

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

**EGZERSİZİN BESİN ALIMINI DÜZENLEYEN
HORMONAL FAKTÖRLERE ETKİSİ**

Dr. Şerife VATANSEVER ÖZEN

**Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Spor Bilimleri ve Antrenörlük Eğitimi Programı İçin Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

BOLU

2008

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

**EGZERSİZİN BESİN ALIMINI DÜZENLEYEN
HORMONAL FAKTÖRLERE ETKİSİ**

Dr. Şerife VATANSEVER ÖZEN

**Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Spor Bilimleri ve Antrenörlük Eğitimi Programı İçin Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Bekir YÜKTAŞIR**

**BOLU
2008**

TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanması, hazırlanması ve ortaya çıkarılmasında bilgilerinden ve katkılarından geniş ölçüde yararlandığım değerli danışmanım, saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Bekir Yüktaşır'a ve tezin en önemli ve zor kısmını oluşturan laboratuvar analizlerinde ve tezin incelenmesinde büyük bir özveri ile çalışan ve bitmek tükenmek bilmeyen sorularıma ve taleplerime içtenlikle cevap veren Tıp Fakültesi Biyokimya A.B.D. öğretim üyesi sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Güler Buğdaycı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Bu araştırmanın incelenmesi aşamasında teze değer katan katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Salih Pınar, Yrd. Doç. Dr. H. Birol Yalçın, Yrd. Doç. Dr. Önder Şemşek ve sevgili arkadaşım Yrd. Doç. Dr. Gülsen Özcan'a teşekkür ederim. Çalışmanın gerçekleşmesi için bana her türlü desteği sağlayan, bilgisinden ve tecrübesinden her zaman yararlandığım sayın hocam Prof. Dr. R. Gül Tiryaki Sönmez'e ve biyokimyasal analizler için laboratuvarını açan Fen Edebiyat Fakültesi öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Bülent Gündüz'e teşekkür ederim. Ayrıca çalışmaya gerek katılımcı gerekse yardımcı olarak katılan A.İ.B.Ü Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu öğrencilerine ve personeline, ihtiyacım olduğunda her zaman yanımda olan ve bana sonsuz desteğini sunan sevgili arkadaşım Arş. Gör. Nurcan Demirel'e ve bu dönemin her aşamasında gerek maddi ve gerekse manevi olarak destekleyen ve anlayış gösteren sevgili eşim Arş.Gör. Güçlü Özen'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

EGZERSİZİN BESİN ALIMINI DÜZENLEYEN HORMONAL FAKTÖRLERE ETKİSİ

Ghrelin mide fundusunda tanımlanmış olan ve direkt olarak enerji dengesi ve obezitenin düzenlenmesinde rol oynayan bir peptid hormonudur. Ghrelin açilizasyonu iştah düzenlenmesinde elzemdir. Bu çalışma, iyi antrene olan sporcularda egzersizin açil ghrelin ve leptin hormonları üzerindeki etkisini incelemektedir. 18-21 yaş aralığında 7 erkek random çapraz dizaynli iki tane 4 saatlik denemeye (egzersiz ve kontrol) katılmıştır. Denemeler gece açılığında sonra sabah saat 09:00'da başlamıştır. Egzersiz denemesinde denekler 09:00 ve 11:00 saatleri arasında Max.VO₂'nin %50'de 105 dakika ve Max.VO₂'nin %70'de 15 dakika koşmuşlardır. Egzersiz sonrasında katılımcılar 2 saat dinlenmişler ve saat 12:00'de test yemeği tüketmişlerdir. Kontrol denemesinde katılımcılar 4 saat dinlenmişler ve saat 12:00'de test yemeği tüketmişlerdir. Kan örnekleri 0, 1, 2, 3 ve 4. saatlerde toplanmıştır. Veriler, tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyanz analizi kullanılarak analiz edilmiştir. Bir saatlik egzersiz sonrasında plazma açil ghrelin konsantrasyonunda anlamlı bir artış ($p<0.05$) ve serum leptin konsantrasyonunda anlamlı bir azalma ($p<0.05$) görülmesine rağmen, 120 dakikalık egzersiz sonrasında plazma açil ghrelin ve serum leptin konsantrasyonlarında anlamlı ($p>0.05$) bir değişiklik yoktur. Bu sonuçlar erkek sporcularda orta şiddetli 60 dakikalık aerobik egzersiz ile indüklenen negatif enerji dengesinin açil ghrelin ve leptin konsantrasyonları üzerinde zıt etkilerinin olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: açil ghrelin, enerji dengesi, leptin

ABSTRACT

EFFECT OF EXERCISE ON FOOD INTAKE REGULATING HORMONES

Ghrelin, a peptide hormone identified in the stomach, is directly involved with the regulation of energy balance and obesity. Acylation of ghrelin is essential for appetite regulation. This study examined the effect of exercise on acylated ghrelin and leptin concentration in highly trained athletes. Seven male subjects aged 18-21 yr participated in two, 4-h trials (exercise and control) in a random crossover design. Trials began at 0900 in the morning after an overnight fast. In the exercise trial, subject ran for 105 min at 50% of maximal oxygen uptake and 15 min at 70% of maximal oxygen uptake between 0900 and 1100. After this, they rested for 2 h and consumed a test meal at 1200. In the control trial, subjects rested for 4 h and consumed a test meal at 1200. Blood samples were collected at 0, 1, 2, 3 and 4 h. The data were analysed using one - way repeated- measures analysis of variance. Plasma acylated ghrelin values were significantly increased ($p<0.05$) and serum leptin values were significantly decreased ($p<0.05$) immediately after the 60 min. exercise, while there were no changes in plasma acylated ghrelin and serum leptin levels immediately after the 120 min. exercise. These results suggest that acute negative energy balance induced by 60 min. moderate aerobic exercise elicits a metabolic response with opposite changes in acylated ghrelin and leptin concentrations in male athletes.

Key Words: acylated ghrelin, energy homeostasis, leptin

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
1.1 Problem Durumu	1
1.2 Problem	6
1.3 Alt Problemler	6
1.4 Araştırmanın Amacı	6
1.5 Araştırmanın Önemi	7
1.6 Sayıtlar	8
1.7 Sınırlılıklar	9
1.8 Tanımlar	9
2. GENEL BİLGİLER	12
2.1 Ghrelin	13
2.1.1 Ghrelinin Yapısı	13
2.1.2 Ghrelin Çeşitleri	15
2.1.3 Ghrelinin Salınımı	17
2.1.4 Ghrelinin Fizyolojik Etkileri	21
2.1.4.1 Metabolik Etkiler	22

2.1.4.2 Ghrelin ve Merkezi Etkiler	23
2.1.4.3 Ghrelinin Kardiyovasküler Etkileri	26
2.1.4.4 Ghrelinin Kalp, İskelet ve Düz Kaslara Etkisi	27
2.1.4.5 Diğer Etkiler	27
2.1.4.6 Ghrelin ve Büyüme Hormonu Salınımı	27
2.1.5 Ghrelinin Klinik Uygulamaları	28
2.1.6 Ghrelin ve Obezite	29
2.1.7 Ghrelin ve Antropometrik Özellikler İle İlişkisi	31
2.2 Leptin	32
2.2.1 Leptin ve Besin Alımına Etkileri	32
2.2.2 Leptin Üretimi ve Fizyolojik Görevleri	34
2.2.3 Leptin ve Endokrin Sistem	35
2.2.3.1 Leptin ve Kortizol	36
2.2.3.2 Leptin ve İnsülin	36
2.2.3.3 Leptin ve Büyüme Hormonu	37
2.2.3.4 Leptin ve Diğer Hormonlar	38
2.2.4 Leptin Dağılımı ve Obezite İle İlişkisi	38
2.3 Ghrelin ve Leptin Arasındaki İlişki	41
2.4 Egzersize Ghrelin ve Leptin Cevabı	42
2.4.1 Ghrelin ve Egzersiz	42
2.4.1.1 Akut Egzersizin Ghreline Etkisi	43
2.4.1.1.1 Akut Kısa ve Uzun Süreli Egzersizin Ghreline Etkisi	43
2.4.1.1.2 Akut Direnç Egzersizinin Ghreline Etkisi	44
2.4.1.2 Uzun Süreli Kronik Egzersizin Ghreline Etkisi	44
2.4.1.3 Egzersizin Açıl ve Des-Açıl Ghreline Etkisi	46
2.4.2 Kronik Egzersiz (Antrenman), Yeme Bozukluğu ve Ghrelin İlişkisi	47
2.4.3 Egzersizde BH ve Ghrelin İlişkisi	47

	ix
2.4.4 Egzersizde Açlık- Tokluk Hissi ve Ghrelin İlişkisi	48
2.4.5 Egzersiz ve Besin Kısıtlamasının Ghrelin Üzerindeki Farklı Etkileri	49
2.5 Leptin ve Egzersiz	51
2.5.1 Akut Egzersizin Leptin Konsantrasyonuna Etkisi	51
2.5.2 Kronik Egzersizin Leptin Konsantrasyonuna Etkisi	52
2.5.2.1 Leptin Konsantrasyonunda Azalmaya Neden Olmayan Kronik Egzersizler	52
2.5.2.2 Leptin Konsantrasyonunda Azalmaya Neden Olan Kronik Egzersizler	53
3. YÖNTEM	55
3.1 Araştırma Modeli	55
3.2 Katılımcılar	56
3.2.1 Araştırmaya Katılım Ön Şartları	56
3.3 Egzersiz ve Kontrol Denemeleri	57
3.3.1 Egzersiz denemesi	57
3.3.2 Kontrol denemesi	58
3.3.3 Diyet ve Egzersiz Kontrolü	59
3.4 Araştırmada Kullanılan Testler ve Kan Örneklerinin Analizi	60
3.4.1 Ön Testler	60
3.4.1.1 Antropometrik Parametre Testleri	60
3.4.1.2 Max. VO ₂ Testi	61
3.4.2 Kan Örneklerinin Toplanması	62
3.4.3 Kan Örneklerinin Analizi	63
3.4.3.1 Açık Ghrelin Ölçümü İçin Örnek ve Analiz	64
3.4.3.2 İnsülin Ölçümü İçin Örnek ve Analiz	65
3.4.3.3 Leptin Ölçümü İçin Örnek ve Analiz	66
3.4.3.4 Glikoz Ölçümü İçin Örnek ve Analiz	67
3.5 Verilerin Analizi	67
3.6 Etik Kurul Raporu	67

4. BULGULAR	68
5. TARTIŞMA	82
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	96
7. KAYNAKLAR	99
EKLER	

Ek 1: Katılımcıların Fiziksel Özellik ve Bağımlı Değişken
Değerlerinin SPSS çıktıları

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACTH:** Adreno Kortiko Tropik Hormon
ADH: Anti Diüretik Hormon
AG: Açıl Ghrelin
AgRP: Agulated Related Peptid
AMPK: Adenozin Monofosfat İndükleyici Protein Kinaz
ARC: Arkuat Nükleus
ATP: Adenozin Tri Fosfat
BH: Büyüme Hormonu
BKİ: Beden Kütle İndeksi
CART: Cocain Anfetamin Regulated Transcript
cAMP: Siklik -Adenozin Mono Fosfat
CCK: Kolisistokinin
EA: Enerji Alımı
ED: Enerji Dengesi
FFA: Serbest Yağ Asidi
GABA: Gamma aminobütürik asit
BHRH: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
BHSR: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör
BHSR-1a: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör 1a
GIP: Glikoz Bağımlı İnsülinotropik Polipeptid
HDLs: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HGA: Hipofizer Gonodal Akis
HHA: Hipotalamik Hipofizer Adrenal Akis
HHT: Hipotalamik Hipofizer Tiroid Akis
KBB: Kan Beyin Bariyeri
KSSS: Kan Serobrospinal Sıvı
LH: Lüteinleştirici Hormon

Max.VO₂: 1 dakikada kilogram başına kullanılan maksimal oksijen tüketimi (ml/kg/dk)

MCH: Melanin Konsantre Edici Hormon

α MCH: Alfa Melanin Konsantre Edici Hormon

mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NPY: Noropeptid-Y

NEFA: Esterleşmemiş Yağ Asitleri

UAG: Unaçıl Ghrelin

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

IGFBP-3: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 3

IL-1: İnterleukin-1

Ob-R: Leptin Reseptörü

POMC: Proopiomelanocortin

PP: Pankreatik Polipeptid

PVN: Paraventriküler Nükleus

RER: Solunum Değişim Oranı

RNA: Ribonükleik asit

SSS: Sempatik Sinir Sistemi

T₃: Triiodothyronin

T₄: Thyroxin

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Enerji homeostazisini etkileyen adipoz ve gut hormonları	13
2.2. Açıl ghrelinin yapısı	14
2.3. Açıl ve des-acil ghrelinin yapısı	15
2.4. Ghrelinin salınımı ve BH etkileme mekanizması	20
2.5. Ghrelin salınımı ve geribildirim mekanizması	21
2.6. Ghrelinin bazı biyolojik etkileri	22
2.7. Ghrelin, açlığı arkuat nükleusta bulunan NPY/AGRP nöronları aktive ederek uyarmaktadır	24
2.8. Ghrelin hipotalamusu 3 farklı yolla uyarmaktadır	25
2.9. Leptinin hipotalamus ve periferel organlar üzerindeki etkileri	34
2.10. Leptin ve ghrelinin hipotalamik iştah düzenlenmesindeki rolleri	41

3.1. Çapraz dizayn	56
4.1. Egzersiz ve kontrol denemesi sırasında glikozun zamanla değişimi	71
4.2. Egzersiz ve kontrol denemesi sırasında insülin hormonunun zamanla değişimi	74
4.3. Egzersiz ve kontrol denemesi sırasında leptin hormonunun zamanla değişimi	78
4.4.Egzersiz ve kontrol denemesi sırasında açıl ghrelin hormonunun zamanladeğişimi	81

TABLolar

Tablo	Sayfa
1.1. Farklı RER değerlerinde yağların ve karbonhidratların metabolizmada kullanım oranları	9
1.2. Max. VO ₂ değerlerinin performans olarak değerlendirilmesi	10
2.3. Akut kısa ve uzun süreli egzersizin total ghreline etkilerini inceleyen araştırmalar ve sonuçları	44
2.4. Egzersizin açıl ve des-açıl ghreline etkisini inceleyen araştırmalar ve sonuçları	47
2.5. Leptin konsantrasyonunu Değiştirmeyen akut egzersizler	52
2.6. Leptin konsantrasyonunu değiştiren akut egzersizler	53
4.1. Katılımcıların fiziksel özellikleri	68
4.2. Kontrol ve egzersiz denemelerinde ön- test değerleri arasındaki farkların anlamlılığını gösteren Z değerleri	68
4.3. Egzersiz ve kontrol denemelerinde tekrarlı ölçümlerdeki glikoz değerlerinin aritmetik ortalamaları ve standart sapma değerleri	69

4.4. Glikozun egzersiz denemesi sırasında hangi zaman aralığında değiştiğini görmek için yapılan “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” ortalama farklılık ve istatistiksel anlamlılık değerleri.	70
4.5. Glikozun kontrol denemesi sırasında hangi zaman aralığında değiştiğini görmek için yapılan “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” ortalama farklılık ve istatistiksel anlamlılık değerleri	70
4.6. Egzersiz ve kontrol denemelerinde tekrarlı ölçümlerdeki insülin değerlerinin aritmetik ortalamaları ve standart sapma değerleri	72
4.7. İnsülinin egzersiz denemesi sırasında hangi zaman aralığında değiştiğini görmek için yapılan “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” ortalama farklılık ve istatistiksel anlamlılık değerleri	73
4.8. İnsülinin kontrol denemesi sırasında hangi zaman aralığında değiştiğini görmek için yapılan “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” ortalama farklılık ve istatistiksel anlamlılık değerleri	74
4.9. Egzersiz ve kontrol denemelerinde tekrarlı ölçümlerdeki leptin hormonu değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri	75
4.10. Leptin hormonunun egzersiz denemesi sırasında hangi zaman aralığında değiştiğini görmek için yapılan “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” ortalama farklılık ve istatistiksel anlamlılık değerleri	76

4.11. Leptin hormonunun kontrol denemesi sırasında hangi zaman aralığında değiştiğini görmek için yapılan “oklu karşılaştırmalarda LSD testi” ortalama farklılık ve istatistiksel anlamlılık değerleri	77
4.12.Egzersiz ve kontrol denemelerinde tekrarlı ölçümlerdeki açıl ghrelin değerlerinin aritmetik ortalamaları ve standart sapma değerleri	79
4.13. Açıl ghrelin hormonunun egzersiz denemesi sırasında hangi zaman aralığında değiştiğini görmek için yapılan “oklu karşılaştırmalarda LSD testi” ortalama farklılık ve istatistiksel anlamlılık değerleri	80

BÖLÜM I

GİRİŞ

Bu bölümde problem durumu, problem cümlesi, araştırmanın amacı, alt problemler, araştırmanın önemi, sayıtlılar, sınırlılıklar ve tanımlar yer almaktadır.

1.1 Problem Durumu

Son on yılda yağ dokusundan, pankreastan ve gastrointestinal alan gibi periferik dokulardan salınan ve hipotalamusun çeşitli bölgelerini etkileyen yeni uyarıcıların keşfedilmesi ve görevlerinin daha iyi anlaşılması ile enerji dengesinin düzenlenmesi hakkındaki bilgilerimiz hızla artmıştır. Bu uyarıcılar aracılığı ile hipotalamustaki çeşitli merkezler, beyin sapı ve limbik sistemler etkilenecek nöropeptid salınımı düzenlenir ve besin alımı ile enerji harcanımı dengesi ayarlanır (Stanley ve ark., 2005). Bu önemli homeostatik mekanizmanın bozulması obezite ve obezite ile ilgili komplikasyonlara yol açmaktadır (Stanley ve ark., 2005). Obezite genetik, psikolojik, metabolik ve çevresel etkileşimleri olan; ciddi ve kronik bir hastalıktır (Mota ve ark., 2007). Vücutta normalden fazla miktarda yağ dokusunun olması sebebiyle gelişir, çok sayıda faktöre bağlıdır ve tıbbi tedavi gerektirmektedir. Obezitenin en önemli risk faktörlerini fiziksel aktivitede azalma, beslenme alışkanlıkları, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, evlilik, doğum sayısı ve genetik faktörler oluşturmaktadır. Kalıtsal olarak da geçebilen obezite özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hızla yayılmaktadır (Altunkaya ve ark., 2007).

Önceleri obezite üzerindeki araştırmaların büyük çoğunluğu besin alımında hipotalomik kontrol ile ilgiliyken (Mac Daugald ve Mandrup, 2002) bugün kısa ve uzun süreli besin alımı kontrolünün sadece merkezi sinir sistemi (MSS) tarafından

değil, aynı zamanda yağ dokusu, adrenal bezlerin, pankreasın ve gastrointestinal sistemin de etkili olduğu anlaşılmaktadır (Zhang ve ark., 2004). Özellikle adipoz dokudan salınan obez gen (16kDa, ob) ürünü ve tokluk hormonu olarak adlandırılan leptinin 1994’de keşfi (Zhang ve ark., 1994), gastrointestinal alandan salınan ve açlık hormonu olarak adlandırılan ghrelinin 1999’da keşfi (Kojima ve ark., 1999) ve ghrelin ile aynı gen ürünü olan ve ghrelinin besin alımı üzerindeki etkilerine karşı koyduğu sanılan obestatinin 2005 yılında keşfi (Zhang ve ark., 2005) obezite ile ilgili görüşlerde yeni bir devir başlatmıştır. Bütün bu keşifler ve eklenen yeni bilgiler araştırmacıların ilgisini enerji dengesinin ayarlanması üzerine çekmiş ve bu alandaki araştırmalara büyük bir ivme kazandırmıştır.

Enerji harcanımının düzenlenmesinde afferent uyarıcılar ile efferent efektörlerden oluşan kompleks fizyolojik bir sistem rol oynamaktadır (Wynne ve ark., 2005). Ghrelin, güçlü bir büyüme hormonu endojen salgılatıcı etkisi olan (Korbonits ve ark., 2001), enerji dengesi ve besin alınımının düzenlenmesinde rol oynayan 28 aminoasitli bir hormondur. Başlıca midenin asit yapan oksintik bezlerinde bulunan özelleşmiş X/A-benzeri hücreleri (ghrelin hücreleri) tarafından kan akımına salınırken daha düşük düzeylerde olmak üzere, vücudun diğer birçok bölgesinden de salındığı gösterilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda ghrelin birçok fizyolojik rolünün olduğu gösterilmiştir (Bilgin, 2006). Ghrelin memeli fizyolojisinde bilinen en güçlü oreksijenik ve adipojenik ajandır (Simoni ve ark., 2008) ve sağlıklı insanlara intravenöz olarak enjekte edildiğinde iştahı uyatarak besin alımını arttırmaktadır (Wren ve ark., 2001). Yeme ile ilgili diğer birçok bağırsak kaynaklı peptitten farklı olarak ghrelin, aynı zamanda uzun süreli vücut ağırlığının düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (Caren ve ark., 2005). İştah açıcı ve adipojenik etkileri vardır (İnvi, 2001). Hayvan modellerinde ghrelinin açlık ve hipoglisemi esnasında artış gösterdiği bildirilmiştir (Wisse ve ark., 2001). Hayvanlara (Asacowa ve ark., 2001; Wren ve ark., 2001) ve insanlara (Wren ve ark., 2001) merkezi veya periferik olarak devamlı veya tekrarlayan ghrelin verilmesi, yiyecek alımında artışa ve enerji harcanmasında azalmaya neden olarak ağırlık artışına sebep olmaktadır. İnsanlarda pre-pro ghrelin geni mutasyonlarının yağ birikimi engellenmesi ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (Ukkola ve ark., 2002). Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda ghrelinin yağ dokusunu enerji kaynağı olarak kullanılmasını azalttığı, gıda alınımında ve beslenmede artışa neden olduğu görülmüştür. Ayrıca endojen ghrelin uyarısının çeşitli yöntemlerle

engellenmesinin yiyecek ve kilo alımını azalttığı rapor edilmiştir (Murakami ve ark., 2002).

Açlık esnasında plazma ghrelin düzeyi prospektif olarak artış gösterirken yemek sonrasında 1 saat içinde en düşük seviyesine düşmektedir (Ariyasu ve ark., 2001; Cummings ve ark., 2001). Ghrelin, etkilerini hipotalamusta bulunan NPY(Noropeptid-Y) ve AgRP (Agulated Related Peptid) oreksijenik peptidleri serbestleyen arkuat nükleus nöronlarını uyararak gerçekleştirmektedir (Lawrence ve ark., 2002). Düşük kalorili diyet, kanser, anoreksiya nervroza ve kronik kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği sonucunda oluşan kilo kaybında plazma ghrelin düzeyi artmaktadır (Cummings ve ark., 2002; Hansen ve ark., 2002; Wisse ve ark., 2001; Shimizu ve ark., 2003; Otto ve ark., 2001; Nagaya ve ark., 2001; Yoshimoto ve ark., 2002; Tacke ve ark., 2003; Cummings ve Overduin 2004). Ghrelin düzeyleri obezlerde düşük iken, anoreksiyalı şahıslarda yüksek bulunmuştur (Ariyasu ve ark., 2001). Ghrelin salınımı negatif enerji dengesinde artarken pozitif enerji dengesi durumunda da azalmaktadır. Ghrelin ayrıca BKİ, (Beden Kütle İndeksi) vücut yağ kütlesi, adipoz büyüklüğü, plazma insülin düzeyi, plazma glikoz düzeyi ve plazma leptin düzeyi ile negatif ilişkilidir (Muccioli ve ark., 2002). Leptin ve ghrelin metabolizma üzerinde birbirlerine zıt etkilere sahiptirler (Kojima ve ark., 1999; Ahima ve Osei 2001; Simoni ve ark., 2008).

Son yıllarda obezitenin tedavisinde kullanılmak üzere ghrelin gibi oreksijenik faktörlerin biyoaktivitelerini düzenlemek için yoğun çalışmalar yapılmıştır. Hayvan modellerinde in vitro olarak yaratılan ve özellikle açıl ghreline bağlanabilen bistabil RNA (Ribonükleik asit) bazlı bileşikler ghrelin aracılı BHSR (Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör) aktivasyonunu başarılı bir şekilde inhibe etmiştir (Shiia ve ark., 2002). Ayrıca sıçanlara ghrelin immunobağlayıcı (immunoconjugat) aşılansası beslenme verimliliği ve vücut ağırlığı artışını azaltırken vücut yağını düşürmektedir (Zorrilla ve ark., 2006).

Egzersiz, besin kısıtlamasıyla ortaklaşa veya tek başına obezitenin tedavisinde ve vücut ağırlığının kontrolünde kullanılan farmakolojik olmayan bir yöntemdir (Mota ve ark., 2007; Erdmann ve ark., 2007). Fiziksel egzersiz, çalışan kaslardaki biyoenerjitik yolları ciddi bir şekilde değiştirmektedir ve ağır bir egzersiz esnasında vücut tarafından kullanılan total enerji miktarı dinlenme

durumundan 25 kat daha fazla olmaktadır. Enerji kullanımındaki bu artışın büyük bir miktarı çalışan kaslarda gerekli ATP ihtiyacının karşılanabilmesi için harcanmaktadır. Çalışan kaslar egzersiz esnasında dinlenme durumlarından 2000 kat daha fazla enerji kullanabilme kapasitesine sahiptirler (Powers ve Howley, 2004). Görüldüğü gibi egzersiz esnasında negatif enerji dengesi oluşmakta ve bu enerji açığı egzersizin süresine ve şiddetine bağlı olarak değişebilmektedir. Bütün bu sebeplerden dolayı, fiziksel aktivitenin obezitenin tedavisi ve ağırlık kontrolü üzerindeki etkisi endokrinoloji alanındaki klinik çalışmalarda önemli bir yer tutmaktadır (Mota ve ark., 2007; Erdmann ve ark., 2007).

Ghrelin ve akut egzersiz ilişkisini inceleyen birçok araştırmacı ghrelin salımının büyük bölümünün mideden gerçekleşmesi ve egzersiz anında da kanın mideden ziyade aktif kaslara yönlendirilmesinden dolayı ghrelinin azalacağını varsaymıştır. Fakat araştırma sonuçları bu varsayımları doğrulamamıştır. (Jüramai ve ark., 2007b; Yuki ve ark., 2007; Schmidt ve ark., 2004).

Ghrelin ve egzersiz arasındaki muhtemel ilişkinin aydınlatılması amacıyla son yıllarda birçok insan ve hayvan araştırması yapılmasına rağmen sonuçlardaki çelişkiler sebebi ile egzersizin ghrelini nasıl etkilediği hala tam olarak bilinmemektedir. Bu konuyla ilgili yapılmış az sayıdaki akut submaksimal ve maksimal çalışmaların sonuçları arasında büyük çelişkiler vardır. Bazı çalışmalarda egzersiz ile ghrelin konsantrasyonunun arttığı (Jürimae ve ark., 2007a; Mackelvie ve ark., 2007) bazılarında azaldığı (Stoks ve ark., 2005; Brom ve ark., 2007; Vestergaard ve ark., 2007) ve büyük çoğunluğunda da egzersizin ghrelin konsantrasyonunu etkilemediği (Dall ve ark., 2002; Schmidt ve ark., 2004; Kraemer ve ark., 2004; Zoladz ve ark., 2005; Jürimae ve ark., 2007b; Martins ve ark., 2007; Erdmann ve ark., 2007; Burns ve ark., 2007) bulunmuştur. Bu araştırmalarda egzersizin total ghrelin üzerindeki etkileri incelenmiş ve şiddetli egzersizlerde meydana gelen iştahı baskılanmasını total ghrelin konsantrasyonunun baskılanmasıyla ilişkili olmadığı görülmüştür (Brom ve ark., 2007). Ghrelin dolaşımında açıl ve des-açıl olmak üzere iki formda bulunmasına (Mackelvie ve ark., 2007) rağmen sadece açıl ghrelin (aktif ghrelin) n-oktanoyil ekine sahiptir ve bu ek ghrelinin BHSR tip 1a'ya bağlanması ve besin alımı üzerindeki etkisi için gereklidir (Kojima ve ark., 1999). Bu post translasyonel değişim (3. serine n-octanoyl bağlanması) ghrelin molekülüne kazandırdığı

hidrofobik özelliğiyle beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofize geçişine imkân sağlamaktadır.

Günümüze kadar ghrelin ile ilgili yapılan birçok çalışmada, o zamana kadar piyasada sadece total ghrelin kitlerinin bulunması sebebi ile sadece total ghreline bakılmıştır. Biyolojik olarak BHSR-1a'ya bağlanabilme yeteneği olduğundan dolayı aktif ghrelin olarak adlandırılan açıl ghrelin ve BHSR-1a'ya bağlanabilme özelliği olmadığı için inaktif olarak adlandırılan des-açıl ghrelin ölçümleri ve egzersizin farklı yapıdaki ghrelin formlarına etkisi henüz çok yeni çalışılmaktadır. Bu nedenle şu ana kadar yapılan egzersiz çalışmalarının çoğu egzersizin total ghrelini nasıl etkilediğini incelemektedir. Bilindiği kadarıyla günümüze kadar egzersizin açıl ve des-açile etkilerini inceleyen sadece birkaç tane araştırma (Broom ve ark., 2007; Kim ve ark., 2008; Mackelvie ve ark., 2007; Marzullo ve ark. 2008) mevcuttur. Üstelik bu çalışmaların üçü (Kim ve ark., 2008; Mackelvie ve ark., 2007; Marzullo ve ark., 2008) obez adölesanlar ve obez yetişkinler üzerinde yürütülmüş ve egzersiz sürelerine baktığımızda da birinin (Kim ve ark., 2007) kronik egzersiz etkisini incelediğini görüyoruz. Bu az sayıdaki araştırmanın sonuçları birbirine zıttır ve bu alanda yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca şu ana kadar yapılan ve akut egzersizin açıl ghreline etkisini inceleyen çalışmalarda kullanılan egzersiz şiddetleri oldukça yüksektir. Bu tür egzersiz süre ve şiddetlerinde enerji kaynağı olarak ağırlıklı olarak karbonhidrat depoları kullanılmaktadır. Yağ depolarının kullanımı ise minimumdur. Oysa ghrelin ve substrat oksidasyonu seçimi arasında korelasyon olduğuna dair deliller vardır (Barazzoni ve ark., 2005; Nitsche ve ark., 2007). Yapılan araştırmada önce ağırlıklı olarak yağ depolarının kullanımının gerçekleştiği uzun süreli düşük şiddette egzersiz uygulandıktan sonra ağırlıklı olarak karbonhidrat depolarının kullanım oranının arttırmak amacıyla egzersiz şiddeti arttırılmıştır. Bunun nedeni 2 saatlik egzersiz ile farklı enerji kaynakları ve farklı enerji yollarını uyatarak açıl ghrelin, leptin, insülin ve glikoz üzerindeki etkilerini incelemektir.

1.2 Problem

Uzun süreli akut egzersizin besin alımını düzenleyen hormonal faktörlere etkisinin incelenmesi bu araştırmanın genel problem alanını oluşturmaktadır.

1.3 Alt Problemler

- 1- Toplamda 120 dakika süren ve ilk 105 dakikasinda enerji kaynağı olarak ağırlıklı yağların ve sonraki 15 dakikasinda ağırlıklı olarak karbonhidratların kullanıldığı koşu bandı egzersizi kan glikoz düzeyini etkiler mi?
- 2- Toplamda 120 dakika süren ve ilk 105 dakikasinda enerji kaynağı olarak ağırlıklı yağların ve sonraki 15 dakikasinda ağırlıklı olarak karbonhidratların kullanıldığı koşu bandı egzersizi insülin hormonu salınımını etkiler mi?
- 3- Toplamda 120 dakika süren ve ilk 105 dakikasinda enerji kaynağı olarak ağırlıklı yağların ve sonraki 15 dakikasinda ağırlıklı olarak karbonhidratların kullanıldığı koşu bandı egzersizi leptin salınımını etkiler mi?
- 4- Toplamda 120 dakika süren ve ilk 105 dakikasinda enerji kaynağı olarak ağırlıklı yağların ve sonraki 15 dakikasinda ağırlıklı olarak karbonhidratların kullanıldığı koşu bandı egzersizi açıl ghrelin salınımını etkiler mi?

1.4 Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın birincil amacı farklı şiddetlerdeki uzun süreli aerobik kapsamlı akut egzersizin açlık ve tokluk hormonlarına etkisini belirlemektir. Bu hormonların toparlanma esnasındaki ve besin alımı sonrasındaki tepkileri araştırmanın ikincil amacını oluşturmaktadır.

1.5 Araştırmanın Önemi

Bugün sigara kullanımından sonra ölüm oranı sıralamasında ikinci olan ve dünyada hızla yayılan obezite, insan sağlığı üzerine büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Erişkin dönemde obezite, koroner kalp hastalıkları, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, safra kesesi hastalıkları, belirli kanser oluşumu ve osteoartrit gibi birçok hastalık riskini artırırken mortalite artışına da neden olmaktadır. Obezite prevalansı son yıllarda hızla artmaktadır. Besin alımı ve vücut ağırlığını düzenleyen sistemlerin ve bunları etkileyen faktörlerin anlaşılması obezitenin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılacak yöntemlerin belirlenmesi için oldukça önemlidir. Enerji dengesi, hipotalamusta ve beyin sapındaki iştah merkezleri ile bu merkezlere enerji durumunu bildiren bağırsak ve periferden salınan hormonal uyarıcıları içeren kompleks yollarla düzenlenmektedir. Bu homeostatik sistemin amaca uygun olarak kullanılması muhtemelen obezite için yararlı tedaviler sağlayacaktır.

Ghrelinin Kojima ve arkadaşları tarafından 1999 yılında tanımlanmasından sonra obezite üzerindeki etkisi geniş bir şekilde araştırılmaya başlanmış ve son yıllarda egzersiz ile ilişkisi merak konusu olmuştur. Günümüze kadar birçok araştırmada incelenmesine rağmen, araştırma bulgularındaki çelişkiler nedeni ile egzersizin ghrelin, leptin ve besin alımı üzerindeki etkisi hala tam olarak aydınlatılmış değildir. Şu ana kadar yapılan ve ghrelin-egzersiz ilişkisini inceleyen sınırlı sayıdaki araştırmaların çoğunda total ghrelin incelenmiştir. Oysa ghrelinin açilizasyonu egzersiz ile değişen BH salınımı ve besin alımının düzenlenmesi için gereklidir. Ayrıca açil grelin ve egzersiz ilişkisini inceleyen birkaç araştırmadan sadece birinde sporcular denek olarak kullanılmış ve araştırmaların çoğu yüksek şiddetlerde yapılmıştır. Yüksek şiddetli egzersizlerde ağırlıklı olarak enerji kaynağı olarak karbonhidrat depoları kullanılmaktadır. Oysa enerji dengesinin düzenlenmesinde oldukça önemli rollere sahip olan leptin ve ghrelin hormonlarının yağ oksidasyonuna oldukça duyarlı oldukları görülmektedir. Şu ana kadar yapılan araştırmaların çoğunda daha çok egzersiz esnasında karbonhidrat kullanımının ghreline etkileri incelenmiştir. Farklı enerji sistemlerinin kullanıldığı araştırmalar olmasına rağmen bu araştırmalarda kullanılan egzersiz süreleri oldukça kısadır. Yapılan araştırmada belirtilen bu eksikliği gidermek amacıyla farklı enerji kaynaklarının ve farklı enerji yollarının

kullanıldığı uzun süreli bir egzersiz programı kullanılmıştır. Burada amaç ağırlıklı olarak yağ oksidasyonunun gerçekleştiği egzersiz ve egzersizin sonuna doğru ağırlıklı olarak karbonhidrat oksidasyonunun gerçekleştiği egzersizin açıl ghrelin ve leptin hormonlarına etkisini incelemektir. Bu araştırma farklı enerji kaynaklarının ve farklı enerji yollarının kullanıldığı iki saatlik bir egzersiz dönemini kapsaması, kısa süreli toparlanma dönemlerinde enerji dengesinin düzenlenmesinde açıl ghrelin ve leptin hormonunun rolünün incelenmesi ve araştırmada sporcu deneklerin yer alması açısından önemlidir.

Bu araştırmanın özellikle obezitenin tedavisinde kullanılan düşük şiddetli egzersizin açıl ghrelin ve leptin üzerindeki etkileri ortaya çıkarabilecek olması ve özellikle sporcularda toparlanma-leptin-ghrelin ilişkisini aydınlayabilecek olması açısından yararlı bilgiler sunacağı düşünülmektedir.

1.6 Sayıtlar

- 1- Araştırma kapsamındaki katılımcıların araştırmacılara genel sağlık durumları hakkında verdikleri bilgilerin doğru olduğu varsayılmaktadır.
- 2- Araştırma kapsamına alınan katılımcıların araştırma esnasında ana denemelerden önce araştırmanın kontrolü için gerekli olan ve araştırmacılar tarafından istenen davranışları gerçekleştirdikleri varsayılmaktadır.
- 3- Araştırma kapsamındaki katılımcıların araştırma esnasında üst düzeyde performans göstermeleri istenmiş ve bu doğrultuda katılımcıların performans sergiledikleri varsayılmıştır.

1.7 Sınırlılıklar

- 1- Araştırmanın örneklemini Abant İzzet Baysal Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulunda öğrenci olan 7 erkek sporcu ile sınırlandırılmıştır.
- 2- Bu araştırma kapsamında incelenen hormonlar açıl ghrelin, insülin, leptin ve glikoz ile sınırlandırılmıştır.
- 3- Araştırma kapsamında alınan kan örnekleri 5 saatlik denemelerde 1 saat arayla alınmıştır.
- 4- Bu araştırma ilk 105 dakikasinda enerji kaynağı olarak ağırlıklı yağların kullanıldığı ve sonraki 15 dakikasinda enerji kaynağı olarak ağırlıklı karbonhidratların kullanıldığı, toplamda 120 dakika süren koşu bandı egzersizi ile sınırlandırılmıştır.

1.8 Tanımlar

Fonksiyonel Tanımlar:

RER: VCO_2/VO_2

Max.VO₂: 1 dakikada kilogram başına kullanılan maksimal oksijen tüketimi (ml/kg/dk).

Aerobik Egzersiz: Egzersiz esnasında kullanılan enerjinin oksijenli ortamda üretilmesi.

Anaerobik Egzersiz: Egzersiz esnasında kullanılan enerjinin oksijensiz ortamda üretilmesi.

İşlevsel tanımlar:

RER: Hücrelerin yakıt olarak hangi substratı kullandığını göstermektedir. Aşağıdaki tabloda farklı RER değerlerinde yağ ve karbonhidrat kullanım oranları verilmiştir.

Tablo 1.1. Farklı RER değerlerinde yağların ve karbonhidratların metabolizmada kullanım oranları (Powers and Howley, 2002).

RER	Yağ	Karbonhidrat
0,70	% 100	% 0
0,75	% 83	% 17
0,80	% 67	% 33
0,85	% 50	% 50
0,90	% 33	% 67
0,95	% 17	% 83
1,00	% 0	% 100

Max.VO₂: Bireylerin oksijen kullanım kapasiteleri (aerobik kapasite) hakkında bize bilgi vermektedir. Oksijen kullanım kapasitesi arttıkça egzersiz esnasında yakıt olarak daha uzun süre yağ asitleri kullanılır ve böylece karbonhidratların oksijensiz ortamda parçalanması geciktirilerek yorgunluğun daha geç meydana gelmesi sağlanır. Aşağıdaki tabloda 20-29 yaş için her bir Max. VO₂ kapasitesinin performans olarak değerlendirilmesi görölmektedir.

Tablo 1.2. Max. VO₂ değerlerinin performans olarak değerlendirilmesi (Powers and Howley, 2002).

Kategori	Max. VO ₂
Çok Zayıf	<33,0
Zayıf	33,0-36,4
Orta	36,5-42,4
İyi	42,5-46,4
Çok İyi	46,5-52,4
Süper	>52,5

* Max. VO₂ değerleri ml.kg⁻¹.dk⁻¹ cinsinden ifade edilmektedir.

Aerobik Egzersiz: Egzersiz esnasında çalışan kas hücrelerinde yeterince oksijen molekülünün bulunması nedeni ile enerjinin ağırlıklı olarak yağların parçalanması sonucu üretilmesi ve yorgunluk verici maddelerin ortamda birikmemesi nedeni ile egzersizin düşük şiddetli olarak algılanması ve egzersizin daha uzun süre sürdürülebilir olmasıdır.

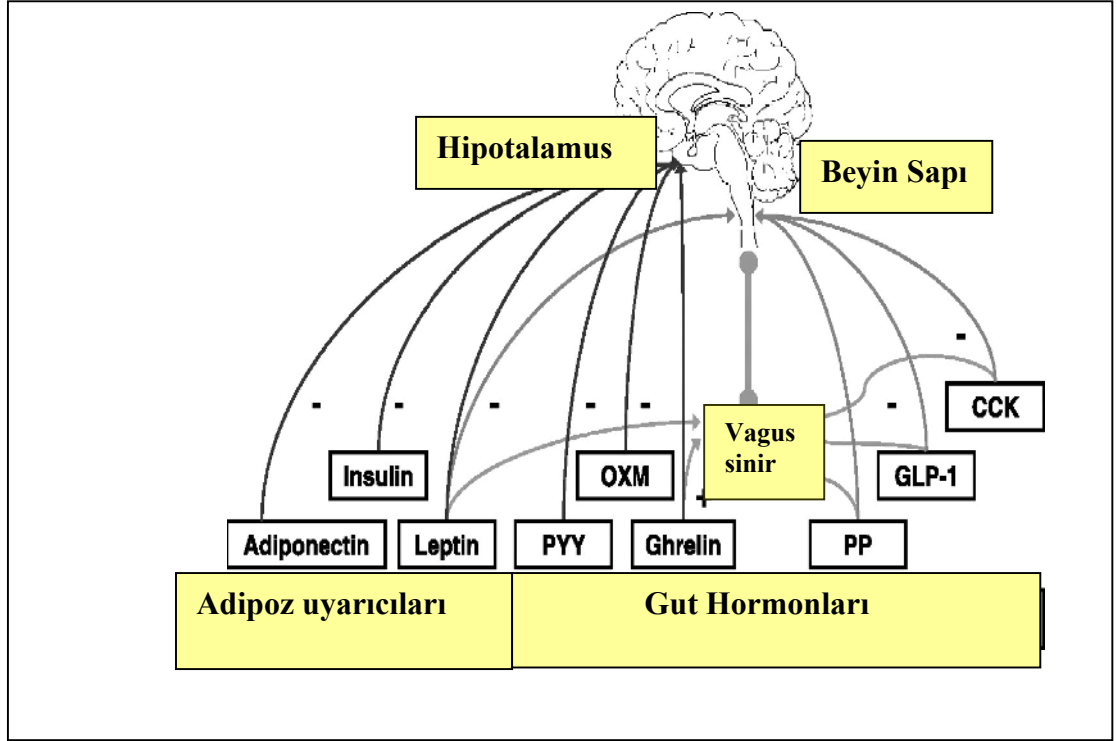
Anaerobik Egzersiz: Egzersiz esnasında çalışan kas hücrelerinde yeterince oksijen molekülünün bulunmaması nedeni ile enerjinin ağırlıklı olarak karbonhidratların parçalanması sonucu üretilmesi ve yorgunluk verici maddelerin ortamda birikmesi nedeni ile egzersizin yüksek şiddetli olarak algılanması ve egzersizin daha kısa süre sürdürülebilir olmasıdır.

