



T.C

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

EGZERSİZİN APELİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ

Seda ÖNER

**ANTRENÖRLÜK EĞİTİMİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Şerife VATANSEVER**

**AĞUSTOS 2019
BOLU**

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Antrenörlük Eğitimi Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç.Dr.. Şenay ŞAHİN*

Antrenörlük Eğitimi ABD, Bursa Uludağ Üniversitesi

Doç. Dr. Şerife VATANSEVER**

Antrenörlük Eğitimi ABD, Bursa Uludağ Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Kutlu AYDIN

Antrenörlük Eğitimi ABD, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

(imza)

(imza)

(imza)

Tarih: 05/08/2019

Bu tez ile Bolu AİBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Seda ÖNER'in Yüksek Lisans derecesini onaylamıştır.

Prof. Dr. Erol AYAZ

(imza)

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

* Jüri Başkanının

** Tez danışmanını

ÖZET

EGZERSİZİN APELİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ

Bu çalışmanın amacı egzersizin apelin düzeyi üzerine etkisini incelemektir. Çalışmaya 19-28 yaş aralığında 18 sağlıklı genç gönüllü erkek katılmıştır. Katılımcılar daha sonra rastgele iki gruba (egzersiz ve kontrol) ayrılmış olup egzersiz grubu sekiz hafta boyunca direnç egzersizlerinden oluşan antrenman programına katılmıştır. Katılımcıların egzersize başlamadan önce 10TM testi ile bireysel egzersiz şiddetleri belirlenmiştir. Bu şiddetlere göre katılımcılar direnç egzersizi antrenman programının ilk 1-2 haftası egzersiz şiddetlerinin %55'i ile (10 tekrar), 3-5 haftası egzersiz şiddetlerinin %75'i ile (10 tekrar) ve 6-8 haftası %75-75-80-85'i ile (6-5-4-3 tekrar) direnç egzersizi antrenman programını uygulamışlardır. Kontrol denemesinde ise, katılımcılar 8 hafta boyunca herhangi bir antrenman programı uygulamadan normal yaşantılarına devam etmişlerdir. Araştırmada katılımcılardan egzersiz öncesinde (1.hafta), ortasında (4.hafta) ve egzersiz sonrasında (8.hafta) bazı hormon ve kan parametrelerini incelemek üzere 3 defa kan örneği alınmıştır. Veriler, tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi kullanılarak analiz edilmiştir. Egzersiz sonrasında plazma apelin ve plazma leptin konsantrasyonunda anlamlı bir fark ($p<0.05$) görülmemesine rağmen, plazma obestatin konsantrasyonunda anlamlı bir azalma ($p<0.05$), plazma insülin konsantrasyonunda da anlamlı bir artış ($p<0.05$) tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; uzun süreli direnç egzersizlerinin apelin ve leptin hormon düzeylerini etkilenmediği, obestatin ve insülin hormon seviyelerinin ise anlamlı bir şekilde etkilendiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, Apelin, Leptin, Obestatin, İnsülin

ABSTRACT

THE EFFECT OF EXERCISE ON APELIN LEVEL

The aim of this study was to investigate the effect of exercise on apelin level. Eighteen healthy male volunteers aged 19-28 participated in the study. The participants were then randomly divided into two groups (exercise and control), and the exercise group participated in a training program consisting of resistance exercises for eight weeks. Before the exercise, the intensity of individual exercise was determined by 10TM test. According to these intensities, the participants have applied the resistance exercise training program with 55% of exercise intensity (10 repetitions) during the first 1- 2 weeks of the resistance exercise training program; with 75% of exercise intensity (10 repetitions) during 3-5 weeks of the resistance exercise training program; and with 75-75% - 80-85% of exercise intensity (6-5-4-3 repetitions) during 6-8 weeks of the resistance exercise training program. In the control trial, the participants continued their normal life without any training program for 8 weeks. In the study, blood samples were taken from the participants 3 times, before the exercise (1st week), in the middle (4th week) and after the exercise (8th week), to examine some hormone and blood parameters. Data were analyzed using a repeated measures two-way ANOVA. Although there was no significant difference ($p < 0.05$) in plasma apelin and plasma leptin concentration after the exercise, a significant decrease in plasma obestatin concentration ($p < 0.05$) and a significant increase in plasma insulin concentration ($p < 0.05$) were detected.

As a result; it was concluded that apelin and leptin hormone levels were not affected by the long-term resistance exercise, and yet obestatin and insulin hormone levels were significantly affected.

Keywords: Exercise, Apelin, Leptin, Obestatin, Insulin

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca akademik bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen akademik duruşu ve bakış açısıyla her zaman örnek aldığım değerli danışman hocam Doç. Dr. Şerife VATANSEVER'e yürekten teşekkür ederim.


Tezimin biyokimya analizinde tüm içtenliği ve samimiyetiyle bize yardımcı olan Prof. Dr. Güler BUĞDAYCI'ya çok teşekkür ederim.

Çalışmamın bazı aşamalarında fikir aldığım ve bilgileriyle bana katkı sağlayan yardımlarını esirgemeyen çok değerli hocalarım Prof. Dr. H. Birol YALÇIN ve Doç. Dr. Ümid KARLI'ya teşekkür ederim.

Tez jürimde bana değerli yorumlarıyla katkıda bulunan Doç. Dr. Şenay ŞAHİN ve Dr. Öğr. Üyesi Kutlu AYDIN'a teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın her döneminde olduğu gibi yüksek lisans eğitimimde de her zaman yanımda olan benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme, özellikle bana inanan ve beni yüreklendiren annem Zülfiye BURKAN ve babam İbrahim BURKAN'a her şey için sonsuz teşekkür ederim.

Bu süreçte karşılaştığım zorluklarda tecrübesi, bilgi ve birikimiyle işimi kolaylaştıran özveri ve anlayışıyla her zaman destek olan başarılarımın gizli kahramanı canım eşim Özer ÖNER'e teşekkür ederim.



Varlığıyla bana şans getiren ve güç veren canım oğlum AYBARS'a ithafen.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Problem Durumu	5
1.2. Alt Problemler	6
1.3. Çalışmanın Amacı	6
1.4. Araştırmanın Önemi	6
1.5. Araştırmanın Varsayımları	7
1.6. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	8
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Apelinin Yapısı.....	9
2.1.1. APJ Reseptörü.....	10
2.1.2. Apelinin salınımı.....	10
2.1.3. Apelinin Doku Dağılımı.....	11
2.2. Apelinin Etkileri	11
2.2.1. Fizyolojik Etkileri	12
2.2.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	12
2.2.3. Solunum Sistem Üzerinde Etkileri.....	13
2.2.4. İmmün Sistem Üzerine Etkileri.....	14
2.2.5. Sıvı Elektrolit Dengesi Üzerine Etkileri	14
2.2.6. Besin Alımı Üzerine Etkileri.....	15
2.3. Apelin ve Egzersiz.....	16
2.3.1. Apelin ve Akut Egzersiz	16
2.3.2. Apelin ve Kronik Egzersiz	17
2.4. Apelinin İnsülin ve Obezite Üzerine Etkileri	19

2.5. İnsülin	19
2.5.1. İnsülin Salınımı ve Etkileri	21
2.6. Obestatin	21
2.7. Obestatin ve Egzersiz	23
2.8. Leptin.....	24
2.9. Leptin ve Obezite İlişkisi.....	25
2.10. Leptin ve Egzersiz	26
2.11. Akut ve Kronik Egzersizin Leptin Konsantrasyonuna Etkisi.....	27
2.12. Akut ve Kronik Direnç Egzersizlerinin Leptin Konsantrasyonuna Etkisi....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Araştırma Modeli.....	32
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi.....	32
3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri	32
3.2.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri.....	32
3.3. Veri Toplama Araçları	33
3.3.1. Ön Ölçümler.....	33
3.3.2. Kan Örneklerinin Analizi.....	34
3.3.3. Vücut Ağırlığı ve Boy Ölçümü	34
3.3.4. Vücut Yağ Yüzdesinin Belirlenmesi.....	34
3.3.5. 10TM (Tekrar Maksimum) Testi	34
3.3.6. Egzersiz Grubu.....	35
3.3.7. Kontrol Grubu	35
3.3.8. Kan Örneklerinin Alınması ve Leptin, Obestatin, Apelin ve İnsülin Ölçümleri.....	36
3.3.9. Kan Örneği Alım Prosedürü	36
3.3.10. Plazma Leptin Ölçümü.....	36
3.3.11. Plazma Apelin Ölçümü	37
3.3.12. Plazma Obestatin Ölçümü.....	37
3.3.13. Plazma İnsülin Ölçümü	37
3.3.14. Diyet ve Egzersiz Kontrolü.....	37
3.4. Verilerin Analizi	38
4. BULGULAR.....	39

5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR.....	61
7. ÖNERİLER.....	62
8. KAYNAKLAR.....	64
9. EKLER.....	81
10. ÖZGEÇMİŞ.....	83
11. ORİJİNALLİK RAPORU	84



TABLULAR

Tablo	Sayfa
3.1. Haftalık antrenman programı	35
4.1. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri	39
4.2. Egzersiz ve kontrol gruplarının bazı antropometrik parametrelerinin 1. ve 8. haftaları arasındaki farkları gösteren bağımlı t-testi sonuçları	39
4.3. Bazı antropometrik parametrelerin egzersiz ve kontrol grupları arasındaki farkları gösteren bağımsız t-testi sonuçları	40
4.4. Egzersiz ve kontrol gruplarında haftalara göre insülin hormonu değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri	40
4.5. Egzersiz ve kontrol gruplarında haftalara göre obestatin hormonu değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri	42
4.6. Egzersiz ve kontrol gruplarında haftalara göre leptin hormonu değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri	43
4.7. Egzersiz ve kontrol gruplarında haftalara göre apelin hormonu değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri	45

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Apelinin yapısı	9
2.2. İnsülinin yapısı	21
2.3. Leptinin yapısı.....	25
4.1. İnsülin hormonunun egzersiz ve kontrol gruplarında zamanla değişimi	41
4.2. Obestatin hormonunun egzersiz ve kontrol gruplarında zamanla değişimi	42
4.3. Leptin hormonunun egzersiz ve kontrol gruplarında zamanla değişimi	44
4.4. Apelin hormonunun egzersiz ve kontrol gruplarında zamanla değişimi	45

SİMGELER ve KISALTMALAR

%	: Yüzde
\bar{x}	: Aritmetik Ortalama
aa	: Aminoasit
AgRP	: Aguti İlişkili Peptid
APJ	: Apelin Reseptörü
ARC	: Arkuat Çekirdek
AT2	: Angiotensin 2
AT2R1	: Anjiotensin II Tip 2 Reseptörü
BKİ	: Beden Kütle İndeksi
CA	: Kalsiyum
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ELISA	: Enzyme Linked Sorbent Assay
GH	: Büyüme Hormonu
GLUT2	: Glukoz Taşıyıcı
GPCR	: G-Protein Kenetli Reseptör
GPR39	: G Protein Reseptörü 39
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistans
icv	: intraserebroventriküler
iv	: intravenöz
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
MaxVO2	: Maksimum Oksijen Tüketimi
mRNA	: Messenger Ribo Nucleic Acid
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MT	: Maksimum Tekrar
NFκB	: Nükleer Faktör kappa B
ng/dL	: Nanogram / Desilitre
NO	: Nitrik Oksit
NPY	: Nöropeptid Y
pg/mL	: Pikogram / Mililitre

PVN	: Paraventriküler Çekirdekler
RNA	: Ribonükleik Asit
SON	: Supraotik Çekirdekler
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SS	: Standart Sapma
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör- alfa



1. GİRİŞ

Bu bölüm problem durumundan, problem cümlesinden, araştırmanın amacından, alt problemlerden, araştırmanın öneminden, sayıtlardan, sınırlılıklardan ve tanımlardan bahsetmektedir.

Obezite günümüzde özellikle sanayileşmiş ülkelerde sıklıkla gözlemlenen sağlık sorunlarının arasındadır (1). Obezite, insan vücudunun gereğinden fazla yağ depolaması sonucu ortaya çıkan hastalık olup aynı zamanda bir enerji dengesi problemidir. Yağ dokusu çeşitli adipokinleri salgılayarak enerji dengesinde rol almaktadır. Vücut enerji dengesinin açılımı kazanılan enerji ile tüketilen enerji olgusunu eşitlik arz etmesidir. Enerji dengesindeki bozulma kilo alımı veya kilo kaybı olarak neticelenir. Dengenin uzun süreli pozitif yönde bozulması yağ doku depolanmasını artırır ve kilolu veya obez olmamıza yol açabilir.

Adipoz dokuda enerji ve yağda eriyen vitaminlerin depolanması, fiziksel korunma ve termogenezis işlevleri bulunur. Güncel olarak, adipositler ve adipoz stromale hücreler ile sentezlenebilen adipositokinlerin vasıtasıyla otokirin, parakirin, endokirin etkilere sahip olması da ortaya çıkarılmıştır (2).

Güncel metabolik belirteçlerin varlığını araştırma adına çalışmalara kaynak teşkil etmesi, adipoz dokunun salt enerji kaynağı olmamasından ve çok fazla sitokin ile yağ doku kaynaklı peptid salgı kabiliyetine sahip etkin bir organ olmasındandır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda bulunan adipositokinler obezite ve metabolik sendroma katkı sağladıkları düşünülürken, patogenezdeki kompleks ilişkileri açıkça ortaya çıkartılamamıştır (3).

Birçok fizyolojik süreçte etkisi olduğunu kanıtlamış olan, özellikle enerji dengesi ve iştah mekanizmasıyla ilgili hormonlara baktığımızda insülin (1922) ve

leptin (1994)'in keşfinden sonra apelin (1998) ve obestatin (2005)'in keşfi bu yöndeki çalışmaların ivme kazanmasını sağlamıştır.

Apelin Tatemoto ve ark. tarafından 1998'de sığır mide öz suyundan elde edilmiştir. 2005'de yağ dokusundan izole edilmesi ertesinde adipokinlerin yeni bir üyesi şeklinde kabul görmüştür (4). Apelin insanlarda ve ratlarda adipoz dokuda ve diğer bazı dokularda sentezlenir ve çeşitli dokularda apelin reseptörü bulunmaktadır (5). Adipokin ailesine 1998 yılında katılmış bir sitokin olan Apelin hormon olarak da değerlendirilmektedir. Çeşitli organlarda izoformları vardır. Plazmada da belli konsantrasyonda bulunmaktadır. Dolaşımında endokrin ve nörotransmitter etkileri olduğu bilinmektedir (6).

Adipoz dokusunda ki apelin ekspresyonu açlık ve doyurulma gibi beslenme durumları tarafından düzenlenir (7). Benzer şekilde TNF- α (Tümör Nekroz Faktör-alfa), büyüme hormonu (GH), insülin ve glukokortikoidlerin de adipositlerde ki apelin ekspresyonunu upregüle ettiği gösterilmiştir (8, 9, 10). Apelin düzeyi normal kilolu bireylere kıyasla obez ve hiperinsülinemik insanlarda artarken, streptozotisine bağlı diabetli farelerde apelin ekspresyonu azalmaktadır (11, 12). Adipoz doku içindeki apelinin parakrin etkileri henüz araştırılmamıştır. Ancak pro-anjiyogenik aktivitesi yüzünden, adipositler tarafından salgılanan apelinin damar büyümesine neden olarak yağ dokusunda büyümeye neden olması olasıdır.

Çeşitli çalışmalar apelinin güçlü bir anjiyogenik faktör olduğunu göstermiştir. Fare çalışmalarında, apelin deneysel tümörlerin büyüme ve damarlanma derecesi oranlarını kuvvetli bir şekilde uyarmıştır (13). Diğer anjiyogenik faktörler gibi apelin geni hipoksi koşullar altında upregüle edilmiştir. Buna ek olarak, kurbağa embriyonik gelişimi sırasında apelin salınımının inhibisyonu vasküler yapı oluşumunda ciddi azalma ile sonuçlanmıştır (14). Bu çalışmalar, apelinin normal vasküler gelişim için gerekli olduğunu, normal ve patolojik anjiyogeneze uyumlu özelliklere sahip olduğunu ve apelin engellenmesinin kendi anjiyogenik etkilerini önleyebileceğini göstermektedir.

Hipotalamusta beslenme ventrolateral alanda, tokluk ise ventromedial alandadır. Birbiriyle bağlantılı çalışan bu iki alanı kontrol eden bir üst alan vardır ve böylelikle vücudun enerji dengesi teşkil edilir. Bu ilişkinin bozulması sonucu ya obezite oluşabilir ya da aşırı zayıflama gözlemlenebilir. Nöropeptit-Y (NPY) hipotalamusta iştahı kontrol eden temel bir peptittir. NPY'nin arkuat nukleus (ARC)'ta sentez edilip salgılanması sonucu, iştah ve besin alımı uyarılır. NPY'nin baskı altına alınması sonucu iştah azalarak besin alımı düşer. NPY sayesinde oldukça çok madde beslenmeyi uyarır veya baskılar. NPY beraberinde AGRP (Agouti-ilişkili protein) de aynı alanda iştah engelleyici melanokortin-4 reseptörünü inhibe eder ve bunun sonucunda iştah açılır, besin alımı artar (15, 16).

Apelin ve APJ'nin (apelin reseptörü) immunolokalizasyonunun hipotalamus da dahil olmak üzere beyinde tanımlanması, MSS (merkezi sinir sistemi)'nde bulunan apelinin hipofiz hormon salınımı, vücudun sıvı dengesi, enerji dengesi ve içme davranışı kontrolünde potansiyel bir rolünün olduğuna işaret etmektedir (17, 18, 19). Son zamanlarda, apelin ve APJ'nin ekspresyonunun adipositlerde olduğu belirtilmiştir (20).

Leptin adipozit kaynaklı bir diğer hormondur. Sitokinlere yapısal benzerlikleri sebebiyle, sitokin sınıfında da yer alabilir. İnsanlarda leptin eksikliği ya da leptine karşı direnç obezite, diyabet ve infertilite ile sonuçlanır (21). 1994 yılında keşfedilen leptin yağ dokusundan salgılanarak vücutta özel reseptörlerle birleşir ve vücut ağırlığını, besin alımını ve enerji harcamasını kontrol eder (22). Leptinin başlıca üretim yeri yağ hücreleridir. Leptin reseptörleriyle sitokin reseptör ailesi arasında benzer durumlar vardır. Hipotalamus, koroid pleksus, pankreas Langerhans adacık hücrelerinde bulunur. Ayrıca yağ dokularında, karaciğer, böbrek, jejunum, akciğer gibi organlarda da bulunmaktadır. Adirenal medulla, yumurtalıklar, er bezleri, kalp, iskelet kası, pilasenta gibi hücre yapılarında bulunmaktadır (23).

Adipoz dokudan salınan ve kan yoluyla taşınan leptin beyine özel bir taşıyıcı sistemle iletilir ve kan beyin bariyerini aktif olarak geçerek hipotalamusa ulaşır. Bu sürede türlü hipotalamik çekirdeklerdeki özgün leptin reseptörlerine bağlanır.

Böylelikle besin alınımı seviyesini düşürür ve enerji kullanımını artırır (23, 24). Obezlerde ise söz konusu taşıyıcı sistemin zayıflaması, leptine karşı direnç gelişmesine yol açar (25).

Obestatin, 2005 yılında keşfedildikten sonra, mide-bağırsak hormonlarına güncel bir bakış açısı sağlamıştır. Obestatinin farelerde yemek alınımı inhibe etmesi, araştırmacının bu hormona 'obestatin' ismini vermesinin sebebidir. Bunu yanı sıra, obestatinin periferal enjeksiyonu sonucu bağırsak motilitesinde azalma, gastrik boşalmanın yavaşlaması ve vücut ağırlığında azalma bulunmuştur. Bu ifadelerin ışığında obestatin literatürde ghrelin karşıtı hormon olarak da bildirilmiştir. Bu sebeple ghrelin besin alınımı başlatırken, obestatin besin alınımı baskılamaktadır. (26, 27, 28, 29).

Egzersiz kalp sağlığı ve kilo kontrolü için önemli olduğu bilinmektedir. Önceki çalışmalarda egzersizin yağ hücreleri üzerine lipolitik etkileri gösterilmiştir (30). Egzersizin aynı zamanda koroner ve kardiyak yapılanma üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (30, 31).

Koruyucu ve sürekli egzersizin anabolik ve katabolik yollar üzerinde nörohumoral etkilerle iştah merkezlerini düzenlediği bilinmektedir (31). Egzersizin iştahla ilgili hormonlar üzerindeki etkisine baktığımızda sağlıklı bireylerde şiddetli bir egzersizden sonra plazma leptin seviyesinde anlamlı azalma olduğu rapor edilmiştir (32, 33). Egzersiz sırasında bazı hormonların düzey değişimi antrene bireylerde yüksek görülmemiştir. Antrenmanın başlıca tesirlerinden birisi de insüline bağlı duyarlılığın yükselmesidir. İyi antrenmanlı kişilere glikoz uygulanması normale göre daha düşük insülin artışına yol açar, insülinin etkin olması fazlalaşır ve artmış glukoz oranını kandan uzaklaştırmak için daha az insüline ihtiyaç duyulur (34).

Egzersiz esnasında birçok dokuda kanlanma azalırken yağ ve kas dokularında kanlanma artmaktadır. Çok şiddetli olmayan akut egzersizlerde adipoz doku kan dolaşımı ve yağ mobilizasyonu aktive edilerek, egzersiz esnasında kaslar için gerekli olan yağ asidi ihtiyacı karşılanmaya çalışılır (35, 36).

Kronik egzersize maruz kalmış kişilerde ve özellikle dayanıklılık gerektiren sporları yapan sporcularda oksijen dağılımının düzenlenmesine bağlı olarak kalp ve kas dokularındaki damarlanma oranı artış göstermektedir (37). Yapılan güncel çalışmalar fare ve insan modellerinde akut ve kronik egzersizlerin anjiogenetik faktörleri arttırdığını göstermektedir (38, 39, 40).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada yüksek şiddetli kronik aerobik egzersizin kardiyak damarlanma/fibril oranını %101 oranında artırdığı gözlemlenmiştir (41). Larki ve ark. (2012) akut direnç egzersizleri ile elde edilen kas hipoksisinin iskelet kası anjiogenezisi ile ilgili olan mRNA ekspresyonunu arttırdığını rapor etmektedirler (42).

Yukarıdaki çalışmalarda da görüldüğü gibi egzersiz birçok anjiyojenik faktörü etkilemektedir. Güncel çalışmaların apelin anjiogenezisini oldukça güçlü bir şekilde uyardığını göstermesine rağmen, egzersizin apelin üzerindeki etkisi henüz araştırılmamıştır. Ayrıca egzersiz kilo kontrolü yönteminin vazgeçilmez bir parçasıdır ve besin kısıtlaması ile ortaklaşa kullanılmaktadır. Obez ve sağlıklı bireyler ile yapılan çalışmalarda egzersizin birçok adipokin üzerindeki etkisi incelenmiş ve araştırılmış olmasına rağmen egzersizin apelin düzeyi üzerindeki etkisi sınırlı sayıda araştırma olması nedeni ile henüz çok net olarak bilinmemektedir (43).

1.1. Problem Durumu

Egzersizin apelin düzeyine etkisinin incelenmesi bu araştırmanın genel problem alanı oluşturmaktadır.

1.2. Alt Problemler

1. Sekiz hafta boyunca uygulanan direnç egzersizi leptin hormon salınımını etkiler mi?
2. Sekiz hafta boyunca uygulanan direnç egzersizi obestatin hormon salınımını etkiler mi?
3. Sekiz hafta boyunca uygulanan direnç egzersizi insülin hormon salınımını etkiler mi?

1.3. Çalışmanın Amacı

Bu araştırmanın birincil amacı egzersizin apelin düzeyine etkisini sınamaktır. İkincil amacı ise egzersiz esnasında ve sonrasında apelin ile obestatin, leptin, insülin arasındaki ilişkiyi sınamaktır.

1.4. Araştırmanın Önemi

Obezite, son yıllarda artan teknolojik gelişmelere bağlı olarak yaygınlaşan fiziksel inaktivite ve enerji bakımından zengin besin tüketiminin artması ile gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler özelinde tüm dünya çapında hızla yayılmaktadır. Bazı periferik dokulardan salınan ve hipotalamusun çeşitli bölgelerini etkileyen yeni uyarıların keşfedilerek görevlerinin daha etkili anlaşılabilmesi enerji hemeostazı ile ilgili bilgilerimizi hızlı bir şekilde artırmaktadır. Söz konusu uyarıcılar aracılığı ile hipotalamustaki çeşitli merkezler, beyin kökü ve limbik sistemler etkilenecek nöropeptid salınımı düzenlenmekte ve besin alımı ile enerji harcanımı dengesi ayarlanmaktadır. Beyin, yağ dokularından ve gastrointestinal alandan aldığı uyarılara göre enerji homeostazisini düzenlemektedir. Bu elzem homeostatik mekanizmanın bozulması obezite ve obezite ile ilgili komplikasyonlara yol açmaktadır. Son çalışmalar obezite ile ilişkili komplikasyonlarda adipokinler denilen adipoz doku hormonlarının önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bir adipokin olan apelinin gıda alımı ve vücut ağırlığına etkileri ile ilgili sadece birkaç çalışma vardır ve şimdiye kadar ortaya çıkan tablo çok da net değildir. Apelinin beyinde ya da periferik olup olmadığına bağlı olarak oldukça farklı etkileri olabilir. Güncel

çalışmaların apelinin anjiogenezisi oldukça güçlü bir şekilde uyardığını göstermesine rağmen, egzersizin apelin üzerindeki etkisi henüz araştırılmamıştır. Ayrıca egzersiz ağırlık kontrolü yönteminin vazgeçilmez bir parçasıdır ve besin kısıtlaması ile ortaklaşa kullanılmaktadır. Obez ve sağlıklı bireyler ile yapılan çalışmalarda egzersizin birçok adipokin üzerindeki etkisi araştırılmış olmasına rağmen egzersizin apelin üzerindeki etkisi ve diğer adipokinler ile ilişkisi henüz bilinmemektedir.

