

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI



SIÇANLARDA YÜZME VE KOŞU EGZERSİZ
EĞİTİMLERİNİN KAS VE KEMİK YAPISI İLE OKSİDATİF
STRES ÜZERİNE ETKİSİ

DOKTORA TEZİ

MAHMUT SÜRMELİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Eylem TÜTÜN YÜMİN

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Funda DEMİRTÜRK

BOLU, HAZİRAN - 2023

KABUL VE ONAY SAYFASI

Mahmut SÜRMELİ tarafından hazırlanan “**SIÇANLARDA YÜZME VE KOŞU EGZERSİZ EĞİTİMLERİNİN KAS VE KEMİK YAPISI İLE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı’nda Doktora Tezi olarak oy birliği/oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 16.06.2023

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Eylem TÜTÜN YÜMİN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Nevin ATALAY GÜZEL
Gazi Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Nuriye ÖZENGİN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Özlem ÇINAR ÖZDEMİR
İzmir Demokrasi Üniversitesi

.....

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Ramazan KURUL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin 19/06/2023 tarihinde Turnitin adlı intihal tespit programından enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %8 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 2022 HADYEK-05 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....
MAHMUT SÜRMELİ

ÖZET

SIÇANLARDA YÜZME VE KOŞU EGZERSİZ EĞİTİMLERİNİN KAS VE KEMİK YAPISI İLE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ

DOKTORA TEZİ

MAHMUT SÜRMELİ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. EYLEM TÜTÜN YÜMİN)

(İKİNCİ DANIŞMAN: PROF. DR. FUNDA DEMİRTÜRK)

BOLU, HAZİRAN - 2023

XIII + 81

Bu araştırmanın amacı yüzme ve koşu egzersiz eğitimlerinin kas ve kemik yapısı ile oksidatif stres üzerine etkisinin incelenmesidir. Araştırma 16 aylık 18 adet erkek sıçanla gerçekleştirildi. Denekler her grupta 6 adet hayvan olacak şekilde kontrol, yüzme ve koşu gruplarına ayrıldı. Egzersiz gruplarına 2 haftalık adaptasyon programını takiben 8 hafta orta şiddetli yüzme ve koşu egzersizleri uygulandı. Analizler son test ölçümlerine dayanarak gerçekleştirildi. Uygulama sonrası kan, gastrokinemius kası ve femur kemik örnekleri alındı. Kanda toplam oksidan (TOS) ve antioksidan (TAS) seviyeleri ile oksidatif stres indeksi (OSİ), kasta kas lifi tipi ve kemikte kemik kalınlıkları, trabeküler sayı ve kalınlıklar ile kemik alanı analizleri gerçekleştirildi. Yapılan analizlerde gruplar arası OSİ değerleri fark bulunmasa da egzersiz gruplarında oksidatif stresin yüksek olduğu görüldü ($p>0,05$). Egzersiz gruplarında Tip I lifleri oranı birbirlerine göre benzerlik göstermekle beraber ($p>0,05$) kontrol grubundan yüksekti ($p<0,05$). Tip IIa lif oranları en yüksek kontrol, en düşük koşu gruplarında olacak şekilde, grupların birbirine göre farklı olduğu görüldü ($p<0,05$). Kemik yüzey alanı, trabeküler kalınlık, kortikal ve toplam kemik kalınlıkları koşu grubunda kontrol grubuna göre yüksek iken ($p<0,05$), yüzme grubu ile koşu grubu arasında fark yoktu ($p>0,05$). Ayrıca, femur distali kemik alanı ve trabeküler genişlik ölçümlerinin yüzme grubunda kontrollere göre yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Sonuç olarak, koşu ve yüzme egzersizleri, yavaş kasılan lif oranını artırarak kas lifi bileşimlerinde benzer değişikliklere neden olur. Genel olarak, koşu egzersizlerinin kemik yapısı üzerinde daha büyük bir etkisi olurken, yüzmenin etkisi sınırlı kalmaktadır. Her iki egzersiz de yaşlı erkek sıçanlarda oksidan ve antioksidan kapasiteyi ve oksidatif stresi arttırmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Egzersiz, kas lifleri, kemiği yeniden biçimlendirme, oksidatif stres

