



156692

**T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA ORTA DERECELİ YÜZME EGZERSİZİNİN
AKUT VE KRONİK STRES YANITINA ETKİSİ**

Dr. BARIŞ ÇAKIR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. BERRAK Ç. YEĞEN

İSTANBUL, 2005

Önsöz:

Başta, asistanlık sürem boyunca, aydın fikirlerini, bilimsel kişiliğini ve çalışma azmini örnek aldığım, tez çalışmamın her aşamasında bana sabır ve iyi niyetle destek olan değerli hocam ve danışmanım, bölüm başkanımız Prof. Dr. Berrak Ç. Yeğen' e ve eğitim sürem boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, kendilerinden çok şeyler öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. İnci Alican ve Prof. Dr. Hızır Kurtel' e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, benden desteğini hiç esirgemeyen, varlığıyla bana güç katan eşsiz insan Dr. Özgür Kasımay' a ve hiçbir fedakarlıktan çekinmeden büyük bir özveriyle bana destek olan canım anneme, babama ve biricik kardeşime, hayatım boyunca hep yanımda olmaları dileğiyle, sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Dr. Barış Çakır

ÖZET:

Stresle reaktif oksijen türlerinin pek çok dokuda oksidatif hasara yol açtığı bilinmektedir. Bizzat kendisi stres yanıtına neden olan egzersizin düzenli uygulanmasının, stresi azaltıcı ve koruyucu olduğu da bilinmektedir. Son yıllarda düzenli egzersizin reaktif oksijen türleriyle indüklenen oksidatif hasar ve DNA haraplanmasına karşı koruyucu olduğu görüşü kuvvet kazanmaktadır. Aynı zamanda özellikle aerobik egzersiz ile glutatyon (GSH) ve glutatyon redüktaz (GSSG) enzim aktivitelerindeki artış, kalp, karaciğer ve iskelet kası oksidatif hasarına karşı koruyucu rol oynamaktadır. Bilinen bu etkilerinin yanı sıra düzenli egzersizin anksiyete ve mood bozukluklarında etkili ve ucuz bir tedavi yöntemi olduğu kabul edilmektedir. Egzersizin stres yanıtı üzerine olan etkileri ve olası mekanizmalar halen tam olarak netlik kazanmamıştır. AMAÇ: Bu çalışmadaki amacımız stresin sebep olduğu anksiyete yanıtında ve strese bağlı gelişen oksidan organ hasarında egzersizin olası koruyucu etkisini ortaya koymaktır. YÖNTEM: Etik kurul onayı alınan çalışmada erkek Sprague-Dawley sıçanlar (n=48) kullanıldı. Sıçanlar sedanter ve egzersiz grupları olarak ikiye ayrılarak egzersiz grubundakiler 8 hafta (1 saat/gün, 5 gün/hafta) yüzme egzersizi yaptılar. Her iki gruptan sıçanların yarısında 30 dakika içinde alternatif akım ile toplam 20 adet 5 saniye süreli elektrik şoku (0.3–0.5 mA, 60V) verilerek akut stres oluşturulurken, kronik stres grubundaki diğer sıçanlar ilk gün uygulanan elektrik şokundan sonraki 3 günde stresin uygulandığı karanlık bölmede şok uygulanmadan 30 dakika tutuldular. Stres öncesi ve stresten 30 dakika sonra delikli platformda anksiyete testi yapılan ve sonrasında dekapite edilen sıçanlarda kan kortikosteron (KS) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri ile kas, karaciğer, mide, iskelet kası ve beyinde lipid peroksidasyonu (LP) ve dokuya nötrofil infiltrasyonunu gösteren miyeloperoksidaz aktivitesi (MPO) ölçüldü ve histolojik değerlendirmeler yapıldı. BULGULAR: Her iki stres uygulaması KS düzeylerini hem egzersiz hem de sedanter gruplarda arttırdı ($p<0.001$). Stres uygulanan sedanter gruplarda anksiyete göstergesi olarak artan donma süresinin egzersiz yapan gruplarda azaldığı ve stresle azalan şahlanma ile bakılan delik sayılarının düştüğü görüldü ($p<0.001$). Stres uygulanan sedanter grupta serum AST düzeyi ($p<0.01$) artarken, önceden egzersiz yapanlarda bu artış düştü ($p<0.05$). Stres sonucu sedanter grupların tüm dokularında artan LP ile MPO değerleri ve mikroskopik hasar egzersiz yapanlarda düşük bulundu ($p<0.001$). SONUÇ: Uzun-süreli, orta dereceli egzersiz, stresle indüklenen anksiyete düzeyini azaltarak stresin yol açtığı oksidan hasarı engellemektedir.

ABSTRACT:

It is well known that anxiety and helplessness in the face of stress predisposes and precipitates the reactive oxygen species (ROS)-induced oxidative damage. A growing body of evidence indicates that aerobic training is known to increase the resistance against ROS-induced lipid peroxidation and DNA damage. The contention that exercise training strengthens glutathione (GSH)-dependent antioxidant defenses is supported by a more recent study in which swim training of rats was associated with a marked increase in the activities of glutathione peroxidase and GSSG reductase in the skeletal muscle, heart, and liver. Moreover, the importance of physical activity to maintain healthy psychological functions is widely known. It is also indicated that aerobic exercise is an effective and cost-efficient treatment alternative for a variety of anxiety and mood disorders. Therefore, the details of the effect of exercise on stress responses remain to be clarified. The purpose of the present study was to investigate the effects of moderate load, regular swimming exercise on stress-induced anxiety and associated remote organ oxidative injury. Male Sprague-Dawley rats (n=48) were either kept sedantary or submitted to swimming exercise (60 min/day, 5 days/week) for 8 weeks. An acute psychological stress (0.3–0.6 mA, 5 sec long, 20 random electric foot shocks) was performed 24 h after the exercise sessions have ended. In chronic stress group, rats were put in the same boxes for 3 more days at times when they received first-day-shock, but received no electric shock. For the assessment of anxiety, rats were placed on a holeboard for 5 min at 30 min following the stress procedure. The freezing time, rearing number and number of holes investigated by the rat on the holeboard were recorded to compare with the basal values obtained before the exercise sessions have started. Rats were decapitated 1 h after the stress application, serum samples were collected for the evaluation of cortisol and aspartate transaminase (AST) levels and gastric, hepatic, cardiac, cerebral and skeletal muscle (extensor digitorum longus, soleus, plantaris and gastrocnemius) tissue samples were taken for the evaluation of myeloperoxidase activity (MPO), malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) levels and for histological analysis. In the sedantary groups, following acute and chronic stress, decreased rearing number and number of holes investigated and increased freezing time were indicative of enhanced anxiety, while these findings were reversed in exercise-trained group ($p < 0.001$). In the stress-applied sedantary groups, in all organs MDA levels and MPO activity were increased significantly compared to non-stressed sedantary group ($p < 0.001$), while exercise-training prior to stress reduced the MDA levels

and MPO activity ($p < 0.001$, $p < 0.01$). On the other hand, decreased GSH levels in stressed sedantary group were significantly increased when rats were exercise-trained ($p < 0.001$, $p < 0.05$). Increased microscopic damage scores in the stressed sedantary group were reduced in exercise-trained rats ($p < 0.001$). The results of our study suggest that regular exercise ameliorates the stress-induced oxidative organ damage and neutrophil infiltration, which also appear to involve anxiolytic effect of regular exercise.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Önsöz.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet (Abstract).....	iii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. EGZERSİZDE İMMÜN SİSTEM	3
2.1.1 Akut egzersizde immün yanıt	3
2.1.2 Kronik egzersizde immün yanıt	6
2.2 EGZERSİZ VE NÖRO-İMMÜNO-ENDOKRİN SİSTEM	7
2.2.1 Katekolaminler	8
2.2.2 Kortizol	9
2.2.3 Opioid Peptidler	10
2.2.4 Büyüme hormonu	11
2.2.5 Seks steroidleri	12
2.3 EGZERSİZ, AKUT FAZ CEVABI VE OKSİDATİF STRES	12
2.4 EGZERSİZ VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM	14
2.5. STRES, TANIMI VE GENEL ETKİLERİ.....	17
2.6. STRES VE EGZERSİZ.....	19
3. Gereç ve Yöntem.....	21
3.1 Denekler.....	21
3.2 Yüzme (egzersiz) protokolü	22
3.3 Deneysel Stres Modeli	22
3.3.1 Akut Stres	22
3.3.2 Kronik Stres	22
3.4 Deney protokolü ve grupları	24
3.5 Deney gruplarına uygulanacak anksiyete testleri.....	25
3.5.1 Delikli levha (holeboard) testi	25
3.6. Doku Miyeloperoksidaz (MPO) Aktivitesi Ölçümü	27
3.7. Doku Lipit Peroksidasyonu ve Glutasyon Tayini	27

3.8. Mikroskopik Skorlama	27
3.8.1. Işık Mikroskopisi Preperasyonu.....	27
3.8.2. Transmisyon Elektron Mikroskobu Preperasyonu	28
3.9. İstatistiksel Analiz.....	28
4. Bulgular	29
5. Sonuçlar ve Tartışma	58
6. Kaynaklar	64
7. Etik Kurul Onayı.....	81
8. Özgeçmiş.....	82



1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Stres, bilindiği gibi, çok karmaşık ve pek çok faktörün birlikte yer aldığı bir olaydır. Bilişsel, davranışsal, emosyonel ve endokrin parçaları olan strese karşı oluşan yanıtta birden fazla değişken belirleyici olmaktadır. Bu değişkenler arasında stresin çeşidi, sıklığı, süresi ve şiddeti gibi fiziksel faktörler, canlının fizyolojik duyarlılığı, stresin algılanması, tahmin ve kontrol edilebilir olmasında rol oynayarak, stresin psikofizyolojik süreçlerinde etkili olmaktadır. Strese karşı oluşacak yanıtta stresörün psikolojik doğası ile deneğin stresi tahmin ve kontrol edebilme yeteneği stresörün fiziksel doğasında daha belirleyici olabilmektedir (1). Hayvan deneylerinde stres cevabını araştırmak için uzun süreden beri çalışılmaktadır. Bu çalışmalara göre hayvan deneylerinde stres psikolojik, fiziko-psikolojik, visseral, immünolojik veya kimyasal gibi sınıflanan türlere ayrılmaktadır (2-4).

İnsanlarda ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, stresin hemen hemen bütün vücudun sistemlerini etkilediği gözlenmektedir. Stres başta sempatik sinir sistemini etkileyerek cevapları başlatmaktadır (Savaş ya da kaç). Stresten en çok etkilenen diğer sistem ise kardiyovasküler sistemdir. Stres endokrin sistemi de etkilemektedir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı etkileyerek birçok hormon salgılanmasına yol açmaktadır (ACTH, kortizol, TRH gibi). Stresin etkilerini sempatik sinir sistemi ve HPA aksı aracılığıyla yaptığı bilinmektedir. Stres birçok hastalıkta tetikleyici rol oynadığı gibi, hastalık şiddetini ve prognozunu da etkileyen önemli bir faktördür.

Egzersiz de vücutta “savaş veya kaç” sistemini aktive eden bir stres formu olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında egzersizin şiddeti, süresi, yoğunluğuna göre stresin azaltılmasında ve stres yanıtlarının önlenmesinde son derece etkilidir. Hem periferik hem de santral sinir sistemi üzerinde pekçok etkileri bilinmektedir. Egzersizin özellikle santral sinir sisteminde stres yanıtına adaptasyonunda birçok nörotransmitterin aracılığından söz edilmektedir, fakat bu adaptasyonun mekanizmaları tam olarak netlik kazanmamıştır (5, 6).

Gastrointestinal sistem (GİS)’in akut ve kronik seyirli hastalıklarında stresin klinik gelişmeleri ve semptomları etkilediği bilinmektedir. Her ne kadar, akut ve kronik stres türlerinin GİS üzerindeki etkileri çeşitlilik gösterse de, stres özellikle gastrointestinal inflamasyon oluşumunda önemli bir düzenleyici role sahiptir (7).

Egzersiz ve fiziksel aktivitenin GİS üzerine olan etkileri son yıllarda dikkat çekmekte ve bu konuda pek çok araştırma yapılmaktadır. Genellikle bu çalışmalarda, zorlu egzersizin gastrointestinal sistemdeki zararlı etkileri ve ortaya çıkan gastrointestinal semptomlar araştırılmıştır. Son zamanlarda ise egzersizin gastrointestinal sistem üzerindeki yararlı etkileri

üzerine yoğunlaşmıştır. Birçok çalışmada egzersizin bazı gastrointestinal sistem hastalıklarında (kolon kanseri, divertikülozis, kolelitiyasis, kabızlık gibi) koruyucu olduğundan bahsedilmektedir (8, 9). Bu hastalıkların prevalansı yüksek olmasına ve yaşla birlikte artmasına rağmen fiziksel aktivite varlığında prevalansında anlamlı azalmalar görülmektedir (8).

Ayrıca egzersizin tüm bu fizyolojik etkilerinin yanısıra şiddeti ve sıklığına göre bir takım psikolojik etkilerinin de bulunduğu bilinmektedir. Bu nedenle egzersiz bazı hastalıkların tedavisinde de (depresyon ve anksiyete tedavisi) kullanılmaktadır (10, 11). Psikolojik faydaları mental performans ve konsantrasyon artışı, kendine güven duygusunda ve kabullenilmede artış, daha fazla uyku kalitesi, sinirlilik ve zaman baskısında azalma şeklinde özetlenmektedir.

İçinde bulunduğumuz yüzyılda stresli ve sedanter yaşam şekli dünyada yaşayan birçok insanın yaşam tarzı olmuştur. Bu durum insan sağlığını olumsuz yönde etkilemekle birlikte oluşturduğu morbiditenin yanında mortaliteye de sebep olmaktadır. Fiziksel aktivitenin başta kalp-damar sisteminde olmak üzere, birçok hastalıkta koruyucu etkiye sahip olduğu bilinmektedir.

Biz bu çalışmamızda, düzenli egzersizin akut ve kronik stresin oluşturduğu anksiyetede ve strese bağlı gelişen oksidan organ hasarında egzersizin olası koruyucu etkisini ortaya koymayı ve bu etkide yer alan mekanizmaları ortaya çıkarmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. EGZERSİZDE İMMÜN SİSTEM

Egzersiz immün ve nöroendokrin sistemler üzerinde ve organizmanın strese olan cevabında yaptığı değişiklikler çok sayıda detaylı çalışmalar gerektirmekte, özellikle Egzersiz fiziyojisi, Halk Sağlığı ve İnsan performansı alanlarında bu değişikliklerin mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

Son 10-15 yılda, kronik egzersiz ve bunun immün sistem üzerindeki etkileri üzerine pekçok çalışma yapılmaktadır. Şu andaki görüşe göre egzersizin immün sistem üzerine iki yönlü bir etkisi bulunmaktadır. Düzenli, orta-dereceli egzersizin immün sistemi stimüle ettiği veya değiştirmedığı belirtilirken, tekrarlayan yoğun egzersizin immün sistemi baskıladığı belirtilmektedir. Halk sağlığı alanında yapılan araştırmaların sonuçlarına göre orta-dereceli düzenli egzersiz yapan kişilerde kanser ve enfeksiyon gelişimi riskinin azaldığı ve kişilerin daha az hastalanarak, iş ve okuldan uzak kalma sürelerinin azaldığı ve sağlık hizmetlerine başvurma sıklığının azaldığı belirtilmektedir. Egzersizin, enfeksiyona olan yatkınlığı azaltmasında rol alan mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamakla beraber bazı olası açıklamalar: 1. organizmanın immün sistem aracılı stres cevabında ve nöroendokrin hormonların salınmasında (örn. kortizol, epinefrin) egzersiz ile denge oluşturulması, 2. vücut yağında egzersizle indüklenen azalma, 3. immün sistemin kendi içindeki düzenli olan değişiklikler olarak sıralanmıştır.

Egzersiz immün sistem üzerine etkisinin, egzersiz süresine ve ağırlığına göre değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda egzersizle indüklenen önemli fiziyojik değişiklikler gösterilmiştir. Bu çalışmalarda egzersiz stresi ve immün sistem etkileşimi hem temel hem de klinik fiziyojisi alanlarında, altta yatan stres ve immün-fiziyojik mekanizmaların aydınlatılması açısından geniş yer tutmuştur. Genel olarak vücudun egzersiz cevabına bakıldığında pek çok fiziksel stresör (örn. Cerrahi, travma, yanık ve sepsis gibi) benzeri hormonal ve immünolojik cevaplar ortaya çıkmaktadır. Oluşan bu cevaplarda, egzersizin tipi (endurans, rezistans), süresi (kısa veya uzun dönem), şiddetine (ağır, orta, hafif) göre çeşitlilikler görülmektedir.

2.1.1 Akut egzersizde immün yanıt :

Akut egzersiz immün sistemde ani, geçici değişikliklere neden olur. Egzersiz bitiminden sonra yaklaşık 6 saat gibi bir sürede bu değişiklikler normale döner (12).

İmmün ve nöroendokrin sistemler, çeşitli sinyal moleküllerini (hormonlar, monokinler, lenfokinler) üreterek diğer sistemlerle haberleşmede kullanırlar. Lenf bezleri ve dalak gibi lenfoid organlar otonom sinirlerle inerve olurlar. Timus bezinden gelişen birincil

olarak, bakteri, virüs, parazit gibi patojenlere karşı korunma sağlarken, aynı zamanda sitokin üretimi de yaparlar. Kemik iliği kaynaklı B lenfositleri antikor üretirler ve yüzeylerindeki immünglobulin molekülleri varlığı ve B hücresine özel antijenleri ile tanınırlar. B ve T hücreleri, birlikte kendinden olmayan ve olan hücrelerin ayırımında, immün sistem içinde adaptif veya spesifik cevaplardan sorumludurlar. Ek olarak, immün sistemin non-spesifik yanıt oluşturan diğer hücre ve hücre ürünleri de bulunmaktadır. Bunlardan ilki, doğal öldürücü hücreler (NK), tümör ve viral ürünlerin öldürülmesinden sorumludur. Bir diğeri fagositler, fagositoz ve fagositik öldürme görevini yerine getirirler. Son olarak da tüm bu hücrelerin görevlerini yapabilmesini destekleyen, inflamasyon ve hücrel lizis oluşumunda rol oynayan 20 proteinden fazla bir seri bulunmaktadır.

Lenfositler birçok stres hormonu reseptörü taşır. Özellikle yoğun egzersiz, nöroendokrin sistemi uyararak immün sistem hücrelerinin aktivitesini artırır ve dolaşımdaki lökosit sayısında bifazik değişikliğe neden olur (13, 14). Egzersizin hemen sonrasında total lökosit sayısı % 50 - 100 artar. Lökosit artışı nötrofil, lenfosit ve az oranda da monosit artışına bağlıdır. Egzersizden sonraki derlenme döneminde lenfosit sayısı egzersiz öncesine göre % 30 - 50 azalır ve yaklaşık 3 – 6 saat düşük kalır. Ağır egzersize kıyasla daha az olmakla birlikte, orta yoğunluktaki egzersizin de lökositoz, lenfositoz, nötrofil ya da lenfopeni oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. Lökosit sayısındaki bu değişiklikler egzersiz sırasında oluşan kortizol ve epinefrin değişikliklerine bağlıdır. Egzersiz yoğunluğu % 60 VO₂ maks üzerinde ise epinefrin ve kortizol konsantrasyonu artmaya başlar. Yükleme % 100 olduğunda ise en yüksek düzeye erişir. Egzersiz sonrasında kan epinefrin konsantrasyonu hızla egzersiz öncesi değere dönerken, kortizol düzeyi 2 saat ya da daha uzun süre yüksek kalır (12).

Özellikle ağır derecede egzersiz, lenfositlerde β - adrenerjik reseptör yoğunluğunda hızlı bir artışa neden olur ve güçlü bir β - adrenerjik agonist olan epinefrin, lenfoid organlardaki (dalak, akciğer) depolardan lenfositlerin dolaşıma girmesini sağlayarak lenfosit sayısını artırır. Serum kortizol düzeyinin yüksek olması ise lenfositlerin dolaşıma girmesini engelleyerek kandan diğer lenfoid organlara girmesini uyarır ve nötrofil sayısını artırır (13). Ayrıca etkisi daha uzun süreli olan kortizol toparlanma döneminde lenfopeni ve nötrofiliye neden olur.

Lenfositlerin üç alt grubu da (T, B ve naturel killer (NK hücreleri)) egzersizden etkilenir. Ağır derecede egzersizden hemen sonra NK hücre sayısı % 150 - % 300, T *sitotoksik / supresör* hücreler % 50 – 100 artar. Buna karşın dolaşımdaki T *helper / inducer* ve B hücreleri etkilenmez. Bunun başlıca sebebi ise, NK hücreleri ve T *sitotoksik / supresör* hücrelerin, T

helper / inducer hücrelerden daha çok sayıda β 2-adrenerjik reseptöre sahip olması ve egzersiz ile indüklenen epinefrin artışından bu hücrelerin daha çok etkilenmesidir. Bu etki geçicidir, 30 dakika içinde lenfosit alt gruplarını oluşturan bu hücreler kortizol etkisiyle büyük oranda dolaşımdan çıkarlar (12). CD4+ ve CD8+ hücrelerindeki egzersiz sonrasındaki artış yeni oluşturulmuş hücrelerin repopulasyonundan çok aktive hücrelerin redistribüsyonundan kaynaklanmakta olduğu düşünülmektedir.

T lenfositlerinin fonksiyonel kapasitesi in-vitro olarak mitojenlerle uyarılarak belirlenmektedir (12, 15). Ağır derecede egzersiz, mononükleer hücrelerin mitojenle uyarılmış proliferasyonunu % 35-50 azaltır ve yaklaşık iki saat içinde egzersiz öncesi düzeye döner. Orta şiddette egzersizde mitojenle uyarıya lenfositlerin proliferatif yanıtı değişmez. Epinefrin ve kortizol artışı mitojenle uyarılmış lenfosit proliferasyonunu inhibe eder. Epinefrin β 2-adrenerjik reseptörleri aracılığıyla lenfosit proliferasyonunu, interlökin (IL)-2 salınımını ve IL-2 reseptör ekspresyonunu engeller. Bütün bu değişiklikler ağır derecede egzersizde görülürken, orta derecedeki egzersizde görülmez (15).

NK hücreleri ağır derecede egzersizde lenfoid dokulardan periferik kana geçerler ve sitotoksik aktiviteleri % 40 – 100 artar. Toparlanma döneminde 1-2 saat içinde NK hücreleri egzersiz öncesi düzeye dönerler. B lenfosit fonksiyonları ise aktive olan monositlerin inhibitör etkileri nedeniyle baskılanmaktadır. Kısa süreli egzersizin etkisi ise önemsenmeyecek kadar azdır (16, 17). Genel olarak, birkaç dakika süren orta ve ağır egzersiz sırasında ve sonrasında yapılan ölçümlerde, NK hücre aktivitesi artmış bulunmuştur. NK hücre sayısındaki artıştan egzersizin süresinden çok egzersiz yoğunluğu sorumlu tutulmaktadır. Eğer egzersiz çok uzun süreli ve çok ağır şiddette olursa (örn. triatlon yarışı), NK hücrelerinde egzersiz sonrasında çok az bir artış gözlenmiştir (18). NK hücre sayısı ve hücre aktivitesi sadece en az bir saat süren çok yoğun egzersiz sonrasında hafifçe düşük bulunmuştur. Kişinin antrenman durumu veya cinsiyeti NK hücrelerinde egzersizle indüklenen değişiklikler üzerine etkisinin bulunmadığı belirtilmektedir (19, 20).

Ağır derecede egzersiz sonrasında, immün sistem doku tamir işlemini başlatır. Özellikle uzun süreli ağır egzersiz kas hücre hasarına neden olur. Akut faz cevabında ağır egzersizde fagositoz yeteneğinin arttığı gösterilmiş olan (21) nötrofiller, makrofajlar, çeşitli sitokinler ve akut faz proteinleri hasar gören kas hücrelerine geçerek dokunun tamiri için çalışırlar. Nötrofiller o bölgedeki doku kalıntılarını fagosit ederler. Makrofajlar doku hasarına eşlik eden inflamatuvar reaksiyonları düzenleyen sitokinleri salgırlar. Ayrıca, toparlanma döneminde plazma elastaz, α 1 – antitripsin, neopterin, IL – 6 ve TNF düzeyi

artar (12). Birçok çalışmada egzersizin nötrofil popülasyonunu tetiklediği belirtilmiştir. Egzersizle artan hücre-adezyon moleküllerinin hasarlı dokulara nötrofil ekstrasvazasyonuna yardımcı olduğu gösterilmiştir. Nötrofil fonksiyonu açısından incelendiğinde egzersizin hem kısa hem de uzun dönem etkileri bulunmaktadır. Enfeksiyona cevap olarak nötrofillerde yapışma, kemotaksis, fagositoz, oksidatif patlama, degranulasyon ve mikrobiyal öldürme süreçleri gerçekleşmektedir. Genel olarak, orta dereceli egzersiz, kemotaksis, fagositoz ve oksidatif patlama aktivitesi süreçlerini kuvvetlendirirken; buna karşın ağır egzersiz kemotaksis ve degranulasyon haricinde diğer tüm nötrofil fonksiyonlarını azaltır (22-25).

2.1.2 Kronik egzersizde immün yanıt:

Akut egzersizin immün cevap üzerine etkilerini araştıran pek çok çalışma bulunmasına rağmen fiziksel uygunluk veya antrenmanın immün fonksiyon üzerine etkilerini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. NK hücrelerinin arttığını gösteren çalışmaların yanı sıra egzersizin yoğunluğuna ve süresine göre değişiklik gösteren artmış, azalmış veya değişmemiş lenfosit proliferasyon cevabı ve artan veya değişmeyen nötrofil fonksiyonlarının elde edildiği çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan insan çalışmalarında kronik egzersizin, NK hücre aktivitesi, lenfosit proliferatif cevabı, lenfosit alttiplerinin konsantrasyonları ve oranları veya sitokin üretimi üzerinde çok az etkili olduğu belirtilmiştir (26).

Düzenli egzersiz ve antrenmanın üst solunum yolu enfeksiyonu, myokardit, HIV enfeksiyonları ve diğer enfeksiyonlara yatkınlığı, morbidite ve mortaliteyi azalttığı, immün teoriye göre orta dereceli egzersizin malignitelere karşı koruyucu olup, tüketici egzersizin kanser riskini arttırdığı belirtilmiştir (27).

Düzenli egzersizi takiben immün sistem yapı ve fonksiyonlarında meydana gelen kalıcı değişiklikler **egzersize kronik adaptasyon** olarak isimlendirilir (12). Antrene bireylerde NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesi artar. Elit atletlerde nötrofillerin fagositoz yeteneğinin azaldığı bilinmektedir. Hayvan ve insan çalışmalarıyla, düzenli orta dereceli egzersizin immün sistemi aktive ettiği ancak uzun süreli ağır kronik egzersizin immün fonksiyonları negatif etkilediği gösterilmiştir (12, 13, 16).

Günde 1 saat, haftada 5 gün, 15 hafta süreyle % 75 VO₂ maks'da egzersiz yapan yaşlı sıçanlarda dalak T lenfosit fonksiyonlarının arttığı gözlenmiştir. Ancak aşırı yoğun antrenman yapanlarda lenfosit fonksiyonları baskılanmaktadır. Elit atletlerde nötrofillerin öldürme kapasitelerinin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir ve atletlerde üst solunum yolu enfeksiyonlarının sık görülmesinin nedeninin de bu olduğu düşünülmektedir. Sürantrene sporcularda, tükürük immünglobulin ve serum kompleman düzeylerinin düşük olduğu, lenfosit proliferatif cevabının ve nötrofil fagositik aktivitesinin azaldığı, NK hücre

aktivitesinin baskılandığı, total lenfosit sayısının azaldığı, T-helper / T-supresör oranının düştüğü ve tüm bunlara bağlı olarak da enfeksiyon riskinin arttığı belirtilmektedir (12, 14).

Akut maksimal egzersiz antrene olmayan bireylerde fagositozu baskılar. Ancak antrene bireylerde monositlerin fagositik aktivitesi artar (12, 16, 28). Monosit ve makrofajların en önemli fonksiyonu fagositodur. Monositler sitokin üretirler, antijen sunarlar, dokulara geçerek makrofajlara olgunlaşırlar. Makrofajlar da fagositik, sitotoksik ve intraselüler öldürme kapasiteleri ile mikrobiyal ve kanserojen ajanlara karşı ilk savunma hattını oluştururlar. Makrofajlar immün sistemde görevlidirler ve sınıf II MHC aracılığı ile T hücrelerine antijen sunarlar (12, 28).

Egzersiz makrofajların sitokin üretimini de etkilemektedir. Bir saat süreyle % 70 VO₂ maks'da yapılan bisiklet egzersizinin interferon (INF)- α seviyesini iki kat arttırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu INF- α 'nın doğrudan antitümör etki göstermesi, hücre büyümesi ve bölünmesini inhibe etmesi ve ayrıca makrofajlar ile NK hücrelerini aktive etmesi nedeniyle önem taşımaktadır (12).

Benzer şekilde, ağır egzersiz sonrası periferik kanda IL-1 düzeyi, TNF üretimi ve proinflatuvar bir sitokin olan IL-6 üretimi yükselmektedir. (12, 17).

Orta şiddette egzersiz ile makrofajların tümör hücrelerine karşı sitotoksitesinin arttığı gösterilmiştir (12). Egzersiz hipotalamus-hipofiz-adrenal bez (HPA) yolunu aktive eder ve böylece glukokortikoid salınımını artırarak makrofaj fonksiyonlarını etkiler.

2.2 EGZERSİZ VE NÖRO-İMMÜNO-ENDOKRİN SİSTEM

Lenfoid ve sinir sisteminde bulunan endokrin hormon reseptörleri ve bu iki sistem arasındaki anatomik bağlantılar, immün sistem, sinir sistemi ve endokrin sistem arasındaki iletişimi sağlayan yolların varlığını göstermektedir (29, 30). Değişik tiplerdeki fiziksel stresörlerin immün sistem ve nöroendokrin sistemde benzer etkiler gösterdiği bilinmektedir (31). Egzersiz bir stres prototipi olarak kabul edilmektedir (13). Akut yoğun kas egzersizi, kanda birçok stres hormonunun (epinefrin (E) ve norepinefrin (NE), büyüme hormonu, endorfinler, testosteron, östrojen ve kortizol gibi) konsantrasyonunu artırırken, insülin konsantrasyonunu hafifçe düşürür.

Egzersizde sempatoadrenal nöroendokrin sistem aktivitesi ve buna bağlı olarak da plazma katekolaminleri epinefrin (E) ve norepinefrin (NE) düzeyleri artar. Bu artış kardiyovasküler adaptasyon ve termoregülasyon açısından önem taşır. Egzersizde kalp frekansı ve kasılma gücü artar. Splanjik alan, böbrekler ve kasılmaya katılmayan kasların arteriyollerinde tonus artar. Böylece kalp debisi ve kan hacmi artar, deri ve çalışan kaslarda

kan akımı yeniden düzenlenir. Ter bezlerinin uyarılması ve artan buharlaşma ile ısı kaybı artar (32-34).

Sempatoadrenal aktivite artışı böbreklerden renin salınımına neden olur. Plazma anjiyotensin konsantrasyonunu artırarak aldosteron ve antidiüretik hormon (ADH) salınımına öncülük eder. Böylece renal sodyum ve su atımı azalır (35).

Egzersizde artan enerji gereksinimini karşılamak üzere glukagon, büyüme hormonu, kortizol, epinefrin ve norepinefrin gibi stres hormonlarının plazma konsantrasyonu yükselir (33, 36-38). ACTH, prolaktin, tiroid stimulan hormon gibi bazı hipofizer hormonların plazma düzeyi de artar (33, 34, 39).

Egzersizden sonraki dönemde, nöroendokrin sistem artık uyarılmaz. Hormon konsantrasyonu bazal düzeye geri döner. Toparlanma döneminin başlangıcında metabolik hız egzersiz sırasındakinden düşük olmasına rağmen, hala yüksektir. Egzersiz sonrası bazal düzeye dönüş egzersizin süresi, yoğunluğu ve çevre koşulları ile ilgilidir (33).

2.2.1 Katekolaminler:

Egzersiz sırasında epinefrin adrenal medulladan, norepinefrin ise sempatik sinir terminallerinden salınır. E ve NE'nin arteriyal plazma konsantrasyonları dinamik egzersizde süre ve yoğunlukla lineer olarak artar (40). Birçok türde, T, B, NK hücreleri, makrofajlar ve nötrofillerdeki adrenoseptör ekspresyonu, bu hücrelerin katekolaminlerin hedefi olmasına ve etkileşimine olanak sağlar (41). Her bir lökosit alt tipinde bulunan adrenerjik reseptör sayısı, bu hücrelerin katekolaminlere cevap olarak ne kadar mobilize olduğunu belirler. Farklı monosit tiplerinin farklı sayıda adrenerjik reseptör içermektedir (30, 42-44). NK hücreleri en fazla sayıda adrenerjik reseptör içerirken, CD4+ lenfositler en az sayıda reseptör içerirler. B lenfositleri ve CD8+ lenfositleri, NK hücreleri ve CD4+ lenfositlerin aralığında orta derecede reseptör içerirler. Dinamik egzersiz, daha çok NK hücrelerindeki adrenerjik dansiteyi artırır (upregüle eder) (43). İlginç olarak, NK hücreleri egzersize ve diğer stresörlere başka hücre alt tiplerinden daha hassastırlar. CD4+ hücreleri en az, CD8+ ve B hücreleri orta derecede hassastırlar (13).

