

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. İdris MEHMETOĞLU

SIÇANLARDA KRONİK EGZERSİZ SONRASI LEPTİN, GHRELİN, RESİSTİN
DÜZEYLERİ ve BU DÜZEYLERE FLUVASTATİN VE KAFEİK ASİT FENETİL
ESTERİN (CAPE) ETKİSİ

Dr. Ayşe ÖZCAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ

KONYA

2009

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ	7
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. EGZERSİZ	10
2.1.1. Egzersizde Kasın Metabolik Sistemleri	10
2.1.1.1. Fosfokreatin-Kreatin Sistemi	10
2.1.1.2 Glikojen-Laktik Asit Sistemi	11
2.1.1.3 Aerobik Sistem	12
2.1.2. Egzersizin Biyokimyasal Parametrelere Etkisi	13
2.1.3. Egzersizde Kan Gazları	13
2.1.4. Orta Düzey Egzersize Sistemik Cevap	14
2.1.5. Egzersiz ve Leptin	14
2.1.6. Egzersiz ve Ghrelin	15
2.1.7. Egzersiz ve Resistin	16
2.2. Leptin	17
2.2.1. Leptinin Sentez ve Salgılanması	18
2.2.2. Leptin Reseptörleri	19
2.2.3. Leptinin Etki Mekanizması	20
2.2.4. Leptinin Fonksiyonları	22
2.2.5. Leptin ve Metabolizma	26
2.3. Ghrelin	26
2.3.1. Ghrelinin Dokulardaki Dağılımı	28
2.3.2. Ghrelinin Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri	29
2.3.2.1. Büyüme Hormonu (GH) Salınımına Etkileri	29
2.3.2.2. İştah Üzerine Etkisi	29
2.3.2.3. HDL Üzerine Etkisi	30
2.3.2.4. Leptin Üzerine Etkileri	30
2.3.2.5. Diğer Endokrin Etkileri	30
2.4. Resistin	31
2.4.1. Resistinin Yapısal Biyolojisi	33
2.4.2. Obezite ile İlişkisi ve Tip2 DM Patogenezindeki Rolü	33

2.5. LİPİD PARAMETRELERİ	35
2.5.1. Total Kolesterol	35
2.5.2. LDL (Düşük Dansiteli Lipoproteinler)	36
2.5.3. VLDL (Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein)	36
2.5.4. HDL (Yüksek Dansiteli Lipoproteinler)	37
2.5.5. Trigliserit	35
2.6. Statinler	38
2.6.1. Statinlerin Yan Etkileri	39
2.6.2. Fluvastatin	39
2.7. CAPE	40
2.7.1. CAPE nin Yapısı ve Kimyasal Özellikleri	41
2.7.2. CAPE nin Fonksiyonel Özellikleri	41
2.7.3. CAPE nin Yan Etkileri	42
3. MATERYAL VE METOD	43
3.1. MATERYAL	43
3.1.1. Vakaların Oluşturulması, Gruplama ve Deneysel Uygulama İle İlgili Hususlar	43
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	44
3.2. METOD	44
3.2.1. Leptin Ölçümü	44
3.2.2. Ghrelin Ölçümü	45
3.2.3. Resistin Ölçümü	45
3.2.4. Trigliserit, Total Kolesterol, HDL Ölçümü	46
3.2.5. Verilerin İstatistiksel Analizi	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	57
6. ÖZET	72
7. SUMMARY	73
8. KAYNAKLAR	74

KISALTMALAR

- ACTH: Adrenokortikotropik hormon
AGRP: Agouti-related peptide (İştah etkili protein)
AİDS: Edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu
ATP: Adenozin trifosfat
ADP: Adenozin difosfat
AMP: Adenozin monofosfat
ARC: Arkuat nükleus
BMI: Body mass indeksi
c-AMP: Siklik adenozin monofosfat
CAPE: Caffeic acid phenethyl ester
CART: Cocaine-amphetamine-regulated transcript
CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DM: Diyabetes mellitus
DMN: Dorsomediyal nükleus
FAD: Flavin adenin dinükleotit
FSH: Folikül stimüle edici hormon
GH: Büyüme hormonu
GHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
GHS-R: Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör
GIS: Gastrointestinal sistem
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HIV: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
HMG Ko: Hidroksi metil glutaril koenzim
HMW: Yüksek molekül ağırlıklı
HPA: Hipotalamo-hipofiz-adrenal aks
HT: Hipertansiyon
ICAM: Hücreler arası adezyon molekülü
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL: İnterlökin

JAK: Janus aktivatör kinaz
KPK: Kreatin fosfokinaz
LCAT: Lesitin kolesterol açıl transferaz
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LH: Lüteinize edici hormon
LHA: Lateral hipotalamik alan
LHRH: Hipotalamik hücrelerden luteinizan hormon salgılatan hormon
LMW: Düşük molekül ağırlıklı
mRNA: Mesajcı ribonükleik asit
MSH: Melanosit uyarıcı hormon
NAD: Nikotinamid adenin dinükleotit
NF-κB: Nükleer faktör kappa B
NPY: Nöropeptid Y
NTS: Nükleus traktus solitarius
OB: Obez
PC: Fosfokreatin
PKOS: Polikistik over sendromu
POMC: Pro-opiomelanokortin
PPAR: Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör
PVN: Paraventriküler nükleus
RELM: Resistin benzeri molekül ailesi
RIA: Radyoimmüno assay
STAT: Signal transducers and activators of transcription
TG: Trigliserit
TK: Total kolesterol
TNF: Tümör nekrosis faktör
TSH: Tiroid stimüle edici hormon
TZD: Thiazolidinedione
VKİ: Vücut kitle indeksi
VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

VMN: Ventromediyal nükleus

1. GİRİŞ

Egzersiz enerji tüketimini artırarak enerji dengesini etkilediği ve yağ kitlesinin azalmasına neden olduğu bilinen bir gerçektir. Geçtiğimiz 20 yılda yapılan çalışmalar, egzersizin; hiperglisemi, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon (HT) üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Buna bağlı olarak, düzenli egzersiz, diyabetes mellitus (DM), HT, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom risklerini azaltmaktadır. Değişik araştırmacılar tarafından yapılan deneysel egzersiz çalışmaları kısa süreli ılımlı egzersiz (1), yüksek yoğunluklu egzersiz (2) gibi çalışmalar olup bu çalışmalarda; özellikle leptin ve ghrelin gibi hormonlar değerlendirilerek gerek egzersizin bu parametrelerle ilişkisi gerekse egzersizin enerji homeostazındaki yeri ele alınarak çeşitli yorumlar yapılmıştır. Klinik çalışmalarda ise özellikle obezite üzerine egzersiz ve diyetin ayrı ayrı veya kombine etkinliği ele alınmakta ve leptin, resistin, ghrelin gibi hormonların değerlendirilerek enerji dengesi ve obezite düzenlenmesi ele alınmaktadır (3). Gerek insan gerekse hayvan çalışmalarından elde edilen bu yorumlar henüz bir fikir birliği sağlayamamıştır. Nitekim bu tür çalışmalarda fiziksel egzersiz ile bu hormonların konsantrasyonları arasındaki ilişki maalesef tam bir netliğe kavuşmamıştır. Bunun çeşitli nedenleri vardır. Her çalışmada egzersizin süresinin, egzersiz yoğunluğunun ve egzersiz sıklığının farklı olması bu durumun önemli nedenlerindedir. Ayrıca aynı tip egzersiz uygulanmış olsa bile çalışma grubundaki deneklerin yöresel, genetik ve metabolik farklılıkları da bu nedenlerin kapsamındadır.

Trigliserit depoları olarak bilinen yağ dokusu; vücudun en büyük enerji kaynağı olup gerektiğinde bu depo enerji özellikle açlıkta süratle dolaşıma yağ asitleri verebilmektedir. Yağ asitlerinin yağ dokusu hücrelerinden dolaşıma verilmesi ve bu dokudan salgılanan sitokinlerin dolaşıma geçişleri çeşitli hormonal sinyallerle kontrol edilir. Yağ hücresinden salgılanan sitokinlerin bir örneği olan leptinin keşfiyle, yağ hücresinin merkezi sinir sistemini etkilediği de belirlenmiştir. Besin alımının kontrolü ile ilgili merkez olan hipotalamusta leptin reseptörlerinin en çok miktarda bulunması da bu belirlemenin temelini oluşturmuştur. Yağ dokusu bir endokrin organ olarak da görev yapmaktadır. Yağ hücresinden leptinden başka, resistin, tümör nekrosis faktor- α (TNF α), adiponektin, adiposin, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü- β (TGF β), anjiotensinojen, asilasyon uyarıcı protein (ASP), insulin benzeri büyüme faktörü (IGF-I),

prostoglandin-I2 (PGI2), prostoglandin-F2 α (PGF2 α) gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır (4).

Leptin, yağ hücresinden salgılanan ve negatif feedback mekanizma ile hipotalamusa etki ederek besin alımını baskılayan ve enerji harcanmasını artıran bir hormondur. Enerji homeostazındaki görevini hipotalamus, arkuat nükleusları (ARN), ventromedial (VMN) ve dorsomedial (DMN) hipotalamusta bulunan reseptörü (Ob-Rb) aracılığı ile yapar ve nöropeptit-Y (NPY) sentez ve salgılamasını inhibe eder ve enerji harcanmasını artırırken besin alımını azaltır (4).

Japon bilim adamları tarafından 1999'da keşfedilen, yeni bir iştah açıcı peptid olan ghrelin; 28 aminoasitten oluşmuş olup açlık hormonu olarak da bilinmektedir. Keşfinden sonra leptinin eşleniği olarak düşünülmüştür. Hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, ince bağırsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa hücreleri ve gonadlarda sentezi olan bu peptidin asıl sentez yeri midedir. Ghrelin hayvanlarda beslenme davranışlarında, insanlarda ise iştahın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Mideden salınımı enerji dengesindeki ani ve kronik değişimlere bağlıdır. İnsanlarda büyüme hormonu, prolaktin ve ACTH'nın sekresyonunu stimüle eder. Bu ana etkilere ek olarak kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem (GIS) üzerinde de etkileri vardır. İnsanlarda vücut kitle indeksi ile ghrelinin plazma seviyesi arasında negatif korelasyon vardır. Bu yüzden ghrelinin anormal aktivitesi aşırı kilo ya da düşük kiloya neden olabilir (5).

Resistin yağ hücresinde bol miktarda bulunan ve salgılanan hormon olup son yıllarda keşfedilmiştir. Obezite ve tip2 diyabet ile bağlantılıdır, periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptit olduğu sanılmaktadır (4).

Fluvastatin; günümüzde koroner kalp hastalarında antilipidemik tedavide kullanılmakta olan atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin ve simvastatin gibi beş önemli ilaçtan biridir. Kolesterol biyosentezinde β -hidroksi- β -metilglutaril koenzim A redüktaz (HMG KoA redüktaz) enzimi kilit enzimdir. Statinler olarak bilinen HMG KoA redüktaz inhibitörleri bu enzimi bloke ederek hepatositte kolesterol sentezini inhibe ederler (6).

Fluvastatin ile egzersizin etkilerinin birlikte araştırıldığı yeterli sayıda deneysel çalışma mevcut değildir. Bu nedenle çalışma modelimizde fluvastatin uygulanması planlanmıştır.

Kafeik asit fenetil ester (CAPE), arıların bitkilerden topladığı özütün içerisinde bulunan keskin ve güzel kokulu propolis maddesinin aktif bileşenlerinden birisidir. Propolisin

antimikrobik, antienflamatuar, immunmodülatör, antimutajenik, antioksidan etkileri çeşitli çalışmalarla ortaya konmuş, bu etkilerin çoğunun propolis'in etkin maddelerinden biri olan CAPE'ye bağlı olduğu gösterilmiştir (7). Bu bulgulardan hareketle; gerek yalın egzersiz grupları gerekse egzersizin ilaçla birlikte (fluvastatin veya CAPE) kombine uygulandığı çalışma grupları oluşturularak; a) egzersizin leptin, ghrelin, resistin, lipit parametreleri ve vücut ağırlığı üzerine olası etkilerinin, b) fluvastatin ve CAPE'nin sedanter gruplarda bu parametrelere olan olası etkilerinin ve c) fluvastatin ve CAPE'nin egzersizle kombine edildiği gruplarda bu parametrelere olan olası etkilerinin araştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EGZERSİZ

2.1.1. Egzersizde Kasın Metabolik Sistemleri

Kas fiziksel aktivitelerinin sınırlarının belirlenmesi yönünden, üç metabolik sistem aktivitelerinin spesifik nicel ölçümleri oldukça önemlidir. Nitekim bu sistemler 1) fosfokreatin-kreatin, 2) glikojen-laktik asit ve 3) aerobik sistemler olarak bilinmekte olup kas kasılmasında ana enerji kaynağı adenozin trifosfattır (ATP). Son iki fosfat grubunu moleküle bağlayan bağlar ~ sembolü ile gösterilir ve bu bağlar yüksek enerjili fosfat bağları adını alır (Adenozin-PO₃~ PO₃~ PO₃). Standart koşullarda bir ATP molekülünde yer alan bu bağların her birinde 7300 kalorilik bir enerji depo edilmiştir ve bu durum önemlidir. Nitekim molekülden bir fosfat kökü ayrıldığı zaman kas kasılması için gereken 7300 kalorilik bir enerji serbestlenmiş olur. İkinci fosfat kökü de ayrıldığı zaman yine 7300 kalorilik bir enerji serbestlenebilecektir. Bu durumda ATP'den sırasıyla ADP ve AMP oluşur (8).

2.1.1.1. Fosfokreatin-Kreatin Sistemi

Hücredeki ATP ile birlikte fosfokreatine “fosfajen enerji sistemi” adı verilir. Kısa süreli ve yüksek şiddetteki sportif aktiviteler için metabolizmamız kas içindeki yüksek enerjili fosfatları veya fosfajenleri, yani adenozin trifosfat (ATP) ve fosfokreatini (PC) enerji kaynağı olarak kullanır. Her ikisi birlikte 8-10 saniyelik maksimal kas gücü sağlayabilir. Fosfokreatin kasta depolu olan, yüksek enerji bağı içeren bir bileşiktir ve ATP gibi parçalandığında önemli miktarda enerji açığa çıkarır. Bu yolla ATP'nin yüksek enerji bağlarının yenilenmesini sağlayabilir. Kreatin kas kasılmasındaki kimyasal enerji için önemli bir kaynaktır çünkü bir fosfat grubunun adenozin difosfata bağlanarak adenozin trifosfat oluşturması için fosforilasyona girer ki, bu da fosfokreatinin oluşturulması gibi hızlıdır ve geri dönüşümlüdür. Bu fosforilasyon ve defosforilasyon kreatin kinaz enzimi tarafından katalize edilir ve yüksek şiddette, kısa süreli fiziksel aktiviteler için yüksek enerjili fosfat kaynağıdır (9).

Fosfokreatin veya diğer adıyla kreatin fosfat, gereksinim duyulduğunda iyonlarına fosfat ve kreatin olarak ayrılabilir ve bu esnada fazla miktarda enerji açığa çıkar. Fosfokreatin yapısındaki yüksek enerjili fosfat bağlarında (Kreatin~ PO₃) bulunan enerji, fosfokreatin

molekülünde her bir yüksek enerjili bağ başına 10300 kalori olup bu değer ATP molekülündeki her bir yüksek enerjili bağ başına olan 7300 kalori değerinden daha fazladır. Fosfokreatin'in bu durumu, ATP'nin yüksek enerjili bağlarının yenilenmesini kolaylıkla sağlayabilen önemli bir avantajdır. Dahası kasların genelinde ATP'nin iki-dört katı kadar fosfokreatin bulunmaktadır. Fosfokreatinden ATP'ye enerji transferinin önemli özelliği, saniyenin oldukça küçük bir bölümünde gerçekleşmesidir. Bu nedenle kas fosfokreatininde depo edilen bütün enerji, ATP'deki enerji gibi, kas kasılmasında hızla kullanılabilir. Hücredeki ATP ile fosfokreatin birlikteliğine, fosfajen enerji sistemi adı verilir. Her ikisi birlikte 8-10 saniye süreli yaklaşık 100 metrelik hız koşusunda yeterli olabilecek en yüksek kas gücünü sağlayabilmektedir. Bu durumda fosfajen sistem enerjisi, kısa süreli patlayıcı kas gücü için kullanılmaktadır (8).

2.1.1.2. Glikojen-Laktik Asit Sistemi

Kas glikojeni gereksinim olduğunda glukozu parçalanarak enerji sağlayabilir. Bu parçalanma glikojenoliz olarak bilinmekte olup sağlanan glukoz ise glikoliz metabolik yolu ile enerji sağlar. Kaslarda gerçekleşen bu süreç oksijenli olursa aerobik glikoliz oksijensiz olursa anaerobik glikoliz olarak bilinir. Anaerobik glikoliz sonucu serbestlenen her bir glukoz molekülünden 4 ATP molekülü oluşur. Glikoliz ile her bir glukoz molekülü iki pirüvik asit molekülüne ayrılır. Genel olarak pirüvik asit molekülü kas hücrelerinin mitokondrilerine girerek oksijen varlığında birçok ATP molekülünün yapımını sağlar. Eğer glukoz metabolizmasının oksidatif aşamasında oksijen yetersizse pirüvik asidin çoğu laktik aside çevrilerek, kas hücrelerinden hücreler arası sıvıya ve kana geçer. Bu durumda, kas glikojeninin büyük bölümü laktik aside çevrilmekte ve bu esnada oksijen tüketilmeksizin önemli miktarda ATP oluşmaktadır. Glikojen-laktik asit sisteminin başka bir niteliği de, ATP moleküllerini mitokondrideki oksidatif mekanizmaya göre 2,5 kat daha hızlı oluşturmasıdır. Bu nedenle, kasların kısa ve orta süreli kasılmaları için büyük miktarda adenozin trifosfat gerektiğinde, anaerobik glikoliz metabolizması hızlı bir enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. Glikojen-laktik asit sistemi, fosfajen sistem kadar hızlı olmayıp ancak yarısı kadar bir hızda işleyebilir. Fosfajen sistemi, 8-10 saniyelik bir kas gücü sağlamasına rağmen glikojen-laktik asit sistemi 1,3-1,6 dakikalık kas aktivitesine sahiptir. Fakat glikojen-laktik asit sisteminde kas gücünde bir miktar azalma olmaktadır (8).

2.1.1.3. Aerobik Sistem

Aerobik sistem, mitokondrilerde besin maddelerinin enerji sağlamak üzere oksidasyonu demektir. Yani besinlerdeki glukoz, yağ asitleri ve amino asitler bazı ara işlemlerden sonra oksijenle birleşerek AMP ve ADP'nin ATP'ye çevrilmesinde tüketilecek büyük miktardaki enerjiyi serbestletirler (8). ATP'nin aerobik ortamda üretimi Krebs döngüsü ve elektron transport zincirinin birlikte çalışması sonucu oluşur. Krebs döngüsünün temel fonksiyonu hidrojen taşıyıcısı olarak nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) ve flavin adenin dinükleotit (FAD) kullanarak karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerin oksidasyonunu tamamlamaktır. Hidrojen iyonları elektronları sayesinde besin moleküllerindeki potansiyel enerjiyi taşırlar ve bunların koparılması ile bağlardaki enerji, elektron transport zincirinde ATP sentezinde kullanılır. O₂, elektron transport zincirinin sonunda elektron alıcısı olarak yer alır. ATP'nin aerobik üretimi oksidatif fosforilasyon olarak adlandırılır. Aerobik sistem ATP üretimi için daha etkilidir çünkü diğer enerji sistemlerinin aksine karbonhidratların yanında yağ asitlerini de kullanabilme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle ATP üretimi için, anaerobik sisteme göre oldukça fazla enerji sağlama kapasitesi vardır. Fakat bununla birlikte aerobik sistem sportif aktivite taleplerine adapte olmakta yavaştır. Sportif aktivitenin başlangıcında, kas kontraksiyonu için gereken akut enerji patlamasında, dokunun normal oksijen yedeği bu enerjiyi karşılamaktan çok uzaktır. ATP talebi; yavaş cevap veren aerobik sistemin enerji üretim yeteneğini aşmaktadır ve pirüvik asit üretimi aerobik sistemin oksidasyon kapasitesinin üzerine çıkmaktadır. Bu nedenle enerji anaerobik yollarla sağlanmalıdır (9). Aerobik sistem, glikojen-laktik asit sistem ve fosfajen sistemlerinin dakikada ATP üretimi açısından en yüksek güç üretim hızları şu şekildedir (8):

	Mol ATP/dak.
Fosfajen sistem	4
Glikojen-laktik asit sistemi	2,5
Aerobik sistem	1

Bu sistemler dayanıklılık yönünden karşılaştırılırsa aşağıdaki göreceli değerler bulunur.

	Zaman
Fosfajen sistem	8-10 saniye
Glikojen-laktik asit sistemi	1,3-1,6 dakika
Aerobik sistem	sınırsız (besinler bulunduğu sürece)

Böylece kolayca görüldüğü gibi fosfajen sistemi birkaç saniyelik kas gücü gerektiğinde, aerobik sistem ise uzun süreli atletik aktivitelerde kullanılır (8).

2.1.2. Egzersizin Biyokimyasal Parametrelere Etkisi

Egzersizin beden sıvılarının bileşimi üzerindeki etkisi, egzersizin süresi ve yoğunluğuyla ilişkilidir. Orta yoğunlukta yapılan egzersiz, kandaki glukoz konsantrasyonunda 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, arteriyel pH' yı ve P_{CO_2} ' yi azaltır. Egzersiz nedeniyle azalan renal kan akışı serum kreatinin konsantrasyonunda hafif bir artışa neden olur. Ürik asitle, laktat ve artmış doku katabolizma ürünleri arasındaki renal atılımdaki yarışmaya bağlı olarak, serum ürik asit konsantrasyonu artar. Egzersiz, hücrel adenozin trifosfatı azaltır ve bu azalmada hücrel geçirgenliği artırır. Artan hücrel geçirgenlik, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, kreatin kinaz ve aldolaz gibi iskelet kası kaynaklı enzimlerin serumdaki aktivitelerinde hafif artışa neden olur. 5 dakika kadar kısa süreli yürüyüş dahi bu enzimlerin plazmadaki aktivitelerini artırır. Orta yoğunluktaki egzersiz serum kolesterolünde ve trigliserit konsantrasyonlarında etkisi birkaç gün sürebilecek, hafif azalmaya neden olur. Ağır egzersizin etkileri, genellikle, orta yoğunluktaki egzersizin etkilerinin artması şeklinde gözlenir (10).

2.1.3. Egzersizde Kan Gazları

Egzersizde kasların oksijen tüketimi çok arttığından, ağır egzersiz sırasında, arteriyel kanda, oksijen basıncının çok azalması, venöz kanda da karbondioksit basıncının normalin çok üstünde artması beklenir. Ancak normalde bu durum oluşmaz. Bunların her ikisinin de hemen hemen normal kalması, solunum sisteminin ağır egzersizde bile kandaki gaz değerlerini yeterli

düzye tuttuğunu gösterir. Bu aynı zamanda çok önemli başka bir noktayı da belirtir. Egzersiz sırasında solunum uyarıldığı halde, kan gazlarında anormallik yoktur. Egzersizde solunum başlıca sinirsel mekanizmalar ile uyarılır. Bu uyarılma kısmen, beyinden kaslara gönderilen sinirsel sinyallerin doğrudan solunum merkezini uyarmasından, kısmen de kasılan kaslardan ve hareket eden eklemlerden solunum merkezine iletilen duysal sinirlerden kaynaklanır. Normalde, solunumun bütün bu sinirsel sinyallerle uyarılması ile kan solunum gazları (oksijen, karbondioksit), pulmoner ventilasyonla normale çok yakın düzeyde tutulabilir (8).

2.1.4. Orta Düzey Egzersize Sistemik Cevap

Egzersiz sırasında kardiyovasküler sistemin en önemli işlevi, kaslara gerekli olan oksijen ve diğer besin maddelerini sağlamaktır. Bu amaçla egzersiz sırasında kasta kan akımı ileri derecede artar. Orta düzey egzersize adaptif cevaptan, zorunlu egzersiz yapıldığını gösteren hücre hasarına yayılan yelpazesıyla, egzersizin fizyolojik etkileri araştırılmaktadır. Atletler ya da deney hayvanları kullanılarak, isteğe bağlı ve zorunlu egzersiz arasındaki fark belirlenmiştir. Zorunlu egzersiz de iki guruba ayrılmıştır; anaerobik kas çalışmasının ana unsur olduğu sürat koşusu ve yüksek düzeyde aerobik kas hareketleri ve akciğer – kalp kası ünitesinin tam olarak iştirakinin görüldüğü dayanıklılık egzersizleri. Aşırı yorucu egzersizler, oksidatif stres markırlarının artışı ile gösterilen oksidatif stres ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Geçtiğimiz 20 yılda yapılan çalışmalar, egzersizin; hiperglisemi, hiperkolesterolemi ve HT üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Buna bağlı olarak, düzenli egzersiz, DM, HT, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom risklerini azaltmaktadır (11).

