

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Anabilim Dalı**

**YÜKSEK YAĞ İÇEREN DİYETE BAĞLI OBEZİTE
MODELİ UYGULANAN SIÇANLARDA EGZERSİZ
ANTRENMANININ AĞRI EŞİĞİ VE BETA ENDORFİN
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Mehmet SEYRAN

Yüksek Lisans Tezi

Antalya, 2014

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Anabilim Dalı

**YÜKSEK YAĞ İÇEREN DİYETE BAĞLI OBEZİTE
MODELİ UYGULANAN SIÇANLARDA EGZERSİZ
ANTRENMANININ AĞRI EŞİĞİ VE BETA ENDORFİN
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Mehmet SEYRAN

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Yaşar Gül ÖZKAYA

**Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2011.02.0122.012).**

“Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2014

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 28 / Ocak /2014

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Yaşar Gül ÖZKAYA**
Akdeniz Üniversitesi
Beden Eğitimi ve Spor Y.O.
Antrenörlük Eğitimi Bölümü



Üye : **Prof. Dr. Ümit Kemal ŞENTÜRK**
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı



Üye : **Doç. Dr. Alpay GÜVENÇ**
Beden Eğitimi ve Spor Y.O.
Antrenörlük Eğitimi Bölümü



ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun / / tarih ve / kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İsmail ÜSTÜNEL
Enstitü Müdürü

ÖZET

Bu çalışmada sıçanlarda, yüksek yağ içeren diyetle oluşturulan obezite modelinde, ağrılı uyarın verilmesi sonrasında ağrı eşiği ve beta endorfin düzeyinin değişiminin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 4 grup ve her bir grupta 10 olmak üzere ağırlıkları 200-260 g arasında değişen 40 adet 3 aylık erkek Sprague Dawley sıçan kullanılmıştır. Çalışma süresince K ve E grupları standart sıçan yemiyle beslenirken YYD ve YYD+E grupları % 50 yağ (hayvansal yağ) içeren diyet uygulanmıştır. E ve E+YYD gruplarına egzersiz antrenmanı programı, 5 gün/hafta olarak, 8 hafta boyunca, hızı ve süresi dereceli olarak artan koşubandı egzersizi kullanılarak uygulanmıştır. Tüm grupların tükenme süreleri, hot plate latansı, plazma ve ACC beta endorfin konsantrasyonu ölçülmüştür. Çalışmamızda sıçanlarda ağrı eşik değerinin ölçümü için önceden ısıtılmış 55 C° de sıçanların sıcak plaka üzerine bırakılıp arka ayaklarını yalama ve sıçramaları ağrılı uyarana yanıt belirtisi olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar ortalama + SS olarak sunulmuş, gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis analizi, tekrarlayan ölçümlerde Wilcoxon testi kullanılmıştır.

E ve YYD+E gruplarının tükenme süresinin, K ve YYD grubundan yüksek, YYD grubunun tükenme süresinin ise, K grubundan düşük olduğu saptanmıştır. Gruplara ait hot plate latans değerleri karşılaştırıldığında, YYD grubunun en düşük hot plate latansına sahip olduğu gözlenmiştir. Grupların plazma beta endorfin konsantrasyonu yönünden karşılaştırılması sonucunda, YYD+E grubunda en düşük beta endorfin düzeyinin saptandığı gözlenmiştir. ACC beta endorfin düzeyleri incelendiğinde, YYD grubunda en düşük düzeylerin saptandığı görülmektedir.

Çalışmamızın sonuçları, YYD uygulamasının sıçanlarda ağrı eşiğini ve ACC beta endorfin konsantrasyonunu düşürdüğünü, bu etkilerin egzersiz uygulamasıyla kısmen geri döndüğünü ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: egzersiz, sıçan, ağrı eşiği, beta endorfin

ABSTRACT

In this study, we investigated pain threshold and beta endorphin concentration in both sedentary and exercise trained rats under high fat diet induced obesity.

Forty male Sprague-Dawley rats were assigned to one of four groups: sedentary control (C), exercise trained (E), high fat diet (HFD) and exercise trained under high fat diet (HFD-T). Exercise trained groups were subjected to 5 days / week for 8 weeks of motor driven treadmill exercise. HFD was induced a diet regimen containing 50% fat. Animals were placed individually on a hot plate at 55°C and withdrawal latency for hind paw was recorded as pain threshold. Results were given + SD, and data of the four groups were analyzed by using Kruskal Wallis test, and repeated measurements of groups were done by using Wilcoxon test.

Animals in T and HFD-T groups had significantly higher exhaustion time compared to C and HFD groups. HFD group had lowest pain threshold latency compared to other groups. At plasma in HFD-T group and in ACC of HFD group had lowest beta endorphin concentrations.

We concluded that exercise training restores the hyperalgesic response and partially beta endorphin concentration at ACC in HFD-induced obesity model of rats.

Key Words: exercise, rat, pain threshold, beta endorphins

TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmalarım sırasında, sonrasında bana yardımcı olan ArŐ. Gör. Aliye AKSOY GÜNDOĐDU'ya,

ÇalıŐmamda emeği geçen Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Histoloji Anabilim Dalı teknisyeni Sibel ÖZER'e,

Tez çalıŐmamın istatistik kısmında yardımlarını esirgemeyen ArŐ. Gör. Hakan HEKİM'e,

Lisansüstü eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen Sağlık Bilimleri Enstitüsü personellerine,

Ayrıca hayatım boyunca beni destekleyen tüm aile fertlerime ve eŐime teŐekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
GRAFİKLER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite	3
2.1.1. Vücut Yağ Dağılımı	3
2.1.2. Obezitenin Sınıflandırılması	3
2.1.2.1. Eksojen Obezite	3
2.1.2.2. Endojen Obezite	6
2.2. Obezite ve Fiziksel Egzersiz	6
2.2.1. Aerobik Egzersiz	7
2.2.2. Anaerobik Egzersiz	7
2.2.3. Adölesan Dönem ve Egzersiz	7
2.3. Ağrı	8
2.3.1. Ağrı Eşiği	8
2.3.2. Ağrı Mekanizmaları ve İletimi	9
2.3.3. Ağrı İletimi İle İlgili Nöronlar	9
2.3.3.1. Nosisepsiyon	10
2.3.4. Ağrı Tipleri	14
2.3.4.1. Akut Ağrı	14
2.4. Beta Endorfin	16
2.4.1. Beta Endorfinin Genel Yapısı ve Özellikleri	17
2.4.2. Opioid Reseptörler	17
2.4.3. Endojen Opioidler	18
GEREÇ VE YÖNTEMLER	19
3.1. Egzersiz Protokolü	19
3.2. Tükenme Protokolü	20
3.3. Hot Plate protokolü	20
3.4. YYD Protokolü	20
3.5. Mikrodiyaliz Kanülünün Yerleştirilmesi	21
3.6. Tiyonin Boyama Yöntemi	21
3.7. Dokuların Çıkarılması	22
3.8. Plazma β -endorfin Düzeyi ve ACC β -endorfin Düzeyi Tayini	22

3.9. Beyin dokusu kesitinin boyanması	22
BULGULAR	23
TARTIŞMA	36
SONUÇLAR	41
KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	55

TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
1.	Beden Kitle İndeksi	4
2.	Sinir Liflerinin Özellikleri ve Fonksiyonları	11
3.	Periferal duyarlılıkta oluşan nöroaktif maddeler	12
4.	Haftalara Göre Besin, Su Tüketimleri ve Ağırlık Değişimleri	25
5.	Grupların Epididimal Yağ Kitlesi Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması	26
6.	Grupların İnterskapular Yağ Kitlesi Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması	27
7.	Grupların Karaciğer Ağırlıklarının Karşılaştırılması	28
8.	Grupların Tükenme Sürelerinin Karşılaştırılması	29
9.	Grupların İlk Hafta ve Son Hafta Hot-plate Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması	30
10.	Grupların Dinlenim ve Egzersiz Sonrası Hot-plate Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması	31
11.	Grupların Plazma Beta Endorfin Düzeylerinin Karşılaştırılması	33
12.	Grupların ACC Beta Endorfin Düzeylerinin Karşılaştırılması	34

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik		Sayfa
1.	Haftalara Göre Ağırlık Değişimi	23
2.	Haftalara Göre Yem Tüketimi	24
3.	Haftalara Göre Su Tüketimi	24
4.	Grupların Epididimal Yağ Kütlesi Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması	26
5.	Grupların İnterskapular Yağ Kütlesi Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması	27
6.	Grupların Karaciğer Ağırlıklarının Karşılaştırılması	28
7.	Grupların Tükenme Sürelerinin Karşılaştırılması	29
8.	Grupların İlk Hafta ve Son Hafta Hot-plate Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması	31
9.	Grupların Dinlenme ve Egzersiz Sonrası Hot-plate Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması	32
10.	Grupların Plazma Beta Endorfin Düzeylerinin Karşılaştırılması	33
11.	Grupların ACC Beta Endorfin Düzeylerinin Karşılaştırılması	35

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACC	: Anterior Singulat Korteks
ATP	: Adonezin Trifosfat
BE	: Beta Endorfin
BIA	: Bioelektrik İmpedans
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CART	: Kokain ve Amfetamin Regülatör Transkript
DAGAT	: Diaçil Gliserol Açıl Transferaz
EAA	: Eksitatör Aminoasitleri
EBH	: Egzersize Bağlı Hipoaljezi
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
HPL	: Hormona Duyarlı Lipaz
11-HSD-1	: 11-Hidroksisteroid Dehidrogenaz-1
IASP	: Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği
LA	: Laktik Asit
MSH	: Melanosit Uyarıcı Hormon
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NMDA	: N-Metal D-Aspartat
NS	: Nosiseptif Spesifik
POMC	: Preopiomelanokortin
PPAR	: Peroksizom Proliferatör Aktivatör Reseptör
SG	: Substantia Gelatinosa
VPL	: Ventral Posterolateral
WHR	: Bel Kalça Oranı
µl	: Mikrolitre
°C	: Santigrat derece
ml	: Mililitre
M	: Molar

GİRİŞ

Ağrı eşiği, merkezi sinir sisteminde bulunan nörotransmitter ve nöromodülatörlerce düzenlenen karmaşık bir durumdur. Ağrı eşiği yaş, cinsiyet, depresyon ve bireysel farklılıklardan etkilenmektedir (1, 2, 3). Son yıllarda, obez bireylerde ağrı eşiğinin farklılığına ilişkin çalışmalar bildirilmiştir (4, 5, 6, 7, 8, 9). Bu çalışmaların bazılarında, zayıf bireylere oranla obezlerde ağrı eşiğinin daha yüksek olduğu, bazılarında ise daha düşük olduğu ifade edilmektedir. Roane ve ark., obez Zucker sıçanların, normal ağırlıktaki sıçanlara oranla ağrılı uyarana daha hassas olduğunu ortaya koymuştur (9). Literatür bulguları obezitenin, ağrı eşiğini hangi mekanizma ile değiştirdiğini kesin olarak ortaya koymamıştır.

Obezite ve ağrı eşiği üzerine yapılan çalışmalarda ileri sürülen mekanizmalardan biri, obez bireylerde gözlenen deri kalınlığı ve duysal nöronların yoğunluğudur (10,11). Öte yandan son yıllarda obeziteye bağlı hormonal değişiklikler, hem obeziteye yol açma, hem de ağrı algısına katkıda bulunma bakımından sorumlu tutulmaktadır. Özellikle leptin ve grelin gibi hormonların, oreksin, nöropeptid Y gibi peptidlerin salınımını etkileyerek, obezite gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (12,13). Öte yandan bu hormonların, merkezi sinir sisteminde endojen opiyatların etkinliğini artırarak ağrı duyarlılığını etkilediğine ilişkin deliller bulunmaktadır. Endojen antinöseptik etkili olduğu bilinen hormonlardan biri beta endorfin'dir. Grelina ve nöropeptid Y'nin, merkezi sinir sisteminde beta endorfin (BE) salınımını etkilediği gösterilmiştir (14).

Egzersiz, pek çok sağlıkla ilişkili durumun tedavisinde olduğu kadar, obezitenin önlenmesinde de önerilmekte, özellikle obeziteye bağlı kalp-damar hastalıklarının tedavisinde ve gelişiminin azaltılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Egzersizin vücutta neden olduğu pek çok değişiklikten biri, düzenli egzersiz yapanlarda (antrene bireylerde) gözlenen ağrı duyusu ile ilgili değişikliklerdir. Egzersiz sırasında veya sonrasında hipoaljezi (EBH= egzersize bağlı hipoaljezi) gözlemlendiği bilinmektedir (15). Egzersize bağlı hipoaljezik yanıtta büyük ölçüde ağrı eşiği (16,17) ve ağrı toleransının (18) artması ve ağrı duyusu algısındaki (nosisepsiyon) değişiklikler (19) sorumlu tutulmaktadır. Farklı egzersiz yoğunluğu ve protokolleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, EBH'nin, maksimal oksijen tüketiminin % 60-75'i düzeyinde uygulanan egzersiz protokollerinde, ya da dereceli olarak uygulanan egzersiz protokollerinde, yoğun yüklenme sırasında ortaya çıktığı gösterilmiştir (20, 21).

Egzersiz sırasında/sonrası ortaya çıkan ağrıya ilişkin değişiklikleri açıklamak üzere ileri sürülmüş olan teorilerden biri, "endorfin hipotezi"dir (22, 23). Egzersiz sırasında, analjezik etkileri olduğu bilinen çeşitli endorfinlerin, kanda (20, 21) ve BOS'ta (24, 25) artmış olduğu, ayrıca nosiseptif aferent liflerde spinal ve supraspinal düzeyde reseptörleri olduğu gösterilmiştir (26). Bunlardan en çok bilinenleri β -endorfin, enkefalinler ve dinorfin'dir. Egzersize bağlı hipoaljeziyle ilgili araştırmalar nörotransmitter, nöromodülatör ve hormon olarak etki ettiği gösterilmiş olan β -endorfin üzerine yoğunlaşmaktadır (15). Egzersizden sonra kanda β -endorfin konsantrasyonunun arttığını ortaya koyan pek çok çalışma bulunmaktadır (27, 28, 29). β -endorfin ayrıca göz, kalp, adrenal medulla gibi periferik dokuların yanı sıra medulla spinalis ve beyinde de bulunmaktadır (26). Yapılan çalışmalarda,

kanda artan β endorfin düzeyinin, MSS (merkezi sinir sistemi)'nden salınan miktarı yansıtmadığı, çünkü periferik kana geçtikten sonra β -endorfinin kan beyin bariyerini geçmediği ve tekrar beyin dokusuna girmediği gösterilmiştir (30). Bu alanda yapılan çalışmalar egzersize bağlı β -endorfin düzeyi artışının, spesifik beyin bölgelerindeki salınımına bağlı olduğuna işaret etmektedir. Boecker ve ark., 2 saatlik koşudan sonra beyin çeşitli bölgelerinde β -endorfin düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (31). Bu bölgelerden bazıları, hipotalamus, periakvaduktal gri cevher, striatum, frontal korteks, amigdala, hipokampus ve ACC (anterior singulat korteks)'tir.

ACC, duygu-durum değişiklikleri ve bilişsel işlevlerin yanı sıra ağrı algısını da etkileyen bir bölgedir (32). Klinik çalışmalarda, inatçı ağrının giderilmesi amacıyla ACC'de cerrahi manipülasyon uygulamalarının yapıldığı bildirilmiştir (33, 34, 35). Fonksiyonel görüntüleme teknikleri kullanılarak, ağrılı uyaran verilmesinden sonra, ACC'de, aktivasyon artışı olduğu gösterilmiştir (32, 36). Fonksiyonel görüntüleme teknikleri, ağrılı uyan verildikten sonra ACC'de beta endorfin salınımının arttığını ortaya koymaktadır. Ancak obez bireylerde ağrılı uyaran verilmesi sonrası ACC'de BE salınımına ilişkin kanıta raslanmamıştır.

Beyin mikrodializi, beyin dokusu ekstrasellüler sıvıyı analiz etmek için kullanılan bir yöntemdir. İlk kez 1966 yılında, Bito ve ark., köpek serebral hemisferinde mikrodializ yöntemini uygulamışlardır (37). Günümüzde yöntem yenilenmiş ve çeşitli dokulardan elde edilen sıvıda hormon, substans ve nörotransmitterlerin biyokimyasal analizinde yaygın olarak kullanılır olmuştur. Beyin dokusunda doku hasarını minimize ederek, küçük miktarda elde edilen diyalizat, çeşitli analitik yöntemlerle beyin kimyasının incelenmesine olanak vermektedir. Mikrodializ tekniğinde kullanılan prob, hemodiyaliz membranına benzer bir membran ile bölünmüş olan iki kompartmanlı bir yapıdır. Giriş (inlet) ve çıkış (outlet) tüpleri (kanülleri), beyin araştırılan bölgesine sıvı verilmesine olanak tanımaktadır. Dokuya verilen sıvı belirli bir bekleme döneminden sonra, doku intersiyel sıvısındaki solütlerin difüzyonuna uğramakta, çıkış kanülünden geri alınan sıvıdaki çeşitli maddelerin analizine olanak tanımaktadır. Araştırılması planlanan maddenin molekül büyüklüğüne, ya da araştırılacak olan bölgenin özelliğine göre uygun prob seçenekleri uygulanmalıdır. Mikrodializ yöntemi ayrıca doku biyopsi ya da diseksiyonu için de kullanılmaktadır. Stereotaksik çerçeve kullanılarak yerleştirilen mikrodializ kanülü, araştırma amacına uygun olarak kalıcı olarak yerleştirilebilmekte ve uyanık hayvanlarda analiz yapmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (38).

Bu çalışmada sıçanlarda, yüksek yağ içeren diyetle oluşturulan obezite modelinde, ağrılı uyaran verilmesi sonrasında ACC'de BE düzeyinin değişiminin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla ACC'e yerleştirilen olan mikrodializ kanülü ile, ACC'de hücreler arası sıvı perfüzyonla (mikrodializat) elde edilmiş, elde edilen mikrodializattan BE konsantrasyonu tayin edilmiştir. Çalışma sedanter ve antrene sıçanlarda tekrarlanmış, obezitede gözlenen ağrı duyarlılığındaki değişimde, egzersiz antrenmanının etkisi değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Son 20 yılda ucuz, lezzetli ve yüksek yağ içeren birçok gıda maddesinin ortaya çıkmasıyla diyetdeki yağ miktarı hızla artmıştır (39). Yüksek yağ içeren diyet (YYD) ile beslenme, insan metabolik sendromuna paralel olarak kemirgenlerde obezite ve metabolik hastalıkları indükleyebilmektedir (40,41). Gerçekten de YYD'nin ratlarda vücut yağ oranı artışına sebep olduğu bildirilmiştir (42,43).

Obezite oluşumundaki en önemli nedenlerden biri de yüksek yağlı diyet beslenmedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından “sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularının normal veya aşırı şekilde birikmesidir” şeklinde tanımlanan obezite; besinlerle alınan enerji miktarının, metabolizma ve fiziksel aktivite ile tüketilen enerji miktarını aştığı durumda; vücutta fazla miktarda yağ birikmesi sonucu ortaya çıkan; davranış, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks, multifaktöriyel kaynaklı ve tedavi edilmesi zorunlu olan bir hastalıktır. Sosyal, davranışsal, kültürel, fizyolojik, metabolik ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir (44,45).

Günümüzde yaşam tarzı ile ilişkili olan en yaygın problemlerden birisi, vücut ağırlığının fazla olmasıdır. Vücut ağırlığının fazla olması veya obezite, kalp ve solunum hastalıkları, Tip 1 veya Tip 2 diyabet, hipertansiyon, bazı kanser türleri ve erken ölüm gibi birçok kronik hastalık gelişiminde anahtar risk faktörüdür. Son çalışmalar, fazla vücut yağının sağlık risklerinin sadece belirgin obezite ile değil, vücut ağırlığındaki küçük artışlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (46,47).

İnsanların sağlıklı ağırlıklarının ne olduğunu yani obeziteyi veya fazla kilolu olma durumunu belirlemek için; ağırlık ve boy arasındaki ilişkinin basit bir ölçümü olan beden kitle indeksi (BKİ), bel çevre ölçümü, deri kıvrım kalınlığı, bioelektrik impedians analizi gibi birçok yöntem kullanılmaktadır. Fakat bunlardan Beden Kütle İndeksi ve Bel Çevresi ölçümü en yaygın olarak kullanılan yöntemdir(48,49).

Beden kitle indeksi (BKİ), obezite tanısında en çok kullanılan yöntemlerden birisi olup, kişinin vücutağırlığının, boy uzunluğunun karesine (kg/m²)bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. Dünya Sağlık Örgütü, 18.5-24.9 arasındaki değerleri “normal vücutağırlığı” olarak değerlendirmektedir. BKİ'nin vücutyağ yüzdesinden çok, vücut yağının boyla ilişkili bir göstergesi olduğu da bildirilmektedir (50).

BKİ'si 30'un üzerinde olan bir kişi obez, 25'in üzerinde olan ise vücut ağırlığı fazla olarak tanımlanmaktadır. Tipik olarak, 18.5 ve 24.9 arası “sağlıklı”; ancak 25-29 arası ilişkili hastalıklar açısından risk altında, 30 ve daha yukarısı orta düzeyde bir risk olduğunu göstermektedir.