Ayrıca, epinefrin egzersiz ve diğer fiziksel stres durumlarında, NK hücrelerinin dokuya göçünden de sorumlu olabilirler. Deneysel çalışmaların sonuçlarına göre: 1) epinefrin infüzyonu özellikle NK ve lenfokinle-aktive olan öldürücü (LAK) hücrelerde egzersizle indüklenen etkiye benzer bir etki göstermektedir; 2) egzersiz sırasında NK hücrelerindeki adrenoreseptörler upregüle olmaktadır; 3) adrenerjik reseptör blokajı, egzersiz sırasındaki lenfositöz ve artan NK hücre sayısını azaltmaktadır. Tüm bu sonuçlara bakıldığında, epinefrin

özellikle güçlü bir şekilde NK hücrelerinin dokulara (kan damarları, lenf nodu, dalak ve ince barsak) göçüne yol açmaktadır.

2.2.2 Kortizol:

Egzersizde plazma kortizol düzeyi egzersizin süre ve yoğunluğuna bağlı olarak değişir. Kısa süreli yoğun egzersizde (% 80 Maks VO₂ de 20 dakika) plazma kortizol düzeyi egzersiz sırasında artmaya başlar ve egzersiz bittikten 20 dakika sonra en üst düzeye ulaşır. Uzun süreli yoğun egzersizde (60 dakikadan daha uzun), kortizol düzeyi, egzersiz boyunca düzenli artış gösterir ve egzersiz sonunda en üst düzeye ulaşır. Her iki tip egzersizde de plazma kortizol düzeyi yaklaşık 90 dakika yüksek kalır (45, 46).

Kortizolün immün parametreler üzerindeki supresör etkisi bilinmektedir. Egzersizdeki yüksek plazma kortizol düzeyinin lenfosit sayı ve aktivasyonunu azaltması beklenmekle birlikte her zaman böyle olmamaktadır. Kortizolün lenfositler üzerindeki etkisi egzersiz sonrası ve dinlenme durumlarında farklılık gösterir. Egzersizde kortizolün etkisi opiatlar gibi diğer faktörler tarafından değiştirilebilmektedir (13).

Maraton sonrası plazma kortizol düzeyinin iki katına çıktığı ve buna granülositoz ile lenfositozun eşlik ettiği gözlenmiştir. İyi antrene atletlerde serum kortizol düzeyi daha az yükselir ve egzersizle indüklenen lökositoz daha az görülür. Antrene olmayan bireylerde 10 dakikalık orta dereceli bisiklet egzersizinden 2 saat önce 60 mg. prednizon verildiğinde özellikle T lenfositlerini etkileyerek egzersiz sırasındaki lenfositozu baskıladığı gösterilmiştir. Aynı tip egzersizden 5 saat önce aynı doz prednizon verildiğinde, egzersiz sırasında hem T, hem de B lenfositlerinin baskılandığı gözlenmiştir. Kortikosteroid verilmesi ve egzersizin başlaması arasında en az iki saatlik bir zaman bırakıldığında lenfositoz baskılanmaktadır (14).

Kortikosteroidlerin, lenfositlerin, özellikle T lenfositlerinin dolaşıma girmesini engelleyerek damar içi ve damar dışı bölümler arasındaki lenfosit dağılımını değiştirdiği ileri sürülmektedir. Kortikosteroidlerin T lenfositler üzerindeki bu inhibitör etkisine rağmen maksimal egzersiz sonrası plazma kortizol düzeyinin iki katına çıktığı durumda T lenfositlerinin de arttığı gözlenmiştir. Egzersiz sırasında artan katekolaminler, opiat peptidler gibi diğer immünomodülatör moleküllerin kortikosteroid supresyonunu kaldırdığı düşünülmektedir (12, 17).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, egzersizle ilişkili apoptoz indüklenmesi, egzersiz sonrası lenfositopeni ve azalmış immünitete yol açmaktadır. Ayrıca, buna ek olarak egzersiz sırasında ortaya çıkan reaktif oksijen türleri ile oluşan lenfosit hasarı (apoptoz) egzersiz sonrasında azalmış immünitete düzenlemektedir. Katekolaminlerin aksine, kortizol etkilerini birkaç saatlik gecikmeyle göstermektedir. Bu da kortizolün akut egzersizle indüklenen

etkilerde muhtemelen önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca tüketici egzersiz sonrası, lenfositlerdeki düşük-afinite yüksek-kapasiteli tip II glukokortikoid reseptörlerinin downregulasyonuna bağlı olarak lenfositlerde glukokortikoid duyarlılığında azalma meydana gelmektedir (47).

Egzersizde lökosit ve lenfosit sayısındaki değişiklikler kortizolden daha çok katekolamin düzeyi ile ilişkilidir. Lenfositlerin kortizol düzeyi yükselmeden önce katekolamin uyarısına bağlı olarak gelişebileceği düşünülmektedir (13, 14).

Egzersiz sırasında iş yükünün artmasına paralel olarak plazma katekolamin düzeyi artar ve plazma E düzeyi değişiklikleri lenfosit aktivitesini doğrudan etkiler. Kısa süreli egzersizde (<20 dak) NE düzeyi E düzeyinden daha hızlı artar ve daha yüksektir. Uzun süreli egzersiz sonrası (>60 dak) E düzeyi daha yavaş artmasına rağmen NE düzeyinden daha yüksektir. E ve NE düzeyi egzersiz süre ve yoğunluğundan bağımsız olarak egzersiz sonunda en yüksek noktaya ulaşırlar. Kısa süreli egzersizden sonra 10 dakika içinde, uzun süreli egzersizden sonra da 30 dakika içinde E ve NE düzeyleri dinlenme değerlerine döner (32,33, 36, 38, 39, 48). Buna bağlı olarak egzersizde lenfosit yanıtı, egzersiz sırasında ve sonrasında plazma katekolamin değişikliklerini yakından takip eder. Özetle, egzersiz sırasındaki nötrofili ve lenfopeniden ise kortizol sorumlu tutulmaktadır. Egzersizin ve bunu izleyen sürecin T lenfositleri ve timositlerin salınması ve olgunlaşmasındaki etkileri bilinmemektedir.

2.2.3 Opioid Peptidler :

Normalde, stres dışı durumlarda, dolaşımdaki endorfin seviyesi çok düşüktür ($1-100 \times 10^{-12}$ M). Fiziksel aktiviteyi de içeren fiziksel stresörler endorfin seviyesini 3-10 kat artırır (43). Endorfin plazma konsantrasyonu yoğunluğu, VO₂ maks değerinin %50 sinden fazla olduğu, uzamış egzersizde ve en az 3 dakika süren maksimal egzersizde artar. Düşük iş yükünde süresi çok uzun olsa da, endorfin seviyelerinde bir artış gözlenmez (49). Endorfinlerin T, B ve NK hücreleri üzerindeki etkileri farklılık göstermektedir. NK hücrelerinin özellikle egzersizin başlangıcında ve çok az yoğunluktaki egzersizde bile hemen kana verildiği bilinmektedir. Buna karşın endorfinler ise etkilerini yüksek yoğunluktaki ve uzun süreli egzersizde daha çok göstermektedir. Yapılan hayvan çalışmalarının sonuçlarına göre özellikle kronik egzersiz NK hücreleri üzerine etkili bulunmakta ve *in vivo* doğal immünitelyi güçlendirmektedir (50).

Egzersiz, yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak, plazma β -endorfin ve metenkefalin düzeyinde hızlı bir artışa neden olur. Egzersizin başında β -endorfin düzeyi birkaç dakika

içinde artar ve egzersizden sonra 30 dakika içinde dinlenme düzeyine geri döner. β -endorfin artışı, egzersizde serbestlenmesi artan katekolaminler, kortikosteroidler, ACTH gibi diğer faktörlerle etkileşir (51).

Lenfositler üzerinde opiat ve nonopiat reseptörler bulunur. Opiat peptitler, NK aktivitesi, lökositlerin yer değiştirmesi, lenfositlerin mitojenik uyarıya proliferatif cevabı gibi immün parametreleri etkiler (21). β -endorfin ve met-enkefalin fizyolojik dozlarda in-vitro NK aktivitesini, in vivo ve in vitro nötrofil, monosit hareketini uyarır, T ve B lenfositlerinin hareketini ise etkilemez (21, 52). β -endorfin *in vivo* ve *in vitro* olarak monositler için kemotaktik etkilidir. Egzersizle indüklenen lökositozda opiatlar gibi kemotaktik faktörlerin lökosit hareketlerini arttırması ve lökositlerin dolaşıma girmesi de etkendir. Lenfositlerin hareketi ise opiatlar tarafından uyarılmaz.

Nöroendokrin ve immün sistemler arasındaki diğer bir ilişki de, sempatik sinir sistemi ile dalak, lenf bezleri, timus gibi lenfoid organlar arasındaki adrenerjik nöral bağlantıdır. Egzersiz sırasında kardiyovasküler sistemi düzenlemek üzere aktive olan sempatik sinir sistemi, aynı zamanda lenfoid organlarla arasındaki nöral bağlantı aracılığı ile immün parametrelerin düzenlenmesinde de doğrudan etkili olmaktadır (53).

Glutamin lenfositler gibi hızla bölünen hücreler için önemli bir metabolik yakıttır. İskelet kası yüksek konsantrasyonda glutamin içerir ve kana yüksek oranda glutamin serbestlenir. Bu yüzden iskelet kası aktivitesi doğrudan immün sistemi etkiler ve immün hücrelerde glutamin kullanımında anahtar rol oynar. Yoğun fiziksel egzersiz, yaralanma ve sepsiste organizmanın kastan glutamin talebi artar ve buna bağlı olarak da kastan glutamin serbestlenmesi artar (54).

2.2.4 Büyüme hormonu:

Büyüme hormonu ön hipofizden pulsatil bir şekilde salgılır. Bu yüzden değişik saat dilimlerinde plazma seviyesi farklılık gösterir. Hipofiz hormonlarının plazma seviyeleri egzersizin süresi ve yoğunluğuna paralel olarak yükselir. Büyüme hormonu seviyeleri egzersizin süresi veya toplam iş yükünden çok maksimum egzersiz yoğunluğuna göre değişiklik gösterir. Dolaşıma egzersizle indüklenen lenfosit göçünde, büyüme hormonunun önemli bir rolü bulunmamaktadır. Buna karşın, epinefrin ve büyüme hormonu birlikte, muhtemelen, fiziksel stres sırasında kana nötrofil verilmesinden sorumludurlar. Bunun dışında, diğer bir hipofiz hormonu, prolaktinin lenfosit ve timositler üzerinde immün düzenleyici etkileri bilinmekle beraber (55, 56), akut veya uzamış egzersizin prolaktin üzerine ve egzersiz ile prolaktin etkileşiminin lenfositler üzerine etkileri bilinmemektedir.

2.2.5 Seks steroidleri:

Testosteron, immün sistemin hem hücrel hem de hümoral bölümlerini etkilemektedir. Akut, yüksek yoğunluktaki kısa-süreli egzersiz serum testosteron seviyelerini arttırmaktadır (57). Orta dereceli fiziksel aktivite kan testosteron konsantrasyonunu artırır (58). Farklı yoğunluk ve süredeki egzersizde testosteron seviyelerindeki değişikliklerin fizyolojik temeli araştırıldığında akut egzersizdeki testosteron artışından, azalmış testosteron klirensi ve hemokonsantrasyon; uzamış egzersizdeki azalan serum testosteron konsantrasyonundan muhtemelen baskılanmış gonadotropin-saliverici hormon sekresyonu sorumlu tutulmaktadır (59-61). Testosteronun yanı sıra östrojenin de immün düzenleyici etkileri bulunmaktadır. Östrojen proinflamatuvar sitokin yapımı ile etkileşerek lenfosit fonksiyonlarını düzenlediği belirtilmektedir. Egzersiz ve testosteron ile ilgili görüşlere benzer şekilde, fiziksel aktivite enerji dengelenmesinin yanı sıra hipotalamus-hipofiz-over aksının düzenlenmesinde son derece önemlidir. Ayrıca fiziksel aktivitenin östrojen üzerindeki etkisi yaş, enerji durumu ve üreme dönemine göre değişiklik göstermektedir.

Egzersizle indüklenen nöroimmün etkileşimi genel olarak özetleyecek olursak: a) epinefrin ve daha az oranda norepinefrin lenfosit alt tipleri, NK ve LAK hücreleri üzerindeki akut etkilerden sorumludur; b) katekolamin ve büyüme hormonundaki artış nötrofiller üzerindeki akut etkileri düzenlerken, kortizolün katılımı en az 2 saatlik bir gecikmeyle olmaktadır ve özellikle uzamış egzersiz sonrası lenfopeni ve nötrofili devamlılığından sorumludur; c) egzersiz sırasındaki ani lökositoz, artmış katekolamin seviyeleri ile ilişkilendirilirken, uzamış nötrofili artan kortizol seviyelerine bağlanmaktadır; d) testosteron ve epinefrin, akut egzersizle-ilişkili lenfosit proliferasyonu ve NK hücre aktivitelerindeki azalmadan sorumlu tutulmaktadır; e) endorfinlerin rolü net olmamakla beraber, ani değişikliklerden çok, kronik veya uzamış egzersizde mekanik rolü olduğu düşünülmektedir; f) egzersizle ilgili sitokin artışından klasik stres hormonları ve seks steroidlerinin sorumlu olduğu belirtilmektedir (27).

2.3 EGZERSİZ, AKUT FAZ CEVABI VE OKSİDATİF STRES:

Enfeksiyon ve doku hasarında lokal yanıt inflamasyon bölgesinden sitokin salınımıyla oluşmaktadır. Bu sitokinler, antijen ve iyileşen doku parçalarının klirensini sağlayan lenfosit, nötrofil, monosit ve diğer hücrelerin bu bölgeye akışını harekete geçirirler. Lokal inflamatuvar yanıt, daha sonra “akut faz cevabı” adı verilen sistemik yanıt eşlik eder. Bu cevap, pek çok hepatosit kaynaklı akut faz proteini (CRP, α_2 - makroglobulin, transferin) üretimini içermektedir. Bu yüzden bu sitokinler, “inflamatuvar” veya “proinflamatuvar

sitokinler” olarak adlandırılmaktadır. Öte yandan IL-6 direk olarak inflamasyonu indüklediği için, IL-6 “inflamasyona yanıt sitokini” nden çok proinflamatuvar sitokin olarak adlandırılmaktadır. IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra), TNF reseptörü (TNF-R), IL-4 ve IL-10 gibi inflamatuvar sitokinlerin biyolojik inhibitörleri de bulunmaktadır (62). Yapılan iki çalışmada, egzersize yanıt olarak IL-1 seviyelerinin arttığı belirtilmiştir (63, 64). Maraton koşusundan sonra, IL-6 seviyelerinde ani bir artış gözlenirken, IL-1 seviyelerinde herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir (65). IL-6 seviyelerinin de egzersize yanıt olarak arttığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (66, 67). Plazma TNF- α seviyelerinin değişmediğini (68,69) veya arttığını gösteren farklı çalışmalar da bulunmaktadır.

Bir maraton koşusundan sonra TNF- α ve IL-1 seviyeleri iki kat, IL-6 konsantrasyonu 50 kat artarken bu artışlara IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) seviyelerindeki anlamlı artışlar eşlik etmektedir (70). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda zorlu egzersiz sırasında ve sonrasında plazmada birçok sitokin tespit edilmiştir (70, 71). Zorlu egzersiz, proinflamatuvar sitokinler TNF- α ve IL-1 artışını indüklemekte ve inflamasyona yanıt sitokini IL-6 seviyelerinde dramatik bir artışa yol açmaktadır. Bu değişiklikler, doğal sitokin inhibitörleri IL-1ra ve TNF-R ve antiinflamatuvar sitokin IL-10 salınımı ile dengelenmektedir (72). Buna ek olarak, zorlu egzersiz sonrası kemokin, IL-8 ve makrofaj inhibitör proteinin (MIP-1) plazma seviyelerinin artışı, egzersiz sonrası idrarda birçok sitokinin (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-2 res. ve IFN- γ) varlığı, egzersize yanıt olarak sitokin serbestlendiğini göstermektedir (73). Bu bulgulara göre, sitokin inhibitörleri ve antiinflamatuvar sitokinler egzersize yanıt olarak oluşna inflamatuvar yanıtların büyüklüğünü ve süresini sınırlandırmaktadır.

Sonuç olarak, egzersizle indüklenen inflamatuvar yanıtlarda elde edilen değişik sonuçlar ve mekanizmalarda, egzersizin tipi, yoğunluğu ve süresinin son derece belirleyici olduğu belirtilmektedir. Örneğin, eksenterik ve konsanterik egzersiz karşılaştırıldığında, özellikle eksenterik egzersizde sitokin artışının, kas hasarının, kreatin kinaz seviyelerinin artışının daha fazla olduğu gösterilmiştir (66). Ayrıca travma, sepsis, yanık gibi durumlarda proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenen birtakım biyolojik etkilerin (miyokard depresyonu, vazodilatasyon, lökosit agregasyonu, böbrek, karaciğer, akciğer ve beyin disfonksiyonu) ve karakteristik sistemik proinflamatuvar yanıtın egzersizle oluşmadığı belirtilmektedir. Sistemik yanıtta bu eksikliğin, egzersize cevaben sadece geçici bir sitokin salınmasından kaynaklandığı düşünülmekte ve özellikle düzenli ve gönüllü yapılan orta dereceli egzersizde sitokin cevabına bir adaptasyon geliştiği belirtilmektedir.

Smith ve ark. (74) düzenli ve tekrarlayıcı veya bir kez uygulanan ağır egzersizde ve derlenme döneminde egzersizle indüklenen oksidatif stres ve intravasküler hemoliz birlikteliğini belirtmişlerdir. Antrene olmayan kişilerde egzersiz sırasında oluşan mekanik travma ile (ayak vurusu veya kasılan kas dokuları içinde kapillerlerde eritrositlerin kompresyonu) artan vücut ısısı, dehidratasyon, hemokonsantrasyon oluşan oksidatif stresin sebepleri arasında sayılmaktadır (75-77). Ayrıca serbest radikal oluşumu, iskemi/reperfüzyon ve lökosit aktivasyonu ile egzersiz sonrası (ağır, tüketici) özellikle kas dışı organlarda (kalp, karaciğer, beyin) oksidatif stres ve doku hasarı gelişmektedir (78, 79). Buna karşın genel olarak kabul edilen görüşe göre egzersiz sırası ve sonrasındaki oksidatif stres düzenli yapılan egzersiz ile, antioksidan enzim aktivitelerini artırarak ve mitokondri elektron transportunu hızlandırarak, önemli ölçüde azaltılabilmektedir (78-80). Sonuç olarak, düzenli egzersiz aslında egzersiz sırasında ortaya çıkan oksidatif stres ve doku hasarına karşı bir adaptif rol oynamakta ve gelişen bu hasara karşı organizmanın direncini arttırmaktadır.

2.4 EGZERSİZ VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM:

Egzersiz ve fiziksel aktivitenin gastrointestinal sistem (GİS) üzerine olan etkileri son yıllarda dikkat çekmekte ve bu konuda pek çok çalışma yapılmaktadır. Genellikle bu çalışmalarda, zorlu egzersizin gastrointestinal sistemdeki zararlı etkileri ve ortaya çıkan gastrointestinal semptomlar araştırılmıştır. Son zamanlarda ise egzersizin gastrointestinal sistem üzerindeki yararlı etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. Birçok çalışmada egzersizine bazı gastrointestinal sistem hastalıklarında (kolon kanseri, divertikülozis, kolelitiazis, kabızlık gibi) koruyucu etki gösterdiğinden bahsedilmektedir. Bu hastalıkların, prevalansları yüksek ve yaşla birlikte arttığı halde, fiziksel aktivite ile prevalanslarında anlamlı azalmalar görülmektedir.

Uzun mesafe koşusu ve triatlon gibi zorlu egzersizlerde, mide bulantısı, ishal, GİS kanaması gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır. Genelde, bu semptomların geçici olduğu ve önemli organ hasarlarının gelişmesine karşı koruma mekanizmasını oluşturdukları düşünülmektedir. Bu semptomların varlığında, atlet egzersizin yoğunluğunu ve süresini azaltarak zararın ilerlemesini engellemiş olur. Bazen de bu semptomlar o kadar ciddi bir hal alır ki, kişinin egzersiz performansını önemli derecede etkiler ve hatta fiziksel aktiviteden uzaklaştırır. Uzamış egzersizde semptomların insidansı egzersizin süresine ve yoğunluğuna, yaşa, cinsiyete, diyet ve antrenmanlılık durumuna göre değişiklik gösterebilir. Bu faktörler arasında GİS semptomlarını tetikleyen en önemli faktörün egzersizin yoğunluğu olduğu kabul edilmektedir. Egzersizin yol açtığı GİS semptomlarının mekanizmaları tam olarak

bilinmemektedir. Azalmış GİS kan akımı, artmış gastrointestinal motilite, artmış mekanik uyarı ve nöroendokrin düzenlemedeki değişikliklerin semptomlara yol açtığı düşünülmektedir. Tüm bu mekanizmalar daha çok egzersiz yoğunluğuyla ilişkili bulunmaktadır.

Bu semptomlar içinde, atletin performansını etkileyen, çoğunlukla gizli ve geçici olmasına rağmen, GİS kanamalarıdır. GİS kanaması özellikle akut ve masif alt veya üst GİS kanama olduğunda ciddi bir sorun teşkil eder. Tekrarlayan kanamalar demir eksikliği ve anemiye yol açar. Ayrıca endotoksemi, malabsorpsiyon, gastrointestinal inflamasyon, hipersensitivite reaksiyonları da gelişebilecek diğer semptomlar arasında belirtilmektedir.

Buna karşın, düzenli orta dereceli egzersizin gastrointestinal sistem fonksiyonlarının düzenlenmesi ve bazı GİS organları ile hastalıkları üzerinde koruyucu etkileri de bulunmaktadır. Düzenli fiziksel aktivitenin, karaciğer fonksiyonları (82) ve peptik ülser (83) üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir. Endurans tipi egzersiz yapan iyi antrene sporcularda karaciğer büyüklüğünün arttığı ve bunun karaciğer hasarından çok artan enerji ihtiyacının karşılanması için oluşan fizyolojik bir adaptasyon olduğu düşünülmektedir (84). Ciddi karaciğer hasarı oluşturmaksızın sadece uzamış tüketici egzersizde yüksek bilirubin, aspartat transaminaz (AST) ve alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri bildirilmiştir. Sadece ısı şoku, anormal egzersiz koşullarında hepatik hasar oluştururken (84), uzun süreli fiziksel aktivitenin karaciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği bildirilmiştir (85). Aynı zamanda düzenli fiziksel aktivitenin mide ve duodenum ülserlerinin iyileşmesinde, ülser alanındaki mikrosirkulasyonu düzelterek önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (86). Bu etkilerin yanısıra, fiziksel aktivite, intestinal transit zamanını kısaltıp, kolon mukozasına iritasyonu ve kanser promotörlerinin temas zamanını azaltarak kanser riskini azaltmaktadır. Kanser riski ile egzersiz arasındaki diğer etkileşimlerde, egzersizin immün fonksiyon, diyet, prostaglandin ve trigliserid seviyeleri, vücut demir depoları, serbest radikal enzim aktivitesindeki etkilerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, kolelitiyasis, GİS kanaması, inflamatuvar barsak hastalıkları, divertiküler hastalık ve konstipasyonda egzersizin etkileri ve bu etkilerin biyolojik mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu mekanizmalar içinde, gastrointestinal kan akımı, motilite, safra tuzu metabolizması, mekanik uyarı ve nöro-immüno-endokrin değişikliklerin önemli rol oynadığı belirtilmiştir. Bu mekanizmaların açıklandığı çalışmalara bakıldığında daha çok akut tipte egzersizin etkileri incelenmiştir (82, 87, 88). Uzun süreli fiziksel aktivitenin mekanizmaları konusunda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Rowell ve arkadaşları (89), %70 lik VO₂ maks değerindeki bir egzersizde splanknik kan akımında %60-70 lik bir azalma olduğunu belirtmişlerdir. Maksimal yoğunluktaki bir

egzersizde bu oranın %80 lere çıktığı bildirilmektedir (90). Bunun sonucunda mideden kolona kadar, geçici bir iskemik cevap olarak egzersiz sonrası lezyonlar görülmüş ve fekal α_1 antitripsin ve lizozom konsantrasyonlarında artış gösterilmiştir. Kritik iskemik seviyeler, ancak aşırı egzersiz ile hipertermi, hipohidrasyon, hipoglisemi, hipoksi veya bunların beraberliğinde görülmektedir. Epitel hücre hasarı, nekroz ve mukozal kanamalar ise tüketici egzersizle görülmektedir. Sonuç olarak, malabsorpsiyon, metabolik atık ürünlerin birikimi, hipersekresyon, artmış gastrointestinal permeabilite ve endotoksemi de ortaya çıkmakta ve hasara yol açmaktadır. Buna karşın düzenli yapılan egzersizde, gastrointestinal organların, mukozasında gözlenen hasarda ve başka doku hasar göstergelerinde bu denli kritik seviyelere hemen hemen hiç çıkılmamaktadır.

Egzersizin mide motilitesi üzerine olan etkileri, egzersizin yoğunluğuyla değişmektedir. Mide boşalma hızı, düşük yoğunluktaki egzersizde değişmemekte veya çok az artmakta, %70 VO₂ maks'ın üstünde azalmaktadır (91-93). Egzersizin motilite üzerine uzun dönem etkileri tam olarak bilinmemektedir. Safra kesesi motilitesi ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda akut egzersizde safra kesesi ejeksiyon fraksiyonunun arttığı ve orta dereceli egzersizde safra asidi itrahının arttığı belirtilmiştir (94, 95). Aynı şekilde gastrointestinal transit zamanının arttığını veya değişmediğini belirten farklı çalışmalar da bulunmaktadır (96-102).

Egzersiz sırasında gastrointestinal fonksiyonlar üzerinde etkili pek çok hormonun plazma seviyelerinde (CCK, VIP, sekretin, pankreatik polipeptit, somatostatin, histidin-izolösin, PYY, gastrin, glukagon, motilin ve katekolaminler, endorfin ve prostaglandinler) değişiklikler meydana gelir (88, 103, 104). Fakat bu hormonların egzersiz tipi ve yoğunluğuyla olan ilişkileri tam net değildir. Ayrıca nöroimmün fonksiyonlar üzerinden kabul gören görüşe göre, orta-dereceli egzersizin makrofaj, NK hücreleri, lenfokin aktive öldürücü hücreler, nötrofillerin aktivitelerini indükleyerek ve sitokinleri regüle ederek enfeksiyon ve inflamasyona karşı koruyucu etkisinin olduğu kabul edilmektedir (105). Buna karşın, şiddetli egzersizin NK hücrelerini azaltıp, serbest radikal üretimini artırıp, enfeksiyon riskini arttırdığı bildirilmektedir (105, 106).

Sonuç olarak, tüm sistemlerde olduğu gibi, egzersizin yoğunluğu, şiddeti ve süresinin gastrointestinal sistem üzerine farklı etkileri bulunmakta ve bu etkilerinin mekanizmaları belirli bazı durumlarla açıklanmaktadır. Özellikle egzersizin GIS üzerindeki uzun dönem etkilerinin mekanizmaları daha çok araştırmaya açıktır.

2.5. STRES, TANIMI VE GENEL ETKİLERİ:

Stres, Selye tarafından 1936' da canlı organizmaya yönelen (genellikle zararlı) nonspesifik bir yanıt ya da homeostatik süreçlerde değişikliklere neden olan herhangi bir durum olarak tanımlanmıştır (107). Psikobiyolojik bir süreç olan stres, canlının psikolojik sağlığının yanısıra bedensel sağlığını da etkilemektedir. Sıçanlara zararlı bir etkenin akut olarak uygulanması sonucu "genel adaptasyon sendromu" olarak adlandırılan bir tablo ortaya çıkmaktadır (108-110). Bu sendromda gözlenen semptomların, zararlı etkenin yapısından bağımsız olarak ortaya çıktığı iddia edilmiştir. Genel adaptasyon sendromu ya da biyolojik stres sendromu 3 aşamada gerçekleşmektedir. Birinci aşama ilk 24 saati kapsar. Stresle karşı karşıya kalmanın karakteristik yanıtlarını oluşturan bulgular (endokrin organların hacimlerinde ani azalma, gastrointestinal sistemde erozyonlar, adrenokortikal lipid ve kromafin maddelerin kaybı ile lakrimasyon ve salivasyon gibi) ortaya çıkar. İkinci aşama direnme evresidir ve bu evrede HPA aksı aktiftir. Bu evrede adrenal bezden kortizol ve adrenalın salgılanması ile ortaya çıkan bir adaptasyon enerjisinden bahsedilmektedir (111). Üçüncü evre ise tükenme evresi olarak adlandırılmaktadır. Organizma kronik stresle artık başa çıkamamaktadır, anksiyete sürecindedir. Stres yanıtlarında ortaya çıkan psikolojik değişkenler, duyguların işlenmesi ve sunumunda limbik sistemin önemli rolü bulunmaktadır. Özellikle kortikotropin serbestleştirici faktör (CRF), HPA aksında ve limbik sistemde önemli nörotropik bir role sahiptir (112, 113). Hipofizektomili hayvanlarda strese özgü davranışsal yanıtların görülmeye devam ettiğini gösteren bir çalışmada, CRF'nin bu yanıt mekanizmalarının merkezinde olduğu belirtilmektedir. Yine yapılan hayvan çalışmalarında, intraserebroventriküler (isv) CRF uygulamasının anksiyojenik etkili olduğu gösterilirken, anneden erken ayrılan ve kötü davranışa maruz kalan yavrularda serotonerjik sistemde hipoaktivasyon saptanmıştır (114-116). Ayrıca travma sonrası stres bozukluğu, genelleşmiş anksiyete bozukluğu ve depresyon gibi rahatsızlıkların etiolojisinde CRF sisteminin disfonksiyonunun rol alabileceği yönünde hipotezler içeren klinik yayınlar bulunmaktadır (117-119). Bu klinik çalışmalarda tedavi almayan depresyon hastalarında HPA aksı hiperaktivitesi, BOS' ta artmış CRF konsantrasyonu, CRF' ye azalmış ACTH yanıtı, frontal kortekste azalmış CRF reseptör yoğunluğu ve hipofiz ve adrenal bez hipertrofisi gibi bulgular gözlenmektedir (120-124). Organizmanın oluşturduğu stres cevabında, paraventricüler nukleus (hipotalamus), amigdala ve periakvaduktal grisevher santral kontrol merkezleri olup, bu yapılar viseral ve somatik afferentlerden ve kortikal yapılardan uyarı almaktadırlar.

Kortikal uyarılar mediyal prefrontal korteks, anteriyor singulat ve insular bölgelerden kaynaklanmaktadır (125-127).

Parvoselüler CRH, hipotalamasun paraventriküler nöronlarındaki arjinin-vazopresin (AVP), medulla ve ponsun diğer nükleusları ve lokus cerelousun katekolaminerjik nöronları stres sisteminin merkezi kontrolünü sağlarken; HPA aksı ve efferent sempatik/adrenomedüller sistem periferal kısmını oluşturmaktadır (128). Ayrıca glukokortikoidler HPA aksının son ürünü olarak tüm vücut homeostazı ve organizmanın stres cevabında önemli rol oynamaktadırlar. Bu etkilerinin yanı sıra glukokortikoidler, HPA aksının bazal aktivitesi üzerinde anahtar rol oynarlar ve stres cevabının sonlandırılmasında da merkezi sinir sistemine negatif geribildirim mekanizması ile etkili olurlar (129). Otonom sinir sisteminin sempatik bölümü stresörler karşısında organizmanın hızlı cevabından sorumludur. Bu etkisini, vasküler düz kas hücreleri, böbrek, GİS organları ve adrenal medulla üzerinden gerçekleştirmektedir. Asetilkolin, norepinefrin, epinefrin dışında diğer pekçok hormon stres cevabında santral ve periferik olarak etkili olmakta ve birbirleriyle etkileşmektedir (NPY, SS, galanin, enkefalin, nörotensin, ATP ve nitrik oksid gibi) (130).

Stres, bilindiği gibi, çok karmaşık ve pek çok faktörün birlikte yer aldığı bir olaydır. Bilişsel, davranışsal, emosyonel ve endokrin parçaları olan strese karşı oluşan yanıtta birden fazla değişken belirleyici olmaktadır. Bu değişkenler arasında stresin çeşidi, sıklığı, süresi ve şiddeti gibi fiziksel faktörler, canlının fizyolojik duyarlılığı, stresin algılanması, tahmin ve kontrol edilebilir olması gibi psikofizyolojik süreçlerde etkili olmaktadır. Strese karşı oluşacak yanıtta, stresörün psikolojik doğası ile deneğin stresi tahmin ve kontrol edebilme yeteneği, stresörün fiziksel doğasından daha belirleyici olabilmektedir (1). Hayvan deneylerinde stres yanıtını araştırmak için uzun süreden beri çalışılmaktadır. Bu deneysel çalışmalara dayanılarak, stresörler psikolojik, fiziko-psikolojik, viseral, immünolojik veya kimyasal gibi türlere ayrılmaktadır. Birçok farklı tipte stresör olmasına rağmen, stres cevabını oluşturan temel yollar birbirine benzerdir.

İnsanlarda ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, stresin hemen hemen bütün vücudun sistemlerini etkilediği gözlenmiştir. Stres öncelikle sempatik sinir sistemini etkileyerek cevapları başlatmaktadır. Stresten en çok etkilenen sistemler, kardiyovasküler sistem ve hemodinamidir. Bu sistemler etkilendiğinde ortalama arteryal basınç, kan akımı, kalp hızı ve debisi ve vasküler direnç değişmektedir (131, 132); ancak bu etkilerin çoğunun spesifik mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır. İnsanlarda ve değişik hayvan türlerinde ya da farklı streslerde çok değişken sonuçlar ortaya çıkmaktadır (131, 132). Stres nöro-endokrin sistemi de etkilemektedir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı etkileyerek

ACTH, kortizol, TRH gibi birçok hormon salgılanmasına yol açmaktadır. Stresin etkilerini sempatik sinir sistemi ve HPA aksı aracılığıyla yaptığı bilinmektedir. Stres birçok hastalıkta tetikleyici rol oynadığı gibi aynı zamanda bazı hastalıkların (Kalp hastalıkları (infarktüs), bazı kanserler, bazı lösemiler ve otoimmün hastalıklar gibi) şiddetini ve prognozunu da etkilemektedir.