2.1.5. Egzersiz ve Leptin

Egzersizin enerji tüketimini artırarak enerji dengesini değiştirdiğı ve yağ kitlesinin azalmasına neden olduğu bilinen bir gerçektir. Egzersizin ileriki bölümlerde anlatacağımız leptin üzerine etkilerini inceleyen birçok araştırmanın temelinde bu gerçek yatmaktadır. Egzersizin leptin üzerine etkilerini sempatoadrenerjik sistem yoluyla yaptığı düşünülmektedir (12). Kısa süreli (<12 hafta) antrenmanlar yağ kitlesinde azalma yapmadığı sürece leptin

düzeylelerini etkilemez (13). Uzun süreli (>12 hafta) egzersizler leptin düzeylelerini azaltır (12,13). Bu azalma yağ kitlesindeki azalma ile birlikte'dir.

Hickey ve arkadaşları (14), 12 haftalık, haftada dört gün, günde 30-45 dakikalık bir egzersiz programının ardından, yaş ortalaması 29 olan bayan ve yaş ortalaması 27 olan erkek hastalarda leptin düzeyine ölçmüşlerdir. Bayanlarda leptin düzeylerinde anlamlı bir düşme gözlenirken, erkeklerde böyle bir etki görülmemiştir. Bayanlardaki leptin düzeylerindeki bu düşme, yağ kitlesinin erkeklere göre farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Sonuçlar bayanlarda egzersizin leptin düzeyine etkilerinin, erkeklere oranla daha fazla olduğunu göstermektedir.

Gutin ve arkadaşları (15), obez çocuklarda uygulamış oldukları egzersiz programının ardından leptin düzeylerini değerlendirmişler ve 24 kız, 10 erkekten oluşan grupta, leptin düzeylerinin 4 aylık egzersiz programı sonrasında azaldığını gözlemlemişlerdir. Egzersiz bitiminden 4 ay sonra ise leptin düzeylerinde artma görülmüştür.

Pasman ve arkadaşları (16), yaptıkları bir çalışmada, orta yaşlı obez erkeklerde çok düşük kalorili diyetle birlikte ılımlı bir egzersiz programı uygulamışlardır. Egzersiz programı, haftada 3-4 kez olacak şekilde 4 ay sürmüş ve leptin seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Okazaki ve arkadaşları (17), obez ve obez olmayan, orta yaşlı sedanter kadınlarda, leptin konsantrasyonu ve kilo kaybına, egzersiz ve diyetin etkilerini incelediklerinde 12 haftalık programın ardından, leptin konsantrasyonunun yağ kitlesi ve body mas indeksine (BMI) oranının, egzersiz sonrasında düştüğünü gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar bu düşüşün, kilo kaybına ve bilinmeyen faktörlere bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir.

Metabolik sendromu olan çok sayıda erkek hastada 1 yıllık egzersiz ve diyet programı uygulanmış ve araştırmacılar leptin düzeyindeki azalmayı, kilo kaybından bağımsız olarak, hem diyet hem de egzersizle ilişkili bulmuşlardır (18).

2.1.6. Egzersiz ve Ghrelin

Düşük kalori alımından kaynaklanan kilo kaybı, dolaşımdaki (ileriki bölümlerde anlatacağımız) ghrelin konsantrasyonunu artırır (11,19,20). Birçok çalışma, standardize edilmiş yeme rejimleri ve kronik egzersizle ghrelin düzeylerinin değiştiğini göstermiştir.

Foster ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada (21), 173 postmenapozal, sedanter, obez kadında 1 yıllık aerobik egzersiz programı ve kontrol grubuna da kalori alımını azaltmadan bir diyet programı uygulanmış ve egzersiz yapan kadınlarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda bir kilo kaybı olduğu görülmüştür. Egzersiz yapan kadınlarda dolaşımdaki ghrelin konsantrasyonlarının istikrarlı şekilde arttığı gösterilmiştir.

Leidy ve arkadaşları, obez kadınlarda 3 ay süreli egzersiz uygulamasının ardından ghrelin konsantrasyonlarının değiştiğini gözlemlemişlerdir. Kilo kaybı olan kadınlarda, kilo kaybı olmayan kadınlara göre ghrelin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (22).

Morpurgo ve arkadaşları, 3 haftalık kilo verme programının, obez kadınlarda ve obez erkeklerde ghrelin seviyesini etkileyip etkilemediğini incelemişlerdir. Bu program; psikolojik danışmanlık, diyet kısıtlaması ve egzersiz programlarını içeriyor. 3 haftalık rejim, vücut ağırlığı, BMI ve leptin seviyelerini düşürmesine rağmen, ghrelin seviyelerinde, ne açlıkta ne de toklukta bir değişme meydana getirmemiştir (11).

Ravussin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada monozigot ikizlere diyet ve egzersiz programı uygulamışlardır. 12 çift monozigot ikiz, 100 günlük bir periyotta, 84000 kcal' lik yüksek kalorili bir diyete tabi tutulurken, 7 çift ikize de, 93 günlük bir periyotta, 53000 kcal' lik enerji açığı oluşturacak şekilde egzersiz programı uygulanmış. Araştırmacılar yüksek kalori ile beslenen grupta ghrelin düzeyinde anlamlı olmayan bir düşüş, egzersiz grubunda ise anlamlı olmayan bir yükseliş olduğunu rapor etmişler. Kilo değişiminin ve ghrelin düzeylerinin arasında bir ilişki saptanamamıştır (23).

2.1.7. Egzersiz ve Resistin

Jung ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, 12 haftalık egzersiz ve düşük kalorili diyet programını takiben (ileriki bölümlerde anlatacağımız) resistin düzeylerinde bir azalma olduğunu saptamışlardır. Bu azalma kilo kaybı ile ilişkili bulunmuştur (24).

Kelly ve arkadaşları, 19 fazla kilolu çocukta 8 haftalık egzersiz programı uygulamışlardır. Egzersiz programı sonrasında resistin ve diğer adipokin değerlerinde bir değişme meydana gelmemiştir. Araştırmacılar bu sonucu, çocukların vücut ağırlıklarında bir değişiklik olmaması ile ilişkilendirmişlerdir (25).

2.2. LEPTİN

Leptin, 167 amino asit içeren protein yapısında bir hormondur. 1950'lerin sonlarında, aşırı yiyen ve az enerji tüketen obez farelerde genetik bir defekt tanımlanmıştır. Gene ob ve mutasyonlu obez farelere ob/ob denmiştir (26). Adipoz dokunun sadece lipidlerin depo edildiği yer olmadığı, aynı zamanda bir faktör salgılayarak vücut ağırlığını kontrol edebileceği fikri ilk kez 1953 yılında ortaya atılmıştır. 1994 yılında, Zhang ve arkadaşları tarafından, ob/ob mutant obez farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak leptin keşfedilmiştir. Ob gen defekti olan ob/ob tipi farelerde, leptinin yeterince üretilmemesi nedeniyle yağ depolanması fazladır. Db/db tipi farelerde ise hücre yüzeyinde bulunan leptin reseptörlerinin birindeki defektten dolayı leptinin etkisine karşı bir direnç geliştiği ve bu nedenle leptin seviyesinin bu farelerde yüksek olmasına rağmen kilo kaybının görülmediği anlaşılmıştır (27).

Leptinin keşfi, klinikte üç önemli gelişmeyi sağlamıştır:

1. Adipoz dokunun bir endokrin organ olarak incelenmesi.
2. Kemiricilerde ve insanlarda obezitenin monogenik formunun keşfi.
3. Leptin gen mutasyonlu ve lipodistrofili hastaların tedavisi (28).

Molekül ağırlığı 16 kDa'dur. Yapısı IL-6 ve IL-1 ile benzerlik gösterir. Biyolojik aktiviteden N-terminal bölgesi sorumludur (29). Leptin, OB geni tarafından kodlanır. OB geni, sıçanlarda 6 no'lu kromozomda, insanlarda 7. kromozomun uzun kolundadır (7q31 bölgesinde) (30). Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) olsa da, bir çok faktör leptinin regülasyonunda rol almaktadır. İnsülin, glukokortikoidler ve prolaktin, leptin sentezini stimüle ederken; tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler, leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (31).



Şekil 1. Leptin gen mutasyonlu fare (sağ taraftaki) (www.genomenewsnetwork.org)

2.2.1. Leptinin Sentez ve Salgılanması

Leptin, başlıca adipositlerde sentezlenir. Plasentada ve midenin epitelyum hücrelerinde, iskelet kası, hipofiz ve meme bezinde de sentezlenir. Plazmada serbest ve solubl reseptör proteine bağlı olarak bulunur. Leptinin atılımı başlıca böbrekler yoluyla olur (32). Fizyolojik şartlarda adipositlerde eksprese edilen leptinin miktarı, hücrelerin yağ içeriği ile korelasyon gösterir (27,33). Leptin hormonunun yağ dokusundan sekresyonunu dolaşımdaki hormon düzeyi belirler. Bu hormon primer olarak hipotalamik reseptörleri üzerinden gıda alımını azaltır ve metabolik hızı artırır (34). Leptin büyük oranda beyaz yağ dokusundan salgılanan, besin alımını azaltan ve enerji harcanmasını artıran bir hormondur. Leptin salınımı sirkadiyen ritim gösterir ve çeşitli faktörlerle düzenlenir (35). Dolaşımdaki en yüksek düzeylere gece saat 00:00 -04:00 da ulaşılır (27). Leptin dolaşımında hem serbest hem de leptin bağlayıcı proteinlere bağlı olarak bulunur. Serbest/total leptin oranı açlık ve tokluk gibi fizyolojik durumlardan bağımsızdır. Fakat bağlayıcı proteinler ve serbest leptin arasında muhtemelen dinamik bir

denge vardır ve bu durum metabolik olaylardan etkilenebilir. Zayıf kişilerde leptinin büyük kısmının bağlı, obezlerde ise serbest formda bulunduğu bildirilmiştir (36).

Serebrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonu plazma leptin konsantrasyonuna göre vücut kitle indeksi (VKİ) ile uyumludur (37). Obezlerde zayıf bireylere oranla serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyi kilo ile orantılı olarak %30 daha fazladır (38).

Adipoz dokuda leptin sekresyonunu; aşırı yeme, obezite, insülin, glukokortikoidler, akut enfeksiyon, proinflatuar sitokinler (TNF- α , IL-1) artırır. Açlık, soğuk, β -adrenerjik agonist, testosteron azaltır.

İskelet kasında leptin sekresyonunu; glukoz, glukozamin, lipidler artırır.

Plasentada leptin sekresyonunu; insülin, glukokortikoidler, hipoksi artırır.

Midede leptin sekresyonunu; beslenme, kolesistokinin artırır (39).

2.2.2. Leptin Reseptörleri

Leptin reseptörü, 1996 yılında, leptine rezistans olduğu gösterilen db/db farelerde db gen ürünü olarak keşfedilmiştir. Yapısı sınıf I sitokin reseptörleri gibidir. Leptin reseptörleri, farelerde 4. kromozomda bulunan DB geni tarafından kodlanır. Leptin, sitokin ailesine olan aşırı benzerliği nedeniyle class 1 sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin, IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterir (31,40).

OB-Rb (uzun form) reseptörleri; sinyal iletme kapasitesine sahiptirler ve en çok hipotalamusta; az miktarda akciğer, böbrekler, karaciğer, iskelet kası, kalp, pankreas, ince barsaklar, overler, testisler, hematopoietik hücreler, yağ dokusu ve daha birçok hücre ve dokuda bulunur (21,40).

OB-Ra (kısa form) reseptörleri; intrasellüler sinyal için gerekli olan segmentlerin tümünü taşımazlar ve bu nedenle sinyal iletiminde rolleri çok az veya yoktur (31,40). Bunlar, başlıca böbrek, akciğer, beyin kapillerleri ve koroid pleksusta bulunurlar. Beyin kapillerleri ve koroid pleksusta OB-Ra reseptörlerinin bol olarak bulunması, kısa form reseptörlerin leptinin merkezi sinir sistemine transportunda önemli görevleri olduğunu düşündürmektedir (31,40). Metabolik etkilerinden çoğunu santral sinir sistemindeki ve periferik dokulardaki spesifik reseptörlerle etkileşerek meydana getirirler (41,42).

Leptin reseptörleri hipotalamusun dışında serebellum, beyin korteksi, hipokampus, talamus, koroid pleksus, leptomeninkste bulunur ki, bu alanların beslenme alışkanlığı üzerine

önemli görevleri vardır. Ayrıca yağ dokusu, kalp ve testiste de reseptörler tespit edilmiştir (27). Farelerde olgun reseptörler 1142 aminoasitten oluşan 81 kDa ağırlığında Tip I (ekstrasellüler N terminal) transmembran proteinidirler. 817 aminoasit içeren ekstrasellüler segment, 21 aminoasit içeren transmembranik bölge ve 302 aminoasit içeren sitoplazmik kuyruk olmak üzere 3 bölgeden oluşurlar. İnsan, fare ve sıçan reseptörleri uzunluk bakımından birbirleri ile benzerdirler. Farelerdeki ekstrasellüler ve sitoplazmik segmentler insandaki reseptörler ile kıyaslandığında sırasıyla %77 ve %72 oranında benzerlik gösterirler (31). Db geninde mutasyon olan db/db fareler ve Zucker fa/fa ratları da mutant ob/ob fareler gibi obezdirlir. Bunlarda leptin reseptör yetmezliği ve buna bağlı olarak leptin rezistansı vardır.

2.2.3. Leptinin Etki Mekanizması

Leptinin reseptörüne bağlanması, JAK-STAT (Janus kinase/signal transducers and transcription) kaskatının başlamasına neden olur (43). Leptin etkilerinin çoğu hipotalamustaki reseptörlerine bağlanma sonucu ortaya çıkar ancak periferik etkileri de vardır. Hipotalamusta en az bir gen tarafından kodlanarak leptin bağlanması ve JAK/STAT yolunun aktivasyonu ile regüle edilen hormon nöropeptid Y (NPY) dir (44).

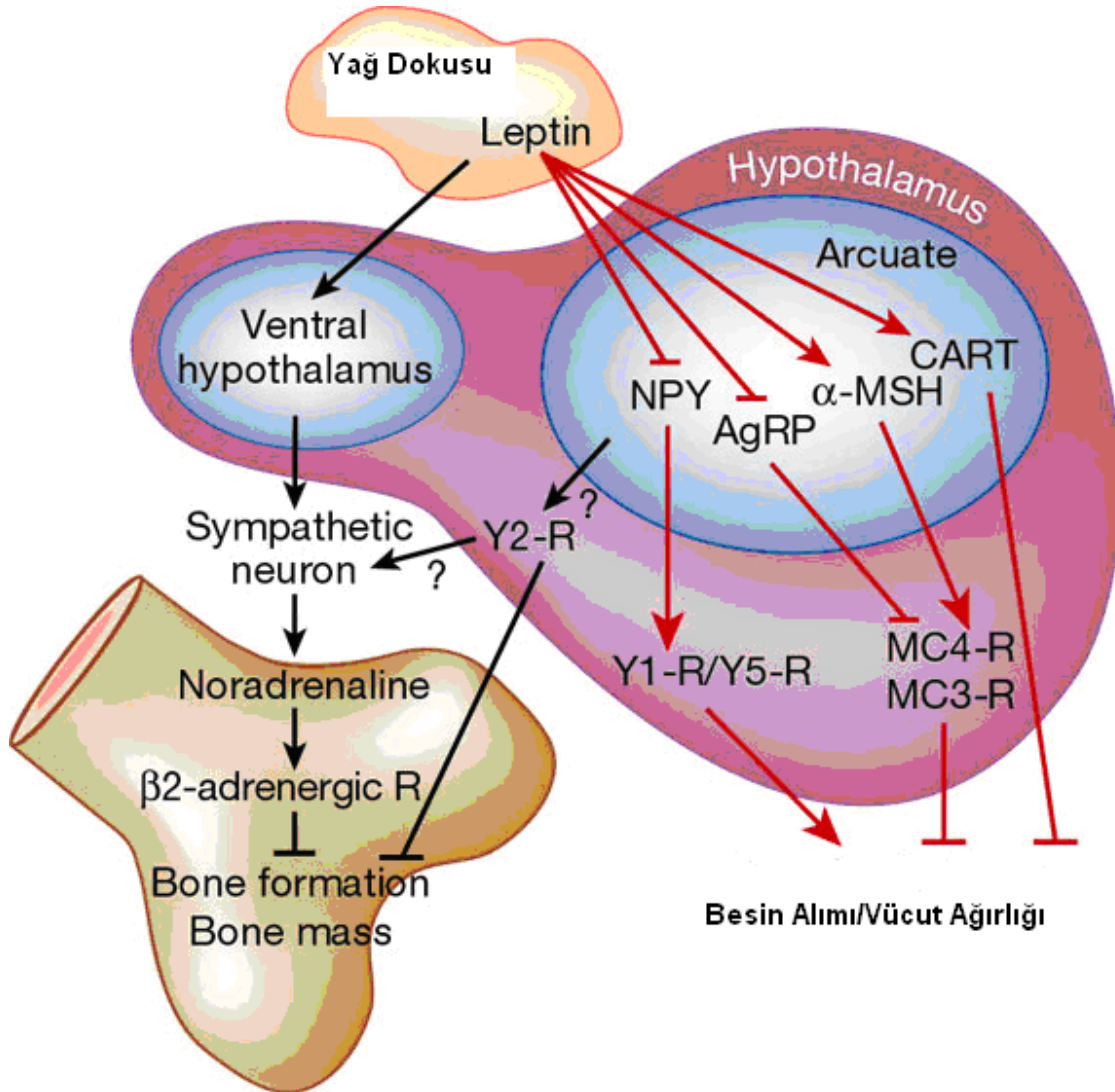
NPY enjeksiyonu ile oluşan hiperfajik etki leptin kullanımı ile azalmaktadır (45). Leptinin ana etki mekanizması, birçok hipofiz hormonunun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı arttırmak olan nöropeptid Y'nin (NPY) arkuat nükleustan ekspresyonunu ve salınımını inhibe etmektir. Böylece iştahın azalmasına, sempatik sinir sisteminin aktive olmasına ve enerji harcanmasında artışa neden olur. Hipotalamustaki iştahı ve vücut ısısını düzenleyen diğer bir nöromediatör olan melanosit uyarıcı hormon (MSH) iştahı azaltarak etki gösterir. Leptin santral MSH seviyesini artırarak bir başka yoldan da iştahın azalması yönünde etki gösterir (27). α -MSH, pro-opiomelanokortin (POMC) prekürsöründen oluşan bir moleküldür ve melanosit reseptör ailesinin birçok üyesi için ligandır. Bu üyelerden en önemlileri primer olarak beyinde sentezlenen melanosit reseptörü (MC3R) ve melanosit reseptörü (MC4R) dır. Genetik olarak MC4R defektli farelerin obez olduğu ve bu reseptörün sentetik agonistinin verilmesi ile gıda alımının baskılandığının gösterilmesi, MC4R üzerinden sinyallerin gıda alımını ve yağ dokusundaki artışı sınırlandırdığını göstermiştir. MC3R'deki genetik eksiklik vücutta fazla yağ depolanmasına neden olsa da bu etki ılımlı bir etkidir ve artmış gıda alımı söz konusu değildir. POMC nöronları arkuat nükleusta nöropeptid-Y'ye

oldukça yakın bulunurlar ve leptin tarafından regüle edilirler (31). Aynı zamanda paraventriküler nükleustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını uyararak yine gıda alımına engel olur (46). Arkuat nükleustaki POMC nöronları aynı zamanda “Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript (CART)” adında yeni tanımlanmış bir transmitter daha salgırlar. CART hem normal hem de açlıkla indüklenmiş beslenmeyi inhibe eder. CART ayrıca nöropeptid-Y’ye bağlı gelişen gıda alımını kompetitif olarak bloke eder. Tıpkı POMC mRNA’da olduğu gibi CART mRNA’nın da nükleus arkuatus’daki ekspresyonunun, leptin eksikliği veya leptin sinyalinde defekt olan farelerde (obez fareler) belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir (31). Enerji homeostazında arkuat nükleustaki nöronların aktiviteleri de farklıdır. Örneğin paraventriküler nükleus (PVN) lezyonları obezite ile sonuçlanırken, lateral hipotalamik alan (LHA) lezyonları düşük vücut kilosunu korumaya yönelik olarak anoreksi ile sonuçlanır. Böylece arkuat nükleustaki nöronlar leptin sinyallerini bu iki nörona ulaştırırken, iki nöron arasında koordinasyon da sağlanmış olmaktadır. Kilo kaybına yanıt olarak LHA nöronları uygun şekilde aktive edilir ve beraberinde PVN nöronlarından anoreksijenik sinyal iletiminde azalma ile beraber gıda alımı da artırılır ve enerji harcanımı azaltılır. Böylece yağ depoları doldurularak kilo alımı sağlanmaya çalışılır. Tersine PVN nöronlarından artmış sinyal iletimi ile gıda alımı azalır (iştah kaybı), enerji harcanımı artar ve yağ depolarında azalma olur. Sonuçta leptin, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur. Leptinden başka gastrointestinal sistemden de öğün hacmini ve sıklığını düzenlemek için beyine sinyaller gelir. Bunların bir kısmı direkt olarak gastrointestinal sistemin gerilmesi sonucu mekanik impulslarla gelirken, büyük çoğunluğu vagus sinirinin afferent dalları ile ulaşır. Vagusla ulaşan hormonal doyumluk sinyalinden ilk bulunanı ve en önemlisi kolesistokinindir. Leptin aynı zamanda kolesistokinin ile uyum içinde çalışmaktadır. Leptin kolesistokinine olan duyarlılığı da artırır ve böylece öğün hacmi azaltılmış olur (31). Nükleus Traktus Solitarius (NTS), gastrointestinal sistemden gelen vagal afferent lifler ile ventral hipotalamus arasındaki başlıca iletişim ve integrasyon bölgesidir. Buradaki nöronlar aynı zamanda MC4R ve leptin reseptörlerini de eksprese ederler ve POMC nöronları da içerirler. Dolayısı ile NTS leptinin fonksiyonunda önemli bir merkezdir (31). Düşük leptin düzeyi ve yüksek leptin düzeyi çeşitli mediyatörler üzerinden farklı sonuçlara yol açmaktadır. Leptin,

beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur.

2.2.4. Leptinin Fonksiyonları

Hem ob/ob fareler hem db/db farelerin obez olmalarının yanında anormal üreme fonksiyonu, hormonal dengesizlik, hematopoietik ve immün sistem değişiklikleri göstermeleri, leptinin pek çok fonksiyonu olduğunu akla getirmiştir. Anjiyogenez, yara iyileşmesi, kan basıncının düzenlenmesi üzerine leptinin periferik etkileri olduğunu destekleyen bilimsel kanıtlar ileri sürülmüştür.



Şekil 2. Leptin sinyalizasyon yolağı (www.nature.com)

Leptinin insan ve memelilerdeki başlıca fonksiyonları şunlardır.

1-Vücut Ağırlığının Düzenlenmesi

Leptinin en iyi bilinen fonksiyonu, hipotalamus üzerine negatif feedback etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. İştah merkezi hipotalamusun dorsomedial ve paraventriküler nükleuslarında bulunan arkuat nükleuslar olarak kabul edilir. Bunlardan salınan NPY gıda alımının en güçlü uyarıcısıdır. Leptin santral etkilerini NPY üzerinden oluşturur, NPY salınımını inhibe eder ve böylece iştah azalmasına ve enerji harcanmasında artışa neden olur (47). Hipotalamustaki iştahı ve vücut ısısını düzenleyen bir diğer nöromediatör olan melanosit uyarıcı hormon (MSH) iştahı azaltarak etki gösterir. Leptin santral MSH seviyesini artırarak bir başka yoldan da iştahın azalması yönünde etki gösterir (48). Leptin aynı zamanda paraventriküler nükleustan kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH) salınımını uyararak yeni gıda alımına engel olur. Sonuç olarak leptin vücut ağırlığı ve yağ dokusu kitlesini azaltır. Bununla birlikte gözlenen kilo kaybı tamamen besin alımının azalmasına bağlı değildir. Leptinin kilo kaybettirici etkisinden besin alımının azalması kadar enerji kullanımının artması da sorumludur.

2-Metabolizma Hızının ve Enerji Tüketiminin Düzenlenmesi

Vücut metabolizma hızı spesifik bir ayar çevresinde tutulmaya çalışır. Bu ayar noktası sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Obez kişilerde normal ağırlıklı kişilerle kıyaslandığında sempatik sistem aktivitesinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Gıda alımı aşırı azaltılır ise enerji tüketimi de azalmaktadır. Bu vücudun kendini açlığa karşı savunma mekanizmasıdır. Araştırmalar, leptinin, enerji dengesinin düzenlenmesinde anahtar molekül olduğunu ve bu etkiyi periferik uyarıcı olarak meydana getirdiğini göstermiştir.