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

Yeme davranışını kontrol eden uyarıcı sistemleri oldukça karmaşıktır. Enerji dengesi, toplam enerji harcamasının enerji alımına eşit olduğu zaman var olan metabolik bir durumdur ve normal şartlarda kısa ve uzun süreli enerji dengesi çok iyi düzenlenmektedir. Fakat bazı kişilerde görülen enerji alımındaki ve harcanımındaki dengesizlikler kilo kazancına ve kaçınılmaz olarak da obeziteye neden olmaktadır.

Önceleri obezite üzerindeki araştırmaların büyük çoğunluğu besin alımında hipotalamik kontrol ile ilgili iken bugün kısa süreli besin alımı kontrolünün sadece merkezi sinir sistemi (MSS) tarafından değil, aynı zamanda adrenal bezlerin, pankreasın ve gastrointestinal sistemin de etkili olduğu anlaşılmaktadır. Güncel çalışmalar midenin besinlerin sindiriminde üstlendiği önemli rolün yanı sıra sadece hipofizer hormon salınımını etkilemediği aynı zamanda ghrelin üretimi ile enerji dengesinde de görev alan hipotalamik nükleuslara oreksijenik uyarılar gönderdiğini de desteklemektedir (Pusztai ve ark., 2008). Aşağıda son yıllarda keşfedilmiş, enerji homeostazisinde çok önemli rolleri olan ve üzerinde geniş araştırmalar yapılan ghrelin ve leptin hormonlarının salınımları, etki mekanizmaları ve egzersizden nasıl etkilendikleri tartışılacaktır.



Şekil 2.1. Enerji homeostazisini etkileyen adipoz ve gut hormonları (Stanley ve ark., 2005'ten uyarlanmıştır).

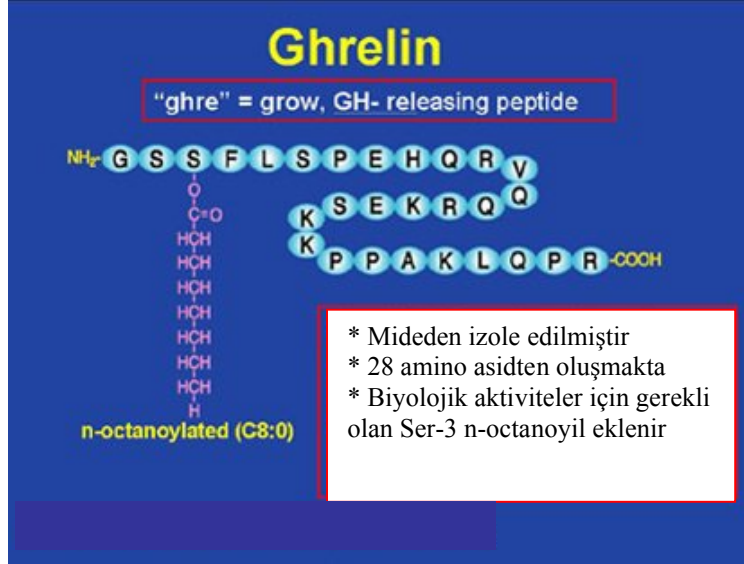
Enerji homeostazisi adipoz doku, pankreas ve gastrointestinal alandan salınan periferel uyarıcılar tarafından kontrol edilmektedir. Peptid YY (PYY), oksintomodulin (OXM), ghrelin, pankreatik polipeptid (PP), glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), ve kolesistokininin (CCK) pankreas ve gastrointestinal alandan salınan periferel uyarıcılardır (Şekil 1). Bu peptidler adipoz kaynaklı peptidlerle birlikte hipotalamustaki merkezleri ve beyin sapı bölgelerini uyararak enerji dengesinde pozitif (+) veya negatif (-) etkilere neden olurlar. Bu etkiler vücut ağırlığını dengeli tutmak için enerji alımına veya enerji harcanımına yol açarlar.

2.1 GHRELİN

2.1.1 Ghrelinin Yapısı

Ghrelin dolaşımında açıl ve des-açıl olmak üzere iki formda bulunmaktadır (Mackelvie ve ark., 2007). Ghrelin öncülü (preproghrelin) 117 aminoasitten oluşur ve salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemle geçerek, açıl ghrelin (aktif ghrelin) oluşturulması için üçüncü pozisyonundaki serine n-oktanoyil eklenir ve bu da ghrelinin BHSR tip 1a ile bağlanması ve besin alımı

üzerindeki etkileri için gereklidir (Kojima ve ark., 1999). Bu post translasyonel değişim, ghrelin molekülüne kazandırdığı hidrofobik özelliğiyle beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofize geçişine imkân sağlamaktadır.



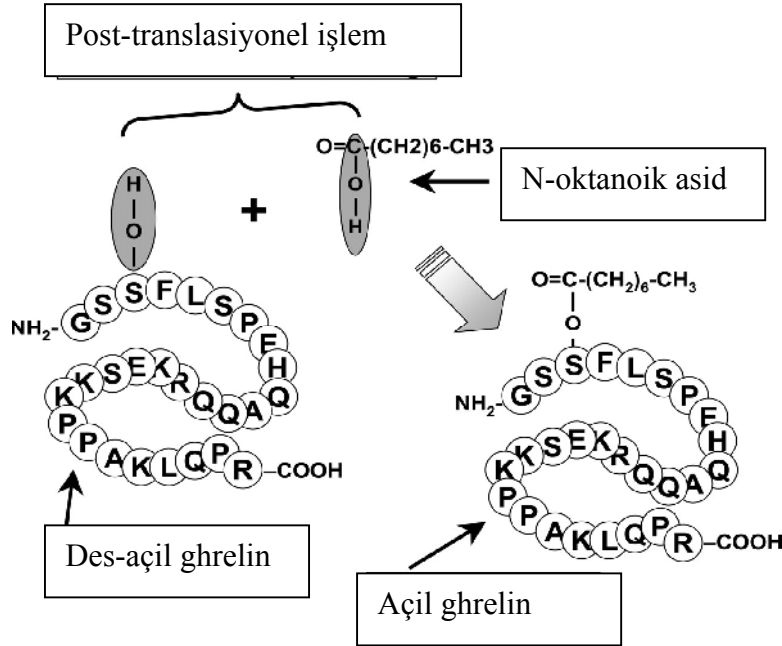
Şekil 2.2. Açıl ghrelinin yapısı (Kojima ve ark., 1999)

İnsanlara ve sıçanlara aktif ghrelin verilmesi besin alımını arttırırken, BHSR olmayan farelerde beslenme davranışını değiştirmemektedir. Bu da ghrelinin besin alımı üzerindeki etkisini BHSR aracılığı ile düzenlediğini göstermektedir (Toshinai ve ark., 2006). Des-açıl ghrelin, açıl ghrelinden daha yaygın olarak bulunmasına rağmen, BHSR 1a' yı aktive edememekte ve bu nedenle inaktif olarak adlandırılmaktadır (Hosoda ve ark., 2002). Des-açıl ghrelin inaktif olarak adlandırılmasına rağmen son çalışmalar des-açıl ghrelinin farklı tanımlanmamış reseptörleri aktive edebileceğini ve farklı fizyolojik ve metabolik etkileri uyardığını göstermektedir (Broglia ve ark., 2004; Toshinai ve ark., 2006; Asakawa ve ark., 2005). Des-açıl ghrelinin besin alımını azaltarak ve gastrik boşalmayı geciktirerek negatif enerji dengesini uyardığına ilişkin deliller mevcuttur (Asakawa ve ark., 2005). Ghrelin başlıca mideden salınmasına rağmen hipotalamusta lateral, arkuat (besin alımının düzenlendiği merkez), ventromedial, dorsomedial ve paraventriküler hipotalamik çekirdekler arasında bulunan bir takım nöronlardan da salınmaktadır (Horvath ve ark., 2001). Ayrıca ghrelin mRNA (Mesajcı Ribonükleik Asit) 'sının ekspresyonu az miktarda plasenta (Ariyasu ve ark., 2001), testis (Barreiro ve ark., 2002), böbrek

(Sleisenger ve ark., 2002), hipofiz (Ariyasu ve ark., 2001), prostat (Tanaka ve ark., 2001), ince barsak (Ariyasu ve ark., 2001), pankreas (Volante ve ark., 2002), beyin (Ariyasu ve ark., 2001) ve diğer birçok organda gösterilmiş olması, onun birçok biyolojik aktivitede düzenleyici rol oynayan bir peptid olduğunu göstermektedir.

2.1.2 Ghrelin Çeşitleri

Ghrelin eşsiz bir yağ asidi zincirine sahip bir peptid olmasına rağmen dolaşımda bulunan ghrelinin büyük bir kısmı bu açıl grubunda yoksundur ve des-açıl ghrelin olarak adlandırılır.



Şekil 2.3. Açıl ve des-açıl ghrelinin yapısı (Van der Lely ve ark., 2004).

Hücre biyolojisinde ilk defa, salınan bir proteinde açıl bağlanması işlemi gözlenmiş olmakta ve bu orijinal sentezin sonunda olgun ghrelin oluşmaktadır. Açıl grubu taşımayan ghrelin formu olan des-açıl ghrelinin hipotalamik ve hipofizer reseptörlere bağlanamadığının görülmesi, açıl grubunun moleküle kazandırdığı hidrofobik özelliğin, ghrelinin BHSR ile bağlanmasında çok önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (Van der Lely ve ark., 2004).

Yağ asidi zincirleri hafif uzun olan diğer ghrelin çeşitleri bulunması rağmen bu ghrelin çeşitlerinin biyolojik aktivitelerinin ghrelinin kendisi ile aynı olduğu görülmüştür (Hosoda ve ark., 2000). Çeşitli araştırmalarda des-açıl ghrelinin fonksiyonları ve bu fonksiyonların açıl ghrelin ile aynı olup olmadığı incelenmiştir (Gauna ve ark., 2005; Ariyasu ve ark., 2005; Broglio ve ark., 2004; Gauna ve ark., 2004; Chen ve ark., 2005a; Chen ve ark., 2005b; Toshinai ve ark., 2006; Nanzer ve ark., 2004; Asakawa ve ark., 2005; Kleinz ve ark., 2006; Heijboer ve ark., 2006). Des-açıl ghrelinin besin alımı üzerindeki etkisine bakıldığında araştırmalardan üçü des-açıl ghrelinin merkezi veya periferik olarak verildiğinde besin alımını azalttığı ve gastrik boşalmayı geciktirdiğini (Chen ve ark., 2005a; Chen ve ark., 2005b; Asakawa ve ark., 2005) gösterirken biri merkezi olarak verilen des-açıl ghrelinin besin alımını uyardığı fakat periferik olarak verildiğinde etkili olmadığını göstermektedir (Toshinai ve ark., 2006). Ayrıca insan çalışmalarında des-açıl ghrelinin etkili olmadığı görülmüştür (Neary ve ark., 2006).

Birkaç çalışmada des-açıl ghrelinin proliferatif (Nanzer ve ark., 2004; Thompson ve ark., 2004) veya anti-apoptik (Baldanzi ve ark., 2002) etkilerinin olduğu söylenmesine rağmen meme kanserinde anti-proliferatif olabileceği görülmüştür (Cassoni ve ark., 2001). Des-açıl ghrelinin etkilerini açıl-ghrelinden farklı yollarla gerçekleştirdiği bilinmektedir. Des-açıl ghrelin etkilerini BHSR etkileşim yoluyla gerçekleştirmekte ve bu etkileşim için açıl grubu gerekmektedir. BHSR olmayan farelerde des-açıl ghrelin fonksiyonlarını sürdürmekte ve bunu muhtemelen oreksin bağımlı yollarla gerçekleştirmektedir (Toshinai ve ark., 2006). Bu çalışmaların sonuçları çok tatmin edici olmasa da des-açıl ghrelin iştah düzenleme merkezinde muhtemelen açıl ghrelinden farklı komponentleri düzenlemektedir.

2.1.3 Ghrelinin Salınımı

Ghrelinin etkileri ve fonksiyonları çok iyi raporlandırılmış olmasına rağmen ghrelin salınımı düzenleyen mekanizmalar hakkındaki bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. Yemekten önce arttığını ve yemekten sonra düştüğünü (Cummings ve ark., 2001) ve BKİ (Beden Kütle İndeksi) ile negatif korelasyon (Wren ve ark., 2000) gösterdiği bilinmektedir. Birçok araştırmada ghrelin salınımı üzerinde leptin (Riediger ve ark., 2003; Ueno ve ark., 2004; Chan ve ark., 2004), insülin ve glikoz (Nataluci ve ark., 2005; Murdolo ve ark., 2003; Flanagan ve ark., 2003; Nakagawa ve ark., 2002), somatostatin (Coiro ve ark., 1999; Stoving ve ark., 2002), glukagon (Hirsh ve ark., 2005; Arafat ve ark., 2005; Arafat ve ark., 2006), sefalik kontrol (Nataluci ve ark., 2005), gastrointestinal alanda geribildirim (feedback) (Williams ve ark., 2003), vagus sinir ve parasempatik sinir sistemini (Broglio ve ark., 2005; Williams ve ark., 2003; Lee ve ark., 2002; Maiter ve ark., 2004; Roux ve ark., 2005) etkileri incelenmiştir. Bu araştırma sonuçlarının bazıları oldukça çelişkilidir.

Leptin ve ghrelinin iştah ve NPY/AgRP nöronları üzerinde zıt etkileri olduğu ve vücut ağırlığını farklı etkiledikleri bilinmektedir (Tschöp ve ark., 2002; Chan ve ark., 2004). Ghrelin ve leptin arasındaki ilişki birkaç araştırmada incelenmesine rağmen kesin cevaplara henüz ulaşılammıştır. İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada deneklere birkaç günlük fizyolojik veya farmolojik egzogen leptin verilmesinin ghrelin düzeyini değiştirmedığı görülmüştür (Chan ve ark., 2004).

İnsülin ve post-prandiyal ghrelin konsantrasyonu arasında zamana bağlı bir ilişki vardır; ghrelin düzeyi düştüğünde insülin düzeyi artmaktadır. Bu ikili arasında fonksiyonel bir ilişkinin olup olmadığını ve/veya bu ilişkide glikoz düzeyinin etken olup olmadığını test etmek için birçok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalarda üçü insülinin post-prandiyal ghrelin azalmasını uyardığı sonucuna varmıştır (Murdolo ve ark., 2003). Araştırmalardan biri ghrelin üzerindeki bu etkinin sadece insülin düzeyindeki değişiklikten mi yoksa glikoz düzeyi ile ilişkisinden mi kaynaklandığını incelemiş ve ghrelinin post-prandiyal düşüşü için insülin seviyesindeki değişikliğin tek başına yeterli olduğunu fakat hipergliseminin de destekleyici etkisinin olabileceği sonucuna varmıştır (Flanagan ve ark., 2003). Diğer bir araştırma ghrelin salınımının gastrointestinal alanda besin

olup olmaması ile düzenlendiğini ve bunda insülinin etkisinin olmadığı sonucuna varmakta ve yukarıdaki araştırma sonuçlarını desteklememektedir (Caixas ve ark., 2002).

Glukagonun hipofize bağlı bir mekanizma ile ghrelin düzeyini azalttığı ileri sürülmektedir (Arafat ve ark., 2005; Arafat ve ark., 2006). Ayrıca insanlarda serbest yağ asitlerinin ghrelin düzeyini azalttığı görülmektedir (Gormsen ve ark., 2006).

Natallucci ve ark. (2005)'na göre en azından açlık durumunda ghrelinin sefalik kontrol altında olma ihtimalinin düşünülmesi gerekmektedir. Onların bulgularına göre aç deneklerde ghrelin düzeyi sirkadyen salınım şeklini korumaktadır. Ghrelin yemek yemeğe alışkın olduğumuz yani yemek yemeyi beklediğimiz saatlerde artmaktadır. Bu da bize pre-prandiyal ghrelin salınımının şartlı fizyolojik çeşitlerden biri olduğunu göstermektedir. İlginç olan denekler yemek saatleri geldiği halde hiç bir şey yemediklerinde kan glikoz ve insülin düzeyinde değişiklik olmaksızın ghrelin düzeyi düşmektedir. Bu bulgular koyunlar üzerinde yapılan benzer bir araştırma sonucu ile de desteklenmektedir (Sugino ve ark., 2002b). Koyunlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada açlık durumunda yemeğin beklenmesi ile pre-prandiyal ghrelin düzeyinde meydana gelen ani artışın, hayvanlarda beslenme düzeninin değiştirilmesi ile değişebileceği gösterilmiştir (Sugino ve ark., 2002a). Bu sonuçlar post-prandiyal insülinin ghrelin üzerinde var olduğu söylenen etkilerine tamamen karşı çıkmaktadır. İnsülin, ghrelin üzerindeki etkilerini muhtemelen tokluk durumunda gerçekleştirirken sefalik mekanizma ghrelin salımını açlık durumunda (pre-prandiyal) etkilemektedir (Higgins ve ark., 2007).

Yemekten sonra meydana gelen ghrelin düzeyindeki azalma henüz tam olarak saptanmamış postgastrik faktörlere bağlıdır. Besinler mideyi terk ederken ve gastrointestinal alanın aşağılarına doğru indikçe ghrelin düşmektedir. (Williams ve ark., 2003). Bu postgastrik kontrolden insülinin sorumlu olup olmadığını bulmak için yapılan bir araştırma sonucuna göre bundan insülin sorumlu olmasada kolesistokinin (CCK) veya GIP (glikoz-bağımlı insülinotropik polipeptid) sorumlu olabilir (Blom ve ark., 2006). Bu moleküllerin dışında PYY (peptid YY)'nin de besin alımı sonrasında ghrelin seviyesinin düşürülmesinde rolünün olabileceği ileri sürülmektedir (Batterham ve ark., 2003).

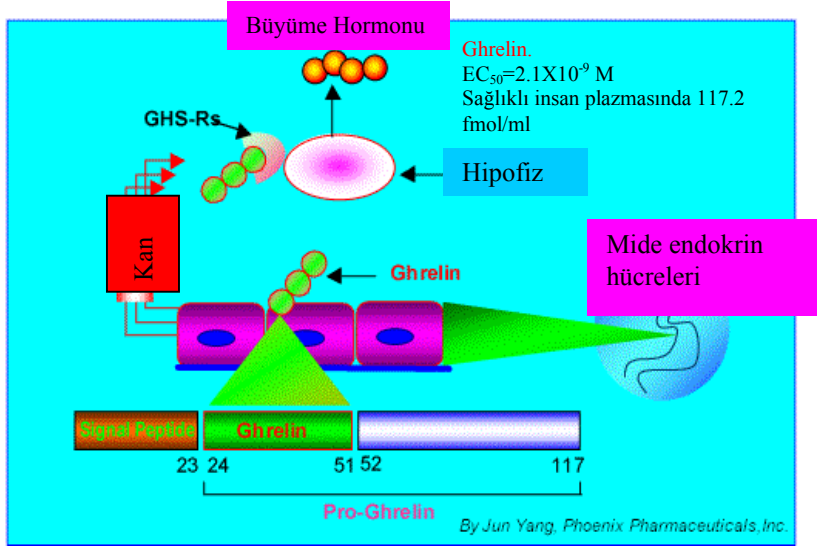
Çeşitli araştırmalarda vagal outputların cerrahi veya farmakolojik yöntemlerle bloke edilmesi yolu ile ghrelin ve vagus sinir arasındaki ilişki incelenmiştir. Araştırma sonuçları oldukça karışık olmasına rağmen genel sonuçlar şöyledir. 1) vagatomi sonrasında açlık durumuna ghrelin artışı cevabı azalmaktadır (Broglia ve ark., 2004; Williams ve ark., 2003; Asakawa ve ark., 2001; Maiter ve ark., 2004). 2) vagatomi sonrasında yüksek doz ghrelin cevabına verilen besin alımındaki artış cevabı azalmaktadır (Roux ve ark., 2005). Buna karşın vagal outputun pridostigmin ile değiştirilmesi dolaşımdaki ghrelin düzeyini arttırmaktadır (Broglia ve ark., 2004). Bütün bu bulgular ghrelinin beyni vagus sinirin afferent fibrilleri ile de uyurabildiğini göstermektedir (Date ve ark., 2002). Bu sonuçlar dolaşımdaki ghrelin düzeyinin sadece kolinerjik kontrol altında olmadığını aynı zamanda afferent ve efferent vagal yollarında ghrelin düzeyi kontrolünde etkili olduğunu göstermektedir.

Vagus sinirler, ghrelin düzeyinin sefalik kontrolündeki muhtemel yollardır. Bir araştırmaya göre vagus sinir ghrelin üzerindeki etkilerini tonik inhibisyon kontrolü ile gerçekleştirmektedir. Bu tonik inhibisyon kontrolü açlık durumunda azalırken ghrelin düzeyi yemek öncesi artmaktadır (Lee ve ark., 2002). Fakat daha sonra yapılan çalışmalar vagatomize edilen insan ve hayvanlarda vagal outputun tamamen kaldırılmasının çok büyük ghrelin artışlarına neden olmadığını göstermiştir. Bununla ilişkili olarak Williams ve ark. (2003) sağlam vagus sinirin uzun süreli ghrelin salımında önemli olmasına rağmen temel düzeyin kontrolünde veya post-prandiyal azalmada gerekli olmadığını bulmuşlardır.

Ghrelin düzeyinin besin alımı ve hastalık durumunda etkilendiği bilinmektedir. Ghrelin kaşeksiyi hastalıklarda (Nagaya ve ark., 2001; Shimizu ve ark., 2003) ve anoreksiya nervozada artarken obezitede (Tschöp ve ark., 2001) azalmaktadır. Hastalık durumlarında oluşan bu artış ve azalmaların sebebi tam olarak bilinmese de bu durumlarda gerekli olan besin alımını azaltma/arttırmaya yönelik adaptatif bir cevap olabileceği veya bu durumda ghreline relatif direnç/hipersensitivitenin bir sonucu olabileceği sanılmaktadır. Bütün bunlara karşın uzun süreli açlığın (44 gün ve üzeri) sağlıklı bireylerde ghrelin düzeyini arttırması beklenirken düşürdüğü gözlenmiştir (Espelund ve ark., 2005; Hansen ve ark., 2002; Korbonits ve ark., 2005). Somatostatin ghrelin düzeyini sağlıklı (Broglia ve ark., 2002) ve obez bireylerde (Tan ve ark., 2004) bastırmaktadır. Düşük ghrelinin görüldüğü uzun süreli açlık durumunda ve yüksek ghrelinin

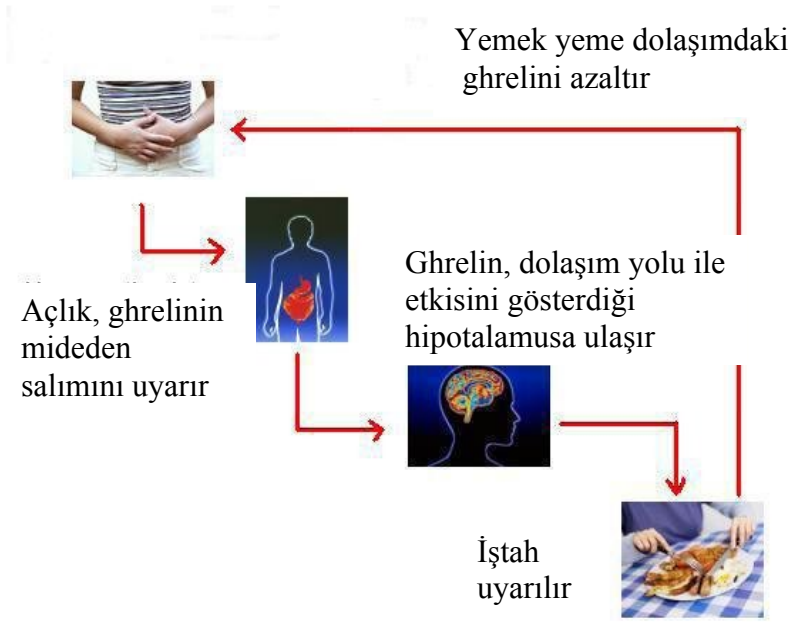
görüldüğü anoreksiyalı bireyler arasındaki ghrelin düzeyi farklılıkları muhtemelen somatostatinin uzun süreli açlık durumlarında yükselmesi (Coiro ve ark., 1999) ve anoreksiyayı tetikleyen hastalık (Stoving ve ark., 2002) durumlarında ise azalmasından kaynaklanmaktadır.

Ghrelin pozitif hücreler kapillerlere yakın yerleşimlidir ve salınımı gastrointestinal kanala değil gastrik damarlara yapmaktadırlar ve böylece ghrelin tüm vücudu dolaşmaktadır (Hosoda ve ark., 2000).



Şekil 2.4. Ghrelinin salınımı ve BH etkileme mekanizması

Ghrelinin açlık esnasında mideden salınımını artmakta ve kan yolu ile hipotalamustaki nöronları aktive ederek açlığı uyarmaktadır. Yemekten sonra tokluk uyarı geribildirimini vagal afferentler yolu ile mideye ulaşarak ghrelin salınımını düşürerek yeme isteğini azaltmaktadır.

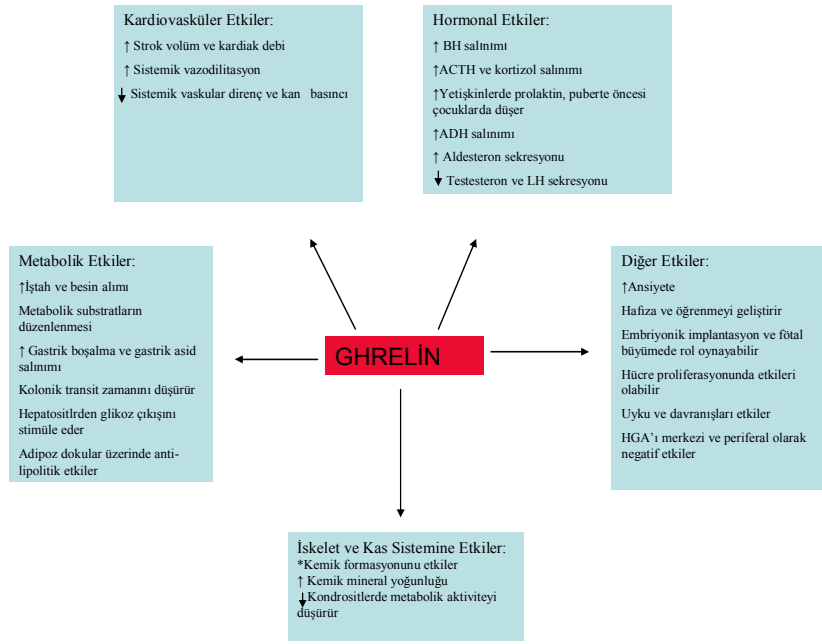


Şekil 2.5. Ghrelin salınımı ve geribildirim mekanizması

2.1.4 Ghrelinin Fizyolojik Etkileri

Ön hipofizden Büyüme Hormonu (BH) salınımı ghrelinin ilk tanımlanmış etkisidir. Son yıllarda bu etkisine ek olarak ghrelinin daha birçok biyolojik olayda düzenleyici rol oynadığı kanıtlanmıştır.

Ghrelinin bazı biyolojik etkileri Şekil 2.6’de özetlenmiştir (Higgins ve ark., 2007; Vriese ve ark., 2008; Chrysanthia ve ark., 2007).



Şekil 2.6. Ghrelinin bazı biyolojik etkileri; BH, büyüme hormonu; ACTH, adrenokortikotropik hormon; ADH, antidiüretik hormon; HGA, hipofizer gonadal aks; LH, lüteinleştirici hormon

Ghrelin konsantrasyonu birçok hormon tarafından etkilenmektedir. Somatostatin hormonu infüze edilmesi ghrelini tek başına yaklaşık olarak %67 oranında azaltmaktadır (Gormsen ve ark., 2007)

2.1.4.1 Metabolik etkiler

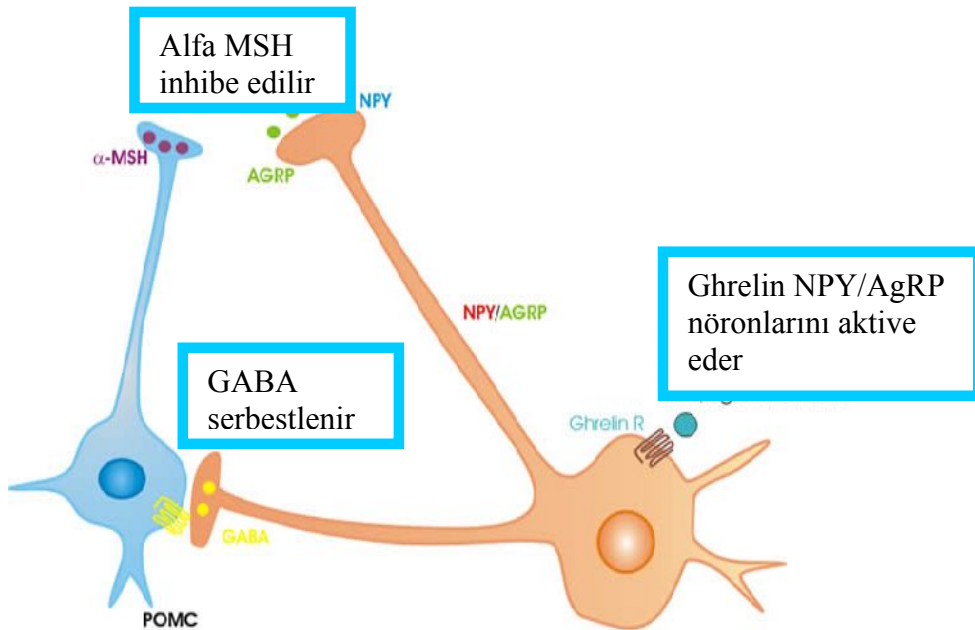
Ghrelin BHSR için endojen bir ligant olarak keşfedildiyse (Kojima ve ark., 1999) de daha sonraki çalışmalar besin alımını ve vücut ağırlığını güçlü bir şekilde uyardığını gösterilmiştir (Wren ve ark., 2000). Bu etkileri sebebi ile daha sonraki araştırmalar ghrelinin enerji homeostazındaki rolü üzerine yoğunlaşmıştır.

Kemirgenlerde yapılan çalışmalar, ghrelinin yağ dokusunun enerji kaynağı olarak kullanılmasını azalttığı, gıda alımında ve beslenmede artışa neden olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte endojen ghrelin uyarısının çeşitli yöntemlerle engellenmesi yiyecek ve kilo alımını azaltmaktadır (Murakami ve ark., 2002; Begnasco ve ark., 2003). Hayvan modellerinde ghrelinin açlık ve

hipoglisemi esnasında artış gösterdiği bildirilmiştir (Wisse ve ark., 2001). Yaşlılarda iştaha bağlı yağ kütlesi azalmasında ghrelin artışı görülmediği halde iskelet kası kütlesinin azalmasıyla ghrelin artışı gerçekleşmektedir (Bertoli ve ark., 2007).

2.1.4.2 Ghrelin ve merkezi etkiler

Enerji dengesinin düzenlenmesinde hipotalamus çekirdekleri ve beyin sapı bölgeleri önemlidir. Hipotalamustaki ARC (Arkuat Nükleus) periferden uyarı alabilir ve bu uyarılar iki farklı nöronal bölgede etki ederler. Birinci bölge AgRP ve NPY eksprese eden nöronlardan oluşurken, ikinci bölge yemeği inhibe eden CART (Kokain ve Amfetamin Regulated Transcript) ve POMC (Proopiomelanokortin) eksprese eden nöronlardan oluşmaktadır. Arkuat nükleusda bulunan nöronların salgıları enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan PVN (Paraventriküler Nükleus) ve diğer nükleusları etkilerler (Kevin ve ark., 2006). Besin alımını uyaran diğer peptitler MCH (Melanin Konsantre Edici Hormon) ve oreksinler olup, lateral hipotalamusun perifornikal bölgesinde üretilmektedirler (Qu ve ark., 1996).

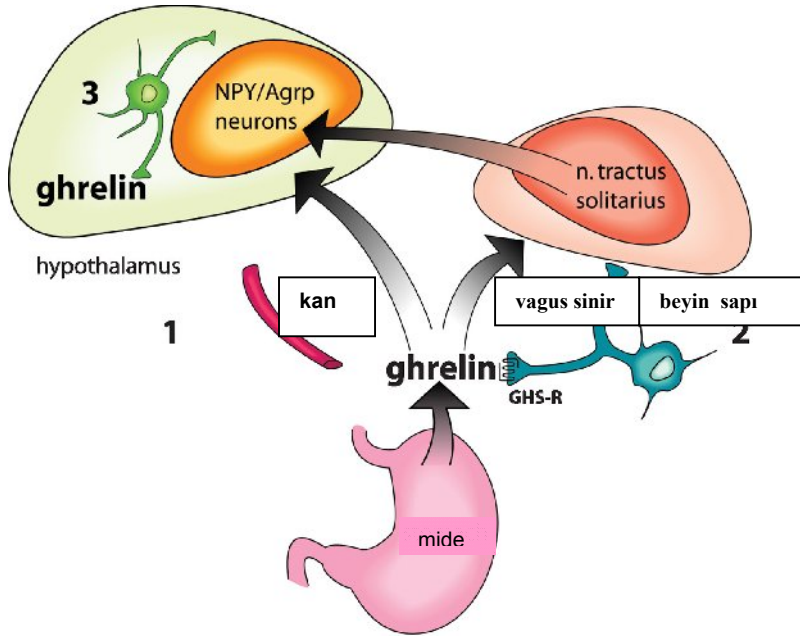


Şekil 2.7. Ghrelin, açlığı arkuat nükleusta bulunan NPY/AgRP nöronları aktive ederek uyarmaktadır.

Güçlü iştah uyarıcıları olan NPY nöronları, ghrelin tarafından aktive edildiklerinde GABA (Gama Aminobütürik Asit) nörotransmitteri serbestleyerek POMC nöronlarını inhibe etmektedirler. Bu da iştah inhibitörü olan alfa MSH (Melanosit Stümüle Edici Hormon) salımını engellemektedir. Ghrelin aynı zamanda alfa MSH reseptörü olan MC3 ve MC4 antagonisti olan AgRP salımını aktive ederek de alfa MSH'ı bloke etmektedir (Van der Lelly ve ark., 2004).

Ghrelinin santral olarak enjekte edilmesi NPY/AgRP nöronlarını aktive eder, NPY ve AgRP antiadileri ve NPY antagonistleri ghrelinin oreksijenik etkisini bloke etmektedir (Kevin ve ark., 2006). NPY ve AgRP noksanlığı yaratılan farelerde ghrelinin besin alımını uyarmadığı görülmektedir (Kevin ve ark., 2006). Ancak son yıllarda NPY'den yoksun farelerde ghrelinin iştah üzerinde düzenleyici etkilerinin devam etmesi, ghrelinin enerji dengeleri üzerine etkilerinin düzenlenmesinde AgRP sisteminin anahtar rol oynadığını düşündürmektedir (Tachöp ve ark., 2000). Leptin anoreksijenik etkilerini hipotalamusta açlık merkezleri olan NPY ve AgRP nöronlarını inhibe ederek ve POMC nöronlarını uyarak gerçekleştirmektedir. Ghrelin arkuat nükleosta NPY ve AgRP nöronlarının disinhibisyonu yolu ile leptinin bu nöronlar üzerindeki inhibisyonunu engellemektedir (Naslund ve Hellström, 2007).

Dolaşımdaki periferel ghrelin gastrointestinal alandan salınmakta ve beyni üç farklı mekanizma ile uyarmaktadır (Şekil 2). 1) doğrudan kan yolu ile ön hipofiz bezine ve beynin kan beyin bariyeri (KBB) tarafından korunmayan diğer alanlarına girerek (Horvath ve ark., 2001); 2) saturable transport sistemi ile doğrudan KBB geçerek (Banks ve ark., 2002); 3) indirekt olarak vagus sinir yolu ile .



Şekil 2.8. Ghrelin hipotalamusu 3 farklı yolla uyarmaktadır (Higgins ve arkadaşları (2007)’den uyarlanmıştır).

Ghrelinin hipotalamusta metabolik düzenleyici AMPK (Adenozin Monofosfat Bağımlı Protein Kinaz) enzimini uyardığı ve bununda besin alımını arttırdığı görülmüştür (Anderson ve ark., 2004; Kola ve ark., 2005). Bunun dışında ghrelinin periferel dokularda da AMPK aktivitesini etkileyebildiği görülmüştür. Ghrelin miyokardiyal AMPK aktivitesini uyarırken karaciğer ve adipoz AMPK aktivitesini inhibe etmektedir. Bu bulgular ghrelinin bu dokularda etkili olduğunu gösteren önceki bulgular ile uyumludur. Bu etkiler muhtemelen doku spesifik mekanizmalarında AMPK’ın uyarılması veya inhibe edilmesinin fizyolojik sonuçlarıdır (Kola ve ark., 2005).

BHSR antagonisti BIM-28163 ile yapılan çalışmalarda sürpriz sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu molekülün etkisi incelendiğinde (Halen ve ark., 2004; Halem ve ark., 2005) BIM-28163’ün intrasellüler kalsiyum artışı ve BH salınımı üzerinde tam bir antagonist olduğu bulunmuştur. BIM-28163’ün besin alımı ve ağırlık kazancı üzerindeki etkisi incelendiğinde ise bu molekülün aynı zamanda agonist, oreksijenik ve ağırlık arttırıcı etkilerinin de olduğu görülmüştür. Bu araştırma sonucu ghrelinin metabolik etkilerini BHSR’den farklı reseptörler aracılığı ile de gerçekleştirebildiğini göstermektedir. Bu araştırma sonuçlarına göre; 1) BHSR ghrelinin bağlanabildiği tek reseptör değildir ve 2) anoreksiya ve

obeziteye yönelik geliştirilen ilaçların bu yeni alternatif reseptörlere doğru yönlendirilmesi çok daha iyi olabilir. Bu sonuçlar benzer bir çalışma ile de desteklenmektedir (Zizzari ve ark., 2005). Yukarıda bahsedilen alternatif reseptörlerin varlığı des-açıl ghrelin kullanılan araştırmalarda da ileri sürülmektedir. Bu hipotezin test edilmesi için farklı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.4.3 Ghrelinin Kardiyovasküler Etkileri

Ghrelin yeme davranışını düzenlenmesinde ve enerji homeostazisinde önemli bir rol oynamaktadır. BH salınımını uyarırken aynı zamanda kalpte aort ve koroner arterlerde bulunan reseptörleri aktive etmektedir. Ghrelin, erkek ratlarda sol ventriküler fonksiyonları arttırmakta ve ayrıca kardiomyositlerden ve endotel hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinleri ve apoptozisi inhibe etmektedir (Dubinski ve Zdrojevich, 2007) .

İntravenöz olarak enjekte edilen ghrelin insanlarda kan basıncını azaltırken (Nagaya ve ark., 2001), kardiyak debi, stroke volüm ve sistemik vazodilatasyonu arttırmaktadır (Sinigaglia ve ark., 2002). Ghrelin kalp yetmezliği olan hastalarda böbrekler üzerinde etki oluşturmaksızın, hemodinamik bozukluğu düzeltebilmektedir (Nagaya ve ark., 2001). Ghrelin gebelikte kardiyovasküler uyumun sağlanmasında rol oynadığı sanılmaktadır. Gebeliğin uyardığı hipertansiyonda ghrelinin arttığı saptanmıştır. Ghrelinin burada vazodilatör etki ile kompensatuar etki gösterdiği sanılmaktadır (Lazarczyk ve ark., 2003). Ghrelin ayrıca in vitro olarak kardiomyositlerde ve endotel hücrelerde apoptozisi inhibe etmektedir (Baldanzi ve ark. 2002). Ghrelinin miyokardiyal hipertrofide rolünün olduğu sanılmaktadır. Ghrelinin ve BHSR'un aortta ve miyokardiyumda saptanması, ghrelinin kardiyovasküler parametreleri BH'dan bağımsız mekanizmalar ile düzenlediğini düşündürmektedir (Katugampola ve Davenport, 2003).

2.1.4.4 Ghrelinin Kalp, İskelet ve Düz Kaslara Etkisi

Ghrelinin kuvvetli vazodilatör etkileri mevcuttur. Kardiyak debiyi arttırmaktadır. Ghrelin düz kaslarda vasküler tonu modüle ederek bağırsak geçişini arttırmakta ve iris kaslarını gevşetmektedir. İskelet kaslarında ghrelin dinlenim membran potansiyelini düzenlemektedir. Sonuç olarak ghrelin kardiyak, düz ve iskelet kası fonksiyonlarını düzenlemektedir (Leite ve ark., 2008).

