia ve ark., 2009), ghrelin düzeylerinin ise arttığı (Özcan, 2009) yönündedir.

Dirlewanger ve ark. (1999), çalışmalarında kısa dönemlerde leptinin egzersiz ya da enerji dengesindeki küçük farklılıklar ile değişmediği düşüncesini ortaya koymuşlardır (Kraemer ve ark., 2002). Pomerants ve ark. (2006), farklı ergenlik dönemindeki erkeklerde akut aerobik egzersizin serum ghrelin, leptin seviyelerini değiştirmediğini saptamışlardır. Hickey ve ark. (1996), erkek uzun mesafe koşucularında akut yorucu egzersizin leptin seviyelerine etki etmediğini saptamışlar ve serum leptinin koşucularda yağ kitlesi ile yakından ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Sütken ve ark. (2006), kısa süreli (< 60 dakika) egzersizin serum leptin düzeylerinde değişikliğe yol açmadığı ya da çok az değişiklik yaptığını saptamışlardır. Keçetepen (2005), leptinin cinsiyet ve uzun süreli egzersiz ile ilişkili olduğunu, kısa süreli egzersiz ile ilişkili olmadığını saptamıştır. Kraemer ve ark. (1999), obezlerde aerobik antrenmanın leptin konsantrasyonlarını etkilemediğini tespit etmişlerdir. Houmard ve ark. (2000), kısa süreli antrenmanın leptin seviyelerini değiştirmediğini saptamışlardır.

Hickey ve ark. (1997), araştırmalarında 12 haftalık egzersizin bayanlarda leptin düzeylerinde anlamlı bir düşüş göstermesine rağmen, erkeklerde anlamlı bir düşüş göstermediğini saptamışlardır. Egzersizin leptin seviyelerine etkisinin bayanlarda erkeklere göre çok daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Gutin ve ark. (1999), 4 aylık egzersiz sonucunda katılımcıların plazma leptin seviyelerinin azaldığını saptamışlardır. Aynı katılımcılara devam eden 4 aylık süreçte de egzersiz yaptırılmamış ve bu kez katılımcıların leptin düzeylerinde artış olduğunu saptamışlardır. Fatouros ve ark. (2005), 59 haftalık direnç egzersizleri sonrasında katılımcıların leptin seviyelerinde düşüş olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca bu düşüşün skinfold ölçümlerinde ve vücut kitle indeksinde (VKİ) azalma ile birlikte olduğunu saptamışlardır (Nia ve ark., 2009). Leptin seviyesi antrenmanlı kişilerde daha azdır. Leptin seviyesindeki düşüşün asıl nedeni vücut yağ oranındaki azalmadır. Egzersizin vücut ağırlığını azaltması ile serum leptin seviyeleri de düşmektedir (Ünal ve ark., 2005). Düzenli egzersizin leptin konsantrasyonlarında düşüşe neden olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Pasman ve ark., 1998; Tokgöz, 2008). Arıkan ve ark. (2008), elit atletler ve sedanterlerde (n=30), düzenli spor yapmayan 15 beden eğitimi ve spor bölümü öğrencisinden oluşan kontrol

grubu ve 15 elit haltercinin oluşturduğu deney grubunun leptin düzeylerini ölçmüşler ve kontrol grubunun leptin seviyelerinin elit haltercilerin leptin seviyelerine göre yüksek ($p<0,01$) olduğunu saptamışlardır. Çalışma sonuçlarına göre elit haltercilerde serum leptin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

Noland ve ark. (2001), kız ve erkek yarışmacı sporculardaki ($n=21$) artan antrenman düzeyi ile açlık plazma leptin seviyeleri arasındaki değişiklikleri araştırdıkları çalışmalarında, sezon öncesi ve sezon ortasında antrenman yoğunluğunun yüksek olduğu dönemlerde yaptıkları ölçümler sonucunda plazma leptin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını saptamışlardır. Erkeklerde vücut yağlarında herhangi bir değişiklik olmadığını, kadınlarda yağ düşüşüne rağmen her iki grupta da leptin düzeylerinde değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, yağ kaybı ile birlikte leptinde hiçbir değişiklik olmamasını yoğun egzersizle birlikte kotizoldeki artışa bağlamışlardır. Okazaki ve ark. (1999), orta şiddette aerobik egzersizin ve diyetin sedanter bayanlarda ($n=41$) leptin seviyelerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarına 15 obez ve 26 obez olmayan sedanter bayan katılmış ve 12 hafta boyunca kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmak için bir program uygulamışlardır. Katılımcıların vücut kompozisyonları, vücut ağırlıkları, plazma leptin konsantrasyonları, serum lipit profilleri, açlık insülin ve glikoz seviyelerini hem çalışmanın başında hem de 12 haftanın sonunda ölçmüşlerdir. Uygulanan aerobik egzersiz %50 max VO_2 ve kişisel diyet içermiştir. Hem obez hem de obez olmayan katılımcıların vücut ağırlıkları ve plazma leptin konsantrasyonları anlamlı bir düşüş göstermiştir ($p<0,001$). Ayrıca vücut yağı azalmayan katılımcıların da leptin konsantrasyonlarında düşüş saptamışlardır. Leptin seviyelerindeki bu düşüşün egzersiz ile birlikte ağırlık azalmasının yanında henüz bilinmeyen bazı faktörler ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Leptindeki henüz nedeni bilinmeyen değişimleri yaratan, engelleyen ya da baskılayan faktörlerin neler olduğunu tespit etmek için yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Yüksek leptin düzeyine sahip olduğu gözlenen obezlerde kardiyovasküler sağlık üzerindeki olumsuz etkilerinin olması mümkündür. Diyet ve egzersizin kilo kaybına bakılmaksızın leptin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (Nia ve ark., 2009).

Egzersiz yoğunluğu ve sarf edilen enerji miktarı serum leptin düzeyinin değişmesinde önemli olduğunu savunan çalışmalar vardır (Sütken ve ark., 2006).

Bouassida ve ark. (2006), Bouassida ve ark. (2010), çalışmalarında akut egzersiz ile leptin seviyelerinde anlamlı bir düşüş gerçekleştirebilmek için 800 kcal'den daha fazla enerji sarfetmek gerektiğini belirtmişlerdir. Essig ve ark. (2000), egzersizin serum leptin seviyelerini etkilemesi için 800-1500 kcal lik enerji tüketilmesi gerektiğini belirtmiştir. Leal-Cerro ve ark. (1998), atletlerin 2800 kcal harcadıkları maraton sonrası serum leptin seviyelerinin düştüğünü saptamıştır (Tsao ve ark., 2009).

Egzersizin süresi ve egzersizden sonra kan alımının zamanı serum leptin seviyelerin anlayabilmek için egzersizin şiddeti kadar önemlidir. Nindl ve ark. (2002), 10 sağlıklı erkeğin katıldığı araştırmalarında akut direnç egzersizi sonrası katılımcıların leptin seviyelerinde 9. saatte % 26, 10. saatte %28, 12. saatte %30, 13. saatte ise % 33 düşüş tespit etmişlerdir. Serum leptin seviyeleri % 70 Max VO₂'nin altında yapılan 60 dakikalık aerobik egzersizden sonra düşmeye başlar ve bu düşüş takip eden 24 saat içinde daha belirgin bir şekilde kendini gösterir (Arıkan ve ark., 2008). Essig ve ark. (2000), araştırmalarında 11 erkek sporcuya %70 max VO₂ ile 800 ve 1500 kalori enerji harcadıkları 2 treadmill egzersizi yaptırmışlar. Egzersizin hemen sonrası ve 24 saat sonrasında yaptıkları ölçümlerde serum leptin seviyelerinde anlamlı bir düşüş tespit edememişlerdir. Ancak 48 saat sonra yaptıkları ölçümlerde serum leptin seviyelerinde %30 düşüş saptamışlardır. Touminen ve ark. (1997), araştırmalarında 2 saatlik treadmill koşusundan 24 saat sonra yapılan ölçümlerde serum leptin seviyelerinde % 34 azalma tespit etmişlerdir. Christ ve ark. (2006), ise 11 sağlıklı atlette yaptıkları çalışmada 3 saat % 50 VO₂ Max bisiklet egzersizi uygulamışlar ve egzersiz sırasında düzenli olarak 15, 45, 80, 110, 130, 150 ve 180. dakikalarda kan örnekleri alıp ghrelin ve leptin düzeylerini ölçmüşlerdir. Çalışmanın sonucunda ghrelin konsantrasyonunda artış (p<0,001), leptin konsantrasyonunda ise azalma (p<0,03) saptamışlardır. Bu çalışmaya göre 2 saatten fazla süren bir egzersizde, egzersizin başlangıcı ve sonunda leptin ve ghrelin seviyelerinde değişimler olabileceği söylenebilir. Literatürde farklı sonuçlar da mevcuttur. Torjman ve ark. (1999), antrenmansız 6 sağlıklı erkek katılımcı ile yaptıkları çalışmalarında, maksimal ve uzatılmış egzersizin hemen sonrasında ve 60, 120, 180, 240 dakika sonrasında ölçümler yapmışlar. 4 saatlik toparlanma sürecinin sonucunda yapılan ölçümle diğer ölçümler arasında leptin seviyelerinde anlamlı bir ilişki olmadığını tespit etmişlerdir. Thong ve ark. (2000), obez sedanter erkeklerde egzersiz ve kilo kaybının bağımsız etkilerini incelenmişler. Katılımcılara 12 hafta boyunca

tempolu yürüyüş veya hafif tempolu koşu biçiminde antrenman yaptırmışlar. Leptin değişiklikleri hem total hem de subkutan adipoz dokudaki değişiklikler ile ilişkilendirmişlerdir. Araştırmacılar çalışmanın sonucunda egzersizin leptin salınımında çok az etkisi olduğunu saptamışlardır. Zafeiridis ve ark. (2003), 10 genç erkekte maksimum kuvvet, kas hipertrofisi, kuvvette devamlılık egzersizlerinin serum leptin üzerine akut etkileri üzerine yaptıkları bir çalışmada, kan örnekleri egzersizden önce ve hemen sonra alınmış ve leptin seviyelerinin ölçümlerini yapmışlar. Çalışmanın sonucunda leptin seviyelerinde değişiklik tespit edilememiştir. Kraemer ve ark. (1999), hormon değişim terapisi almayan menopoz dönemindeki kadınların leptin seviyelerinin egzersiz sonrası değişmediğini belirtmiştir (Arıkan ve ark., 2008).

2.2. Leptin

Leptin, 1994 yılında keşfedilen (Kılıç, 2008; Aksoy, 2009; Nia ve ark., 2009; Plonka ve ark., 2011), 16 kDa ağırlığında 167 amino asit içeren protein yapısında bir hormondur (Fantuzzi ve Faggioni, 2000; Ünal ve ark., 2005; Kapucu, 2006; Üstünova, 2007; Özcan, 2009; Bozan, 2010; Altaş ve ark., 2011). Obezite gen (16 kDa, ob) ürün olan leptinin (Zhang ve ark.,1994; Nia ve ark., 2009), klonlanarak keşfedilmesiyle birlikte obezite ile ilgili araştırmalarda özellikle enerji metabolizmasındaki moleküler mekanizmalar çalışılmıştır (Kapucu, 2006). İnsanda leptin geni (ob geni) 7. kromozomun uzun kolunda (7q31), farelerde ise 6. kromozomda yerleşiktir. İnsan leptini, fare leptini ile % 84 oranında homologdur (Çelik, 2010). Leptin, adipokinlerden (Kondo, 2006) olup yiyecek alımını azaltır (Houmard ve ark., 2000), enerji kullanımını artırır, yağ birikimini engeller (Üçok ve ark., 2004; Yiş ve ark., 2005; Keçetepen ve Dursun, 2006; Nia ve ark., 2009). Yunancada ince, zayıf anlamına gelen “leptos” kelimesinden türetilmiştir (Fantuzzi ve Faggioni, 2000; Kılıç, 2008; Aksoy, 2009; Plonka ve ark., 2011). Fazla enerji alımında vücutta yağ birikmesine engel olduğu bilinse de, sınırlı enerji alımında enerji tüketimini kısıtlayarak açlığa fizyolojik uyumu sağladığı için leptinin bir anti-açlık hormonu olduğu söylenebilir (Üçok ve Gökbel, 2004). Leptin ve ghrelin açlık tokluk mekanizmasının toplam kalori alımına etki ederek vücut ağırlığını düzenleyen bazı açlık tokluk hormonlarından (Cooper ve ark., 2010). Leptin, kanda serbest ve proteine bağlı olarak iki formda bulunur (Aksoy, 2009; Bozan, 2010).

2.2.1. Leptinin Vücuttaki Fonksiyonları

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin üzerine negatif feedback etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemektir (Aksoy, 2009; Çelik, 2010). Leptin hem hayvanlarda hem de insanlarda vücut ağırlığı ve yiyecek alımının düzenlenmesinde çok önemli bir hormondur (Fantuzzi ve Faggioni, 2000; Zafeiridis ve ark., 2003; Baltacı ve ark., 2006; Hekimoğlu, 2006; Sütken ve ark., 2006; Tokgöz, 2008; Nia ve ark., 2009; Ziylan ve ark., 2009; Zhao ve ark., 2011). Başlangıçta leptinin, antiobezite hormonu olduğu düşünülmüştür. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar, leptinin insanlarda sadece bir antiobezite hormonu olmadığı (Kapucu, 2006), besin alımı, yağ metabolizması ve enerji dengesinin düzenlenmesinde görevleri olduğu, aynı zamanda da pek çok metabolik, endokrin fonksiyonları ve çeşitli fizyolojik süreçlerde de düzenleyici protein olarak rol oynadığı saptanmıştır. Bu yüzden leptin, vücudun ağırlık kontrolünde rol almasının yanı sıra, yeni bir endokrin mediatör olarak da kabul görmektedir (Bozan, 2010). Leptinin en önemli rolünün iştahı azaltıcı etkisi olduğu düşünülmektedir (Fantuzzi ve Faggioni, 2000). Bunun yanında leptinin pubertenin başlangıcının kontrolü (Tsolakis, 2003; Tokgöz, 2008), üreme, hematopoez, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, anjiyogenez, solunum sistemi, immun sistem, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun düzenlenmesi, inflamasyon, kemik yoğunluğunun belirlenmesi, termogenez ve beyin gelişimi, üreme, kalp-damar sistemi, hipertansiyon kontrolü, glikoz dengesi, insülin hassasiyetinin düzenlenmesi gibi metabolik ve endokrin fonksiyonları gibi birçok fonksiyonunun da olduğu saptanmıştır (Fantuzzi ve Faggioni, 2000; Aslan ve ark., 2004; Ünal ve ark., 2005; Baltacı ve ark., 2006; Kapucu, 2006; Üstünova, 2007; Ziylan ve ark., 2009; Bozan, 2010). Bunun yanı sıra leptinin santral ve periferik düzeyde etkileri vardır ve leptin nöroendokrin fonksiyonlarının düzenlenmesi için gereklidir (Ünal ve ark., 2005). Kanıtlar leptinin rolünün immun ve inflamasyon sistemleri gibi sistemlerden daha karmaşık olduğunu desteklemektedir (Görmüş ve ark., 2005). Leptinin, vücut sıvılarının akımı ve basıncı üzerine de etkileri olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (Üstünova, 2007).

2.2.2. Leptinin Sentez ve Salgılanması

Başlıca adipoz dokudan bolca sentezlenen ve salgılanan leptinin (Perusse ve ark., 1997; Paman ve ark., 1998; Fantuzzi ve Faggioni, 2000; Houmard ve ark., 2000; Aslan ve ark., 2004; Görmüş ve ark., 2005; Gordon ve ark., 2006; Guerra ve ark., 2007; Benatti ve ark., 2008; Nia ve ark., 2009; Tsao ve ark., 2009; Zhao ve ark., 2011), bir miktar plasenta, mide, karaciğer, hipotalamus, gastrik epitel, iskelet kası, kemik iliği, bağırsak, ovaryum, testis, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (Asakawa ve ark., 2001; Üçok ve Gökbel, 2004; Keçetepen ve Dursun, 2006; Aydın, 2007; Guerra ve ark., 2007; Nia ve ark., 2009).

2.2.3. Leptin Düzeylerine Etki Eden Faktörler

Leptin düzeyinin ana belirleyicisi, VKİ ve vücut yağ dokusu olup birçok faktör leptin regülasyonunda rol oynar ve glikoz, yağ asitleri, sempatik sinir sistemi, insülin, glikokortikoidler, büyüme hormonu ve katekolaminlerin leptinin sentezinde ve salgılanmasında rolü vardır. Glukokortikoidler, aşırı yeme, obezite, insülin, prolaktin, TNF- α , interlökin-1, akut enfeksiyon leptin sekresyonunu artırırken, tiroid hormonları, melatonin hormonu, büyüme hormonu ve somatostatin, serbest yağ asitleri, soğuğa maruz kalma, uzun süreli açlık, katekolaminler, testesteron leptin salınımını olumsuz etkiler (Sütken ve ark., 2006; Üstünova, 2007; Aksoy, 2009; Çelik, 2010). Leptin üretimi enfeksiyon ve inflamasyonda da akut bir şekilde artar (Fantuzzi ve Faggioni, 2000).