Vücut ağırlığının düzenlenmesi için enerji alımı ve tüketilmesi arasında bir denge kurulması gerekir. Leptin ile günlük enerji alımı arasında zıt ilişki vardır. Vücut adipozitesi, enerji dengesi ve insülin direncinin, serum leptin konsantrasyonlarının düzenlenmesinde rol oynadığı da gösterilmiştir (48). İnsanlarda leptin ve enerji tüketimi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çok çalışmada egzersizin akut olarak leptin seviyesini değiştirmedeği ancak uzun süreli egzersiz yapılması durumunda yağ kitlesinde oluşan azalma sonucunda plazma leptin konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir.

3-Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Leptin sempatik sistem aktivitesini artırarak enerji harcanımını indüklemekte ve muhtemelen bunu mitokondri membranında bulunan uncoupling proteinler aracılığı ile yapmaktadır. Sempatik sistem stimülasyonu norepinefrin turnoverını artırır. Bu da $\beta 3$ adrenerjik reseptör ve c-AMP'ye bağlı mekanizmayı aktive ederek termojenik kapasiteyi artırır (48).

4-Nöroendokrin Etkiler

Leptin eksikliği durumunda leptin verilmesiyle luteinize edici hormon (LH), tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve gonadotropin sekresyonunda düzelme görülmüştür. Leptin eksikliği olan ob/ob farelerde obeziteye ek olarak infertilite de mevcuttur. Bu farelere dışardan leptin verildiğinde plazma folikül stimüle edici hormon (FSH), LH ve testosteron düzeylerinin arttığı ve böylece pubertenin başladığı ve infertilitenin düzeldiği gösterilmiştir. Dişi ob / ob farelere uygulanan leptin yumurtalık ağırlığında artışa ve fonksiyonunda aktivasyona sebep olmuştur. Erkek farelerde ise testis ağırlığında artışa ve seminifer tübülde hücresel aktivasyona neden olmuştur. Leptinin insan ve kemiricilerde pubertenin başlamasını hızlandıran ilk periferik molekül olduğu gösterilmiştir. Hipotalamik hücrelerden luteinizan hormon salgılayan hormon (LHRH) salınımını uyarır. Bunun sonucunda FSH ve LH gonadal steroidleri uyarılır (50). Genetik olarak obez farelere leptin verildiğinde plazma kortikosteroid düzeyi azalmıştır. Leptinin, kortikosteroidin diüurnal salgılama ritmini düzenlediği bildirilmiştir. Glukokortikoidler insülin gibi enerji dengesinin düzenlenmesinde iki yönlü etki yapmaktadır. Periferik dokularda katabolik etkisinin tersine, merkezi sinir sisteminde besin alınımını artırmaktadır. Glukokortikoidler leptin gen ekspresyonunu direkt olarak etkileyebilir. Ayrıca leptinin de kortizol salınımını direkt inhibe ettiği bulunmuştur (50).

5-Termoregülasyon

Termogenezi düzenleyen santral mekanizmalarda bozukluklar sonucu obezite gelişmesi olasıdır. Obeziteye eğilim yaratan genler henüz bulunmamakla birlikte, büyük bir olasılıkla bunlar hipotalamusta gıda alımı veya termogenezi yöneten proteinleri kodlamaktadır. Soğuk muamelesi sonucunda beyaz yağ dokusunda B-adrenerjik stimülasyonu, sempatik aktivite ve cAMP, ob geninin ekspresyonunu azaltarak leptin sentezini düşürmektedir. Isı artışı ile birlikte soğuk bu etkisinin ortadan kalktığı ve leptin sentezinin arttığı görülmektedir (52).

6-Diğer Etkiler

İnsanlarda obezite dolaşımdaki yüksek leptin seviyesi ile birliktelik gösterir. Obezitede kemik iliği yüksek konsantrasyonda leptine maruz kalır ve bu durum kök hücre üretiminde artışa yol açar. Bunun sonucunda beyaz küre sayısında artış gözlenir. Bir başka çalışma ile insan CD34 hücrelerinde üretilen yeni bir sitokin reseptörü tanımlanmış ve bu reseptörün leptin reseptörüne benzer olduğu gösterilmiştir (52).

Leptin reseptörleri vasküler endotel hücrelerinde eksprese edilmektedir ve vazoregülasyonda ve anjiogenezde önemli rol oynamaktadır. Leptinin büyüme ve gelişme üzerine de etkileri vardır. Kemiricilere leptin antiserumu verildiğinde büyüme hormonu sekresyonunun azalması, leptinin büyüme üzerindeki direkt etkisini göstermektedir. Büyüme hormonu (GH) kısa dönemde serum leptin düzeyini uyarırken, uzun dönemde baskılayıcı etki göstermektedir. Leptin ise GH sekresyonunu düzenleyen metabolik bir işaretidir. IGF- 1, adipozitlerde etkin reseptörlerin yokluğu nedeniyle leptin ekspresyonunu etkilemez gibi görünmektedir. İştahsızlık ve kilo kaybı sıklıkla enfeksiyon hastalıklarına eşlik eder. Enfeksiyon sırasında kalori alımındaki azalmanın enfeksiyonda oluşan kilo kaybında büyük role sahip olduğu gösterilmiştir. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa) düzeyindeki artış; ağırlık kaybı, hipermetabolizma ve bazal metabolizma hızında artma ile birliktedir. TNF α 'nın insanlarda leptin gen ekspresyonunu kemiricilerdeki gibi azalttığı belirlenmiştir. İnterlökin 1, leptin düzeyini ya doğrudan ya da hipotalamik pitüiter adrenal aks aktivasyonunu artırarak azaltmaktadır. Kanser ve AİDS gibi durumlarda sitokin düzeylerinin artışıyla oluşan kaşeksiden leptinin sorumlu olabileceği sonucuna varılabilir (52). Kronik pozitif enerji dengesinde (gıda alımı>enerji harcanması) artmış leptin sekresyonunun etkileri, negatif enerji dengesinde (enerji harcanması>gıda alımı) azalmış leptin sekresyonunun etkileri gözlenir (53). Günümüzde, leptinin özellikle adipoz dokudan olmak üzere çeşitli dokulardan salgılandığı, santral ve periferik pek çok etkileri olduğu bilinmektedir. Yememin kısa süreli hormonal düzenlenmesinde ghrelin ile kolesistokinin; uzun süreli hormonal düzenlenmesinde insülin, leptin ve NPY rol oynar. Leptin, enerji dengesi ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde insülin ile birlikte önemli rol oynar. Adipositlerde leptin üretiminde azalma obezite gelişmesine yol açar (33).

Leptin rezistasının olası mekanizmaları ile ilgili olarak;

-Kan-beyin bariyerinden leptin transportunda bozulma

-Beyin içine leptin alımında bozulma

-İnhibitör proteinlerin etkisi düşünülmektedir.

Obezite, leptin yokluğunda ve yüksek leptin düzeylerinde ortaya çıkabilmektedir.

2.2.5. Leptin ve Metabolizma

Leptinin metabolizma üzerine iyi bilinmeyen ve olasılıkla oldukça kompleks etkileri vardır. Az gıda alımı, hem yağ kitlesi hem yağsız kitlede kayba neden olur. Leptin ile tedavi ise, adipoz dokuda lipolizi artırır, fakat yağsız dokuya etki belirgin değildir.

Leptin, yağ asidi sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan asetil Ko-A karboksilaz aktivitesini inhibe ederek yağ asidi ve trigliserid sentezini azaltıp lipid oksidasyonunu artırır. Yüksek doz leptin, pankreasın β hücrelerinde inhibitör etki göstermektedir; dolayısıyla glukoz oksidasyonunu inhibe eder (54). İnsanlarda düşük doz leptin verilmesinin, enerji harcanması ve dolaşımdaki tiroid hormonları üzerine ağırlık kaybının etkilerini tersine çevirdiği bildirilmiştir (55).

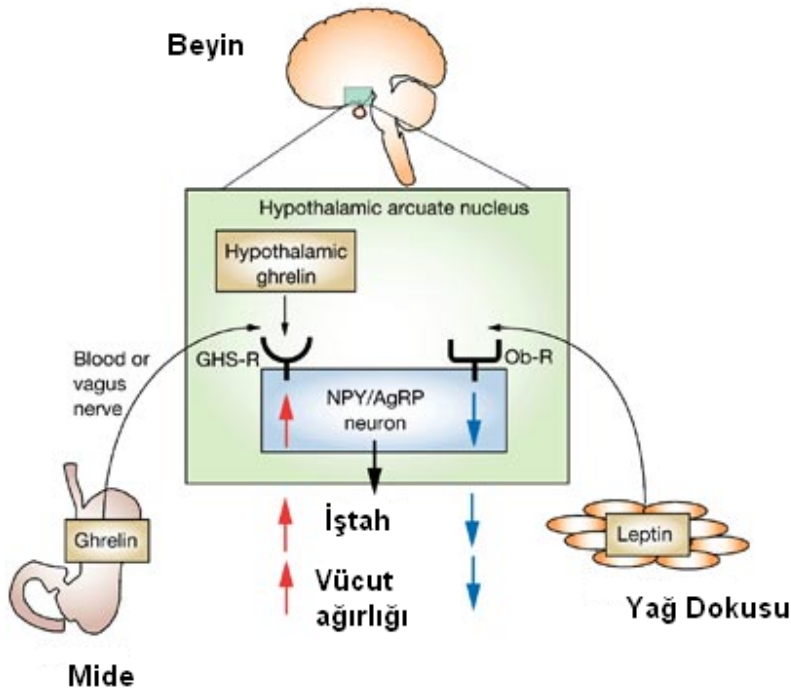
2.3. GHRELİN

Ghrelin 1999 yılında Japon bilim adamları tarafından keşfedilmiştir (56). Temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik (aa) lipopeptid yapıda bir hormondur (57,58). Ghrelin'in mRNA'sı hemen hemen bütün dokularda tespit edilmiştir. Çalışılan dokuların ghrelin mRNA miktarının mide fundusunda en fazla olduğu, bunu da sırasıyla, jejunum, duodenum, midenin antrumu, akciğer, pankreas dokusu, venöz sistem, safra kesesi, lenf nodu, özefagus, sol kolon, yanak, hipofiz, meme, böbrek, ovaryum, prostat, sağ kolon, ileum, karaciğer, dalak, fallopian tüp lenfositler, testis, yağ dokusu, plasenta, adrenal bez, kas, mesane, kalbin atriyumu, tiroid, miyokardiyum ve derinin takip ettiği belirlenmiştir (58).

Ghrelin ismi, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen "grow" sözcüğünün kökü olan "ghre" ile salgılatma anlamına gelen "relın" (salgılama) sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir (56). Daha sonra "appetite hormone" (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (60). Hormonun keşfinden bu yana "Ghr", "G-HH" "Ghrl" (4) ve "h-GHS" (61) gibi bir takım

farklı kısaltmalar kullanılmıştır. Yarılanma ömrü 15-20 dakika olan ghrelin; vücut sıvılarında ve dokularda iki formda bulunmaktadır (56). İnsan ghrelini N-terminal ucundaki 3. aa olan serine bağlı oktanil grubu adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asidi içermektedir. Oktanil grubu ghrelin'in aktif olması için gereklidir. Yani oktanil grubu içeren ghrelin aktif ghrelindir. Bünyesinde yağ asidi içermeyen ghrelin ise deaçile ghrelindir. Ve bu deaçile ghrelin inaktif ghrelin olarak da bilinmektedir. Deaçile ghrelin sirkülasyondaki toplam ghrelinin %80-90'ını oluşturmaktadır. Ghrelin, bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirilen tek peptid hormondur (56-58).

Farelere verilen orta zincirli yağ asitleri ve orta zincirli triaçil gliseroller, toplam ghrelin miktarlarını değiştirmeden midedeki açilli ghrelin miktarını artırmaktadır. (56).



Şekil 3. Leptin ve ghrelin tarafından iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesi (www.nature.com)

2.3.1. Ghrelinin Dokulardaki Dağılımı

Daha önce belirtildiği gibi bütün omurgalı türlerinde ghrelin'in ana sentez yeri midedir (57). Midenin fundus bölgesi, pilor bölgesine göre daha fazla ghrelin sentezlemektedir. Doku hibridizasyonu ve immunohistokimyasal analizler, midenin mukozal tabakasının belirli

bölgelerinde ghrelin pozitif hücreler olduğunu ortaya koymuştur (62). Mide endokrin hücrelerinin değişik tipleri vardır. İmmunoglobulin A yönünden aktif olan endokrin hücrelerin % 20'si ghrelin mRNA'sı içermektedir. Dolaşımdaki ghrelin'in büyük bir kısmı mideden, % 30'u ise ince bağırsak, meme (56) ve tükrük bezi gibi değişik organlardan kaynaklanmaktadır (63). Ghrelin sentezi, oksintik mukozadaki X/A benzeri hücreler tarafından yapılmaktadır. X/A benzeri hücreler fonksiyonel oksintik bezlerdeki endokrin hücre miktarının % 20'sini oluşturmaktadır. Ghrelin immunoreaktif hücreler; duodenum, jejunum, ileum, meme ve kolonda bulunmaktadır (57-58). İntestinal sistemin ghrelin derişimi duodenumdan kolona doğru azalmaktadır. Midede olduğu gibi bağırsakta da, n-oktanil ghrelin ve desaçil ghrelin formları bulunmaktadır. Alt gastrointestinal sistemde lümenle bağlantılı olan "açık" hücreler ve lümenle bağlantısı olmayan "kapalı" hücreler olmak üzere iki tip ghrelin hücresi belirlenmiştir (62). Ghrelin'in ana sentez kaynağı olduğu sanılan midenin oksintik mukozasını içeren kısmı, sıçanlarda cerrahi olarak çıkarılmış ve bu işlem sonrasında dolaşımdaki ghrelin konsantrasyonu % 80 oranında azalmıştır (64). Bu olay, ghrelin sentezininin esas kaynağının oksintik mukoza olduğunu göstermektedir. Gastrektomi yapılmış insanlarda da benzer bir azalmaya rastlanmıştır (65). Pankreas da ghrelin sentezleyen bir organdır (66). Lateral hipotalamus, arkuat nükleus (ARC), ventromediyal nükleus (VMN), dorsomediyal nükleus (DMN), paraventriküler nükleus (PVN) ve üçüncü ventrikülün endimal tabakasındaki çekirdekler arası boşlukta ghrelin ekspresyonu mevcuttur (67). Ghrelin mRNA'sının böbrekte özellikle glomerulusta bulunduğu açıklanmıştır (68). İmmünoreaktif ghrelin hücreleri, interstisyel leydig hücreleri ve sertoli hücrelerinde de tanımlanmıştır (69,70). Tükrük bezinde (71) ve dış dokusunda ghrelin varlığı da immunohistokimyasal ve RIA yöntemleriyle gösterilmiştir.

2.3.2. Ghrelinin Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri

2.3.2.1. Büyüme Hormonu (GH) Salınımına Etkileri:

Ghrelin'ın GH ile ilişkisi ilk keşfedilen etkilerindendir. Ghrelin'in, hipofiz membranında bulunan büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (Growth Hormone Secretagogues Receptor, GHS-R) vasıtasıyla hipofiz içine girmesi ve fosfolipaz C aktivasyonu sonucu intraselüler Ca^{2+} iyonu derişimini yükseltmesiyle GH salınımı uyarılır. Ghrelin büyüme hormonu salınımını

hem in vitro hem de in vivo şartlarda doz bağımlı olarak artırmaktadır (72,73). İnsan ve köpeklere ghrelinin intravenöz verilmesi büyüme hormonu salınımını uyarmaktadır (58). Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını arttırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır. Ghrelin, memelilerin dışındaki canlılarda da büyüme hormonu salınımını artırmaktadır (56). Ghrelin ve GHRH'ın birlikte verilmesi sinerjik olarak büyüme hormonu salınımını artırmaktadır. Yani tek tek verilmesine göre birlikte verilmesi büyüme hormonunun salınımını daha da fazla artırmaktadır. Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı özelliği ile vagus siniri arasında da bir bağlantı bulunmaktadır. Çünkü vagus siniri kesildiğinde ghrelin verilmesine rağmen büyüme hormonu salınımı aşırı derecede düşmektedir (74).

2.3.2.2. İştah Üzerine Etkisi:

Yemek yememiz, sinir sistemi dışında, hormonal olarak da kontrol edilmektedir. Kolesistokinin ve obestatin yeme esnasında salınarak doyumluk hissi vermektedir (54). Öğünlerde mide ve diğer dokulardan ghrelin salınımı arttığından tükürük ve kanda da derişimi %70-80 oranında (57,58) yükselmektedir.

GAH'ın iştah üzerine olan etkilerini 3 yolla gösterdiği kabul edilmektedir.

1. GAH, midede sentezlenerek kan dolaşımı ile hipotalamik arkuat nükleusa ve beynin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek ulaşmakta ve iştahı etkilemektedir.
2. Periferal olarak sentezlenen ghrelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta, bu da GHS-R ekspresyonuna neden olarak vagal bağlantısı olan nükleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarmaktadır.
3. Ghrelin, hipotalamusta lokal olarak sentezlenmekte ve direkt olarak hipotalamik arkuat nükleusdaki Nöropeptid Y/Agouti-Related Peptide(İştah Etkili Protein) (NPY/AGRP) ve diğer hücreleri uyarmaktadır (56).

2.3.2.3. HDL (Yüksek Dansiteli Lipoprotein) Üzerine Etkisi:

Doku ve serumda bulunan iki çeşit ghrelinden, desaçil ghrelin'in derişimi, açillenmiş ghrelinden daha fazladır (56). Ghrelin, kanda HDL'ye bağlanmaktadır. HDL'ye aynı zamanda bir kan esterazı olan paraoksanaz da bağlıdır. Ghrelinin üçüncü amino asidi olan serine sekiz

karbonlu bir yağ asidi bağlanmışır (57,58). Muhtemelen paraoksanaz bu yağ asidinin açıl bağlarını de-açilasyonla kırarak ghrelini inaktif forma getirmektedir (74).

2.3.2.4. Leptin Üzerine Etkileri:

Hematopietik sitokinlerin yapısına benzeyen leptin, 4 α sarmal yapmakta ve Cys 96–Cys 146 arasında bir disülfid bağı içermektedir. Başlangıçta leptinin sadece beyaz yağ dokusundan sentezlendiği düşünülürken, daha sonraki çalışmalarla leptinin kahverengi yağ dokusu, hipotalamus, pituiter bez, gastrik epitel, iskelet kası ve sinsityotrofoblast gibi birçok dokudan da sentezlendiği gösterilmiştir. Ghrelin ve leptin, “Ying-Yang” prensibi mekanizması dahilinde 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, barsak hormonları, parasempatik aktivite, yaş, gebelik, obezite, cinsiyet, polikistik over sendromu, enerji düzeyi, insülin direnci ve DM, GH eksikliği, akromegali, hipo ve hipertiroidizm, neonatal dönem ve bazı nöroendokrin gastrointestinal tümörler gibi faktörlere bağılı olarak ayarlanmaktadır (56). İntraserebroventriküler olarak leptin uygulandığında, arteriyal basınçta yükselme, ghrelin uygulandığında ise düşme olduğu gözlenmiştir (75).

2.3.2.5. Diğer Endokrin Etkileri:

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda ghrelin uygulaması hipofizden salınan ACTH, prolaktin, FSH, LH veya tiroid stimüle edici hormon (TSH) üzerine etki yapmazken GH salgısını arttırdığı belirlenmiştir (76). Gönüllü bireylerle yapılan deneysel çalışmalarda ghrelin uygulaması iştahı, GH, ACTH ve kortizölü stimüle etmekte, leptin uygulamaları ise bu sonuçlara yol açmamaktadır. Ghrelin, primer olarak insan hipotalamo-hipofiz-adrenal aksındaki (HPA) arjinin-vazopressini direkt uyararak, hipofiz hücrelerinden ACTH salınımını etkilemektedir. Uzun süreli GHSH (Büyüme hormonu salgılatıcı hormon) tedavisi esnasında HPA aksının stimülasyonu zayıflamaktadır. Çocuklukta GH veya GHRH reseptör mutasyonu taşıdığı bilinen bireylerde GHS ve ghrelin’in ACTH salınımı üzerine normal bireylere göre daha güçlü stimüle edici etkisi bulunmaktadır. Cushing sendromlu bireylerde artan kortizöl düzeyi, ghrelin düzeylerini direkt olarak etkilememektedir (56). Ghrelin’in GH, ACTH,

aldosteron, glukagon, prolaktin salınımını, GHRH ekspresyonunu ve mide asidi sekresyonunu artırdığı, mide motilitesi üzerine pozitif yönde etki ettiği, insülin sekresyonunu inhibe ettiği, somatostatin sekresyonunu engellediği, beslenmeyi ve hücre proliferasyonu gibi pek çok sistemi etkilediği gösterilmiştir (56-58).

2.4. RESİSTİN

Resistin, son yıllarda keşfedilmiş yağ hücresinden salgılanan bir hormondur. Resistin, RELM-alfa, RELM-beta ve RELM-gama gibi, sisteinden zengin proteinlerden oluşan, resistin benzeri molekül ailesinin (RELM) bir üyesidir. Obezite ve tip2 diyabet ile bağlantılıdır. Obezite, insülin direnci ve tip2 DM arasındaki ilişki net olarak bilinmemekte ama insülin rezistansı ile artmış adipozite arasındaki ilişkinin temel mekanizmaları kısmen anlaşılabilmiş durumdadır. Geçtiğimiz on yılda, adipoz doku, hem endokrin içeriği hem de immünolojik aktivitesi açısından ilgi görmüştür. Bu durum göz önüne alınırsa, adipoz dokudan salınan leptin, TNF-alfa, IL-6, adiponektin, resistin ve visfatin gibi faktörlerin, obezite ile ilişkili inflamasyon, insülin direnci ve tip2 DM oluşumuna sebep olduğu ortaya çıkmaktadır. Özellikle resistin, obezite ile ilişkili tip2 DM için potansiyel bir faktör olarak ilgi çekmektedir (77,78). Resistin negatif feedback mekanizma ile periferik etki ederek vücut yağ kitlesini düzenliyor olabilir (4,79). Resistinin monositlerin endotel hücresi ile adezyonuna engel olarak aterosklerotik vasküler damar hasarına karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir. Tip2 DM mikroanjiopatiden sorumlu tutulmaktadır. Resistin antidiyabetik ilaç thiazolidinedione (TZD)'nin etki mekanizması araştırılırken saptanmıştır. TZD özellikle yağ hücresinde belirgin olarak farklılaşma sağlayan, yağ hücre büyüklüğünü anlamlı olarak azaltan, hücrenin yağ asidi alımını artıran, plazma serbest yağ asidi miktarını düşüren ve insüline hassasiyeti artırarak insülin direncini ortadan kaldıran, antidiyabetik etkili bir ilaçtır. TZD ilacının fonksiyonel özellikleri; Yağ hücresinde nükleer reseptörlerle birleşir, peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR γ) affinitesini artırır (79,80). Resistin antidiyabetik etkisini gen ekspresyonunu azaltarak yapar. PPAR γ yağ hücresinde bulunan en iyi adipojenik determinasyon sağlayan faktördür (81). TZD'nin antidiyabetik etkisi PPAR γ üzerinden olup, TZD tedavisi insülin direncine bağlı 3T3-L1 yağ hücresinde, invitro koşullarda, mRNA farklılaşması ve geninin azalmasına ve resistinin azalmasına yol açar (4,80). 3T3-L1 yağ hücresi, insülin ile stimüle

edildiğinde, glukoz alımı (transportu) belirlenebilen model hücre olarak kullanılır, bu hücreler ile otokrin ve parakrin mekanizmaları açıklayan kültür çalışmaları resistinin keşfine neden olmuştur (80). 3T3-L1 hücreleri adipogenez sırasında resistin proteini mRNA'nın insülin ile indüklenmesiyle resistin sentezi yaparlar (4). 3T3-L1 yağ hücresinde, resistin ve resistin mRNA seviyesinin, antidiyabetik TZD uygulamasının down regülasyonuna neden olduğu ve resistini azalttığı, *invivo* koşullarda gösterilmiştir. TZD hedef dokuda *invivo* insüline hassasiyeti, PPAR γ 'a yüksek yatkınlık (affinite) sağlayarak artırır. Resistin enjeksiyonlarının, farelerde hedef hücrelerin glukoz toleransını azalttığı, insüline hassasiyeti körelttiği, serum insülin düzeyini düşürdüğü ve böylece insülin direncini giderdiği gösterilmiştir (82). Resistinin glukoz metabolizmasına etkili insülin antagonistisi gibi çalışan bir hormon olarak görev yaptığı sanılmaktadır. Reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanamamıştır (79). Devam etmekte olan bazı çalışmalarda, resistinin asıl hedefinin hepatik insülin resistansı yaratacak şekilde karaciğer olduğu ve sekonder olarak da adipoz doku ve iskelet kasında etkileri olduğu gösterilmiştir (83). Resistin farede en yüksek miktarda dişi gonadal yağ dokusunda ve erkek epididimal beyaz yağ dokusunda bulunur. Obezlerde fazla kiloların azaltılmasında egzersiz desteğine yardımcı gibi görülmektedir (79,82). Adipoz dokunun aşırı çalışmasının resistin seviyelerini yükselttiği bilinmektedir. Resistinin adipositlerden mi, preadipositlerden mi yoksa makrofajlardan mı salgılandığına yönelik bir tartışma mevcuttur (84). Bazı çalışmalara göre makrofajlar resistin sirkülasyonunda predominant güçtür (85). Obezitede makrofajların adipoz dokuya artmış infiltrasyonu ve inflamasyonu sözkonusudur (86). Tabi bu noktada, aktive olmuş makrofajların adipoz dokudan resistin salınımına sebep olduğu iddia edilebilir. Ama Pagano ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, insanlarda resistin salınımının adipoz dokudan olduğu gösterilmektedir (87). Yine de hem adipositlerin hem de preadipositlerin resistin seviyelerine katkısı inkar edilemez ve bu durum obezitede artmış yağ doku kitlesi ile ilişkilendirilebilir. Kemirgen çalışmalarına göre resistin salınımında ana kaynak adipoz dokudur. Her ne kadar fareler ve insanlarda resistin homologlarının fonksiyonları benzer olsa da salınımında bariz kantitatif farklılıklar mevcuttur (88).