2.1.7.5 Diğer Etkiler

Ghrelinin uyku üzerine etkileri olduğu gibi glikoz metabolizması ve insülin sekresyonu gibi endokrin pankreatik fonksiyonlar üzerinde de etkilidir (Broglio ve ark., 2003).

2.1.7.6 Ghrelin ve Büyüme Hormonu Salınımı

Büyüme hormonu salınımı karmaşık bir mekanizmaya tarafından düzenlenmektedir. Bu mekanizmada BHRH BH salınımı uyarırken somatostatin büyüme hormonu salınımı inhibe etmektedir. Bu iki nörohormon hipotalamik ve hipofiz düzeyde etkileşerek BH salınımı düzenlemektedir (Simoni ve ark., 2008). Büyüme hormonu salınımı arttırması ghrelinin ilk tanımlanmış etkisidir (Takaya ve ark., 2000). BHRH infizyonu hipofizer ghrelin RNA seviyesini arttırırken hipotalamik BHRH salınımının azalması hipofizer ghrelin ekspresyonunu azaltmaktadır. Bu bulgular hipofizer ghrelin ekspresyonunun BHRH'a bağımlı olduğunu göstermektedir (Kamegai ve ark., 2004). Ghrelin indüklemeli BH salınımının hipotalamik yollarla gerçekleştiği görülmektedir. Hipotalamik organik lezyona sahip bireylerde egzogen ghrelin infizyonu BH salınımı arttırmamaktadır. Bu bulgular ghreline BH cevabında sağlam endojen BHRH sisteme ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (Popovic ve ark., 2003). Ayrıca ghrelinin BH salınımı ve iştah uyarıcı etkisini gösterebilmesi için aynı zamanda zarar görmemiş BHSR sisteminde önemli olduğu görülmektedir (Yuxiang ve ark., 2004; Zigman ve ark., 2005).

Geç folliküler safhada olan kadınlarda bazal ghrelin konsantrasyonu erkeklerden daha yüksektir (Barkan ve ark., 2003). Bu da iki cinsiyet arasındaki BH salınımı farklılıklarını açıklamaktadır. Son dönemlerde ghrelinin BH/IGF-1 aksisi canlandırdığı tartışılmaktadır. Yaşlılık nedeni ile düşen BH seviyesinin egzojen BHSs veya ghrelin eklenmesi ile tekrar yükseldiği bildirilmiştir (Smith ve ark., 2004). Diğer taraftan akromegalide BH düzeyi artarken ghrelin düzeyi düşmektedir (Freda ve ark., 2003). Bu iki bulgu BH'un ghrelin üzerinde muhtemel bir geribildirim etkisinin olabileceğini göstermektedir. Ghrelinin dalgalanma düzeyinin BH ve IGF-1 salınımı ile benzerlik göstermesi bu görüşü desteklemektedir (Muccioli ve ark., 2000). BH'un başlıca uyarıcı BHS gibi görünmektedir fakat ghrelin ve BHS birlikteliği bu peptidlerin yalnız gösterdikleri etkilerden daha güçlüdür (Bowers, 2001). Ayrıca ghrelinin BH salınımı etkisi somatostatin ve metabolik bileşikler (glikoz ve serbest yağ asitleri) ile etkilemez iken BHRH'un etkisi somatostatin ile engellenmektedir (Broglia ve ark., 2002).

2.1.5 Ghrelinin Klinik Uygulamaları

Anoreksiya- kaşeksiye sendromu, kanser, çeşitli kardiyak ve pulmoner hastalık, kronik böbrek yetmezliği ve HIV/AIDS gibi hastalık durumlarında ortaya çıkmakta ve hastayı güçsüz bırakmaktadır. Kanserden ölen hastaların %20'den fazlasının ölüm sebebi kaşeksiyadır (İnui ve ark., 2002) ve kronik böbrek yetmezliği çeken hastalarda yetersiz beslenme ve co-morbid hastalık kombinasyonu yüksek ölüm oranı ile ilişkilidir (Chung ve ark., 2003). Kaşeksiye aynı zamanda AIDS (Tang ve ark., 2002), kronik kalp hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) (Neary ve ark., 2004)'na sahip kişilerin ölümünde de belirleyici role sahiptir. Bütün bunlar hastalık nedeni ile zayıflamanın istenmeyen sonuçlarından sadece birkaçıdır. Ölüm oranlarının yüksekliği hastalık kaynaklı anoreksiyanın etkili bir tedavi formunun bulunmasını gerektirmektedir. Bu nedenle araştırmacılar son yıllarda ghrelinin anoreksiya için uygun bir tedavi formunun olup olamayacağını araştırmaktadırlar. Randomize kontrollü kliniksel bir denemede (Neary ve ark., 2004) kanser nedenli anoreksiyalı hastalarda egzojen ghrelinin tek öğünde alınan besin miktarını (ortalama %31) ve algılanan yemek lezzetini arttırdığı bulunmuştur. Diğer bir çalışmada tümörlü

farelere ghrelin verilmesi besin alımını, vücut ağırlığını ve tüm vücut yağ miktarını arttırdığı görülmüne rağmen bu olumlu artışlar sadece yüksek dozlarda (40µg/gün) gerçekleşmektedir (Wang ve ark., 2006). Zayıf beslenen kronik böbrek hastalarına ghrelin verilmesi besin alımında hızlı bir artışa ve bu artışın daha az miktarlarda olmasına rağmen 24 saat boyunca korunmasına neden olduğu görülmüştür (Nagaya ve ark., 2001). Bunlara ek olarak KOAH kaynaklı kaşeksiyeli hastalarda ghrelin tedavisi besin alımını, vücut ağırlığını, BKİ ve kas kuvvetini arttırmıştır (Nagaya ve ark., 2005).

2.1.6 Ghrelin ve Obezite

Dolaşımdaki ghrelin düzeyi ile vücut yağ yüzdesi ve BKİ arasında negatif bir ilişki vardır (Tschöp ve ark., 2001). Bu sebeple ghrelin düzeyi obez bireylerde normal bireylere göre daha düşüktür. Bunun dışında obezlerde post-prandiyal ghrelin azalması da normal bireylerden daha düşüktür (Celini ve ark., 2006). Bu bulgular obezlerde ghrelinin fazla besin alımına iki yolla katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Birincisi post-prandiyal ghrelin seviyesinin normal bireylere göre daha az düşmesi obez bireylerin kendilerini aç hissetme zamanlarını uzatmaktadır. İkincisi obezlerde yüksek ghrelin post-prandiyal düzeyi nedeni ile gastrik boşalma hızının düşmemesidir. Gastrik boşalma hızının yüksek olması tokluk hissinin oluşmasını engelleyerek ihtiyaç duyulandan daha fazla besin alınmasına ve kilo artışına neden olmaktadır (Higgins ve ark, 2007).

Bütün bunlara ek olarak obezlerde temel ghrelin düzeyi düşük olmasına rağmen ağırlık kaybı durumunda yükselmektedir. Bu sonuç diyet sonrasında kaybedilen kiloların korunmasının zorluğunu açıklamaktadır (Cummings ve ark., 2002). Ghrelin ayrıca vücudun metabolik substrat seçimini de düzenlemektedir (Wortley ve ark., 2004). Obezite durumunda düşük ghrelin düzeyinin, vücudun metabolik yakıt olarak yağları kullanmasını sağladığı düşünülmektedir (Wortley ve ark., 2004). Vücut ağırlığı kaybında ghrelin düzeyi artarak metabolik kaynak olarak yağların kullanımını azaltmasının yanında yağların daha fazla korunmasını ve depolanmasını sağlamaktadır. Bütün bu faktörler ghrelinin ağırlık kaybında kaybedilen kiloların korunmasını engellediğini göstermektedir.

Ghrelin obezite ile iki yolla ilişkilendirilmektedir; birincisi açlık ve yemeğin başlatılması üzerindeki kısa süreli etkisi (daha fazla besin alımına neden olması) ve ikincisi, enerji dengesinin uzun süreli kontrolü üzerindeki etkisi. Bu açılardan bakıldığında ghrelin fizyolojisinin uzun ve devamlı ağırlık kaybı uyarılması amacıyla kullanılmaya çalışılması bir zorunluluktur. Sherman ve ark. (2006) diyet kaynaklı obez farelerde, ghreline bağlanarak onun etkisini nötralize eden sentetik oligonükleotid (spiegelmer)'in etkisini test etmişlerdir. Onların araştırma sonuçlarına göre oligonükleotid verilen farelerde yağ ve vücut ağırlı, besin alımı ve yağ depolanması kontrollere göre azalmıştır. Diğer bir çalışma zayıf ve diyet kaynaklı obez farelerde BHSR antagonistlerinin beslenmeyi azalttığını göstermektedir (Asakawa ve ark., 2003). Bu antagonistlerin periferik olarak verilmesi gastrik boşalma hızını azaltarak doyumluk hissini uzatmakta ve alınan besin miktarını azaltmaktadır. Yakın zamanda bu yöntemlerin klinik uygulamaya geçirilme olasılığı olmamasına rağmen en azından ağırlık kaybı uyarılmasında ghrelinin iştah/enerji dengesi düzenleme yollarının engellenebileceğinin ispatlanması oldukça umut vericidir.

Yakın zamanda keşfedilen obestatin obezitenin yönetimi için heyecan verici yeni prospektüsler sağlamaktadır. Bu iki hormon arasındaki ilişki başlangıçta görüldüğü gibi basit ve yakın ise vücut ağırlığı azaltılmasını aktive edecek çift yönlü ilaçlar eninde sonunda geliştirilecektir (Higgins ve ark., 2007). Besin alımını ve yağ depolanmasını azaltmak için ghrelin antagonistleri ve anoreksijenik, vücut ağırlığını azaltıcı etkileri için obestatin agonistleri birlikte kullanılabilir (Nogueiras ve ark., 2005). Bu özelliklere sahip ilaçlar oldukça güçlü anti-oreksijenik etkilere sahip olacaklardır.

Ghrelinin kinetik etkilerinin muhtemel diğer bir uygulama alanı klinik obezlerde gastrik boşalmanın normal bireylerden daha hızlı olduğu bulgusuna dayanmaktadır (Inui ve ark., 2004). Obezlerde gastrik boşalmanın daha hızlı olmasının nedeni post-prandiyal ghrelin düzeyinin normal bireylerden daha az düşmesidir (Roux ve ark., 2005). Obezlerde var olan bu durum besin alımı artışına katkıda bulunmaktadır. Ghrelin antagonistleri obezlerde gastrik boşalmayı geciktirmek için kullanılabilir. Böylece bireyler kendilerini daha uzun süre tok hissedeceklerinden daha az yemek yiyeceklerdir (Inui ve ark., 2004).

Gelecekte üretilecek olan farmakolojik ghrelin azaltıcıları obez bireylerde temel ghrelin düzeyinin düşük olması nedeni ile vücut ağırlığı kaybı üzerinde

baskın bir etki oluşturmayacaklardır. Fakat vücut ağırlığı kaybı sonrasında kaybedilen kiloların geri alınması için adaptif fizyolojik bir mekanizma olarak ghrelin artışı meydana gelmektedir ve bu mekanizmanın ghrelin bloke edici ajanlarla bozulması/engellenmesi kaybedilen kiloların korunmasına yardımcı olabilir (Cummings, 2006). Ayrıca hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar vücut ağırlığı kaybı sonrasında sadece dolaşımdaki ghrelinin artmadığını aynı zamanda hipotalamustaki ghrelin reseptörü ekspresyonunun da (Tups ve ark., 2004) arttığını göstermektedir. Bununla birlikte ghrelinin oreksijenik aktivitesinin sensiviteside artmaktadır (Parreault ve ark., 2004). Bütün bu bulgular anti-ghrelin farmakoterapötiklerinin vücut ağırlığının korunmasında yardımcı olabileceğini göstermektedir.

2.1.7 Ghrelin ile Antropometrik Özelliklerin İlişkisi.

Erkeklerde açlık plazma total ghrelin konsantrasyonu ile BKİ arasında anlamlı bir ilişki mevcut iken bayanlarda bu ilişki yoktur (Burns ve ark., 2007). Ayrıca ghrelin ve VY % (Vücut Yağ Yüzdesi) arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur (Zahorska ve ark., 2004). İnsülin ve FFA (Serbest Yağ Asidi) sabit değerlerde tutulduğunda ne BH infüzyonu ne de BHR blokajı ghrelin konsantrasyonunu değiştirmemektedir. Fakat BH ve insülin düzeyi sabit tutulması durumunda yapılan intravenöz serbest yağ asidi infüzyonu total ghrelini % 22 oranında çok hızlı baskılamaktadır. Bu da bize BH ghrelin üzerindeki etkisini kendinden ziyade FFA ile ilişkili olarak gerçekleştirdiğini göstermektedir (Gormsen ve ark., 2007). Ghrelin konsantrasyonu birçok hormon ve FFA tarafından etkilenir. 0 ile 1 mmol/l FFA infüzyonu büyüme hormonu ve insülin düzeyinden bağımsız biçimde ghrelini anlamlı olarak baskılar. FFA'nın Ghrelini baskılamasındaki fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. Fakat yemek sonrası dolaşımda artan lipid ve serbest yağ asidinin ghrelin baskılamasındaki muhtemel neden, merkezi sinir sistemine besinin oldukça bol olduğunu ve yeni besin alımına ihtiyaç olmadığını bildirmektir (Gormsen ve ark., 2007). Ghrelin düzeyi obez kişilerde zayıflara göre daha düşüktür. Ayrıca ağırlık kaybı ghrelin düzeyinin artışına yol açarak azaltılmış ağırlığın korunmasını güçleştirmektedir (English ve ark., 2002).

Yetişkinlerde açıl ghrelin konsantrasyonu zayıf insanlarda obezlerden %56-66 daha düşüktür. Peripubertal deneklerde ise sadece %17 daha düşüktür. Bu da bize açıl ghrelin ve BKİ arasındaki ilişkinin yetişkinlerde ve pediatriklerde farklı olduğunu göstermektedir (Mackelvie, 2007). Jüramai ve ark. (2007b) elit kürekçiler üzerinde yapmış oldukları çalışmada ghrelinin vücut kompozisyonu ve fiziksel performansla anlamlı bir ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

2.2 LEPTİN

2.2.1 Leptin ve Besin Alımına Etkileri

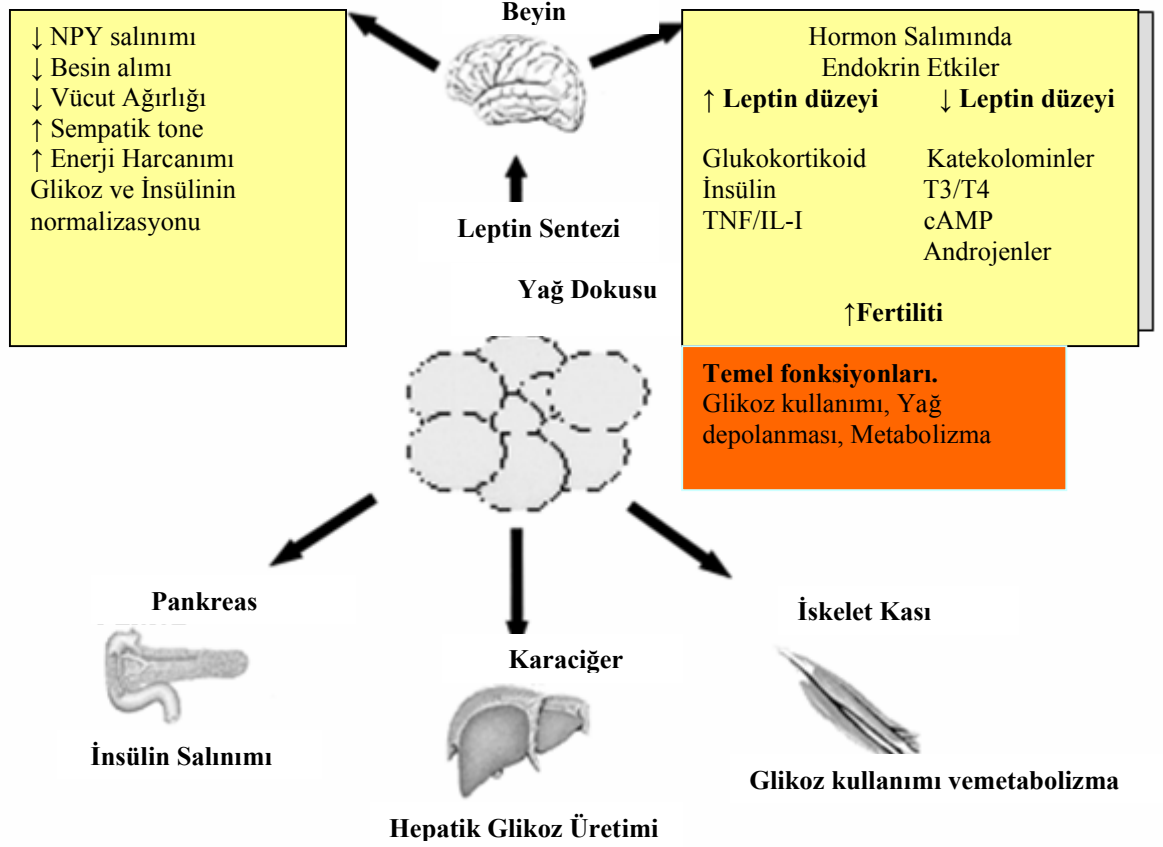
Leptin, Zhang ve ekibi tarafından keşfedildikten sonra üzerinde geniş incelemeler yapılan obezite geninin 167 aminoasitli hormonal protein ürünüdür. Başlangıçta doyumluk ve enerji dengesi ile ilgili olduğu tanımlanan leptinin adipositlerden hipotalamusa geribildirim etkili antiobezite faktörü olduğu ileri sürülmüştü (Zhang ve ark., 1994). Adiposit kaynaklı bir hormon olan leptin, beslenme ve enerji dengesinde önemli bir rol oynamaktadır. Leptin yapıcı sitokinlere olan benzerlikleri nedeniyle, sitokin olarak da sınıflandırılabilir. Leptin eksikliği veya rezistans durumları insanlarda obezite, diyabet ve infertilite ile sonuçlanmaktadır. Leptinin antiobezite, üreme, hematopoez, anjiogenez, kan basıncı, büyüme, kemik hacmi, lenfoid organ homeostazı ve T lenfosit sistemleri gibi birçok sistemde temel etkileri geniş olarak gösterilmiştir (Hekimoğlu, 2006).

Teorik olarak, iştahı azaltan ve enerji harcamasını artıran leptin hormonunun obez kişilerde daha az olması beklenir. Ancak çalışmalar bunu doğrulamamıştır. Obezlerde normal kisilere göre serum leptin düzeyleri belirgin olarak daha yüksektir. Bunun obez kişilerde leptine karşı hipotalamik reseptörlerde gelişen bir duyarsızlığa bağlı olduğuna inanılmaktadır (Considine ve ark., 1996; Seufert ve ark., 1999). Obez kadın ve erkeklerde leptin düzeyi ile BKİ arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir. Ancak normal kilolularda bu ilişki gösterilememiştir (Dagogo ve ark., 1996). Kan leptin düzeyini etkileyen faktörlerden bir diğeri de cinsiyettir. Normal kilolu kadınlarda serum leptin seviyesinin yine normal kilolu erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde obez kadınlarda da obez erkeklere göre leptin seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur (Considine ve ark., 1996). Kadınlarda leptin düzeyinin en önemli belirleyicisi BKİ gibi görünürken,

erkeklerde en önemli belirleyici bel çevresidir (Ruige ve ark., 1999). Leptinin kan konsantrasyonunun vücuttaki yağ miktarı ile orantılı olduğu biliniyor. Kadınlarda yağ oranının fazla ve dağılımının farklı olması nedeniyle leptin kan seviyeleri daha yüksektir. Aynı zamanda testosteronun leptin seviyesini baskılaması da bu durumda rol oynayan bir faktördür (Himms ve Hagen, 1999). Konuyla ilgili çalışmalarda BKİ'ne bağlı olmaksızın kadınlarda serum leptin seviyesinin erkeklere göre 2 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Lönnqvist ve ark., 1997). İntraserebroventriküler olarak uygulanan leptin, 17 günün üzerindeki yavru farelerde oksijen tüketimini artırmıştır (Mistry ve ark., 1999). Leptin deney hayvanlarına uygulandığında metabolik hızı arttırmakta ve gıda alımını azaltmaktadır (Pelleymounter ve ark., 1995). Diğer bir çalışmada da dışardan leptin uygulaması ile farelerdeki O_2 tüketimi (VO_2) artmış ama kontrol grubundaki farelerde artış olmamıştır. Bununla birlikte deney grubunda gözlenen VO_2 'deki artış göz önüne alındığında farelerdeki leptin yetmezliğinin metabolik hızın azalmasına neden olduğu kanısına varılmıştır. Sonuçta leptin yetmezliği olan farelerin yağ depolarını bir yakıt kaynağı olarak etkili bir şekilde kullanamadığı gösterilmiştir (Breslow ve ark., 1999).

Yağ dokusu miktarı arttıkça vücuttaki leptin düzeyi de hızla artmakta ve hipotalamustaki uzun form reseptörüne bağlanarak iştahı azaltmaktadır, ancak yemeyi tamamen kesmemektedir (Faggioni ve ark., 2001). Yapılan çalışmalarda leptinin etkisinin sadece santral olmadığı anlaşılmaktadır. Leptin, adipoz dokuda da lipolizi uyarmakta, pankreasta beta hücrelerinden insülin salınımını engellemekte, overlerden steroid salınımını baskılamaktadır (Spicer ve ark., 1997)

2.2.2 Leptin Üretimi ve Fizyolojik Görevleri



Şekil 2.9. Leptinin hipotalamus ve periferal organlar (pankreas, karaciğer ve iskelet kasları) üzerindeki etkileri. IL-1, interleukin-1; T3, triiodothyronine; T4, thyroxin (Meier and Grassner, 2004).

İştah kontrolü ve enerji harcanımı üzerindeki merkezi etkilerine ek olarak leptinin FA (Yağ Asidi) metabolizması ve endokrin akis (Maier ve Gressner, 2004) üzerinde güçlü etkilerinin olduğu görülmektedir (Şekil 12). Ayrıca leptin FA oksidasyonu kapasitesini arttırarak ve trigliserid depolarını (Dyck, 2005) azaltarak iskelet kası FA metabolizmasını da derinden etkilemektedir. Mauvio ve ark., (1997) leptinin iskelet kası FA metabolizmasını değiştirdiğini göstermişlerdir. Yaptıkları araştırma sonuçları leptinin kastaki intramuskular trigliserid havuzundaki FA birleşimini devamlı olarak azaltırken FA oksidasyonunu uyardığını göstermektedir. Leptinin, adipoz dokular, enerji

dengeğini düzenleyen hipotalamik merkezler ve üreme sistemleri arasında önemli bir link görevi gördüğü sanılmaktadır. Bu da bize normal üreme fonksiyonları için yeterli enerji rezervlerinin önemli olduğunu göstermektedir (Chehab ve ark., 2002). Bu aksiyonun en az bir kısmı arkuat nükleustan salınan NPY üretiminin leptin tarafından baskılanması ile açıklanabilir (Magni, 2003). NPY güçlü bir iştah uyarıcısıdır ve birçok hipofiz hormonunun düzenlenmesinde (somostatini uyararak, gonadotropinleri baskılayarak veya hipofizer adrenal akisi uyararak BH baskılanmaktadır) görev almaktadır (Chan ve ark., 1996).

2.2.3 Leptin ve Endokrin Sistem

Bir tokluk faktörü olarak bilinen leptinin enerji dengesinin düzenlenmesindeki rolü dışında endokrin ve immün fonksiyonları da düzenlediği gösterilmiştir. Leptin reseptör izoformları çok çeşitli dokularda gösterilmiştir. Bunlardan kalp, plasenta, akciğer, karaciğer, kas, böbrek, pankreas, dalak, timus, prostat, testis, over, ince barsak ve kolon, leptin reseptörlerinin varlığının bulunduğu dokulardır. Ön hipofizde leptin reseptörlerinin bulunması, burada salgılandığını ve bu hormonun ön hipofiz hormonlarının salgılanmasında da düzenleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Leptin salınımı sadece adipoz doku tarafından değil diğer doku ve organlar tarafından da yapılır ve diğer sitokinler gibi çok çeşitli hücre tiplerinde pleiotropik etkiler yapar.

Leptinin kan konsantrasyonunun vücuttaki yağ miktarı ile orantılı olduğu biliniyor. Kadınlarda yağ oranının fazla ve dağılımının farklı olması nedeniyle leptin kan seviyeleri daha yüksektir. Aynı zamanda testosteronun leptin seviyesini baskılaması da bu durumda rol oynayan bir faktördür (Himms ve Hegen, 1999). Leptin yaşamın farklı dönemlerinde de kendini gösterir. Örneğin overlerde sentez edilir oosit tarafından taşınır ve gebeliğin son ayında plasenta ve fetüs tarafından da imal edilir. Laktasyondaki meme bezleri tarafından yapılır ve yeni doğan bu şekilde anne sütünden leptin alır. Tüm doku ve organları gerek hücreler üzerine direkt etkisi ile gerekse beyne etkisi ile çeşitli hipofizer fonksiyonları ve nöronal olarak innerve edilmiş periferik organları etkiler. Farelerde termoregülasyon ve beslenme yanında çeşitli hipotalamik-hipofizer-endokrin organ ekseninde (adrenal, tiroid, pankreatik, gonadal, büyüme hormon) düzenleyici rol oynar. Birçok fonksiyonda rol oynasa da hipotalamik-hipofizer-endokrin organ

ekseninde ve beslenme düzenlenmesindeki rolü insanlar için iki baskın önemli rol olarak görünmektedir.

Leptinin karıştığı ve şu an için önemli görülen diğer alanlar; hematopoez, anjiyogenez ve immün yanıttır. Leptin ve leptin eksikliğinin etkilerinin araştırılması amacı ile fare ve obez insanlardan alınan kan örnekleri incelenmiştir. Daha önceki çalışmalarda obez kişilerin kanlarında leptin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Leptin seviyelerindeki yükselme yağ kitlesine orantılı olarak gelişmektedir. Bu durumda leptin rezistansı adlı bir kavram oluşmuştur. Muhtemelen db/db farelerde oluşan leptin reseptör geninde mutasyon insanlarda saptanamamasına rağmen obez insanlar da leptine rezistandır. Halen obezite gelişmesinde rol oynayıp oynamadığı kesin olarak bilinmiyor. Yüzlerce çalışmanın çok azında leptin mutasyonu sonucu gelişen obezite bulunmuştur (O'Rahilly, 1998).

2.2.3.1 Leptin ve Kortizol

Glukokortikoidler leptinin fizyolojik düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar (Dagago- Jack ve ark., 2005). İn vitro ve in vivo çalışmalarda kortizolün leptin üretimini uyardığı gösterilmiştir. Ratlarda periferik glukokortikoid infüzyon adipoz dokuda ob geni ekspresyonunu ve hiperleptinemiye indüklerken besin alımını azaltarak kontrollere göre vücut ağırlığı artışını azaltmaktadır (Zakrzewska ve ark., 1999). İnsanlarda kortikotropik aksın akut olarak uyarılması her zaman leptin seviyesinin anlamlı olarak değiştirmemesine rağmen glukortikoid eklenmesi leptin salınımını arttırmaktadır (Kolaczynski ve ark., 1997). Kronik kortizol hipersalınımının sadece hiperleptinemiye indüklemekle kalmadığı ayrıca obez insan gruplarında da leptin rezistansına neden olabileceği ileri sürülmektedir (Ur ve ark., 1996).

2.2.3.2 Leptin ve İnsülin

İnsülinin leptin mRNA ekspresyonunun düzenlenmesine katıldığı görülmesine rağmen etkisi dolaşımdaki glikoz düzeyine bağlı olarak değişmektedir (Andersen ve ark., 1997). Leptin üretiminin beslenme sonrası artan insülin ile arttığı ve açlık durumunda düşen insülin ile azaldığı gösterilmiştir (

French ve Castiglione, 2002). Emilson ve ark. (1997) çok yüksek leptin konsantrasyonunun ob/ob farelerde perfüze pankreastan insülin salınımını engellerken Zucker falfa sıçanların pankreasında etkili olmadığını göstermişlerdir. Pocai ve ark. (2005) leptinin merkezi olarak infüze edilmesinin hiperfajiya ile indüklenen hepatik insülin rezistansını engellediğini ileri sürmektedirler. Leptin ve insülin arasında belirli bir uyum vardır.

2.2.3.3 Leptin ve Büyüme Hormonu

Leptinin büyümede de etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. BH lipoliz ve total enerji tüketiminin güçlü bir uyarıcısıdır. BH eksikliği vücut yağ oranı artışı ve artmış plazma leptin seviyeleri ile birlikte (Clement, 1999). BH tedavisi akut olarak plazma leptin konsantrasyonlarını etkilemese de (Norselund ve ark., 1998) uzun sürede vücut yağ oranını ve leptin konsantrasyonunu düşürmektedir (Janssen ve ark., 1997). Plazma leptin seviyelerindeki düşüş uygulanmış olan BH tedavisinin başarısının bir markırı olabilir (Kriström ve ark., 1998). Leptinin, büyüme hormonu üzerine bir etkisinin bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili ve birbiri ile çelişen iki görüş bulunmaktadır birine göre leptin muhtemelen büyüme hormonu sekresyonunu stimüle eder çünkü leptin rezistansı bu etkiyi azaltmaktadır (Scacchi ve ark., 1999), diğerine göre ise leptin büyüme hormonu sekresyonunu inhibe etmekte böylece obez bireylerde düşük büyüme hormonu sekresyonu gelişmektedir (Casanueva ve ark., 1998). BH kullanımının leptin üzerine kısa dönemde uyarıcı, uzun dönemde ise baskılayıcı etkisi vardır. İnsanlarda açlıkta, büyüme hormonu ve IGF-I düzeyleri üzerine leptinin rolünün bulunup bulunmadığı tartışmalıdır (Cocchi ve ark., 1999). Leptin ve büyüme hormonu arasında negatif geribildirim lobunun olduğu ileri sürülmektedir. Leptin tedavisi, hipotalamik somatostatin üretimini inhibe ederek ve BSHS'nu üretimini uyarak BH üretimini uyararak (Cocchi ve ark., 1999). Leptin antiserum eklenmesi spontane BH salınımını azaltırken ratlarda açlığın büyüme hormonu salınımı üzerindeki inhibitör etkisini tersine çevirmektedir (Carro ve ark., 1997). Bunun yanında intraserebroventriküler leptin eklenmesi de BH salınımını uyararak (Tannenbaum ve ark., 1998). Birçok çalışmada BH eksikliği olan yetişkinlerde kronik BH verilmesi ile leptinemanın azaldığı gösterilmiştir (Gill ve ark., 1999).

2.2.3.4 Leptin ve Diğer Hormonlar

Leptin ve diğer hormonlar arasında da negatif geribildirim loplari görölmektedir. Leptinin T3 üretimini promote ettiği görölürken (Legradi ve ark., 1997) yüksek T3 düzeyinin dolaşımdaki leptin düzeyini düşürdüğü görölmektedir (Escobar Morreate ve ark., 1997). Popovik ve ark. (2005) uzatılmış açlığın serum leptin düzeyini baskılarken aynı zamanda tiroid uyarıcı hormon (TSH) salımını da baskıladığını göstermişlerdir. Katekolominler leptin üretiminin düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar. Bu hormonlar intrasellüler cAMP (siklik AMP) üretimleri sayesinde leptin üretimini baskılamaktadırlar (Fritsche ve ark., 1998).

Leptin reseptörlerinin adrenal medullada bulunduğu ve leptininin, kültüre edilmiş kromatik hücrelerde epinefrin ve norepinefrin sentez ve salınımını güçlü bir şekilde uyardığı görölmektedir (Takekoshi ve ark., 1999). Bazı cinsiyet hormonlarının plazma konsantrasyonları ile leptin arasında yüksek korelasyonlar mevcuttur. leptin, östrojen ile pozitif korelasyon gösterirken testesteron ile negatif korelasyon göstermektedir (Paolisso ve ark., 1998). Östrojenin leptin üretimini uyarırdığı (Kristensen ve ark., 1999) ve testesteron üretiminin bir bölümünün de leptin tarafından düzenlendiğı görölmektedir (Tena-Sempere ve ark., 1999). Wabritsch ve ark. (2001) zayıf erkek ve bayanlarda leptinin hipotalamik-hipofizer-gonodal akisin düzenlenmesinde de önemli bir rol üstleniyor olabileceğini göstermişlerdir.

2.2.4 Leptin Dağılımı ve Obezite ile İlişkisi

Leptinin hem beyin hem de periferik dokularda yerleşik reseptörlere sahip olduğu ve bu reseptörler aracılığıyla beslenme, termogenez, immun sistem, üreme, kemik dansitesi, beyin gelişimi, hemodinami, solunum, sempatik sinir aktivitesi ve karaciğerde insülin-ilişkili fonksiyonların düzenlenmesinde rol aldığı belirtilmiştir. Bu fonksiyonlarının büyük bir kısmı MSS aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Leptinin MSS'ndeki etkileri çok daha yaygındır. Leptin eksikliğinde beyin ağırlığında azalma, nöronlarda da yapısal bozuklukların ortaya çıktığı belirlenmiştir. Leptinin beyne girişı hakkında çok az bilgi mevcuttur. Leptinin beynin çeşitli bölgelerine ulaşabilmesi için Kan-Serebrospinal Sıvı

(KSSS) ve/veya Kan-Beyin Bariyerinden (KBB) geçmesi gereklidir. Serebrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonunun leptinin plazma konsantrasyonu ile ters korele olduğunu savunan araştırmacılar vardır (Schwartz ve ark., 1996). Bu özelliğe bağlı olarak erkeklerde serebrospinal sıvıdaki leptin oranı kadınlara göre daha yüksektir (Ksistine ve ark., 1998).

Bunun dışında serebrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonunu etkileyen diğer bir faktör de transport sisteminin doyurulabilir olmasıdır (Banks ve ark., 1996). Son zamanlardaki in situ beyin perfüzyon çalışmaları leptinin hem Kan-SSS hem de KBB'den taşınmasında rol oynayan taşıyıcıların tanımlanmasını ve kinetik özelliklerinin ortaya konmasını sağlamıştır. Kısa form reseptörler taşıyıcı kabul edilmesine rağmen taşıyıcıların ayrı bir orijinden kaynaklandığı da ileri sürülmektedir. Beyin leptin alımının, soğuk leptin verilmesiyle (ob/ob ve db/db farelerinde) tamamen bloke edilememesi reseptör ve transportörlerin farklı orijinlerden kaynaklanabileceğini ve doyurulabilir / doyurulabilir olmayan ikili transport sisteminin varlığını ortaya koymaktadır (Nam ve ark., 2001). Leptin beynin her bölgesine KBB yoluyla taşınır. Ancak bu taşınma hızı beyinde bölgesel değişiklik gösterdiği gibi leptin miktarları da her beyin bölgesinde farklıdır. Hipotalamus en hızlı oranda leptin alımının görüldüğü beyin bölgesidir. Buna karşılık en yavaş leptin alımı serebral kortekste gözlenir. Beyine leptin transportu serum leptin düzeyi ile lineer bir ilişki göstermez. Düşük serum leptin düzeyinde hızlı olan transport, serumda yükselen leptin düzeyiyle aynı hızda artmaz. Bu da leptin taşıyıcılarının saturasyonunu gösterir. Beyinde leptin taşınmasında gözlenen bu saturasyon beynin değişik bölgelerinde farklılık gösterir. Bu durum, serum leptin düzeyi düşükten yükseğe değiştiğinde bazı beyin bölgelerinin nispeten daha az transport duyarlılığı gösterdiğini ortaya koyar. Serum leptin düzeyi yüksek iken (30 ng/ml) pons ve medulla en yüksek transport hızına sahiptir (Campfield ve ark., 1995). Hipotalamusta ise en yavaş transport hızı saptanır ve bu beynin ortalama transport hızından daha düşüktür. Buna göre, beynin her bölgesi için transportu tetikleyen serum leptin düzeyi de farklıdır. Ayrıca eğer leptinin farklı etkileri farklı beyin bölgeleri aracılığı ile gerçekleşiyorsa o zaman leptinin her farklı etkisi için optimum serum leptin düzeyleri de farklı olacaktır (Schwartz ve ark., 1996).

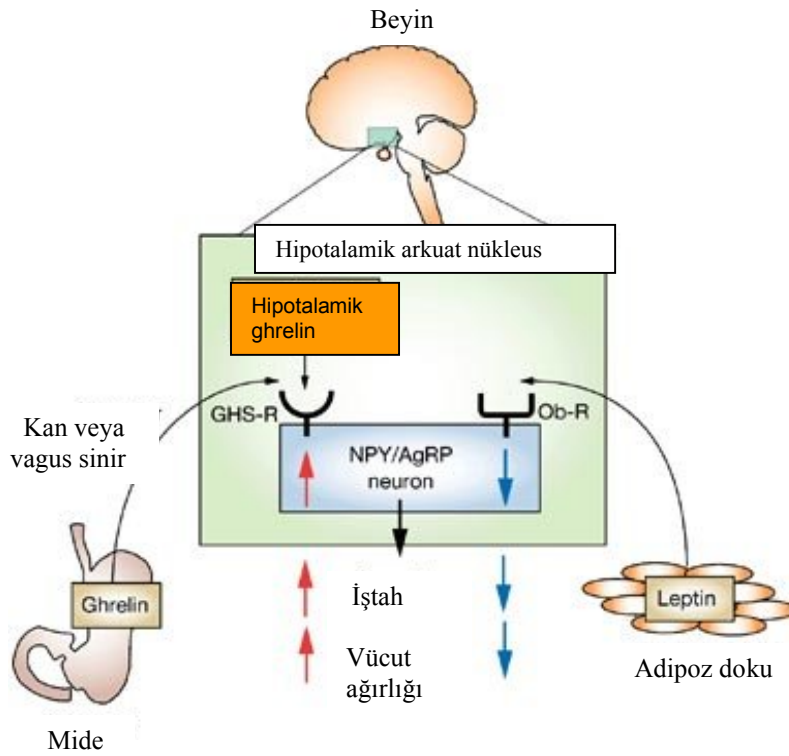
İnsanlarda gözlenen obezite, yalnızca leptin yokluğundan kaynaklanmaz. Leptinin obezlerde etkili olamamasının diğer bir nedeni de kendisine karşı ortaya

ıkan dirençtir. Leptin direncinde önemli olan efektör düzeyidir. Leptine direnci yenmek için daha yüksek leptin düzeyi gerekir, bunun için yağ dokudan daha çok leptin salınır, daha çok leptin salınımı kendisini üreten yağ dokunun artışına yol açar. Leptine direncin klasik nedeni, leptin reseptörlerinde veya post-reseptör fonksiyondaki bir bozukluktur. Leptin etkili olmak için KBB'ni geçmek zorunda ve bu geçiş satüre olabilen taşıyıcılara bağlı olduğundan taşıyıcı fonksiyonlarındaki bir bozuklukta leptine dirence yol açar. KBB'den geçişteki bir bozukluk dolaşımdaki veya periferik uygulanan leptine dirençte rol oynar MSS içindeki leptinin etkisini değiştirmez (Banks ve ark., 2004).

Bugüne kadar elde edilen veriler leptine direncin hem KBB'ndeki taşıyıcılardaki hem de MSS'indeki reseptörler düzeyindeki bozuklukların yol açtığını gösterir. İnsan ve hayvan deneylerinden elde edilen bulgular, obezitenin temel nedeninin, serum leptininin KBB'den transportundaki bozukluklardan kaynaklandığını ortaya koymuştur (Banks ve ark., 2001). KBB'den leptin transportunun obez Zucker sıçanları, obez Koletsky sıçanları, diyetle şişmanlatılan sıçanlar ve maturasyon obezitesi gösteren farelerde azalmış veya tamamen yok olduğu gözlenmiştir. Maturasyon obezitesi modelinde obez farelerde (kan leptini 30 ng/ml), intravenöz uygulanan leptin, normal farelerdekinin (kan leptini 10 ng/ml) ancak 1/3 kadar taşınmıştır. Grldğu gibi serum leptin düzeyi obez farelerde 3 kat yüksek olmasına karşın leptin transportu normallere göre 3 kat daha düşüktür. Bu sonuç, leptin direncinde KBB' ndeki transport bozukluğunun %100'e yakın sorumlu olduğunu gösterir. Bunun gibi insanlarda da elde edilen bulgular, transport sistemlerindeki bozuklukların SSS'nde bulunan leptin reseptörlerindeki bozukluklardan çok daha önemli olduğunu ortaya koymuştur (Banks ve ark., 2002) . Beyin bölgeleri arasında leptin taşınması ve satürasyonu da farklılıklar gösterir. MSS'ne taşınan maksimum leptin miktarı açısından, beynin çeşitli bölgeleri arasında anlamlı farklar saptanır. Hipotalamus leptin transportunun en fazla serebral korteks ise en az olan beyin bölgesidir (Zlokovic ve ark., 2000). Kısa form leptin reseptörlerinin Kan-SSS ve KBB'de leptin transportunda rol aldıkları kabul edilir. Fizyolojik serum leptin düzeylerinde SSS'e leptin transportu hızlı, ancak yüksek farmakolojik düzeylerde SSS'e transport satüre olur. KBB'den transport önem kazanır. Leptin transportrleri beynin bütün bölgelerinde kısmen satüre olurlar. Bu durum sadece obez kişilerde serumda görülen yüksek leptin düzeyinde değil, tüm leptin düzeylerinde gözlenir.

2.3 Ghrelin ve Leptin Arasındaki İlişki

Ghrelin ve leptin besin alımını zıt olarak etkilemektedirler (Vriese ve Delporte, 2007). Ghrelinin tersine, leptin yağ dokuları tarafından salınan ve besin alımını azaltıp, enerji harcanımını artırarak vücut yağ dokularının artmasını engelleyerek koruyan bir proteindir. Açlık durumunda plazma ghrelin düzeyi artarken plazma leptin seviyesi azalmaktadır. Leptin verilmesinden sonra ghrelin konsantrasyonu azalırken enerji harcanımı artmaktadır (Shintani ve ark., 2001).