Serum leptin düzeyleri üzerinde etkili faktörlerden birisi de cinsiyettir (Perusse ve ark., 1997). Kadınlarda erkeklere göre leptin düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Leptin düzeylerinde cinsiyetler arasındaki bu farklılığın, östrojen ve progesteronun leptin üretimini artırıcı etkilerine ve /veya androjenlerin baskılayıcı etkisine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (Aksoy 2009). Serum leptin seviyeleri kadınlarda erkeklere göre yaş ve VKİ baz alındığında da daha yüksektir (Aslan ve ark., 2004; Nia ve ark., 2009; Bozan, 2010). VKİ' leri eşit olduğunda dahi kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek leptin düzeyleri saptanmıştır (Kılıç, 2008). Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve cilt altı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (Aslan ve ark., 2004; Guerra ve ark., 2007; Bozan, 2010). Leptin ile

vücut yağ kitlesi ve VKİ arasında pozitif korelasyon vardır (Aslan ve ark., 2004; Bouassida, 2006; Tokgöz, 2008; Bozan, 2010). Vücut yağ dağılımı ile birlikte seks steroidleri, bu farkın başlıca nedenleri olarak görülmektedir. Erkek seks hormonu olan androjenlerin, adiposit kültürlerinde leptin mRNA'sının sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Gecikmiş puberte nedeni ile ekzojen testosteron tedavisi uygulanan erkek çocuklarda leptin düzeyinin tedavi öncesine göre baskılandığı saptanmıştır. Kızlarda ise tersine bir etkiyle östrojenler leptin mRNA sentezini uyarmaktadır. Overleri alınan ratlarda serum leptin düzeyinin düştüğü; östrojen replasmanı sonrasında ise yükseldiği görülmüştür (Bozan, 2010). Erkeklerde leptin seviyeleri çocukluk döneminde yükselmeye başlar, ilk ergenlik döneminde zirveye ulaşır ve daha sonra düşer; bu nedenle, leptin seviyeleri kızlarda bu dönemdeki erkeklere göre 3-4 kat daha fazladır (Baltacı ve ark., 2006). Ayrıca, serum leptin seviyelerinde obezler arasında da cinsiyete bağlı fark vardır (Aslan ve ark., 2004). Leptin konsantrasyonları aynı zamanda adiposit büyüklüğü ve viseral-subkutan yağ dokusu dağılımı gibi yağ dokusuna spesifik faktörler, diğer hormonlar ve sitokinlerden etkilenmektedir (Kılıç, 2008).

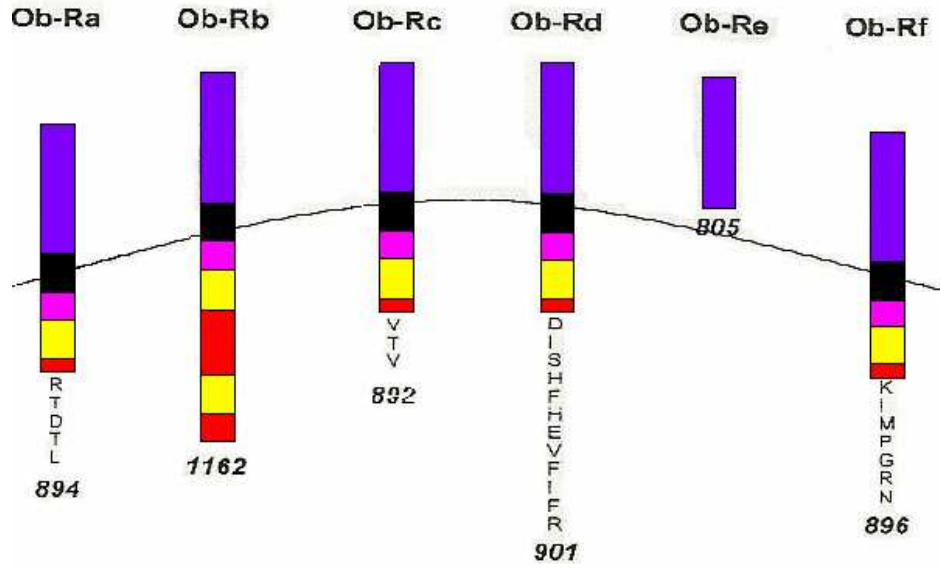
Serum leptin düzeyini düzenleyen faktörlerden bir diğeri de besinlerin alım zamanı ve alınan besinlerin içeriğidir. Leptin düzeyinin, 12 saatten uzun süren açlıkta azaldığı ve aşırı beslenmede arttığı görülmüştür (Aksoy, 2009). Leptin salınımı sirkadiyen ritim gösterir. Pulsatil ve sirkadiyen ritimle salgılanan leptinin plazma düzeyi, gece ve sabah saatlerinde yüksektir. Saat 11.00'de düşmeye başlar, saat 17.00'de en düşük seviyeye indikten sonra tekrar yükselir (Balki, 2008). Dolaşımdaki en yüksek düzeylere gece saat 00:00-04:00'da ulaşılır (Üçok ve Gökbel, 2004; Sütken ve ark., 2006; Özcan, 2009). Pik noktası gece ve en düşük olduğu nokta da sabahtan öğlen saatlerine kadar olan vakitlerdedir (Üçok ve Gökbel, 2004; Sütken ve ark., 2006; Balki, 2008; Özcan, 2009; Bozan, 2010). Bu da leptin ölçümlerinde kan alım zamanının da önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Serum leptini düzenleyen faktörlerden biri de diyetdir. Özellikle besinlerin alım zamanı ve alınan besinlerin içeriği, serum leptin düzeylerini etkiler. Leptin düzeylerinin, glikoz yüklemesiyle ve karışık öğünlerle hem zayıf, hem de obez kişilerde değişmediği; ancak on iki saatten fazla süren açlıkta düzeyinin azaldığı veya aşırı beslenmede arttığı görülmüştür. Serum leptin düzeyi, beş haftadan daha uzun süren aşırı beslenmede VKİ ve vücut yağ yüzdesindeki artışa paralel olarak beklenenden daha fazla yükselmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar

leptinin, besin alımı ve kullanımının kontrolünde hipotalamus üzerinde uyarıcı bir rol oynadığını, vücuttaki yağ dokusunun bir göstergesi olduğunu göstermektedir. İnsanlarda besin alımından kısa süre sonra artmakta, açlıkta ise azalmaktadır (Bozan, 2010).

2.2.4. Leptin Reseptörleri ve Üretimi

Leptin reseptörleri sitokin reseptör ailesiyle benzerlik gösterir ve hipotalamus, koroid pleksus, pankreas Langerhans adacıklarının β hücreleri, yağ dokusu, karaciğer, böbrekler, akciğerler, adrenal medulla, overler, testisler, kalp, iskelet kasları, plasenta gibi dokularda bulunur (Üçok ve Gökbel, 2004). Leptin, hipotalamusta bulunan özel reseptörlerinden aldığı sinyal sonrasında beyaz yağ dokusundan üretilmesine karşılık çok az miktarda da kahverengi yağ dokusundan üretilmektedir (Çelik, 2010). Leptin ayrıca kalp, kemik, saç folikülü gibi fetal doku hücreleri, mide fundus epiteli, fetus, plasenta ve fetal dokularda üretilmektedir. Gestasyonun 18. haftasından itibaren kord kanında saptanmakta, fakat 34. haftaya kadar çok düşük düzeyde bulunmakta, gebeliğin sonuna doğru beş katlık bir artışla en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Yeni doğanda serum leptin düzeyi, vücut ağırlığı, yağ doku kitlesi ve VKİ ile pozitif ilişki göstermektedir (Bozan, 2010).

Leptin reseptörlerinin LEPRa, LEPRb, LEPRc, LEPRd, LEPRe ve LEPRf olarak adlandırılan 6 izoformu bulunmaktadır. Hepsinde genel bir ekstrasellüler leptin bağlama bölgesi vardır ama intrasellüler bölgeleri birbirinden farklıdır. LEPRb en uzun yapılı olanıdır, LEPRe'nin ise ne transellüler ne de intrasellüler kısımları bulunur. O nedenle soluble reseptör olarak dolaşımda yer alır (Keçetepen, 2005).



Şekil 1. Leptin reseptörleri ve yapısı (Keçetepen, 2005).

Reseptörlerin hücre dışında kalan parçaları birbirinin aynısıdır. 32-38 amino asitlik sitoplazmik parçaya sahip olan Ob-Ra,c,d,f kısa formlu reseptörlerdir. Ob –Ra yoğun olarak böbrek, akciğer, bağırsaklar, kalp, testis, koroit pleksus, beyin kılcal damarlar ve yağ dokuda bulunurken, düşük yoğunlukta karaciğer iskelet kası ve pankreatik B hücrelerinde bulunur. Kan beyin engelini geçemeyecek kadar büyük bir molekül olan leptinin beyine koroit pleksus da yoğun olarak sentezlenen Ob-Ra aracılığıyla taşındığı düşünülmektedir. Ob-Rb, 302 amino asitlik yapısı ile en uzun sitoplazmik parçaya sahiptir. Ob-Rb hipotalamusta, serebellumda ve pankreatik B hücrelerinde yoğun olarak ama dalak, kalp koroit pleksus, meme epitel hücrelerinde ve böbrekte ise düşük yoğunlukta bulunur. Ob-Re ise soluble form olarak adlandırılır. Fonksiyonu tam olarak bilinmese de dolaşımdaki leptini kendisine bağlayan ve hücre zarlarındaki reseptörlerine taşıyan protein olarak görev yaptığı düşünülmektedir (Çelik, 2010). Leptin reseptörleri SSS ve periferde yerleşmiş olup SSS daha çok hipotalamusun arkuat nükleusundadır. Beyin mikrodamarlarında, böbrek, karaciğer, akciğer ve gonadlarda LEPR_e formunun (kısa olan) oldukça yaygın dağılım göstermesi bu reseptörlerin leptinin taşınmasında aracılık ettiğini göstermektedir (Çelik, 2010). Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir (Agnello, 1998).

2.2.5. Leptin ve Etki Mekanizmaları

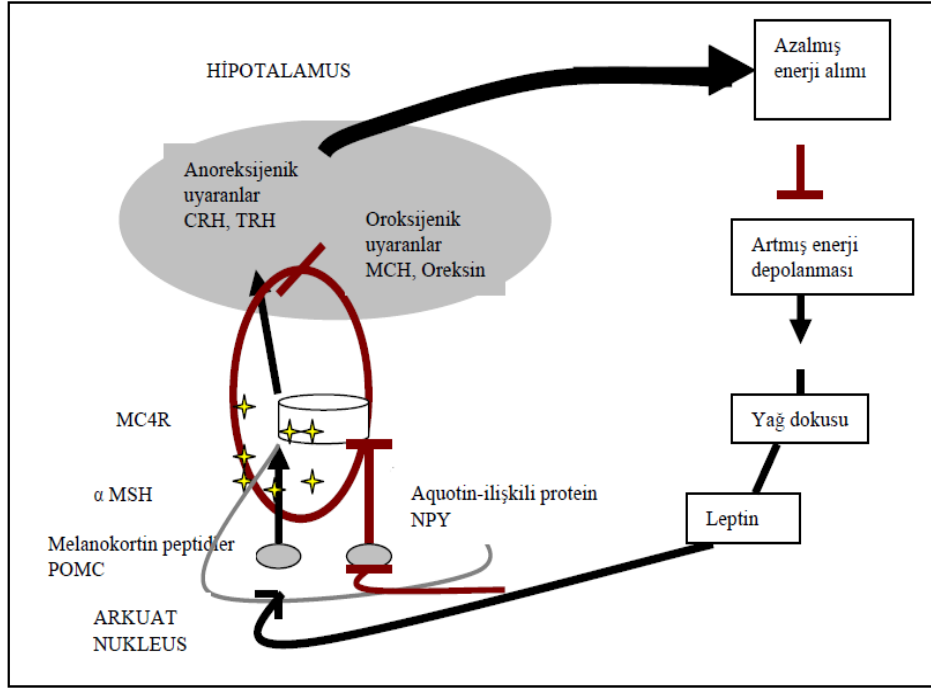
Leptin ve reseptörlerinin birçok periferel dokuda ve sinir sisteminde gen anlatımının olması, leptinin çok fazla fizyolojik etkiye sahip olduğunu gösterir. Leptinin etkileri, merkezi ve periferel olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Leptinin merkezi etkilerinde, genel olarak açlık ve tokluk ile üremenin düzenlenmesi ele alınmaktadır. Periferel etkileri arasında otonom sinir sistemi metabolizması, linear büyüme, hematopoez, diyabet, transplantasyon ve onkolojik hastalıklar sayılmaktadır (Kapucu, 2006).

2.2.5.1. Leptinin Periferel etkileri

Anestezi altındaki sıçanlarda, intravenöz leptin uygulamasının doza bağlı olarak kahverengi yağ dokusunda sempatik sinir aktivitesini ve renal sempatik sinir aktivitesini artırdığı gözlenmiştir. Leptin, sempatik uyarılmaya neden olan konsantrasyonlarda verildiğinde damar direncinde hiç vazodilatör etkisi yoktur. Bu da leptinin kronik hemodinamik etkilerinin sempatik aktivasyonla ilgili olduğunu desteklemektedir (Kapucu, 2006).

2.2.5.2. Leptinin Merkezi Etkileri

Leptin, besin alınımı ve enerji harcanması kontrolünü hipotalamustaki açlık ve tokluk merkezleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Neuropeptid Y, leptinin ana hedeflerinden biridir. Neuropeptid Y, plazma insülin ve steroid miktarını artırarak besin alınımını uyarırken, kahverengi yağ dokusu termogenezini engeller. Leptin ise, hipotalamustan Neuropeptid Y salınmasını baskılar, besin alımı inhibe olur ve yağ doku kütlesi azalır (Kapucu, 2006).

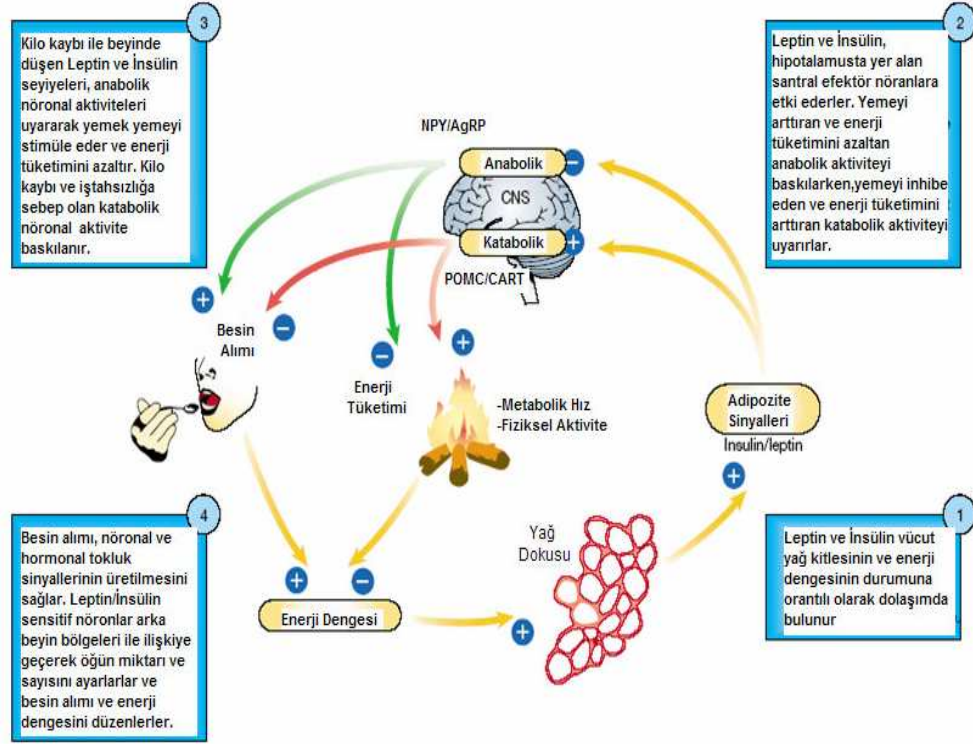


Şekil 2. Beyinde enerji düzenlenim mekanizması ve leptin (Aksoy, 2009).

CRH: Kortikotropin “releasing” hormon α MSH: Melanosit “stimulating” hormon
 TRH: Tirotropin “releasing” hormon MC4R: Melanokortin 4 reseptör
 MCH: Melanin “concentrating” hormon POMC: Propiomelanokortin NPY: Nöropeptid Y

1994 yılında, obez gen ürünü (16kDa, ob) olan leptinin keşfi, obezite ile ilgili görüşlerde yeni bir devir başlatmıştır. Adipoz dokudan salınan leptin, kan beyin bariyerini aktif olarak geçer ve hipotalamusa ulaşır, çeşitli hipotalamik nükleuslardaki spesifik leptin resöptörlerine bağlanarak yiyecek alımını azaltır, enerji kullanımını artırır (Keçetepen, 2005). Leptin merkezi sinir sisteminde özellikle hipotalamusta rol oynar ve yiyecek alımının bastırılmasını enerji tüketiminin stimüle edilmesini sağlar (Nia ve ark., 2009; Ziylan ve ark., 2009; Çelik, 2010). Leptin farelerde de enerji alımı ve enerji dengesinde önemli rol oynar (Perusse ve ark., 1997; Benatti ve ark., 2008). Bu nedenle leptin enerji hemeostasında “adipozite sinyalinin” merkezi olarak rolünü belirler (Benatti ve ark., 2008). Leptinin keşfinden hemen sonra yapılan bazı çalışmalarda leptinin tanımı obez farelerde adipoz dokuda azalma, serum glukoz ve insülin seviyelerinde düşme ve metabolik hızda artışla ilişkilendirilmiştir (Perusse ve ark., 1997). Leptin, enerji dengesi ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde insülin ile birlikte önemli rol oynar. Leptin ile günlük enerji alımı arasında zıt, enerji tüketimi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Özcan, 2009). Hayvan deneylerinde leptin

düzeinin normal fakat insülin düzeyinin düşük olduğu modellerde kilo artışı görülmemiştir. Buna karşın yüksek insülin düzeyleri ile leptin eksikliği oluşturulmuş modellerde hiperfaji ve obezite geliştiği gösterilmiştir. Dolayısıyla enerji dengesinde leptinin, insüline göre daha önemli role sahip olabileceği bildirilmiştir (Tokgöz, 2008).



Sekil 3. Leptin ve insülinin beslenme ve enerji dengesi üzerine etkileri (Tokgöz, 2008).

