



T.C.

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DÜŞÜK YOĞUNLUKLU AKUT VE PROGRAMLI
YÜZME EGZERSİZİ UYGULANAN RATLARDA
OKSİDAN/ANTİOKSİDAN DURUM VE KASPAZ-3
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Abdullah ALGAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Jale Akgöl

AFYONKARAHİSAR

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK
BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DÜŞÜK YOĞUNLUKLU AKUT VE PROGRAMLI
YÜZME EGZERSİZİ UYGULANAN RATLARDA
OKSİDAN/ANTİOKSİDAN DURUM VE KASPAZ-3
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Abdullah ALGAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Jale AKGÖL

Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu

2017-48 proje numarası ile desteklenmiştir.

2025 - AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Yüksek Lisans Öğrencisinin

Adı Soyadı: Abdullah ALGAN

İmza:

Danışmanın Ünvanı

Adı Soyadı: Jale AKGÖL

İmza:

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında katkıda bulunan bana rehberlik eden ve destekleyen tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Jale AKGÖL ve Prof. Dr. Nuray ÖZTAŞAN’a içten teşekkürlerimi sunarım. Bilgi birikiminiz ve deneyiminiz ile süreç boyunca bana ilham verdiniz. Eleştirel bakış açınız ve yönlendirmeleriniz, araştırma sürecinin karmaşık yanlarını kolaylaştırdı ve ihtiyaç duyduğum motivasyonu her daim sundunuz.

Ayrıca, bu süreçte bana her zaman destek olan, cesaret veren ve yanımda duran aileme sınırsız teşekkür ederim. Sizin güveniniz bu zorlu süreci katlanılabilir hale getirdi. Özellikle zor zamanlarımda gösterdiğiniz sabır ve anlayış için minnettarım.

Bu süreçten elde ettiğim bilgi, deneyim ve kazanımlar, yalnızca akademik hayatım için değil, kişisel gelişimim için de büyük bir değer taşımaktadır. Bu yolda bana destek veren herkese tekrar teşekkür ederim.

Abdullah ALGAN

Afyonkarahisar, Ocak 2025

DÜŞÜK YOĞUNLUKLU AKUT VE PROGRAMLI YÜZME EGZERSİZİ UYGULANAN RATLARDA OKSİDAN/ANTIOKSİDAN DURUM VE KASPAZ-3 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Abdullah ALGAN

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıp
Fizyolojisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi**

Ocak 2025

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Jale AKGÖL

ÖZET

Farklı egzersiz türlerinin biyokimyasal süreçler üzerindeki etkilerini anlamak ve egzersiz programlarını kişisel veya klinik hedeflere göre optimize etmek amacıyla bu alanda yapılan araştırmalar önemlidir. Bu çalışma, programlı ve düşük yoğunluklu akut yüzme egzersizlerinin Wistar albino sıçanlarında oksidatif stres ve apoptoz üzerindeki etkilerini araştırmaktadır. Bu amaçla 30 erkek sıçan Kontrol (egzersiz yapmayan), Programlı Yüzme (günde 30 dakika, 20 gün boyunca) ve Akut Yüzme (tek seferlik 30 dakikalık yüzme) olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Oksidatif stres belirteçleri, toplam antioksidan durumu (TAS), toplam oksidan durumu (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) ile birlikte, apoptoz belirteci olarak kaspaz-3 aktivitesi ölçüldü. Programlı yüzme, düşük yoğunluklu akut yüzme ve kontrol gruplarında kaspaz 3 seviyesi sırasıyla 15.3 ± 1.2 ng/mL, 9.2 ± 1.1 ve 8.5 ± 1.0 ng/mL ve $p < 0,05$; OSI ise sırasıyla $2323,58 \pm 516,58$; $2020,27 \pm 224,13$; ve $1956,00 \pm 424,07$ ($p > 0,05$) olarak belirlendi. Bu çalışma, egzersiz protokollerinin hücresel adaptasyonlar ve biyokimyasal süreçler üzerindeki belirleyici rolünü ortaya koymakta olup, oksidatif stres ve apoptoz arasındaki etkileşimin daha iyi anlaşılması için egzersiz şiddeti ve süresinin titizlikle standardize edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz fizyolojisi; düşük yoğunluklu akut yüzme; programlı yüzme; antioksidan aktivite; kaspaz- 3

INVESTIGATION OF OXIDANT/ANTIOXIDANT STATUS AND CASPAS-3 LEVELS IN RATS GIVEN LOW-INTENSITY ACUTE AND PROGRAMMED SWIMMING EXERCISE

Abdullah ALGAN

**Afyonkarahisar Health Sciences University, Graduate School of Health Sciences,
Department of Medical Physiology, Master's Thesis**

Ocak 2025

Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi Jale AKGÖL

ABSTRACT

Research in this area is important to understand the effects of different types of exercise on biochemical processes and to optimise exercise programmes according to personal or clinical goals. This study investigates the effects of programmed and low intensity acute swimming exercises on oxidative stress and apoptosis in Wistar albino rats. For this purpose, 30 male rats were divided into three groups as Control (no exercise), Programmed Swimming (30 min per day for 20 days) and Acute Swimming (one-time 30 min swimming). Oxidative stress markers, total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and oxidative stress index (OSI), and caspase-3 activity as a marker of apoptosis were measured. Caspase-3 levels were 15.3 ± 1.2 ng/mL, 9.2 ± 1.1 and 8.5 ± 1.0 ng/mL in the programmed swimming, low intensity acute swimming and control groups, respectively, $p < 0.05$; OSI was 2323.58 ± 516.58 ; 2020.27 ± 224.13 ; and 1956.00 ± 424.07 ($p > 0.05$), respectively. This study reveals the determinant role of exercise protocols on cellular adaptations and biochemical processes and suggests that exercise intensity and duration should be rigorously standardised for a better understanding of the interaction between oxidative stress and apoptosis.

Keywords: Exercise physiology; low-intensity acute swimming; programmed swimming; antioxidant activity; caspase-3

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
TABLolar	ixi
ŞEKİLLER.....	xiii
1.GİRİŞ	1
1.1.Oksidatif Stres	2
1.1.1. Serbest Radikaller ve Serbest Radikal Meydana Getiren Bazı Mekanizmalar	6
1.1.2. Geçiş Metal İyonlarının Etkisi.....	6
1.1.3. Fotooksidasyon	7
1.1.4. Enzimatik Oksidasyonlar	8
1.1.5. Halojenlenmiş Hidrokarbonlar	8
1.2. Apoptozis.....	8
1.2.1.ApoptozisteSinyal	10
1.2.2. Oksidatif Stres ve Oksijen Radikalleri ile Apoptozis İlişkisi	11
1.2.3. Apoptozun Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler	12
1.2.3.1. Dışsal Ölüm Reseptörleri Yolağı.....	12
1.2.3.2 İçsel Mitokondriyal Apoptoz Yolağı.....	13
1.2.3.3 Ortak Yolak.....	13
1.3. Egzersiz	14

1.3.1.Enerji Kullanımına Göre Egzersiz Türleri.....	18
1.3.1.2 Aerobik Egzersiz.....	15
1.3.1.3 Anaerobik Egzersiz.....	15
1.3.2 Amacına Göre Egzersiz Türleri.....	15
1.3.2.1 Dayanıklılığı Artıran Egzersizler((Kardiyo Egzersizleri).....	15
1.3.2.2 Kuvvet Egzersileri.....	15
1.3.2.3 Esneklik Egzersizleri.....	16
1.3.2.4 Denge ve Koordinasyon Geliştiren Egzersizler.....	16
1.3.3 Yoğunluğuna Göre Egzersizler.....	16
1.3.3.1 Düşük Yoğunluklu Egzersizler.....	16
1.3.3.2 Orta Yoğunluklu Egzersizler.....	17
1.3.3.3 Yüksek Yoğunluklu Egzersizler.....	17
1.4 Sıklığına Göre Egzersizler.....	17
1.4.1 Akut Egzersiz.....	17
1.4.2 Kronik Egzersiz.....	18
1.5 Süresine Göre Egzersizler.....	18
1.6 Egzersiz ve Oksidatif Stres.....	18
1.7 Sıçanlarda yapılan deneylerde kullanılan başlıca egzersiz testleri.....	19
1.7.1 Zorunlu Koşu Testi (Forced Treadmill Test).....	19
1.7.2 Serbest Koşu Testi (Voluntary Running Wheel Test).....	20
1.7.3 Zorunlu Yüzme Testi (Forced Swimming Test).....	20
1.7.4YükTaşım Testi (Grip Strength Test).....	20
1.7.5 Koordinasyon ve Denge Testi (Rotarod Test).....	20
1.7.6.ShuttleBox Testi (Basit Koşu Testi).....	21
1.8 Ratlarda Yüzme Testi.....	21
2. MATERYAL-METOD	23

2.1. Deney Hayvanları.....	23
2.2. Programlı Yüzme Egzersizi.....	24
2.3. Düşük Yoğunluklu Akut Yüzme Egzersizi	25
2.4. Örneklerin Toplanması.....	25
2.5. Serum Total Antioksidan Statüsü Düzeylerinin Ölçümü	25
2.6. Serum Total Oksidan Statüsü (TOS) Düzeylerinin Ölçümü	25
2.7 OSİ Ölçüm Metodu.....	26
2.8 Kaspaz-3 ELISA Düzeyi ölçümü	26
2.8. İstatistiksel Analiz	27
3. BULGULAR.....	28
3.1. Elisa Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	28
3.2 Oksidatif Stres.....	30
4. TARTIŞMA	34
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	38
KAYNAKLAR	39
ÖZGEÇMİŞ.....	45
EKLER.....	46

SİMGELER ve KISALTMALAR

$^1\text{O}_2$: Singlet Oksijen

$^1\text{O}_2$: Oksijen

ANOVA: Tek Yönlü Varyans Analizi

ASS: Antioksidan Savunma Sistemi

C: Santigrat Derece

CAT: Katalaz

CBrCl_3 : Bromotriklorometan

CCl_4 : Karbontetraklorür

CD95: Fas

DNA: Deoksiribonükleik Asit

ESR: Elektron Spin Rezonansı

GPO: Glutasyon Peroksidaz

GRx: Glutasyon Reduktaz

GSH: Endojen Glutasyon

GST: Glutasyon S Transferaz

H_2O_2 : Hidrojen Peroksit

$\text{L}^\cdot$: Lipid Radikali

LH: Yağ Asidi 18

LOO⁻ : Peroksi Radikali

MDA: Malondialdehid

NGF: Sinir Büyümesi Faktörü

⁻O₂ : Süperoksit Anyon

O₂⁻ : Süperoksid

⁻OH: Hidroksil

OH: Hidroksil Radikali

OSİ: Oksidatif Stres

PNL: Polimorf Çekirdekli Lökosit

RO⁻ : Alkoksi

ROO⁻ : Peroksi

ROOH: Hidroperoksit

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SOD: Süperoksid Dismutaz

SOR: Serbest Oksijen Radikalleri

SR: Serbest Radikaller

TAS: Total Antioksidan Statüsü

TMB: Tetrametilbenzidin

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

TOS: Total Oksidan Statüsü

TABLolar

Tablo 1.1: Oksidanlar ve antioksidan savunma mekanizmaları.....	5
Tablo 1.2: Lipid Oksidasyonunun Serbest Radikal Mekanizmaları ve Lipid Peroksidasyonu.....	7
Tablo 3.1: Gruplararası Kaspaz-3 Konsantrasyon karşılaştırılması	28
Tablo 3.2: Gruplar arası Kaspaz-3 Ortalamaları	30
Tablo 3.3: TOS sonuçları.....	31
Tablo 3.4: TAS sonuçları.....	32
Tablo 3.5: OSİ sonuçları	33

ŞEKİLLER

Şekil 1. 1: Oksidatif denge	4
Şekil 1. 2: Apoptozis	8
Şekil 1.3 İntinsik ve ekstrinsik apoptotik yollar.....	9
Şekil 1. 4: Hücre zarı parçalanması.	11
Şekil 1. 5: Apoptoz yolu.	12
Şekil 1. 6: Apoptozom kompleksi oluşumu.....	13
Şekil 1.7: Ratlar için beş kulvarlı koşu bandı (treadmill) A- zorlu koşu B-Yüzme C Tırmanma Egzersizi.....	20
Şekil 1.8: Kemirgenlerde egzersiz modelleri.....	21
Şekil 2.1 Araştırma Tasarımı Grafik Özet.....	23
Şekil 2. 2: Yüzme egzersiz ortamı.....	24
Şekil 3.1 Kaspaz-3 Konsantrasyon Çizgi Grafiği.....	29
Şekil 3.2: Elisa test sonuçları.....	29
Şekil 3.3: Elisa test sonuçları	30
Şekil 3.4: TOS ölçüm değerleri	31
Şekil 3.5: TAS ölçüm sonuçları.....	32
Şekil 3.6: OSI değerleri.....	33

1.GİRİŞ

Egzersiz fizyolojisi, vücudun egzersize verdiği fizyolojik tepkilerin incelendiği bir bilim dalıdır ve temel soru vücudun egzersizle değişen homeostazisini dengelemek üzere değişen kimyanın hücre, doku, organ ve sistemleri nasıl etkilediğidir. Egzersiz vücut için önemli bir stres kaynağıdır. Bu stres egzersizin çeşidi, şiddeti ve süresi ile ilişkili olarak değişmektedir (Kruk ve ark., 2019). Akut tek seferlik yapılan bir egzersiz ve kronik tekrarlayan ve uzun dönem yapılan egzersizin vücut üzerindeki etkileri farklıdır. Meydana gelen sıvı-elektrolit kaybı, ısı artışı, glikoz kullanılması ve tükenmesi, artan oksijen ihtiyacı, artan kan basıncı ve metabolik atık ve oluşan doku hasarları sağlıklı bireylerde vücut tarafından adaptasyon mekanizmalarıyla dengelenmeye çalışılır. Karşılaştırmak gerekirse ateşi 41 C⁰ nin üzerine çıkan bir bireyde vücut metabolizma hızı normalin yüzde yüzüne çıkarken bu oran bir maraton yarışçısı için yüzde 2000' lerin üzerindedir. Bu açıdan farklı egzersiz türlerinde temel etkinin belirlenmesi önemlidir (Guyton 2006).

Egzersiz sırasında akciğer ventilasyonu, kalp atım miktarları ve hızı, sistemik ve pulmoner kan akımları, kaslara gereken oksijen transportunu sağlayacak şekilde farklılıklar gösterir. Egzersizin vücutta oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmaları üzerindeki etkisi çift yönlüdür. Akut bir egzersizde enerji ihtiyacı arttığı için oksijen tüketimi artar. Kan ve kas doku kaynaklı reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi de artar. Bu artış, düşük ve orta düzeyde olduğunda hücrelerin adaptif mekanizmalarını tetikler ve antioksidan savunmayı güçlendirir. Yoğun ve uzun süren bir egzersiz sonrasında ortaya çıkan aşırı ROS lar hücresel bileşenlere zarar verir. ROS lar süperoksid (O₂^{-•}) ve Hidroksil radikali (•OH) gibi serbest oksijen radikalleri olabildiği gibi; Hidrojen peroksit (H₂O₂) ve Singlet oksijen (¹O₂) gibi serbest olmayan radikaller olabilir (Jones 2006). ROS lar yüksek kimyasal reaktiviteye sahip olup içerdikleri kararsız radikaller hücre zarının temel yapı taşı olan çoklu doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek lipid peroksidasyonuna neden olarak hücre zarının bozar. Proteinlerin yan zincirlerini oksitleyerek enzimlerin aktivitelerini değiştirir. Deoksiribonükleik asit (DNA) 'te kırıklara ve mutasyonlara yol açar. Hücre sinyal yollarında oksitlenmeler normalden sapmalara neden olur. Aşırı ROS üretimi inflamasyonu artırır. Mitokondrial zarın geçirgenliğini artırarak sitoplazmaya sitokrom c gibi apoptoz ve ilgili kaspasları

tetikleyen moleküllerin salınmasına sebep olur. Böylelikle programlı hücre ölümleri meydana gelir (Meng ve Su, 2024). Antioksidanlar ROS' u etkisiz hale getirmek suretiyle dengeyi sağlayan önemli mekanizmalardır. Memeli canlılarda oksidasyon / redüksiyon (redoks) dengesini sağlamak üzere enzimatik (Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz) ve non enzimatik yollar (Vitamin C, Vitamin E, glutatyon) ile ROS seviyeleri kontrol edilir. Bu antioksidan kapasite aşırı ROS üretimini karşılayamadığında hücre ölümleri gerçekleşir ve kardiyovasküler, nörodejeneratif, otoimmün ve metabolik hastalıklara ve yaşlanmaya sebep olur (Uttara ve ark., 2009). Uzun süreli dayanıklılık egzersizlerinin ROS aktivitelerinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Egzersizin bütün hastalıklarda mortaliteyi azaltan en net değişken olduğu ise bir başka önemli noktadır. Egzersizin bu çift yönü; ROS üretimindeki artışların sağlık üzerine etkisi konusunda bir soru işareti bırakır. Bu paradoks birçok önemli araştırmaya konu olmaya devam etmektedir (Powers ve ark., 2020).

Kaspaz- 3 apoptotik süreç belirteçlerinden biri olan proteaz enzim ailesinin bir üyesidir. Araştırmalar aşırı yoğunlukta yapılan egzersizlerin kas dokusunu zedeleyerek inflamatuvar yanıtları arttırdığı ve apoptozu tetiklediğini işaret ederken aerobik egzersizlerin apoptozisi sınırladığı bilinmektedir (Adreotti ve ark., 2022).