Tablo 1. Beden Kütlesi İndeksi

Beden Kütlesi İndeksi (kg/m²)	
<18.5	Zayıf
18.5-24.9	Normal Ağırlık
25-30	Fazla Kilolu
>30	Obez

2.1.1. Vücut Yağ Dağılımı

BKİ pratik bir yöntem olmasına rağmen vücuttaki yağ kitlesini ve yağın vücutta dağılımını net olarak verememektedir. Çünkü vücut bölgelerine göre yağ dağılımı değerlendirilmesi yapılamaz. Örneğin karın bölgesi (abdominal) yağ dokusundaki artış obezitenin yarattığı riski daha da artırabilmektedir. Bu amaçla vücuttaki lokal yağ dağılımını ölçen çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Son yıllarda yağsız doku kitlesi ve yağ dokusunun elektriksel geçirgenliğinin farklı olmasına dayanılarak geliştirilen BIA yöntemi taşınabilir bir cihazla ve kullanıcı deneyimi gerektirmeksizin çabuk sonuç verdiği için giderek yaygın bir şekilde kullanılmaya başlamıştır (51). Bel ve kalça oranı (WHR) vücut yağ dağılımının bir göstergesi olarak epidemiyolojik araştırmalardan geliştirilen ilk antropometrik yöntemdir (52).

2.1.2. Obezitenin Sınıflandırılması

Obezite gelişmesinde birçok çevresel, psikolojik ve genetik faktör rol oynamaktadır (53). Obezite bazı nedenlere göre sınıflandırılması iki ana başlıkta toplanabilir.

2.1.2.1. Eksojen Obezite

Eksojen obezite, alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki dengesizlikten dolayı oluşmuş ise de bunun meydana gelmesinde bazı etiyolojik nedenlerin etkili olmasından kaynaklanır (54,55).

Genetik Faktörler:

Obezite oluşumunda genetik etmenlerin %25-80 oranında rol oynadığı düşünülmektedir. Ailedeki şişmanlık çocukluk çağı obezitesi en kuvvetli risk kaynaklarıdır. Aile ilişkisi çocuğu hem genetik hem de çevresel olarak etkilemektedir. Obeziteye neden olarak, biyolojik bozuklukların hipotalamustaki enerji dengesini düzenleyen mekanizmalarda olduğu düşünülmektedir (56). Genetik olarak obez olmaya yatkın olan çocuklarda obezitenin, oluşumunda çevresel faktörlerin etkisinin olduğu kabul edilmiştir (57).

Yaş :

Obezite her yaşta görülmektedir. Şişman yetişkinlerin önemli bir oranında şişmanlığın çocukluk hatta süt çocukluğu devresinden itibaren başlar (56). Fizyolojik olarak vücut yağ dokusunun hızlı arttığı dönemlerde obezite daha sıklıkla görülmektedir. Bu dönemler yaşamın ilk 5 yılı, 5-6 yaşları arası adölesan dönemdir. Fizyolojik olarak yağ dokusundaki bu artışın

bir anlamı vardır. Bu yaşlarda vücutta büyük değişiklikler meydana gelir. Süt çocukluğu dönemi sonunda yürümenin başlaması ile artan hareket için gereken enerji, adölesan dönemde ise hızlı büyüme nedeni ile gerekli enerji ihtiyacı yağ dokusundaki artış dengelenmiştir. Yağ dokuları oluştuktan sonra kaybolmaz (55).

Çocukluk döneminde oluşan obezitenin yaş ilerledikçe kendiliğinden düzelmesi mümkünken, çocukluk ve adölesan dönemde oluşan obezitenin erişkin dönemde de devam etme şansı yüksektir (56).

Cinsiyet:

İlkokul çağında ve puberte dönemlerinde kızlar arasında erkeklere oranla daha yüksek oranda şişmanlık vakasına rastlanmaktadır. Adölesan dönemde, kızlarda adipoz doku, erkeklere oranla daha fazla yükselir. Bursa/Orhangazi’de yapılan çalışmada kızlarda yaş grupları büyüdükçe kilo fazlalığı prevelansının yükseldiği tespit edilmiştir (55).

Beslenme Alışkanlıkları :

Bireylerde dengesiz ve bilinçsiz beslenme sonucunda şişmanlık meydana gelmektedir. Obezitede en önemli faktör hızlı ve fazla yeme davranışıdır. Çünkü yağ depolanması hızlandıkça yağ hücrelerinin oluşum hızı özellikle fazladır. Yağ depolanması hızlandıkça yağ hücrelerinin sayısı da artar. Bebeklik dönemindeki beslenme şekli çocuğun ileri yıllardaki beslenme alışkanlıklarını belirler (57).

Fiziksel Aktivite:

Yeteri kadar yapılamayan egzersiz ve durgun hayat tarzı obezitenin meydana gelmesini sağlayan en önemli faktörlerden biridir. Adölesan dönemde fiziksel aktiviteyi kısıtlayan en önemli faktörlerden biride televizyon izlerken sedanter yaşam biçimine neden olan besin tüketimidir. Günlük televizyon izleme süresi ile obezite arasında doğru orantı bulunmaktadır. Öztora ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada televizyon izleme ile obezite arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur (56). Obezite sıklığı 4 saatten daha fazla televizyon izleyen çocuklarda 1 ya da 1 saatten daha az televizyon izleyen çocuklara göre daha yüksek olarak saptanmıştır (58).

Sosyo-Ekonomik ve Kültürel Düzey:

Yapılan çalışmalarda obezitenin gelişmiş ülkelerde sosyoekonomik durumu düşük olanlarda, gelişmekte olan ülkelerde ise sosyoekonomik durumu yüksek olan kesimlerde daha sık olduğu gösterilmiştir. Şiddetli obezite ise sosyoekonomik durumdan bağımsızdır. Beslenme biçimi ve beslenme alışkanlığı olarak yüksek kalorili yiyeceklerle beslenen bireyler eksojen obezite daha kolay gelişmektedir (58).

Psikolojik Faktörler:

Obezite ile psikolojik faktörler arasında bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Anne, baba ve çocuk arasında olumsuz ilişkilerin meydana gelmesi, çocukların ruhsal yapısını bozarak onları aşırı derecede yemeye doğru yönlendirebilmektedir (58). Bu durum çocuğun okul başarısını olumsuz yönde etkileyerek, arkadaş edinememe, sosyalleşmesinde düşüşün yaşanması gibi davranış bozukluklarının oluşması sonucunda çocuğun pasifleşerek aşırı yeme

davranışları ortaya çıkar (55,56).

Bazı çocuklarda psikolojik sorunlara tepki olarak aşırı iştahsızlık, bazılarında ise fazla yeme şeklinde ortaya çıkar (57). Bu nedenle adölesan dönemde ortaya çıkan obezitenin psikolojik bozukluklar nedeni ile daha da artmasına neden olmaktadır (55).

2.1.2.2.Endojen Obezite

Hormonal veya genetik bir bozukluğa bağlı olarak gelişen obeziteye sekonder veya endojen obezite denir (55).

Endokrin Nedenler:

Obez bireylerde kanda serbest yağ asitleri, gliserol, keton düzeyleri artmıştır. İnsüline direnç vardır ve buna bağlı hiperinsülinizm gelişir. İnsülin etkisiyle lipoliz azalmış, lipid depolanması artmıştır (59,60).

İlaçlar:

Glikokortikoidler, trisiklik antidepresanlar, antitroid ilaçlar, östrojen, progesteron, lityum, fenotiyazin, siproheptadin.

Genetik Sendromlar:

Turner sendromu, prader-willi sendromu, bardet-biedl sendromu, cohen sendromu, carpenter sendromu, down sendromu.

Hipotalamik Bozukluklar:

Son yıllarda obezitenin artışıdaki sıklığın nedeni olarak, endüstrinin gelişmesi sonucunda fiziksel güce dayalı yaşam tarzı yerine hareket azlığının olması ile beraber fazla enerjili yiyeceklerin tüketilmesi olarak görünmektedir (55).

2.2. Obezite ve Fiziksel Aktivite

Fizik aktivite, iskelet kaslarının kasılması sonucunda üretilen, bazal düzeyin üzerinde enerji harcamayı gerektiren bedensel hareketlerdir. Egzersiz, fizik aktivitenin alt sınıfı olarak kabul edilir. Planlı yapılandırılmış, istemli, fiziksel uygunluğun bir ya da bir kaç unsurunu geliştirmeyi amaçlayan sürekli aktivitelerdir (60).

Egzersizin amacı oksijen dağılımını ve metabolik süreçleri yoluna koymak, kuvveti, dayanıklılığı geliştirmek, vücut yağını azaltmak, kas-eklem hareketlerini iyileştirmektir. Bütün bu yararlar iyi bir sağlık için gereklidir ve herkes günlük yaşamına rutin bir egzersiz programı katmalıdır. Egzersiz için genç-yaşlı ayırımı yoktur, bununla birlikte yorucu egzersizin riskleri vardır. Haftada 3 kez, 20 dakika ve yukarısı bir egzersiz yeterlidir. Haftada 5 kere ya da daha fazla seanslar için 15-25 dakikalık süreler üst düzey yarar sağlar. Aerobik ve anaerobik olmak üzere iki tip egzersiz bulunmaktadır (60,61).

2.2.1. Aerobik Egzersiz

Aerobik egzersiz, daha uzun süreli fakat daha az kuvvet harcanarak yapılır (Karacabey, 2009). Uzun mesafe koşuları, yüzme, kayak aerobik egzersizlerdir. Aerobik egzersizde sadece kastaki depolanmış enerji kaynakları (yağ dokusundaki yağ ve karaciğer glikojeni) da kullanılmaktadır (61).

Aerobik egzersiz dayanıklılığı inşa eder ve kalbin pompalama yeteneğini dengede tutar, uzayan dönemlerde çalışma oranını yükseltir. Düzenli uygulamalar kardiyak fonksiyonları güçlendirir, HDL (iyi kolesterol) düzeyini artırır, omurgayı kuvvetlendirir ve kan şekeri düzeyini azaltır. Bazı kanser türlerine de olumlu etkileri vardır. Ayrıca vücut yağ oranını azaltarak dış görünümü düzenler, kendini iyi hissetme duygusunu oluşturur. Stres ile mücadelede en iyi çaredir.

2.2.2. Anaerobik Egzersiz

Ağırlık kaldırma gibi anaerobik egzersize örnek olan egzersizlerde kısa süre ile aşırı bir kuvvet harcanması gerekir (60). Anaerobik egzersizin anahtar özelliği, kısa sürede daha fazla enerjinin harcanmasının gerekliliğidir. Bunun için gerekli olan enerji kasın kendi enerji depolarından yani fosfokreatinin veya glikojenden sağlanır (61). Laktik asit dışarı atılır, kasların ve kanın laktik asit tolerasyonu artar ve kas güçlenir.

2.2.3. Adölesan Dönem ve Egzersiz

Adölesan dönem, kişinin anatomik ve fizyolojik değişim ve gelişimlerinin maksimum düzeyde olduğu ve bazen bu değişikliklere adaptasyonda bir takım problemler yaşadığı bir dönemdir. Bu dönemde ergen bireylerde, kaslarındaki kuvvet ve esnekliklerindeki dengesizlik nedeni ile fazla kullanıma bağlı olarak, çok çabuk yaralanmalar meydana gelebilir. Yine bu dönemde kemiklerde bulunan büyüme plaklarının henüz kapanmamış olmasına bağlı büyümenin devam etmesi nedeniyle verilen egzersiz programında dikkatli olunmalıdır. Aşırı yüklenmenin bu dönemde büyümeyi olumsuz etkilediği görüşü kabul edilmektedir. Bu nedenlerle bireyin fiziksel kapasitesi bilinmeli ve gereksiz zorlamalardan kaçınılmalıdır. Bu dönemdeki bireylere daha çok vücut ağırlığı kullanılarak yapılan egzersizler tavsiye edilir (62).

Adölesan dönemde obezitenin önlenmesi, sağlıklı besin seçimi ve düzenli fiziksel aktivitenin yapılması konusunda öğretmenlerin de eğitilmesi gerekir. Fiziksel aktivite ile enerji harcaması arasındaki etkileşim şişmanlığın oluşmasında önemli rol oynar (57).

Obezler genellikle az hareket etme eğiliminde oldukları için, tedavilerinde de egzersiz ihmal edilmemelidir. Düşük kalorili diyetin yanında ağır egzersiz programlarının uygulanması doğru değildir. Çünkü obezlerde egzersizin amacı sadece kilo vermek değil, sağlıklı yaşam için davranış değişikliği kazandırmaktır (54,61). Obezitenin önlenmesinde tüm ergenlerin her gün egzersiz yapmaları ve bunu hayatlarının bir parçası olarak görmeleri gerekir. Egzersiz ile yağ kaybı artarken, yağsız doku kitlesi korunmaktadır. Böylece egzersiz uzun süreli kilo kontrolünde etkili olup, obezitenin relapsını azaltır (61). Obeziteden korunma, çocukluk

dönemi obezitesi adına sağlıksız beslenme ve egzersiz alışkanlıklarının sağlıklı davranış biçimleri ile değiştirme prensibine dayanır (63). Baltacı ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, adölesanlarda obezite tedavisinde, düşük kalori diyeti ile birlikte verilecek aerobik egzersiz programı ile olumlu sonuçlar alındığı belirtilmiştir (64). Derman ve arkadaşları ise; yüzme sporunu düzenli yapan adölesanlarda beslenme alışkanlıklarında olumlu değişikliklerin olduğu sonucunu bulmuşlardır (64).

Adölesan dönemde ve yetişkinlikte egzersiz;

- Fiziksel egzersiz, sağlık ve kendini iyi hissetme, büyüme ve gelişmeyi sağlamak,
- Yetişkinlikte aktif yaşam stilini oluşturmak,
- Kemik mineral yoğunluğunu arttırmak ve ilerde osteoporoz oluşma riskini azaltmak,
- Aşırı kilo veya obezite insidansını ve yetişkinlikte kronik hastalıkların görülme riskini azaltmak (65).

2.3. Ağrı

Ağrı çok faktörlü kompleks bir olgudur ve yıllar boyunca bilim insanları tarafından yapılandırılmış tanımlardan sonra günümüzde, Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği (International Association for the Study of Pain, IASP) tarafından yapılmış olan tanım en fazla kabul gören ağrı tanımı olmuştur. IASP' ye göre ağrı, "gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili, duyuşsal ve emosyonel hoş olmayan oldukça sübjektif bir deneyimdir". Bu tanıma göre ağrı gerçek bir duyu değil, algıdır ve duyuşsal (sensoryal), duygusal (etkilenen, emosyonel) ve bilişsel bileşenlerden oluşmaktadır. Bileşenler ağrının şiddet, süre ve yerleşim olarak algılanmasını (duyuşsal), motivasyonel değişiklikler ve nahoşluk hissi duyulmasını (duygusal), ağrıya bağlı korku, anksiyete ve farkındalık yaratılmasını (bilişsel) sağlar (66).

Çok bileşenli ve kişinin deneyimleriyle ilgili bir olgu olan ağrının başlaması, algılanması, iletimi ve ağrıya karşı verilen cevap bir dizi karmaşık mekanizmalar sonucu gelişir:

2.3.1. Ağrı Eşiği

Ağrı eşiği, sensorial algılama alanlarını uyararak talamus ve kortekste ağrı deneyimine yol açacak minimum uyarı olarak tanımlanmaktadır. Ağrı eşiği kişiden kişiye değişebildiği gibi aynı kişide zaman içinde de değişiklik gösterebilir. Psikolojik durum, kültürel farklılıklar, dini inanç, yorgunluk, ağrı hafızası, fiziki ortam ağrıya karşı oluşan reaksiyona, tepkileri ve ağrının şiddetini etkiler (67,68).

Ağrı eşiğini azaltan nedenler arasında; uykusuzluk, yorgunluk, anksiyete, korku, üzüntü, çaresizlik, depresyon, öfke, rahatsız edici bir ortamda bulunma, iş ve prestij kaybı, ailevi kaygılar, tedirginlik ve stres sayılabilir. Ruhsal durumun iyi olması veya düzelmesi, yeterli uyku, dinlenme, anlayış, dışa dönük kişilik, gevşeme ise ağrı eşiğini arttıran nedenlerdendir (69).

2.3.2. Ağrı Mekanizmaları ve İletimi

Nosiseptif süreçlerin başlangıç noktası primer aferent nosiseptörlerdir. Bunlar mekanik, termal ve kimyasal uyarılara yanıt veren sinir uçlarıdır. Nosiseptörün yanıt özelliklerine bağlı olarak spinal korda doğru bir yayılım meydana gelir. Ağrı bilgisinin yayılımı ile ilgili reseptörler iki sınıfta ele alınabilir: A-delta mekanotermal ve C polimodal nosiseptörler.

Birçok ağrı tipi primer aferent nöronların, özellikle C polimodal nosiseptörlerin uyarılması ile başlar. Ancak nosiseptör aktivasyonu sürecinde başka etkenler de işin içine girer. Örneğin, cildin çizilmesi bu bölgede inflamatuvar süreçleri de başlatır ve buna bağlı çeşitli maddeler salgılanır. Normal koşullarda mekanik, termal ve kimyasal uyarılar yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri harekete geçirirler. Klinikte ise ağırlı uyarın, uzamış travma ve doku harabiyetine bağlıdır. Doku harabiyeti inflamasyona ve dolayısıyla nosiseptörlerin daha fazla uyarılmasına yol açar.

Ağırlı uyarın dört aşamada üst merkezlere doğru bir yol izler. Bu aşamalar transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyondur (70).

a. Transdüksiyon: Bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Örneğin her sıcak uyarın ağırlı değildir. Sıcak bir uyarının ağırlı hale geçebilmesi için belirli bir derecenin üzerine çıkması gerekir. Nosiseptörler normal bir sıcaklığa karşı duyarsız kalırken sıcaklığın artışı ile duyarlı hale geçerler (70).

b. Transmisyon: Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin daha üst merkezlere doğru iletilmesidir. Bu iletimde miyelinli A-delta lifleri ve miyelinsiz C lifleri etkin rol üstlenirler. Miyelinli A-delta lifleri hızlı ileten, sensitizasyona açık, termal ve mekanik uyarınlarla uyarılan liflerdir. Miyelinsiz C lifleri ise polimodal bir özellik gösteren, her türlü uyarına karşı duyarlılığı olan, yavaş ileten liflerdir. Diğer sinir lifleri de çeşitli biçimlerde ağırlı uyarının iletimine katılırlar (70).

c. Modülasyon: Başlıca omurilik seviyesinde cereyan eden bir olaydır. Geçmişte spinal kord sadece bir ara durak olarak kabul edilirdi. Ancak 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen Kapı Kontrol Teorisi ile ağırlı uyarının omurilikte ciddi bir engel ile karşılaştığı ortaya çıkmaktadır. Ağırlı uyarın spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir (70).

d. Persepsiyon: Omurilikten geçen uyarının çeşitli çıkan yollar aracılığı ile üst merkezlere doğru iletilip ağrının algılanmasıdır (70).

2.3.3. Ağrı İletimi ile İlgili Nöronlar

A-delta ve C lifleri omuriliğe girince hemen ikiye ayrılırlar. Birkaç segment yukarı aşağıya devam ederek Lissauer traktusunun bir kesimini oluştururlar. Bunların akson kollateralleri de dorsal boynuz içine girer. Nosiseptif sinir uçlarının bu santral terminalleri dorsal boynuz gri cevherinin marjinal zonu (lamina-I) ile subsantia gelatinosa (lamina-II)'da yer alan nöronlarla sinaps yaparlar. Bazı A-delta liflerinin uzantıları daha derinde bulunan lamina-V hücrelerine ulaşır (71,72,73).

Ağrılı uyarıyı taşıyan periferik liflerin hücre cismi, yani ağrı yolunun 1. Nöronu arka kök ganglionlarında yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantia gelatinosa'da (SG) arka boynuz hücreleri ile sinaps yapar (2. nöron). Yani ağrı iletiminde ikinci durak spinal korddur. Substantia gelatinosa'da enkefalinergic ara nöronlar bulunmaktadır. Ağrı yolunun 3. nöronu talamustadır (71,72,73).

Arka boynuzdaki nöronlar 3 çeşittir.

a. Projeksiyon nöronları (santral geçiş hücreleri); oluşan sinyal ve impulsları anterolateral aferent sistemden üst merkezlere iletirler. Projeksiyon nöronlarını başlıca iki grupta incelemek olasıdır. Lamina I'de yoğun olarak bulunan ve sadece A-delta ve C lifleri ile uyarılan projeksiyon nöronları “**nosiseptif spesifik=NS**” dır. Lamina I ve V'de bulunan ikinci grup projeksiyon nöronları, hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden lif uyarımı alan “**wide dynamic range=WDR**” nöronlarıdır (73).

b. Eksitatuvar nöronlar; ağrılı uyarıyı projeksiyon nöronlarına iletirken ekşite olmalarını sağlarlar (73).

c. İnhibitör nöronlar; genişçaplı liflerle uyarıldıklarında projeksiyon nöronlarında inhibisyona neden olurlar. Genellikle C ve A delta liflerinden gelen sinyallerle aktive olan bu ara nöronlar, ağrılı sinyalleri projeksiyon nöronuna geçirirler. Ağrılı uyarıyı üstmerkezlere geçirmede, dorsal boynuzda başlıca iki tip nörotransmitter rol almaktadır. Bunlar glutamat ve nöropeptidlerdir (71,72,73).

Glutamat; A-delta terminal uçlarından ve motor nöronlara sinaps yapan aferentlerden algılanan eksitatuvar bir aminoasittir (73,74). Dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kıyasürelili veya çok uzun süreli depolarizasyon yaratabilir. Çok kısa etkisini, “ligand-gated” Na/K iyonlarını açması ile uzun süreli depolarizasyon etkisini N-Metil, D-Aspartat (NMDA) kullanarak gerçekleştirir.

Nöropeptidler; Özellikle C lifleri eksitasyonu ile oluşurlar ve projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona yol açarlar. Bu nöropeptidler arasında; P maddesi, nörokinin-A, kolesistokinin ve kalsitonin geni ile ilgili peptid (CGRP) sayılabilir. C lifleri uçlarından birden fazla nöropeptid salgılanabilir (74,75).