ABSTRACT

EFFECTS OF SWIMMING AND RUNNING EXERCISE TRAINING ON THE STRUCTURE OF THE MUSCLE, BONE, AND OXIDATIVE STRESS IN RATS

PHD THESIS

MAHMUT SÜRMELİ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

PHYSICAL THERAPY AND REHABILITATION

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF., EYLEM TÜTÜN YÜMİN)

(CO-SUPERVISOR: PROF. DR. FUNDA DEMİRTÜRK)

BOLU, JUNE 2023

XIII + 81

This study investigated the effects of swimming and running exercises on muscle, bone structure and oxidative stress in 18 male rats 16 months old. The rats were divided into control, swimming, and running groups, with six rats each. The exercise groups underwent eight weeks of moderate-intensity swimming or running. Analyses were performed based on the post-test measurements. Post-test measurements included blood total oxidant (TOS) and antioxidant status (TAS) and oxidative stress index (OSI); gastrocnemius muscle fiber type, and femur bone morphometric measurements. While OSI was higher in both exercises' groups, it was not statistically different from the control group ($p>0.05$). The ratio of type I fibers in the exercise groups was similar ($p>0.05$); however, it was higher than the control group ($p<0.05$). The type IIa fiber ratio was different between the groups, with the highest in the control group and the lowest in the running group ($p<0.05$). Bone surface area, trabecular thickness, cortical thickness, and total bone thickness were significantly higher in the running group than in the control group ($p<0.05$), while there was no difference between the exercise groups ($p>0.05$). In addition, distal femur bone area and trabecular width measurements were higher in the swimming group than the control group ($p<0.05$). In conclusion, running and swimming exercises induces similar changes in muscle fiber compositions by increasing slow-twitch fiber proportion. Overall, running exercises had a greater impact on bone structure, while swimming had a limited effect. Both exercises increased oxidant and antioxidant capacity and oxidative stress in aged male rats.

KEYWORDS: Exercise, muscle fibers, bone remodeling, oxidative stress

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xi
TEŞEKKÜR	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Yaşlılık: Yaşlanmanın Fizyolojik ve Fonksiyonel İzleri	4
2.1.1 Yaşlanma ve oksidatif stres	6
2.1.1.1 Redoks tepkimeleri.....	6
2.1.1.2 Oksidanlar	6
2.1.1.3 Antioksidanlar	8
2.1.1.4 Oksidatif stres	8
2.1.2 Kas yapısı ve kas lifi tipleri	10
2.1.3 Yaşlanma ilişkili kas değişiklikleri.....	12
2.1.4 Kemik yapısı ve mekanik özellikleri	14
2.1.4.1 Kemik hücreleri.....	14
2.1.4.2 Kemik doku.....	14
2.1.4.3 Kemik kalitesi	15
2.1.5 Yaşlanma ilişkili kemik değişiklikleri	16
2.2 Sağlıklı Yaşlanma.....	17
2.2.1 Sağlıklı yaşlanmanın önemi	17
2.2.2 Fiziksel aktivitenin rolü	18
2.2.3 Kas-kemik etkileşiminin önemi.....	19
2.2.3.1 Mekanik etkileşim.....	20
2.2.3.2 Biyokimyasal etkileşim.....	20
2.2.3.3 Kas ve kemiğin endokrin organ olarak işlevi.....	20
2.3 Egzersiz ve Sağlık.....	21
2.3.1 Egzersiz eğitiminin prensipleri.....	22
2.3.2 Egzersiz tipleri	23
2.3.3 Egzersize gelişen adaptasyonlar	25
2.4 Deney Hayvanlarında Araştırmalar	27
2.4.1 Mevcut araştırmanın temelinde hayvan tercihinin gerekçesi	28
2.4.2 Mevcut araştırmanın dayanağı	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35