Stres, GIS hemodinamiği, akut ve kronik seyirli hastalıkların klinik gelişmeleri ve semptomları üzerinde, gastrointestinal inflamasyon oluşumunda önemli bir düzenleyici role sahiptir. Bu etkilerini daha çok vagus ve otonom sinir sisteminin periferik bölümü aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Özellikle nöropeptidler aracılığıyla stresin Gİ sistem üzerindeki etkilerinde nöroendokrin ve immün sistemin de etkileşimi söz konusudur. Gİ sistemdeki etkilerine özetle bakacak olursak gastrik motilitede azalma, kolon motilitesinde artış, gastrik mukozal kan akımında azalma gibi motilite, kan akımı ve inflamasyon üzerine etkileri bulunmaktadır.

2.6. STRES VE EGZERSİZ:

İçinde bulunduğumuz yüzyılda stresli ve sedanter yaşam şekli birçok insanın yaşam tarzı olmuştur. Bu durum insan sağlığını olumsuz yönde etkilemekte ve morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Fiziksel aktivitenin başta kalp-damar sistemi hastalıkları olmak üzere, birçok hastalıkta koruyucu etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Buna karşın egzersiz vücutta savaş veya kaç sistemini aktive eden bir stres şekli olarak kabul edilmektedir. Egzersizin koruyucu ya da stres oluşturucu olması, egzersizin şiddeti, süresi, yoğunluğuna göre değişmektedir. Hem periferik hem de santral sinir sistemi üzerinde pekçok etkileri bilinen egzersizin stres yanıtına adaptasyonunda birçok nörotransmitter aracılığından söz edilmektedir (133, 134). Ayrıca egzersizin bilinen fizyolojik etkilerinin yanısıra şiddeti ve sıklığına göre bir takım psikolojik etkileri de bulunmakta ve günümüzde bu nedenle bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (depresyon ve anksiyete tedavisi) (135, 136). Fiziksel aktivitenin depresyon, anksiyete semptomları ve hayat kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu 1996 yılında yayınlanan bir raporda belirtilmiştir (137).

Egzersizin bu etkilerinde iki mekanizma üzerinde durulmaktadır: a) vücut kas geriminde azalma b) endojen opiatların etkileri. Özellikle stres veya fiziksel aktivite sırasında merkezi sinir sistemi tarafından üretilen “ β -endorfinler” ağrı inhibisyonu, kardiyovasküler etkileri iştahın düzenlenmesi, davranış ve mood üzerindeki etkileri ile egzersizin etkilerinde önemli bir düzenleyici rol oynamaktadır (138). Bunun dışında egzersizin uyku fizyolojisi

üzerine olan etkilerini araştıran çalışmalara baktığımızda (139), haftada iki kereden fazla yapılan egzersizin daha az uykusuzluğa neden olduğu, uyku süresi ve hızlı göz hareketi periyodunu düzenlediği belirtilmektedir.

Tüm bu çalışmalara bakıldığında tüketici egzersiz veya yarışmalı takım sporlarının anksiyeteyi ve depresyonu arttırdığı, genel olarak davranış, stres cevabı ve mental sağlık üzerinde pozitif etkili olanın orta dereceli ve düzenli olarak yapılan egzersiz olduğu belirtilmektedir.

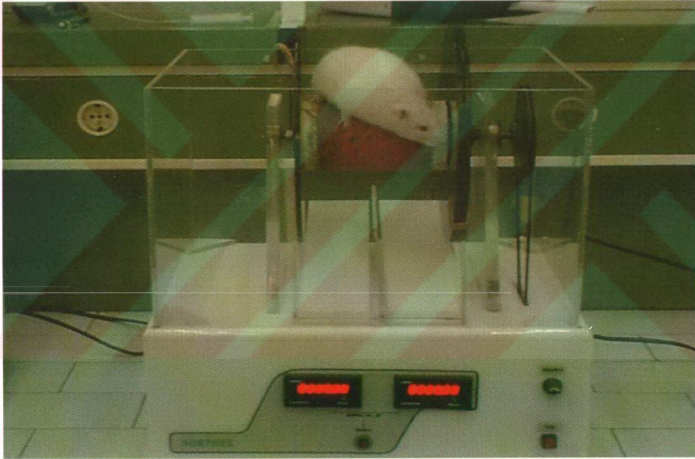
Tüm bu bilgilerin ışığında, vücudun akut ve kronik strese yanıtında düzenli egzersizin değişiklik yaratıp, yaratmayacağını araştırmak üzere planlanan bu çalışmada, sıçanda düzenli ve uzun süreli egzersizin stresle oluşan anksiyeteye ve oksidan organ hasarına etkileri incelendi. Çalışmamızda özellikle düzenli yüzme egzersizi yapan hayvanlarda anksiyeteyi derecelendirmeyi ve aynı zamanda stresle oluşabilecek Gİ sistem (mide, karaciğer), merkezi sinir sistemi (beyin), kardiyovasküler (kalp) ve iskelet sistemi (alt ekstremite kasları) organlarındaki olası hasarın fizyopatolojik mekanizmalarını aydınlatmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1 Denekler

Deneylerde kullanılan 250-300 g ağırlığındaki erkek Sprague Dawley sıçanlar, sıcaklığı 22 ± 2 °C' de, nemi % 65-70 oranında korunan ve 12 saat aydınlık-12 saat karanlık dönemlerine sahip bir ortamda standart laboratuvar yemiyle beslendi. Erkek sıçanların tercih edilmesinin nedeni, dişi sıçanlarda menstrüel siklus boyunca meydana gelen hormonal değişikliklerdir. Yaşlı ve genç sıçanlar arasındaki motor aktivite farklılıklarını ortadan kaldırmak için kullanılacak erkek sıçanların aynı yaşlarda olmasına özen gösterildi. Hayvanların egzersize olan yatkınlığının tespiti için, lokomotor sistemin kontrolü amacıyla egzersiz grubundaki sıçanlara yüzme egzersizine başlamadan önce rotarot (Resim 1) üzerinde ön egzersiz testi uygulandı ve bu testi geçenler egzersiz grubundaki sıçanları oluşturdular.

Resim 1. Rotarot cihazı



3.2 Yüzme (egzersiz) protokolü:

Egzersiz grubu, daha önce de bahsedildiği gibi rotarot üzerinde lokomotor sistem kontrolü için ön egzersiz yapılarak belirlendi. Egzersiz grubundaki sıçanlar saat 10.00 – 12.00 saatleri arasında 6 ° şarlı gruplar halinde günde 1 saat, haftada 5 gün toplam 8 hafta (hayvanlarda **orta dereceli** egzersiz) (140) 100x50x50 boyutlarında filtrasyonu sağlanan sıcaklığı 32 ± 2 °C' de tutulan suda yüzme egzersizi yaptılar (Resim 2).

Resim 2.



3.3 Deneysel Stres Modeli:

Bu çalışmada akut ve kronik strese bağlı gelişecek olası yanıtta limbik sistem yapıları ve korteksin katılımını sağlamak için, “emosyonel stres modeli” (141) olarak kabul gören elektrik şoku kullanıldı (Resim 3).

3.3.1 Akut Stres: Sabah 10.00-12.00 saatleri arasında karanlık pleksiglas kutulara (32x32x44 cm) konulan sıçanlara alternatif akım (60V) ile 30 dakika içinde 0.3 – 0.5 mA aralığında toplam 20 adet 5 saniye süreli elektrik şoku verildi (şekil 3) . Deneklerin maruz kaldığı şokun derecesi sıçanlarda stres oluşturan ve ağrı yapmayan aralıkta bulunmakta ve aynı zamanda hipotalamo-hipofiz-adrenal bez (HPA) ve sempatik sistem-adrenal bez (SAA) yolaklarını uyarak plazma kortikosteron ve katekolamin seviyelerini arttırmaktadır (142).

3.3.2 Kronik Stres: Kronik stres modelinde, ilk gün uygulanacak elektrik şokundan sonraki 3 günde sıçanlar aynı saatlerde (10.00 – 12.00) ve yine 30 dakika süre ile, şok uygulanmadan stresin uygulandığı karanlık bölmede tutuldular.

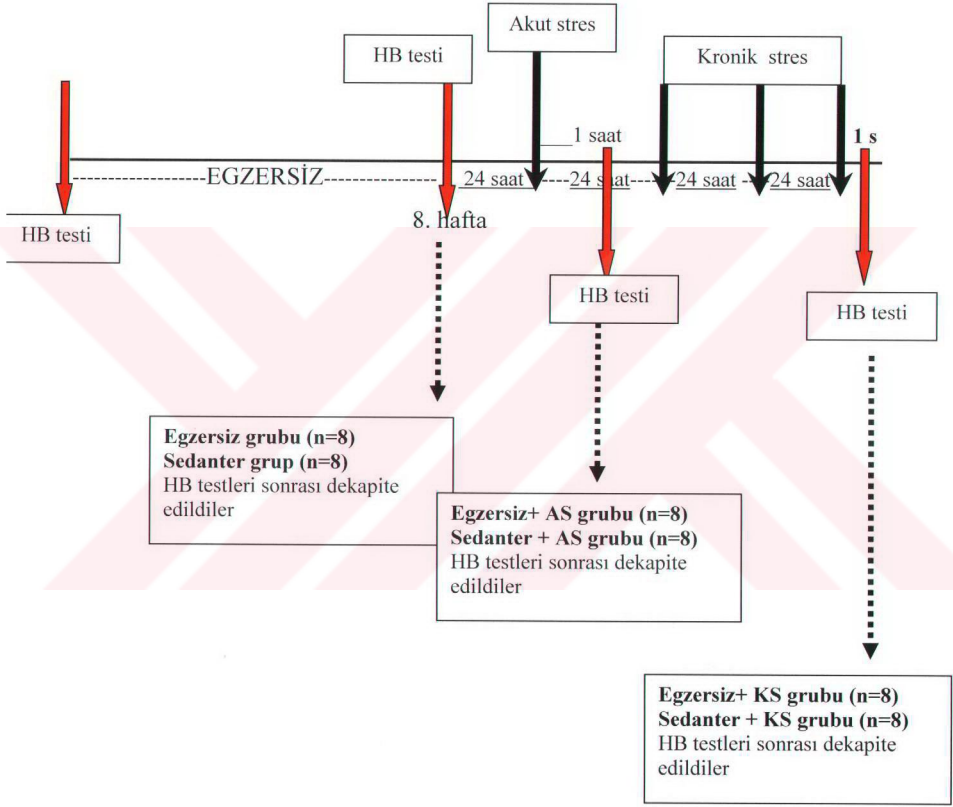
Resim 3. Elektrik şoku



3.4 DENEY PROTOKOLÜ VE GRUPLARI

Şekil 1. Deneysel protokolü:

Alttağı şekilde deneysel protokolünün şematize edilmiş hali görülmektedir.



Deney Grupları:

- 1- **a) Sedanter Grup (n=8):** Bu gruptaki sıçanlar 32 ± 2 °C suda ayakları yere temas edecek şekilde her gün 30 dakika arayla yaklaşık 1 dakika (1 saat içinde 3 kez) 8 hafta boyunca suda tutuldular.
b) Sedanter + Akut Stres Grubu (n=8): Sedanter tutuldukları sekiz hafta sonunda karanlık pleksiglas kutulara konulan sıçanlara elektrik şoku verildi.
c) Sedanter + Kronik Stres Grubu (n=8): Sekiz hafta bitiminde ilk gün bir kez elektrik şoku uygulandıktan sonra takip eden 3 günde sıçanlar, aynı saatlerde (10.00 – 12.00) ve yine 30 dakikalık süreler içinde, şok uygulanmadan stresin uygulandığı karanlık bölmede tutuldular.
- 2- **a) Egzersiz grubu (n=8):** Egzersiz grubundaki sıçanlar saat 10.00 – 12.00 saatleri arasında 4'erli gruplar halinde günde 1 saat, haftada 5 gün toplam 8 hafta yüzme egzersizi yaptılar.
b) Egzersiz + Akut Stres Grubu (n=8): Sekiz haftalık yüzme egzersizinin bitmesini takiben 1. günde elektrik şok uygulaması yapıldı.
c) Egzersiz + Kronik Stres Grubu (n=8): Egzersizin bittiği gün bir kez elektrik şoku uygulandı ve ardından 3 gün boyunca sıçanlar şok uygulanmadan karanlık bölmede tutularak kronik stres uygulaması yapıldı.

Tüm gruplarda çalışmanın başında bazal davranış parametre tayini için delikli levha (holeboard) testi yapıldı. Ayrıca bu testler 8.hafta sonunda ve stres uygulamalarından sonra da tekrar edildi.

3.5 Deney gruplarına uygulanan anksiyete testleri:

3.5.1 Delikli levha (holeboard) testi

Bu test, çalışmanın başında, 8. haftanın sonunda egzersiz grubunda yüzme egzersizinin tamamlanmasından 24 saat sonra, akut ve kronik stres uygulanan gruplarda ise stres uygulamalarından 1 saat sonra uygulandı. Testler video kamera ile kaydedilerek daha sonra 2 gözlemci tarafından tekrar izlenerek değerlendirildi. Bu test, yan kenarları 47 cm yükseklikte, 66x56 cm ölçülerinde ve tabanında 3.8 cm çapında 16 delik bulunan üstü açık tahta kutuda gerçekleştirildi. Bu testte sıçanların 5 dakika boyunca a) deliklerin içine bakma sayısı, b) immobilizasyon süresi, c) şahlanma sayısı takip edildi. Deliklerin içine bakmada kriter olarak, sıçanın deliklere göz hizasına kadar kafasını sokup deliğin içini araştırması alındı. Çevreyi

araştırıcılığın bir göstergesi olan deliklere bakma sayısı 5 dakika boyunca sayıldı. İmmobilizasyon süresi ve şahlanma sayıları da 5 dakika boyunca lld. Deliklere bakma sayısında azalma, immobilizasyon süresinde uzama ile şahlanma sayısındaki azalma anksiyete belirtisi olarak kabul edildi (Resim 4).

Resim 4. Delikli levha (holeboard) testi



Egzersiz + akut stres grubunda, egzersizin bitiminden 24 saat sonra akut stres uygulaması ve bundan 1 saat sonra delikli levha (holeboard) testleri yapıldı. Egzersiz+ kronik stres grubunda ise, egzersizin bitiminden sonra önce akut sonra 3 günlük kronik stres uygulaması ve 3. uygulamadan 1 saat sonra delikli levha (holeboard) testleri yapıldı. Bu testlerin uygulanmasından sonra sıçanlar dekapite edilerek kan kortikosteron (KS), aspartat aminotransferaz (AST), alanin transaminaz (ALT) düzeyi ölümleri ve ayrıca beyin, karaciğer, mide ve iskelet kasında (gastroknemius) oksidan hasarın bir göstergesi olan lipid peroksidasyonu (LP) ve glutatyon (GSH) düzeyleri, dokuya nötrofil infiltrasyonunun bir göstergesi olan miyeloperoksidaz aktivitesi (MPO) lmleri yapılarak stresin oluşturduğu oksidan hasar ve buna egzersizin etkisi değerlendirildi. Ayrıca kalp, karaciğer ve mide dokusu yaş ağırlıkları llerek vücut ağırlıklarına (g/100g) oranlandı. Bunun yanısıra kalp, mide, karaciğer ve  ayrı kas dokusundan, ekstensör digitorum longus (tip 2 liflerin oranı yaklaşık

%90), soleus (tip 1 liflerin oranı yaklaşık %90 ve plantaris (tip 1 liflerin oranı yaklaşık %50) örnekler alınarak histolojik değerlendirme yapıldı.

3.6. Doku Miyeloperoksidaz (MPO) Aktivitesi Ölçümü:

Dokuya nötrofil infiltrasyonunun bir göstergesi olan bu yöntemde, dokulardan alınan 0.2-0.5 g ağırlığındaki örnekler 20 mM K₂HPO₄ (pH=7.4)) çözeltisi ile 10 kez sulandırılıp homojenize edildikten sonra 12.000 devirde 10 dakika süreyle 4 °C'de santrifüje edildi. Aynı hacimde %0.5'lik heksadesiltrimetilamonyum hidroksit içeren 50 mM K₂HPO₄ ile yeniden homojenize edilen örneklerde MPO aktivitesi, o-dianizidin.2HCl'nin H₂O₂'e bağlı oksidasyonunun spektrofotometrik ölçümüyle saptandı. Bir ünite enzim aktivitesi, 37 °C'de 460 nm absorbansta (1.0 ml/dk) meydana gelen değişiklik olarak değerlendirildi.

3.7. Doku Lipit Peroksidasyonu ve Glutasyon Tayini:

Oksidan hasarın bir göstergesi olan ve dokudaki glutasyon miktarının ölçüldüğü bu yöntemde, doku örnekleri ağırlıklarının 10 katına denk gelen miktarda % 10 'luk triklor asetik asit (TCA) solüsyonu ile Ultra Turrax (marka) doku homojenizatöründe homojenizasyonu takiben 3000 devir ve 4 °C 'de 15 dakika süreyle santrifüje edildi. Süpernatantlar ayrılıp 15.0000 devirde 8 dakika daha santrifüje edildi. Tiyobarbitürik asite (TBA) reaktif maddelerin oluşumu spektrofotometrik olarak ölçülerek belirlendi ve $1.56 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ katsayısı kullanılarak, malonildialdehid (MDA) cinsinden ifade edildi. Glutasyon ölçümleri ise Ellman yöntemi modifiye edilerek, 0.3 M Na₂HPO₄ ve Ellman solüsyonlarına reaktif maddelerin oluşumu spektrofotometrik olarak ölçülerek belirlendi .

3.8. Mikroskopik Skorlama:

3.8.1. Işık Mikroskopi Preperasyonu:

Doku örnekleri (mide, karaciğer, kalp kası, ekstensör digitorum longus, soleus ve plantaris) %10'luk formol içinde fikse edildi ve parafinle bloklamadan sonra mikroskopik kesitler elde edildi ve bu kesitler histolojik inceleme için Hematoksilen ve Eozin ile boyandı. Olympus BH-2 fotomikroskop kullanılarak aşağıdaki skorlama sisteminde her bir parametre 0'dan 3'e kadar puanlanarak dokular ayrı ayrı değerlendirildiler.

Mide skorlaması (toplam skor 12)

1. Epitel dökülmesi (0-3)
2. Glandüler hücre hasarı (0-3)
3. Vasküler konjesyon (0-3)
4. İnflamasyon (0-3)

Karaciğer skorlaması (toplam skor 12)

1. Hepatosit hasarı (0-3)

2. Sinüzoidal genişleme (0-3)
3. Kupffer hücre aktivasyonu ve artışı (0-3)
4. Vasküler konjesyon (0-3)

Kalp kası skorlaması (toplam skor 6)

1. Vasküler konjesyon (0-3)
2. Kas liflerinde düzensizlik (0-3)

İskelet kası skorlaması (toplam skor 3)

1. Kas yapısında düzensizlik (0-3)

3.8.2. Transmisyon Elektron Mikroskobu Preperasyonu:

Alınan doku örnekleri %2.5'lük fosfat tamponlu (pH: 7.2, 0.1 M) glutaraldehit fiksatifi içerisinde 4 saat süre ile fikse edildikten sonra %1'lik fosfat tamponlu (pH: 7.2, 0.1M) osmiyum tetroksit ile postfiksasyon yapıldı. Yükselen alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edilen dokular epona ile polimerize edildi. Epon bloklardan alınan 60nm kalınlığındaki ince kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile kontrastlandı ve transmisyon elektron mikroskobunda (JEOL 1200 SX, TEM, Tokyo, Japonya) ile incelendi.

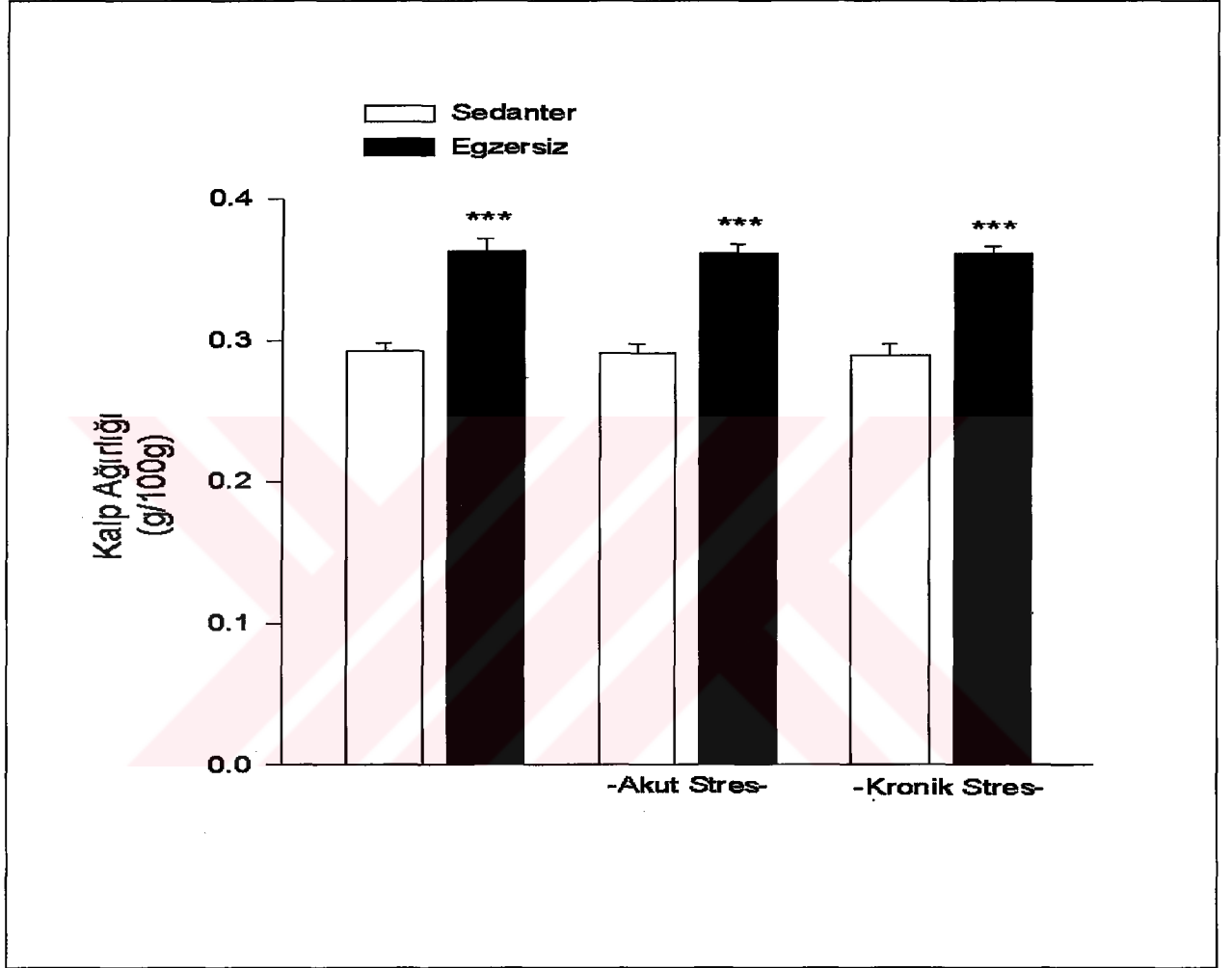
3.9. İstatistiksel Analiz:

Tüm veriler ortalama \pm standart hata şeklinde ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılığı karşılaştırmak için Student'in t-testi veya varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. P değerinin 0.05 den küçük olması ($p < 0.05$) halinde veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR:

Kalp/Vücut Ağırlığı Oranı:

Egzersiz grubunda oranın sedanter gruba göre anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi ($p<0.001$). Benzer şekilde akut veya kronik stres uygulanan egzersiz gruplarında da her iki stresin uygulandığı sedanter gruplara göre oran anlamlı şekilde arttı ($p<0.001$) (Şekil 2).



Şekil 2. Kalp ağırlığının sedanter ve egzersiz gruplarında stres olmadan veya akut veya kronik stres varlığında karşılaştırılması

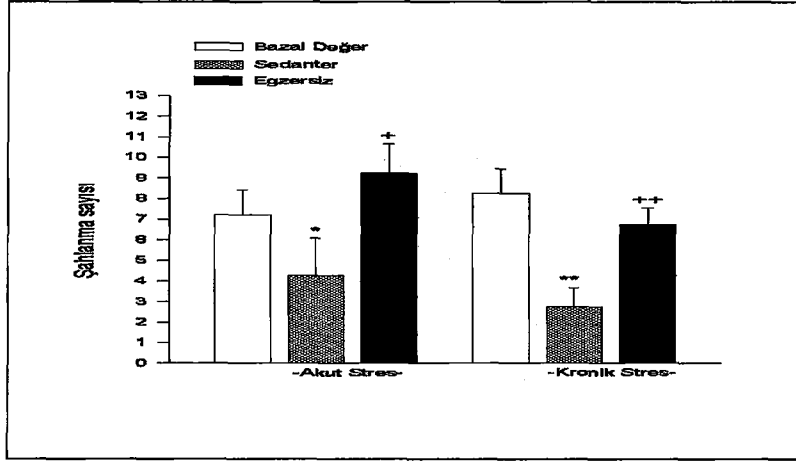
*** $p<0.001$, sedanter gruba göre.

Delikli Levha (Holeboard) Testi Sonuçları:

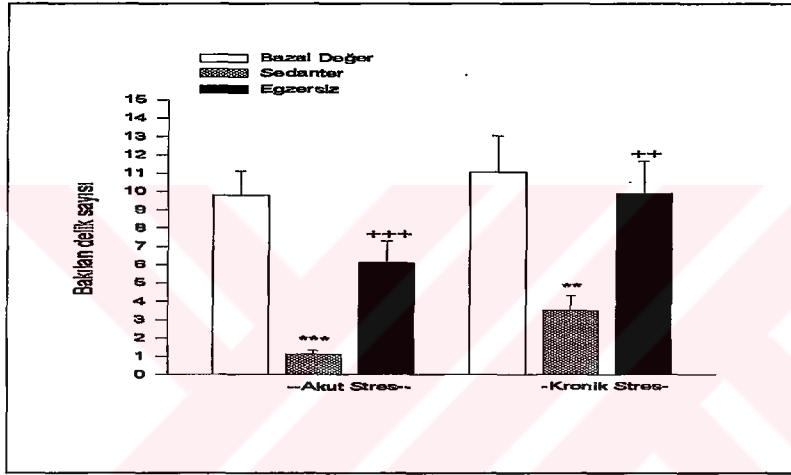
Akut stres uygulaması ile sedanter grupta bazal değerlere göre **şahlanma sayısında** anlamlı derecede azalma gözlemlendi ($p<0.05$), egzersiz yapan grupta ise sedanter gruba göre **şahlanma sayısında** anlamlı bir artma tespit edildi ($p<0.05$). Aynı şekilde kronik stres uygulaması ile sedanter grupta bazal değerlere göre azalan **şahlanma sayısı** ($p<0.01$), egzersiz uygulanan grupta sedanter gruba göre anlamlı şekilde arttı ($p<0.01$) (Şekil 3a).

Akut stres uygulaması sedanter grupta bazal değerlere göre **bakılan delik sayısını** anlamlı derecede azalttı ($p<0.001$), egzersiz yapan grupta ise sedanter gruba göre azalan **bakılan delik sayısında** anlamlı bir artma oldu ($p<0.001$). Aynı şekilde kronik stres uygulaması ile sedanter grupta bazal değerlere göre azalan **bakılan delik sayısı** ($p<0.01$), egzersiz uygulanan grupta sedanter gruba göre anlamlı şekilde arttı ($p<0.01$) (Şekil 3b).

Akut stres uygulaması ile sedanter grupta bazal değerlere göre anlamlı derecede artan **donma süresi** ($p<0.01$), egzersiz yapan grupta sedanter gruba göre anlamlı şekilde azaldı ($p<0.01$). Aynı şekilde kronik stres uygulaması ile sedanter grupta bazal değerlere göre artan **donma süresi** ($p<0.01$), egzersiz uygulanan grupta sedanter gruba göre anlamlı şekilde azaldı ($p<0.05$) (Şekil 3c).

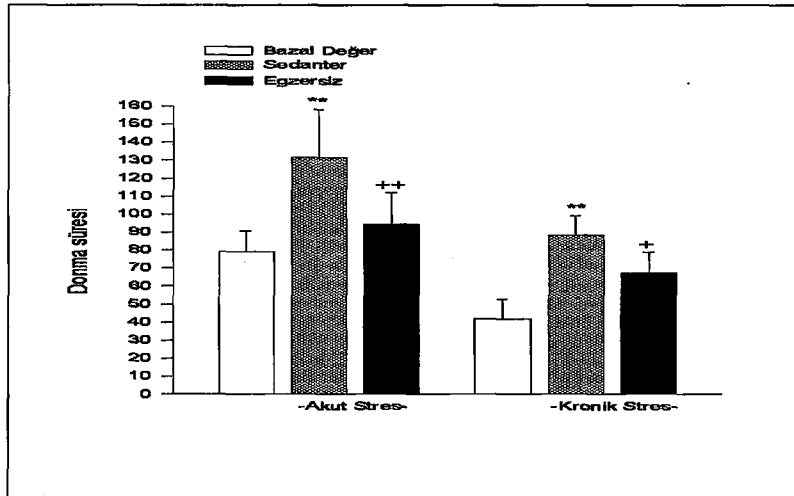


Şekil 3a.



*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 bazal değerlere göre; +p<0.05, ++p<0.01, +++p<0.001 sedanter gruba göre.

Şekil 3b.



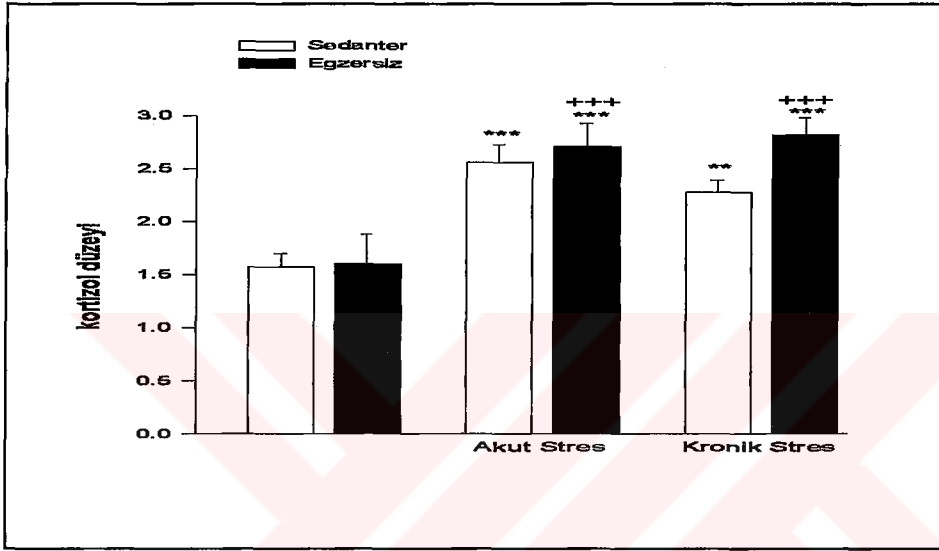
Şekil 3c.

Şekil 3a., 3b., 3c.: Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında anksiyete düzeyinin belirlenmesi.

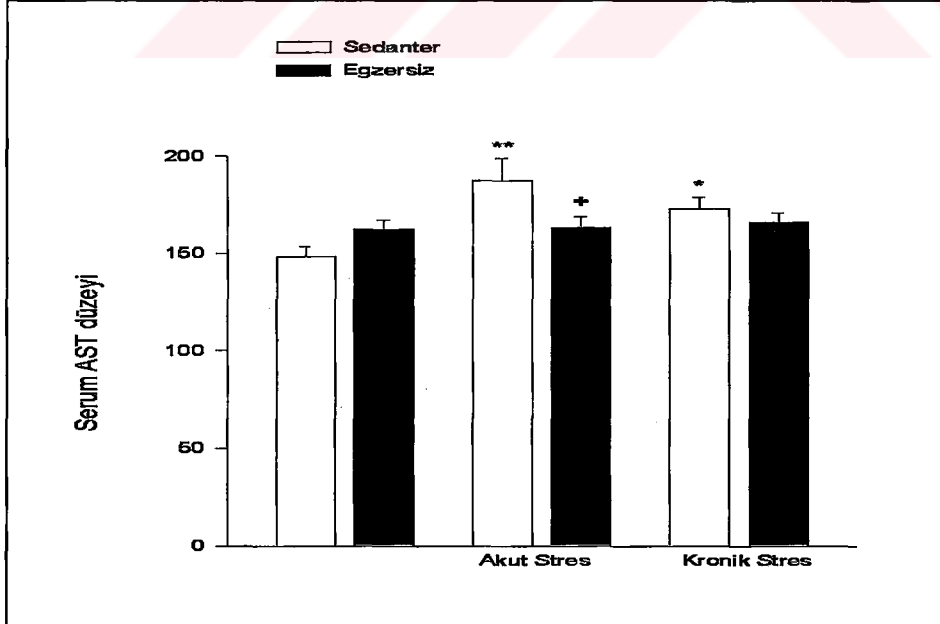
Kan Kortizol ve AST Düzeyleri:

Akut veya kronik stres uygulaması kan kortizol düzeylerini hem egzersiz hem de sedanter gruplarda arttırdı ($p<0.001$, $p<0.01$) (Şekil 4a).