Yapılacak olan bu çalışma ile direnç antrenmanına verilen apelin cevabı ve apelinin obestatin, leptin, iştah, besin alımı ile muhtemel ilişkileri ortaya konulacaktır. Söz konusu bulguların çalışmamızın amacına yönelik olması halinde, iştahı ve besin alımını azaltarak obezitenin engellenmesinde ve tedavisinde hangi süre ve şiddette egzersizlerin tavsiye edilebileceği ve apelin hormonunun bu süreçte egzersiz ile nasıl bir rol oynayacağı ve besin alımı ile ilişkisi çok yönlü bilimsel dayanaklarla ortaya konulacaktır. Ayrıca bu çalışmanın ülkemizde ve dünyada bu alanda yapılacak yeni araştırmalara ışık tutacağı ve öncül bir araştırma olacağı sanılmaktadır.

1.5. Araştırmanın Varsayımları

- 1.** Araştırma kapsamındaki katılımcıların araştırmalara genel sağlık durumları hakkında herhangi bir ortopedik ve metabolik hastalıklarının olmadığı yönünde verdikleri bilgilerin doğru olduğu varsayılmaktadır.
- 2.** Araştırma kapsamına alınan katılımcıların araştırma sırasında ana denemelerden önce araştırmanın kontrolü için gerekli olan şartlara göre özel bir beslenme programı uygulamadan ve egzersiz programının dışında yüksek şiddetli fiziksel aktivitede bulunmadıkları varsayılmaktadır.

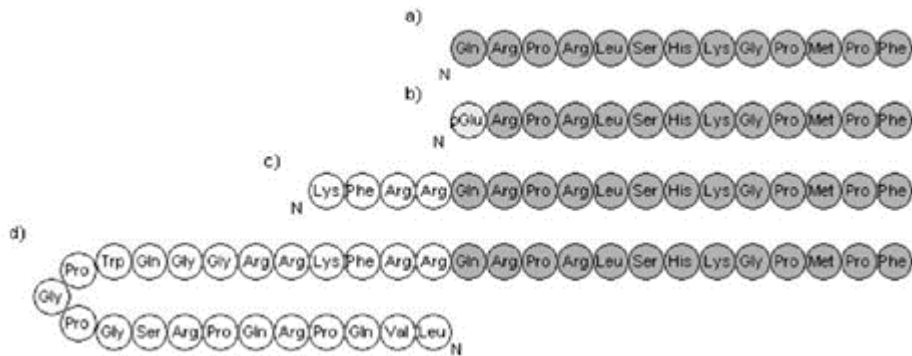
1.6. Araştırmanın Sınırlılıkları

1. Araştırmanın örneklemini Abant İzzet Baysal Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu'nda öğrenim gören 18 erkek öğrenci ile sınırlandırılmıştır.
2. Bu araştırma kapsamında incelenen hormonlar, insülin, leptin, apelin, obestatin ile sınırlandırılmıştır.
3. Bu araştırmada katılımcılar leg press, leg curls, chest press, lat pull down, shoulder press, biceps curls, sit up egzersizlerini içeren haftada 3 gün olacak şekilde toplam 8 hafta direnç egzersizi antrenmanına katılmışlardır.
4. Araştırma kapsamında alınan kan örnekleri egzersizin başında (ön test), ortalarında (4. hafta) ve egzersiz ertesinde (8. hafta) toplamda üç kez toplanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Apelinin Yapısı

1998'de bir grup araştırmacı tarafından tanımlanan apelin, sığır mide öz suyundan izole edilmiştir. 1993 yılında ilk önce reseptörü (APJ) tespit edilmiş ve sonra 1998'de söz konusu reseptörün endojen ligandı olan apelin izole edilmiştir (44). Adipoz dokunun yeni bir üyesi olan bu peptid vücudun çeşitli bölümlerinde endotelial hücrelerinden üretilir (45). Apelin hücre yüzeyindeki transmembran G-protein kenetli (APJ) reseptörünün endojen bir ligandı olup, tesirlerini APJ reseptörüne bağlanıp oluşturur (44). Apelin köklerini 77 aminoasite sahip preproapelin vasıtasıyla elde eder ve çeşitli bölümlerden parçalanıp değişik sayılarda aminoasitlere (apelin--10, apelin--11, apelin--12, apelin--13, apelin--15, apelin--17, apelin-19 ve apelin-36 gibi) sahip parçalar meydana getirir (Şekil 2.1.). Apelin reseptörünün aktivasyonunu sağlayan apelin formları en az 12 C uç kalıntısı içerir (46, 47, 48). Son 12 C uç aminoasit formu en kısa aktif sıradır ve bundan daha kısa peptidler (apelin-11, apelin-10) ise inaktiftir (48). Apelinin biyolojik aktivitesi ve reseptöre bağlanmasında preproapelinin C ucu büyük önem taşımaktadır. Apelin formlarının N uç kısmı ise, peptidin reseptöre bağlanmasında anahtar rol oynamaktadır (44).



Şekil 2.1. Apelin moleküler yapısı.

a) apelin--13 b) p[Glu] apelin--13 c) apelin--17 d) apelin--36

* Gri renkli olan amino asit dizisi bütün apelin formları için ortak, beyaz renkli dizi ise apelin formlarına göre farklılık göstermektedir (46).

2.1.1. APJ Reseptörü

1993’de yapılan bir çalışmada APJ reseptörü keşfedilmiştir. 380 amino asitlik dizisi olan APJ, G proteiniyle birleşiktir ve 7 adet transmembran alanı (domain) bulunur. 11. kromozomda q12 bandında yer alır ve yaklaşık %54lük oranda anjiotensin II tip 1 (AT1) reseptörüyle yapısal benzerliği vardır (49). APJ insanlar ve kemirgenler başta olmak üzere çeşitli amino asit dizilimlere sahiptir. Ancak, insanlardaki APJ amino asit dizilim benzeşimi açısından sıçanlar ve farelerdekine göre %92 oranda paralellik gösterir (50). Öte yandan, APJ reseptörü AT1 reseptörüyle sadece transmembran amino asit dizililerinin çoğunu paylaşırken ve benzer bir doku ekspresyonu gösterdiklerinden homolog oldukları varsayılmıştır (49, 51). Buna karşın anjiotensin II APJ reseptörü ile apelin AT1 reseptörlerine bağlanmaz. Apelin sadece APJ’ye bağlanır. Apelinle APJ arasındaki bağ tersinir iki yönlü, doyma durumuna getirilebilir ve sadece bir bağlanma bölgesine özgüdür (51, 52, 53). 1998 yılında apelin keşifine kadar bir “*orfan*” (endojen-ligandı bilinmeyen) reseptör olan APJ’nin, ilk başlarda insanlarda bulunan APJ reseptörünün birçok farklı canlı türlerinde de (sıçan-fare-rhesus maymunları-kurbağa-sığır) bulunduğu ortaya konulmuştur. Dokulardaki dağılıma göre APJ mRNA’sı akciğer, kalp, adipoz doku, ince bağırsak, kolon mukozası, ovaryum, tiroid bezi ve hipotalamusta ortaya çıkarılmıştır (44,54).

2.1.2. Apelinin salınımı

Apelin yağ dokusundan sentezlenip salgılanan bir adipositokindir. Ayrıca kardiyovasküler sistemde NO (nitrik oksit) aracılı vazorelaksasyonu artırıcı ve arteriyel kan basıncını azaltıcı etkileri de keşfedilmiştir. Bunun yanı sıra, miyokardiyal hipertrofiye yol açmadan potent ve uzun etkili kardiyak pozitif inotropik etki sağladığı anlaşılmıştır. Adipositlerden yapılan apelin sentezinin insülin kaynaklı olduğu görülmüştür (55).

2.1.3. Apelinin Doku Dağılımı

Apelin'in preproteininin mRNA ekspresyonu ve dokulardaki dağılımı sıçan ve farede detaylı olarak çalışılmıştır. İnsanların preproapelinin mRNA'sı öncelikle santral sinir sistemi içinde (SSS) hipokampus, talamus, hipotalamus, frontal korteks ve spinal cord gibi farklı bölgelerde ortaya çıkartılmıştır (56, 57). Apelin, ayrıca, SSS'nin korpus kallosum amigdala, substansiya nigra ve hipofiz gibi diğer bölgeleri ile böbrek, adipoz doku, kalp, akciğer, meme bezleri ve plasenta gibi farklı doku ve organlarda bulunmuştur (57). Biyolojik açıdan etkin olan apelin gastrik mukozanın epitel hücrelerinde, miyokard ve endokard içerisinde, aynı zamanda büyük ve küçük damarların iç dokularında da ortaya çıkarılmıştır (58, 59).

2.2. Apelinin Etkileri

Apelinin etkileri formları bakımından farklılık ortaya koyar. 13 ve 17 aminoasitlik apelin, 36 aminoasitlik formuna göre daha güçlü biyolojik aktiviteye sahiptir (44). Apelin-13, N-terminal piroglutamat rezidülerine sahip olup bu sebeple biyolojik aktivitesi başka apelin formlarından daha fazladır. Apelin-13 apelin-17'den 8, apelin-36'dan 60 kat daha etkindir (44). Apelin-13 yüksek biyolojik aktiviteye sahiptir ve bu yüzden ilgili araştırmalar bu apelin form üzerinden odak noktası oluşturmuştur. Apelin-13 her ne kadar biyolojik açıdan en aktif form kabul edilse de apelin-36 ile APJ arasındaki bağlanma kuvvetinin apelin-13'e göre daha üst seviyelerde bulunduğu ortaya konulmuştur (60). Apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 formlarının plazmada bulunan asıl apelin formları olduğu düşünülmektedir (44). Söz konusu peptidin insanlardaki plazma seviyesinin $89.8 \pm 5,3$ pg/ml (61) dolaşımdaki yarılanma süresinin ise yaklaşık 8 dakikada olduğu tespit edilmiştir (62). Ancak apelinin plazma konsantrasyonu diğer dokulara oranla hatırı sayılır seviyede daha azdır. Bu durum ise apelinin dolaşımda bir endokrin faktör olmasının yanı sıra, nörotransmitter olarak da parakrin bir etkiye sahip olabileceğinin düşünülmesine yol açmıştır (60).

2.2.1. Fizyolojik Etkileri

Apelinin yeni bir adipokin olarak daha fazla fizyolojik etkisi vardır. Apelinin özellikle kardiyovasküler sistemde hem sirkülasyon hem de parakrin formunda bir nörotransmitter gibi çalıştığına yönelik bulgular bilinmektedir. Apelin adipositokinler arasında eşsiz özelliklere sahip, obezitede up-regüle olan ve faydalı özellikler gösteren yeni bir adipositokindir (63). Deneysel apelin çalışmalarında ilk önceleri kardiyovasküler sistem üzerine odaklanılmıştır. Ancak, sonrasındaki çalışmalar apelinle gıda alımı arasındaki regülasyonda (64), sıvı metabolizmasının ayarlanmasında (65), deneysel ağrı modellemelerinde (66) etkin olduğu bildirilmiştir. Bu süreçlere ek olarak, kemik metabolizması (67) ile insandaki adipositlerde oluşmuş olan oksidatif stresin önlenmesinde (68) etkin olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda, apelinin insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile simian immün yetmezlik virüsü (SIV) açısından koreseptör etki ortaya koyduğu da söylenmiştir (69,70).

2.2.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Apelinle ilgili öncül çalışmaların odak noktası kardiyovasküler sistem üzerindedir (71). İnsan ve sıçanlarda yapılan bu çalışmaların apelinle APJ mRNA'larının kalp, damar ile periferik dokularda yoğun olarak bulunmasını ortaya çıkarması bilinmektedir (53,72, 76). Bunun yanı sıra APJ varlığı insanlardaki damar endotel hücrelerinde yüksek seviyede bulunmuştur (57). Söz konusu durumun benzer şekilde APJ'nin ligandı apelin açısından da geçerliliği ortaya çıkarılmıştır (51). Apelin insan arterleri, venleri ile damar boyunca endotel hücrelerinde bulunur (46) Sıçan endotel hücrelerinde de önemli seviyede bir varlığa sahip olması, apelinin kardiyovasküler sistemde önemli roller ortaya çıkaracağına işarettir (48). Apelin-13 sıçanlara intravenöz (iv) infüzyonuyla uygulanmıştır. Bunun sonucunda sistolik ve diyastolik kan basıncında azalma meydana getirmesi, apelinin kardiyovasküler sistemdeki fonksiyonları için ilk sonuçları ortaya çıkarmıştır (51). Farklı apelin formları ile yapılan bir deneyde kullanılan formların moleküler ağırlıklarının ile basınç değişikliklerinin ters korelasyon göstermesi ve apelin- 12'nin, apelin-13 ve apelin-36'dan daha güçlü bir etkiye sahip olması diğer farklı sonuçlardır (48). Akcılar ve ark. (2013) tarafından yapılan bir diğer çalışmada da hipertansif sıçan

modelinde, apelin-13'ün kronik olarak uygulanmasının hipotansif etki gösterdiği bildirilmiştir (77). Ortaya çıkan diğer bazı sonuçlarda ise apelin düşük dozlarda arteriyel basıncı çok fazla etkilemez. Ancak, yüksek dozlarda bifazik arteriyel basınç adına karşılık verir. Şöyle ki, önce hipertansiyon sonra da hipotansiyon meydana getirdiği bildirilmiştir (78). Ayrıca apelin damarlarda vazodilatatör (48) ve kalp açısından olumlu inotropik etkilere sahip olduğu (79) bildirilmiştir. Lee ve ark. (2000) peptidin hipotansif etkilerini ortaya çıkarmış (51), ve Tatemoto ve ark. (2001) ise söz konusu durumun nitrik oksit (NO) sonucu olabileceği durumunu bildirmişlerdir (48). Sıçanlara uygulanan intraserebroventriküler (icv) apelin enjeksiyonu ortalama kan basıncını etkilemez (80). Ancak, iv olarak verilmesi ortalama arteriyel basınç azalmalarına neden olmasını ortaya çıkarmıştır (51). Kagiya ve ark. (2005) sıçanlardaki icv ve iv apelin-13 enjeksiyonunun kalbin hızında ve ortalama arteriyel basınçta doza bağlı yükselişe sebep olduğunu bildirmişlerdir (81). Yine aynı çalışmada apelinin icv uygulanmasının iv uygulamasına göre çok daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu öne sürülmüştür (81). APJ sıçanların vasküler düz kas hücrelerinde apelin miyozin hafif zincirlerinin fosforillenmesini meydana çıkartır (82). Söz konusu sonuçlar apelinin ağırlıklı şekilde vasküler dokudaki etkilerini endotel vasıtasıyla NO üretimini fazlaştıranak oluşturduğunu düşündürmektedir.

2.2.3. Solunum Sistem Üzerinde Etkileri

Sıçan akciğerlerinde apelin ile APJ bulundukan sonra, apelinin solunum sistem üzerinde bazı etkilere yol açabileceği öne sürülmektedir (83,60). Bunun yanı sıra, pulmoner vasküler homeostazın regülasyonunda stratejik etkilere yol açabileceği belirtilmiştir (74). Yapılmış olan çalışmalar sonucunda apelin açısından solunum sistem üzerindeki olan etkileriyle alakalı bilgilerin sınırlı olması, sayıca fazla çalışma yürütülmesine ihtiyaç duyulduğunu düşündürmektedir.

2.2.4. İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Son zamanlarda yapılmış olan çalışmalar APJ reseptörünün, SSS, HIV ve SIV açısından co-reseptör etkiye sahip fazla sayıda G proteine bağlı reseptörden (GPCRs) bir tanesi olduğunu göstermiştir (69). Bununla beraber APJ'nin rolü, insan beyni özelinde nöronlar ile CD4 reseptörü taşıması yapan hücrelerin APJmRNA ekspresyonunun virüsün söz konusu hücrelerin içine girmesinde koreseptör gibi ortaya çıkması olarak açıklanabilir (74). Başka çalışmalar ise hücrelerin HIV'den etkilenmesinin apelin tarafından önlediğini bulmuştur (70). Söz konusu bulguların etkisiyle apelinin yapı taşıdaki aminoasit sayıları arasında ters ilişki olduğu bulunmuştur (70, 84). Bu nedenle apelinin immün sistemle ilişkisi net bir şekilde ortaya çıkarılabildiği adına daha çok deneysel çalışmaya gereksinim vardır.

2.2.5. Sıvı Elektrolit Dengesi Üzerine Etkileri

Apelinerjik sistem sıvı metabolizmanın düzenlenmiş olduğu ön hipofiz, hipotalamik PVN (paraventriküler çekirdekler) ve SON (supraotik çekirdekler) gibi karakteristik beyin bölgeleri dahilinde dağılım göstermektedir (85, 17). Antidiüretik hormon (ADH) ve diğer mediyatörler vasıtasıyla etraftaki dokular ile böbrek merkezi sinir sisteminden salınan apelin tarafından etkilenmektedir (86, 87). Tobin ve ark. (2008) hipotalamik SON'a mikrodializ yoluyla apelin-13 uygulamışlardır ve bu durumun ADH nöronlarının elektrofizyolojik aktivitesini uyardığını, somatodendritik ADH salınımını tetiklediğini ortaya çıkarmışlardır (88). Bu bulgular apelinin su tüketimini arttırdığını öne sürmesine karşın, mekanizmalar hakkında detaylı bilgiler sunmamaktadır. Raux ve ark. (2001) yaptıkları çalışmada susuz bırakılan farelerde icv apelin-13 uygulamasının su alımında artışa sebep olduğunu ve böylelikle apelin-13'ün sıvı homeostazisini düzenleyici bir fonksiyonunun olabileceğini belirtmişlerdir (89). Sıçanlara uygulanan intraperitoneal (ip) ve icv apelin-13 enjeksiyonunun su tüketimini arttırdığı tespit edilmiştir (51, 65). Mitra ve ark. (2006) tarafından yapılan çalışmalarda santral ve periferik yoldan uygulanan farmakolojik dozlarda apelin-13'ün su alımı üzerinde herhangi bir güvenilir etki oluşturmadığı bildirilmiştir (90). Deneysel farmakolojik dozlarla santral/periferik apelin uygulamaları sıvı tüketimini arttırdığı, değişikliğe yol

açmadığı, sıvı alımını indirgediğine dair değişken sonuçlar sunmuştur (65, 90, 17, 46). Apelin sıvı homeostazisi düzenlenmesinde etkin olabileceğine dair bulgular görülmekle beraber, ilgili konu hakkında bilgilerimiz kısıtlıdır.

2.2.6. Besin Alımı Üzerine Etkileri.

APJ merkezi sinir sisteminin çoğu bölgesi dahilinde eksprese edilir. Sıçan hipotalamusunun beslenme davranışını kontrol altında tutan alanların apelin için en yoğun hedef bölge olabileceği bildirilmiştir (91). SON ve özellikle PVN'de apelin ve APJ ekspresyonunun çok yoğun olduğu (91, 17) apelinin besin tüketimi üzerinde etkili olabileceğini akla getirmektedir. Apelinin gıda alımı ile ilgili etkilerini gösteren çalışmalar vardır (65, 66, 64). İv olarak uygulanan apelin besin alımını etkilemez, ancak santral yolla uygulanması besin alımında azalmaya sebep olur (64). Taheri ve ark. (2002) ise yaptıkları çalışmada icv apelin-13 uygulamasının gıda alımında anlamlı bir farklılık oluşturmadığını göstermiştir (65). Sunter ve ark. (2003) da sıçanlara iv apelin-13 enjeksiyonunun, gıda alımında herhangi bir değişiklik oluşturmadığını rapor etmişlerdir (64). Bir başka çalışmada ise farelere kronik apelin enjeksiyonu uygulanmıştır. Bu durumun gıda alımında herhangi bir değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir (92). Lv ve ark. (2012) apelin-13'ün, beyinde APJ reseptörü ve kortikotropin reseptör aktivasyonu ile yiyecek alımını düzenlediğini göstermişlerdir (66). Yapılan bazı çalışmalarda apelinin gıda alımını etkilemediği, bazılarında azalttığı ve bazı çalışmalarda ise artırdığı yönünde birbiriyle çelişen sonuçlar mevcuttur. Bu çelişkilerin altında yatan temel nedenin uygulanan apelin dozları, deney için seçilen hayvanların türleri ve enjeksiyon bölgelerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Apelin seviyesinin beslenme alışkanlığına bağlı olarak değiştiği, yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda apelin mRNA seviyesinin arttığı gösterilmiştir (93). Obez insan ve deney hayvanlarında plazma apelin düzeyinin yüksek olduğu (20) ve adipoz dokuda apelin gen ekspresyonunun insülin ile TNF alfa aracılığıyla artış gösterdiği ileri sürülmüştür (63). Obezlerde artan vücut yağ içeriği ve hiperinsülinemiye paralel olarak plazma apelin düzeyinin arttığı bilinmektedir (20). Tip 2 diyabeti olan bireylerin, plazma apelin seviyesinin düşük olduğu gözlenmiştir (94). Apelinin açlık kan şekeri, insülin

direnci ve hemoglobin-A1c düzeyleriyle negatif korelesyon, insülin duyarlılığıyla pozitif korelesyon verdiği bilinmektedir (95). Farelerde apelinin iv enjeksiyonunun, iskelet kasında glukoz kullanımını arttırarak kan şekerini güçlü bir şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (96). Apelinin bu yönüyle insülin rezistansının takibinde ümit verici bir ajan olabileceği düşünülmektedir. Söz konusu araştırmalarda bildirilen farklı, çelişkili sonuçlar araştırmalara zemin teşkil eden apelin moleküler yapısı, deney hayvan türü, uygulama zaman, şekil ve dozu kaynaklı olabileceğini akla getirebilir ve yorumlar bu düzlemde yapılabilir. İlgili literatüre bakıldığında dikkat çeken noktaların başta kısa veya uzun süreli uygulamalarla santral ya da periferik uygulamalar arasında fark bildirmesidir. Apelinin besin alımıyla enerji metabolizmasını düzenlemesine katkı sağlayan etki mekanizmalarının daha verimli bir şekilde anlaşılabilmesi için ek çalışmalar ve araştırmalar yürütülmesi önemlidir.

2.3. Apelin ve Egzersiz

2.3.1. Apelin ve Akut Egzersiz

Apelinin glukoz alımını indüklediği ve ekzojen olarak verilen bir peptid olarak in vitro insülin duyarlılığını geliştirdiği gözlemlense de, in vivo endojen katkısı daha az gözden geçirilmiş ve bu konunun göreceli olarak açığa çıkması oldukça tartışmalıdır (44). Kan şekeri ve insülini belirli şekillerde etkilediği bilinen egzersiz protokollerinin kullanılmasında, dolaşımdaki apelin endokrin etkilerinin insüline duyarlı dokular, özellikle iskelet kası üzerindeki nispi katkısını daha iyi anlayabiliriz ve apelinin çeşitli dokulardan, özellikle adipoz dokudan ve daha yakın zamanda, bir iskelet kasından türetilmiş miyokin olarak salgılandığı bilinmektedir (97). Bu nedenle, endokrin etkilerine otokrin, parakrin ve jukalsrin aktivitesi ile eşlik etmektedir (98, 99, 100). Sonuç olarak, dolaşımdaki apelin seviyeleri, in vivo aktivitesini mutlaka yansıtmayabilir. Apelin ve insülinin iyi belgelenmiş düzenlemesi ve bilinen geri besleme ve ileriye dönük etkileşimi, zorunlu dolaşım endokrin aktivitesini de göstermektedir. Apelin tarafından glukoz alımını indükleyen mekanizmaların metabolik homeostaza katkıda bulunması ve insülin duyarlılığını arttırması, bu noktada biraz kuramsal olmuştur. Sağlıklı

yetişkinlerde iyi tiplendirilmiş akut aerobik egzersiz protokollerine verilen plazma apelin yanıtının gözlemlenmesi obez ve T2D katılımcılarında bulunan hormonal ve patolojik sinyalizasyon ortamını sınırlar, böylece apelinin endojen bir insülin duyarlılığı ve majör glikoz homeostatik regülatör olarak uygunluğunu daha iyi belirleme fırsatı sunar (101).

2.3.2. Apelin ve Kronik Egzersiz

Apelin'in insanlarda aerobik egzersize cevabıyla ilgili literatür tartışmalı ve sınırlıdır. Tablo 2.1 bu çalışmaların detaylarını ve sonuçlarını listeler. Bu çalışmaların sadece az sayıda olması değil, her birinin apelin ve onun glukokoruyucu faktör olarak rolüne ilişkin bulgularının doğruluğunu sorgulayan çok sayıda sınırlama vardır. Bu çalışmalar aşağıdaki üç ana sınırlamayı göstermektedir;

1. sağlıklı veya sağlıklı olmayan bireylerde başlangıçtaki kan apelin verileri şu anda iyi tanımlanmamıştır;
2. bu çalışmalar, sağlıklı olmayan bireylerde (yani, obez, T2D'ler) tutarsız ortalama dinlenme ve aerobik antrenman değerlerini bildirmektedir;
3. hiçbir aerobik antrenman çalışmasının kesin olarak kan alımını takiben hangi noktada yapıldığı, bu nedenle dolaşım faktörlerini, özellikle de glukoz homeostazisine katkıda bulunacak ve insülin duyarlılığını değiştiren kuramsal faktörleri değerlendiren herhangi bir çalışmanın kritik bir bileşenini ihmal ettiği durumlar bulunmamaktadır. Bu kan alımlarının sadece istirahat, açlık hali ile alındığı belirtilmiştir (97, 103, 104, 105).

T2D'lere uygulanan aerobik egzersiz sonucunda, kan şekeri ve insülin düşüşü ile belirgin bir şekilde artmış serum apelin gözlemlenmiştir. Bu durum insülin duyarlılığının artmasına ve bu olgunun apelin için potansiyel bir rolüne işaret etmiştir (103, 104). 12 haftalık aerobik egzersizin (60 dakika / seans, 3 seans / hafta) T2D'li ya da bozulmuş glukoz toleranslı (IGT) obez bireylerin apelin değerlerini anlamlı derecede azalttığını; ancak bu egzersiz sonrası değerlerin, egzersiz öncesi ve sonrası için anlamlı derecede yüksek bulunması normal glukoz toleransına (NGT) sahip obezlerde, muhtemelen IGT ve T2D katılımcılarında

belirgin olarak yükselmiş açlık öncesi ve sonrası plazma insülin seviyeleri nedeniyle apelin ve APJ mRNA'sı üzerinde güçlü bir insülin etkisi olduğunu ortaya koymuştur.