2.3.3.1. Nosisepsiyon

Ağrı, kapsülsüz sinir sonlarının aktivasyonu sonucu doku yaralanmasıyla oluşur. Bedenin bir bölgesindeki doku yaralanmasında uyarının özelleşmiş sinir uçları ile (nosiseptör) alınıp, santral sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarda integre edilmesi, bu zararlı tehdidin (noksioz uyarı) algılanması, buna karşı fizyolojik, biyosimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Nosisepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütünüdür (71). Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır (66). Latince “*noci*” zarar veya zedelenme anlamındadır. Travmatik veya zararlı stimulusa nöral cevaptır. Tüm nosiseptif uyarılar ağrı oluşturur, fakat tüm ağrılar nosisepsiyondan kaynaklanmaz. Aslında nosiseptörler periferik terminalleri ağrılı uyarılara hassas primer aferent ve tüm deri, deri altı dokularında bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta liflerinin distal uzantılarından oluşmuşlardır ve 100–400 µm uzunluğundaki aksonal sonlanmalar, küçük kan damarları ve mast hücreleri kenarında sonlanırlar. A-delta liflerinin uçları genellikle uyarıldıkları tipe göre termal veya mekanik nosiseptörler adını alır ve 30 m/sn hızda ileti oluştururlar. Dolayısıyla bu nosiseptörlerin aktivasyonu keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı oluşturur. C

liflerinin uçları, “polimodal nosiseptör” adını alır ve şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olurlar. C lifleri, inflamasyonda olduğu gibi gecikmiş, yanıcı ve inatçı karakterdeki ağrıdan sorumludurlar. İmpulsları 0.5-2 m/sn gibi çok yavaş olarak ilerletirler. Dolayısıyla daha donuk, daha yaygın ağrı ve hiperestezi oluştururlar (70,66). Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları Tablo 2’de özetlenmektedir.

Tablo 2. Sinir liflerinin özellikleri ve fonksiyonları

Grup	Çap (μ)	Miyelin	Fonksiyon
A	20-12	+	Motor (eferent), duyuşal
A	12-16	+	Motor, aferent (proprioseptif, dokunma)
A	8-2	+	Sensoryal (ağrı, ısı, dokunma)
A	5-2	+	Otonom (eferent pregangliyoner)
B	3	+	Sensoryal (ağrı, ısı, dokunma)
C	1.2	-	Otonom (postgangliyoner sempatik)

Normal fizyolojik koşullarda ağrı ve nosisepsiyon, hoşolmayan bir algılama olarak görölse de amacı organizmayı zararlı bir saldırıdan korumak ve ilgili savunma mekanizmalarını ortaya çıkarmaktır (72).

Nosiseptif Prosesin Periferal Komponentleri:

Periferik çıplak sinir uçlarının uyarılması, nörotransmitter salınımına yol açar. P maddesi (SP) ve diğer tasikininlerin (Tablo 3) lokal salınımı, vazodilatasyon ve plazma ekstrasvazyonuna yeter miktarda iseler ödem oluşur. Vazodilatasyonu takiben histamin ve bradikinin, kan hücrelerinden lokal olarak salınır ve ikisi de nosiseptörleri sonraki uyarılar için sensitize edebilir (hiperaljezi). Doku yaralanması ve SP, mast hücrelerini aktive eder.

Tablo 3.Periferal duyarlılıkta oluşan nöroaktif maddeler

Madde	Kaynak	Sinir Sonundaki Etkileri
P maddesi	Sinir Terminalleri	Sensitiizasyon
Bradikinin	Plazma kininojen	Aktivasyon
Histamin	Trombositler, mast hücresi	Aktivasyon
Protonlar (↓ pH)	İskemi, zedelenmiş hücreler	Aktivasyon
Prostaglandinler	Araşidonik asit, zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
Lökotrienler	Araşidonik asit, zedelenmiş hücreler	Sensitizasyon
İnterlökinler, TNF- α	Mast hücreleri	Aktivasyon- Sensitizasyon

Primer Aferent Lif Transmitterleri:

Küçük liflerin çoğu eksitatör aminoasitleri (EAA), aspartat, glutamat venöropeptidleri (P maddesi, kalsitonin geni ile ilgili peptid, kolesistokinin, galanin, somastatin vb.) içerir. Bu maddeler sıklıkla aynı aferent terminalde toplanmışlardır. Eksitatör aminoasitler hem genişhem de küçük çaplı primer aferent liflerde bulunurlar veeklem inflamasyonunda kronik veya akut nosiseptif uyarı sonucu A-beta liflerinceaktive edilen düşük akımlı elektrik aktivitesi sonucu salındıkları gösterilmiştir. Eksitatör amino asit reseptörlerinin, N-metil-D-aspartat (NMDA) ve non-NMDA (AMPA/kainat ve metabotropik) reseptörleri gibi postsinaptik ve spinal dorsal boynuz hücrelerinde bulunanbirçok alt tipi vardır. Çeşitli çalışmalarda, hem NMDA hem de non-NMDA reseptör agonistlerinin intratekal olarak uygulanmasında nosiseptif davranışoluşturduğu bildirilmiştir. Sinirle inerve edilen periferik hedefler, aferent liflerin çapından çokpeptid içeriği ile ilgilidir. Aslında sinirler yeni periferik dokuları tekrardan uyardıklarındapeptid içerikleri değişmişgibi gözükür (aferent aksonun fenotip transmitteri değişir).

Nosiseptif dorsal boynuz nöronlarının büyük kısmı, P maddesi içeren sinapsların önemlikısmıyla bağlantılıdır (76).

Nosiseptif Çıkıcı Sistemler:

Spinotalamik ve spinoretiküler yol uzun yıllardır çok iyi bilinmektedir. Diğer yollar yeni tanımlanmıştır veya uzun yıllar önce tanımlanmalarına rağmen, yeni kabullenilmiştir. Bu yolları şöyle tanımlayabiliriz (72,73).

Spino-Talamik Yol:

Nosiseptif uyarı geldiğinde lamina I, V ve VII. nöronlarından köken alır, orta hattı geçer, anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve spinal kordun karşı tarafında, talamusun VPL (ventral posterolateral) çekirdeğinde (3. nöron) sonlanır. Bu nükleus vücudun özel bölgeleri için bölümlere ayrılmıştır. Her bölge kendi primer duyu korteksinin bölümüne projekte olur. Talamusdan çıkan uzantılar da kortekse giderek postsentral gyrusda sonlanır. Bu yol ağrının yer, şiddet ve zaman gibi özellikleri ile birlikte algılanmasını sağlar (arousal). Bu tanımlayıcı yolak, ağrının yeri hakkındaki bilgiyi bilinç düzeyine ulaştırır (77).

Spino-Retiküler Yol:

Anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve çapraz yapmışdorsal boynuz aksonlarından oluşur. Bulbus ve poststaki retiküler çekirdek gruplarına uzanır veya kollateraller verir. Spinal kordun iki tarafındaki sağ ve sol talamus intralaminar çekirdeklerine çıkar. Daha sonra nöronal bilgi singulat gyrusun ön parçası (emosyon), amigdala (hafıza ve emosyon), hipotalamus (emosyon ve emosyona vasküler yanıt) gibi birçok beyin bölgesine ulaşır. Acı yolağı olarak isimlendirilir. Korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel bir alarm hali yaratmakla görevlidir (77).

Spino-Mezensefalik Yol:

Dorsal boynuz lamina I ve V'teki nosiseptif projeksiyon nöronları anterolateral sistem içinde yer alır ve spino-retiküler yola çok yakın olarak mezensefalik periaquaduktal gri cevhere dek yükselir. Bu beyin kökündeki parabrakial nükleus'a giden yolakla aynı veya ilgili olabilir. Ön beyindeki parabrakial çekirdek, amigdala, hipotalamus ve diğer limbik sistem yapılarına projekte olur. Bu yolun periaquaduktal'ya bağlantı yapması nosisepsiyonda çok önemlidir. Çünkü burada analjezik etki sağlayan enkefalinergic nöronlar vardır. Periaquaduktal gri cevher antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biridir (77).

Dorsal Kolon Yolu:

Damarsal (visseral) nosisepsiyonu ve aynı zamanda somatik dokunma ve pozisyon duyusunu talamusa taşıdığı sanılmaktadır.

Spino-Hipotalamik Yol:

Retiküler formasyonda sinaps yapmayan, yeni tanımlanmış bir yoldur. Deri, dudak, genital organlar, gastrointestinal traktus, intrakranial kan damarı, dil ve korneadan emosyonel önem taşıyan bilgiyi direkt olarak hipotalamusa taşır.

Antinosiseptif İnci Sistemler:

Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağırlı uyaranlara karşı spinal ve

supraspinal düzeyde enkefalinerjik ve monoaminerjik bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir.

Bunlar 3 gruba ayrılırlar:

1. Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde yer alan enkefalinerjik nöronlar'dır. Bunlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantı içindedirler. Muhtemelen hipotalamus kökenli nöronlar endorfin taşımaktadır. Mezonsefalon'da, Sylvius kanalının çevresine yerleşmiş nöronların oluşturduğu periaquaduktal gri cevherden başlayan yol, bulbustaki retiküler formasyona giderek nükleus rafe magnus ve nükleus retikularis gigantosellularisteki serotoninerjik nöronlarla sinaps yaparlar. Böylece diensefalik endorfin ve mezonsefalik enkefalin nöronları bulbustaki serotonin nöronlarını uyarırlar. Buradan kalkan uyarılar da m. spinalis arka boynuzu ve trigeminal sinirin sensoriyal çekirdeğine giderek presinaptik ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon oluşturur. Supraspinal inhibisyondan sorumludurlar.

2. Retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlayıp, m. spinalis arka boynuzunda sonlanan noradrenerjik nitelikteki lifler. Bunların temel nörotransmitteri noradrenalindir. Bu yolların başlangıcındaki opioid reseptörlerin aktivasyonu ile supraspinal analjezi elde edilir.

3. Antinosiseptif spinal segmental mekanizmada özellikle spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar rol oynar. Dinorfin taşıyan nöronlar bu bölgede yoğundur. Tüm bu monoaminerjik ve enkefalinerjik antinosiseptif etkiler; hücresel düzeyde, lamina I ve II'de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde K⁺ iyonu membran iletkenliğini artırarak ve hiperpolarizasyon oluşturarak ortaya çıkar. Ayrıca genel bir inhibitör madde olarak gama amino butirik asit (GABA)'in de antinosiseptif mekanizmalara katıldığı düşünülmektedir. Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon, en çok monoaminerjik transmitterler, GABA ve kısmen de enkefalin ile olmaktadır. Daha uzun süreli inhibisyon endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile oluşmaktadır. Glisin ve GABA'nın medulla spinalisdeki segmental ağrı inhibisyonunda önemli rolleri vardır. Bunlar dışında somatostatin ve bombesin gibi nöropeptidler de inhibitör etki yapar (72).

2.3.4. Ağrı Tipleri

Ağrı süresine, niteliğine (akut, kronik), kaynağına (somatik, visseral, yansıyan, projekte, psikojenik), şiddetine (şiddetli, künt, kemirici vs), nedenine (neuralji, başağrısı, iskelet-kas ağrıları vs), fizyopatolojisine (nosiseptif, nörojenik) göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır.

Süresine göre ağrı ikiye ayrılır: Akut ağrı, kronik ağrı. Çalışmamızda kullandığımız model akut ağrı tanımına uymaktadır, bu nedenle aşağıda akut ağrı hakkında kısaca bilgiler verilmiştir:

2.3.4.1. Akut Ağrı

Akut ağrı “cerrahi, travma veya akut hastalığa eşlik eden kimyasal, termal veya mekanik stimulusa beklenen normal fizyolojik yanıt olarak” tanımlanmaktadır. Doku hasarı, inflamasyon ve sinir lezyonları sonrasında allodini ve hiperaljezi gibi nosisepsiyon durumları sıklıkla gözlenmektedir. Allodini normalde zararsız bir uyarıyla oluşan ağrı durumu iken,

hiperaljezi zararlı bir uyarıya karşı oluşan artmış ağrı reaksiyonudur. Akut ağrının algılanmasında, anatomik olarak ağrıyı periferden serebral kortekse taşıyan üç nöronlu sinir yolları rol oynamaktadır. Primer aferent nöronlar arka kök ganglionunda bulunur, lokalizasyonu her omurilik seviyesinde vertebral foramenler içindedir. Her bir nöron aksonunun bir ucu inerve ettiği periferik dokuda, diğer ucu ise omuriliğin arka boynuzundadır. Arka boynuzda primer aferent nöron ikinci sıradaki nöronla sinaps yapar ve bu ikinci nöronun aksonları orta hattı geçip kontralateral spinotalamik traktustan yukarı çıkarak talamusa ulaşır. İkinci sıradaki nöronlar talamik nükleusta üçüncü sıradaki nöronlarla sinaps yaparlar, bu üçüncü nöronların uzantıları ise internal kapsül ve korona radiata'dan geçerek serebral korteksin postsantral girusuna ulaşır. Nosiseptif uyarıları ileten üç büyük yükselen yolak vardır. Tractus spinotalamicus, tractus spinoreticularis ve tractus spinomesencephalicus. Bu üç yolak ağrı komponentlerinin değişik şekilde algılanmasında rol oynamaktadır.

Noksioz (zararlı) uyarıları algılayıp ileten reseptörlere “nosiseptör” adı verilir. Bu reseptörler spesifik modalitedeki enerjiyi aksiyon potansiyellerine dönüştürür. Nosiseptörler sıklıkla kapsüle olmamış “serbest sinir uçları” olarak adlandırılır ve doku hasarı için tehdit oluşturan veya doku hasarına yol açan stimulus ile aktive olurlar. Tüm nosiseptörler küçük çaplı miyelinli A delta veya miyelinsiz sinir lifleriyle (C lifleri) inerve olur. Sonuçta ağrı, yüksek eşikli, ince, az miyelinli (A-delta) ve miyelinsiz (C lifleri) liflerle iletilirler (78).

Doku hasarına yol açan stimulusun aktive ettiği sistemler kompleks bir düzende işlemektedir. Normal koşullar altından nosiseptif primer aferentlerin çok küçük bir spontan aktivitesi mevcuttur, fakat doku hasarından sonra bu aktivitede progresif bir artış olur. Bunun nedeni doku hasarının serbest sinir uçlarını hassaslaştıracak veya uyaracak aktif faktörlerin salınımına yol açmasıdır. Serbest sinir uçlarıyla ilişkili yapısal bir reseptör bulunmamasına karşın, nosiseptif duyuşsal entegrasyonun periferik komponentleri nosiseptörlerin etrafındaki dokuda yerleşmiştir. A delta ve C liflerinin uçları küçük kan damarları ve mast hücreleri ile çevrilidir. Bu üçlü çevredeki komşu sinir uçlarıyla birlikte fonksiyonel üniteyi oluşturmaktadır (78).

Periferik aferent lifler içerdiği ve salıverdiği nörokimyasal molekül temel alınarak birbirinden ayrılabilir. Omurilik arka boynuzundaki periferik aferent liflerde sentezlenen farklı maddeler santral transmisyonda ve nosiseptif bilginin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu maddeler arasında glutamat ve diğer eksitatör aminoasitler; P maddesi (SP) ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) gibi nöropeptidler; ATP gibi hücrel kaynakları; difüze olabilen bir gaz olan nitrik oksid; fosfolipid metabolitleri prostaglandinler ve nöropeptidlerden, değişik enzimlerden ve diğer moleküllerden farklı olarak periferik aferent liflerde birlikte depolanır, birlikte düzenlenir ve birlikte salıverilir. Doku hasarının başlattığı periferik sinir uçlarının antidromik aktivasyonu, periferde P maddesi ve glutamat'ı da içeren nörotransmitterlerin salınmasına neden olur (78).

Doku hasarı aynı zamanda prostaglandinler ve lökotreinler gibi arasidonik asid metabolitlerinin lokal konsantrasyonlarını da artırır. Bu metabolitler direkt olarak nörokinin ve eksitatör amino asid reseptörlerine sahip olduğu gösterilen diğer C liflerini aktive ederek mast hücrelerinin degranülasyonunu sağlar ya da plazma ekstrasvazasyonuna ve olasılıkla ödeme yol açar. Mast hücrelerinden salınan maddeler (histamin ve sitokinler) nosiseptörlerin

sensitizasyonu veya aktivasyonuna neden olarak aferent nosiseptif sinir liflerinin deşarjını sağlar. Özet olarak nosiseptif sinir uçları gerçek veya tehdit edici doku hasarını aksiyon potansiyellerine dönüştürmek için diğer hücrelerdeki kimyasal ürünleri. Bu fenomene, plazma ekstrasvazasyonu sırasında salınan kan kaynaklı aktif faktörler, lokal inflamatuvar hücreler tarafından salınan ajanlar ve primer aferent liflerin uçlarından salınan nörotransmitterler aracılık eder.

Primer duyuşal aferent lifler tarafından bu iyi tanımlanmışağrı mesajları omuriliğın arka boynuzuna taşınır. Bu sistemler asendan ve desandan olarak düzenlenebilir. Asendan yani yukarıya doğru düzenlenmesinin (fasilitasyonu veya sensitizasyonu) hasar sonrası oluşan ağrı durumundan sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Bu sensitizasyon durumunun kendine has bir özelliğı vardır ve altta yatan mekanizmaların ise NMDA reseptörleri ile başlayan ve prostaglandin ve nitrik oksid gibi transmitterlerin omurilikten salınması ile devam eden olaylar kaskadı sonucu geliştiğı düşünölmektedir. Tam tersine desandan yani aşağı doğru düzenlemede ise çeşitli supraspinal yapılar omurilikten aşağı lifler göndererek arka boynuzdaki ağrıyı inhibe ederler. Omurilikteki substantia gelatinosa'da birinci nöron ucu ve ikinci nöronun başka, ağrı ile ilgili üçüncü bir yapı olan enkefalinerjik ara-nöronlar vardır. Söz konusu ara-nöronlar presinaptik uçla aksoaksonik sinaps yaparlar; ara-nöronlardan salınan enkefalin pentapeptidleri delta ve kapa opioid reseptörleri aracılığıyla hem presinaptik inhibisyon (nörotransmitter salınmasında azalma) ve hem de postsinaptik inhibisyon yaparak birinci ağrı nöronundan ikinciye implus aşırımını, bir başka deyişle, ağrılı implus girişini baskı altında tutarlar. Enkefalinerjik nöronlar supraspinal inisi yolak tarafından aktive edilirler. Tüm bu yolaklar doku hasarını ağrıya dönüştüren kodlama mekanizmalarında ve ağrının modölyasyonunda rol oynamaktadır. Bununla birlikte akut ağrı çok boyutlu bir deneyim olup, kaçma ve diğer tepkisel davranışları içeren motivasyonel-emosyonel mekanizmalarla birlikte dir. Duyusal, motivasyonel ve kognitif proseslerin kompleks etkileşmesi entegre motor yanıtları etkileyerek ağrıyı karakterize eden davranışı belirler.

Sonuç olarak, diğer bilinçli duyular gibi akut ağrının algılanması da reseptörler gibi işlev gören özelleşmiş nöronlarla uyarının algılanması ve onun uygun şekilde dönüştürölerek taşınması ve santral sinir sisteminde iletilmesini bağıdır. Buna göre, ağrı kompleks mekanizmalar sonucu oluşan; periferik, spinal ve supraspinal olarak modöle edilebilen; emosyonel ve davranışsal yanıtları da içeren çok boyutlu bir deneyim olarak kabul edilmektedir (78).

2.4. Beta Endorfin

Endojen opioid peptidler, ilk kez 1975 yılında ağrı kesici etkinlik gösteren metiyonin ve loyzin enkefalinlerin belirlenmesiyle keşfedilmiştir. Endojen opioid peptidler beyinde ve perifer organlarda sentezlenen ve en belirgin özelliğı ağrı kesmek olan polipeptid yapısında moleküllerdir. Endojen opioidlerin önemli üyelerinden biri olan beta-endorfin (β -endorfin, β -end), hipofizin ön ve ara loplari, hipotalamus ve beyin diğer bazı bölgeleri, gastrointestinal sistem, plasenta, erkek üreme organları, ovaryumlar, adrenal medulla ve immun sistem hücrelerinde preopiomelanokortin (POMC) adlı 285 adet aminoasit içeren bir akropeptidten sentezlenir.

Opioid peptidler enkefalinler, dinorfinler, endomorfinler ve endorfinler olarak sınıflandırılırlar.

2.4.1. Beta-endorfinin Genel Yapısı ve Özellikleri:

Beta-endorfin, genel olarak memeliler ve diğer omurgalılarda 31 aminoasitten kurulu veyaklaşık 4000 dalton molekül ağırlığında bir polipeptiddir (79). Molekül yapısı itibarı ile diğer opioid peptidler arasında en uzun peptid sekansına sahip olan β -end peptid sekansının bir ucu ile enkefalin reseptörlerine bağlanabilirken, diğer ucu ile morfinin bağlandığı reseptörlere bağlanabilmekte, böylece diğer opioid peptidlere göre daha fazla sayıda reseptörle etkileşime girebilmektedir. Beta-end, beyin ve beyin omurilik sıvısı, periferal olarak plazma, idrar, tükürük, sinovya, deri ve dental palp, göz, adrenal bezler, gastrointestinal kanal, plasenta, erkek üreme organları, ovaryumlar ve timusta bulunmaktadır ve ilgili doku ve organlarda büyük oranda POMC'den sentezlenmektedir.