Yüzme egzersizleri, sıçanlar üzerinde yapılan fiziksel aktivitelerin oksidatif stres ve antioksidan mekanizma ilişkilerini araştırmak üzere sıklıkla tercih edilen testlerdendir (Lima ve ark., 2013). Bu sebeple bu araştırma ile bir grup sıçanda deney koşulları sağlanarak akut bir yüzme modeli üzerinde akut ve orta düzey egzersizin etkilerini ortaya koyma amaçlanmıştır.

1.1.Oksidatif Stres

Tüketilen gıdaların oksijen kullanarak enerjiye dönüşmesi sırasında açığa birçok vücuda zararlı ara ürün oluşur ve reaktif oksijen metabolitleri olarak isimlendirilir. Bu moleküller temel hücre bileşenleri olan lipid, protein ve DNA gibi yapılara zarar verirler (Süleyman ve ark., 2018).

Dokularda her daim serbest oksijen radikalleri (SOR) ve antioksidanlar kontrol edilebilir bir şekilde üretilir. Doku bütünlüğünün ve etkilerinin normal seyrinde devam ettirilebilmesi için yüksek düzeyde oluşturulan SOR'lar, endojen glutatyon (GSH),

Glutasyon Peroksidaz (GPO), Glutasyon Reduktaz (GRx), Glutasyon S Transferaz (GST), Süperoksid Dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) ve diğer antioksidan (A,C,E vitaminler) savunma mekanizmalarınca nötralize edilirler (Süleyman ve ark., 2018).

Serbest radikaller (SR) dış orbitalinde bir ya da daha fazla tek sayıda paylaşılmamış elektrona sahip olan reaktif atom veya moleküllerdir. Aşırı reaktif düzenlerinden dolayı etraftaki moleküller ile tepkime oluşturarak bu moleküllerin yapılarına zarar verme eğilimi gösterirler (Atabek 2011).

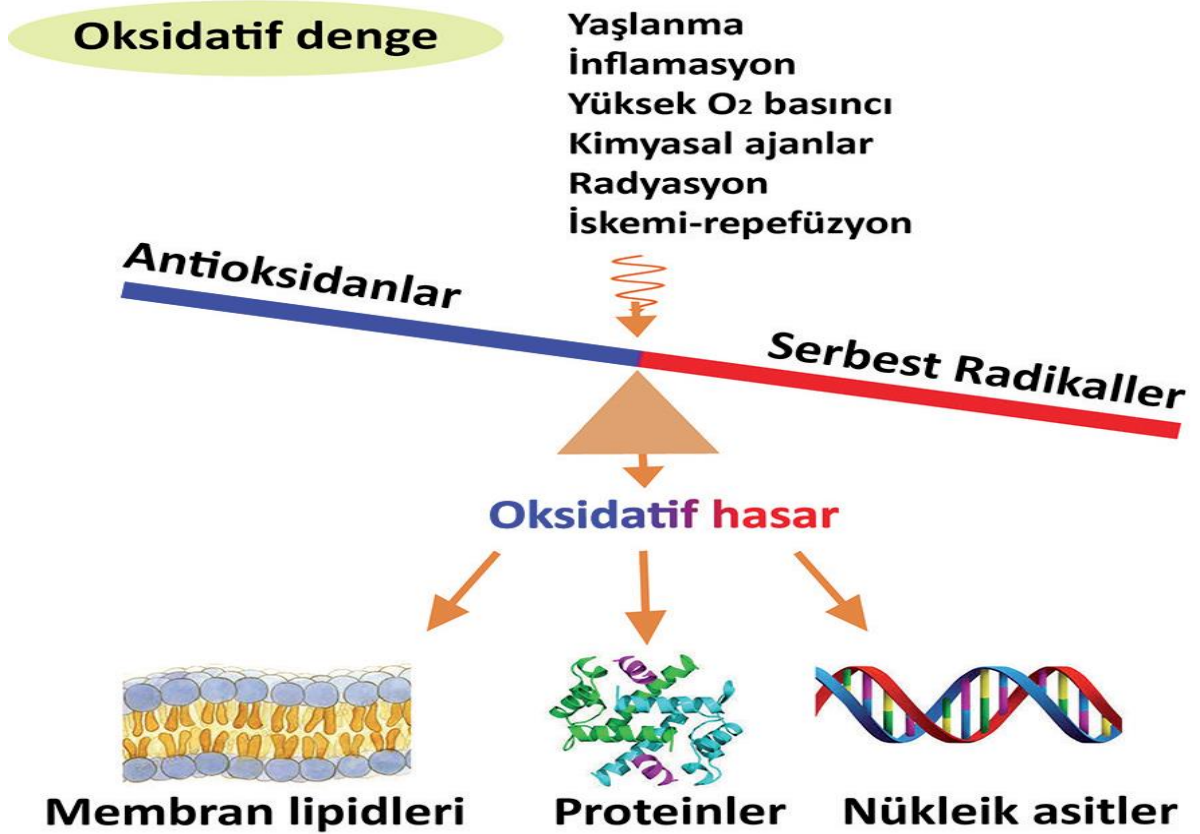
Reaktif oksijen türevleri (ROS) çok yüksek reaktiviteye sahip moleküller olup mitokondriyum başta olmak üzere hücre organellerinde meydana gelen normal aktiviteleri sonucunda veya radyasyon, iskemi-reperfüzyon, geriatri, aşırı oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi sebepler bağlı olarak üretilirler (Özcan ve ark., 2015).

SR'ler aerobik metabolizma sonucu oluşan fizyolojik ürünlerdir ve normal koşullarda sinyalizasyon, apoptozis, antioksidan savunma sistemini (ASS) aktif hale getirmek gibi değişik görevler için organizma tarafından kullanılırlar (Radak ve ark., 2008).

Açığa çıkan oksidanları nötralize edilmesinde antioksidanların yetersiz kalması durumunda oksidan/antioksidan dengesi antioksidanların aleyhine bozulur. Normal fizyolojik koşullarda oksidan/antioksidan dengesi antioksidanların lehine sürdürülür (Clarkson 2000).

Rikans ve Hornbrook, (1997) araştırmalarında bu denge durumunun oksidanların lehine bozulması oksidatif stres olarak tanımlanan doku hasarına sebep olduğunu ifade etmişlerdir (Yeum ve ark., 2004). (Şekil 1.1)

Endojen bir faktör olan mitokondrial oksijen, oksidan – antioksidan dengesinin bozulmasında temel rol oynamaktadır (Freeman ve Crapo, 1982). Vücuttan uzaklaştırılamayan oksidanlar hücre içerisindeki protein, nükleik asit ve lipid gibi yapıtaşlarını etkilerler (Halliwell ve Gutteridge, 1989; Yu 1994). Bu hücre yapıtaşlarının oksidasyonu, oksidan lehine dengenin değişmesiyle (oksidatif stres) oluşur (Buettner 1993).



Şekil 1. 1: Oksidatif denge (Özcan ve ark.,2015)

Organizmaya aniden ve yüksek düzeyde oksijenin girişi; gebelik, egzersiz, yaşlılık gibi fizyolojik durumlar; uzun süreli çevre kirliliğine maruz kalma, aşırı stres durumu, sigara ve alkol kullanımı gibi durumlarda hassas oksidan-antioksidan dengesi, oksidanlar tarafına değişebilir. Bu durumun meydana gelmesi SR artışı veya antioksidan aktivite eksikliğinden kaynaklanmaktadır (Augustin, ve ark.,1997; Karlsson ve ark., 1997) (Tablo 1.1)

Reaktif türevlerdeki yükselişin hücre iç dengesini negatif yönde etkilemesini vücut sıvılarında ve hücrel membranda var olan ve antioksidan adını alan maddeler durdurabilir. Bu amaç doğrultusunda antioksidanlar reaktif maddelerini ve reaksiyonlarını bir düzeyde sabit kılmak için sürekli faaliyet halindedirler (Byung 1994). Organizmanın doğuştan kazanım gösterdiği çok hassas bir özelliği sayesinde, fizyolojik metabolizma sonucu meydana gelen SR nitelikte biyokimyasal maddeleri, oksidan-antioksidan dengesini sabit bir düzeyde tutmayı başarır. Bu dengenin gözönünde tutulması çok önemlidir (Aslan 2018). Bozulan oksidatif stres için verilecek sentetik

antioksidanların hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda toksik ve karsinojenik özellikler taşıdığı bildirilmiştir (Sarıkürkçü ve ark., 2015).

Tablo 1. 1: Oksidanlar ve antioksidan savunma mekanizmaları (Koca ve Karadeniz, 2013).

Oksidan	Antioksidan savunma
Sigara dumanı	Süperoksit dismutaz
Egzersiz	Katalaz
Çevre kirleticiler	Glutasyon peroksidaz
Ateşli hastalıklar	Glutasyon
Radyasyon	Ubikinon
Çoklu doymamış yağ	Selenyum
asitlerinden zengin diyet	Ürik asit
İskemi	E vitamini
Karsinojenler	C vitamini
	β- karoten ve diğer karotenoidler

Dokudaki oksidatif stres hasarı, oksidan moleküllerinin hücre yapıtaşları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asit ve enzimler üzerinde meydana gelen reaksiyonlardan oluşmaktadır (Yu 1999). SOR'ların yüksek düzeyde açığa çıkması ayrıca, polimorf çekirdekli lökositlerin (PNL) aktivasyonuna sebep olmaktadır ve bu durum SOR'ların oluşumunu daha da fazlalaştırmaktadır (Carden ve Granger, 2000). SOR' lar, hücre membran lipidlerinde oksidasyon meydana getirip, lipidlerden malondialdehid (MDA) gibi toksik maddelerin oluşmasını sağlar (Kisaoglu ve ark., 2013).

Oksidatif stres, başta kanser olmak üzere kalp-damar hastalıkları, diyabet ve nörolojik bozukluklar, inflamatuvar bozukluklar ve ateroskleroz gibi birçok hastalığın patolojisinden sorumlu tutulmaktadır (Özcan ve ark., 2015).

1.1.1. Serbest Radikaller ve Serbest Radikal Meydana Getiren Bazı Mekanizmalar

Serbest radikaller serbest haldeki elektronları ihtiva eden yapılardır (Memişoğulları 2005). Oksijen insan yaşamında büyük öneme sahip olmasına rağmen, vücudun normal aktiviteleri sonrasında meydana gelen reaktif oksijen türevleri vücuda zarar verme potansiyeline sahiptir (Diplock 1998). Bu türevlerin büyük bir kısmı serbest radikaller oluşturur. Normal oksijen molekülü ile kıyas yapıldığında, bu radikaller kimyasal reaktivitesi çok daha fazla olan oksijen türevleridir (Nawar 1996). Serbest radikaller, yüksek enerjiye sahip, eşleşmemiş elektrona sahip ve stabilitesi düşük bileşiklerdir. Reaktivite kazandıklarında DNA, nükleotid, protein ve lipit gibi birçok bileşiğe ciddi zarar verirler (Diplock, 1998). Bu oksijen radikalleri başlıca; singlet oksijen (1O_2), hidroksil radikali ($\bullet OH$), peroksi radikali ($ROO\bullet$), süperoksit anyonu ($O_2\bullet^-$) ve alkoksi radikali ($RO\bullet$) olarak sınıflandırılır (Kaur ve Kapoor, 2001). Otooksidasyon, atmosferde bulunan oksijenin katalize ettiği ve serbest radikal oluşturan zincir reaksiyonlarının tipik bir şeklidir (Nawar, 1996). Serbest radikaller, oksijen ile çok hızlı reaksiyona girer. Çoklu doymamış yağ asitleri ve fosfolipitler otooksidasyona en fazla yatkın yapılardır.

Otooksidasyon sonucunda açığa çıkan ilk madde genellikle hidroperoksittir ($ROOH$) (Porter, 1985). Vücutta önemli oksidasyon süreçlerinden biri olan lipid oksidasyonunun başlangıcında, bir radikal (X) ve yağ asidi (LH) reaksiyona girerek H atomu transferiyle lipid radikali ($L\bullet$) oluşur. Ardından, oluşan $L\bullet$ radikaline oksijen eklenerek peroksi radikali ($LOO\bullet$) meydana gelir. Bu radikal, başka bir yağ asidinden ($L'H$) H atomu kopararak yeni lipid radikallerine dönüşür. Son aşamada ise oluşan radikaller birbiriyle reaksiyona girerek, radikal içermeyen ester, eter, keton, aldehit ve alkol gibi stabil bozunma ürünlerine dönüşürler.

1.1.2. Geçiş Metal İyonlarının Etkisi

Geçiş metaller arasında yer alan demir ve bakır gibi iyonlarda vücutta kuvvetli oksidatif katalist gibi işlev görerek serbest radikallerin oluşmasını sağlar (Halliwell ve Gutteridge, 1990). Normal biyolojik aktivitesinde oksijen taşınması, ATP üretimi vb. birçok önemli olayda işlev görev demir iyonu serbest halinde ise vücut için toksik etkiye sahiptir. Bu toksisite sonucunda meydana gelen oksijen türevleri lipid oksidasyonuna etki ederler (Miller 1996).

1.1.3. Fotooksidasyon

Molekül tarafından ışığın direk absorpsiyonu, süperoksit anyon oluşturan elektron transfer sürecine sebep olabilir. Klorofil-a, feofitin-a, hematoporfirin, hemoglobin, miyoglobin vb. bazı pigmentler ve sentetik bir boya olan eritrosin tekli oksijen üreten fotosensitizerler arasındadır (Nawar 1996).

Tablo 1.2: Lipid Oksidasyonunun Serbest Radikal Mekanizmaları ve Lipid Peroksidasyonu (Koca ve Karadeniz, 2013).

AŞAMA	REAKSİYON	AÇIKLAMA
Başlangıç Aşaması	$X\bullet + LH \rightarrow XH + L\bullet$	Lipid molekülleri (LH), serbest radikallerin ($X\bullet$) etkisiyle hidrojen atomunu aybederek lipid radikali ($L\bullet$) oluşturur.
Yayılma Aşama	$L\bullet + O_2 \rightarrow LOO\bullet$	Lipid radikali ($L\bullet$), oksijen ile birleşerek lipit peroksil radikali ($LOO\bullet$) oluşturur.
Peroksidasyon Aşaması	$LOO\bullet + LH \rightarrow LOOH + L\bullet$	Lipit peroksil radikali ($LOO\bullet$) başka bir lipid molekülü ile reaksiyona girer ve hidroperoksit (LOOH) meydana gelir.
Radikal Tükenmesi Aşaması	$L\bullet + L\bullet \rightarrow$	İki lipid radikali ($L\bullet$) birleşerek stabil olmayan reaksiyon ürünlerine yol açar.
Stabil Ürünler Aşaması	$L\bullet + LOO\bullet$ Radikal Olmayan Stabil Ürünler	Lipid radikali ($L\bullet$) ve peroksil radikali ($LOO\bullet$) radikal içermeyen, daha kararlı ürünlere dönüşür.
Sonuç Ürünler Aşaması	$LOO\bullet + LOO\bullet \rightarrow$ Stabil Ürünler	İki peroksil radikali ($LOO\bullet$) birleşerek stabil peroksit bileşenleri oluşturur.

1.1.4. Enzimatik Oksidasyonlar

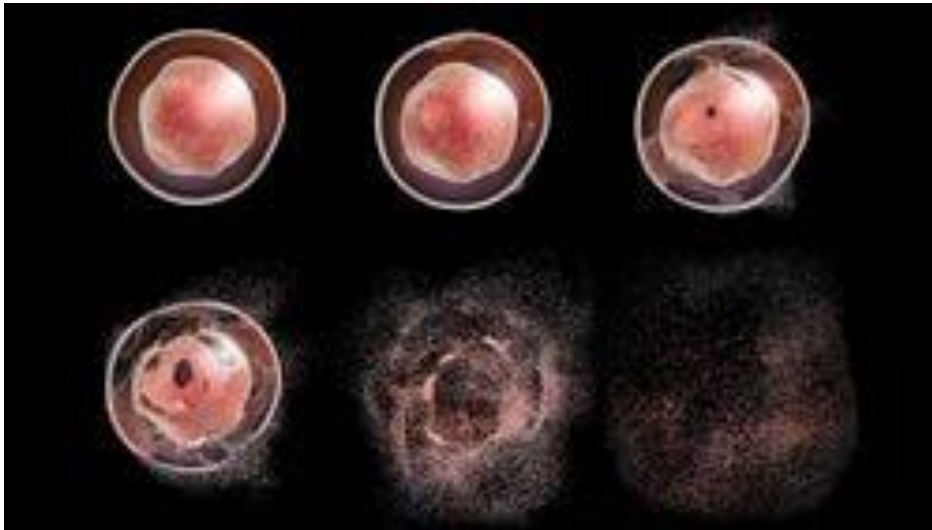
Reaktif oksijen türleri, vücutta siklooksigenaz, lipoksigenaz, miyeloperoksidaz, ksantin oksidaz ve sitokrom P-450 vb. birçok enzim aktivitesinin sonucu olarak oluşmaktadırlar (Meydani 2001).

1.1.5. Halojenlenmiş Hidrokarbonlar

Serbest radikal oluşturan diğer aktiviteler; kontamine olmuş içme suyunda bulunan toksik etkiye sahip halojenlenmiş hidrokarbonlar ve hava kirletici olarak tanımlanan azot oksitleridir. Karbontetraklorür (CCl_4) ve bromotriklorometan (CBrCl_3) vb. hidrokarbonların vücut sistemlerindeki oksidatif zararın başlangıcında etkili oldukları bilinmektedir. Triklorometil, triklorometil peroksil radikalleri gibi çok yüksek reaktiviteye sahip türler, sitokrom P-450 monooksijenaz enzim sisteminin çeşitli aminoasit ve doymamış yağlarla hızlı reaksiyonunun sonucunda CCl_4 'ün metabolize olması sırasında ümeydana gelmekte ve böylelikle protein denatürasyonları ve lipid peroksidasyonu oluşmaktadır (Chen ve Tappel, 1996).