3.1 Etik Onay ve Proje Desteği.....	35
3.2 Araştırmanın Yürütüldüğü Merkez.....	35
3.3 Araştırma Evreni.....	35
3.4 Deney Hayvanlarının Bakımı ve Beslenmesi	36
3.5 Araştırma Deseni ve Uygulama Prosedürleri	36
3.5.1 Kontrol grubu	37
3.5.2 Koşu grubu	37
3.5.3 Yüzme grubu	37
3.6 Araştırmanın Sonlandırılması ve Örneklerin Alınması	38
3.7 Biyokimyasal Analizler	39
3.7.1 Total Oksidan Seviyesi (TOS).....	39
3.7.2 Total Antioksidan Seviyesi (TAS)	40
3.7.3 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	41
3.8 Histolojik İncelemeler	41
3.8.1 Kas doku	43
3.8.1.1 Kas doku boyama	43
3.8.1.2 Kas lifi tipi analizi.....	44
3.8.2 Kemik doku	45
3.8.2.1 Femur distal ucu kemik yüzeyi alanı	45
3.8.2.2 Femur distal ucu trabeküler sayı ve ortalama trabekül.....	46
genişliği46	
3.8.2.3 Femur gövdesi kemik yüzeyi alanı ve trabekül sayı ve.....	46
genişlik ölçümü	
3.8.2.4 Kortikal, kanselöz ve toplam kemik kalınlıkları ölçümü	48
3.9 İstatistiksel Analiz	49
4. BULGULAR	50
5. TARTIşMA	56
5.1 Araştırmanın Sınırlılıkları.....	65
5.2 Araştırmanın fizyoterapi ve rehabilitasyon bilimine katkıları.....	66
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
7. KAYNAKLAR.....	70
8. EKLER.....	81

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Yaşlanmanın moleküler ve biyolojik düzeydeki değişiklikleri ile hücrel faaliyetlere yansıyan fizyolojik göstergeleri	5
Şekil 2.2. Yaşlılığın bazı vücut yapı ve fonksiyonlarında açığa çıkardığı değişiklikler	6
Şekil 2.3. Oksidan türleri	7
Şekil 2.4. Redoks tepkimeleri ve hücrel etkileri	7
Şekil 2.5. Oksidan ve antioksidan kaynakları, oksidatif stres ve hücrel hasar	9
Şekil 2.6. Kas lifi, sarkomer ve kas kasılma mekanizması	10
Şekil 2.7. Kas kalitesi ve sarkopeni belirleyicileri	13
Şekil 2.8. Kemik hücreleri ve görevleri	14
Şekil 2.9. Kemik yapısı	15
Şekil 2.10. Kortikal ve trabeküler kemiklerin yapı ve mekanik özellikleri	16
Şekil 2.11. Kas ve kemiğin mekanik ve biyokimyasal etkileşimi	21
Şekil 2.12. Egzersiz eğitiminin temel bileşenleri	23
Şekil 2.13. Egzersizin vücut yapıları ve sağlık üzerine genel etkileri	26
Şekil 2.14. Egzersiz türüne özgül kas ve kemik adaptasyonlarının temelleri	27
Şekil 2.15. İnsan ile sıçan arasında anatomik yapı ve biyomekanik özellik karşılaştırması	30
Şekil 3.1. Koşu ve yüzme egzersizlerinin adaptasyon programının uygulama aşamaları ile toplam genel uygulama programının özeti	39
Şekil 3.2. Doku takip aşamaları	43
Şekil 3.3. İndirekt immünohistokimya yöntemi ile kas doku kesitinin boyama aşamaları ve kas lifi tipinin belirlenmesi	44
Şekil 3.4. Hücrel boyanma yoğunluğuna göre kas lifi tipinin oransal dağılımının belirlenmesi	45
Şekil 3.5. Femur distal ucu ve gövdesinden kemik yüzey alanı ölçümleri	47
Şekil 3.6. Femur distal uç ve gövdesinden trabeküler genişlik ve sayı ölçümleri	48
Şekil 3.7. Femur gövdesinde distal uçtan proksimale doğru kalınlık ölçümleri	49
Şekil 4.1. Sıçanların ortalama vücut ağırlıklarının haftalık değişimi	50
Şekil 4.2. Femur kemik alanı ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması	51
Şekil 4.3. Femurun trabeküler sayı ve genişliklerinin gruplar arası karşılaştırılması	52
Şekil 4.4. Kemik toplam, kortikal, kanselöz kalınlıklarının gruplar arası karşılaştırılması	54
Şekil 4.5. Kas lifi tipi oranlarının gruplar arası karşılaştırılması	55
Şekil 4.6. TAS, TOS ve oksidatif stres indeksi değerlerinin karşılaştırılması	55