Beta-endorfin, hücre zarlarında bulunan opioid reseptörler üzerinden etkilerini gösterir. β -endorfin, opioid reseptörlerden m, d, k, s ve e-reseptörlere ilgi göstermektedir. Beyinde β -end bağlayan reseptörlerin striatum, talamus, amigdala, hipotalamus, septum, beyin koku ve ortabeyinde lokalize olduğu, serebellumda ise spesifik bağlanmaya rastlanılmadığı bildirilmiştir. Beta-endorfinin, endokrin sistem ile diğer sistemler arasında modulator, mediator ve regülatör görevleri bulunur. Beyin-hipofiz-hipotalamus ve periferal yollar üzerindeki olayların regülasyonunu sağlaması gibi önemli fonksiyonlarının bulunması, bu hormon ile vücuttaki diğer hormonlar arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Beyinde dopamin, serotonin, büyüme hormonu, melatonin, periferde pankreas hormonları ile ilişkileri ortaya konmuştur. Beta-endorfinin bir diğer üstünlüğü de C-terminal aracılığı ile non-opioid reseptörler üzerinden bazı etkilerini gerçekleştirmesidir; N-terminal bölgenin etkileri nalokson tarafından bloke olurken, C terminalinin ise naloksondan etkilenmediği ve β -end'in non-opioid etkilerinin oluşmasında C-terminalinin rol aldığı belirtilmektedir (80,81).

En belirgin özelliği ağrı kesmek olan β -end, ağrının merkezi olarak kesilmesinde, μ (μ) reseptörler aracılığı ile etki etmekte, morfine göre 20-33 kata kadar daha güçlü bir şekilde ağrıyı kesebilmektedir. Stres ve ağrı durumlarında adrenal noradrenalin gibi CRF stimule edici maddeler tarafından anterior hipofizde POMC sentezi başlatılır, bu durumda POMC'den sentezlenerek kana verilen β -end, perifer somatosensör fiberlerin sinirsel uyarımını engeller. Ağrı kesici etkinliğinde birincil olarak μ (μ) ikincil olarak da d (δ) reseptörler etkili olmaktadır.

β -endorfin, beyin-hipofiz-hipotalamus ve periferal yollar üzerindeki olayların regülasyonunu sağlayarak birçok sistemin regülasyonunda görev almaktadır.

2.4.2. Opioid Reseptörler

Reseptörler santral sinir sisteminde özellikle medulla spinalisin dorsal boynuzunun lamina I'inde ve orta beyinde, santral sinir sistemi dışında viseler ve vasküler düz kaslarda, muskuloskeletal yapılarda, sempatik ve duyuşal periferik sinirlerin terminallerinde bulunmaktadır. Opioidlerin sinaptik aktivitesini presinaptik opioid reseptörlerin bağlanması, nörotransmitterlerin uyarısının inhibisyonu, nöronların aktivasyonunda azalma ve postsinaptik hiperpolarizasyonu kapsar. Opioid reseptörler farmakolojik etkilerine göre sınıflandırılır (82):

Mü reseptörleri: Beta endorfin ve morfinin yüksek afinite gösterdiği reseptörlerdir. Mü

reseptörleri spinal opioid reseptörlerin % 70 ini teşkil ederler. Bu reseptörlerin iki alt grubu olan mü1 ve mü2 reseptörleridir.

Mü1 reseptörleri periakvaduktal gri madde, nükleus raphe magnus, medial talamus ve lokus seruleus gibi bupraspinal analjezide etkisine aracılık eder. Mü2 reseptörleri ise morfine karşı düşük afinite gösterir. Bu reseptörler analjezi oluşumunda rol oynamazken solunum depresyonu, bradikardi ve fiziksel bağımlılık etkisinden sorumludur.

2.4.3. Endojen Opioidler

Endojen opioidlerin kan basıncının kontrolünde rol oynadığı belirtilmiştir. Beta endorfinlerin merkezi sinir sistemindeki sempatik sinir aktivitesini düzenleyerek hipertansiyonu etkilediği gösterilmiştir. Beta endorfinlerin farelerin medulla oblongatasından uyarılma sonucu salınan norepinefrinin serbest bırakılmasını engellediği belirtilmiştir (83).

Ağrı mekanik, termal ve kimyasal uyarılara periferik serbest sinir uçlarının tepki vermesiyle başlayan fizyolojik bir olaydır. Yukarıda belirtilen uyarılarla ortaya çıkan ağrı, ağrının kontrolünde rolü olduğu bilinen endojen opioidlerin salınımına neden olur. Ağrı kontrolü primer ve sekonder somatosensorial bölgelerde, kortekste, talamusun ventroposterioru, santral gri madde, lokus seruleus, medulla spinalisin posterior boynuzu ve primer sensoriyel afferent liflerin serbest uçlarında meydana gelmektedir. Santral gri maddenin elektrik ile uyarılması veya bu bölgeye morfin enjekte edilmesi analjezi meydana getirir.

Ağrı kontrol sistemi aktive olduğunda mezensefalondan, periakvaduktal gri cevher ve periventriküler bölgeden çıkan nöronlar uyarılarını rafe magnus çekirdeğine ve nükleus retikularis paragigantosekulerise gönderirler. Buradan çıkan uyarılar omuriliğin dorsal boynuzunda bulunan ağrı inhibe edici komplekse iner.

Analjezi sistemi içinde beta endorfin, enkefalin ve seratonin gibi nörotransmitterler rol oynar. Periakvaduktal gri madde ve periventriküler nükleuslardan köken alan pek çok sinir enkefalin salgılar. Enkefalinler delta ve mü1 reseptörlerine bağlanarak supraspinal analjezide rol oynamaktadır. Çünkü mü1 reseptörleri periakvaduktal gri madde ve nükleus raphe magnusda bol miktarda bulunmaktadır. Delta reseptörleri ile birlikte spinal düzeydeki analjezik etkilerden sorumludur. Medulla spinaliste büyük miktarda delta reseptörlerine rastlanılmıştır.

Rafe nükleuslarından köken alan ve omuriliğin dorsal boynuzunda sonlanan sinir liflerinden seratonin salgılanır ve lokal medulla spinalis nöronlarından enkefalin salgılanmasına yol açar. Açığa çıkan enkefalinler ise C tipi ve A delta tipi sinir liflerinin dorsal boynuzda sinaps yaptığı yerlerde presinaptik ve postsinaptik inhibisyona yol açtığına inanılmaktadır. Nosiseptör yüzey membranında opiat, gama aminobütirik asit, bradikinin, histamin, seratonin ve kapsaisin reseptörlerin bulunması ağrının inhibe edilmesinde, seviyenin omurilik dorsal boynuzdan nosiseptör seviyesine indiğini düşündürmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Spor Bilimleri Araştırma Uygulama Merkezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Nöroloji Laboratuvarı ve Deney Hayvanları Ünitesi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın etik kurul onayı Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 06.06.2011 tarih 98 nolu karar sayısıyla alınmıştır. Bu çalışmada 4 grup ve her bir grupta 10 olmak üzere ağırlıkları 200-260 g arasında değişen 40 adet 3 aylık erkek Sprague Dawley sıçan kullanılmıştır.

Çalışma boyunca hayvanların ortam ısısı 22-25°C olacak şekilde ayarlanmıştır, hayvanlar 12 saat karanlık/aydınlık siklusunda tutulmuşlardır. Hayvanlar bir kafeste 3-4 hayvan olacak şekilde barındırılmış, yem ve su bakımından istedikleri kadar yiyip içebilecek şekilde beslenmişlerdir. K ve E grubu hayvanlara standart sıçan yemi ve musluk suyu verilmiştir. YYD ve E-YYD grubu hayvanlara ise 8 hafta boyunca % 50 yağ (hayvansal yağ) içeren diyet uygulanmıştır (84). 8 hafta boyunca gruplar ayrı kafeslerde tutularak gruba uygun diyetlerle beslenmişlerdir. Çalışma süresince haftalık olarak hayvanların ağırlıkları, yedikleri yem ve içtikleri su miktarları hassas tartıda ölçülerek kayıt altına alınmıştır.

Mikrodiyalize başlamadan önce tüm hayvanlara termal uyarın verilmiştir. Termal uyarın, hot plate kullanılarak ve 55°C olarak uygulanmıştır.

Gruplar ve deney düzeneği řu şekilde oluşturulmuştur:

1. Kontrol (K) grubu (n=10)
2. Yüksek Yağ İçeren Diyet (YYD) grubu (n=10)
3. Egzersiz Antrenmanı (E) grubu (n=10)
4. Yüksek Yağ İçeren Diyet + Egzersiz Antrenmanı (YYD+E) grubu (n=10)

3.1. Egzersiz Protokolü

Egzersiz protokolü A.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD'na bağlı Deney Hayvanları Ünitesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada MAY TME marka Türk Malı 5 (beş) yollu koşu bandı kullanılmıştır. Koşu bandının çevresi ve üst kısmı içeriği gösteren 20 cm yüksekliğinde plastik camla kaplı, koşu bandının en arka bölümünde elektrik akımı veren metal ızgara mevcuttur. Elektrik akımı şiddet bakımından ayarlanabilir bir sistemdir ve sıçanlar uzun süre beklemeye başladıklarında ya elle itirilerek koşmaları sağlanmış yada elektrik akım şiddeti kademeli olarak arttırılmıştır. Hem E grubuna hemde YYD+E grubuna egzersiz programı uygulanmıştır.

3.1.1. Egzersiz Antrenmanı

E ve E+YYD gruplarına egzersiz antrenmanı programı, 5 gün/hafta olarak, 8 hafta boyunca, hızı ve süresi dereceli olarak artan koşubandı egzersizi kullanılarak uygulanmıştır. Her bir egzersiz oturumu, 19 m/dk hızında 10 dakikalık ısınma dönemi ile başlamış, aynı hızda ve sürede soğuma dönemi ile sonlandırılmıştır. Buna göre ilk iki hafta, 19 m/dk hızında başlanarak uygulanmış, alıştırma döneminin ardından, 19 m/dk hızda, 30 dk/gün olarak başlamış olan egzersiz antrenmanı 8 hafta süresince uygulanmış, 8. haftanın sonunda 26 m/dk hız ve 80 dakikalık antrenman programında sonlandırılmıştır. Kontrol grubuna ve YYD grubuna herhangi bir egzersiz antrenman programı uygulanmamıştır. Sadece tükenme sonrası hot plate almak için birkaç defa koşu bandına uyum sağlamaları için koşmaları sağlanmıştır (85).

3.2. Tükenme Protokolü

Tüm gruplara sekizinci haftada uygulanan tükenme protokolünde sıçanlar MAY TME marka koşu bandında koşabildikleri en fazla süre kayda alınmak suretiyle koşturulmuştur ve hayvanların koşuyu tamamladıkları süre saat/dakika/saniye cinsinden kayıt altına alınmıştır. K ve YYD grupları koşu bandına alışmaları için birkaç defa koşturulmuştur. Tükenme süreleri ölçülürken hayvanların doğrulma refleksi kayboluncaya kadar geçirdikleri süre, tükenme süresi olarak dikkate alınmıştır ve o andan itibaren koşuya son verilerek süreler tükenme süresi olarak kayıt altına alınmıştır.

3.3. Hot Plate Protokolü

Hot Plate testi sıçanlarda ağrı eşik değerinin (ayaktan ağrı hissetme zamanı) ölçümünü sağlamak için MAY AHP 0603 Anelgesic Hot Plate isimli Türk Malı cihazla yapılmıştır. Cihazın ısı kontrol aralığı 20-60 C° dir. Sıcaklık hassasiyeti 0,1 C° ve kronometre gösterge zamanı 100 milisaniyedir. 3 parçadan oluşan bu cihazteflon kaplı alüminyumdan oluşan 25x30 cm ebatında bir tabla ve 13x20 cm ebatında cam silindir şeklinde sabit fanus ve kronometrik gösterge cihazından oluşmaktadır.

Bu çalışmada hot plate testi önceden ısıtılmış 55C° de sıçanların sıcak plaka üzerine bırakılıp arka ayaklarını yalaması ağırlı uyarana yanıt belirtisi olarak değerlendirilmiş, hayvanların cihaza konulmasından bu ana kadar geçen süre kayıt altına alınmıştır. Hot plate ölçümleri ilk hafta ve son hafta tüm gruplara 3 kez uygulanmış, son hafta ise tükenme süreleri ölçüldükten sonra yine 3 kez ölçülüp kayıt altına alınmıştır.

3.4. YYD Protokolü

Bu çalışmada YYD grubu 10 adet sıçan ve YYD+E grubu 10 adet sıçan olmak üzere iki gruba yüksek yağlı diyet uygulanmıştır. Diğer iki grup K ve E grubu standart sıçan yemiyle beslenmişlerdir. Yüksek yağ içerikli diyet standart sıçan yeminin toz haline getirilip içeriğinde %50 oranda yağ olacak şekilde hesaplanıp içine hayvansal yağ (kuyruk yağı, iç yağ) eklenerek su ile birlikte yoğrulup pellet haline getirilmiştir. Pelletlerin su sayesinde yağla kolayca birleştiği gözlenmiştir. Hazırlanan bu pelletler kurumaya bırakılmış ve her hafta taze olarak hazırlanarak sıçanlara verilmiş, sıçanlar çalışma boyunca bu diyete uyum sağlamışlardır. 8 hafta boyunca YYD ve YYD+E grubuna bu yüksek yağlı diyet uygulanmış, ve bu gruplar çalışma boyunca yiyebildikleri kadar diyet yem ile beslenmişlerdir. 8 hafta boyunca her hafta sıçanların ağırlıkları tartılıp kayıt altına alınmıştır.

3.5. Mikrodializ Kanülünün Yerleştirilmesi

Tüm hayvanlara, anestezi altında, stereotaksik çerçeve kullanılarak, Paxinos ve Watson atlasında belirtilen koordinatlara göre mikrodializ kanülü yerleştirilmiştir. Buna göre sıçan, stereotaksik çerçeveye alınarak, mikrodializ kanülü sol ACC'ye yerleştirilmiştir. ACC koordinatları, referans noktası olan bregmaya göre şu şekildedir: AP: +2.7 mm, ML: -0.5 mm, DV: -1.0 mm. (89). Guide kanülünün uç kısmı dışarıda bırakılarak, dental sement kullanılarak kafatası kemiğine monte edilmiş ve kanül yerleştirme işlemine son verilmiştir.

3.5.1. Mikrodializat Örneklerinin Toplanması

Mikrodializ kanülünün yerleştirilmesinden 3 gün sonra kanülün guide'ı çıkarılarak, yerine mikrodializ membranı içeren prob ACC'e ulaştırılmıştır. Mikrodializ probunun yerleştirilmesinin ardından hayvanlar, serbest hareket edecekleri mikrodializ ünitesine alınmıştır. Mikrodializ işlemi hayvan uyanırken gerçekleştirilmiştir. Mikroinfüzyon pompası ve Hamilton enjektörü kullanılarak ACC'e Ringer solüsyonu verilmiş (147 mM Na⁺, 2.2 mM Ca⁺⁺, 4 mM K⁺, pH:7) (2 µl/dk hızında), tüm hayvanlara hot plate kullanılarak termal uyarın verilmiştir. Termal uyarıdan sonraki 120 dakika boyunca, her yarım saatte bir olmak üzere toplam 4 örneklem elde edilmiştir.

3.6. Tiyonin Boyama Yöntemi

3.6.1. Beyin Kesitlerinin Tiyonin Boyası İle Boyanması

1-Soğutmalı mikrotomda kesilerek jelatinli lamalar üzerine alınan ve kurutulan ince beyin kesitleri sırasıyla aşağıdaki solüsyonlarda bekletilerek boyanmıştır.

Ksilol	2 dakika
%50 Alkol	2 dakika
%75 Alkol	2 dakika
%100 Alkol	2 dakika
Distile Su	1 dakika
Tiyonin (bkz. B)	30 saniye- 2 dakika
Distile Su	1 dakika
%50 Alkol	2 dakika
%75 Alkol	2 dakika
%100 Alkol	2 dakika
Ksilol	2 dakika

2- Boyama sonrası preparatların üzerine bir parça entellan dökülür ve lamel yerleştirilmiştir.

3- Kesitler ışık mikroskobu altında stereotaksik atlas eşliğinde incelenmiş ve kanül, elektrot ve/veya lezyon bölgesi saptanmıştır.

3.6.2. Tiyonin Hazırlanması

1- 1 gr toz halde tiyonin boyası 100 ml distile suda çözündürülmüş ve filtre kağıdından süzülmüştür. Bu çözelti stok olarak uzun süre saklanabilir.

2- Boyama için hazırlanan karışım: 80 ml. 0.1M sodyum asetat, 120 ml asetik asit solüsyonu (6 ml konsantre asetik asit 1 litre distile suda seyretilmiş), 8 ml tiyonin stok çözeltisi karıştırılarak tiyonin boyama solüsyonu hazırlanmıştır.

3.6.3. Lamların Hazırlanması

Beyin kesitlerinin alınacağı lamlar jelatinle kaplanmıştır. Bunun için 1 g jelatin 1 lt distile suda eritilmiş ve lamlar bu eriyik içine batırılıp çıkarılmış ve havada kurutulmuştur.

3.7. Dokuların çıkarılması

Tüm hayvanlar, mikrodializ ile örneklerin toplanmasından sonra hafif eter anestezisine alınmıştır. Abdominal aortadan kan örnekleri alındıktan sonra hayvanlar kansızlaştırılmış, yağ, kas (soleus) ve beyin dokuları çıkarılarak deneye son verilmiştir. Kan örnekleri, plazma beta endorfin düzeylerini tayin etmek için, yağ örnekleri obezitenin teyidi için, beyin dokusu ise, mikrodializ probunun doğru yerleşip yerleşmediğini test etmek için kullanılmıştır.

3.8. Plazma Melatonin, B-Endorfin Düzeyi Ve ACC B-Endorfin Düzeyi Tayini

Ticari kit kullanılarak, ELISA yöntemiyle tayin edilmiştir (CEA806Ra, Cloud Clone Corp, Houston, TX, US).

3.9. Beyin Dokusu Kesitinin Boyanması

Beyin dokusundan 40 µl'lik kesitler alınmış ve tiyonin boyama yöntemiyle boyanarak, mikrodializ probunun doğru (ACC'ye) yerleştirilip yerleştirilmediği test edilmiştir.

3.10. İstatistiksel Analiz

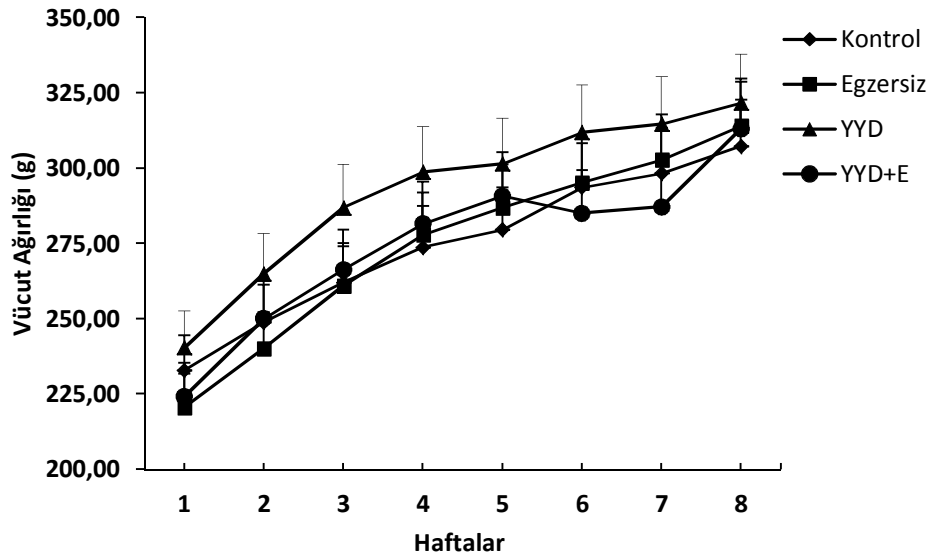
Sonuçlar ortalama +SS olarak sunulmuş, $p < 0.05$, istatistiksel önem düzeyi olarak belirlenmiştir, ayrıca gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis analizi, tekrarlayan ölçümlerde Wilcoxon testi kullanılmıştır.

BULGULAR

4.1.Ağırlık Değişimi

Ağırlık ölçüm sonuçları incelendiğinde, 2.hafta ve 3.haftada egzersiz grubu ile YYD grubunun ortalamalarının arasında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir ($p<0,01$). Ayrıca 3.haftada kontrol grubu ile YYD grubunun ağırlık ortalamaları arasında da anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diğer haftalarda grupların ağırlık ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Grafik 1, Tablo 4).

Grafik 1: Haftalara Göre Ağırlık Değişimi

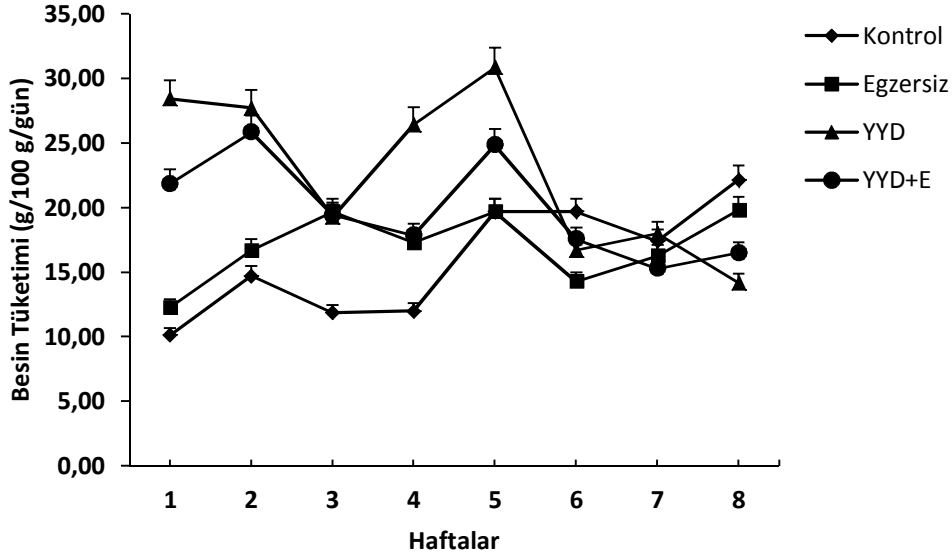


4.2.Besin Tüketimleri

Hayvanların besin ve su tüketimleri metabolik kafeslerde ölçülmüştür. Tüketilen yem miktarlarının ölçüm sonuçlarına göre 1.haftada kontrol grubu ile YYD grubu arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,05$), kontrol grubu ile YYD+E grubu arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,01$), egzersiz grubu ile YYD grubu arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,01$), egzersiz grubu ile YYD+E grubu arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,01$) ve YYD grubu ile YYD+E grubu arasında anlamlı fark olduğu gözlenmiştir ($p<0,01$). 2.haftada kontrol grubu ile YYD grubu arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,05$), kontrol grubu ile YYD+E grubu arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,01$), egzersiz grubu ile YYD grubu arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,01$) ve egzersiz grubu ile YYD+E grubu arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p<0,01$). 4.hafta ölçümlerinde kontrol grubu ile YYD grubu arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,01$), egzersiz grubu ile YYD grubu arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,05$) ve YYD grubu ile YYD+E grubu arasında anlamlı fark olduğu gözlenmiştir ($p<0,01$). 5.hafta ölçümlerinde kontrol grubu ile YYD grubu arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,01$), egzersiz grubu ile YYD grubu arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,05$), egzersiz grubu ile YYD+E grubu arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,05$) ve YYD grubu ile YYD+E grubu arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,05$) tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak 8.hafta ölçümlerinde kontrol grubu ile YYD grubu arasında

anamlı fark olduğu ($p<0,01$) ve kontrol grubu ile YYD+E grubu arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). 3-6 ve 7.hafta ölçümlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Grafik 2, Tablo 4).