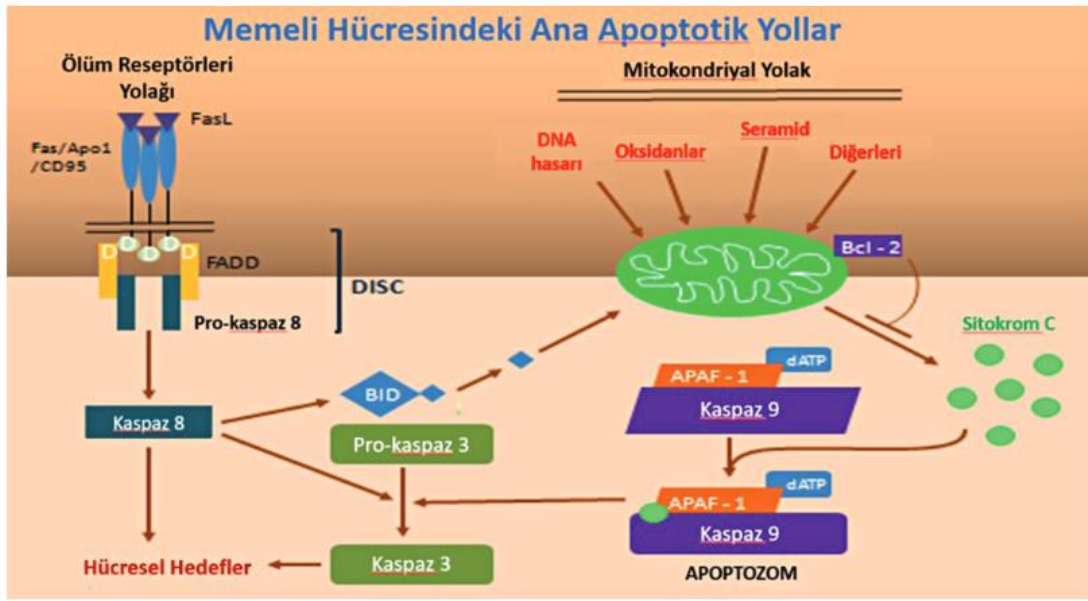
1.2. Apoptozis

Apoptozis, bir organizmanın gelişimi, normal homeostaz ve hastalık sırasında istenmeyen hücreleri öldürüp almasını sağlayan temel ve karmaşık bir biyolojik süreçtir (Porter ve Jänicke, 1999). Apoptozis fizyolojik hücre ölümünün en sık görülen formudur ve birçok mekanizmada kilit rol üstlenir.



Şekil 1. 2: Apoptozis (Pixabay, 2024)

1970’li yıllardan önce büzüşme nekrozu olarak tanımlanan bu ölüm şekli, ilk defa Kerr ve ark. (1972) tarafından Latince sonbaharda ağaçlardan yaprakların düşmesini tanımlayan ‘apoptosis’ kelimesinden esinlenerek tanımlanmıştır. Bu ifadeden birkaç yıl sonra Wylie ve arkadaşları ilk defa deneysel apoptozisi oluşturmuşlardır ve DNA parçalanmasının apoptozisin en keskin özelliği olduğunu tespit etmişlerdir (Cohen, 1993).



Şekil 1.3 İntrinsik ve ekstrinsik apoptotik yollar. (Celepli ve ark., 2020)

Yüksek organizmaya sahip canlılarda hücre ölümü farklı iki yol ile gerçekleşir, Nekroz olarak isimlendirilen yol, hücre ile beraber çevresindeki hücreleride etkiler. İkinci yol olan apoptozis ise genellikle sadece ilgili hücreleri yok eder, birçok fizyolojik ve patolojik koşullarda ortaya çıkar ve genellikle enflamasyon söz konusu değildir Apoptoz ve nekroz arasındaki temel farklar morfolojik özelliklerdir. Apoptozda hücre küçülür, membran intakt kalır ancak blebber oluşur ve kromatin nükleer membran çevresinde yoğunlaşır. Organellerde disintegrasyon olmaz. Nekrozda ise hücre membranı kaybolur, kromatin flokülasyonu, hücre şişmesi, organel yıkımı ve büyük vakuoller oluşur. Ayrıca nekroza bağlı hücreler gruplar halinde ölürken, apoptozda tek tek hücreler ölür (Öztürk 2002).

Apoptozun tetiklenmesinde farklı yollar rol oynar. Bunlar, intrinsik (içsel) ve ekstrinsik (dışsal) yollar olarak iki ana kategoriye ayrılabilir. İntrinsik yol, hücre içindeki mitokondrilerdeki bozulma ve DNA hasarı gibi içsel stres faktörleriyle aktive olur.

Ekstrinsik yol ise dışarıdan gelen ölüm sinyallerinin, örneğin FasL ve Fas reseptörleri ile hücre yüzeyine bağlanarak içsel ölüm sinyalleri başlatmasıyla devreye girer. Bu her iki yol, sonuçta kaspazları aktive ederek hücreyi ölümüne yol açacak şekilde programlar.

Memelilerde, kaspazların (temel olarak Kaspaz-3), önemli yapısal proteinler ile önemli sinyal, homeostatik ve onarım enzimlerinin uygunsuz aktivasyonuna veya hızlı bir şekilde devre dışı bırakılmasına yol açan bir proteaz kaskadında aktive edildiği görülmektedir (Nicholson ve Thornberry, 1997). Kaspaz-3, sıklıkla aktive olan bir ölüm proteazıdır; bununla birlikte, apoptozdaki bu (veya başka herhangi bir) kaspazın spesifik gereksinimleri şimdiye dek büyük ölçüde bilinmiyordu (Porter ve Jänicke, 1999).

Çeşitli hücre yüzeyi reseptörlerinin tetiklediği veya diğer olaylardan kaynaklanan apoptoza giden çoklu yolların mevcut olduğu açıktır. İnsanlarda en az 14 kaspaz bulunmasına rağmen, bu enzimlerin sadece bir alt grubu, farklı hücre tiplerinde çeşitli farklı ölüm uyarıcıları tarafından saptanabilir bir şekilde proteolitik olarak aktive edilir (Porter ve Jänicke, 1999).

1.2.1. Apoptoziste Sinyal

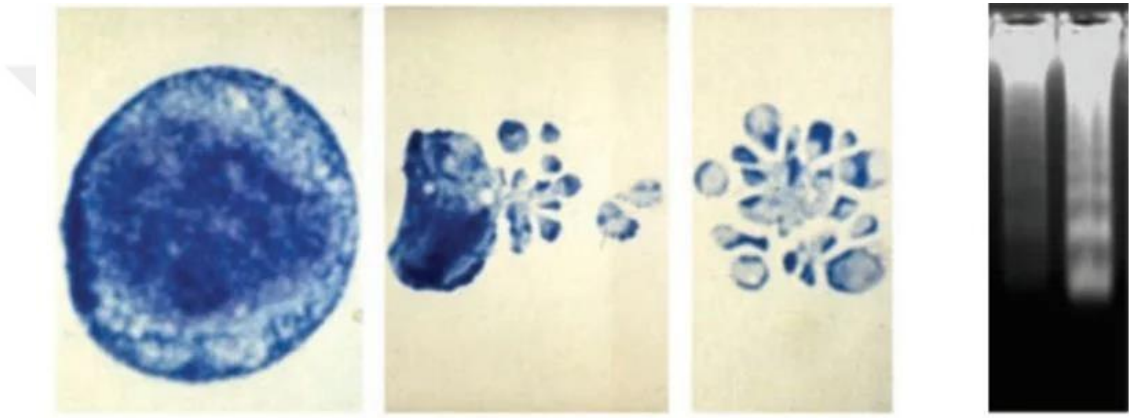
Bir hücre, kendi hücre tipi, olgunluk durumu ve gelişim öyküsü gibi içsel bilgi bağlamında yorumlanan ve çevresinden alınan bilgilerin bir sonucu olarak apoptoz geçirir. Apoptozu tetikleyen birçok harici bilgi vardır; örneğin hormonların veya sitokinlerin ortaya çıkması / kaybolması veya doğrudan hücreler arası etkileşimlerdeki bir değişikliklerdir (Hale ve ark., 1996).

Belirli bir dış uyaran, kendi kendini imha etme ve hayatta kalma arasındaki kararı etkileyen bilgilerin yalnızca bir parçası olduğundan, bu uyaranlar genel olarak yalnızca apoptozun kontrolüne dahil değildir. Benzer şekilde, apoptozun indüklenmesinde yer alan hücre içi sinyaller, genellikle belirli hücre içi sinyal yolları, ör. Fas aracılı yolak (Fas ayrıca APO-1 veya cD951 olarak da bilinir), bazı hücre tiplerinde apoptozun kontrolünde özellikle önemlidir (Hale ve ark., 1996).

Apoptozisi kontrol eden hücre yüzeyi reseptörü aracılı mekanizmalar, genellikle reseptörün uyarılmasını, protein kinazfosfataz kaskadlarının aktivasyonunu ve spesifik kaskadların transkripsiyonunu baskılamak için ikincil habercilerin serbest bırakılmasını içeren bir sinyal iletim sistemi vasıtasıyla etki ederler. Bununla ilgili kanıtlar, bu sinyal

yollarının çapraz karışma olarak bilinen bir işlemle kesişebildiğini ve dolayısıyla bir hücrenin bir uyarana verdiği cevabı büyük ölçüde değiştirdiğini gösteriyor. Her ne kadar apoptozisi kontrol edebilen çok çeşitli dış sinyallere birçok sinyal sisteminin dahil olabileceği anlamına gelse, sinyal yolları bir veya çok az sayıdaki ortak son yolda birleştiğini gösteren önemli kanıtlar vardır. (Hale ve ark., 1996).

Örneğin bcl-2 familyasından etkilenen geniş apoptoz sistemleri yelpazesi, karşılık gelen ürünlerinin hareket ettiği noktada sinyal yollarının bu şekilde yakınsaması ile tutarlıdır.



Şekil 1. 4: Hücre zarı parçalanması. (Coter 2009)

1.2.2. Oksidatif Stres ve Oksijen Radikalleri ile Apoptozis İlişkisi

Oksidatif stres hem sitotoksitede hem de hücrel aktivasyonda önemlidir. Hidrojen peroksitin NF-KB transkripsiyon faktörünü aktive edebildiği gözleminde içeren oksijen radikallerinin ve oksidasyonun apoptozdaki rolü McConkey ve Orrenius tarafından incelenmiştir (McConkey ve ark. 1994). Reaktif oksijen türlerinin apoptozda genel olarak önemli olabileceği öne sürülmüştür (Hockenbery ve ark, 1993). Greenlund ve ark. (1995) sinir büyümesi faktörü (NGF) yoksunluğu nedeniyle nöronlarda apoptozu indüklemiştir ve burada süperoksit dahil reaktif oksijen türlerinde geçici bir artış olduğunu tespit etmişlerdir (Greenlund ve ark.,1995).

Bununla birlikte, şu anda yüksek derecede hipoksik koşullarda yapılan çalışmalarda, doğrudan oksijen radikallerinin apoptoz için gerekli olmadığına dair tespitler vardır (Jacobso ve Raff, 1995; Muschel ve ark., 1995). Daha önce yapılan çalışmalarda, büyüme faktörünün geri çekilmesi ile indüklenen apoptozun reaktif oksijen türleri gerektirmediği ve Bcl-2 tarafından sağlanan apoptozdan korunmanın reaktif oksijen türlerine bağlı

olmadığı sonucuna varmıştır. Bu alandaki görünüşte çelişkili gözlemler, kısmen antioksidanlar olarak kullanılan bileşikler tarafından üretilen diğer etkiler ile açıklanabilir (Hale ve ark., 1996), (Aslan 2018)

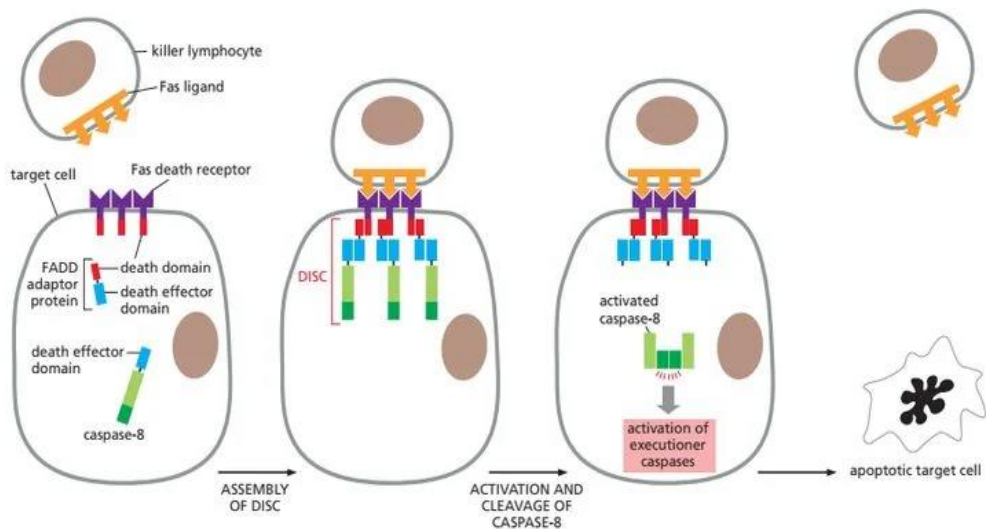
1.2.3. Apoptozun Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler

1.2.3.1. Dışsal Ölüm Reseptörleri Yolağı

Apoptozisin dışsal yolakla gerçekleşmesi, hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerinin aktive edilmesi ile başlar. Bu süreçte, Fas (CD95) ve TNF reseptörleri (Tümör Nekroz Faktörü Reseptörleri) gibi spesifik reseptörler önemli rol oynar. Bu reseptörler hücre dışından gelen ligantlar (örneğin, Fas ligandı veya TNF-ALFA) ile bağlanarak aktive edilir.

Altivasyon ardından, reseptörlerin hücre içi ölün alanı (death domain) adı verilen bölgeleri aracılığıyla adaotör proteinler, örneğin FADD (Fas Associated Death Domain), bağlanır. Bu bağlanma, kaspaz-8 gibi başlatıcı kaspazların aktivasyonunu sağlar. Aktif hale gelen kaspaz-8, hücredeki kaspaz kaskadını tetikleyerek kaspaz-3 gibi efektör kaspazları aktive eder (Gupta ve ark., 2021).

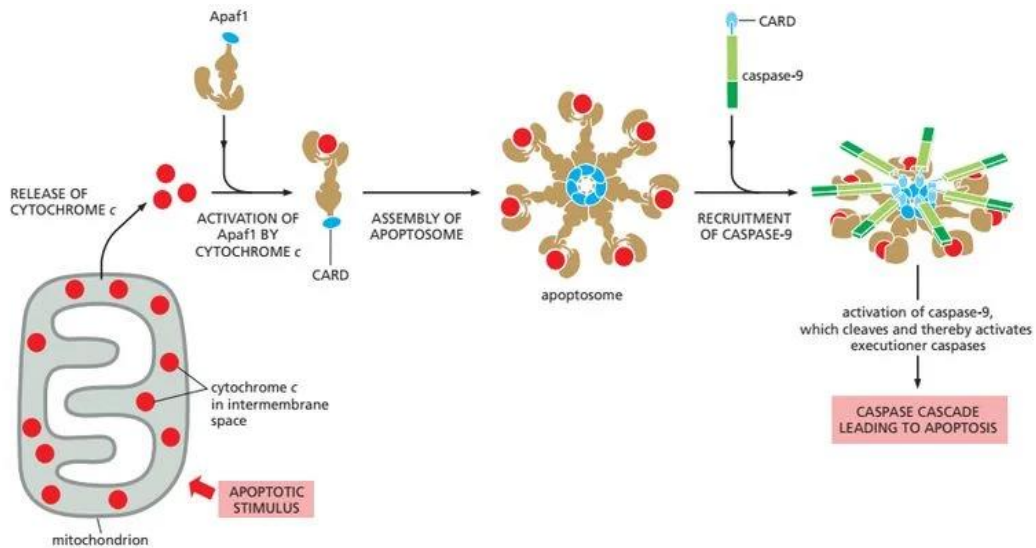
Sonuç olarak, bu efektör kaspazlar hücre içi proteinleri parçalayıp hücrel yapıları bozarak apoptozisin morfolajik ve biyokimyasal belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Dışsal yolak, hücre dışından gelensinyallere hızlı bir şekilde yanıt vererek kontrollü hücre ölümünün düzenlenmesinde kritik bir mekanizma oluşturur (Alberts 2015).