Şekil 2.10. Leptin ve ghrelinin hipotalamik iştah düzenlenmesindeki rolleri (Kojima ve Kangawa (2006)'dan uyarlanmıştır). AgRP, agouti-related peptide; BHSR, büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (ghrelin reseptörü); NPY, nöropeptid Y; Ob-R, leptin reseptör.

Hipotalamustaki arkuat nükleus leptin ve ghrelinin ana etki bölgesidir. Ghrelinin mideden salınan periferik oreksijenik bir uyarıcı iken leptin adipoz dokudan salınan anoreksijenik bir uyarıcıdır. Ghrelin arkuat nükleusta NPY ve AgRP eksprese

eden nöronları uyarırken leptin bu nöronları baskılamaktadır. Ghrelin NPY salınımı artırarak iştahı ve vücut ağırlığını azaltırken leptin NPY salımını azaltarak bu etkileri baskılamaktadır.

2.4 EGZERSİZE GHRELİN VE LEPTİN CEVABI

2.4.1 Ghrelin ve Egzersiz

Egzersiz esnasında negatif enerji dengesi oluşmakta ve bu enerji açığı egzersizin süresine ve şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle egzersiz, besin kısıtlamasıyla ortaklaşa veya tek başına obezitenin tedavisinde ve vücut ağırlığının kontrolünde kullanılan farmakolojik olmayan etkin bir yöntemdir (Mota ve ark., 2007; Erdmann ve ark., 2007). Akut submaksimal ve maksimal egzersiz ile uzun süreli egzersizin hipotalamik- hipofiz-adrenokortikal sistemdeki hormonları uyardığı ve çeşitli değişikliklere sebep olduğu bilinmektedir. (Jürimäe ve ark., 2006; Kraemer ve ark., 2004). Aşağıda şimdiye kadar yapılan akut kısa süreli (<60 dk.), akut uzun süreli (60 dk.≤) ve kronik egzersiz (3 ay ≤) –ghrelin ilişkisini inceleyen araştırma sonuçları verilmiştir.

2.4.1.1 Akut Egzersizin Ghreline Etkisi

2.4.1.1.1 Akut Kısa ve Uzun Süreli Egzersizin Ghreline Etkisi

Aşağıdaki Tabloda da görüldüğü gibi kısa ve uzun süreli akut egzersiz sonuçları oldukça çelişkilidir.

Tablo 2.3. Akut kısa ve uzun süreli egzersizin total ghreline etkilerini inceleyen araştırmalar ve sonuçları

Yazarlar ve yıl	Kontrol	Denek sayısı ve özellikleri	Egzersizin kapsamı ve tipi	Kan numunelerinin toplanma zamanları	Total Ghrelin Cevabı
Burns ve ark. 2007 b	Var	19-32 yaş 9 erkek-9 bayan	Max VO2'nin %73,5 60 dk. koşu bandı koşusu.	Egzersiz ve egz. sonra 2 saat boyunca 30dk. bir	Değişmedi
Schmidt ve ark. 2004	Yok	8 genç erkek	Farklı günlerde Max. VO2'nin %50, %70 ve % 90	Egz. Öncesi ve hemen sonra	Değişmedi
Stokes ve ark., 2005	Var	7 erkek	Bisiklet ergometresinde 30 sn. sprint	Egz. Öncesi, egz. Hemen sonra ve 10 ve 30dk. sonra	Egzersizden sonra azaldı
Kraemer ve ark., 2004	Yok	9 erkek	10 RM %80, 12 tekrar, 4 set ve 90 sn dinlenmeli farklı günlerde eksantrik ve konsantrik	Eg. Öncesi, egz. Hemen sonra ve 15 dk. sonra alındı	Değişmedi
Kraemer ve ark., 2004	Var	9 iyi antrenmanlı erkek	Artan hızda koşu bandı egz.(Max.VO2'nin %60 10 dk., %75 10 dk., %100 2 dk.)	Egz. 40 dk. ve 10 dk. önce; Egz. Anında şiddet artırımı öncesi ve toparlanmada 15 dk. Arayla	Değişmedi
Erdmann ve ark., 2007	Var	21 erkek ve bayan	Şiddet grubu. Farklı günlerde anaerobik eşik altı (50W) ve eşik üstü(100W) 60rpm, 30 dk egzersiz. Süre grubu. Farklı günlerde 50 W, 60rpm şiddetinde 30,60,120 dk. Egzersiz	Test boyunca 15 dk. arayla	Sadece 30 dk, 50 W egzersizde artmıştır
Jüramai ve ark., 2007 a	Yok	8 elit kürekçi	6000 m. Maksimal kürek testi (19-20 dk)	Egz. Hemen önce, hemen sonra ve 30 dk. Sonra	Ghrelin Egz. Hemen sonra %24,4 artmıştır.
Martins ve ark., 2007	Var	6 erkek, 6 bayan	Max. KAH'ın %65 60 dk. bisiklet egzersizi	Egzersizden önce egz esnasında ve egz hemen sonra belirli aralıklarla alınmıştır	Değişmedi
Jüramai ve ark., 2007 b	Yok	9 elit erkek kürekçi	Anaerobik eşik altı ve üstü 30 dk. iki egzersiz	Egz. Hemen önce, sonra ve 30 dk. Sonra	Değişmedi
Mackelvie ve ark., 2007	Var	17 aşırı şişman ve 17 normal ağırlıklı adölesan	Ardışık 5 gün maksimal kalp atım hızının %65-75 arasında 1 saatlik egzersiz	4 saat boyunca 30 dk. Aralıklı	Her iki grupta total ghrelin değişmemiştir.

2.4.1.1.2 Akut Direnç Egzersizinin Ghrelinin Etkisi

Direnç egzersizleri esnasında ghrelinin ve BH cevabını inceleyen sadece birkaç tane araştırma mevcuttur.

Kramer ve ark. (2004 b) 9 erkekte, farklı günlerde yapılan egzantrik ve konsantrik (10 RM %80, 12 tekrar, 4 set, 90 sn dinlenme) egzersizde glikoz ve insülinin arttığı ve ghrelinin değişmediğini rapor etmişlerdir. Takono ve ark. (2005) 11 antrenmansız erkek ile yapmış oldukları çalışmada kısa süreli ve düşük şiddetli direnç egzersizlerinin BH ve IGF-1 arttırmasına rağmen ghrelinin etkilemediğini bildirmişlerdir. Chanbari ve Niaki (2006) akut dairesel direnç egzersizi sonrasında (1-RM %60, 10 egz. 3 tur) BH artışıyla ghrelinin azaldığını ve egzersizden 24 saat sonra BH normal seviyesine dönmesiyle ghrelinin yükseldiğini bildirmişlerdir.

Sonuç olarak bütün çalışmalarda olmasa da birçok çalışmada total ghrelinin konsantrasyonunun kısa süreli egzersizlerden etkilenmediği rapor edilmiştir. Ayrıca birçok çalışmada BH akut egzersiz ile artmış ve bu artışın ghrelinin tarafında düzenlenmediği gösterilmiştir.

2.4.1.2 Uzun Süreli Kronik Egzersizin Ghrelinin Etkisi

Egzersiz ağırlık kontrolü yönteminin vazgeçilmez bir parçasıdır ve besin kısıtlaması ile ortaklaşa kullanılmaktadır. Obez ve sağlıklı bireyler ile yapılan çalışmalarda egzersiz ve besin kısıtlaması sonrası ağırlık kaybı ile ghrelinin seviyesinin yükseldiği bulunmuştur.

Yuki ve ark. (2007) 25 obez çocukta (17 erkek, 8 kız) diyet ve egzersizden (aerobik ve direnç egzersizi) oluşan 3 aylık bir zayıflama programı sonrasında vücut ağırlığı ve vücut yağ yüzdesinin azaldığı, BH ve IGF-I'in değişmediği ve serum ghrelinin arttığını rapor etmişlerdir. Sontoso ve ark. (2007) 35 hiperlipidemik bayanda diyet ve egzersizi kapsayan 6 aylık zayıflama programı sonunda vücut ağırlığının azaldığını ve ghrelinin % 21,2 arttığını rapor etmişlerdir. Zahorska ve ark. (2004) obez bayanlarda 3 aylık bir zayıflama programı (diyet+egzersiz) sonrasında ortalama 8,7 kg. ağırlık kaybı, BKİ ve vücut yağ yüzdesinde azalma ile birlikte ghrelinin artışı rapor etmişlerdir. Maestu ve ark. (2008) Ulusal şampiyonaya katılmadan 13 hafta önce vücut yağ yüzdesini

azaltmak amacıyla antrenman volümünü arttırarak besin alımını azaltan 14 vücut geliştirme sporcusunda (7 yarışma, 7 kontrol) 13 hafta sonrasında vücut ağırlığı, BKİ ve vücut yağ yüzdesi anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte yarışmaya 5 hafta (% 20,4) ve 3 (%6) gün kala plazma ghrelin düzeyi artmıştır. Ayrıca obez olmayan sedanter bayanlarda 3 aylık diyet ve egzersiz programı sonucunda vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi ve tokluk hissi azalırken serum total ghrelin düzeyi artmaktadır (Leidy ve ark., 2007). Bu bulgular, ghrelin enerji açığı olduğunu gösteren sistemde anahtar rol oynayan metabolik bir uyarıcı olduğunu ve bu sistemde muhtemelen enerji açığının kapatılmasında rol oynadığını göstermektedir. Yukarıdaki bulgulara karşın Sartorio ve ark. (2007) 7 haftalık Everest dağı tırmanışı sonrasında 9 elit dağcının vücut ağırlığında anlamlı bir azalma olmasına rağmen leptin ve ghrelinin değişmediğini bildirmişlerdir. Buna karşın yüksek irtifa tırmanışı sonrası BH ve IGF-1 ve IGFBP-3 artmıştır.

Son yıllarda yetişkinler ve çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar ağırlık kaybının dolaşımdaki ghrelini arttırdığını göstermektedirler. Ağırlık kaybının dolaşımdaki ghrelini arttırma mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle beraber pozitif enerji dengesini 3 mekanizma sayesinde uyarıldığı sanılmaktadır. Birincisi BH' dan bağımsız olarak yağ kullanımının azalması ve karbonhidrat kullanımının artması. İkicisi BH ve IGF-1 üretiminin artışı ile ortaya çıkan anabolik etki. Üçüncüsü ise muhtemelen NPY yolu ile gerçekleşen uzun süreli besin alımının uyarılmasıdır (Zahorska ve ark., 2004). Nitsche ve ark. (2007) obez çocuklarda ve adolesanlarda 10 günlük kalori kısıtlaması ve egzersiz sonrasında BKİ azaldığını ve solunumsal değişim oranı (RQ) ile ghrelinin arttığını ve ikisi arasında ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Bu da bize ghrelinin, substrat oksidasyonu değişiminin hassas bir göstergesi olduğunu göstermektedir. RQ değeri arttıkça yağ kullanımı azalmakta ve karbonhidrat kullanımı artmaktadır. Diğer bir ifade ile vücut ağırlığı azaldıkça ghrelin düzeyi yükselmekte ve yağ depolarını korumak amacıyla yakıt olarak karbonhidratların kullanımını arttırmaktadır. Buna ilaveten ghrelin arkuat nükleusta NPY/AgRP nöronları aktive ederek besin alımını uyarmaktadır (Kevin ve ark., 2006).

Obez kişilerde ağırlık kaybı sonrası ghrelin artışı muhtemelen kaybedilen kiloların (negatif enerji dengesi) pozitif enerji dengesi ile geriye alınması için gerçekleşmektedir.

2.4.1.3 Egzersizin Açıl ve Des-Açıl Ghreline Etkisi

Günümüze kadar egzersiz açıl ve des-açıl'e etkilerini ıceleyen sadece birkaç tane araştırma (Broom ve ark., 2007; Kim ve ark., 2008; Mackelvie ve ark., 2007; Marzullo ve ark. 2008) mevcuttur. Bu araştırmalarda kullanılan denekler ve egzersizlerin etkisi Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Tablo 2.4. Egzersizin Açıl ve Des-açıl ghreline etkisini inceleyen araştırmalar ve sonuçları

Yazarlar ve yıl	Kontrol	Denek sayısı ve özellikleri	Egzersizin kapsamı ve tipi	Kan numunelirinin toplanma zamanları	Ghrelin Cevabı
Brom ve ark., 2007	Var	9 erkek	Max. VO ₂ %72 60 dk.	30 dk. aralıklı	İlk 3 saatte ve toplam 9 saatte kontrollere göre daha düşük
Kim ve ark. 2008	Var	17 aşırı şişman çocuk	12 haftalık kronik egz.	Egz. Önce 1., 4. ve 12. hafta	12 hafta sonunda açıl ghrelin değişmemiştir.
Marzullo ve ark. 2008	Var	8 Obez erkek	Tükeninceye kadar inkremental bisiklet egzersizi	Egz. Önce, egz. Pik seviyesinde ve egz. Hemen sonra, 20 ve 40 dk.	Her iki grupta da açıl ghrelin azalmıştır
Mackelvie ve ark., 2007	Var	17 aşırı şişman ve 17 normal ağırlıklı adelosan	Ardışık 5 gün maksimal kalp atım hızının %65-75 arasında 1 saatlik egzersiz	4 saat boyunca 30 dk. aralıklı	Her iki grupta da açıl ghrelin artmıştır

2.4.2 Kronik Egzersiz (Antrenman), Yeme Bozukluğu ve Ghrelin İlişkisi

Birçok sporcu bayanda ideal vücut ağırlığının ve vücut şeklinin sağlanması için bilinçli olarak yapılan besin alımında kısıtlama ile kronik enerji açığı ve metabolik adaptasyonlar meydana gelmektedir (Cobb ve ark., 2003).

Hayvan ve insan deneylerinde kronik enerji eksikliğinin amenore gibi enerji ile ilişkili menstrual bozukluklara sebebiyet verdiği gösterilmiştir (De Souza ve Williams, 2004b, 2005; Williams ve ark., 2001). Enerji ile ilişkili menstrual bozukluklara sahip olan bayanlarda ve bayan sporcularda yeme bozukluğu skorları daha yükseti (Beals ve Hill, 2006). De souza ve ark. (2007) egzersiz yapan ve yüksek yeme bozukluğu skoruna sahip bayanların ghrelin konsantrasyonlarının egzersiz yapan veya yapmayan ve normal yeme bozukluğu skoruna sahip bayanlardan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerir. Ayrıca yeme bozukluğu ile ghrelin arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. Bu da bize ghrelinin kronik enerji açığının muhtemel bir göstergesi olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak insan deneklerinin kullanıldığı çalışmalarda egzersiz esnasındaki ghrelin raporları birbirleri ile çelişmektedir. Birçok araştırmada kısa veya uzun süreli egzersizin dolaşımdaki ghrelin düzeyini etkilemediği rapor edilmesine rağmen uzun süreli kronik egzersiz sonucunda oluşan vücut ağırlığı kaybında ghrelinin arttığı bildirilmiştir. Bu farklılıkların bazıları egzersizin şiddet, süre ve tipindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi çalışmadaki deneklerin özelliklerinden veya çalışma dizaynından kaynaklanabilir.

2.4.3 Egzersizde BH ve Ghrelin İlişkisi

Ghrelin muhtemel besin alımını uyaran oreksijenik özellikleri olan ilk gastrointestinal hormondur (Kojima ve ark., 1999; Wren ve ark., 2001). Beslenme düzenlenmesinden başka, ghrelin BHSR aktivasyonu yolu ile BH serbestlenmesini de uyarmaktadır (Kojima ve ark., 1999; Takaya ve ark., 2000) Bu ikinci etkisinden dolayı egzersiz esnasında BH salınımına ghrelinin muhtemel etkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Egzersiz esnasında BH salınımı artışından dolayı birçok çalışmada egzersiz, BH ve plazma ghrelin (total) düzeyi arasındaki

ilişki incelemiştir. Birçok araştırmada değişik şiddet ve sürelerde yapılan egzersizde BH' da istatistiksel olarak artış gözlenirken, plazma ghrelin konsantrasyonu değişmemektedir (Ghanbari ve Niaki, 2006). Bu da BH'nun bu şartlarda periferik ghrelin tarafından düzenlenmediğini işaret etmektedir. Fakat bu sonuç hipotalamik nöronlardan salınan ghrelinin potansiyel katkısını azaltmamaktadır. Sadece bir tane çalışmada egzersiz sonrasında BH ve ghrelinde artış rapor edilmiştir. Yuki ve ark. (2007) 25 obez çocuk üzerinde yaptıkları araştırmada diyet ve egzersiz temelli uzun süreli zayıflama programının BH ve IGF-1 etkilemeden serum ghrelini arttırdığını rapor etmişlerdir. Jüramai ve ark. (2007b) 9 elit erkek kürekçiye anaerobik eşik altı ve eşik üstü 30 dakikalık egzersiz yaptırmışlar ve egzersiz sonrasında BH artmasına rağmen total plazma ghrelin konsantrasyonunun anlamlı olarak değişmediğini rapor etmişlerdir. Ayrıca ghrelinin BH, leptin, insülin ve glikoz ile anlamlı olarak bir ilişkisinin bulunmadığını bildirmişlerdir.

2.4.4 Egzersizde Açlık- Tokluk Hissi ve Ghrelin İlişkisi

Egzersizin açlık/tokluk hissine ve besin alımına etkisi oldukça tartışmalı ve egzersizin şiddet ve süresine bağlıdır (Imbeault ve ark., 1997; Lunch ve ark., 1998). Bazı çalışmalar yüksek şiddetli egzersizin besin alımını uyardığını gösterirken (Lavvin ve ark., 1998) diğerleri bastırdığını söylemektedirler (Vesterterp ve ark., 1997). Düşük ve orta şiddetteki egzersizler ne besin alımını ne de açlık hissini (Imbeault ve ark., 1997) değiştirmemektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar 2 saatlik egzersiz sonrasında besin alımı artışının olduğunu (Verger ve ark., 1997) ve 60 dakikadan daha az egzersiz sürelerinin çoğunlukla etkili olmadığını göstermektedirler. Erdmann ve ark. (2007) 7 sağlıklı denek üzerinde farklı şiddet ve sürelerdeki egzersizin açlık hissi ve besin alımına etkisini incelemişlerdir. Bu çalışma sonucuna göre. kısa süreli (30 dk. ve ya 60 dk.) ve düşük şiddetli (50 w), sırasıyla 85 veya 170 kcal. harcanan bir aerobik egzersizin açlık/tokluk hissi ve egzersiz sonrası besin alımına etkisi yoktur. Benzer şekilde şiddet 100 Watt'a arttırıldığında da aerobik egzersizin etkili olmadığı görülmektedir. Fakat 50 Wattlık bir şiddette 120 dakika yapılan (340 kcal) egzersizin açlık hissini değiştirmeden besin alımı artışına neden olduğu rapor edilmiştir. Uzun süreli egzersiz Stubbs ve ark.(2002) tarafından da

desteklenmektedir. Stubbs ve ark. 120 dk. günlük egzersizin (3x40) günlük enerji alımında orta seviyede bir artışa sebep olduğunu fakat toplam 80 dakikanın (2x40) besin alımına bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Ghrelin besin alımı değişimini açıklayabilecek muhtemel adaylardan biridir. Plazma ghrelin düzeyi orta şiddetteki (50 w) aerobik egzersizde yükselmesine rağmen yüksek şiddetlerde (100 w) yükselmemektedir. Ayrıca plazma ghrelin düzeyindeki yükselme açlık hissi değişimi ile paralel değildir (Erdmann ve ark., 2007). Açlık hissi egzersiz esnasında ve sonrasında baskılanmasına rağmen plazma total ghrelin konsantrasyonu değişmemektedir (Burns ve ark., 2007). Bu da bize egzersiz esnasında ve sonrasındaki açlık hissinin plazma total ghrelin konsantrasyonu ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

2.4.5 Egzersiz ve Besin Kısıtlamasının Ghrelin Üzerindeki Farklı Etkileri

Hubert ve ark. (1998) egzersiz ile oluşturulan enerji açığı ile besin kısıtlaması ile oluşturulan enerji açığının açlık hissi ve enerji alımı üzerine etkisini karşılaştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda besin kısıtlamasının açlık ve enerji alımını arttırırken egzersizin buna neden olmadığı anlaşılmıştır. Bu bulgular besin kısıtlamasına iştah cevabı ile kısa süreli egzersizin iştah cevabının birbirlerinden tamamen farklı olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalar egzersiz ve/veya diyet sonucu vücut ağırlığında anlamlı azalma olmasına rağmen total ghrelin konsantrasyonunda anlamlı bir değişikliğin olmadığını rapor etmişlerdir. Ravussin ve ark. (2001) açlık ghrelin düzeyinin negatif ve ya pozitif enerji dengesi ile değişen vücut ağırlığı ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte Leidy ve ark. (2004) ghrelin düzeyinin vücut ağırlığı kaybının miktarı ile orantılı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Foster ve ark. (2005) % 17'lik ghrelin artışının sadece egzersiz ile ve orta düzeyde ağırlık kaybedenlerde meydana geldiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca Yukawa ve ark. (2006) ghrelin artışının sadece kalori kısıtlaması ile vücut ağırlıklarının % 2'sini kaybeden deneklerde meydana geldiğini bildirmişlerdir. Kim ve ark (2008) % 5'lik ağırlık kaybı ile total ghrelin ve des-açıl ghrelin artışı bildirmişlerdir. Mackelvie ve ark. (2007) 1 haftalık aerobik egzersiz sonrasında açıl ghrelin artışı bildirmelerine rağmen uzun süreli (12 hafta) egzersiz sonrasında açıl ghrelin artışı meydana gelmemektedir (Kim ve

ark., 2008). Martins ve ark. (2007) yapmış oldukları çalışmada orta şiddette yapılan 1 saatlik egzersizin absulut enerji alımını arttırdığını bildirmişlerdir. Fakat egzersiz esnasında harcanan enerji göz önünde bulundurularak hesaplanan relatif enerji alımının anlamlı olarak azaldığını rapor etmişlerdir.

Egzersiz kaynaklı ağırlık azaltılması programları sonucu meydana gelen ghrelin düzeyindeki değişikliklerdeki tutarsızlıklar çeşitli metodolojiksel sınırlamalara bağlanabilir. Birçok çalışmada ghrelin düzeyi ön-test ve son-test olarak ölçülmüştür. En az üç ölçüm yapılması ghrelinin seyrinin daha iyi anlaşılması açısından daha yararlı olacaktır. Çünkü bazı çalışmalar ghrelinin zaman içerisinde anlamlı olarak arttığını göstermektedir (Kim ve ark., 2008). Kim ve ark., (2008) 12 haftalık egzersiz programı sonucu meydana gelen ağırlık kaybı ile des-açıl ghrelin düzeyinin arttığı ve açıl ghrelinin değişmediğini bildirmişlerdir. Bu bulgular egzersiz ile meydana gelen ağırlık kaybının tekrar kilo alımını engellediğini göstermektedir.

2.5 Leptin ve Egzersiz

Fiziksel egzersizin leptin konsantrasyonu üzerindeki etkisi oldukça tartışmalıdır. Birçok araştırmacı egzersizin süre ve kalori harcanımına bağlı olarak leptin konsantrasyonunu azalttığını rapor ederken diğerleri leptin konsantrasyonunu etkilemediğini bildirmişlerdir.

2.5.1 Akut Egzersizin Leptin Konsantrasyonuna Etkisi

Tablo 2.5. Leptin Konsantrasyonunu Değiştirmeyen Akut Egzersizler

Yazarlar ve yıl	Denek sayısı ve özellikleri	Egzersizin kapsamı ve tipi	Leptin Cevabı
Torjman ve ark. 1996	6 sedanter erkek	Max. VO2'nin %50'de 60 dk. koşu bandı egz.	Değişmedi
Landt ve ark., 1997	12 erkek	2 saatlik bisiklet egzersizi	Anlamli olmayan %8'lik bir düşüş
Bouvassida ve ark., 2004	Aktif 12 bayan ve 5 erkek	Aerobik gücün %120'de 45 sn supramaksimal	Değişmedi
Zoladz ve ark. 2005	8 erkek	Aç ve tok karnına submaksimal inkremental egz.	Değişmedi
Weltman ve ark. 2007	7 sağlıklı genç	Farklı şidetlerde 30 dk.	Değişmedi

Sonuç olarak birçok araştırmada özellikle kısa süreli (<60 dk.) ve enerji harcanımının 800 kcal'in altında olan egzersizlerde leptin konsantrasyonunun değişmediği rapor edilmiştir (Kraemer ve ark., 2002).

Tablo 2.6. Leptin Konsantrasyonunu Değiştiren Akut Egzersizler

Yazarlar ve yıl	Denek sayısı ve özellikleri	Egzersizin kapsamı ve tipi	Leptin Cevabı
Leal-Cerre ve ark. 1998	29 erkek atlet	42 kilometrelik marathon koşusu	Azaldı
Kraemer ve ark. 1999a	15 Postmenoposal bayan	Max. VO ₂ 'nin %80'de 30 dak. koşu bandı egz.	Egzersiz ve kontrol grubunda azalma
Essig ve ark. 2000	Antrenmanlı erkekler	800-1500 kcal. Treadmill koşusu	Azaldı
Olive ve Miller 2001	9 antrenmanlı erkek	Max. VO ₂ 'nin % 70'de 60 dk	24 ve 48 saat sonra azaldı
Nindl ve ark. 2002	10 erkek	50 setlik akut ağır direnç egzersizi	Egzersizden 9, 12 ve 13 saat sonra kontrollerden daha düşük
Zaccaria ve ark. 2002	45 erkek sporcu	Yarı marathon, alpin kayak veya ultramarathon yarışmalarından birine katılım	Sadece alpin kayak ve ultramarathon sonrası azaldı

2.5.2 Kronik Egzersizin Leptin Konsantrasyonuna Etkisi

Birçok çalışmada antrenmanın leptin konsantrasyonuna etkisi incelenmiş ve kısa süreli antrenmanın (<12 hafta) leptini etkilemediği ve uzun süreli antrenmanın (>12 hafta) leptini azalttığı rapor edilmiştir.

2.5.2.1 Leptin Konsantrasyonunda Azalmaya Neden Olmayan Kronik Egzersizler

Houmard ve ark. (2000) 7 gün boyunca Max.VO₂'nin %75'de yapılan 60 dakikalık kısa süreli aerobik egzersizin sağlıklı genç ve yaşlılarda insülin sensivitesinin artmasına rağmen leptin konsantrasyonunun değiştirmedığını rapor

etmişlerdir. Goppini ve ark.(1999) vücut geliştirme sporcularında ve sedanterlerde direnç egzersizlerinin vücut pozisyonundaki farklılıklardan bağımsız olarak leptin konsantrasyonunu etkilemediği sonucuna varmışlardır. Kraemer ve ark. (2001) adolosan bayan koşucularda kısa süreli pist sezonunda dinlenme ve postmaksimal egzersiz esnasında leptin konsantrasyonunu incelemişler ve 7 haftalık yarışma dönemi boyunca deri altı yağ kalınlığında anlamlı bir azalma meydana gelmesine rağmen leptin düzeyinde dinlenmede ve egzersize akut cevapta herhangi bir adaptasyon oluşmadığını bildirmişlerdir. Kramer ve ark. (1999b) orta yaşlı obez bayanlarda 9 haftalık egzersiz programının (2 gün/hafta 20-30 dk. step-aerobik, koşu bandı koşusu ve bisiklet egzersizi olmak üzere haftada 3-4 gün) Max.VO₂ kapasitesini arttırmasına rağmen yağ kütlesinde ve leptin düzeyinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını rapor etmişlerdir.

2.5.2.2 Leptin Konsantrasyonunda Azalmaya Neden Olan Kronik Egzersizler

Gomez-Marino ve ark. (2002) 3 haftalık askeri eğitim antrenmanının leptini azalttığını bildirmişlerdir. Bu azalma egzersiz ile indüklenen katekolaminlerde ve hipoinsülinemiyadaki artışa bağlanmıştır. Ünal ve ark. (2005a) farklı spor branşlarından antrenmanlı genç erkek sporcularda ve sedanterlerde leptin konsantrasyonu ölçmüşler ve egzersiz sonrasında leptinin anlamlı olarak azaldığını ve düzenli egzersiz ile azalan yağ yüzdesinin serum leptin düzeyini baskıladığını bildirmişlerdir. Yine Ünal ve ark. (2005b) profesyonel futbolcular ve sedanterler ile yaptıkları başka bir araştırmada sporcuların serum leptin düzeyinin sedanterlere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu ve serum leptin düzeyinin major belirleyicisinin vücut yağının olduğunu rapor etmişlerdir. Görüldüğü gibi düzenli egzersizler ile vücut yağ yüzdesi azaldığında serum leptin düzeyi de azalmaktadır. Okazaki ve ark. (1999) orta yaşlı obez ve obez olmayan sedanter bayanlarda orta şiddette yapılan 12 haftalık aerobik egzersiz ve bireysel diyet programı sonrasında leptin konsantrasyonunu yağ kütlesine ve BKİ oranı azalmıştır. Leptin konsantrasyonundaki azalmanın vücut ağırlığında meydana gelen azalma ile ilişkili olduğu tartışılmıştır.

Sonuç olarak fiziksel egzersizin ve egzersiz sonrası toparlanmanın leptin düzeyine etkisi halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Egzersizin leptin konsantrasyonunu azaltığını gösteren araştırmalarda bunun birçok nedene bağlı olduğu tartışılmaktadır. Fiziksel egzersiz ile enerji dengesi değişmekte, yağ kütlesi azalmakta, hormonal konsantrasyonlar (katekolaminler, insülin, büyüme hormonu, kortizol, testosteron vb.) ve metabolitler (serbest yağ asitleri, laktik asit, trigliserit vb.) değişmektedir. Bütün bu değişiklikler birçok faktöre bağlı olarak egzersizde leptin cevabını değiştirebilmektedir (Boussida ve ark., 2006). Egzersizin leptin cevabına etkisini inceleyen araştırma sonuçlarındaki çelişkiler egzersizin şiddet, süre, sıklık ve kapsamına, katılımcıların beslenme durumlarına, leptinin sirkadyen ritmine, örneklerin alınma zamanı ve sıklığı gibi birçok metodsal farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

BÖLÜM III

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu bölümde araştırma modeli, araştırma grubu, veri toplanması ve veri ölçüm araçları ile verilerin çözümü ve yorumlanması konuları sunulmaktadır.

3.1 Araştırma Modeli

Bu araştırmada aşağıdaki deneysel model kullanılmıştır:

G1 O1.1 X1 O1.2 X2 O1.3 O1.4 X3 O1.5

G1 O1.1 O1.2 O1.3 O1.4 X3 O1.5

G: Grup

O: Ölçme

X: Bağımsız değişken düzeyi

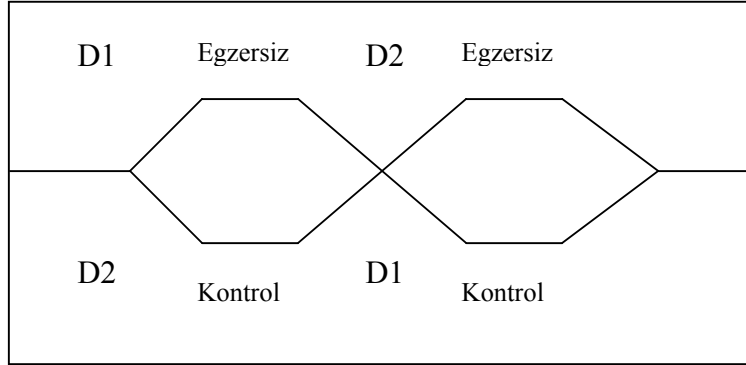
X1: Ağırlıklı olarak yağların enerji kaynağı olarak kullanıldığı 60 dakikalık düşük şiddetli egzersiz.

X2: İlk 45 dakikasında enerji kaynağı olarak ağırlıklı yağların kullanıldığı ve son 15 dakikasında ağırlıklı olarak karbonhidratların kullanıldığı toplam 60 dakikalık egzersiz.

X3: Beslenme

Bu modelde egzersiz ve kontrol grubunu aynı kişiler oluşturmaktadır. Bu modelin uygulanmasında aşağıdaki Şekil 20’de görülen çapraz (cross-over) dizayn kullanılmıştır. Bu dizaynda deneklerden bazıları önce egzersiz denemesine daha sonra kontrol denemesine katılırken bazıları ise önce kontrol denemesine daha sonra egzersiz denemesine katılmaktadır. Deneklerin önce hangi denemeye katılacakları rastgele yöntemle belirlenmiştir.

Şekil 3.1: Çapraz (cross-over) dizayn; Denek 1 önce egzersiz denemesine daha sonra kontrol denemesine katılırken denek 2 önce kontrol denemesine daha sonra egzersiz denemesine katılmaktadır.



D1: Denek 1

D2: Denek 2

3.2 Katılımcılar

Araştırmaya Abant İzzet Baysal Üniversitesi (A.İ.B.Ü) Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulunda öğrenci olan 18-21 yaşları arasında, ağırlık ve boy ortalamaları sırasıyla $70,6 \pm 4,0$ kg ve $1,75 \pm 0,05$ m. olan ve haftada 6 saat ve üzeri egzersiz yapan Max. VO_2 ortalamaları $63,14 \pm 6,0$ olan iyi antrene gönüllü 5 futbolcu, 2 atlet toplam 7 erkek sporcu katılmıştır. Katılımcılar araştırmaya dahil edilmeden önce, aşağıda belirtilen araştırmaya katılım için gerekli ön koşulları taşıyıp taşımadıklarına dair bir bilgilendirme formu doldurmaları istenmiş ve gerekli koşulları taşıyanlar arasından rastgele yöntemle seçilmişlerdir

3.2.1 Araştırmaya katılım ön şartları

Katılımcılara sağlık ve fiziksel aktivite anketleri uygulanmış ve sadece aşağıdaki kriterlere sahip olanlar araştırmaya dahil edilmiştir.

- Yakın geçmişte herhangi ilaç tedavisi almamış olması

- Bilinen bir endokrin hastalığının olmaması
- Sigara içmiyor olması
- Araştırma döneminde herhangi bir ağırlık arttırıcı veya azaltıcı diyetle olmaması
- Son altı ay içerisinde herhangi bir diyet yapmamış olması
- Son 6 ay içerisinde stabil kilonun değişmemiş olması
- Ailelerinin geçmişinde diyabet ve obezite geçmişinin olmaması
- Gastrik veya sindirimsel probleminin olmaması
- Bilinen bir kardiyovasküler hastalığının olmaması
- Haftada en az 3 gün egzersiz yapması ve en az 5 yıllık bir egzersiz geçmişinin olması

Yukarıdaki ön şartları taşıyan ve araştırma için gönüllü olan kişiler arasından 7 kişi rastgele yöntemle araştırma için seçilmiş ve seçilen katılımcılara uygulamayla ilgili bilgi ve riskler anlatıldıktan sonra gönüllü katılım belgesi imzalatılmıştır. Ayrıca katılımcılara araştırmanın herhangi bir yerinde kendilerini iyi hissetmediklerini ve araştırmaya devam edemeyeceklerini bildirdiklerinde veya araştırmacılar tarafından bu durumlar gözlemlendiğinde araştırmadan çıkartılabilecekleri söylenmiştir.

3.3 Egzersiz ve Kontrol Denemeleri

Araştırma kapsamında kontrol ve egzersiz olmak üzere iki ana deneme yapılmış ve bu iki deneme arasındaki süre en az 1 en fazla 2 hafta olmuştur. Her deneme için katılımcı 10 saatlik gece açlığından sonra sabah saat 09.00'da laboratuvara gelmiş ve denemelere 45 dakika kala antekubital vene katater takılarak yatarak istirahat etmesi sağlanmıştır. Denemelere 10 dakika kala ilk kan örnekleri alınmış ve saat 10.00'da denemelere başlanmıştır.

3.3.1 Egzersiz denemesi

Katılımcılar 2 saatlik koşu bandı egzersizine katılmışlar ve daha sonra 3 saat istirahat etmişlerdir. Egzersizden bir saat sonra standart bir test yemeği yemişlerdir. Egzersiz toplamda 120 dk. sürmüş ve bu sürenin ilk 105 dk. Max. VO_2 'nin %50'de ve ağırlıklı olarak yağların enerji kaynağı olarak

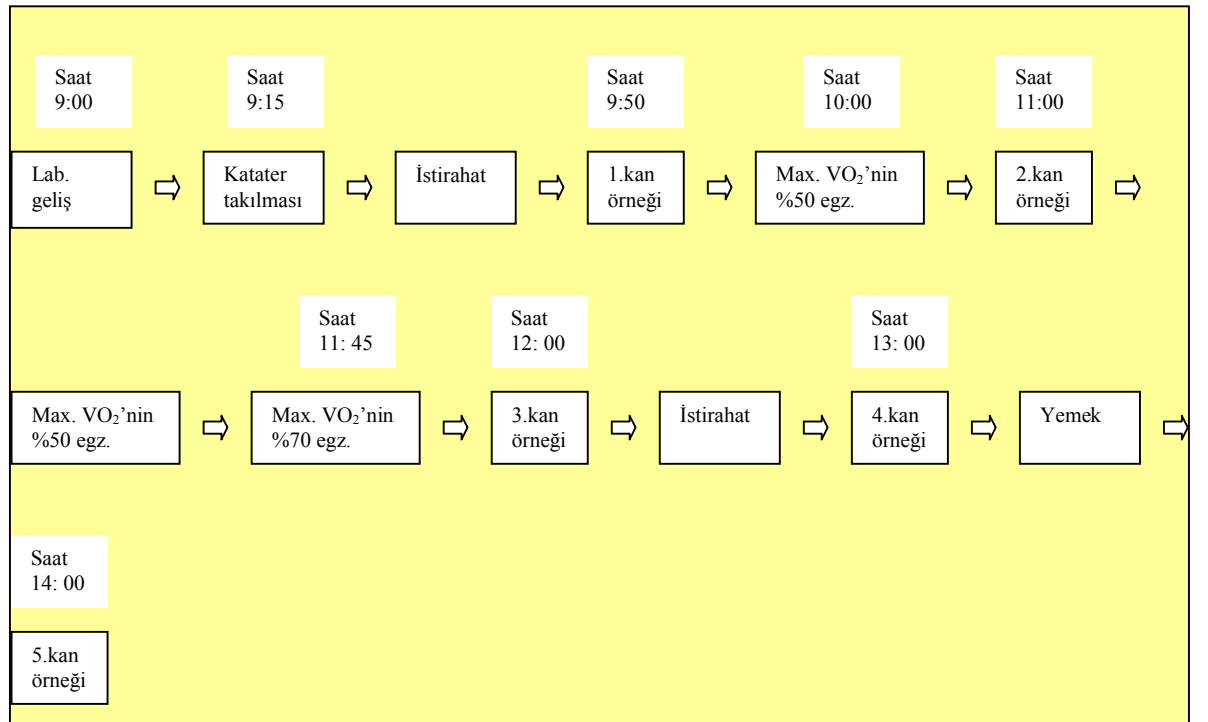
kullanıldığı RER değerin 0,70-0,80 aralığında ve sonraki 15 dk. da Max. VO_2 %70'de ve ağırlıklı olarak karbonhidratların enerji kaynağı olarak kullanıldığı RER değerin 0,80-0,95 aralığında yapılmıştır. Egzersiz denemesinin 120 dakikalık egzersiz bölümünün tamamında önceden belirlenen Max. VO_2 'nin belirli yüzdelerinin ve RER değerlerinin belirlenmesinde Cortex II Metalyser (Cortex Biophysik, Leipzig, Germany) gas analizörü cihazı kullanılmıştır. Her test öncesi volüm ve gaz kalibrasyonu yapılmıştır.

3.3.2 Kontrol denemesi

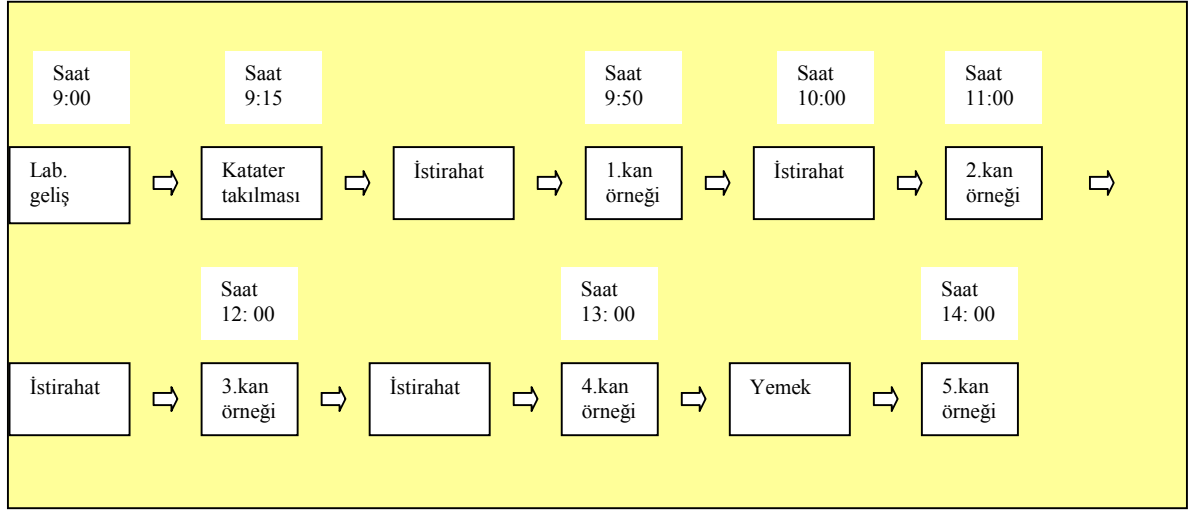
Katılımcılara katater takıldıktan ve ilk kan örnekleri alındıktan sonraki 4 saat istirahat (televizyon izleme, okuma ve ağır olmayan uğraşlar yapmışlardır) etmişlerdir. 4 saatlik istirahattan sonra standart bir test yemeği yemişlerdir.