Akut stres uygulanan sedanter grupta anlamlı şekilde artan ($p<0.01$) serum AST düzeyi, egzersiz uygulaması ile sedanter gruba göre anlamlı şekilde azaldı ($p<0.05$). Kronik stres uygulaması ile sedanter grupta artan serum AST düzeyi ($p<0.05$) egzersiz uygulaması ile bir miktar azalmıştır (Şekil 4b).



Şekil 4a. Tüm gruplardaki serum kortizol düzeyleri.

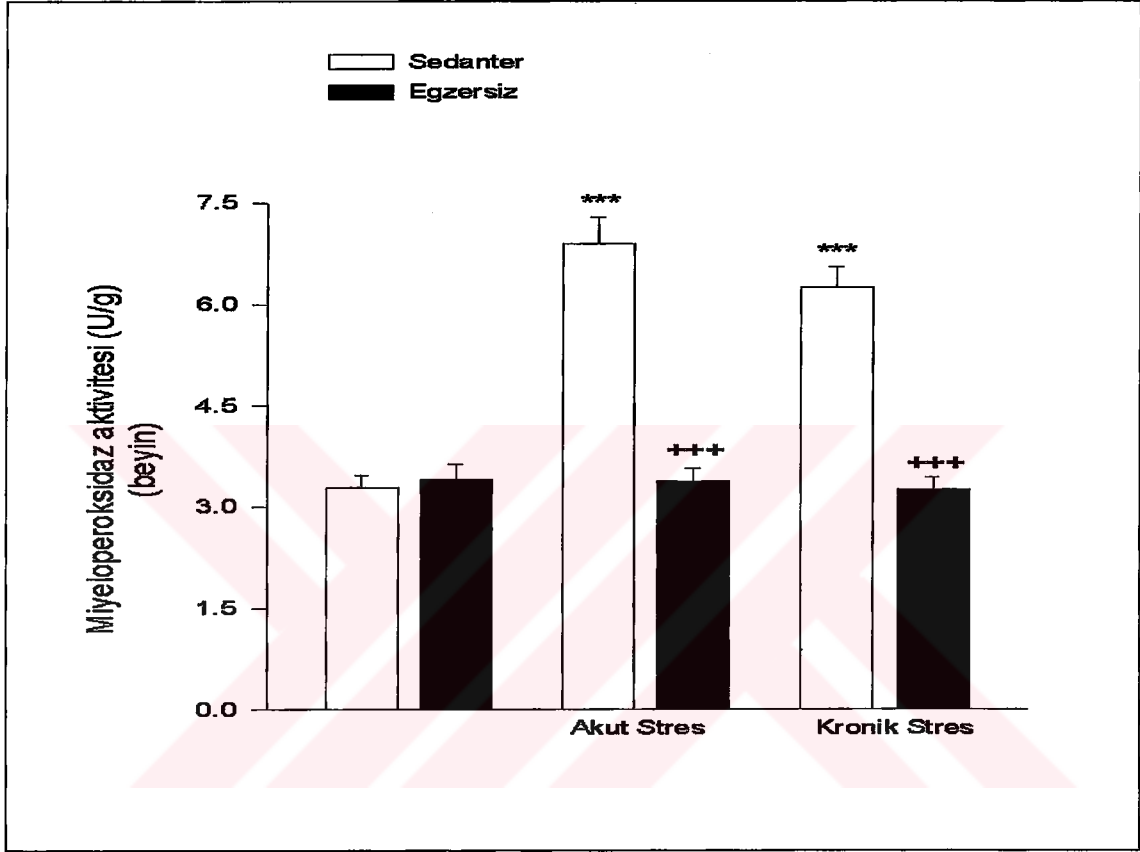


Şekil 4b. Tüm gruplardaki serum AST düzeyleri.

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, sedanter gruba göre; $p<0.05$, +++ $p<0.001$, ilgili stres uygulanan sedanter gruba göre.

Doku Miyeloperoksidaz Aktivitesi (MPO) Sonuçları:

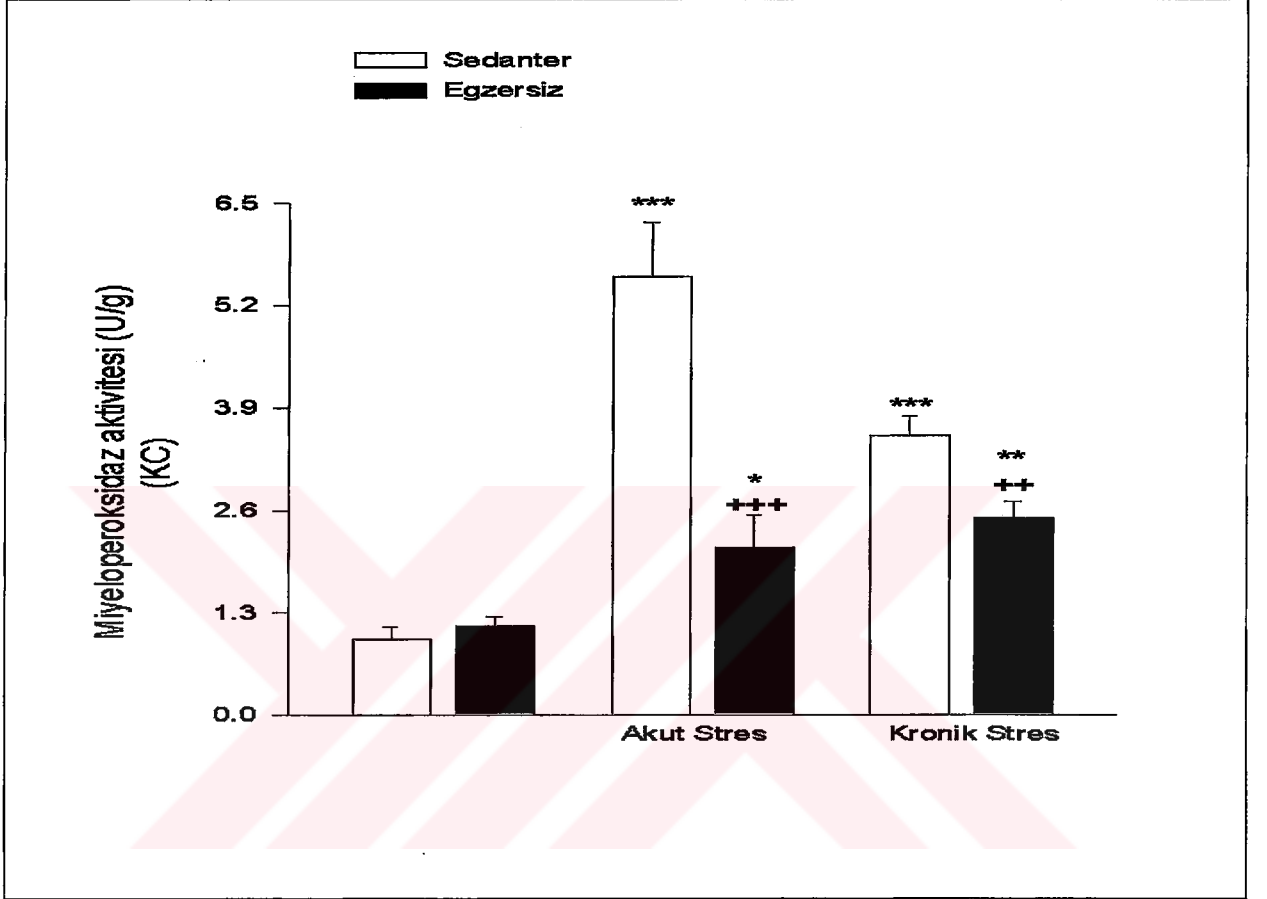
Beyin: MPO aktivitesi hem akut hem de kronik stres uygulaması ile sedanter gruplarda anlamlı şekilde artmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$). Egzersiz uygulaması ise her iki grupta gözlenen bu artışı anlamlı şekilde azaltmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$) (Şekil 5a).



Şekil 5a. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında beyin dokusu miyeloperoksidaz aktivitesi ölçümleri.

*** $p<0.001$, sedanter gruba göre; +++ $p<0.001$, akut veya kronik stres uygulanan sedanter gruba göre.

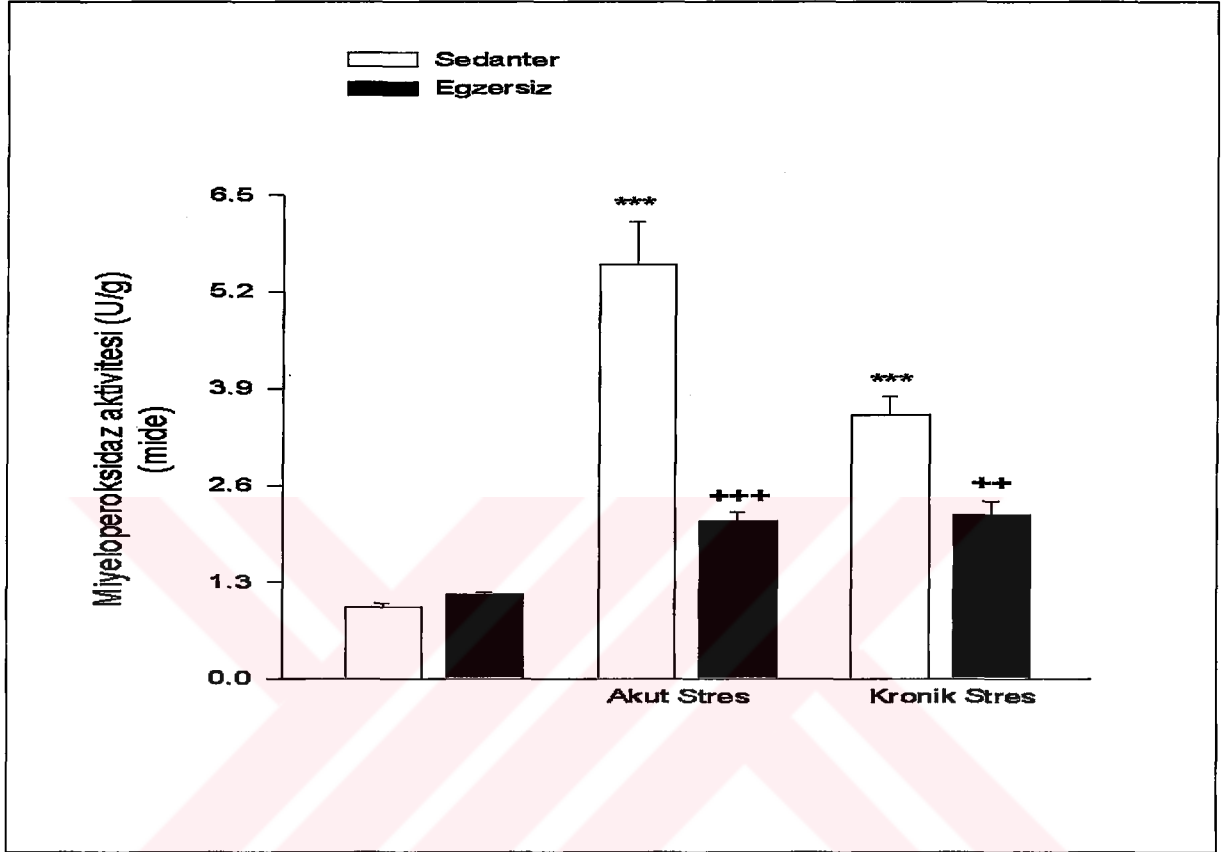
Karaciğer: Her iki stres uygulaması (akut veya kronik) ile sedanter gruplarda anlamlı şekilde artan ($p<0.001$, $p<0.001$) karaciğer MPO aktivitesi, egzersiz uygulaması ile her iki grupta da anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0.001$, $p<0.01$) (Şekil 5b).



Şekil 5b. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında karaciğer dokusu miyeloperoksidaz aktivitesi ölçümleri.

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, sedanter gruba göre; ++ $p<0.01$, +++ $p<0.001$, akut veya kronik stres uygulanan sedanter gruba göre.

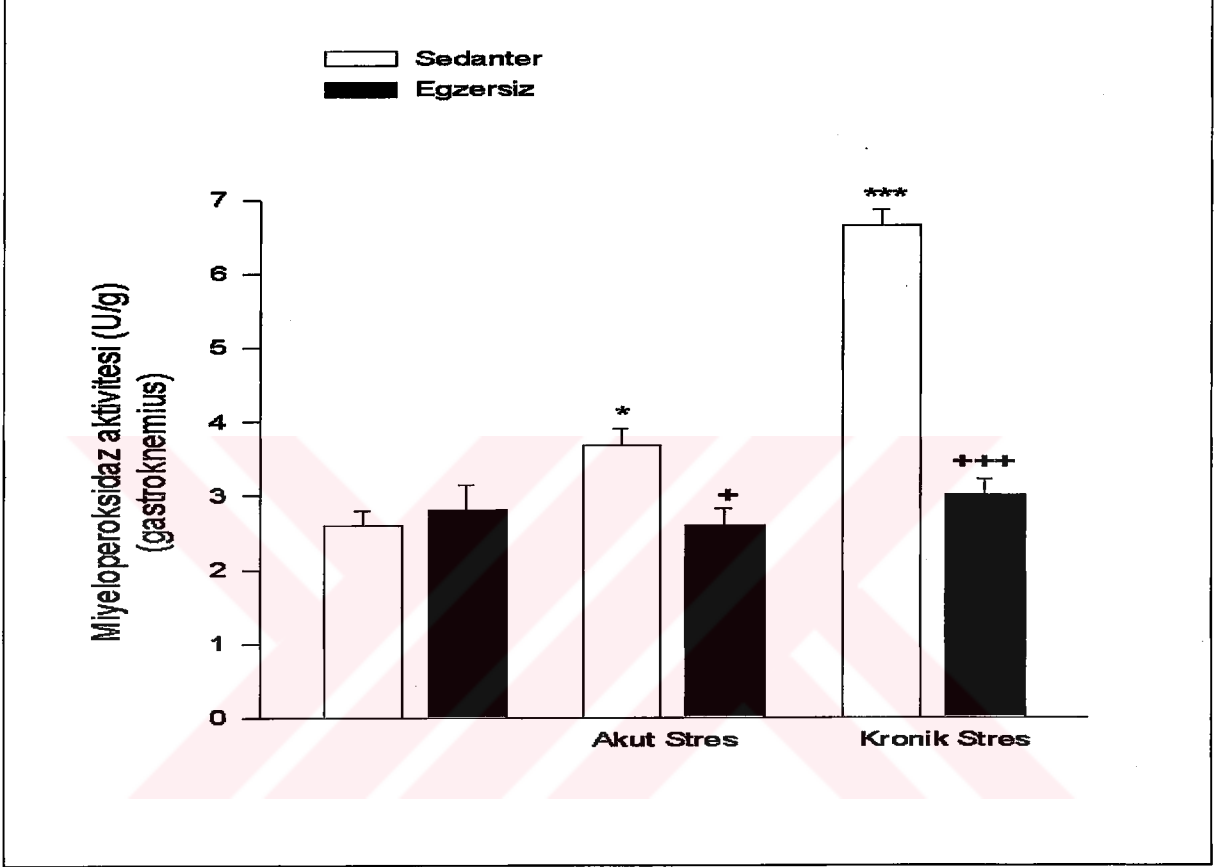
Mide: Her iki stres uygulaması (akut veya kronik) ile sedanter gruplarda anlamlı şekilde artan ($p<0.001$, $p<0.001$) mide MPO aktivitesi, egzersiz uygulaması ile her iki grupta da anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0.001$, $p<0.01$) (Şekil 5c).



Şekil 5c. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında mide dokusu miyeloperoksidaz aktivitesi ölçümleri.

*** $p<0.001$, sedanter gruba göre; ++ $p<0.01$, +++ $p<0.001$, akut veya kronik stres uygulanan sedanter gruba göre.

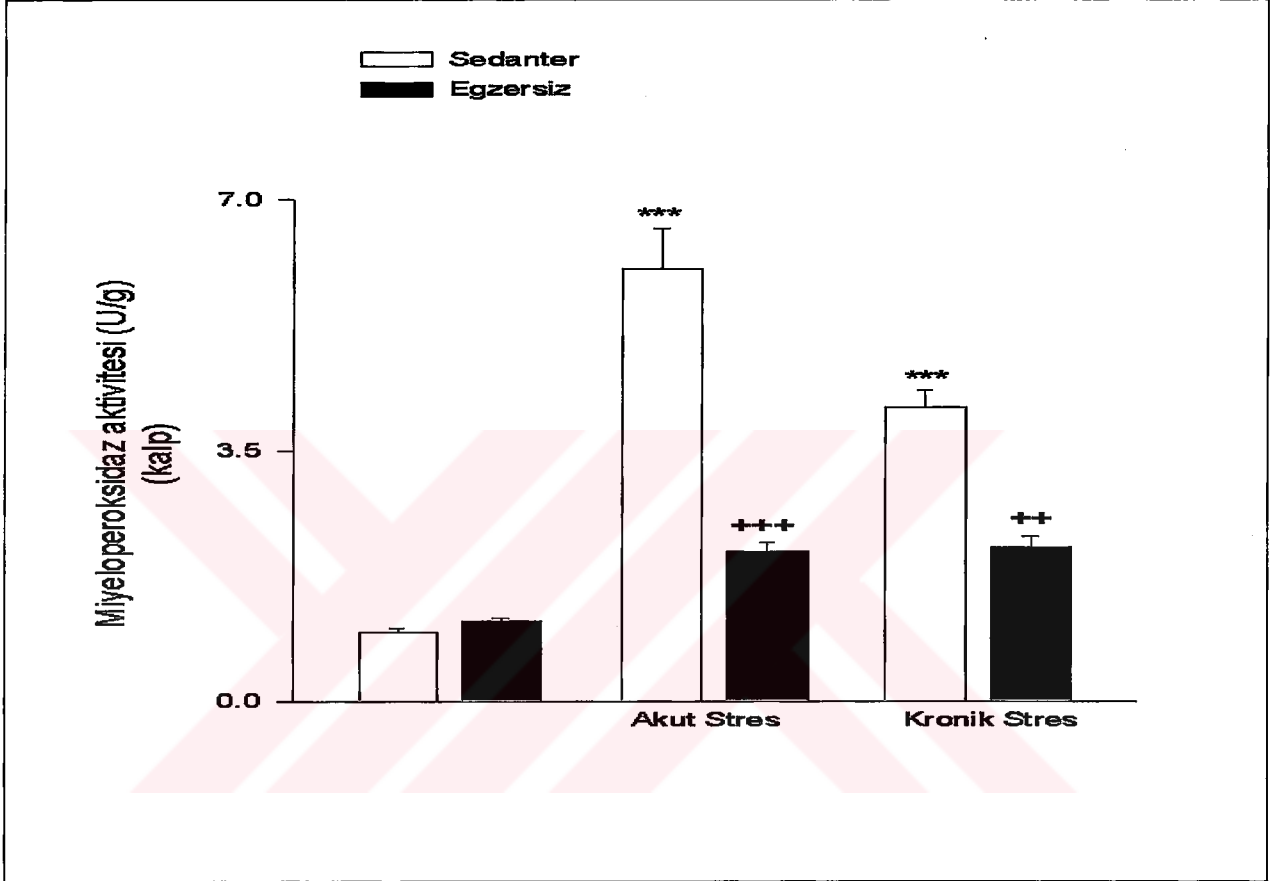
Gastroknemius kası: Her iki stres uygulaması (akut veya kronik) ile sedanter gruplarda gastroknemius MPO aktivitesi anlamlı şekilde artmıştır ($p<0.05$, $p<0.001$). Egzersiz uygulaması ise her iki grupta artmış olan doku MPO aktivitelerini anlamlı şekilde azaltmıştır ($p<0.05$, $p<0.001$) (Şekil 5d).



Şekil 5d. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında gastroknemius miyeloperoksidaz aktivitesi ölçümleri.

* $p<0.05$, *** $p<0.001$, sedanter gruba göre; + $p<0.05$, +++ $p<0.001$, akut veya kronik stres uygulanan sedanter gruba göre.

Kalp: Akut veya kronik stres uygulaması ile sedanter gruplarda anlamlı şekilde artan ($p<0.001$, $p<0.001$) kalp MPO aktivitesi, egzersiz uygulaması ile her iki grupta da anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0.001$, $p<0.01$) (Şekil 5e).

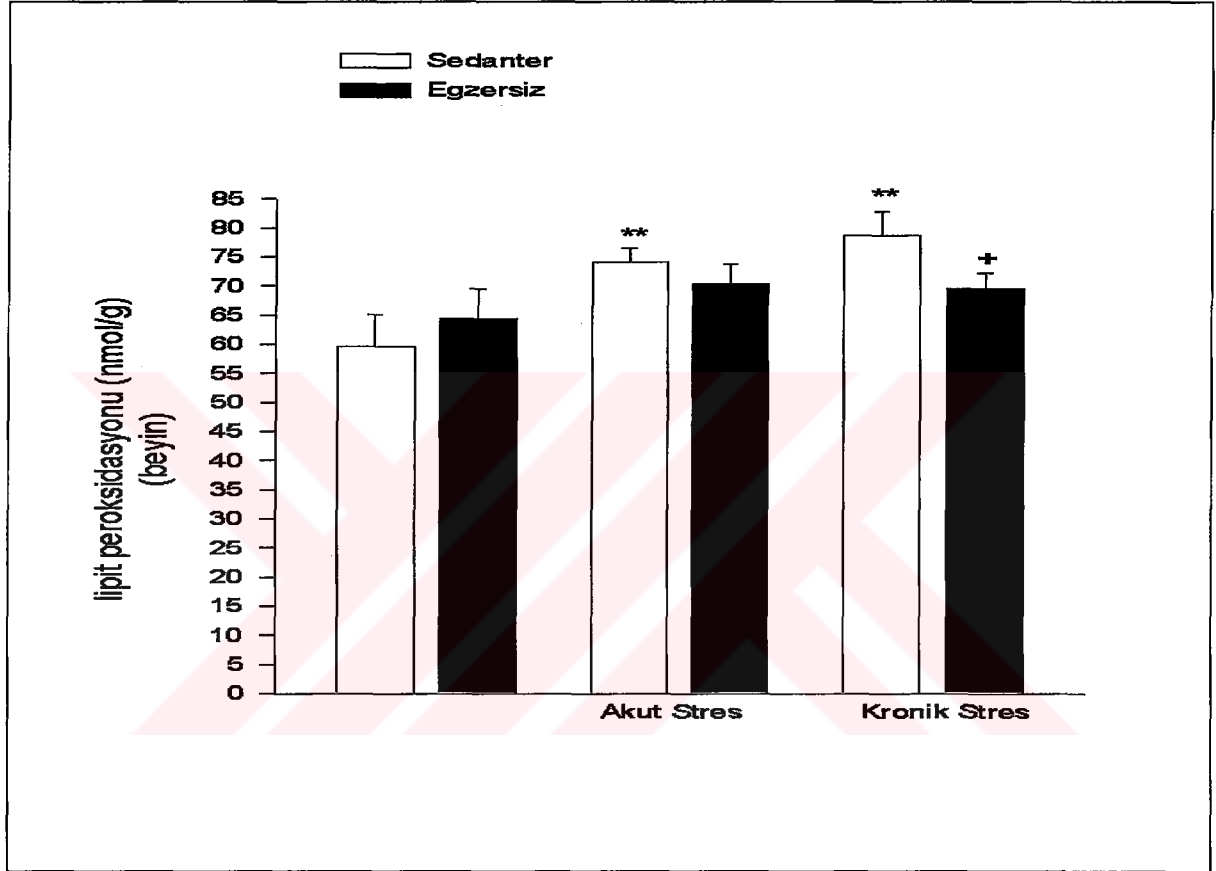


Şekil 5e. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında kalp dokusu miyeloperoksidaz aktivitesi ölçümleri.

*** $p<0.001$, sedanter gruba göre; ++ $p<0.01$, +++ $p<0.001$, akut veya kronik stres uygulanan sedanter gruba göre.

Doku Lipit Peroksidasyonu (LP) Ölçümleri:

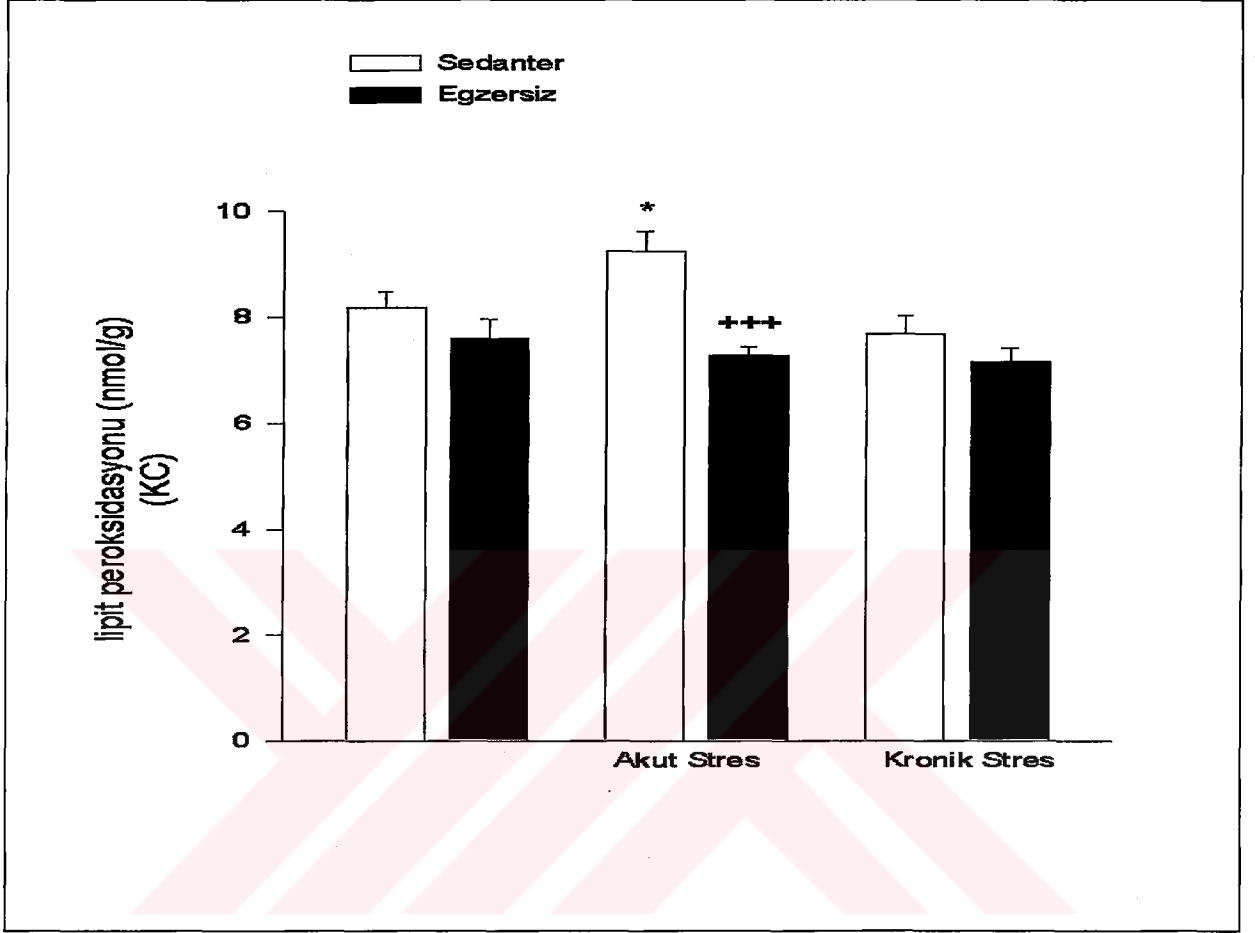
Beyin: Doku MDA düzeyleri her iki stres uygulaması (akut veya kronik) ile sedanter gruplarda anlamlı şekilde artmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$). Egzersiz uygulaması ise kronik stres uygulanan sedanter grupta artmış olan beyin MDA düzeyini anlamlı şekilde azaltmıştır ($p<0.05$) (Şekil 6a).



Şekil 6a. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında beyin dokusu lipit peroksidasyonu ölçümleri.

** $p<0.01$, sedanter gruba göre; + $p<0.05$, kronik stres uygulanan sedanter gruba göre.

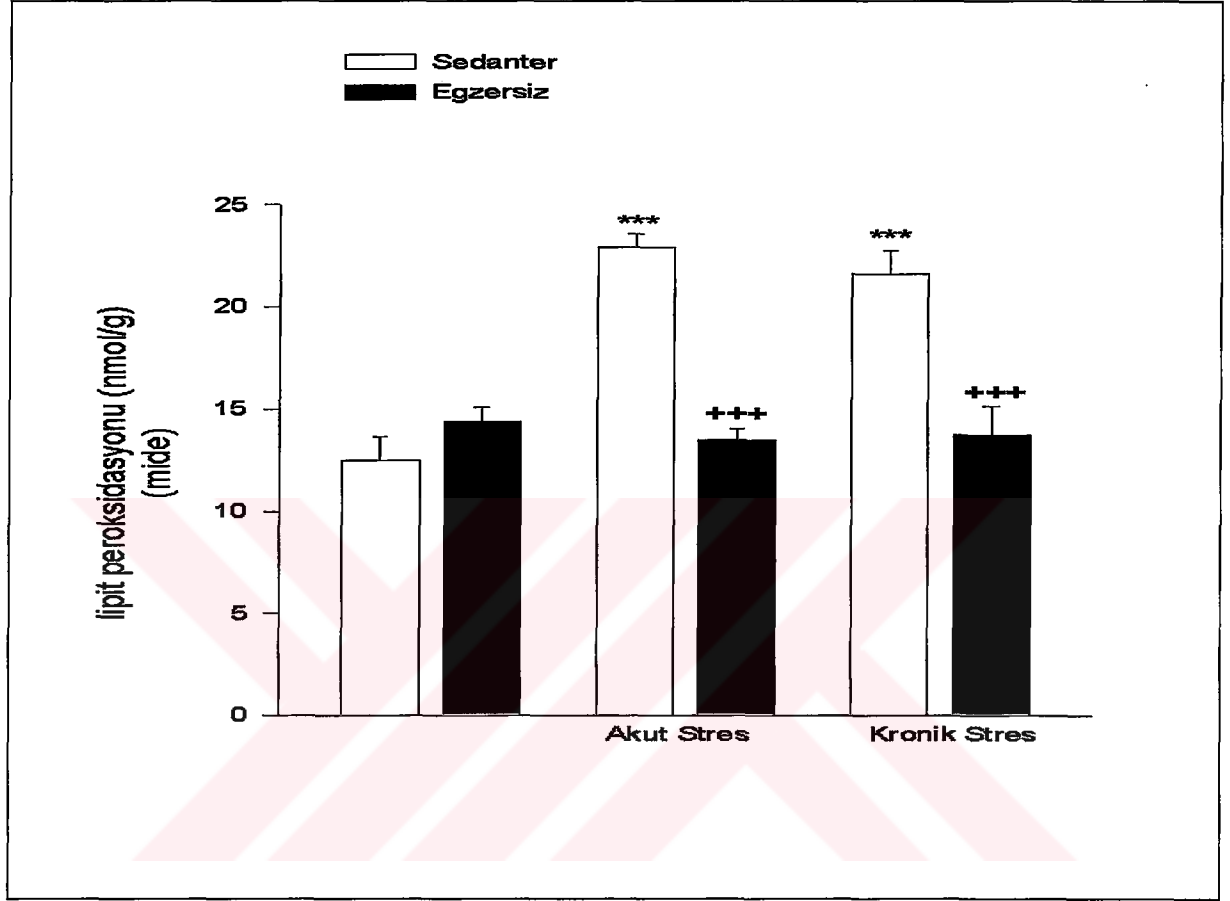
Karaciğer: Akut stres uygulaması ile sedanter grupta artan karaciğer MDA düzeyi ($p<0.05$), egzersiz uygulaması ile anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0.001$) (Şekil 6b).



Şekil 6b. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında karaciğer dokusu lipid peroksidasyonu ölçümleri.

* $p<0.05$, sedanter gruba göre; +++ $p<0.001$, akut stres uygulanan sedanter gruba göre.