Tablo 2.1. Kronik Egzersize Apelin Cevabı Özeti

<i>Çalışma</i>	<i>Katılımcılar</i>	<i>Egzersiz</i>	<i>Süre</i>	<i>Tedavi Öncesi Apelin (ng/ml)</i>	<i>Sonrası Apelin (ng/ml)</i>
Fujie ve ark. (2014)	Yaşlı K/E	Aerobik	8 hafta	2.31 ± 0.20	5.00 ± 0.39*
Besse-Patin ve ark. (2013)	Obez Erkek	Aerobik	8 hafta	0.514 ± 0.076	0.490 ± 0.089
Krist ve ark. (2013)	K/E T2D	Aerobik	12 hafta	--	in gruplarda %10-20 azalma *
Kadoglou ve ark. (2013)	K/ET2D	**Aerobik, Direnç, aerobik artı direnç	6 ay	--	Aerobik ve Birleştirilmiş Gruplarda Artış*
Kadoglou ve ark. (2012)	K/E T2D	Aerobik	12 hafta	0.209 ± 0.102	0.291 ± 0.135*

* Ön ölçümlerden anlamlı olarak farklıdır (p <0.05).

**Bu çalışmada gruplar aerobik, direnç, aerobik artı direnç ve kontrol grupları şeklinde rastgele belirlenmiştir.

Hem apelin hem de APJ mRNA'nın daha önce NGT'de adipoz doku ve iskelet kası içinde upregüle edildiği, ancak sadece IGT bireylerinde iskelet kasında olduğu gösterilmiştir (106). Besse-Patin ve ark. (2013) ise, 8 haftalık aerobik antrenman sonrası artan insülin duyarlılığına rağmen apelinde hiçbir değişiklik gözlemlenmemiştir. Adı geçen araştırmacılar Dray ve ark. (2010)'nın önceki bulgularını doğrulamışlardır ve apelin ve APJ mRNA'sının yağ dokusunda değil de iskelet kası içinde upregüle edildiğini ve apelin ekspresyonu ve sekresyonunun insan primer miyotüplerinde anlamlı olarak arttığı gözlemlenmiştir (97, 106). Artan ekspresyon cAMP aktivitesinden kaynaklanır ve Ca²⁺'nin artması, önceki çalışmaları desteklemektedir (97, 107, 102). Bu çalışmaların, yukarıda bahsedilen sınırlamalardan muzdarip olduğu kadar, apelin ve APJ'nin ekspresyonunu düzenleyen girdilerle, yani insülin konsantrasyonu akışı ve adipozitesi ile uğraşmak ve anlam vermek zorunda olduklarını yinelemektedir (106, 102). Bu konuda gelecekteki egzersiz çalışmaları esastır, ancak sağlıklı bireylerde akut egzersiz bir ön şarttır (101).

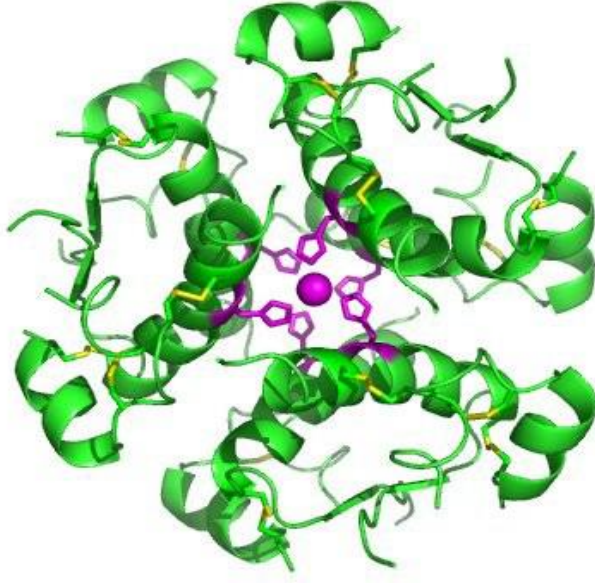
2.4. Apelinin İnsülin ve Obezite Üzerine Etkileri

Diyabet ve obezitenin apelin ile ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmış olan literatür taramalarında görülebilir. Boucher ve ark. (2005) tarafından yapılan çalışmada insanlar ve farelerde adipositlerden apelin salgılanması tespit edilmiş ve dört farklı obez fare modeli karşılaştırıldığında, yalnızca hiper insülinemiye sahip olanlarda apelin düzeyinin anlamlı bir şekilde arttığı bildirilmiştir. Söz konusu çalışma, aynı zamanda, insüline bağımlılığı olan farelerin azalmış insülin düzeylerinin adipositler kaynaklı apelin salınımı esnasındaki düşüşe direkt bağlı bulunduğunu ortaya koymuştur. Söz konusu çalışma insülin benzeri, apelinin açığa çıkmasının da aç hissetmeyle ilgili kuvvetli biçimde inhibe edildiğini fakat, besin alımı sonrasında apelin seviyesinde hızlı bir şekilde normalleşme olduğunu ortaya çıkarmıştır (20). Yapılan bir çalışmada ise obezite hastalarında diyet sonrası kilo azalması ortaya çıktıktan 3 ay sonra yapılmış değerlendirmelerde, adipoz dokunun apelin, APJ mRNA ve plazma apelin seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir (108). Bundan başka yapılan başka bir çalışma apelin-36'nın farelerin glikoz tarafından uyarılan insülin salınımını engellediğini ortaya çıkarmıştır (102). Diyabet hastaları üzerine yapılan bir çalışmada, tip 2 diyabetlilerde apelin seviyesinin kontrol grubuna bakılarak oldukça fazla seviyede bulunduğu, fakat tip 1 diyabetlilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında apelin seviyeleri açısından anlamlı bir farklılığın bulunmadığı bildirilmiştir (109). Apelin insülin direncinin, hemoglobin-A1c seviyesiyle ve negatif insülin duyarlılığıyla pozitif bir korelasyon gösterir. Apelin kas yapısında glikoz tüketimini çoğaltarak, kan şekerinin düşmesine neden olduğu varsayılmıştır. Bu gibi bütün özellikleri sebebiyle apelinin terapötik bir ajan olarak insülin direncini kontrol etmekte kullanılabileceği bildirilmektedir (20).

2.5. İnsülin

1922 yılında Banting ve Best tarafından pankreastan izole edilen insülin (114) pankreas langerhans adacıkları beta hücrelerine ait granüllü endoplazmik retikulumdan sentezlenir (110). İnsan vücudunda 51 amino asitlik çift zincire sahip polipeptit (111). Kan glikoz düzeylerini kontrol etmek insülin ve glukagonun temel görevidir (112). Ortaya çıkan hiperglisemi insülin hormonunun salınımını kan

stimüle eder (113). Glukagona göre ters etkiler sahip olan insülin, kan glikoz düzeylerini dokulardaki glikoz geçişini artırarak düşürmektedir (114, 115, 116). İnsülin karaciğerde glikojen sentezini artırmaktadır ve bu sayede kanda bulunan glikoz dokularla hücrelere glikojen olarak depolanır. Amino-asitlerin vücut proteinine dönüşümünü sağlayan ve hücre büyümesini tetikleyip artıran insülin hormonu anabolizan olarak da bilinir. Egzersiz esnasında insülin düzeylerinin azalarak, glukagon seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (112). Deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) sentezleri insülin hormonunu sayesinde artar ve sonucunda büyüme ve farklılaşma hızlanır (113). Glikozun hücre içine geçmesini, hücrelerde yanmasını ya da glikojene çevrilmesini sağlayan insülinin yetersizliğinde hücrenin glikozu kullanamaması ve kanda biriken glikozun böbrekten atılması ile sonuçlanmaktadır. Bu durum diabetes mellitus'a toplumda "şeker hastalığı" olarak ifade edilen hastalığa neden olmaktadır (117). Tarihte insülin her zaman "kan şekeri" ile ifade edilmiştir. Bunun nedeni de insülinin karbonhidrat metabolizması üzerine büyük etkiler göstermesinden ileri gelmektedir. Diğer taraftan, diyabetli birisinin ölümünün bilinen sebepleri olan asidoz ve arteriosklerozun ortaya çıkması yağ metabolizmasındaki bozukluklarla doğru orantılıdır. Dolayısıyla insülinin karbonhidrat metabolizmasını etkilediği gibi, yağ ve protein metabolizmasını da etkilediği ifade edilmektedir (114).



Şekil 2.2. İnsülinin yapısı

2.5.1. İnsülin Salınımı ve Etkileri

Plazma glukoz konsantrasyonu insülin sekresyonunun başlıca düzenleyicisidir. Plazma glukoz homeostatik konsantrasyonu glukoz taşıyan protein (GLUT-2) sayesinde pankreas beta (β) hücrelerinin içine girer; glukoz-6-fosfat formunda moleküle bağlanır ve sonrasında metabolize olur. Bu işlemin sonucunda insülin portal dolaşım sistemine salınır (115). İnsüline bağlı organ ve dokularda monosakkaritler, amino ve yağ asitleri hücre içine alınmasının artırıcılığı insülinin hücre geçirgenliğini etkilemesi özelliğine bağlıdır. İnsülin ayrıca glikoliz ve pentaz fosfat yoluyla glukoz yıkımını karbonhidrat metabolizmasında ortaya çıkarmaktadır. Bunun yanı sıra lipid metabolizmalarında yağ asit sentezini ve protein metabolizmasında ise mRNA sentezinin çoğalmasını sağlayarak, hücrelere amino asit girişinin sağlanmasını ortaya koymaktadır (111).

2.6. Obestatin

Zhang ve arkadaşları 2005 yılında obestatin adı verilen 23 amino asitli peptidi tanımlamışlardır. Bu peptit ghrelin mRNA çeviri sonrası bir değişiklik

yoluyla ghrelin geni tarafından kodlanır (116). Obestatin enerji dengesi düzenlenmesinde yer alan, mide tarafından salgılanan bir peptiddir (116). Obestatin paryetal hücreler ve mide mukozası tarafından salgılanır ve preproghrelin genlerinden türetilir (117, 118). Obestatinin çoğunluğu mide tarafından üretilir, ancak peptid obestatinin pankreas, testis, meme bezi, tiroid ve akciğer dâhil olmak üzere periferik dokularda da salındığı ifade edilmiştir (116, 119). Bu obestatinin bir endokrin hormonu olarak hareket etmesine ek olarak yerel otokrin / parakrin rollerine sahip olduğunu gösteriyor olabilir. Obestatin, diğer hormonlar gibi, kana salgılanır ve vücudun çeşitli bölgelerinde kendi reseptörleri (ligand Orphan) aracılığıyla görevini yerine getirir. Obestatin hormonu amit ve amit olmayan izoformlarda ortaya çıkar. Anlaşıldığı üzere amit izoformu fizyolojik olarak aktiftir. Ancak, araştırmacılar her iki obestatin formunu biyoaktif olarak kabul ederler (120, 121, 122). Obestatinin bilinen temel fizyolojik etkileri, açlığı azaltma, gastrik boşalmayı geciktirme ve kilo alımını azaltmadır (123). Obestatin bu etkilerin dışında, gastrointestinal kanalda sekresyonu artırma, belleği güçlendirme, uyku, susama, anksiyete ve nöropsikiyatrik belirtileri düzenleme gibi etkileri de olduğu, pankreatik enzim salgısını arttırdığı, hücre proliferasyonunu arttırdığı ve glukoz bağımlı insülin sekresyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (124, 125). Ghrelin açlık ve tokluk durumlarında antrum ve duodenum motilitesini uyarırken, obestatinin tokluk durumunda antrum ve duodenum motilitesini inhibe eder. Obestatinin beyin ile bağırsak arasındaki iletişimde açlık ve tokluk sinyallenmesinde ve salgılanan nöropeptidlerde etkisi olduğu düşünülmektedir (126). Yeme bozukluklarıyla ilgili yapılan bir çalışmada plazma obestatin seviyesinin anoreksiya ve bulimia hastalarında kontrol gruplarına göre düşük plazma obestatin seviyeleri gösterdiği ortaya çıkmıştır (127). Obestatinin ghrelin-ilişkili yemek alımını ve gastrik boşalmayı azaltmada rolü olduğu bilinmektedir (128). Obestatin sıvı ve elektrolit homeostazisinde özellikle vazopressin etkilerinin tersi yönde etki ederek düzenleyici rol oynar. Kardiyorenal sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada plazma vazopressin seviyeleri ile obestatin seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon görülmektedir (129). Spontan hipertansif sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada plazma obestatin seviyelerinin, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında dengesizlik ile korele gittiği, anlamlı bir farklılık gözlenmese de obestatinin kan basıncının düzenlenmesinde rolü olduğu

savunulmaktadır (130). Kilolu hastalarda yapılan bir çalışmada, iskemik kalp hastalığı olanların tükürük sıvısında, kontrol grubuna göre yüksek miktarda obestatin olduğu görülmektedir (131). Benzer bir çalışmada obezite ve diyabeti olan hastaların serum obestatin seviyeleri ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir (132).

Obestatinin fizyolojik ve patolojik durumlarda kardiyak fonksiyonlar üzerine önemli rolü olduğu savunulmaktadır. Diyabetik kalp ile Langendorff düzeneğinde yapılan iskemi reperfüzyon düzeneğinde obestatinin papiller kas kontraktilesini düzenleyerek kardiyak disfonksiyonda ve plazma TNF- α ve NFK- β (Nükleer Faktör kapp B) seviyelerini düşürerek oksidatif strese koruyucu rolü olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda ventriküler miyokard hücrelerinde obestatin reseptör ekspresyonu incelenmiştir (133). Obestatin otokrin ve parakrin etkiler göstermekle birlikte kan beyin bariyerini geçememektedir (134, 135). GPR39 dışında herhangi bir reseptörü bilinmeyen obestatin hormonunun hücrel ve fizyolojik etkileri ve etki mekanizması tartışmalıdır (135).

2.7. Obestatin ve Egzersiz

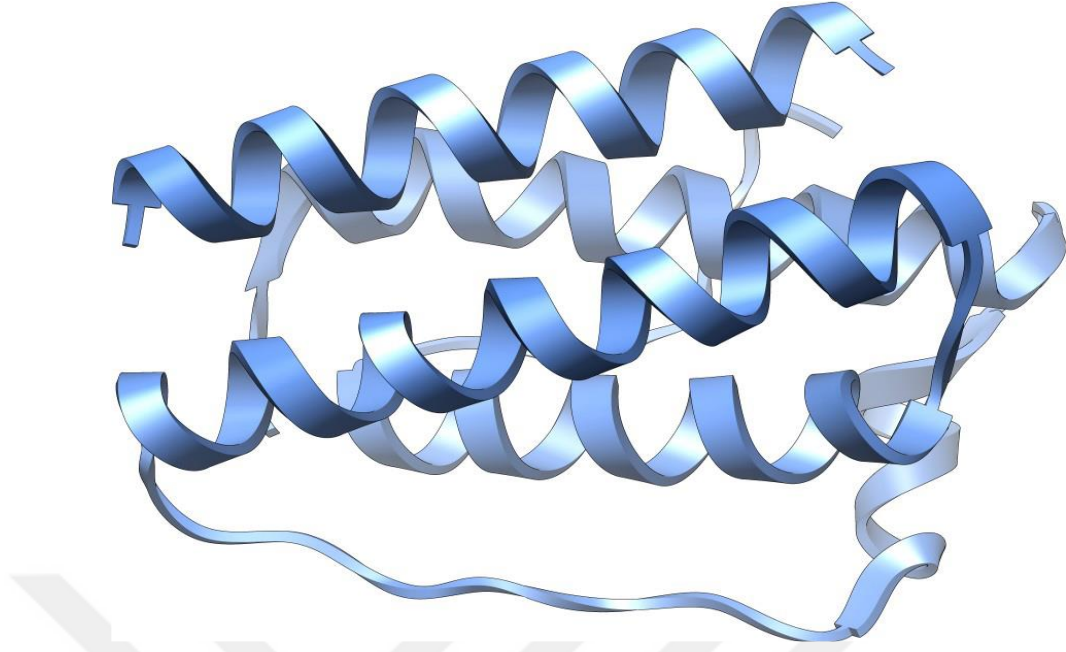
Hormonal ve metabolik çalışmalarda enerji dengesini etkileyen faktörlerden biri olarak egzersizlerin etkilerine bağlı obestatin seviyesi değişimleri ile ilgili hala birçok soru vardır. Bu hormonun işleyişi ve egzersiz ile uyumluluğu hakkındaki araştırmalar, araştırmacılar için her zaman, özellikle egzersiz fizyolojisi alanında ilgili konular olmuştur. Wang ve ark. 2008 yılında kısa bir egzersiz periyodunun (40 dakikalık 5 derece eğimli bir koşu bandı üzerinde koşu) plazma obestatin düzeylerinde önemli değişikliklere yol açtığını göstermişlerdir (120). Ghanbari Niaki ve ark. (2011) kısa süreli anaerobik interval antrenmanının obestatin plazma seviyesine tepkisini araştırmışlardır. Sonuçlar kısa süreli anaerobik antrenmanının plazma obestatin üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir (121). Başka bir çalışmada ise bir seanslık aerobik egzersizine obestatinin lenfositlerde gen ekspresyonu tepkisini incelemişler ve obestatinin lenfositlerde gen ekspresyonu ile

ilgili anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya çıkarmışlardır (122). Egzersizin obestatin hormonuna tepkisi üzerine araştırmalar çok sınırlıdır, ancak bulgular tutarlıdır.

2.8. Leptin

Zhang ve ekibi tarafından 1999 yılında keşfedilen leptin, üzerinde daha sonraları kapsamlı çalışmalar yapılmış olan obezite geninin 167 aminoasitlik hormonal proteinidir. Daha çok adipoz dokudan salgılanan leptin, beyin için yağ depoları ile ilgili veri sunmaktadır. İskelet kasları, plasenta, gastrik epitel, hipofiz, meme bezleri vasıtasıyla salgılanan (136, 137) leptinin ana salgılanma alanı beyaz yağ dokusudur. Bununla beraber eser miktarlarda kahverengi yağ dokudan da salgılanmaktadır. Hipotalamus seviyesinde etkili olması sonucunda iştah düzeyini indirgediği bilinmektedir (138). Vct yağ oranı ile ilişkili olduğunda, leptinin kan konsantrasyonunun serum seviyeleri kadınlardaki yağ doku oranının yüksek olması sebebiyle, erkeklerle karşılaştırıldığında yüksek olduğu görülür. Ayrıca testesteron leptin seviyesi baskılanmaktadır (139, 140). Hipotalamustan merkezli salgılanan taşıyıcılar (neuro peptit Y ve Corticotropin Releasing Hormone) besin alımını uyarırlarken, bu nedenle fazlalaşan yağ dokusu vasıtasıyla salınmış olan leptin, hipotalamus reseptörlerine bağlanıp tokluk hissi oluşturmakta; sonrasında yeme isteği baskılanıp sonlanmaktadır (141, 142).

Leptin, merkezi sinir sistemi ve periferal dokularda yerleşik olan kendi reseptörlerinde yer bulur (143). Leptin serbest ve proteine bağlı iki formdadır. Aktivitesi ile ilgili sorumluluk serbest formdadır. Yapılan alışmalar obez bireylerin serum konsantrasyonundaki leptinin hatırı sayılır miktarının serbest formunda bulunduğunu ortaya çıkarmıştır (144). Leptinin aktif formunun dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve bu form serbest olan formudur. Serumdaki leptin seviyeleri gün içerisinde değişiklik göstermektedir; leptin öğleden sonra en düşük seviyesine gelir ve akşama doğru tırmanarak, gece yarısı zirve yapar. Sabah saatlerinde ise en düşük seviyelerine düşer (145).



Şekil 2.3. Leptinin Yapısı

2.9. Leptin ve Obezite İlişkisi

Leptin hormonu iştahı azaltarak, enerji harcamasını artırır. Leptin hormonunun seviyesinin obez kişilerde teorik olarak daha alt seviyelerde bulunması beklenir. Fakat yapılan bazı çalışmalar bunu doğrulamamaktadır. Obez kişilerin serum leptin düzeyleri normal kişilere göre açıkça daha yüksektir. Bu durumun obezlerde hipotalamik reseptörlerde leptin karşıtı ortaya çıkan bir duyarsızlığı temel aldığı düşünülmektedir (146, 147). Normal kilolu kadınlarla erkeklerin leptin düzeyleriyle beden kitle indeksi (BKİ) arasında olumlu yönde ilişki görülmezken, obez kadın ve erkeklerde bu ilişki görülmektedir (148, 149). Obezite, insanlarda sadece leptin yokluğundan kaynaklanmamaktadır; dolayısıyla leptinin obez kişilerde etkili olamaması leptine karşı ortaya çıkan direnç olarak açıklanmaktadır. Bununla beraber efektör düzeyi direnç sendromunda öne çıkan bir olgudur. Leptin direncinin üstesinden gelmenin gerekliliği daha yüksek leptin düzeyi ile açıklanabilir ve bu sebeple yağ dokusundan yüksek miktarda leptin açığa çıkar. Yüksek miktarda leptinin açığa çıkması, leptini sağlayan yağ dokusunun da artışı anlamına gelmektedir. Leptin direnç sendromu, bilinen bir şekilde, leptin reseptörlerinin ya da

post-reseptör fonksiyonlarının bozukluğuyla açıklanır. Leptin hormonunun etkisinin gösterilebilmesi adına (Kan-Beyin Bariyeri) KBB'nin geçilmesi gerekir. Söz konusu durum doymuş taşıyıcı ajanlara bağlıdır. Bu sebeple taşıyıcı işlevlerindeki bozulma, leptin direncine sebep olabilmektedir. KBB'yi geçerken oluşabilecek sorun, dolaşımında ya da damara uygulanan leptin direncine sebep olurken, MSS'de leptin değerini değiştirmemektedir (150).

Süregelen çalışmalar ışığında edinilen verilerin, leptine karşı olan direnç için KBB'deki taşıyıcıları ve/veya MSS'deki reseptör düzeyi bozukluklarını kaynak aldığını göstermektedir. İnsanlar ve hayvanlar üzerindeki deneyler sayesinde ulaşılan bulguların obezitenin temel nedeni olarak serumdaki leptin seviyesinin KBB'deki taşıyıcı bozukluklarından kaynaklandığını göstermiştir (151). KBB'den leptinin taşınması obez Zucker sıçanları, obez Koletsky sıçanları, diyetle şişmanlatılan LEW sıçanları ve matürasyon obezitesi gösteren farelerde düşmüş ya da tamamiyle yok olmasını göstermiştir (152).

Matürasyon obezitesi modeli baz alındığında; obez farelere (kan leptini 30 ng/ml), damar içi olarak verilen leptinin, standart farelerdekine göre (kan leptini 10 ng/ml) sadece 1/3 oranında taşınması gerçekleşmiştir. Söz konusu model ışığında serum leptin seviyesi obez fareler için 3 kat daha fazladır; ancak leptinin taşınması normal farelerle karşılaştırıldığında bu oran 3 katı daha azdır. İlgili sonuca göre KBB'nin taşıyıcı sorununun leptine karşı dirençte tama yakın sorumluluk sahibi olduğunun göstergesidir. Bununla beraber insanlarda yapılan çalışmalar neticesinde ortaya çıkartılan bulgulara göre taşıma sistemlerinin bozuklukları, SSS'deki leptin reseptörlerinin bozukluklarına göre haddinden fazla öneme sahip olduklarını göstermektedir (151).

2.10. Leptin ve Egzersiz

Serum leptin düzeyini düşürmesi, adiponektin seviyesini yükseltmesi egzersizin sayısız yararları arasındadır (153). Kilo kontrolünde enerji kullanımı ve yemek yeme arasında denge unsuru söz konusudur. Söz konusu denge leptinin rolü

sayesinde sağlanır (154). Egzersizin sonuçları dahilinde enerji kullanımının seviyesi yükselir. Bununla birlikte yağ kütlesi azalır. Leptin de enerji kullanımını yükseltmektedir. Bunun yanı sıra kronik egzersizler esnasında adipoz doku ve leptin düzeyi azalır ancak, akut egzersizler için bu durumda değişiklik olmamaktadır (136). Akut antrenmanda leptin düzeyi için değişim olmaması veya az miktarda değişim olması rapor edilmesine rağmen, kronik egzersizde bu düzeylere etki olabileceği belirtilmiştir (155). Obez kadınların akut egzersizle esnasındaki leptin konsantrasyonları düzeylerinde ve aynı zamanda insülin dirençlerinde de azalma ortaya çıkmıştır. Fiziksel egzersizin leptin konsantrasyonunu etkilediği ile ilgili çoğu çalışmada tartışmalı noktalara değinilmektedir. Çoğu araştırmacının bulgularına göre egzersiz süre ve kalori tüketimine bağlı olarak leptin konsantrasyonunu azaltırken, diğer araştırmacılara göre söz konusu durumun leptin konsantrasyonunu etkilemediği bildirilmiştir (155, 156, 165).

2.11. Akut ve Kronik Egzersizin Leptin Konsantrasyonuna Etkisi

Kürek sporu yapanlarla yürütülen bir çalışma esnasında 30 dakikalık ağır kürek egzersizi ertesinde leptin konsantrasyonu adına azalma bildirilmiştir (157). Yapılan bir çalışma futbolcuların ve güreşçilerin aerobik düzey ve leptin seviyelerinin çalışılması sonucu kontrol grubunun aksine leptin seviyesinde anlamlı bir düşüş bulunduğunu bildirmiştir (158). 12 haftadan fazla egzersiz programlarında yağ kütlesi ve leptin konsantrasyonu bulgularında düşüş ortaya çıkmıştır. Egzersizlerden dolayı azalan vücut kitle indeksi ve yağ miktarına ek olarak leptin konsantrasyonunda da azalma gözlenmektedir. Bu durum azalan leptin seviyesi sonucu ve egzersiz sırasında harcanan enerjiyi karşılamak için daha fazla enerji alınmasına yol açabileceği anlamına da gelir (159, 160). Obez kadınlara uygulanan 4 hafta süren yürüyüş egzersizi ertesinde insülin direncinde ve leptin düzeyinde düşüş belirtilmiştir. Erkek ve kadınlar üzerine yapılan diğer bir çalışmada ağır egzersizlerde leptin düzeylerindeki azalmanın ağır egzersizler sonucu olduğu kanısına varılmıştır (161).