Bu araştırmada kullanılan egzersiz ve kontrol denemelerinin süreci aşağıda özetlenmiştir.

Egzersiz Denemesi:



Kontrol denemesi:



3.3.3 Diyet ve Egzersiz Kontrolü

Katılımcılardan, ilk denemeden 2 gün önce yaptıkları bütün fiziksel aktiviteleri ve denemelerinden 48 saat önce tükettikleri bütün yiyecek ve içecekleri kaydetmeleri ve bunu ikinci denemeden önce tekrarlamaları istenmiştir. Ayrıca bu sürelerde alkol, nikotin, kafein ve uyarıcı ilaç kullanmamaları gerektiği hatırlatılmıştır.

3.4 Araştırmada Kullanılan Testler Ve Kan Örneklerinin Analizi

Araştırmada Max.VO₂, boy, ağırlık, vücut yağ yüzdesi, bel ve kalça oranı testleri yapılmıştır. Bu testler Abant İzzet Baysal Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu Fizyoloji laboratuvarında yapılmıştır.

3.4.1 Ön Testler

Egzersiz ve kontrol denemelerine başlamadan bir hafta önce deneklerin antropometrik ölçümleri ve Max. VO₂ ölçümleri yapılmıştır.

3.4.1.1 Antropometrik Parametre Testleri

Boy ölçümü: Boy ölçümleri metal stadiometre ile çıplak ayak ile yapılmıştır.

Ağırlık Ölçümü: Bireylerin üzerinde sadece şort var iken Tefal (İstanbul, Türkiye) marka baskül kullanılarak yapılmıştır.

Vücut yağ yüzdesi ölçümü: Vücut yağ yüzdesini belirlemek amacıyla 4 bölgeden (biceps, triceps, supscapula ve suprailiac) deri altı yağ kalınlıkları Baseline Skinfold Kaliper (Fabrication Enterprise Incorporated, New York, US) kullanılarak ölçülmüştür. Kaliperin uçları ölçüm yapılan noktaya uygulandıktan 2-3 sn içerisinde okunarak milimetre cinsinden kaydedilmiştir. Her bir yağ kalınlığı ölçümü iki kez yapılmış ve ikinci ölçüm sonucu birinci ölçüm sonucundan %5 den fazla fark gösterdiyse üçüncü ölçüm yapılmış ve birbirlerine en yakın iki değerin ortalaması alınmıştır. Bireylerin vücutları simetrik kabul edilmiş ve ölçümler bireylerin sağ tarafından yapılmıştır.

Vücut yağ yüzdelerinin hesaplanmasında Durning-Womersley yaşlara göre beden yoğunluğu (Durning ve Womersley, 1974) ve Siri formülleri (Siri, 1956) kullanılmıştır.

$$\text{Beden Yoğunluğu (BY)} = 1.1631 - 0.0632 \times \text{LogX (Erkek 20-29 Yas)}$$

$$\text{Log X} = (\text{bi} + \text{tr} + \text{ss} + \text{si})$$

$$\text{Yağ \%} = (4,95/\text{BY} - 4,5) \times 100$$

bi = biceps deri kıvrım kalınlığı, tr = triceps deri kıvrım kalınlığı, sc = subscapula deri kıvrım kalınlığı, si = suprailiac deri kıvrım kalınlığı.

Bel-Kalça Oranı : Bel çevresi ölçümleri doğal bel çizgisinden veya başka bir deyimle önden bakışta görülen gövdenin en dar bölümünden geçen horizontal hatttan yapılırken kalça çevresi ölçümleri, arkadan kalçayı en geniş şekilde çevreleyen horizontal hatttan, hep aynı mezura kullanılarak yapıldı ve mm cinsinden kaydedildi (Bray, 1998).

Beden Kütle İndeksi: Bireylerin beden kütle indekslerinin belirlenmesinde aşağıdaki formül kullanılmıştır;
 $BKİ = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{Boy}^2 \text{ (m)}$

3.4.1.2 Max VO₂ Testi

Max. VO₂ ölçümleri ana denemelerden 1 hafta önce yapılmıştır ve Bruce protokolü kullanılmıştır. Bu protokolde maksimal oksijen kullanım kapasitesi 3 dk. aralıklı artan yük protokolü ile koşu bandında yapılmıştır. Bu teste 2,74 km/s'lik hız ve % 10 eğim ile başlanır ve koşu bandının eğimi ve hızı her 3 dakikada bir artırılmaktadır. Egzersiz protokolüne katılımcılar tükeninceye kadar devam edilmiştir.

Egzersiz bırakma kriterleri şunlardır:

- Max.VO₂'nin plato yapması
 - RER (respiratory exchange ratio)(solunum değişim oranı) değerinin >1.1 olması
 - Maksimal kalp atım hızının 220-yaş formülüne uygun olmasıdır.
- Maksimal oksijen kullanım testi ile egzersiz denemesinde kullanılan bireysel egzersiz şiddetleri belirlenmiştir.

Max. VO₂ egzersiz testi, Cortex II Metalyser (Cortex Biophysik, Leipzig, Germany) gaz analizörü cihazıyla solunumdan solunuma, O₂ kullanımı (VO₂) ve CO₂ üretimi (VCO₂) ölçülerek uygulanmıştır. Kardiyopulmoner egzersiz testi ile koşu zamanı, zirve VO₂ (test esnasında ölçülen en yüksek oksijen tüketim değeri) ve dakika (dk) ventilasyon hacmi (VE) hesaplanmıştır. Ayrıca

her test öncesi volüm ve gaz kalibrasyonları yapılmıştır. Ana egzersiz denemelerinde kullanılan Max. VO₂ yüzdelerinin belirlenmesi yine bu gaz analizörü cihazı yardımıyla yapılmış ve katılımcılar 120 dakika süren koşu bandı egzersizi boyunca gaz analizörüne bağlı maske ile koşmuşlardır.

3.4.2 Kan Örneklerinin Toplanması

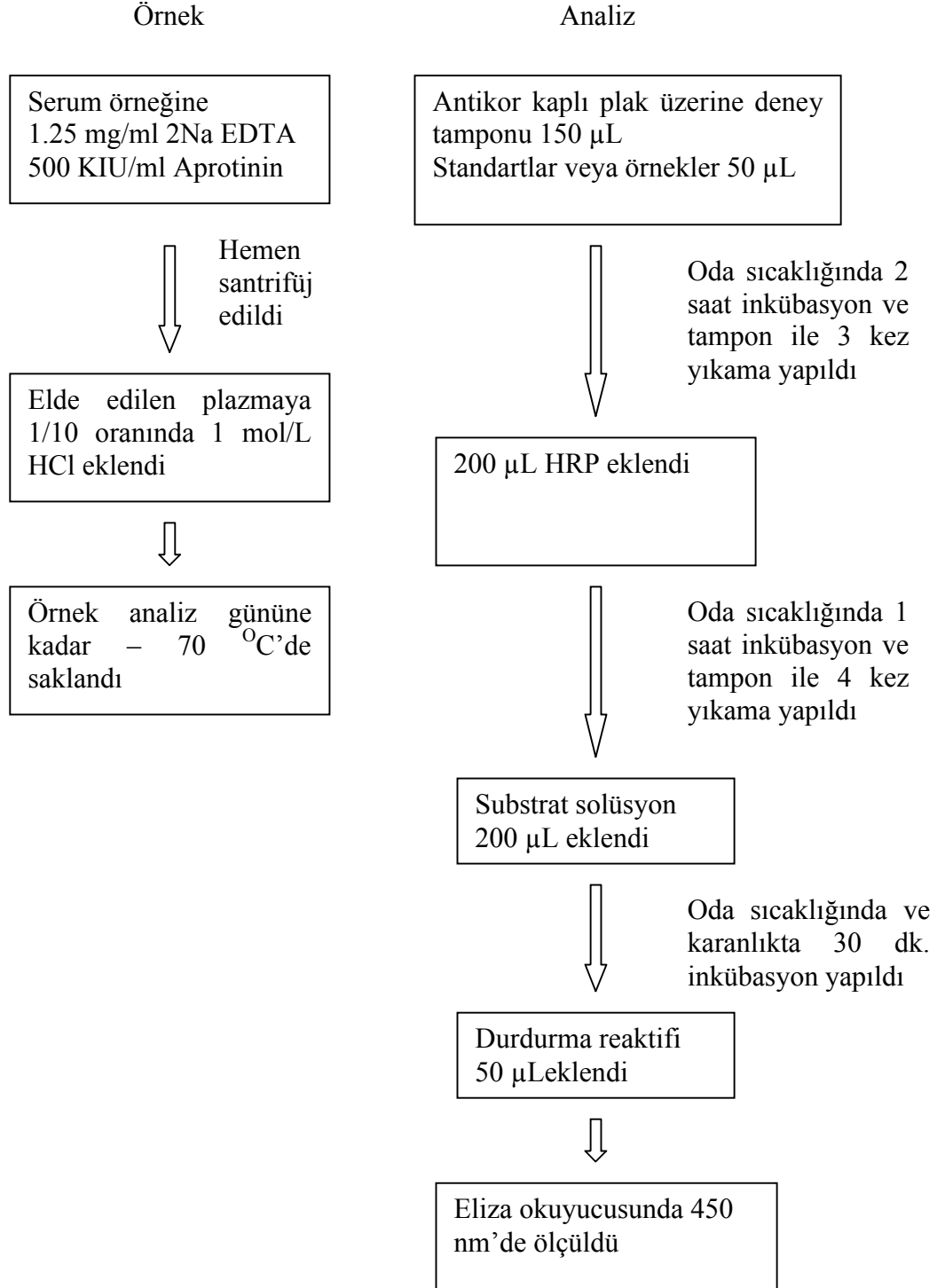
Denemelere 45 dakika kala AİBÜ Tıp Fakültesinde görevli hemşire tarafından antekubital vene katater takılmıştır. Daha sonra katılımcıların yatarak istirahat etmeleri sağlanmış ve denemelere 10 dakika kala (saat 09:50) ilk kan örnekleri damlatma yöntemi ile araştırmacı tarafından alınmıştır. Egzersiz ve kontrol denemelerinde ilk kan örneğinin alınmasından sonra 1 saat arayla (saat 11, 12, 13,14) toplam 4 tane daha aynı yöntemle kan örnekleri alınmıştır. Egzersiz esnasında alınan kan örnekleri hariç diğer bütün kan örnekleri 30 dakikalık pasif dinlenmeden sonra oturur pozisyonda alınmıştır. Egzersiz esnasındaki kan örnekleri koşu bandının yanlarında bulunan platforma iki ayak konularak alınmıştır. Damar yolunun tıkanması durumunda damar yoluna 2 ml serum fizyolojik solüsyon (NaCl) verilmesi nedeni ile alınan kan örneklerinin ilk 3 ml'si örneğin sulanmasını engellemek amacıyla atılmıştır. Denemeler esnasında 2 farklı tüpe kan örnekleri toplanmıştır. Açıl ghrelın hormonunun ölçümü için içinde 1.25 mg. 2Na EDTA ve 500 TIU (Kallikrein İnhibitor Unit) aproinin (Phoenix, Burlingame, USA) bulunan boş tüplere 1 ml. kan örneği alınırken leptin, insülin ve glikoz ölçümü için kırmızı kapaklı tüplere 3 ml. kan örneği alınmıştır. Her kan örneği alımından sonra örnekler bekletilmeden A.İ.B.Ü Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarına iletilmiş ve burada ghrelın tüpleri hemen 1500 xg ve 4 C'de 15 dk. santrifüj edilerek edinilen plazma örneklerine 1/10 oranında 1 mol/L HCl (Hidrojen Klorül) eklenmiş ve - 70 °C'de saklanmıştır. Kırmızı kapaklı tüpler pıhtılaşma gerçekleştikten sonra oda sıcaklığında santrifüj edilmiş ve daha sonra edinilen serum örnekleri hormon analizlerinin yapıldığı güne kadar - 70 °C'de saklanmıştır.

3.4.3 Kan Örneklerinin Analizi

Deneklerden alınan kan Örnekleri AİBÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda santrifüj edilmiştir. Glikoz parametresi aynı gün taze kan örnekte, AİBÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Abbott-Architect C8000 otoanalizörü (Abbott Laboratories, Illinois, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak ölçülmüştür. Elde edilen serum ve plazma örnekleri ise deney gününe kadar bu laboratuvarda – 70 °C'de saklanmıştır. Deney günü örnekler aşamalı olarak çözündürülmüştür. Daha sonra enzim linked immuno sorbent assay (ELİSA) deneyleri yani insülin, ghrelin ve leptin parametreleri, AİBÜ Fen Edebiyat Fakültesi laboratuvarı'nda Multiscan Ascent ELİSA okuyucusu (Thermo Electron Corporation, Vantça, Finlandiya) ve Wellwash 4 MK 2 ELİSA yıkayıcısı (Thermo Electron Corporation, Vantça, Finlandiya) kullanılarak analiz edilmiştir.

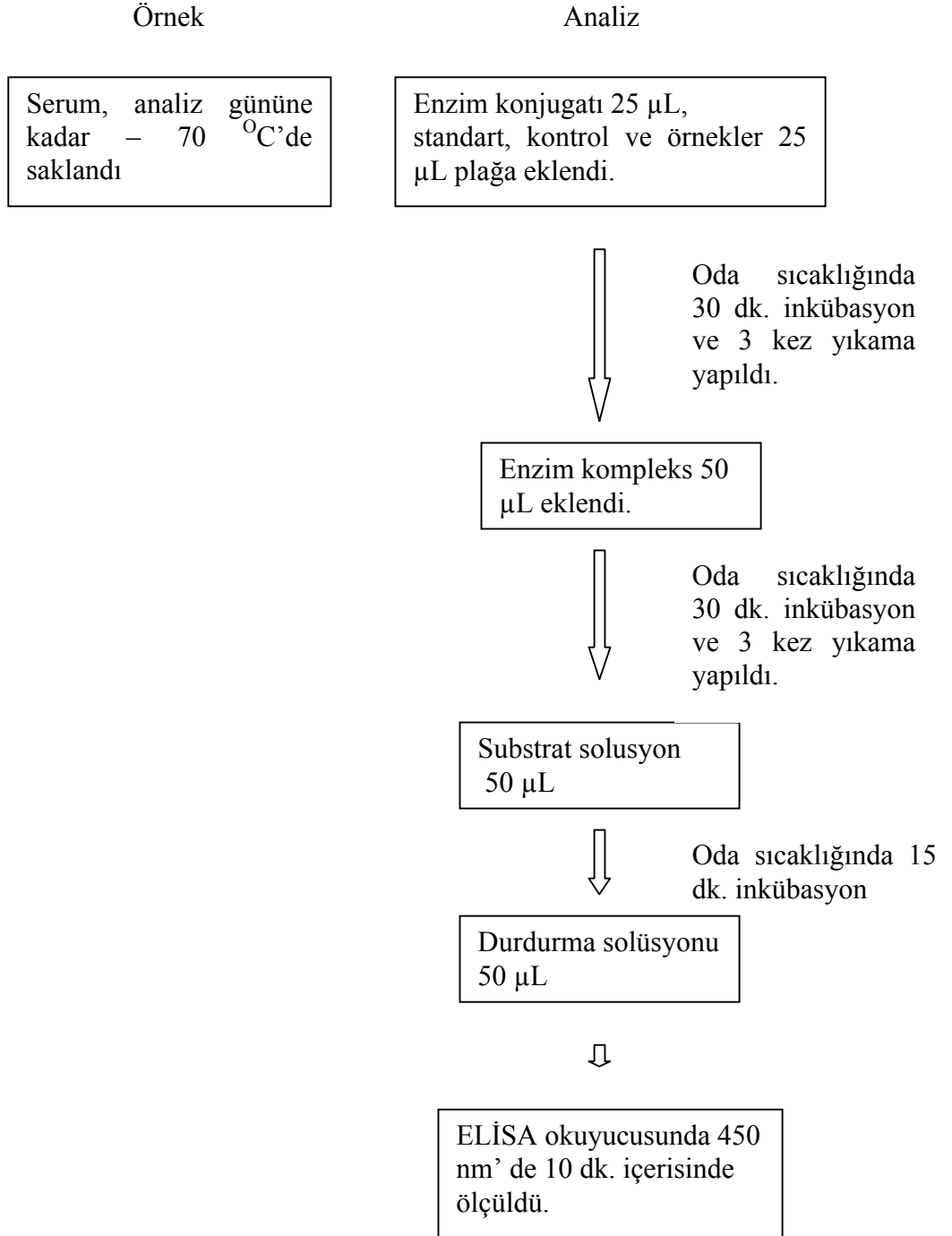
3.4.3.1 Açıl Ghrelin Ölçümü İçin Örnek ve Analiz

Açıl ghrelin analizi Active Ghrelin ELİSA kiti (Katalog No: 97751) ile (Sceti K.K., Tokyo, Japonya) aşağıdaki şemaya uygun olarak yapılmıştır. Birimi femtomol (fmol/ml) olarak hesaplanmıştır.



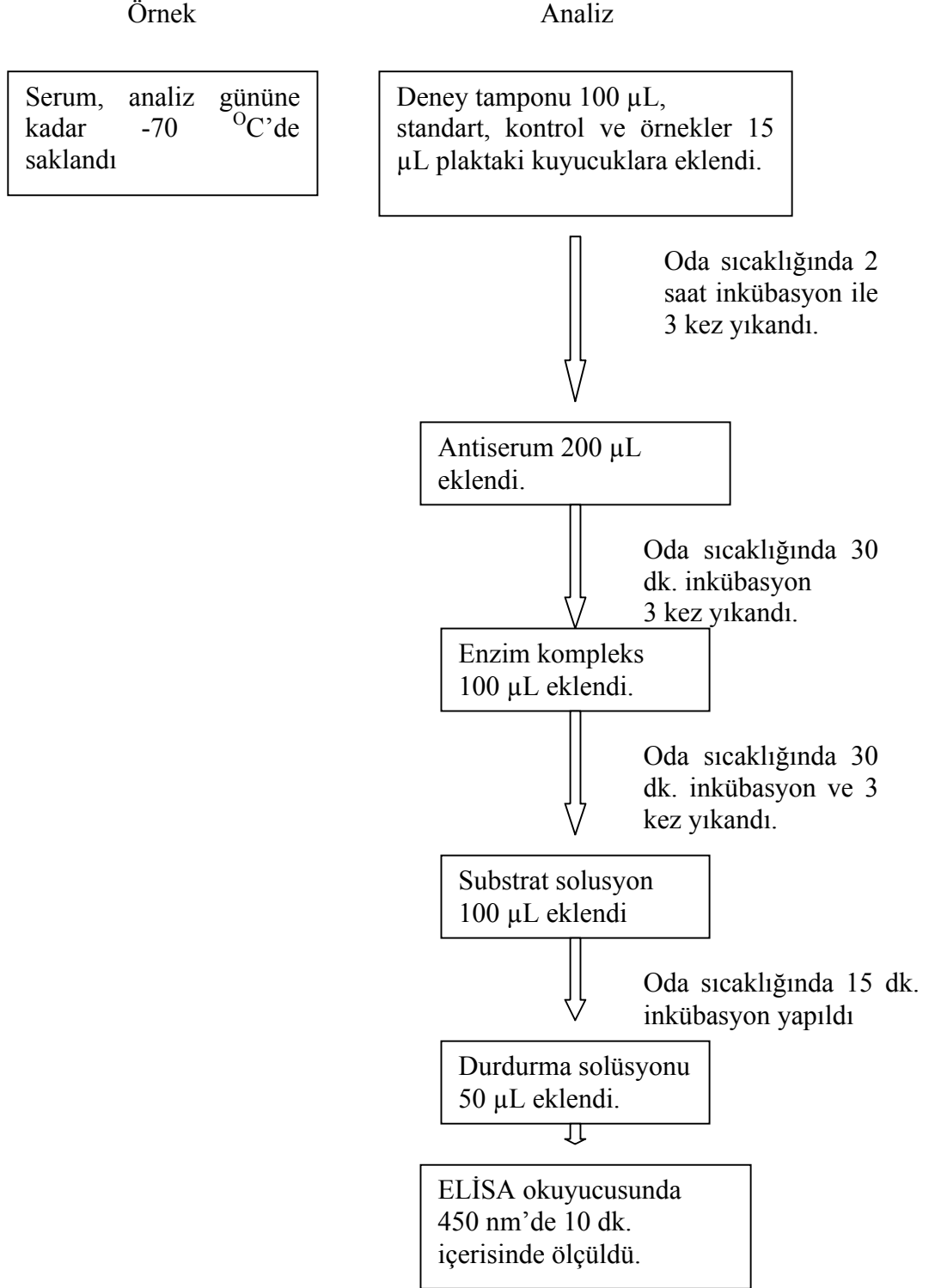
3.4.3.2 İnsülin Ölçümü İçin Örnek Ve Analiz

İnsülin analizi, DRG Ultrasensitive Insulin, enzim immunu assay- 2337 katalog nolu ELİSA kiti ile (DRG International, Inc, Marburg, Almanya) aşağıdaki şemaya uygun olarak ölçülmüştür. Birimi mililitrede mikro internasyonel unite ($\mu\text{IU}/\text{ml}$) olarak hesaplanmıştır.



3.4.3.3 Leptin Ölçümü İçin Örnek ve Analiz

Leptin analizi, Leptin (sandwich) ELİSA, Enzim immuno assay-2395 katalog nolu kiti (DRG International, Inc., Marburg, Almanya) kullanılarak aşağıdaki şemaya uygun olarak yapılmıştır. Birimi mililitrede nanogram (ng/ml) olarak hesaplanmıştır.



3.4.3.4 Glikoz Ölçümü İçin Örnek Ve Analiz:

Kan glikoz düzeyleri AİBÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Abbott-Architect C8000 otoanalizörü (Abbott Laboratories, Illinois, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak Abbott orijinal kiti (Katalog No: 7D66-20) heksokinaz metodu ile ölçülmüştür.

3.5 Verilerin Analizi

Bütün değerlerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları alınarak egzersiz ve kontrol denemelerinin bağımlı değişkenlere olan etkisi tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi (one-way repeted measures Anova) testi ile sınanmıştır. Tek yönlü varyans analizi sonuçlarında anlamlı fark olması durumunda da farkın hangi ölçümler arasında meydana geldiğini bulmak için “Çoklu karşılaştırmalarda LSD” post-hoc testi kullanılmıştır. Egzersiz ve kontrol denemeleri ön test değerleri arasındaki fark Wilcoxon iki eş arasındaki anlamlılık testi ile sınanmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde SPSS 15 paket programı kullanılmış ve anlamlılıkları 0.05 ile sınanmıştır.

3.6 Etik kurul raporu: Bu araştırmaya başlamadan önce AİBÜ Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuar Araştırmaları Etik Kurulundan etik kurul raporu alınmıştır.

Araştırma numarası: 2007/100-75

Onay tarihi: 08.11.2007

BÖLÜM IV

BULGULAR

Tablo 4.1: Katılımcıların fiziksel özellikleri (n=7) (A.O±S.S)

Vücut Ağırlığı (kg)	70,60±4,00
Boy (m)	1,75±0,05
Bel –Kalça oranı (cm)	0,87±0,05
VO ₂ max (ml . kg ⁻¹ . min ⁻¹)	63,14±6,09
BKİ (kg.m ⁻²)	23,04±0,54
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	19,91±0,01

Tablo 4.1. de katılımcıların fiziksel özelliklerinin aritmetik ortalama ve standart sapma değerlerini incelediğimizde vücut ağırlıklarının 70,6±4,0 kg., boylarının 1,75±0,05 m., bel-kalça oranlarının 0,87±0,05 cm., VO₂max değerlerinin 63,14±6,09 ml . kg⁻¹ . min⁻¹, BKİ'lerinin 23,04±0,54 kg.m⁻², ve vücut yağ yüzdeleri oranlarının % 19,91±0,01 olduğunu görüyoruz.

Kontrol ve egzersiz denemelerinde bazal ölçümler arasında fark olup olmadığı bağımlı iki eş arasındaki anlamlılık testi olan “Wilcoxon” testi ile sınanmış ve sonuçlar aşağıdaki tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2: Kontrol ve egzersiz denemelerinde ön- test değerleri arasındaki farkların anlamlılığını gösteren Z değerleri (Wilcoxon).

	Deneme	A.O ± S.S	Z	P
Glikoz (mg/dl)	Egzersiz	93,57± 3,69	-0,171	0,865
	Kontrol	93,00± 4,16		
Leptin (ng/ml)	Egzersiz	4,57±0,80	-1,521	0,128
	Kontrol	4,34±0,69		
Ghrelin (fmol/ml)	Egzersiz	13,23±3,69	-0,338	0,735
	Kontrol	14,18±3,82		
İnsülin μIU/ml	Egzersiz	9,77±1,70	-1,183	0,234
	Kontrol	8,25±2,51		

Tabloda da görüldüğü gibi bağımlı değişkenlerin ön-test kontrol ve egzersiz denemeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p>0,05$) bulunamamıştır

GLİKOZ

Tablo 4.3: Egzersiz ve kontrol denemelerinde tekrarlı ölçümlerdeki glikoz (mg/dl) değerlerinin aritmetik ortalamaları ve standart sapma değerleri

	Deneme	A.O	± S.S
Glukoz 1 (mg/dl)	Egzersiz	93,57	± 3,69
	Kontrol	93,00	± 4,16
Glikoz 2 (mg/dl)	Egzersiz	99,71	± 1,97
	Kontrol	95,00	± 3,05
Glikoz 3 (mg/dl)	Egzersiz	100,85	± 8,23
	Kontrol	94,00	± 5,29
Glikoz 4 (mg/dl)	Egzersiz	92,28	± 8,30
	Kontrol	87,57	± 9,86
Glikoz 5 (mg/dl)	Egzersiz	123,85	± 12,18
	Kontrol	118,14	± 8,59

Egzersiz denemesi

Egzersiz denemesinde glikozun zamanla değişip değişmediğini görmek için genel linear modellerden tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi (one-way repeated measures ANOVA) testi kullanılmış ve anlamlılıkları 0,05 düzeyinde sınanmıştır. Yapılan teste glikozun zamanla anlamlı olarak değiştiği görülmüştür ($F([1], [4]) = 21,002$, $p=0,000$, η^2 (etki büyüklüğü (effect size (partial eta squared))) = 0,778)

Tekrarlı ölçümlerde glikozun egzersiz denemesinde zamanla anlamlı olarak değiştiği görülmüş ve anlamlılığın hangi değerler arasında olduğunu görmek için “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” yapılmıştır.

Tablo 4.4: Glikozun egzersiz denemesi sırasında hangi zaman aralığında değiştiğini görmek için yapılan “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” ortalama farklılık ve istatistiksel anlamlılık değerleri.

	Glikoz 1-2	Glikoz 1-3	Glikoz 1-4	Glikoz 1-5	Glikoz 2-3	Glikoz 2-4	Glikoz 2-5	Glikoz 3-4	Glikoz 3-5	Glikoz 4-5
O.F	-6,143 ^a	-7,286	1,286	-30,286 _a	-1,143	7,429	-24,143 _a	-8,571	-23,000 _a	-31,571 _a
P	0,015	0,123	0,698	0,001	0,683	0,071	0,002	0,115	0,000	0,001

O.F: Ortalama farklılık

^a p< 0,05

Tablo 4.4’te de görüldüğü gibi 1-2., 1-5., 2-5., 3-5. ve 4-5 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bir fark vardır.

Kontrol denemesi

Kontrol denemesinde glikozun zamanla değişip değişmediğini görmek için genel linear modellerden tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi testi kullanılmış ve anlamlılıkları 0,05 düzeyinde sınanmıştır. Yapılan teste glikozun anlamlı olarak değiştiği görülmüştür. (F ([1],[4]) = 26,020, p=0,000, $\eta^2 = 0,813$)

Tekrarlı ölçümlerde glikozun egzersiz denemesinde zamanla anlamlı olarak değiştiği görülmüş ve anlamlılığın hangi değerler arasında olduğunu görmek için “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” yapılmıştır.

Tablo 4.5: Glikozun kontrol denemesi sırasında hangi zaman aralığında değiştiğini görmek için yapılan “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” ortalama farklılık ve istatistiksel anlamlılık değerleri.

	Glikoz 1-2	Glikoz 1-3	Glikoz 1-4	Glikoz 1-5	Glikoz 2-3	Glikoz 2-4	Glikoz 2-5	Glikoz 3-4	Glikoz 3-5	Glikoz 4-5
O.F	-2,000	-1,000	5,429	-25,143 _a	1,000	7,429	-23,143 _a	6,429	-24,143 _a	-30,571 _a
P	0,255	0,650	0,185	0,000	0,569	0,119	0,001	0,131	0,001	0,000

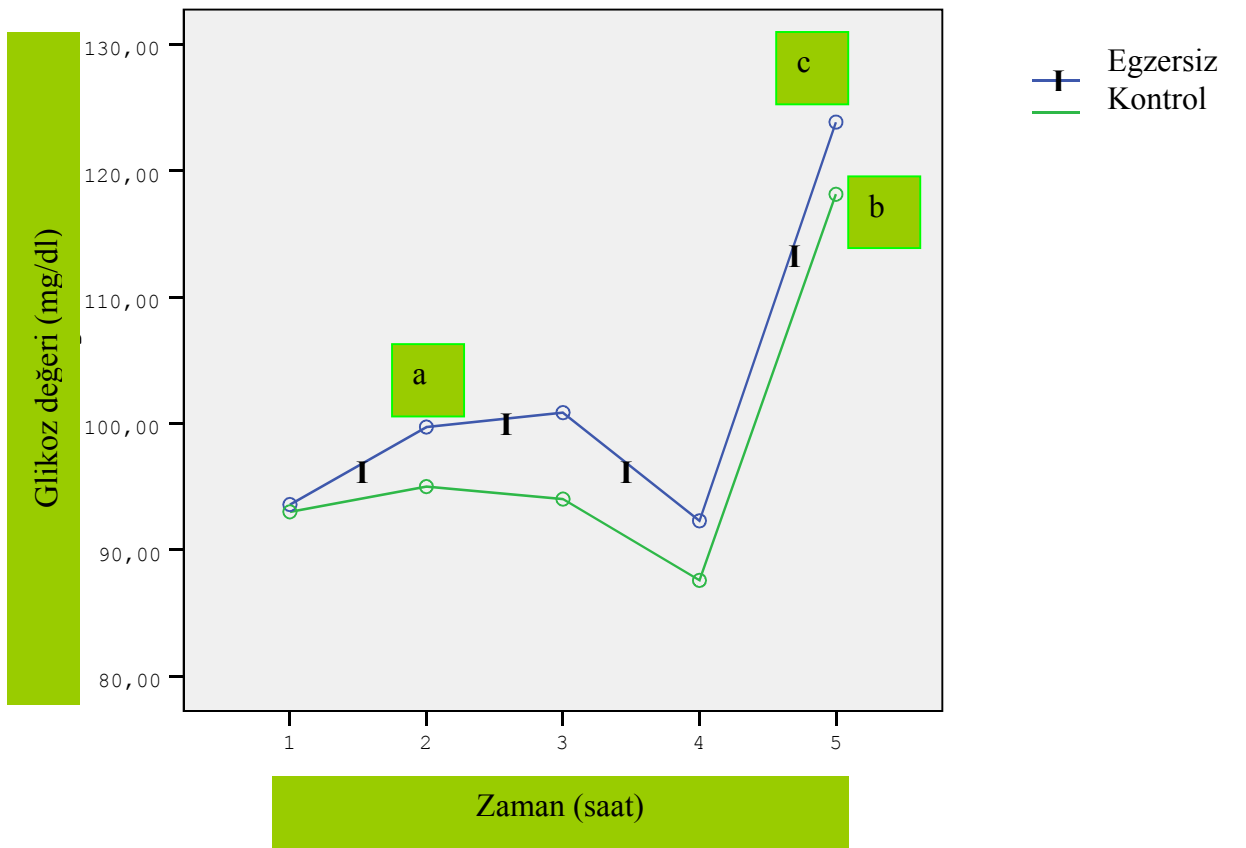
O.F: Ortalama farklılık

^a p< 0.05

Tablo 4.5’de da görüldüğü gibi 5. ölçümler ile diğer bütün ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p<0,05$) vardır.

Yukarıdaki sonuçlardan da anlaşılabacağı gibi 1 saatlik aerobik koşu bandı egzersizi glikoz düzeyini anlamlı olarak ($p<0,05$) arttırmıştır.

Şekil 4.1: Egzersiz ve kontrol denemesi sırasında glikozun zamanla değişimi



^a Egzersiz denemesinde ilk ölçüm ile istatistiksel anlamlı ($p<0,05$) fark (LSD post-hoc test)

^b Diğer ölçümler ile istatistiksel anlamlı ($p<0,05$) fark (LSD post-hoc test)

^c Diğer ölçümler ile istatistiksel anlamlı ($p<0,05$) fark (LSD post-hoc test)

İNSÜLİN

Tablo 4.6: Egzersiz ve kontrol denemelerinde tekrarlı ölçümlerdeki insülin ($\mu\text{IU/ml}$) değerlerinin aritmetik ortalamaları ve standart sapma değerleri.

	Deneme	A.O	S.S
İnsülin 1 ($\mu\text{IU/ml}$)	Egzersiz	9,77	$\pm 1,70$
	Kontrol	8,25	$\pm 2,51$
İnsülin 2 ($\mu\text{IU/ml}$)	Egzersiz	6,65	$\pm 2,15$
	Kontrol	6,71	$\pm 1,61$
İnsülin 3 ($\mu\text{IU/ml}$)	Egzersiz	8,54	$\pm 3,31$
	Kontrol	7,28	$\pm 1,39$
İnsülin 4 ($\mu\text{IU/ml}$)	Egzersiz	7,54	$\pm 1,87$
	Kontrol	9,56	$\pm 8,35$
İnsülin 5 ($\mu\text{IU/ml}$)	Egzersiz	25,51	$\pm 11,46$
	Kontrol	21,80	$\pm 7,04$

Egzersiz denemesi

Egzersiz denemesinde insülinin zamanla değişip değişmediğini görmek için genel linear modellerden tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi testi kullanılmış ve anlamlılıkları 0,05 düzeyide sınanmıştır. Yapılan teste insülinin zamanla anlamlı olarak değiştiği görülmüştür ($F([1], [1,179]) = 14,547$, $p = 0,005$, $\eta^2 = 0,708$).

Tekrarlı ölçümlerde insülinin egzersiz denemesinde zamanla anlamlı olarak değiştiği görülmüş ve anlamlılığın hangi değerler arasında olduğunu görmek için “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” yapılmıştır.

Tablo 4.7: İnsülinin egzersiz denemesi sırasında hangi zaman aralığında değiştiğini görmek için yapılan “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” ortalama farklılık ve istatistiksel anlamlılık değerleri.

	İnsülin 1-2	İnsülin 1-3	İnsülin 1-4	İnsülin 1-5	İnsülin 2-3	İnsülin 2-4	İnsülin 2-5	İnsülin 3-4	İnsülin 3-5	İnsülin 4-5
O.F	3,123 ^a	1,237	2,234	-15,739	-1,886	-0,889 ^a	- 18,861 ^a	0,997	-16,976 _a	-17,973
P	0,039	0,414	0,092	0,007	0,120	0,034	0,007	0,436	0,008	0,008

O.F: Ortalama farklılık

^a p<0.05

Tablo 4.7’de de görüldüğü gibi 1-2., 2-4., ölçümler ile 5. ölçümler ile diğer bütün ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir fark vardır.

Kontrol denemesi

Kontrol denemesinde insülinin zamanla değişip değişmediğini görmek için genel linear modellerden tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi kullanılmış ve anlamlılıkları 0,05 düzeyinde sınanmıştır. Yapılan teste insülinin kontrol denemesinde de zamanla anlamlı olarak değiştiği görülmüştür ($F ([1], [4]) = 8,696$, $p=0,012$, $\eta^2= 0,592$).

Tekrarlı ölçümlerde insülinin kontrol denemesinde zamanla anlamlı olarak değiştiği görülmüş ve anlamlılığın hangi değerler arasında olduğunu görmek için “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” yapılmıştır.

Tablo 4.8: İnsülinin kontrol denemesi sırasında hangi zaman aralığında değiştiğini görmek için yapılan “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” ortalama farklılık ve istatistiksel anlamlılık değerleri.

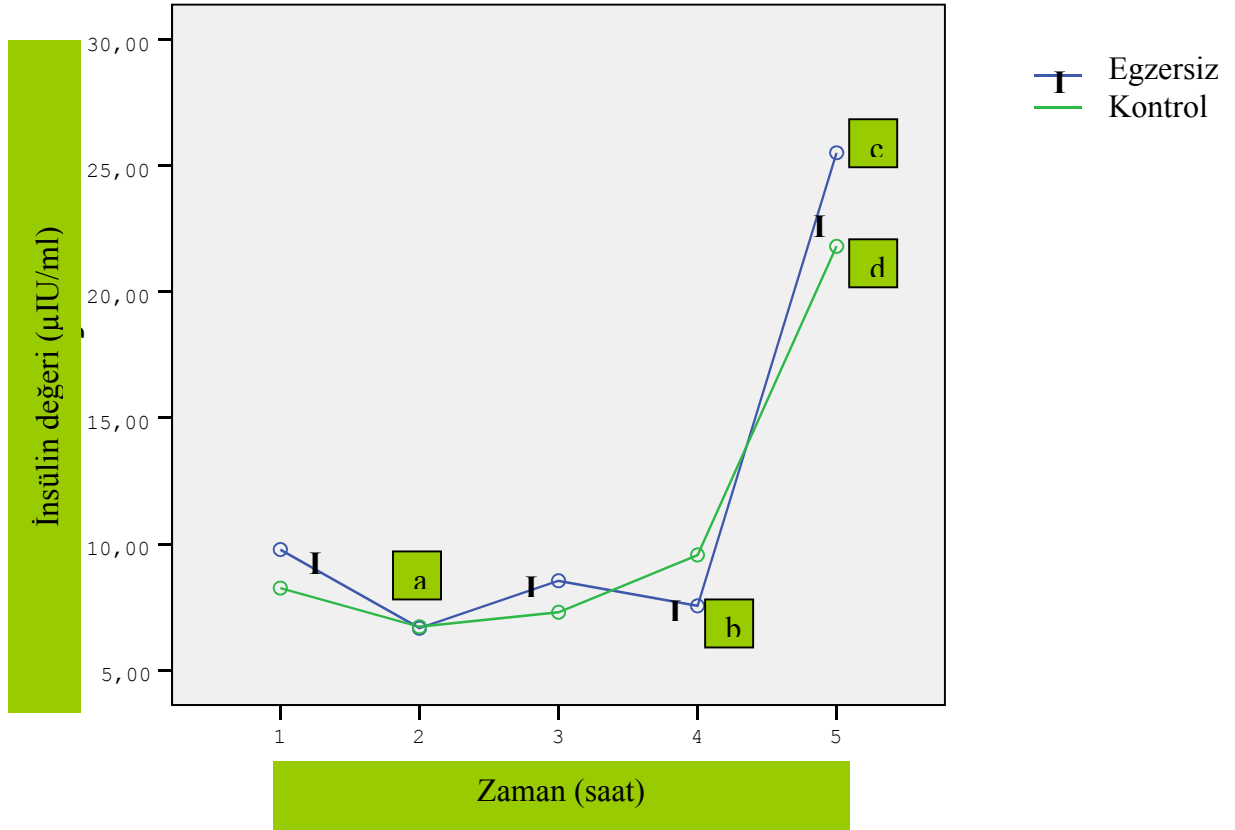
	İnsülin 1-2	İnsülin 1-3	İnsülin 1-4	İnsülin 1-5	İnsülin 2-3	İnsülin 2-4	İnsülin 2-5	İnsülin 3-4	İnsülin 3-5	İnsülin 4-5
O.F	1,536	0,961	-1,311	-13,556 ^a	-0,574	-2,847	-15,091 _a	-2,273	-14,517 _a	-12,244
P	0,087	0,144	0,724	0,005	0,279	0,423	0,002	0,541	0,002	0,065

O.F: Ortalama farklılık

^a p<0.05

Tablo 4.8’de de görüldüğü gibi 5. ölçüm ile 1,2 ve 3. ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bir fark bulunmuştur.

Şekil 4.2 Egzersiz ve kontrol denemesi sırasında insülin hormonunun zamanla değişimi



^a Egzersiz denemesinde 1. ve 4. ölçüm ile istatistiksel anlamlı fark (p<0.05)

^b Egzersiz denemesinde 2. ölçüm ile istatistiksel anlamlı fark (p<0.05)

^c Egzersiz denemesinde diğer bütün ölçümler ile istatistiksel anlamlı fark ($p<0.05$)

^d Kontrol denemesinde 1., 2. ve 4. ölçümler ile istatistiksel anlamlı fark ($p<0.05$)

Şekilde de görüldüğü gibi 1 saatlik egzersiz insülini anlamlı olarak düşürürken yemek sonrasında insülin her iki grupta da yükselmektedir.

LEPTİN

Tablo 4.9: Egzersiz ve kontrol denemelerinde tekrarlı ölçümlerdeki leptin (ng/ml) hormonu değerlerinin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri.

Deneme		A.O	S.S
Leptin 1 (ng/ml)	Egzersiz	4,57	$\pm 0,80$
	Kontrol	4,34	$\pm 0,69$
Leptin 2 (ng/ml)	Egzersiz	3,80	$\pm 1,19$
	Kontrol	3,54	$\pm 1,44$
Leptin 3 (ng/ml)	Egzersiz	3,19	$\pm 0,81$
	Kontrol	3,15	$\pm 0,84$
Leptin 4 (ng/ml)	Egzersiz	2,83	$\pm 1,09$
	Kontrol	3,83	$\pm 0,81$
Leptin 5 (ng/ml)	Egzersiz	5,53	$\pm 2,00$
	Kontrol	5,51	$\pm 1,47$

Egzersiz denemesi

Egzersiz denemesinde leptinin zamanla değişip değişmediğini görmek için genel linear modellerden tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi testi kullanılmış ve anlamlılıkları 0,05 düzeyinde sınanmıştır. Yapılan testte leptinin zamanla anlamlı olarak değiştiği görülmüştür ($F([1], [1,580]) = 5,406$, $p = 0,032$, $\eta^2 = 0,474$).