2.4.1. Resistinin Yapısal Biyolojisi

Son çalışmalar resistinin yapısını, ekspresyonunu, sekresyonunu ve dolaşımdaki seviyelerini belirleyerek hem insanlardaki hem de farelerdeki fonksiyonlarını belirlemeye yöneliktir. Bu konuda en önemli katkılardan birini Patel ve arkadaşları 2004 yılında, x-ray kristalografi yöntemiyle multimerik yapıyı göstererek vermiştir. Farelerde resistinin iki farklı halde dolaşımda bulunduğunu göstermiştir; yüksek molekül ağırlıklı (HMW) hegzamerik ve düşük molekül ağırlıklı (LMW) monomerik form. Monomerik formun, daha potent ve daha aktif olduğu, *invivo* olarak gösterilmiştir. Gerber ve arkadaşları ise (89) insan serumunda dolaşan pek çok farklı HMW izoformu olduğunu saptamışlardır. Ağırlık çıkarma kromatografi yöntemiyle, resistin oligomerizasyonu tespit edilmiştir. Graveleau ve arkadaşları bu alanda daha detaylı incelemeler yapmış, resistinin multimerik yapısının fonksiyonu üzerine bilgiler elde etmişlerdir. İnsan ve fare resistinin oligomerizasyonunun fare kardiyomyositlerinde insüline bağlı glukoz alımının bozduğunu göstermişlerdir. Bu da bize insan ve fare resistinleri arasında benzer özellikler olduğunu gösteren ilk delildir. İlâveten, insanlarda resistin *invitro* olarak, insülin etkisini bozarken, *invivo* olarak da hiper-resisteninemi ve tip2 DM arasındaki korelasyonu artırdığı düşünülmektedir. Karaciğerin aksine, kalp kası hücrelerinde biyolojik aktivasyon için oligomerizasyon gerekmektedir (88). Bazı uzmanlar, resistin oligomerlerinin karaciğerde, adiponektin benzeri monomerler oluşturmak için işlenmeye girdiğini iddia etmektedir. O zaman çeşitli izoformların, özellikle obezite ve insülin direnci modellerinde, kas ve karaciğer dokularındaki etkileri farklılık gösterebilir. Yine de multimerik yapının fonksiyonları ve düzenleme mekanizmaları halen tam olarak bilinmemektedir.

2.4.2. Obezite ile İlişkisi ve Tip2 DM Patogenezindeki Rolü

Kemirgen çalışmalarında, resistinin hepatik hücreler ve iskelet kası hücrelerinde, insülin aktivitesinin bozulmasında fizyolojik rolü olduğunu göstermektedir. *Invivo* çalışmalarda, resistinin transgenik overekspresyonunun, hepatik glukoz üretimini artırarak insülin direnci sağladığını göstermektedir (90). Yüksek yağlı gıdalarla beslenme, hiperresisteninemi ve hepatik insülin rezistansına sebep olmaktadır. İlâveten, bu farelerin bir resistin oligonükleotidi ile tedavi edilmesi sonucu hepatik insülin rezistansı düzeltilmektedir (83). Bozulmuş insülin üretimi görülen transgenik resistin overekspresyonu ya da adenovirüse bağlı hiperresisteninemi gibi durumlarda, periferik dokularda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu bulgular resistinin

diyabetojenik etkileri olduğuna işaret etmektedir. İnsanlarda ise hala böyle bir etkinin varlığı bilinmemektedir. Son yıllarda resistinin, insanlarda ve farelerde, obezite ve insülin direnci üzerine etkisinin fizyolojik rolü üzerine bazı tartışmalar mevcuttur (84). Değişik sağlık koşullarında resistinin rolü incelenmektedir. Örneğin bir çalışmada, HIV pozitif hastalarda, lipodistrofi, insülin rezistansı ve hiperresistinemi araştırılmıştır. Roziglitazon tedavisi sonrası, resistin seviyelerinde düşme saptanmıştır. Bu da bize resistinin hepatik glukoz seviyeleri üzerine etki eden önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Çünkü HIV pozitif lipodistrofik hastalarda insülin direnci olması temel karakteristiktir (84). Bu çalışma özellikle resistinin hepatik etkilerinin, periferik etkilerinden daha önemli olduğunu göstermektedir. Juvenil obezitede, insülin direnci markırları olarak resistin ölçümleri, iki farklı grupta yapılmıştır (89). Zayıf ve şişman çocuklarda yapılan resistin ölçümlerinde, iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Pagano ve arkadaşları (87) resistin konsantrasyonlarının, adipozite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir, bu da resistinin dolaşımdaki miktarıyla obezitenin ilişkili olduğunu göstermiştir. Pek çok kemirgen çalışmasında, resistinin glukozla bağlı hiperinsülinemi üzerinde rolü olduğu bildirilse de son yapılan pek çok insan çalışmasında resistin ve insülin direnci arasında ilişkilendirme yapılamamıştır. Son çalışmalar, adipositlerin ve iskelet kaslarının resistinin ana hedef hücreleri olduğunu göstermektedir. Her ne kadar, iskelet kaslarından artmış yağ asidi mobilizasyonunun, insülin rezistansı ve lipotoksisite yaptığı bilirse de, resistinin bu mobilizasyon üzerine etkisi olup-olmadığı bilinmemektedir. Palanivel ve arkadaşları (91) tarafından yapılan bir çalışmada resistinin, iskelet kasında, yağ asidi alımı ve metabolizmasını, AMP ile aktiflenen protein kinazı hedefleyerek yavaşlattığı görülmektedir. Resistin, hem doğrudan karaciğer hücresine etki ederek hem de iskelet kası hücresinden serbest yağ asidi oluşumunu artırarak insülin direnci oluşturabilmektedir. Borst ve arkadaşları (92) viseral çıkarılma uygulanan farelerde, iskelet kasında, muhtemelen azalmış resistin ve IL seviyelerine bağlı olarak, insülin cevabında artış gözlemlenmişlerdir. Bu da bize göstermektedir ki, viseral yağ dokusu, resistin salınımında ana kaynak olabilir. Dahası, serum resistin seviyesindeki azalma, viseral yağ çıkarılması sonucu oluşan insülin direncinin geri döndürülmesinde rol oynayabilir.

2.5. LİPİD PARAMETRELERİ

2.5.1. Total Kolesterol

Kolesterol, steroid yapıda katı bir alkol olup, 17. karbon atomuna bağlı hidrokarbon yan zincirinden dolayı, lipid özelliği gösterir. Kolesterol dışardan alındığı gibi, vücutta asetil-CoA'dan da kolayca sentezlenir. Kolesterol, safra asitleri, D vitamini ve steroid hormonların sentezinde kullanılır. Ayrıca hücre zarının yapısına dahil olur. Kolesterolde enerji üretilmediğinden dolayı, sentezi kolay, yıkımı ise zordur. Normal plazma kolesterolünün %70'i yağ asitleri ile esterleşmiş (ester kolesterol), %30'u da serbest haldedir. Total kolesterol (TK) miktarı yaşla ilgili olup, 45 yaşın altındakilerde %120-240 mg arasındadır. 45-60 yaşları arasında ise %260 mg'ın üzerine kadar çıkabilir. 15-45 yaşları arasında her sene yaklaşık %2 mg kadar artar. 60 yaşından sonra ise düşmeye başlar. Bütün yaşlar için ideal kolesterol miktarı 200 mg/dl'den düşük olmasıdır. Genel olarak erkeklerdeki total kan kolesterol miktarı kadınlarınkinden daha yüksektir. Bunun östrojenlerin plazma kolesterol miktarını azaltmasından ileri geldiği tahmin edilmektedir. Yeni doğanlarda total kolesterol miktarı yetişkinin yarısı kadar olup, 2. aydan sonra yetişkindeki miktarın alt sınırına ulaşır. Gebelikte ve bilhassa doğuma yakın devrede total kolesterol miktarında fazla bir artış görülür. Myokard infarktüsü geçiren kişilerde, infarktüsten 24 saat sonra kan kolesterolü şiddetle azalır ve birkaç hafta düşük seyrederek (93).

Kolesterolün arttığı haller;

- a. Ateroskleroz,
- b. Karaciğer hastalıkları (Tıkanma sarılıkları, hepatik glikojen depo hastalığı, hafif infeksiyöz hepatit, hafif portal siroz vs.)
- c. Böbrek hastalıkları (Nefrit, nefrotik sendrom, nefroz),
- d. Diyabetes mellitus,
- e. Hipotiroidi,
- f. Lösemi,
- g. Eklampsi.

Kolesterolün azaldığı haller;

- a. Hipertiroidizm,
- b. Karaciğer hastalıkları (terminal portal siroz),

- c. Anemiler,
- d. Hemofililer,
- e. İnfeksiyonlar,
- f. Malnütrisyonlar,
- g. Steatore,
- h. Terminal üremi.

2.5.2. LDL (Düşük Dansiteli Lipoprotein)

LDL, VLDL artığı olarak damar içinde sentezlenir. Kolesterolce en zengin lipoprotein partikülüdür. Ekstrahepatik dokularda ve karaciğerde reseptörleri bulunur. Bu reseptörlere, yapısında bulunan Apo B-100 vasıtası ile bağlanarak katabolize edilir. LDL katabolizmasında reseptörler dışında da bazı yollar bulunmaktadır. Bunların başında LDL partiküllerinin makrofajlar tarafından endositozla alınarak katabolize edilmeleri gelir. Özellikle okside LDL tercihen alınır. Bu yüzden plazmada LDL'nin arttığı durumlarda makrofajlar fazla miktarda kolesterol alarak yağla dolmuş bir kesecik halini alırlar. Bu hücrelere 'köpük hücreleri=foam cells' adı verilir. Köpük hücre oluşumunda ateroskleroza sebep olur. Dolayısı ile LDL'nin artması organizmanın aleyhinedir (93).

2.5.3. VLDL (Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein)

Endojen trigliserit bakımından oldukça zengindir. Karaciğerde sentezlenir. Fonksiyonu, karaciğerde sentezlenen trigliserit ve kolesterolü ekstrahepatik dokulara taşımaktır. Karaciğerde sentezlenen bu kolesterol ve trigliserit endojen lipitlerdir. Organizmada enerji yükü fazla olduğunda (fazla beslenme) VLDL sentezi artar (93).

2.5.4. HDL (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)

Şilomikron, VLDL, ve LDL'nin metabolizması iyi bilindiği halde HDL metabolizması tam olarak anlaşılamamıştır. HDL kitlesinin % 50'si protein, % 30'u fosfolipid, % 20'si kolesteroldür. HDL'nin katabolize edildiği başlıca yer de yine karaciğerdir. HDL'nin başlıca

fonksiyonu dokulardan karaciğere kolesterol taşımaktır. Buna ‘ters (revers) kolesterol transportu’ denir. Böylece, kolesterol karaciğere taşınarak safra asitlerinin sentezi sağlanır. HDL’nin artması organizmanın lehine, azalması ise aleyhinedir. HDL lipoproteini, HDL₁ (HDLc), HDL₂, HDL₃ olmak üzere 3 şekilde bulunur. Bunlardan asıl koruyucu olan fraksiyon HDL₂’dir. Alkol içenlerde HDL₃ arttığından dolayı total HDL de artar. Fakat bu artış koroner kalp hastalığı bakımından bir fayda sağlamaz. HDL’nin yapısındaki kolesterolün çoğu ester kolesteroldür. Kolesterolün esterleşmesini sağlayan enzim Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz (LCAT) enzimidir.

Lipoprotein metabolizmasında görülen bozukluklar 2 şekilde meydana gelir:

1. Lipoproteinlerin fazla üretimi
2. Lipoprotein katabolizmasındaki bozukluklar

Günümüze kadar yapılan çalışmalar çoğunlukla lipoprotein metabolizmasındaki bozuklukların katabolizma yetersizliğinden kaynaklandığını göstermiştir. Mesela LDL reseptörlerinin yetersizliği, apoprotein sentez yetersizliği veya enzim sentezindeki yetersizlikler katabolizma bozukluklarının başta gelen sebepleridir (93).

2.5.5. Trigliserit

Trigliseritler, gliserolün üç tane hidroksil grubu ile yağ asitlerinin oluşturdukları esterlerdir (91). Açılgliserollerin (gliserit) sınıfı sahip oldukları yağ asidi grupları tarafından belirlenir. Bir yağ asidi: monogliserit; iki yağ asidi: digliserit; üç yağ asidi: triaçilgliseroller (trigliseritler). İnsanların beslenme tarzı sonucu, trigliseritler doku depo yağının %95’ini, plazmada bulunan gliseril esterlerinin başlıca formunu oluşturur. Monogliseritler, digliseritler veya trigliseritlerde bulunan yağ asidi artıkları oldukça farklıdır ve uzun zincirli yağ asitlerinin kombinasyonlarını içermektedir. Bitkisel trigliseritler (örneğin mısır, ayçiçeği ve safran yağı) büyük miktarlarda C₁₈:2 veya linoleik kalıntıları içerirler ve oda ısısında sıvı durumdadırlar. Hayvanlarda özellikle geviş getiren hayvanlardaki trigliseritler C₁₂:0 dan C₁₈:0 kadar uzunluktaki doymuş yağ asit kalıntılarını içerdiklerinden, oda ısısında katıdır. Hindistan cevizi yağı gibi bazı bitki trigliseritleri de oldukça doymuş olup oda ısısında katı olabilmektedir (94).

2.6. STATİNLER

Karaciğer kolesterol sentezinde ve dolaşımından düşük dansiteli lipoprotein kolesterolün (LDL-K) temizlenmesinde rol oynayan esas organdır. LDL'nin kandan temizlenmesinin %40-60'ı karaciğer tarafından oluşturulmaktadır. Kolesterol biyosentezinde β -hidroksi- β -metilglutaril koenzimA redüktaz (HMG KoA redüktaz) enzimi esas katalizördür. Statinler olarak bilinen HMG KoA redüktaz inhibitörleri bu enzimi bloke ederek hepatositte kolesterol sentezini inhibe ederler. Oluşan hepatoselüler kolesterol eksikliği sonucu hepatosit membranındaki LDL reseptör sayısı, aktivitesi artar, bunun sonucu daha fazla sayıda LDL partikülleri dolaşımdan temizlenmiş olur, böylece plazma LDL-K ve apoprotein B derişimleri azalır. Çalışmalar, statinlerle tedavi görenlerde LDL'nin in vitro oksidasyona daha dirençli olduğunu ortaya koymuştur. Bunun nedeni muhtemelen LDL partiküllerinin dolaşım zamanının kısalmasına bağlı olarak, zamana bağımlı modifikasyonlarının azalmasıdır. Statinler, LDL kolesterolü yüksek olan hastaların çoğunda tedavide ilk seçenektir. Statinlerin tedavide ilk seçenek olması, sadece bunların çok etkili olmasından kaynaklanmaz, ayrıca bunların yan etkilerinin az olması da büyük bir avantajdır. Ayrıca, statinler total mortaliteyi azalttığı gösterilmiş olan tek lipid düşürücü ilaç grubudur. LDL kolesterolü azaltmaları yanında statinler yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolde (HDL-K) %5-10 kadar bir artış ve trigliseritlerde de %10 kadar bir azalma oluştururlar. Ancak yüksek dozlarda ve hipertrigiseridemisi olanlarda trigliseritlerdeki azalma % 30 kadar olabilir. Statinlerin, aterotrombotik proses üzerine başka faydalı etkileri olduğu da saptanmıştır. Düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve göçünü inhibe ettikleri ve trombosit agregasyonunu azalttıkları çalışmalarda gösterilmiştir. Halen, tedavide kullanılmakta olan statinler; lovastatin, simvastatin, provastatin, fluvastatin, atorvastatin ve serivastatindir. Bunlardan fluvastatin, atorvastatin ve serivastatin sentetik analog, diğerleri doğal maddelerdir (95).

2.6.1. Statinlerin Yan Etkileri

Statinler genellikle çok iyi tolere edilirler. Bu potent ilaçların yan etkileri çok az olup ender olarak ilacın kesilmesini gerektirir. Statinlerin kullanımında en sık görülen yan etkiler hafif

gaz, dispepsi, karın ağrısı ve mide bulantısıdır. Ancak bunlar ilaca devam edildiğinde zamanla kaybolur. Statinler karaciğer transaminaz enzim düzeylerinde hafif bir artışa neden olabilirler. Bazı hastalarda birlikte alkol alınması bunu artırabilir. Bu yan etkinin görülme sıklığı %1 kadardır. Transaminazlardaki hafif yükselme tedavinin kesilmesini gerektirmez. Ancak transaminaz düzeylerinde normalin üst değerinin üç katından fazla ısrarlı bir yükseliş durumunda ilacın kesilmesi gerekir. Transaminazlardaki yükselme tersinir olup ilacın kesilmesi ile değerler normale düşer ve daha sonra daha küçük dozlarda, statinler tekrar denenebilir. Transaminazların rutin takibi, tedaviye başladıktan sonra 1,5 ve 3. aylarda ve sonra yılda 2 defa olmak üzere yapılmalıdır. Statin tedavisi ile ilişkili en önemli yan etki miyopatidir. Son derece ender olarak görülen bu komplikasyon ileri derecede halsizlik, kas ağrıları, kreatin fosfokinaz düzeylerinde ileri derecede yükselme ile karakterizedir. İlaç kesildiği zaman miyopati genellikle düzelir. Ayrıca, karaciğer yetmezliği olanlarda da statinlerin kullanılmaması ve araya giren ağır infeksiyon gibi hastalık durumlarında da statinlere ara verilmesi uygundur. Statinler, sitokrom p450 sistemini etkilemezler. Statin tedavisine tek kontrendikasyon gebeliktir. Deney hayvanlarında lovastatin ve fluvastatin ile teratojenite gösterilmiştir (95).

2.6.2. Fluvastatin

Fluvastatin ilk kez sentetik olarak üretilip total ve LDL-K'yı azaltıcı etkisiyle tedaviye girmiş bir statindir. Bu etkisiyle koroner kalp hastalığı bulgularında azalma sağlamaktadır. Fluvastatin az oranda yan etkiye sahiptir ve iyi tolere edilir. Karaciğer enzimlerindeki anormalliklerin ortaya çıkması nadirdir, diğer statinlere göre miyozit ve rbdomyozit riski daha azdır. Fluvastatin koroner kalp hastalığı riski altındaki hastalarda hiperkolesterolemiyi tedavi etmede oldukça yararlıdır (96). Ticari olarak Novartis firması tarafından 40 mg'lık tabletler halinde Lescol adıyla piyasada bulunmaktadır. Kimyasal yapısı indol halkası içermektedir. Fluvastatin ile tedavinin aterosklerotik koroner kalp hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı ve kardiyovasküler morbidite/mortalite sıklığını azalttığı günümüze değin ortaya çıkan bulgularla gösterilmektedir. John ve arkadaşları hiperkolesterolemik hastalarda fluvastatin tedavisinin endotele bağlı gevşemeleri iyileştirdiğini göstermişlerdir. Bu etki fluvastatinin sadece kolesterol düşürücü etkisiyle açıklanmayıp, non-lipid mekanizmaların katkısı olduğu bildirilmiştir. Olasılıkla da mevolanat yolağının değişimiyle ilgili olduğu

gösterilmiştir. Fluvastatinin antiaterosklerotik antitrombotik etkisi, hastalığın ve klinik bulguların ilerlemesi üzerindeki yararlı etkilerine katkıda bulunabilir. Bu etkiler monositlerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunun ve lökositlerin endotelyuma yapışmasının azaltılması, immünomodülasyon, LDL'nin oksidasyonunun engellenmesi, kolesterol esterifikasyonunun ve birikiminin inhibisyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerindeki etkilerdir. Raiteri ve arkadaşları, fluvastatin, simvastatin ve serivastatinin plazma kolesterolünden bağımsız, doza bağlı düz kas hücre proliferasyonunu azalttığını göstermişlerdir. Bu etki mevalonat eklenmesiyle önlenmiştir. Fluvastatin monosit ve endotel hücreleri arasındaki hücrel interaksiyonu, özellikle monositlerde lenfosit fonksiyonu ile ilişkili olan antijen-1 ve ICAM-1'in ekspresyonunu azaltarak inhibe etmiştir. Fluvastatinin adezyon molekülleri üzerindeki bu inhibitör etkisi, mevalonat ilavesiyle tamamen geriye dönmüştür. Bu etkiye statinlerin monositler üzerindeki LDL reseptörlerinin ekspresyonunu azaltmaları aracılık edebilir. Fluvastatin monosit kaynaklı makrofajlardaki kolesterol ester birikimini, serbest kolesterolü azaltarak, ya da LDL endositozunu engelleyerek inhibe etmektedir. Fluvastatinin kolesterol esterifikasyonunu inhibe etme gücü, normal hücrelerdekine nazaran kolesterolle yüklü hücrelerde daha fazladır. Bu olay fluvastatinin aterosklerotik arter duvarında olası spesifik ve diğer statinlere göre daha belirgin bir etkisi olduğunu göstermektedir (6).

2.7. Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE)

Kafeik asit fenetil ester (CAPE), arıların bitkilerden topladığı özütün içerisinde bulunan keskin ve güzel kokulu propolis maddesinin aktif bileşenlerinden birisidir. Propolis'in antimikrobik, antiinflamatuvar, immunmodülatör, antimutajenik, antioksidan etkileri çeşitli çalışmalarla ortaya konmuş, bu etkilerin çoğunun propolis'in etkin maddelerinden biri olan CAPE'ye bağlı olduğu gösterilmiştir (7). İnsan vücudundaki normal hücrelere karşı bilinen hiçbir zararlı etkisi bulunmamaktadır. Halk arasında, sık tüketimi olan ve sağlığa yararlı özellikleri uzun yıllardan beri bilinen ancak üzerine bilimsel çalışmaların başlaması uzun zaman alan bir bileşiktir (97). Arı kovanlarının çatlak ve hasarlanmış yerlerinin tamirinde, dış ortamdan izole edilmesinde, giriş deliklerinin daraltılmasında, kovanın içine giren zararlı maddeler, mikroorganizmalar ve böceklerin mumlanarak etkisiz hale getirilmesinde propolis kullanılmaktadır (98). Propoliste yaklaşık 100 çeşitten fazla bileşen bulunmuştur. Propolis

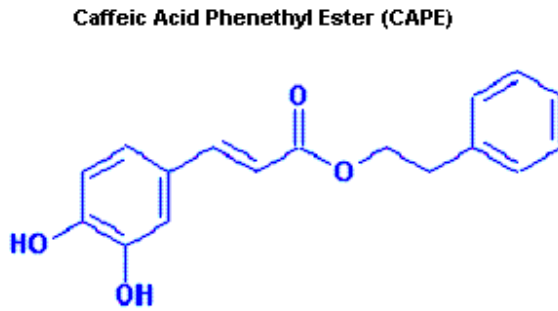
arılardan bitkilerden topladığı maddelere göre değişmektedir. Flavanoidler, kafeik asit ve esterleri propoliste en fazla bulunan ve propolisin biyolojik olarak aktif bileşenidir (99).

2.7.1. CAPE nin Yapısı ve Kimyasal Özellikleri

Yapısal olarak flavanoidlere benzeyen CAPE'nin iki halkasal yapısı vardır.

MOLEKÜL FORMÜLÜ: C₁₇H₁₆O₄

MOLEKÜL AĞIRLIĞI: 284.3



Şekil 4. CAPE'in kimyasal formülü (100).

Halkalardan bir tanesinde molekülün hemen hemen bütün kimyasal özelliklerini gösteren ve fonksiyonel olan iki "-OH" grubu vardır. Hidroksil grupları, aktif bir şekilde elektron alıp vererek oksidan ve redüktan özellik gösterirler. Çok uzun aromatik ve alifatik yapıda karbon grupları taşıdığı için aynı zamanda lipofilik özelliktedirler (101). Böylece molekülün kolayca hücre membran yapılarından geçmesi ve etki edeceği bölgeye ulaşması kolaylaşır. CAPE intraperitoneal olarak uygulandığı zaman yeterli kan konsantrasyonuna ulaşmaktadır.