Bouassida ve ark. (2006) tarafından yapılan bir çalışmaya göre 45 saniyelik supramaksimal egzersiz fiziksel aktif 12 kadın ve 5 erkek üzerine pik aerobik gücün %120'sinde uygulanmış ve elde edilen bulgular ışığında plazma leptin konsantrasyonunun düşmediği rapor edilmiştir (162). Torjman ve ark. (1999)'nın uyguladığı bir çalışmada Max. VO₂'nin %50'sinde 60 dk.'lık koşubandı egzersizinin 6 sağlıklı sedanter erkek üzerinde leptin düzeyine etkisi incelenmiş ve 4 saat süren toparlanma dönemi süresince insülin ve serbest yağ asitleri seviyelerinin düşmesine karşın, leptin konsantrasyonunda değişkenlik göstermediğini belirtilmiştir (163). Landt ve ark. (1997) ise, 12 erkek üzerinde uyguladıkları 2 saat süreli bisiklet çalışması ertesinde, açlık leptin konsantrasyonu bulgularında anlamlı olmayan %8'lik bir azalma bildirmişlerdir (164).

Yukarıda bahsedilen çalışmalar aksine, leptin konsantrasyonunda düşüş de belirten çalışmalar vardır. Özen ve ark. (2010), yedi sağlıklı erkek üzerinde yaptıkları treadmill egzersizi (Max. VO₂'nin %50'sinde) ertesinde serum leptin konsantrasyonunun %17 oranında azaldığını belirtmişlerdir (165). Olive ve Miller (2001) tarafından yapılan çalışmaya göre, 9 antrene erkek sporcuya uygulanan 60 dakika süren (enerji tüketimi: 882.7±14.4 kcal) sub-maksimal (Max. VO₂'nin %70) ve maksimal egzersizin (enerji tüketimi: 197.5±11.8 kcal) ertesinde, 24 ve 48 saat sonrasında, leptin konsantrasyonları ölçülmüş; leptin konsantrasyonunun anlamlı bir şekilde sadece Max. VO₂'nin %70'de yapılan egzersizde düştüğü rapor edilmiştir (166).

Kraemer ve ark. (1999) tarafından yapılan 30 dakikalık egzersizin (Max. VO₂'nin %80'de) leptin konsantrasyonunda azalmaya yol açtığı bildirilmiş olsa da, aynı katılımcılardan alınan kontrol örnekleri incelendiğinde leptin seviyesinin düştüğü, ancak bu durumun sirkadiyen ritm sonucu olduğu anlaşılmıştır (167).

Hulver ve Houmord (2003)'den önce kısa süreli egzersizlerin plazma ya da serum leptin düzeylerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Ancak bu egzersizlerin enerji tüketen ağır egzersizlere dönüştüklerinde serum leptin düzeylerine etki yapabileceklerini belirtmişlerdir (168, 170). Ünal (2004) uzun süreli egzersiz

uygulamalarıyla, leptinin vücut üzerindeki kalıcı etkileri arasındaki ilişkinin araştırılması gerektiğini vurgulamıştır. Bunun sonucunda uzun süreli egzersizler esnasında serum leptin düzeylerinin vücut yağ kitlesindeki azalma sebebiyle düştüğünü öne sürmüş ve dolayısıyla serum leptin seviyeleri ve vücut ağırlığı arasında pozitif bir ilişkinin varlığını belirtmiştir (169). Antrenmanın leptin konsantrasyonuna etkisinin incelendiği birçok çalışmada akut antrenmanların (<12 hafta) leptini etkilemediği, ancak kronik olanların (>12 hafta) leptin düzeylerinde bir azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. (155, 170 - 175).

Houmard ve ark. (2000) tarafında yürütülen bir çalışmaya göre, 7 gün süresince Max.VO₂'nin %75'de yürütülen ve 60 dakika süren aerobik egzersizin sağlıklı gençler ve yaşlılarda insülin sensitivitesini artırmasına karşın, leptin konsantrasyonunda bir değişikliğe sebep vermediğini belirtmişlerdir (170).

Yukarıda belirtilen çalışmaların tersine, kronik egzersizin leptini etkilediğini ortaya koyan çalışmalar da vardır (170). Ünal ve ark. (2005) değişik spor branşlarına ait antrene genç erkek sporcular ve sedanterler üzerinde leptin konsantrasyonunu ölçmeye yönelik çalışma yapmışlardır ve egzersiz ortasında leptin düzeyinin anlamlı olarak düştüğünü ve serum leptin düzeyinin düzenli yapılan egzersiz ile azalan yağ yüzdesi tarafından baskılandığını bildirmişlerdir (155). Profesyonel futbolcu ve sedanter bireyler üzerine uygulanan diğer bir çalışmada, sporculardaki serum leptin seviyesinin sedanterlerdeki seviyeye oranla anlamlı şekilde daha az bulunduğunu, ayrıca vücut yağ oranının serum leptin seviyesinin ana belirleyicisi olarak belirtmişlerdir (155).

2.12. Akut ve Kronik Direnç Egzersizlerinin Leptin Konsantrasyonuna

Etkisi

Kısa süreli direnç egzersizlerinin leptine karşı cevapları ile ilgili bilgiler oldukça sınırlı ve bu alanda yapılan araştırmaların oldukça çelişkili sonuçları olmasına rağmen, ağır direnç egzersizlerinde, orta düzey kronik koşulardan bağımsız, farklı nöral, metabolik ve endokrin karşılıklar olduğu bildirilmektedir

(176). Kanaley ve ark. (2001) diyabetli ve sağlıklı bireylere yaptırılan egzersizi takiben 24 saat ertesinde ölçülen leptin konsantrasyonu düşüşü rapor etmiştir. Ancak, yapılan bir araştırmada söz konusu düşüşün egzersiz sonrası 9-13 saat aralığında ortaya çıktığını belirtmektedirler. azalmış yağ yüzdesi ve hacimli kaslara sahip antrene erkek bireyleri de içeren güncel bir çalışmada leptin konsantrasyonuna bakılmış (177, 178) ve araştırmanın bulguları dahilinde fazla şişman bireylerde BKİ ve leptin korelasyonu görülüyorken, sporcu ve kontrol gruplarındakilerde söz konusu korelasyon görülmemiştir (179).

Yine başka bir çalışmada 855.42 ± 114.38 enerji harcanımına sahip 50 setten oluşan direnç egzersizleri ertesinde leptin konsantrasyonundaki değişikliğin 9, 12 ve 13 saat sonra kontrol denemesine daha az seviyede olduğu belirtilmiştir. Söz konusu azalmanın sebebinin yağ kütleindeki düşüş ile ilgili olmadığı ve olası sebebinin yüksek miktarda enerji tüketimi isteyen ve yüksek şiddette yapılan egzersizin metabolik dengede bozulmaya yol açması ve egzersiz ertesinde ortaya çıkan oksijen tüketimindeki yükselişin olabileceği öne sürülmüştür (178). Zafeiridis ve ark. (2003) tarafından yapılan bir çalışmada ise, maksimal kuvvet, kas hipertrofisi ve direnç egzersizi protokollerini takiben 30dk. ertesinde, BH ve glikoz hormon konsantrasyonlarında yükselme ve serum leptin seviyesinde anlamlı bir düşüş olduğu bildirilmiştir (180).

Fatouros ve ark. (2005) uzun süreli direnç egzersizlerinin leptin üzerindeki etkisini inceledikleri bir çalışmalarında 50 deaktif erkek bireyde, 6 aylık (3 gün/hafta, 10 egzersiz/3 set) direnç egzersizinin leptin konsantrasyonunda azalmayı bildirmişlerdir (181). BKİ ve skinfold toplamlarındaki azalmayla birlikte leptin konsantrasyonundaki azalmanın olduğu da araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır. Ryan ve ark. (2000) tarafından 16 haftalık direnç egzersizi sonucunda ağırlık kaybına uğrayan/uğramayan obez post-menapozal kadın bireylerde plazma leptin ve insülin değişimi incelenmiştir. Araştırmanın bulgularına göre kayba uğrayanlarda leptin konsantrasyonunda %36'lık bir azalma belirtilmiştir. Leptinin seviyesindeki söz konusu değişim; dinlenme metabolik hızdaki ve/veya plazma katekolomindeki değişimler ile ilgili bulunmamıştır (182). Gippini ve ark. (1999)'nın vardığı sonuca

göre sedanterler ve vücut geliştirme sporcularına uygulanan direnç egzersizleri, postür farklılıklardan bağımsız şekilde, leptin konsantrasyonu etkilememiştir (179).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Modeli

Egzersizizin apelin düzeyine etkisini inceleyen söz konusu çalışmada ön test ve son test kontrol gruplu deneysel çalışma modeli kullanılmıştır. Katılımcılar rastgele egzersiz ve deney gruplarına ayrılmışlardır. Egzersiz gurubu 8 hafta süresince haftada 3 gün olmak üzere egzersiz yapmış olup kontrol gurubu rutin yaşamlarına devam etmişlerdir.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Araştırmaya 19-28 yaş aralığında sağlıklı 20 gönüllü erkek dahil edilmiştir. Katılımcılara araştırmaya başlamadan önce araştırmaya katılma için ön koşulları taşıyıp taşımadıklarına dair bir bilgilendirme formu doldurmaları bildirilmiş ve istenen koşulları taşıyanlardan rastgele yöntemle egzersiz ve kontrol grupları oluşturulmuştur. Çalışma devam ederken iki kişi çalışmayı bırakmış ve toplamda 18 kişiyle araştırma tamamlanmıştır.

3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri

1. Katılımcıların 19-30 yaş aralığında olması
2. Egzersiz yapmaya engel olacak herhangi bir rahatsızlığının olmaması
3. Bilinen bir metabolik hastalığının olmaması

3.2.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

1. Bilinen bir kardiyovasküler ve endokrin hastalığının olması,
2. Sigara içmek,

3. Ortopedik sebeplerden dolayı egzersiz yapamayacak durumda olmak,
4. Son günlerde 5 kg üstü kilo kaybı yaşamak,
5. Düşük uyku seviyesine (<6 s/gece) sahip olmak.

Bu özelliklerden herhangi birine sahip olanlar çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Yukarıda bahsedilen ön şartları yerine getiren ve araştırma için gönüllü olan 20 kişi rastgele yöntemle seçilmiş ve seçilenlere uygulanacak programa dair bilgi ve riskler anlatılmıştır. Daha sonra katılımcılara gönüllü katılım belgesi imzalatılmıştır. Katılımcılar araştırmanın herhangi bir zamamında kendilerini iyi hissetmediklerini ve araştırmaya devam edemeyeceklerini bildirdiklerinde veya araştırmacılar tarafından bu durum gözlemlendiğinde araştırmadan çıkartılabilecekleri söylenmiştir. Katılımcılardan araştırma döneminde herhangi bir ağırlık arttırıcı veya azaltıcı diyetle maruz kalmamaları ve rutin beslenmelerine devam etmeleri istenmiştir. Bu çalışma kapsamında 2 katılımcı çalışmanın şartlarına uymadığı ve devamlılık sağlamadığı için çalışmadan çıkartılmıştır.

Araştırma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2012-231 sayılı karar ile onaylanmış ve Helsinki Deklarasyonu İlkelerine göre yapılmıştır.

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Ön Ölçümler

Bu araştırmada vücut ağırlığı, boy, vücut yağ yüzdesi, beden kütle indeksi ve 10TM testi ile katılımcıların ön ölçümleri alınmıştır. Söz konusu ölçümler Abant İzzet Baysal Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu Fizyoloji Laboratuvarında yapılmıştır.

3.3.2. Kan Örneklerinin Analizi

Kan örnekleri Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında analiz edilmiştir.

3.3.3. Vücut Ağırlığı ve Boy Ölçümü

Araştırmada katılımcıların boyları $\pm 0,1$ cm hassasiyetle ve vücut ağırlıkları ± 100 gr hassasiyetle Seca marka boy ve vücut ağırlığı ölçme cihazı ile ölçülmüştür. Katılımcıların boyları; çıplak ayak ve dik pozisyonda ölçülmüştür. Vücut ağırlıkları için katılımcılar üzerinde yalnız şort ve tişört varken çıplak ayakla ölçüm yapılmıştır.

3.3.4. Vücut Yağ Yüzdesinin Belirlenmesi

Katılımcılara ölçümden önce besin alımlarının durdurulmuş olması ve ölçüm sırasında üzerlerinde metal madde bulunmaması gerektiği ile ilgili bilgi verilmiştir. Daha sonra vücut yağ yüzde ve beden kitle indeks ölçümleri segmental ölçüm yapabilen Tanita BC418MA marka cihaz ile katılımcıların üzerinde yalnız şort ve tişört varken çıplak ayakla ölçüm yapılmıştır.

3.3.5. 10TM (Tekrar Maksimum) Testi

Araştırmada katılımcıların egzersiz denemesinde kullanılacak bireysel egzersiz şiddetleri her birinin 10 tekrarda kaldırabildikleri en yüksek ağırlık miktarı (10TM) belirlenmiştir. Her egzersiz sırasında katılımcılardan kaldırabilecekleri tahmin edilen ağırlık miktarı ile 10TM yapmaları istenmiştir. Algılanan zorluk seviyelerine göre ve kaldırmayı başardıkları ağırlığa göre 2 - 5 kg ilave edilerek egzersiz tekrarı istenmiştir. Bu şekilde yapılan uygulamaya göre 10 defa kaldırabildikleri maksimum ağırlık bireyin 10TM' mu olarak kayda alınmıştır.

3.3.6. Egzersiz Grubu

Katılımcılara haftada üç gün olmak üzere toplamda sekiz haftalık direnç egzersizi antrenmanı uygulanmıştır. Katılımcılar leg press, leg curls, chest press, lat pull down, shoulder press, biceps curls, sit up egzersizlerini içeren 10dk ısınma (koşu bandında hafif tempo yürüyüş+antrenman programındaki egzersizlerle) egzersizleriyle başlayan antrenman programının 1-5 haftasında, 3 setten oluşan, setler arası 2 dakika, egzersizler arası 60 saniye dinlenmenin olduğu ve 5dk soğuma (germe egzersizleri) egzersizleriyle biten toplamda 45 dakika antrenman programını 5 hafta boyunca uygulamışlardır. Antrenman programının 6 ve 8 haftaları arasında 3 setten oluşan, setler arası 2 dakika, egzersizler arası 90 saniye dinlenmenin olduğu toplamda 60 dakika süren direnç egzersiz antrenmanı uygulamışlardır. Katılımcıların egzersize başlamadan önce 10TM testi (10 maksimum tekrar) ile egzersiz denemesinde kullanılacak bireysel egzersiz şiddetleri belirlenmiştir. Bu şiddetler göre katılımcılar direnç egzersizi antrenman programının ilk 1-2 haftası egzersiz şiddetlerinin % 55'i ile (10 tekrar), 3-5 haftası egzersiz şiddetlerinin %75'i ile (10 tekrar) ve 6-8 haftası % 75-75-80-85'i ile (6-5-4-3 tekrar) direnç egzersizi antrenman programını (252) uygulamışlardır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Haftalık Antrenman Programı:

	1 – 2 Hafta	3 – 5 Hafta	6 – 8 Hafta
Egzersizler	Leg press – leg curls – chest press – lat pull down – shoulder press – biceps curls		
Set	3	3	3
Tekrar	10	10	6 – 5 – 4 – 3
Şiddet	%55	%75	%75 – 75 – 80 – 85
Dinlenme	Egzersizler arası 60 saniye Setler arası 2 dakika		Egzersizler arası 90 saniye Setler arası 2 dakika
Toplam süre	45 dakika		60 dakika

3.3.7. Kontrol Grubu

Katılımcılardan sekiz haftalık dönem içinde ağır antrenman programı uygulamaksızın normal yaşantılarına devam etmeleri istenmiştir.

3.3.8. Kan Örneklerinin Alınması ve Leptin, Obestatin, Apelin ve İnsülin Ölçümleri

Araştırmada egzersizin başında (1.hafta), ortasında (4. hafta) ve egzersiz sonunda (8. hafta) olmak üzere toplamda 3 kan örneği alınmıştır. Kan örnekleri sabah saatlerinde aç karnına alınmıştır. Alınan kan örneklerinin ilk 2 ml'si örneğin sulanmasını engellemek amacıyla atılmıştır. Alınan kan örneklerinden apelin, obestatin, leptin ve insülin hormonları Abant İzzet Baysal Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında ölçülmüştür.

3.3.9. Kan Örneği Alım Prosedürü

Çalışmaya katılan bireylerin 12 saatlik gece açlığını takiben, saat 9:00'da oturur vaziyette venöz kan örnekleri alındı. Plazma eldesi için bir adet K3 EDTA'lı tüp, Sedimentasyon için sitratlı vakumlu toplam 4 adet tüp (VACUETTE®, Greiner, Bio-oneGmbH, Frickenhausen, Almanya) kullanılarak kanlar alındı. Alınan kan örneklerinden K3EDTA'lı vakumlu tüplere leptin, apelin, obestatin ve insülin için alınan kan örnekleri, 1250 g de 15 dakika santrifüjü takiben -80 °C kaldırıldı. Bu örnekler deney günü aşamalı olarak çözülerek farklı günlerde toplu olarak çalışıldı. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı.

3.3.10. Plazma Leptin Ölçümü

Plazma leptin düzeyi, DIASource marka ELISA ticari kiti (Katalog No: KAP2281, DIASourceImmunoAssays S.A., Louvain-la-Neuve, Belçika) üreticinin talimatlara uygun olarak çalışıldı. Kalibrasyon eğrisi 60 ng/ml, 27 ng/ml, 4,8 ng/ml, 1 ng/ml, 0.5ng/ml standartlar kullanılarak çizildi. Düşük, orta ve yüksek seviyeli örneklerin intra-assay CV% <10 ve inter-assay CV% <13; minimum saptama seviyesi 0,04 ng/ml olarak bildirilmiştir. Sonuçlar ng/ml olarak bildirildi.

3.3.11. Plazma Apelin Ölçümü

Plazma apelin düzeyi, Phoenix marka ELISA ticari kiti (Katalog No: EK-057-23, Phoenix Europe GmbH, Karlsruhe, Almanya) üreticinin talimatlara uygun olarak çalışıldı. Kalibrasyon eğrisi 100 ng/ml, 10 ng/ml, 1 ng/ml, 0,1 ng/ml, 0,01 ng/ml standartlar kullanılarak çizildi. Düşük, orta ve yüksek seviyeli örneklerin intra-assay CV% <10 ve inter-assay CV% <15; minimum saptama seviyesi 0,07 ng/ml olarak bildirilmiştir. Sonuçlar pg/ml olarak bildirildi.

3.3.12. Plazma Obestatin Ölçümü

Plazma obestatin düzeyi, RayBio® marka ELISA ticari kiti (Katalog No: EIA-OBS, RayBio®, Inc., Norcross, GA, ABD) üreticinin talimatlara uygun olarak çalışıldı. Kalibrasyon eğrisini çizerken, 1000 pg/ml, 100 pg/ml, 10 pg/ml, 1 pg/ml, 0.1pg/ml standartlar kullanılmıştır. Düşük, orta ve yüksek seviyeli örneklerin intra-assay CV% < 10 ve inter-assay CV% <15; minimum saptama seviyesi 0,1 pg/ml olarak bildirilmiştir. Sonuçlar pg/ml olarak bildirildi.

3.3.13. Plazma İnsülin Ölçümü

İnsülin plazma düzeyi, DiaMetra marka ELISA ticari kiti (Katalog No: DCM076-7, DiaMetraS.r.l. Segrate, MI, İtalya) üreticinin talimatlara uygun olarak çalışıldı. Kalibrasyon eğrisi 200 µIU/ml, 80 µIU /ml, 30 µIU /ml, 10 µIU /ml, 3 µIU /ml, 0 µIU/ml standartlar kullanılarak çizildi. Düşük, orta ve yüksek seviyeli örneklerin intra-assay CV% <5 ve inter-assay CV% <10; minimum saptama seviyesi 0.25 µIU/ml olarak bildirilmiştir. Sonuçlar µIU/ml olarak bildirildi.

Plazma apelin, leptin, obestatin ve insülin ölçümünde; ELISA plak okuyucu olarak BioradBenchmark Plus (Bio-RadLaboratoriesInc., California, ABD) kullanılmıştır.

3.3.14. Diyet ve Egzersiz Kontrolü

Bütün katılımcılardan denemelere iki hafta kala ve denemeler esnasında ağırlıklarını korumayı sağlayacak %40–50 karbonhidrat, %15–25 protein ve %30–40

yağ içeren bir beslenme diyeti uygulamaları istenmiştir. Ayrıca katılımcılardan, ana ölçümlerden 2 gün önce yaptıkları bütün fiziksel aktiviteleri ve birinci ve ikinci ölçümlerden 48 saat önce tükettikleri bütün yiyecek ve içecekleri kaydetmeleri istenmiştir. Ayrıca bu sürelerde alkol, nikotin, kafein ve uyarıcı ilaç kullanmamaları gerektiği hatırlatılmıştır.

3.4. Verilerin Analizi

Bütün değerlerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları alınmıştır. Kontrol ve egzersiz denemelerinin başlangıç değerlerinin her birinin değişkenleri arasındaki farklılıkları değerlendirmek için Bağımsız T-testi kullanılmıştır. Egzersizin bağımlı değişkenlere olan etkisi tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi (ANOVA) testi ile sınanmıştır. Fark çıkması halinde farklılığın hangi zaman aralıklarından kaynaklandığını bulmak için Bağımsız T-testi uygulanmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde SPSS 21 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılmış ve anlamlılıkları 0,05 düzeyinde sınanmıştır.

4. BULGULAR

Katılımcılar

Tablo 4.1. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri (n=18)

Değişken	N	En düşük	En yüksek	\bar{X}	SS
Yaş (yıl)	18	19	28	21,56	2,706
Boy (cm)	18	161	183	174,94	6,557
Vücut Ağırlığı (kg)	18	57,9	88,5	69,906	8,3987
BKİ (kg/m ²)	18	19,4	28,6	22,828	2,3867
Vücut Yağ (%)	18	6,9	21,4	12,989	4,0050

Yapılan araştırmaya katılan kişilerin yaş ortalaması ve standart sapması 21,56±2,70, boy ortalaması ve standart sapması 174,94±6,55, vücut ağırlığı ortalaması ve standart sapması 69,90±8,39, BKİ ortalaması ve standart sapması 22,82±2,38 ve vücut yağ yüzdesi ortalaması ve standart sapma değerleri 12,98±4 olarak bulunmuştur.

Egzersiz ve Kontrol Gruplarında Zamanla VYY, Ağırlık ve BKİ Değişimi

Tablo 4.2. Egzersiz ve kontrol gruplarının bazı antropometrik parametrelerinin 1. ve 8. haftaları arasındaki farkları gösteren bağımlı t-testi sonuçları

Değişken	N	Grup	1. Hafta $\bar{X} \pm SS$	8. hafta $\bar{X} \pm SS$	P
VYY	9	Egzersiz	13,444±4,0153	12,389±3,6306	,029*
	9	Kontrol	12,533±4,1827	12,511±4,0001	,968
Ağırlık	9	Egzersiz	71,011±7,2554	70,522±6,3994	,263
	9	Kontrol	68,800±9,7212	68,667±9,6856	,667
BKİ	9	Egzersiz	22,833±2,3749	22,678±2,1046	,256
	9	Kontrol	22,822±2,5425	22,778±2,4248	,677

*p<0.05 VYY: Vücut Yağ Yüzdesi, BKİ: Beden Kütle İndeksi.

Yukarıdaki tabloda 8 haftalık direnç egzersizlerinin VYY, Ağırlık ve BKİ değişkenlerine etkisinin olup olmadığı Bağımlı T-testi ile sınanmıştır. Yapılan analizler sonucunda 8 haftalık egzersizin sadece VYY'ni istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) azalttığı bulunmuştur. Diğer değişkenlerde hem egzersiz grubunda hem de kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05).

Egzersiz ve Kontrol Grupları Arasında Zamanla VYY, Ağırlık ve BKİ Farklılıkları

Tablo 4.3. Bazı antropometrik parametrelerin egzersiz ve kontrol grupları arasındaki farkları gösteren bağımsız t-testi sonuçları

Değişken	N	Grup	1.hafta	p	8. hafta	p
VYY	9	Egzersiz	13,444	,029*	12,389	,968
	9	Kontrol	12,533		12,511	
Ağırlık	9	Egzersiz	71,011	,263	70,522	,667
	9	Kontrol	68,800		68,667	
BKİ	9	Egzersiz	22,833	,256	22,678	,677
	9	Kontrol	22,822		22,778	

*p<0,05 VYY: Vücut Yağ Yüzdesi, BKİ: Beden Kütle İndeksi.

Yukarıdaki tabloda egzersiz ve kontrol grupları değişkenleri ön test değerlerine Bağımsız T- testi ile bakılmış ve VYY değerlerinin egzersiz grubunda anlamlı olarak ($p<0,05$) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu da bize gruplar arasındaki dağılımın baştan VYY değeri açısından homojen olmadığını göstermektedir. Egzersiz ve kontrol grubu değişkenleri son test değerleri arasındaki farka (Bağımsız T-testi) bakıldığında 8 haftanın sonunda hiçbir değişken arasında anlamlı bir farkın olmadığını göstermektedir ($p>0,05$).