Tekrarlı ölçümlerde leptinin egzersiz denemesinde zamanla anlamlı olarak değiştiği görülmüş ve anlamlılığın hangi değerler arasında olduğunu görmek için “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” yapılmıştır.

Tablo 4.10: Leptin hormonunun egzersiz denemesi sırasında hangi zaman aralığında değiştiğini görmek için yapılan “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” ortalama farklılık ve istatistiksel anlamlılık değerleri.

	Leptin 1- 2	Leptin 1- 3	Leptin 1- 4	Leptin 1- 5	Leptin 2- 3	Leptin 2- 4	Leptin 2- 5	Leptin 3- 4	Leptin 3- 5	Leptin 4- 5
O.F	0,776 ^a	1,389 ^a	1,740 ^a	-0,951	0,613	0,964	-1,727	0,351	-2,340	-2,691 ^a
P	0,027	0,001	0,009	0,344	0,114	0,061	0,120	0,455	0,051	0,029

O.F: Ortalama farklılık

^a $p < 0,05$

Tablo 4.10’da görüldüğü gibi bazal ölçüm ile 2., 3., ve 4. ölçümler arasında ve 4. ve 5. ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) fark vardır.

Kontrol denemesi

Kontrol denemesinde leptinin zamanla değişip değişmediğini görmek için genel linear modellerden tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi testi kullanılmış ve anlamlılıkları 0,05 düzeyinde sınanmıştır. Yapılan testte leptinin zamanla anlamlı olarak değiştiği görülmüştür ($F([1], [4]) = 5,009$, $p = 0,004$, $\eta^2 = 0,455$).

Tekrarlı ölçümlerde leptinin kontrol denemesinde zamanla anlamlı olarak değiştiği görülmüş ve anlamlılığın hangi değerler arasında olduğunu görmek için “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” yapılmıştır.

Tablo 4.11: Leptin hormonunun kontrol denemesi sırasında hangi zaman aralığında değiştiğini görmek için yapılan “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” ortalama farklılık ve istatistiksel anlamlılık değerleri.

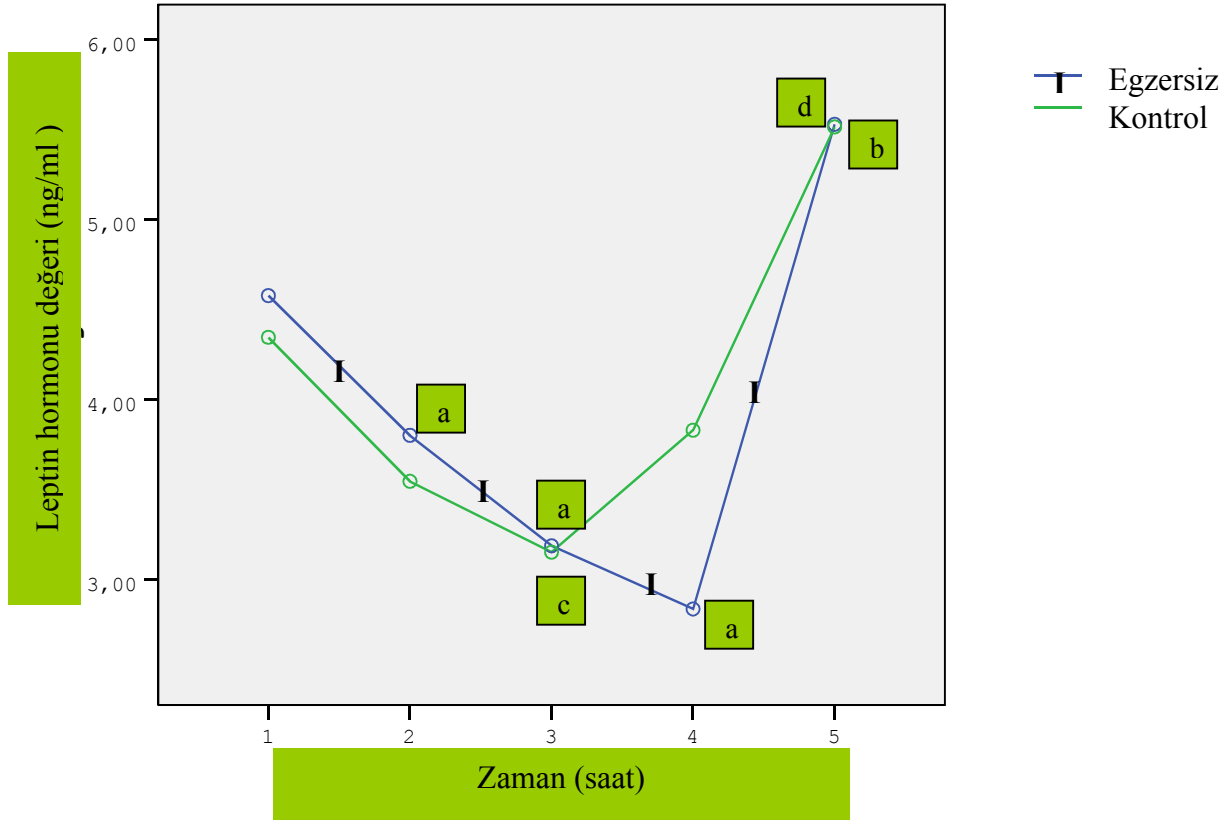
	Leptin 1- 2	Leptin 1- 3	Leptin 1- 4	Leptin 1- 5	Leptin 2- 3	Leptin 2- 4	Leptin 2- 5	Leptin 3- 4	Leptin 3- 5	Leptin 4- 5
O.F	0,800	1,193 ^a	0,516	-1,169	0,393	-0,284	-1,969 ^a	-0,677	-2,361 ^a	-1,684
P	0,124	0,011	0,330	0,085	0,496	0,723	0,017	0,304	0,009	0,051

O.F: Ortalama farklılık

^a p<0.05

Tablo 4.11’de görüldüğü gibi 1. ve 3. ölçüm arasında, 2.ve 5. ölçüm arasında ve 3. ve 5. ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bir fark vardır.

Şekil 4.3: Egzersiz ve kontrol denemesi sırasında leptin hormonunun zamanla değişimi



^a Egzersiz denemesinde 1. ölçüm ile istatistiksel anlamlı fark ($p < 0.05$)

^b Egzersiz denemesinde 4. ölçüm ile istatistiksel anlamlı fark ($p < 0.05$)

^c Kontrol denemesinde 1. ölçüm ile istatistiksel anlamlı fark ($p < 0.05$)

^d Kontrol denemesinde 2. ve 3. ölçümler ile istatistiksel anlamlı fark ($p < 0.05$)

Şekilde de görüldüğü gibi 1 saatlik ve 2 saatlik egzersiz sonrasında leptin anlamlı olarak azalırken kontrol grubunda da 2 saatlik egzersiz sonrasında anlamlı olarak azalmaktadır. Bu da bize leptinin sadece 1 saatlik egzersizden etkilendiğini göstermektedir. Toparlanma dönemine baktığımızda egzersiz denemesinde toparlanmanın 1. saatinde leptin azalmaya devam ederken ($p < 0.05$) kontrol denemesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktur.

AÇIL GHRELİN

Tablo 4.12: Egzersiz ve kontrol denemelerinde tekrarlı ölçümlerdeki açıl ghrelin (fmol/ml) değerlerinin aritmetik ortalamaları ve standart sapma değerleri.

	Deneme	A.O	±S.S
Ghrelin 1 fmol/ml	Egzersiz	13,23	± 3,69
	Kontrol	14,18	± 3,82
Ghrelin 2 fmol/ml	Egzersiz	19,17	± 7,31
	Kontrol	14,93	± 5,66
Ghrelin 3 fmol/ml	Egzersiz	12,76	± 4,62
	Kontrol	15,02	± 3,09
Ghrelin 4 fmol/ml	Egzersiz	17,02	± 5,58
	Kontrol	13,87	± 4,33
Ghrelin 5 fmol/ml	Egzersiz	9,41	± 2,75
	Kontrol	12,94	± 3,02

Egzersiz denemesi

Egzersiz denemesinde ghrelinin zamanla değişip değişmediğini görmek için genel linear modellerden tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi testi kullanılmış ve anlamlılıkları 0,05 düzeyinde sınanmıştır. Yapılan testte ghrelinin zamanla anlamlı olarak değiştiği görülmüştür. ($F([1], [4]) = 9,129$, $p = 0,000$, $\eta^2 = 0,605$). Tekrarlı ölçümlerde ghrelinin egzersiz denemesinde zamanla anlamlı olarak değiştiği görülmüş ve anlamlılığın hangi değerler arasında olduğunu görmek için “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” yapılmıştır.

Tablo 4.13: Açıl ghrelin hormonunun egzersiz denemesi sırasında hangi zaman aralığında değiştiğini görmek için yapılan “Çoklu karşılaştırmalarda LSD testi” ortalama farklılık ve istatistiksel anlamlılık değerleri.

	Ghrelin 1-2	Ghrelin n 1-3	Ghrelin n 1- 4	Ghrelin n 1- 5	Ghrelin n 2- 3	Ghrelin n 2- 4	Ghrelin n 2-5	Ghrelin n 3- 4	Ghrelin n 3-5	Ghrelin n 4- 5
O.F	-5,940 ^a	0,474	-3,791	3,826 ^a	6,414 ^a	2,149	9,766 ^a	-4,266 ^a	3,351 ^a	7,617 ^a
P	0,010	0,831	0,060	0,049	0,044	0,244	0,005	0,031	0,009	0,002

O.F: Ortalama farklılık

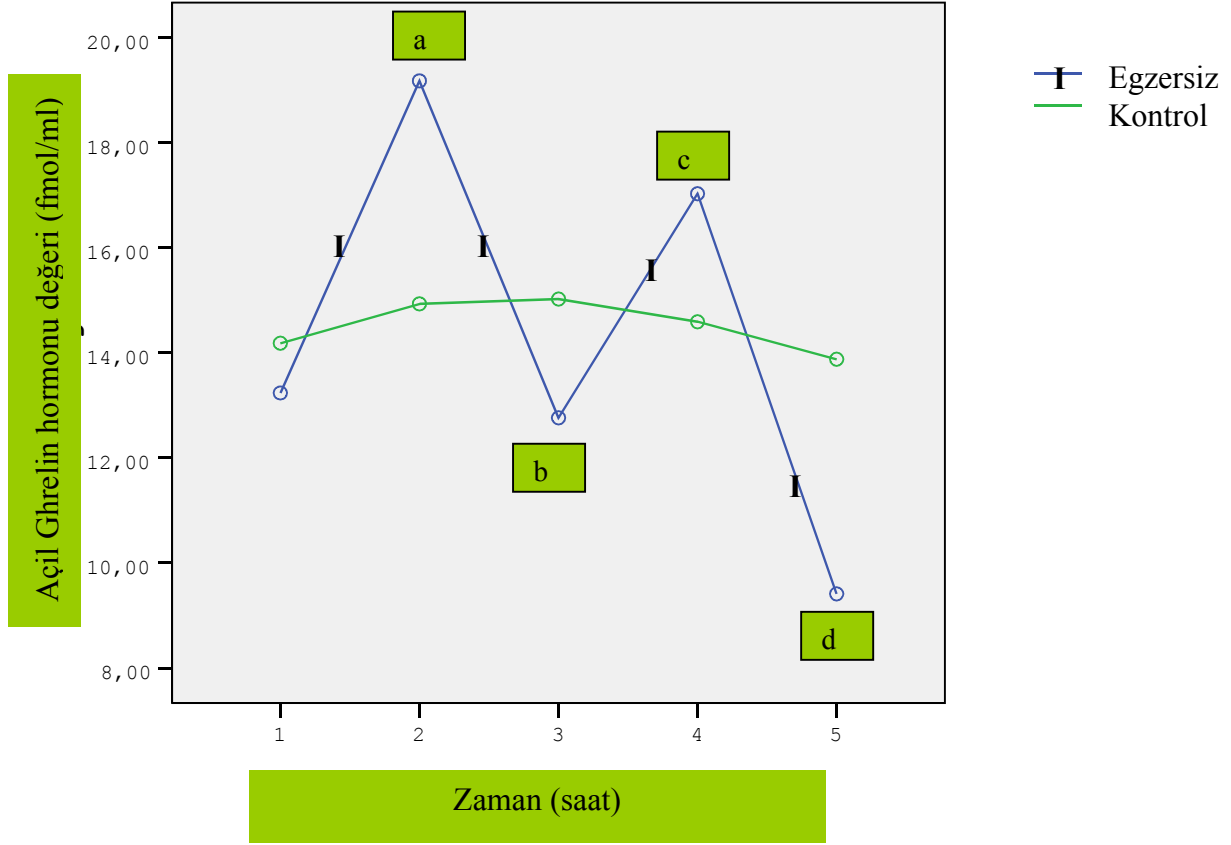
^a p<0.05

Tablo 4.13’de görüldüğü gibi 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında, 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasında, 3. ölçüm ile 4. ölçüm arasında ve 5. ölçüm ile diğer bütün ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bir fark vardır.

Kontrol denemesi

Kontrol denemesinde ghrelinin zamanla değişip değişmediğini görmek için genel linear modellerden tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi testi kullanılmış ve anlamlılıkları 0,05 düzeyinde sınanmıştır. Yapılan testte ghrelinin zamanla anlamlı olarak değişmediği görülmüştür (F ([1], [1,733]) = 0,106, p= 0,874, η^2 = 0,017).

Şekil 4.4 Egzersiz ve kontrol denemesi sırasında açıl ghrelin hormonunun zamanla değişimi



^a 1. ölçüm ile istatistiksel anlamlı fark ($p < 0.05$)

^b 2. ölçüm ile istatistiksel anlamlı fark ($p < 0.05$)

^c 3. ölçüm ile istatistiksel anlamlı fark ($p < 0.05$)

^d Diğer ölçümler ile istatistiksel anlamlı fark ($p < 0.05$)

Yukarıdaki şekilde de görüldüğü gibi egzersizin 1. saatinde açıl ghrelin artmış, 2. saatinde düşmüş ve toparlanmanın 1. saatinde tekrar artarken beslenme sonrasında yine düşmüştür. Bu değişikliklerin hepsi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$)

BÖLÜM V

TARTIŞMA

Birçok akut egzersiz araştırmasına egzersizin ghrelin konsantrasyonunu azaltacağı hipotezi ile başlanmıştır. Bunun birinci nedeni, egzersiz anında kanın dağılımının değişmesidir. Egzersiz anında splanetik dolaşım azalmakta ve kan akımı çalışan kaslara yönlendirilmektedir. Ghrelinin başlıca mideden salınması ve egzersiz anında midedeki kan akımının azalması nedeni ile dolaşımdaki ghrelin konsantrasyonunun egzersizle azalacağı varsayılmıştır. İkinci neden ise egzersiz anında BH salımının arttığı ve bunda ghrelin salınımını azaltacağı varsayımıdır. Fakat araştırmaların birçoğunda egzersiz ile BH artışı görülmesine rağmen ghrelin düzeyi değişmemektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda akut kısa süreli egzersizin ghrelin üzerindeki etkisi oldukça çelişkilidir. Araştırmaların büyük çoğunluğunda ghrelin egzersiz ile değişiklik göstermez iken arttığı veya azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Jüramai ve ark. (2007b) 9 elit kürekçide anaerobik eşik altında ve üstünde yapılan 30 dk. egzersiz sonrasında BH artışı görülmesine rağmen total ghrelin konsantrasyonunun hiçbir şiddette değişmediğini bildirmişlerdir. Pomerant ve ark. (2006) farklı pubertal gelişime sahip olan erkek çocuklarda orta şiddette yapılan 30 dk. egzersizin hiçbir pubertal dönemde ghrelini etkilemediğini rapor etmişlerdir. Schmidt ve ark. (2004) farklı günlerde ve farklı şiddetlerde yapılan egzersizler esnasında Max.VO₂'nin %50'inde 40 dakika sonra, Max.VO₂'nin %70 ve %90'ında 20 dakikalık egzersiz sonrasında BH'un arttığını ve ghrelinin hiçbir şiddette değişmediğini bildirmişlerdir. Yukarıdaki çalışmalara benzer olarak 6 iyi antrenmanlı sporcuda, Max.VO₂'nin % 60'ında 10 dk., Max.VO₂'nin %75'inde 10 dk., Max.VO₂'nin %90'ında 5 dk. ve Max.VO₂'nin %100'de 2 dakika boyunca yapılan koşu bandı egzersizinde BH ve IGF-1 konsantrasyonu artarken ghrelin değişmemiştir (Kramer ve ark., 2004 a). Sartorio ve ark. (2008) Max. VO₂'nin %80'inde farklı zamanlarda 2 tane 30 dakikalık aralıklı bisiklet egzersizi yapan erkeklerde, BH artmasına rağmen ghrelin düzeyinin değişmediğini rapor etmişlerdir. Yukarıdaki

alışmalar egzersiz esnasındaki BH salınımında total ghrelinin etkili olmadığını göstermektedir.

Erdmann ve ark. (2007) 14 kişilik bir grup üzerinde (4 kız, 10 erkek) farklı süre ve şiddette yapılan bisiklet egzersizin (1.grup: anaerobik eşik altında 30, 60 ve 120 dakika; 2. grup: anaerobik eşiğinin az üstünde 30 dk.) ghrelin üzerindeki etkilerini incelemişler ve sadece anaerobik eşiğın altında (60rpm., 50 Watt) 30 dakika boyunca yapılan egzersizin ghrelini arttırdığını rapor etmişlerdir. Jüramai ve ark. (2007 a) yaptığı çalışmada 9 elit kürekçide 6000 m. (ort: 19 dak.52 sn.) kürek egzersizi sonrasında ghrelin'in bazal değerden %24,4 daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ghrelinde artış görülen çalışmalar olduğı gibi düşüş bildiren çalışma da mevcuttur. Stokes ve ark. (2005) 7 erkek üzerinde yaptıkları araştırmada bisiklet ergometresinde yapılan 30 sn. sprint egzersizi sonrasında BH artışı ile birlikte serum ghrelinin egzersiz öncesine ve kontrol değerklerine göre daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Bilindiğı kadarıyla Stokes ve arkadaşlarının yapmış olduğı çalışma egzersiz sonrasında ghrelinin düştüğünü rapor eden ve insan deneklerin kullanıldığı tek çalışmadır. Aynı zamanda alaktasit anaerobik enerji sisteminin kullanıldığı tek çalışmadır. Diyet ile şişmanlatılmış sıçanlarda 40 dk. egzersizde plazma ghrelin düzeyi değışmez iken hipotalamus ghrelin düzeyi azalmakta ve 12-24 saat arasında toparlanmaktadır (Wang ve ark., 2008). Akut uzun süreli egzersizin ghreline etkisi de kısa süreli egzersizde olduğı gibi tartışmalıdır. Burns ve ark. (2007) 18 sağılıklı erkek ve kadın katılımcıda Max. VO₂'nin % 73,5'nde koşulan 1 saatlik treadmill egzersizi esnasında ve 2 saat sonrasında total plazma ghrelin düzeyinin kontrol ve egzersiz grupları arasında farklılık göstermediğini rapor etmişlerdir. Martin ve ark. (2007) 12 denekte maksimal kalp atım hızının % 65 yapılan 60 dakikalık bisiklet egzersizinin ghrelin, açlık hissi ve besin alımı üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Bu alışma sonucuna göre orta şiddette yapılan akut egzersiz, açlık hissini geçici olarak azaltmakta ve bu geçici azalma kısa süreli negatif enerji dengesini sağılamada katkıda bulunmaktadır. Fakat iştah üzerindeki bu geçici etki ghrelin düzeyindeki değışiklik ile açıklanamamaktadır. Christ ve ark. (2006) Max. VO₂'nin %50'de bisiklet ergometresinde yapılan 3 saatlik uzun süreli egzersiz sonrasında ghrelinin anlamlı olarak arttığını rapor etmişlerdir. Sartorio ve ark. (2008) Max. VO₂'nin %

80'inde alanda 60-90 dk. devamlı egzersiz yapan bayan ve erkek sporcularda BH'un hem bayanlarda hem de erkeklerde artmasına rağmen ghrelin hormonu sadece erkek sporcularda artış göstermiştir. Bu da bize egzersiz esnasında ghrelin salımının erkeklerde ve bayanlarda farklı olduğunu göstermektedir. Şiddetli egzersizler iştahı baskılamaktadır fakat bu baskılanmanın total ghrelin konsantrasyonunun baskılanmasıyla ilişkili olmadığı görünmektedir.

Günümüze kadar ghrelin ile ilgili yapılan birçok çalışmada, o zamana kadar piyasada sadece total ghrelin kitlerinin bulunması sebebi ile sadece total ghrelin konsantrasyonlarına bakılmıştır. Yukarıda özetlenen akut kısa ve uzun süreli çalışmaların tamamında total ghrelin konsantrasyonu araştırılmıştır. Oysa total ghrelin açıl ve des-açıl olmak üzere iki kısımdan oluşmakta ve son yapılan araştırmalarda etkilerinin birbirlerine zıt olabileceğine dair bulgulara rastlanmaktadır. Besin alımı ve iştahın düzenlenmesinde BHSR-1a'ya bağlanabilme özelliğinden dolayı sadece açıl ghrelinin etkili olduğu sanılmaktadır. Fakat en son yapılan güncel çalışmalar açıl ghrelinin tersine des-açıl ghrelinin de farklı tanımlanmamış reseptörleri aktive edebileceğini ve farklı fizyolojik ve metabolik etkileri uyurabileceğini göstermektedir (Broglia ve ark., 2004; Toshinai ve ark., 2006; Asakawa ve ark., 2005). Yapılan bir çalışmada des-açıl ghrelinin besin alımını azaltarak ve gastrik boşalmayı geciktirerek negatif enerji dengesini uyardığı rapor edilmiştir (Asakawa ve ark., 2005). Biyolojik olarak BHSR-1a'ya bağlanabilme yeteneği olduğundan dolayı aktif ghrelin olarak adlandırılan açıl ghrelin ve BHSR-1a bağlanabilme özelliği olmadığı için inaktif olarak adlandırılan des-açıl ghrelin ölçümleri ve egzersizin farklı yapıdaki ghrelin formlarına etkisi henüz çok yeni çalışılmaktadır. Bu nedenden dolayı şu ana kadar yapılan egzersiz çalışmalarının çoğu egzersizin total ghrelini nasıl etkilediğini incelemektedir. Günümüze kadar egzersizin açıl ve des-açile etkilerini inceleyen sadece birkaç tane çalışma (Broom ve ark., 2007; Kim ve ark., 2008; Mackelvie ve ark., 2007; Marzullo ve ark. 2008) bulunmaktadır. Bu araştırmalar kısaca aşağıda özetlenmektedir. Ardışık 5 gün boyunca 1 saatlik aerobik egzersiz sonrasında normal ağırlıklı ve aşırı şişman adelosanda total ghrelin değişmediği halde açıl ghrelin ve iştah artmıştır ve bu artış normal ağırlıklı adelosanlarda aşırı şişmanlardan daha fazladır. Egzersiz öncesi açıl ghrelin konsantrasyonu aşırı

şışman ve normal kilolu adelosanlarda aynı iken des-açıl ghrelin konsantrasyonu aşırı şışmanlarda daha düşüktür. Egzersiz ile des-açıl ghrelin konsantrasyonu normal ağırlıklı adelosanlarda % 3 azalmasına rağmen, aşırı şışman adelosanlarda % 4 artmıştır. Normal ağırlıklı çocuklarda egzersiz ile açıl ghrelin artışı açlık artışı, yemeğe isteklilik, doyunluğun azalması ile ilişkilidir (Mackelvie ve ark., 2007).

Kim ve ark., (2008) 12 haftalık direnç ve aerobik egzersiz sonrasında obez çocuklarda vücut ağırlığı, BKİ ve vücut yağ yüzdesinde azalma ile birlikte total ghrelinin %30,4, des-açıl ghrelinin % 31,9 arttığını ve bunun yanında açıl ghrelinin değişmediğini rapor etmişlerdir. Sonuç olarak aşırı şışman çocuklarda egzersiz sonrası meydana gelen vücut ağırlığında ve vücut yağlarındaki azalma ile plazma des-açıl ghrelinde meydana gelen artış arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur (Kim ve ark., 2008). Marzullo ve ark. (2008) tükeninceye kadar yapılan inkremental egzersizin obez erkeklerde açıl ghrelini arttırdığını bildirmişlerdir. Buna karşın Brom ve ark. (2007) 19-25 yaşlarında 9 sağlıklı erkek üzerinde yapmış oldukları araştırmada Max. VO₂'nin % 72'sinde 60 dakikalık egzersizin plazma açıl ghrelini ve açlığı bastırdığını göstermişlerdir. Görüldüğü gibi egzersizin açıl ghrelin üzerindeki etkileri oldukça tartışmalıdır. Bunun muhtemel nedeni kullanılan denek grubunun özelliklerinin ve egzersiz şiddet ve sürelerinin birbirinden oldukça farklı olmasıdır. Bu nedenle farklı egzersiz tipi, şiddet ve sürelerinin açıl ghrelin üzerindeki etkisinin tam olarak aydınlatılabilmesi için farklı denek grupları üzerinde yapılacak çok sayıda kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Nitsche ve ark. (2007) obez çocuklarda ve adolesanlarda 10 günlük kalori kısıtlaması ve egzersiz sonrasında BKİ azaldığını ve solunumsal değişim oranı (RER) ile ghrelinin arttığını ve ikisi arasında ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Bu da bize ghrelinin substrat oksidasyonu değişiminin hassas bir göstergesi olduğunu göstermektedir. Ghrelin enerji açığı olduğunu gösteren sistemde anahtar rol oynayan metabolik bir uyarıcıdır ve bu sistemde muhtemelen enerji açığının kapatılmasında rol oynamaktadır. Bu araştırma aktif erkekler üzerinde yapılması ve farklı egzersiz şiddet ve sürelerini kapsamaması nedeni ile diğer çalışmalardan farklıdır. Yapılan araştırma sonucunda egzersiz denemesinde açıl ghrelinin egzersiz anında, toparlanma döneminde ve besin alımı sonrasında

anlamli olarak ($p<0.05$) değiştiği ve kontrol grubunda anlamli bir değişikliğin ($p>0,05$) olmadığı bulunmuştur. Araştırmamızın ilk bۆlümü olan ve enerji kaynağı olarak yağ asitlerinin ağırlık olarak kullanıldığı orta şiddetdeki 60 dk. egzersizi içeren bu çalışma diğer açıl ghrelin- egzersiz ilişkisini inceleyen az sayıdaki araştırmadan farklıdır. Max. VO_2 'nin % 50'sinde ve RER değerinin 0,70-0,80 aralığında yapılan 60 dakikalık koşu bandı egzersizi sonrasında açıl ghrelin konsantrasyonu anlamli olarak ($p<0,05$) artmaktadır. Bu sonuç Mackelvi ve ark., (2007) erkek adolosanlar ile yaptığı ve düşük şiddetli egzersizin açıl ghrelini arttırdığı sonucuna varılan araştırma bulguları ile benzerlik gۆsterirken diğer iki araştırma (Morzilla ve ark. 2008; Brom ve ark., 2007) ile çelişmektedir. Bu iki araştırmanın ۆzellięi birinin kısa sureli olması (Morzilla ve ark. 2008) ve her iki araştırmada da enerji kaynağı olarak ağırlıklı karbonhidratların kullanıldığı yüksek şiddetli egzersizin etkisinin araştırılmasıdır. Total ghrelin çalışmalarına baktığımızda yüksek şiddette yapılan egzersizlerin hepsinde olmasa da (Jüramai ve ark., 2007a; Sartorio ve ark., 2008) oğunda (Burns ve ark., 2007; Kramer ve ark., 2004b; Kramer ve ark., 2004a; Jüramai ve ark., 2007b; Mackelvie ve ark., 2007) total ghrelinin egzersizden etkilenmediğini gۆrmekteyiz. Düşük şiddetli egzersiz çalışmalarına baktığımızda ise total ghrelinin anlamli olarak arttığını görüyoruz. Erdmann ve ark. (2007) 14 kişilik bir grup üzerinde (4 kız, 10 erkek) farklı sure ve şiddette yapılan bisiklet egzersizlerinde (1.grup: anaerobik eşik altında 30, 60 ve 120 dakika; 2. grup: anaerobik eşiğinin az üstünde 30 dk.) sadece anaerobik eşiğin altında (60rpm., 50 Watt) 30 dakika boyunca yapılan egzersizin ghrelini arttırdığını rapor etmişlerdir. Benzer biçimde Christ ve ark. (2006)'da Max. VO_2 'nin %50'de bisiklet ergometresinde yapılan 3 saatlik uzun sureli egzersiz sonrasında ghrelinin anlamli olarak arttığını bildirmişlerdir. Düşük şiddetli egzersizlerin ghrelin seviyesini arttırmasının muhtemel nedeni enerji kaynağı olarak ağırlıklı yağ asitlerinin kullanımı olabilir. Daha ۆnce yapılan araştırmalarda egzersizin plazma yağ asidi düzeyini düşürdüğü ve ghrelinin egzersiz ۆncesi düşük yağlı diyet ile beslenenlerde yüksek yağlı diyet ile beslenenlere göre daha fazla arttığı bulunmuştur. (Torjman ve ark., 1999; Christ ve ark., 2006). Benzer şekilde plazma serbest yağ asidi intravenöz yağ asidi infüzyonu ile arttırıldığında ghrelin hızlı bir şekilde % 22 oranında

baskılanmaktadır (Gormsen ve ark., 2006; Gormsen ve ark., 2007). Bu da bize ghrelin ile plazma serbest yağ asidi konsantrasyonu arasında bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim araştırmamızda kullandığımız ve RER değerinin 0,70-0,80 arasında yapılan uzun süreli egzersizde yağ kullanımı artmakta ve karbonhidrat kullanımı azalmaktadır. Egzersiz anında yağ asidi kullanımının artması nedeni ile kanda dolaşan serbest yağ asitlerinin azalması düzenleyici bir mekanizma olarak açıl ghrelini arttırıyor olabilir. Diğer bir ifade ile yağ kullanımı arttıkça ghrelin düzeyi yükselmekte ve yağ depolarını korumak amacıyla yakıt olarak karbonhidratların kullanımını uyarıyor olabilir. Açıl ghrelinde görülen bu artış muhtemelen yağ yakımı engellemeye çalışan düzenleyici bir mekanizmadır. Daha önce yapılmış olan araştırmalarda merkezi olarak (icv) kronik ghrelin infüze edilmesinin yağ oksidasyonunu inhibe ettiği, lipogenezisi, beyaz yağ hücrelerine trigliserid girişini (Theander ve ark., 2006; Vriese ve ark., 2008) ve karbonhidrat kullanımını arttırdığının (Wortley ve ark., 2004) görülmesi yukarıdaki düşüncemizi desteklemektedir. Yaptığımız araştırmada yağ asidi oksidasyonunun araştırma kapsamına alınmaması araştırmanın sınırlılıkları arasındadır. Egzersizin ilk bir saatinde yağ oksidasyonunu arttırıcı etkileri olan leptin konsantrasyonunun baskılanması da metabolizmada yağ oksidasyonuna karşı bir direncin oluştuğunun bir göstergesidir. Muhtemelen ghrelin artışı özellikle kas hücrelerinde yağ oksidasyonunun gerçekleşmesinde görev üstlenen enzimleri ve taşıyıcıları inhibe ederken leptinin konsantrasyonunda azalması bu etkileri desteklemektedir. Leptinin artması ghrelinin tersine yağ oksidasyonunda görev alan enzimlerin aktivasyonlarını arttırarak yağ depolanmasını azaltmakta ve karbonhidrat kullanımını baskılamaktadır.

İlk 105 dakikası Max.VO₂'nin %50'de ve RER değerinin 0.70-0.80 aralığında ve sonraki 15 dakikası Max.VO₂'nin %70'de ve RER değerinin 0.80 - 0.95 aralığında yapılan 120 dk. koşu bandı egzersizi sonrasında açıl ghrelin konsantrasyonu anlamlı olarak ($p>0.05$) değişmemiştir. Bunun muhtemel nedeni egzersizin ilk saatinde açıl ghrelinin artması ve egzersizin devamında bazal değerlere geri gelmesidir. 1 saatlik egzersiz sonrasındaki açıl ghrelin konsantrasyonu ile iki saatlik egzersiz sonrasındaki değerleri karşılaştırdığımızda

egzersiz sonunda açıl ghrelinin anlamlı olarak ($p<0.05$) azaldığını görüyoruz. Enerji kaynağı olarak yağların kullanıldığı ilk 1 saatte açıl ghrelinin yükselmesi ve egzersizin devamında düşmesinin muhtemel nedeni egzersizin son 15 dakikasında egzersiz şiddetinin artması ve enerji kaynağı olarak ağırlıklı karbonhidratların kullanılmasıdır. Brom ve ark. (2007) yapmış olduğu ve bizim araştırmamızın son 15 dakikasında kullandığımız egzersiz şiddetine benzer olarak Max.VO₂'nin %70'de yapılan 1 saatlik koşu bandı egzersizinin açıl ghrelini baskıladığını rapor etmişlerdir. Bu bulgular bizim bulgularımıza paralel olarak egzersiz esnasında enerji kaynağı olarak ağırlıklı karbonhidrat kullanımının meydana geldiği şiddetli egzersizlerin açıl ghrelin konsantrasyonunu baskıladığını desteklemektedir. Yukarıda da bahsedildiği gibi egzersiz esnasında RER değeri yükseldikçe enerji kaynağı olarak yağ kullanımı azalmakta ve karbonhidrat kullanımı artmaktadır. Egzersizin ilk 1 saatinin düşük şiddette yapılması nedeni ile muhtemelen artan yağ asidi kullanımını azaltmak ve karbonhidrat kullanımını arttırmak amacıyla artan açıl ghrelin konsantrasyonu, egzersizin son 15 dakikasında egzersiz şiddetinin yükselmesi ile beraber azalan yağ kullanımına cevap olarak düşmüş olabilir. Bizim araştırmamızın sınırlılığı 105 dakikalık aerobik egzersiz sonunda açıl ghrelinin ölçülmemesidir. Bu değerler ölçülmüş olsaydı egzersiz şiddetinin ghrelin üzerindeki etkisi daha iyi anlaşılabilirdi. Diğer bir sınırlılık egzersiz ile dolaşımda meydana gelen yağ asidi değişikliklerinin araştırma kapsamına alınmamasıdır. Egzersiz şiddeti, enerji kaynakları ve ghrelin ilişkisinin daha iyi aydınlatılması için ileride yapılacak daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Toparlanma dönemindeki açıl ghrelin konsantrasyonuna baktığımızda egzersizden 1 saat sonra ghrelinin anlamlı olarak arttığını görüyoruz. Bu dönemde açıl grelin artışının muhtemelen nedeni egzersiz sırasında boşalan yağ depolarının (plazma NEFA, VLDL, kas içi trigliserit ve adipoz dokular) yenilenebilmesi için besin alımının uyarılması ve bu depoların daha fazla boşalmasını engellemeye çalışan koruyucu fizyolojik bir cevaptır.

Fiziksel egzersizin leptin konsantrasyonu üzerindeki etkisi oldukça tartışmalıdır. Birçok araştırmacı egzersizin süre ve kalori harcanımına bağlı olarak leptin konsantrasyonunu azalttığını rapor ederken diğerleri leptin

konsantrasyonunu etkilemediğini bildirmişlerdir. Weltman ve ark. (2000) 7 sağlıklı genç erkekte farklı şiddet ve kalori harcanımı (150 ± 11 ile 529 ± 45 kcal) ile yapılan 30 dakikalık egzersiz esnasında ve toparlanmada (3.5 saat) leptinin değişmediğini rapor etmişlerdir. Bouvassida ve ark. (2004) fiziksel olarak aktif 12 bayan ve 5 erkekte pik aerobik gücün % 120’de yapılan 45 saniyelik supramaksimal egzersizin plazma leptin konsantrasyonundaki azalma ile ilişkili olmadığını rapor etmişlerdir. Torjman ve ark. (1999) 6 sağlıklı sedanter erkekte Max. VO_2 ’nin %50’de yapılan 60 dk. koşu bandı egzersizinin leptin düzeyine etkisini incelemişlerdir. 4 saatlik toparlanma döneminde insülin ve serbest yağ asitleri düzeyleri azalmasına rağmen leptin konsantrasyonu değişmemiştir. Landt ve ark., (1997) 12 erkekte 2 saatlik bisiklet egzersizi sonrasında açlık leptin konsantrasyonunda anlamlı olmayan %8’lik bir düşüş rapor etmişlerdir. Zoladz ve ark. (2005) 8 sağlıklı erkekte tok karnına yapılan maksimal inkremental egzersiz ile aç karnına yapılan submaksimal inkremental egzersiz sonrasında leptin cevabını araştırmışlardır. Egzersiz sonrasında büyüme hormonu ve norepinefrin konsantrasyonu artmasına rağmen leptin konsantrasyonu sabit kalmıştır. Sonuç olarak birçok araştırmada özellikle kısa süreli (<60 dk.) ve enerji harcanımının 800 kcal’in altında olan egzersizlerde leptin konsantrasyonunun değişmediği rapor edilmiştir (Kraemer ve ark., 2002). Egzersiz sonrasında leptinin azaldığını bildiren araştırma sonuçları olmasına rağmen bu azalmaların sirkadiyen ritme bağlı olan azalmalar olabileceği vurgulanmıştır. Essig ve ark. (2000) antrenmanlı erkeklerde 800 ve 1500 kcal. koşu bandı egzersizleri sonrasında leptin konsantrasyonunun düştüğünü rapor etmişlerdir. Bu araştırmacılar, leptin konsantrasyonunda 48 saat sonra meydana gelen azalmanın insülin hormonu konsantrasyonunda meydana gelen azalmadan daha önce gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Olive ve Miller (2001) 9 antrenmanlı erkek sporcuda Max. VO_2 ’nin %70’de koşulan 60 dakikalık (enerji harcanımı: 882.7 ± 14.4 kcal) ve farklı zamanda yapılan maksimal egzersizden (enerji harcanımı: 197.5 ± 11.8 kcal) hemen sonra, 24 ve 48 saat sonra leptin konsantrasyonlarını ölçülmüşler ve sadece Max. VO_2 ’nin %70’de yapılan egzersizin leptin konsantrasyonunu anlamlı olarak düşürdüğünü rapor etmişlerdir. Bu araştırma sonucunda egzersize leptin cevabının insülin ve glikoz

konsantrasyonlarındaki değişikliklere bağlı olmadığı ileri sürölmektedir. Kraemer ve ark. (1999a) Max. VO₂'nin %80'de yapılan 30 dakikalık egzersizin leptin konsantrasyonundaki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiş ise de aynı kişilerden alınan kontrol örneklerinde leptindeki azalmanın sirkadiyen ritme bağlı olduğu anlaşılmıştır. Bu araştırmada leptin konsantrasyonu egzersizden etkilenmemesine rağmen kortizol ve BH konsantrasyonları egzersize cevap olarak artmıştır. Nindl ve ark. (2002) enerji harcanımı 855.42±114.38 kcal. olan 50 setlik direnç egzersizleri sonrasında leptin konsantrasyonunun 9, 12 ve 13 saat sonra kontrol denemesinden daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu araştırmada bulunan leptindeki azalma nedeninin yağ kütlesindeki azalma ile ilişkili olmadığı ve muhtemel nedenin büyük enerji harcanımı gerektiren yüksek şiddette yapılan egzersizin metabolik dengeyi bozması ve egzersiz sonrasında meydana gelen oksijen kullanımındaki artışın olabileceği tartışılmıştır.

Marathon gibi oldukça uzun ve yorucu egzersizlerin leptin konsantrasyonuna olan etkisinde araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Leal-Cerre ve ark. (1998) 42 kilometrelik marathon koşusu sonrasında leptinin sirkadiyen ritminde olabilecek muhtemel değişikliği araştırmışlar ve marathon koşusu sonrasında leptinemiada düşük bir azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Leptinemiada meydana gelen azalmanın muhtemel nedeninin marathon esnasında meydana gelen büyük enerji kullanımı ile ilişkili olduğu tartışılmıştır. Karamouzis ve ark. (2002) 12 km.'lik egzersizin plazmatik NPY'yi %81 oranında artırırken enerji dengesizliği ile ilişkili olarak leptinemiayı azattığını rapor etmişlerdir. Zaccaria ve ark., (2002) dayanıklılık temelli 3 sportif yarışmadan (yarı marathon: enerji harcanımı 1400 kcal; alpin kayak: enerji harcanımı 5000 kcal ve ultramarathon: enerji harcanımı 7000 kcal) herhangi birine katılan 45 erkekte bu zorlu yarışmaların serum leptin düzeyine etkisini incelemişler ve sadece alpin kayak ve ultramarathon gibi büyük enerji harcanımı gerektiren yarışmalar sonrasında serum leptin düzeyinin belirgin olarak azaldığını bildirmektedirler. Yeterli düzeyde enerji dengesizliği yaratan çok uzun süreli egzersizler leptinin diüurnal ritminin amlütödünü baskılamaktadır. Marathon ve ultramarathon gibi ekstrem egzersizler sonrasında meydana gelen azalma bozulan beslenme dengesinin (enerji açığının) yeniden düzenlenmesi için leptinin baskılanması ile

açıklanabilir. Bu sonuçlardaki en önemli nokta leptinemia ve enerji harcanımı arasında var olan yakın ilişkidir. Sonuç olarak uzun süreli egzersiz (>60 dk.) sonrasında leptin konsantrasyonunda meydana gelen azalma dolaşımdaki leptinde diürenal azalmaya ve egzersiz ile meydana gelen hormonal değişimlere bağlanabilir. Yaptığımız araştırmada leptinin egzersize cevabına baktığımızda egzersiz denemesinde leptinin egzersizin ilk saatinde, ikinci saatinde ve toparlanmanın birinci saatinden hemen sonra bazal verilere göre anlamlı olarak ($p<0,05$) azaldığını ve beslenme sonrasında ve toparlanmanın ikinci saatinden hemen sonra anlamlı olarak ($p<0,05$) arttığını görüyoruz. Kontrol denemesinde sadece egzersizin 2. saati sonunda anlamlı bir azalma ($p<0,05$) ve besin alımı sonrasında ve toparlanmanın 2. saatinden hemen sonra anlamlı bir artış ($p<0,05$) vardır.