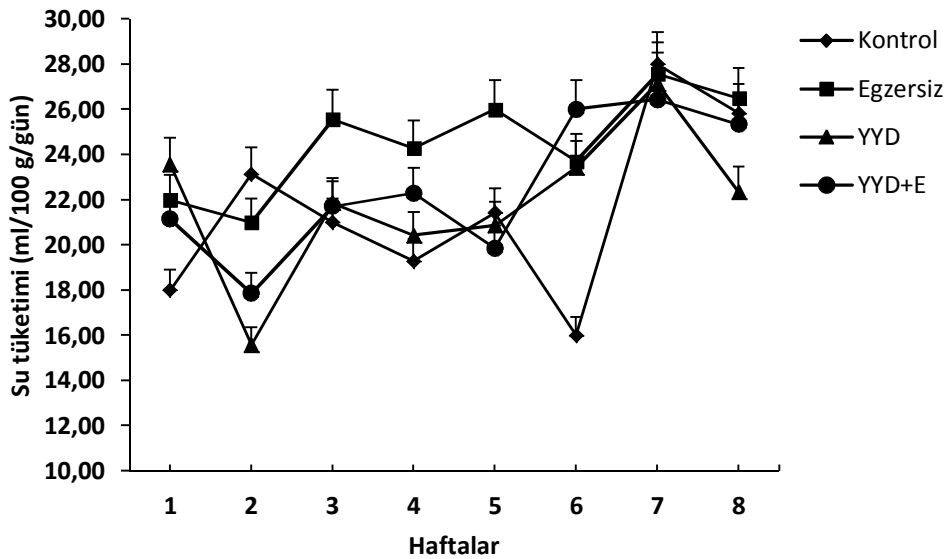
Grafik 2: Haftalara Göre Besin Tüketimi



4.3.Su Tüketimleri

Su tüketiminde grupları arasında farklılıklar bulunmuştur ancak grupların su tüketimleri arasında bulunan bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Grafik 3, Tablo 4).

Grafik 3: Haftalara Göre Su Tüketimi



Tablo 4. Haftalara göre besin (g/gün) ve su (ml/gün) tüketimleri ve ağırlık değişimleri (g)

Haftalar	Ölçümler	Kontrol	Egzersiz	YYD	YYD-Egzersiz
1. Hafta	Ağırlık	232,86±26,95	220,57±10,89	240,43±8,14	224,14±14,76
	Besin	10,14±7,49	12,29±5,56	28,43±2,70 ** ##	21,86±5,98 * # †
	Su	18,00±6,40	22,00±5,00	23,57±4,47	21,14±2,85
2. Hafta	Ağırlık	248,86±23,39	240,14±10,45	265,00±10,25 ##	250,00±15,84
	Besin	14,71±8,38	16,71±5,94	27,71±6,29 ** ##	25,86±4,78 * #
	Su	23,14±6,26	21,00±5,03	15,57±4,50	17,86±7,54
3. Hafta	Ağırlık	262,00±20,86	261,00±13,67	286,86±10,01 *	266,29±19,75 ##
	Besin	11,86±8,34	19,71±3,50	19,29±2,21	19,43±2,99
	Su	21,00±5,97	25,57±4,04	21,86±4,88	21,71±4,82
4. Hafta	Ağırlık	273,71±20,49	277,86±19,89	298,71±8,96	281,43±19,70
	Besin	12,00±7,35	17,29±7,06	26,43±1,72 **	17,86±1,68 ## ††
	Su	19,29±6,78	24,29±7,63	20,43±6,00	22,29±5,82
5. Hafta	Ağırlık	279,57±22,16	286,86±20,82	301,43±5,50	290,71±22,47
	Besin	19,71±7,50	19,71±4,23	30,86±2,41 ** ##	24,86±3,29 # †
	Su	21,43±5,62	26,00±4,32	20,86±4,38	19,86±3,89
6. Hafta	Ağırlık	293,57±21,94	295,14±23,16	311,86±4,18	285,00±29,09
	Besin	19,71±7,11	14,29±6,05	16,71±1,25	17,57±2,07
	Su	16,0±9,67	23,71±5,71	23,43±5,41	26,00±3,74
7. Hafta	Ağırlık	298,29±21,66	302,71±21,54	314,57±8,77	287,14±33,67
	Besin	17,43±3,41	16,29±5,22	18,00±2,00	15,29±1,98
	Su	28,00±5,13	27,57±6,73	27,14±4,98	26,43±5,62
8. Hafta	Ağırlık	307,33±19,92	314,00±29,04	321,67±8,91	313,00±35,45
	Besin	22,17±5,98	19,83±4,96	14,17±2,14 **	16,50±2,59 *
	Su	25,83±3,43	26,50±3,02	22,33±6,12	25,33±5,68

*p< 0.05 ve ** p< 0.01 düzeyinde Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

p< 0.05 ve ## p< 0.01 düzeyinde E grubu ile YYD ve YYD+E gruplarının karşılaştırılması

† p< 0.05 ve † † p< 0.01 düzeyinde YYD ve YYD+E gruplarının karşılaştırılması

4.4. Yağ Dokuları

Tablo 5: Grupların epididimal yağ kitlesi miktarı (beyaz yağ dokusu) ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması (g)

Ölçümler (g)	Kontrol	Egzersiz	YYD	YYD+Egzersiz
Epididimal yağ	4,85±1,91	3,76±1,46	4,75±2,01	4,56±1,83

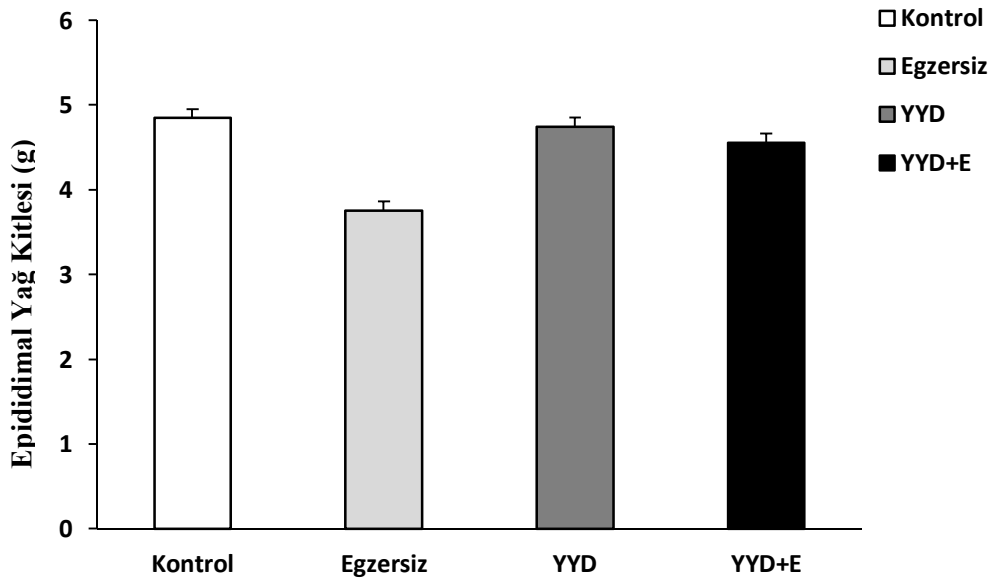
*** p< 0.001 düzeyinde Kontrol grubu YYD grubunun karşılaştırılması

p< 0.01 düzeyinde E grubu ile YYD grubunun karşılaştırılması

† † p< 0.01 düzeyinde YYD ve YYD+E gruplarının karşılaştırılması

Epididimal yağ kitlesi miktarı ölçüm sonuçlarında grupların arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir (p>0,05) (Grafik 4, Tablo 5).

Grafik 4: Grupların epididimal yağ kitlesi miktarı (beyaz yağ dokusu) ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması (g)



Tablo 6: Grupların interskapular yağ kitlesi miktarı (kahverengi yağ dokusu) ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması (g)

Ölçümler (g)	Kontrol	Egzersiz	YYD	YYD+Egzersiz
İnterskapular yağ	0,27±0,14	0,23±0,08	0,86±0,36 *** ##	0,28±0,17 † †

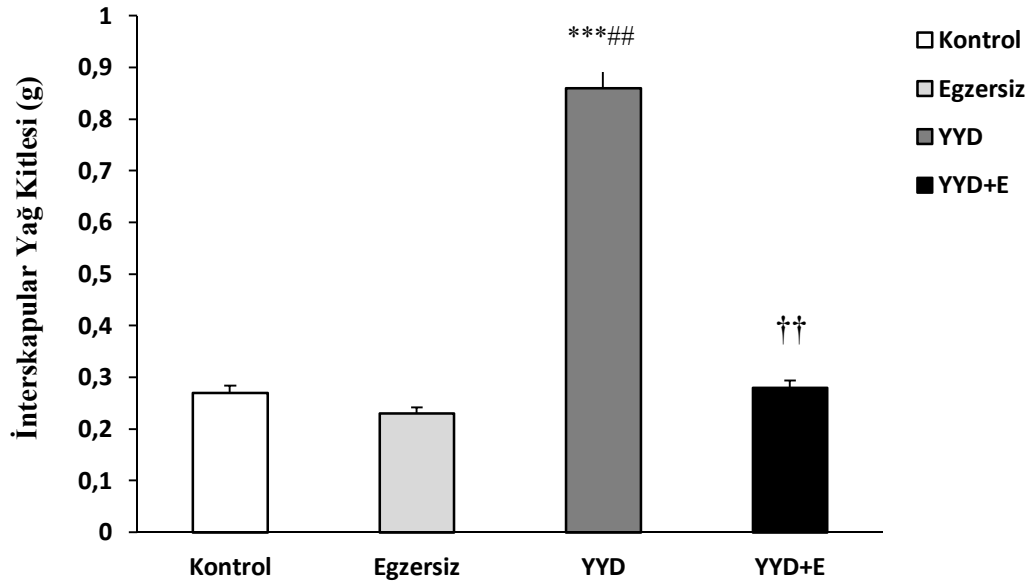
*** p< 0.001 düzeyinde Kontrol grubu YYD grubunun karşılaştırılması

p< 0.01 düzeyinde E grubu ile YYD grubunun karşılaştırılması

† † p< 0.01 düzeyinde YYD ve YYD+E gruplarının karşılaştırılması

İnterskapular yağ kitlesi miktarı ölçüm sonuçlarında Kontrol ve YYD grubu arasında anlamlı fark olduğu (p<0,001), Egzersiz grubu ile YYD grubu arasında anlamlı fark olduğu (p<0,01) ve YYD ile YYD+E grubu arasında anlamlı fark olduğu gözlenmiştir (p<0,01) (Grafik 5, Tablo 6).

Grafik 5: Grupların İnterskapular Yağ Kitlesi Miktarlarının Karşılaştırılması



*** p< 0.001 düzeyinde Kontrol grubu YYD grubunun karşılaştırılması

p< 0.01 düzeyinde E grubu ile YYD grubunun karşılaştırılması

† † p< 0.01 düzeyinde YYD ve YYD+E gruplarının karşılaştırılması

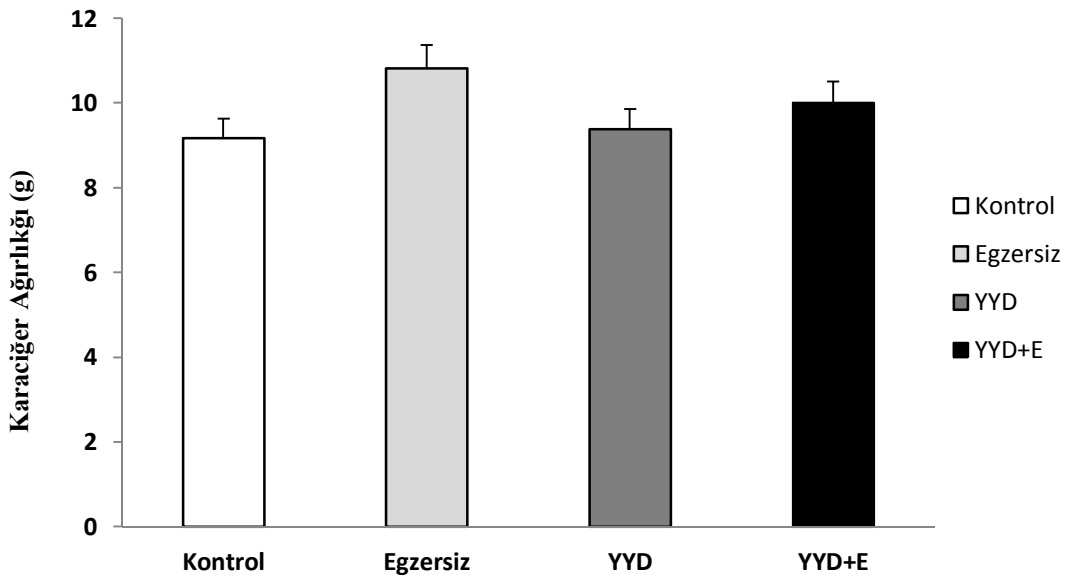
4.5. Karaciğer Dokuları

Karaciğer ölçüm sonuçları incelendiğinde, grupların ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Tablo 7, Grafik 6).

Tablo 7: Grupların karaciğer ağırlıklarının karşılaştırılması (g)

Ölçümler (g)	Kontrol	Egzersiz	YYD	YYD+E
Karaciğer Ağırlığı	9,17±1,24	10,82±1,29	9,38±0,77	10,01±2,44

Grafik 6: Grupların karaciğer ağırlıklarının karşılaştırılması (g)



4.6. Tükenme Süreleri

Tablo 8: Grupların tükenme sürelerinin karşılaştırılması (dk)

Ölçümler (dk)	Kontrol	Egzersiz	YYD	YYD+Egzersiz
Tükenme Süreleri	55,48±6,83	98,44±16,17 **	42,44±5,22 ** ####	94,42±19,62 ** †††

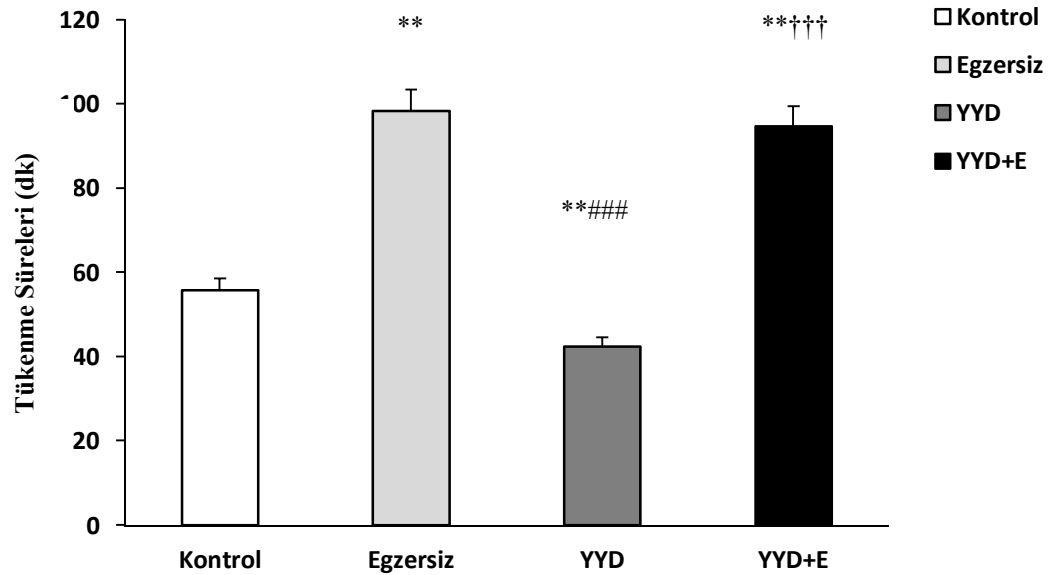
** p< 0.01 düzeyinde Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

p<0,001 düzeyinde E grubu ile YYD grubunun karşılaştırılması

††† p<0,001 düzeyinde YYD ve YYD+E gruplarının karşılaştırılması

Tükenme süreleri incelendiğinde; Kontrol grubu ile Egzersiz grubu anlamlı fark olduğu (p<0,01), YYD grubu YYD+E grubu arasında anlamlı fark olduğu (p<0,01), buna ek olarak Egzersiz ve YYD grubu arasında anlamlı fark olduğu (p<0,001) ve YYD grubu ile YYD+E grubu anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (p<0,001) (Tablo 8, Grafik 7).

Grafik 7: Grupların Tükenme Sürelerinin Karşılaştırılması (dk)



** p< 0.01 düzeyinde Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

p<0,001 düzeyinde E grubu ile YYD grubunun karşılaştırılması

††† p<0,001 düzeyinde YYD ve YYD+E gruplarının karşılaştırılması

4.7. Hot-Plate Ölçümleri

Tablo 9: İlk ve son hafta (dinlenim) hot-plate ölçüm sonuçlarının gruplar arasında ve grup içinde karşılaştırılması (sn)

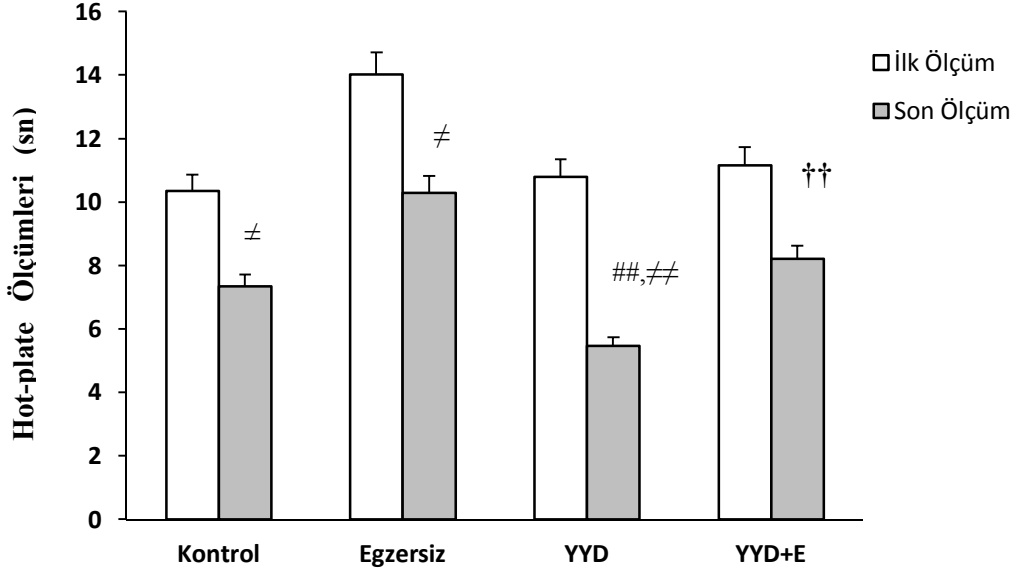
Ölçümler (sn)	Kontrol	Egzersiz	YYD	YYD+Egzersiz
Hot-plate ilk ölçüm	10,35±1,93	14,02±2,83	10,81±2,37	11,17±3,59
Hot-plate son ölçüm (dinlenim)	7,35±2,88 ≠	10,13±2,43 ≠	5,47±1,43 ##,≠≠	8,21±1,81 ††

p< 0.01 düzeyinde E grubu ile YYD grubunun son ölçüm (dinlenim) sonuçlarının karşılaştırılması
†† p< 0.01 düzeyinde YYD ve YYD+E gruplarının son ölçüm (dinlenim) sonuçlarının karşılaştırılması
≠ p< 0.05 düzeyinde grupların ilk ve son (dinlenim) ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

Hot-plate ilk hafta ölçüm sonuçlarında gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı (p>0,05) gözlenmiştir. Son hafta ölçümlerinde ise Egzersiz grubu ile YYD grubu arasında anlamlı fark olduğu (p<0,01), bununla birlikte YYD ve YYD+E grubunun arasında da anlamlı farklılık olduğu (p<0,01) tespit edilmiştir.

Grupların kendi içindeki ilk ve son hafta ölçüm sonuçları incelendiğinde ise; kontrol grubunda ilk ve son hafta ölçüm sonuçları arasında anlamlı farklılık olduğu (p<0,05), egzersiz grubunda anlamlı farklılık olduğu (p<0,05) ve YYD grubunda da anlamlı farklılık olduğu (p<0,01) tespit edilmiştir (Tablo 9, Grafik 8).