Leptin gıda alımı ve enerji metabolizması arasındaki dengeyi düzenleyerek obezite gelişmesini engeller (Aslan ve ark., 2004; Ünal ve ark., 2005; Özcan, 2009; Zhao ve ark., 2011). Bu yüzden kilo kontrolünde oldukça önemli bir hormondur (Ünal ve ark., 2005). Doğumdan itibaren leptin düzeyleri ne kadar düşükse kilo alımı da o kadar fazladır (Yiş ve ark., 2005). Bazı çalışmalarda çocuklarda ve yetişkinlerde leptin konsantrasyonları ile yağ dokusu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Maffei ve ark., 1995; Ostlund ve ark., 1997; Klein ve ark., 1998; Bozan, 2010). Çoğu araştırmada kan leptin düzeyleri yağ kitlesi ile ilişkili bulunmuştur (Üçok ve Gökbel, 2004; Benatti ve ark., 2008). Leptin, özellikle yağ hücre sayısı ve yağ hücre büyüklüğü oranında organizmada üretilir ve plazma leptin seviyesi vücut yağ kitlesini temsil eder (Bozan, 2010). Leptin yağ asitleri ve trigliserid sentezlerini düşürür, lipid oksidasyonunu artırır

ve yağ depolarını azaltır (Ünal ve ark., 2005). Leptin vücut ağırlığı ve yağ dokusu kitlesini azaltır. Leptinin kilo kaybettirici etkisi sadece besin alımının azalması ile değil aynı zamanda enerji kullanımının artmasından dolayıdır (Özcan, 2009). Bundan dolayı leptin antiobezite etkisini başlıca enerji alımını azaltarak ve enerji harcanımını artırarak göstermektedir (Aslan ve ark., 2004). Leptinin enerji harcanmasında yaptığı en önemli etki termogenezisde artış sağlamasıdır (Aslan ve ark., 2004; Tsao ve ark., 2009). Termogenezis alınan gıdalardaki enerjinin büyük bir kısmının metabolizma sırasında ısı olarak açığa çıkmasıdır (Aslan ve ark., 2004). Böylece obezite gelişiminin önlenmesi için enerji harcanması da arttırılmış olur. Enerji alımının enerji harcanmasından fazla olması sonucu, vücutta yağ dokusu artışına yol açan, beraberinde getirdiği komplikasyonlarla yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan kronik bir hastalık olan obezitenin görülme sıklığı tüm dünyada ve ülkemizde artmaktadır. Obez erişkinlerde hipertansiyon, kalp-damar, böbrek, sindirim sistemi hastalıkları ve diabetes mellitus daha sık görülmektedir. Çocuk ve adolesanda gözlenen obezitenin erişkin yaşta da devam etmesi ve yukarıda sözü edilen komplikasyonlara ait tehlikeleri beraberinde taşıması, obezitenin çocukluk döneminden itibaren üzerinde durulması gereken bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir (Bozan, 2010).

2.2.6. Leptin ve Obezite

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obeziteyi sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlamıştır (Keçetepen, 2005). Obezite vücut yağ oranının artması ile endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize olmuş bir hastalıktır. Obezite vücut yağ oranının artması ve psikososyal, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks bir hastalıktır. Çocukluk çağı obezitesi, ileri yaşlarda diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz, solunum sistemi hastalıkları, ortopedik problemler ve psikososyal bozuklukların gelişiminde rol oynar (Bozan, 2010). Çeşitli kanser türleri, diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler rahatsızlıklar da bu hastalıklardandır (Perusse ve ark., 1997; Benatti ve ark., 2008). Aşırı kalori alımı ya da fiziksel aktivite yetersizliğine bağlı enerji tüketiminin azlığı obezite sıklığının artmasındaki esas sorunlardır (Perusse ve ark., 1997; Plonka ve ark., 2011). Obezite sadece gelişmiş ülkeleri değil gelişmekte olan ülkeleri de etkileyen (Nia ve ark., 2009;

Zhao ve ark., 2011) sıklığı artarak devam eden bir hastalıktır (Plonka ve ark., 2011). “Yeni Dünya Sendromu” olarak tanımlanan obezite modern çağın en önemli problemlerinden birisidir. Obezite sıklığı dünyada her yaş grubunda boy göstermektedir (Nia ve ark., 2009). Yapılan araştırmalar orta yaşlı Avrupa nüfusunda % 15-20 civarında obez olduğunu ortaya koymaktadır (Wickelgren, 1998). Sadece Amerika Birleşik Devletlerinde obezite her yıl 300000 prematüre bebeğin ölümünden sorumludur. Ayrıca obezite kanserin gelişiminde oldukça önemli bir risk faktörüdür (Nia ve ark., 2009). Dünyada 1.5 milyar insanın VKİ’sinin 25 ya da daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Bu kişilerin de yaklaşık 500 milyonunun obez olduğu düşünülmektedir. WHO, VKİ değerlerinde 18.5-24.9 aralığını normal, 25.0 ve üstü ise aşırı kilolu olarak belirtmiştir (Seidell, 2014). VKİ hesaplaması kg/boy^2 şeklindedir (Rolland-Cachera ve ark.,1991). Vücut ağırlığı ve vücut yağ oranının artması, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize olup çok sayıda kronik hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verimi ile tekrar azalır (Aslan ve ark.,2004). Serum leptin düzeyleri obezite göstergeleri olan VKİ ve vücut yağ oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir (Perusse ve ark., 1997; Fantuzzi ve Faggioni, 2000; Aslan ve ark., 2004; Ünal ve ark., 2005; Guerra ve ark., 2007; Nia ve ark., 2009; Tsao ve ark., 2009).

Farelerle yapılan araştırmalarda obez gen defekti bulunan obez (ob/ob) farelerde leptin uygulamasının iştahı azalttığı, enerji tüketimini artırdığı gösterilmiştir (Üçok ve Gökbel, 2004). Yine ob/ob farelere rekombinant leptin verilmesi ile gıda alımı, vücut kilosu, kan glukoz seviyelerinin azalmasında etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır, oysaki diabetik (db/db) farelerde bu durum herhangi bir etki yaratmamıştır. Bu da obezitede esas sorunun leptin eksikliği değil leptin rezistansı olabileceğini akla getirmektedir (Aslan ve ark., 2004; Ziylan ve ark., 2009). İnsanlarda obezite sadece leptin yetersizliği sonucu oluşmaz. Obez insanlarda direnç sendromu yükselen serum leptin seviyeleri olarak tanımlanır (Ziylan ve ark., 2009). Leptin direnci kilo alımı arttıkça ve yaş ilerledikçe ortaya çıkmaktadır (Yiş ve ark.,2005). Leptin düzeyinin obezlerde obez olmayanlara oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. En yüksek seviyelere aşırı obez kişilerde ulaşmaktadır. Obezlerde leptin seviyesinin yüksekliği bir paradoks gibi gözükmekte ise de insülin direnci gibi leptin direnci de söz

konusudur. Obezlerde, beyin omurilik sıvısındaki leptin konsantrasyonunun plazma leptin konsantrasyonu ve VKİ ile ilişkili olarak yüksek bulunması, obezlerde leptinin hipotalamusu ancak daha yüksek düzeylere çıkararak etkileyebileceği şeklinde açıklanmaktadır. Obez insanlarda serum leptin konsantrasyonları VKİ ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verimi ile tekrar azalır (Bozan, 2010).

İlk olarak 1997 yılında erken başlangıçlı şiddetli obezitesi olan Pakistan kökenli iki kuzende konjenital leptin eksikliği saptanmıştır. Bu kuzenlerin genetik çalışmalarında obezite geninde tek guanin nükleotid delesyonu saptanmıştır. Serum leptin düzeyinin 25-30 mg/L düzeyindeki eşik değerin üzerinde olması halinde, bu artış artık beyin omurilik sıvısı veya beyindeki leptin düzeyine yansımamaktadır. Bu da leptin direnci ile sonuçlanmaktadır. Obez insanların büyük çoğunluğunda yağ kitlesinin fazlalığı ile artmış leptin düzeyleri arasında ilişkinin saptanması, insanda obezitenin "leptin direnci" ile oluştuğunu düşündürmüştür ve yapılan çalışmalar bu düşüncüyü desteklemiştir. Leptin, beyne doyurulabilir taşıyıcı bir sistemle girmektedir. Beyin omurilik sıvısı/serum leptin oranı, VKİ ile negatif ilişkilidir ve sağlıklı kişilerde obezlerle karşılaştırıldığında yaklaşık dört kat daha yüksek saptanmıştır. Obezlerde yapılan bir çalışmada beyin omurilik sıvısı/plazma leptin oranları sağlıklı gruba göre düşük saptanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda obezlerde leptinin beyne taşınma kapasitesinin düşük olduğu saptanmıştır. Leptin direncinden bu mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir (Bozan, 2010). Leptin ile ilgili obezite gelişiminde temel neden leptin direnci gelişmesidir (Tokgöz, 2008; Aksoy, 2009). Beyindeki leptin reseptör gen mutasyonu, leptin uyarımından sonraki postreseptör defekt veya diğer hipotalamik fonksiyon bozuklukları leptin direnci gelişiminde muhtemel nedenler olabilir. Leptin eksikliği olan ve şişman olan farelere leptin verilmesi ile yiyecek alımında azalma, enerji sarfiyatında artma, insülin direncinde düzelme ve kilo kaybı olduğu gösterilmiştir (Tokgöz, 2008). Leptin eksikliği ya da rezistansı kilo alımını etkilemektedir. İnsanlarda obezitede leptin rezistansı leptin eksikliğinden daha yaygındır (Nia ve ark.,2009). Teoride leptinin obez kişilerde daha az olması beklenir. Ancak çalışma sonuçları durumun tersine olduğunu ortaya koymaktadır. Serum leptin düzeyi vücut ağırlığı ile de yakın ilişkidir İnsanlarda yapılan çalışmalarda leptin düzeyinin obezlerde obez

olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Considine ve ark.,1996; Hassink ve ark., 2006; Bozan, 2010).

2.2.7. Leptinin Vücut Fonksiyonlarına Diğer Etkileri

Leptin obezite gelişimini önlemenin yanında, kemik gelişimi, yara iyileşmesi (Werner ve Richards, 2003; Tokgöz, 2008; Dinçer ve Gülen, 2010), anjiyogenez, hematopoez, termogenez, immün sistem, üreme (Aslan ve ark., 2004; Özcan, 2009; Ziylan ve ark., 2009), fetusun gelişimi (Hoggard ve ark., 1997), çocuklarda ergenliğin başlangıcı ve gelişmesi (Ünal ve ark., 2005), hipertansiyon ve kalp hastalıkları (Keçetepen ve Dursun, 2006; Üstünova, 2007; Nia ve ark., 2009), gastrointestinal fonksiyonların ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde (Aslan ve ark., 2004; Özcan, 2009; Ziylan ve ark., 2009) rol alır.

Leptinin çocuk ve ergenlerde kemik mineral yoğunluğu ve yağ kitlesi ile doğrudan ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Jurimae ve ark., 2008). Obezite üzerine yapılan klinik araştırmalarda, obezitenin osteoporozdan koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Koruyucu mekanizmalara yönelik araştırmalarda leptin; yağ kitlesinin kemik üzerine koruyucu etkisinde rol oynayan bir mediatör olarak tanımlanmıştır. Kemik dansitesi ve kemik yapım ve yıkım dengesinin vücut ağırlığı ile ayarlandığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yağ kitlesi, serum leptin konsantrasyonu ve kemik kitlesi birçok yönden ilişkilidir. Artmış yağ kitlesi ile ilişkili yüksek serum leptin konsantrasyonu ve yüksek kemik kitlesi, daha düşük osteoporoz riski demektir. Deneysel çalışmalarda da leptinin, kemik kitlesi üzerine faydalı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Yağ kitlesi, serum leptin konsantrasyonu ve kemik kitlesi birçok yönden ilişkilidir. Artmış yağ kitlesi daha yüksek serum leptin konsantrasyonu ve kemik kitlesi, daha düşük osteoporoz riski demektir. Serum leptin düzeyi obezitede artar ve vücut ağırlığının azalması ile leptin konsantrasyonu belirgin düzeyde azalır (Bozan, 2010).

Obezite osteoporoz için koruyucudur. Hem kemik yoğunluğu hem de leptin düzeyleri vücut ağırlığına bağlı olduğu için obez kişilerde leptin kemik yoğunluğunun sağlanmasında rol oynayabilir. Leptin eksikliği olan ob/ob farelerde leptin kemik büyümesini uyarır. Leptinin dışarıdan eklendiğinde osteoblast hücrelerinde çoğalma ve farklılaşmaya sebep olduğu, kemik dokusunun yeniden oluşmasını sağlayan

sinyalleri ürettiği bildirilmiştir. Leptinin bu kemik oluşumunu uyarıcı ve koruyucu etkilerini destekleyen hayvan çalışmalarının aksine antiosteojenik özelliklerini destekleyen hayvan çalışmaları da vardır. Obez fare modelleri ob/ob ve db/db artmış kemik oluşumuna bağlı artmış kemik kitlesine sahiptir ve bu farelere intraserebroventriküler leptin enjeksiyonu kemik formasyon hızını düşürür ve kemik yapısı normal hayvanlar düzeyine iner (Bozan, 2010).

Leptinin anjiyogenezde bir lokal regülâtör olarak davrandığı ileri sürülmüştür. Bunun nedeni; obezitenin gelişme ve düzelme fazlarında leptindeki azalma ve artmalara paralel olarak yağ dokusunun vaskülaritesinde de fizyolojik olarak artmalar ve azalmalar olduğunun saptanmasıdır. Hematopoetik dokularda ve embriyojenik gelişim dönemlerindeki stem hücrelerinde leptin reseptörlerinin gösterilmesi leptinin hematopoezde rolü olabileceğini düşündürmüştür. Leptinin ayrıca makrofajlar üzerine de direkt etkili olduğu saptanmıştır (Çelik, 2010).

Leptinin enerji harcanmasında yaptığı en önemli etki termogenezisde artış sağlamasıdır. Bilindiği üzere alınan gıdalardaki enerjinin büyük bir kısmı metabolizma sırasında ısı olarak açığa çıkar ve bu termogenezis olarak adlandırılır. Tiroid hormonlarının termogenezisi artırarak enerji metabolizmasında düzenleyici rol oynadıkları bilinmektedir. Termogenezisde en önemli faktörler çözücü "eşleşmemiş" proteinler (UCP)' dir. UCP' ler mitokondrinin iç membranında bulunurlar ve protonların eşleşmesine engel olarak ATP sentezi yerine ısının açığa çıkmasını sağlarlar. Tiroid hormonları UCP2 ve UCP3 ekspresyonunu güçlü bir şekilde uyarırlar ve böylece daha fazla ısının oluşmasını yani daha fazla enerji harcanması sağlarlar. Leptin tiroid hormonlarının seviyesini ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu arttırarak daha fazla UCP seviyelerinin oluşmasını sağlar ve termogenezisi arttırır ve böylece obezite gelişiminin önlenmesi için iştahın azaltılması ya da enerji alımının azaltılması yanında çok önemli bir adım daha atılarak enerji harcanması da arttırılmış olur (Çelik, 2010).

Kemirgenlerde leptin, iştah ve enerji harcanması ile ilgili olarak negatif etkiye sahiptir. Son zamanlarda, leptinin üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinde rolü olabileceği düşünülerek, bu konudaki çalışmalar yoğunlaşmıştır. İştahın ve üreme fonksiyonlarının hormonal olarak kontrol edildiği hipotalamusta yer alan ventromedial ve arkuat nükleuslarda leptin reseptörlerinin bulunması da, leptinin üreme fonksiyonlarındaki olası rolünü destekler niteliktedir (Kapucu, 2006). Leptinin

gonadotropin ve seks steroid sentezini ve sekresyonunu arttırdığı da saptanmıştır (Aslan ve ark., 2004). Fare leydig hücrelerinde leptin reseptörünün tanımı bu hormon ve erkek üreme sisteminin arasındaki olası ilişkinin kanıtıdır (Baltacı ve ark., 2006).

Leptin direnci ve yokluğu olan insan ve hayvan modellerinde üreme fonksiyonlarında çeşitli bozukluklar görülmektedir (Kapucu, 2006). Erkek ve kızlarda serum leptin düzeyi ergenlik öncesi artmakta, ergenliğe girişten sonra ise normal değerlerine dönmektedir. Leptinin pubertenin başlaması, menstrüel siklusun oluşumu ve üreme yeteneğinin kazanılması için gerekli kritik yağ kitlesinin sağlandığını gösteren bir belirteç gibi çalıştığı düşünülmektedir. Sağlıklı çocuklarda leptin düzeyleri puberteden önce artmakta ve pubertenin başlangıcı ile en üst düzeye çıkmaktadır. Bu da leptinin insanlarda pubertenin başlamasını tetiklediğini düşündürmektedir (Tsolakis, 2003; Kapucu, 2006; Tokgöz, 2008; Aksoy, 2009) ve insanlarda puberteyi leptinin başlatabileceği öne sürülmüştür (Tokgöz, 2008). Serum leptin seviyelerinin erkeklerde ergenlik öncesi dönemlerinde zirve yaptığı görünür, takiben testesteron seviyelerinin artışı ile de düşer. Kızlarda ise puberte dönemde leptin seviyeleri daha tutarlı artış sergiler ve puberte evrelerinde özellikle ikinci ve üçüncü evrede artmakta, östrojen düzeyleri ile paralellik göstermekte ve puberte ile başlayan yükselme puberte boyunca devam etmektedir (Okudan ve ark., 2005; Bozan, 2010). Prepubertal dönemde ve pubertenin tüm evrelerinde kızlarda leptin düzeyleri, erkeklere göre daha yüksektir. Erkeklerdeki geç pubertal dönemde leptin düzeylerindeki azalmadan, androjenlerin leptin üzerine olan baskılayıcı etkisi sorumlu tutulmaktadır. Obez çocuklarda yapılan çalışmalarda leptin düzeyinin puberte ile ilgisi araştırılmış ve pubertal dönemdeki leptin düzeyinin postpubertal döneme oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çocuklarda puberte dönemi normal çocuklara göre daha erken başlamaktadır. Leptinin pubertenin başlamasını tetikleyen önemli bir sinyal proteini olduğu vurgulanmaktadır. Pubertal dönemde normal büyüme ve gelişme için gerekli olan dinamik enerji dengesinin sağlanması amacıyla, hipotalamus düzeyinde leptine karşı bir direnç oluştuğu, büyüme ve gelişme sağlandıktan sonra ise hipotalamus duyarlılığının geri döndüğü iddia edilmiştir (Bozan, 2010).