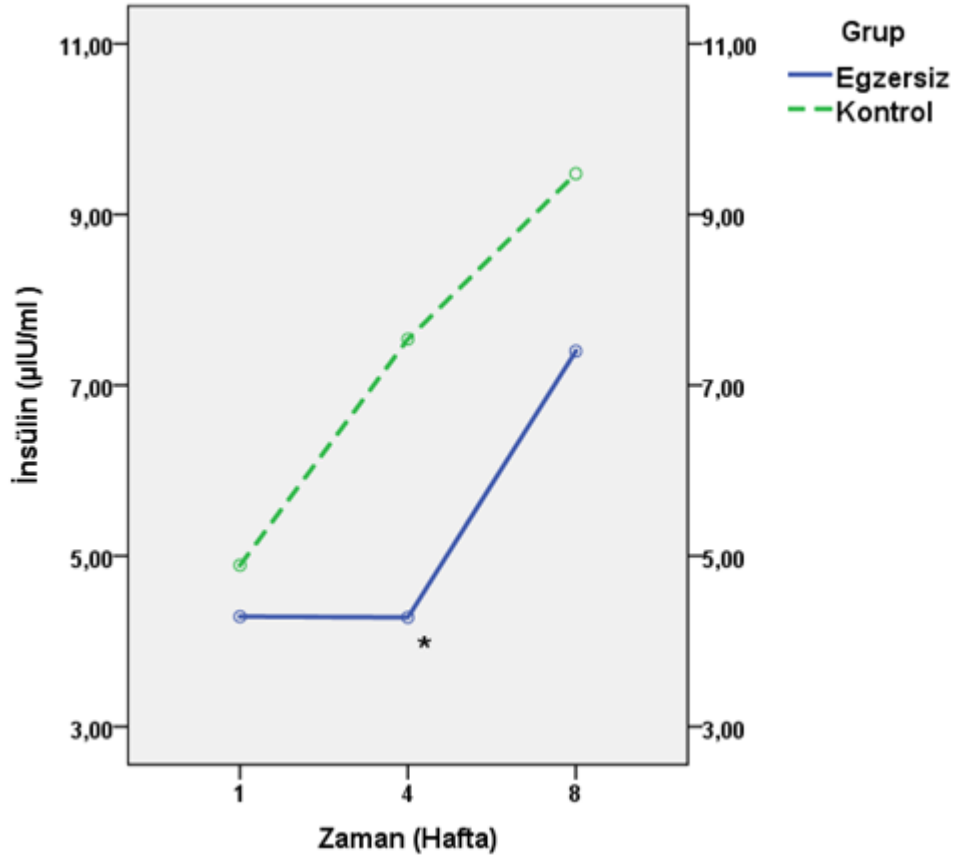
Egzersize İnsülin Hormonu Cevabı

Tablo 4.4. Egzersiz ve kontrol gruplarında haftalara göre insülin hormonu değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri.

İnsülin	KATILIMCILAR	A.O	S.S	N
1. Hafta	Egzersiz	4,2889	1,37934	9
	Kontrol	4,8911	3,13167	9
	Toplam	4,5900	2,36782	18
4. Hafta	Egzersiz	4,2800	1,56941	9
	Kontrol	7,5400	4,22548	9
	Toplam	5,9100	3,51773	18
8. Hafta	Egzersiz	7,3989	2,48841	9
	Kontrol	9,4789	8,12815	9
	Toplam	8,4389	5,92870	18

*grupların bazal verileri arasındaki farka bağımsız T-testi ile bakılmış ve ön testlerin benzer olduğu ($p>0,05$) bulunmuştur.

Yukarıdaki tabloda insülin hormonunun egzersiz ve kontrol grubunda ve toplamda her iki grupta 8 hafta boyunca değişimlerin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri yer almaktadır.



Şekil 4.1. İnsülin hormonunun egzersiz ve kontrol gruplarında zamanla değişimi
*Kontrol grubundan anlamlı olarak farklı ($p<0,05$)

İnsülinin zamanla değişimini görmek için yapılan tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi sonucunda insülin için zaman, grup ve zamanxgrup etkileşiminin anlamlı olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Gruplar arasında hangi zaman aralıkları arasında fark olduğunu bulmak için Bağımsız T- testi yapılmış olup 4. Haftada iki grup arasında anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur. Bu veriler bize her iki grupta da insülin hormonunun egzersizle arttığını, fakat 4. haftadaki insülin artışının egzersiz yapmayan grupta daha fazla olduğunu göstermektedir.

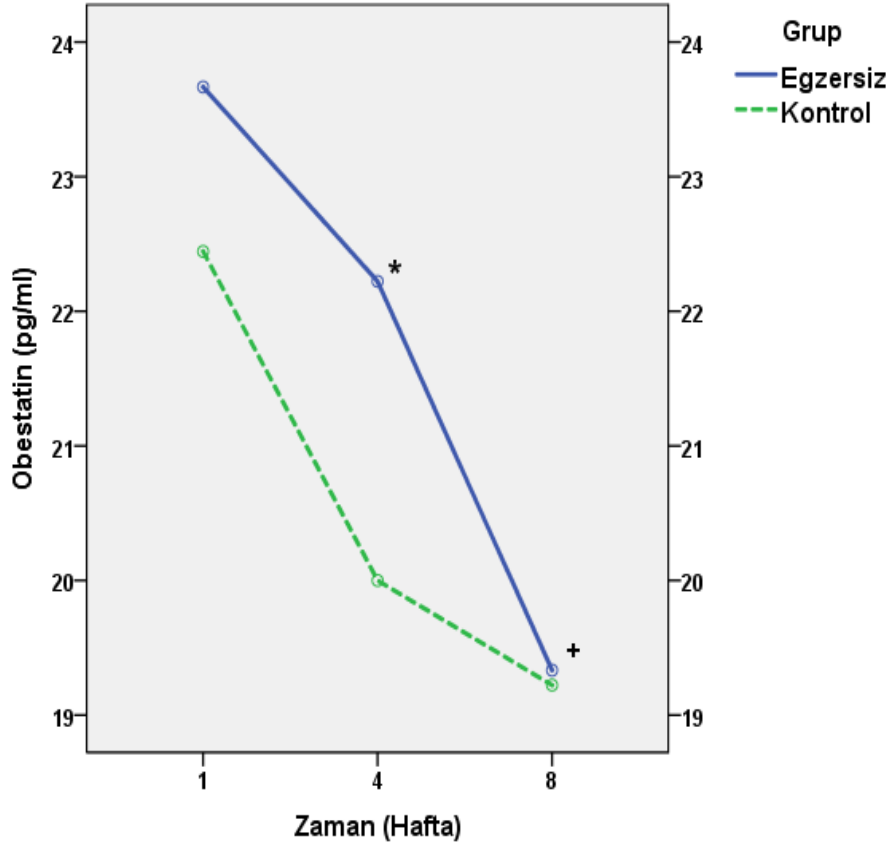
Egzersize Obestatin Hormonu Cevabı

Tablo 4.5. Egzersiz ve kontrol gruplarında haftalara göre obestatin hormonu değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri.

Obestatin	KATILIMCILAR	A. O	S. S	N
1. Hafta	Egzersiz	23,67	3,536	9
	Kontrol	22,44	3,745	9
	Toplam	23,06	3,589	18
4. Hafta	Egzersiz	22,22	2,489	9
	Kontrol	20,00	3,162	9
	Toplam	21,11	2,988	18
8. Hafta	Egzersiz	19,33	3,082	9
	Kontrol	19,22	3,420	9
	Toplam	19,28	3,159	18

*Grupların bazal verileri arasındaki farka Bağımsız T-testi ile bakılmış ve ön testlerin benzer olduğu ($p>0,05$) bulunmuştur.

Yukarıdaki tabloda obestatin hormonunun egzersiz ve kontrol grubunda ve toplamda her iki grupta 8 hafta boyunca değişimlerin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri yer almaktadır.



Şekil 4.2. Obestatin hormonunun egzersiz ve kontrol gruplarında zamanla değişimi.

*Kontrol grubundan anlamlı olarak farklı ($p<0,05$)

+Egzersiz grubunda bazal verilerden anlamlı olarak farklı ($p<0,05$)

Obestatinin zamanla değişimini görmek için yapılan tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi sonucunda obestatin için zaman, grup ve zamanXgrup etkileşiminin anlamlı olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Gruplar arasında hangi zaman aralıkları arasında fark olduğunu bulmak için Bağımsız T- testi yapılmış olup 4. Haftada iki grup arasında anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Bu veriler bize egzersiz grubunda zamanla obestatin hormonunun egzersizle azaldığını göstermektedir.

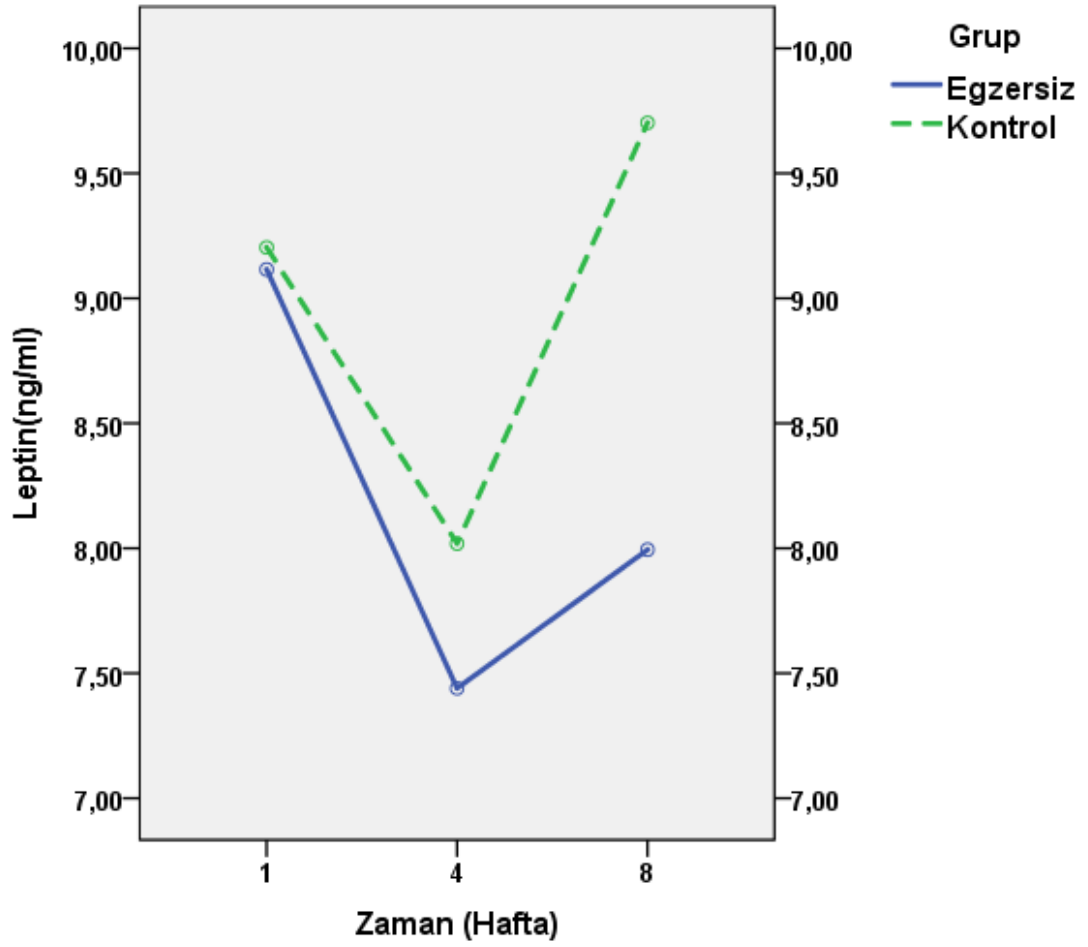
Egzersize Leptin Hormonu Cevabı

Tablo 4.6. Egzersiz ve kontrol gruplarında haftalara göre leptin hormonu değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri.

Leptin	KATILIMCILAR	A.O	S.S	N
1.Hafta	Egzersiz	9,1156	3,05991	9
	Kontrol	9,2033	3,57265	9
	Toplam	9,1594	3,22718	18
4.Hafta	Egzersiz	7,4397	1,70901	9
	Kontrol	8,0189	2,23234	9
	Toplam	7,7293	1,95151	18
8.Hafta	Egzersiz	7,9944	3,51000	9
	Kontrol	9,7023	4,40734	9
	Toplam	8,8484	3,96369	18

*Grupların bazal verileri arasındaki farka Bağımsız T-testi ile bakılmış ve ön testlerin benzer olduğu ($p>0,05$) bulunmuştur.

Yukarıdaki tabloda leptin hormonunun egzersiz ve kontrol grubunda ve toplamda her iki grupta 8 hafta boyunca değişimlerin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri yer almaktadır.



Şekil 4.3. Leptin hormonunun egzersiz ve kontrol gruplarında zamanla değişimi.

Leptinin zamanla değişimini görmek için yapılan tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi sonucunda leptin için zaman, grup ve zamanxgrup etkileşiminin anlamlı olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Bu veriler bize leptinin 8 haftalık direnç antrenmanlarından etkilenmediğini göstermektedir.

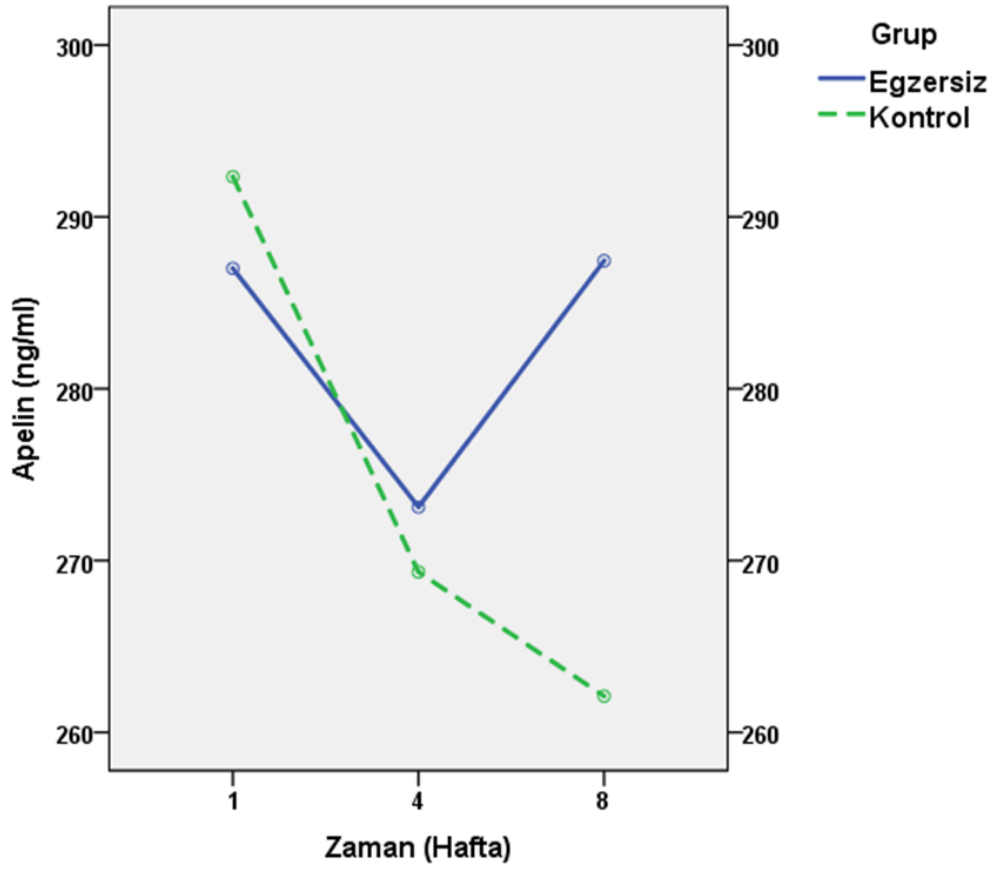
Egzersize Apelin Hormonu Cevabı

Tablo 4.7. Egzersiz ve kontrol gruplarında haftalarara göre apelin hormonu değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri.

Apelin	KATILIMCILAR	A.O	S.S	N
1.Hafta	Egzersiz	287,00	18,358	9
	Kontrol	292,33	24,515	9
	Toplam	289,67	21,188	18
4.Hafta	Egzersiz	273,11	35,244	9
	Kontrol	269,33	43,991	9
	Toplam	271,22	38,717	18
8.Hafta	Egzersiz	287,44	33,004	9
	Kontrol	262,11	46,161	9
	Toplam	274,78	41,052	18

*Grupların bazal verileri arasındaki farka Bağımsız T-testi ile bakılmış ve ön testlerin benzer olduğu ($p>0,05$) bulunmuştur.

Yukarıdaki tabloda leptin hormonunun egzersiz ve kontrol grubunda ve toplamda her iki grupta 8 hafta boyunca değişimlerin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri yer almaktadır.



Şekil 4.4. Apelin hormonunun egzersiz ve kontrol gruplarında zamanla değişimi.

Apelinin zamanla değişimini görmek için yapılan tekrarlı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi sonucunda apelin için zaman, grup ve zaman x grup etkileşiminin anlamlı olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Bu veriler bize apelinin 8 haftalık direnç antrenmanlarından etkilenmediğini göstermektedir.



5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı egzersizin apelin, leptin, obestatin ve insülin düzeyine etkisini sınınamaktı. Yapılan araştırma sonucunda 8. Hafta boyunca yapılan direnç egzersizlerinin apelin ve leptin hormonlarını değiştirmediği, insülin ve obestatin hormonlarını değiştirdiği görölmüştür.

Yapılan araştırma sonucunda 8 haftalık direnç egzersizlerinin apelin hormonu düzeyini değiştirmediği görölmüştür.

Adipokinler grubunun bir üyesi olan apelin hormonunun henüz çok yeni bir hormon olması sebebi ile literatüre baktığımızda egzersizle ve özellikle de kronik egzersiz ve direnç egzersizleri ile alakalı olarak çok fazla çalışmaya rastlanmamıştır. Günümüze kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde sonuçların oldukça çelişkili olduğu görölmektedir. Çalışmaların bazıları bizim bulgularımızı (Figen 2018, Dünder 2014) destekler iken bazıları da (Castan- Laurell ve ark., Sheibani ve ark. 2012, Kadoğlu 2012) zıt sonuçlar rapor etmektedirler (184, 193, 185, 104).

Son on yıl içerisinde yapılan deneysel çalışmaların birikimi sonucunda yağ dokusu biyolojisine olan ilgi ve birikim büyük ölçüde artmıştır. Hormon salgılama özelliğinin keşfedilmesiyle birlikte, yağ dokusunun obezite üzerindeki rolü ve önemi dikkat çekici bir şekilde artmıştır (183). Salgılanan bu hormonlar inflamasyon, metabolik sendrom, obezite ve insülin direnci gibi metabolik sorunların gelişiminde rol oynamaktadır.

Apelinin 2005 yılında bir adipokin olarak tanımlanmasından sonra obezite ile ilişkisi yoğun bir şekilde araştırmacılar tarafından incelenmeye başlansa da, yapılan çalışmalar sonucunda yağ doku kütleli artışı ve serum apelin düzeyi ilişkisi tam olarak netlik kazanamamıştır.

Figen (2018) tarafından yapılan çalışmada obez grubun hem diyet öncesi hem de diyet sonrası serum apelin-13 değerleri sağlıklı bireylere göre istatistiksel açıdan önemli derecede düşük bulunurken, obez grubun diyet öncesi ve sonrası serum apelin-13 değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır. Ayrıca, hasta grubunda hem diyet öncesi hem de diyet sonrası serum apelin-13 düzeyi ile BKİ ve HOMA-IR arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (184).

Castan- Laurell ve ark. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, obezlerde diyetle bağlı kilo kaybı gerçekleştikten 3 aylık süre ertesinde adipoz dokuda apelin, APJ mRNA ve plazma apelin peptid seviyelerinin düştüğü ortaya çıkarılmıştır (108).

Sheibani ve ark. (2012) 20 obez bayan katılımcı grubuna haftalık 3 seans olmak üzere 8 haftalık aerobik egzersiz uygulamış ve antrenman programının yoğunluğu 8 hafta içerisinde %50' den %70' e çıkarılmıştır. Sonuç olarak plazma apelin seviyesi ve insülin seviyelerinde düşüş tespit edilmiş ve vücut kitle indeksi ile vücut yağ oranlarının apelin ile orantılı bir şekilde düştüğü gözlemlenmiştir (185).

Yukarıdaki çalışmalara baktığımızda sağlıklı ya da obez bireylerde diyetin etkisiyle apelin düzeyinde azalma tespit edilmiş olması, bizim çalışmamızla sonuç ve yöntem olarak ters düşmektedir. Bizim bulgularımız neticesinde apelinde herhangi bir düşüş olmaması, çalışma grubumuzun sağlıklı bireylerden oluşması ve herhangi bir diyet programı uygulanmaması ile açıklanabilir.

Ayrıca obezitenin yağ dokusundaki artışla karakterize bir sağlık problemi haline gelmiş olması, beraberinde, bazı araştırmacılar açısından yağ dokusundaki artışın apelin düzeyini etkileyebileceği konusunda çelişkili yorumlara yol açmıştır.

Castan-Laurell ve ark. (2011) obezitedeki yağ dokusu artışının serum apelin düzeyinde artışa neden olacağını ifade ederken Boucher ve ark., (2005) ve Heinonen ve ark. (2005) obezite gelişiminin apelin artışı ile doğrudan ilişkili olamayacağını belirtmektedirler (186, 20, 187).

Pek çok çalışma, obezlerde artış gösteren apelin düzeylerinin faydalı bir etkiye sahip olduğu, obezite ile ilişkili patolojik durumlara karşı potansiyel koruyucu etkiler gösterdiğini ortaya çıkarmıştır (188).

Apelin hakkında Chen S. ve ark. (2012) tarafından ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada hipoksik pulmoner hipertansiyon durumunun yüzme egzersizi ile apelin seviyesini regüle ettiği ve olumlu etkilerinin olabileceği belirtilmiştir (189). Apelin ve reseptörü (algılayıcı sinir) (APJ), kardiomasitlerde ve damar hücrelerinde yerleşiktirler ve vasküler tonun ve kardiyovasküler fonksiyonun ileriye doğru düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (190). Egzersizin başlattığı yaşamsal adaptasyonlardan biri de anjiyogenezdır. Vasküler sistemin gelişimi yetişkinlerde anjiyogenez yoluyla oluştuğu bilinmektedir. Bu bakımdan apelinin anjiyogenezi uyarması ve anjiyogenezle mevcut kan damarlarından yeni kan damarları oluşturması apelin ve egzersiz arasında bir ilişkiye işaret edebilir.

Pek çok bulgu düşük apelin konsantrasyonlarının aterosklerotik komplikasyonlarla ilişkili olduğunu desteklemektedir (191). Sheibani ve ark. (2011) “Bayan koşucularda apelin ve kan basıncı plazma seviyeleri üzerinde Rast (Anaerobik sprint testi) egzersizinin etkisi” isimli çalışmada egzersiz öncesi, sonrası ve 24 saat sonrası sonuçları değerlendirmiş ve apelin plazma seviyelerinin anlamlı bir şekilde düştüğünü görmüşlerdir. Sonuç olarak apelinin rolü sayesinde egzersiz sırasında bu peptitteki değişimlerin seçili atletlerde egzersiz öncesinde, sonrasında veya sırasında kardiyovasküler risk faktörü açısından bir alarm olabileceğini düşünmüşlerdir (192).

Dündar’ın (2014), yüzücüler üzerinde yapmış olduğu çalışmada ön test apelin değeri ile orta ve uzun mesafeli yüzme egzersizleri sonrasında anlamlı bir fark bulunmuşken, ön test apelin değeri ile kısa mesafeli yüzme egzersizi sonrasındaki değerler arasında anlamlı fark bulunamamıştır (193).

Bu yüzden, egzersiz sonrasında gözlemlenen apelin artışı, apelinde egzersiz çalışmasıyla uyarılmış bir artışın, kardiyovasküler hastalık riski üzerinde egzersiz

çalışmasının fayda sağlayan etkilerine katkıda bulunabileceği hipotezini desteklemektedir (104). Bizim çalışmamızda egzersize bağlı apelin artışı gözlemlenmemiş olmamız, uyguladığımız antrenmanın direnç egzersizinden oluşması ya da uygulanan şiddetin yetersizliği sebebiyle olabilir. Öte yandan bu bilgiler doğrultusunda aerobik kapasiteyi artıracak şekilde antrenman programı uygulanmasının beraberinde apelin artışını tetikleyebilecek sonuçlar ortaya çıkması muhtemeldir.

Diğer bulgularımıza göre sekiz hafta boyunca uyguladığımız direnç egzersizi sonucunda insülin hormon seviyesinde artış gözlemledik. Literatüre baktığımızda, bizim çalışmamızla aynı sonuca varan çalışmaların farklılığı genellikle uygulanan egzersiz çeşidi, süresi ve şiddeti açısından farklı oluşu özellikle çalışma gruplarının sağlıklı bireylerin yanı sıra genellikle obez veya tip2 diyabetli bireylerden oluşması temelde bizim bulgularımızla çakışmaktadır. Ayrıca pankreas adacık hücrelerinde apelin reseptörlerinin bulunuşu, apelinin adacık hücrelerinde otokrin ve parakrin bir mediatör gibi işlevlerinin olduğunu düşündürmektedir (194). Bazı çalışmalara göre apelin ile insülin salgılanması arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (20, 195).

Obezlerde, artan vücut yağ içeriği ve hiperinsülinemi ile paralel olarak, plazma apelin düzeylerinde ve adipositlerdeki apelin mRNA ekspresyonlarında artış olduğu belirlenmiştir. Bu durum, apelin sentezinin obezite ve insülin tarafından uyarıldığına işaret etmektedir. Diğer taraftan, apelinin glikoz kullanımını artırdığı ve insülin salınımını inhibe ettiğini ortaya çıkarmıştır (20).

Bu çalışmalardan biri olan Cavallo ve ark. (2012)'nin yaptığı çalışmada 119 Tip 2 DM, 113 Tip 1 DM ve 137 diyabetik olmayan grupta serum apelin düzeyleri araştırılmış ve en yüksek serum apelin düzeyinin Tip 2 DM grubunda olduğu bulunmuştur (196).

Yue ve ark. (2009), total apelin eksikliği olan farelerde insülin direncinin geliştiğini ve bu farelere apelin uygulandığında insülin duyarlılığında artış olduğunu

bildirmişlerdir (197). Kadoğlu ve ark. (2012), 12 haftalık yoğun aerobik egzersiz uyguladıkları Tip-2 diyabetli hastalarda egzersiz çalışması sonucu vücut ağırlığında değişime neden olmasa da apelin (sadece kadınlarda) serum konsantrasyonlarında önemli derecede bir artışa yol açmıştır (104). Karacabey (2009)'in obez çocuklarda 12 hafta boyunca haftada 3 gün yürüyüş ve hafif koşu egzersizlerinin leptin, insülin, kortizol ve lipid profilleri üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmasında egzersiz sonrası insülin seviyelerinin azaldığını belirtmiştir (198).