Grafik 8: İlk ve son hafta (dinlenme) hot-plate ölçüm sonuçlarının gruplar arasında ve grup içinde karşılaştırılması (sn)



p< 0.01 düzeyinde E grubu ile YYD grubunun son ölçüm (dinlenme) sonuçlarının karşılaştırılması
 †† p< 0.01 düzeyinde YYD ve YYD+E gruplarının son ölçüm (dinlenme) sonuçlarının karşılaştırılması
 ≠ p< 0.05 düzeyinde grupların ilk ve son (dinlenme) ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 10: Son hafta (dinlenme) ve egzersiz sonrası hot-plate ölçüm sonuçlarının gruplar arasında ve grup içinde karşılaştırılması (sn)

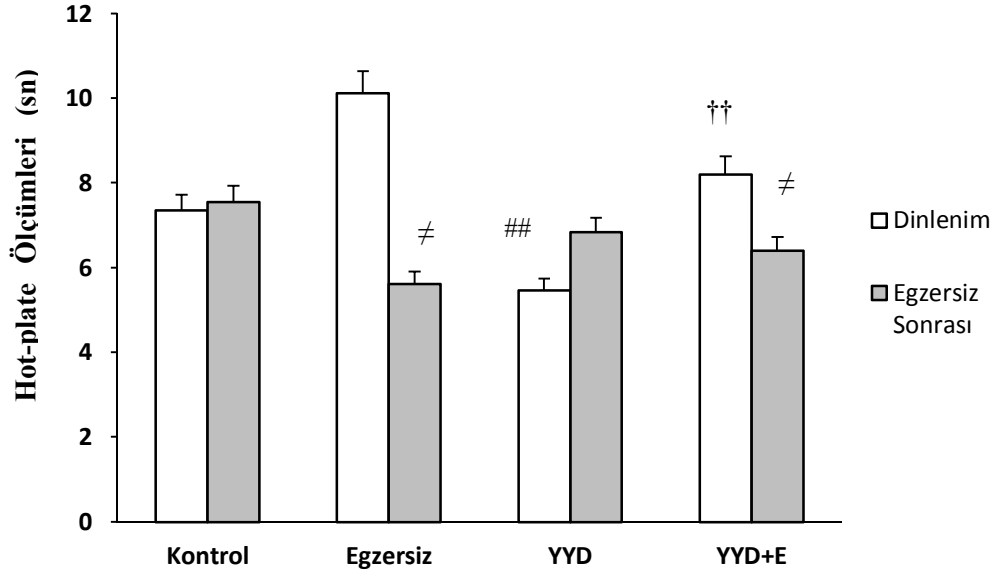
Ölçümler (sn)	Kontrol	Egzersiz	YYD	YYD+Egzersiz
Dinlenme hot-plate	7,35±2,88	10,13±2,43	5,47±1,43 ##	8,21±1,81 ††
Egzersiz sonrası hot-plate	7,56±1,22	5,62±1,46 ≠	6,84±4,77	6,40±0,91

p< 0.01 düzeyinde E grubu ile YYD grubunun dinlenme sonuçlarının karşılaştırılması
 †† p< 0.01 düzeyinde YYD ve YYD+E gruplarının dinlenme sonuçlarının karşılaştırılması
 ≠ p< 0.05 düzeyinde grupların kendi içinde dinlenme ve egzersiz sonrası ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

Dinlenme ölçümlerinde Egzersiz grubu ile YYD grubu arasında anlamlı fark olduğu (p<0,01), bununla birlikte YYD ve YYD+E grubunun arasında da anlamlı farklılık olduğu (p<0,01) tespit edilmiştir. Buna karşın egzersiz sonrası hot-plate ölçüm sonuçlarında grupların arasında önemli bir fark olmadığı (p<0,05) gözlenmiştir. Grup içi karşılaştırmalara göre

Egzersiz grubunun dinlenim ve egzersiz sonrası ölçüm sonuçları arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,05$), benzer şekilde YYD+E grubunun da dinlenim ve egzersiz sonrası hot-plate ölçüm sonuçları arasında farklılık olduğu ($p<0,05$) bulunmuştur (Tablo 10, Grafik 9).

Grafik 9: Grupların son hafta (dinlenim) ve egzersiz sonrası hot-plate ölçüm sonuçlarının gruplararası ve grup içinde karşılaştırılması (sn)



$p<0.01$ düzeyinde E grubu ile YYD grubunun dinlenim sonuçlarının karşılaştırılması

†† $p<0.01$ düzeyinde YYD ve YYD+E gruplarının dinlenim sonuçlarının karşılaştırılması

≠ $p<0.05$ düzeyinde grupların kendi içinde dinlenim ve egzersiz sonrası ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

4.8. Beyin Dokusu Kesiti

Beyin dokusundan 40 μ l'lik kesitler alındı ve tiyonin boyama yöntemiyle boyandı ve sonuç olarak mikrodializ probunun doğru yerleştirildiği tespit edildi.

Şekil 1: Beyin Dokusu Kesiti



4.9. Plazma Beta Endorfin Düzeyleri

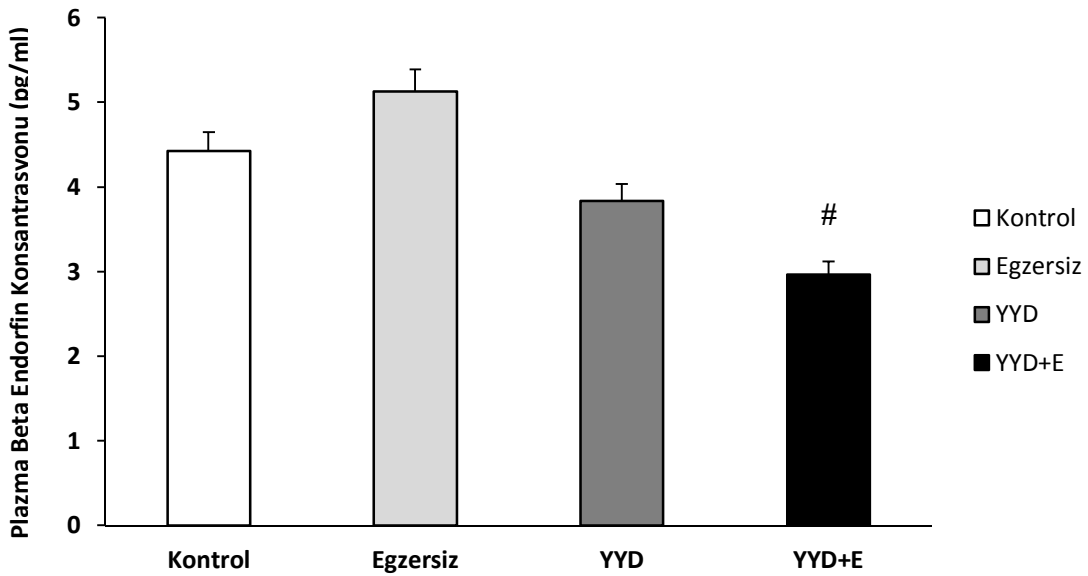
Tablo 11: Grupların Plazma Beta Endorfin düzeylerinin karşılaştırılması (pg/ml)

Ölçümler (pg/ml)	Kontrol	Egzersiz	YYD	YYD+Egzersiz
Plazma	4,43±2,18	5,13±1,61	3,84±1,30	2,97±0,55 #

p< 0.05 düzeyinde E grubu ile YYD+E gruplarının karşılaştırılması

Plazma ölçümlerinde ise sadece Egzersiz ve YYD+E grubu arasında anlamlı fark olduğu (p<0,05) tespit edilmiştir (Tablo 11, Grafik 10).

Grafik 10: Grupların Plazma Beta Endorfin düzeylerinin karşılaştırılması (pg/ml)



p< 0.05 düzeyinde E grubu ile YYD+E gruplarının karşılaştırılması

4.10. ACC Beta Endorfin Düzeyleri

Tablo 12: ACC Beta Endorfin düzeylerinin gruplararası ve ölçümler arası karşılaştırılması (pg/ml)

Ölçümler (pg/ml)	1. örneklem	2. örneklem	3. örneklem	4. örneklem
Kontrol	2,41±2,52	2,41±2,52	1,71±1,39	1,80±1,37
Egzersiz	3,27±1,11	2,57±1,20	2,01±0,55	2,04±0,58 ≡
YYD	0,96±0,62 ##	0,68±0,24 * ##	0,81±0,25 ##	0,86±0,29 * ##
YYD+Egzersiz	1,06±0,17 ##	1,10±0,39 #	1,12±0,24 # †	1,12±0,24 #

*p<0.05 düzeyinde Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

p<0.05 ve ## p<0.01 düzeyinde E grubu ile YYD ve YYD+E gruplarının karşılaştırılması

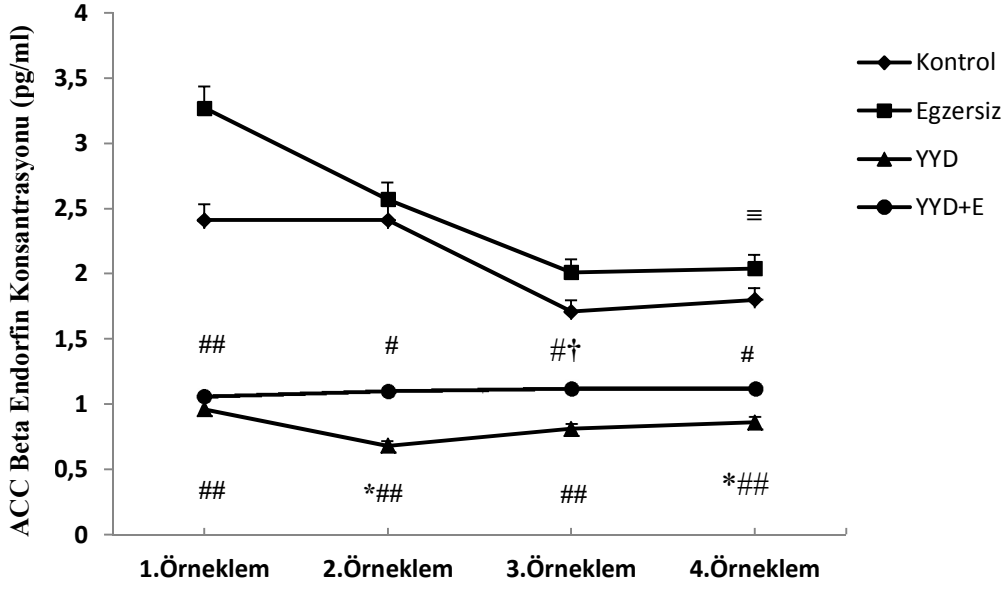
† p<0.05 düzeyinde YYD ve YYD+E gruplarının karşılaştırılması

≡p<0.05 düzeyinde Egzersiz grubunun ACC ölçümlerin grup içinde karşılaştırılması

1.örneklem ölçümlerinde E grubu ile YYD grubunun arasında anlamlı fark olduğu (p<0,01) ve E grubu ile YYD+E grubu arasında anlamlı fark olduğu (p<0,01) bulunmuştur. Hem 2.örneklem hem de 4.örneklem ölçümlerinde Kontrol ve YYD grubu arasında anlamlı fark olduğu (p<0,05), E grubu ile YYD grubu arasında anlamlı fark bulunduğu (p<0,01) yine E grubu ile YYD+E grubu arasında fark olduğu (p<0,05) tespit edilmiştir. 2.örneklem ölçümlerinde olduğu gibi 3.örneklem ölçümlerinde de egzersiz grubu ile hem YYD grubu arasında anlamlı fark olduğu (p<0,01) hem de YYD+E grubu arasında fark olduğu (p<0,05), buna ek olarak YYD ve YYD+E gruplarının arasında da anlamlı fark olduğu (p<0,05) belirlenmiştir (Tablo 11, Grafik 11).

Bunlara ek olarak E grubunun kendi içindeki 4 ACC ölçüm sonuçları arasında anlamlı fark olduğu (p<0,05), diğer grupların kendi 4 ölçüm sonuçları arasında anlamlı fark olmadığı (p>0,05) bulunmuştur (Tablo 11, Grafik 11).

Grafik 11: ACC Beta Endorfin düzeylerinin gruplararası ve ölçümler arası karşılaştırılması (pg/ml)



*p< 0.05 düzeyinde Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

p< 0.05 ve ## p< 0.01 düzeyinde E grubu ile YYD ve YYD+E gruplarının karşılaştırılması

† p< 0.05 düzeyinde YYD ve YYD+E gruplarının karşılaştırılması

≡p< 0.05 düzeyinde Egzersiz grubunun ACC ölçümlerin grup içinde karşılaştırılması

TARTIŞMA

Bu çalışmada yüksek yağ içeren diyetle oluşturulmuş obez sıçan modelinde, 8 haftalık koşu bandı egzersizinin ağrı eşiği, plazma ve ACC beta endorfin düzeyi üzerine etkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmamızın sonuçları, YYD modeli uygulanan sıçanlarda kısılmış olan ağrı eşiğinin, dinlenim koşullarında orta yoğunlukta egzersiz uygulaması ile yükseldiğini ortaya koymuştur. YYD grubuna uygulanan egzersiz programı, plazma beta endorfin düzeyinde ilave düşüşe neden olurken, ACC beta endorfin konsantrasyonunda kısmen artışa yol açmıştır.

5.1. YYD Modeli, Besin, Su Tüketimi ve Vücut Ağırlığı

Çalışmamızda kullandığımız standart sıçan yeminin içeriği şu şekildedir: % 24 protein, % 4 yağ, % 60 karbonhidrat ve % 12 vitamin ve mineral, ve kalori içeriği 2.6 kCal.g^{-1} dir. YYD, standart sıçan yemine sığır iç yağı eklenerek oluşturulmuş YYD modelidir. Buna göre çalışmamızda sığır iç yağı kullanılarak oluşturulan YYD içeriği, şu şekilde değiştirilmiştir: % 50 yağ, % 12,25 protein, % 31,5 karbonhidrat, % 6,25 vitamin ve mineral ve kalori içeriği 5.68 kCal.g^{-1} . Bilindiği gibi sığır iç yağının kalorik içeriği, 9.02 kCal.g^{-1} 'dir (86). Ayrıca içeriğinde sırasıyla % 47 oleik asit ve % 3 palmitoleik asit (tekli doymamış yağ asidi), % 3 linoleik asit ve % 1 linolenik asit (çoklu doymamış yağ asidi), % 26 palmitik asit, % 14 stearik asit ve % 3 miristik asit (doymuş yağ asitleri) bulunmaktadır (87).

Çalışmada kullanılan YYD modeli, 8 hafta boyunca % 50 yağ içeren diyetle oluşturulan obezite modelidir. Bu yöntemle 8 haftanın sonunda, plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunun arttığı, iskelet kası ve karaciğer dokusunda insülin direnci geliştiği gösterilmiştir (88). Bundan yaklaşık yetmiş yıl önce Samuel ve ark., yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda obezite geliştiğini ve öğün sonrası kan glukoz düzeyinin yükseldiğini ortaya koymuşlardır (89,90). Literatürde farklı hayvan türlerinde, farklı diyet içeriklerinde ve farklı sürelerde uygulanan yüksek yağ içeren çeşitli obezite modelleri bulunmaktadır (91). Literatürde, deneysel obezite oluşturmak üzere, % 20-60 oranında yağ içeren çeşitli diyet modelleri bulunmaktadır. Bu modellerde en sık olarak domuz yağı, sığır iç yağı, balık yağı gibi hayvansal kökenli yağlar veya mısır, ayçiçeği ve zeytinyağı gibi bitkisel yağların kullanıldığı gözlenmektedir (91,92). Bu çalışmalarda, % 60'ın zerinde yağ içeriğine sahip olan YYD modellerinin fizyolojik olarak öneminin sorgulanması gerektiği belirtilmektedir (91).

Deneysel YYD modellerinde sıklıkla, en az 4 hafta uygulanan YYD ile obezite geliştiği bildirilmektedir (93). Öte yandan, balık yağı ile oluşturulan YYD modellerinde balık yağının, peroksizom proliferatör aktivatör reseptör (PPAR) üzerinden yağ oksidasyonunu artırıcı etkisi nedeniyle, visseral yağlanma veya yağ doku artışına yol açmadığı gösterilmiştir (94, 95). Öte yandan YYD ile oluşturulan obezite modellerinde hiperfaji ortaya çıktığı, bunun ise, insülinin anoreksijenik etkisinde merkezi bir dirence, veya hipotalamusta melanosit uyarıcı hormon (MSH) ve kokain ve amfetamin regülatör transkript (CART) gibi anoreksijenik peptidlerin ekspresyonunda azalmaya bağlı olduğuna ilişkin araştırma sonuçları bulunmaktadır (96, 97). Bu çalışmalarda, YYD uygulanan hayvanlarla aynı diyeti aldığı halde, kilo artışının görülmediği (obeziteye dirençli) hayvanlar olduğu belirtilmekte, bu

durumun genetik faktörlerden kaynaklanmış olabileceği vurgulanmaktadır (96, 97).

Literatürde, doymuş yağ asidi içeriği yüksek olan YYD modellerinde, daha yüksek oranda insülin direnci geliştiğine ilişkin çalışmalar bulunsa da, Buettner ve ark., özellikle deneysel kemirgen YYD modelleri için bu durumun geçerli olmadığına ilişkin sonuçlar ortaya koymuşlardır (91).

YYD'e bağlı oluşturulan obezite modelleri, kullanılan hayvan türüne de bağlıdır. Kemirgen türleri arasında Wistar, Sprague-Dawley sıçanlar, fare türü olarak ise en sık olarak C57BL/6J türünde YYD ile oluşturulan obezite modeli kullanılmaktadır. Obeziteye hassasiyet ve direnç konusundaki bu farklılıklar, türe özgü hipotalamik gen ekspresyonu (98), leptin duyarlılığı (99), sempatik stimülasyon (100) ve epigenetik programlama (101) gibi farklılıklarla açıklanmaktadır. Öte yandan obeziteye direnç geliştiren hayvanlarda, sadece YYD diyetinde düşük protein içeriğine sahip olan diyetle beslenen hayvanlarda visseral yağ birikimi geliştiği gösterilmiştir (102). Obeziteye duyarlılık veya direnç ile ilgili olarak farede yapılan genetik çalışmalarda, 14. kromozomda yerleşik bulunan Wnt5a ve protein kinaz C_δ genlerinin, yağ dokusu ve insülin direnci geliştirmede rol oynadığı gösterilmiştir (103).

YYD'in yağ dokusuna olan etkileri, başlıca yağ hücresi (adipozit) sayısında ve çapında artış (104, 105) ve epinefrin ile uyarılmış lipolizde azalma (106) şeklinde kendini göstermektedir. Öte yandan, YYD'ye bağlı lipid birikimini önlemede liposentetik genlerin önemli rol oynadığı bildirilmiştir (107, 108, 109). Ayrıca obez hayvanların adipozitetlerinde inflamasyon ile ilgili genlerde aktivasyon olduğu, bu yüzden obezitenin, proinflamatuvar bir süreç olduğu ileri sürülmektedir (108). Hayvansal ve bitkisel diyete bağlı obezite modellerinde, kahverengi ve beyaz yağ dokusunda glukoz uptake'inin azaldığı (110, 111, 112), insülin reseptör otofosforilasyonunun azaldığı (113) ve glikojen sentaz kinaz-3 enziminin aktive olduğu (114) gösterilmiştir. Öte yandan balık yağı ile oluşturulan obezite modelinde, adipozitetlerde hipoplazi ve insülin etkinliğinde artış olduğu bildirilmiştir (115, 116). Morton ve ark., türe bağlı obezite gelişiminde, hücre içi glukokortikoid düzeyini etkileyen temel düzenleyici olan 11-hidroksisteroid dehidrogenaz-1 (11-HSD-1) geninin önemli rol oynadığını göstermişlerdir. Buna göre 11-HSD-1 genini aşırı eksprese eden farelerde obezite ve metabolik sendrom gelişirken, 11-HSD-1 knock out fareler YYD'e bağlı obeziteye dirençli olmaktadır (117, 118). Bu bulgu, Drake ve ark. tarafından sunulan ve Wistar sıçanlarda uzamış YYD ile oluşturulan obezite modelinde, adipozit 11-HSD-1 aktivitesinde herhangi bir değişiklik olmadığını ortaya koyan çalışma sonuçları ile çelişki göstermektedir (119). YYD ile oluşturulan obezite modellerinde gelişen insülin direncini açıklamaya yönelik olarak 2 enzim daha dikkate alınmaktadır. Bunlar, trigliserid sentezinde rol hız kısıtlayıcı enzim olan diaçil gliserol açıl transferaz (DAGAT) ve hormona duyarlı lipazdır (HPL). DAGAT'ı aşırı eksprese eden hayvanlarda insülin direnci gelişmemekte, ancak obezite meydana gelmektedir (120). HPL ise, yağ dokusunda lipolizi kontrol eden bir hormondur ve HPL eksikliği olan ve YYD alan hayvanlarda obezite gelişmediği gibi, glukoz ve insülin düzeyleri de fizyolojik sınırlarda kalmaktadır. Bu durum, HPL eksikliği olan hayvanlarda termogenezin, enerji kullanımının artması ve beyaz yağ dokusunun farklılaşması ile açıklanmaktadır (121).