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Kas lifi tipleri ve liflere özgül özellikler	11
Tablo 2.2. Egzersiz tipleri ve yoğunlukları	25
Tablo 2.3. Kanıta dayalı egzersiz önerileri.....	25
Tablo 2.4. Rodentler ve İnsanlar arasında fizyolojik ve anatomik özelliklerin karşılaştırılması	32
Tablo 4.1. Grupların vücut ağırlıklarının ortalamalarının karşılaştırılması	50
Tablo 4.2. Kemik alanı ilişkili özelliklerin gruplar arasında karşılaştırılması	51
Tablo 4.3. Femur distal ucu ve gövdesinin trabeküler sayı ile trabeküler genişlik özelliklerinin toplam ve ortalama değerlerinin karşılaştırılması	52
Tablo 4.4. Kemik kalınlıklarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.5. Grupların kas lifi tipi özelliklerinin karşılaştırılması	54
Tablo 4.6. Toplam oksidan, antioksidan seviyeleri ile oksidatif stres indeksinin karşılaştırılması.....	55

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ABTS	: Azinobis 3-etil benzotiazolin-6-sülfonat
AEC	: Aminoethyl carbazole
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
cm	: santimetre
ÇKK	: Çift kortikal kalınlık
DA	: Doku alanı
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EDTA	: Etilen diamin tetraasetik asit
FD	: Femur distali
FG	: Femur gövdesi
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FGKA	: Femur gövdesi kemik alanı
FDKA	: Femur distali kemik alanı
g	: gram
HADYЕК	: Hayvan deneyleri yerel etik kurulu
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HRP	: Horseradish peroxidase
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
İHK	: İmmünohistokimya
i.p.	: İntraperitoneal
KA	: Kemik alanı
KH_{max}	: Maksimal kapı hızı
KHR	: Kalp hızı rezervi
KKK	: Kortikal kemik kalınlığı
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
L	: Litre
LIF	: Lösemi inhibitör faktör
m	: metre
MET	: Metabolik eşdeğer
mg	: miligram

mm	: milimetre
mmol	: milimol
MyHC	: Miyozin ağır zincir
μ	: mikron
μm	: mikrometre
μmol	: mikromol
nm	: nanometre
NR	: Non-radikaller
ort	: ortalama
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
PBS	: Fosfat tampon solüsyonu
PGE-2	: Prostaglandin E2
RANKL	: Reseptör aktivatör nükleer kappa ligandı
RM	: Tekrar maksimum
RNA	: Ribo nükleik asit
RNT	: Reaktif nitrojen türleri
ROT	: Reaktif oksijen türleri
RPE	: Algılanan efor derecesi
RST	: Reaktif sülfür türleri
SD	: Serbestlik derecesi
SR	: Serbest radikaller
SS	: Standart sapma
TAS	: Toplam antioksidan seviyesi
TG	: Trabekül genişliği
TG_{ort}	: Trabekül genişlik ortalaması
TGFβ	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TOS	: Toplam oksidan seviyesi
TS	: Trabekül sayısı
VO_{2max}	: Maksimal oksijen tüketimi

TEŞEKKÜR

Yalnızca akademik rehberliği ile değil, bir danışmandan öte aynı zamanda mükemmel bir insan olarak yanımda olduğunu hissettiğim, anlayışlı ve güler yüzlü yaklaşımıyla her koşulda elinden geleni yaparak araştırmaya yönelik azim ve isteğini canlı tutan tez danışmanım Doç. Dr. Eylem TÜTÜN YÜMİN'e,

Deneyimi ve rehberliği sayesinde yeni fikir ve araştırmalara açılan yolları kusursuzlaştırıp araştırmamın gerçekliğe dönüşmesini sağlayan, her koşulda desteğini ve enerjisini hissettiren ikinci danışmanım Prof. Dr. Funda DEMİRTÜRK'e ve

Geniş bakış açıları ve alan deneyimleri ile görüş ve tavsiyelerini paylaşarak adımlarımı sağlamlaştıran; yeni fikirler ile ufkumu genişleten kıymetli hocalarım Prof. Dr. Nevin ATALAY GÜZEL ve Dr. Öğr. Üyesi Ramazan KURUL'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