Şekil 1. 5: Apoptoz yolu. (Alberts, 2015)

1.2.3.2 İçsel Mitokondriyal Apoptoz Yolağı

İçsel (mitokondriyal) apoptoz yolakları, hücreiçindeki stres veya hasar sinyalleri sonucu aktive olur ve bu süreçte mitokondriler önemli bir yol oynar. Hücresel stres, Dna hasarı, oksidatif stres, büyüme faktörlerinin eksikliği veya toksik maddeler gibi uyaranlar, Bcl-2 ailesi proteinlerin dengesini bozar. Bu durumda, pro-apoptotik proteinler (örneğin, Bax, Bak) mitokondri zarında bir araya gelerek gözenekler oluşturur. Bu gözenekler mitokondri zarının geçirgenliğini artırır ve Sitokrom c gibi apoptotik faktörlerin sitozole salınmasına neden olur. Sitozole salınan sitokrom c, (Apaf-1 Apoptotik Proteaz Aktivasyon Faktörü 1) ile birleşerek apoptozom adı verilen protein kompleksini oluşturur. Bu kompleks başlatıcı Kaspaz-9 aktive eder. Aktive olan kaspaz-9, efektör kaspazları (örneğin kaspaz-3 ve kaspaz-7) aktive ederek hücre ölümüne yol açar. Mitokondriyal yolak, iç stres sinyallerine yanıt veren bir mekanizmadır ve bu yolla apoptoz, genetik stabilitenin sağlanması ve zarar gören hücrelerin ortadan kaldırılması açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu süreç, enerji metabolizması ve hücre içi organel işlevleri ile doğrudan ilişkili olduğu için oldukça karmaşık ve düzenli gerçekleşir.



Şekil 1. 6: Apoptozom kompleksi oluşumu (Alberts, 2015).

1.2.3.3 Ortak Yolak

Apoptozisin belirlenmesinde kullanılan dışsal hem de içsel yolaklar bir noktada ortak bir mekanizma da birleşir. Bu ortak mekanizma, genellikle kaspaz kaskadının ile gerçekleşir.

Hem dışsal yolakta aktive olan kaspaz-8 hem de içşel yolakta aktive olan kaspaz-9, efektör kaspazları (örneğin, kaspaz-3, kaspaz-6 ve kaspaz-7) aktive eder.

Aktive olan efektör kaspazlar, hücre içinde önemli proteinleri hedef alır ve bu proteinlerin parçalanmasıyla apoptozun karakteristik özelliklerini ortaya çıkarır. Öneğin, DNAYı stabilize eden proteinler (örneğin, PARP) yıkıma uğrar ve hücrede morfolojik değışikler gözlenir.

Ayrıca, bu süreçte mitokondriden salına sitokrom c gibi faktörler de kaspaz aktivasyonu destekleyerek apoptozun ilerlemesini sağlar. Hem dışsal hem de içşel yolaklar, bu ortak kaspaz kaskadı sayesinde birleşerek hücre ölümünü kesinleştirir. Bu ortak yolak mekanizması, hücre ölümünün düzenlenmesinde ve kontrol edilmesinde kritik yol oynar. Hücre'nin çevresel içşel sinyallere duyarlı bir şekilde tepki vermesini sağlar ve organizma nın sağlıklı bir şekilde devam etmesi için zarar görmüş veya görevini yerine getirmeyen hücrelerin ortadan kaldırılmasına olanak sağlar. (Gupta ve ark., 2021)

1.3. Egzersiz

Fiziksel egzersiz, genel sağlığı ve fiziksel uygunluğu geliştirmek ve sürdürmek amacıyla gerçekleştirilen, belirli bir plana ve programa uygun şekilde uygulanan ve tekrarlı vücut hareketlerinden oluşan bir aktivitedir. Süre, şiddet ve yoğunluklarına bağlı olarak insan vücudunda birçok organ ve fizyolojik sistemler üzerine faydalı etkileri bulunmaktadır. Egzersizin doğru dozda ve kişiye özel olarak reçete edildiğinde hastalıkları tedavi etmenin bir parçası olarak, depresyon, diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıkların önlenmesi ve iyileştirilmesinde etkili bir araç olduğunu göstermektedir. Ayrıca, egzersizin cerrahi ve kemoterapi gibi agresif tıbbi prosedürlere hazırlıkta da faydalı olduğu belirtilmektedir. (Riddel ve ark, 2021) (Dimitri ve ark,2019)

Egzersiz reçetelemede bireylerin, yaş, cinsiyet, kalitim, kilo ve genel sağlık profilleri gibi bir çok faktör göz önüne alınır. Kardiyovasküler hastalığa sahip 40 yaş üstü bir kadına verilecek egzersiz ile obezite nedeniyle yapılan bir birey farklı risk faktörleri nedeniyle farklı organize edilmelidir. Egzersiz önemli bir stresördür ve egzersiz sırasında oluşabilecek kardiyopulmoner sınırlayıcı komplikasyonları yönetmek üzere bireylere özgü kombine egzersiz modelleri önerilir. Öneğin obez bireylerde kardiyovasküler kapasite ile kas kuvvetinin artırılması ve esnekliğin desteklenmesine yönelik aerobik, direnç ve esneklik egzersizleri birleştirilerek bir tedavi planı sunulmaktadır. Düşük, orta

ve yüksek yoğunluklu interval egzersizlerde model olarak kullanılabilir. (Couto ve ark.,2022), (Yetgin 2019).

Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM), egzersiz sıklığı, yoğunluğu, süresi ve türüne dayalı olarak "FITT" prensibini önermektedir. F: Sıklık (Frequency) I: Yoğunluk (Intensity) T: Süre (Time) T: Tür (Type) Egzersiz reçetelemeleri bireye özgü seçilmiş tür, yoğunluk, sıklık ve süre özellikleri belirlenerek planlanır. Temelde bu değişkenlerle çeşitlenen egzersizlerin vücut fizyoloji üzerine etkileri üzerine birçok çalışma yapılmaktadır.

Fiziksel egzersizler temelde fizyolojik etkileri ve hedeflenen performans kriterlerine göre farklı kategorilere ayrılmaktadır. Genel olarak, egzersizler şu şekilde sınıflandırılabilir: (Garber ve ark, 2011)

1.3.1 Enerji Kullanımına Göre Egzersiz Türleri

1.3.1.2 Aerobik Egzersizler: Orta veya düşük yoğunlukta, uzun süre devam eden ve vücudun oksijen kullanma kapasitesini artıran hareketlerdir. Aerobik egzersizler, büyük kas gruplarının ritmik kasılma ve gevşeme hareketlerini içerir, solunumu derinleştirir ve kalbin daha fazla kan pompalayarak dokuların oksijenlenmesini sağlamasına yardımcı olur. Bu tür egzersizler kardiyovasküler sistemi desteklediğinden kardiyovasküler egzersizler olarak da adlandırılmaktadır. Yürüyüş, koşu, yüzme ve bisiklete binme, aerobik egzersizlere örnek olarak verilebilir.

1.3.1.3 Anaerobik Egzersizler: Kısa süreli, yüksek yoğunluklu aktiviteler olup oksijen yerine vücudun enerji depolarını kullanır. Anaerobik egzersizler ise genellikle mekanik destekle uygulanan, kas kuvvetini artıran ve kas kütlesinin gelişimini destekleyen egzersizlerdir. Bu egzersizlerde kaslar, yoğun ve kısa süreli kasılmalarla güçlenir. Ağırlık kaldırma, çekme, itme ve sprint gibi aktiviteler anaerobik egzersizler arasında yer almaktadır.. Ağırlık antrenmanları, kısa mesafe koşuları (sprint), yüksek yoğunluklu interval antrenmanlar (HIIT). (Çelebi 2016)

1.3.2. Amacına Göre Egzersiz Türleri

1.3.2.1 Dayanıklılığı Artıran Egzersizler (Kardiyo Egzersizleri): Kalp, dolaşım sistemi ve akciğer kapasitesini güçlendiren egzersizlerdir. Uzun mesafe koşuları, kürek çekme, ip atlama

1.3.2.2 Kuvvet Egzersizleri: Kasların gücünü ve dayanıklılığını artırmak için yapılan çalışmalardır. Örnekler: Vücut ağırlığı ile yapılan şınav, barfiks gibi hareketler; ağırlık kaldırma, direnç bandı antrenmanları.

1.3.2.3 Esneklik Egzersizleri: Kasların ve eklemlerin hareket kabiliyetini artırarak esnekliği geliştiren egzersizlerdir. Yoga, pilates, statik ve dinamik esneme hareketleri örnek olarak gösterilebilir.

1.3.2.4 Denge ve Koordinasyonu Geliştiren Egzersizler: Vücut dengesini, postürü ve koordinasyonu iyileştiren hareketlerden oluşur. Tai Chi, denge tahtası egzersizleri, tek ayak üzerinde durma gibi hareketler.

Bu kategoriler, egzersizin temel özelliklerini ve sağlığa olan katkılarını sistematik bir şekilde sınıflandırmaya yardımcı olmaktadır. Maksimum kalp atım hızının farklı yüzdeleriyle yapılan egzersizler, egzersizin yoğunluğunu belirlemek için yaygın bir yöntemdir. Bu, kardiyovasküler yanıtların değerlendirilmesine ve egzersizin genel sağlık üzerindeki etkilerinin incelenmesine yardımcı olmaktadır.(Günday ve ark, 2021) (Mannercorpi ve ark, 2007)

1.3.3 Yoğunluğuna göre egzersizler

1.3.3.1 Düşük Yoğunluklu Egzersiz

Düşük yoğunluklu egzersizler, genellikle kalp atım hızının maksimum seviyesinin %50-60'ı arasında yapılan aktiviteleri içerir. Bu tür egzersizler, kardiyovasküler sağlığı desteklemek ve genel dayanıklılığı artırmak için uygun olup, özellikle düşük egzersiz seviyesinde olan bireyler veya kalp hastalığı riski taşıyanlar için faydalıdır. Araştırmalar, düşük yoğunluklu egzersizlerin, kalp sağlığını iyileştirmeye, yağ yakımını artırmaya ve metabolizmayı düzenlemeye yardımcı olduğunu ortaya koymaktadır (Shephard, 2001). Ayrıca, düşük yoğunluklu aktiviteler daha uzun süre yapılabileceği için kalori yakımı konusunda etkili olabilir.

1.3.3.2 Orta Yoğunluklu Egzersiz

Orta yoğunluklu egzersiz, kalp atım hızının maksimum seviyesinin %61-74'ü arasında yapılan aktivitelerdir. Bu tür egzersizler, fiziksel kondisyonu artırmak ve sağlığı iyileştirmek amacıyla yaygın olarak önerilmektedir. Yürüyüş, bisiklet sürme veya hafif koşu gibi aktiviteleri kapsayan orta yoğunluklu egzersizler, kardiyovasküler fonksiyonu güçlendirir, kan şekeri seviyelerini düzenler ve kilo yönetimini destekler (ACSM, 2014). Ayrıca, orta yoğunluktaki egzersizler, kas kuvvetini artırma ve vücut kompozisyonunu iyileştirme gibi ek faydalar sağlar. Orta yoğunluklu yüzme egzersizleri 30-60 dakika süren egzersileri tanımlamaktadır (McAnulty ve ark., 2013)

1.3.3.3 Yüksek Yoğunluklu Egzersiz

Yüksek yoğunluklu egzersizler, maksimum kalp atım hızının %75'inin üzerinde yapılan aktiviteleri ifade eder. Bu tür egzersizler, aerobik kapasiteyi hızla artırmaya yönelik olup, genellikle kısa süreli fakat yoğun çalışmalar içerir. Yüksek yoğunluklu antrenmanlar, kardiyovasküler sağlığı önemli ölçüde geliştirir, metabolizmayı hızlandırır ve yağ kaybını teşvik eder. . Bununla birlikte, yüksek yoğunluklu egzersizlerin, aşırıya kaçıldığında aşırı yorgunluğa yol açabileceği ve iyileşme süresi gerektirdiği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle egzersiz geçmişisi sınırlı olan bireyler veya kalp hastalığı riski taşıyan kişiler için dikkatli uygulanmalıdır.

Yüksek yoğunluklu direnç egzersizleri, maksimum kaldırılabilen yükün %80'ine yakın ağırlıklarla yapılan antrenmanları ifade eder. Bu tür egzersizler, kasların daha büyük bir kuvvetle çalışmasını sağladığı için, kas liflerini daha fazla zorlar ve sonuç olarak kas hipertrofisini (büyümesini) teşvik eder. Düşük yoğunluklu direnç egzersizleri ise maksimum yükün yalnızca %20'si kadar hafif ağırlıklarla yapılan egzersizleri ifade eder. Bu egzersizler genellikle kasları daha az zorlar ve kas gelişimi konusunda sınırlı etki sağlar. Ancak, düşük yoğunluklu egzersizler, kas dayanıklılığını artırmak ve rehabilitasyon süreçlerinde kullanılmak için faydalıdır. Düşük yüklerle yapılan egzersizler, özellikle yaşlı bireyler veya yaralanma sonrası iyileşme sürecindeki kişiler için uygundur, çünkü eklem ve kaslar üzerinde daha az stres oluşturur. Bununla birlikte, kas büyümesi ve kuvvet artışı gibi hedefler için yeterli uyarı sağlamaz. (Alp ve ark, 2015) (Çeçen ve ark,2015)

1.4 Sıklığına göre Egzersizler

1.4.1 Akut Egzersiz

Akut egzersiz, alışkın olmayan bir bireyde tek bir seansta gerçekleştirilen ve kısa süreli, yoğun fiziksel aktiviteyi ifade eder. Bu tür egzersizler, vücuda belirli bir süre boyunca yüksek düzeyde fiziksel yük bindirir ve egzersiz sırasında hemen gözlemlenen fizyolojik değişikliklere yol açar. Akut egzersizler, genellikle kalp atış hızının artması, solunum hızının hızlanması ve kasların geçici olarak çalışması gibi etkiler yaratır. Egzersizin etkisi, aktivite sona erdiğinde hızla azalır. Sprint koşusu, yoğun ağırlık kaldırma, yüksek tempolu aerobik dans, kısa mesafe yüzme, ve 20-30 dakikalık interval antrenmanı örnek olarak verilebilir.

1.4.2 Kronik Egzersiz

Kronik egzersiz, düzenli ve sürekli olarak yapılan egzersizlerin uzun vadeli etkilerini ifade eder. Bu tür egzersizler, zaman içinde vücutta kalıcı değişiklikler yaratır ve genel fiziksel kapasiteyi artırır. Kronik egzersizler, kas dayanıklılığı, kardiyovasküler kapasite, esneklik ve genel sağlığı iyileştiren uzun vadeli adaptasyonlara yol açar. Egzersiz düzenli yapıldıkça bu etkiler daha belirgin hale gelir. Haftada 3-5 gün yapılan koşu, haftalık pilates veya yoga seansları, düzenli yüzme ve haftalık dayanıklılık antrenmanları örnek olarak verilebilir.(Ardıç 2014)

1.5 Süresine Göre Egzersiz Türleri

Amerikan Spor Hekimliği Koleji, tüm yetişkin bireylere haftada 5-7 gün boyunca, her seferinde en az 30 dakika orta şiddette egzersiz yapmalarını veya haftada en az 3 gün, her biri en az 20 dakika süren yüksek yoğunluklu egzersizler yapmalarını önermektedir. (Garvey ve ark. 2016)

1.6. Egzersiz ve Oksidatif Stres

Egzersizin yoğunluğuna bağlı olarak serbest radikallerin etkileri değişir. Egzersizin düzey ve süresine bağlı olarak metabolik aktiviteleri ve oksijen tüketiminde artış sağlayarak serbest radikal oluşumunda artışa sebep olur (Çolakoğlu ve ark., 1998). Ashton ve arkadaşları insan venöz kanında egzersiz sonrası serbest radikal oluşumunun arttığını ESR (Elektron Spin Rezonansı) yöntemi ile ilk olarak göstermişlerdir (Ashton ve ark., 1998). Egzersize bağlı oksidan üretimi için bir dizi potansiyel yol vardır (Deaton ve Marlin, 2003):

1. Egzersizle oksijen tüketimi birkaç kat artar. Mitokondriyal elektron transfer zincirinden elektron sızıntısı, süperoksit anyonlarının üretilmesine neden olur.
2. Ksantin dehidrojenaz, NADH'ın elektron alıcısı olarak NAD⁺ kullanarak hipantsantini ksantine ve ksantini ürik aside okside eder.
3. Egzersizden kaynaklanan doku hasarı, nötrofiller gibi enflamatuvar hücrelerin aktifleşmesine neden olabilir ve daha sonra NADPH oksidaz tarafından serbest radikallerin üretilmesi ile sonuçlanabilir.
4. Egzersiz sırasında katekolamin konsantrasyonları artar ve ROS oto-oksidasyonlarından kaynaklanabilir.
5. Kas mitokondrisinde, artan sıcaklıklarla birlikte ayrışma ve süperoksit oluşumu meydana gelir. Bu nedenle, egzersize bağlı hipertermi oksidatif strese neden olabilir.

6. Oksihemoglobinin methemoglobine otomatik olarak oksidasyonu süperoksit üretimi ile sonuçlanır ve egzersiz ile methemoglobin oluşum hızı artabilir.

Antioksidan durumu, farklı organlarda ve farklı egzersiz tiplerinde oldukça farklı değişiklikler gösterir. Egzersize bağlı değişiklikler, egzersiz sırasında oksidan oluşumu ile yok edilmesi arasında aktif stres-zorlanma ilişkileri olduğunu düşündürür (Liu ve ark., 2000).

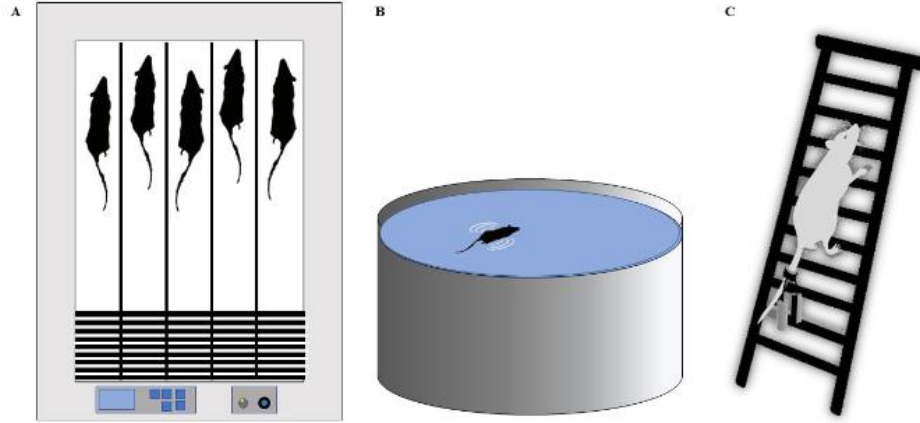
Antioksidan kısıtlamanın hayvanlarda egzersiz performansını azalttığı bildirildi. E vitamini eksikliği olan sıçanları E vitamini yeterli hayvanlarla karşılaştıran bir çalışmada, egzersiz kapasitesinin % 40 azaltıldığı tespit edilmiştir (Davis ve ark., 1982).