2.7.2. CAPE nin Fonksiyonel Özellikleri

Canlılar üzerindeki bu olumlu etkileri çeşitli faktörlere dayandırılabilir. CAPE; 10 µmol/kg konsantrasyonda ksantin-ksantin oksidaz sistemini ve reaktif serbest oksijen radikali oluşumunu bloke etmektedir. Bu durum, yapılan birçok çalışmada poliansature yağ asitlerinin oksidasyonuna sekonder olarak oluşan malondialdehid düzeyini anlamlı ölçüde düşürmesi ile doğrulanmaktadır (102). CAPE'nin protein tirozin kinaz, siklooksijenaz (non-spesifik olarak) ve lipooksijenaz aktivitesini baskıladığı ve böylece lipid peroksidasyonunu engellediği

gösterilmiştir (99,103). CAPE'nin antiinflamatuvar etkinliği yapılan çalışmalarda Diklofenak ve Hidrokortizon ile eşdeğer bulunmuştur (97). CAPE, özgül olarak NF- κ B'yi bloke ederek ve oksijen radikallerini bloke ederek başta TNF- α olmak üzere birçok inflamatuvar ajanları bloke etmektedir. CAPE'nin glukokortikoid reseptörlerinden bağımsız olarak inflamatuvar hücrelerde apoptozisi önlediği de gösterilmiştir. Ayrıca CAPE; ornitin karboksilaz, 5-alfa redüktaz, proteaz, lipoksijenaz, HIV-1 integras gibi bazı enzimlerin potansiyel engelleyicisidir (105).

2.7.3. CAPE nin Yan Etkileri

Propolis düşük dozlarda kullanıldığında güvenli olarak bilinirken, 15 g/gün dozundan fazla kullanıldığında yan etki sıklığı artmaktadır. En sık yan etkiler allerjik reaksiyonlar, cilt ve müköz membran irritasyonu olarak bildirildiğinden astım hastaları, egzemalı ve ürtikerli hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. MATERYAL

3.1.1. Vakaların Oluşturulması, Gruplama ve Deneysel Uygulama İle İlgili Hususlar

Deneysel çalışma projesi ile ilgili etik kurul izni alınması (28.08.2008 tarih ve 2008-34 sayılı) ve BAP (Bilimsel Araştırma Projeleri, Proje No: 08102011) maddi desteğin sağlanmasını takiben 250-300 gram ağırlığında 80 adet Sprague-Dawley erkek rat üretimi Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden talep edildi. Üretilen hayvanlar 2008 yılı Mayıs-Haziran-Temmuz-Ağustos aylarını takiben 15 haftalık olduklarında; Eylül ayı başında bir haftalık egzersiz alıştırmaya programı ile ön deneme çalışması gerçekleştirilerek; egzersize yatkın ratlar egzersiz gruplarına ve yatkın olmayan ratlar ise sedanter gruplara paylaştırıldı. Bu alıştırmaya programında; a) 1.-3. günlerde 10 m/dk, 20 m/dk ve 25 m/dk onar dakikalık koşu, b) 4. gün 25 m/dk yirmi dakikalık koşu ve c) 5. gün 25 m/dk otuz dakikalık koşu uygulandı. Uygulama programı sonrasında gruplar aşağıdaki gibi oluşturuldu.

- **Grup 1:** 6 hafta boyunca İ.P. serum fizyolojik verildi.
- **Grup 2:** Bir hafta egzersize alıştırmayı müteakiben 2.-7. haftalar arasında 6 hafta süreyle egzersiz yaptırıldı. 6 hafta boyunca İ.P. serum fizyolojik verildi.
- **Grup 3:** 6 hafta boyunca İ.P. % 40'lık etanol verildi.
- **Grup 4:** Bir hafta egzersize alıştırmayı müteakiben 2.-7. haftalar arasında 6 hafta süreyle egzersiz yaptırıldı. 6 hafta boyunca İ.P. % 40'lık etanol verildi.
- **Grup 5:** 6 hafta boyunca 10 mikromol/kg/gün dozunda CAPE İ.P. yolla verildi.
- **Grup 6:** Bir hafta egzersize alıştırmayı müteakiben 2.-7. haftalar arasında 6 hafta süreyle egzersiz yaptırıldı. 10 mikromol/kg/gün dozunda CAPE 2.-7. haftalarda İ.P. verildi.
- **Grup 7:** 6 hafta boyunca 1 mg/kg/gün dozunda fluvastatin İ.P. verildi.
- **Grup 8:** Bir hafta egzersize alıştırmayı müteakiben 2.-7. haftalar arasında 6 hafta süreyle egzersiz yaptırıldı. 1 mg/kg/gün dozunda fluvastatin 2.-7. haftalarda İ.P. verildi.

Grup 5 ve 6'ya uygulanan CAPE (Sigma C8221) %40 olarak hazırlanmış olan etanolde eritilip uygulandı.

Daha sonraki haftalarda (2.-7. haftalar) ise 25 m/dk 45 dakikalık koşu uygulandı. Tüm gruplardaki sıçanlara son egzersiz uygulamasından 24 saat sonra intraperitoneal (İ.P.) ketamin hidroklorür (50mg/kg)+ksilazin HCL 5 mg/kg ile anestezi uygulandıktan intrakardiyak kan alımı sonrası servikal dislokasyon ötenazisi uygulandı. Alınan kan süratle santrifüje edilip elde edilen serum biyokimyasal analizler için plastik ve kapaklı ependorf tüplere transfer edilerek -80 °C'de derin dondurucuda saklandı. Ghrelin, resistin ve leptin ELISA yöntemi ile TG, TK, HDL-K kolorimetrik olarak ölçüldü ve LDL-K ise Friedewald formülüne göre hesaplandı.

3.1.2.Kullanılan Cihazlar

- Hayvan koşu bandı (MAY TME 0804 marka)
- Otomatik ELISA okuyucusu (ELx 800 marka)
- Otomatik ELISA yıkayıcısı (ELx 50 marka)
- Ayarlanabilir otomatik pipetler
- Vortex (NÜVE)
- Shaker (BIOSAN orbital shaker)

3.2. METOD

3.2.1. Leptin Ölçümü

Leptin, ELISA yöntemi ile çalışan USBiological marka kit kullanılarak (kat no:L1670-30J) ölçüldü. Testin prensibi kısaca şu şekildedir: Standartlar, kontrol örnekleri ve rat serum numuneleri fare leptin antikoru ile kaplanmış kuyucuklarda inkübe edilir. İnkübasyon ve yıkamanın ardından biotin ile işaretli poliklonal fare leptin antikoru kuyucuklara ilave edilir. İmmobilize leptin antikor kompleksi ile inkübe edilir. İkinci yıkamanın ardından, Streptavidin-HRP konjugatı eklenir. İnkübasyon ve son yıkamanın ardından kalan konjugat, substrat solüsyonu (TMB) ile reaksiyona girer. Reaksiyon asidik solüsyon eklenerek durdurulur. Meydana gelen yeşil rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Absorbanslar leptin konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Standart leptin konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizilir. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin leptin konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplanır.

3.2.2. Ghrelin Ölçümü

Ghrelin, ELISA yöntemi ile çalışan USBiological marka kit kullanılarak (kat no:G2033-73) ölçüldü. Bu enzim immünassay kit, yarışmalı enzim immünassay prensibi ile spesifik peptidleri ve onlarla ilişkili peptidleri araştırmak için tasarlanmıştır. Testin prensibi kısaca şu şekildedir: Plate, sekonder antikor ile kaplanır ve non spesifik bağlanma alanları bloke edilir. Sekonder antikor Fab bölümü, hem numunelerdeki hedef peptide, hem de biotinli peptid ve peptid standardına yarışmalı olarak bağlanabilen primer antikor (peptid antikor)'un Fc bölümüne bağlanır. Biotinli peptid, mavi renk oluşturmak için hidrojen peroksit ve tetrametilbenzidinden meydana gelen substrat solüsyonunu katalizleyen streptavidin-horseradish peroksidaz (SA-HRP) ile etkileşime girer. Enzim-substrat reaksiyonu HCl ile sonlandırılır. Sarı bir renk meydana gelir. Sarı rengin yoğunluğu biotinli peptid SA-HRP kompleksi miktarı ile doğru orantılıdır. Fakat numune ve standart solüsyonu içindeki peptid miktarıyla ters orantılıdır. Bunun nedeni peptid antikor (primer antikor)'a numune ya da standart solüsyonları içindeki peptid ve biotinli peptidin yarışmalı olarak bağlanmasıdır. Bilinen standart konsantrasyonları ve absorbanslarına göre standart eğrisi oluşturulur. Numunelerdeki bilinmeyen peptid konsantrasyonları bu standart eğriye göre ng/ml cinsinden hesaplanır.

3.2.3. Resistin Ölçümü

Resistin, ELISA yöntemi ile çalışan BioVendor marka kit kullanılarak (kat no:RD391016200R) ölçüldü. Testin prensibi şu şekildedir: Kalibratör ve numuneler tavşan poliklonal rat resistin antikoruna ile kaplanmış kuyucuklarda inkübe edilir. İnkübasyon ve yıkamadan sonra, biotinle işaretli tavşan poliklonal rat resistin antikoruna eklenir ve yakalanmış resistin ile inkübe edilir. Yıkamanın ardından streptavidin-horseradish peroxidase konjugatı eklenir. İnkübasyon ve son yıkamanın ardından kalan konjugat, substrat (H_2O_2) ile reaksiyona girer. Asidik solüsyon eklenerek reaksiyon sonlandırılır. Oluşan sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda ölçülür. Absorbanslar resistin konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Kalibratörlerin, resistin konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri işaretlenerek standart eğri oluşturulur ve standart eğri kullanılarak numunelerin bilinmeyen konsantrasyonları ng/ml cinsinden bulunur.

3.2.4. Trigliserit, Total Kolesterol, HDL Ölçümü

TG, TK ve HDL-K analizleri, Dade Behring, Dimension X pand plus marka otoanalizörde (Dade Behring, Siemens, ABD) Dade Behring marka ticari kitler kullanılarak kolorimetrik yöntemle ölçüldü. LDL-K değerleri ise Friedewald formülüne göre [total kolesterol-(trigliserit/5+HDL)] hesaplandı. Tüm lipid konsantrasyonları mg/dL cinsinden verildi.

3.2.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Tüm istatistik testleri, SPSS for Windows 10.0 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin dağılım analizi yapıldı. Grup dağılımlarının non parametrik olması nedeniyle çoklu grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis Testi ile değerlendirildikten sonra ikişerli karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi uygulandı. Ayrıca her bir grubun egzersiz öncesi ve sonrası ağırlıklarının grup içi karşılaştırmaları Wilcoxon Signed Rank Testi ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ve bu sonuçların istatistiksel analizleri aşağıda tablolar halinde sunulmuştur.

Tablo 1.1’de; Sedanter ve egzersiz gruplarının yalın hallerinde (III. ve IV. gruplar) ve CAPE uygulaması sonrasındaki (V. ve VI. gruplar) ölçülmüş olan parametrelerimize ait verilerin ortalama±standart sapma değerleri görülmektedir.

Tablo 1.2; Sedanter ve egzersiz gruplarının yalın halleri ve CAPE uygulaması sonrası olmak üzere dört gruba ait olarak elde edilen; ağırlık değişimi, TG, TK, HDL-K, LDL-K, leptin, ghrelin ve resistin parametrelerinin nonparametrik çoklu grup karşılaştırmalarını (Kruskal-Wallis Testi) göstermektedir. Kruskal-Wallis Testinin bir ileri aşaması olan Mann-Whitney U Test değerlendirmeleri ise Tablo.1.3.1, Tablo.1.3.2, Tablo.1.3.3, Tablo.1.3.4, Tablo.1.3.5 ve Tablo.1.3.6 olarak sunulmuştur.

Tablo 2.1’de; Sedanter ve egzersiz gruplarının yalın hallerinde (I. ve II. gruplar) ve fluvastatin uygulaması sonrasındaki (VII. ve VIII. gruplar) ölçülmüş olan analitik sayısal verilerinin ortalama±standart sapma değerleri görülmektedir.

Tablo 2.2; Sedanter ve egzersiz gruplarının yalın halleri ve Fluvastatin uygulaması sonrası olmak üzere dört gruba ait olarak elde edilen; ağırlık değişimi, TG, TK, HDL-K, LDL-K, leptin, ghrelin ve resistin parametrelerinin nonparametrik çoklu grup karşılaştırmalarını (Kruskal-Wallis Testi) göstermektedir. Kruskal-Wallis Testinin bir ileri aşaması olan Mann-Whitney U Test değerlendirmeleri ise Tablo.2.3.1, Tablo.2.3.2, Tablo.2.3.3, Tablo.2.3.4, Tablo.2.3.5 ve Tablo.2.3.6 olarak sunulmuştur.

Tablo 3; Sedanter ve egzersiz gruplarının yalın ve CAPE uygulama gruplarına ait olan; Tablo 1.2, Tablo.1.3.1, Tablo.1.3.2, Tablo.1.3.3, Tablo.1.3.4, Tablo.1.3.5 ve Tablo.1.3.6 tablolarındaki sonuçların daha sade bir özet sunumunu kapsamaktadır.

Tablo 4; Sedanter ve egzersiz gruplarının yalın ve fluvastatin uygulama gruplarına ait olan; Tablo 2.2, Tablo.2.3.1, Tablo.2.3.2, Tablo.2.3.3, Tablo.2.3.4, Tablo.2.3.5 ve Tablo.2.3.6 tablolarındaki sonuçların daha sade bir özet sunumunu kapsamaktadır.

Tablo 5; Sedanter ve egzersiz gruplarının yalın (III. ve IV. gruplar) ve CAPE uygulanan (V. ve VI. grupların); a) egzersiz öncesi ve 6 haftalık egzersiz sonrası ağırlık ortalama değerleri, b) bu değerlerden faydalanarak ağırlık artışını, b) bu artışın % değerlerini ve c) egzersiz öncesi ve sonrası değerler arasındaki farkların istatistiksel anlamlılığını (grup içi

karşılaştırma olması nedeniyle Wilcoxon Signed Rank Test uygulamasına göre) göstermektedir.

Tablo 6; Sedanter ve egzersiz gruplarının yalın (I. ve II. gruplar) ve fluvastatin uygulanan (VII. ve VIII. grupların; a) egzersiz öncesi ve 6 haftalık egzersiz sonrası ağırlık ortalama değerleri, b) bu değerlerden faydalanarak ağırlık artışını, c) bu artışın % değerlerini ve d) egzersiz öncesi ve sonrası değerler arasındaki farkların istatistiksel anlamlılığını (grup içi karşılaştırma olması nedeniyle Wilcoxon Signed Rank Test uygulamasına göre) göstermektedir.

Tablo 1.1: III. Grup (Sedanter), IV. Grup (Egzersiz), V. Grup (Sedanter+CAPE) ve VI. Grup (Egzersiz+CAPE) gruplarının Ortalama±SD değerleri

Parametreler	Grup III	Grup IV	Grup V	Grup VI
n	10	10	10	10
Ağırlık Artışı (g)	26.60±13.79	33.40±17.84	42.40±16.89	36.60±16.19
TG (mg/dL)	51.90±16.02	38.10±13.13	68.40±18.36	41.90±11.09
TK (mg/dL)	38.10±4.48	34.20±4.69	44.60±5.42	33.10±7.55
HDL-K (mg/dL)	19.90±2.60	19.80±1.93	22.80±2.97	18.50±2.42
LDL-K (mg/dL)	7,82±4.45	6.78±5.06	8.12±4.380	6.22±4.908
Leptin (pg/mL)	645.66 ±210.08	568.52±106.57	753.18±333.86	498.92 ±237.24
Ghrelin (ng/mL)	17.57±1.70	16.90±2.26	13.80±3.04	10.89±1.64
Resistin (ng/mL)	2.32±0.46	2.35±0.25	3.16±2.31	2.78±0.743

Tablo 1.2: III. Grup (Sedanter), IV. Grup (Egzersiz), V. Grup (Sedanter+CAPE) ve VI. Grup (Egzersiz+CAPE) grupların İstatistiksel Karşılaştırılması (Kruskal-Wallis Test Sonuçları)

Kruskal-Wallis Test Statistcs^{a,b}								
	Ağr. Farkı	TG	TK	HDL-K	LDL-K	LEPTİN	GHRELİN	RESİSTİN
Chi-Square	5.408	14.330	15.153	10.320	2.471	5.791	22.677	3.811
df	3	3	3	3	3	3	3	3
Asymp.Sig.	0.144	0.002	0.002	0.016	0.481	0.122	0.000	0.283

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: GRUP

Tablo 1.3: III. Grup (Sedanter), IV. Grup (Egzersiz), V. Grup (Sedanter+CAPE) ve VI. Grup (Egzersiz+CAPE) gruplarının Kruskal-Wallis Test Sonuçlarının Mann-Whitney U Testleriyle İleri Değerlendirilmesi

Tablo 1.3.1: 3-4 Grupların Mann-Whitney U Testi

	Ağr. Farkı	TG	TK	HDL-K	LDL-K	LEPTİN	GHRELİN	RESİSTİN
Mann-Whitney U	36.500	26.000	30.500	49.500	39.000	35.500	39.000	41.500
Asymp.Sig.	0.307	0.069	0.139	0.969	0.405	0.272	0.406	0.520

Tablo 1.3.2: 3-5 Grupların Mann-Whitney U Testi

	Ağr. Farkı	TG	TK	HDL-K	LDL-K	LEPTİN	GHRELİN	RESİSTİN
Mann-Whitney U	20.000	25.500	16.000	23.000	48.500	41.500	10.000	33.500
Asymp.Sig.	0.023	0.064	0.009 0.036*	0.040	0.910	0.520	0.002 0.008*	0.212

Tablo 1.3.3: 3-6 Grupların Mann-Whitney U Testi

	Ağr. Farkı	TG	TK	HDL-K	LDL-K	LEPTİN	GHRELİN	RESİSTİN
Mann-Whitney U	26.500	35.000	26.000	37.000	32.000	30.000	1.000	26.000
Asymp.Sig.	0.074	0.257	0.069	0.316	0.172	0.130	0.000 0.000*	0.070

Tablo 1.3.4: 4-5 Grupların Mann-Whitney U Testi

	Ağr. Farkı	TG	TK	HDL-K	LDL-K	LEPTİN	GHRELİN	RESİSTİN
Mann-Whitney U	37.000	9.000	8.000	19.500	36.000	28.000	19.000	36.000
Asymp.Sig.	0.325	0.008*	0.001*	0.020	0.289	0.096	0.019	0.290

Tablo 1.3.5: 4-6 Grupların Mann-Whitney U Testi

	Ağr. Farkı	TG	TK	HDL-K	LDL-K	LEPTİN	GHRELİN	RESİSTİN
Mann-Whitney U	43.000	40.500	43.000	34.000	45.000	37.000	6.000	36.000
Asymp.Sig.	0.620	0.472	0.595	0.219	0.704	0.325	0.001*	0.290

Tablo 1.3.6: 5-6 Grupların Mann-Whitney U Testi

	Ağr. Farkı	TG	TK	HDL-K	LDL-K	LEPTİN	GHRELİN	RESİSTİN
Mann-Whitney U	47.500	8.000	12.500	12.500	35.000	24.000	19.500	47.500
Asymp.Sig.	0.849	0.001*	0.005*	0.004*	0.256	0.049	0.021	0.850

Tablo 2.1: I. Grup (Sedanter), II. Grup (Egzersiz), VII. Grup (Sedanter+Fluvastatin) ve VIII. Grup (Egzersiz+Fluvastatin) gruplarının Ortalama±SD değerleri

Parametreler	Grup I	Grup II	Grup VII	Grup VIII
n	10	10	10	10
Ağırlık Artışı (g)	38.20±10.09	32.20±17.37	41.20±14.91	31.20±13.96
TG (mg/dL)	40.30±8.64	51.60±10.39	56.10±12.63	43.80±13.01
TK (mg/dL)	38.70±6.91	36.40±4.48	39.60±6.10	33.50±6.06
HDL-Kol (mg/dL)	20.60±2.95	19.80±1.55	20.50±1.96	19.60±2.84
LDL-K (mg/dL)	10,04±4.67	6.28±3.55	7.88±3.65	5.14±2.77
Leptin (pg/mL)	405.33±158.166	300.90±65.738	477.70±163.331	293.20±101.609
Ghrelin (ng/mL)	17.76±1.030	15.38±3.004	14.50±4.144	11.71±3.572
Resistin (ng/mL)	2.15±0.470	2.29±0.250	2.21±0.202	2.62±0.572

Tablo 2.2: I. Grup (Sedanter), II. Grup (Egzersiz), VII. Grup (Sedanter+Fluvastatin) ve VIII. Grup (Egzersiz+ Fluvastatin) grupların İstatistiksel Karşılaştırılması (Kruskal-Wallis Test Sonuçları)

Kruskal-Wallis Test Statistesi^{a,b}

	Ağr. Farkı	TG	TK	HDL-K	LDL-K	LEPTİN	GHRELİN	RESİSTİN
Chi-Square	3.061	9.092	5.499	1.348	7.065	10.088	22.677	3.811
df	3	3	3	3	3	3	3	3
Asymp.Sig.	0.382	0.028	0.139	0.718	0.070	0.018	0.001	0.038

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: GRUP

Tablo 2.3: I. Grup (Sedanter), II. Grup (Egzersiz), VII. Grup (Sedanter+Fluvastatin) ve VIII. Grup (Egzersiz+Fluvastatin) gruplarının Kruskal-Wallis Test Sonuçlarının Mann-Whitney U Testleriyle İleri Değerlendirilmesi

Tablo 2.3.1: 1-2 Grupların Mann-Whitney U Testi

	Ağr. Farkı	TG	TK	HD-LK	LDL-K	LEPTİN	GHRELİN	RESİSTİN
Mann-Whitney U	32.500	20.000	36.000	40.000	24.500	27.500	22.000	25.500
Asymp.Sig.	0.185	0.023	0.287	0.445	0.054	0.089	0.034	0.064

Tablo 2.3.2: 1-7 Grupların Mann-Whitney U Testi

	Ağr. Farkı	TG	TK	HDL-K	LDL-K	LEPTİN	GHRELİN	RESİSTİN
Mann-Whitney U	47.000	17.000	46.500	48.500	38.000	35.000	14.000	32.500
Asymp.Sig.	0.818	0.013	0.790	0.909	0.364	0.256	0.007	0.185
							0.028	

Tablo 2.3.3: 1-8 Grupların Mann-Whitney U Testi

	Ağr. Farkı	TG	TK	HDL-K	LDL-K	LEPTİN	GHRELİN	RESİSTİN
Mann-Whitney U	37.000	43.000	27.500	39.500	20.500	27.500	2.000	19.000
Asymp.Sig.	0.324	0.596	0.087	0.424	0.026	0.089	0.000	0.019
							0.000	

Tablo 2.3.4: 2-7 Grupların Mann-Whitney U Testi

	Ağr. Farkı	TG	TK	HDL-K	LDL-K	LEPTİN	GHRELİN	RESİSTİN
Mann-Whitney U	29.500	39.500	34.500	39.000	36.500	17.000	45.000	35.500
Asymp.Sig.	0.120	0.426	0.238	0.396	0.307	0.013	0.705	0.272

Tablo 2.3.5: 2-8 Grupların Mann-Whitney U Testi

	Ağr. Farkı	TG	TK	HDL-K	LDL-K	LEPTİN	GHRELİN	RESİSTİN
Mann-Whitney U	48.500	32.000	35.000	49.500	39.000	49.000	20.500	33.500
Asymp.Sig.	0.910	0.173	0.254	0.969	0.406	0.940	0.026	0.212

Tablo 2.3.6: 7-8 Grupların Mann-Whitney U Testi

	Ağr. Farkı	TG	TK	HDL-K	LDL-K	LEPTİN	GHRELİN	RESİSTİN
Mann-Whitney U	37.500	24.500	23.500	39.000	28.500	16.500	28.000	25.500
Asymp.Sig.	0.343	0.054	0.044	0.401	0.104	0.011	0.096	0.064
						0.044		

Tablo 3: III. Grup (Sedanter), IV. Grup (Egzersiz), V. Grup (Sedanter+CAPE) ve VI. Grup (Egzersiz+CAPE) gruplarının Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U İstatistik Testleri Özet Sonuçları

Gruplar	Kruskal	Mann-Whitney U [‡]					
	-Wallis *	V-VI [‡]	III-V [‡]	III-VI [‡]	IV-V [‡]	IV-VI [‡]	V-VI [‡]
Parametreler							
Ağırlık Artışı (g)	0.144	ns	ns	ns	ns	ns	ns
TG (mg/dL)	0.002*	ns	ns	ns	P=0.008[‡]	ns	P=0.004[‡]
TK (mg/dL)	0.002*	ns	P=0.036[‡]	ns	P=0.004[‡]	ns	P=0.020[‡]
HDL-K (mg/dL)	0.016*	ns	ns	ns	ns	ns	P=0.016[‡]
LDL-K (mg/dL)	0.481	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Leptin (pg/mL)	0.122	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Ghrelin (ng/mL)	0.000*	ns	P=0.008[‡]	P=0.000[‡]	ns	P=0.004[‡]	ns
Resistin (ng/mL)	0.283	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Tablo 4: Grup I (Sedanter), II. Grup (Egzersiz), VII. Grup (Sedanter+Fluvastatin) ve VIII. Grup (Egzersiz++Fluvastatin) gruplarının Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U İstatistik Testleri Özet Sonuçları

Gruplar	Kruskal	Mann-Whitney U ^Y					
	-Wallis *	I-II ^Y	I-VII ^Y	I-VIII ^Y	II-VII ^Y	II-VIII ^Y	VII-VIII ^Y
Parametreler							
Ağırlık Artışı (g)	0.382	ns	ns	ns	ns	ns	ns
TG (mg/dL)	0.028*	ns	ns	ns	ns	ns	ns
TK (mg/dL)	0.139	ns	ns	ns	ns	ns	ns
HDL-K (mg/dL)	0.718	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LDL-K (mg/dL)	0.070	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Leptin (pg/mL)	0.018*	ns	ns	ns	ns	ns	P=0.044^Y
Ghrelin (ng/mL)	0.001*	ns	P=0.028^Y	P=0.000^Y	ns	ns	ns
Resistin(ng/mL)	0.038*	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Tablo 5: III. Grup (Sedanter), IV. Grup (Egzersiz), V. Grup (Sedanter+CAPE) ve VI. Grup (Egzersiz+CAPE) gruplarının Ağırlık Artışları Değerlendirilmesi

Parametreler	Grup III	Grup IV	Grup V	Grup VI
n	10	10	10	10
EÖ.Ağırlık (g)	289.60±27.47	251.60±36.77	294.60±29.52	254.60±17.13
ES.Ağırlık (g)	316.20±34.19	285±46.43	337±23.14	291.20±26.82
Ağırlık Artışı (g)	26.60±13.79	33.40±17.84	42.40±16.89	36.60±16.19
Ağırlık Artışı (%'si)	9.13±4.75	13.22±6.39	14.83±6.88	14.32±6.33
İstatistik				
(Wilcoxon Signed Rank Test)	Z:-2.805 P=0.005	Z:-2.803 P=0.005	Z:-2.805 P=0.005	Z:-2.821 P=0.005

Tablo 6: I. Grup (Sedanter), II. Grup (Egzersiz), VII. Grup (Sedanter+Fluvastatin) ve VIII. Grup (Egzersiz+ Fluvastatin) gruplarının Ağırlık Artışları Değerlendirilmesi

Parametreler	Grup I	Grup II	Grup VII	Grup VIII
n	10	10	10	10
EÖ. Ağırlık (g)	276±47.17	286.80±23.50	289.60±35.27	258.40±27.63
ES. Ağırlık (g)	314.20±43.59	319±27.81	330.80±27.81	284.44±27.62
Ağırlık Artışı (g)	38.20±10.09	32.20±17.37	42.20±14.91	31.11±14.40
Ağırlık Artışı (%'si)	14.58±5.76	11.33±6.46	14.94±8.09	11.16±7.14
İstatistik				
(Wilcoxon Signed Rank Test)	Z:-2.809 P=0.005	Z:-2.803 P=0.005	Z:-2.812 P=0.005	Z:-2.499 P=0.012

Tablo 1-1, Tablo 5, Tablo 3 ve Tablo 4'teki bulguları değerlendirdiğimizde;

Tablo 3'de kolesterol değerlerinde gruplar arası ikişerli karşılaştırmalar sonrasında IV. ve V. gruplar (V. grupta IV. gruba göre artma) ($p<0,01$), V. ve VI. gruplar (V. grupta VI. gruba göre artma) ($p<0,05$) ile III. ve V. gruplar (V. grupta III. gruba göre artma) ($p<0,05$). arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi.