Ayrıca, hem iş ortamı hem de lisansüstü öğretimim sürecinde hiç üşenmeden yardım elini uzatarak değerli vaktinden çokça fedakarlık yapıp her sorunumuzu çözüme kavuşturan, akademik ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Nuriye ÖZENGİN'e; deneysel tıp çalışmalarındaki deneyimiyle, tavsiyeleri ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Zeynep ACUNGİL'e, uygulamamın başlangıcından, numunelerin alınmasına kadar her aşamada ne zaman başım sıkışsa bekletmeden yardıma koşan deneysel tıp araştırma birimi laboratuvarları sorumlusu Sayın Erkut SOMAK'a ve teknik desteği ile yardımlarından dolayı Mustafa GÜRBÜZ'e; ekipman temini, doku takip ve boyama aşamaları, ölçüm ve analiz önerileri süreçlerinde değerli katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Fikret GEVREK'e; doku örneklerinin alınması sürecindeki yardımı, biyokimyasal analizler ve yorumlamalardaki katkıları için Dr. Öğr. Üyesi Elif Azize ÖZŞAHİN DELİBAŞ'a; araştırmamın gerçekleşmesini mümkün kılan süreçlerdeki katkısı için Prof. Dr. Fazlı DEMİRTÜRK'e, manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan oldukça keyif aldığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ayla GÜNAL'a teşekkürlerimi sunarım.

6001 proje kodlu Bilimsel Araştırma ve Geliştirme Destekleme Programı Projeleri 2022/41 numaralı proje desteği için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

Düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz kardiyovasküler, endokrin ve metabolik hastalıklar ile immün sistem hastalıkları, obezite riski, depresif semptomlar ve anksiyetenin azaltılması, kas ve kemik kalitesi ile fiziksel uygunluğun geliştirilmesi, yaşlanmanın olumsuz etkilerinin geciktirilmesi ve hastalık olmasa bile kişinin refahını iyileştirme açısından kritik bir rol oynar (1). Özellikle günlük yaşam aktivitelerini yardım almadan gerçekleştirerek kaliteli bir yaşam sürebilmek için (2, 3) düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz programlarına katılmak önem taşır (4, 5).

Fiziksel aktivitelere katılım kısıtlılıkları pek çok nedenden kaynaklanabilir. Ancak, yaşlanma ile artan özellikle kas-iskelet sistemi, nöromusküler sistem (6) ve kardiyovasküler sistem ilişkili metabolik ve biyomekanik değişiklikler en önemlileridir (7). Yaşlanmayla kas ve kemiklerin kütlesi, kuvveti, yapısal içeriği, dayanıklılığı, esnekliği gibi farklı özelliklerinde kayıplar ve yıpranmalarla karakterize belirgin değişiklikler olmaktadır. Bu durum fiziksel performans kısıtlılıkları ve fonksiyonel kayıplara yol açarak bireyi yaralanmalara açık hale getirir (8). Bununla birlikte, çoğu fizyolojik süreçte doğal olarak açığa çıkan oksidanlar ile bunları nötrleyerek hücresel yapılara olası zararını engelleyen antioksidanlar arasındaki uyumunun bozulması (9, 10), metabolizmanın yavaşlaması ve immün sistemin zayıflaması gibi farklı durumların da yaşla artması vücudun iyileşme tepkilerini zayıflamaktadır (11).

Fiziksel performansı korumak amacıyla kas-iskelet sistemi ile kardiyovasküler ve nöromusküler sistemleri hedef alan fiziksel aktivite temelli terapötik yaklaşımların temel olarak alınması gerekmektedir. Bu sayede, fiziksel uygunluk, fonksiyonlar ve genel vücut sağlığı geliştirilerek günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık sağlanabilir (8, 12). Bu noktada bireyselleştirilmiş, uygun şiddet ve sıklıkta, yeterli ve düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz alışkanlığı edinebilmek kritik bir role sahiptir (13–15).

Fiziksel aktivite müdahaleleri kuvvet, dayanıklılık, esneklik, koordinasyon gibi hedef çıktılara özgül olarak çeşitli motor özellikleri içeren farklı egzersiz yöntemlerini içerir (16). Her yöntem, fiziksel uygunluk ve sağlık açısından temel sağlık faydalarına sahiptir ancak birbiriyle aynı etkiye sahip değildir. Dolayısıyla farklı egzersiz özelliklerine cevaben farklı yanıtlar ortaya çıkması beklenir (17, 18).