Yapılan çalışmada RER değerinin 0,70-0,80 aralığında ve Max. VO_2 'nin %50'de yapılan 1 saatlik orta şiddetteki koşu bandı egzersizi sonrasında leptinin kontrollere göre anlamlı olarak ($p<0,05$) azaldığı görülmüştür. Akut Egzersizin leptin üzerindeki etkisini inceleyen güncel çalışmaların hepsi olmasa da (Kyriazis ve ark., 2007) çoğu bu araştırma bulgumuzu desteklemektedir (Desgources ve ark., 2004; Jüramai ve Jüramai 2004; Jürimai ve ark., 2007a; Desgources ve ark., 2008;). Bizim bulgularımızı destekleyen çalışmalar sporcular üzerinde yapılırken Kyriazis ve ark. (2007) yaptığı çalışma obez bireyler üzerinde yapılmıştır. 120 dakikalık koşu bandı egzersizi sonunda leptin hormonu her iki denemede de anlamlı olarak ($p<0,05$) düşmektedir. Bu da bize leptinin şiddeti artırılmış uzun süreli egzersizden etkilenmediği ve bu düşüşün normal sirkadyen ritimden kaynaklandığını göstermektedir. Toparlanma dönemine bakıldığında toparlanmanın 1. saatinde leptinin egzersiz grubunda anlamlı olarak düşmeye devam ederken kontrol grubunda anlamlı olmasa da yükseldi görülmektedir. Toparlanma esnasında egzersiz grubunda görülen leptin hormonundaki azalma muhtemelen enerji kaynaklarının kullanımını azaltarak egzersiz esnasında azalan enerji depolarını koruma amaçlı fizyolojik bir yanıt olabilir. Leptin tüm vücutta glikojen depolanmasını artırırken NEFA (esterleşmemiş serbest yağ asiti) esterleşmesini azaltarak intramuscular ve intrahepatik TG (trigliserit) havuzunu azaltmakta ve yağ oksidasyonunu arttırmaktadır (Ghanassia ve ark., 2007).

Toparlanma döneminde leptinin azalması muhtemelen yağ depolarının azaldığını ve bu depoların korunmaya çalışıldığının bir göstergesidir. Bu dönemde açıl ghrelin artışının da görülmesi bu düşüncüyü desteklemektedir. Ayrıca leptin, adipoz dokuda lipolizi uyarak, pankreasta beta hücrelerinden insülin salınımını baskılamaktadır (Siegrist ve ark., 1997; Spicer ve ark., 1997). Daha önce yapılan çalışmalarda ghrelin ve leptin arasında negatif korelasyon olduğu rapor edilmektedir (Vriese ve Delporte, 2007). Yaptığımız çalışmada da toparlanma döneminde leptin ve ghrelinin birbirine zıt yanıtlar vererek önceki bulguları desteklemektedir. Beslenme sonrası leptin değerlerine baktığımızda leptinin anlamlı olarak ($p<0.05$) arttığını görüyoruz. Bunun muhtemel nedeni yemek sonrasında kan glikoz konsantrasyonunun artması ve ghrelinin azalması olabilir. Leptin üretiminin beslenme sonrası artan insülin ile arttığı ve açlık durumunda düşen insülin ile azaldığı gösterilmiştir (French ve Castiglione, 2002). Bu bulgular bizim bulgularımızı destekler niteliktedir.

Bu araştırmaya katılan erkek elit sporcular en az beş yıllık spor geçmişine sahip olan ve oldukça fit kişilerdir. Bilindiği kadarıyla egzersiz ve açıl ghrelin ilişkisini inceleyen araştırmalardan sadece Broom ve ark. (2007) yapmış olduğu çalışmaya sağlıklı elit erkek sporcular dâhil edilmiştir. Yüksek şiddetli ve kapsamlı antrenmanlar veya müsabakalar sonrasında sporcuların kas/karaciğer karbonhidrat ve kas trigliserit depolarının neredeyse tamamı boşalmaktadır. Bir sonraki müsabakaya veya antrenmana yenilenmiş enerji depolarıyla başlamak sporcunun gerçek performansını sergileyebilmesi açısından çok önemlidir. Özellikle karbonhidrat depolarının yenilenemediği durumlarda sporcular daha çabuk yorularak egzersizi erken bitirmektedirler. Görüldüğü gibi egzersiz sonrası fizyolojik toparlanma özellikle sporcularda çok önemlidir ve egzersiz sonrası alınan besin öğelerine bağlıdır. Toparlanma leptin ve ghrelin ilişkisinin aydınlanabilmesi için özellikle sporcular üzerinde yapılacak geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yaptığımız çalışmada yukarıda da bahsedildiği gibi toparlanma sırasında açıl ghrelin konsantrasyonu artarken leptin konsantrasyonu azalmaktadır. Toparlanma döneminde açıl ghrelinde görülen artış farklı soruları da beraberinde getirmektedir. Acaba sporculara açıl ghrelin verilmesi toparlanmayı kısaltarak arttırabilir mi veya sporcular ile sedanterler arasındaki

toparlanma süreleri arasındaki farklılıklarda açıl ghrelinin rolü varmıdır? Bu ve bunun gibi birçok sorunun yanıtı daha sonra yapılacak kapsamlı araştırmalar ile aydınlatılması gerekmektedir. Toparlanmanın ikinci saatinde besin alımı ile birlikte açıl ghrelin konsantrasyonu düşerken leptin konsantrasyonu artmaktadır. Beslenme sonrasındaki bu anlamlı değişiklikler daha önce yapılmış olan araştırma bulgularını da desteklemektedir. 24 saatlik plazma profillerinde beslenme öncesi ghrelin belirgin bir şekilde artarken beslenme sonrası azaldığı ve (Tschop ve ark., 2001; Cummings ve ark., 2001; Cummings ve ark., 2002; Weigle ve ark., 2003) ayrıca leptin üretiminin beslenme sonrası artan insülin ile arttığı ve açlık durumunda düşen insülin ile azaldığı (French ve Castiglione, 2002) diğer araştırmalar da da gösterilmiştir. Elit sporcular üzerinde yapılan uzun süreli düşük şiddetteki egzersizler bizim bulgularımıza paralel olarak total ghrelin ve leptini zıt etkilemektedir (Jüramai ve ark. 2007b; Christ ve ark., 2006).

Glikoz seviyesi egzersizin birinci saati sonunda kontrollere göre anlamlı olarak ($p<0.05$) artarken egzersizin ikinci saati sonunda anlamlı bir fark ($p>0.05$) yoktur. Egzersizin birinci saati sonunda meydana gelen glikoz seviyesindeki artış muhtemelen insülin hormonundaki azalmadan kaynaklanmıştır. İnsülin seviyesi egzersizin 1. saatinde kontrollere göre anlamlı olarak ($p<0.05$) azalmıştır. Bizim bulgularımıza paralel olarak Jürimae ve ark. (2007b)'da 9 elit kürekçide anaerobik eşik noktasının altında ve üstünde yapılan 30 dakikalık kürek egzersizinin insülin hormonunu düşürdüğünü rapor etmişlerdir. Yaptığımız araştırmada insülin hormonundaki azalmanın muhtemel nedeni aerobik egzersiz esnasında glikozdan çok ağırlıklı olarak yağ asitlerinin enerji kaynağı olarak kullanılması olabilir. Bu nedenle glikozun hücre içerisine girişini sağlayan insülin hormonu farklı metabolik düzenlemeler ile baskılanmış olabilir. İnsülinin azalmasıyla bu hormonun bilinen antilipolitik etkileri azalarak yağ yakımı artmaktadır. İnsülinin azalması ayrıca IGR (insülin – glikagon oranı) azalmasına neden olarak katabolik bir ortamın oluşmasını sağlamaktadır (Ghanassia ve ark., 2007). Yapılan araştırmalarda insülin-glikagon oranının azalması NEFA esterifikasyonu azaltarak lipolizi arttırdığı görülmektedir (Jensen, 2003). Burada tek faktör sadece insülin değildir, bunun yanında katekolominler, glikagon ve kan şekeri gibi daha birçok faktör rol oynamaktadır. 2 saatlik egzersiz sonrasında anlamlı olmamakla

($p>0.05$) beraber insülin hormonu değerleri artmıştır. Bunun muhtemel nedeni egzersizin son 15 dakikasında enerji kaynağı olarak karbonhidrat kullanımının artmış olması olabilir. Düşük şiddetli egzersizlerde oksijenin hücrelere rahat taşınabilmesinden dolayı enerji kaynağı olarak ağırlıklı yağlar kullanılır. Fakat egzersiz şiddetinin artmasıyla beraber hücrelerin enerji ihtiyacı artmakta ve bu enerji ihtiyacı oksijen molekülünün aynı hızda hücrelere taşınamamasından dolayı, oksidasyonları daha hızlı gerçekleşen ve daha az oksijen molekülüne gereksinim duyan karbonhidrat kullanımı artmaktadır. 120 dakikalık egzersizin son bölümlerinde insülin artışı ile beraber hücre içine glikoz girişi artırılarak özellikle çalışan kasların ihtiyaç duyduğu enerjinin büyük bir bölümü glikolitik yollarla karşılanıyor olabilir. Besin alımı sonrasında glikoz artışı ortalaması egzersiz denemesinde daha yüksek olmasına rağmen her iki grupta da anlamlı ($p<0.05$) artış vardır. Toparlanma döneminin 1. saatinde egzersiz grubunda azalan insülin değerleri besin alımı ile birlikte her iki grupta da anlamlı olarak artmıştır. Bu artışın muhtemel nedeni yemek sonrası kan şekeri değerlerinin artmış olmasıdır. Güncel araştırmaları incelediğimizde glikoz ve insülinin araştırmaların birçoğunda akut egzersizden etkilenmediğini görüyoruz. Burns ve ark. (2007) Max.VO₂'nin % 73.5'de yapılan 1 saatlik egzersiz ve 2 saatlik toparlanma olmak üzere 3 saatlik deneme sonrasında 9 erkek ve 9 bayanda glikoz ve insülin değerlerinin anlamlı olarak değişmediğini rapor etmişlerdir. Jüramai ve ark., (2005) erkek kürekçilerde 30 dakikalık maksimal kürek egzersizi ve sonrasında yapılan 30 dakikalık istirahatin glikoz ve insülini değiştirmediğini bildirmişlerdir. Erdmann ve ark. (2007) 14 kişilik bir grup üzerinde (4 kız, 10 erkek) farklı süre ve şiddette yapılan bisiklet egzersizin (1.grup: anaerobik eşik altında 30, 60 ve 120 dakika; 2. grup: anaerobik eşikinin az üstünde 30 dk.) insülin ve glikozu anlamlı olarak değiştirmediğini rapor etmişlerdir. Jüramai ve ark. (2007a) 9 elit kürekçiye 6000 m. Maksimal kürek egzersizi sonunda glikozun arttığı halde insülinin değişmediğini bildirmişlerdir. Görüldüğü gibi akut egzersizin glikoz ve insülin hormonu üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Bunun muhtemel nedeni bu araştırmalarda kullanılan metodolojik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Sonuç olarak enerji kaynağı olarak ağırlıklı yağların kullanıldığı düşük şiddetteki 60 dakikalık akut egzersiz açıl ghrelini artırırken leptini düşürmektedir. Fakat

önce ağırlıklı olarak yağların enerji kaynağı olarak kullanıldığı egzersizin sonuna şiddet artırılarak ağırlıklı karbonhidratların kullanıldığı egzersiz eklendiğinde açıl ghrelin ve leptin konsantrasyonları 120 dakikalık egzersizden etkilenmemektedir. Daha önce yapılmış olan araştırma sonuçlarından da görüldüğü gibi özellikle ghrelin - akut egzersiz ilişkisini inceleyen araştırmalar arasında büyük çelişkiler mevcuttur. Bunun muhtemel nedeni denek seçimi, egzersiz şiddeti, süresi, sıklığı, tipi gibi metodolojiksel farklılıklardır. Bu ilişkinin tam olarak aydınlatılması için farklı ghrelin çeşitlerinin incelendiği daha birçok kontrollü araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

BÖLÜM VI

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

SONUÇLAR

- 1- Ağırlıklı olarak yağların yakıt olarak kullanıldığı 1 saatlik aerobik kapsamlı egzersizin leptin konsantrasyonunu azalttığı bulunmuştur.
- 2- Son 15 dakikasında ağırlıklı olarak karbonhidratların yakıt olarak kullanıldığı 2 saatlik egzersizin leptin konsantrasyonunu değiştirmedeği bulunmuştur.
- 3- Ağırlıklı olarak yağların yakıt olarak kullanıldığı 1 saatlik aerobik kapsamlı egzersizin açıl ghrelin konsantrasyonunu arttırdığı bulunmuştur.
- 4- Son 15 dakikasında ağırlıklı olarak karbonhidratların yakıt olarak kullanıldığı 2 saatlik aerobik kapsamlı egzersizin açıl ghrelin konsantrasyonunu değiştirmedeği bulunmuştur.
- 5- Ağırlıklı olarak yağların yakıt olarak kullanıldığı 1 saatlik egzersiz sonrasında yapılan ve son 15 dakikasında ağırlıklı olarak karbonhidratların yakıt olarak kullanıldığı şiddeti artırılmış 1 saatlik egzersizin açıl ghrelin konsantrasyonunu azalttığı bulunmuştur.
- 6- Egzersiz sonrasındaki 1 saatlik kısa süreli toparlanma döneminde leptin hormonun azaldığı ve açıl ghrelin hormonun arttığı bulunmuştur.

- 7- Egzersizden sonrasındaki 2 saatlik kısa toparlanma döneminde toparlanmanın 1. saatinde yapılan beslenme sonrasında leptin hormonunun arttığı bulunmuştur.
- 8- Egzersizden sonrasındaki 2 saatlik kısa toparlanma döneminde toparlanmanın 1. saatinde yapılan beslenme sonrasında açıl ghrelin hormonun azaldığı bulunmuştur.

ÖNERİLER

- 1- Özellikle ağırlık kontrolünde kullanılan ve farmakolojik yöntemlerden biri olmayan düşük şiddetli egzersizlerin sonuna eklenecek kısa süreli ve daha şiddetli egzersizler ile düşük şiddetli egzersiz sonrasında artan açıl ghrelin hormonu baskılanarak egzersiz sonrasında daha iyi bir iştah kontrolü sağlanabilir.
- 2- Uzun süreli egzersiz sonrasında yağların kullanımının azaldığının göstergesi olan leptindeki düşüş ve açıl ghrelindeki artış egzersiz sonrasında yağ depolarının yenilenme potansiyelinin yüksek olduğunu göstermektedir. Özellikle performans sporcularında uzun süreli egzersizler sonunda yapılacak doğru bir beslenme ile bu enerji depoları (özellikle kas içi trigliserid) daha çabuk doldurulabilir.
- 3- Ağırlık kontrolü yapan bireyler uzun süreli egzersizler sonundaki kısa süreli toparlanma döneminde, özellikle yağlı diyetlerden kaçınarak bu dönemde aktif olan yağ depolanması mekanizmasını baskılayabilir ve daha etkili bir ağırlık kontrolü sağlayabilirler.
- 4- Özellikle elit sporcuların dahil edildiği farklı şiddet ve sürelerde yapılacak kontrollü çalışmalar ile egzersiz şiddeti, süresi ve açıl ghrelin ilişkisi daha iyi aydınlatılabilir.

- 5- Egzersiz sonrasında kısa ve özellikle uzun süreli toparlanma esnasında daha sık kan örneklerinin alınması ile toparlanmada leptin ve açıl ghrelin hormonlarının rolleri daha iyi aydınlatılabilir.
- 6- Daha sonra yapılacak araştırmalarda egzersiz esnasında ve toparlanma döneminde dolaşımdaki yağ asidi konsantrasyonunun ölçülmesi ile substrat oksidasyonu ile açıl ghrelin ilişkisi daha iyi aydınlatılabilir.
- 7- Sonuçlarda da görüldüğü gibi yakıt olarak ağırlıklı yağların kullanıldığı 1 saatlik egzersiz açıl ghrelin konsantrasyonunu artırırken, toplamda iki saat süren ve son 15 dakikasında şiddetti arttırılmış egzersiz açıl ghrelini değiştirmemektedir. Egzersizin ilk 1 saatinde açıl ghrelin artışı görülmesine rağmen daha sonra bazal değerlere geri dönmesinin muhtemel nedeni egzersiz testinin sonunda yapılan ve ağırlıklı olarak karbonhidratların yakıt olarak kullanılmasını sağlayan şiddetli egzersizdir. Bundan sonra yapılacak bu tür araştırmalarda bizim araştırmamızın sınırlılığı olan egzersiz şiddetlerinin değişimi öncesi alınacak kan örnekleri ile egzersiz şiddeti ve açıl ghrelin ilişkisi daha iyi aydınlatılabilir.

KAYNAKLAR

1. Ahima RS, Osei SY. Molecular regulation of eating behavior: new insights and prospects for therapeutic strategies. *Trend Mol Med.* 2001;7:205-13.
2. Altunkaynak Berrin Zuhall Bulucu, Elvan Özbek Obezite: Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri *Dicle Tıp Dergisi*, 2007; 34: 144-149
3. Andersen, P.H., Kristensen, K., Pedersen, S.B., Hjollund, E., Schmitz, O. Ve Richelsen, B. Effects of long-term total fasting and insulin on ob gene expression in obese patients. *European Journal of Endocrinology*, 1997; 137: 229-233.
4. Andersson U, Filipsson K, Abbott CR, Woods A, Smith K, Bloom SR, ve ark., AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem.* 2004;279: 12005–08.
5. Anissa Bouassida, Dalenda Zalleg, Semi Bouassida, Monia Zaouali, Youssef Feki ,Abdelkarim Zbidi and Zouhair Tabka Leptin, its implication in physical exercise and training: a short review *Journal of Sports Science and Medicine*, 2006; 5: 172-181
6. Arafat AM, Perschel FH, Otto B, Weickert MO, Rochlitz H, Schofl C, ve ark., Glucagon suppression of ghrelin secretion is exerted at hypothalamus-pituitary level. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3528–33.
7. Arafat MA, Otto B, Rochlitz H, Tschop M, Bahr V, Mohlig M, ve ark., Glucagon inhibits ghrelin secretion in humans. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:397–402.
8. Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Arai Y, ve ark., Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype. *Endocrinology.* 2005;146: 355–64.
9. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T ve ark: Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immuno reactivity levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001; 86: 4753- 4758.
10. Arvat, E., Maccario, M., Vito, L. Di, Broglio, F., Benso, A. Gottero, C. Endocrine activities of ghrelin, a natural GH secretagogue, in humans: comparison and interactions with hexarelin, a non natural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone.. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1169-1174.
11. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, Kasuga M Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut*, 2003; 52: 947–952
12. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Nijima A, Fujino MA, Kasuga M. Ghrelin is an appetite- stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*, 2001; 120:337–345

13. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, ve ark., Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*, 2001;120:337–45.
14. Asakawa, A., Inui, A., Fujimiya, M., Sakamaki, R., Shinfuku, N., Ueta, Y., Meguid, M.M. Kasuga, M. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut*, 2005; 54: 18–24.
15. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, Malan D, Baj G, Granata R, Broglio F, Papotti M, Surico N, Bussolino F, Isgaard J, Deghenghi R, Sinigaglia F, Prat M, Muccioli G, Ghigo E, Graziani A. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol.* 2002 Dec 23;159:1029-37.
16. Banks WA, Coon AB, Robinson SM, ve ark., Triglycerides Induce Leptin Resistance at the Blood-Brain Barrier. *Diabetes* 2004; 53:1253-1260.
17. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, ve ark. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996; 17: 305–311.
18. 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.
19. Banks WA. Leptin transport across the blood brain barrier: Implication for the cause and treatment of obesity. *Curr Pharm Des.* 2001; 7:125-133.
20. Barazzoni R, Bosutti, A. M. Stebel ve ark, Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution favoring triglyceride deposition in liver but not skeletal muscle, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005; 288: 228-235
21. Barkan AL, Dimaraki EV, Jessup SK, Symons KV, Ermolenko M, Jaffe CA. Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 2180-4.
22. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, ve ark. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Eng J Med.* 2003;349:941–8.
23. Beals, K. A., Hill, A. K. The prevalence of disordered eating, menstrual dysfunction, and low bone mineral density among US collegiate athletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 2006; 16: 1–23.
24. Benso A, Broglio F, Aimaretti G, Lucatello B, Lanfranco F, Ghigo E, Grottoli S. Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157: 733-40.
25. Bertoli S, Magni P, Krogh V, ve ark., Is ghrelin a signal of decreased fat-free mass in elderly subjects? *Eur J Endocrinol*, 2006; 155:321–330.
26. Bewick G.A., Gardiner J.V., Dhillo W.S., Kent A.S., White N.E. Webster Z. ve ark. Post-embryonic ablation of AgRP neurons in mice leads to a lean, hypophagic phenotype, *FASEB J*, 2005; 19: 1680–1682.

27. Bilgin H. Murat Ghrelin; Gündemdeki Hormon Dicle Tıp Dergisi, 2006;33(4): 268-272
28. Blom WA, Lluch A, Vinoy S, Stafleu A, van den Berg R, Holst JJ, ve ark. Effects of gastric emptying on the postprandial ghrelin response. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290:E389–95.
29. Bouassida, A., Zalleg, D., Zaouali, M., Gharbi, N., Feki, Y. Tabka, Z. Effets d'un exercice supra-maximal sur les concentrations de la leptine plasmatique. *Sciences Sports*, 2004; 19: 136-138.
30. Bowers CY. Unnatural growth hormone-releasing peptide begets natural ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1464-9
31. Broglio F, Gottero C, Benso A, Prodam F, Destefanis S, Gauna C, Maccario M, Deghenghi R, van der Lely AJ, Ghigo E. Effects of ghrelin on the insulin and glycemic responses to glucose, arginine, or free fatty acids load in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4268-72.
32. Broglio F, Gottero C, Prodam F, Gauna C, Muccioli G, Papotti M, Abribat T, Van Der Lely AJ, Ghigo E. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3062-5.
33. Broglio F, Koetsveld PP, Benso A, Gottero C, Prodam F, Papotti M, ve ark., Ghrelin secretion is inhibited by either somatostatin or cortistatin in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4829–32.
34. Broom DR, Stensel DJ, Bishop NC, Burns SF, Miyashita M. Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *J Appl Physiol.* 2007 Jun;102(6): 2165-71.
35. Brunetti, L., Recinella, L., Orlando, G., Michelotto, B., Nisio, C. Di, Vacca, M. Effects of ghrelin and amylin on dopamine, norepinephrine and serotonin release in the hypothalamus.. *Eur J Pharmacol*, 2002; 454: 189-192.
36. Burns SF, Broom DR, Miyashita M, Mundy C, Stensel DJ A single session of treadmill running has no effect on plasma total ghrelin concentrations. *J Sports Sci.* 2007;25(6): 635-42.
37. Butler M.G., Bittel D.C. TalebizadeZ. , Plasma peptide YY and ghrelin levels in infants and children with Prader–Willi syndrome, *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2004; 17: 1177–1184.
38. Caixas A, Bashore C, Nash W, Pi-Sunyer F, Laferrere B. Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 1902–06.
39. Caminos, J. E., Gualillo, O., Lago, F., Otero, M., Blanco, M., Gallego, R. The endogenous growth hormone secretagogue (ghrelin) is synthesized and secreted by chondrocytes.. *Endocrinology*, 2005; 146: 1285-1292.

40. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*, 1995; 269:546–549.
41. Cao, J. M., Ong, H., Chen, C. Effects of ghrelin and synthetic GH secretagogues on the cardiovascular system.. *Trends Endocrinol Metab*, 2006; 17: 13-18.
42. Carlini V.P., M.M. Varas, A.B. Cragnolini, H.B. Schioth, T.N. Scimonelli and S.R. de Barioglio, Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin, *Biochem Biophys Res Commun*, 2004; 313: 635–641.
43. Carro, E., Senaris, R., Considine, R.V., Casanueva, F.F., Dieguez, C. Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin. *Endocrinology*, 1997; 138: 2203-2206.
44. Casanueva FF, Dieguez C. Interaction between body composition, leptin and growth hormone status. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 297–314.
45. Cassoni P, Papotti M, Ghe C, Catapano F, Sapino A, Graziani A, ve ark. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1738–45.
46. Cellini E, Nacmias B, Brecelj-Anderluh M, Badia- Casanovas A, Bellodi L, Boni C, ve ark. Case-control and combined family trios analysis of three polymorphisms in the ghrelin gene in European patients with anorexia and bulimia nervosa. *Psychiatr Genet*. 2006;16:51–2.
47. Chan JL, Bullen J, Lee JH, Yiannakouris N, Mantzoros CS. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:335–43.
48. Chan, Y.Y., Clifton, D.K., Steiner, R.A. Role of NPY neurones in GH-dependent feedback signalling to the brain. *Hormone Research*, 1996; 145: 12-14.
49. Chehab, F.F., Qiu, J., Mounzih, K., Ewart-Toland, A. And Ogus, S. Leptin and reproduction. *Nutrition Reviews* 2002; 60: 39-S46.
50. Chen CY, Chao Y, Chang FY, Chien EJ, Lee SD, Doong ML. Intracisternal des-acyl ghrelin inhibits food intake and non-nutrient gastric emptying in conscious rats. *Int J Mol Med*. 2005;16:695–9.
51. Chen CY, Inui A, Asakawa A, Fujino K, Kato I, Chen CC, ve ark. Des-acyl Ghrelin Acts by CRF Type 2 Receptors to Disrupt Fasted Stomach Motility in Conscious Rats. *Gastroenterology*. 2005;129:8–25.
52. Choe Y.H., D.K. Jin, S.E. Kim ve ark., Hyperghrelinemia does not accelerate gastric emptying in Prader–Willi syndrome patients, *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 3367–3370.
53. Choi K., Roh S.G., Hong Y.H., Shrestha Y.B., Hishikawa D. Chen C. ve ark., The role of ghrelin and growth hormone secretagogues receptor on rat adipogenesis, *Endocrinology*, 2003; 144: 754–759.

54. Chrysanthia A. Leontiou, Giulia Franchi ve Márta Korbonits Ghrelin in neuroendocrine organs and tumours Pituitary; 2007; 10: 213-225
55. Chung SH, Lindholm B, Lee HB. Is malnutrition an independent predictor of mortality in peritoneal dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18: 2134–40.
56. Cobb, K. L., Bachrach, L. K., Greendale, G., Marcus, R., Neer, R. M., Nieves, J., ve ark. Disordered eating, menstrual irregularity, and bone mineral density in female runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2003; 35: 711–719.
57. Cocchi D, De Gennaro Colonna V, Bagnasco M, Bonacci D., Müller EE. Leptin Regulates GH Secretion in the rat by acting on GNRH and somatostatinergic functions. *Journal of endocrinology* 1999; 162, 95-99.
58. Coiro V, Volpi R, Capretti L, Caffarri G, Colla R, Chiodera P. Effects of pyridostigmine and naloxone on the abnormal TSH response to TRH during starvation in humans. *J Investig Med*. 1999;47:227–31.
59. Coutant R, Lahlou N, Bouvattier C, ve ark. Circulating leptin level and growth hormone response to stimulation tests in obese and normal children. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 591–597.
60. Cummings D.E. Shannon M.H., Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight, *Arch Surg*, 2003; 138: 389–396.
61. Cummings D.E., Clement K., Purnell J.Q., Vaisse C., Foster K.E. Frayo R.S. ve ark., Elevated plasma ghrelin levels in Prader–Willi syndrome, *Nat Med*, 2002; 8: 643–644.
62. Cummings D.E., *Helicobacter pylori* and ghrelin: interrelated players in body-weight regulation?, *Am J Med*, 2004; 117: 436–439.
63. Cummings D.E., Purnell J.Q., Frayo R.S., Schmidova K., Wisse B.E. Weigle D.S., A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans, *Diabetes*, 2001; 50: 1714–1719.
64. Cummings D.E., Weigle D.S., Frayo R.S., Breen P.A., Ma M.K. Dellinger E.P. ve ark., Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery, *N Engl J Med*, 2002; 346: 1623–1630.
65. Cummings DE, Overduin J Circulating ghrelin levels in pathophysiological conditions. In: Ghigo E, ed. *Ghrelin*. Boston: Kluwer, 2004; 207–223
66. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50:1714–19.
67. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ Human plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss and gastric bypass surgery. *N Engl J Med*, 2002; 346:1623–1630
68. Cummings,D.E. Frayo R.S., Marmonier C., Aubert R. Chapelot D., Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004; 287: 297–304.

69. Currie P.J., A. Mirza, R. Fuld, D. Park, J.R. Vasselli, Ghrelin is an orexigenic and metabolic signaling peptide in the arcuate and paraventricular nuclei, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005; 289: R353–R358.
70. Dagogo-Jack, S., Tykodi, G., Umamaheswaran, I. Inhibition of cortisol biosynthesis decreases circulating leptin levels in obese humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90: 5333–5335.
71. Dall R, Kanaley J, Hansen TK, Moller N, Christiansen JS, Hosoda H, Kangawa K, Jorgensen JO. Plasma ghrelin levels during exercise in healthy subjects and in growth hormone-deficient patients. *Eur J Endocrinol*. 2002;147: 65–70.
72. Daousi B., MacFarlane I.A., English, P.J. Wilding J.P., Patterson M. Dovey T.M. ve ark., Is there a role for ghrelin and peptide-YY in the pathogenesis of obesity in adults with acquired structural hypothalamic damage?, *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 5025–5030.
73. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsuo H, ve ark. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*. 2002;123:1120–8.
74. Date Y., Kojima M., H. Hosoda, A. Sawaguchi, M.S. Mondal, T. Suganuma ve ark., Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans, *Endocrinology*, 2000; 141; 4255–4261.
75. Date Y., Nakazato M., N. Murakami, M. Kojima, K. Kangawa, S. Matsukura, Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion, *Biochem Biophys Res Commun*, 2001; 280: 904–907.
76. De Souza MJ, Hontscharuk R, Olmsted M, Kerr G, Williams NI. Drive for thinness score is a proxy indicator of energy deficiency in exercising women. *Appetite*. 2007;48: 359–67.
77. De Souza, M. J., Williams, N. I. Beyond hypoestrogenism in amenorrheic athletes: Energy deficiency as a contributing factor for bone loss. *Current Sports Medicine Reports*, 2005; 4: 38–44
78. De Souza, M. J., Williams, N. I. Physiological aspects and clinical sequelae of energy deficiency and hypoestrogenism in exercising women. *Human Reproduction Update*, 2004; 10: 433–448
79. Deboer MD, Zhu XX, Levasseur P, ve ark. Ghrelin treatment causes increased food intake and retention of lean body mass in a rat model of cancer cachexia. *Endocrinology*, 2007; 148:3004–3012.
80. Del Parigi, Tschop M., M.L. Heiman, A.D. Salbe, B. Vozarova, S.M. Sell ve ark., High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader–Willi syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 5461–5464.
81. Dembinski, Z. Warzecha, P. Ceranowicz, R. Tomaszewska, J. Stachura, S.J. Konturek ve ark., Ghrelin attenuates the development of acute pancreatitis in rat, *J Physiol Pharmacol*, 2003; 54: 561–573.

82. Desgorces FD, Chennaoui M, Drogou C, Guezennec CY, Gomez-Merino D Relationships between leptin levels and carbohydrate intake during rowing training. *J Sports Med Phys Fitness*. 2008 Mar;48(1):83-9.
83. Desgorces FD, Chennaoui M, Gomez-Merino D, Drogou C, Guezennec CY. Leptin response to acute prolonged exercise after training in rowers. *Eur J Appl Physiol*. 2004 Aug;92(4-5):609-11.
84. Diano, S., Farr, S. A., Benoit, S. C., McNay, E. C., Silva, I., Horvath, B. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance.. *Nat Neurosci*, 2006; 9: 381-388.
85. Dixit V.D., E.M. Schaffer, R.S. Pyle, G.D. Collins, S.K. Sakthivel, R. Palaniappan ve ark, Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells, *J Clin Invest*, 2004; 114: 57–66.
86. Dixit, V. D., Taub, D. D. Ghrelin and immunity: A young player in an old field.. *Exp Gerontol*, 2005; 40: 900-910.
87. Dubinski A, Zdrojewicz Ghrelin and its influence on cardiovascular system]
88. Durning VGA, Womersly J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *British Journal of Nutrition* 1974; 32: 77-97,
89. Durrant ML, Royston JP & Wloch RT effects of exercise on energy intake and eating patterns in lean and obese humans. *Physiol Behav*, 1982; 29: 449–454.
90. Emilsson, V., Liu, Y-L., Cawthorne, M.A., Morton, N.M., Davenport, M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes*, 1997; 46: 313-316.
91. English P.J., M.A. Ghatei, I.A. Malik, S.R. Bloom J.P. Wilding, Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 2984.
92. Erdie-Lalena CR, Holm VA, Kelly PC, Frayo RS, Cummings DE. Ghrelin levels in young children with Prader–Willi syndrome. *J Pediatr*, 2006; 149: 199-204
93. Erdmann Johannes, Tahbaz Rana, Lippl Florian, Wagenpfeil Stefan,Volker Schusdziarra Plasma ghrelin levels during exercise — Effects of intensity and duration *Regulatory Peptides*, 2007; 143: 3127-135
94. Escobar-Morreale, H.F., Obregon, M.J., Hernandez, A., Escobar del Rey, F., Morreale de Escobar, G. Regulation of iodothyronine deiodinase activity as studied in thyroidectomized rats infused with thyroxine or triiodothyronine. *Endocrinology*, 1997; 138: 2559-2568.
95. Espelund U, Hansen TK, Hojlund K, Beck-Nielsen H, Clausen JT, Hansen BS, ve ark. Fasting unmasks a strong inverse association between ghrelin and cortisol in serum: studies in obese and normal-weight subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:741–6.
96. Essig, D.A., Alderson, N.L., Ferguson, M.A., Bartoli, W.P., Durstine, J.L. Delayed effects of exercise on the plasma leptin concentration. *Metabolism*, 2000; 49: 359-399.

97. Faulconbridge L.F., D.E. Cummings, J.M. Kaplan, H.J. Grill, Hyperphagic effects of brainstem ghrelin administration, *Diabetes* 52 ;2003: 2260–2265
98. Flanagan DE, Evans ML, Monsod TP, Rife F, Heptulla RA, Tamborlane WV, et al. The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284:E313–16.
99. Foster-Schubert, K.E., McTiernan, A., Frayo, R.S., Schwartz, R.S., Rajan, K.B., Yasui, Y., Tworoger, S.S. & Cummings, D.E. Human plasma ghrelin levels increase during a one-year exercise program. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005; 90: 820–825.
100. Freda PU, Reyes CM, Conwell IM, Sundeen RE, Wardlaw SL. Serum ghrelin levels in acromegaly: effects of surgical and long-acting octreotide therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 :2037-44
101. French, S. ve Castiglione, K. (2002) Recent advances in the physiology of eating. *The Proceedings of the Nutrition Society* 61, 489-496.
102. Fritsche, A., Wahl, H.G., Metzinger, E., Renn, W., Kellner, M., Haring, H., Stumvoll, M. (1998) Evidence for inhibition of leptin secretion by catecholamines in man. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 106, 415-418.
103. Fukushima, N., Hanada, R., Teranishi, H., Fukue, Y., Tachibana, T., Ishikawa, H. Ghrelin directly regulates bone formation.. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 790-798.
104. Garrow JS, Summerbell CD Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr*, 1995; 49: 1–10.
105. Gauna C, Meyler FM, Janssen JA, Delhanty PJ, Abribat T, van Koetsveld P, et al. Administration of acylated ghrelin reduces insulin sensitivity, whereas the combination of acylated plus unacylated ghrelin strongly improves insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5035–42.
106. Gauna, C., Delhanty, P. J., Hofland, L. J., Janssen, J. A., Broglio, F. Ross, R. J. Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes.. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 1055-1060.
107. Ghanassia E, Brun J.M, Marcier J, Raynoud E. Oxidative mechanisms at rest and during exercise. *Clinica Chimica Acta* 2007; 383: 1-20
108. Ghanbari-Niaki A. Ghrelin and glucoregulatory hormone responses to a single circuit resistance exercise in male college students. *Clin Biochem.* 2006; 39:966-70.
109. Gill, M.S., Toogood, A.A., Jones, J., Clayton, P.E., Shalet, S.M. Serum leptin response to acute chronic administration of growth hormone (GH) to elderly subjects with GH deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999; 84: 1288- 1295.
110. Gippini, A., Mato, A., Peino, R., Lage, M., Dieguez, C., Casanueva, F.F. 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 Endocrinological Investigation*, 1999; 22: 824- 828.

111. Goldstone A.P., Patterson M., Kalingag N., Ghatei M.A., Brynes A.E. Bloom S.R. ve ark., Fasting and postprandial hyperghrelinemia in Prader–Willi syndrome is partially explained by hypoinsulinemia, and is not due to peptide YY3-36 deficiency or seen in hypothalamic obesity due to craniopharyngioma, *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 2681–2690.
112. Goldstone A.P., Thomas E.L. Brynes A.E. ve ark., Elevated fasting plasma ghrelin in Prader–Willi syndrome adults is not solely explained by their reduced visceral adiposity and insulin resistance, *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89: 1718–1726.
113. Gomez-Merino, D., Chennaoui, M., Drogou, C., Bonneau, D., Guezennec, C.Y. Decrease in serum leptin after prolonged physical activity in men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2002; 34: 1594-1599.
114. Gormsen Lars C., Jakob Gjedsted, Signe Gjedde, Esben Thyssen Vestergaard, Jens S Christiansen, Jens Otto Jorgensen, Soren Nielsen, Niels Moller Free fatty acids decrease circulating ghrelin concentrations in humans *European Journal of Endocrinology*, 2006; 154: 667–673
115. Gormsen, Lars C.; Nielsen, Charlotte; Gjedsted, Jakob; Gjedde, Signe; Vestergaard, Esben Thyssen; Christiansen, Jens S.; Jørgensen, Jens Otto; Møller, Niels Effects of free fatty acids, growth hormone and growth hormone receptor blockade on serum ghrelin levels in humans *Clinical Endocrinology*, 2007; 66: 641-645(5)
116. Granado, M., Priego, T., Martin, A. I., Villanua, M. A., Lopez-Calderon, A. Anti-inflammatory effect of the ghrelin agonist growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2) in arthritic rats.. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005; 288: E486-492.
117. Halem HA, Taylor JE, Dong JZ, Shen Y, Datta R, Abizaid A, ve ark. Novel analogs of ghrelin: physiological and clinical implications. *Eur J Endocrinol*. 2004;151 071–5.
118. Halem, H. A., Taylor, J. E., Dong, J. Z., Shen, Y., Datta, R. Abizaid, A. A novel growth hormone secretagogue-1a receptor antagonist that blocks ghrelin-induced growth hormone secretion but induces increased body weight gain.. *Neuroendocrinol*, 2005; 81: 339-349.
119. Hanada T., K. Toshinai, Y. Date, N. Kajimura, T. Tsukada, Y. Hayashi ve ark., Upregulation of ghrelin expression in cachectic nude mice bearing human melanoma cells, *Metabolism*, 2004; 53: 84–88.
120. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, Jorgensen JO. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 203–206
121. Haqq A.M., Farooqi I.S., O'Rahilly S., Stadler D.D., Rosenfeld R.G. ve Pratt K.L. ve ark., Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader–Willi syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 174–178.

122. Heijboer, A. C., Hoek, A. M. van den, Parlevliet, E. T., Havekes, L. M., Romijn, J. A., Pijl, H. Ghrelin differentially affects hepatic and peripheral insulin sensitivity in mice.. *Diabetologia*, 2006; 49: 732-738.
123. Helmling S., C. Maasch, D. Eulberg ve ark., Inhibition of ghrelin action in vitro and in vivo by an RNA-Spiegelmer, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004; 101: 13174–13179.
124. Henriques-Coelho, T., Roncon-Albuquerque, J. R., Lourenco, A. P., Baptista, M. J., Oliveira, S. M., Brandao-Nogueira, A. Ghrelin reverses molecular, structural and hemodynamic alterations of the right ventricle in pulmonary hypertension.. *Rev Port Cardiol*, 2006; 25: 55-63.
125. Higgins Susie C., Gueorguiev Maria., Korbonits Marta Ghrelin, The Peripheral Hunger Hormone *Annals Of Medicine*, 2007; 39: 116–136
126. Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1999; 36:575-655.
127. Hirsh D, Heinrichs C, Leenders B, Wong AC, Cummings DE, Chanoine JP. Ghrelin Is Suppressed by Glucagon and Does Not Mediate Glucagon-Related Growth Hormone Release. *Horm Res*. 2005;63:111–18.
128. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem*. 2000;275:21995–2000.
129. Hosoda, H., Kojima, M. Kangawa, K. Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance. *Molecular Interventions*, 2002; 2: 494–503.
130. Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin.. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 398- 410.
131. Houmard, J.A., Cox, J.H., Mac-Lean, P.S., Barakat, H.A. Effect of short-term exercise training on leptin and insulin action. *Metabolism*, 2000; 49: 858- 861.
132. Hoybye, Endocrine and metabolic aspects of adult Prader–Willi syndrome with special emphasis on the effect of growth hormone treatment, *Growth Horm IGF Res*, 2004; 14: 1–15.
133. Imbeault P, Saint-Pierre S, Almeras N Tremblay A Acute effects of exercise on energy intake and feeding behaviour. *Br J Nutr*, 1997; 77: 511–521.
134. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A, Meguid MM, ve ark Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J*. 2004;18:439–56.
135. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin*. 2002;52:72–91.
136. Janssen YJH, Frölich M, Deurenberg P, ve ark. Serum leptin levels during recombinant human GH therapy in adults with GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 650–654.