Egzersiz sırasında serbest radikallerin ve oksidatif stresin gelişmesi, optimum performans, iyileşme ve sağlık için önemli bir husustur. Egzersiz bilimi literatüründe iki yaygın dogma şöyledir: (i) egzersiz serbest radikal üretimini artırır; ve (ii) bu, önlenmesi gereken olumsuz bir yan etkidir (Vollaard ve ark., 2005).

Araştırmalar, egzersiz protokollerinin akut yorucu egzersiz sonrası çeşitli dokularda reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimi ve malondialdehit (MDA) seviyelerinde artışa yol açarken, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzim aktivitelerinde ya herhangi bir değişiklik olmadığı ya da azalma görüldüğünü ortaya koymuştur. Bu yöndeki araştırmalar, dayanıklılık ve yüksek yoğunluklu antrenmanın belirli antioksidan enzim düzeylerini artırarak kas hücrelerinin antioksidan kapasitesini geliştirdiğini ortaya koymuştur. Kasılan kaslarda nitrik oksit (NO) üretiminin keşfi ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) yalnızca zarar verici ajanlar değil, aynı zamanda önemli sinyal molekülleri olarak rol oynamaktadır. Egzersizin süre, şiddet ve sıklığı işte bu oksidatif stres ile kas sinyalizasyonu arasındaki karmaşık etkileşimleri şekillendirmektedir (Power 2016).

1.7 Sıçanlarda yapılan deneylerde kullanılan başlıca egzersiz testleri

1.7.1 Zorunlu Koşu Testi (Forced Treadmill Test): Bu test, sıçanların belirli bir hızda bir koşu bandında koşmaya zorlandığı bir prosedürü içerir. Kardiyovasküler, kas-iskelet sistemi ve metabolik yanıtları incelemek amacıyla yaygın olarak kullanılır. Testin süresi, koşu bandının hızı ve eğimi gibi parametreler, fiziksel dayanıklılık ve kas performansı üzerine ölçümler yapılmasını sağlar. Bu test, egzersiz sonrası fizyolojik değişiklikleri değerlendirmek için oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. (Alpeck, D.C, ve ark.2006)



Şekil 1.7: Ratlar için beş kulvarlı koşu bandı (treadmill) A- zorlu koşu B-Yüzme C : Tırmanma Egzersizi (Çınar ve ark.2021)

1.7.2 Serbest Koşu Testi (Voluntary Running Wheel Test): Serbest koşu testinde, sıçanlar kafeste bulunan bir koşu tekerleği üzerinde koşarlar. Bu test, sıçanların doğal koşma isteklerini ve egzersiz alışkanlıklarını ölçer. Koşu mesafesi, hız ve süre gibi parametreler kaydedilir. Bu test, uzun süreli egzersiz alışkanlıklarının ve beyin-omurilik fonksiyonları üzerindeki etkilerin incelenmesinde kullanılır.

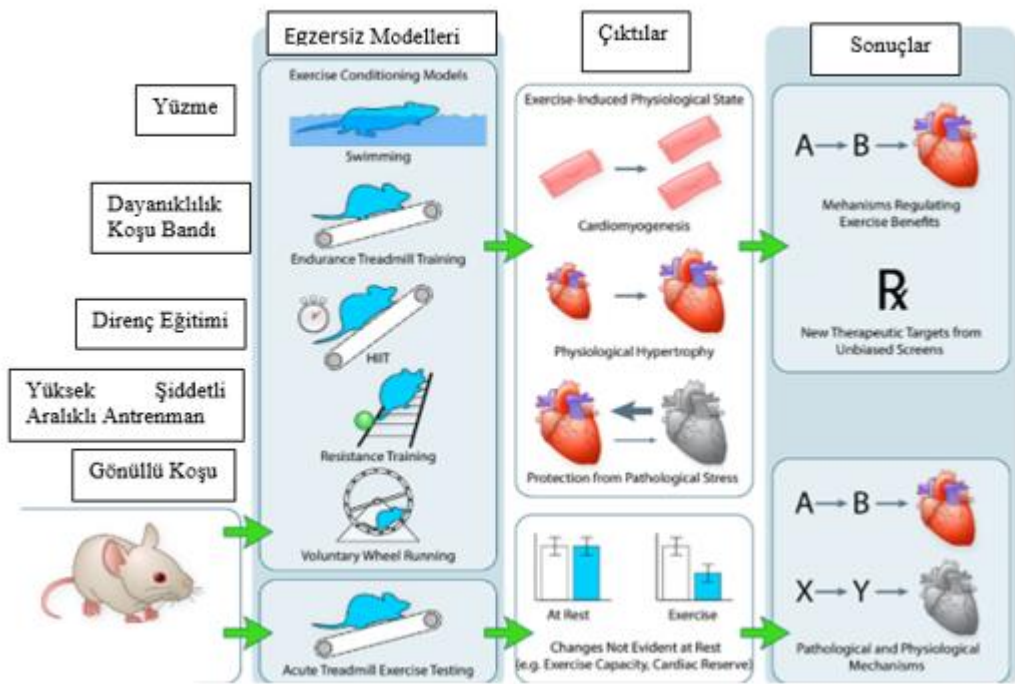
1.7.3 Zorunlu Yüzme Testi (Forced Swimming Test): Bu testte sıçanlar, belirli bir süre boyunca suya bırakılır ve su üzerinde yüzmeleri sağlanır. Depresyon ve diğer psikolojik durumlar ile fiziksel dayanıklılığın değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Sıçanların yüzme süresi, direnç ve adaptasyon yetenekleri ölçülerek, egzersizin psikolojik ve fizyolojik etkileri incelenebilir. Ayrıca, kas gücü ve aerobik kapasite üzerine de bilgi sağlar (Hastings ve ark. 2022).

1.7.4 Yük Taşıma Testi (Grip Strength Test): Bu test, sıçanların belirli bir yükü taşıyarak bir çubuğu tutmaya çalışmalarını gerektirir. Kas gücünü ve dayanıklılığını ölçen bu test, kas fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır. Yük taşıma kapasitesi, kas dayanıklılığı ve güç ile ilgili önemli veriler sağlar.

1.7.5 Koordinasyon ve Denge Testi (Rotarod Test): Rotarod testi, sıçanların dönen bir silindire yerleştirilerek denge sağlamaya çalıştıkları bir testtir. Bu test, motor kontrol, koordinasyon ve denge yeteneklerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Ayrıca, nörolojik bozukluklar ve kas-iskelet sistemi hastalıkları üzerine etkilerinin araştırılmasında faydalıdır.

1.7.6 Shuttle Box Testi (Basit Koşu Testi): Shuttle box testi, sıçanların bir kutu içinde yer alan iki farklı koşul arasında geçiş yapmalarını sağlayan bir deneysel prosedürü içerir. Bu test, motor kontrol ve öğrenme yeteneklerinin araştırılmasında kullanılır. Ayrıca, egzersizle birlikte öğrenme ve bellek süreçlerinin nasıl etkilendiğini ölçmek için uygun bir testtir (Hastings ve ark., 2022).

Bu testler, sıçanlarda egzersizin biyokimyasal, fizyolojik ve nörolojik etkilerini araştırmak amacıyla geniş bir yelpazede kullanılmaktadır.



Şekil 1.8: Kemirgenlerde egzersiz modelleri (Hastings ve ark., 2022)

1.8 Ratlarda Yüzme Egzersizi

Sıçanlarda yüzme egzersizi, insanlardaki antrenman protokollerine benzer şekilde fiziksel performans, stres yanıtı, kas gelişimi ve nörobiyolojik etkileri incelemek için kullanılan yaygın bir deneysel modeldir. Tipik olarak 4-12 hafta boyunca, haftada 3-5 gün, 10-60 dakika süreyle uygulanır. Egzersiz süresi kademeli olarak artırılabilir. Genellikle 30-35°C arasında tutulur. Daha düşük sıcaklıklar ek stres faktörü olarak kullanılabilir. Sıçanların kuyruklarına %2-5 vücut ağırlığı kadar ek ağırlık bağlanarak dirençli yüzme modeli oluşturulabilir. Düzenli ve programlı yüzme egzersizi, belirli bir süre, yoğunluk ve sıklıkta tekrarlanan, yapılandırılmış yüzme antrenmanlarını ifade eder. Genellikle fizyolojik adaptasyonları incelemek için haftalık veya günlük belirli sürelerle uygulanır.

Bu egzersizler; kardiyovasküler dayanıklılığı artırmak, kas gücünü geliştirmek ve metabolizmayı iyileştirmek gibi amaçlarla kullanılır.(Demir ve ark, 2023)



2. MATERYAL-METOD

2.1. Deney Hayvanları

Deneylerde 30 adet erkek sıçan (Wistar albino, 180-300gr) kullanıldı. Deney hayvanları, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışma ile ilgili etik kurul izni Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 16.02.2017 tarihli 161-17 referans nolu ile alındı. Sıçanlar, standart şartlar altında; 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, havalandırılmalı, sabit ısı (23±2 °C) odalarda deney hayvanları kafeslerinde barındırıldı. Beslenmeleri için standart sıçan pellet yem kullanıldı. Sıçanlar rastgele, her grupta 10 hayvan olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. **Kontrol Grubu (K);** Bu gruptaki hayvanlara herhangi bir işlem uygulanmadı. Takiplerde bir sıçan kafeste ölü bulunduğu için çalışmadan çıkarıldı. **Programlı Yüzme Grubu (M);** Bu gruptaki hayvanlar her gün aynı saatte 30 dk tanklarda yüzdürüldü, bu olay 20 gün boyunca devam edildi. İlk 3 gün alıştırma yüzme çalışması yaptırıldı. **Düşük Yoğunluklu Akut Yüzme Grubu (A);** Bu gruptaki hayvanlara sadece son gün 30 dk yüzdürüldü, ilk 3 gün alıştırma yüzme çalışması yaptırıldı.

Şekil 2.1. Araştırma Tasarımı Grafik Özet

GRUPLAR	GÜN																				
	Alıştır ma(3 gün)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Programlı Yüzme Grubu n = 10 	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Düşük Yoğunluklu Akut Yüzme Grubu n = 10 	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Kontrol Grubu n = 9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Sıçanlar gün ışığı alan bir odada her büyük kafeste ortalama 10 sıçan olmak üzere ve normal sıçan yemi ve suya diledikleri zaman ulaşılabilecek şekilde bakıldılar. Ancak çalışma sırasında karışmayı önlemek amacıyla hayvanlar işaretlendiler.

2.2. Programlı Yüzme Egzersizi

Sıçanlara egzersizlerden önce yaklaşık 30 ± 1 C °'ye kadar ısıtılmış suda 20 dk yüzmeye alıştırmak amacıyla üç gün yüzdürme egzersiz çalışmaları yaptırıldı. 50 cm derinlik ve 30 cm genişliğinde ve kuyruklarından destek almayacak şekilde ortam hazırlandı, her kovada bir sıçan olacak şekilde 20 gün boyunca günde 30 dakika yüzdürme egzersizi orta şiddetli egzersizi (30 dk/gün, 7 gün/hafta - 20 gün) uygulandı. Egzersizden hemen sonra bir havluyla silinip sıcak hava üfleyen fan ile kurutuldular. Isı ve ortam koşulları Nonato ve arkadaşlarının yaptığı çalışma baz alınarak hesaplanmıştır. (Nonato ve ark.2016)



şekil 2.2 Yüzme egzersiz ortamı

2.3. Düşük Yoğunluklu Akut Yüzme Egzersizi

Sıçanlara egzersizlerden önce yaklaşık 30°C'ye kadar ısıtılmış suda 20 dk yüzmeye alıştırmak amacıyla 3 gün yüzdürme egzersiz çalışmaları yaptırıldı. 50cm derinlik ve 30 cm genişliğinde ve kuyruklarından destek almayacak şekilde ortam hazırlandı, her kovada bir sıçan olacak şekilde 30dk. yüzdürme egzersizi yaptırıldı. Egzersizden hemen sonra bir havluyla silinip sıcak hava üfleyen fan ile kurutuldular.

2.4. Örneklerin Toplanması

Yüzme çalışmaları bittiğinde, aynı gün hayvanların anestezi altında göğüs kafesleri açılarak kalplerinden 5 ml kan alındı. Serum tüplerine konulan venöz kan örnekleri, +24°C'de 5,000 rpm'de 7 dakika santrifüj (Sigma 3-18K, Germany) edilerek serumlarına ayrıldı. Bu serumlar analiz edilinceye kadar -80°C'de donduruldu ve saklandı. Örnekler 2 hafta sonra oda ısısına getirildi ve Total Antioksidan Statüsü (TAS), Total Oksidan Statüsü (TOS) ve Kaspaz-3 Aktivitesi ELISA ile ölçüldü.

2.5. Serum Total Antioksidan Statüsü Düzeylerinin Ölçümü

Serumda Total Antioksidan Statüsü (TAS) ölçümü Rel Assay Diagnostics marka Total Antioxidant Status Assay Kiti ile yapıldı (Mega Tıp San ve Tic Ltd Sti, Sahinbey/Gaziantep/TURKEY). (Katalog No: RE-00106). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka elisa okuyucu cihazında yapıldı. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar mmolTrolox Equiv./L olarak verildi. Trolox, vitamin E benzeri bir bileşik olup referans olarak kullanılır.

2.6. Serum Total Oksidan Statüsü (TOS) Düzeylerinin Ölçümü

Serumda Total Oksidan Statüsü (TOS) ölçümü Rel Assay Diagnostics marka Total Oxidant Status Assay Kiti ile yapıldı (Mega Tıp San ve Tic Ltd Sti, Sahinbey/Gaziantep/TURKEY). (Katalog No: RL0024) Absorbans okuması ChemWell 2910 marka elisa okuyucu cihazında yapıldı. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L (Hidrojen peroksit eşdeğeri millimol/L). olarak verildi. TOS (Toplam Oksidatif Durum): Alınan örnekteki toplam oksidatif yükü veya oksidatif stres seviyesini ölçer.

İlk olarak, kitin sağladığı standart çözeltileri kullanarak standart eğrisi oluşturuldu. Serum örnekleri uygun şekilde seyreltildi ve her kuyucuğa 75 μL reaktif çözeltisi ile 5 μL serum

örneği eklendi. Bu işlem, standartlar ve kontrol grupları için de tekrarlanarak her bir kuyucukta aynı işlem uygulandı. Plaka, karanlıkta ve 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Ardından, her kuyucuğa 100 µL TMB substrat çözeltisi eklenerek, oda sıcaklığında ve karanlıkta 15 dakika boyunca renk gelişimi sağlandı. Reaksiyon, 100 µL durdurucu çözeltisi eklenerek sonlandırıldı. Son olarak, mikrotiter plaka okuyucu cihaz olan Chem Well 2910 kullanılarak absorbans 530-560 nm aralığında ölçüldü. Elde edilen veriler, standart eğrisi yardımıyla örneklerin total oksidan seviyeleri mmol H₂O₂ eşdeğeri/L cinsinden hesaplandı.

2.7 OSI ölçüm metodu

Sonuçlar, TOS için µmol H₂O₂ /L, TAS için mmol Trolox/L cinsinden ifade edilmiştir. OSI hesaplaması için;

$$OSI = [(TOS, \mu\text{mol} / l) / (TAS, \text{mmol Trolox equiv} / l) \times 100] \text{ kullanılmıştır. (Erel 2005)}$$

2.8 Kaspaz-3 ELISA Düzeyi ölçümü

Serumda Kaspaz-3 ölçümü SinoGeneClon Biotech Co.,Ltd marka Rat Caspase-3(Casp-3) ELISA kiti ile yapıldı. (Katalog Numarası SG-20396). Absorbans okuması BioTek ELx808 mikroparka okuyucusu kullanılarak 450 nm dalga boyunda gerçekleştirildi. Sonuçlar pmol/mg protein (pikomoles per milligram of protein) olarak verildi. Bu protokol, sonuçların güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği açısından önerilen talimatlara birebir uyum sağlayarak yürütüldü. Numune hazırlığı aşamasında serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi ve kit protokolüne uygun olarak seyreltilmiştir. Standart hazırlığında ise kitte bulunan standart kaspaz-3 çözeltisi belirlenen konsantrasyonlarda (örneğin, 100, 50, 25, 12.5, 6.25 ng/mL) hazırlanmıştır. Bu amaçla seri dilüsyon yapıldı. Kuyucuklara her biri 50 µL olacak şekilde serum örnekleri, standart çözeltiler veya negatif kontrol yerleştirildi. Daha sonra kuyucuklara 50 µL biyotinle bağlanmış sekonder antikor eklendi. Bu aşama sırasında plakalar hafifçe çalkalanarak homojenlik sağlandı. Plaka 37°C'de, 1 saat süreyle inkübe edildi. İnübasyonun ardından, kuyucuklar otomatik bir yıkama cihazı kullanılarak 3-5 kez yıkandı. Yıkama tamponu 300 µL/kuyucuk oranında kullanıldı. Her kuyucuğa 100 µL streptavidin-HRP çözeltisi eklenmiş ve 37°C'de 30 dakika süreyle inkübe edildi. İnübasyon sonrası yine yıkama işlemi, 3-5 kez, aynı tampon miktarlarıyla tekrarlandı. Kuyucuklara 90 µL TMB (Tetrametilbenzidin) substratı

eklenmiş ve karanlık bir ortamda 20 dakika bekletilmiştir. Renk reaksiyonunun ardından, kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durdurulmuştur. Sarı renk oluşumu gözlenmiştir. Absorbans ölçümleri 450 nm dalga boyunda bir mikropılaka okuyucu cihaz (BioTek marka) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Okunan absorbans değerleri, kitin sağladığı standart eğri kullanılarak kaspaz-3 konsantrasyonu (pg/mL) olarak hesaplandı. Her bir numune için ölçümler üç paralel kuyucukta yapılarak, ortalama değer ve standart sapmalar belirlenmiştir.