İnsülinin artmış düzeyi ile apelin arasında kompleks ilişki bulunduğu ve serum apelin düzeyinin insülin tarafından düzenlenebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (199, 200). Apelin ve insülin arasındaki bu karmaşık mekanizma ve çalışmaların sonuçları açısından baktığımızda bizim çalışmamızda insülin hormonunun artmış olması, apelin hormonun da ise anlamlı bir farklılık oluşmaması bu iki hormonun birbirinden nasıl etkilendiğine dair yorumlarımızı kısıtlamaktadır. Fakat çalışmamızın egzersiz grubunun tamamının sağlıklı bireylerden oluşması ve olağan çalışmalardan cinsiyet açısından farklılığı apelin ve insülin ilişkisi üzerinde önemli bir nokta olabilir.

Bizim çalışma grubumuza özellikleri bakımından benzer olan bazı çalışmalara baktığımızda, Zeinali ve ark (2012) tarafından 26 elit sporcu üzerinde yapılan çalışmada dayanıklılık egzersizi ertesi insülin hormonunun seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (201). Moghadasi ve ark (2013) sporculara yapılan yoğun aerobik egzersiz sonrası insülin seviyelerinin azaldığını bildirmişlerdir (202). Khoo ve ark (2010) sağlıklı bireylerde uyguladıkları bisiklet egzersizi sonrası insülin düzeylerinin düştüğünü bildirmişlerdir (203). Aydın ve ark (2000)'nin 9 erkek futbolcu üzerinde yapmış oldukları aerobik egzersiz sonrası ortalama insülin değerlerinin düştüğünü bildirmişlerdir (204). Harbili ve ark. (2005) 17 erkek hentbolcu üzerinde uyguladıkları kuvvet antrenmanlarında ilk antrenman öncesi ortalama insülin değerlerinin 5.64 ± 4.85 mIU/MI iken, ilk antrenman sonrası ortalama insülin değerlerinin 2.19 ± 1.83 mIU/MI olduğunu, ayrıca antrenman öncesi ve sonrası insülin değerlerinde anlamlı fark bulunduğunu bildirmişlerdir (205). Grieco ve ark (2013)'nin sportif olarak aktif yaşam süren yetişkin bireylere

uyguladıkları aerobik egzersiz programı sonrası bireylerin insülin seviyelerinin azaldığını bildirmişlerdir (206). Zoladz ve ark (2002)'nin uzun süreli bisiklet egzersizi uyguladıkları çalışmada, toplam 15 sporcunun egzersiz sonrası insülin değerlerinde azalma olduğu bildirilmiştir (207).

Yukarıdaki çalışmaların sonuçlarına göre insülin hormonun aerobik egzersizden etkilenerek bir düşüş gösterdiği açıktır ve bizim sonucumuzla ters düşmektedir. Egzersiz sonrasındaki 24-72 saat içerisinde kan glikozunda düşüş ve insülin salınımında artış meydana gelir (208, 209). Kan glikozundaki düşüşün egzersizin şiddeti ve süresi ile ilgili olduğu ve benzer etkilerin egzersizden sonra 5-7 gün sürebileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (210, 211).

Uzun süreli düzenli yapılan egzersizin, mitokondriyal verimi artırarak ve β -oksidasyonu geliştirdiği veya insülin aktivitesinin artışıyla lipolizi azaltarak enerji gereksinimini karşıladığı belirtilmiştir (212, 213). Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda uyguladığımız uzun süreli anaerobik egzersiz beraberinde çalışma grubumuzdan sekiz hafta boyunca kan örneklerinin egzersiz öncesi-ortası ve sonrasında toplanma aşamasındaki 24-72saatlik dilime denk gelmesi insülin hormonunda gözlediğimiz bu artışı desteklemektedir. Literatürde Egzersizle birlikte insülin hareketlerinin ve glikoz toleransının arttığı hayvan çalışmalarıyla kanıtlanmıştır (214).

Jürimae ve ark. (1990)'nin yaptığı başka bir çalışmaya göre de 15 antrenmansız katılımcı 30s çalışma, 30s dinlenme şeklinde 30dk çalıştırılmıştır. %70 oranında yüklemeli 10 farklı hareketten oluşan çalışmadan önce, hemen sonra ve 1, 6, 24 saat sonra kan örnekleri alınarak insülin seviyeleri ölçülmüş anlamlı bir farklılık tespit edilmediği belirtilmiştir (215). Ancak bir seferlik akut egzersizin insülin duyarlılığı üzerinde oluşturduğu değişikliklerin birkaç gün içinde kaybolduğu, glikoz regülasyonu üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı da bildirilmektedir. Bu nedenle insülin direncini azaltmak için yapılan fiziksel aktivitenin düzenli ve uzun vadeli olması gerekmektedir (216). Fakat egzersizin hem insülin ile hem de apelin-insülin arasındaki ilişkiyi anlamak adına daha çok insan çalışmasına ihtiyaç kaçınılmazdır.

Egzersiz enerji tüketimini artırarak enerji dengesini değiştirmesi ve böylelikle yağ kitlesinin azalmasına sebep olması kabul edilen bir olgudur. Söz konusu olgu egzersizin leptin üzerindeki etkileri üzerine yapılan birçok araştırmanın temelini oluşturur. Çalışmamızda uzun süreli direnç egzersizinin leptin hormonu üzerinde etkisine baktığımızda çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna ulaştık. Araştırmalarımıza göre, bizim bulgumuzla benzer ve farklı sonuçların olduğu pek çok çalışmaya rastladık. Bu araştırmalardan olan aşağıdaki çalışmalar egzersizin süresi ve sonucu bakımından bizim bulgularımızla benzerlik göstermiştir. 9 haftalık (haftada 3-4 gün, 20-30 dakika) egzersiz programıyla serum leptin seviyelerinin ve vücut yağ oranının değişmediği Kraemer ve ark. (1999) tarafından belirtilmiştir (172). Noland ve ark. (2001) ise yaptıkları bir çalışmada 9 haftalık egzersiz programı ertesinde leptin düzeyinin düşmediğini ve erkeklerde vücut kompozisyonunda değişim gözlemlenmezken, kadınlarda yağ kitlesinin azaldığını ortaya koymuşlardır (217). Ancak, uzun süreli egzersiz sonucunda bazı çalışmalarda leptin hormonunda anlamlı bir azalma olması, bizim bulgularımıza göre zıtlık gösterir ve söz konusu çalışmaların bazıları şöyledir;

şışman erkeklere uygulanan 4-16 aylık egzersiz programı sonucunda ortaya çıkan plazma leptin konsantrasyonundaki düşüş, vücut yağ oranındaki düşüşle ilişkili olduğu bulunmuştur (219). Bunun yanı sıra, yağ kitlesi değişikliklerinden bağımsız, sedanter kadın bireylere uygulanan 12 haftalık (haftada 4 gün, 30-45 dakika) egzersiz programı sonucunda leptin değerlerinde azalma rapor edilmiştir (220). Gutin ve ark. (1999) şışman çocuklara 4 aylık egzersiz programı (haftada 5 gün, 40 dakika, kalp hızı ortalama 159 /dakika) uygulamışlar ve bu programın sonucunda yağ kitlesi kaybı dikkate alınsa bile, plazma leptin konsantrasyonlarının azaldığını ve takip eden egzersiz yapılmadan geçirilen 4 aylık sürede leptin konsantrasyon artışını dikkate alarak alarak, leptinin enerji dengesi değişikliklerine yol açtığını bildirmişlerdir (221). Bizim çalışmamızla ilgili olan bulgu farkı egzersizin uzun süreli olmalarına rağmen, biz sekiz hafta boyunca egzersiz programı uygularken bu çalışmalarda egzersiz süresinin daha da uzun olması, egzersizin şiddeti, cinsiyet farkının ayırıcı olduğu dikkat çekmektedir. Literatürde de bu düşüncemizi destekleyen bilgiler şöyledir;

Uzun süreli (>12 hafta) egzersizler leptin düzeylerinde azalmaya yol açar (222, 221, 175). Söz konusu azalma yağ kitlesindeki azalma ile doğru orantılıdır. Landt ve ark. (1997) uzun süreli şiddetli egzersizde, plazma leptin konsantrasyonunun %32 azaldığını, egzersizden 18-24 saat sonrasında leptinin başlangıç değerine yükseldiğini bildirmiştir (164).

Direnç egzersizinin leptin konsantrasyonu hangi açıdan etkilediği ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Ancak, leptin düzeylerinin akut direnç egzersizinden yaklaşık 24 saat sonra tip 2 diyabetlilerde azalması, normal kişilerde değişmemesi Kanaley ve ark. (2001) tarafından ortaya çıkarılmıştır. Adı geçen çalışma aynı zamanda diyabetlilerdeki leptin azalmasını, yağ dokusuna daha az glikoz ulaşmasına bağlamıştır. Aynı çalışma kronik direnç egzersizlerinin leptin düzeylerine etkili olmadığını da belirtmiştir (177). Rahmani-nia ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada 6 obez bayan direnç egzersizi (12 egzersiz, 1 maksimalin %60 ile 4 set, 15 tekrar) ve aerobik egzersiz (3 set, maksimum KAH'ın %60'ında 10 dk bisiklet ergometresi, set arası dinlenme 5 dakika) grubuna ayrılmıştır (223). Egzersizin leptin düzeyine etkisine bakılmıştır. Sonuç olarak aerobik egzersiz serum leptin seviyesinde azalmaya ve serum insülin sirkadyen ritminin baskılanmasına neden olurken, direnç egzersizleri ölçümleri etkilememiştir.

Yukarıdaki çalışmalarda bizim çalışmamızdaki gibi leptin hormonunun direnç egzersizinden etkilenmediği sonucuna varılmıştır. Araştırmalarımıza göre de uygulanan egzersiz programının akut ya da kronik olması leptin düzeyini anlamlı bir şekilde değiştirmediği belirlenmiştir. Akut ve kronik egzersizin plazma leptin seviyesini değiştirmediği yapılan insan deneyleriyle saptanmıştır (224). Kısa süreli (<12 hafta) antrenmanların yağ kitlesinde azalmaya yol açmadığı sürece, leptin düzeyleri üzerinde bir etkiye sahip olmadığı ve kısa süreli (<60 dakika) egzersizin serum leptin düzeylerine etki etmediği ya da bu düzeyler üzerinde çok az etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (225, 166). Weltman ve ark. (2000) egzersizin şiddetine bakılmaksızın, 30 dakikalık akut egzersizin leptin düzeyleri üzerinde bir değişikliğe yol açmadığını ortaya koymuşlardır (225). Dirlewanger ve ark. (1999) tarafından yapılan bir çalışmada, egzersiz programı (3 gün, günde iki kez 30 dakika) ile enerji

dengesi hafifçe negatif olmasına rağmen, plazma leptin konsantrasyonlarında değişim olmadığını bulmuşlardır (226). Houmard ve ark. (2000) 7 günlük (% 75 VO₂max, 60 dakika) egzersiz programı sonucunda açlık leptin düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığını ortaya çıkarmışlardır (170). Diğer yandan kısa süreli egzersiz uygulamalarına rağmen leptin hormon düzeyinde az da olsa anlamlı bir azalma bulunan bazı çalışmalar aşağıdaki gibidir.

Essing ve ark. (2000) maksimum oksijen tüketiminin (VO₂max) %70'inde yapılan egzersizlerden hemen ve 24 saat sonra leptin konsantrasyonlarının değişmediğini ancak, 48 saat sonra %30 oranında azaldığını saptamışlardır (227). Olive ve ark. (2001) yaptığı çalışmada leptin değerlerinin VO₂ maksim %70' inde yapılan 60 dakikalık egzersiz sonrası değişim göstermezken, 24 ve 48 saat sonrasında sırasıyla %18 ve %40 azalma gösterdiği bildirilmiştir (166). Fisher ve arkadaşları (2001) sağlıklı genç erkekler üzerinde yaptığı toplam 41 dakikalık akut bisiklet ergometresi uygulaması sonrasında serum leptin düzeyini incelemişlerdir. Katılımcılardan sırasıyla 10.,18., 26., 34. ve egzersiz sonrası 41., 60., 90., 120. dakikalarda olmak üzere toplam 8 kez kan örneği alınmıştır. Leptin seviyesi; çalışma grubunda lineer bir şekilde azalma gösterirken kontrol grubuyla karşılaştırıldığında zamanlar arasında leptin seviyesinde bir azalma olmadığı gözlenmiştir (228).

Gökbel ve ark. (2004) sıçanlara uygulanan zorlu egzersizin 48 saat sonrasında leptin düzeyinde azalma olduğunu belirtmişlerdir (23). Ramson ve arkadaşları (2008) giderek yoğunluğu artan 4 haftalık egzersiz uygulaması ile leptin azalması (p<0.05) oluştuğunu göstermişlerdir (229). Plazma leptindeki gecikmiş azalmanın fizyolojik önemi açık değildir (230). Egzersizde büyüme hormonu, kortizol, insülin, testosteron, epinefrin ve norepinefrin düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin gecikmiş leptin azalmasına sebep olduğu ileri sürülmektedir (227).

Enerji dengesinin en önemli düzenleyicilerinden biri olan leptinin bugüne kadar egzersiz üzerindeki etkilerine bağlı farklı sonuçların bulunmuş olması, egzersiz esnasındaki leptin değişikliklerinin sebeplerinden gıda alımındaki düzensizliklerin ve diğer faktörlerin sorumlu tutulabileceğini akla getirebilir. Bununla beraber, enerji

dengeğini veya vücut yağ kitlesini etkilemesi muhtemel yoğunluktaki egzersizlerin leptin salgılanmasında değişikliklere yol açabileceği öne sürülebilir. Ayrıca, leptin kan düzeylerinin kadınlarda daha yüksek olması, yağ oranının fazla olması ve dağılımının farklı olmasıyla açıklanabilir. Bunlarla beraber testosteronun leptin seviyesinin testosteron tarafından baskılanması, bu duruma yol açan bir faktör olarak düşünülebilir (231).

Bu bilgilere ek olarak, leptin de çoğu hormon gibi günlük ritim sergiler (232, 233, 234). Leptin düzeylerinin en yüksek seviyesi gece yarısı ile 02.30 arasında gerçekleşirken, en düşük düzeylerinin de öğlen ve öğleden sonranın erken dönemleri arasında gerçekleştiği gözlenmiştir (234). Bu nedenlerden dolayı egzersizde kan alım zamanı da, egzersiz yoğunluğu ve egzersiz süresi kadar önemlidir (235, 218).

Beyine enjekte edilen obestatin, gıda alımını inhibe eder ve bunun merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisini gösterir (236, 237). Öte yandan, obestatin gastrointestinal aktivitenin inhibisyonu, vagus sinirinden gıda alımının merkezine bir mesaj gönderir ve merkezi sinir sisteminde tokluğa neden olur (238, 239).

Çalışmamızın bulgularına göre, direnç egzersiz grubumuz ile kontrol grubu arasında obestatin düzeyi üzerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bunun sonucunda literatüre baktığımızda direnç egzersizinin obestatin düzeyini etkilemediğine dair çelişkili veriler varken asıl vurgulanan kısa süreli direnç egzersizinin obestatin düzeyini etkilemediği yönünde hipotezler bulunmaktadır. Öte yandan yapılan bir çalışmada ise plazma obestatin düzeyinin cinsiyete bağlı olarak değişim gösterdiği belirtilmiştir. Kadınlardaki obestatin düzeylerinin erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (240). Bu farkın olası sebebi olarak kadın ve erkeklerdeki yağ depolama ve dağılım farkı olabileceği bildirilmiştir. Böylece bizim çalışma grubumuzun erkek bireylerden oluşuyor olması obestatin değişimini etkileyen bir faktör olarak nitelendirebiliriz.

Başka bir çalışmaya göre, kadınlarda yedi gün boyunca kısa süreli egzersizin serum obestatin düzeylerine etkisi araştırılmış ve çalışma sonunda kısa süreli

egzersizin serum obestatin düzeylerini değiştirmediği bildirilmiştir (237) Manshourı ve ark. (2008)'ın çalışmasında obestatinin azalmış olması uygulanan antrenman programının uzun sureli direnç egzersizinden oluşuyor olmasından kaynaklı bu hipotezi urutebilecek sonucu doğurabilmektedir.

Ayrıca obestatinin gıda alımını önemli ölçüde etkileyen bir hormon olduğunu dşndğmzde yapılan çalışmaların temelinde çalışma gruplarının özellikle obez bireylerden oluşması, açlık-tokluk durumlarında besin alımından nasıl etkilendiği ya da uygulanan diyet programıyla obestatin düzeyindeki farklılıkları saptamak amacıyla yapılmış çalışmalara daha çok rastladık. Biz alışmamızda egzersiz ve kontrol gruplarımıza herhangi bir diyet uygulamadık ve çalışma grubumuzu tamamen sağlıklı bireylerden seçtik. Bu duruma rağmen bizimle aynı sonuca ulaşmış çalışmalar olduğunu gördük. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar neticesinde, plazma obestatin düzeyinde yemek sonrası önemli derecede değişim olmadiği ancak, zayıf bireylerle karşılaştırıldiğında, obez bireylerde önemli derecede düşüş gözlendiği bildirilmiştir. Bu sebeple obestatinin kısa sureli besin alımına ve vücut kilo kazanımına bir etkisinin olmadiği belirtilmiştir (241, 242). Zizzari ve ark. (2007) tarafından yapılan çalışma sonuçlarına göre, obestatin düzeylerinin açlık durumunda miktarının düştüğü belirtilmiş, ayrıca ergenlik dönemlerinde yapılan fiziksel aktivite seviyelerine göre obestatin hormon salınımının düzenlendiği bildirilmiştir (135).

Figen (2018) BKİ'i 25 kg/m² ve üzeri olan obez bireylerde diyet etkisinin serum vaspin, apelin-13, obestatin ve insülin seviyeleri üzerindeki etkisini incelediği çalışmasında, obez grubun hem diyet öncesi hem de diyet sonrası serum obestatin değerlerini sağlıklı bireylere göre istatistiksel açıdan önemli derecede düşük bulurken, obez grubun diyet öncesi ve sonrası serum obestatin değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulmamıştır (184).

Direnç egzersizinin obestatin düzeylerini etkileyebileceği mekanizmaları ifade eden açık veri eksikliği vardır. Fiziksel aktivitenin bu peptid üzerindeki etkisi hakkında çok az araştırma yapılmıştır. Egzersiz programının türü ve suresinin, gözlenen cevaplar ve uyarılama türlerinde etkili olduğu grlmektedir. Bazı

çalışmalarda egzersiz seansı obestatin seviyesini değiştirememiştir (243, 135) Ancak bazılarında egzersiz süresini artırarak obestatin seviyelerini değiştirmiştir (244, 245). Bu bilgi doğrultusunda aşağıdaki çalışmalar tespit edilen sonucu destekler niteliktedirler.

Mahdiyeh ve ark. (2012) Dairesel direnç ve aerobik egzersizin antrenmanlı kadınlarda plazma obestatin seviyeleri üzerine etkisini incelediği çalışmasında, obestatin plazma seviyeleri değişmedi, ancak büyüme hormonu protokollerden hemen sonra önemli bir artış göstermiştir (246).

Manshouri ve ark. (2008) Kısa süreli aerobik egzersizin obestatin plazma seviyeleri üzerindeki etkisini inceleyen çalışmasında obestatin düzeylerinin katılımcılarda değişmediği ve araştırmacıların obestatin düzeyinin kısa süreli egzersizden etkilenmediği sonucuna vardıkları gösterilmiştir (237). Ghanbari-Niaki ve ark. (2008) plazma obestatinin farklı yoğunluklardaki dairesel direnç egzersiz antrenmanına verdiği yanıtı araştırmıştır. Bu çalışmada, katılımcılar% 40,% 60 ve % 80'lik bir tekrar yoğunluğuyla egzersize başlamışlardır. Sonuçlar farklı yoğunluklardaki dairesel direnç egzersiz antrenmanının plazma obestatinini etkilemediğini göstermiştir (247).

Yapılan çalışmalarda bizim bulgumuzla ilişkilendirdiğimizde obestatin düzeyinin direnç egzersizinden etkilenmediğine dair veriler olması, çalışmamızda ise direnç egzersizinin obestatin düzeyini azaltmış olması ve bu çelişkiyi daha iyi anlamamamız adına daha kapsamlı, özellikle sağlıklı bireylerle çalışılmış, direnç egzersiz uygulamalarını içeren yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir. Çünkü keşfi çok yeni olan obestatin hormonunun kısa süreli direnç egzersizinden etkilenmediğine dair bulgular ve literatüre baktığımızda uzun süreli direnç egzersizini içeren ve sağlıklı bireylerden oluşan bir çalışma yapmış olmamız bu bakımdan literatürdeki ilk çalışma sayılabilecek niteliktedir. Ayrıca bulgularımıza göre de uzun süreli direnç egzersizinden obestatin düzeyinin etkilenmiş olması sonraki çalışmalarda da uzun süreli egzersiz uygulamalarının kullanılması açasından yeni çalışmalara ışık tutacaktır.

Direnç egzersizi esnasında uygulanan stres sonucu bir dizi akut metabolik, hormonal, nöromüsküler ve kardiyovasküler yanıtlar ortaya çıkar ve özellikle hormonal bakımdan egzersiz önemli derecede indükleyicidir (248).

Endokrin hormonların hedef hücrelere ulaşmaları, salgı bezlerinde üretilip kana salınan ve sarkolemmada veya sarkoplazmada bulunan kendilerine özel reseptörlere bağlanmaları sayesinde gerçekleşir (248). Kas ve bağ dokuların direnç egzersizinin ana etki organları olmalarına rağmen, adaptasyonların önemli bir kısmı endokrin sistemde gerçekleşir. Hedef organdaki egzersiz tolerasyonunun ve egzersizin ortaya çıkardığı stres, adaptasyonları şekillendirmede önemli bir role sahiptir (249).

Uzun süreli (aylar ve yıllar arasında) ve tutarlı bir ağır direnç antrenmanı, antrenmanlı kas sisteminin gelişmiş boyut, dayanıklılık ve gücüne bağlı olarak önemli adaptif yanıtlarla beraber düşünülür (250). Anabolik hormon konsantrasyonlarındaki artışın sebebi ağır direnç egzersizinin performansına bağlı olarak gözlenebilir ve başta iskelet kası olmak üzere, farklı hedef dokularla hormonal etkileşimleri artırır. Hormonların salgılanması egzersizden önce (beklenti etkisi), egzersiz sırasında ve ertesinde direnç egzersizinin yarattığı strese bağlı olarak düşünülür (250, 251).

Fizyolojik stresin miktarı ve türü gibi girdiler hakkında vücuda bilgi sağlayan ajanlar akut hormonal sekresyonlardır. Kas dokusunun yeniden şekillenmesi, hormonal sekresyonlar ve anabolik eylemlere neden olan diğer molekülerin sinyal mekanizmaları çevresinde gerçekleşmesi direnç egzersiz seansının sonrasında yer alır. Bununla beraber, diğer faktörlerin yanı sıra kastaki katabolik hareketler ve anabolik hormonların reseptörlerine bağlanamaması ya da kas dokusunda bulunan reseptörlerin downregülasyonunun bir sonucu olarak anabolik etkilerin baskılanması stres çok büyük ise ortaya çıkar. Bu nedenle, hormonal eylemler egzersiz stresinin gereksinimlerine cevap verme adına egzersiz seansı esnasında ve ertesinde önemli bir rol oynar (250).

Hormonların yapılarının ve etki mekanizmalarının aydınlatılması ve gerek akut egzersiz gerekse kronik egzersizde oluşan değişimlerinin bilinmesi, bize hem sportif performansı geliştirmede hem de hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde yeni ufuklar açacaktır.



6. SONUÇLAR

1. Sekiz hafta boyunca uygulanan direnç egzersizinin apelin konsantrasyonunu değiştirmediği bulunmuştur.
2. Sekiz hafta boyunca uygulanan direnç egzersizinin leptin konsantrasyonunu değiştirmediği bulunmuştur.
3. Sekiz hafta boyunca uygulanan direnç egzersizinin insülin konsantrasyonunu arttırdiği bulunmuştur.
4. Sekiz hafta boyunca uygulanan direnç egzersizinin obestatin konsantrasyonunu azalttığı bulunmuştur.
5. Sekiz hafta boyunca uygulanan direnç egzersizine katılan grubun vücut yağ yüzdeleri azalmıştır.
6. Sekiz hafta boyunca uygulanan direnç egzersizine katılan grubun vücut ağırlığı değişmemiştir.
7. Sekiz hafta boyunca uygulanan direnç egzersizine katılan grubun beden kitle indeksi değişmemiştir.
8. Kontrol grubunun vücut yağ yüzdelerinde değişiklik olmamıştır.
9. Kontrol grubunun vücut ağırlığında değişiklik olmamıştır.
10. Kontrol grubunun beden kitle indekslerinde değişiklik olmamıştır.

7. ÖNERİLER

1. Apelin hormonu ve egzersiz ilişkisi ile ilgili yapılan pek fazla araştırmanın olmaması var olan çalışmalarda da çelişkili sonuçların bulunması araştırmacılar için üzerinde çalışılması gereken bir konu olduğunu göstermektedir.
2. Bu çalışmanın benzeri olarak yağ dokusu hormonlarının cinsiyet faktöründen etkilenmiş olacağı varsayımları üzerinden yapılacak çalışmalarda cinsiyet faktörü göz önünde bulundurularak çalışma grubu sağlıklı kadınlardan oluşan bir grubun hormon düzeyleri değişimine bakılabilir.
3. Yaptığımız egzersizin kronik çalışması yanında, egzersiz türü ve şiddetinde değişiklik yaparak akut çalışmalar uygulanabilir.
4. Daha farklı sonuçların alınabilmesi için katılımcı sayıları artırılabilir.
5. Egzersiz sonrasında kısa ve uzun süreli toparlanma esnasında daha sık kan örneklerinin alınması ile leptin, insülin ve apelin hormonlarının rolleri daha iyi anlaşılabilir.
6. Elit sporcuların dahil edildiği farklı şiddet ve sürelerde kullanılan baskın enerji kaynağı da belirlenerek yapılacak farklı branşlardaki kontrollü çalışmalar ile egzersiz - hormon ilişkisi daha iyi açıklanabilir.
7. Özellikle ağırlık kontrolünde kullanılan düşük şiddetli egzersiz uygulamasından farklı olarak uzun süreli ve şiddetli egzersiz yöntemlerinin iştah hormonlarından biri olan obestatin hormonunun etkileri daha iyi gözlemlenebilir.
8. Çalışmamızın temelini oluşturan ve yağ dokusundan salgılanan hormonları incelediğimizde yapılacak olan yeni çalışmaların egzersiz grubu özellikle obez bireylerden oluşursa kronik bir çalışmayla birlikte aerobik egzersiz uygulamasının apelin hormonu üzerine etkilerini açıklayabilir.
9. Apelinin kardiyovasküler sistem üzerine etkisini bilerek, çalışma grubunun hem sağlıklı hem hasta bireylerden oluştuğu ve hafif tempolu, düzenli egzersiz yöntemi ile egzersizin apelin üzerine etkisi araştırılabilir. Böylece

hasta bireylere doğru egzersiz programı belirlenerek farmakolojik olmayan tedavi yöntemi tavsiye edilebilir.