Leptin, foliküler stimülan hormon ve lüteinizan hormonun sentez ve salınımını uyarır. Leptin geni mutant olan ob/ob fareler doğuştan leptinden yoksun ve infertildir. ob/ob olan dişi farelere leptin uygulandığında serum lüteinizan hormon düzeyinin

yükseldiği, ovaryum ve uterus ağırlıklarının arttığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, leptin uygulanan erkek ob/ob farelerin foliküler stimulan hormon düzeylerinin, testis ve seminal bezlerin ağırlığının, seminal vesikülün epitel yüksekliğinin ve sperm sayısının da kontrollere göre arttığı gözlenmiştir. Elde edilen bilgiler leptinin her iki eşeyde de üreme sistemini uyardığını ve normal bireylerde de üremenin devamından sorumlu olduğunu destekler niteliktedir (Kapucu, 2006).

İnsanlarda leptin ve reseptörünü şifreleyen gendeki mutasyonlar obezite ile birlikte ergenliğin ilerlemesinde ve sekonder eşey karakterlerinin oluşmasında gerilemeye yol açar. Dünyada bu tip bozuklukların görüldüğü üç aile vardır ve bunlardan biri de Türkiye'dedir. Obez çocukların yüksek leptin seviyesine rağmen ergenliğe girememesinde, leptin-hipotalamus-üreme sistemi yolu arasındaki hormonal geri bildirim sinyal yolunun bozulmasının ve hipotalamusta gelişen leptin direncinin neden olduğu düşünülmektedir (Kapucu, 2006).

Leptinin, hipertansiyon (Keçetepen ve Dursun, 2006) ve kalp hastalıkları ile ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar vardır (Nia ve ark., 2009). Dolaşımdaki leptinin, kan-beyin bariyerini geçip hipotalamusa etki ederek iştahın azalmasını, kahverengi yağ dokuda sempatik sinir aktivitesinin ve buna bağlı olarak da termogenezin artmasını sağlayarak enerji dengesini düzenlediği bilinmektedir. Leptin infüzyonunun, hipotalamus üzerindeki merkezi etkisinin yanı sıra, sempatik sinir sistemini aktive ederek periferel dokularda da etkili olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda leptin, birçok sinir fonksiyonu düzenleyicisinin salgılanmasını da etkilemektedir. Sempatik aktivasyon ve bunun şiddetinde düzenleyici etkileri vardır. Leptin uygulanması, hipotalamusta nöropeptid y anlatımını azaltır ve dolaylı olarak kan basıncında yükselmeye neden olur. Bu da leptinin sadece enerji dengesinin düzenlenmesinde değil, aynı zamanda kalp-damar sistemi fonksiyonlarında da rol oynadığını göstermektedir (Üstünova, 2007).

Leptin uygulamasının farelerde yara iyileşmesini hızlandırdığı saptanmıştır (Ring ve ark. 2000; Werner ve Richards, 2003). Leptinin ratlarda ince bağırsak boyunu uzattığı, mukozal kütleyi arttırdığı ve ince bağırsaklarda emilim fonksiyonlarını geliştirdiği yönünde çalışmalar vardır. Leptin bu özellikleri nedeni ile ince bağırsak için yeni bir büyüme faktörü olarak adlandırılmıştır (Özkan ve ark. 2005).

2.3. Ghrelin

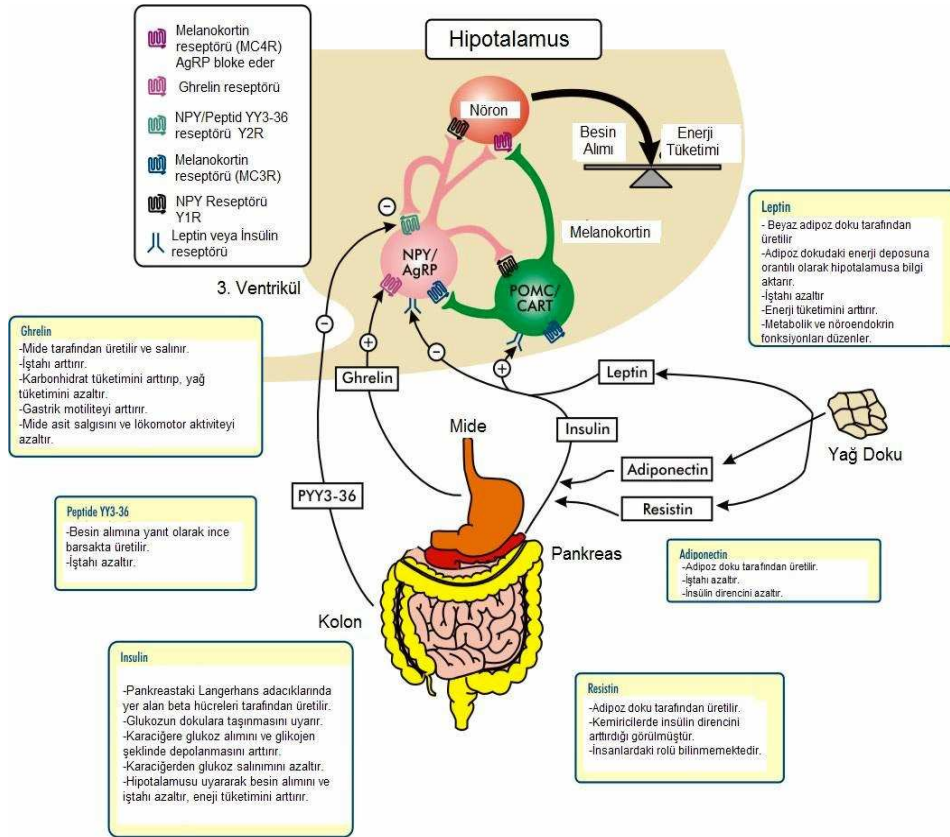
Ghrelin, 1999 yılında Japon bilim adamları tarafından farelerin midesinde tanımlanarak keşfedilmiştir. Temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik lipopeptid yapıda adiposit kökenli bir hormondur (Kojima ve ark., 1999; Broglio ve ark., 2004; Yiş ve ark., 2005; Aydın, 2007; Balki, 2008; Cooper ve ark., 2010). Ghrelin adı, Proto-Indo European kaynaklı bir kelime olan “ghre” ile “relin” in birleşmesinden türetilmiştir. “ghre” modern ingilizcede “grow” yani büyüme anlamında, “relin” ise büyüme hormonu salgılatıcı aktivite anlamında kullanılmaktadır (Kojima ve ark., 1999; Gözlükaya, 2008). Ghrelin midede üretildikten sonra ön hipofiz ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşır büyüme hormonu salınımını uyarır (Yiş ve ark., 2005; Tokgöz, 2008), güçlü bir büyüme hormonu endojen salıcısıdır bunun yanında, enerji dengesi ve besin alımının düzenlenmesinde de rol oynar (Bilgin, 2006; Tokgöz, 2008).

İnsanda ghrelin geni üçüncü kromozomda (3p25–26) saptanmıştır (Tokgöz, 2008; Aslan, 2009). Moleküler ağırlığı ise 3314 daltondur (Tokgöz, 2008). Vücutta ghrelin üretimi ile ilişkili iki hücresel alan bulunmaktadır. Birincisi oksintik bez; ikincisi ise nöronal hücre gruplarının sinaptik ileti ile ghrelin salınımı yaptığı SSS (Bilgin, 2006).

2.3.1. Ghrelinin Vücuttaki Fonksiyonları

Ghrelin, çok fonksiyonlu bir hormondur (Aydın, 2007; Balki, 2008). SSS ve periferik bölgelerdeki reseptörlerinin aktivasyonu, immunolojik, kardiyolojik, onkolojik, nöroendokrinolojik, metabolik sistemlerde, ağrı eşliğinde, uykuda, hafıza ve davranışlarda birçok farklı etkilere aracılık etmektedir (Balki, 2008). Ghrelinin büyüme hormonu, adenokortikotropik hormon glukagon ve prolaktin salınımı, beslenme, mide asidi sekresyonunu artırdığı, mide motilitesi üzerine pozitif yönde etki ettiği, insülin sekresyonunu inhibe ettiği, somatostatin sekresyonunu engellediği gastrik motilite ve hücre proliferasyonu gibi birçok farklı sistemi etkilediği görülmektedir (Aydın, 2007; Özcan, 2009). Ghrelin, gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan bir peptid hormondur (Yiş ve ark., 2005). Yemek yemeyi, besin kullanımını, enerji kullanımını ve iştahı düzenler,

açlık halinde kanda yüksek miktarlarda bulunur, yenilen yemeğin miktarı ile azalır (Aydın, 2007). Ghrelinin bazı neronları uyararak açlığa neden olduğu düşünülmektedir (Cooper ve ark., 2010). Leptin'in periferik veya merkezi yolla uygulanması sonucu enerji harcaması artar ve iştah azalır. Ghrelin, leptinin bu anoreksijenik etkisini hipotalamik nöropeptid Y/Y1 reseptör yoluyla antagonize eder. Dolayısıyla ghrelin ve leptin arasında, vücuttaki işlevleri açısından metabolik bir antagonizma bulunmaktadır (Bilgin, 2006).



Şekil 4. Enerji dengesinde rol alan moleküllerin birbirleri ile ilişkisi (Tokgöz, 2008)

Ghrelin hipotalamusta iştah üzerine etkisini üç yolla yapar; Bunlar mideden salgılanan ghrelinin kan yoluyla arkuat nükleus hücrelerine ulaşp, kan-beyin bariyerini geçerek aktif transport yolu ile diğer beyin hücrelerine ulaşması, periferde sentezlenen ghrelinin, vagal etkileşimler ile nükleus traktusa erişerek hipotalamusu etkilemesi ve ghrelinin lokal olarak hipotalamusta sentezlenip, nöropeptid y iştah etkili protein ve

diğer hipotalamik hücrelerle direkt etkileşimde bulunmasıdır. Ancak beyinde ghrelin miktarının çok az olduğu gösterilmiştir. Ghrelin üreten nöronlar hipotalamusta arkuat nukleus bölgesinde bulunur. Bu bölge leptinin de etki ettiği bölgedir (Gözlükaya, 2008).

Ghrelin; insan ve hayvanlarda beslenmeyi stimüle eder ve büyüme hormonu salgılatır (Aydın, 2007). Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı özelliği ile vagus sinir arasında da bir bağlantı bulunmaktadır (Aydın, 2007). Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkileri hem in vitro olarak hem de gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon salınımını arttırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır (Yiş ve ark., 2005; Tokgöz, 2008; Özcan, 2009). Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda ghrelin uygulamasının büyüme hormonu salgısını arttırdığı belirlenmiştir (Aydın, 2007).

2.3.2. Ghrelin Hormonunun Dokulardaki Dağılımı

Esas olarak midede üretilen ghrelin (Asakawa ve ark., 2001; Yiş ve ark., 2005; Bilgin, 2006; Aydın, 2007; Balki, 2008; Aslan, 2009; Altaş ve ark., 2011), daha az miktarlarda, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, ince bağırsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, SSS, akciğer, karaciğer, plasenta, dalak, fallopian tüp, lenfositler, testis, yağ dokusu, adrenal bez, kas, mesane, kalbin atriyumu, tiroid, miyokardiyum ve deri, immün sistem, venöz sistem, safra kesesi, lenf nodu, yemek borusu, sol kolon, yanak, hipofiz, meme, ovaryum, prostat, sağ kolon ve dişlerde de bulunmakta ve sentezlenmektedir (Bilgin, 2006; Aydın, 2007; Balki, 2008).

İnsanlarda enerji alımı ve vücut ağırlığı hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller. Ghrelin ise beyine besin alımını ve yağ dokusunu arttırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu SSS' deki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (Yiş ve ark., 2005).

2.3.3. Ghrelin Düzeylerine Etki Eden Faktörler

İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (Broglio ve ark., 2004; Yiş ve ark., 2005). Buradan yola çıkarak ghrelinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülmektedir. Ghrelin düzeyleri insanlarda her öğün öncesi yükselip, öğünden 90 dakika sonra en düşük düzeylerine inmektedir. Ghrelin hiperglisemiyi uyarırken, insülin düzeylerini azaltmakta, hiperglisemi ve insülin ise ghrelin düzeylerini azaltmaktadır (Yiş ve ark., 2005). Yemekten 1 saat önce ve yemekten 1 saat sonra ghrelin düzeyleri insanlarda ve kemirgenlerde yüksek bulunmuştur (Bilgin, 2006). Plazma ghrelin seviyesi, açlıkla artmakta ve gün içerisinde spontan olarak değişmektedir. Saat 09.00'da en yüksek seviyeye çıkan plazma ghrelin seviyesi, öğleden sonra devamlı bir şekilde düşerek saat 02.00' de en düşük seviyeye iner ve sonra yükselmeye başlar. Yemek saatlerinden 1-2 saat önce yükselen plazma ghrelin seviyesi, yemekten sonra bir saat içinde düşer. Karaciğer ve böbreklerde metabolize edilen ghrelinin, plazmadaki yarı ömrü 30 dakikadır (Balki, 2008; Tokgöz, 2008).

2.3.4. Ghrelin ve Etki Mekanizmaları

Araştırmalar, ghrelin seviyesinin obez bireylerde zayıf bireylere göre daha düşük olduğunu göstermiştir (Ariyasu ve ark., 2001; Bilgin, 2006; Aydın, 2007; Mehmet ve ark., 2013). Leptinin aksine obez insanlarda ghrelin düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur. Obezlerde aşırı beslenme alışkanlığı ile kompensatuvar yanıt olarak ghrelin düzeylerinin düştüğü ve obezlerde ghrelin seviyelerinin azalmasının, artmış insülin veya leptin düzeylerinden kaynaklanabileceği belirtilmektedir. Yani insülin ve leptin düzeyleri ile açlık plazma ghrelin düzeylerinin genelde negatif bir ilişkiye sahip oldukları açlık plazma ghrelin düzeyinin vücut yağ kitlesi ile negatif ilişki gösterdiği ortaya konmuştur (Tokgöz, 2008). Açlık ghrelin düzeyleri ile deri altı yağ kitlesi arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanan çalışmalar vardır (Aydın, 2007).

Ghrelin, kemirgenlerde yapılan çalışmalarda yağ dokusunun enerji kaynağı olarak kullanılmasını azaltırken, gıda alınımında ve beslenmede artışa neden olmuştur. Yani enerji dengesinin düzenlenmesinde rol almaktadır. İştah açıcı ve adipojenik

etkileri vardır (Bilgin, 2006). Santral ya da periferik yolla uygulanan ghrelin doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmakta, uygulama şekline göre ise ısı artışında farklılık oluşturmaktadır. Bu ısı değişimi ile ghrelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir (Aydın, 2007). Ghrelin, enerji dengesi ve kilo düzenlenmesi arasındaki koordinasyonda yer alır ve obezitede bu düzenleme çok önemlidir. Ghrelinin konsantrasyonu kemirgenlerde yemek yeme ile artar ve insanlarda ise açlık duygusu ve besin azlığı ile artar. Ghrelinin devamlı ve hızlı bir şekilde alımı kemirgenlerde vücut ağırlığını artırır, yağ yakımını azaltır, adipoziteyi artırır. Obez kişilerde zayıf kişilere göre ghrelin düzeyleri düşüktür. Diyete bağlı kilo kaybı dolaşımdaki ghrelin düzeylerini artırır. Plazma ghrelin konsantrasyonları kilo alımı ve obezite ile azalır, açlık plazma ghrelin seviyesi adipozite göstergeleri olan vücut ağırlığı, yağ yüzdesi, VKİ, leptin ve insülin ile negatif ilişkilidir (Gözlükaya, 2008).

2.3.5. Ghrelinin Vücut Fonksiyonlarına Olan Diğer Etkileri

Ghrelinin etkileri sadece yeme içme vücut ağırlığı üzerine değildir. Ghrelinin aynı zamanda organizmada çok çeşitli sistemler üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (Gözlükaya, 2008; Tokgöz, 2008). Ghrelinin üreme sistemi (Shibata ve ark., 2004), uyku, hücre proliferasyonu, enerji metabolizması, gastrointestinal sistem, endokrin ve kardiovasküler etkileri vardır (Gözlükaya, 2008). Ghrelinin birçok organda gösterilmiş olması, onun birçok biyolojik aktivitede düzenleyici rol oynayan bir peptid olduğunu göstermektedir (Bilgin, 2006).

Shibata ve ark. (2004), gebelik esnasında plazma ghrelin konsantrasyonunun, plasentanın salgıladığı ghrelin tarafından etkilendiği belirtmiştir. Plasentada ghrelin yoğunluğu gebeliğin erken dönemlerine göre gebeliğin daha sonraki aşamalarında artış göstermektedir.

Spruyt ve ark. (2010), çalışmalarında obstrüktif uyku apnesi ile ghrelin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır ($R^2, 0.73; p<0,001$). Shimizu ve ark. (2003), araştırmalarında, kansere bağlı kaşekside plazma ghrelin seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir.