2.9. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM SPSS 25.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normallik varsayımı uygunluğu Shapiro-Wilk testleri ile tespit edildi ($p>0,05$). Tanımlayıcı istatistik verileri ortalama $\pm$ standart sapma ($X \pm SD$) olarak gösterildi. İki den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA) ve post-hoc olarak da Tukey testi kullanıldı. Test sonuçlarında elde edilen istatistik değeri $p<0.05$ olduğunda anlamlı kabul edildi.

3.BULGULAR

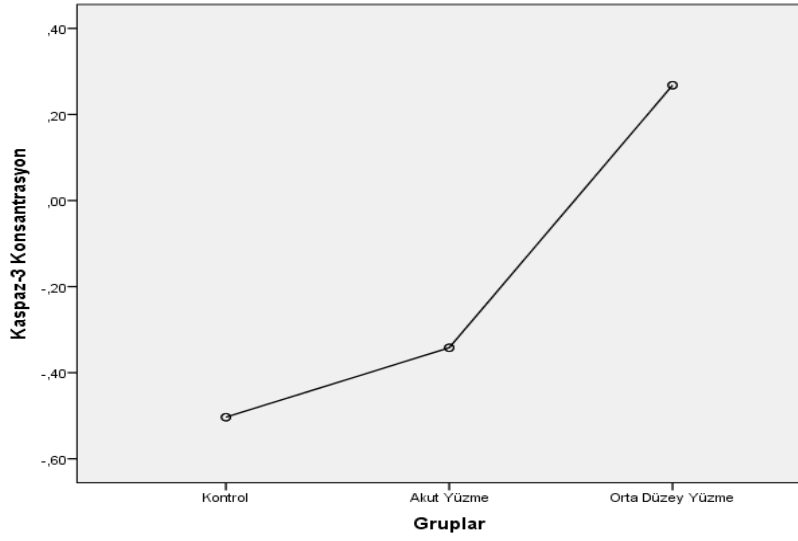
3.1 Elisa Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışma kapsamında Kaspase-3, TAS, TOS ve OSİ bakılarak apoptoz ve oksidatif stres yükünün farklı egzersiz gruplarındaki düzeyleri belirlenmeye çalışılmıştır. ELISA testinde kaspaz-3 aktivitesi konsantrasyon cinsinden ölçülmüş ve miligram protein başına pikomol (pmol/mg protein) olarak ifade edilmiştir. Kaspase-3 ELİSA testi sonucuna göre, kontrol grubuna ve düşük yoğunluklu akut yüzme grubuna oranla programlı yüzme egzersizi uygulanan gruptaki sıçanlarda Kaspase-3 düzeyi artmış ve bu artış istatistiksel olarak anlamlılık kazanmıştır. Ancak akut yüzme grubunda kontrol grubuna göre herhangi bir anlamlı değişiklik belirlenememiştir.

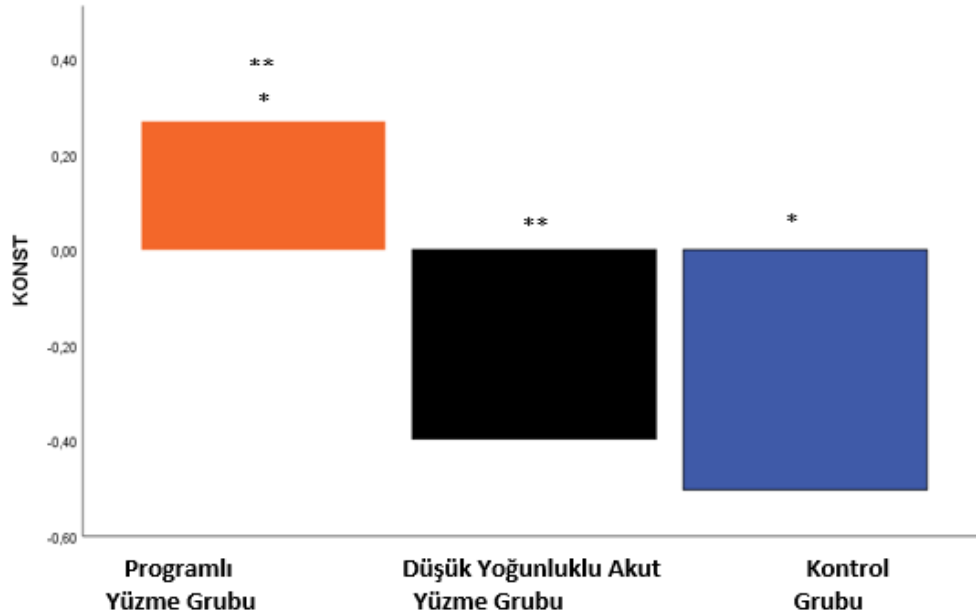
Tablo 3. 3: Gruplararası Kaspaz-3 Konsantrasyon karşılaştırılması

	PROGRAMLI YÜZME GRUBU (X ± SD) (n=10)	DÜŞÜK YOĞUNLUKLU AKUT YÜZME GRUBU (X ± SD) (n=10)	KONTROL GRUBU (X ± SD) (n=9)	F	P
Kaspaz -3 * Konsantrasyonu	0,27±0,22 ^{A,K}	-0.40±0,18 ^M	-0.50±0,10 ^M	52,73	0,00

(p<0,05) (X: Ortalama, SD: Standart sapma) *=(pg/mL)



Şekil 3.1: Kaspaz-3 Konsantrasyon Çizgi (pg/mL)



Şekil 3. 2: Elisa test sonuçları –Kaspaz-3(pg/mL)

*: Programlı Yüzme Testi- Kontrol Grubu $p < 0,005$

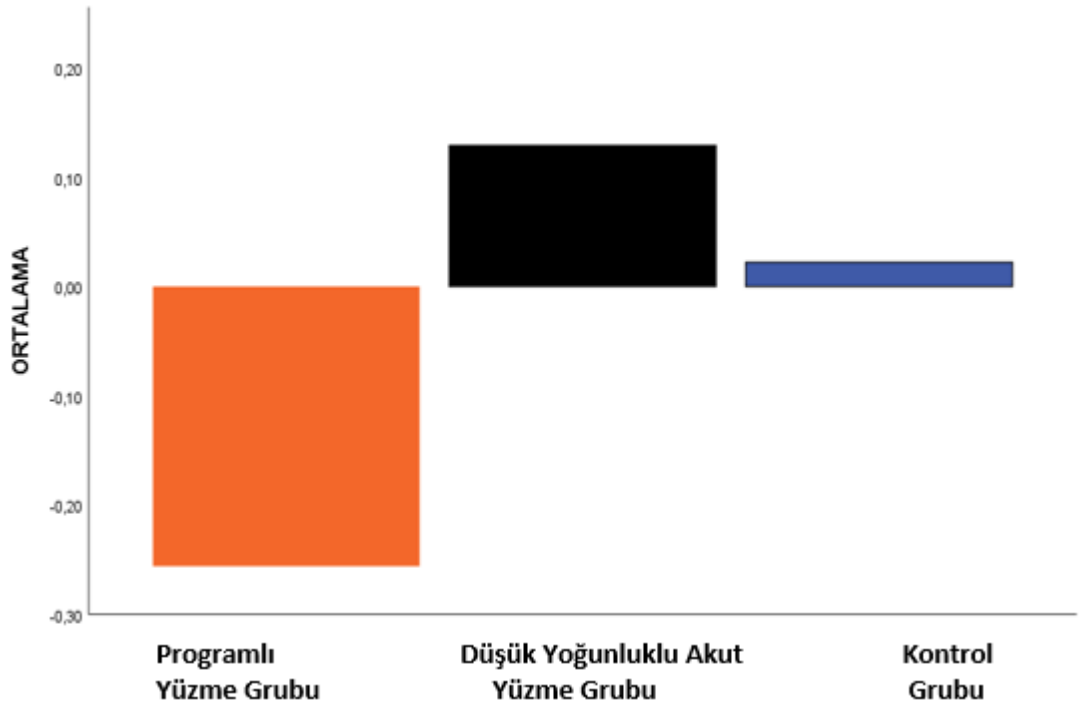
**: Programlı Yüzme Testi- Düşük Yoğunluklu Akut Yüzme Grubu $p < 0,05$

Kaspase-3 ELİSA testi sonucuna göre, kontrol grubuna orta düzey yüzme egzersizi uygulanan gruptaki sıçanlarda Kaspaz-3'ü azalmış ve * azalma miktarı istatistiksel olarak anlamlılık kazanmıştır. Akut yüzme grubunda kontrol grubuna göre artış meydana gelmiş ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlılık kazanmamıştır.

Tablo 3. 4: Gruplar arası Kaspaz-3 ortalamaları

	PROGRAMLI YÜZME GRUBU (X ± SD) (n=10)	DÜŞÜK YOĞUNLUKLU AKUT YÜZME GRUBU (X ± SD) (n=10)	KONTROL GRUBU (X ± SD) (n=9)	F	P
ORTALAMA	-0,26±0,22 ^{A,K}	0.13±0,18 ^M	0.02±0,10 ^M	12,15	0,00

^K: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklıdır ^M: Programlı yüzme grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklıdır (p<0,05) (X: Ortalama, SD: Standart sapma)



Şekil 3. 3: Kaspaz-3 Elisa testi Ortalaması sonuçları

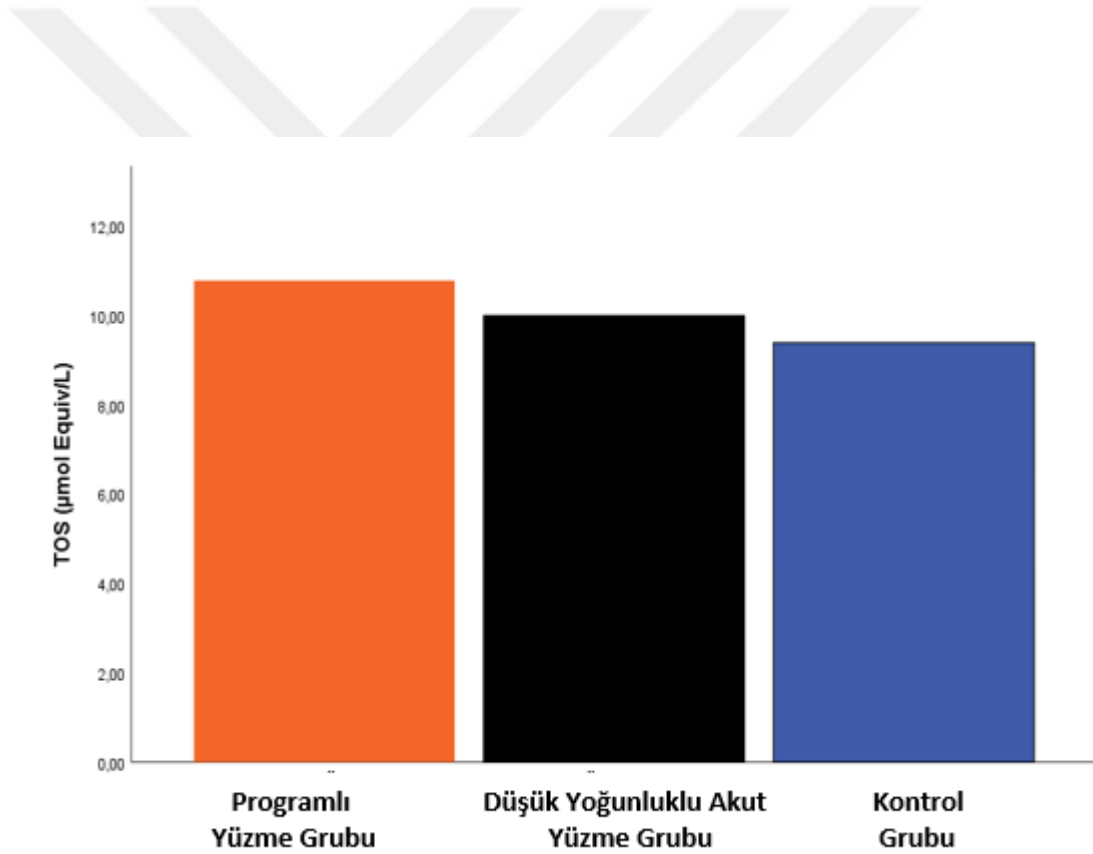
3.2. Oksidatif Stres

TOS düzeyi ölçümü sonucu elde edilen bulgulara göre kontrol grubuna göre hem düşük yoğunluklu akut yüzme hemde programlı yüzme egzersizi uygulanan gruplarda istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı değişiklik söz konusu değildir. Tüm gruplar kendi arasında kıyaslandığında ise yine herhangi anlamlı bir değişiklik söz konusu olmamıştır.

Tablo 3. 5: Gruplar arası TOS karşılaştırması

	PROGRAMLI YÜZME GRUBU (X ± SD) (n=10)	DÜŞÜK YOĞUNLUKLU AKUT YÜZME GRUBU (X ± SD) (n=10)	KONTROL GRUBU (X ± SD) (n=9)	F	P
TOS*	10,77±2,37	9,98±0,81	9,38±1,14	1,80	0,19

(p>0,05) (X: Ortalama, SD: Standart sapma) ; TOS*= $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L



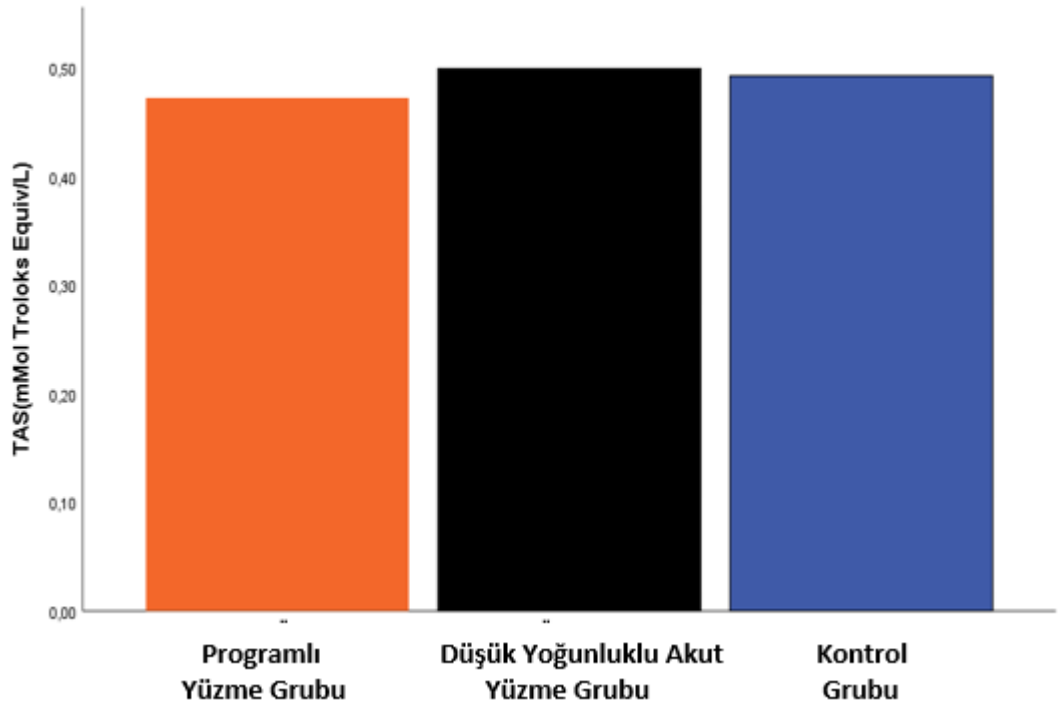
Şekil 3.4: TOS ölçüm değerleri

TAS düzeyi ölçümü sonucu elde edilen bulgulara göre kontrol grubuna göre hem akut yüzme hemde programlı yüzme egzersizi uygulanan gruplarda istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı değişiklik söz konusu değildir. Tüm gruplar kendi arasında kıyaslandığında ise yine herhangi anlamlı bir değişiklik söz konusu olmamıştır.