Trigliserit değerlerinde de V. ve VI. gruplar (V. grupta VI. gruba göre artma) ($p<0,01$) ile IV. ve V. gruplar (V. grupta IV. gruba göre artma) ($p<0,01$) arasında anlamlı farklılıklar bulundu. Trigliserit düzeylerindeki bu artışa kilo artışı da eşlik etmektedir. Bu bulgulardan trigliserit'in egzersizden etkilendiği sonucuna varılmaktadır. Bu pozitif etkilenme diyet kısıtlaması uygulanmamasından kaynaklanmış olabilir.

HDL kolesterol değerleri, V. ve VI. gruplarda birbirlerinden anlamlı olarak farklı olup VI. grupta daha düşüktür ($p<0,05$). Bu düşme tesadüfi olabilir.

Ghrelin düzeyleri için yapılan ikişerli karşılaştırmaların sonunda III. ve VI. gruplar (VI. grupta III. gruba göre azalma) ($p<0,001$), IV. ve VI. gruplar (VI. grupta IV. gruba göre azalma) ($p<0,01$) ve III. ve V. gruplar (V. grupta III. gruba göre azalma) ($p<0,01$) arasında anlamlı farklar olduğu bulundu.

Tablo 4'de leptin düzeylerinde, VII. ve VIII. gruplar (VIII. grupta VII. gruba göre azalma) arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,05$).

Ghrelin düzeyleri I. ve VIII. gruplarda (VIII. grupta I. gruba göre azalma) birbirinden anlamlı olarak farklı bulunurken ($p<0,001$). I. ve VII grupların (VII. grupta I. gruba göre azalma) ghrelin düzeyleri de birbirlerinden anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Sıçanlarda kronik egzersiz sonrası leptin, ghrelin, resistin gibi adipokin düzeylerine ve lipid parametrelerine, fluvastatin ve kafeik asit fenetil esterinin (CAPE) etkilerinin araştırılması için yaptığımız bu çalışmada; leptin düzeyinin, fluvastatin+egzersiz grubunda sedanter fluvastatin grubuna göre ($P=0.044$), ghrelin düzeyinin ise fluvastatin ve CAPE verilen gruplarda sedanter gruba göre ($p<0.05$, $p<0.01$) anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Trigliserit düzeyleri ise sedanter+CAPE grubunda egzersiz ve egzersiz+CAPE verilen gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). Bu sonuçlarımızın literatürle birlikte tartışılmasına geçmeden önce; a) bizim çalışma konumuza yakın olduğunu düşündüğümüz çeşitli literatürlerin her birinin tek tek genel bir değerlendirmesi yapıldıktan sonra, b) bu literatürlerin birbirleri ile uyumluluk ve zıtlıkları göz önüne alınarak bizim sonuçlarımızın tartışılması ve benzer ve farklılıkların muhtemel nedenleri aşağıda ele alınmıştır. Çalışmamızdan elde edilen verilere dayanarak;

Kondo ve arkadaşları (106), obez genç bayanlarda, egzersizin, dolaşımdaki adipokin düzeyleri üzerine etkilerini araştırmışlardır. 8 obez, bayan öğrenciye 7 ay süre ile haftada 4-5 gün, günde 30-60 dakika egzersiz programı uygulamışlardır. Egzersiz programı uygulanmayan 8 kontrol öğrenci de çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmacılar, vücut ağırlığı, açlık leptin ve lipid düzeylerini egzersiz programının öncesinde ve sonrasında ölçmüşlerdir. Obezlerde vücut ağırlığı ve leptin düzeyleri kontrol grubundan önemli oranda ($p<0.01$) yüksek bulunmuştur. Egzersiz obezlerde vücut ağırlığı ve leptin düzeylerini düşürmüş ($p<0.05$), HDL-K düzeyini arttırmıştır ($p<0.05$). TK ve TG düzeylerinde ise anlamlı bir değişme görülmemiştir. Bu çalışma ile dolaşımdaki leptin düzeylerindeki değişikliklerin egzersiz aracılığı ile metabolik durumun düzeltilmesine katkı sağladığı ve bunun egzersiz tedavisinin değerlendirilmesinde belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Jung ve arkadaşları (24), obez kişilerde kilo kaybı öncesi ve sonrası adipositokinlerin değişimini araştırmışlardır. Obezite kliniklerini ziyaret eden 28 obez hastaya 12 haftalık egzersiz programıyla beraber sibutramin tedavisi verilmiştir. Hastaların dietlerinde de kalori kısıtlaması yapılmıştır. 12 haftanın sonunda vücut ağırlıkları ($p<0.001$), serum leptin ($p<0.001$), resistin ($p<0.001$), total kolesterol ($p<0.001$), ve trigliserit ($p<0.007$) düzeyleri azalmıştır. HDL-K düzeylerinde ise anlamlı olmayan hafif bir artma görülmüştür. Bu çalışma; egzersiz ve sibutramin kombine uygulamasının leptin, resistin, TK ve TG düzeylerini ve vücut ağırlığını azalttığını göstermiştir.

Arıkan ve arkadaşları (107), ağırlık çalışan seçilmiş sporcularda plazma leptin düzeylerini ölçmüşlerdir. Kontrol grubunun leptin düzeyleri, sporculardaki leptin düzeylerine göre yüksek ($p<0.01$) bulunmuştur. Bu çalışma egzersize kıyasla sedanter kontrol grubunun yüksek leptin düzeyine sahip olduğunu göstermektedir.

Pasman ve arkadaşları (16), 15 obez erkeğe 4 aylık dönemde düşük enerjili diyet ve haftada 3-4 kez, birer saat, orta şiddette egzersiz programı uygulamışlardır. 4 aylık dönemin sonunda kontrol ($n=8$) ve egzersiz ($n=7$) gruplarını oluşturmuşlardır. Kontrol grubuna, egzersiz grubuna göre haftada bir seans daha az egzersiz yaptırmışlardır. Katılımcılardan 0., 2., 4., 10. ve 16. aylarda kan numuneleri alınmış ve leptin düzeyleri ölçülmüştür. Bu çalışmada; gerek kontrol gerekse egzersiz grubunun 0, 2 ve 4. aylarında leptin düzeyleri giderek azalırken enteresan bir şekilde 10. ve 16. aylarda ise giderek yükselmiştir. Bir haftada yapılan egzersiz saatinin sayısı ile leptin seviyesindeki değişiklikler negatif bir korelasyon göstermiştir ($r =0.47$, $p<0.05$). Bu durum; a) muhtemelen egzersize adaptasyon sağlanması ile leptin düşüşünün gerçekleştiğini ve b) adaptasyonu takiben de tekrar başlangıçtaki değerlere ulaştığını ortaya koymaktadır.

Giannopoulou ve arkadaşları (108), postmenapozal tip2 diyabetli hastalarda egzersiz ve diyetin adipositokinler üzerine etkilerini araştırmışlardır. Yaşları 50 ile 70 arasında olan 33 hastadan 3 grup oluşturmuşlardır. 14 hafta boyunca birinci gruba yalnız diet (D), ikinci gruba yalnız egzersiz (E), üçüncü gruba ise hem diet hem hem egzersiz (D+E) uygulamışlardır. Egzersiz uygulaması, haftada 3-4 kez, 60 dakikalık yürüme programını içermektedir. Uygulamalardan önce ve sonra kan numuneleri almışlardır. Birinci ve üçüncü gruplarda, uygulama sonrasında öncesine göre leptin düzeylerinde ve vücut ağırlıklarında anlamlı bir azalma olurken, resistin düzeylerinde 3 grupta da anlamlı bir değişim olmamıştır. Bu çalışmada; saf egzersiz grubunun egzersiz öncesi ve sonrası leptin değerleri arasında fark bulunamamıştır.

Kelly ve ark.(25), obez 19 çocukta yaptıkları çalışmada 8 hafta süreli aerobik egzersiz yaptırdıkları grup ile sedanter grubun leptin ve resistin gibi kan adipokin düzeylerini karşılaştırdıklarında aralarında fark bulamamışlardır. Bu çalışma sadece 8 haftalık egzersizin leptin ve resistin düzeylerinde anlamlı değişiklik oluşturmadığını göstermiştir.

Murakami ve ark. (3) kalori kısıtlamasında olup egzersiz yapan ve egzersiz yapmayan obez iki grupta yaptıkları çalışmada kan leptin düzeyini değerlendirmişlerdir. Egzersiz uygulaması

12 hafta, haftada 3 gün, günde 60 dakika aerobik egzersiz programı içermektedir. Leptin düzeyinin her iki grupta da egzersiz sonrasında egzersiz öncesine göre azaldığını ($p<0.001$, $p<0.004$) ve bu azalmanın diyet kısıtlaması ve egzersiz uygulamasını birlikte yapan grupta daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu durum, diyet kısıtlamasının leptin üzerine etkili olduğunu ve diyet kısıtlamasına egzersiz eklendiğinde ise bu etkinin daha da belirgin olduğunu göstermektedir.

Christ ve ark.(109) 11 sağlıklı atlette yaptıkları çalışmada 3 saat egzersiz uygulamışlar ve egzersizden sonra 15., 45., 80., 110., 130., 150., 180. dakikalarda kan örnekleri alıp ghrelin ve leptin düzeylerini ölçmüşlerdir. 3 saatlik egzersiz sonrasında ghrelin konsantrasyonunda artış ($p<0.001$) leptin konsantrasyonunda ise azalma ($p<0.03$) saptamışlardır. Bu çalışma; egzersiz sonrasında egzersiz başlangıcına kıyasla leptin düzeyinde anlamlı bir azalmayı ve ghrelin düzeyinde ise anlamlı bir artışı ortaya koymuştur.

Pomerants ve ark.(110) ergenlik çağında ve farklı ergenlik dönemlerindeki 60 erkekte uyguladıkları akut aerobik egzersizde serum ghrelin, leptin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Çalışmalarının sonucu olarak akut egzersizde, ghrelin ve leptin düzeyinde değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur. Bu çalışma; bu modeldeki akut egzersizin ghrelin ve leptin düzeylerine etkili olmadığını göstermektedir.

Foster-Schubert ve arkadaşları (21), postmenapozal, fazla kilolu, sedanter, 173 kadında, 12 ay boyunca haftada 5 gün, günde 45 dakika aerobik ılımlı egzersiz programı uygulamışlardır. Egzersizle beraber yiyecek kısıtlaması yapmamışlardır. Bazal, 3. ve 12. aylarda vücut ağırlıklarını, ghrelin ve leptin düzeylerini ölçmüşlerdir. Egzersizle ghrelin düzeyindeki artış %18 olarak gerçekleşmiştir ($P<0.001$). Bu kişilerdeki kilo kaybı 3 kg'ın üzerindedir Leptin düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik bulmamışlardır. Ghrelin düzeyindeki artış kilo kaybı ile oluşmuş olmakla beraber bu artış gıda alımının azalmasından bağımsızdır. Bu nedenle uzun süreli vücut ağırlığının düzenlenmesinde ortaya çıkan kilo kaybına adaptif cevapta ghrelin ortaya çıkmaktadır. Bu çalışma; 12 ay süreli ılımlı egzersizin leptin düzeyini etkilemezken ghrelin düzeyini ise artırdığını göstermiştir.

Leidy ve arkadaşları (22), normal kilolu sağlıklı kadınlarda dolaşımdaki ghrelin üzerine, diyet ve egzersiz programının etkilerini araştırmışlardır. Ghrelin seviyelerini egzersiz öncesi, ortası ve sonrasında ölçmüşlerdir. Değerlendirmeyi, egzersiz yapmayan ($n=7$), egzersiz sonrası kilo kaybı olmayan ($n=5$) ve egzersiz sonrası kilo kaybı olan ($n=10$) 3 grup arasında

yapmışlardır. Egzersiz programını özel bir diyet ile 3 ay, haftada 5 kez aerobik egzersiz programı olarak uygulamışlardır. Kilo kaybı olan gruptaki ghrelin seviyelerini kontrol grubunun ve kilo kaybı olmayan grubun ghrelin seviyeleri ile karşılaştırdıklarında anlamlı olarak yüksek ($P<0.05$) bulmuşlardır. Ghrelin düzeylerindeki değişimi vücut ağırlığındaki değişim ile ters orantılı olarak bulmuşlardır. Bu bulgular ghrelinin sağlıklı genç kadınlardaki enerji homeostazındaki değişime kompensatuar bir cevabının olduğunu göstermiştir. Ghrelin vücut ağırlığındaki değişikliklere özgüllük göstermektedir. Leidy ve ark. bulgularına dayanarak; ghrelin düzeylerinin egzersiz ve diyet uygulamasından belirgin olarak etkilendiğini belirtmektedirler.

Hansen ve arkadaşları (20), ağırlık kaybının dolaşımdaki ghrelin düzeyleri üzerine etkilerini araştırmak için Danish kalp merkezi tarafından organize edilen kursa 6 ay süreyle katılan hastalardan 8 obez bayan hasta almışlardır. Ağırlık kaybı öncesi ve sonrası açlık plazma ghrelin konsantrasyonunu ölçmüşlerdir. Plazma ghrelin konsantrasyonu ağırlık kaybını takiben %12 oranında artmıştır ($p<0.01$). Bu artış ağırlık kaybının artması ile pozitif bir korelasyon göstermiştir ($r=0.68$, $p<0.05$). Ancak plazma leptin düzeyi ile aralarında bir korelasyon bulunamamıştır. Bu çalışma obesiteyle ilişkili ghrelinin reversibl supresyonunun varlığını göstermektedir. Dolaşımdaki ghrelinin ölçümü enerji dengesi ve iştahın kompleks hormonal regülasyonunun araştırılması için yeni bir araç sağlamıştır. Hansen ve arkadaşlarının çalışmasında; nasıl bir egzersiz programı uygulandığı, diyet kısıtlaması yapıp yapılmadığı belirtilmemektedir ve aynı zamanda vaka sayısı da (8 obez bayan) oldukça düşüktür. Bu nedenle bu çalışmanın sonuçları, her ne kadar ağırlık kaybı öncesine kıyasla ağırlık kaybı sonrasında ghrelin değerinin %12 oranında arttığını ve bu artışın ağırlık kaybı ile pozitif korelasyonunu göstermiş olsa da bu durum ihtiyatla karşılanmalıdır.

Kim ve arkadaşları (111), fazla kilolu 17 erkek çocukta egzersiz ($n=8$) ve kontrol ($n=9$) grupları oluşturduktan sonra egzersiz grubuna 12 hafta süre ile egzersiz programı uygulamışlardır. Egzersiz uygulamaları, haftada 2 gün, günde 30 dakika yürüme ve haftada 2 gün günde 50 dakika koşu bandı egzersiz programlarını içermektedir. Egzersiz öncesi, 4. hafta ve 12. haftalarda vücut ağırlığı, leptin, total ghrelin ve asetile ghrelin düzeylerini ölçmüşlerdir. Egzersiz grubunun vücut ağırlığının kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Egzersiz grubunun total ghrelin ve unasetile ghrelin seviyeleri egzersiz öncesine kıyasla 12 haftalık egzersiz programı sonrasında artmıştır ($p<0.05$). Egzersiz grubunun

egzersiz sonrasındaki bu yüksek değeri, egzersiz yapmayan kontrol grubunun hem başlangıçtaki hem de 12 hafta sonundaki değerine göre de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Halbuki asetile ghrelin konsantrasyonu 12 hafta boyunca değişmeden aynen kalmıştır ve bu durum kontrol grubunda da aynı şekilde görülmüştür. Leptin seviyelerinde ise egzersiz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir düşme ($p<0.05$) olmuştur. Egzersiz grubunda 12. hafta sonuna kadar da başlangıca göre leptin seviyelerinde azalma olmuştur. Bu çalışma egzersiz uygulaması ile total ghrelin düzeylerinde artış ve leptin düzeylerinde azalma olduğunu göstermiştir.

Zolads ve arkadaşları (112), 8 sağlıklı sigara içmeyen genç erkekte orta derecede egzersiz çalışma modellerinde egzersiz başlangıcından 5 dk önce ve egzersizin kademeleri esnasında ve egzersiz bittikten sonra bir katater yardımıyla düzenli olarak kan örnekleri almışlardır. Alınan kan örneklerinde leptin ve ghrelin düzeylerini ölçmüşlerdir. Bu araştırmacıların hipotezi açlık ve egzersizin neden olabileceği plazma leptin ve ghrelin seviyelerinin kardiyovasküler cevabı etkileyebileceğiydi. Bulgularına dayanarak egzersiz esnasında açlığın neden olduğu kalp hızının azaltılması üzerine plazma leptin ve ghrelin konsantrasyonlarının belirgin bir etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Zolads ve arkadaşlarının çalışması; akut egzersiz modelinde leptin ve ghrelin düzeylerinin etkilenmediğini göstermiştir.

Ramson ve arkadaşları (113), 8 eğitilmiş erkek kayıkçıda yüksek yoğunlukta egzersiz sırasında plazma leptin ve ghrelin düzeylerini araştırmışlardır. 4 haftalık egzersizin birinci haftasında alıştırmaya egzersizleri, ikinci ve üçüncü haftalarında ise artan yoğunlukta egzersiz yaptırmışlardır. Dördüncü haftada ise egzersiz yoğunluğunu birinci hafta düzeyine indirmişlerdir. Egzersiz haftanın altı günü günde iki saat yaptırılmıştır. Kayıkçılar egzersizden iki saat önce karbonhidrattan zengin diet almışlardır. Birinci haftanın, ikinci haftanın ve dördüncü haftanın sonlarında, açlık kanları, egzersiz öncesinde, egzersizden beş dakika ve otuz dakika sonra alınmıştır. İkinci ve üçüncü haftalardaki egzersizler sırasında, leptin düzeyleri, egzersiz sonrasında, egzersiz öncesi düzeylere göre anlamlı olarak ($p<0.05$) düşmüştür. Egzersizden otuz dakika sonra alınan kandaki leptin düzeyi bile birinci haftadaki leptin düzeylerinden düşük ($p<0.05$) bulunmuştur. Ghrelinin ise, dördüncü haftada, egzersizden otuz dakika sonraki düzeyleri, egzersiz öncesi düzeylerine göre artmıştır ($p<0.05$). Diğer haftalarda anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Bu çalışma da egzersizle ghrelin düzeylerinde artış ve leptin düzeylerinde azalma olduğunu göstermektedir.

Kyriazis ve arkadaşları (114) sedanter obez erkeklerde uyguladıkları, 60 dakika süreli orta yoğunlukta tek bir egzersizi takiben, egzersizden 24 ve 48 saat sonra yapılan ölçümlerde leptin ve ghrelin düzeylerinde herhangi bir farklılık saptamamışlardır. Bu durum 60 dakikalık orta yoğunluklu tek bir egzersizin leptin ve ghrelin düzeyini önemli ölçüde etkilemediğini göstermiştir.

Rokling-Anderson ve arkadaşları (115), diyabet ve kardiyovasküler açıdan birçok risk faktörüne sahip 188 erkek hastayı, diyet, egzersiz (haftada 3 kez, 60 dakika), diyet +egzersiz ve kontrol gruplarına ayırmışlardır. 1 yıllık programın ardından vücut ağırlıklarında sadece bazal değerlerine göre, diyet yapan grupta %4,4, sadece egzersiz yapan grupta %1, diyet+egzersiz yapan grupta %6,3 azalma olurken kontrol grubunda %1,1 artma olmuştur. Resistin değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Kadoglou ve arkadaşları (116), tip2 diyabeti olan 60 obez hastayı 2 gruba ayırdıktan sonra, egzersiz grubuna (n=30) 16 hafta, haftada 4 kez, 45-60 dakikalık egzersiz programı uygulamışlardır. Kontrol grubuna ise egzersiz yaptırılmamıştır. Her iki gruba da ilaç tedavileriyle beraber standart diyabet diyeti uygulanmıştır. Süre sonunda egzersiz yapan grupta resistin değerlerinde anlamlı bir düşme ($p=0.031$) görülürken, kontrol grubunda anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Her iki grupta da vücut ağırlıklarında anlamlı bir değişme olmamıştır.

Shadid ve arkadaşları (117), diyabeti olmayan, 39 obez yetişkinde 19 haftalık diyet ve egzersiz programının ardından resistin değerlerinde anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.

Monzillo ve arkadaşları (118), insülin direnci olan 24 obez hastada, 6 aylık diyet ve haftada 3 kez 30 dakikalık egzersiz programı sonrasında, vücut ağırlığı ve resistin değerlerini ölçmüşlerdir. Vücut ağırlıklarında bazal değerlerine göre anlamlı bir düşme gözlenirken ($p<0.001$), resistin düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Jamurta ve arkadaşları (119), 9 sağlıklı, fazla kilolu erkekte, 45 dakikalık aerobik egzersiz öncesi, egzersizden hemen sonra ve 24 ve 48 saat sonrasında aldıkları kan örneklerinde resistin değerlerini ölçmüşlerdir. Egzersiz öncesi değerler, egzersiz sonrası değerler ile karşılaştırıldığında resistin değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Otto ve arkadaşları (120), lipid düşürücü tedavinin, metabolik önemi olan hormonların düzeylerinin değişimiyle olan ilişkilerini araştırmışlardır. Tip2 diyabeti ve hiperlipoproteinemisi olan 13 hastaya altı hafta günlük 10 mg atorvastatin ve 200 mg

fenofibrat tedavisi vermişlerdir. Tedavi öncesi ve sonrası ghrelin, resistin ve lipit düzeylerini ölçmüşlerdir. Atorvastatin tedavisi ile LDL-K düzeyinde %29 azalma, HDL-K düzeyinde ise %10 artma görülürken; fenofibrat tedavisi ile trigliserit düzeyinde %39'luk bir azalma görülmüştür. Kısa süreli atorvastatin ve fenofibrat tedavileri ile ghrelin ve resistin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Bu çalışma 6 hafta civarında uygulanan statin tedavisinin ghrelin ve resistin düzeylerini etkilemediğini göstermektedir.