Yük ve kuvvet temelli direnç egzersizlerinin temelde kas ve kemik kalitesi ile kuvveti üzerine oldukça faydası varken; kardiyorespiratuar uygunluğu geliştirmeyi hedefleyen yürüyüş, koşu, yüzme gibi endurans temelli egzersizlerin genel vücut sağlığı üzerine etkileri çok daha yaygındır (19). Uzun yıllar, kas-kemik etkileşimine yalnızca mekanik temelli olarak bakılmış, kemiğin yüklenmelere verdiği yanıtlar nedeniyle de kas-iskelet sistemi yapılarının kalitesinin dengeli yüklere cevaben geliştiği kabul edilmiştir. Bu bağlamda, yürüyüş, koşu ve sıçrama aktiviteleri veya dış yüke/dirence karşı gerçekleştirilen aktivitelerin kemik sağlığı açısından önemi sıkça vurgulanmıştır. Öte yandan, her ne kadar kemik üzerine ağırlık aktarılmasa da aktif kas hareketlerini içermesinden dolayı yüzme egzersizlerinin de yürüyüş ve koşu kadar olmasa da kemik üzerine etkilerinin olabileceği gösterilmiştir. Yüzmenin kemik kalitesini geliştirebileceğini öne süren sonuçlar olduğu gibi (20) kemik kalitesine herhangi bir etkisi olmadığını, hatta azalttığını bildiren görüşler de mevcuttur (21). Genel açıdan incelendiğinde ise, sağlık faydaları açısından uygun yapılandırılmış egzersizin kronik dönemde hücresel düzeyde oksidatif kapasiteyi geliştirdiği, kemik ve kas yapı ve kalitesini de olumlu etkilediği ortaya konmuştur (17-20). Ancak, şiddeti ve tipine göre değişmekle birlikte uygulanan egzersizin beklenen olumlu etkilerinin görülemediği (21), hatta bazen zararlarının da olabileceği; bu nedenle bireye özgü uygun reçetelendirilmiş egzersiz programlarının desteklenmesi gerektiği de tartışmasız kabul gören bir sonuç olmuştur (22).

Egzersizin, vücut yapıları ile metabolizma üzerine etkilerini inceleyen araştırmalar hem insanlarda hem de deney hayvanlarında yapılan çalışmalar ile ortaya konmaktadır. Ancak, özellikle doku ve hücrenin yapısı ve fizyolojisi, ilaç ya da başka kimyasalların etkileri ve invazif yöntem gerektiren araştırma amaçlı uygulamaların gerçekleştirilmesinde etik açıdan sorunlar ile karşılaşılacaktır. Bu durumlarda, insan metabolizmasına olan benzerlikleri ve araştırmalardaki sonuçlara göre uygulama etkinliğini değerlendirme veya yeni model geliştirme gibi durumlara imkan tanımaları nedeniyle hayvanlar üzerinde prelinik araştırmalar yürütülerek kapsamlı incelemeler yapılabilmektedir (23). Çoğunluğu sıçan ve farelerde yapılan hayvan çalışmalarında farklı tipte ve şiddette çok çeşitli egzersiz eğitimlerinin hem akut hem de kronik egzersize cevaben kas, kemik ve oksidatif stres üzerindeki etkileri incelenmiş ve hala önemli bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir (24). Vücut ağırlığının aktarılmadan yalnızca kas hareketleri ile yapılan

yüzme egzersizlerinin yürüyüş, koşu gibi vücut ağırlığı aktarılarak yapılan egzersizlere göre etkileri birbiri ile her zaman tutarlı sonuç vermemektedir. Araştırmalarda kullanılan protokollerin oldukça fazla farklılık göstermesi, deneklerin cinsiyet, yaş gruplarının çeşitliliği, çevresel ve hormonal etkenler gibi farklı nedenlerden kaynaklanmış olabileceği düşünülen bu farklı sonuçların, daha kümülatif bir seviyeye ulaşması için araştırmaların sürdürülmesinin gerekliliği de vurgulanmaktadır (25–30).