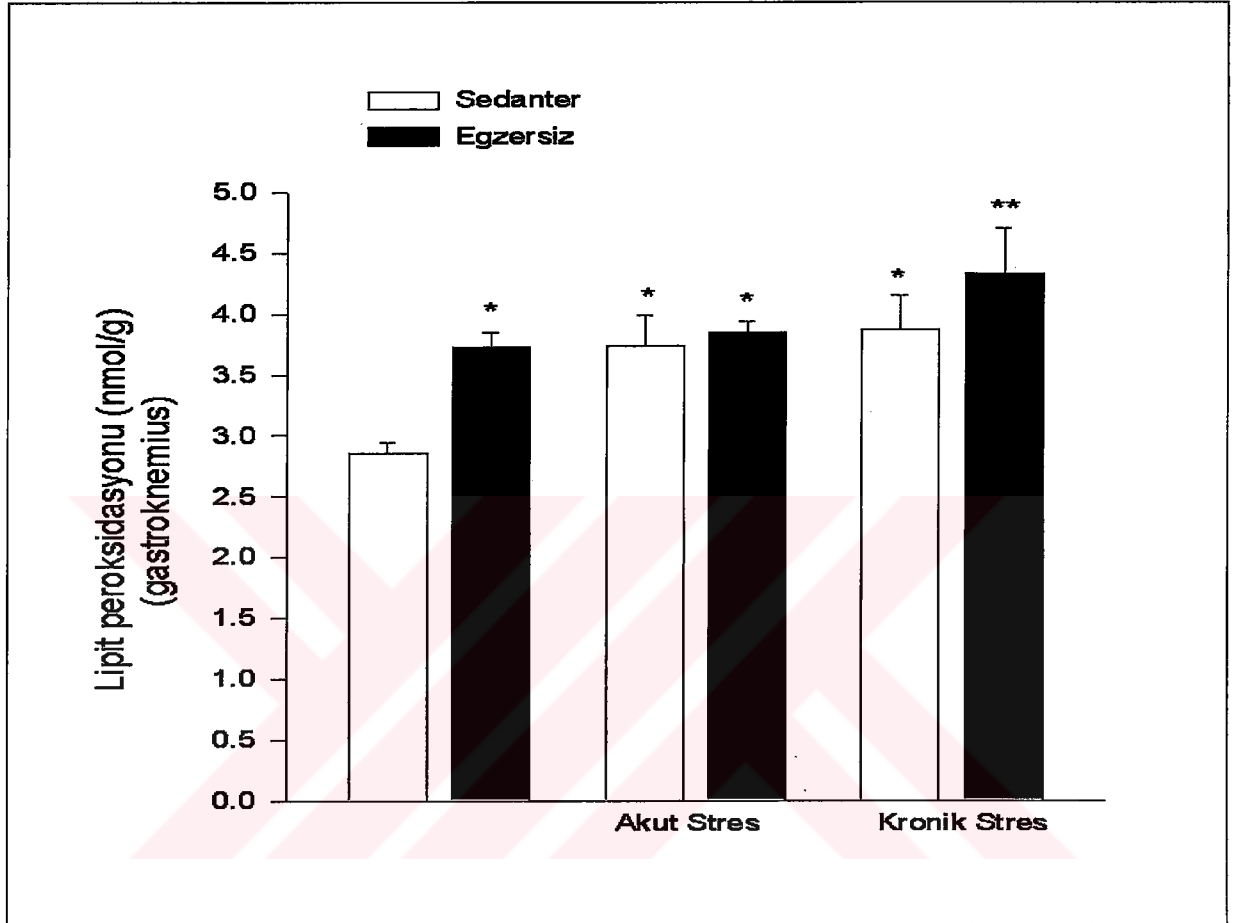
Mide: Doku MDA düzeyleri akut veya kronik stres uygulaması ile sedanter gruplarda anlamlı şekilde artmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$). Egzersiz uygulaması ise her iki grupta artmış olan mide MDA düzeylerini anlamlı şekilde azaltmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$) (Şekil 6c).



Şekil 6c. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında mide dokusu lipid peroksidasyonu ölçümleri.

*** $p<0.001$, sedanter gruba göre; +++ $p<0.001$, akut veya kronik stres uygulanan sedanter gruba göre.

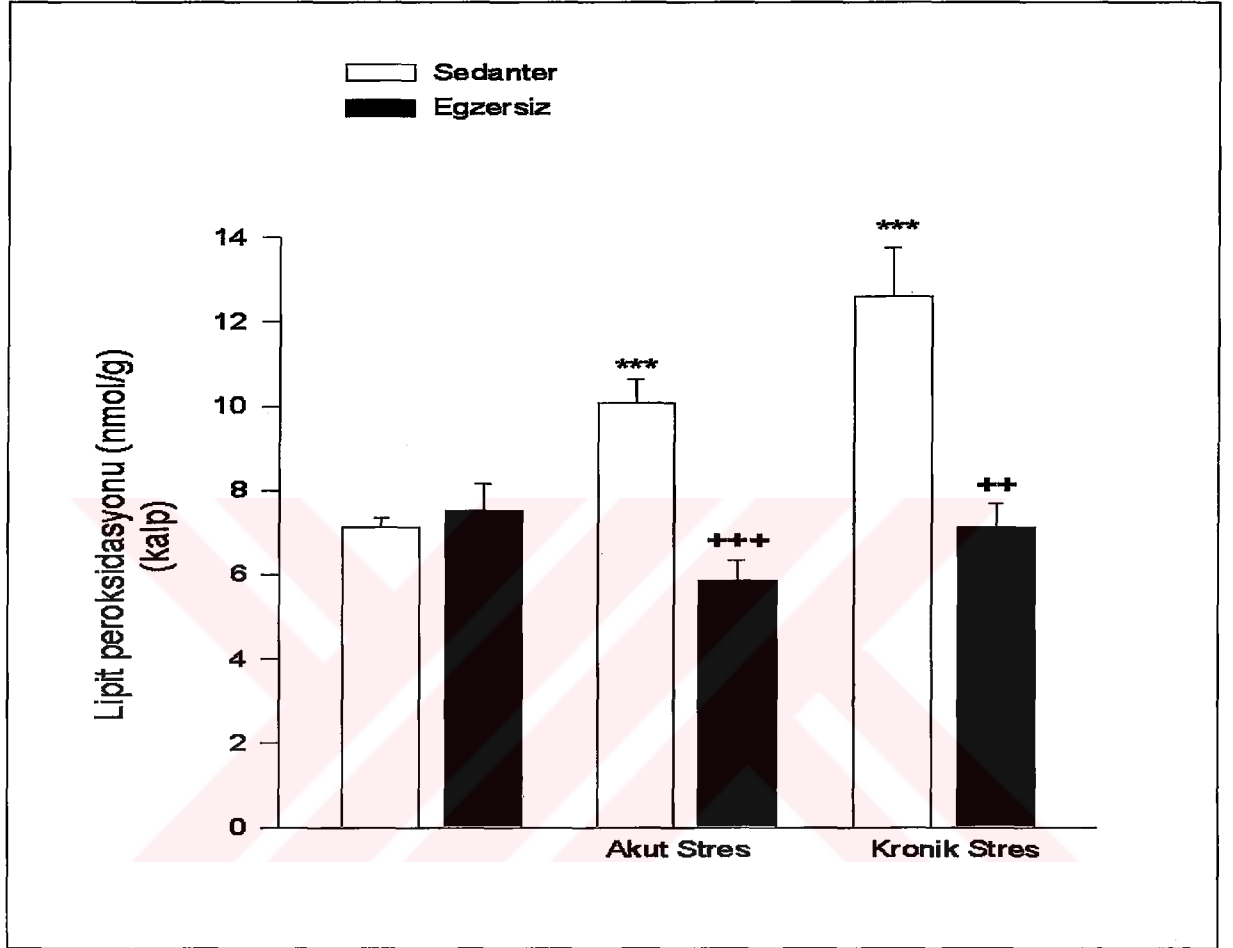
Gastroknemius kası: Akut veya kronik stres uygulanan sedanter veya egzersiz gruplarında ve sadece egzersiz uygulanan grupta kas MDA düzeyleri, sedanter gruba göre anlamlı derecede artmıştır ($p<0.05$, $p<0.01$) (Şekil 6d).



Şekil 6d. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında gastroknemius lipit peroksidasyonu ölçümleri.

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, sedanter gruba göre.

Kalp: Doku LP düzeyleri akut veya kronik stres uygulaması ile sedanter gruplarda anlamlı şekilde artmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$). Egzersiz uygulaması ile her iki grupta artmış olan LP düzeyleri anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0.001$, $p<0.01$) (Şekil 6e).

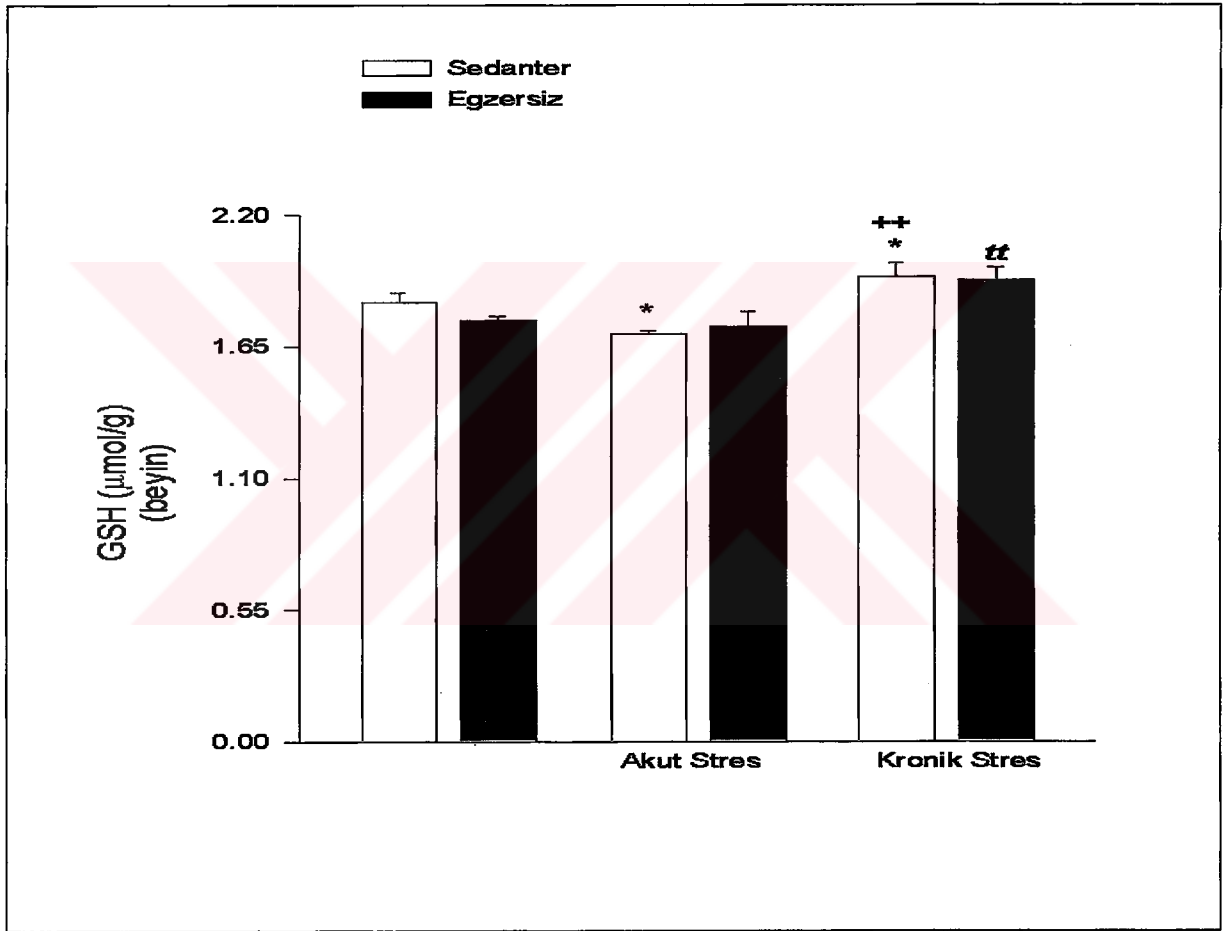


Şekil 6e. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında kalp dokusu lipit peroksidasyonu ölçümleri.

*** $p<0.001$, sedanter gruba göre; ++ $p<0.01$, +++ $p<0.001$, akut veya kronik stres uygulanan sedanter gruba göre.

Doku Glutasyon (GSH) Ölçümleri:

Beyin: Akut stres uygulaması ile sedanter grupta doku GSH düzeyi anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0.05$), egzersiz uygulanması ile azalmış olan GSH düzeyi bir miktar artmıştır (ns). Kronik stres uygulanan sedanter grupta beyin GSH düzeyleri, akut stres uygulanan sedanter gruba göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0.01$). Ayrıca kronik stres uygulanan egzersiz grubu beyin GSH düzeyleri, akut stres uygulanan egzersiz grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0.01$) (Şekil 7a).

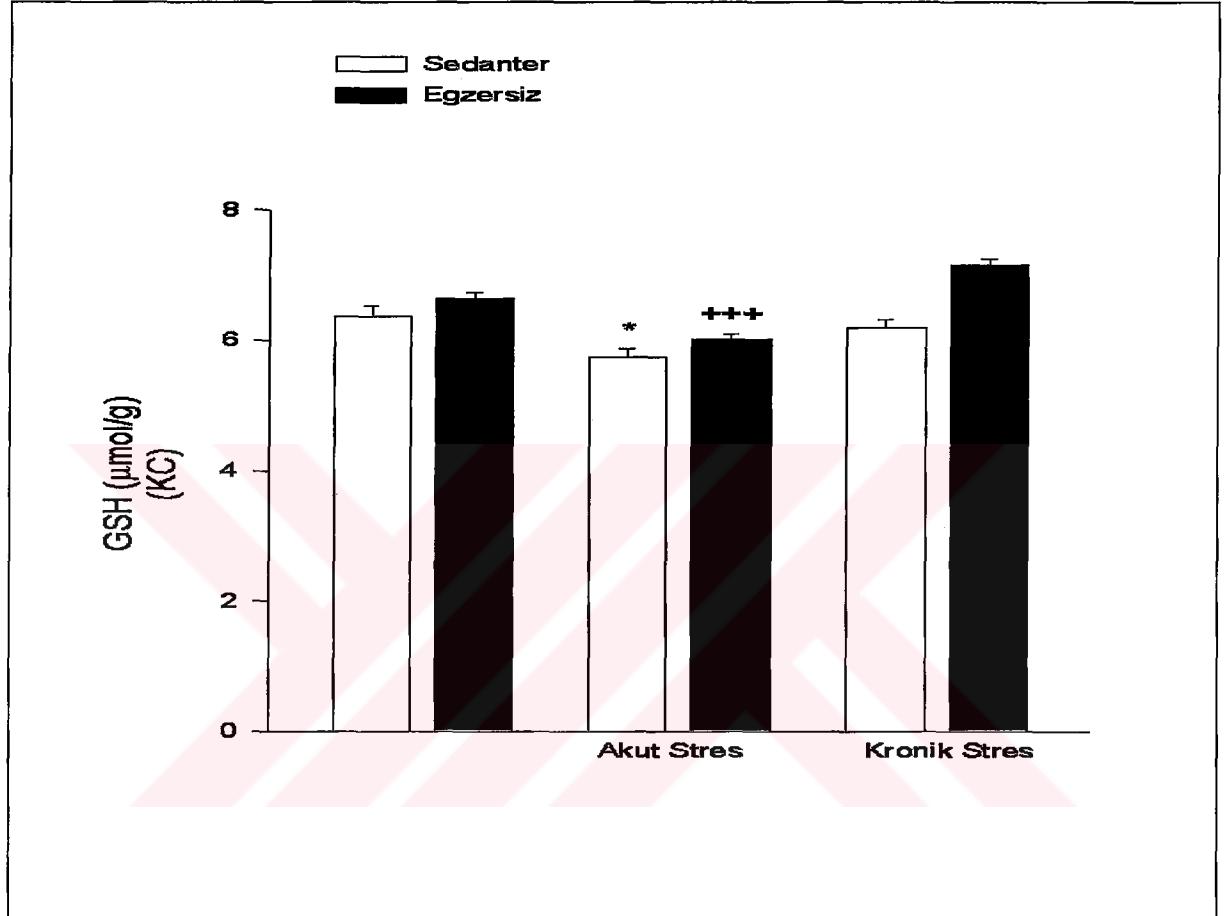


Şekil 7a. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında beyin dokusu glutasyon (GSH) düzeylerinin karşılaştırılması.

* $p<0.05$, sedanter gruba göre; ++ $p<0.01$, akut stres uygulanan sedanter gruba göre;

tt $p<0.01$, akut stres uygulanan egzersiz grubuna göre.

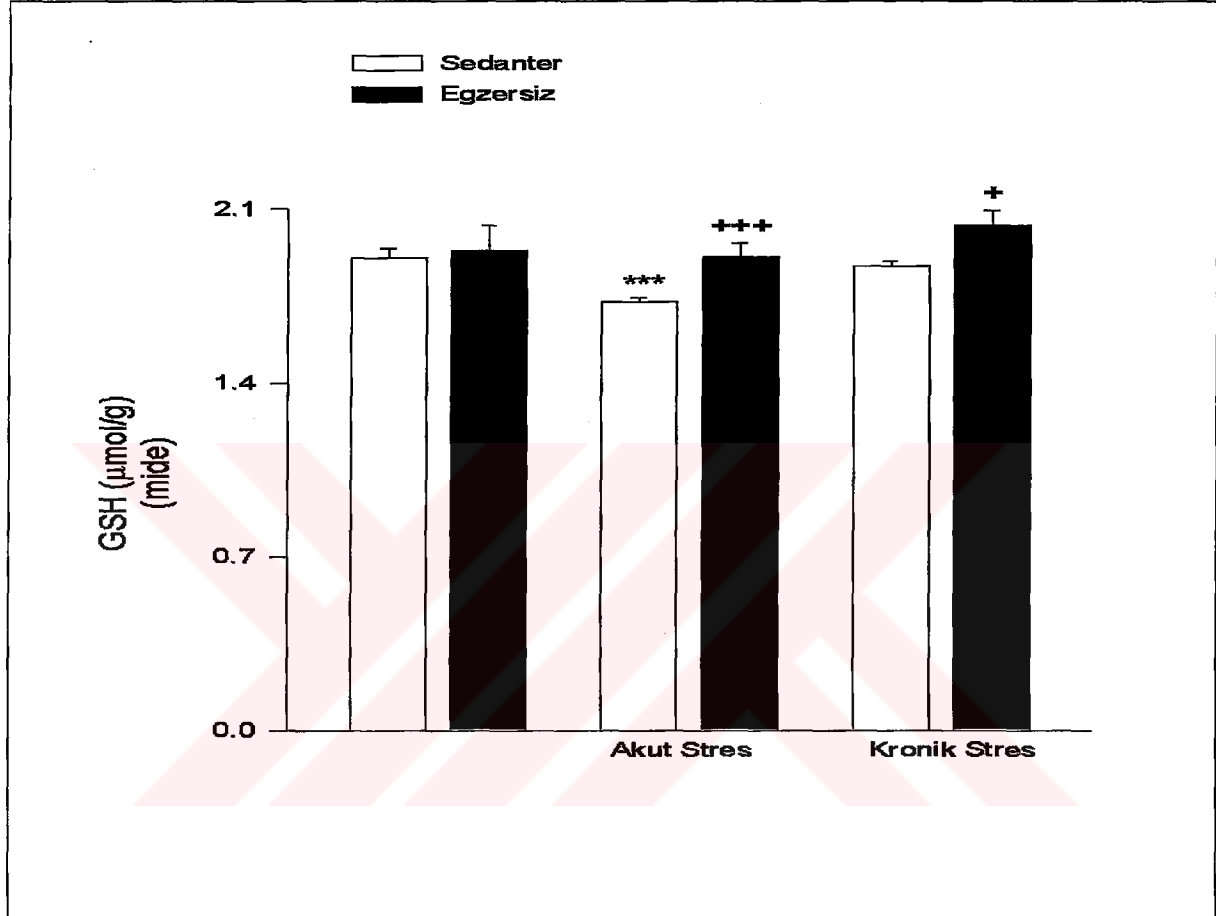
Karaciğer: Akut stres uygulaması ile sedanter grupta azalan karaciğer GSH düzeyi ($p<0.05$), egzersiz uygulaması ile anlamlı şekilde artmıştır ($p<0.001$). Kronik stres uygulanan sedanter veya egzersiz grubu GSH düzeylerinde sedanter gruba göre anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir(Şekil 7b).



Şekil 7b. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında karaciğer dokusu glutatyon (GSH) düzeylerinin karşılaştırılması.

* $p<0.05$, sedanter gruba göre; +++ $p<0.001$, akut stres uygulanan sedanter gruba göre.

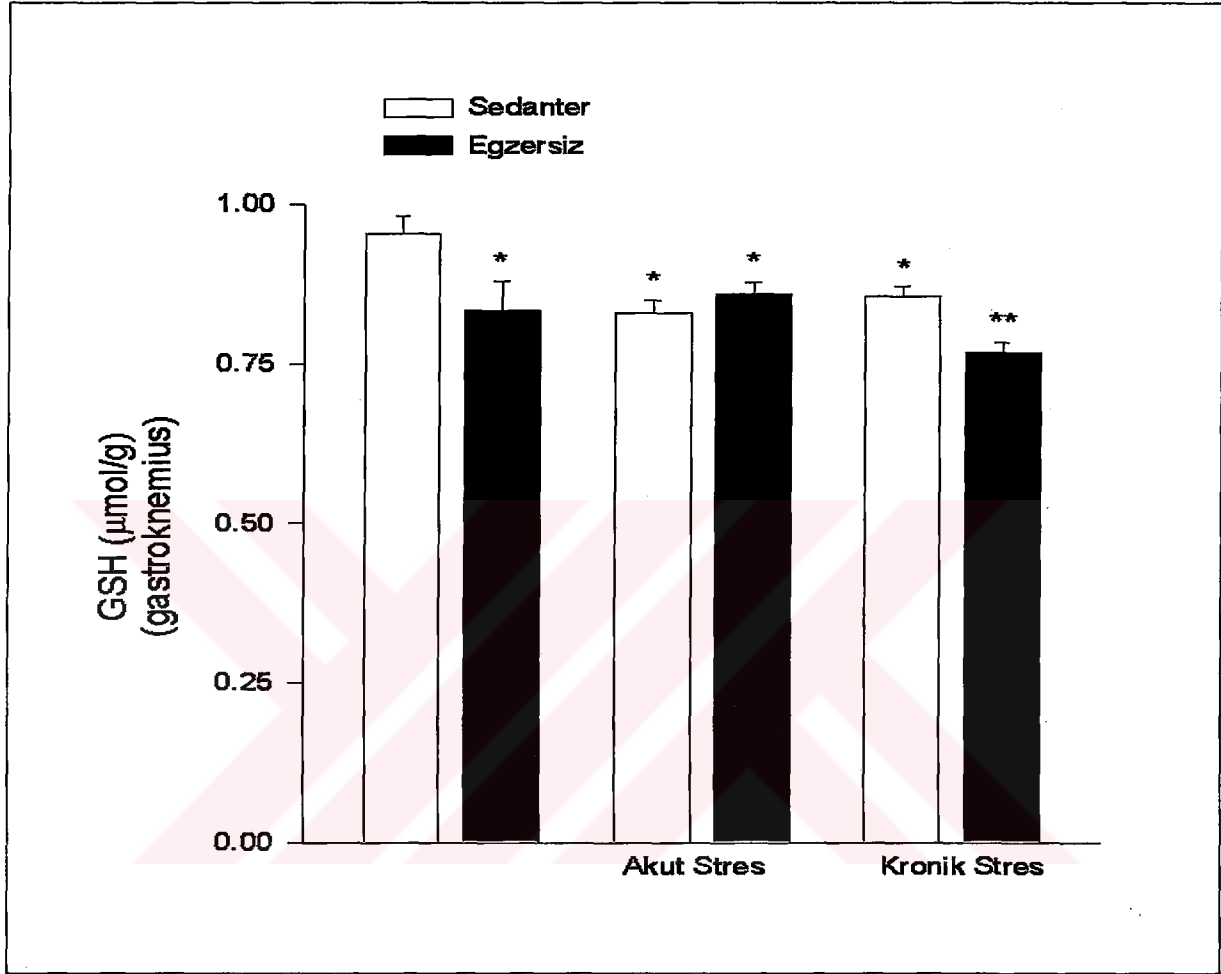
Mide: Akut stres uygulanan sedanter grupta azalmış olan mide GSH düzeyleri, egzersiz uygulaması ile anlamlı şekilde artmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$). Kronik stres uygulanan egzersiz grubunda da mide GSH düzeyleri, kronik strese maruz kalan sedanter gruba göre anlamlı derecede artmıştır ($p<0.05$) (Şekil 7c).



Şekil 7c. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında mide dokusu glutatyon (GSH) düzeylerinin karşılaştırılması.

*** $p<0.001$, sedanter gruba göre; + $p<0.05$, +++ $p<0.001$, akut veya kronik stres uygulanan sedanter gruba göre.

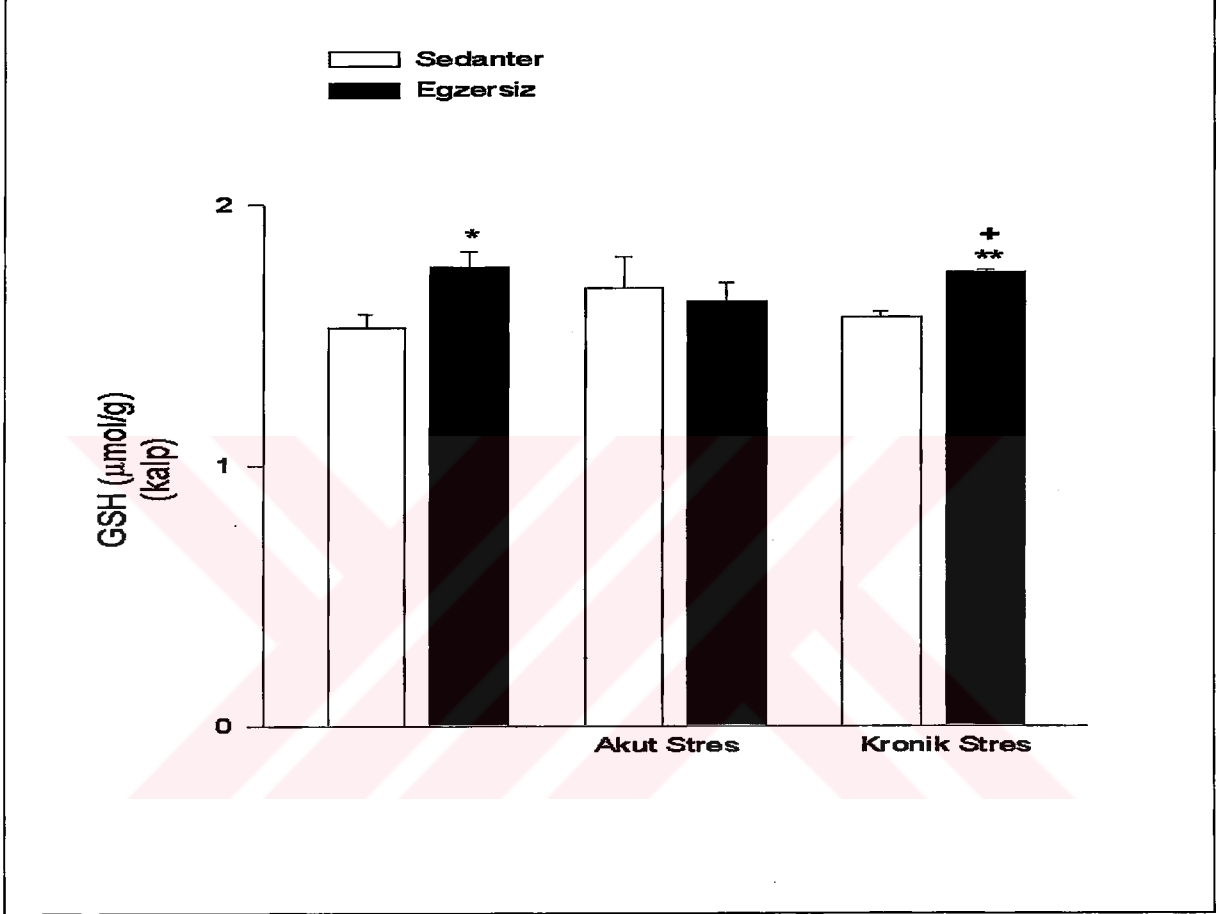
Gastroknemius kası: Akut veya kronik stres uygulanan sedanter veya egzersiz gruplarında ve sadece egzersiz uygulanan grupta kas GSH düzeyleri, sedanter gruba göre anlamlı derecede azalmıştır ($p<0.05$, $p<0.01$) (Şekil 7d).



Şekil 7c. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında gastroknemius glutatyon (GSH) düzeylerinin karşılaştırılması.

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, sedanter gruba göre.

Kalp: Kronik stres uygulanan egzersiz grubunda ve sadece egzersiz uygulanan grupta kalp GSH düzeyleri sedanter gruba göre anlamlı şekilde artmıştır ($p<0.01$, $p<0.05$). Ayrıca kronik stres uygulanan egzersiz grubu GSH düzeyi, kronik strese maruz kalan sedanter gruba göre de anlamlı derecede yüksektir ($p<0.05$) (Şekil 7e).



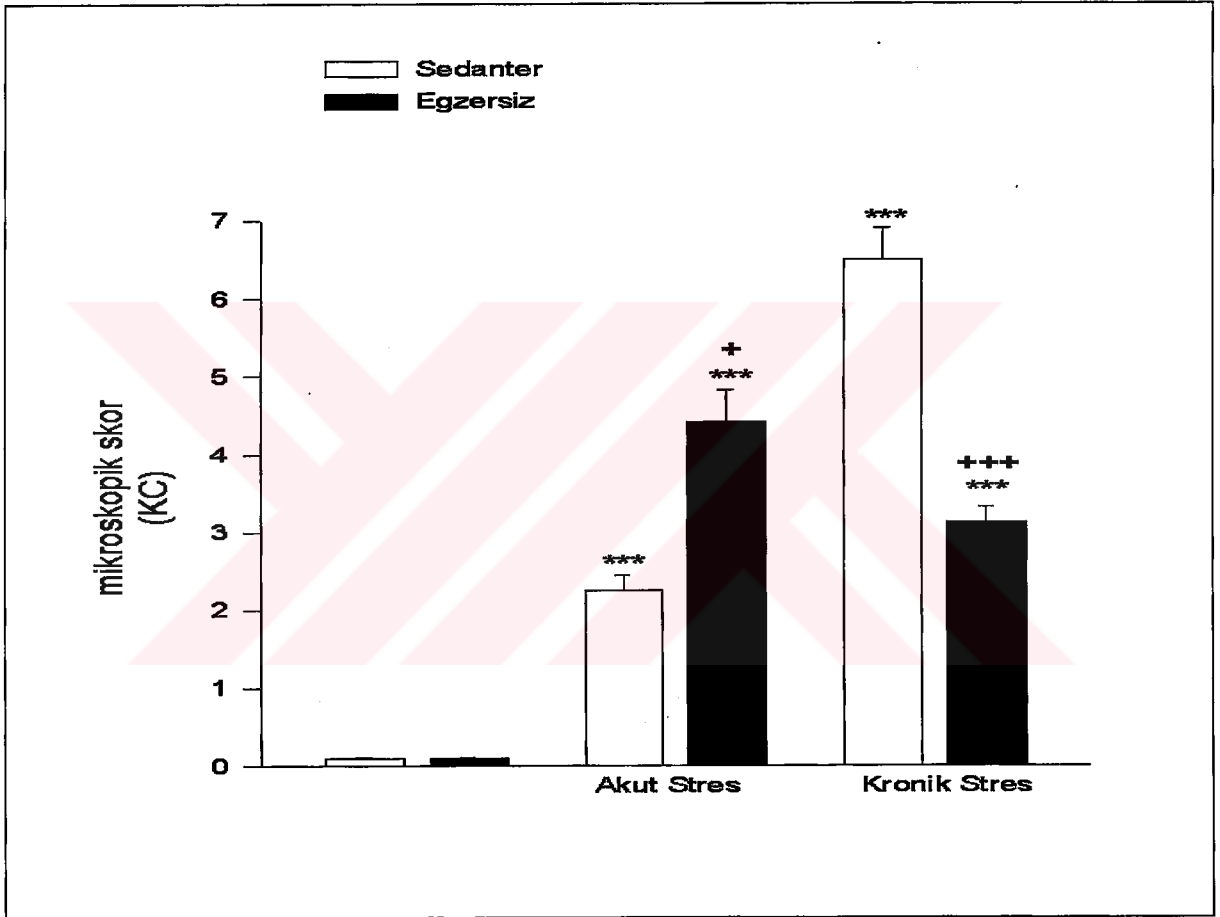
Şekil 7d. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında kalp dokusu glutatyon (GSH) düzeylerinin karşılaştırılması.

* $p<0.05$, $p<0.01$, sedanter gruba göre; $p<0.05$, kronik stres uygulanan sedanter gruba göre.

Mikroskopik (histolojik) Skor Sonuçları:

Genel olarak tüm dokularda sedanter + kronik stres gruplarında anlamlı şekilde artan hasar skorları egzersiz + kronik stres gruplarında anlamlı şekilde azaldı.

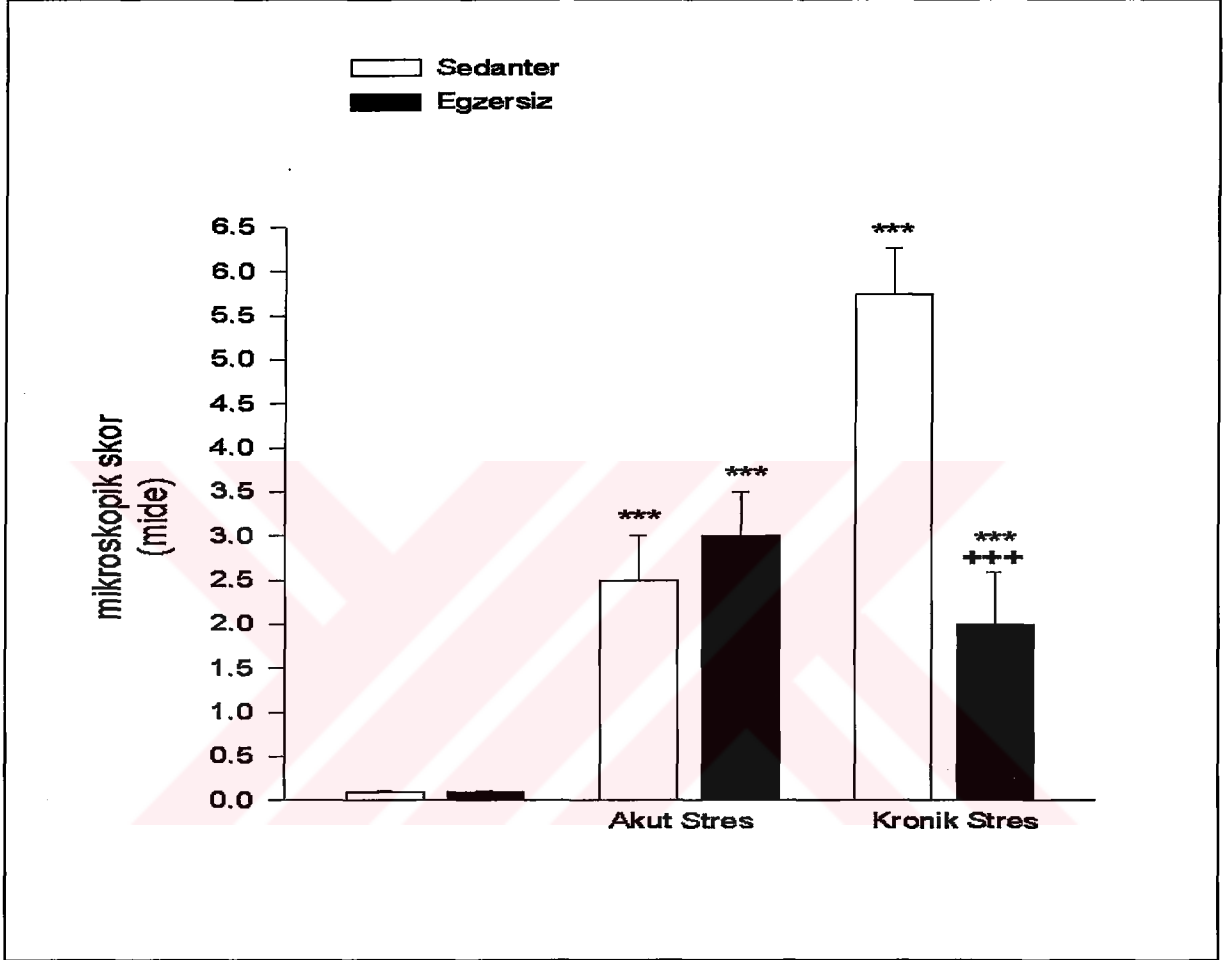
Karaciğer: Stres uygulanan gruplarda artmış olan mikroskopik hasar ($p<0.001$), kronik stres grubunda egzersiz uygulaması ile anlamlı derecede azalmıştır ($p<0.001$). Akut stres grubunda ise egzersiz uygulaması ile bir miktar daha artış göstermiştir ($p<0.05$) (Şekil 8a).