Ghrelin hormonu gastrointestinal bölgedeki sekresyonu ve motiliteyi doğrudan etkilemektedir (Dass ve ark., 2003). Santral veya periferik yolla verilen ghrelin, sıçan ve

farelerde mide hareketlerini, boşalma hızını ve asit salgılanmasını arttırır. Hayvan modellerinde ghrelinin açlık ve hipoglisemi esnasında artış gösterdiği bildirilmiştir. (Bilgin, 2006).

Ghrelinin dolaşımdaki glukoz seviyelerini, GH salınımıyla, insülin direncini arttırarak ve glukoneogenezisi stimüle ederek ayarlar (Muller ve ark., 2001). Gebeliğin son dönemlerinde ghrelin, besin alımını uyararak, yağ dokusunu, glukoz düzeylerini ve büyüme hormonu salınımını arttırarak bebeği uterus dışındaki hayata hazırlıyor olabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur. Kan ghrelin düzeyleri ile doğumdaki antropometrik ölçümler arasında negatif ilişki bulunmaktadır. Hayatın ilk iki yılında ghrelin düzeyleri diğer yaşlara göre daha yüksektir. Bu devrede ayrıca metabolizma ve besin alımı açısından da önemli değişiklikler oluşmaya başlar. Daha sonra ghrelin düzeyleri yaşla birlikte azalır (Yiş ve ark., 2005).

Ghrelinin hormonun seviyesi hastalıklara bağlı olarak değişim göstermektedir. Örneğin boy kısalığında ghrelin miktarı artarken, akromegalili hastalarda ya azalmakta ya da değişmemektedir. Tip 2 diyabeti ya da insülin direnci olan hastalarda serum ghrelin seviyeleri düşük bulunmuştur (Aydın, 2007). Plazma ghrelin konsantrasyonu ile açlık plazma insülin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu, ghrelinin insülin salınımının azalttığı da bildirilmiştir (Tokgöz, 2008). Yine ghrelin seviyesi aidsli hastalarda düşük bulunmuştur (Aydın, 2007).

Ghrelinin kardiyak kan akım miktarını arttırmaktadır ve bu etkisinin sistemik vasküler direnci azaltmasına bağlı olduğu saptanmıştır. Yani ghrelin kalp yetmezliği olan hastalarda böbrekler üzerinde etki oluşturmaksızın, hemodinamik bozukluğu düzeltebilmektedir (Bilgin, 2006). Bazı çalışmalarda aterosklerozda kan ghrelin seviyesinin arttığı ve koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (Tokgöz, 2008).

2.3.6. Ghrelinin Leptin Üzerine Etkileri:

Ghrelinin ve leptinin, “Ying-Yang” prensibi mekanizması dâhilinde organizmada görev yapmaktadırlar. Diğer bir anlatımla hipotamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile ghrelin/leptin derişimleri “feed back” mekanizma ile kontrol edilmekte, vücut ağırlığı da bu yolla kontrol altında tutulmaktadır. Her iki hormonun düzeyleri açlık, tokluk,

glukoz ve diyet, insülin, leptin, parasempatik aktivite, yaş, gebelik, obezite, cinsiyet, enerji düzeyi, insülin direnci ve diabetes mellitus, büyüme hormonu eksikliği, akromegali, hipo ve hipertiroidizm, neonatal dönem ve bazı nöroendokrin gastrointestinal tümörler gibi faktörlere bağlı olarak ayarlanmaktadır. İntraserebroventriküler olarak leptin uygulandığında, arteriyal basınçta yükselme, ghrelin uygulandığında ise düşme olduğu gözlenmiştir (Aydın, 2007, Özcan, 2009). Başka bir ifade ile leptinin sempatik aktiviteyi arttırmasına karşın ghrelin, sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürmektedir. Gönüllü insan deneklerine ghrelin verildiğinde arterial basıncı değiştirmeden kalp atım hızını düşürdüğü bulunmuştur (Aydın, 2007).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Sunulan çalışmada, wistar erkek sıçanlar yüzdürülerek farklı srelerdeki yüzme egzersizlerinin leptin ve ghrelin seviyelerine etkileri araştırılmıştır. Sıçanlar, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde sakrifiye edilmiş, analizleri ise Samsun Veteriner Kontrol Enstitüsü Biyoloji Laboratuvarında yapılmıştır. Tüm çalışmalar aşağıdaki verilen sıralamaya göre yapılmıştır. Bunlar;

3.1.1. Deneysel Hayvanları

Çalışmada kullanılan 30 adet albino erkek wistar sıçan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlanmış ve $22 \pm 4^{\circ}\text{C}$ 'lik oda sıcaklığında, ortalama ağırlıkları 180-220 gr arasında 80-100 günlük olana kadar yetiştirilmiştir. Deneysel çalışmalar başlamadan 10 gün önce araştırma merkezinden alınan hayvanlar altışarlı gruplar halinde saydam plastik kafeslere konulmuştur. Çalışma için 30.01.2013 tarihinde B.30.2.ODM.0.20.09.00-050.04-08 sayılı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu raporu alınmıştır.

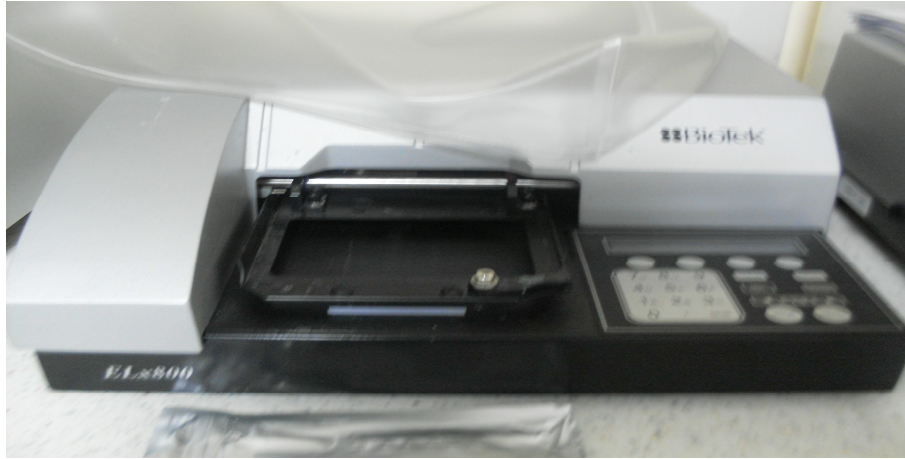
3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

- Ratlar için uzunluğu 100 cm, genişliği 50cm, derinliği 50 cm ölçüsünde yüzme havuzları.
- Otomatik ELISA okuyucusu (ELx 800).
- Otomatik ELISA yıkayıcısı (ELx 50).
- Ayarlanabilir otomatik pipetler.
- İnkubatr (Hera Cell 150).
- Shaker (Heidolph Tiramax 1000 Orbital Shaker).
- Plastik ve kapaklı ependorf tüpler.
- Leptin analizinde sigma marka rat leptin elisa kit.

- Ghrelin analizinde spi-bio marka Ghrelin (Mouse/rat) eia kit.



Şekil 5. Heidolph Tiramax 1000 Orbital Shaker



Şekil 6. Biotek ELx800 Elisa Reader



Şekil 7. Hera Cell 150 İnkubatör



Şekil 8. Biotek Elx50 Elisa Washer

3.2. Metod

3.2.1. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması

Grup 1: Kontrol Grubu.

Grup 2: Suya Alıştırma Grubu.

Grup 3: Bir hafta suya alıştırmaya egzersizlerinin ardından 12 hafta boyunca her gün 15 dakika yüzme egzersiz grubu.

Grup 4: Bir hafta suya alıştırmaya egzersizlerinin ardından 12 hafta boyunca her gün 30 dakika yüzme egzersiz grubu.

Grup 5: Bir hafta suya alıştırmaya egzersizlerinin ardından 12 hafta boyunca her gün 60 dakika yüzme egzersiz grubu.

3.2.2. Suya Alıştırma

Egzersiz gruplarındaki sıçanlar yüzdürülmeden önce suya adapte edildi. Sıçanlar haftanın yedi günü 32°C sıcaklığındaki havuzlarda saat 10:00 ile 12:00 arası yüzdürüldü. Adaptasyon süreci sıçanların suda deneyim kazanmalarına kadar devam ettirildi. Egzersiz alıştırmaya programı ile ön deneme çalışması gerçekleştirilerek; egzersize yatkın sıçanlar egzersiz gruplarına ve yatkın olmayan sıçanlar ise sedanter gruplara paylaştırıldı.

3.2.3. Egzersiz Programı

Egzersizler her gün saat 10:00 ile 12:00 arası 32 °C sıcaklığındaki havuzlarda uygulandı. 90 gün olarak hazırlanan yüzme programında, yüzme grubu sıçanları farklı havuzlarda olmak üzere 15, 30, 60 dakikalık sürelerde özel olarak hazırlanan fiber tanklarda (100x50x50) yüzdürüldü.



Şekil 9. Yüzme Egzersizi

3.2.4. Cerrahi İşlem

Deneylere başlamadan 24 saat önce aç bırakılan sıçanların ağırlıkları belirlenerek 1,25 gr/kg üretan verilerek anesteziye alındı. Anestezi ve intrakardiyak kan alımı sonrası servikal dislokasyon ötenazisi uygulandı. Alınan kan süratle santrifuj edilip elde edilen serum biyokimyasal analizler için plastik ve kapaklı ependorf tüplere transfer edilerek - 80 °C’de derin dondurucuda saklandı.

3.2.5. Leptin Analizi

Analizler Samsun Veteriner Kontrol Enstitüsü Biyoloji Laboratuvarı’nda yapıldı. Leptin analizinde Sigma Rat Leptin Elisa Kit kullanıldı ve prosedürlere uygun bir biçimde analizi gerçekleştirildi. Kan örnekleri analiz yapılmadan önce oda sıcaklığına (18-25°C) alındı ve bütün numunelerin analizi iki kez tekrarlandı.

Standartlar hazırlandı ve kan örnekleri yerleştirildi. Yerleştirilen kan örneklerinin üzeri kapatıldı ve oda sıcaklığında 2.5 saat Heidolph Tiramax 1000 orbital shaker ile hafif bir şekilde sallanarak inkübe edildiler. Solüsyon çıkartıldı ve 4 kez 1X yıkama solüsyonu ile yıkandı. Her bir kuyucuk çoklu pipet kullanılarak yıkama bufferı (300 ul) ile doldurularak yıkandı. Tüm aşamalarda en iyi performans için sıvının tamamen taşınması sağlandı. Biotinleştirilmiş antikorlar hazırlandı ve hazırlanan bu antikorlardan 100 ul her bir kuyuya eklendi. 1 saat oda sıcaklığında hafif bir şekilde sallanarak inkübe edildi. Solüsyon çıkartıldı ve 4 kez 1X yıkama solüsyonu ile yıkandı. Her bir kuyucuk çoklu pipet kullanılarak yıkama bufferı (300 ul) ile doldurularak yıkandı. Streptavidin solüsyonu hazırlandı ve hazırlanan bu solüsyonlardan 100 ul her bir kuyuya eklendi. Solüsyon çıkartıldı ve 4 kez 1X yıkama solüsyonu ile yıkandı. Her bir kuyucuk çoklu pipet kullanılarak yıkama bufferı (300 ul) ile doldurularak yıkandı. TMB one-step substrat bileşimi 100 ul her bir kuyuya eklendi. Oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dakika hafif bir şekilde sallanarak inkübe edildi. Her kuyuya 50 ul stop solüsyonu eklendi ve 450 nm de hemen okundu. Her bir verinin ortalama absorbansları hesaplandı. Standart leptin konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin leptin konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı.

3.2.6. Ghrelin Analizi

Ghrelin analizinde Spi-Bio marka ghrelin (Mouse/rat) eia kit kullanıldı ve analizler prosedürlere uygun bir biçimde gerçekleştirildi. Plazma örnekleri enzyme immunometric assay (EIA) buffer ile 1/5 oranında sulandırıldı. EIA buffer 50 ml lik bir vial ile distile edilmiş su ile sulandırıldı. Rat acylated ghrelin standardı hazırlandı, bu standart 1 ml distile su ile sulandırıldı ve böylece S1 elde edildi. Daha sonra 7 adet ependorfa 500 ul EIA buffer eklendi. S1 sulandırmadan 500 ul alınıp ilk tüpe aktarıldı ve seri sulandırma yapıldı. Quality control 1 ml distile su ile sulandırıldı. Anti-acylated ghrelin-acetylcholinesterase (AChE) tracer 10 ml EIA buffer ile sulandırıldı. Wash buffer 1 ml' yi 400 ml distile edilmiş su ile sulandırılıp tween 20'den 200 ul eklenip magnetik karıştırıcıda karıştırılarak hazırlandı. Elman's Reagent 49 ml distile su ve 1 ml konsantre wash buffer ile sulandırılıp iyice karıştırılarak kullanmadan 5 dakika önce

hazırlandı. Plate'ler kullanılmadan önce 5 kez 300 ul wash buffer ile yıkandı ve iyice kurulandı. Boşluk kuyuları boş bırakıldı. Non spesific binding (NSB) kuyularına 100 ul EIA buffer eklendi. Rat acylated ghrelin standartları çift göz çalışıldı ve sırası ile her göze 100 ul eklendi ve eklenirken düşük konsantrasyondan başlandı. Quality kontrol ve örnekler çift göz çalışıldı ve 100 ul eklendi. Antiacylated ghrelin ache tracer blank haricinde kuyulara 100 ul eklendi ve oda sıcaklığında 3 saat inkube edildi. Her bir kuyu (300ul/kuyu) 5 kez yıkandı ve son yıkamadan sonra içerik dökülmeden 5 dakika shaker ile hafifçe sallandı. Sonra tekrar (300 ul/well) 5 kez yıkandı ve kurulandı. Bütün kuyulara 200 ul Ellman's Reagent koyuldu. Oda sıcaklığında ve karanlıkta orbital shaker ile inkube edilerek bekletildi. Kısa reaksiyonda 30-60 dakika arasında 405 nm de okuma yapıldı. Her bir NSB, standart ve örnek için ortalama absorbanslar hesaplandı. Bilinen standart konsantrasyonları ve absorbanslarına göre standart eğrisi oluşturuldu. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin leptin konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı.

3.2.7. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 15 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmada tek yönlü varyans analizi ve Tukey çoklu karşılaştırma testi uygulandı (Tukey's Multiple Comparison Test). Varyansların homojenliği Levene's istatistiği ile incelendi.

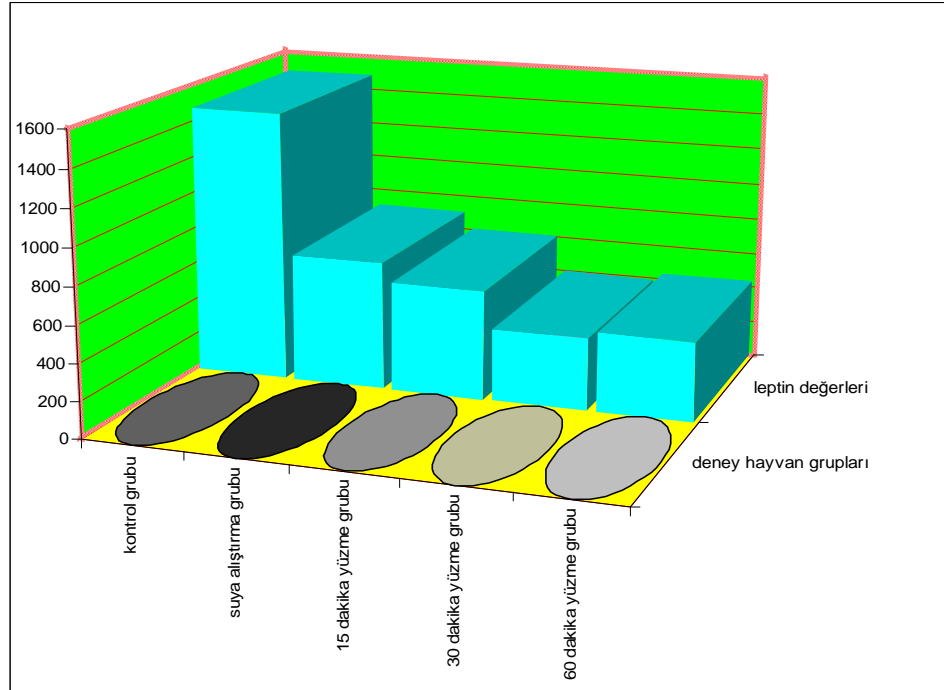
4.BULGULAR

Sunulan çalışmada, farklı süreli (3 ay süre ile 15, 30, 60 dk) yüzme egzersizinin sıçanlarda serum leptin ve ghrelin düzeylerine etkileri araştırılmıştır.

Tablo 1: Kontrol, suya alıştırma, 15, 30, 60 dakika yüzen sıçanların serum leptin değerleri

Gruplar	n	Ortalama pg/ml	Standart Sapma
1-Kontrol Grubu	6	1480,00	870,05
2-Suya Alıştırma Grubu	6	705,83	513,98
3-15 Dakika Yüzme Grubu	6	602,33	491,48
4-30 Dakika Yüzme Grubu	6	396,67	269,48
5-60 Dakika Yüzme Grubu	6	435,83	242,54

En yüksek leptin değeri ortalaması kontrol grubunda, en düşük leptin değeri ortalaması ise 30 dakika yüzme grubunda tespit edilmiştir.