Ezetimibe, hayvan modellerinde anti aterosklerotik ve lipit düşürücü etkileri olan, kolesterol emilimini engelleyen yeni bir ajandır. Gouni ve arkadaşları (121), sağlıklı insanlarda yaptıkları çalışmalarında 14 günlük simvastatin ve ezetimibe tedavisi sonrasında serum leptin, resistin ve lipid düzeylerini ölçmüşlerdir. Her üç grupta da (1. grup sadece statin verilen, 2. grup sadece ezetimibe verilen ve 3. grup her ikisi birlikte verilen) LDL-K düzeylerinde anlamlı bir azalma görülürken, leptin ve resistin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Bu çalışma; statin uygulamasının leptin ve resistin düzeylerine önemli bir etkisi olmadığını fakat LDL-K düzeylerinde anlamlı bir azalma oluşturduğunu göstermiştir.

Ichida ve arkadaşları (122), tip2 diyabetli hastalarla yapmış oldukları çalışmalarında 6 aylık atorvastatin tedavisinin resistin düzeylerine ve invitro resistin ekspresyonu üzerine etkisini araştırmışlardır. Atorvastatin tedavisi 6 ay boyunca 10 mg/gün dozunda verilmiştir. 6 ay sonunda resistin değerlerinde anlamlı olmayan bir düşme olmuştur. Invitro çalışmada ise monosit/makrofajların 24 saat 10 mikromol/l atorvastatin ile inkübe edilmesini takiben resistin mRNA ekspresyonunun anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Bu bulgular statinlerin anti aterosklerotik ve anti inflamatuvar etkileri olduğu ve resistin mRNA ekspresyonu inhibisyonu ile damar duvarının inflamatuvar cevabını kontrol edebileceği görüşlerine katkı sağlamaktadır. Bu çalışma; tip2 diyabetiklere 6 aylık atorvastatin uygulamasının, resistin düzeyinde istatistiksel anlamı olmayan bir düşme olduğunu fakat invitro olarak resistin mRNA ekspresyonunu anlamlı olarak düşürdüğünü göstermiştir.

Levin ve arkadaşları (123), 42 erkek sıçanda 6 haftalık egzersiz sonrasında kilo kaybını ve plazma leptin düzeylerini ölçmüşlerdir. Sıçanları 6 gruba ayırmışlardır. Her grup 7 adet sıçan içermektedir. 1. grupta (kontrol) diyet kısıtlaması yapılmayan ve egzersiz yapmayan sıçanlar, 2. grupta (egzersiz+ serbest diyet) egzersiz yapan ve diyet kısıtlaması olmayan sıçanlar, 3. grupta (sedanter+kısıtlı diyet) egzersiz yapmayan ve diyet kısıtlaması olan sıçanlar, 4. grupta

(egzersiz+kısıtlı diyet) egzersiz kısıtlaması olmayan fakat diyet kısıtlaması olan (3. grup ile aynı diyet verilen) sıçanlar, 5. grupta (sedanter+ 4 haftalık kısıtlı ve 2 haftalık serbest diyet) diyet kısıtlaması yapılan son iki haftada diyet kısıtlaması yapılmayan ve egzersiz yapmayan sıçanlar, 6. grupta (egzersiz+ 4 haftalık kısıtlı ve 2 haftalık serbest diyet) ise ilk dört hafta diyet kısıtlaması yapılan son iki hafta ise diyet kısıtlaması yapılmayan ve 6 hafta boyunca egzersiz yapan sıçanlar bulunmaktadır. 2. gruptaki ratlar, 1. grup ratlarıyla karşılaştırıldığında, egzersiz yapan 2. grubun vücut ağırlığı %33 ve leptin düzeyleri ise %35 azalmıştır. Grup 4 ratları grup 3 ratlarıyla karşılaştırıldığında, vücut ağırlığının belirgin olarak azalmasına (%23) rağmen leptin düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Grup 5 ratlar, grup 1 ratlarıyla karşılaştırıldığında, vücut ağırlıkları ve leptin düzeyleri arasında farkın olmaması; son iki haftada diyet kısıtlamasının kaldırılması ile açıklanabilir. Fakat 5. grup ratlarının grup 6 ratlarıyla kıyaslandığında ise leptin düzeylerinde belirgin farkın olması ise egzersizin etkisi olarak yorumlanmaktadır. Bu çalışmadaki grup 1 ile grup 2 kıyaslandığında egzersiz etkisiyle leptin düzeyinin azaldığı görülmektedir. Grup 2 ile grup 4'ün kıyaslaması; egzersizle birlikte uygulanan kalori kısıtlamasının, sadece egzersiz uygulamasına kıyasla daha da etkin olduğunu göstermektedir.

Zhao ve arkadaşları (124), tavşanlarda yapmış oldukları çalışmalarında atorvastatinin leptinin in vivo ve in vitro sekresyonu üzerine etkilerini araştırmışlardır. 8 hafta yüksek kolesterolü diyet verilen 16 tavşanı rastgele 2 gruba ayırmışlardır. 6 hafta boyunca birinci gruba sadece yüksek kolesterolü diyet verilirken ikinci gruba ek olarak 2,5 mg/kg/gün atorvastatin tedavisi verilmiştir. Kontrol grubu ise normal bir diyetle beslenmiştir. 6 haftanın sonunda yüksek kolesterolle beslenen grubun total kolesterol ve LDL-K düzeyleri anlamlı olarak artmıştır ($p<0.001$). Atorvastatin tedavisi alan grupta ise yüksek kolesterolü diyet verilen grup ile karşılaştırıldığında kolesterol ve LDL-K düzeylerinde anlamlı bir azalma olmuştur ($p<0.05$). Her 3 grupta da, vücut ağırlıklarında anlamlı bir değişim olmamıştır. Yüksek kolesterolü diyet alan grupta serum leptin seviyelerinde anlamlı bir artış ($p<0.01$) olmasına rağmen kontrol grubunda bir değişiklik olmamıştır. Atorvastatin tedavisi alan grupta ise serum leptin düzeylerinde anlamlı bir azalma ($P<0.05$) olmuştur. Subkutanöz adipoz dokuda leptin mRNA ekspresyonunda da benzer değişiklikler olmuştur. Zhao ve arkadaşlarının çalışması; 8 haftalık yüksek kolesterolü diyet verilmesini müteakiben bir gruba aynı diyetle

devam edilirken diğer gruba ise aynı diyetle ilaveten 2.5 mg/gün atorvastatin verilmesinin sonucunda leptin düzeyinde anlamlı bir düşmeyi ortaya koymuştur.

Ebal ve arkadaşları (1), ortalama ağırlıkları 330 gram olan 12 haftalık 32 dişi Wistar ratlarında egzersiz sonrası ghrelin ve leptin düzeylerini ölçmüşlerdir. Ratlardan 12 tanesine, 5 hafta, haftada 5 gün, günde 2 saat egzersiz yaptırmışlardır. 12 tanesini de kontrol olarak kullanmışlardır. Beş haftalık egzersizin vücut ağırlığını %6,4 oranında ve total gıda alımını ise %11 oranında azalttığını saptamışlardır. Ghrelin düzeyleri egzersiz yapan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ($p<0.05$) bulunurken leptin düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Ebal ve arkadaşları bu bulgulardan hareketle; egzersizin, aşırı kiloyu kontrol eden ve gıda alımını düzenleyen hormonları değiştirdiğini ortaya koymuşlardır.

Ebal'in çalışmasında egzersiz uygulaması leptin düzeyinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır.

Yukarıda sunulan literatür bilgilerini ve bu literatür sonuçlarını irdeleyerek, çalışmamızın amacı ve sonuçlarıyla karşılaştıracak olursak; Kondo ve arkadaşlarının (106) çalışması ile gerek vücut ağırlığının gerekse dolaşımdaki leptin düzeylerinin belirgin olarak azalması; egzersizin metabolik duruma etki edebileceğini ve bunun egzersizin etkilerinin değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceğini akla getirmektedir. Fakat bu çalışmada 7 ay gibi uzun bir sürede haftanın 4-5 gününde 30-60 dakikalık bir egzersizin etkisinin söz konusu olduğunu görmek gerekmektedir. Bizim çalışmamızda ise egzersiz süresi 6 hafta olup bu süre 7 ayın yanında az olabilir ve bu nedenle de leptin düzeyinde belirgin değişim olmayabilir. Kaldı ki bu çalışmanın denekleri insan iken bizim deneklerimizin ise rat olması benzer sonuçların elde edilememesini açıklayabilir.

Jung ve arkadaşlarının (24) çalışması; egzersiz ve sibutramin kombine uygulamasının leptin, resistin, TK, TG ve vücut ağırlığını azalttığını göstermiştir. Yani bu çalışmada egzersiz yalın olmayıp sibutramin gibi suni doyma hissi vererek kilo düzenleyici bir farmakolojik ajanla birlikte uygulanmıştır. Bu nedendir ki buradaki leptin düzeyindeki belirgin azalmanın egzersiz etkisiyle ortaya çıktığı yönünde bir kabul tartışmalıdır.

Bizim kanaatimize göre Kondo ve arkadaşlarının 7 ay gibi uzun bir sürede uyguladıkları egzersizin leptin düzeyinde neden oldukları düşmenin belirginliği ancak $p<0.05$ gibi iken, Jung ve arkadaşlarının 12 hafta yani yaklaşık 3 ay gibi daha kısa bir sürede ve de sibutramin gibi bir farmakolojik destekle birlikte uyguladıkları egzersizin $p<0.001$ gibi etkili olması da bu tartışmayı arttırmakta olup acaba Jung ve arkadaşları sibutramin olmaksızın sadece egzersiz

programını uygulamış olsalardı yine de 12 hafta gibi bir sürede leptin düzeyinde anlamlı düşme olabilirdiydi sorusunu da ister istemez akla getirmektedir. Bizim kanaatimize göre bu belirgin farklılıkta major etken sibutramin olabilir.

Arıkan ve arkadaşları (107) çalışmalarında; elit atlet grubunu egzersiz grubu olarak kabul etmiş olup herhangi bir sportif faaliyeti olmayan sedanter bir grubu da kontrol grubu olarak kabul etmiştir. Bu çalışmanın zayıf tarafı grupların yaş ve kilo ortalama değerlerinin olmaması ve bu ortalamaların karşılaştırmasının yapılmamış olmasıdır. Nitekim leptin düzeyinde farklılık ($p<0.01$) olmasında grupların kilo farkı da etken olabilir. Bu çalışmanın sonuçları da kısmen yukarıdaki iki çalışmaya benzerdir.

Christ ve arkadaşları (109) yaptıkları çalışmayla; atlet sporcularda, egzersiz sonrasında egzersiz başlangıcına kıyasla leptin düzeyinde anlamlı bir azalmayı ardışık ölçümlerle ortaya koymuştur. Bu sonuçlar akut egzersiz uygulamasının sonuçları olup bizim sonuçlarımızdan farklıdır.

Ramson ve arkadaşları (113), giderek yoğunluğu artan 4 haftalık egzersiz uygulaması ile leptin azalması ($p<0.05$) oluştuğunu göstermişlerdir. Bu egzersiz modeli de bizim ve leptin düzeyinde değişiklik olmadığını belirten diğer çalışmaların modellemeleriyle farklıdır.

Pasman ve arkadaşlarının (16) çalışmalarında 4 ay süreyle hem kontrol hem de egzersiz gruplarına düşük enerjili diyet uygulanmıştır. Her iki grupta da 0, 2 ve 4. aylarda leptin giderek düşmüş ve daha sonra 4. aydan sonraki ölçümlerde ise leptin giderek artış göstermiştir. Leptin düzeyindeki ilk düşme kanaatimize göre muhtemelen diyet ve egzersizin kombine etkisi ile gerçekleşmiş olabilir. Leptin düzeyindeki kademeli olan artış ise diyet kısıtlamasının 4. aydan sonra uygulanmaması ile ilgili olabilir. Fakat kademeli artış egzersiz grubunda daha az olmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, leptin üzerine diyet uygulamasının major etkili olduğunu ve egzersiz uygulamasının ise ikinci derecede zayıf bir etken olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın sonuçları da kısmen daha önceki çalışmaların sonuçlarına benzer olup bizim çalışma sonucumuzla benzer değildir.

Murakami ve arkadaşları (3) çalışmalarında; diyet kısıtlamasının leptin üzerine etkili olduğunu ve diyet kısıtlamasına egzersiz eklendiğinde ise bu etkinin daha da fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları Pasman ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerdir.

Giannopoulou ve arkadaşlarının (108) çalışmalarında, saf egzersiz grubunu temsil eden ikinci grubun başlangıç (egzersiz öncesi) ve sonrası (14. haftadan sonra) leptin değerleri

arasında fark bulunamazken birinci grubun yani diyet grubunun ve üçüncü grubun yani diyet+egzersiz grubunun başlangıçtaki (egzersiz öncesi) ve çalışma sonundaki (14. haftadan sonra) leptin değerleri arasında fark bulunması; egzersizin tek başına leptin düzeylerine etkili olamayacağını akla getirmektedir. Bu nedenle bu çalışmanın sonuçları bizim leptin sonucumuzla uyumludur. Ayrıca Kelly ve arkadaşlarının (25) çalışması, 8 haftalık egzersizin leptin düzeylerinde anlamlı değişiklik oluşturmadığını göstermiş olup bu sonuçlar da bizim ve Giannopoulou'nun sonuçlarıyla benzerdir. Pomerants ve arkadaşları (110), akut egzersizin leptin düzeylerine etkili olmadığını göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları Christ ve arkadaşlarının sonuçlarıyla tezat oluştururken bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

Foster-Schubert ve arkadaşlarının (21) çalışması; 12 ay süreli ılımlı egzersizin leptin düzeyini etkilemediğini göstermiş olup bizim çalışmamızla uyumludur.

Leptinle ilgili insan çalışmalarında bu farklı sonuçların olması nedeniyle leptin çalışmaları bundan sonra da devam edecektir.

Literatürde bizim çalışmamıza benzer parametrelerle kurgulanmış az sayıda hayvan çalışması mevcuttur. Bu az sayıdaki veriler ile sonuçlarımızı karşılaştıracak olursak; bizim çalışmamıza en yakın çalışma Levin ve arkadaşlarının çalışmasıdır (123). Bu çalışmadaki grup 1 ile grup 2 kıyaslandığında egzersiz etkisiyle leptin düzeyinin azaldığı görülmektedir. Grup 2 ile grup 4'ün kıyaslaması; egzersizle birlikte uygulanan kalori kısıtlamasının, sadece egzersiz uygulamasına kıyasla daha da etkin olduğunu göstermektedir. Fakat 3. grupta 4. grup kıyaslandığında ise durum bu kadar belirgin görülmemektedir. 2003 yılında yayınlanmış olan bu araştırma o tarihten bu yana birçok çalışmaya ışık tutmuştur. 2007 yılındaki Ebal ve arkadaşlarının çalışması da bu tür çalışmalardandır. Levin ve arkadaşları egzersizin leptin üzerine etkili olduğunu 2003 yılında ortaya koyarken Ebal ve arkadaşlarının ise 2007 yılı Mart ayında leptinin egzersizden etkilenmediğini ifade etmeleri ilgi çekicidir. Bunun üzerine bu çalışma tez projesi olarak düşünüldü. Daha sonraki aylarda gereken literatür çalışmaları yapılarak uzmanlık tez projesi olarak hayata geçirildi. Bizim çalışmamızda diyet kısıtlaması uygulamaksızın sadece egzersizin leptin, ghrelin ve resistin gibi çeşitli adipokinler üzerine etkisi araştırıldı. Sonuç olarak leptin düzeyleri egzersizle değişmedi. Bu sonuç Levin'in çalışmasıyla çelişkili ve Ebal'in çalışmasıyla uyumludur. Bu nedenle bu yöndeki deneysel egzersiz çalışmaları sürecektir.

Zhao ve arkadaşlarının çalışması (124), 8 haftalık yüksek kolesterolü diyet verilmesini müteakiben bir gruba aynı diyetle devam edilirken diğer gruba ise aynı diyete ilaveten 2,5 mg/gün atorvastatin verilmesinin sonucunda leptin düzeyinde anlamlı bir düşmeyi ortaya koymuştur.

Christ ve arkadaşları (109), atlet sporcularda, egzersiz sonrasında egzersiz başlangıcına kıyasla ghrelin düzeyinde anlamlı bir artışı ardışık ölçümlerle ortaya koymuştur ($p<0.001$). Bu sonuçlar akut egzersiz uygulamasının sonuçlarıdır. Foster-Schubert ve arkadaşları (19), 12 ay süreli ılımlı egzersizin ghrelin düzeyini artırdığını göstermiştir. Bizim çalışmamız da kronik egzersiz çalışması olmasına rağmen egzersiz ghrelin düzeyini etkilememiştir. Leidy ve arkadaşları (22), kilo kaybı olan gruptaki ghrelin seviyelerini kontrol grubunun ve kilo kaybı olmayan grubun ghrelin seviyeleri ile karşılaştırdıklarında anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$) bulmuşlardır. Bu sonuç, ghrelin düzeylerinin, egzersiz ve kilo kaybının birlikteliğinden belirgin olarak etkilendiğini göstermektedir.

Kim ve arkadaşları (111), 12 haftalık egzersiz ile total ghrelinde artış olduğunu göstermiştir ($P<0.05$). Hansen ve arkadaşlarının çalışmasında (20), nasıl bir egzersiz programı uygulandığı, diyet kısıtlaması yapılıp yapılmadığı belirtilmemektedir ve aynı zamanda vaka sayısı da (8 obez bayan) oldukça düşüktür. Fakat ağırlık kaybı öncesine kıyasla ağırlık kaybı sonrasında ghrelin değerinin %12 oranında artması ve bu artışın ağırlık kaybı ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Pomerants'ın (110) akut egzersiz çalışmasında ise ghrelin düzeylerinde anlamlı bir değişim görülmemiştir. Bir diğer akut egzersiz çalışmasında da Zolads ve arkadaşları (112) ghrelin düzeylerinin etkilenmediğini göstermişlerdir. Kyriazis ve arkadaşları (114) 60 dakikalık orta yoğunlukta tek bir egzersizin ghrelin düzeyini önemli ölçüde etkilemediğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda da ghrelin düzeylerinin egzersizden etkilenmediği görülmektedir.

Sonuç olarak; Foster-Schubert, Leidy, Hansen ve Kim gibi araştırmacılar ghrelin düzeyinin egzersizle arttığını savunurken; Pomerants, Zolads, Kyriazis ve bizim çalışmamızda ise ghrelin düzeyinin egzersizden etkilenmediği sonucuna varılmıştır. Ghrelin ile ilgili sonuçlardaki farklılıklar bu tür çalışmaların devam etmesi zarureti ortaya koymuştur. Özellikle bizim çalışmamız muhtemelen ülkemizde deneysel hayvan egzersiz modelinde gerçekleştirilen ilk ghrelin çalışmalarından olabilir.

Jung ve arkadaşları (24), egzersiz ve sibutramin kombine uygulamasının resistin düzeyini azalttığını, Kadoglou ve arkadaşlarının (116) 16 haftalık ve haftada 4 kez 45-60 dakikalık egzersiz uygulamasının resistin düzeyini azalttığını göstermelerine rağmen, Giannopoulou (108), Kelly (25), Rokling-Anderson (115), Shadid (117), Monzillo (118), Jamurtas (119) gibi araştırmacılar; egzersizin resistin düzeylerini etkilemediğini göstermişlerdir. Bizim kronik egzersiz modelimizde de resistin etkilenmemiştir. Bu çalışma muhtemelen ülkemizde deneysel hayvan egzersiz modelinde gerçekleştirilen ilk resistin çalışması olabilir. Kelly'nin çalışması 8 haftalık egzersizin resistin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını göstermiştir.

Lipid parametrelerinden TG, TK, HDL-K ve LDL-K parametrelerinin egzersizden etkilenmesi ile ilgili çok sayıda çalışma vardır (106,24). Bizim çalışmamızda I. grup (sedanter) ile VII. grup (sedanter+fluvastatin) arasında TG düzeyi açısından sınırdaki bir farklılık vardır bu durum kanaatimize göre beklenen fluvastatin etkisinden farklıdır. V. grup (sedanter+CAPE) TG değerlerinin hem IV. grup (egzersiz) TG değerlerinden, hem de VI. grup (egzersiz+CAPE) TG değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulunması ise CAPE'nin TG düzeyini artırıcı etkisini göstermektedir. TG düzeyindeki bu etkilenmeye benzer bir etkilenme de TK için söz konusudur. HDL-K açısından grupların büyük bir çoğunluğunda benzer değerler elde edilirken sadece V. grup ile VI. grup arasında fark olması bizim düşüncemize göre CAPE'nin sürpriz etkisi olarak düşünülebilir. Bu sürpriz gelişme ister istemez genel kabulü tartışmalı kılmaktadır. Nitekim bu noktadan hareketle özellikle CAPE'nin burada baş aktör olduğunu düşünmek yerinde olur. Biz de bu durumu göz önüne alarak bu yönde ileri çalışma düşünüyoruz. O çalışmamız durumu daha iyi ortaya koyabilir.

Fluvastatin'in tek başına veya egzersizle kombine uygulanmasının; leptin, ghrelin ve resistin gibi adipositokinler üzerine olan etkilerini araştıran literatürde yeterince çalışma bulunamamıştır. Bu nedenle sonuçlarımızı karşılaştıracak literatür olmadığından konuyu kendi bakış açımızla ele alıp yorumlamaya çalışacağız.

Diğer statinlerle yapılan çalışmalara baktığımızda; 1) Otto ve arkadaşları (120), 6 hafta civarında uygulanan statin tedavisinin ghrelin ve resistin düzeylerini etkilemediğini, 2) Gouni ve arkadaşları (121), statin (simvastatin) uygulamasının leptin ve resistin düzeylerine önemli bir etkisi olmadığını fakat LDL-K düzeylerinde anlamlı bir düşmeye neden olduğunu, 3) Ichida ve arkadaşları (122), tip2 diyabetiklere 6 aylık atorvastatin uygulamasının, resistin düzeyinde istatistiksel anlamı olmayan bir düşme oluşturduğunu fakat invitro olarak resistin

mRNA ekspresyonunu anlamlı olarak düşürdüğünü göstermiştir. Bu 3 insan çalışmasında statinlerin genellikle adipokinlere etkisiz olduğu görülmüştür. Zhao ve arkadaşlarının (124) tavşanlarda yaptıkları çalışmada ise (8 haftalık yüksek kolesterolü diyeti takiben bir gruba aynı diyetle devam edilirken diğer gruba ise aynı diyete ilaveten 2,5 mg/gün atorvastatin verilmiştir) atorvastatin uygulamasının leptin düzeyinde anlamlı bir düşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan da anlaşılmaktadır ki; statinler genellikle leptin, ghrelin ve resistin gibi adipokinlere etkili değildir. Sadece Zhao ve arkadaşları bir istisna olarak leptin düzeyinde anlamlı bir azalma bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise fluvastatin verilen sedanter grubunda (VII. grup) ve fluvastatin+egzersiz grubunda (VIII. grup) sedanter grubuna kıyasla ghrelin düzeyleri anlamlı olarak azaldı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$). Ayrıca VII. gruba kıyasla VIII. grubun leptin düzeyi de anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Leptin düzeyleriyle ilgili olarak genel literatür bilgisinde diyetle birlikte uygulanan egzersizle leptin düzeylerinde azalma göze çarparken bizim çalışmamızda azalma olmadı. Leptin düzeylerimizdeki tek azalma VIII. grupta (fluvastatin+egzersiz) görüldü ($p<0.05$). Bu durumun nedeni multifaktoriyeldir ve bu nedenle ileri çalışmalara gerek vardır.

CAPE'nin tek başına veya egzersizle kombine uygulanmasının; leptin, ghrelin ve resistin gibi adipositokinler üzerine olan etkilerini araştıran çalışmaların literatürde yeterince bilgi bulunmaması nedeniyle; sonuçlarımızı kendi bakış açımızla ele alıp yorumlamaya çalışacağız. Bizim çalışmamızda ghrelin düzeylerinin grup karşılaştırmalarında; V. (sedanter+CAPE) ve VI. grupların (egzersiz+CAPE), III. gruba (sedanter) göre anlamlı derecede düşük olduğu (sırasıyla $p<0.01$, ve $p<0.001$) görülürken, ayrıca VI. grup ghrelin değerinin de IV. grup ghrelin değerinden daha düşük olduğu görüldü ($p<0.005$). Bu durumları CAPE'nin etkisi olarak düşünüyoruz.

Lipid parametrelerinden TG ve TK değerlerinin en yüksek değerlere V. grupta ulaşmış olmaları, CAPE'nin etkisine bağlanabilir. Bu etki kanaatimize göre ihtiyatla karşılanmalıdır ve bu durumla ilgili olarak yeni çalışmaların yapılması faydalı olur.