Şekil 8a. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında karaciğer dokusu mikroskopik skorların karşılaştırılması.

*** $p<0.001$, sedanter gruba göre; + $p<0.05$, +++ $p<0.001$, akut veya kronik stres uygulanan sedanter gruba göre.

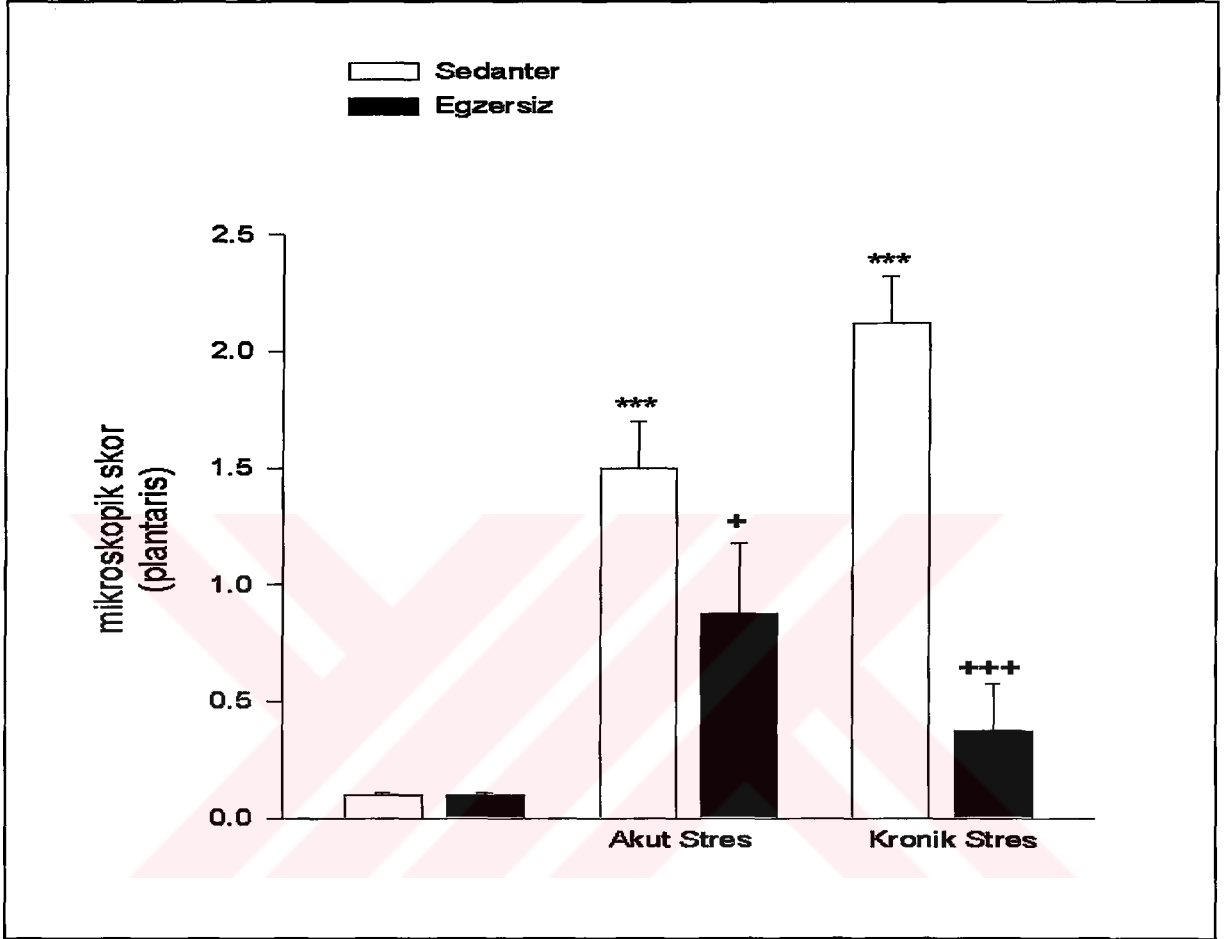
Mide: Hem akut hem de kronik stres uygulanan sedanter veya egzersiz gruplarında mikroskopik skor anlamlı derecede artmış bulunmuştur ($p<0.001$). Kronik stres grubunda artmış olan mikroskopik skor egzersiz uygulamasıyla anlamlı derecede azalmıştır ($p<0.001$) (Şekil 8b).



Şekil 8b. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında mide dokusu mikroskopik skorlarının karşılaştırılması.

*** $p<0.001$, sedanter gruba göre; +++ $p<0.001$, kronik stres uygulanan egzersiz grubuna göre.

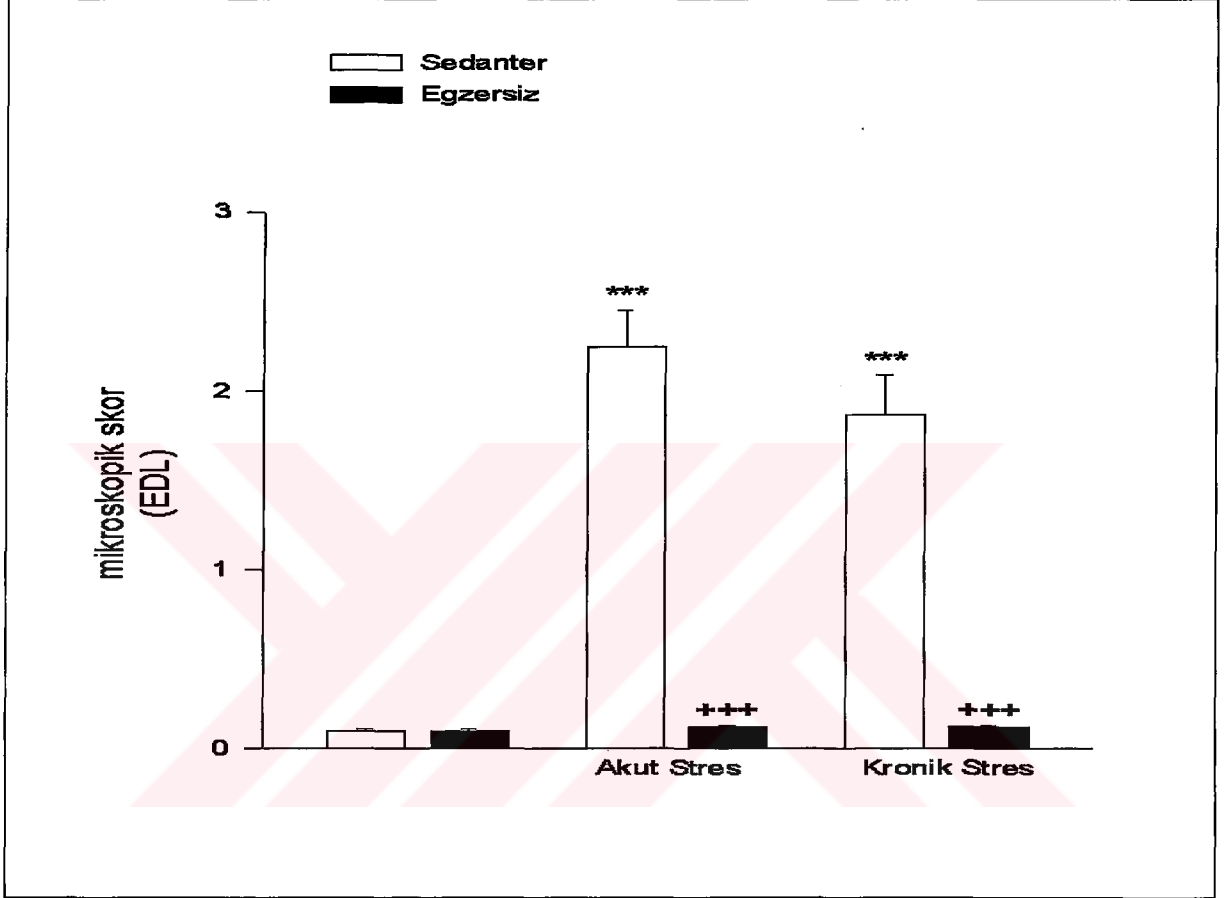
Plantaris kası: Stres uygulaması ile anlamlı derecede artan mikroskobik hasar ($p<0.001$), egzersiz uygulamasıyla (kronik stres grubunda daha etkin olmak üzere) anlamlı derecede azalmıştır ($p<0.05$, $p<0.001$) (Şekil 8c).



Şekil 8c. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında plantaris kası mikroskopik skorlarının karşılaştırılması.

*** $p<0.001$, sedanter gruba göre; + $p<0.05$, +++ $p<0.001$, akut veya kronik stres uygulanan sedanter gruba göre.

EDL kası: Akut ve kronik stres uygulaması ile anlamlı derecede artan mikroskobik hasar ($p<0.001$), egzersiz uygulanan gruplarda anlamlı derecede azalmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$) (Şekil 8d).

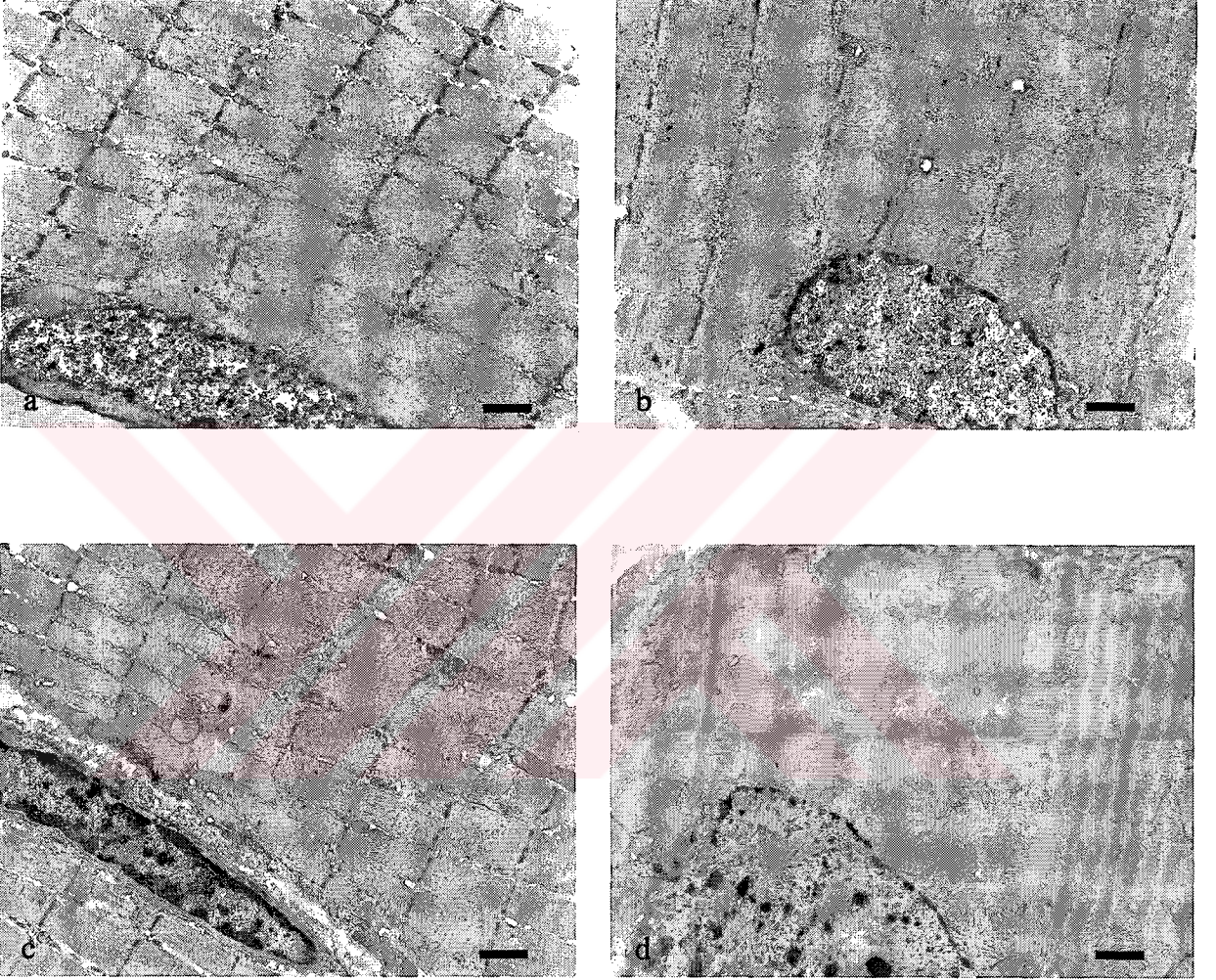


Şekil 8c. Akut veya kronik stres uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında EDL kası mikroskopik skorların karşılaştırılması.

*** $p<0.001$, sedanter gruba göre; +++ $p<0.001$, akut veya kronik stres uygulanan sedanter gruba göre.

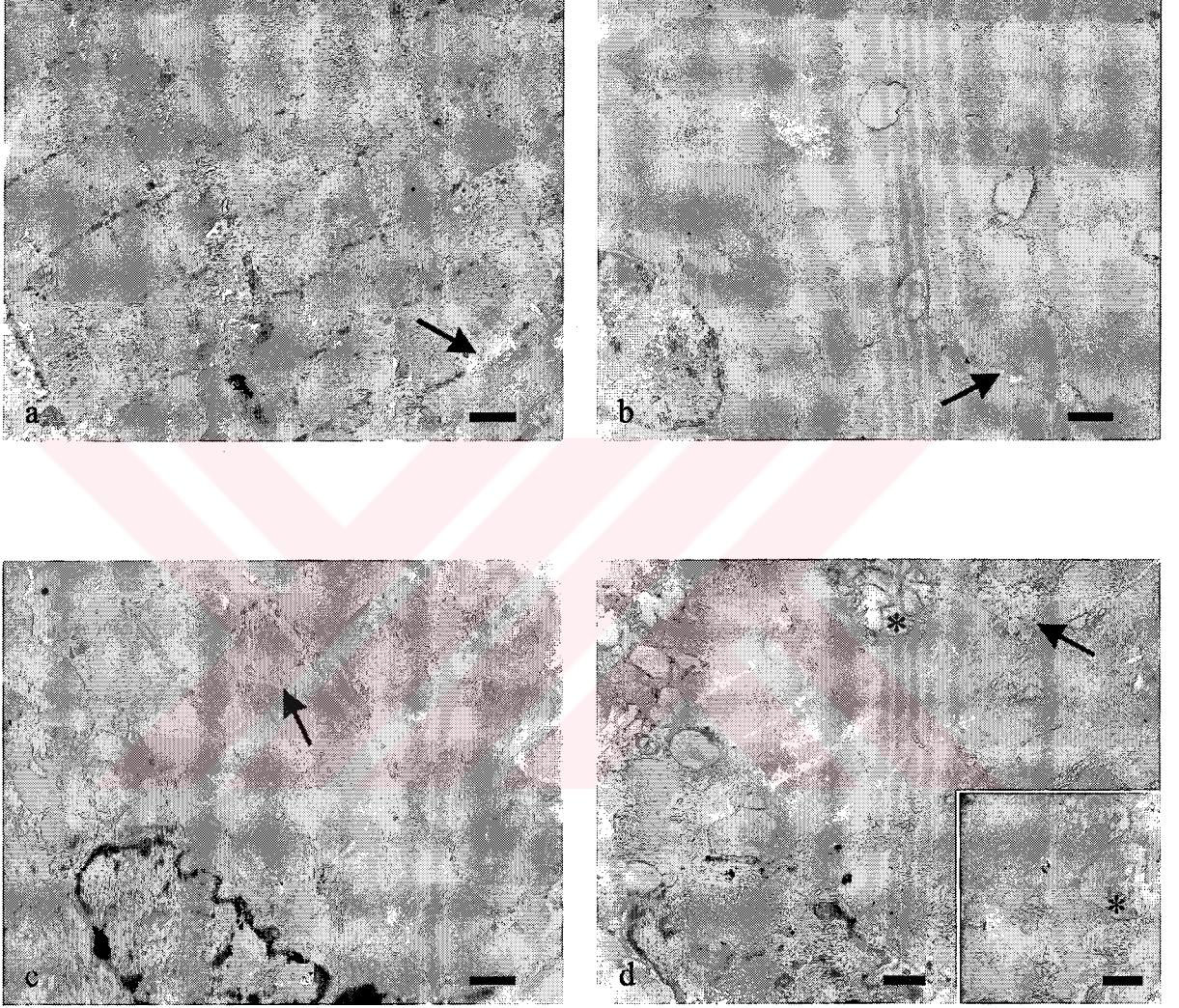
Elektron Mikroskopisi Sonuçları:

Sedanter grupta *m. soleus* (a), *m. plantaris* (b), *m. ekstensör digitorum longus* (c) kas gruplarında ve kalp kasında (d) sarkomer yapısının, mitokondri ve nukleus yapılarının normal morfolojide olduğu gözlemlendi (Resim 5).



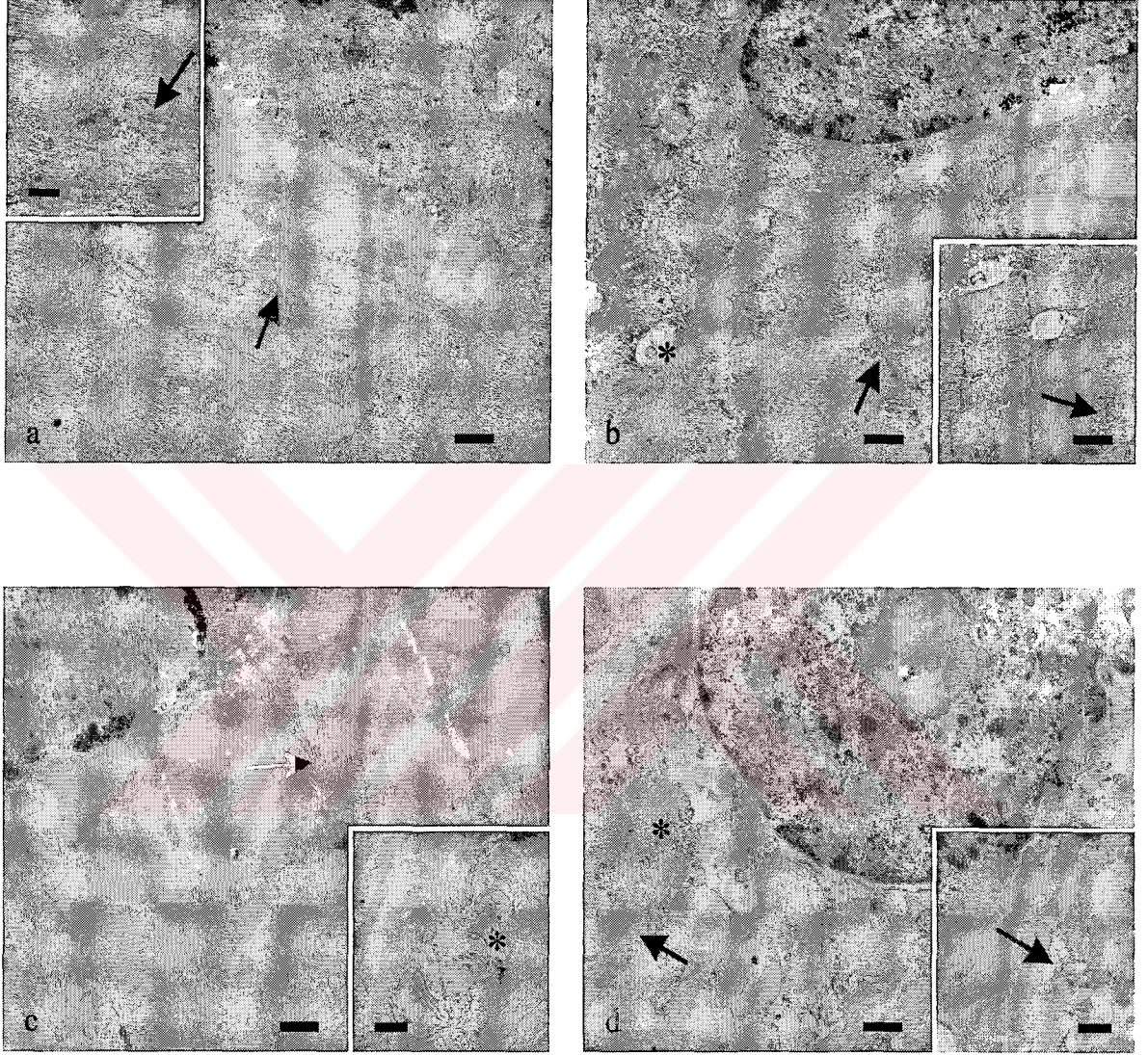
Resim 5: SEDANTER GRUP: *M. soleus* (a), *m. plantaris* (b), *m. ekstensör digitorum longus* (c) ve kalp kasında (d) normal kas morfolojisi gözlenmektedir. Barlar: 1 μ m.

Sedanter olup, akut stres uygulanmış grupta tüm kas gruplarında kas lif organizasyonunda yer yer düzensizlikler olduğu mitokondri yapılarının ise genel olarak düzenli olduğu görüldü. Kalp kasında ise bazı alanlarda kas lif organizasyonunda düzensizlik ve mitokondrilerde şişme ve krista kaybı gözlemlendi (Resim 6).



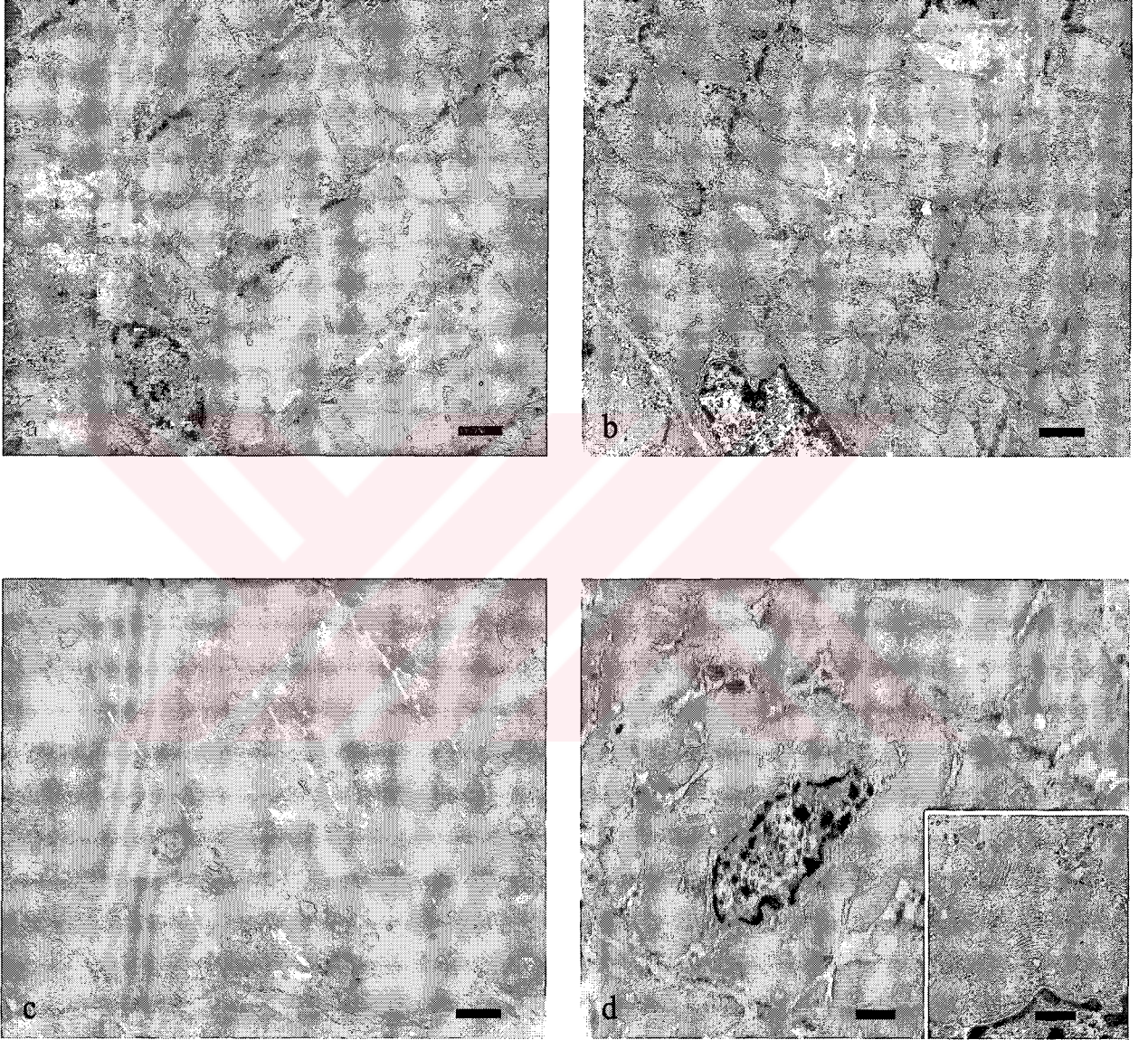
Resim 6: SEDANTER+AKUT STRES GRUBU: M. soleus (a), m. plantaris (b), m. ekstensör digitorum longus (c) kas grubunda kas lif organizasyonunda (→) yer yer hasar gözlemlendi. Kalp kasında (d) mitokondrilerde (*) şişme ve krista kaybı, kas lif yapısında (→) düzensizlik gözlenmektedir. Barlar: 1µm, insert: 500nm.

Sedanter olup, kronik stres uygulanmış grupta, tüm kas gruplarında ve kalp kasında kas lif organizasyonunun birçok alanda bozulduğu, mitokondrilerde şişme ve krista kaybı gözlemlendi (Resim 7).



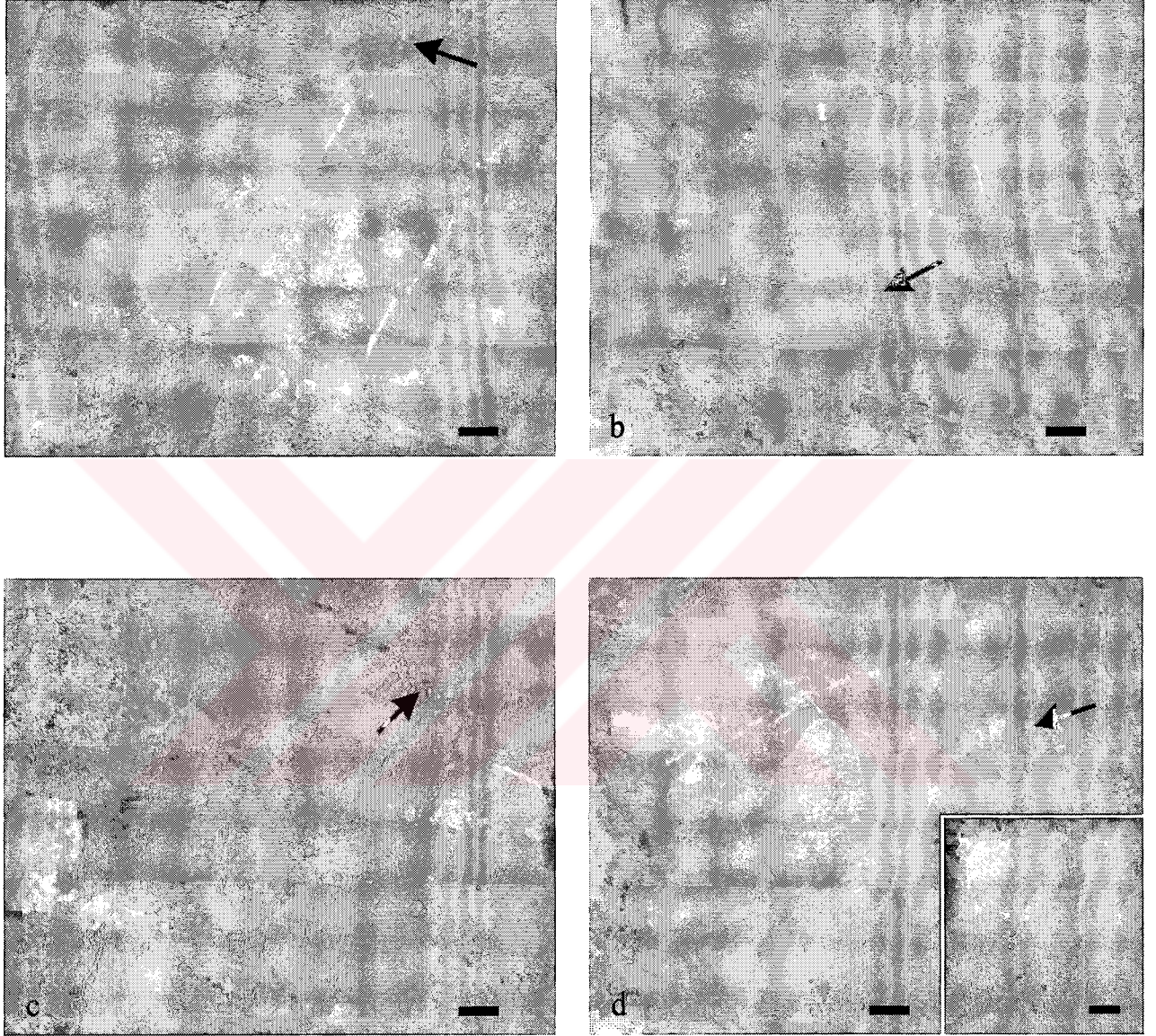
Resim 7: SEDANTER+KRONİK STRES GRUBU: M. soleus (a), m. plantaris (b), m. ekstensör digitorum longus (c) kas grubunda kas lif organizasyonunda (→) yoğun hasar, mitokondrilerde (*) krista kaybı ve şişme; kalp kasında (d) mitokondrilerde (*) krista kaybı ve şişme, kas lif yapısında (→)ayrılma gözlenmektedir. Barlar: 500nm, insert: 200nm.

Egzersiz grubunda *m. soleus* (a), *m. plantaris* (b), *m. ekstensör digitorum longus* kas gruplarında ve kalp kasında sarkomer yapısının, mitokondri ve nukleus yapılarının normal morfolojide olduğu gözlemlendi (Resim 8).