Tablo 3. 6: Gruplar arası TAS Düzeyi

	PROGRAMLI YÜZME GRUBU (X ± SD) (n=10)	DÜŞÜK YOĞUNLUKLU AKUT YÜZME GRUBU (X ± SD) (n=10)	KONTROL GRUBU (X ± SD) (n=9)	F	P
TAS*	0,47±0,9	0.50±0,05	0.49±0,07	0,38	0,69

(p>0,05) (X: Ortalama, SD: Standart sapma) TAS *= mmolTrolox Equiv./L

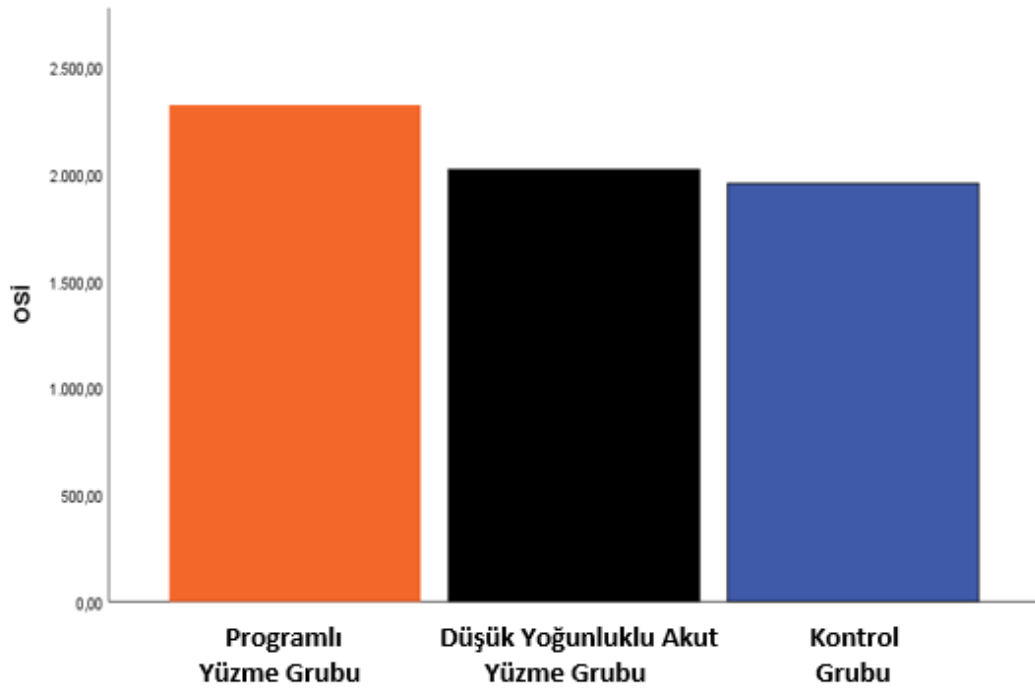


Şekil 3.5: TAS ölçüm sonuçları

OSİ hesaplaması sonucu elde edilen bulgulara göre kontrol grubuna göre hem akut yüzme hemde orta düzey yüzme egzersizi uygulanan gruplarda istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı değişiklik söz konusu değildir. Tüm gruplar kendi arasında kıyaslandığında ise yine herhangi anlamlı bir değişiklik söz konusu olmamıştır.

Tablo 3. 7: OSİ istatistik sonuçlarında gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$) (X: Ortalama, SD: Standart sapma)

	PROGRAMLI YÜZME GRUBU (X $\pm$ SD) (n=10)	DÜŞÜK YOĞUNLUKLU AKUT YÜZME GRUBU (X $\pm$ SD) (n=10)	KONTROL GRUBU (X $\pm$ SD) (n=9)	F	P
OSİ	2323,58 $\pm$ 516,58	2020,27 $\pm$ 224,13	1956,00 $\pm$ 424,07	2,27	0,12



Şekil 3. 6: OSİ değerleri Grafiği

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada programlı yüzme egzersizi ve akut düşük yoğunluklu yüzme egzersizinin Kaspaz-3 konsantrasyonu ve oksidan statüsü üzerindeki etkileri incelenmiştir. Egzersiz tipi ve yoğunluğu, hücresel düzeydeki değişiklikleri etkilemiş ve kaspaz-3 konsantrasyonu üzerinde belirgin farklılıklara yol açmıştır. Kaspaz-3 düzeyleri açısından, programlı yüzme egzersizi uygulanan grupta, kontrol ve düşük yoğunluklu akut yüzme gruplarına kıyasla anlamlı bir artış gözlemlenmiş ancak, düşük yoğunluklu akut yüzme egzersizi uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. Bu durum, çalışmada ki programlı yüzme egzersiz protokolünün kas hücrelerinde bir apoptozu tetiklediğini düşündürmektedir.

Hormesis, organizmaların düşük düzeyde maruz kaldıkları stresörlere karşı geliştirdikleri adaptif yanıtı ifade eder. Düşük dozda uygulanan stres, hücresel koruyucu mekanizmaların aktive edilerek adaptasyon sürecini tetiklerken, yüksek dozda uygulanan stres zararlı etkilere yol açmaktadır. Egzersiz örneğinde, düşük ve orta şiddette yapılan fiziksel aktiviteler sonucunda ortaya çıkan reaktif oksijen türleri (ROS), antioksidan enzimlerin, özellikle süperoksit dismutaz 2 (SOD2) gibi koruyucu moleküllerin ekspresyonunu artırır. Bu artış, kas hücrelerinin oksidatif hasara karşı direnç geliştirmesine olanak tanımaktadır. Ancak, aşırı yoğun egzersiz sonucu üretilen ROS miktarı, hücresel antioksidan savunma mekanizmalarını aşarak toksik etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle, egzersiz ve oksidatif stres arasındaki ilişki hormetik prensip çerçevesinde değerlendirilmektedir. Orta düzeydeki egzersizler, daha uzun süreli ve ılımlı stres oluştururken akut egzersizler apoptoz mekanizmalarının tetiklenmesi beklenir (Powers ve ark., 2011)

Akut egzersize bağlı oksidatif stres son zamanlarda iyi belgelenmiştir. Egzersiz sırasında oksijen tüketimi, dinlenme durumuna kıyasla 10-15 kat yükselmektedir. Bu nedenle, serbest radikal oluşumu da istirahate nazaran artar. Akut yüzme egzersizlerinde farklı sürelerin, sıçan serebellum dokusunda oksidatif stres parametrelerini de farklı düzeylerde etkilediği bilinmektedir (Akyüz,2006). Araştırmalar koşu bandı veya yüzme egzersizi şeklinde tek bir fiziksel egzersiz uygulamasında yorucu egzersizlerin antioksidan

savunma mekanizmalarının kapasitesini aşarak çeşitli dokularda oksidatif stresi artırdığını desteklemektedir (Gül ve ark., 2001), (Cooper ve ark., 2002).

Akut egzersiz, daha önce egzersiz yapmayan canlılarda oksidan seviyelerini ve oksidatif stresi artırır, ancak uzun süreli egzersiz, antioksidan enzimlerin aktivitesini artırarak ve oksidan üretimini azaltır. Bu savunma egzersiz sırasında ve hatta dinlenme sırasında kasta kronik oksidatif hasarın önlenmesi için kritiktir. (Leeuwenburgh ve Heineck, 2001).

Akut ve kısa süreli egzersizler antioksidan sistemi, hızlıca devreye girmesi yönüyle eğiterek iyileştirebileceği ve Kaspaz-3'ün aktivasyonunun akut bir egzersizde sınırlı kalabileceğine görüşlerine rağmen bugün için çok yüksek yoğunluklu egzersizin kan oksidatif stres tepkisini aşırı yükselttiği kabul görmektedir (Quindry ve ark., 2003) (Powers ve ark., 2011). Bu araştırma kapsamında akut egzersiz uygulanan grupta literatürle uyumlu olarak artmış bir oksidan yükün gösterilememiş olması akut egzersiz protokolündeki süre ve şiddetin düşük ya da yeterli olmaması ile ilişkilendirilmiştir. Mousel ve arkadaşlarının çalışmaları da düşük yoğunluklu egzersizin daha az oksidatif stres yaratarak hücre ölümünü engelleyebileceğini düzey arttıkça oksidatif stresin de artırdığını desteklemektedir (Mouisel ve ark., 2015).

Yüzme egzersizinin sıçanlarda oksidatif stres üzerinde süre ve şiddetle ilişkili farklılıklara bağlı olarak çeşitli etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Akut yüzme, karaciğer ve kalp dokularında ve serebellumda lipit peroksidasyonunu artırdığı belirlenmiştir (Turgut ve ark., 2003) Bununla birlikte, uzun süreli yüzme egzersizi karaciğer mitokondrisinde faydalı adaptasyonlara yol açtığı antioksidan savunmaları artırdığı ve oksidatif stres belirteçlerini azalttığı ortaya konmuştur (Lima ve ark., 2013). Gündüz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir ki uzun bir süre boyunca düzenli yüzme egzersizi, akciğer, kalp ve karaciğerde artan süperoksit dismutaz ve katalaz aktiviteleri dahil olmak üzere yaşlı sıçanların çeşitli dokularında antioksidan kapasiteyi iyileştirebilmektedir (Gündüz ve ark., 2004). Egzersiz süresinin oksidatif stres üzerindeki etkisinin belirleyici bir faktör olduğu görülmektedir. Literatürde, orta süreli egzersizin (30 dakika), serebellumda antioksidan parametreler açısından en optimal sonuçları sağladığı bildirilmiştir (Akyez, 2016). Yapılan araştırmalar, akut yüzme egzersizinin oksidatif strese neden olabileceğini, ancak düzenli ve uzun süreli egzersizin antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirebileceğini ve yaşa bağlı oksidatif hasarı azaltabileceğini desteklemektedir.

Programlı egzersizlerin ROS kaynaklı lipid peroksidasyonuna karşı direnci arttırdığı ve oksidatif protein ve DNA hasarı birikimini azalttığı bilinmektedir (Radak ve ark., 2001).

Çalışmamızda toplam antioksidan (TAS) ve toplam oksidan (TOS) seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olması, programlı yüzme grubundaki kaspaz-3 seviyelerindeki anlamlı artışın, oksidatif stresten bağımsız olarak, egzersizin apoptoz mekanizmalarını farklı yollarla etkileyebileceğini düşündürmektedir. Uzun süreli ve düzenli egzersiz yapıldığında, vücut antioksidan savunma sistemlerini güçlendirebilir ve yaşlanmayla ilişkili oksidatif hasarı azaltabilir. Egzersiz sırasında hücrelerde oksidan seviyeleri yükseldiğinde, vücut bunu dengelemek için antioksidan sistemleri devreye sokar. Ancak bu çalışmada, uygulanan egzersiz programının oksidatif stresi tam olarak dengeleyemediği ve hücrelerin aşırı strese maruz kalarak apoptoz süreçlerinin tetiklenmiş olabileceği görülmektedir. Orta dereceli egzersizin ROS üretimini artırarak kas dokusunda adaptif mekanizmaları tetiklediği ve bu süreçte ROS'un aynı zamanda sinyal yollarını düzenleyebileceği literatürde belirtilmiştir. Çalışmamızda gözlemlenen artan kaspaz-3 seviyeleri, ROS aracılığıyla indüklenen apoptozun bir yansıması olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, oksidatif stres belirteçlerinde anlamlı bir artışın gözlemlenmemesi, hücresel antioksidan savunma mekanizmalarının yeterli düzeyde koruma sağladığını düşündürse de programlı egzersizin orta düzeyde planlanmasına rağmen uygulamada kasları zorlayan daha yüksek şiddette gerçekleştirilmiş olma durumu bu durumu açıklayan bir diğer sebep olarak gösterilebilir (Castrogiovanni ve İmbessi 2012). Peake ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmalar, aşırı egzersizin oksidatif stresi artırabileceğini ancak uygun düzeyde yapılan egzersizin, bu durumu kontrol edebileceğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada, farklı yüzme egzersizlerinin, Total Oksidatif Status (TOS), Total Antioksidan Status (TAS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI) üzerindeki etkileri incelenmiştir. Elde edilen bulgular, kontrol grubuna göre hem akut yüzme hem de orta düzey yüzme egzersizi uygulanan gruplarda TOS, TAS ve OSI düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermiştir.

Tüm gruplardaki yüzme egzersizi TAS ve TOS oranının, kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim yaratmaması her ne kadar yorum yapmayı güçleştirse Gohil ve ark. (2013), aerobik egzersizin oksidatif stresi

azaltılabileceğini çalışmalarında ifade etmiş, Powers ve Jackson (2008), ise egzersiz sırasında oluşan serbest radikallerin, uzun vadede antioksidan savunma sistemini güçlendirdiğini belirtmiş ve Radak ve ark. (2013) nın çalışmaları; düzenli egzersizin, antioksidan enzim aktivitesini artırabildiğini göstermiştir. Bu farklılık, çalışmamızda uygulanan egzersiz protokollerinin süresi ve şiddeti ile ilgili olabilir; çünkü farklı yoğunluk ve srelerdeki egzersizlerin etkileri, oksidatif stres ve antioksidan sistem üzerinde değişkenlik gösterebilmektedir. Sun ve arkadaşları akut, yorucu yüzme egzersizinin iskelet kasındaki apoptoz üzerindeki etkisini C57BL/6 farelerinde egzersiz sonrası 0., 2., 6., 12., 24. ve 48. saatlerinde incelemiştir. Bulgulara göre, oksidatif stres seviyeleri azalmış, antioksidan enzim kapasitesi 6., 12., 24. ve 48. saatlerde düşmüş ve iskelet kası apoptozu baskılanmıştır. İnceleme bekleme süresi oksidan stats ile ilgili sonucu etkilemiş olabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca özellikle programlı egzersiz grubunda görülen yüksek standart sapma değeri denekler arasındaki yanıt farklılıklarının fazla olduğunu göstermektedir. Bu durum, egzersiz protokolünün tüm deneklerde aynı fizyolojik tepkiyi oluşturmadığını ve egzersiz şiddeti açısından denekler arası farklılıklar olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle bu tür çalışmalarda süre ve şiddetin optimal düzeyde sağlanması dikkat edilmesi gereklidir. Bu durum, daha standart bir protokol belirlenerek grupların daha homojen hale getirilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, gelecekteki çalışmalarda egzersiz protokolü daha net şekilde belirlenmeli, akut egzersizin süresi ve şiddeti artırılmalı ve bireyler arasındaki yanıt farklılıklarını azaltmak için daha kontrollü bir yüklenme planlanmalıdır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışma, farklı yüzme egzersiz protokollerinin kaspaz-3 aktivasyonu ve oksidatif stres üzerinde belirgin etkiler yarattığını ortaya koymuştur. Programlı yüzme egzersizinin kaspaz-3 seviyelerinde anlamlı bir artışa yol açması, bu egzersizin apoptoz süreçlerini tetiklediğine dair güçlü bir gösterge olarak değerlendirilebilir. Egzersizin yoğunluğu, kas hücrelerindeki oksidatif stres yanıtlarını belirleyerek, antioksidan savunma mekanizmalarının adaptif kapasitesini test etmektedir. Çalışmanın bulguları, düşük yoğunluklu egzersizlerin aksine, aşırı egzersizin zararlı oksidatif stres yanıtlarını tetikleyebileceğini vurgulamaktadır. Ayrıca, egzersiz türü ve süresi arasındaki farklılıklar, antioksidan sistemlerin kapasitesinin ve oksidatif stres düzeylerinin değişkenliğini göstermektedir. Bu durum, hücresel seviyede oksidatif dengeyi sağlamak için egzersiz şiddetinin dikkatlice ayarlanması gerektiğini ortaya koymaktadır. Gelecekteki çalışmalar, egzersiz protokollerinin daha net bir şekilde standartlaştırılmasını ve yanıt farklılıklarının minimize edilmesini gerektirecektir. Sonuç olarak, egzersiz ve oksidatif stres ilişkisini anlamak, hem sağlık hem de performans açısından önemli stratejiler geliştirmeye yardımcı olacaktır.