Şekil 10: Kontrol, suya alıştırma, 15, 30, 60 dakika yüzen sıçanların ortalama leptin değerleri

Kontrol grubu ile 30 dakika yüzme grubu ($p=0,012$) ve kontrol grubu ile 60 dakika yüzme grubu ($p=0,017$) leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 2. Sıçanların 90 günlük yüzme egzersizi sonrası leptin değerleri ikili karşılaştırmalar tablosu

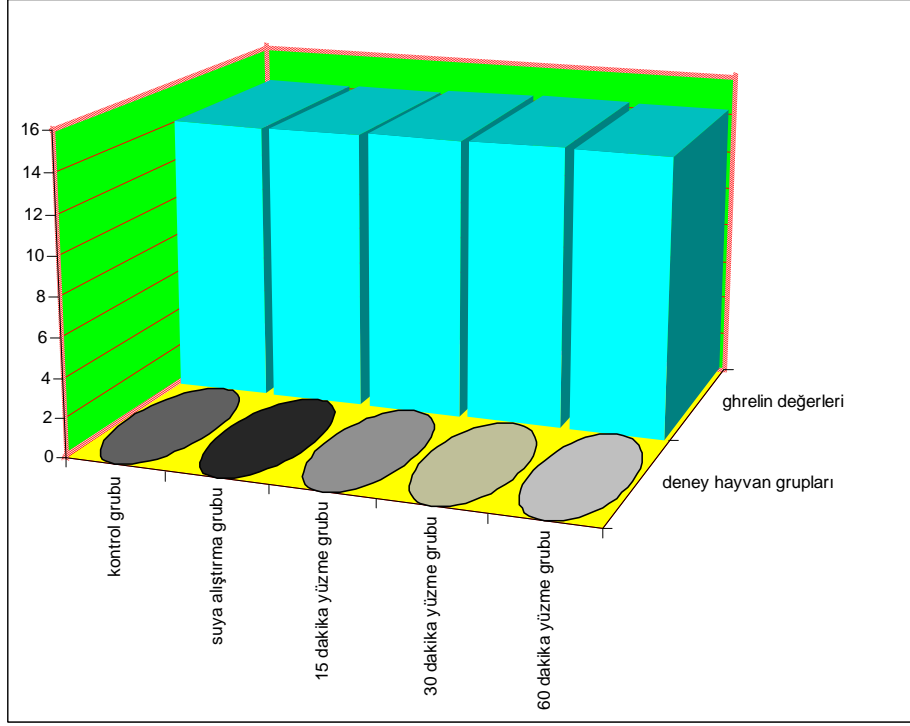
Gruplar	Ortalama Farklar pg/ml	p Değerleri
Kontrol Grubu-Suya Alıştırma Grubu	774,16	0,114
Kontrol Grubu-15 Dakika Yüzme Grubu	877,66	0,057
Kontrol Grubu-30 Dakika Yüzme Grubu	1083,33*	0,012
Kontrol Grubu-60 Dakika Yüzme Grubu	1044,16*	0,017
Suya Alıştırma Grubu- 15 Dakika Yüzme Grubu	103,50	0,997
Suya Alıştırma Grubu- 30 Dakika Yüzme Grubu	309,16	0,846
Suya Alıştırma Grubu- 60 Dakika Yüzme Grubu	270,00	0,900
15 Dakika Yüzme Grubu-30 Dakika Yüzme Grubu	205,66	0,960
15 Dakika Yüzme Grubu-60 Dakika Yüzme Grubu	166,50	0,981
30 Dakika Yüzme Grubu-60 Dakika Yüzme Grubu	-39,16	1,000

*Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ 'tir.

Gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubu ile 30 dakika yüzme grubu ($p=0,012$) ve kontrol grubu ile 60 dakika yüzme grubu ($p=0,017$) leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). Gruplar arasında fark vardır ($p=0,010$) ve varyansların homojenliği levene istatistiği ile incelenmiş ve homojen olduğu sonucuna varılmıştır ($p=0,061$).

Tablo 3: Kontrol, suya alıştırma, 15, 30, 60 dakika yüzen sıçanların ghrelin değerleri

Gruplar	n	ortalama pg/ml	Standart sapma
1-Kontrol Grubu	6	14,13	,05164
2-Suya Alıştırma Grubu	6	14,13	,05164
3-15 Dakika Yüzme Grubu	6	14,25	,27386
4-30 Dakika Yüzme Grubu	6	14,28	,30605
5-60 Dakika Yüzme Grubu	6	14,26	,26583



Şekil 11: Kontrol, suya alışırma, 15, 30, 60 dakika yüzen sıçanların ortalama ghrelin değerleri

90 günlük yüzme egzersizi sonrası yapılan ghrelin ölçümünün analizinde gruplar arasında fark olmadığından ikili karşılaştırmalar ve homojenlik testi yapılmamıştır.

5. TARTIŞMA

Sunulan çalışmada, farklı süreli (3 ay süre ile 15, 30, 60 dk) yüzme egzersizlerinin sıçanlarda serum leptin ve ghrelin düzeylerine etkileri araştırılmıştır.

Kısa dönemli egzersizlerin leptin ve ghrelin seviyelerine genellikle etki etmediği ya da çok az etki ettiği, beklenen etkinin ancak uzun dönemli egzersizler ile mümkün olabildiğinden bahsedilmektedir (Pasman ve ark., 1998; Gutin ve ark., 1999; Kraemer ve ark., 2002; Miyatake ve ark., 2004; Kondo ve ark., 2006; Kraemer ve Castracane, 2007; Nia ve ark., 2009). Uygulanan egzersiz süresi (3 ay) ve formu (kısa, orta ve uzun süreli ya da hafif, orta, yüksek yoğunluklu) bakımından yapılan çalışmalar araştırıldığında ilk kez yapılmış olması veya benzer bir çalışmaya rastlanılmamış olması çalışmanın orijinalliğini desteklemektedir. Elde edilen veri sonuçlarına göre sırasıyla;

Leptin düzeylerine göre kontrol grubu ile 30 dakika yüzme grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Zhao ve ark. (2011), araştırmalarında, 8 sedanter, 8 egzersiz grubu olarak iki gruba ayırdıkları sıçanlara 9 haftalık treadmill egzersizi yaptırmışlar. Egzersizler ilk iki haftada her gün ve sonraki haftalarda günde iki kez düzenlenmiş. Egzersiz süreleri 30 dakika ile başlamış ve her gün 2 dakika daha süresi arttırılmış. Çalışmalarının sonucunda, egzersiz grubu ile kontrol grubu leptin seviyelerini karşılaştırdıklarında egzersiz grubunun leptin seviyelerinin düştüğünü saptamışlardır. Kondo ve ark. (2006), egzersizin obez genç bayanlarda metabolik parametrelere olan etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, 8 obez bayana 7 ay süre ile haftada 4-5 gün ve günde 30-60 dakikalık egzersiz programı uygulamışlar ve obezlerde egzersizin vücut ağırlıkları, vücut yağ oranları ve leptin düzeylerini düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Gözlükaya (2008), çalışmasında premenopozal dönemdeki bayanlarda 10 haftalık farklı yürüyüş hızında yapılan antrenmanların vücut kompozisyonu, Max VO₂ ve yağ dokusu hormonlarından adiponektin, ghrelin, resistin ve leptin hormonları üzerine etkisini araştırmış ve araştırmasına düzenli egzersiz yapmayan, 40-49 yaş arası 40 sağlıklı kadın katılmıştır. Egzersiz programı haftada 5 gün, günde 30 dakika ile başlayıp her hafta 3'er dakikalık artışlarla 54 dakika yürüyüş olarak düzenlenmiş. Bu çalışmanın sonucunda Gözlükaya (2008), hızlı tempo yürüyüş grubunun leptin hormon seviyesinde anlamlı değişiklikler saptamıştır. Çalışma sonuçları, Kondo ve ark. (2006), Gözlükaya (2008), Zhao ve ark.

(2011)' nın çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ancak Zhao ve ark. (2011)' nin çalışmalarında, egzersiz süresi 9 hafta, Gözlükaya (2008)'nin çalışmasında ise 10 hafta olarak uygulanmıştır. Bu verilere göre leptindeki beklenen düşüşün sağlanabilmesi için 9-10 haftalık egzersiz sürecinin yeterli olabileceği söylenebilir. Ancak Zhao ve ark. (2011)' nin çalışmalarında uyguladıkları egzersizlerin daha yoğun ve günde iki egzersizden oluşması, egzersiz yoğunluğunun artırılması ile leptin seviyelerinde daha erken sürelerde düşüşler sağlanabileceği anlamına gelebilir. Bu çalışmalarda birim antrenman süreleri 30-60 dakika arasındadır. Bu da leptin seviyelerinde olumlu değişiklikler için egzersizin sadece akut ya da kronik olmasının tek başına belirleyici olmadığı ve birim antrenman süresinin de leptin seviyelerinin değişiminde önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sonuçlara göre, birim egzersiz sürelerinin de 30 dakikadan az olmaması gerektiği söylenebilir.

Leptin düzeylerine göre kontrol grubu ile 60 dakika yüzme grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Pasman ve ark. (1998), obez erkeklere ($n=15$), 4 aylık dönemde düşük enerjili diyet ve haftada 3-4 kez, bir saatlik, orta şiddette egzersiz programı uygulamışlardır. 4 aylık düşük enerjili diyetin ve egzersizin sonunda kontrol ($n=8$) ve egzersiz ($n=7$) grubu oluşturmuşlardır. Egzersiz grubu antrenmanlara devam etmiş, kontrol grubunda ise antrenman programı sona erdirilmiş. Katılımcıların 0, 2, 4, 10 ve 16. aylarda kanları alınmış, aerobik güçleri ve antropometrileri ölçülmüş ve çalışmanın sonucunda egzersizin plazma leptin seviyelerini, vücut yağ değişiminden bağımsız bir şekilde düşürdüğünü saptamışlardır. Benatti ve ark. (2008), araştırmalarında sıçanları ($n=38$) kontrol ve yüzme egzersiz grubu olarak iki gruba ayırmış ve yüzme grubuna ($n=18$) ilk hafta 5 gün 40 dakika, sonraki 8 hafta boyunca haftada 5 gün 1 saatlik yüzme egzersizi yaptırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda, 9 haftalık yüzme egzersizinin sıçanlarda serum leptin seviyelerini vücut yağ kitlelerinden bağımsız olarak azalttığını saptamışlardır ($p < 0,05$). Bu sonuçları ile egzersiz yapan hayvanlarda düşen leptin seviyelerinin sadece yağ kütleindeki azalmadan değil başka faktörlerden dolayı da olabileceğini öne sürmektedirler. Dokuz haftalık egzersizin insülin hassasiyetini geliştirdiğini, vücut yağ oranını vücut ağırlığını ve serum insülin ve leptin seviyelerini azalttığını saptamışlardır. Kronik yüzme egzersizi ile düşen leptin seviyelerinin hem adipozite hem de insülin azalması ile ilişkili olduğunu gösteren ilk çalışmayı yapmış

olduklarını iddia etmektedirler. Murakami ve ark. (2007), diet, egzersiz ve obezite ilişkisini incelediği araştırmasında, katılımcılara 12 hafta boyunca haftanın 3 günü 60 dakikalık aerobik egzersiz içeren program uygulamış. Egzersizin leptin düzeylerini azalttığını saptamışlardır ($p<0,05$). Çalışma sonuçları, Paman ve ark. (1998), Murakami ve ark. (2007), Benatti ve ark. (2008)' nin, çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ancak sadece Murakami ve ark. (2007)' nin çalışmasında egzersiz süresi sunulan çalışmadaki gibi 12 haftadır. Benatti ve ark. (2008)' nin çalışmalarında ise egzersiz süresinin 9, Paman ve ark. (1998)' nin çalışmasında ise 16 ay olması çalışma ile farklılık göstermektedir. Bir diğer farklılık ise çalışmalardaki egzersizlerin her gün yaptırılmamış olmasıdır. Tüm bu çalışmalarda farklı egzersizlerin farklı şiddet ve sıklıkta uygulanmış olmasına rağmen sonuçların benzerlik göstermesi, egzersizin türü, içeriği, şiddeti ya da sıklığının leptin seviyelerinin değişiminde etkili olmadığı, değişimin düzenli ve uzun süreli egzersiz sayesinde olabileceğine işaret etmektedir. Ancak Benatti ve ark. (2008)' nin 9 haftalık egzersiz ile leptin seviyelerinde anlamlı düşüşler tespit etmeleri leptin seviyelerinde beklenen değişimler için 9-10 haftalık düzenli ve 30 dakikadan daha uzun süreli egzersizlerin yeterli olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, kontrol grubu ve suya alıştırmaya grubu leptin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Sıçanlarda suya alıştırmaya dönemleri egzersiz öncesi ratların stres düzeylerinin artmaması ve ratların suya uyum sağlaması için yapılmaktadır (Yi ve ark., 2013). Sunulan çalışmada, sıçanlardaki bir haftalık suya uyum sürecindeki kısa egzersizlerin stres kaynaklı leptin değişimleri yaratmadığı tespit edilmiştir. Suya alıştırmaya grubu ile kontrol grubu leptin seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı olmasa bile düşüş göstermiş olması stres kaynaklı leptin artışlarının yaşanmadığı düşüncemizi destekler niteliktedir. Ayrıca yüzme egzersizlerinin bir haftalık sürede leptin seviyelerini düşürdüğü ancak yeterli olmadığı söylenebilir.

Leptin seviyelerine göre kontrol grubu ile 15 dakika yüzme grubu, suya alıştırmaya grubu ile 15 dakika yüzme grubu leptin seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Ghorbanian ve ark. (2014), aktif ve aktif olmayan erkeklerde akut egzersizin leptin seviyelerine ilişkilerini araştırdıkları çalışmalarında ($n=18$), 12 dakikalık yüksek yoğunluklu aerobik

egzersizin (Cooper testi) serum leptin seviyelerinde herhangi bir değişiklik yaratmadığını saptamışlardır. Akbarpour (2013), koroner arter hastası olan obez erkeklerde 12 haftalık aerobik antrenmanın serum leptin ve adiponektin seviyelerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında (n=16), katılımcıları kontrol ve egzersiz grubu olarak iki gruba ayırmış ve 12 hafta boyunca haftada üç gün düzenli aerobik egzersiz programı uygulamış. Egzersiz programı 15 dakika koşu ile başlamış ve her antrenmanda 1,5 dakika arttırılarak 30 dakikaya çıkarılmış ve bu şekilde devam ettirilmiştir. Akbarpour (2013) alışmasının sonucunda aerobik egzersizin leptin seviyelerini düşürdüğünü (p=0,003) tespit etmiştir. Ghorbanian ve ark. (2014)' nın çalışmasında her ne kadar tek bir egzersiz sonucu leptin seviyeleri incelenmiş olsa bile, çalışma sonuçları ile benzerlik gösterdiği söylenebilir. Çalışmamız, Akbarpour (2013)' un çalışma sonuçları ile farklılık göstermektedir. Akbarpour (2013)'un çalışmasında leptin seviyelerinde anlamlı düşüş tespit edilmesi, egzersiz süresinin 15 dakika ile başlayıp daha sonra kademeli olarak arttırılması ile ilişkilendirilebilir ve bu da leptinde beklenen etkinin sağlanması için egzersiz süresinin 15 dakikadan daha fazla olması gerektiği olarak değerlendirilebilir. Sonuçlar leptin seviyelerinde beklenen düşüşün gerçekleşmesi için sadece uzun dönemli egzersizlerin yeterli olmadığı, aynı zamanda da birim egzersiz sürelerinin de en az uzun dönemli antrenman planlaması kadar önemli olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda egzersizin şiddeti ne olursa olsun 15 dakikadan kısa süren egzersizlerin leptin seviyelerinde düşüş yaratmadığı söylenebilir.

Leptin seviyelerine göre, suya alıştırma ve 30 dakika yüzme grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (p>0,05). Dastani ve ark. (2011), araştırmalarında orta yaşlı kadınlarda 8 haftalık aerobik egzersizin adipokin seviyelerine olan etkilerini incelemişler. Katılımcılara 8 hafta boyunca, haftada 4 gün 25 dakika ile başlayıp 40 dakikaya kadar artan aerobik egzersizler yaptırmışlar ve araştırmalarının sonucunda 8 haftalık aerobik egzersizin leptin konsantrasyonlarında anlamlı düşüşe sebep olduğunu tespit etmişlerdir (p<0,001). Bu veriler çalışma sonucunda elde ettiğimiz veriler ile farklılık göstermektedir. Fakat alışmamızda kontrol grubu ile 30 dakika yüzme grubunda tespit edilen anlamlı ilişkinin, suya alıştırma grubu ile 30 dakika yüzme grubunda olmaması, suya alıştırmak için yapılan bir haftalık kısa egzersizlerin leptin seviyelerinde değişiklikler yaratabileceği ile ilişkilendirilebilir.

Suya alıştırma grubu leptin seviyeleri ile 60 dakika yüzme grubunun leptin seviyeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Racette ve ark. (1997), 60 dakikalık bisiklet ergometresi egzersizi esnasında karındaki adipoz dokudaki leptin konsantrasyonlarındaki farklılıkları ölçmüşler ve leptin seviyelerinde değişiklik olmadığını saptamışlardır (Kraemer ve ark., 2002). Olive ve ark. (2001), leptin değerlerinin %70 max VO_2 düzeyinde yapılan 60 dakikalık egzersizden hemen sonra değişmediğini belirtmişlerdir. Kyriazis ve ark. (2007), 60 dakika süreli orta şiddette tek bir egzersizi takiben, egzersizden 24 ve 48 saat sonra yapılan ölçümlerde, obez erkeklerde ($n=15$) leptin ve ghrelin düzeylerinde herhangi bir farklılık olmadığını saptamışlardır. Keçetepen (2005), egzersizin leptin düzeyleri üzerine etkisini araştırdığı çalışmasında, spor yapan ($n=30$) ve yapmayan ($n=30$) öğrenciler, bisiklet ergometresi kullanarak 100 W güce karşı art arda 30, 40, 50 km/saat hızda ikişer dakika ve daha sonra 100 W güce karşı maksimum hızda tükeninceye kadar egzersiz yapmışlar. Çalışmasının sonucunda leptinin cinsiyet ve uzun süreli egzersiz ile ilişkili olduğunu, kısa süreli egzersiz ile ilişkili olmadığını tespit etmiştir. Giannopoulou ve ark. (2005), tip2 diyabetli postmenapozal kadınlarda ($n=33$) egzersiz ve diyetin adipositokinler üzerine etkilerini araştırmışlardır. Yaşları 50 ile 70 arasında olan bayanları 14 haftalık dönemde yalnız diet, yalnız egzersiz ve hem diet hem egzersiz olacak şekilde üç gruba ayırmışlar. Egzersizler haftada 3-4 kez, 60 dakikalık yürüme programı olarak gerçekleştirilmiş. Sadece egzersiz yaptırılan grupta leptin seviyeleri düşüş göstermiş, ancak bu düşüşün anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Çalışma sonuçlarımız, Giannopoulou ve ark. (2005)' nın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Racette ve ark. (1997), Olive ve ark. (2001), Keçetepen (2005), Kyriazis ve ark. (2007), çalışmalarında akut egzersiz ile leptin ilişkilerini araştırmışlar ve akut egzersizde 30 dakikadan uzun süren egzersizlerde bile leptin seviyelerinin değişmediğini saptamışlardır. Diğer araştırmaların bu yönleri ile çalışmamız arasında benzerlikler olsa da, Giannopoulou ve ark. (2005)' nın çalışması dışındaki diğer çalışmalarda akut egzersiz ve leptin ilişkisi incelenmiştir. Bu sonuçlara göre, akut egzersizlerin leptin seviyelerinde değişiklik yaratmadığı söylenebilir. 60 dakikalık kronik egzersizler ile yapılan bazı çalışmalarda (Pasman ve ark., 1998; Murakami ve ark., 2007), leptin

seviyelerinde anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Buna göre leptin seviyelerindeki değişimlerin antrenman dışında başka faktörler ile de ilişkili olduğu söylenebilir.