Çalışmamızın sonuçları, 8 haftalık YYD uygulamasının, 5. haftaya kadar besin tüketiminde artışa yol açtığını, ancak 8. haftanın sonunda besin tüketiminin K grubuna göre

azaldığını, ağırlık değişimi bakımından ise YYD grubu hayvanların, K grubundan farksız olduklarını ortaya çıkarmıştır. Öte yandan YYD grubu hayvanlarda egzersiz uygulamasının, besin tüketimi ve ağırlık değişimlerinde gözlenen bu durum üzerinde etkisiz olduğu saptanmıştır. Öte yandan YYD grubunda interskapuler (kahverengi) yağ dokusunun K ve E gruplarına göre yüksek olduğu, YYD gruplarına egzersiz uygulamasının, bu artışı önlediği saptanmıştır. Kahverengi yağ dokusunun temel olarak vücut ısısını ve enerji dengesini düzenlediği bilinmektedir (122). Çalışmamızda uyguladığımız YYD modelinin, kahverengi yağ dokusunda artışa yol açtığı, buna karşılık beyaz yağ dokusu miktarını değiştirmedeği saptanmıştır. Bu durum, içeriğinde % 50 hayvansal kaynaklı yağ bulunan diyet ile ilişkilendirilebilir. Yukarıda da ayrıntılı olarak belirtildiği gibi literatürde, yüksek yağlı diyetin yağ dokusunda hipertrofi ve hiperplaziyi, dolayısıyla adipoziteyi arttırıcı etkisine ilişkin çok sayıda çalışma bulunmaktadır (91, 123, 124). Çalışmamız, YYD uygulanan hayvanlarda adipozite artışına ilişkin sonuçları desteklemekle birlikte, bu artışın belirgin olarak kahverengi yağ dokusunda gözlenmesi dikkat çekici bir bulgudur. Bu durumun olası açıklamaları şu şekilde yapılabilir:

1. Çalışmamızda uyguladığımız YYD modeline göre sığır iç yağı, standart sığan yemi ile karıştırılarak oluşturulan besin, 8 hafta boyunca uygulanmıştır. Bu nedenle, oluşturulan YYD içeriğindeki protein oranı, % 24'den % 12,5'a düşmüştür. Besin içeriğinde düşük oranda protein bulunmasının, kahverengi yağ dokusunda artışa yol açtığı bilinmektedir (125, 126). Dolayısıyla uyguladığımız YYD, standart yeme göre düşük protein içeriği nedeniyle bu artıştan sorumlu tutulabilir.

2. Yüksek yağlı diyetin, kahverengi yağ dokusunda mitokondrial GDP bağlanma bölgelerini arttırdığı gösterilmiştir (127). Bu durum, YYD alan hayvanlarda kilo artışı, besin tüketimi ya da protein içeriğini değiştirmeksizin, termogenezi arttırmaktadır.

3. Diyetle alınan yağların, doku düzeyinde yağ asidi sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (128).

4. Standart diyet alan gruplar ile YYD alan gruplar arasında besin tüketimi ve vücut ağırlığı arasında fark bulunmamasının olası bir diğer açıklaması ise, standart diyetle beslenen hayvanların, enerji gereksinimini daha çok karbonhidrat kaynaklı yağ asitlerinden elde ederken, YYD alan hayvanların, enerji gereksinimini daha çok kahverengi yağ dokusunu kullanarak sağlamasıdır.

5. Çalışmamızda kullandığımız deney hayvanlarına ait oda sıcaklığı $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'dir. Bu durum, termonötral ısısı 30°C olan sığanlar için düşük ısı olarak kabul edilebilir (129). Bu durumda, YYD uygulanan hayvanlarda termogenezin kahverengi yağ dokusundan sağlanması konusunda uyarıcı bir etkiye neden olduğu akla gelebilmektedir. Öte yandan çalışmamız bu noktadan hareketle, egzersizin kahverengi yağ dokusunda progenitör hücre sayısında artışa ve YYD'ye bağlı metabolik değişiklikleri düzelttiğine ilişkin olarak Xu ve ark.'nın çalışmasıyla çelişki göstermektedir (130).

5.2. Tükenme Süresi

Gruplara ait tükenme süreleri karşılaştırıldığında, E ve YYD+E gruplarının tükenme süresinin, K ve YYD grubundan yüksek, YYD grubunun tükenme süresinin ise, K grubundan düşük olduğu saptanmıştır. Buna göre çalışmamızda, 8 hafta boyunca uygulanan koşu bandı egzersizinin, antrenmana bağlı kas dayanıklılığını arttırdığı ve antrenman uyumunun etkin olarak sağlandığı ortaya konulmuştur.

5.3. Hot Plate ve Beta Endorfin Sonuçları

Gruplara ait hot plate (ağrı eşiği) değerleri karşılaştırıldığında, YYD grubunun en düşük hot plate latansına sahip olduğu gözlenmiştir. Buna göre, 8 hafta YYD uygulanan hayvanlarda ağrı eşiğinin düştüğü, YYD uygulanan, ancak egzersiz antrenmanına katılan sıçanlarda ise, ağrı eşiğinin yükseldiği saptanmıştır. Buna göre egzersiz uygulamasının, obeziteye bağlı ağrı eşiğini yükselttiği ortaya konulmuştur. Literatürde, YYD'ye bağlı obezitenin hem insanda, hem de sıçan modelinde ağrı eşiğini düşürdüğüne ilişkin çalışmalar bulunmaktadır (131, 132). Bu çalışmalarda obeziteye ve obeziteye bağlı olarak ortaya çıkan, kendini insülin direnci ve hiperglisemi ile gösteren metabolik sendroma bağlı olarak yağ dokusunda artan inflamatuvar mediatörler gösterilmektedir. Bu mediatörlerden başlıcaları IL-6, TF- α ve CRP'dir (133, 134). Bu proinflamatuvar sitokilerin, duysal nöroları uyaran prostaglandinler, kininler ve histamin gibi, ağrı duyusuna yol açan kimyasal mediatörler salgılanmasına yol açtığı bilinmektedir (135).

Öte yandan obeziteyle birlikte ortaya çıkan metabolik sendrom durumunda, insülin direncine bağlı olarak ortaya çıkan sempatik stimülasyonun, ağrıya duyarlı α -2 reseptörler üzerinden ağrı oluşturduğu gösterilmiştir (136). Zıt olarak uzun süren psikolojik stresin, beyinde IL 1 üzerinden CRH salınımını arttırdığı, dolayısıyla hipotalamo-hipofiz-adrenal aksı uyararak plazma kortizol düzeyini arttırarak metabolik sendroma katkıda bulunduğu gösterilmiştir (137).

Obezite-ağrı ilişkisinde daha az sayıda çalışmada, yeme davranışının analjezik etkinliğinden söz edilmektedir. "Hedonik yeme davranışı" olarak adlandırılan bu durum, zevk alınarak yemek yemenin analjezi yarattığını ifade etmektedir (138). de Freitas ve ark., oral olarak sukroz verilen sıçanlarda hipoaljezi gözlendiğini, bu durumun edojen opiyat μ reseptör aracılığıyla gerçekleştiğini göstermiştir (139). Mercer ve Holder, bezer bir durumun insanlarda da gözlendiğini ortaya koymuşlardır (140).

Literatürde, obeziteye bağlı olarak nöronları besleyen mikro kan damarlarında, hiperglisemi etkisiyle ortaya çıkan değişikliklerin özellikle duysal nöronlarda sinir ileti hızını yavaşlattığı, ağrı eşiğini arttırdığı ve nöropati gelişimine katkıda bulunduğu ilişkin çok sayıda çalışma bulunmaktadır (141, 142, 143, 144).

Obeziteye bağlı olarak gözlenen ağrı eşiği değişikliklerini açıklamaya yönelik hipotezlerden biri, antinosiseptif etkisi bilinen beta endorfin hipotezidir (145). Özellikle hipotalamusta POMC kaynaklı beta endorfinin, beyin ve omurilikte, μ reseptörleri üzerinden antinosiseptif etki gösterdiği bilinmektedir (146). Sporcu bireylerde ortaya çıkan öfori durumunu açıklamak üzere plazma ve çeşitli beyin bölgelerinde beta endorfin konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (31). Akut egzersizden sonra plazma beta endorfin düzeylerinin 5 kata kadar arttığına ilişkin araştırma sonuçları bulunmaktadır (147, 148, 149). Öte yandan Boecker ve ark., non-spesifik opiyaterjik bir ligand olan [18F]FDPN kullanarak gerçekleştirdikleri PET taramasıyla, beyin dokusunda özellikle frontal korteks ve limbik alanlarda (ACC, ventral pallidum ve amigdala), egzersize bağlı opiyat bağlanmasında artış olduğunu ortaya koymuşlardır (31). Boecker ve ark. bu çalışmada, frontolimbik bölgelerde artan beta endorfin salınımının, sporcularda gözlenen öfori durumuyla ilişkili olduğuna ilişkin güçlü bir kanıt olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda oluşturduğumuz grupların plazma beta endorfin konsantrasyonu yönünden karşılaştırılması sonucunda, YYD-E grubunda en düşük beta endorfin düzeyinin saptandığı gözlenmiştir. Bu düzey, E grubundan düşük bulunmuştur. Buna göre tek başına egzersiz ya da YYD uygulamasının, dinlenim plazma beta endorfin düzeyini etkilemediği ortaya konulmuştur. Öte yandan termal uyaran verildikten sonra elde edilen ACC beta endorfin düzeyleri incelendiğinde, YYD grubunda en düşük düzeylerin saptandığı görülmektedir. Bu durum, obezitenin, plazmada değil, ama ACC'de (bölgesel) beta endorfin konsantrasyonunu etkilediğini ortaya koymaktadır. Öte yandan YYD+E grubunda ACC beta endorfin düzeylerinin, YYD grubuna göre yükselme eğiliminde olduğu saptanmıştır.

Çalışmadan elde edilen hot plate ve beta endorfin sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, YYD ve YYD+E gruplarında hot plate latansları ve plazma beta endorfin düzeyleri açısından istatistiksel fark bulunmamış olsa bile, beta endorfin düzeylerinin diğer iki gruba göre daha düşük olduğu gözlenmektedir. Bu çalışmada bu parametreler arasında istatistiksel ilişki ortaya konulmamış olmasına karşılık bu deney düzeneğinde, plazma beta endorfin düzeyi-nosiseptif yanıt ile ilişkisine dair bir kanı oluşturması bakımından dikkate değer bulunmuştur. Öte yandan YYD ve YYD+E gruplarında ACC beta endorfin konsantrasyonunun düşüklüğü, dikkat çekici ve orijinal sonuçlara ulaşmıştır. YYD+E grubunda, 3. örnekleme, YYD grubuna göre artmış beta endorfin düzeyleri elde edilmiştir. Hot plate uygulaması sonrasında iki saat süreyle elde edilen mikrodializat beta endorfin konsantrasyonu K ve E gruplarında giderek düşme eğiliminde iken, YYD ve YYD+E gruplarında daha düşük bazal beta endorfin düzeyleri saptanmış ve YYD grubunda çalışma süresi boyunca görece stabil bir seyir izlemiştir. ACC beta endorfin düzeyindeki bu düşüklüğün, YYD ve YYD+E gruplarında gözlenen hot plate latanslarındaki kısalmadan sorumlu olup olmadığını, bu çalışma ile ortaya koymak güç olsa da bu çalışma, YYD'e bağlı obezite modelinde, bölgesel (ACC) beta endorfin düzeylerini ortaya koyan ilk çalışma niteliğindedir. Elde ettiğimiz sonuçları ileriye taşımak adına, beta endorfin salınımını bloke eden ajanlar kullanarak tekrarlanacak ileri çalışmalar, çalışma sonucunda elde ettiğimiz yeni soruların yanıtını verebilecektir. Öte yandan bu sonuçların, ağrı iletimi veya algılanması dışında, ACC ile ilişkilendirilen bilişsel ve emosyonel süreçlerle ilişkisini ortaya koyacak çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇLAR

Çalışmamızın sonuçları, şu şekilde özetlenebilir:

1. YYD grubunda besin tüketimi, çalışmanın ilk 5 haftasında giderek artış göstermiş, daha sonraki dönemde, çalışmanın sonuna kadar, diğer gruplar ile arasında fark ortaya çıkmamıştır. YYD grubuna egzersiz uygulaması, besin tüketimindeki bu artışı, 3. haftadan itibaren önlemiştir.

2. Gruplar arasında su tüketimi ve ağırlık değişimi bakımından belirgin bir fark gözle çarpmamıştır.

3. Genç sıçanlara 8 hafta boyunca % 50 yağ içeren diyet uygulaması, grupların epididimal (beyaz) yağ dokusunda istatistiksel fark ortaya çıkarmazken, interskapuler yağ dokusunun, YYD grubunda dramatik bir artışa yol açtığı, bu durumun egzersiz uygulamasıyla geri döndüğü saptanmıştır. Ayrıca karaciğer ağırlıklarında gruplararası istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

4. Çalışmamızdan elde ettiğimiz tükenme süresi verileri, egzersiz programının etkin bir şekilde uygulandığını ortaya koymuştur.

5. YYD gruplarında, dinlenme durumunda K ve E gruplarından daha kısa hot plate latansları elde edilmiştir. YYD grubuna egzersiz uygulamasının, bu durumu kısmen düzelttiği saptanmıştır.

6. Akut egzersiz sonrası K ve E gruplarında, daha kısa hot plate latansları elde edilmiştir.

7. Plazma beta endorfin konsantrasyonu, YYD+E grubunda en düşük düzeyde elde edilmiştir.

8. Hot plate uygulamasından sonraki 2 saat boyunca ACC'den elde edilen beta endorfin konsantrasyonu, YYD grubunda en düşük düzeyde elde edilmiş, YYD-E grubunda 3. örnekleme artış olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın sınırlılıkları ve ileriye yönelik olası çalışma alanları şu şekilde özetlenebilir:

1. Çalışmada uygulanan YYD modeli, genç Sprague-Dawley sıçanlarda 8 hafta

boyunca uygulanmış olan YYD modelidir. Daha uzun süren YYD uygulamasıyla, sonuçların tekrar değerlendirilmesi, ileri çalışmalar için yararlı olabilecektir.

2. Çalışmada, YYD uygulamasına bağlı plazma trigliserit, FFA, glukoz konsantrasyonu veya insülin direncine ait parametrelere bakılmamış, bu nedenle YYD uygulaması sonucu metabolik sendrom gelişip gelişmediği, net olarak ortaya konulmamıştır.

3. Çalışmada kullanılan YYD modeli, standart sıçan yemine sığır iç yağı eklenerek oluşturulmuştur. Bu nedenle kullanılan yemin, karbonhidrat ve protein içeriği görece olarak azalmıştır. Benzer karbonhidrat ve protein içeriğine, ancak yüksek yağ içeriğine sahip diyetle, benzer sonuçların alınıp alınmayacağı öngörülememektedir.

4. Çalışmada, tüm gruplara termal uyarın verilerek elde edilen hot plate latansı sonuçları değerlendirilmiştir. Başka çalışmalarda, benzer deney düzeneğinde farklı uyarınlar (mekanik, soğuk, elektriksel, kimyasal, inflamatuvar, vb) kullanılarak, ağrı eşiği parametrelerinin değerlendirilmesi, obezite-egzersiz ilişkisine daha ayrıntılı bakış açısı geliştirmede yararlı olabilecektir.

5. Obezite-ağrı eşiği-beta endorfin hipotezini ortaya koymak üzere, farklı dozda ve sürelerde uygulanan reseptör blokerleri kullanılarak, yukarıda ifade edilen hipotez test edilmelidir.

6. Obezite modellerinde, türe ve uygulanan YYD modeline özgü farklılıklar söz konusu olduğundan, farklı tür ve modeller ile çalışmalar tekrarlanmalıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda, 8 hafta boyunca % 50 yağ içeren diyetle beslenen sıçanlarda ağrı eşiğinin, plazma ve ACC beta endorfin konsantrasyonunun düştüğü, bu durumun orta dereceli egzersiz uygulamasıyla kısmen geri döndüğü ortaya konulmuştur. Çalışmamızın sonuçları, önemli bir halk sağlığı sorunu olan obezitede ortaya çıkan ağrı eşiği değişiklikleri üzerine egzersizin etkisini aydınlatmaya yönelik yeni bulgular ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Soetanto AL, Chung JW, Wong TK. Are there gender differences in pain perception? *J Neurosci Nurs* 2006,38:172–6.
2. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, et al. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Int Med* 2003,163:2433–4.
3. Fillingim RB. Individual differences in pain responses. *Curr Rheumatol Rep* 2005,7:342–7.
4. Zahorska-Markiewicz B, Kucio C, Pyszkowska J. Obesity and pain. *Hum Nutr Clin Nutr* 1983,37:307–10.
5. Zahorska-Markiewicz B, Zych P, Kucio C. Pain sensitivity in obesity. *Acta Physiol Pol* 1988,39:183–7.
6. Khimich S. Level of sensitivity of pain in patients with obesity. *Acta Chir Hung* 1997,36:166–7.
7. Ramzan I, Wong BK, Corcoran GB. Pain sensitivity in dietary-induced obese rats. *Physiol Behav* 1993,54:433–5.
8. McKendall MJ, Haier RJ. Pain sensitivity and obesity. *Psychiatr Res* 1983,8:119–25.
9. Roane DS, Porter JR. Nociception and opioid-induced analgesia in lean (Fa/-) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Physiol Behav* 1986,38:215–8.
10. Riley 3rd JL, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain* 1998,74(2–3):181–7.
11. Shir Y, Zeltser R, Vatine JJ, Carmi G, Belfer I, Zangen A, et al. Correlation of intact sensibility and neuropathic pain-related behaviors in eight inbred and outbred rat strains and selection lines. *Pain* 2001,90(1–2):75–82.
12. Broberger C. Brain regulation of food intake and appetite: molecules and networks. *J Int Med* 2005,258:301–27.
13. Cowley MA, Smith RG, Diano MS, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003,37:649–61.

14. Trayhurn P, Bing C. Appetite and energy balance signals from adipocytes. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci* 2006,361:1237–49.
15. Dishman RK, O'Connor P. Lessons in exercise neurobiology: The case of endorphins. *Ment Health Phys Act* 2009, 2: 4-9.
16. Droste C, Meyer-Blackenburg H, Greenlee M, Roskamm H. Effect of physical exercise on pain thresholds and plasma beta-endorphins in patients with silent & symptomatic myocardial ischemia. *Eur Heart J* 1998, 9: 25-33.
17. Droste C, Greenlee M, Schrek M, Roskamm H. Experimental pain thresholds and plasma beta-endorphin levels during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1991, 23: 334-342.
18. Gurevich M, Kohn P, Davis C. Exercise induced analgesia and the role of reactivity in pain sensitivity. *J Sports Sci* 1994, 12: 549-559.
19. Drury DG, Greenwood K, Stuempfle KJ, Koltyn KF. Changes in pain perception in women during and following an exhaustive incremental cycling exercise. *J Sports Med* 2005, 4: 215-222.
20. Koltyn K, Arbogast R. Perception of pain after resistance exercise. *Br J Sports Med* 1998, 32: 20-24.
21. Koltyn K. Exercise-induced hypoalgesia and intensity of exercise. *Sports Med* 2002, 32: 477-487.
22. Boecker H, Sprenger T, Spilker ME, Henriksen G, Koppenhoefer M, Wagner KJ, Valet M, Berthele A, Tolle TR. The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain. *Cereb Cortex* 2008,18(11):2523-31.
23. O'Connor P, Cook D. Exercise and pain: the neurobiology, measurement, and laboratory study of pain in relation to exercise in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 1999, 229: 119-166.
24. Radosevich PM, Nash JA, Lacy DB, O'Donovan C, Williams PE, Abumrad NN. Effects of low- and high-intensity exercise on plasma and cerebrospinal fluid levels of ir-beta-endorphin, ACTH, cortisol, norepinephrine and glucose in the conscious dog. *Brain Res* 1989, 498:89-98.
25. Hoffmann P, Terenius L, Thoren P. Cerebrospinal fluid immunoreactive beta-endorphin concentration is increased by voluntary exercise in the spontaneously hypertensive rat. *Regul Pept* 1990, 28:233-239.

26. Imura H, Yoshikatsu N. "Endorphins" in pituitary and other tissues. *Annu Rev Physiol* 1981, 43: 265–278.
27. Carrasco L, Villaverde C, Oltras CM. Endorphin responses to stress induced by competitive swimming event. *J Sports Med Phys Fitness* 2007, 47(2):239-45.
28. De Diego Acosta AM, García JC, Fernández-Pastor VJ, Perán S, Ruiz M, Guirado F. Influence of fitness on the integrated neuroendocrine response to aerobic exercise until exhaustion. *J Physiol Biochem* 2001, 57(4):313-20.
29. Schulz A, Harbach H, Katz N, Geiger L, Teschemacher H. Beta-Endorphin immunoreactive material and authentic beta-endorphin in the plasma of males undergoing anaerobic exercise on a rowing ergometer. *Int J Sports Med*. 2000, 21(7):513-7.
30. Dearman J, Francis KT. Plasma levels of catecholamines, cortisol, and beta-endorphins in male athletes after running 26.2, 6, and 2 miles. *J Sports Med Phys Fitness*.1983, 23:30-38.
31. Boecker H, Sprenger T, Spilker ME, Henriksen G, Koppenhoefer M, Wagner KJ, Valet M, Berthele A, Tolle TR. The Runner's High: Opioidergic Mechanisms in the Human Brain. *Cerebral Cortex* November 2008,18:2523-2531.
32. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997, 277:968-70.
33. Foltz EL, White LE. Pain "relief" by frontal cingulotomy. *J Neurosurg* 1962,19:98-100.
34. Hurt RW, Ballantine Jr HT. Stereotactic anterior cingulate lesions for persistent pain: a report on 68 cases. *Clin Neurosurg* 1974, 21:334-51.
35. Hassenbusch SJ, Pillay PK, Barnett GH. Radiofrequency cingulotomy for intractable cancer pain using stereotaxis guided by magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 1990,27:220–3.
36. Ploghaus A, Becerra L, Borras C, Borsook D. Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo. *Trends Cogn Sci* 2003,7:197-200.