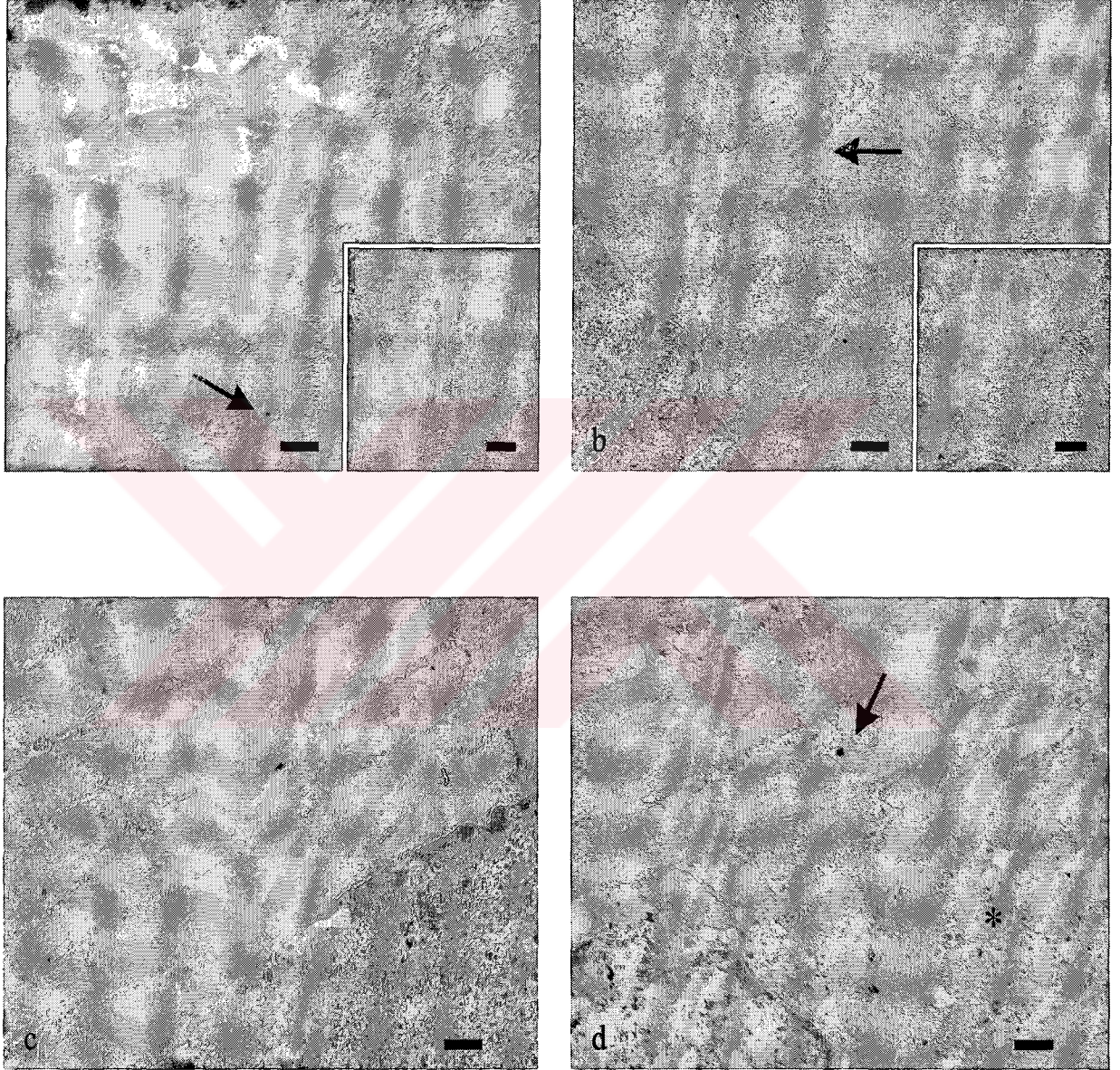
Resim 8: EGZERSİZ GRUBU: *M. soleus* (a), *m. plantaris* (b), *m. ekstensör digitorum longus* (c) ve kalp kasında (d) normal kas morfolojisi gözlenmektedir. Barlar: 1 μ m, insert: 500nm.

Egzersiz yapmış ve akut stres uygulanmış grupta tüm iskelet kası gruplarında ve kalp kasında kas lif organizasyonunda bazı alanlarda düzensizlikler, normal morfolojide mitokondrilerin varlığı gözlemlendi (Resim 9).



Resim 9: EGZERSİZ+AKUT STRES GRUBU: M. soleus (a), m. plantaris (b), m. ekstensör digitorum longus (c) kas grubunda kas lif organizasyonunda (→) yer yer düzensizlik; kalp kasında (d) kas lif yapısında (→) yer yer ayrılmalar, mitokondriler (*) normal morfolojide gözlenmektedir. Barlar: 500nm, insert: 200nm.

Egzersiz yapmış ve kronik stres uygulanmış grupta, tüm iskelet kası gruplarında ve kalp kasında kas lif organizasyonunun bazı alanlarda bozulduğu, mitokondrilerin ise genel olarak normal ince yapıda olduğu gözlemlendi (Resim 10).



Resim 10: EGZERSİZ+KRONİK STRES GRUBU: M. soleus (a), m. plantaris (b), m. extensor digitorum longus (c) kas grubunda kas lif organizasyonunda (→) nadir düzensizlik; kalp kasında (d) mitokondriler (*) normal ince yapıda ve kas lif organizasyonunda (→) nadir düzensizlik gözlenmektedir. Barlar: 500nm, insert: 200nm.

5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA:

Egzersiz kardiyovasküler sistem üzerindeki bilinen olumlu etkilerinin yanı sıra, diyabet, renal hastalıklar, ve osteoporoz gibi sistemik hastalıklar üzerine olan olumlu etkileri son zamanlarda netlik kazanmaktadır. Vücutta pek çok sistemi uyararak, nöro-endokrin-immünolojik değişikliğe yol açmasından hareketle egzersizin son zamanlarda özellikle kronik seyirli hastalıkların tedavisinde kullanılması düşünülmektedir. Egzersizin tipi, yoğunluğu ve şiddeti farklı sistemlerde farklı etkiler ortaya çıkarmakta ve genel olarak kabul edilen görüşe göre, sedanter yaşamın terk edilmesi ve orta dereceli düzenli egzersiz yapılması fizyolojik ve psikolojik faydalara yol açmaktadır. Artan fiziksel aktivite erken morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır (143). Egzersizin son yıllarda açıklanan fizyolojik faydalarının yanı sıra aerobik egzersizin antidepresan ve anksiyolitik etkili olduğu ve stresin zararlı etkilerine karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir. Bu etkilerinin detayları hala tam netlik kazanmamış olsa da egzersiz alışkanlığının fiziksel ve mental sağlığı stresin etkilerinden anlamlı şekilde koruduğu belirtilmektedir. Düzenli egzersizin psikolojik faydaları, mental performans ve konsantrasyon artışı, kendine güven duygusunda ve kabullenilmede artış, daha fazla uyku kalitesi, sinirlilik ve zaman baskısında azalma gibi özetlenmektedir (144-151). Fiziksel hastalıklarla ilgili olarak ortaya çıkan ve kimi zaman artan anksiyete ve depresyonun aerobik egzersiz ile olan etkileşimine bakılan çalışmalarda son derece önemli sonuçlar dikkat çekmektedir. Premenstrüel mood bozukluklarının egzersiz yapan kişilerde egzersiz yapmayan kişilere göre iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (152, 153). Ayrıca hamilelik sırasında veya postpartum dönemde hafif ve orta dereceli egzersin sistematik ve psikolojik faydaları görülmüştür (154). Buna ek olarak, koroner arter hastalarının, bedensel engelli kişilerin rehabilitasyonunda aerobik egzersiz özellikle kişinin depresyonu açısından olumlu etkiler göstermektedir. Yine kronik bir hastalık olan multipl sklerozda kişinin depresyon, kızgınlık ve yorgunluğunun egzersizle azaldığı belirtilmiştir (155). Bunun dışında egzersizin uyku fizyolojisi üzerine olan etkilerini araştıran çalışmalarda (139), haftada iki kereden fazla yapılan egzersizin daha az uykusuzluğa neden olduğu, uyku süresi ve hızlı göz hareketi (REM) periyodunu düzenlediğini belirtilmektedir. Buna karşın ağır şiddette veya yarışmalı egzersizin, anksiyeteyi artırdığı belirtilmektedir (156). Tüketici ve ağır şiddette egzersiz ile kişilerdeki yorgunluğun, anksiyetenin ve mood bozukluğunun arttığı belirtilmiştir. Genel olarak anksiyolitik ve antidepresan etkili olduğu kabul edilen orta dereceli egzersizin mekanizmaları tam olarak netlik kazanmasa da organizmanın strese karşı geliştirdiği cevapta bir adaptasyon gerçekleştiği ve egzersiz yapanların sedanter kişilere göre ortaya çıkan stres yanıtı ve olası

fizyolojik ve psikolojik olumsuzluklardan daha az veya hemen hemen hiç etkilenmedikleri gösterilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında koşu bandında yapılan düzenli egzersizin sempato-adrenal veya hipofiz-adrenal cevabı azalttığı bildirilmiştir (143).

Çalışmamızda, sıçanlarda orta dereceli yüzme egzersizi yapan ve sedanter gruplara, akut ve kronik bir emosyonel stres modeli olan elektrik şoku uygulaması yapıldı. Tüm bu gruplarda anksiyete düzeyinin ölçülmesi açısından deneyin başlangıcında (bazal değerler), akut ve kronik stres uygulamalarından önce ve hemen sonra delikli levha testi uygulandı. Bu testte, stres uygulanan egzersiz yapmayan sedanter tutulan gruplarda, anksiyete göstergeleri olan, bakılan delik sayısında ve şahlanma sayılarında azalma ve donma süresinde uzama tespit edilirken, stres uygulamalarından önce 8 hafta boyunca yüzme egzersizi yapan gruplarda tüm bu anksiyete parametrelerinde anlamlı düzelmeler görüldü. Özellikle psikiyatri alanında yapılan önceki hayvan ve insan çalışma sonuçlarıyla uyumlu olan bu bulgularımız, düzenli aerobik egzersizin anksiyete ve depresyon tedavisinde, önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bunu yanı sıra, fizyopatolojik mekanizmaları arasında stresin önemli yer tuttuğu, alevlenmelerle seyreden birçok kronik hastalığın tedavisinde egzersizin organizmanın stres cevabının azaltılması açısından olumlu sonuçlara yol açabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda deneysel olarak oluşturulan emosyonel stres, çeşitli organlarda oksidan hasara yol açmıştır. Gastrointestinal sistemde karaciğer ve midede, beyin, kalp ve iskelet kasında aku ve kronik stresin, stres uygulanmayan sedanter gruba bakılan biyokimyasal ve mikroskopik hasar parametreleri ile irdeleğinde farklı derecelerde hasara yol açtığı görülmüştür. Egzersiz yapan gruplarda genel olarak bakıldığında tüm bu hasar parametrelerinde anlamlı azalmalar ortaya çıktı. Bu organları teker teker ele alacak olursak, düzenli egzersiz uygulamasının davranışsal parametrelerde sağladığı olumlu sonuçlara ek olarak serebral modifikasyonlara, kognitif fonksiyon ve spatiyal öğrenme üzerine de faydalı etkileri bulunduğu belirtilmektedir (157, 158).

Fokal beyin iskemisi sonrası fonksiyonel derlenme ve lokomotor fonksiyonların düzenlenmesinde koşu bandı egzersizinin faydalı olduğu rapor edilmiştir (159). Tüm çalışmalarda rapor edilen sonuçlara rağmen egzersizin santral sinir sistemi yapısı ve fonksiyonu üzerindeki bu düzenleyici rolünün mekanizmaları netlik kazanmamıştır. Bu etkilerin açıklanmasını aydınlatmaya yönelik pek çok çalışmada, egzersizin motor korteksin kalınlığını arttırdığı, beyindeki trofik faktörlerin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (160-166). Bir başka çalışmada, serebellar ve motor kortekste anjiyojenezin düzenli egzersiz ile arttığı, ayrıca kolinerjik ve serotonerjik nörotransmisyonun arttığı gösterilmiştir (167-172). Ayrıca gönüllü egzersiz ile glutamerjik sistem ile ilgili gen ekspresyonunda up-regülasyon

olurken GABA ile ilgili gen ekspresyonu down-regüle olmaktadır (173). Yine bir başka çalışmada da egzersizin özellikle IGF-1 alımını artırarak nörojenezini arttırdığı belirtilmektedir (174, 175). Çalışmamızda uygulanan sedanter gruplarda dokuya nötrofil infiltrasyonunun bir göstergesi olan MPO aktivitesi ve oksidan hasarın göstergesi olan lipid peroksidasyonu seviyelerinde görülen artış, egzersiz uygulaması yapan gruplarda anlamlı şekilde azalmıştır. Egzersizin bu koruyucu etkisini dokuya nötrofil göçünü engelleyerek ve antioksidan glutatyon seviyelerini artırarak yaptığı otaya konmuştur. Ayrıca egzersizin beyin kan akımını düzenleyerek ve glial hücre yapısı üzerindeki olumlu etkileri aracılığıyla anjiyogenez, nörojenez ve trofik faktör salınımını arttırmasının da katkısı olduğu ileri sürülebilir.

Emosyonel stresin karaciğer üzerindeki etkilerine bakıldığında, epidemiyolojik çalışmalar psikolojik stresin alkolik karaciğer hasarı (176), kronik hepatit C (177) ve kronik hepatit B (179) ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Karaciğer üzerinde stresin bu etkilerinin mekanizmaları tam olarak netlik kazanmamış olsa da stresle indüklenen hepatik kan akımı azalması önemli faktör olarak kabul edilmektedir. Yoneda ve ark.(179) İntrasisternal CRF uygulamasının hepatik kan akımını inhibe ettiğini ve karaciğer hasarını sempatik ve noradrenerjik yollar aracılığıyla arttırdığını belirtmişlerdir. Buna karşın intrasisternal tirotropin salıverici hormon (TRH) uygulamasının hepatik kan akımını arttırdığını ve vagal ve kolinerjik yollar üzerinden karaciğer hasarını azalttığını bildirmişlerdir.

Egzersizin karaciğer fonksiyonu üzerinde faydalı etkileri bulunmaktadır. Düzenli egzersiz karaciğer metabolik fonksiyonlarını düzenlemekte, plazma trigliserit seviyelerini düşürmekte ve HDL kolesterolü arttırmakta (180), glukoneogenezi azaltmaktadır (181). Ayrıca kan glikozunun normal seviyelerde olmasını, glikoz hemostazını ve hepatik glikojen metabolizmasının modülasyonunu sağlamaktadır (181-183). Bunlara ek olarak egzersizin karaciğer antioksidan enzim aktivitesini modüle ederek oksidan hasarı azalttığı gösterilmiştir (184-186). Düzenli fiziksel aktivitenin, karaciğer fonksiyonları (82) ve peptik ülser (83) üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir. Endurans tipi egzersiz yapan iyi antrene sporcularda karaciğer büyüklüğünün arttığı ve bunun karaciğer hasarından çok artan enerji ihtiyacının karşılanması için oluşan fizyolojik bir adaptasyon olduğu düşünülmektedir (84). Ciddi karaciğer hasarı oluşturmaksızın sadece uzamış tüketici egzersizde yüksek bilirubin, aspartat transaminaz (AST) ve alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri bildirilmiştir. Sadece ısı şoku anormal egzersiz koşullarında hepatik hasar oluşurken (84), uzun süreli fiziksel aktivitenin karaciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği bildirilmiştir (85). Sonuçlarımıza göre de stresle indüklenen karaciğer ve mide hasarında, mikroskopik incelemelerde karaciğerde hepatosit

hasarı, sinüzoidal genişleme, Kupffer hücre aktivasyonu ve artışı ve vasküler konjesyon; midede epitel dökülmesi, glandüler hücre hasarı, vasküler konjesyon, inflamasyon artışı gözlemlendi. Egzersiz uygulaması ile tüm bu parametrelerde anlamlı ve hatta tamamen iyileşmeler gözlemlendi. Egzersizin bu olumlu etkilerinde, inflamasyonu baskılaması, egzersizin direk antioksidan etkili olması ve diğer çalışmalarda da vurgulandığı gibi kan akımını artırması ve bunlara ek olarak nöro-endokrin yollar üzerinden anti-stres etkili olması rol oynamaktadır.

Stresin gastrointestinal mukozal hasar ve ülserasyon mekanizmalarında birden çok faktör sorumlu tutulmakla beraber en önemli faktör üst gastrointestinal hipoperfüzyonu olarak gösterilmektedir (187-190). Normal fizyolojik koşullarda bile mide mukozal bütünlüğünün korunması için mukozal defans mekanizmaları ve gastrik asit ve enzim sekresyonu ve enfeksiyon gibi agresif faktörler arasında bir denge olması gerekmektedir (189, 191). Hayvan çalışmaları, mukozal savunma sistemi için en önemli gereksinimin üst gastrointestinal sistemdeki mikrosirkülasyonun yeterli seviyelerde olması gerektiğini göstermiştir (192). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda iskemi sonrası ortama salınan serbest oksijen radikalleri ve hidroklorik asit (192) artmakta ve ayrıca hidroklorik asit olmaksızın stresle indüklenen doku kan akımı azalması (193) ve oluşan iskemi reperfüzyon sonucu gastrik mukozal hasar oluşmakta ve lokal konjesyon ve iskemi sonucu savunma mekanizmaları zayıflamaktadır. Stresin belirttiğimiz bu etkilerine karşın özellikle orta yoğunlukta ve düzenli egzersizin gastrointestinal sistem fonksiyonlarının düzenlenmesi ve bazı GİS organları ile hastalıkları üzerinde koruyucu etkileri de bulunmaktadır. Düzenli fiziksel aktivitenin mide ve duodenum ülserlerinin iyileşmesinde, ülser alanındaki mikrosirkülasyonu düzelterek önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (86).

Çalışmamızda bu bulguları destekleyici benzer sonuçlar karaciğer ve mide dokusunda da tespit edilmiş ve stres uygulaması sonucu dokularda ortaya çıkan oksidatif ve mikroskopik hasar düzenli egzersiz yapan gruplarda azalmış veya tamamen baskılanmıştır. Serbest radikal oluşumu, iskemi/reperfüzyon ve lökosit aktivasyonu ile egzersiz sonrası (ağır, tüketici) özellikle kas dışı organlarda (kalp, karaciğer, beyin) oksidatif stres ve doku hasarı gelişmektedir (78, 79). Buna karşın genel olarak kabul edilen görüşe göre egzersiz sonrası ve sonrasındaki oksidatif stres düzenli yapılan egzersiz ile, antioksidan enzim aktivitelerini artırarak ve mitokondri elektron transportunu hızlandırarak, önemli ölçüde azaltılabilmektedir (78-81). Son yıllarda düzenli egzersizin reaktif oksijen türleriyle indüklenen oksidatif hasar ve DNA haraplanmasına karşı koruyucu olduğu görüşü kuvvet kazanmaktadır. Aynı zamanda özellikle aerobik egzersiz ile glutatyon (GSH) ve glutatyon

redüktaz (GSSG) enzim aktivitelerindeki artış, **kalp**, karaciğer ve **iskelet kası** oksidatif hasarına karşı koruyucu rol oynamaktadır (77). Düzenli egzersiz miyokardiyal kapillerlerin yoğunluğunu ve lümen yüzeyini arttırmakta ve bu sayede miyokardın oksijenezasyonunu iyileştirmekte aynı zamanda da oksidatif strese karşı koruyucu ön tedbirler geliştirmektedir (194, 195). Buna ek olarak egzersiz sonrası kalp kasında antioksidan enzim aktivitesinde artış gösterilmiştir (196-198). Bunun sonucunda da reaktif oksijen türlerine karşı daha etkin bir korunma gerçekleşmektedir. Aynı zamanda düzenli egzersiz ile kalpte lipit peroksidasyonun sabit seviyelerinde de azalma olduğu bildirilmiştir (198). Yüzme egzersizi ile oluşan hipertrofinin iskemi-reperfüzyon ile indüklenen oksidatif strese karşı kalp dokusu rezistansını arttırdığı bildirilmiştir (197).

Çalışmamızda, **kalp** kasında stres uygulaması ile sedanter gruplarda artan MPO aktivitesi ve lipit peroksidasyonu düzenli yüzme egzersizi yapan gruplarda anlamlı şekilde azaldı. Ayrıca ışık ve özellikle elektron mikroskopisi sonuçlarımıza göre stresle indüklenen mitokondrilerdeki krista kaybı ve şişme ve kas yapısındaki ayrılmalar egzersiz uygulayan gruplarda hemen hemen normal fizyolojik yapısına dramatik bir şekilde geri döndü. Egzersizin bu çarpıcı etkilerini lokal nötrofil göçünün engellenmesi, antioksidan aktivite artışı, kas hipertrofisi ile artan adaptif mekanizmalar ve miyokarddaki kan akımı değişiklikleri olarak sıralayabiliriz.

Düzenli ve uzun süreli egzersiz ile ağır veya tek seferlik tüketici egzersizin kas dokusundaki etkileri farklılıklar göstermektedir. Ağır egzersiz kas dokusunda harabiyete yol açarken düzenli egzersiz antioksidan enzim aktivitesi up-regülasyonu (199, 200) ve ayrıca kas dokusu süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin artmış aktiviteleri ile (201-204) koruyucu olmaktadır. Egzersizle indüklenen sitoprotektif mekanizmalarından bir diğeri de ısı şok proteinlerinin (HSP) artan üretimidir. Hücrel savunma mekanizmalarının önemli bir bölümünü oluşturan HSP lerin düzenli egzersiz ile sıçanlarda (205-207), farelerde (200) ve insanlarda (2023) arttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda dikkati çeken bir diğer nokta da her iki tür (akut ve kronik) stres uygulaması sonrasında ortaya çıkan anksiyete ve oksidatif organ hasarı üzerine egzersizin gösterdiği koruyucu etkilerin benzer olmasıdır. Elde ettiğimiz bu sonuçlar egzersizin organizmanın stres cevabının gerek akut gerekse kronik süreçlerinde düzenleyici bir rol oynadığını göstermektedir. Düzenli egzersizin, gastrointestinal sistem, beyin kalp ve iskelet kasındaki stres ile indüklenen hasarlardaki koruyucu etkilerini ve mekanizmalarını tek bir faktörle açıklamak oldukça güçtür. Bu konuda günümüzde çok sayıda çalışma yapılmakta egzersizin nöroendokrin, immün sistem ve oksidatif stres üzerindeki etkileri aydınlatılmaya

çalışılmaktadır. Artan katekolamin ve kortizol seviyeleri, antioksidan enzim aktiviteleri ve kan akımı değişiklikleri, immün hücrelerdeki değişiklikler egzersizin organizmanın stres cevabı üzerinde önemli fizyolojik düzelmelere yol açmaktadır. Biz de çalışmamızda düzenli orta dereceli egzersiz sonrası artan kortizol seviyeleri ve antioksidan enzim aktivitesinin, dokuya nötrofil infiltrasyonu ve lipit peroksidasyonunda azalmanın stres ile indüklenen hasarlara karşı egzersizin adaptif mekanizmalara katkıda bulunduğunu ve egzersizle uyarılan olumlu fizyolojik etkilerin aslında birçok faktör ile ilişkili olduğunu gösterdik. İnflamasyonun ve dokuya nötrofil göçünün azalması, antioksidan savunma mekanizmalarının devreye girişi HPA ve sempato-adrenal aksın modülasyonu, hormonal değişiklikler düzenli aerobik egzersizin faydalı etkilerinde sayılabilecek faktörler olarak kabul edilebilir. Genelde literatüre baktığımızda akut ve tüketici egzersizin yol açtığı değişiklikler araştırılmıştır. Kardiyovasküler sistem üzerindeki bilinen etkilerine ek olarak egzersiz sonrası diğer sistemlerde gelişen değişiklikler ve mekanizmaları halen tam olarak net değildir. Çalışmamızda egzersizin hem biyokimyasal hem de davranışsal parametreler üzerindeki etkilerini ve olası etkileşimlerini araştırdık. Farklı dokulardaki oksidan stresi incelerken aynı zamanda özellikle anksiyete üzerine olan etkilerini de çalışmamıza dahil ederek geniş bir açıdan aerobik egzersizin sistemik ve psikolojik etkilerine ışık tutmayı amaçladık. Sonuç olarak, aslında kendisi de bir tür stres olarak kabul edilen egzersiz düzenli ve orta dereceli olarak uygulandığında, ortaya çıkan oksidatif stres ve doku hasarına karşı bir adaptif rol oynamakta ve stresle indüklenen anksiyete düzeyini azaltarak gelişen bu hasara karşı organizmanın direncini arttırmaktadır. Bu sonuçlarımıza göre egzersiz çok yakın bir zamanda populasyonun önemli bir yüzdesini etkileyen, anksiyete ve depresyon ile birçok kronik hastalığın tedavisinde gerçek yerini alarak sadece kardiyovasküler hastalıkların değil pek çok sistem hastalıklarının tedavi protokollerinin önemli bir parçası olacaktır.

6. Kaynaklar

1. Western D. *Psychology Mind, Brain and Culture: Emotion, Stress and Coping*. Second Edition, John Wiley & Sons Inc., New York, 1999.
2. Habib KE, Weld KP, Rice KC, Pushkas J, Champoux M, Listwak S, Webster EL, Atkinson AJ, Schulkin J, Contoreggi C, Chrousos GP, McCann SM, Suomi SJ, Higley JD, and Gold PW. Oral administration of a corticotropin-releasing hormone receptor antagonist significantly attenuates behavioral, neuroendocrine, and autonomic responses to stress in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6079–6084.
3. Koob GF and Heinrichs SC. A role for corticotropin releasing factor and urocortin in behavioral responses to stressors. *Brain Res* 1999; 848: 141–152.
4. Webster EL, Elenkov IJ, and Chrousos GP. The role of corticotropin-releasing hormone in neuroendocrine-immune interactions. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 368–372.
5. Calvo MG, Szabo A, Capafons J. Anxiety and heart rate under psychological stress: The effects of exercise training. *Anxiety, Stress and Coping*, 1996; 9: 321-337.
6. Breus MJ, O'Connor PJ. Exercise-induced anxiolysis: A test of the “time-out” hypothesis in high anxious females. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1998; 30: 1107-1112.
7. Stamm R, Akkermans LMA, Wiegant VM. Trauma and the gut: Interactions between stressful experience and intestinal function. *Gut* 1997; 40:704–9.
8. Peters HP, De Vries WR, Vanberge – Henegouwen GP, Akkermans LM. Potential benefits of exercise on gastrointestinal tract. *Gut* 2001; 48: 435 – 9.
9. Woods JA. Exercise and resistance to neoplasia. *Can J Physiol Pharmacol* 1998;76: 581-588.
10. Byrne A, Byrne DG. The effects of exercise on depression, anxiety and other mood states: a review. *J Psychosom Res* 1993; 37: 565-574.
11. Brown RS. Exercise and mental health in the pediatric population. *Clin Sports Med* 1982; 1:515-527.
12. Nieman DC. Exercise, upper respiratory tract infection and the immune system. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 128-139.
13. Hoffmann-Goetz L and Pedersen BK. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol Today* 1994; 15:382–387.

14. Mackinnon LT, Tomasi TB. Immunology of exercise. In: Sports Medicine. Fitness Training Injuries (ed), O. Appenzeller (third edition) 1988; pp.273-287, Urban and Schwarzenberg.
15. Horohov DW, Keadle TL, Pourciau SS, Littlefield MA, Kamerling SG, Keowen ML, French DD, Melrose PA. Mechanisms of exercise induced augmentation of LAK cell activity in the horse. *Vet Immunol Immunopath* 1996;53: 221-233.
16. Goetz LH. Exercise, natural immunity and tumor metastasis. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 157-63.
17. Pedersen BK, Ullum H. NK cell response to physical activity: possible mechanism of action. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 140-146.
18. Rohde T, Maclean DA, Hartkopp A, And Pedersen BK. The immune system and serum glutamine during a triathlon. *Eur J Appl Physiol* 1996; 74: 428-434.
19. Brahmī Z, Thomas JE, Park M, AND Dowdeswell IR. The effect of acute exercise on natural killer-cell activity of trained and sedentary human subjects. *J Clin Immunol* 1985; 5: 321-328.
20. Kendall A, Hoffman-Goetz L, Houston M, Macneil B, and Arumugam Y. Exercise and blood lymphocyte subset responses: intensity, duration, and subject fitness effects. *J Appl Physiol* 69: 251-260, 1990.
21. Shanatan F, Sato H, Kikuchi T, Abe T, Nakji S, Sugawara K, Totsuka M, Sato K, Yamaya K. Capacity of circulating neutrophils to produce reactive oxygen species after exhaustive exercise. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1213-1222.
22. Brines R, Hoffman-Goetz L, and Pedersen BK. Can you exercise to make your immune system fitter? *Immunol Today* 1996; 17: 252-254.
23. Ortega E, Collazos ME, Maynar M, Barriga C, and De La Fuente M. Stimulation of the phagocytic function of neutrophils in sedentary men after acute moderate exercise. *Eur J Appl Physiol* 1993; 66: 60-64.
24. Smith JA, Mckenzie SJ, Telford RD, and Weidemann MJ. Why does moderate exercise enhance, but intense training depress, immunity? In: *Behavior and Immunity*. 1992, p. 155-168.
25. Smith JA, Telford RD, Mason IB, and Weidemann MJ. Exercise, training and neutrophil microbicidal activity. *Int J Sports Med* 1990; 11: 179-187.

26. Baslund B, Lyngberg K, Andersen V, Halkjaerkristensen J, Hansen M, Klokke M, and Pedersen BK. Effect of 8 wk of bicycle training on the immune system of patients with rheumatoid arthritis. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1691–1695.
27. Pedersen BK and Hoffman-Goetz L. Exercise and the Immune System: Regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000; 80: 1055-1081.
28. Woods JA, Davis JM. Exercise, monocytes/macrophage function and cancer. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 147-157.
29. Madden K and Felten DL. Experimental basis for neural-immune interactions. *Physiol Rev* 1995; 75: 77–106.
30. Rabin BS, Moyna MN, Kusnecov A, Zhou D, and Shurin MR. Neuroendocrine effects of immunity. In: *Exercise and Immune Function*, edited by L. Hoffman-Goetz. Boca Raton, FL: CRC, 1996, p. 21–38.
31. Pedersen BK, Kappel M, Klokke M, Nielsen HB, and Secher NH. The immune system during exposure to extreme physiologic conditions. *Int J Sports Med* 1994; 15 Suppl: S116–S121.
32. Fox EL, Bowers RW, Foso ML. Exercise and the endocrine system. In: *The Physiological Basis of Physical Education and athletics* (Eds.) E.L Fox, RW Boxers, ML Foso (fourth edition) Saunders college publishing pp. 604-627, 1988.
33. Galbo H, Gollnick, PD. Hormonal changes during and after exercise. In: *Medicine Sport Science Vol:17* (eds) P Maeconnet, J Poortmans Kargel, Basel Switzerland pp. 97-110, 1984.
34. Mc Ardle WD, Katch FI, Katch VL. Endocrine system and exercise. In *Exercise physiology*. (Eds) WD Mc Ardle, FI Katch, VL Katch (third edition) Philadelphia, pp.384-413, 1991.
35. Buckman MT, Peake GT. Hormonal regulation of fluid and electrolytes during exercise. In *Sports Medicine Fitness Training Injuries* (Eds) O Appenzeller (Third edition) Urban and Schwarzenberg pp. 145-159, 1988.
36. Eigler N, Saca L, Sherwin RS. Synergistic interaction of physiologic increments of glukagon, epinephrine and cortisol in the dog. *J Clin Invest* 1977; 63: 114-123.
37. Stallknecht B, Rosendahl M, Vinten J, Capito K, Galbo H. The effect of the sympathoadrenal system on training induced adaptations in adipocytes and pancreatic islets in rats. *Acta Physiol Scand* 1996; 156: 465-473.
38. Weicker H. Sympathoadrenergic regulation. In: *The olympic book of sports medicine*. (Eds) A. Drix, HG Knuttgen, K Titkel pp. 80-85, 1988.

39. Schade DS. Stress hormone response to exercise. In: *Sports Medicine Fitness Training Injuries* (Eds) O Appenzeller (Third edition) Urban and Schwarzenberg pp. 145-159, 1988.
40. Kjaer M and Dela F. Endocrine responses to exercise. In: *Exercise and Immune Function*, edited by L. Hoffman-Goetz. Boca Raton, FL: CRC, p. 1–20, 1996.
41. Madden K and Felten DL. Experimental basis for neural-immune interactions. *Physiol Rev* 1995; 75: 77–106.
42. Khan MM, Sansoni P, Silverman ED, Engleman EG, and Melmon KL. Beta-adrenergic receptors on human suppressor, helper, and cytolytic lymphocytes. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 1137–1142.
43. Maisel AS, Harris C, Rearden CA, and Michel MC. Betaadrenergic receptors in lymphocyte subsets after exercise. Alterations in normal individuals and patients with congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82: 2003–2010.
44. Vantits LJ and Graafsma SJ. Stress influences CD4+ lymphocyte counts. *Immunol Lett* 1991; 30: 141–142.
45. Few JD. Effects of exercise on the secretion and metabolism of cortisol in man. *J Endocr* 1974; 62: 341-353.
46. Stupnicki R, Obminski Z, Klusiewicz A, Viru A. Pre-exercise serum cortisol concentration and responses to laboratory exercise. *Eur J Appl Physiol*. 1995; 71: 439-443.
47. Derijk RH, Petrides J, Deuster P, Gold PW, and Sternberg EM. Changes in corticosteroid sensitivity of peripheral blood lymphocytes after strenuous exercise in humans. *J ClinEndocrinol Metab* 1996; 81: 228–235.
48. Dimsdale JE, Moss J. Plasma catecholamines in stress and exercise. *JAMA* 1980; 243: 340-342.
49. Kraemer WJ, Patton JF, Knuttgen HG, Marchitelli LJ, Cruthirds C, Damokosh A, Harman E, Frykman P, and Dziados JE. Hypothalamic-pituitary-adrenal responses to short duration high-intensity cycle exercise. *J Appl Physiol* 1989; 66: 161–166.
50. Jonsdottir IH, Asea A, Hoffmann P, Dahlgren UI, Andersson B, Hellstrand K, and Thoren P. Voluntary chronic exercise augments in vivo natural immunity in rats. *J Appl Physiol* 1996; 80: 1799–1803.