8. KAYNAKLAR

1. **Bray GA.** Obesity. In: Ziegler EE, Filer LJ, editors. *Present knowledge in nutrition*. Washington: ILSI; **1996**; 19-32
2. **Gimble JM.** Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther*, **2003**; 3: 705-713.
3. **Görrar S, Çulha C, Demir YD, Serter R, Aral Y.** Visfatin: Obezite ve Metabolik Sendrom ile İlişkisi *Turk Jem*, **2010**; 14: 35-38.
4. **Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al.** Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, **1998**; 251(2): 471- 476.
5. **Laurel CI, Dray C, Attone C, Dubarc T, Knauf C, Valet P.** Apelin diabetes and obesity. *Endocrin*, **2011**; 40:1-9.
6. **Telegdy G, Adamik A, Jaszberenyi M.** Involvement of neurotransmitters in the action of apelin 13 on passive avoidance learning in mice. *Peptides*, **2013**; **39**:171-74.
7. **Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, et al.** Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, **2005**; 146 :1764–1771.
8. **Daviaud D, Boucher J, Gesta S, Dray C, Guigne C, Quilliot D, Ayav A, Ziegler O, Carpenne C, Saulnier-Blache J S, Valet P, Castan-Laurell I.** TNF alpha up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *Faseb J.*, 2006; 20: 1528–1530.
9. **Kralisch S, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M.** Growth hormone induces apelin mRNA expression and secretion in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul. Pept.*, **2007**; 139: 84–89.
10. **Wei L, Hou X, Tatemoto K.** Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul. Pept.*, **2005**; 132:27–32.
11. **Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpenne C, Audigier Y, Saulnier-Blache J S, Valet P.** Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, **2005**; 146 :1764–1771.
12. **Heinonen M V, Purhonen A K, Miettinen P, Paakkonen M, Pirinen E, Alhava E, Akerman K, Herzig K H.** Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul. Pept.*, **2005**; 130:7-13
13. **Sorli S C, Le Gonidec S, Knibiehler B, Audigier Y.** Apelin is a potent activator of tumour neoangiogenesis. *Oncogene*, **2007**; 26 :7692–7699.
14. **Cox C M, D’Agostino S L, Miller M K, Heimark R L, Krieg P A.** Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. *Dev. Biol.*, **2006**; 296: 177–189.

15. **Kabalak T. Obezite, Metabolik Sendrom. İçinde: Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M(editörler).** Endokrinoloji El Kitabı, 2. Baskı. İzmir, Güven Kitabevi, **2001**: 691-700.
16. **Korner J, Leibel RL.** To eat or not to eat- how the gut talks to the brain. *N Engl J Med.* **2003**, 349(10):926-928.
17. **Brailoiu GC, Dun SL, Yang J, Ohsawa M, Chang JK, Dun NJ.** Apelin-immunoreactivity in the rat hypothalamus and pituitary. *Neuroscience Letters*, **2002**; 327(3): 193-197.
18. **Lee D K, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam A P, Liu Y, Osmond D H, George S R, O'Dowd B F.** Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J. Neurochem.*, **2000**; 74: 34-41.
19. **Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillon W, Dakin C, Sajedi A, Ghatei M, Bloom S.** The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2002**; 291: 1208- 1212.
20. **Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpene C, Audigier Y, Saulnier-Blache J S, Valet P.** Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, **2005**; 146 :1764-1771.
21. **Hekimoglu, A.** Leptin ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü", *Dicle Tıp Dergisi*, **2006**; 33: 259-267.
22. **Ergün A.** Leptin (Ob Protein). *T Klin J Med Sci*, **1999**; 19:130-136.
23. **Üçok K, Gökbel H.** Egzersizin leptin düzeylerine etkileri. *Genel Tıp Derg*, **2004**; 14(3): 121-124.
24. **Friedman JM.** The function of leptin in nutrition, weight and physiology. *Nutr Rev*, **2002**; 60(10): 1-14.
25. **Flier JS, Flier EM.** Obesity and the hypothalamus: Novel peptides for new pathways. *Cell* **1998**; 92: 437-40.
26. **Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M.** Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem.* **2012**; 51 (2):119-128.
27. **Zamrazilova H, Hainer V, Sedlackova D, Papezova H, Kunesova M, Bellisle F, Hill M. et al.** Plasma obestatin levels in normal weight, obese and anorectic women. *Physiol. Res.* **2008**; 57 (1):49-55.
28. **Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, Perez-Tilve D. Et al.** Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology.* **2007**, 148(1):21-6.
29. **Çetin F, Aygün C, Erman F, Aydın S, Poyrazoğlu OK, Bahçecioğlu İH.** Fonksiyonel dispepside obestatin ve ghrelinin rolü. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* **2009**, 8 (3): 102-107.
30. **Clegg DJ, Benoit SC, Reed JA, Woods SC, Dunn-Meynell A, Levin BE.** Reduced anorexic effects of insulin in obesity-prone rats fed a moderate-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* **2005**; 288(4):981-6.

31. **Shaodong C, Haihong Z, Manting L, Guohui L, Zhengxiao Z, Y M Z.** Research of influence and mechanism of combining exercise with diet control on a model of lipid metabolism rat induced by high fat diet. *Lipids Health Dis.* **2012**; 12:21.
32. **Martins C, Morgan L, Truby H.** A review of the effects of exercise on appetite regulation: an obesity perspective. *International Journal of Obesity*, **2008**; 32: 1337–1347.
33. **Borer KT, Wuorinen E, Burant C.** Ghrelin/leptin ratio tracks energy balance, while ratings of appetite track only meal size and give paradoxical values to exercise energy expenditure. *T.H. Moran / Appetite*, **2008**; 51: 350–412.
34. **Akgün N.** Egzersiz fizyolojisi. 4. Baskı, İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1. Cilt, **1992**; s. 101.
35. **Thompson D, Karpe F, Lafontan M, Frayn K.** Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. *Physiol Rev.*, **2012** Jan;92(1):157-91.
36. **Heinonen I, Bucci M, Kemppainen J, Knuuti J, Nuutila P, Boushel R, Kalliokoski K K.** Regulation of subcutaneous adipose tissue blood flow during exercise in humans. *J Appl Physiol.*, **2012** Mar;112(6):1059-63.
37. **Wagner PD.** Skeletal muscle angiogenesis. A possible role for hypoxia. *Adv Exp Med Biol.*, **2001**; 502:21-38.
38. **Gavin TP, Drew JL, Kubik CJ, Pofahl WE, Hickner RC.** Acute resistance exercise increases skeletal muscle angiogenic growth factor expression. *Acta Physiol (Oxf)*, **2007** Oct;191(2):139-46.
39. **Tadaishi M, Miura S, Kai Y, Kano Y, Oishi Y, Ezaki O.** Skeletal muscle-specific expression of PGC-1 α -b, an exercise-responsive isoform, increases exercise capacity and peak oxygen uptake. *PLoS One.*, **2011**;6(12): e28290.
40. **Hoier B, Nordsborg N, Andersen S, Jensen L, Nybo L, Bangsbo J, Hellsten Y.** Pro- and anti-angiogenic factors in human skeletal muscle in response to acute exercise and training. *J. Physiol.*, **2012** Feb 1;590(3):595-606.
41. **Da Silva Junior N D, Fernandes T, Soci U P, Monteiro A W, Phillips M I, Oliveira E M.** Swimming Training in Rats Increases Cardiac MicroRNA-126 Expression and Angiogenesis. *Med.Sci. Sports Exerc.*, **2012** Feb 9.
42. **Larkin K A, Macneil R G, Dirain M, Sandesara B, Manini T M, Buford T W.** Blood Flow Restriction Enhances Post-Resistance Exercise Angiogenic Gene Expression. *Med. Sci. Sports Exerc.*, **2012** Jun 6.
43. **Varady K A, Bhutani S, Church E C, Phillips S A.** Adipokine responses to acute resistance exercise in trained and untrained men. *Med Sci Sports Exerc.*, **2010** Mar;42(3):456-62.
44. **Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, et al.** Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **1998**; 251(2): 471-476.
45. **Kleinz MJ, Davenport AP.** Emerging roles of apelin in biology and medicine, *Pharmacol. Ther.*, **2005**; 107: 198-211.
46. **Sandal S., Tekin, S.** Adipoz Dokudan Salgılanan Bir Hormon: Apelin. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2013**; 1, 55-62.

47. **Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, Lawrie KWM, Hervieu G, Riley G, Bolaky JE, Herrity NC, Murdock P, Darker JG.** Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *Journal of Neurochemistry* **2003**; 84(5): 1162-1172.
48. **Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujimiya M.** The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regulatory Peptides*, **2001**; 99(2-3): 87-92.
49. **O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, et al.** A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene*, **1993**;136: 355 - 60.
50. **George R. Pope, Emma M, AM O'Carroll, et.al.** Central and peripheral apelin receptor distribution in the Mouse: Species differences with rat. *Peptides*, **2012**; 33(1): 139- 48.
51. **Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al.** Characterization of Apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem*, **2000**; 74: 34- 41.
52. **Katugampola SD, Kuc RE, Maguire JJ, et al.** Gprotein- coupled receptors in human atherosclerosis: comparison of vasoconstrictors (endothelin and thromboxane) with recently de-orphanized (urotensin-II, Apelin and ghrelin) receptors. *Clin Sci* , **2002**; 103: 171- 5.
53. **Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP.** [125I]-(Pyr1) Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *British journal of pharmacology*, **2001**; 132(6), 1255-1260.
54. **Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, et al.** Molecular and functional characteristics ofAPJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand Apelin. *J Biol Chem* **2000**; 275: 21061- 67.
55. **Bakıner, O. S.** Hipertansif Tip 2 Diyabetik Olgularda Telmisartan Ve Losartanın İnsülin Duyarlılığı Üzerine Olan Etkileri. Yan Dal Uzmanlık tezi, *Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*, Ankara, **2007**.
56. **O'Dowd BF, Nguyen T, Marchese A, et al.** Discovery of three novel G-protein-coupled receptor genes. *Genomics* **1998**; 47: 310- 13.
57. **Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, et al.** Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *Journal of Neurochemistry*, **2003**; 84(5): 1162-1172.
58. **Wang G, Anini Y, Wei W, et al.** Apelin, a new enteric peptide: Localization in the gastrointes-1276 tinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation proliferation and of cholecystokinin secretion. *Endocrinol*, **2004**; 145: 1342- 48.
59. **Kleinz, M. J., & Davenport, A. P.** Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regulatory peptides*, **2004**; 118(3), 119-125.
60. **Kawamata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, et al.** Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, **2001**; 1538(2-3): 162-171.
61. **Foldes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves M, et al.** Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **2003**; 308(3): 480-485.

62. **Japp AG, Cruden NL, Amer DAB, Li VKY, Goudie EB, et al.** Vascular effects of apelin in vivo in man. *Journal of the American College of Cardiology*, **2008**; 52(11): 908-913.
63. **Lee, D.K., George, S.R., O'Dowd, B.F.** Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends Pharmacol Sci*, **2006**; 27: 190-194.
64. **Sunter D, Hewson AK, Dickson SL.** Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neuroscience Letters* ,**2003**; 353(1): 1-4.
65. **Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, et al.** The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2002**; 291(5): 1208-1212.
66. **Lv SY, Yang YJ, Qin YJ, Mo JR, Wang NB, Wang YJ, Chen Q.** Central apelin-13 inhibits food intake via the CRF receptor in mice. *Peptides*, **2012**; 33(1): 132-138.
67. **Tang SY, Xie H, Yuan LQ, et al.** Apelin stimulates proliferation and suppresses apoptosis of Mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 via JNK and PI3-K/Akt signaling pathways. *Peptides*, **2007**;28: 708- 18.
68. **Than A, Zhang X, Leow MK, et al.** Apelin attenuates oxidative stress in human adipocytes. *J Biol Chem*, **2014**; 289(6): 3763- 74.
69. **Choe H.** Chemokine receptors in HIV-1 and SIV infection. *Arch Pharm Res*, **1998**; 21: 634- 9.
70. **Zou MX, Liu HY, Haraguchi Y, et al.** Apelin peptides block the entry of human immunodeficiency virus (HIV). *FEBS Lett* ,**2000**, 473: 15- 18.
71. **Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF.** Apelin: a novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system. Pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. *Rev Port Cardiol*, **2005**; 24(10): 1263-76.
72. **Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, et al.** Molecular and functional characteristics of APJ- Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *Journal of Biological Chemistry*, **2000**; 275(28): 21061-21067.
73. **Devic E, Rizzoti K, Bodin S, Knibiehler B, Audigier Y.** Amino acid sequence and embryonic expression of msr/apj, the mouse homolog of Xenopus X-msr and human APJ. *Mechanisms of Development*, **1999**; 84(1-2): 199-203.
74. **Edinger AL, Hoffman TL, Sharron M, et al.** An orphan seven-transmembrane domain receptor expressed widely in the brain functions as a coreceptor for human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus. *Journal of Virology*, **1998**; 72(10): 7934-7940.
75. **Choe W, Albright A, Sulcove J, et al.** Functional expression of the seven-transmembrane HIV-1 co-receptor APJ in neural cells. *Journal of Neurovirology*, **2000**; 6: S61-S69.
76. **Saint-Geniez M, Argence B, Knibiehler B, Audigier Y.** The msr/apj gene encoding the apelin receptor is an early and specific marker of the venous phenotype in the retinal vasculature. *Gene Expression Patterns*, **2003**; 3(4): 467-472.
77. **Akcilar R, Turgut S, Caner V, et al.** Apelin Effects on Blood Pressure and RAS in DOCA-Salt-Induced Hypertensive Rats. *Clin Exp Hypertens*, **2013**.

78. **Charles CJ, Rademaker MT, Richards AM.** Apelin- 13 induces a biphasic haemodynamic response and hormonal activation in normal conscious sheep. *Journal of Endocrinology*, **2006**; 189(3): 701-710.
79. **Szokodi I, Tavi P, Foldes G, et al.** Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circulation Research*, **2002**; 91(5): 434- 440.
80. **Allen, A. M., Paxinos, G., Song, K. F., & Mendelsohn, F. A. O.** Localization of angiotensin receptor binding sites in the rat brain. *Handbook of chemical neuroanatomy*, **1992**; 11, 1-37.
81. **Kagiyama S, Fukuhara M, Matsumura K, Lin YZ, Fuji K, Iida M.** Central and peripheral cardiovascular actions of apelin in conscious rats. *Regulatory Peptides*, **2005**; 125(1-3): 55-59.
82. **Hashimoto T, Kihara M, Ishida J, et al.** Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, **2006**; 26(6): 1267- 1272.
83. **Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, et al.** Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand Apelin. *J Biol Chem*, **2000**; 275: 21061- 67.
84. **Cayabyab M, Hinuma S, Farzan M, et al.** Apelin, the natural ligand of the orphan seven-transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry. *J Virol* **2000**; 74: 11972- 76.
85. **Roberts EM, Newson MJ, Pope GR, et al.** Abnormal fluid homeostasis in apelin receptor knockout mice. *J Endocrinol.* **2009**; 202: 453- 62.
86. **Hashimoto T, Kihara M, Ishida J, et al.** Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, **2006**; 26(6): 1267- 1272.
87. **Zhong JC, Huang DY, Liu GF, Jin HY, Yang YM, Li YF, Song XH, Du K.** Effects of all-trans retinoic acid on orphan receptor APJ signaling in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovascular Research*, **2005**; 65(3): 743-750.
88. **Tobin VA, Bull PM, Arunachalam S, O'Carroll AM, Ueta Y, Ludwig M.** The Effects of Apelin on the Electrical Activity of Hypothalamic Magnocellular Vasopressin and Oxytocin Neurons and Somatodendritic Peptide Release. *Endocrinology*, **2008**; 149(12): 6136-6145.
89. **Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, Lenkei Z, El Messari S, Gallatz K, Corvol P, Palkovits M, Llorens-Cortes C.** Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *Journal of Neurochemistry*, **2001**; 77(4): 1085-1096.
90. **Mitra A, Katovich MJ, Mecca A, et al.** Effects of central and peripheral injections of Apelin on fluid intake and cardiovascular parameters in rats. *Physiol & Behav*, **2006**; 89: 221- 5.
91. **Reaux A, Gallatz K, Palkovits M, Llorens-Cortes C.** Distribution of apelin-synthesizing neurons in the adult rat brain. *Neuroscience*, **2002**; 113(3): 653-662
92. **Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, et al.** Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology*, **2007**; 148(6): 2690-2697.

93. **Paternain L, de la Garza AL, Batlle MA, Milagro FI, Martinez JA, Champion J.** Prenatal stress increases the obesogenic effects of a high-fat-sucrose diet in adult rats in a sex-specific manner. *Stress*, **2012**.
94. **Foresta C, Bordon P, Rossato M, Mioni R, Veldhuis JD.** Specific linkages among luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone release in the peripheral blood and human spermatic vein: Evidence for both positive (feed-forward) and negative (feedback) within-axis regulation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **1997**; 82(9): 3040-3046.
95. **Zhang Y.** Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in Chinese people. *Endocrine Journal*, **2010**; 57: S392-S392.
96. **Dray C, Knauf C, Daviaud D, et al.** Apelin Stimulates Glucose Utilization in Normal and Obese Insulin-Resistant Mice. *Cell Metabolism*, **2008**; 8(5): 437-445.
97. **Besse-Patin A., Montastier E., Vinel C. et al.** Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *International Journal of Obesity*, **2013** (April), 1–7. doi:10.1038/ijo.2013.158
98. **Charo D N, Ho M, Fajardo G, et al.** Endogenous regulation of cardiovascular function by apelin-APJ. *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology*, **2009**; 297(5), H1904–H1913. doi:10.1152/ajpheart.00686.2009
99. **Kälin R E, Kretz, M P, Meyer, A M, et al.** Paracrine and autocrine mechanisms of apelin signaling govern embryonic and tumor angiogenesis. *Developmental Biology*, **2007**; 305(2), 599–614. doi:10.1016/j.ydbio.2007.03.004
100. **Ringström C, Nitert M D, Bennet H, et al.** Apelin is a novel islet peptide. *Regulatory Peptides*, **2010**; 162(1-3), 44–51. doi:10.1016/j.regpep.2010.03.005
101. **Waller JD.** The effects of acute exercise on plasma apelin and its relation to glucose homeostasis and insulin sensitivity. Diss. *The University of North Carolina at Greensboro*, **2015**.
102. **Sörhede WM, Magnusson C, Ahren B.** The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, Apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept*, **2005**; 131: 12- 17.
103. **Kadoglou N. P. E, Fotiadis G, Kapelouzou A, Kostakis A, Liapis CD, Vrabas IS.** The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, **2013**; 30(2), e41–50. doi:10.1111/dme.12055
104. **Kadoglou NP, Vrabas IS., Kapelouzou A., Lampropoulos S., Angelopoulou N.** The Association of Physical Activity With Novel Adipokines in Patients With Type 2 Diabetes. *Med Sci Monit.* **2012** May;18(5):CR290-5.
105. **Krist J, Wieder K, Kloting N, et al.** Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Obesity Facts*, **2013**; 6(1), 57–69. doi:10.1159/000348667
106. **Dray C, Debard C, Jager J, et al.** Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and humans. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, **2010**; 298(6), E1161–9. doi:10.1152/ajpendo.00598.2009

107. **Mazzucotelli A, Ribet C, Castan-Laurell I, et al.** The transcriptional co-activator PGC-1alpha up regulates apelin in human and mouse adipocytes. *Regulatory Peptides*, **2008**; 150(1-3), 33-7. doi:10.1016/j.regpep.2008.04.003
108. **Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D, et al.** Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma Apelin and adipose tissue expression of Apelin and APJ. *Eur J Endocrinol*. **2008**; 158: 905- 10.
109. **Cavallo MG, Sentinelli F, Barchetta I, et al.** Altered glucose homeostasis is associated with increased serum Apelin levels in type 2 diabetes mellitus. *Plos One* **2012**; 7: 51236- 38.
110. Megep Endokrin sistem. Millî Eğitim Bakanlığı,720S00026, Ankara, **2011**; s. 1-25.
111. **Ası T, Çizelgelerle Biyokimya.** Ankara, 2, **1999**; s. 71-106.
112. **Günay M, Tamer K, Cicioğlu İ.** Spor fizyolojisi ve performans ölçümü. 3. Baskı, Ankara, Gazi Kitabevi, **2013**; s. 45-257.
113. **Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamoğlu M, Başpınar N, Tiftik AM.** Biyokimya. 3. Baskı, Ankara, Nobel Yayınları, **2006**; s. 305-06.
114. **Guyton AC, Hall JE.** Aerobik sistem ve insülin metabolik etkileri, In: Tıbbi Fizyoloji, Ed: Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, 11. Basım, Nobel Tıp Kitapevleri. **2006**; s. 961,1057.
115. **McLaughlin DP, Stamford JA, White DA.** Endokrin sistem, in: İnsan fizyolojisi, Ed: Aktümsek A. 1. Baskı, Ankara, Nobel Yayın Dağıtım, **2007**; s. 333-72.
116. **Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C.** Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*, **2005**; 310: 996-9.
117. **Özden M.** Anatomi ve fizyoloj. İstanbul, **2014**; s. 255-491.
118. **Tsolakis AV, Grimelius L, Stridsberg M, Falk mer SE, Waldum HL, Saras J and Janson ET.** Obestatin/ghrelin cells in normal mucosa and endocrine tumours of the stomach. *Eur J Endocrinol*, **2009**; 160: 941-9.
119. **Zhao CM, Furnes MW, Stenström B, Kulseng B, Chen D.** Characterization of obestatin- and ghrelin-producing cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rats: an immunohistochemical and electron-microscopic study. *Cell Tissue Res*, **2008**; 331: 575- 87.
120. **Wang J, Chen C, Wang RY.** Influence of short- and long-term treadmill exercises on levels of ghrelin, obestatin and NPY in plasma and brain extraction of obese rats. *Endocrine*, **2008**; 33: 77-83.
121. **Manshouri M, Ghanbari-Niaki A.** Six Consecutive Days of Anaerobic Interval Exercise Training and Its Hormonal Effects in Young Females. *Iranian Journal of Health and Physical Activity* 2, **2011**; (2): 1-8.
122. **Rashidlamir A, Ebrahimnia M, Hashemi Javaheri A.** The effects of a single session aerobic exercise on obestatin gene expression in trained women. *Tehran University Medical Journal*, **2011**; 69(7): 426-431.
123. **Slupecka M, Woliński J, Herman AP, Ochniewicz P, Kornacka MK.** Biological role of obestatin in physiology and pathophysiology. *Med Wieku Rozwoj*. **2012**;16(1):47-52.

124. **Fujimiya M, Ataka K, Asakawa A, Chen CY, Kato I, Inui A.** Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on the gastrointestinal motility. *Peptides*. **2011**;32(11):2348-51.
125. **Chen CY, Doong ML, Li CP, Liaw WJ, Lee HF, Chang FY, et al.** A novel simultaneous measurement method to assess the influence of intracerebroventricular obestatin on colonic motility and secretion in conscious rats. *Peptides*. **2010**;31(6):1113-7.
126. **Fujimiya M, Ataka K, Asakawa A, Chen CY, Kato I, Inui A.** Regulation of gastroduodenal motility: acyl ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin and hypothalamic peptides. *Digestion*. **2012**;85(2):90-4.
127. **Sedláčková D, Kopečková J, Papežová H, Vybíral S, Kvasničková H, Hill M, et al.** Changes of plasma obestatin, ghrelin and NPY in anorexia and bulimia nervosa patients before and after a high-carbohydrate breakfast. *Physiol Res*. **2011**;60(1):165-73
128. **Hassouna R, Zizzari P, Tolle V.** The ghrelin/obestatin balance in the physiological and pathological control of growth hormone secretion, body composition and food intake. *J Neuroendocrinol*. **2010**;22(7):793-804.
129. **Shi JB, Guo ZF, Zheng X, Wang ZB, Ma YJ.** Circulating obestatin is increased in patients with cardiorenal syndrome and positively correlated with vasopressin. *Peptides*. **2012**;38(2):377-80.
130. **Li ZF, Guo ZF, Cao J, Hu JQ, Zhao XX, Xu RL, et al.** Plasma ghrelin and obestatin levels are increased in spontaneously hypertensive rats. *Peptides*. **2010**;31(2):297-300.
131. **Ozbay Y, Aydin S, Dagli AF, Akbulut M, Dagli N, Kilic N, et al.** Obestatin is present in saliva: alterations in obestatin and ghrelin levels of saliva and serum in ischemic heart disease. *BMB Rep*. **2008**;41(1):55-61.
132. **Pemberton C, Richards AM.** Biochemistry of ghrelin precursor peptides. *Vitam Horm*. **2008**; 77:13-30
133. **Aragno M, Raffaella M.** Obestatin induced recovery of myocardial dysfunction in type 1 diabetic rats: underlying mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*. **2012**; 11:129.
134. **Vergote V, Van Dorpe S, Peremans K, Burvenich C, De Spiegeleer B.** In vitrometabolic stability of obestatin: kinetics and identification of cleavageproducts. *Peptides*. **2008**; 10:1740-8.
135. **Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT.** Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology*, **2007**; 148(4), 1648-1653.
136. **Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM.** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, **1994**; 372: 406-432.
137. **Newby D, Getrlar A, Vernon R.G.** Effects of recombinant ovine leptin on in vitro lipolysis and lipogenesis in subcutaneous adipose tissue from lactating and nonlactating sheep. *J Anim Sci*, **2001**; 79: 445-452.
138. **Considine RV, Sinha MK, Heinmann ML, Kriavciunas A, Stepans TW, Nyce MR, et al.** Serumimmunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *NewEngland J Med*, **1996**; 334: 292-295.