Egzersize rağmen kilo artışının oldukça anlamlı olması ($P=0.005$); aslında bu çalışmanın amaçlarından olmayıp bulgu ve tartışmadan çıkarılabilir. Fakat denek olarak seçilen ratların diyetel konumu ve büyüme-gelişme süreci dikkati çekmektedir. Yani tüm grupların kilo artış yüzdelerinin bir birine yakın olması göz önüne alındığında; bu ratların büyüme-gelişme döneminde olması ve serbest diyet alması maalesef egzersizin beklenen kilo azaltıcı etkisini

engellemiştir. Bu durumdan hareketle tek başına egzersizle kilo verilemeyeceğini ve egzersize diyet kısıtlaması desteğinin önemli olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç olarak; yukarıda oldukça farklı insan ve hayvan çalışma modellerinin verileri ile bizim verilerimiz değerlendirildiğinde, aşağıdaki sonuçlara ulaşabiliriz:

- Çalışmamızda egzersizin leptin düzeylerini az miktarda düşürdüğü ve bu düşmenin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Tüm hayvan gruplarının egzersiz sonrası vücut ağırlıkları egzersiz öncesi vücut ağırlıklarına kıyasla artış gösterdi. Egzersize rağmen kilo artışının oldukça anlamlı olması ($P=0.005$); ratlara herhangi bir diyet kısıtlaması yapılmamış olmasıyla ilgili olabilmemesinin yanı sıra tek başına egzersizle kilo verilemeyeceğini de ortaya koymuştur.
- Ne var ki egzersiz programı ile fluvastatin kombinasyonu ile oluşan leptin düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı olmaktadır ($P=0.044$). Bu etkinin fluvastatinden kaynaklanabileceği düşünülebilir. Fakat sedanter gruba fluvastatin verildiğinde leptin düzeylerindeki azalmanın anlamsız olması bu düşüncüyü kuşkulu hale getirmektedir.
- Sedanter gruba kıyasla fluvastatin verilen grupların her ikisinin de anlamlı olarak ($p<0.05$) daha düşük ghrelin düzeylerine sahip oldukları görüldü. Ghrelinle ilgili çalışmalarda genellikle artış olması o çalışmalarda diyet kısıtlaması uygulaması ile ilgili olabilir. CAPE uygulanan her iki grupta da sedanter gruba göre ghrelin düzeyleri anlamlı olarak düşük ($p<0.01$) bulundu.
- Resistin düzeylerinde ise egzersiz, CAPE veya fluvastatinin herhangi bir etkisi gösterilemedi.
- Lipit parametreleri açısından bulgularımız; a) I. grup (sedanter) ile VII. grup (sedanter+fluvastatin) arasında TG düzeyi açısından farklılık sınırdadır olup bu durum kanaatimize göre beklenen fluvastatin etkisinden farklıdır. b) V. grup (sedanter+CAPE) TG değerlerinin hem IV. grup (egzersiz) hem de VI. grup (egzersiz+CAPE) TG değerlerinden anlamlı olarak yüksek olduğunu ($p<0.01$) göstermekte olup bu artış ise CAPE'nin etkisine bağlı olabilir. TG düzeyindeki bu etkilenmeye benzer bir etkilenme de TK için söz konusudur.

6.ÖZET

Amaç: Sıçanlarda kronik egzersiz sonrası leptin, ghrelin, resistin gibi adipokin düzeylerine ve lipit parametrelerine, fluvastatin ve kafeik asit fenetil esterinin (CAPE) etkilerinin araştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, 80 adet Sprague-Dawley erkek rat üzerinde 6 hafta süresinde gerçekleştirildi. Gruplar; grup 1(sedanter+serum fizyolojik), grup 2 (egzersiz+ serum fizyolojik), grup 3 (sedanter+ etanol), grup 4 (egzersiz+ etanol), grup 5 (sedanter+ CAPE), grup 6 (egzersiz+ CAPE), grup 7 (sedanter+ fluvastatin) ve grup 8 (egzersiz+ fluvastatin) şeklinde düzenlendi. Ratlardan alınan serum örneklerinde leptin, ghrelin ve resistin düzeyleri ELISA tekniği ile ve lipid konsantrasyonları (TG, TK, HDL-K) kolorimetrik yöntemlerle ölçüldü.

Bulgular: Leptin düzeyinin, fluvastatin+egzersiz grubunda ($p<0.05$), ghrelin düzeyinin ise fluvastatin ve CAPE verilen gruplarda anlamlı olarak düşük ($p<0.05$, $p<0.01$) olduğu saptandı. Trigliserit düzeyleri ise sedanter+CAPE grubunda egzersiz ve egzersiz+CAPE verilen gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç: Bu bulgularımıza dayanarak; a) egzersizin tek başına kilo kaybı üzerine yeteri kadar etkili olamayacağı, b) aynı zamanda çalıştığımız parametrelerin de (leptin, ghrelin, resistin, TG, TK, HDL-K ve LDL-K) sadece egzersizden etkilenmediği sonuçlarına vardık. Sonuç olarak egzersizin diyet kısıtlaması ile birlikte uygulanmasının kilo kontrolünde daha etkili olabileceği söylenebilir.

7. SUMMARY

Objective: We aimed to investigate the effects of fluvastatin and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on adipokine (leptin, ghrelin, resistin) levels and lipid parameters in rats after chronic exercise.

Methods: This study was performed on 80 Sprague-Dawley male rats at 6 weeks. Groups were formed as follows: Group 1 (sedentary+saline), group 2 (exercise+ saline), group 3 (sedentary+ ethanol), group 4 (exercise+ ethanol), group 5 (sedentary+ CAPE), group 6 (exercise+ CAPE), group 7 (sedentary+ fluvastatin) ve group 8 (exercise+ fluvastatin). Leptin, ghrelin and resistin levels were determined with ELISA technique and lipid concentrations (TG, TK, HDL-K) were measured with colorimetric methods in serum samples obtained from rats.

Results: Significantly decreased leptin levels in fluvastatin+ exercise group ($p<0.05$) and ghrelin levels in fluvastatin and CAPE groups ($p<0.05$, $p<0.01$) were observed. Triglyceride levels were found to be significantly increased in sedentary+CAPE groups.

Conclusion: According to our findings we concluded two suggestions a) exercise alone can't be sufficient on weight loss. b) exercise is not the only factor which influence the studied parameters (leptin, ghrelin, resistin, TG, TK, HDL-K ve LDL-K). As a result, it can be suggested that exercise application with dietary restriction might more efficient in weight control.

8. KAYNAKLAR

1. Ebal E, Cavalie H, Michaux O, Lac G. Effect of a moderate exercise on the regulatory hormones of food intake in rats. *Appetite*. 2007;49:521-524.
2. Gordon ME, McKeever KH, Bokman S, Betros CL, Manso-Filho H, Liburt N, Streltsova J Interval exercise alters feed intake as well as leptin and ghrelin concentrations in standardbred mares, *Equine Vet J Suppl*. 2006;36:596-605.
3. 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 Fibrinolysis*. 2007;18:389-394.
4. Ergun A. Yağ Hücreleri ve Salgı Ürünlerinin Fonksiyonları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2003;56:179-188
5. Aydın S, Özkan Y, Caylak E, Aydın S. Ghrelin ve Biyokimyasal Fonksiyonları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2006;26:272-283
6. Sevin G, Hiperkolesterolemik Tavşanlarda Fluvastatinin Damar Morfometrisi, Biyokimyasal Parametreler ve Vasküler Reaktivite Değişiklikleri Üzerindeki Etkisi. Doktora Tezi. 2003
7. Pekmez H, Kuş İ, Çolakoğlu N, Zararsız İ, Ögetürk M, Sarsılmaz M. Sıçanlarda Sigara İnhalasyonu Sonucu Prefrontal Kortekste Oluşan Yapısal Değişiklikler Üzerine Kafeik Asit Fenetil Ester(Cape)' in Etkisi. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2004;13:18-25.
8. Guyton A.C, Hall J.E. Tıbbi Fizyoloji. 11. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2006;1056-1062.
9. Şinforoğlu T. Akut ve Düzenli Antrenmanın Hentbolcülerde Oksidatif Stres Üzerine Etkisi. Doktora Tezi. 2007
10. Burtis C.A, Ashwood E.R. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. 5. Baskı. Ankara Palme Kitabevleri. 2005;44.
11. Kraemer RR, Castracane VD. Exercise and humoral mediators of peripheral energy balance: ghrelin and adiponectin. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007;232:184-194.
12. Üçok K, Gökbel H. Egzersizin leptin düzeylerine etkileri. *Genel Tıp Dergisi*. 2004;14:121-124

13. Kraemer RR, Chu H, Castracane VD. Leptin and exercise. *Exp Biol Med* (Maywood). 2002 ;227:701-708.
14. 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*. 1997;272:E562-566.
15. 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;69:388–394.
16. Pasman WJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WHM. The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1998;274:E280–E286.
17. 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;26:415–420.
18. Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermann 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.
19. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;346:1623–1630.
20. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, Jørgensen JO. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:203-206.
21. 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 Endocrinol Metab*. 2005;90:820–825.
22. Leidy HJ, Gardner JK, Frye BR, Snook ML, Schuchert MK, Richard EL, Williams NI. Circulating ghrelin is sensitive to changes in body weight during a diet and exercise program in normal-weight young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2659–2664.
23. Ravussin E, Tschöp M, Morales S, Bouchard C, Heiman ML. *J Clin Endocrinol Metab*. Plasma ghrelin concentration and energy balance: overfeeding and negative energy balance studies in twins. 2001;86:4547-4551.

24. Jung SH, Park HS, Kim KS, Choi WH, Ahn CW, Kim BT, Kim SM, Lee SY, Ahn SM, Kim YK, Kim HJ, Kim DJ, Lee KW. Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss. *J Nutr Biochem*. 2008;19:371-375.
25. Kelly AS, Steinberger J, Olson TP, Dengel DR. In the absence of weight loss, exercise training does not improve adipokines or oxidative stress in overweight children. *Metabolism*. 2007;56:1005-1009.
26. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol*. 2000;68:437-446
27. Gültürk S, Demirkazık A. Leptin ve Diyabet. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*. 2007;29:35-40.
28. Gorden P, Gavrilova O. The clinical uses of leptin. *Curr Opin Pharmacol*. 2003;3:655-659.
29. Imagawa K, Numata Y, Katsuura G, Sakaguchi I, Morita A, Kikuoka S, Matumoto Y, Tsuji T, Tamaki M, Sasakura K, Teraoka H, Hosoda K, Ogawa Y, Nakao K. Structure-function studies of human leptin. *J Biol Chem*. 1998;273:35245-35249.
30. Gong DW, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD. Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. *J Biol Chem*. 1996;271:3971-3974.
31. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004;30:113-118.
32. Jensen MD, Møller N, Nair KS, Eisenberg P, Landt M, Klein S. *Am J Clin Nutr*. Regional leptin kinetics in humans. 1999;69:18-21.
33. Friedman JM, Halaas JL *Nature*. Leptin and the regulation of body weight in mammals 1998;395:763-770.
34. Murakami T, Yamashita T, Iida M, Kuwajima M, Shima K. A short form of leptin receptor performs signal transduction. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;231:26-39.
35. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med*. 1999;130:671-680.
36. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, Becker GW, Bowsher RR, Stephens TW, Caro JF. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest*. 1996;98:1277-1282.

37. Mantzoros C, Flier JS, Lesem MD, Brewerton TD, Jimerson DC. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1845-1851.
38. Fajardo ME, Malacara JM, Martínez-Rodríguez HG, Barrera-Saldaña HA. Hormone and metabolic factors associated with leptin mRNA expression in pre- and postmenopausal women. *Steroids.* 2004;69:425-430.
39. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol.* 2000;62:413-437.
40. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem.* 1997;272:6093-6096.
41. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet.* 1998;351:737-742.
42. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thörne A, Hoffstedt J, Lönnqvist F, Arner P. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes.* 1998; 47: 913-917.
43. Sánchez-Margalet V, Martín-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Najib S, Gonzalez-Yanes C. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin Exp Immunol.* 2003;133:11-19.
44. Steiner RA. Lords and ladies leapin' on leptin. *Endocrinology.* 1996;137:4533-4535.
45. Wilding J, Widdowson P, Williams G. Neurobiology. *Br Med Bull.* 1997;53:286-306.
46. Itateyama E, Chiba S, Sakata T, Yoshimatsu H. Hypothalamic neuronal histamine in genetically obese animals: its implication of leptin action in the brain. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003;228:1132-1137.
47. Herzog H. Neuropeptide Y and energy homeostasis: insights from Y receptor knockout models. *Eur J pharmacol.* 2003;480:21-29.
48. Rahmouni K, Haynes WG. Leptin signaling pathways in the central nervous system: interactions between neuropeptide Y and melanocortins. *Bioassays.* 2001;23:1095-1099.
49. Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, Stehouwer CD, Nijpels G, Mooy J, Kostanse P, Bouter L, Heine RJ. Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population based study. *Diabetes Care.* 1999;22:1097-1104.
50. Ankarberg-Lindgren C, Dahlgren J, Carlsson B, Rosberg S, Carlsson L, Wikland KA, Norjavaara E. Leptin levels show diurnal variation throughout puberty in healthy children, and follow a gender-specific pattern. *Eur J Endocrinol.* 2001;145:43-51.

51. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin; In search of roles in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol*. 1998;49:551-567.
52. Esin D. Obez Primer Hipertansiyonlu ve Obez Olmayan Primer Hipertansiyonlu Bayan Olgularda Serum Leptin Düzeyleri. Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2005
53. Jéquier E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. *Physiol Rev*. 1999;79:451-480.
54. Huang L, Li C. Leptin: a multifunctional hormone. *Cell Res*. 2000;10:81-92.
55. Rosenbaum M, Murphy EM, Heymsfield SB, Matthews DE, Leibel RL. Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2391-2394.
56. Aydın S. Ghrelin Hormonunun Keşfi: Araştırmaları ve Klinik Uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2007;32 ;76–89.
57. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol*. 2004;25:27-68.
58. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev*. 2005;85:495-522.
59. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2988.
60. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5992-5995.
61. Gröschl M, Uhr M, Kraus T. Evaluation of the comparability of commercial ghrelin assays. *Clin Chem*. 2004;50:457-458.
62. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*. 2000;141:4255-4261.
63. Aydın S, Halifeoglu I, Ozercan IH, Erman F, Kilic N, Aydın S, İlhan N, İlhan N, Ozkan Y, Akpolat N, Sert L, Caylak E. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides*. 2005;26:647-652.

64. Stenström B, Furnes MW, Tømmerås K, Syversen U, Zhao CM, Chen D. Mechanism of gastric bypass-induced body weight loss: one-year follow-up after micro-gastric bypass in rats. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1384-1391.
65. Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE, Chopin LK, Herington AC, Morales C, Pinilla L, Paniagua R, Nistal M, Casanueva FF, Aguilar E, Diéguez C, Tena-Sempere M. Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:400-409.
66. Wierup N, Yang S, McEvelly RJ, Mulder H, Sundler F. Ghrelin is expressed in a novel endocrine cell type in developing rat islets and inhibits insulin secretion from INS-1 (832/13) cells. *J Histochem Cytochem.* 2004;52:301-310.
67. Mitchell SE, Nogueiras R, Rance K, Rayner DV, Wood S, Dieguez C, Williams LM. Circulating hormones and hypothalamic energy balance: regulatory gene expression in the Lou/C and Wistar rats. *J Endocrinol.* 2006;190:571-579.
68. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, Mukoyama M, Sugawara A, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett.* 2000;486:213-216.
69. Tena-Sempere M, Barreiro ML, González LC, Gaytán F, Zhang FP, Caminos JE, Pinilla L, Casanueva FF, Diéguez C, Aguilar E. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology.* 2002;143:717-725.
70. Barreiro ML, Gaytán F, Caminos JE, Pinilla L, Casanueva FF, Aguilar E, Diéguez C, Tena-Sempere M. Cellular location and hormonal regulation of ghrelin expression in rat testis. *Biol Reprod.* 2002;67:1768-1776.
71. Gröschl M, Topf HG, Bohlender J, Zenk J, Klusmann S, Dötsch J, Rascher W, Rauh M. Identification of ghrelin in human saliva: production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem.* 2005;51:997-1006.
72. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology.* 2007;148:1648-1653.
73. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;275:477-480.

- 74.** Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. The role of the gastric afferent vagal nerve in grelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*. 2002;123:1120-1128.
- 75.** Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M. Grelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension*. 2004; 43: 977-982.
- 76.** Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E. Endocrine activities of grelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1169-1174.
- 77.** Stepan CM, Brown EJ, Wright CM, et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 200;98:502–506.
- 78.** Gerstmayr B, Kusters D, Gebel S, et al. Identification of RELM-gamma, a novel resistin-like molecule with a distinct expression pattern. *Genomics* 2003;81:588–595.
- 79.** Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2002;13:18-23.
- 80.** Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke. Isoproterenol inhibits resistin gene expression through a Gs-protein-coupled in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters*. 2001; 500:60-63.
- 81.** Goldstein B J. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:3-10.
- 82.** Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, O'Rahilly S. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- γ action in humans. *Diabetes*. 2001;50:2199-2202.
- 83.** Muse ED, Obici S, Bhanot S, et al. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest*. 2004;114:232–239.
- 84.** McTernan PG, Kusminski CM, Kumar S Resistin. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17:170-175.
- 85.** Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 300:472–476.

- 86.** Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112:1821–1830.
- 87.** Pagano C, Marin O, Calcagno A, et al. Increased serum resistin in adults with Prader-Willi syndrome is related to obesity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4335–4340.
- 88.** Gravelleau C, Zaha VG, Mohajer A, et al. Mouse and human resistins impair glucose transport in primary mouse cardiomyocytes, and oligomerization is required for this biological action. *J Biol Chem.* 2005;280:31679–31685.
- 89.** Gerber M, Boettner A, Seidel B, et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:4503–4509.
- 90.** Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest.* 2003;111:225–230.
- 91.** Palanivel R, Sweeney G. Regulation of fatty acid uptake and metabolism in L6 skeletal muscle cells by resistin. *FEBS Lett.* 2005;579:5049–5054.
- 92.** Borst SE, Conover CF, Bagby GJ. Association of resistin with visceral fat and muscle insulin resistance. *Cytokine.* 2005;32:39–44.
- 93.** Mehmetoğlu İ. Klinik Biyokimya laboratuvarı El Kitabı. 3. Baskı. Konya. Yelken Basım-Yayın-Dağıtım. 2004;112-120.
- 94.** Burtis C.A, Ashwood E.R. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. 5. Baskı. Ankara Palme Kitabevleri. 2005;473.
- 95.** Bökesoy TA, Çakıcı İ, Melli M, Farmakoloji Ders Kitabı, Gazi Kitabevi. 2000;438-439.
- 96.** Lawrence JM, Reckless JP. Fluvastatin. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3:1631-1641.
- 97.** Koksel O, Ozdulger A, Tamer L, Cinel L, Ercil M, Degirmenci U, Unlu S, Kanik A. Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipopolysaccharide-induced lung injury in rats. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19:90-95.
- 98.** Orsolić N, Terzić S, Mihaljević Z, Sver L, Basić I. Effects of local administration of propolis and its polyphenolic compounds on tumor formation and growth. *Biol Pharm Bull.* 2005;28:1928-1933.

- 99.** Koltuksuz U, Ozen S, Uz E, Aydinç M, Karaman A, Gültek A, Akyol O, Gürsoy MH, Aydin E. Caffeic acid phenethyl ester prevents intestinal reperfusion injury in rats. *J Pediatr Surg.* 1999;34:1458-1462.
- 100.** Hishikawa K, Nakaki T. [NF-kappa B as a therapeutic drug target] *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 2001;118:197-202.
- 101.** Russo A, Longo R, Vanella A. Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia.* 2002;73:21-29.
- 102.** Yilmaz HR, Uz E, Yucel N, Altuntas I, Ozcelik N. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat liver. *J Biochem Mol Toxicol.* 2004;18:234-238.
- 103.** Özer MK, Çiçek E, Gökalp O, Koyu A, Parlakpınar H, Acet A. Myokardiyal iskemi reperfüzyon sonrası böbrek hasarında nitrik oksitin rolü ve CAPE'nin etkisi. *S.D.Ü Tıp Fak. Dergisi.* 2005;12:23-27.
- 104.** Watabe M, Hishikawa K, Takayanagi A, Shimizu N, Nakaki T. Caffeic acid phenethyl ester induces apoptosis by inhibition of NF kappaB and activation of Fas in human breast cancer MCF-7 cells. *J Biol Chem.* 2004;279:6017-6026.
- 105.** Sud'ina GF, Mirzoeva OK, Pushkareva MA, Korshunova GA, Sumbatyan NV, Varfolomeev SD. Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS Lett.* 1993;329:21-24.
- 106.** Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr J.* 2006;53:189-195.
- 107.** Arikan S, Akkus H, Halifeoglu I, Baltaci AK. Comparison of plasma leptin and zinc levels in elite athletes and sedentary people. *Cell Biochem Funct.* 2008;26:655-658.
- 108.** 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.* 2005;54:866-875.
- 109.** 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.
- 110.** 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.

- 111.** Kim HJ, Lee S, Kim TW, Kim HH, Jeon TY, Yoon YS, Oh SW, Kwak H, Lee JG. Effects of exercise-induced weight loss on acylated and unacylated ghrelin in overweight children *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68:416-422.
- 112.** Zoladz JA, Konturek SJ, Duda K, Majerczak J, Sliwowski Z, Grandys M, Bielanski W. Effect of moderate incremental exercise, performed in fed and fasted state on cardio-respiratory variables and leptin and ghrelin concentrations in young healthy men. *J Physiol Pharmacol*. 2005;56:63-85.
- 113.** Rämson R, Jürimäe J, Jürimäe T, Mäestu J. The influence of increased training volume on cytokines and ghrelin concentration in college level male rowers. *Eur J Appl Physiol*. 2008;104:839-846.
- 114.** 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;17:49-51.
- 115.** Rokling-Andersen MH, Reseland JE, Veierød MB, Anderssen SA, Jacobs DR Jr, Urdal P, Jansson JO, Drevon CA. Effects of long-term exercise and diet intervention on plasma adipokine concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1293-1301.
- 116.** Kadoglou NP, Perrea D, Iliadis F, Angelopoulou N, Liapis C, Alevizos M. Exercise reduces resistin and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:719-721.
- 117.** Shadid S, Stehouwer CD, Jensen MD. Diet/Exercise versus pioglitazone: effects of insulin sensitization with decreasing or increasing fat mass on adipokines and inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3418-3425.
- 118.** Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, Moussa A, Mantzoros CS. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res*. 2003;11:1048-1054.
- 119.** Jamurtas AZ, Theocharis V, Koukoulis G, Stakias N, Fatouros IG, Kouretas D, Koutedakis Y. The effects of acute exercise on serum adiponectin and resistin levels and their relation to insulin sensitivity in overweight males. *Eur J Appl Physiol*. 2006;97:122-126.
- 120.** Otto C, Otto B, Frost RJ, Vogeser M, Pfeiffer AF, Spranger J, Parhofer KG. Short-term therapy with atorvastatin or fenofibrate does not affect plasma ghrelin, resistin or adiponectin

levels in type 2 diabetic patients with mixed hyperlipoproteinaemia. *Acta Diabetol.* 2007;44:65-68.

121. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Chamberland JP, Krone W, Mantzoros CS Short-term treatment with ezetimibe, simvastatin or their combination does not alter circulating adiponectin, resistin or leptin levels in healthy men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:536-541.

122. Ichida Y, Hasegawa G, Fukui M, Obayashi H, Ohta M, Fujinami A, Ohta K, Nakano K, Yoshikawa T, Nakamura N. Effect of atorvastatin on in vitro expression of resistin in adipocytes and monocytes/macrophages and effect of atorvastatin treatment on serum resistin levels in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology.* 2006;76:34-39.

123. Levin BE, Dunn-Meynell AA. Chronic exercise lowers the defended body weight gain and adiposity in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;286:R771-778.

124. Zhao SP, Wu ZH. Atorvastatin reduces serum leptin concentration in hypercholesterolemic rabbits. *Clin Chim Acta.* 2005;360:133-140.

TEŐEKKÜR

Uzmanlık tezi çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Sadık Büyükbaş'a, Yard. Doç. Dr. Aysel Kıyıcı'ya, deneysel çalışmalarımda yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Serdar Gergerliođlu, Doktora Öğrencisi Veteriner Mehmet Öz, personel Sıtkı Balevi ve tüm Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi alışanlarına, Dr. Kemal Başaralı'ya, Dr. Hatice Karaođlan'a, manevi desteklerini daima hissettiğim asistan arkadaşlarıma ve kristal saf fluvastatin teminini sağlayan Novartis İlaç Firması İsviçre Basel Araştırma Merkezi'ne teőekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İdris Mehmetoğlu olmak üzere anabilim dalında görev yapan tüm öğretim üyelerine ve Merkez Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına, ayrıca tüm hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve bugünlere ulaşmamda en büyük pay sahibi olan aileme teőekkürü borç bilirim.

Dr. Ayşe Özcan