37. Bito L, Davson H, Levin E. The concentration of free amino acids and other electrolytes in cerebrospinal fluid, in vivo dialysate of brain, and blood plasma of the dog. *J Neurochem* 1966, 13: 1057-67.
38. Meeusen R, Piacentini MF, De Meirleir K. Brain microdialysis in exercise research. *Sports Med* 2001, 31(14):965-83.
39. Schrauwen P, Westerterp KR. The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. *Br J Nutr* 2000; 84: 417-427.
40. Buettner R, Scholmerich J, Bollheimer LC. High-fat Diets: Modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 798-808.
41. Song GY, Gao Y, Di YW, Pan LL, Zhou Y, Ye JM. High-fat feeding reduces endothelium-dependent vasodilation in rats: differential mechanisms for saturated and unsaturated fatty acids? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 708-713.
42. Kalaivanisailaja J, Manju V, Nalini N. Lipid profile in mice fed a high-fat diet after exogenous leptin administration. *Polish J Pharmacol* 2003; 55: 763-769.
43. Bahceci M, Tuzcu A, Akkus M, Yaldiz M, Ozbay A. The effect of high-fat diet on the development of obesity and serum leptin level in rats. *Eat Weight Disord* 1999; 4: 128- 132.
44. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current. *Arch Intern Med* 2002; 14: 2074- 9.
45. National Institutes of Health. Clinical Guidelines On The Identification, Evaluation And Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Nih Publication No 98-4083 September 1998. Robson-Ansley PJ, de Milander L, Collins M, Noakes TD. Acute interleukin-6 administration impairs athletic performance in healthy, trained male runners. *Can J Appl Physiol*. 2004 Aug; 29(4):411-8.
46. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, Imperatore G, Williams DE, Flegal KM, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005; 20: 1868- 74.
47. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, et al. Body mass index and prevalence of risk factors for cardiovascular disease. *Obes Res* 2000; 8: 605- 19.
48. Planlama ve Koordinasyon Birimi. Obezite ve neden olduğu hastalıklar. *TEB Dergisi Eylül-Ekim* 2007; 5:22-25.
49. Kopelman P. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404:635-643.

50. Yılmaz C, Tüzün M, Kabalak T ve ark. (1999) Obezite ve Tedavisi,1. Basım, Mart Matbacılık, İstanbul.
51. Lukaski HC. Regional bioelectrical impedance analysis: applications in health and medicine. Acta Diabetol Suppl Oct 2003; 40/1: 196-199.
52. Bjorntorp P. (eds). International textbook of obesity. Chichester, John Wiley & Sons, London, 2001.
53. Maffels C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. Eur J Pediatr 2000; 159: 35-44.
54. Ersoy, R., Çakır, B.(2007) Obezite, Turkish Medical Journal, 1: 109-111.
55. Güler Y., Gönener H.D., Altay B., GÖNENER A. (2009) Adölesanlarda obezite ve hemsirelik bakımı. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, Cilt 4, Sayı:10 , s:165.
56. Öztora S. (2005). İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Obezite Prevalansının Belirlenmesi ve Risk Faktörlerinin Araştırılması. Bakırköy Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi. İstanbul. s.5.
57. Parlak A., Çetinkaya Ş.(2007). Çocukların obezitenin oluşumunu etkileyen faktörler. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi. 2(5).27-33.
58. Babaoğlu, K. Hatun, Ş.(2002) Çocukluk çağında obesite, *STED*, 11: 8-10.
59. Ataş Ş., Gökbel H., Ataş E. (1997) Çocukluk döneminde obezite. Genel Tıp Dergisi. 7(1):55-61.
60. Karacabey K. (2009) The effect of exercise on leptin, insulin, cortisol and lipid profiles in obese children. The Journal of International Medical Research. 37(5):4:1283-9.
61. Çiftçi A.D. (2006) Obez Çocuklarda Erken Aterosklerotik Risk Faktörlerinin ve Hiperhomosisteineminin Değerlendirilmesi, Erken Aterosklerotik Bulguların Varlığının Araştırılması ve Mevcut Risk Faktörleri İle İlişkilerinin Değerlendirilmesi. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği.İstanbul. s:33.
62. Baltacı G., Yosmaoğlu B. (2006) Obez Adölesanlarda 12 Haftalık Aerobik Egzersiz Eğitiminin Etkileri. I. Ulusal Adölesan Sağlığı Kongresi. s:257.
63. Berberoğlu M. (2008). Adölesanlarda Obezite. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Adölesan Sağlığı II Sempozyum Dizisi. No: 63. s: 79-80.
64. Derman O., Cinemre A., Kanbur N., Doğan M., Kılıç M.(2006) Yüzme sporunun adölesanlarda kemik sağlığına etkisi. I. Ulusal Adölesan Sağlığı Kongresi. s:271.
65. Baltacı G., Düzgün İ.(2008) Adölesan ve Egzersiz. Sağlık Bakanlığı Yayınları. Birinci Basım. Yayın No: 730. Ankara. s:7. Carlson NG, Wiegand WA, Chen J,

- Bacchi A, Rogers SW, Gahring LC. Inflammatory cytokines IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, and TNF-alpha impart neuroprotection to an excitotoxin through distinct pathways. *J Immunol.* 1999 Oct 1;163(7):3963-8.
66. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet*, 1999; 353: 1607-1609.
67. Berker E, Dinçer N. Kronik ağrı ve rehabilitasyonu. *Ağrı*.2005;17:10-16
68. Cazzola M, Atzani F, Sanzi-Puttini P. Pain in fibromyalgia syndrome. *J Funct Synd.* 2002;2:57-68
69. http://agri.com.tr/agri_ve_agri_kontrolu.doc.
70. Erdine S. Ağrı mekanizmaları. Erdine S (ed). Ağrı, Birinci baskı, İstanbul; Alemdar Ofset, 2000:20.
71. Yücel A. Akut ağrı nörofizyolojisi. Hasta kontrollü analjezi (PCA). İstanbul: MER Matbaacılık & Yayıncılık, 1997: 5-19.
72. Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi. İbrahim Yegül (ed). İzmir: Yapım Matbaacılık, 1993: 1-18.
73. Heavner JE, Willis WD. Pain pathways: Anatomy and physiology. In: Raj PP (ed). *Practical Management of Pain*, 3 ed. St Louis: Mosby Inc, 2000; 107-45.
74. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists as analgesics. In: Fields HL, Liebeskind (eds), *Pharmacological approaches to the treatment of pain*. Seattle: IASP Press, 1994; 173-87.
75. Price DD, Mao J, Mayer DJ. Central neural mechanisms of normal and abnormal pain states. In Fields HL, Liebeskind (eds). *Pharmacological approaches to the Treatment of Pain*. Seattle: IASP Press, 1994; 61-84.
76. O'Brien C, Woolf C, Fitzgerald M, et al. Differences in the chemical expression of rat primary afferent neurons which innervate skin, muscle or joint. *Neuroscience* 1989; 493-502.
77. Aydın ON. Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2002; 3(2):37-48.
78. Tüzüner F. Akut ağrı mekanizmaları. *Ağrı*, 1999; 11(4): 39-45.
79. Murray RK, Mayes P, Granner D, Rodwell V, eds., 1993. *Harper'ın Biyokimyası*. İstanbul: Barış Kitabevi, ss. 603-604.
80. Li CH, 1981. b-endorphin, Volume 10, in 'Hormonal Proteins and Peptides'. London: Academic Press INC LTD, Great Britain.

81. Owen MD, Gurun S, Zagola GP, Millington WR, 1997. Glycyl-L-glutamine [β -endorphin- (30-31)] attenuates hemorrhagic hypotension in conscious rat. *Am J Physiol.* 273: 1598-1606.
82. Dökmeçi İ. Nöroreritidler, agonistler ve antiagonistler. İçinde: Karadağ ÇH, Tuncer A, editörler. *Farmakoloji.* İstanbul Nobel;2000. R.357-76.
83. Tsuda K, Tsuda S, Nishio I, Masuyama Y. Effects of beta-endorfin on norepinephrine release in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:65-7. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Li K. High-fat- and lipid-induced insulin resistance in rats: the comparison of glucose metabolism, plasma resistin and adiponectin levels. *Ann Nutr Metab* 2006,50(6):499-505.
84. Meeusen R, Smolders I, Sarre S, de Meirleir K, Keizer H, Serneels M, Ebinger G, Michotte Y. Endurance training effects on neurotransmitter release in rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Acta Physiol Scand* 1997,159(4):335-41.
85. Myers RD, Adell A, Lankford MF. Simultaneous comparison of cerebral dialysis and push-pull perfusion in the brain of rats: a critical review. *Neurosci Biobehav Rev*, 1998; 22:371-387.
86. <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/605?fg=&man=&facet=&format=&count=&max=25&offset=&sort=&qlookup=beef+tallow> (National Nutrient Database for Standard Reference Release 26).
87. National Research Council, 1976, *Fat Content and Composition of Animal Products*, Printing and Publishing Office, National Academy of Science, Washington, D.C., ISBN 0-309-02440-4; p. 203.
88. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Li K. High-fat- and lipid-induced insulin resistance in rats: the comparison of glucose metabolism, plasma resistin and adiponectin levels. *Ann Nutr Metab* 2006,50(6):499-505.
89. Samuels LT, Reinecke RM, Ball HA. Effect of diet on glucose tolerance and liver and muscle glycogen of hypophysectomized and normal rats. *Endocrinology.* 1942;31:42– 53.
90. Samuels LT, Gilmore LG, Reinecke RM. The effect of previous diet on the ability of animals to do work during subsequent fasting. *J Nutr.* 1948;36:639–47.
91. Buettner R, Scholmerich J, Bollheimer CL. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity.* 2007;15:798–808.
92. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Li K. High-fat- and lipid-induced insulin resistance in rats: the comparison of glucose metabolism, plasma resistin and adiponectin levels. *Ann Nutr Metab.* 2006;50(6):499-505.
93. Peckham SC, Entenmann C, Carroll HW. The influence of a hypercaloric diet on gross body and adipose tissue composition in the rat. *J Nutr.* 1962;77:187–97.

94. Jump DB. Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13:155– 64.
95. Duplus E, Glorian M, Forest C. Fatty acid regulation of gene transcription. *J Biol Chem.* 2000;275:30749 –52.
96. Clegg DJ, Benoit SC, Reed JA, Woods SC, Dunn-Meynella, Levin BE. Reduced anorexic effects of insulin in obesityprone rats fed a moderate-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:R981–6.
97. Tian DR, Li XD, Shi YS, et al. Changes of hypothalamic alpha-MSH and CART peptide expression in diet-induced obese rats. *Peptides.* 2004;25:2147–53.
98. Schaffhauser AO, Madiehe AM, Braymer HD, Bray GA, York DA. Effects of a high-fat diet and strain on hypothalamic gene expression in rats. *Obes Res.* 2002;10:1188 –96.
99. Madiehe AM, Schaffhauser AO, Braymer DH, Bray GA, York DA. Differential expression of leptin receptor in high and low-fat-fed Osborne-Mendel and S5B/P1 rats. *Obes Res.* 2000;8:467–74.
100. Fisler JS, Yoshida T, Bray GA. Catecholamine turnover in S 5B/P1 and Osborne-Mendel rats: response to a high-fat diet. *Am J Physiol.* 1984;247:R290 –5.
101. White CL, Braymer HD, York DA, Bray GA. Effect of a high or low ambient perinatal temperature on adult obesity in Osborne-Mendel and S5B/P1 rats. *Am J.*
102. West DB, Boozer CN, Moody DL, Atkinson RL. Dietary obesity in nine inbred mouse strains. *Am J Physiol.* 1992; 262:R1025–32.
103. Almind K, Kahn CR. Genetic determinants of energy expenditure and insulin resistance in diet-induced obesity in mice. *Diabetes.* 2004;53:3274–85.
104. Belzung F, Raclot T, Groscolas R. Fish oil n-3 fatty acids selectively limit the hypertrophy of abdominal fat depots in growing rats fed high-fat diets. *Am J Physiol.* 1993;264: R1111–8.
105. Corbett SW, Stern JS, Keesey RE. Energy expenditure in rats with diet-induced obesity. *Am J Clin Nutr.* 1986;44:173–80.

- 106.** Tepperman HM, Dewitt J, Tepperman J. Effect of a high fat diet on rat adipocyte lipolysis: responses to epinephrine, forskolin, methylisobutylxanthine, dibutyryl cyclic AMP, insulin and nicotinic acid. *J Nutr.* 1986;116:1984–991.
- 107.** Matsuda J, Hosoda K, Itoh H, et al. Cloning of rat uncoupling protein-3 and uncoupling protein-2 cDNAs: their gene expression in rats fed high-fat diet. *FEBS Lett.* 1997;418:200–4.
- 108.** Moraes RC, Blondet A, Birkenkamp-Demtroeder K, et al. Study of the alteration of gene expression in adipose tissue of diet-induced obese mice by microarray and reverse transcription-polymerase chain reaction analyses. *Endocrinology.* 2003;144:4773–82.
- 109.** Takahashi Y, Ide T. Effect of dietary fats differing in degree of unsaturation on gene expression in rat adipose tissue. *Ann Nutr Metab.* 1999;43:86–97.
- 110.** Lavau M, Fried SK, Susini C, Freychet P. Mechanism of insulin resistance in adipocytes of rats fed a high-fat diet. *J Lipid Res.* 1979;20:8–16.
- 111.** Maegawa H, Kobayashi M, Ishibashi O, Takata Y, Shigeta Y. Effect of diet change on insulin action: difference between muscles and adipocytes. *Am J Physiol.* 1986;251: E616–23.
- 112.** Storlien LH, James DE, Burleigh KM, Chisholm DJ, Kraegen EW. Fat feeding causes widespread in vivo insulin resistance, decreased energy expenditure, and obesity in rats. *Am J Physiol.* 1986;251:E576–83.
- 113.** Watarai T, Kobayashi M, Takata Y, Sasaoka T, Iwasaki M, Shigeta Y. Alteration of insulin-receptor kinase activity by high-fat feeding. *Diabetes.* 1988;37:1397–404.
- 114.** Eldar-Finkelman H, Schreyer SA, Shinohara MM, Le-Boeuf RC, Krebs EG. Increased glycogen synthase kinase-3 activity in diabetes- and obesity-prone C57BL/6J mice. *Diabetes.* 1999;48:1662–6.
- 115.** Garg ML, Wierzbicki A, Keelan M, Thomson AB, Clandinin MT. Fish oil prevents change in arachidonic acid and cholesterol content in rat caused by dietary cholesterol. *Lipids.* 1989;24:266–70.
- 116.** Hainault I, Carolotti M, Hajduch E, Guichard C, Lavau M. Fish oil in a high lard diet prevents obesity, hyperlipemia, and adipocyte insulin resistance in rats. *Ann NY Acad Sci.* 1993;683:98–101.

- 117.** Morton NM, Paterson JM, Masuzaki H, et al. Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient mice. *Diabetes*. 2004;53:931–8.
- 118.** Morton NM, Ramage L, Seckl JR. Down-regulation of adipose 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 by high-fat feeding in mice: a potential adaptive mechanism counteracting metabolic disease. *Endocrinology*. 2004;145:2707–12.
- 119.** Drake AJ, Livingstone DE, Andrew R, Seckl JR, Morton NM, Walker BR. Reduced adipose glucocorticoid reactivation and increased hepatic glucocorticoid clearance as an early adaptation to high-fat feeding in Wistar rats. *Endocrinology*. 2005;146:913–9.
- 120.** Chen HC, Stone SJ, Zhou P, Buhman KK, Farese RV Jr. Dissociation of obesity and impaired glucose disposal in mice overexpressing acyl coenzyme A:diacylglycerol acyltransferase 1 in white adipose tissue. *Diabetes*. 2002;51:3189–95.
- 121.** Harada K, Shen WJ, Patel S, et al. Resistance to high-fat diet-induced obesity and altered expression of adipose-specific genes in HSL-deficient mice. *Am J Physiol EndocrinolMetab*. 2003;285:E1182–95.
- 122.** Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis and obesity. *Prog Lipid Res*. 1989;28(2):67-115.
- 123.** Belzung F, Raclot T, Groscolas R. Fish oil n-3 fatty acids selectively limit the hypertrophy of abdominal fat depots in growing rats fed high-fat diets. *Am J Physiol*. 1993;264: R1111–8.
- 124.** Corbett SW, Stern JS, Keesey RE. Energy expenditure in rats with diet-induced obesity. *Am J Clin Nutr*. 1986;44:173–80.
- 125.** Rothwell NJ, Stock MJ, Tyzbir RS. Energy balance and mitochondrial function in liver and brown fat of rats fed "cafeteria" diets of varying protein content. *J Nutr*. 1982; 112, 1663-1672.
- 126.** Rothwell NJ, Stock MJ, Tyzbir RS. Mechanisms of thermogenesis induced by low protein diets. *Metabolism*. 1983; 32, 257-261.

- 127.** Nedergaard J, Becker W, Cannon, B. Effects of dietary essential fatty acids on active thermogenin content in rat brown adipose tissue. *J Nutr.* 1983; 113, 1717-1724.
- 128.** Mercer SW, Trayhurn P. Effect of high fat diets on the thermogenic activity of brown adipose tissue in cold-acclimated mice. *J Nutr.* 1984 Jun;114(6):1151-8.
- 129.** Porter C, Børsheim E, Sidossis LS. Does Adipose Tissue Thermogenesis Play a Role in Metabolic Health? *J Obes.* 2013;2013:204094 doi:10.1155/2013/204094.
- 130.** Xu X, Ying Z, Cai M, Zhaobin X, Li Y, Jiang SY, Tzan K, Wang A, Sampath P, He G, Rajagopalan S, Sun Q. Exercise ameliorates high-fat diet-induced metabolic and vascular dysfunction, and increases adipocyte progenitor cell population in brown adipose tissue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011 May; 300(5): R1115–R1125. Published online 2011 March 2. doi: 10.1152/ajpregu.00806.2010.
- 131.** McKendall MJ, Haier RJ. Pain sensitivity and obesity. *Psychiatr Res* 1983;8:119.
- 132.** Roane DS, Porter JR. Nociception and opioid-induced analgesia in lean (Fa/-) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Physiol Behav* 1986;38:215–8.
- 133.** Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17(11–12): 953–966.
- 134.** Okifuji A, Donaldson GW, Barck L and Fine PG. Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. *J Pain* 2010; 11(12): 1329–1337.
- 135.** Watkins LR, Maier SF and Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain* 1995; 63(3): 289–302.
- 136.** Martinez-Lavin M. Fibromyalgia as a sympathetically maintained pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep* 8(5): 385–389.
- 137.** Rezaia K, Soliven B, Rezai KA and Roos RP. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic polyneuropathy: the role of pain and depression. *Med Hypotheses* 2011; 76(4): 538–542.
- 138.** Foo H and Mason P. Analgesia accompanying food consumption requires ingestion of hedonic food. *J Neurosci* 2009; 29(41): 13053–13062.

- 139.** de Freitas RL, Kubler JML, Elias-Filho DH and Coimbra NC. Antinociception induced by acute oral administration of sweet substance in young and adult rodents: the role of endogenous opioid peptides chemical mediators and μ -opioid receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 101(2): 265-270.
- 140.** Mercer ME and Holder MD. Antinociceptive effects of palatable sweet ingesta on human responsiveness to pressure pain. *Physiol Behav* 1997; 61(2): 311–318.
- 141.** Davidson EP, Coppey LJ, Nigel A, Calcutt NA, Christine L, Oltman CL, Yorek MA. Diet Induced Obesity in Sprague Dawley Rats Causes Microvascular and Neural Dysfunction. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010 May ; 26(4): 306–318. doi:10.1002/dmrr.1088.
- 142.** Zahorska-Markiewicz B, Kucio C, Pyszkowska J. Obesity and pain. *Hum Nutr Clin Nutr* 1983;37:307–10.
- 143.** Zahorska-Markiewicz B, Zych P, Kucio C. Pain sensitivity in obesity. *Acta Physiol Pol* 1988;39:183–7.
- 144.** Khimich S. Level of sensitivity of pain in patients with obesity. *Acta Chir Hung* 1997;36:166–7.
- 145.** Roane DS, Porter JR. Nociception and opioid-induced analgesia in lean (Fa/-) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Physiol Behav* 1986;38:215–8.
- 146.** Monroe PJ, Hawranko AA, Smith DL, Smith DJ. Biochemical and pharmacological characterization of multiple beta-endorphinergic antinociceptive systems in the rat periaqueductal gray. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;276:65–73.
- 147.** Carr DB, Bullen BA, Skrinar GS, Arnold MA, Rosenblatt M, Beitins IZ, Martin JB, McArthur JW. 1981. Physical conditioning facilitates the exercise-induced secretion of beta-endorphin and beta-lipotropin in women. *N Engl J Med.* 305:560-563.
- 148.** Farrell PA, Gates WK, Maksud MG, Morgan WP. 1982. Increases in plasma beta-endorphin/beta-lipotropin immunoreactivity after treadmill running in humans. *J Appl Physiol.* 52:1245-1249.
- 149.** Wildmann J, Kruger A, Schmole M, Niemann J, Matthaei H. 1986. Increase of circulating beta-endorphin-like immunoreactivity correlates with the change in feeling of pleasantness after running. *Life Sci.* 38:997-1003.

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Isparta ilinin Şarkikaraağaç ilçesinin Belceğiz köyünde dünyaya geldi. 1993 yılında ailesiyle birlikte Isparta'ya yerleşti. İlköğretim ve lise tahsilimi burada tamamladı. Üniversite tahsilini 2006-2010 yılları arasında Isparta Süleyman Demirel Üniversitesinde Spor Bilimleri Bölümünde tamamladı. Mezuniyeti takiben Antalya Akdeniz Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri'nde yüksek lisans eğitimime başladı. Aynı zamanda 2.Kademe yüzme antrenörüdür. Yabancı dili İngilizce'dir. 2012 yılı Temmuz ayından beri Edirne Emniyet Müdürlüğü'nde Polis Memuru olarak görev yapmakta olup, evli ve yolda olan bir çocuğu var.

Yazışma Adresi

Mehmet SEYRAN

Akdeniz Üniversitesi BESYO

Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri

Tel: 0506 601 11 13

E-posta: mehmet__seyran32@hotmail.com