51. Anelopoulos TJ, Denys BG, Weikart C, Dasilva SG, Michael TJ, Robertson RJ. Endogenous opioids may modulate catecholamine secretion during high intensity exercise. *Eur J Appl Physiol* 1995; 70: 195-199.
52. Plottnikoff NP, Murgu AJ, Miller GG, Corder CN, Faith RE. Enkephalins: Immunomodulators. *Federation Proc* 1985; 44: 118-122.
53. Benestad HB, Strom-Gundersen I, Iversen PO, Haug E, Nja A. Neural regulation of bone marrow function. *Blood* 1998; 91: 1280-1287.
54. Rohde T, Mac Lean DA, Pedesen BK. Effect of glutamin supplementation on changes in the immune system induced by repeated exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 856-862.
55. Berczi I, Chalmers IM, Nagy E, and Warrington RJ. The immune effects of neuropeptides. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996; 10: 227-257.
56. Neidhart M. Serum levels of interleukin-1 beta, luteinizing hormone, and prolactin correlate with the expression of CD45 isoforms on CD41 peripheral blood T lymphocytes in healthy women. *Ann Hematol* 1997; 75: 155-159.
57. Volek JS, Kraemer WJ, Bush JA, Incledon T, and Boetes M. Testosterone and cortisol in relationship to dietary nutrients and resistance exercise. *J Appl Physiol* 1997; 82: 49-54.
58. Zmuda JM, Thompson PD, and Winters SJ. Exercise increases serum testosterone and sex hormone-binding globulin levels in older men. *Metabolism* 1996; 45: 935-939.
59. Cadouxhudson TA, Few JD, and Imms FJ. The effect of exercise on the production and clearance of testosterone in well trained young men. *Eur J Appl Physiol* 1985; 54: 321-325.
60. Wilkerson JE, Horvath SM, and Gutin B. Plasma testosterone during treadmill exercise. *J Appl Physiol* 1980; 49: 249-253.
61. Kujala UM, Alen M, and Huhtaniemi IT. Gonadotrophin-releasing hormone and human chorionic gonadotrophin tests reveal that both hypothalamic and testicular endocrine functions are suppressed during acute prolonged physical exercise. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 219-225.
62. Richards C and Gauldie J. Role of cytokines in acute-phase response. In: *Human Cytokines: Their Roles in Disease and Therapy*, edited by B. B. Aggarwal and R. K. Puri. Cambridge, MA: Blackwell Science, p. 253-269, 1995.

63. Cannon JG, Evans WJ, Hughes VA, Meredith CN, and Dinarello CA. Physiological mechanisms contributing to increased interleukin-1 secretion. *J Appl Physiol* 1986; 61: 1869–1874.
64. Evans WJ, Meredith CN, Cannon JG, Dinarello CA, Frontera WR, Hughes VA, Jones BH, and Knuttgen HG. Metabolic changes following eccentric exercise in trained and untrained men. *J Appl Physiol* 1986; 61: 1864–1868.
65. Northoff H and Berg A. Immunologic mediators as parameters of the reaction to strenuous exercise. *Int J Sports Med* 1991; 12: 9–15.
66. Bruunsgaard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen TL, Mac Lean DA, and Pedersen BK. Exercise-induced increase in interleukin-6 is related to muscle damage. *J Physiol (Lond)* 1997; 499: 833–841.
67. Venkatraman JT and Pendergast D. Effect of the level of dietary fat intake and endurance exercise on plasma cytokines in runners. *Med Sci Sports Exercise* 1998; 30: 1198–1204.
68. Rivier A, Pene J, Chanez P, Anselme F, Caillaud C, Prefaut C, Godard P, and Bousquet J. Release of cytokines by blood monocytes during strenuous exercise. *Int J Sports Med* 1994; 15: 192–198.
69. Ullum H, Palmo J, Halkjaer Kristensen J, Diamant M, Klokke M, Kruuse A, Laperriere A, and Pedersen BK. The effect of acute exercise on lymphocyte subsets, natural killer cells, proliferative responses, and cytokines in HIV-seropositive persons. *J Acquired Immune Defic Syndr* 1994; 7: 1122–113.
70. Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, and Pedersen BK. Evidence that IL-6 is produced in skeletal muscle during intense long-term muscle activity. *J Physiol (Lond)* 1998; 508: 949–953.
71. Nieman DC, Nehlsen-Canarella SL, Fagoaga OR, Henson DA, Utter A, Davis JM, Williams F, and Butterworth DE. Effects of mode and carbohydrate on the granulocyte and monocyte response to intensive prolonged exercise. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1252–1259.
72. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, and Pedersen BK. The cytokine balance and strenuous exercise: TNF α , IL-2 β , IL-6, IL-1 α , sTNF-r1, sTNF-r2, and IL-10. *J Physiol (Lond)* 1999; 515: 287–291.
73. Sprenger H, Jacobs C, Nain M, Gressner AM, Prinz H, Wesemann W, and Gemsa D. Enhanced release of cytokines, interleukin-2 receptors, and neopterin after long-distance running. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 63: 188–195.

74. Smith JA, Kolbuch-Braddon M, Gillam I, Telford RD, Weidemann MJ. Changes in the susceptibility of red blood cells to oxidative and osmotic stress following submaximal exercise. *Eur J Appl Physiol* 1995; 70: 427-36.
75. Smith JA. Exercise, training and red blood cell turnover. *Sports Med* 1995; 19: 9-31.
76. Szygula Z. Erythrocytic system under the influence of physical exercise and training. *Sports Med* 1990; 10: 181-97.
77. Şentürk ÜK, Gündüz F, Kuru O, Aktekin MR, Kıpman D, Yalçın Ö, Küçükataş MB, Yeşilkaya A, Başkurt OK. Exercise-induced oxidative stress affects erythrocytes in sedentary rats but not exercise-trained rats. *J Appl Physiol* 2001; 91:1999-2004.
78. Ji LL. Exercise, oxidative stress, and antioxidants. *Am J Sports Med* 1996; 24: S20-S24.
79. Lawler JM, Powers SK. Oxidative stress, antioxidant status, and the contracting diaphragm. *Can J Appl Physiol* 1998; 23: 23-55.
80. Alessio HM, Blasi ER. Physical activity as a natural antioxidant booster and its effect on a healthy life span. *Res Q Exerc Sport* 1997; 68: 292-302.
81. Sen CK. Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol* 1995; 79: 675-686.
82. Moses FM. The effect of exercise on the gastrointestinal tract. *Sports Med* 1990; 9: 159-172.
83. Sonnenberg A. Factors which influence the incidence and course of peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988; 155: 119-140.
84. Ritland S, Foss NE, Gjone E. Physical activity in liver disease and liver function in sportsmen. *Scand J Soc Med Suppl* 1982; 29: 221-226.
85. Mauriz JL, Taberner B, Garcia-Lopez J, Jorquera F, Villa JG, Gonzalez-Gallego J. Physical exercise and improvement of liver oxidative metabolism in the elderly. *Eur J Appl Physiol* 2000; 81: 62-66.
86. Efremushkin GG, Titova ZA, Molchanov AV, Nedoseko OV, Burgsdorf OE. The effect of combined treatment using bicycle exercise with a free choice of the load parameters on the hemodynamics in peptic ulcer patients (in Russian). *Ter Arkh* 1998; 70: 13-16.
87. Peters HP, Akkermans LM, Bol E, Mosterd WL. Gastrointestinal symptoms during exercise. The effect of fluid supplementation. *Sports Med* 1995; 20: 65-76.
88. Brouns F, Beckers E. Is the gut an athletic organ? Digestion, absorption and exercise. *Sports Med* 1993; 15: 242-257.

89. Rowell LB, Blackmon JR, Bruce RA. Indocyanine green clearance and estimated hepatic blood flow during mild to maximal exercise in upright man. *J Clin Invest* 1964; 43: 1677–1690.
90. Clausen JP. Effect of physical training on cardiovascular adjustments to exercise in man. *Physiol Rev* 1977; 57: 779–815.
91. Neuffer PD, Young AJ, Sawka MN. Gastric emptying during walking and running: effects of varied exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 1989; 58: 440–445.
92. Feldman M, Nixon JV. Effect of exercise on postprandial gastric secretion and emptying in humans. *J Appl Physiol* 1982; 53: 851–854.
93. Rehrer NJ, Beckers E, Brouns F, Hoor ten F, Saris WH. Exercise and training effects on gastric emptying of carbohydrate beverages. *Med Sci Sports Exerc* 1989; 21: 540–549.
94. Utter AC, Goss FL, Whitcomb DC, Brown ML, Pusateri JP, Kriska AM, Dasilva SG, Robertson RJ. The effects of acute exercise on gallbladder function in an adult female population. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 280–284.
95. Utter AC, Whitcomb DC, Nieman DC, Butterworth DE, Vermillion SS. Effects of exercise training on gallbladder function in an obese female population. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 41–45.
96. Koffler KH, Menkes A, Redmond RA, Whitehead WE, Pratley RE, Hurley BF. Strength training accelerates gastrointestinal transit in middle-aged and older men. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24: 415–419.
97. Oettlé GJ. Effect of moderate exercise on bowel habit. *Gut* 1991; 32: 941–944.
98. Cordain L, Latin RW, Behnke JJ. The effects of an aerobic running program on bowel transit time. *J Sports Med Phys Fitness* 1986; 26: 101–104.
99. Liu F, Kondo T, Toda Y. Brief physical inactivity prolongs colonic transit time in elderly active men. *Int J Sports Med* 1993; 14: 465–467.
100. Bingham SA, Cummings JH. Effect of exercise and physical fitness on large intestinal function. *Gastroenterology* 1989; 97: 1389–1399.
101. Coenen C, Wegener M, Wedmann B, Schmidt G, Hoffmann S. Does physical exercise influence bowel transit time in healthy young men? *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 292–295.
102. Robertson G, Meshkinpour H, Vandenberg K, James N, Cohen A, Wilson A. Effects of exercise on total and segmental colon transit. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 300–303.

103. O'Connor AM, Johnston CF, Buchanan KD, Boreham C, Trinick TR, Riddoch CJ. Circulating gastrointestinal hormone changes in marathon running. *Int J Sports Med* 1995; 16: 283–287.
104. Demers LM, Harrison TS, Halbert DR, Santen RJ. Effect of prolonged exercise on plasma prostaglandin levels. *Prostaglandins Med* 1981; 6: 413–418.
105. Shephard RJ, Shek PN. Associations between physical activity and susceptibility to cancer: possible mechanisms. *Sports Med* 1998; 26: 293–315.
106. Nieman DC. Immune response to heavy exertion. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1385–1394.
107. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*, Connecticut USA. Appleton & Lange, 1999.
108. Bueno L., Gue M., Derio C. CNS vasopresin mediates emotional stress and CRH-induced colonic motor alterations in rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 1992; 262: G427-G431.
109. Gue M., Junien JL., Bueno L. Conditioned emotional response in rats enhances colonic motility through the central release of corticotropin-releasing factor. *Gastroenterology*, 1991; 100: 964-970.
110. Koolhaas JM., De Boer SF.; De Ruiter AJH., Meerlo P., Sgoifo A. Social stress in rats and mice. *Acta Physiol. Scand.*, 1997; 161; (Suppl. 640): 69-72.
111. Van Dijken HH., De Goeij DCE., Sutanto W., Mos J., De Kloet ER.; Tilders FJH. Short inescapable stress produces long-lasting changes in the brain-pituitary-adrenal axis adult male rats. *Neuroendocrinology*, 1993; 58: 57-64.
112. Carli M., Prontera C., Samanin R. Effect of 5HT1A agonists on stress-induced deficit in open field locomotor activity of rats: evidence that this model identifies anxiolytic-like activity. *Neuropharmacology* 1989; 28: 471-476.
113. Itoh S. Open-field behaviour of rats following intracerebroventricular administration of neuromedin b, neuromedin C and related amphibian peptides. *Jpn J Physiol* 1994. 44(3).271-281.
114. Johnston AL., Baldwin HE., File SE. Measures of anxiety and stress in the rat following chronic treatment with yohimbine. *J Psychopharmacol* 1988, 2: 33-38.

115. Koob GF. Behavioral responses to stress: focus on corticotropin-releasing factor. In: Stress: Neurobiology and Neuroendocrinology, eds. Brown MR, Koob GF, Rivier C. Marcel Dekker Inc 1991.
116. Jones DN, Kotekaas R, Slade PD, Middlemiss DN, Hagan JJ. The behavioral effects of corticotropin-releasing factor-related peptides in rats. *Psychopharmacology* 1998; 138:124-132.
117. Charney DS, Deutch AY, Southwick SM, Krystal JH. Neural circuits and mechanisms of post-traumatic stress disorder. Friedmann MJ, Charney DS, Deutch AY (eds). 1995:271-287.
118. Csermely P. Stress of life from molecules to man. *Ann NY Acad Sci* 1998; 851:1-3.
119. Yurdakoş E: Lecture Notes on Neurophysiology, Nobel Tıp Kitabevleri, Istanbul 2001.
120. Van de Kar LD, Piechowski RA, Rittenhouse PA, Gray TS. Amygdala lesions: Differential effect on conditioned stress and immobilization-induced increases in corticosterone and renin secretion. *Neuroendocrinology*. 1991; 54: 89-95.
121. Dunn AJ, File SE. Corticotropin-releasing factor has an anxiogenic action in the social interaction test. *Horm Behav* 1987; 21:193-202.
122. Brawman-Mintzer O, Lydiard RB. Biological basis of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997; 3. 16-25.
123. Ferris CF,. Adolescent stress and neural plasticity in hansters: a vasopressin-serotonin model of inappropriate aggressive behaviour. *Experimental Physiol*; 2000; 85S-90S.
124. Higley JD, Suomi SJ, Linniola M. A longitudinal assessment of CSF monoamine metabolites and plasma cortisol concentration in young rhesus monkeys. *Biol Psychiatry*, 1992; 32:127-145.
125. Sawchenko PE, Li H-Y. Circuits and mechanisms governing hypothalamic responses to stress: a tale of two paradigms. In: Ericsson A, Mayer EA, Saper CB, eds. *The biological basis for mind body interactions*, vol. 6, 122 edn. Amsterdam: Elsevier Science, 2000: 59–75.
126. Bandler R, Price JL, Keay KA, *et al*, eds. *The biological basis for mind body interactions*, vol. 24, 122 edn. Amsterdam: Elsevier Science, 2000: 332–347.

127. Vogt BA, Sikes RW, Vogt LJ, eds. Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: a comprehensive handbook, vol. 10. Boston: Birkhaeuser, 1993: 313–344.
128. Chrousos GP. Regulation dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: the corticotropin releasing hormone perspective. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1992; 21:833-858.
129. De Kloet VJ. Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Front Neuroendocrinol* 1991; 12: 95-164.
130. Benarroch EE. Neuropeptides in the sympathetic system: presence, plasticity, modulation, and implications. *Ann Neurol* 1994; 36: 6-13.
131. Knuepfer M.M., Purcell R.M., Gan Q.I., Le K.M. Hemodynamic response patterns to acute behavioral stressors resemble those to cocaine. *Am J Physiol (Regulatory Integrative Comp Physiol)* 2001; 281: R1778-R1786.
132. Muller J.R., Le K.M., Haines W.R., Gan Q.I., Knuepfer M.N. Hemodynamic response pattern predicts susceptibility to stress-induced elevation in arterial pressure in the rat. *Am J Physiol (Regulatory Integrative Comp Physiol)* 2001; 281: R31-R37.
133. Calvo MG, Szabo A, Capafons J. Anxiety and heart rate under psychological stress: The effects of exercise training. *Anxiety, Stress and Coping*, 1996; 9: 321-337.
134. Breus MJ, O'Connor PJ. Exercise-induced anxiolysis: A test of the "time-out" hypothesis in high anxious females. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1998, 30, 1107-1112.
135. Byrne A, Byrne DG. The effects of exercise on depression, anxiety and other mood states: a review. *J Psychosom Res* 1993; 37(6): 565-574.
136. Brown RS. Exercise and mental health in the pediatric population. *Clin Sports Med* 1982; 1: 515-527.
137. U. S. Department of Health and Human Services. 1996. Physical activity and health: a report of the Surgeon General. Atlanta: National Centre for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.
138. Hoffman P, Jonsdottir IH, and Thoren P. Activation of different opioid systems by muscle activity and exercise. *News Physiol Sci* 1996; 11: 223-228.
139. O'Connor PW, and Youngstedt SD. Influence of exercise on human sleep. In J O Hollosy (ed) *Exercise and Sport Sciences Reviews*. Baltimore: Williams and Wilkins 1995; Vol 23: pp 105-134.

140. Peijie C, Hongwu L, Fengpeng X, Jie R, and Jie Z. Heavy load exercise induced dysfunction of immunity and neuroendocrine responses in rats. *Life Sciences* 2003; 72: 2255-2262.
141. Gülpınar MA, Özbeyli D, Arbak S, Yeğen BÇ. Anti-inflammatory effect of acute stress on experimental colitis mediated by cholecystokinin-B receptors. *Life Sciences* 2004; 75: 77-91.
142. Kresse AE, Million M, Saperas E, Tache Y. Colitis induces CRF expression in hypothalamic magnocellular neurons and blunts CRF gene response to stress in rats. *Am J Physiol* 2001; 281: G1203-1213.
143. Salmon P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory. *Clinical Psychology Review* 2001; 21: 33-61.
144. Dishman RK. Medical psychology in exercise and sport. *Med Clin North Am* 1985; 69: 123-143.
145. Emery CF, Gatz M. Psychological and cognitive effects of an exercise program for community-residing older adults. *Gerontologist* 1990; 30: 184-188.
146. Folkins CH, Sime WE. Physical fitness training and mental health. *Am Psychol* 1981; 36: 373-389.
147. Ossip-Klein DJ, Doyne EJ, Bowman ED, Osborn KM, McDougall-Wilson IB, Neimeyer RA. Effects of running or weight lifting on self-concept in clinically depressed women. *J Consult Clin Psychol* 1978; 9: 158-161.
148. Pistacchio T, Weinberg R, Jackson A. The development of a psychobiologic profile of individuals who experience and those who do not experience exercise related mood enhancement. *J Sports Behav* 1989; 12: 151-166.
149. Brassington GS, Hicks RA. Aerobic exercise and self-reported sleep quality in elderly individuals. *J Aging Phys Activity* 1995; 3: 120-134.
150. Vitiello MV, Prinz PN, Schwartz RS. Improved subjective sleep quality following fitness training in healthy elderly males. *Sleep Res* 1994; 19: 154.
151. Emery CF, Blumenthal JA. Effects of exercise training on psychological functioning in healthy type A men. *Psychol Health: In the J* 1988; 2: 367-379.
152. Choi PYL, Salmon P. Symptom changes across the menstrual cycle in competitive sportswomen, keep-fitters and sedentary women. *British Journal of Clinical Psychology*, 1995; 34: 447-460.
153. Choi PYL, Salmon P. How do women cope with menstrual cycle changes? *British Journal of Clinical Psychology*, 1995; 34: 139-151.

154. Koltyn KF, Schultes SS. Psychological effects of an aerobic exercise session and a rest session following pregnancy. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 1997; 37: 287–291.
155. Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 1996; 39: 432–441.
156. Clingman JM, Hilliard DV. Anxiety reduction in competitive running. *Journal of Sport Behavior*, 1994; 17: 120–129.
157. Barnes CA, Forster MJ, Fleshner M, Ahanotu EN, Laudenslager ML, Mazzeo RS, Maier SF, Lal H. Exercise does not modify spatial memory, brain autoimmunity, or antibody response in aged F-344 rats. *Neurobiol. Aging* 1991; 12: 47–53.
158. Radak Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Pucsok J, Sasvari M, Nyakas C, Goto S. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem. Int.* 2001; 38: 17–23.
159. Thota A, Carlson S, Jung R. Recovery of locomotor function after treadmill training of incomplete spinal cord injured rats. *Biomed Sci Instrum* 2001; 37: 63–67.
160. Anderson BJ, Eckburg PB, Relucio KI. Alterations in the thickness of motor cortical subregions after motor-skill learning and exercise. *Learn Mem* 2002; 9: 1–9.
161. Berchtold NC, Kesslack JP, Pike CJ, Adlard PA, Cotman CW. Estrogen and exercise interact to regulate brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the hippocampus. *Eur J Neurosci* 2001; 14, 1992–2002.
162. Gomez-Pinilla F, Dao L, So V. Physical exercise induces FGF-2 and its mRNA in the hippocampus. *Brain Res* 1997; 764: 1–8.
163. Gomez-Pinilla F, Ying Z, Opazo P, Roy RR, Edgerton VR. Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat spinal cord and skeletal muscle. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 1078–1084.
164. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. Exercise and brain neurotrophins. *Nature* 1995; 373: 109.
165. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res* 1996; 726: 49–56.
166. Widenfalk J, Olson L, Thoren P. Deprived of habitual running, rats downregulate BDNF and TrkB messages in the brain. *Neurosci Res* 1999; 34: 125–132.

167. Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1990; 87: 5568–5572.
168. Kleim JA, Cooper NR, VandenBerg PM. Exercise induces angiogenesis but does not alter movement representations within rat motor cortex. *Brain Res* 2002; 934: 1–6.
169. Bequet F, Gomez-Merino D, Berthelot M, Guezennec CY. Exercise-induced changes in brain glucose and serotonin revealed by microdialysis in rat hippocampus: effect of glucose supplementation. *Acta Physiol Scand Suppl* 2001; 173: 223–230.
170. Chaouloff F. Effects of acute physical exercise on central serotonergic systems. *Med. Sci Sports Exerc* 1997; 29: 58–62.
171. Chennaoui M, Drogou C, Gomez-Merino D, Grimaldi B, Fillion G, Guezennec CY. Endurance training effects on 5-HT_{1B} receptors mRNA expression in cerebellum, striatum, frontal cortex and hippocampus of rats. *Neurosci Lett* 2001; 307: 33–36.
172. Gomez-Merino D, Bequet F, Berthelot M, Chennaoui M, Guezennec CY. Site-dependent effects of an acute intensive exercise on extracellular 5-HT and 5-HIAA levels in rat brain. *Neurosci Lett* 2001; 301: 143–146.
173. Molteni R, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 1107.
174. Carro E, Nunez A, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci* 2000; 28: 2926–2933.
175. Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects. *J Neurosci* 2001; 21: 5678–5684.
176. Fukudo S, Suzuki J, Tanaka Y, Iwahashi S, Nomura T. Impact of stress on alcoholic liver injury; a histopathological study. *Journal of Psychosomatic Research* 1989; 33: 515–521.
177. Nagano J, Nagase S, Sudo N, Kubo C. Psychosocial stress, personality, and the severity of chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2004; 45: 100–106.
178. Kunkel EJS, Kim JS, Hann HW, Oyesanmi O, Menefee LA, Field HL, Lartey PL, Myers RE. Depression in Korean immigrants with hepatitis B and related liver diseases. *Psychosomatics* 2000; 41: 471–480.
179. Yoneda M, Hashimoto T, Nakamura K, Tamori K, Yokohama S, Kono T, Watanobe H, Terano A. Thyrotropinreleasing hormone in the dorsal vagal complex stimulates hepatic blood flow in rats. *Hepatology* 2003; 38: 1500–1507.

180. Gorski J, Oscai LB, Palmer WK. Hepatic lipid metabolism in exercise and training. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1990; 22: 213–221.
181. Podolin DA, Pagliassotti MJ, Gleeson TT, Mazzeo RS. Influence of endurance training on the age-related decline in hepatic gluconeogenesis. *Mechanisms of Ageing and Development* 1994; 75: 81–93.
182. Cartee GD, Farrar RP. Exercise training induces glycogen sparing during exercise by old rats. *Journal of Applied Physiology* 1998; 64: 259–265.
183. Donovan CM, Sumida KD. Training enhanced hepatic gluconeogenesis: the importance for glucose homeostasis during exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1997; 29: 628–634.
184. Reddy Avula CP, Fernandes G. Modulation of antioxidant enzymes and lipid peroxidation in salivary gland and other tissues in mice by moderate treadmill exercise. *Aging (Milano)* 1999; 11: 246–252.
185. Venditti P, Di Meo S. Antioxidants, tissue damage, and endurance in trained and untrained young male rats. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1996; 331: 63–68.
186. Venditti P, Di Meo S. Effect of training on antioxidant capacity, tissue damage, and endurance of adult male rats. *International Journal of Sports Medicine* 1997; 18: 497–502.
187. Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs* 1997; 54: 581–596.
188. Marrone GC, Silen W. Pathogenesis, diagnosis and treatment of acute gastric mucosal lesions. *Clin Gastroenterol* 1984; 13: 635–650.
189. Beejay U, Wolfe MM. Acute gastrointestinal bleeding in the intensive care unit. The gastroenterologist's perspective. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000; 29: 309–336.
190. Spirt M, Guth PH, Leung FW, Randall G. Critically ill septic ICU patients have severe upper gastrointestinal mucosal ischemia. *Gastroenterology.* 1995; 108: A326. Abstract.
191. Haglund U. Stress ulcers. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990; 175: 27–33.
192. Itoh M, Guth PH. Role of oxygen-derived free radicals in hemorrhagic shock-induced gastric lesions in the rat. *Gastroenterology* 1985; 88: 1162–1167.
193. Yasue N, Guth PH. Role of exogenous acid and retransfusion in hemorrhagic shock-induced gastric lesions in the rat. *Gastroenterology* 1988; 94: 1135–1143.

194. Aversa P, Ricci R, and Olivetti G. Effects of exercise on the capillary vasculature of the rat heart. *Circulation* 1987; 75: 112–118.
195. Maybaum S, Ilian M, Mogilevsky J, and Tzivoni D. Improvement in ischemic parameters during repeated exercise testing: a possible model for myocardial preconditioning. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1087–1091.
196. Ji LL, Dillion D, and Wu E. Alteration of antioxidant enzymes with aging in rat skeletal muscle and liver. *Am J Physiol* 1990; 258: R918–R923.
197. Powers SK, Criswell D, Lawler J, Martin D, Lieu F, Ji LL, and Herb RA. Acute exercise and skeletal muscle antioxidant and metabolic enzymes: effects of fiber type and age. *Am J Physiol* 1993; 265: H2094–H2098.
198. Kim JD, Yu BP, McCarter RJ, Lee SY, and Herlihy JT. Exercise and diet modulate cardiac lipid peroxidation and antioxidant defenses. *Free Radicals Biol Med* 1996; 20: 83–88.
199. Ji LL. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 225–231.
200. McArdle A, Pattwell D, Vasilaki A, Griffiths RD, Jackson MJ. Contractile activity-induced oxidative stress: cellular origin and adaptive responses. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: C621–C627.
201. Jenkins RR, Friedland R, Howald H. The relationship of oxygen uptake to superoxide dismutase and catalase activity in human skeletal muscle. *Int J Sports Med* 1984; 5: 11–14.
202. Khassaf M, Child RB, McArdle A, Brodie DA, Esanu C, Jackson MJ. Time course of responses of human skeletal muscle to oxidative stress induced by nondamaging exercise. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1031–1035.
203. Radak Z. *Free Radicals in Exercise and Ageing*. Human Kinetics Champaign IL, USA, 2000.
204. Robertson JD, Maughan RJ, Duthie GG, Morrice PC. Increased blood antioxidant systems of runners in response to training load. *Clin Sci* 1991; 80: 611–618.
205. Hernando R, Manso R. Muscle fibre stress in response to exercise: synthesis, accumulation and isoform transitions of 70-kDa heat-shock proteins. *Eur J Biochem* 1997; 243: 460–467.
206. Kelly DA, Tiidus PM, Houston ME, Noble EG. Effect of vitamin E deprivation and exercise training on induction of HSP70. *J Appl Physiol* 1996; 81: 2379–2385.

207. Salo DC, Donovan CM, Davies KJ. HSP70 and other possible heat shock or oxidative stress proteins are induced in skeletal muscle, heart and liver during exercise. *Free Radic Biol. Med* 1991; 11: 239–246.



7. Etik Kurul Onayı



**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DENEY HAYVANLARI ARAŞTIRMA ETİK KURULU
PROJE ONAY FORMU**

PROJENİN ADI : Sıçanlarda orta dereceli yüzme egzersizinin akut ve kronik stres yanıtına etkisi: davranışsal ve biyokimyasal parametrelerin incelenmesi

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ: Prof. Dr. Berrak Ç. YEĞEN

PROJEDEKİ ARAŞTIRICILAR: Dr. Barış ÇAKIR

PROJENİN YÜRÜTÜLECEĞİ LABORATUVAR : Fizyoloji ABD Lab. M.Ü Fizyoloji ABD

ONAY TARİHİ VE ONAY SAYISI : 02.03.2005- 75.2003.mar

Sayın : Prof. Dr. Berrak Ç. YEĞEN

Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulu'na "Sıçanlarda orta dereceli yüzme egzersizinin akut ve kronik stres yanıtına etkisi: davranışsal ve biyokimyasal parametrelerin incelenmesi" isimli proje ile yapmış olduğunuz başvurunuz, "Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulu" tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Çalışmalarınızda başarılar dileriz.

Doç. Dr. Zafer GÖREN

**Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurul
Genel Sekreteri**

Fikir Belirtenler

Prof. Dr. Özdemir AKTAN

Prof. Dr. Berrak YEĞEN

Doç. Dr. Zafer GÖREN

Araşt. Gör. Gürkan SERT

Vet.Hek. Dilek ÖZBEYLİ

Not: Deneylerin yapılması sırasında ortaya çıkan zorluklar, deney protokolünde yapılması gereken değişiklikler, "Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulu'na" bildirilmelidir. Bütün yazışmalarda, proje onay tarihi ve onay sayısı belirtilmelidir.

8. Özgeçmiş

Doğum Tarihi: 05.08.1974

İş Adresi : Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Tıbbiye Cad. 34668

Haydarpaşa/ İstanbul.

Tel: 0216 414 47 36

Faks: 0216 418 33 27

EĞİTİM BİLGİLERİ:

İlkokul: Feyzullah İlkokulu (İstanbul)

Orta öğrenim: Kadıköy Anadolu Lisesi (İstanbul)

Üniversite: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (İstanbul)

Uzmanlık Eğitimi: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı.

Yabancı Diller: İngilizce

MESLEKİ DENEYİM

Yayınlar – makale ve bildiriler:

a) Uluslar arası dergilerde yayınlanan makaleler:

1- Berna K. Oktar , **Barış Çakır**, Nilgün Mutlu, Çiğdem Çelikel, İnci Alican.

Protective role of cyclooxygenase (COX) inhibitors in burn-induced intestinal and liver damage.

Burns. 2002, 28(3):209-14.

2- Ayhan Bozkurt, **Barış Çakır**, Feriha Ercan, Berrak Ç. Yeğen.

Anti-inflammatory effects of leptin and cholecystokinin on acetic acid-induced colitis in rats: role of capsaicin-sensitive vagal afferent fibers.

Regulatory Peptides 2003, 15;116(1-3):109-18.

3- **Barış Çakır**, Ayhan Bozkurt, Feriha Ercan, Berrak Ç. Yeğen.

The anti-inflammatory effect of leptin on experimental colitis: involvement of endogenous glucocorticoids.

Peptides. 2004, 25(1):95-104.

- 4- Barış Çakır, Hülya Çevik, Gazi Contuk, Feriha Ercan, Emel D. Eksioğlu, Berrak Yeğen.**
Leptin ameliorates burn-induced multiple organ damage and modulates postburn immune response in rats.
Regulatory Peptides 2005 Feb 15;125(1-3):135-144.

b) Ulusal dergilerde yayınlanan makaleler:

- 1- Barış Çakır, Berrak Ç. Yeğen.** Systemic Responses to Burn Injury.
Turkish Journal of Medical Sciences 2004, 34: 215-226.

c) Ulusal kongrelerde sunulmuş bildiriler:

- 1- Barış Çakır, Ayhan Bozkurt, Feriha Ercan, Berrak Ç. Yeğen.**
Leptinin stresle indüklenen kolon hasarı üzerine etkileri. (sözlü)
28. Ulusal Fizyoloji Kongresi İzmir-2002
- 2- Hülya Çevik, Barış Çakır, Gazi Contuk, Feriha Ercan, Emel D. Eksioğlu, Berrak Ç. Yeğen.**
Yanığa bağlı gelişen uzak organ hasarında leptinin anti-inflamatuvar etkisi. (sözlü)
1. Leptin Sempozyumu Konya-2003
- 3- Barış Çakır, Ayhan Bozkurt, Feriha Ercan, Berrak Ç. Yeğen.**
Deneysel kolitte leptinin antiinflamatuvar etkisi: endojen glukokortikoidlerin rolü. (sözlü)
1. Leptin Sempozyumu Konya-2003
- 4- Ayhan Bozkurt, Barış Çakır, , Feriha Ercan, Berrak Ç. Yeğen.**
Deneysel Kolitte Leptinin Antiinflamatuvar Etkisi: Kolesistokinin (CCK) reseptörleri ile kapsaisine-duyarlı vagal afferent liflerin rolü. (sözlü)
1. Leptin Sempozyumu Konya-2003

5- Barış Çakır, Özgür Kasımay, Meltem Kolgazi, Yasemin Ersoy, Feriha Ercan, Berrak Ç. Yeğen.

Sıçanlarda orta dereceli yüzme egzersizinin akut ve kronik stres yanıtına etkisi. (sözlü)

30. Ulusal Fizyoloji Kongresi – Konya- 2004.

6- Barış Çakır, Hülya Çevik, Gazi Contuk, Feriha Ercan, Emel D. Eksioğlu, Berrak Ç. Yeğen.

Leptin yanığa bağlı gelişen immün baskılanmayı azaltmaktadır. (sözlü)

30. Ulusal Fizyoloji Kongresi – Konya- 2004.

d) Uluslararası kongrelerde sunulmuş bildiriler:

1- Barış Çakır, Ayhan Bozkurt, Feriha Ercan, Berrak Ç. Yeğen.

The anti-inflammatory effect of leptin on experimental colitis: Involvement of endogenous glucocorticoids. (poster)

Digestive Disease Week, 2003- Orlando, Florida.

2- Ayhan Bozkurt, Barış Çakır, Feriha Ercan, Berrak Ç. Yeğen.

Leptin and CCK have synergistic anti-inflammatory effect on acetic acid-induced colitis in rats: Role of capsaicin-sensitive vagal afferent fibers. (poster)

Digestive Disease Week, 2003- Orlando, Florida.

3- Barış Çakır, Özgür Kasımay, Ersin Devseren, Berrak Ç. Yeğen.

Leptin delays gastric emptying rate in rats: Role of vagal afferent fibers and CCK-1 receptors. (poster)

Digestive Disease Week, 2004- New Orleans, Los Angeles.

4- Barış Çakır, Özgür Kasımay, Meltem Kolgazi, Yasemin Ersoy, Feriha Ercan, Berrak Ç. Yeğen.

Moderate swimming exercise reduces stress-induced hepatic oxidative injury in rats.

(poster) Integrative Biology of Exercise, 2004- Austin, Texas.

E- Rotasyonlar:

1- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı. (1-28 Ekim 2002)

2- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı. (1-31 Aralık 2002)