15 dakika yüzme grubu ile 30 dakika yüzme grubu serum leptin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Akbarpour (2013), koroner arter hastası olan obez erkeklerde 12 haftalık aerobik antrenmanın serum leptin ve adiponektin seviyelerine etkilerini araştırdığı çalışmasında ($n=16$), katılımcıları kontrol ve egzersiz grubu olarak iki gruba ayırmış ve 12 hafta boyunca haftada üç gün düzenli aerobik egzersiz programı uygulamış. Egzersiz programı 15 dakika koşu ile başlamış ve her antrenmanda 1,5 dakika arttırılarak 30 dakikaya çıkarılmış. Akbarpour (2013), çalışmasının sonucunda aerobik egzersizin leptin seviyelerini düşürdüğünü ($p<0,05$) tespit etmiştir. Ayrıca ilk 6 haftalık egzersiz sürecinde de yaptığı ölçümlerde plazma leptin seviyelerinde değişimin önemsiz düzeyde olduğunu belirtmiştir. Buna da gerekçe olarak antrenman süresi ve şiddetinin anlamlı düşüşler olabilmesi için yeterli olmadığını göstermiştir. Bu iki çalışma leptinde yeterli düşüşler olabilmesi için hem birim egzersiz süresinin hem de kronik egzersizlerin önemini ortaya koymaktadır. Akbarpour (2013)' un çalışmasında 6. haftada yaptığı ölçümlerde leptinde anlamlı düşüşler olmadığını tespit etmesi, 12 haftanın sonunda ise düşüşlerin anlamlı olduğunu saptaması, leptinde beklenen değişimlerin kronik egzersizler ile mümkün olabileceği düşüncemizi destekler niteliktedir.

15 dakika yüzme grubu ile 60 dakika yüzme grubu serum leptin seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Moazami ve ark. (2013), obez kadınlarda 24 haftalık aerobik egzersizin plazma leptin seviyelerine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında ($n=15$), 24 hafta boyunca haftada 3 gün 60 dakikalık aerobik egzersizler sonucu serum leptin seviyelerinin anlamlı bir düşüş gösterdiğini saptamışlardır ($p<0,05$). Houmard ve ark. (2000), egzersizin leptin ve insülin düzeylerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, sağlıklı gençler ($n=16$) ve daha yaşlı erkeklerden ($n=14$) oluşan gruplara 7 gün boyunca, günde 1 saat %75 Max VO_2 düzeyinde aerobik egzersiz yaptırmışlar. Kısa süreli antrenmanın leptin seviyesini değiştirmediğini saptamışlardır. Moazami ve ark. (2013), ise çalışmalarında kronik egzersizin leptin düzeylerini etkilediğini tespit etmiştir. Farklı süreli yüzme egzersizlerin leptin ile ilişkisini araştıran ilk çalışmayı yapmış olmamız,

tartışmayı sınırlamaktadır. Çalışmamızda 15 ve 60 dakika yüzme grupları leptin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olmasa da, 60 dakika yüzme grubunun leptin seviyelerinin 15 dakika yüzme grubu leptin seviyelerine göre daha düşük olması, 15 dakika yüzme egzersizinin uzun süreli egzersizlerde dahi leptin seviyelerinde yeteri kadar düşüş yaratmadığını göstermektedir.

30 dakika yüzme grubu ile 60 dakika yüzme grubunun serum leptin seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Ishii ve ark. (2001), çalışmalarında tip 2 diyabetli hastalarda egzersizin serum leptine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında ($n=50$), diet ile birlikte 6 hafta egzersiz yaptırdıkları ($n=23$) ve sadece diet yaptırdıkları ($n=27$) 2 grup oluşturmuşlar. Egzersiz grubuna haftada en az 5 gün, 1 saatlik yürüyüş ve bisiklet egzersizleri yaptırmışlar. Egzersiz grubunda serum leptin seviyelerinde anlamlı düşüş tespit etmişlerdir ($p<0,05$). Egzersizin tip 2 diyabetli hastalarda serum leptin seviyelerini vücut yağ kitlesi ve insülinden bağımsız bir şekilde düşürdüğünü saptamışlardır. Kim ve ark. (2008), aşırı kilolu 17 erkek çocukta egzersiz ($n=8$) ve kontrol ($n=9$) grupları oluşturduktan sonra, egzersiz grubuna 12 hafta süre ile, haftada 2 gün, günde 30 dakika yürüme ve haftada 2 gün günde 50 dakika koşu bandı egzersizleri yaptırmışlar. Egzersiz öncesi, 4. ve 12. haftalarda vücut ağırlığı ve leptin düzeylerini ölçmüşler. Leptin seviyelerinde egzersiz grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş olduğunu saptamışlardır ($p<0,05$) (Özcan, 2009). Ishii ve ark. (2001) ve Kim ve ark. (2008)' nın çalışmalarında egzersiz, leptin seviyelerinde düşüş yaratmıştır. Mevcut literatürde farklı süreli egzersizler ile (15, 30, 60) leptin ilişkisini inceleyen ilk çalışmayı yapıyor olmamız, bu konudaki tartışmayı sınırlandırmaktadır. Ancak çalışmamızda hem 30 dakika, hemde 60 dakika yüzme gruplarının leptin seviyelerinin, kontrol grubu leptin seviyelerine göre anlamlı düşüşler göstermiş olması, çalışma sonuçlarımızın, Ishii ve ark. (2001) ve Kim ve ark. (2008)' nın çalışma sonuçları ile paralellik gösterdiği anlamına gelmektedir. Buna ek olarak 30 dakika ve 60 dakika yüzme gruplarının leptin seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki olmaması, her gün yapılan 30 dakikalık düzenli egzersizin leptin seviyelerinde düşüş görülebilmesi için yeterli olabileceği düşüncesini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda, farklı sürelerde yaptırılan egzersizin ghrelin düzeylerinde herhangi bir farklılık yaratmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Foster-Schubert ark., (2005), aşırı kilolu postmenapozal kadınlarda ($n=173$) 1 yıl boyunca haftada 5 gün, günde 45 dakikalık aerobik egzersizler sonucunda egzersizin ghrelin düzeyini arttırdığını, ghrelin düzeyindeki artışın kilo kaybı ile oluştuğunu saptamışlardır ($p<0,05$). Leidy ve ark., (2004), normal kilolu genç kadınlarda diyet ve egzersiz programının ghrelin seviyelerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında ($n=22$), egzersiz programını özel bir diyet ile birlikte, 3 ay boyunca haftada 5 kez aerobik egzersiz olarak uygulamışlardır. Gruplar; egzersiz yapmayan ($n=7$), egzersiz sonrası kilo kaybı olmayan ($n=5$) ve egzersiz sonrası kilo kaybı olan ($n=10$) şeklinde 3'e ayrılmış ve kilo kaybı olan grubun ghrelin seviyelerini, kontrol ve kilo kaybı olmayan grupların ghrelin seviyeleri ile karşılaştırdıklarında anlamlı olarak yüksek olduğunu ($p<0,05$) ve ghrelin düzeylerindeki değişimin vücut ağırlığındaki değişim ile ters orantılı olduğunu saptamışlardır. Ayrıca ghrelinin vücut ağırlığındaki değişikliklere karşı belirgin hassasiyet gösterdiğini ileri sürmektedirler. Sonuçlardaki bu farklılık, Leidy ve ark., (2004) ve Foster-Schubert (2005)'in çalışmalarının diyet programlarını içermesi ve katılımcıların kilo kaybının olması ile ilişkilendirilebilir. Leidy ve ark. (2004), bulgularına göre ghrelin düzeylerinin ölçülmesi için yapılan çalışmalarda egzersiz ve diyet uygulaması birbirinden bağımsız düşünülmemelidir. Çalışma sonuçlarımızda ghrelin ve egzersiz ilişkisinin olmadığı tespit edilmesi Leidy ve ark. (2004)'nın bulgularını destekler niteliktedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Farklı süreli yüzme egzersizinin sıçanlarda serum leptin ve ghrelin düzeylerine etkisi araştırıldı ve aşağıda sıralanan sonuçlar elde edildi:

1. Kontrol grubu ile 30 dakika ve 60 dakika yüzme gruplarının leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$).
2. Kontrol grubu ile suya alıştırma grubu, kontrol grubu ile 15 dakika yüzme grubu, suya alıştırma grubu ile 15 dakika yüzme grubu, suya alıştırma grubu ile 30 dakika yüzme grubu, suya alıştırma ile 60 dakika yüzme grubu, 15 dakika yüzme grubu ile 30 dakika yüzme grubu, 15 dakika yüzme grubu ile 60 dakika yüzme grubu ve 30 dakika yüzme grubu ile 60 dakika yüzme grupları leptin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).
3. Farklı sürelerde yapılan yüzme egzersizlerinin ghrelin düzeylerinde herhangi bir farklılık yaratmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Sunulan çalışma ile leptin egzersiz ilişkisinde, egzersizlerin akut ya da kronik olmasının tek başına belirleyici olmadığı, aynı zamanda birim egzersiz sürelerinin de leptin seviyelerinde anlamlı değişiklikler için önemli olduğu ve her bir birim egzersiz süresinin 30 dakikadan az olmaması gerektiği ortaya konmuştur. Çalışmanın farklı egzersiz sürelerini aynı anda kapsayan ve uzun dönemli egzersizlerde birim egzersiz süresi ile ilgili sonuç ortaya koyan ilk çalışma olması, bilim dünyası için yeni bulgulardır. Sunulan çalışma uzun ve farklı süreli egzersizlerin diet uygulanmadan ghrelin seviyelerine etki etmediğini göstermektedir. Bundan sonra yapılacak benzer çalışmalarda egzersiz ile birlikte diet uygulanması tavsiye edilebilir. Literatürde çalışmamıza benzer parametrelerle kurgulanmış deneysel hayvan çalışmaları mevcut değildir. Farklı prosedürler, farklı yaklaşımlar yapılması bu alanda daha sağlıklı bilgiler elde edilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Agnello D, Meazza C, Rowan CG, Villa P, Ghezzi P, Senaldi G. Leptin causes body weight loss in the absence of in vivo activities typical of cytokines of the IL-6 family. *Am J Physiol-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*.1998; 275(3): 913-919.
- Akbarpour M. The Effect of Aerobic Training on Serum Adiponectin and Leptin Levels and Inflammatory Markers of Coronary Heart Disease in Obese Men. *Biology of sport*. 2013; 30(1): 21-27.
- Aksoy A. Epilepsili çocuk hastalarda antiepileptik ilaçların kemik parametrelerine ve leptin düzeylerine etkilerinin değerlendirilmesi Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi PediatriAnabilim Dalı. Trabzon. Yan Dal Uzmanlık Tezi. 2009 ; 35 - 39.
- Altaş S, Gürsu MF, Bulmus FG. Adipoz dokudan salınan yeni adipokinler. *Derleme Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 2011; 6-17: 83-97.
- Arıkan Ş, Akkuş H, Halifeoğlu İ, Baltacı AK. Comparison of plasma leptin and zinc levels in elite athletes and sedentary people, *Cell Biochem Funct*. 2008; 26: 655-658.
- Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immuno reactivity levels in humans. *J Clin Endocr Metab*, 2001; 86(10): 4753- 4758.
- Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Uneo N, Makino S, Fujimiya M, Nijima A, Kasuga M. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*. 2001; 120: 337-345.
- Aslan A A. Erkek alkol bağımlılarında serum leptin ve grelin seviyeleri ile yoksunluk ve Aşerme (craving) arasındaki ilişki. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı. Ankara. Uzmanlık Tezi. 2009; 27-30.
- Aslan K, Serdar Z. Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon:Leptin Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. *Derleme*. 2004; 30 (2): 113-118.
- Astrand PO, Rodahl K. *Textbook of Work Physiology*. Third Edition, Mc Graw Hill Comp. 1988;300-562.
- Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi: araştırmaları ve klinik uygulamaları, *Türk Biyokimya Dergisi*, *Derleme Makalesi*. 2007; 32(2): 76-89.

- Balki S. Ghrelin, leptin ve melatonin hormonlarının erkek sıçanlarda hipokampustaki katekolaminerjik nörotransmitter düzeylerine etkilerinin araştırılması Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fiyoloji Anabilim Dalı. Elazığ. Doktora Tezi, 2008; 25-31.
- Baltacı AK, Moğulkoç RA, Öztürk A. Testosterone and zinc supplementation in castrated rats: Effects on plasma leptin levels and relation with LH, FSH and testosterone, *Life Sciences* 2006; 78: 746-752.
- Benatti F B, Polacow VO, Ribeiro SML, Gualano B, Coelho DF, Rogeri PS, Costa AS, Lancha Junior AH. Swimming training down-regulates plasma leptin levels, but not adipose tissue ob mrna expression. *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41: 866-871.
- Bilgin HM. Ghrelin; gündemdeki hormon *Dicle Tıp Dergisi.* 2006; 33(4): 268-272.
- Bouassida A, Zalleg D, Bouassida S, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, Tabka Z. Leptin, its implication in physical exercise and training: a short review. Review article *J Sport Sci Med.* 2006; 5: 172-181.
- Bouassida A, Chamari K, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, Tabka Z. Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. *Br J Sports Med* 2010; 44: 620-630.
- Bowers RW, Fox EL. *Sports physiology*, 3. edition, Dubuque, Iowa. Wm.C. Brown publishers, (1988); 11-35.
- Bozan G. Obez çocuklarda serum leptin ve kemik metabolizma parametrelerinin değerlendirilmesi. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Eskişehir. Tıpta Uzmanlık Tezi. 2010; 1-45.
- Bradney M, Pearce G, Naughton G, Sullivan C, Bass S, Beck T, Carlson J, Seeman E. Moderate exercise during growth in prepubertal boys: changes in bone mass, size, volumetric density, and bone strength: A controlled prospective study. *J Bone Miner Res*, 1998; 13(12): 1814–1821.
- Broglio F, Gottero C, Prodam F, Gauna C, Muccioli G, Papotti M, Aribat T, Van Der Lely AJ, Ghigo E. Non-Acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J Clin Endocr Metab.* 2004; 89(6): 3062-3065.
- Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health - related research. *Public Health Rep.* 1985 Mar-Apr; 100(2): 126–131.
- Christ ER, Zehnder M, Boesch C, Trepp R, Mullis PE, Diem P, Décombaz J. The effect of increased lipid intake on hormonal responses during aerobic exercise in endurance-trained men. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154:397-403.

- Cooper JA, Watras AC, Paton CM, Wegner FH, Adams AK, Schoeller DA. Impact of exercise and dietary fatty acid composition from a high-fat diet on markers of hunger and satiety. *Appetite*. 2011; 56(1):171-178.
- Considine R V, Sinha M K, Heiman M L, Kriauciunas A, Stephens T W, Nyce M R, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334: 292-295.
- Çakmakçı E. Erkek taekwondocularıda kamp döneminin bazı hematolojik parametreler üzerine etkileri. *Niğde Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*.2009; 3(1): 21-29.
- Çelik NM. Genç Bayan Judocularının Leptin Düzeylerine Müsabaka Dönemi Antrenmanının Etkisi Niğde Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. Niğde. Yüksek Lisans Tezi. 2010; 4-26.
- Dal MA. 12 haftalık düzenli yüzme egzersizlerinin 11-12 yaş kız çocuklarında antropometrik, spirometrik ve kardiyovasküler uyum değerleri üzerine etkisi. Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Ana Bilim Dalı Eskişehir, Yüksek Lisans Tezi, 2011; 1-39.
- Dass N B, Munonyara M, Bassil A K, Hervieu G J, Osbourne S, Corcoran S, Morgan M, Sanger G J. Growth hormone secretagogue receptors in rat and human gastrointestinal tract and the effects of ghrelin. *Neuroscience*. 2003.120 (2):443-453.
- Dastani M, Saadatnia A, Alhosseini M S, Sharifan S, Shaker M. The effect of eight weeks of aerobic training on the plasma levels of adipokines in postmenopausal middle-aged women. *Iranian Journal of Health and Physical Activity*. 2011; 2(2): 13-18.
- De Moor MHM, Beem AL, Stubbe JH, Boomsma DI, De Geus EJC. Regular exercise, anxiety,depression and personality: A population-based study, *Preventive Medicine*, 2006; 42(4:)273-279.
- Diñer S, Gülen Ş. Leptin uygulanan sağlıklı ve diyabetik sıçanlarda yara dokusu malondialdehit ve glutatyon düzeyleri. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2010; 32(3): 161-166.
- Elloumi M, Ben Ounis O, Makni E, Van Praagh E, Tabka Z, Lac G. Effect of individualized weight-loss programmes on adiponectin, leptin and resistin levels in obese adolescent boys. *Acta Paediatr*. 2009;98:1487-1493.
- Essig DA, Alderson NL, Ferguson MA, Bartoli WP, Durstine JL. Delayed effects of exercise on the plasma leptin concentration. *Metabolism* 2000; 49(3) : 395–399.

- Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and Hematopoiesis. *J Leukocyte Biol*, 2000; 68, 437-446.
- Foster-Schubert KE, McTiernan A, Frayo RS, Schwartz RS, Rajan KB, Yasui Y, Tworoger SS, Cummings DE. Human plasma ghrelin levels increase during a one-year exercise program. *J Clin Endocr Metab*. 2005;90(2):820-825.
- Fox EL, Bowers RW, Foss ML. The physiological basis of physical education and athletics, 4. edition, Dubuque, Iowa. Wm. C. Brown Publishers, (1989); 12-35.
- Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Sivarajan FES, Froelicher VF, Pina IL, Pollock ML. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 1996;15; 94(4):857-62.
- Ghorbanian B, Ghasemian A, Zarneshan A. Effects of acute exercise on serum leptin and some of its related hormones inactive and non-active (men). *European Journal of Sports and Exercise Science*, 2014; 3(2):16-20.
- Giannopoulou I, Fernhall B, Carhart R, Weinstock RS, Baynard T, Figueroa A, Kanaley JA. Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 2005; 54(7): 866-875.
- Gordon M E, Mckeever K H, Bokman S, Betros C L, Manso-Filho H, Lıburt N, Streltsova J. Interval exercise alters feed intake as well as leptin and ghrelin concentrations in standardbred mares, *Equine Exercise Physiology 7, Equine vet. J. Suppl*. 2006; 36: 596-605.
- Gökhan İ, Kürkçü R, Devocioğlu S, Aysan H A. Yüzme egzersizinin solunum fonksiyonları, kan basıncı ve vücut kompozisyonu üzerine etkisi. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi* 2011; 2 (1): 35-41.
- Görmüş Z I, Görmüş N, Baltacı A K, Halifeoğlu İ, Moğulkoç R. Circulating leptin, zinc, and copper levels after extracorporeal circulation. *Neuroendocrinol Lett* 2005; 26(6): 839-842.
- Gözlükaya F. Premenapozal dönemdeki bayanlarda 10 haftalık farklı yürüyüş hızında yapılan antrenmanların adiponektin, ghrelin ve leptin hormonları üzerine etkisi. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Manisa. Yüksek Lisans Tezi. 2008; 11-21.
- Guerra B, Santana A, Fuentes T, Delgado-Guerra S, Cabrera-Socorro A, Dorado C, Calbet JAL. Leptin receptors in human skeletal muscle *J Appl Physiol*, 2007; 102:1786-1792.

- Gutin B, Ramsey L, Barbeau P, Cannady W, Ferguson M, Litaker M, Owens S, Plasma leptin concentrations in obese children: Changes during 4-mo periods with and without physical training. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 388-94.
- Güçlü G. Yüzme ve Koşu Egzersizinin Sıçan Kas Lif Tipleri Üzerine Etkisi, Kayseri Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi 2008; 3.
- Hassink S G, Sheslow D V, De Lancey E, Opentanova I, Considine R V, Caro J F. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics.* 1996; 98: 201-203.
- Hekimoğlu A. Leptin ve Fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Dergisi.* 2006; 33- 4: 259-267.
- Hermansen L. Anaerobic energy release. *Med Sci Sport Exer,* 1969; 1(1): 32-38.
- Hickey MS, Considine RV, Israel RG, Mahar TL, McCammon MR, Tyndall GL, Houmard JA, Caro JF. Leptin is related to body fat content in male distance runners, *Am J Physiol.* 1996; 271: 938-40.
- Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, Tyndall GL, Midgette JB, Gavigan KE, Weidner ML, McCammon MR, Israel RG, Caro JF. Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1997; 272: 562-566.
- Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997; 94(20):11073-11078.
- Houmard JA, Cox JH, MacLean PS, Barakat HA. Effect of short-term exercise training on leptin and insulin action. *Metabolism.* 2000; 49: 858-61.
- Ishii T, Yamakita T, Yamagami K, Yamamoto T, Miyamoto M, Kawasaki K, Hosoi M, Yoshioka K, Sato T, Tanaka S, Fujii S. Effect of exercise training on serum leptin levels in type 2 diabetic patients. *Metabolism.* 2001; 50(10): 1136-1140.
- Jürimäe J, Lätt E, Haljaste K, Purge P, Cicchella A, Jürimäe T. Influence of puberty on ghrelin and bmd in athletes. *Int J Sports Med.* 2009; 30: 403-407.
- Jürimäe T, Voracek M, Jürimäe J, Lätt E, Haljaste K, Saar M, Purge P. Relationships between finger-length ratios, ghrelin, leptin, 1gf axis, and sex steroids in young male and female swimmers. *Eur J Appl Physiol.* 2008; 104: 523-529.
- Kapucu A. Normal ve diyabetik sıçanlarda leptin uygulanmasının testis üzerine etkisi ve nitrik oksit (no) ile olan ilişkisi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. İstanbul. Yüksek Lisans Tezi. 2006; 3-9.

- Keçetepen LO. Egzersizin leptin düzeyleri üzerine etkisi, leptinin solunum ve kardiyovasküler parametreler ile ilişkisi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Kayseri. Yüksek lisans tezi. 2005; 3-8.
- Keçetepen L O, Dursun N. Egzersizin leptin düzeyleri üzerine etkisi, leptinin solunum ve kardiyovasküler parametreler ile ilişkisi. Sağlık Bilimleri Dergisi,2006;15(1):1-7.
- Kılıç H. Valproik asit kullanan epilepsili çocuklarda leptin, insülin ve kan lipidleri ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. İstanbul Uzmanlık Tezi. 2008.
- Klein KQ, Larmore KA, De Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. J Clin Endocr Metab. 1998; 83(10). 3469-3475.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature,1999; 402: 656- 660.
- Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. Endocr J. 2006; 53: 189-195.
- Koutkia P, Meininger G, Canavan B, Breu J, Grinspoon S. Metabolic regulation of growth hormone by free fatty acids, somatostatin, and ghrelin in HIV-lipodystrophy. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004; 286(2): 296-303.
- Kraemer R R, Kraemer G R, Acevedo E O, Hebert E P, Temple E, Bates M, Etie A, Haltom R, Quinn S, Castracane V D. Effects of aerobic exercise on serum leptin levels in obese females. Eur J Appl Physiol. 1999; 80: 154-158.
- Kraemer RR, Chu H, Castracane VD. Leptin and exercise. Exp Biol Med (Maywood). 2002; 227: 701-708.
- Kraemer RR, Castracane VD. Exercise and humoral mediators of peripheral energy balance: and adiponectin. Exp Biol Med. 2007; 232:184-194.
- Kyriazis GA,Caplan JD, Lowndes J, Carpenter RL, Dennis KE, Sivo SA, Angelopoulos TJ. Moderate exercise - induced energy expenditure does not alter leptin levels in sedentary obese men. Clin J Sport Med. 2007;17(1):49-51.
- Kujala U M, Alen M, Huhtaniemi I T. Gonadotrophin - releasing hormone and human chorionic gonadotrophin tests reveal that both hypothalamic and testicular endocrine functions are suppressed during acute prolonged physical exercise. Clin Endocrinol. 1990; 33: 219-225.

- Leidy H J, Gardner J K, Frye B R, Snook M L, Schuchert M K, Richard E L, Williams N I. Circulating ghrelin is sensitive to changes in body weight during a diet and exercise program in normal – weight young women. *J Clin Endocr Metab.* 2004; 89 (6): 2659- 2664.
- Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley R E, Lee G H, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern P A, Friedman J M. Leptin Levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med.* 1995; 1: 1155-1161.
- Mehmet G, Neşe Ç D, Koray T, Hülya A. Gastric histopathological findings and ghrelin expression in morbid obesity. *Turkish Journal of Pathology.* 2013; 29 (1):19-26.
- Miyatake N, Takahashi K, Wada J, Nishikawa H, Morishita A, Suzuki H, Kunitomi M, Makino H, Kira S, Fujii M. Changes in serum leptin concentrations in overweight Japanese men after exercise. *Diabetes Obes. Metab.* 2004;6:332-337.
- Moazami M, Bijeh N, Gholamian S. The response of plasma leptin and some selected hormones to 24 - weeks Aerobic exercise in inactive obese women. *International Journal of Sport Studies.* 2013; 3 (1): 38-44.
- Muller A F, Janssen J A, Hofland L J, Lamberts S W, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Van Der Lely A J. Blockade of the growth hormone (gh) receptor unmasks rapid gh - releasing peptide-mediated tissue - specific insulin resistance. *J Clin Endocr Metab.* 2001; 86: 590-593.
- Murakami T, Horigome H, Tanaka K, Nakata Y, Katayama Y, Matsui A. Effects of diet with or without exercise on leptin and anticoagulation proteins levels in obesity. *Blood Coagul Fibrin* 2007;18: 389-394.
- Nia F R, Hojjati Z, Rahnema N, Soltani B. Leptin, heart disease and exercise. *World Journal of Sport Sciences.* 2009; 2 (1): 13-20.
- Nindl BC, Kraemer WJ, Arciero PJ, Samatallee N, Leone CD, Mayo MF, Hafeman DL. Leptin concentrations experience a delayed reduction after resistance exercise in men. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 2002; 34(4): 608-613.
- Noland RC, Baker JT, Boudreau SR, Kobe RW, Tanner CJ, Hickner RC, Mc Cammon M R, Houmard JA. Effect of intense training on plasma leptin in male and female swimmers. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33: 227-231.
- Okazaki T, Himeno E, Manri H, Ogata H, Ikeda M. Effects of mild aerobic exercise and mild hypocaloric diet on plasma leptin in sedentary females. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1999; 26 (5-6): 415-420.
- Okudan N, Gökbel H, Üçok K, Baltacı AK. Serum leptin concentration and anaerobic performance do not change during the menstrual cycle of young females. *Neuroendocrinol Lett.* 2005; 26 (4): 297-300.

- Orwoll ES, Ferar J, Oviatt SK, Mc Clung MR, Huntington K. The relationship of swimming exercise to bone mass in men and women. *Arch Intern Med.* 1989; 149 (10): 2197-2200.
- Ostlund Jr R E, Yang J W, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 81: 3909-3913.
- Özcan A. Sıçanlarda kronik egzersiz sonrası leptin, ghrelin, resistin düzeyleri ve bu düzeylere fluvastatin ve kafeik asit fenetil ester in (cape) etkisi Konya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. 2009; 7-68.
- Özkan KU, İnanç F, Boran Ç. Leptin tedavisi yeni doğan rat incebağırsağında hipoksi/reoksijenasyon hasarına karşı koruyucu mudur? *Fırat tıp dergisi.* 2005;10(1): 5-9.
- Pasman W J, Westertep-Plantenga MS, Saris WHM. The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: 280-286.
- Perusse L, Collier G, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Nadeau A, Zimmet P Z, Bouchard C. Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in Humans. *J Appl Physiol,* 1997; 83: 5-10.
- Plonka M, Toton - Morys A, Adamski P, Suder A, Bielanski W, Dobrzanska MJ, Kaminska A, Piorecka B, Glodzik J. Association of the physical activity with leptin blood serum level, body mass indices and obesity in schoolgirls. *Journal of Physiology And Pharmacology.* 2011; 62(6): 647-656.
- Pomerants T, Tillmann V, Karelson K, Jürimäe J, Jürimäe T. Ghrelin response to acute aerobic exercise in boys at different stages of puberty. *Horm Metab Res.* 2006; 38: 752-757.
- Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermmann I, Urdal P, Holme I, Drevon C. Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:240-245.
- Ring BD, Scully S, Davis CR, Baker MB, Cullen MJ, Pelleymounter MA, Danilenko DM. Systemically and Topically Administered Leptin Both Accelerate Wound Healing in Diabetic ob/ob Mice. *Endocrinology.* 2000; 141(1): 446-449.
- Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr.* 1991; 45(1):13-21.
- Russel R I, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C. Physical Activity and Public Health. *JAMA.* 1995; 273: 402-407.

- Rutherford OM. The role of exercise in prevention of osteoporosis. *Physiotherapy*, 1990; 76:522-526.
- Seidell JC. Worldwide prevalence of obesity in adults, Bray GA, Bouchard C. *Handbook of obesity: Epidemiology, etiology and pathophysiology*. Third edition 1. CRC Press, 2014; 47-53.
- Shibata K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Makino Y, Makino I, Kawarabayashi T, Futagami K, Gomita Y. Regulation of ghrelin secretion during pregnancy and lactation in the rat: possible involvement of hypothalamus. *Peptides*. 2004; 25 (2): 279-287.
- Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, Imazu M, Okumura H, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Kohno N. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: 774-778.
- Spruyt K, Capdevila OS, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Dietary and physical activity patterns in children with obstructive sleep apnea. *The Journal Pediatrics*. 2010; 156 (5): 724-730.
- Sütken E, Balköse N, Özdemir F, Alataş Ö, Tunalı N, Çolak Ö, Uslu S, Öner S. Uzun ve kısa süreli egzersizde profesyonel sporcularda leptin seviyelerinin İncelenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2006; 4(3): 115-120.
- Thong F S L, Hudson R, Ross R, Janssen I, Graham T E. Plasma leptin in moderately obese men: independent effects of weight loss and aerobic exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 279: 307-313.
- Tokgöz H. Valproat kullanan epilepsili çocuklarda plazma insulin, leptin, nöropeptid y ghrelin, adiponektin düzeyleri ve karotid arter intima media kalınlığı. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Konya. Uzmanlık Tezi. 2008; 19-31.
- Torjman MC, Zafeiridis A, Paolone AM, Wilkerson C, Considine RV. Serum leptin during recovery following maximal incremental and prolonged exercise. *Int J Sports Med*, 1999; 20: 444-450.
- Tuominen JA, Ebeling P, Laquier FW, Heiman ML, Stephens T, Koivisto VA. Serum leptin concentrations and fuel homeostasis in healthy men. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:206–211.
- Tsao T-H, Hsu C-H, Yang C-B, Liou T-L. The effect of exercise intensity on Serum leptin and C-reactive protein levels *J Exerc Sci Fit*, 2009; 7(2): 98-103.
- Tsolakis C, Vagenas G, Dessypris A. Growth and anabolic hormones, leptin, and neuromuscular performance in moderately trained prepubescent athletes and untrained boys. *J Strength Cond Res*. 2003;17(1):40-46.

- Üçok K, Gökbel H. Egzersizin leptin düzeylerine etkileri. Genel Tıp Dergisi. 2004; 14(3): 121-124.
- Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.2005; 48: 196-201.
- Ünal M, Ünal DÖ, Baltacı AK, Moğulkoç R, Kayserilioğlu A. Investigation of serum leptin levels in professional male football players and healthy sedentary males Neuroendocrin Lett. 2005; 26(2): 148-151.
- Üstünova S. Leptinin sıçan iskelet kası kan akımı ve nitrik oksit sentaz (nos) enzimi dağılımı üzerine etkileri İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. İstanbul. Yüksek Lisans Tezi. 2007; 3-6.
- Van Camp SP, Cantwell JD, Fletcher GF, Smith LK, Thompson PD. Exercise for patients with coronary artery disease. Med Sci Sport Exer. 1994; 26(3); 1-5.
- Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiol Rev. 2003; 83: 835-870.
- Wickelgren I. Obesity: how big a problem? Science, 1998; 280: 1364-1367.
- Woitge, H W, Friedmann B, Suttner S, Farahmand I, Müller M, Schmidt - Gayk H, Baertsch P, Ziegler R, Seibel M J. Changes in bone turnover induced by aerobic and anaerobic exercise in young males. J Bone Miner Res, 1998; 13 (12): 1797-1804.
- Yamamoto Y, Miyashita M, Hughson R L, Tamura S, Shinohara M, Mutoh Y. The ventilatory threshold gives maximal lactate steady-state. Eur J Appl Physiol 1991; 63:55-59.
- Yıldız SA. Aerobik ve anaerobik kapasitenin anlamı nedir? Solunum. 2012;14:1-8.
- Yi X, Cao S, Chang B, Zhao D, Gao H, Wan Y, Shi J, Wei W, Guan Y. Effects of acute exercise and chronic exercise on the liver leptin – Ampk - Acc signaling pathway in rats with type 2 Diabetes. Journal of Diabetes Research. 2013;4. Article ID 946432, 9 pages, 2013. doi:10.1155/2013/946432.
- Zafeiridis A, Smilios I, Considine RV, Tokmakidis SP. Serum leptin responses after acute resistance exercise protocols. J Appl Physiol. 2003; 94: 591-597.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372(6505);425-32.
- Zhao J, Tian Y, Xu J, Liu D, Wang X, Zhao B. Endurance exercise is a leptin signaling mimetic in hypothalamus of wistar rats, Lipids Health Dis. 2011;10:225.

Ziylan Y Z, Baltacı A K, Moğulkoç R. Leptin transport in the central nervous system cell biochemistry and function Cell Biochem Funct. Review Article.2009;27:63-70.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Hakan ACAR

Doğum Yeri: Amasya

Doğum Tarihi: 20/10/1979

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Lisans : Ondokuz Mayıs Üniversitesi Amasya Eğitim Fakültesi Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği Bölümü, 2002

Yüksek Lisans: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor ABD, 2008

Doktora : Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor ABD, 2014

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

Limani Yatılı İlköğretim Bölge Okulu 2002-2008

Yakakent Anadolu Lisesi 2008-2014

E-posta: hakanacar1979@gmail.com