Bu çalışma, egzersiz protokollerinin hücresel adaptasyonlar ve biyokimyasal süreçler üzerindeki belirleyici rolünü ortaya koymakta olup, oksidatif stres ve apoptoz arasındaki etkileşimin daha iyi anlaşılması için egzersiz şiddeti ve süresinin titizlikle standardize edilmesi gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Albeck, D. S., Sano, K., Prewitt, G. E., & Dalton, L. (2006). Mild forced treadmill exercise enhances spatial learning in the aged rat. *Behav Brain Res*, 168(2), pp. 345-348.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2015). *Molecular Biology of the Cell* (6th or 7th ed.). Garland Publishing Inc. ISBN 978-0-8153-4464-3.
- Alp, M., & Kılınç, F. (2015). *Yüzmede İnterval ve Kombine Antrenmanlar: Yüzücülere Uygulanan İnterval ve Kombine Antrenmanların Bazı Fizyolojik Özelliklere ve Yüzme Performanslarına Etkileri*. Türkiye Alim Kitapları
- Akyüz, Ö. (2016). Effects of Different-Term Acute Swimming Exercises on Oxidative Stress Parameters in Rat Cerebellum Tissue. *US-China education review*, 6.
- Andreotti, D. Z., Silva, J. D. N., Matumoto, A. M., Orellana, A. M., de Mello, P. S., & Kawamoto, E. M. (2020). Effects of physical exercise on autophagy and apoptosis in aged brain: Human and animal studies. *Front Nutr*, 7, pp. 94. doi: 10.3389/fnut.2020.00094.
- Augustin, W., Wiswedel, I., Noack, H., Reinheckel, T., & Reichelt, O. (1997). Role of endogenous and exogenous antioxidants in the defence against functional damage and lipid peroxidation in rat liver mitochondria. *Detection of mitochondrial diseases*, pp. 199-205.
- Ardıç, F. (2014). Egzersiz reçetesi. *Turk J Phys Med Rehabil* 60(2), 1-8.
- Aslan, R. (2018). Antioxidant safety and antioxidant-induced stress. *Kocatepe Vet J*, 11(4), pp. 491-496.
- Ashton, T., Rowlands, C. C., Jones, E., Young, I. S., Jackson, S. K., Davies, B., & Peters, J. R. (1998). Electron spin resonance spectroscopic detection of oxygen-centred radicals in human serum following exhaustive exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 77, pp. 498-502.
- Atabek, H. Ç. (2011). Egzersiz ve oksidatif stres: Direnç egzersizlerinin etkisi. *Türkiye Klinikleri J Sports Sci*, 3(2)
- Byung, P. Y. (1994) Cellular defenses against damage from reactive species. *Physiol Rev*, 74(1), pp 139-172
- Buettner, G. R. (1993) The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, α -tocopherol, and ascorbate. *Arch Biochem Biophys*, 300(2), pp 535-543
- Castrogiovanni, P., & Imbesi, R. (2012) Oxidative stress and skeletal muscle in exercise. *Ital J Anat Embryol*, 117(2), pp 107-117. PMID: 23420998
- Celepli, S., Bigat, İ., Celepli, P., & Karagin, P. H. (2020) Apoptoz ve apoptotik yolların gözden geçirilmesi. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, 24, pp 103-11
- Chen, H., & Tappel, A. L. (1996) Protection of multiple antioxidants against heme protein oxidation and lipid peroxidation induced by CBrCl₃ in liver, lung, kidney, heart, and spleen. *J Agric Food Chem*, 44(3), pp 854-858
- Çınar, Y., & Kabakçı, R. (2021) Egzersiz çeşitlerinin ratlarda uygulama protokolleri ve akut yorucu egzersizin oksidatif stres ile ilişkisi. *Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(2), pp 126-139

- Cohen, J. J. (1993) Programmed cell death and apoptosis in lymphocyte development and function. *Chest*, 103(2), pp 99S-101S
- Collard, C. D., & Gelman, S. (2001) Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Anesthesiol*, 94(6), pp 1133-1138
- Cooper, C. E., Vollaard, N. B., Choueiri, T., & Wilson, M. T. (2002) Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans*, 30(2), pp 280-285
- Couto N, Monteiro D, Cid L & Bento T. (2022) Effect of different types of exercise in adult subjects with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Sci Rep*. Jun 20;12(1):10391. doi: 10.1038/s41598-022-14213-x.
- Cotter, T. (2009) Apoptosis and cancer: the genesis of a research field. *Nat Rev Cancer*, 9(6), pp 501–507
- Çeçen, S., & Bulur, Ş. (2015). Egzersiz reçetesi düzenlemenin genel prensipleri. *The Journal of Turkish Family Physician*, 6(1), 40-46.
- Çelebi, M. M. (2016). Spor hekimliğinin ruh sağlığını koruma ve iyileştirmedeki rolü: Multidisipliner yaklaşım-fiziksel değerlendirme-egzersiz reçeteleri. *Türkiye Klinikleri J Sports Med-Special Topics*, 2(2), 59-64.
- Çolakoğlu, S., Kırkalı, G., Çolakoğlu, M., Örmən, M., & Akan, P. (1998) Egzersizde E vitamini desteğinin oksidan stres ve dayanıklılık üzerine etkileri. *Klinik Gelişim*, 11(1-2), pp 412-415
- Davies, K. J., Quintanilha, A. T., Brooks, G. A., & Packer, L. (1982) Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun*, 107(4), pp 1198-1205
- Deaton, C. M., & Marlin, D. J. (2003) Exercise-associated oxidative stress. *Clin Tech Equine Pract*, 2(3), pp 278-291
- Demir, H., Yılmaz, S., & Kaya, O. (2023). Düzenli yüzme egzersizinin sıçanlarda kalp dokusu üzerine etkileri. Atatürk Üniversitesi. <https://avesis.atauni.edu.tr/dosya?id=4cf0b070-d956-4641-bcf1-1a4071571998>
- Dimitri P, Joshi K & Jones N; Moving Medicine for Children Working Group. Moving more: physical activity and its positive effects on long term conditions in children and young people. *Arch Dis Child*. 2020 Nov;105(11):1035-1040. doi: 10.1136/archdischild-2019-318017.
- Diplock, A. (1998) Healthy lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. *ILSI Europe Concise Monograph Series*, pp59
- Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), pp1103–111.
- Freeman, B. A., & Crapo, J. D. (1982) Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest*, 47(5), pp 412-426
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M. et al (2011). American College of Sports Medicine position stand: Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 43(7), 1334-1359. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213fefb.

- Garvey, W. T., Mechanick, J. I., Brett, E. M., Garber, A. J., Hurley, D. L. & Jastreboff, (2016). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocrine Practice*, 22(Suppl 3), 1-203. <https://doi.org/10.4158/EP161365.GL>
- Gohil, K., Kothari, R., & Gohil, S. (2013) Effects of aerobic exercise on oxidative stress: The role of global and local antioxidant status. *J Phys Ther Sci*, 25(6), pp 747-752. doi: 10.1589/jpts.25.747
- Greenlund, L. J., Deckwerth, T. L., & Johnson Jr, E. M. (1995) Superoxide dismutase delays neuronal apoptosis: a role for reactive oxygen species in programmed neuronal death. *Neuron*, 14(2), pp 303-315
- Gupta, R., Ambasta, R.K., & Kumar, P. (2021) Autophagy and apoptosis cascade: which is more prominent in neuronal death? *Cell Mol Life Sci*, 78(24), pp 8001–8047
- Guyton, A. C. (2006) *Textbook of Medical Physiology*. China
- Gül, M., Öztaşan, N., Taysi, S., Gümüştekin, K., Akar, S., Bakan, N., & Dane, Ş. (2001) Sıçanda oksidatif stres modeli olarak kısa süreli yüzme egzersizi. *Spor Bil Derg*, 12(4), pp 26-32
- Günday, Ç., & Alpözgen, A. Z. (2021). Egzersiz uygulamalarında güncel yaklaşımlar ve kanıtlar. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi*, 3(2), 85-96.
- Gündüz, F, Senturk, U. K., Kuru, O., Aktekin, B., & Aktekin, M. R. (2004). The effect of one year swimming exercise on oxidant stress and antioxidant capacity in aged rats. *Physiological Research*, 53(2), 171-176.
- Hale, A. J., Smith, C. A., Sutherland, L. C., Stoneman, V. E., Longthorne, V. L., Culhane et.al. (1996) Apoptosis: molecular regulation of cell death. *Eur J Biochem*, 236(1), pp 1-26
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (1989) Production of hydroxyl radicals in living systems. *Free Radic Biol Med*, 31
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (1990) Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol*, 186, pp 1-85
- Hastings, M. H., Herrera, J. J., Guseh, J. S., Atlason, B., Houstis, N. E., Abdul Kadir, A. et.al (2022) Animal models of exercise: From rodents to pythons. *Circ Res*, 130(12), pp 1994-2014.
- Hockenbery, D. M., Oltvai, Z. N., Yin, X. M., Milliman, C. L., & Korsmeyer, S. J. (1993) Bcl-2 functions in an antioxidant pathway to prevent apoptosis. *Cell*, 75(2), pp 241-251
- Jacobson, M. D., & Raff, M. C. (1995) Programmed cell death and Bcl-2 protection in very low oxygen. *Nature*, 374(6525), pp 814-816
- Jones, D. P. (2006) Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*, 8(9–10), pp 1865–1879. <https://doi.org/10.1089/ars.2006.8.1865>
- Karlsson, J., Rönneberg, R., & Semb, B. (1997) Vitamins Q and E, extracorporeal circulation and hemolysis. *Mol Cell Biochem*, 173, pp 33-41
- Kaur, C., & Kapoor, H. C. (2001) Antioxidants in fruits and vegetables—the millennium's health. *Int J Food Sci Technol*, 36(7), pp 703-725

- Kerr, J. F., Wyllie, A. H., & Currie, A. R. (1972) Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, 26(4), pp 239-257
- Kisaoglu, A., Borekci, B., Yapca, O. E., Bilen, H., & Suleyman, H. (2013) Tissue damage and oxidant/antioxidant balance. *Eur J Med*, 45(1), pp 47
- Koca, N., & Karadeniz, F. (2013) Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 16(2), pp 36-37
- Kruk, J., Aboul-Enein, H. Y., Kładna, A., & Bowser, J. E. (2019) Oxidative stress in biological systems and its relation with pathophysiological functions: The effect of physical activity on cellular redox homeostasis. *Free Radic Res*, 53(5), pp 497-521. <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1612059>
- Leeuwenburgh, C., & Heinecke, J. W. (2001) Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr Med Chem*, 8(7), pp 829-838
- Lima, F. D., Stamm, D. N., Della-Pace, I. D., Dobrachinski, F., de Carvalho, N. R., Royes et.al (2013) Swimming training induces liver mitochondrial adaptations to oxidative stress in rats submitted to repeated exhaustive swimming bouts. *PLoS One*, 8(2), e55668. doi: 10.1371/journal.pone.0055668
- Liu, J., Yeo, H. C., Overvik-Douki, E., Hagen, T., Doniger, S. J., Chu, D. W., et al. (2000) Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *J Appl Physiol*, 89(1), pp 21-28
- Mannerkorpi, K., & Henriksson, C. (2007). Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 21(3), 513-534. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.04.001>
- McAnulty, L. S., Miller, L. E., Hosick, P. A., Utter, A. C., Quindry, J. C., & McAnulty, S. R. (2013). Effect of resveratrol and quercetin supplementation on redox status and inflammation after exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 38(7), 760–765.
- McConkey, D. J., Nicotera, P., & Orrenius, S. (1994) Signalling and chromatin fragmentation in thymocyte apoptosis. *Immunol Rev*, 142(1), pp 343-363
- Memişoğulları, R. (2005) Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Duzce Med J*, 7(3), pp 30-39
- Meng, Q., & Su, C. H. (2024) The impact of physical exercise on oxidative and nitrosative stress: Balancing the benefits and risks. *Antioxidants*, 13(5), pp 573. <https://doi.org/10.3390/antiox13050573>
- Meydani, M., Hernandez-Rodriguez, J., Youdim, M. B., & Gutierrez-Robledo, L. M. (2001) Antioxidants and cognitive function/Discussion/Comment. *Nutr Rev*, 59(8), pp S75
- Miller, D. D. (1996) Minerals in: Food Chemistry. Ed: Fennema, OR Marcel Dekker, New York, pp 617-649

- Muschel, R. J., Bernhard, E. J., Garza, L., Gillies McKenna, W., & Koch, C. J. (1995) Induction of apoptosis at different oxygen tensions: evidence that oxygen radicals do not mediate apoptotic signaling. *Cancer Res*, 55(5), pp 995-998
- Nawar, W. W. (1996) *Lipids in Food Chemistry*. Marcel Dekker Inc, New York, pp 225-319
- Nicholson, D. W., & Thornberry, N. A. (1997) Caspases: killer proteases. *Trends Biochem Sci*, 22(8), pp 299-306
- Nonato, L. F., Rocha-Vieira, E., Tossige-Gomes, R., Soares, A. A., Soares, B. A., & Freitas, D. A. (2016). Swimming training attenuates oxidative damage and increases enzymatic but not non-enzymatic antioxidant defenses in the rat brain. *Braz J Med Biol Res*, 49(10), e5310. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20165310>
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), pp 331-336.
- Öztürk, F. (2002). Apoptosis. *İnönü Univ. Med. J.*, 9(2), 143-148.
- Peake, J.M., Neubauer, O. & Marshall-Gradisnik, S. (2016). Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. *J. Sci. Med. Sport*, 19(9), pp 663-670. doi: 10.1016/j.jsams.2015.09.013.
- PM, C. (2000). Antioxidants: what role do they play in physical activity and health?. *Am. J. Clin. Nutr.*, 72, pp 466-637.
- Porter, N.A. (1985). Mechanism of fatty acid and phospholipid autoxidation. In *Chemical Changes in Food During Processing* (pp. 73-78). Springer, Dordrecht.
- Porter, A.G. & Jänicke, R.U. (1999). Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death Differ.*, 6(2), pp 99-104.
- Powers, S.K. & Jackson, M.J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: Cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol. Rev.*, 88(4), pp1243-1276. doi: 10.1152/physrev.00031.2007.
- Powers, S.K., Deminice, R., Ozdemir, M., Yoshihara, T., Bomkamp, M.P. & Hyatt, H. (2020). Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe? *J. Sport Health Sci.*, 9(5), pp 415-425. doi: 10.1016/j.jshs.2020.04.001.
- Powers, S.K., Radak, Z. & Ji, L.L. (2016). Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *J. Physiol.*, 594(18), pp 5081-5092. doi: 10.1113/JP270646.
- Quindry, J.C., Stone, W.L., King, J. & Broeder, C.E. (2003). The effects of acute exercise on neutrophils and plasma oxidative stress. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 35(7), pp 1139-1145.
- Radak, Z., Chung, H.Y. & Goto, S. (2008). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radic. Biol. Med.*, 44(2), pp 153-159.
- Radak, Z., Zhao, Z. & Koltai, E. (2013). Oxygen consumption and oxidative stress: Impact on health and disease. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 113(5), pp 1187-1197. doi: 10.1007/s00421-012-2537-3.
- Radak, Z., Sasvari, M., Nyakas, C., Kaneko, T., Tahara, S., Ohno, H.et.al. (2001). Single bout of exercise eliminates the immobilization-induced oxidative stress in rat brain. *Neurochem. Int.*, 39(1), pp 33-38.

- Riddell, M. C., Gallen, I. W., Smart, C. E., Taplin, C. E., Adolfsson, P., Lumb, A. N., et al. (2017). Exercise management in type 1 diabetes: A consensus statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(5), 377-390. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30014-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30014-1)
- Rikans, L.E. & Hornbrook, K.R. (1997). Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging. *Biochim. Biophys. Acta*, 1362(2-3), pp 116-127.
- Sarıkürkcü, C., Zengin, G., Aktümsek, A., Ceylan, O. & Şanda, M.A. (2015). Onopordum anatolicum seeds' antioxidant activities. *SUFEFD*, 41, pp 89-96.
- Sun, Y., Cui, D., Zhang, Z., Zhang, T., Shi, J., & Jin, H. (2016). Attenuated oxidative stress following acute exhaustive swimming exercise was accompanied with modified gene expression profiles of apoptosis in the skeletal muscle of mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 8381242. <https://doi.org/10.1155/2016/8381242>
- Süleyman, H., Gül, V. & Erhan, E. (2018). Oxidative stress and tissue damage. *Erzincan Med. J.*, 1(1), pp1-4.
- Şen, E. (2017). Exercise physiology and exercise tests. *Bull. Thorac. Surg.*, 10(1).
- Turgut, G., Demir, S., Genç, O., Karabulut, I., & Akalin, N. (2003). The effect of swimming exercise on lipid peroxidation in the rat brain, liver and heart. *Acta physiologica et pharmacologica Bulgarica*, 27 2-3, 43-5 .
- Uttara, B., Singh, A.V., Zamboni, P. & Mahajan, R.T. (2009). Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr. Neuropharmacol.*, 7(1),pp65-74. doi: 10.2174/157015909787602823.
- Vollaard, N.B., Shearman, J.P. & Cooper, C.E. (2005). Exercise-induced oxidative stress: myths, realities and physiological relevance. *Sports Med.*, 35, pp 1045-1062.
- Yeum, K.J., Russell, R.M., Krinsky, N.I. & Aldini, G. (2004). Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. *Arch. Biochem. Biophys.*, 430(1), pp 97-103.
- Yetgin, M. K. (2019). Obez bireyin egzersiz öncesi değerlendirilmesi ve egzersiz reçetelendirilmesi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 3(3), 115-122.
- Yu, B.P. (1994). Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol. Rev.*, 74(1), pp 139-162.
- Yu, B.P. (1999). Approaches to anti-aging intervention: the promises and the uncertainties. *Mech. Ageing Dev.*, 111(2-3),pp 73-87.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Abdullah ALGAN

EĞİTİM

Lisans: Balıkesir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi / 2006

YABANCI DİL

İngilizce

İŞ DENEYİMLERİ

YIL	KURUM	GÖREV
2006-2010	Turgut Reis Dersanesi	Öğretmen
2010-2015	Sincan Halk Eğitim Merkezi	Öğretmen
2015-2018	Ankara Batıkent Çözüm Dersaneleri	Öğretmen
2018-2020	Alanya Bahçeşehir koleji ve Final Eğitim Kurumları ve Doğru Cevap Kişisel Gelişim Kursu	Öğretmen
2020-	Özel Akdeniz Hedef Kursu	Öğretmen

EKLER

EK 1: Etik Kurul Evrakı

		T.C. AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (AKUHADYЕК)			
Sayı: 49533702/20		Tarih : 16/02/2017			
Konu: AKUHADYЕК-161-17-Referans nolu araştırma					
Doç. Dr. Nuray ÖZTAŞAN					
A.K.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji AD					
Afyonkarahisar					
Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na sunmuş olduğunuz "<i>Akut ve orta düzeyde yüzmeye egzersizinin oksidatif stres ve apoptoz üzerine etkisi</i>" isimli araştırma projesi AKUHADYЕК yönetmeliğine ve evrensel etik ilkelere uyumlu olduğuna karar verilmiş ve onaylanmıştır.					
Görevi	Adı	İmza	Görevi	Adı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Yahya KUYUCUOĞLU		Öye	Yrd. Doç. Dr. Murat YEŞİL (<i>Katılmadı</i>)	
Öye	Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ		Öye	Vet. Hekim <i>Faatin</i> GÖKSEL	
Öye	Prof. Dr. Hatice ÇİÇEK		Öye	(sivil toplum kuruluş üyesi) Hatil KARGA	
Öye	Doç. Dr. Saliha Handan YILDIZ (<i>Katılmadı</i>)		Öye	(Halk üyesi) Yunus DOLU	
Öye	Doç. Dr. Murat Sırrı AKOSMAN (<i>Katılmadı</i>)				
Gazlıgöl yolu üzeri A.N.S kampüsü 03200 AFYONKARAHİSAR					