139. **Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R.** Relation between plasma leptin concentration and bodyfat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab*, **1996**; 81: 3909-3913.
140. **Himms-Hagen, J.** Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci*, **1999**; 36: 575-655.
141. **Misra A, Garg A.** Leptin. Its receptor and obesity. *J Invest Med*, **1996**; 44: 540-548.
142. **Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C, Ravussin E.** Effect of acute hyperinsulinemia on plasma leptin concentrations in insulin-sensitive and insulin resistant Pima Indians. *J Clin Endocrinol Metab*, **1996**; 81: 4418-4421.
143. **Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R, et al.** Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci*, **1997**; 94: 7001-7005.
144. **Brabant G, Horn R, Mayr M, Wurster U, Schnabel D, Heidenreich F.** Free and protein bound leptin: distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia*, **2000**; 43:438-442.
145. **Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA.** Multifonksiyonel hormon: Leptin. *Uludağ Üniv. Tıp. Derg*, **2004**, 30(2) :113-18.
146. **Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al.** Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med*, **1996**; 334: 292–295.
147. **Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, et al.** Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, **1999**; 84: 670-676.
148. **Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M.** Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans (abstract). *Diabetes*, **1996**; 45: 695-698.
149. **Mantzoros C, Flier JS, Lesem MD, Brewerto 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.
150. **Banks WA, Coon AB, Robinson SM, et al.** Triglycerides Induce Leptin Resistance at the Blood-Brain Barrier. *Diabetes*, **2004**; 53: 1253-1260.
151. **Banks WA.** Leptin transport across the blood brain barrier: Implication for the cause and treatment of obesity. *Curr Pharm Des*, **2001**; 7:125-133.
152. **Banks WA, Neihoff ML, Martin D, Farrel CL.** Leptin transport across the blood brain barrier of the Koletsky rat is not mediated by a product of the leptin receptor gene. *Peptides*, **2002**; 950:130-136.
153. **Gondim OS, de Camargo VT, Gutierrez FA, Martins PF, Passos ME, Momesso CM, et al.** Benefits of regular exercise on inflammatory and cardiovascular risk markers in normal weight, overweight and obese adults. *PloS One*, **2015**; 10(10): e0140596.
154. **Rahmouni K, Haynes WG.** Leptin signaling pathways in the central nervous system: interactions between neuropeptide Y and melanocortins. *Bioassays*, **2001**; 23: 1095- 1099.

155. **Unal M, Unal DO, Baltaci AK, Mogulkoc R, Kayserilioglu A.** Investigation of serum leptin levels in professional male football players and healthy sedentary males. *Neuro Endocrinology Letters*, **2005**; 26:148-151.
156. **Sari R, Balci MK, Balci N, Karayalcin U.** Acute effect of exercise on plasma leptin level and insulin resistance in obese women with stable caloric intake. *Endocr Res*, **2007**; 32: 9-17.
157. **Jurimae J, Jurimae T.** Leptin responses to short term exercise in college level male rowers. *Br JSports Med*, **2005**; 39: 6-9.
158. **Doğan E, Tasmektepligil MY, Cankaya S.** Investigation of the leptin levels of footballers and wrestlers in terms of aerobic capacity. *Anthropologist*, **2015**; 19: 355-359.
159. **Polak J, Klimcakova E, Moro C, Viguerie N, Berlan M, Hejnova J, et al.** Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women. *Metabolism*, **2006**; 55: 1375-1381.
160. **Miyatake N, Takahashi K, Wada J, Nishikawa H, Morishita A, Suzuki H, et al.** Changes in serum leptin concentrations in overweight Japanese men after exercise. *Diabetes Obes Metab*, **2004**; 6:332-337.
161. **Mota GR, Orsatti FL, Delbin MA, Zanesco A.** Resistance exercise improves metabolic parameters and changes adipocyte-derived leptin: a comparison between genders in untrained adults. *Motriz*, **2016**; 22 (3): 217-222.
162. **Bouassida AD, Zalleg S, Bouassida M, Zaouali Y, Feki A, Zbidi Z.** Leptin, its implication in physical exercise and training: a short review. *J Sports Sci Med*, **2006**; 5:172–181.
163. **Torjman MC, Zafeiridis A, Paolone AM, Wilkerson C, Considine RV.** Serum leptin during recovery following maximal incremental and prolonged exercise. *International Journal of Sports Medicine*, **1999**; 20: 444-450.
164. **Landt M, Lawson GM, Helgeson JM, et al.** Prolonged exercise decreases serum leptin concentrations. *Metabolism*, **1997**; 46: 1109- 1112.
165. **Ozen S, Sonmez G, Yuktasir B, Yalcin H, Bugdayci G, Willems M.** Effects Of Exercise On Leptin And Acylated Ghrelin Hormones In Trained Males *Journal of Exercise Physiologyonline*, **2010**; 12:20-30.
166. **Olive JL, Miller GD.** Differential effects of maximal and moderate-intensity runs on plasma leptin in healthy trained subjects. *Nutrition*, **2001**; 17(5): 365-9.
167. **Kraemer RR, Johnson LG, Halton RW, Hebert EP, Gimpel T, Castracane VD.** Serum leptin concentrations in response to acute exercise in postmenopausal females with and without replacement therapy. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **1999a**; 221: 171-177.
168. **Hulver M, Houmard J.** Plasma leptin and exercise: Recent findings. *Sports Med*. **2003**; 33: 473- 482.
169. **Ünal M.** Leptin ve egzersiz. *İst Tıp Fak Mecmuası*. **2004**; 67.
170. **Houmard JA, Cox JH, Mac-Lean PS, Barakat HA.** Effect of short-term exercise training on leptin and insulin action. *Metabolism*, **2000**; 49: 858- 861.

171. **Kraemer RR, Acevedo EO, Synovitz LB, Hebert EP, Gimpel T, Castracane VD.** Leptin and steroid hormone response to exercise in adolescent female runners over a 7-week season. *European Journal of Applied Physiology*, **2001**; 86: 85- 91.
172. **Kraemer RR, Kraemer GR, Acevedo EO, et al.** Effects of aerobic exercise on serum leptin levels in obese women. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, **1999**; 80: 154-158.
173. **Kosydar-Piechna M, Bilińska M, Janas J, Piotrowicz R.** Influence of exercise training on leptin levels in patients with stable coronary artery disease: A pilot study. *Cardiol J*, **2010**; 17: 477-81.
174. **Gomez-Merino D, Chennaoui M, Drogou C, Bonneau D, Guezennec CY.** Decrease in serum leptin after prolonged physical activity in men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, **2002**; 34: 1594-1599.
175. **Okazaki T, Himeno E, Nanr, H, Ogata H, Ikeda M.** Effects of mild aerobic exercise and mild hypocaloric diet on plasma leptin in sedentary women. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, **1999**; 26: 415-420.
176. **Fenkci S, Sarsan A, Rota S, Ardic F.** Effects of resistance or aerobic exercises on metabolic parameters in obese women who are not on a diet. *Advanced Therapeutic*, **2006**; 23: 404- 413.
177. **Kanaley JA, Fenicchia LM, Miller CS, et al.** Resting leptin responses to acute and chronic resistance training in type 2 diabetic males and females. *International Journal of Obesity*, **2001**; 25:1474-1480.
178. **Nindl BC, Kreamer WJ, Arciero PJ, et al.** Leptin concentrations experience a delayed reduction after resistance exercise in men. *Medicine and Science in Sport and Exercise*, **2002**; 34: 608-613.
179. **Gippini A, Mato A, Peino R, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF.** Effect of resistance exercise (body building) training on serum leptin levels in young men. Implications for relationship between body mass index and serum leptin. *Journal of Endocrinology Investigation*, **1999**; 22:824-828.
180. **Zafeiridis A, Smilios I, Considine RV, Tokmakidis SP.** Serum leptin responses following acute resistance exercise protocols. *Journal of Applied Physiology*, **2003**; 94: 591-597.
181. **Fatouros IG, Tournis S, Leontsini D, et al.** Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **2005**; 90: 5970-5977.
182. **Ryan AS, Praley RE, Goldberg AP.** Changes in plasma leptin and insulin action with resistive training in postmenopausal females. *International Journal of Obesity and Relation Metabolic Disorders*, **2000**; 24: 27-32.
183. **Sikaris KA.** The clinical biochemistry of obesity. *The Clinical Biochemistry of Review*, **2004**; 25(3), 165-181.
184. **Figen CC.** Beden Kütle İndeksi 25 Kg/m² ve Üzeri Olan Erişkin Bireylerde Vaspin, Apelin-13, Obestatin ve İnsülin Direnci Üzerine Diyet Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Ordu Üniversitesi, **2018**.
185. **Shaibani Sh, Hanachi Pa, Refahiat MA.** Effect of Aerobic Exercise on Serum Concentration of Apelin, TNF α and Insulin in Obese Women. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences Vol. 15, No. 6, Nov-Dec 2012*.

186. **Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P.** Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine*, **2011**; 40(1), 1-9.
187. **Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E et al.** Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept*, **2005**; 130 (1-2), 7-13.
188. **Beltowski J.** Apelin and Visfatin: Unique "Beneficial" Adipokines Upregulated in Obesity? *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, **2006**; 12(6), 112-9.
189. **Chen S, Xue F, Jin HL, et al.** Effect of Swimming Exercise on the Expression of Apelin and Its Receptor in Pulmonary Tissues of Rats With Hypoxic Pulmonary Hypertension. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. **2012**; 28(1):5-8.
190. **Quazi R, Palaniswamy C, Frishman WH.** The emerging role of apelin in cardiovascular disease and health. *Cardiol Rev*, **2009**; 17:283–86.
191. **Kadoglou NP, Sailer N, Moutzouoglou A, et al.** Novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, **2010**; 118(2): 75-80
192. **Shaibani Sh, Shemshaki S, Hanachi Pa.** The Effect of Rast Exercise on Plasma Levels of Apelin and Blood Pressure in Elite Women Runner. *Medical Sciences Journal is the property*. **2011**; 6 (3).
193. Dündar A. Elit Erkek Yüzücülerde Yüzme Performansları ile Apelin İlişkisinin İncelenmesi. Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, **2014**.
194. Koz M, Gelir E, Ersöz G. Fizyoloji ders kitabı. 2. Baskı, Ankara, Nobel yayın evi, **2010**; s. 169-172.
195. **Rayalam S, Della-Fera MA, Krieg PA, Cox CM, Robins A, Baile CA.** Aputative Role for Apelin in the Etiology of Obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, **2008**; 368, 815-819.
196. **Cavallo MG, Sentinelli F, Barchetta I, Costantino C, Incani M, Perra L, et al.** Altered glucose homeostasis is associated with increased serum apelin levels in type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*, **2012**; 7(12), 1.
197. Yue PJH, Aillaud-Manzanera M, Deng AC, Azuma J, Asagami T. Apelin is Necessary for the Maintenance of Insulin Sensitivity. *J Physiol Endocrinol Metab*, **2009**; 298(1), 59-67.
198. **Karacabey K.** The Effect of exercise on leptin, insülin, cortisol ve lipid profiles in obese children. *The Journal of International Medical Research*, **2009**; 37, p. 1472- 78.
199. **Zhang Q, Zhu L, Zheng M, Fan C, Li Y, Zhang D et al.** Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects, type 2 diabetes and type 2 diabetes with overweight and obesity in Chinese adults. *Annales d'Endocrinologie*, **2014**; 75(2), 171–175.
200. Ard JD, Miller G, Kahan S. Nutrition Interventions for Obesity. *Med Clin North Am*, **2016**; 100(6), 1341-1356.
201. Zeinali S, Nodoushan IS, Firouzian A, Marandi SM, Aghajani H, Mazreno AB. The influence of one session of intensive physical activity on the amount of testosterone, cortisol, insülin and glucose hormone in elite athletes blood serum hemostat. *Acta Kinesiologica*, **2012**; 6(2), p. 47-51.

202. **Moghadasi M, Nuri R, Ahmadi N.** Effects of 8 weeks high intensity aerobic exercise on serum retinol binding protein 4, cortisol and insulin levels in female athletes. *Brazilian Journal of Biomotricity*, **2013**; 7(1), p. 37-42.
203. **Khoo EYH, Wallis J, Tsintzas K, Macdonald IA, Mansell P.** Effect of exenatide on circulating glucose, insulin, glucagon, cortisol and catecholamines in healthy volunteers. *Diabetologia*, **2010**; 53, p. 139-43.
204. Aydın C, Gökdemir K, Cicioğlu İ, Aerobik egzersiz sonrasında insülin ve kan glikoz değerlerinin incelenmesi. *Spor Bilimleri Dergisi, Hacettepe J. of Sport Sciences*, **2000**; 11 (1-2-3-4), 47-55.
205. **Harbili S, Özergin U, Harbili E, Akkuş H.** Kuvvet antrenmanının vücut kompozisyonu ve bazı hormonlar üzerine etkisi. *Hacettepe J. of sport sciences*, **2005**; 16 (2), s.64-76.
206. **Grieco CR, Swain DP, Colberg SR, et al.** Effect of intensity of aerobic training on insulin sensitivity/resistance in recreationally active adults. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, **2013**; 27(8), p. 2270-76.
207. **Zoladz JA, Duda K, Konturek SJ, Sliwowski Z, Pawlik T, Majczak.** Effect of different muscle shortening velocities during prolonged incremental cycling exercise on the plasma growth hormone, insulin, glucose, glucagon, cortisol, leptin and lactate concentrations. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **2002**;53(3), p. 409-22.
208. **O'Gorman DJ, Karlsson HK, McQuaid S, Yousif O, Rahman Y, Gasparro D, et al.** Exercise Training Increases Insulin-Stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) Protein Content in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetologia*, **2006**;49(12):2983-92.
209. **Galbo H, Tobin L, Van Loon LJ.** Response to Acute Exercise in Type2 Diabetes with an Emphasis on Metabolism and Interaction with Oral Hypoglycemic Agents and Food Intake. *Appl Physiol Nutr Metab*, **2007**;32(3):567- 75.
210. **Horton ES.** Diabetes mellitus. In: Frontera WR, Slovik DM, Dawson MD, eds. Exercise and Rehabilitation Medicine. 2nded. Illinois: *Human Kinetics*; **2006**. p.144-56.
211. **Can S, Ersöz G.** Tip 2 Diabetes mellitus tedavisinde egzersizin yeri ve önemi. *Türkiye Klinikleri J Sports Sci*; **2013**;5(1):29-38.
212. **Koves TR, Li P, An J, Akimoto T, Slentz D, Ilkayeva O, et al.** Peroxisome proliferator-activated receptor- γ co- activator 1 α - mediated metabolic remodeling of skeletal myocytes mimics exercise training and reverses lipid- induced mitochondrial inefficiency. *Journal of Biological Chemistry*, **2005**; 280, 33588- 33598.
213. **Huffman KM, Slentz CA, Bateman LA, Thompson D, Muehlbauer MJ, Bain JR et al.** Exercise- induced changes in metabolic intermediates, hormones, and inflammatory markers associated with improvements in insulin sensitivity. *Diabetes Care*, **2011**; 34, 174- 176.
214. **Henriksen EJ.** Invited Review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *Journal of Applied Physiology*, **2002**; 93(2), 788–796.
215. **Jurimae T, Karelson K, Simirnova T, Viru A.** The Effect of A Single Circuit Weight Training Session on The Blood Biochemistry of Untrained University Students. *European Journal of Applied Physiology*, **1990**;61, 344-348
216. **Koz M, Ersöz G.** Type 2 Diabetes mellitus and exercise. *Klinik Bilimler & Doctor* **2002**;8(6):701-8.

217. **Noland RC, Baker JT, Boudreau SR, Kobe RW, Tanner CJ, Hickner RC, et al.** Effect of intense training on plasma leptin in male and female swimmers. *Med Sci Sports Exerc*, **2001**;33: 227-31.
218. **Kraemer RR, Chu H, Castracane VD.** Leptin and exercise. *Exp Biol Med*, **2002**;227:701-8.
219. **Pasman WJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH.** The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J Physiol*, **1998**; 274: E280-6.
220. **Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, Tyndall GL, Midgette JB, Gavigan KE, et al.** Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am J Physiol*, **1997**;272:E562-6.
221. **Gutin B, Ramsey L, Barbeau P, Cannady W, Ferguson M, Litaker M, et al.** Plasma leptin concentrations in obese children: Changes during 4-mo periods with and without physical training. *Am J Clin Nutr*, **1999**;69:388-94.
222. **Kohrt WM, Landt M, Jr Birge SJ.** Serum leptin levels are reduced in response to exercise training, but not hormone replacement therapy, in older women. *J Clin Endocrinol Metab* , **1996**;81:3980-5.
223. **Rahmani-nia F, Rahnama N, Hojjati Z, Soltani B.** Acute effects of aerobic and resistance exercises on serum leptin and risk factors for coronary heart disease in obese females. *Sport Sci Health*, **2008**; 2 :118–124.
224. **Perusse L, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skynner JS, Wilmore JH, Nadeau A, et al.** Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol*, **1997**; 83(1): 5-10.
225. **Weltman A, Pritzlaff CJ, Wideman L, Considine RV, Fryburg DA, Gutgesell ME, et al.** Intensity of acute exercise does not affect serum leptin concentrations in young men. *Med Sci Sports Exerc*, **2000**; 32(9): 1556-61.
226. **Dirlewanger M, Di Vetta V, Giusti V, Schneiter P, Jéquier E, Tappy L.** Effect of moderate physical activity on plasma leptin concentration in humans. *Eur J Appl Physiol*, **1999**;79:331-5.
227. **Essig DA, Alderson NL, Ferguson MA, Bartoli WP, Durstine JL.** Delayed effects of exercise on the plasma leptin concentration. *Metabolism*, **2000**; 49(3): 395-9.
228. **Fisher JS, Van Pelt RE, Zinder O, Landt M, Kohrt WM.** Acute exercise effect on postabsorptive serum leptin. *J Appl Physiol*, **2001**; 91: 680–686.
229. **Ramson R, Jürimae J, Jürimae 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.
230. **Hickey MS, Calsbeek DJ.** Plasma leptin and exercise: recent findings. *Sports Med*, **2001**; 31(8): 583-9.
231. **Quinton ND, Laird SM, Okon MA.** Serum leptin levels during the menstrual cycle of healthy fertile women. *Br J Biomed Sci*, **1999**; 56: 16–19.
232. **Friedman JM, Halaas JL.** Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, **1998**; 22: 395(6704):763-70.
233. **Hilton LK, Loucks AB.** Low energy availability, not exercise stress, suppresses the diurnal rhythm of leptin in healthy young women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **2000**; 278(1): E43-9.

234. **Kanabrocki EL, Hermida RC, Wright M, Young RM, Bremner FW, Third JL, et al.** Circadian variation of serum leptin in healthy and diabetic men. *Chronobiol Int*, **2001**; 18(2): 273-83.
235. **El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjorbaek C, Flier JS.** Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest*, **2000**; 105(12): 1827-32. 18.
236. **George JD, Vehrs PR, Allsen PA, Fellingham GW, Fisher AG.** Development of a submaximal treadmill jogging test for life college-aged individuals. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, **1993**; 25:643- 647.
237. **Manshouri M, Ghanbari-Niaki A, Kraemer RR, Shemshaki A.** Time course alterations of plasma obestatin and growth hormone levels in response to short-term anaerobic exercise training in college women. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism*, **2008**; 33(1), 1246–1249.
238. **Reinehr T, de Sousa G, Roth CL.** Obestatin and ghrelin levels in obese children and adolescents before and after reduction of overweight. *Clin Endocrinol*, **2008**; 68: 304-10.
239. **Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP.** Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochem Biophys Res Commun*, **2007**; 357: 264-9.
240. **Lippl F, Erdmann J, Lichter N, Tholl S, Wagenpfeil S, Adam O et al.** Relation of plasma obestatin levels to BMI, gender, age, and insulin. *Hormone and Metabolic Research*, **2008**; 40 (11), 806-812.
241. **Ren AJ, Guo ZF, Wang YK, Lin L, Zheng X, Yuan WJ.** Obestatin, obesity and diabetes. *The Peptides*, **2009**; 30(2), 439-444.
242. **Hedayati M, Saghebjo M, Ghanbari-Niaki A.** Effects of Circuit Resistance Training Intensity on the Plasma Ghrelin to Obestatin Ratios in Healthy Young Women. *Int J Endocrinol Metab*, **2012**; 10(2):475-479.
243. **Grönberg M, Tsolakis AV, Magnusson L, Janson ET, Saras J.** Distribution of obestatin and ghrelin in human tissues: immunoreactive cells in the gastrointestinal tract, pancreas, and mammary glands. *J Histochem Cytochem*, **2008**; 56:793-801.
244. **Ghanbari-Niaki A, Nabatchian S, Hedayati M.** Plasma agouti-related protein (AGRP), growth hormone, insulin responses to a single circuitresistance exercise in male college students. *Peptides*, **2007**; 28:1035–9.
245. **Ghanbari-Niaki A.** Ghrelin and glucoregulatory hormone responses to a single circuit resistance exercise in male college students. *Clin Biochem*, **2006**; 39:966–70.
246. **Ebrahim Nia M, Seyed Alhosseini M, Rashidlamir S, Rashidlamir A, Mirzende Del Z.** The Effect of a Single Circuit-Resistance and Aerobic Exercise on Plasma Obestatin Levels in Well-Trained Females. *Iranian Journal of Health and Physical Activity*, **2012**; 3(2).
247. **Ghanbari-Niaki A, Saghebjo M, Rahbarizadeh F, Hedayati M, Rajabi H.** A single circuit-resistance exercise has no effect on plasma obestatin levels in female college students. *Peptides*, **2008**; 29: 487-90.
248. **Schoenfeld B.** Science and Development of Muscle Hypertrophy, Illinois. *Human Kinetics*, **2016**: 15-87.

249. **Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, Girma ER, Weissman IL, Rando TA.** Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature*, **2005**; 433: 760-4.
250. **Haff GG, Triplett NT.** Essentials of Strength Training and Conditioning 4th ed. Illinois, Human kinetics, **2015**: 72-6.
251. **French DN, Kraemer WJ, Volek JS, Spiering BA, Judelson DA, Hoffman JR, et al.** Anticipatory responses of catecholamines on muscle force production. *J Appl Physiol*, **2007**; 102: 94-102.
252. **Manolopoulos E, Katis A, Manolopoulos K, Kalapotharakos V, & Kellis, E.** Effects of a 10-week resistance exercise program on soccer kick biomechanics and muscle strength. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, **2013**; 27(12), 3391-3401.



9. EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘Egzersiz Apelin Düzeyi Üzerine Etkisi’dir. Bu araştırmanın amacı, Egzersizin apelin düzeyi üzerine olan etkisini incelemektir. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 8 hafta olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 20 ‘dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak araştırmacı tarafından hazırlanmış antrenman programını uygulamak, antrenmanlara size belirtilen gün ve saatlerde, düzenli katılım ve araştırmacının önerilerine uyma sizin sorumluluklarınızdır.

Bu çalışmada sizin için antrenman sonrası kas ağrısı ve yorgunluk gibi riskler ve rahatsızlıklar söz konusu olabilir; ancak sizin için beklenen yararlar vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi, beden kitle indeksi gibi vücut kompozisyonu parametrelerindeki düşüşler olmasıdır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05..... nolu telefondan Seda ÖNER’e başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol aēmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi Őemasının gereklerini yerine getirmemeniz, ēalıřma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan ēıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaēla kullanılacaktır; ēalıřmadan ēekilmeniz ya da araştırıcı tarafından ēıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaēla kullanılabilir.

Size ait tđm antropometrik ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait antropometrik bilgilere ulaşabilirsiniz.

ēalıřmaya Katılma Onayı

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve szlv olarak dinledim. Aklıma gelen tđm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve szlv olarak bana yapılan tđm aēıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. ēalıřmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem iēin bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait bilgilerin gözden geēirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiēbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük gönüllülük iēerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün:

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Aēıklamaları yapan araştırmacının:

Adı-Soyadı: Seda ÖNER

Görevi: Yüksek lisans ğrencisi

Adresi: AİBÜ BESYO

Tel.-Faks: 05.....

Tarih ve İmza:

10. ÖZGEÇMİŞ

Seda ÖNER 14.06.1985 tarihinde Susurluk'ta doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Susurluk'ta tamamladı. 2010 yılında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu'ndan mezun oldu. 2010 yılında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Antrenörlük Eğitimi Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladı.



11. ORJİNALLİK RAPORU



T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA / YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI
ORJİNALLİK RAPORU

AİBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

12.07.2019

Öğrencinin Adı Soyadı: Seda ÖNER
Numarası: 21010204
Anabilim Dalı: Antrenörlük Eğitimi
Lisansüstü Eğitim Düzeyi: Yüksek Lisans
Doktora

Tez Başlığı: EGZERSİZİN APELİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ

Yukarıda başlığı yazılı olan tez çalışmasının kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç bölümlerinden oluşan 104.....sayfalık kısmına ilişkin 12/07/2019 Tarihinde tarafından/tez-danışmanınca Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallık raporuna göre, tezin benzerlik oranı "alıntılar hariç" yapıldığında % 13, "alıntılar dahil" yapıldığında ise % 13 olarak tespit edilmiştir.

Uygulanan Filtrelemeler:

- 1- Kaynakça Hariç,
- 2- Alıntılar Hariç / Dahil
- 3- 5 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç.

"AİBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orijinallık Raporu Alınması Ve Kullanılması Uygulama Esasları" nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini, aksinin tespit edileceği durumda her türlü hukuki sorumluluğa kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Bilgilerinize arz ederim.

Öğrencinin Ad Soyad ve İmza

Seda ÖNER

EK: 1 adet tezin tam başlıklı öğrencinin ad soyad bilgileri ve tezin toplam sayfa sayısını göstererek tezinde raporlama işlemi bitiren sonca alıntılar eklenmiş görünümleri eklenecektir.

TEZ DANIŞMAN ONAYI

UYGUNDUR

Doç. Dr. Serife VATANSEVER

(Unvan, Ad Soyad, Tarih, İmza)