137. Jaszberenyi, M., Bujdoso, E., Bagosi, Z., Telegdy, G. Mediation of the behavioral, endocrine and thermoregulatory actions of ghrelin.. *Horm Behav*, 2006; 50: 266-273.
138. Jensen MD. Fate of fatty acids at rest and during exercise: regulatory mechanisms. *Acta Physiol Scand*. 2003; 178: 385-90
139. Johnstone L.E., R. Srisawat, E. Kumarnsit, G. Leng, Hypothalamic expression of NPY mRNA, vasopressin mRNA and CRF mRNA in response to food restriction and central administration of the orexigenic peptide GHRP-6, *Stress*, 2005; 8: 59–67.
140. Jürimäe J, Hofmann P, Jürimäe T, Palm R, Mäestu J, Purge P, Sudi K, Rom K, von Duvillard SP Plasma ghrelin responses to acute sculling exercises in elite male rowers. *Eur J Appl Physiol*. 2007b Mar;99(5): 467-74.
141. Jürimäe J, Jürimäe T. Plasma leptin responses to prolonged sculling in female rowers. *J Sports Med Phys Fitness*. 2004 Mar;44(1):104-9.
142. Jürimäe J, Purge P, Jürimäe T Adiponectin and stress hormone responses to maximal sculling after volume-extended training season in elite rowers. *Metabolism* 2006; 55:13–19
143. Jürimäe Jaak, Toivo Jürimäe, Priit Purge Plasma Ghrelin Is Altered After Maximal Exercise in Elite Male Rowers *Experimental Biology and Medicine* 2007a ; 232: 904-909
144. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Tatsuguchi A, Sugihara H, Oikawa S, Kineman RD. The role of pituitary ghrelin in growth hormone (GH) secretion: GH-releasing hormone-dependent regulation of pituitary ghrelin gene expression and peptide content. *Endocrinology*. 2004;145:3731-8.
145. Kanumakala S., Greaves R., C.C. Pedreira, S. Donath, G.L. Warne, M.R. Zacharin et al., Fasting ghrelin levels are not elevated in children with hypothalamic obesity, *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 2691–2695.
146. Karamouzis, I., Karamouzis, M., Vrabas, I.S., Christoulas, K., Kyriazis, N., Giannoulis, E. And Mandroukas, K. The effects of marathon swimming on serum leptin and plasma
147. Katugampola S, Davenport A. Emerging roles for orphan G-protein-coupled receptors in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci*. 2003 ; 24: 30-5.
148. Keen-Rhinehart E. Bartness T.J., Peripheral ghrelin injections stimulate food intake, foraging and food hoarding in Siberian hamsters, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004; 288: 716–722.
149. Kevin G. Murphy, Waljit S. Dhillon, Stephen R. Bloom ‘Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis.’ *Endocrine Society*, 2006; 27: 719-727
150. Kim HJ, Lee S, Kim TW, Kim HH, Jeon TY, Yoon YS, Oh SW, Kwak H, Lee JG Effects of exercise-induced weight loss on acylated and unacylated ghrelin in overweight children. *Clin Endocrinol*, 2008; 68: 416-22

151. Kim M.S., Yoon C.Y. P.G. Jang ve ark., The mitogenic and antiapoptotic actions of ghrelin in 3T3-L1 adipocytes, *Mol Endocrinol*, 2004; 18: 2291–2301.
152. King N.A., Tremblay A. J.E. Blundell, Effects of exercise on appetite control: implications for energy balance, *Med Sci Sports Exerc*, 1997; 29: 1076–1089.
153. King NA, What processes are involved in the appetite response to moderate increases in exercise-induced energy expenditure? *Proc Nutr Soc*, 1999; 58: 107–113.
154. King NA, Burley VJ Blundell JE Exercise induced suppression of appetite: effects on food intake and implications for energy balance. *Eur J Clin Nutr*, 1994; 48: 715– 724.
155. King NA, Lluch A, Stubbs RJ & Blundell JE High dose exercise does not increase hunger or energy intake in free living males. *Eur J Clin Nutr*, 1997; 51: 478–483.
156. Kleinz MJ, Maguire JJ, Skepper JN, Davenport AP. Functional and immunocytochemical evidence for a role of ghrelin and des-octanoyl ghrelin in the regulation of vascular tone in man. *Cardiovasc Res*. 2006;69:227–35.
157. Kobelt P., Helmling S., A. Stengel, B. Wlotzka, V. Andresen, B.F. Klapp ve ark., Anti-ghrelin SPIEGELMER NOX-B11 inhibits neurostimulatory and orexigenic effects of peripheral ghrelin in rats, *Gut*, 2005; 55: 788–792.
158. Koistinen HA, Karonen S-L, Iivanainen M, ve ark. Circulating leptin has saturable transport into intrathecal space in humans. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 894–897.
159. Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H. Kangawa K., Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach, *Nature*, 1999; 402: 656–660.
160. Kojima Masayasu ve Kangawa Kenji Drug Insight: the functions of ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(2):80-8.
161. Kojima S., Nakahara T. N. Nagai ve ark., Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005; 62: 74–78.
162. Kola B, Hubina E, Tucci SA, Kirkham TC, Garcia EA, Mitchell SE, ve ark. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem*. 2005;280: 25196–201.
163. Kolaczynski, J.W., Goldstein, B.J., Considine, R.V. Dexamethasone, OB gene, and leptin in humans; effect of exogenous hyperinsulinemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997; 82: 3895-3897.
164. Konturek, P. C., Brzozowski, T., Pajdo, R., Nikiforuk, A., Kwiecien, S., Harsch, I. Ghrelin-a new gastroprotective factor in gastric mucosa.. *J Physiol Pharmacol*, 2004; 55: 325-336.
165. Korbonits M, Blaine D, Elia M, Powell-Tuck J. Refeeding Blaine: studies following a 44 day fast. *N Eng J Med*. 2005;353:2307–08.
166. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 881- 887.
167. Korbonits, M., Goldstone, A. P., Gueorguiev, M., Grossman, A. B. Ghrelin - a hormone with multiple functions.. *Front Neuroendocrinol*, 2004; 25: 27-68.

168. Kraemer RR, Castracane VD. Exercise and humoral mediators of peripheral energy balance: ghrelin and adiponectin. *Exp Biol Med* (Maywood). 2007;232(2):184-94.
169. Kraemer RR, Durand RJ, Acevedo EO, Johnson LG, Kraemer GR, Hebert EP, Castracane VD. Rigorous running increases growth hormone and insulin-like growth factor-I without altering ghrelin. *Exp Biol Med* (Maywood). 2004;229 :240-6.
170. Kraemer, R.R., Acevedo, E.O., Synovitz, L.B., Hebert, E.P., Gimpel, T., Castracane, V.D. 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.
171. Kraemer, R.R., Johnson, L.G., Halton, R.W., Hebert, E.P., Gimpel, T., Castracane, V.D. 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.
172. Kraemer, R.R., Kraemer, G.R., Acevedo, E.O., Hebert, E.P., Temple, E., Bates, M., Etie, A., Haltom, R., Quinn, S., Castracane, V.D. Effects of aerobic exercise on serum leptin levels in obese women. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 1999b; 80: 154-158.
173. Kristensen, K., Pedersen, S.B., Richelsen, B. Regulation of leptin by steroid hormones in rat adipose tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1999; 259: 624-630.
174. Kriström B, Carlsson B, Rosberg S, et al. Short-term changes in serum leptin levels provide a strong metabolic marker for the growth response to growth hormone treatment in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2735–2741.
175. Kyriazis GA, Caplan JD, Lowndes J, Carpenter RL, Dennis KE, Sivo SA, Angelopoulos TJ. Moderate exercise-induced energy expenditure does not alter leptin levels in sedentary obese men. *Clin J Sport Med*. 2007 Jan;17(1):49-51.
176. Landt, M., Lawson, G.M., Helgeson, J.M., Davila- Roman, V.G., Ladenson, J.H., Jaffe, A.S., Hickner, R.C. Prolonged exercise decreases serum leptin concentrations. *Metabolism*, 1997; 46: 1109- 1112.
177. Lavin J.H., Read N.W., Nwajiaku J., Stafford P.R French. S., The effect of exercise on subsequent feeding behaviour, *Proc Nutr Soc*, 1998; 57: 19A.
178. Lazarczyk MA, Lazarczyk M, Grzela T. Ghrelin: a recently discovered gut-brain peptide . *Int J Mol Med*. 2003; 12: 279-87.
179. Le Roux CW, Patterson M, Vincent RP, Hunt C, Ghatei MA, Bloom SR. Postprandial plasma ghrelin is suppressed proportional to meal calorie content in normalweight but not obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1068–71.
180. Leal-Cerro, A., Garcia-Luna, P.P., Astorga, R., Parejo, J., Peino, R., Dieguez, C., Casanueva, F.F. Serum leptin levels in male marathon athletes before and after marathon. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998; 83: 2376-2379.
181. Lee HM, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley JG Jr. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution,

- ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology*. 2002;143:185–90.
182. Legradi, G., Emerson, C.H., Ahima, R.S., Flier, J.S., Lechan, R.M. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology*, 1997; 138: 2569-2576.
 183. Leidy, H.J., Gardner, J.K., Frye, B.R., Snook, M.L., Schuchert, M.K., Richard, E.L. Williams, N.I. Circulating ghrelin is sensitive to changes in body weight during a diet and exercise program in normal-weight young women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004; 89: 2659–2664.
 184. Leite-Moreira AF, Rocha-Sousa A, Henriques-Coelho T. Cardiac, skeletal, and smooth muscle regulation by ghrelin. *Vitam Horm*. 2008;77:207-38.
 185. Leontiou Chrysanthia A, Franchi Giulia, Korbonits Márta Ghrelin in neuroendocrine organs and tumours Pituitary, 2007; 10: 213-225
 186. Li W.G., Gavrilu D. X. Liu et al, Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB activation in human endothelial cells, *Circulation*, 2004; 109: 2221–2226.
 187. Lisset, C.A., Clayton, P.E., Shalet, S.M. The acute leptin response to GH. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001; 86: 4112- 4415.
 188. Lluch B., King N.A. Blundell J.E., Exercise in dietary restrained women: no effect on energy intake but change in hedonic ratings, *Eur J Clin Nutr*, 1998;52: 300–307.
 189. Luquet S., F.A. Perez, T.S. Hnasko, R.D. Palmiter, NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates, *Science*, 2005; 310: 585–683.
 190. MacDougald. A., S. Mandrup, Adipogenesis: forces that tip the scales, *Trends Endocrinol Metab*, 2002; 13: 5–11.
 191. Mackelvie Kerry J., Graydon S. Meneilly, Dariush Elahi, Alfred C. K. Wong, Susan I. Barr, Jean-Pierre Chanoine Regulation of Appetite in Lean and Obese Adolescents after Exercise: Role of Acylated and Desacyl Ghrelin *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 648-654.
 192. Magni, P. Hormonal control of the neuropeptide Y system. *Current Protein & Peptide Science*, 2003; 4: 45-57.
 193. Maier C, Schaller G, Buranyi B, Nowotny P, Geyer G, Wolzt M, et al. The cholinergic system controls ghrelin release and ghrelin-induced growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4729–33.
 194. Mann T, Nomiyama AJ, Westling E, Lew AM, Samuels B & Chatman J Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am Psychol*, 2007; 62: 220– 233.
 195. Martins Catia, Linda M Morgan, Stephen R Bloom, M Denise Robertson Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite *Journal of Endocrinology* 2007; 193: 251-258

196. Martins Catia, Robertson M. D. Linda Morgan M. Effects of exercise and restrained eating behaviour on appetite control *Proceedings of the Nutrition Society*, 2008; 67: 28–41
197. Marzullo P, Salvadori A, Brunani A, Verti B, Walker GE, Fanari P, Tovaglieri I, De Medici C, Savia G, Liuzzi A. Acylated ghrelin decreases during acute exercise in the lean and obese state. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Apr 14. [Epub ahead of print]
198. Masuda Y., T. Tanaka, N. Inomata, N. Ohnuma, S. Tanaka, Z. Itoh ve ark., Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats, *Biochem Biophys Res Commun*, 2000; 276: 905–908.
199. Matsuda, K., Miura, T., Kaiya, H., Maruyama, K., Uchiyama, M., Kangawa, K. Stimulatory effect of n-octanoylated ghrelin on locomotor activity in the goldfish, *Carassius auratus*. *Peptides*, 2006; 27: 1335-1340.
200. Matsumura K., Tsuchihashi T., Fujii K., Abe I. ve Iida M., Central ghrelin modulates sympathetic activity in conscious rabbits, *Hypertension*, 2002; 40: 694–699.
201. Miller WC, Kojima DM & Hamilton EJ A metaanalysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes*, 1997; 21: 941–947.
202. Miyasaka K., Masuda M., Kanai S., Ohta M., Suzuki S. Tateishi K. ve ark., Inhibitory effects of octreotide on luminal cholecystokinin-releasing factor, plasma cholecystokinin, and pancreatic secretion in conscious rats, *Pancreas*, 2002; 24: 269–275.
203. Morinigo R., Casamitjana R., V. Moize, A.M. Lacy, S. Delgado, R. Gomis ve ark, Short-term effects of gastric bypass surgery on circulating ghrelin levels, *Obes Res*, 2004; 12: 1108–1116.
204. Mota GR, Zanesco A Leptin, ghrelin, and physical exercise *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007; 51: 25-33
205. Muccioli G, Tschöp M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol*. 2002; 12; 440:235-54.
206. Muccioli G., Pons N., Ghe C., Catapano F., Granata R. Ghigo E., Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor, *Eur J Pharmacol*, 2004; 498: 27–35.
207. Murakami N, Hayashida T, Kuroiwa T, Nakahara K, Ida T, Mondal MS, Nakazato M, Kojima M, Kangawa K Role for central ghrelin in food intake and secretion profile of stomach ghrelin in rats. *J Endocrinol*, 2002; 174:283–288.
208. Murdolo G, Lucidi P, Di Loreto C, Parlanti N, De Cicco A, Fatone C, ve ark. Insulin is Required for Prandial Ghrelin Suppression in Humans. *Diabetes*. 2003;52:2923–7.
209. Nagaya N, Itoh T, Murakami S, Oya H, Uematsu M, Miyatake K, ve ark Treatment of Cachexia With Ghrelin in Patients With COPD. *Chest*. 2005;128:1187–93.

210. Nagaya N, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of cardiopulmonary- associated cachexia. *Intern Med.* 2006;45:127–34.
211. Nagaya N, Miyatake K, Uematsu M, Oya H, Shimizu W, Hosoda H, Kojima M, Nakanishi N, Mori H, Kangawa K. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86: 5854-9.
212. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura J, Hosoda H, Shimizu W, Yamagishi M, Oya H, Koh H, Yutani C, Kangawa K. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure. *Circulation*, 2001; 104:2034–2038
213. Nakagawa E, Nagaya N, Okumura H, Enomoto M, Oya H, Ono F, ve ark. Hyperglycaemia suppresses the secretion of ghrelin, a novel growth- hormone-releasing peptide: responses to the intravenous and oral administration of glucose. *Clin Sci (Lond).* 2002;103:325–8.
214. Nakai Y., H. Hosoda, K. Nin, C. Ooya, H. Hayashi, T. Akamizu ve ark., Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa, *Eur J Endocrinol*, 2003; 149:1–3.
215. Nam SY, Kratzsch J, Kim KW, ve ark., Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of leptin, NPY, and α -MSH in obese women and their relationship to negative energy balance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;Vol. 86, No.10 4849- 4853.
216. Nanzer AM, Khalaf S, Mozid AM, Fowkes RC, Patel MV, Burrin JM, ve ark. Ghrelin exerts a proliferative effect on a rat pituitary somatotroph cell line via the mitogen-activated protein kinase pathway. *Eur J Endocrinol.* 2004;151: 233–40.
217. Näslund E, Hellström PM Appetite signaling: From gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiol Behav.* 2007; 10; 92: 256-62
218. Natalucci G, Riedl S, Gleiss A, Zidek T, Frisch H. Spontaneous 24-h ghrelin secretion pattern in fasting subjects: maintenance of a meal-related pattern. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:845–50.
219. Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Druce MR, Palmieri C, ve ark. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebocontrolled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2832–6.
220. Nindl, B.C., Kraemer, W.J., Arciero, P.J., Samatallee, N., Leone, C.D., Mayo, M.F., Hafeman, D.L. Leptin concentrations experience a delayed reduction after resistance exercise in men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2002; 34: 608-613.
221. Nitsche H, Nitsche M, Sudi K, Tschop M, Zotter H, Weinhand G, Froehlich-Reiterer E, Gallistl S, Pirker M, Borkenstein M. Ghrelin--an indicator for fat oxidation in obese children and adolescents during a weight reduction program. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20: 719-23.
222. Nogueiras R, Tschop M. Biomedicine. Separation of conjoined hormones yields appetite rivals. *Science.* 2005;310:985–6.

223. Norrelund H, Gravholt CH, Englaro P, ve ark Increased levels but preserved diurnal variation of serum leptin in GH-deficient patients: lack of impact of different modes of GH administration. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 644–652.
224. O’Rahilly S. Life without leptin. *Nature* 1998; 330–331.
225. Okazaki, T., Himeno, E., Nanri, 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.
226. Olive, J.L. ve Miller, G.D. Differential effects of maximal- and moderate-intensity runs on plasma leptin in healthy trained subjects. *Nutrition*(2001) 17, 365-369.
227. Otto, M. Tschop, E. Fruhauf, W. Heldwein, M. Fichter, C. Otto ve ark., Postprandial ghrelin release in anorectic patients before and after weight gain, *Psychoneuroendocrinology*, 2005; 30: 577–581.
228. Otto, M. Tschop, W. Heldwein, A.F. Pfeiffer, S. Diederich, Endogenous and exogenous glucocorticoids decrease plasma ghrelin in humans, *Eur J Endocrinol*, 2004; 151: 113–117.
229. Overduin J., Frayo R.S., Grill H.J., Kaplan J.M. Cummings D.E., Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation, *Endocrinology*, 2005; 146: 845-50
230. Paik K.H., Jin D.K. Song S.Y. ve ark, Correlation between fasting plasma ghrelin levels and age, body mass index (BMI), BMI percentiles, and 24-hour plasma ghrelin profiles in Prader–Willi syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89: 3885–3889.
231. Pan W., H. Tu, A.J. Kastin, Differential BBB interactions of three ingestive peptides: obestatin, ghrelin, and adiponectin, *Peptides*, 2006; 27: 911–916.
232. Paolisso, G., Rizzo, M.R., Mone, C.M., Tagliamonte, M.R., Gambardella, A., Riondino, M., Carella, C., Varricchio, M., D’Onofrio, F. Plasma sex hormones are significantly associated with plasma leptin concentration in healthy subjects. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 1998; 48: 291-297.
233. Pocai, A., Morgan, K., Buettner, C., Gutierrez-Juarez, R., Obici, S., Rossetti, L. Central leptin acutely reverses diet-induced hepatic insulin resistance. *Diabetes*, 2005; 54: 3182-3189.
234. Pomerants T, Tillmann V, Karelson K, Jürimäe J, Jürimäe T. Horm Metab Res. Ghrelin response to acute aerobic exercise in boys at different stages of puberty, 2006; 38:752-7.
235. Popovic V, Miljic D, Micic D, Damjanovic S, Arvat E, Ghigo E, Dieguez C, Casanueva FF. Ghrelin main action on the regulation of growth hormone release is exerted at hypothalamic level. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88 :3450-
236. Popovic, V. Duntas, L.H. Leptin TRH and ghrelin: influence on energy homeostasis at rest and during exercise. *Hormone and Metabolic Research*, 2005; 37: 533-537.
237. Powers S.K., Howley E.T., Exercise physiology: Theory and application to fitness and performance. McGraw Hill Companies, New York, 2004.

238. Purnell JQ, Cummings D, Weigle DS. Changes in 24-h area-under-the-curve ghrelin values following diet-induced weight loss are associated with loss of fat-free mass, but not with changes in fat mass, insulin levels or insulin sensitivity. *Int J Obes (Lond)*, 2007; 31:385–389.
239. Puzsai P, Sarman B, Ruzicka E, Toke J, Racz K, Somogyi A, Tulassay Z Ghrelin: a new peptide regulating the neurohormonal system, energy homeostasis and glucose metabolism. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24: 243-352
240. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation feeding behavior. *Nature*, 1996; 380: 243-247.
241. Ranganath L.R., J.M. Beety, L.M. Morgan, Inhibition of insulin, GIP, and GLP-1 secretion by octreotide has no effect on post-heparin lipoprotein lipase activity, *Horm Metab Res*, 1999; 31: 262–266.
242. Ravussin, E., Tschop, M., Morales, S., Bouchard, C. & Heiman, M.L. Plasma ghrelin concentration and energy balance: overfeeding and negative energy balance studies in twins. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001; 86: 4547–4551.
243. Riediger T, Traebert M, Schmid HA, Scheel C, Lutz TA, Scharrer E. Site-specific effects of ghrelin on the neuronal activity in the hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci Lett*. 2003;341:151–5.
244. Rigamonti A.E., Pincelli A.I. Corra B. et al., Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients, *J Endocrinol*, 2002; 175:1–5.
245. Rudd, J. A., Ngan, M. P., Wai, M. K., King, A. G., Witherington, J. Andrews, P. L. Anti-emetic activity of ghrelin in ferrets exposed to the cytotoxic anti-cancer agent cisplatin.. *Neurosci Lett*, 2006; 392: 79-83.
246. Santosa S, Demonty I, Lichtenstein AH, Cianflone K, Jones PJ An investigation of hormone and lipid associations after weight loss in women. *J Am Coll Nutr*. 2007;26:250-8.
247. Sartorio A, Morpurgo P, Cappiello V, Agosti F, Marazzi N, Giordani C, Rigamonti AE, Muller EE, Spada A.Exercise-induced effects on growth hormone levels are associated with ghrelin changes only in presence of prolonged exercise bouts in male athletes. *J Sports Med Phys Fitness*. 2008 ;48(1):97-101.
248. Sato N., Kanai S., S. Takano, M. Kurosawa, A. Funakoshi K. Miyasaka, Central administration of ghrelin stimulates pancreatic exocrine secretion via the vagus in conscious rats, *Jpn J Physiol*, 2003; 53: 443–449.
249. Sato T., Y. Fukue, H. Teranishi, Y. Yoshida, M. Kojima, Molecular forms of hypothalamic ghrelin and its regulation by fasting and 2-deoxy-d-glucose administration, *Endocrinology*, 2005; 146: 2510–2516.
250. Scacchi M, Pincelli AI Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obesity* 1999; 23: 260–271.
251. Schmidt A., Maier C, Schaller G, Nowotny P, Bayerle-Eder M, Buranyi B, Luger A, Wolzt M, Acute exercise has no effect on ghrelin plasma concentrations, *Horm Metab Res* 2004; 36: 174–177.

252. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, ve ark. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 1996; 2: 589–593.
253. Shearman L.P., S.P. Wang, S. Helmling ve ark., Ghrelin neutralization by a ribonucleic acid-SPM ameliorates obesity in diet-induced obese mice, *Endocrinology*, 2006; 147: 1517–1526.
254. Shiiya T., M. Nakazato, M. Mizuta ve ark., Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 240–244.
255. Shimbara T., M.S. Mondal, T. Kawagoe, K. Toshinai, S. Koda, H. Yamaguchi ve ark., Central administration of ghrelin preferentially enhances fat ingestion, *Neurosci Lett*, 2004; 369: 75–79.
256. Shimizu Y, Noritoshi N, Isobe T, Michinori I, Okumura H, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Kohno N Increased plasma ghrelin levels in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 774–778
257. Simoni KA, Athanasios M, Olga P, Byron A, Nikos NK. Ghrelin in Pathological Conditions, *Endocr J.* 2008; 55: 439-53
258. Siri, W. E., "Gross Composition of the Body," in *Advances in Biological and Medical Physics (Vol. IV)*, eds. J. H. Lawrence, C. A. Tobias, New York: Academic Press (1956).
259. Smith RG, Sun Y, Betancourt L, Asnicar M. Growth hormone secretagogues: prospects and potential pitfalls. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18: 333-47.
260. Stanley Sarah, Katie Wynne, Barbara McGowan and Stephen Bloom Hormonal Regulation of Food Intake *Physiol Rev*, 2005; 85: 1131-1158
261. Stoving RK, Andersen M, Flyvbjerg A, Frystyk J, Hangaard J, Vinten J, ve ark. Indirect evidence for decreased hypothalamic somatostatinergic tone in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:391–6.
262. Stubbs R.J., Sepp A., Hughes D.A., A.M. Johnstone, N. King, G. Horgan, J.E. Blundell, The effect of graded levels of exercise on energy intake and balance in free-living women, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002; 26: 866–869
263. Sugino T, Yamaura J, Yamagishi M, Ogura A, Hayashi R, Kurose Y, ve ark A transient surge of ghrelin secretion before feeding is modified by different feeding regimens in sheep. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;298:785–8.
264. Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004; 30;101:4679-84
265. Sun Y., S. Ahmed, R.G. Smith, Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite, *Mol Cell Biol*, 2003; 23: 7973–7981.
266. Takaya K., Ariyasu H., Kanamoto N., Iwakura H., Yoshimoto A., Harada M., Mori K., Komatsu Y., Usui T., Shimatsu A., Ogawa Y., Hosoda K., Akamizu T., M. Kojima,

- K. Kangawa, K. Nakao, Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans, *J Clin Endocrinol Metab*, 2000;85: 4908–4911.
267. Takeda, R., Nishimatsu, H., Suzuki, E., Satonaka, H., Nagata, D., Oba, S. Ghrelin improves renal function in mice with ischemic acute renal failure.. *J Am Soc Nephrol*, 2006; 17: 113-121.
 268. Takekoshi, K., Motooka, M., Isobe, K., Nomura, F., Manmoku, T., Ishii, K., Nakai, T. Leptin directly stimulates catecholamine secretion and synthesis in cultured porcine adrenal medullary chromaffin cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1999; 261: 426-431.
 269. Tan TM, Vanderpump M, Khoo B, Patterson M, Ghatei MA, Goldstone AP. Somatostatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4162–5.
 270. Tanaka M., T. Nakahara, S. Kojima ve ark., Effect of nutritional rehabilitation on circulating ghrelin and growth hormone levels in patients with anorexia nervosa, *Regul Pept*, 2004; 122: 163–168.
 271. Tang AM, Forrester J, Spiegelman D, Knox TA, Tchetchgen E, Gorbach SL. Weight loss and survival in HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:230–6.
 272. Tang-Christensen, M., Vrang, N., Ortmann, S., Bidlingmaier, M., Horvath, T. L. Tschop, M. Central Administration of Ghrelin and Agouti-Related Protein (83-132) Increases Food Intake and Decreases Spontaneous Locomotor Activity in Rats.. *Endocrinology*, 2004; 145: 4645-4652.
 273. Tannenbaum, G.S., Gurd, W., Lapointe, M. Leptin is a potent stimulator of spontaneous pulsatile growth hormone (GH) secretion and the GH response to GH-releasing hormone. *Endocrinology*, 1998; 139: 3871-3875.
 274. Tauber M., F. Conte Auriol, P. Moulin, C. Molinas, V. Delagnes, J.P. Salles, Hyperghrelinemia is a common feature of Prader–Willi syndrome and pituitary stalk interruption: a pathophysiological hypothesis, *Horm Res*, 2004; 62: 49–54.
 275. Tebbe, J. J., Mrona, S., Tebbe, C. G., Ortmann, E., Arnold, R., Schafer, M. K. Ghrelin-induced stimulation of colonic propulsion is dependent on hypothalamic neuropeptide Y1- and corticotrophin-releasing factor 1 receptor activation.. *J Neuroendocrinol*, 2005; 17: 570-576.
 276. Tena-Sempere, M. Exploring the role of ghrelin as novel regulator of gonadal function.. *Growth Horm IGF Res*, 2005; 15: 83- 88.
 277. Tena-Sempere, M., Pinilla, L., Gonzalez, L.C., Dieguez, C., Casanueva, F.F., Aguilar, E. Leptin inhibits testosterone secretion from adult rat testis in vitro. *Journal of Endocrinology*, 1999; 161: 211-218.
 278. Tesauro, M., Schinzari, F., Iantorno, M., Rizza, S., Melina, D., Lauro, D. Ghrelin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome.. *Circulation*, 2005; 112: 2986-2992.

279. Theander-Carrillo C, Wiedmer P, Cettour-Rose P, ve ark. Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *J Clin Invest*, 2006; 116:1983–1993.
280. Thompson N.M., Gill D.A., R. Davies, N. Loveridge, P.A. Houston, I.C. Robinson ve ark., Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor, *Endocrinology*, 2004; 145: 234–242.
281. Thuesen B, Schaffalitzky de Muckadell OB, Holst JJ, Bahnse M. The relationship of secretin and somatostatin levels in plasma to glucose administration and acid secretion during fasting. *Am J Gastroenterol*. 1987;82:723–6.
282. Torjman, M.C., Zafeiridis, A., Paolone, A.M., Wilkerson, C., Considine, R.V. Serum leptin during recovery following maximal incremental and prolonged exercise. *International Journal of Sports Medicine*, 1999; 20: 444-450.
283. Toshinai, K., Yamaguchi, H., Sun, Y., Smith, R.G., Yamanaka, A., Sakurai, T., Date, Y., Mondal, M.S., Shimbara, T., Kawagoe, T., Murakami, N., Miyazato, M., Kangawa, K. Nakazato, M. Des-acyl ghrelin induces food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology*, 2006; 147: 2306–2314.
284. Trudel L., Tomasetto C., M.C. Rio, M. Bouin, V. Plourde, P. Eberling ve ark., Ghrelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric postoperative ileus in rat, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002; 282: 948–952.
285. Tschop M., Wawarta R., Riepl R.L., Friedrich S., Bidlingmaier M. Landgraf R. ve ark., Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels, *J Endocrinol Invest*, 2001; 24: 19–21.
286. Tschop M., Weyer C., Tataranni P.A., V. Devanarayan, E. Ravussin, M.L. Heiman, Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity, *Diabetes*, 2001; 50: 707–709.
287. Tsolakis A.V., . Portela-Gomes G.M, Stridsberg M., Grimelius L., Sundin A. Eriksson B.K. ve ark., Malignant gastric ghrelinoma with hyperghrelinemia, *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89: 3739–3744.
288. Tsubone T., T. Masaki, I. Katsuragi, K. Tanaka, T. Kakima, H. Yoshimatsu, Ghrelin regulates adiposity in white adipose tissue and UCP1 mRNA expression in brown adipose tissue in mice, *Regul Pept*, 2005; 130: 97–103.
289. Tups A, Helwig M, Khorrooshi RM, Archer ZA, Klingenspor M, Mercer JG. Circulating ghrelin levels and central ghrelin receptor expression are elevated in response to food deprivation in a seasonal mammal (*Phodopus sungorus*). *J Neuroendocrinol* 2004;16:922–8
290. Ueno N, Dube MG, Inui A, Kalra PS, Kalra SP. Leptin modulates orexigenic effects of ghrelin, attenuates adiponectin and insulin levels, and selectively the dark-phase feeding as revealed by central leptin gene therapy. *Endocrinology*. 2004;145:4176–84.

291. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Perusse L, Rankinen T, Tschop M, Heiman ML, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Sjostrom L, Bouchard C Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies. *Obes Res* 2002; 10: 782–791
292. Unal, M., Unal, D.O., Baltaci, A.K., Mogulkoc, R. Investigation of serum leptin levels and VO2max value in trained young male athletes and healthy males. *Acta Physiology Hungary*, 2005a; 92: 173- 179.
293. Unal, M., Unal, D.O., Baltaci, A.K., Mogulkoc, R. And Kayserilioglu, A. Investigation of serum leptin levels in professional male football players and healthy sedentary males. *Neuro Endocrinology Letters*, 2005b; 26: 148-151.
294. Ur, E., Grossman, A., Despres J. Obesity results as a consequence of glucocorticoid induced leptin resistance. *Hormone and Metabolic Research*, 1996; 28: 744-747.
295. Verger P, Lanteaume MT Louis-Sylvestre J Human intake and choice of foods at intervals after exercise. *Appetite*, 1992; 18: 93–99.
296. Verger P, Lanteaume T Louis-Sylvestre J Free food choices after acute exercise in men. *Appetite*, 1994; 22: 159– 164.
297. Vestergaard E. T., R. Dall, K. H. W. Lange, M. Kjaer, J. S. Christiansen, J. O. L. Jorgensen The Ghrelin Response to Exercise before and after Growth Hormone Administration *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 297-303
298. Vriese De, C., Delporte, C., Ghrelin: A new peptide regulating growth hormone release and food intake, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2008; 40:1420-4.
299. Wabitsch, M., Ballauff, A., Holl, R., Blum, W.F., Heinze, E., Remschmidt, H., Hebebrand, J. Serum leptin, gonadotropin, and testosterone concentrations in male patients with anorexia nervosa during weight gain. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001; 86: 2982-2988.
300. Wang J, Chen C, Wang RY *Endocrine*. Influence of short- and long-term treadmill exercises on levels of ghrelin, obestatin and NPY in plasma and brain extraction of obese rats. 2008;33(1):77-83.
301. Wang W, Andersson M, Iresjo BM, Lonnroth C, Lundholm K. Effects of ghrelin on anorexia in tumorbearing mice with eicosanoid-related cachexia. *Int J Oncol*. 2006;28:1393–400.
302. Weltman, A., Pritzlaff, C.J., Wideman, L., Considine, R.V., Fryburg, D.A., Gutgesell, M.E., Hartman, M.L., Veldhuis, J.D. Intensity of acute exercise does not affect serum leptin concentrations in young men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2000; 32: 1556-1561.
303. West D.B., Fey D. Woods S.C., Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats, *Am J Physiol*, 1984; 246: R776–R787.
304. Williams D.L., Cummings D.E., Grill H.J. Kaplan J.M., Meal-related ghrelin suppression requires postgastric feedback, *Endocrinology*, 2003; 144: 2765–2767.

305. Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM. Vagotomy dissociates short- and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinology*. 2003;144:5184–7.
306. Wisse B.E., Frayo R.S., Schwartz M.W. Cummings D.E., Reversal of cancer anorexia by blockade of central melanocortin receptors in rats, *Endocrinology*, 2001; 142: 3292–3301.
307. Wortley K.E., Anderson K.D. Garcia K. ve ark., Genetic deletion of ghrelin does not decrease food intake but influences metabolic fuel preference, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004; 101: 8227–8232.
308. Wortley K.E., Rincon D J.P., Murray J.D., Garcia K., Iida K. Thorner M.O. Absence of ghrelin protects against early-onset obesity, *J Clin Invest*, 2005; 115: 3573–3578.
309. Wren A. M, Small C. J, Ward H. L, Murphy K. G, Dakin C. L, Taheri S, Kennedy A. R, Roberts G. H, Morgan D. G. A, Ghatei M. A. Ve Bloom S. R. The Novel Hypothalamic Peptide Ghrelin Stimulates Food Intake and Growth Hormone Secretion *Endocrinology* 2000; 141: 4325- 4328
310. Wren A.M., C.J. Small, C.R. Abbott ve ark., Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats, *Diabetes* , 2001; 50: 2540–2547.
311. Wren A.M., Seal L.J., Cohen J.A., Brynes A.E., Frost G.S., Murphy K.G., Dhillon W.S., Ghatei M.A. Bloom S.R., Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 5992–5995.
312. Wu, R., Dong, W., Zhou, M., Cui, X., Hank, S. H., Wang, P. Ghrelin improves tissue perfusion in severe sepsis via downregulation of endothelin-1.. *Cardiovasc Res*, 2005; 68: 318-326.
313. Wynne K, Stanley S, McGowan B, ve ark. Appetite control. *J Endocrinol* 2005;184:291–318
314. Yada, T., Kaiya, H., Mutoh, K., Azuma, T., Hyodo, S., Kangawa, K. Ghrelin stimulates phagocytosis and superoxide production in fish leukocytes.. *J Endocrinol*, 2006; 189: 57-65.
315. Yasuda T., T. Masaki, T. Kakima, H. Yoshimatsu, Centrally administered ghrelin suppresses sympathetic nerve activity in brown adipose tissue of rats, *Neurosci Lett*, 2003; 349: 75–78.
316. Yukawa, M., Cummings, D.E., Matthys, C.C., Callahan, H.S., Frayo, R.S., Spiekerman, C.F. & Weigle, D.S. Effect of aging on the response of ghrelin to acute weight loss. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2006; 54: 648–653.
317. Zaccaria, M., Ermolao, A., Roi, G.S., Englaro, P., Tegon, G., Varnier, M. Leptin production after endurance races differing in duration and energy expenditure. *European Journal of Applied Physiology* 2002; 87: 108-111.
318. Zahorska-Markiewicz, K. Mizia-Stec, M. Olszanecka-Glinianowicz, J. Janowska, Effect of weight reduction on serum ghrelin and TNF alpha concentrations in obese women, *Eur J Intern Med*, 2004; 15: 172–175.

319. Zakrzewska, K.E., Cusin, I., Stricker-Krongrad, A., Boss, O., Ricquier, D., Jeanrenaud, B., Rohner- Jeanrenaud F. Induction of obesity and hyperleptinemia by central glucocorticoid infusion in the rat. *Diabetes*, 1999; 48: 365-370.
320. Zhang J.V., Ren P.G., Avsian-Kretchmer O., Luo C.W., Rauch R. Klein C. , Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake, *Science*, 2005; 310: 996–999.
321. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, ve ark. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-432.
322. Zigman JM, Nakano Y, Coppari R, Balthasar N, Marcus JN, Lee CE, Jones JE, Deysher AE, Waxman AR, White RD, Williams TD, Lachey JL, Seeley RJ, Lowell BB, Elmquist JK. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *J Clin Invest*. 2005; 115:3564-72.
323. Zizzari P, Halem H, Taylor J, Dong JZ, Datta R, Culler MD, ve ark. Endogenous ghrelin regulates episodic growth hormone (GH) secretion by amplifying GH Pulse amplitude: evidence from antagonism of the GH secretagogue-R1a receptor. *Endocrinology*. 2005;146:3836–42.
324. Zlokovic BV, Jovanovic S, Miao W, ve ark., Differential regulation of leptin transport by the choroid plexus and bloodbrain barrier and high affinity transport systems for entry into hypothalamus and across the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Endocrinology*. 2000; 141:1434-1441.
325. Zoladz, J.A., Konturek, S.J., Duda, K., Majerczak, J., Sliwowski, Z., Grandys, M., Bielanski, W. Effect of moderate incremental exercise, performed in fed and fasted state on cardiorespiratory variables and leptin and ghrelin concentrations in young healthy men. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2005; 56: 63-85.
326. Zorrilla EP, Iwasaki S, Moss JA, Chang J, Otsuji J, Inoue K, Meijler MM, Janda KD. Vaccination against weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 29; 103: 12961-2.

Ek 4: Katılımcıların Fiziksel Özelliklerinin ve Bağımlı Değişken Verileri

Denek No	Grup	glikoz1	glikoz2	glikoz3	glikoz4	glikoz5	insülin1	insülin2
1	1	96	98	101	87	139	9,81	3,01
2	1	95	98	88	84	102	10,31	6,03
3	1	95	97	94	109	116	6,6	7,92
4	1	94	102	101	95	125	9,55	10,09
5	1	89	101	114	91	134	11,38	6,85
6	1	98	101	103	93	128	11,75	5,78
7	1	88	101	105	87	123	9,05	6,91
8	2	99	96	95	95	119	4,9	6,03
9	2	88	96	97	80	120	6,6	6,03
10	2	94	98	102	101	119	8,86	5,91
11	2	96	92	96	89	120	12,32	8,17
12	2	88	91	89	86	106	9,93	9,74
13	2	95	99	93	71	110	6,28	5,78
14	2	91	93	86	91	133	8,86	5,34

Grup 1: Egzersiz Denemesi

Grup 2: Kontrol Denemesi

insülin3	insülin4	insülin5	leptin1	leptin2	leptin3	leptin4	leptin5	ghrelin1
2,95	5,09	34,52	4,01	2,14	2,62	1,84	3,51	10,2
6,97	6,79	13,26	4,13	2,75	2,68	1,05	8,92	14,89
8,01	8,67	5,91	5,09	4,6	3,35	3,65	6,46	11,51
9,8	10,25	27,01	4,9	5,21	3,15	3,1	5,78	19,45
7,79	8,75	32,01	4,38	3,86	2,8	3,2	5,39	11,45
10,75	5,47	35,9	5,98	5,01	4,95	2,98	2,78	16,08
13,52	7,79	30,01	3,56	3,05	2,78	4,05	5,87	9,08
5,72	5,78	27,35	3,56	3,68	3,87	3,01	5,9	12,39
7,6	5,03	27,54	3,87	2,17	1,98	4,99	3,01	13,58
7,35	6,96	26,03	5,01	3,26	3,98	3,81	5,98	19,26
8,86	6,41	13,39	4,56	4	4,01	3,21	3,97	15,51
8,67	8,36	23,77	4,75	2,8	3,12	3,39	5,99	12,2
5,15	28,36	10,18	5,18	6,48	2,92	3,45	6,98	8,14
7,67	6,03	24,38	3,5	2,44	2,2	4,96	6,78	18,2

ghrelin2	ghrelin3	ghrelin4	ghrelin5	ağırlık	boy	vyy	bel/kalça
11,23	9,01	12,51	7,42	65	1,68	19,9	0,97
24,83	15,01	17,88	10,56	77,8	1,83	19,91	0,81
21,26	19,01	23,39	14	69,3	1,78	19,91	0,84
28,3	8,45	19,7	8,58	69,6	1,73	19,91	0,85
17,09	14,46	12,76	9,98	71,7	1,75	19,93	0,94
23,2	16,51	23,54	10,14	73	1,78	19,95	0,84
8,33	6,89	9,42	5,2	67,8	1,7	19,91	0,85
20,26	12,76	8,76	8,76				
9,33	19,51	17,2	17,2				
16,7	18,64	19,26	19,26				
24,2	10,89	14,14	14,14				
9,95	13,7	13,14	11,13				
11,01	15,09	17,7	17,7				
13,08	14,58	11,95	8,95				