Araştırmalardan elde edilen kanıtlardaki çeşitliliği gözetip mevcut çelişkileri dayanak olarak alan bu araştırmada temeli aerobik aktivitelere dayanan, vücut ağırlığının aktarıldığı ve aktarılmadığı iki farklı egzersiz çeşidinin kemik morfolometrik özellikleri, kas lifi tipleri ve oksidatif stres belirteçlerine etkileri temel inceleme alanını oluşturmaktadır. Bu bağlamda, bu çalışmanın amacı yaşlı sıçanlarda yüzme ve koşu egzersiz eğitimlerinin kas ve kemik yapısı ile oksidatif stres üzerine etkisinin incelenmesidir.

Araştırma hipotezleri:

Hipotez 1: Koşu egzersizinin kas yapısı üzerine etkisi vardır.

Hipotez 2: Koşu egzersizinin kemik yapısı üzerine etkisi vardır.

Hipotez 3: Koşu egzersizinin oksidatif stres üzerine etkisi vardır.

Hipotez 4: Yüzme egzersizinin kas yapısı üzerine etkisi vardır.

Hipotez 5: Yüzme egzersizinin kemik yapısı üzerine etkisi vardır.

Hipotez 6: Yüzme egzersizinin oksidatif stres üzerine etkisi vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Yaşlılık: Yaşlanmanın Fizyolojik ve Fonksiyonel İzleri

Yaşlılık, biyolojik açıdan ele alındığında, zamanla moleküler ve hücresel düzeyde oluşan hasarların birikmesinin etkisiyle organ fonksiyonlarında azalma sonucu ortaya çıkar. Canlı organizmadaki tüm dokular için geçerli olan bu süreç fizyolojik, fiziksel ve zihinsel fonksiyonların kademeli olarak azalması, hastalık riskinin artması ve günlük yaşamda kısıtlılıklar ile sonuçlanır (31).

Yaşlanma teriminin ifade ettiği anlam ile genellikle bireyin yaşı gözetilir. Ancak, zamanla gerçekleşen değişikliklerin bireylerin yıl olarak gözetilen yaşı ile direkt ilişkisi zayıf kalmaktadır. Öyle ki, vücut yapılarındaki fizyolojik değişiklikler hem bireysel hem de çevresel faktörlerden etkilenir. Dolayısıyla fizyolojik ve fonksiyonel kayıplarda yaşla birlikte doğrusal bir artış beklenmez. Bu nedenle yıl açısından aynı yaşa sahip olan bireyler farklı düzeyde fonksiyonel kapasiteye sahip olabilir veya farklı temel bakım gereksinimlerine ihtiyaç duyabilirler (31).

Kaçınılmaz bir süreç olan yaşlanmanın biyolojik temelinde hücrenin ve canlılığın temel yapı taşı olan genetik materyallerin hasarı görmesi ve zamanla birikmesi nedeniyle hücrenin metabolik faaliyetlerinin değişmesi yatmaktadır. Ancak, biyolojik süreçlerin bireysel ve çevresel farklılıklardan etkilenmesi, yaşlanma sürecinde karmaşık pek çok farklı mekanizmanın rolünün olduğunu da göstermektedir (32). Özellikle, yaşlanmanın moleküler ve biyolojik göstergeleri hücrenin canlılığı ve işlevselliğinin yapı taşları olan hücresel yapıların bu sürecin merkezinde olduğunu göstermektedir. (Şekil 2.1) Vücudun tüm yapılarını dikkate alırsak, hücrelerin rejenerasyon ve proliferasyon yeteneği, enerji üretme kapasitesi, oksidatif strese tepki mekanizmaları ve beslenme metabolizması gibi kritik özelliklerinin etkileneceği, bunun da doku dayanıklılığı ve kalitesi ile organ ve sistemlerin işlevselliği üzerine olumsuz etkiler oluşturacağı açıktır (33).

Doğal bir süreç olan yaşlanmanın yapısal ve metabolik etkileri ile karşılaşmak kaçınılmazdır. Bu sürecin en belirgin özelliği ise fiziksel aktivite katılım kısıtlılıkları ve fonksiyonel kayıplar nedeniyle günlük yaşamda temel ihtiyaçları karşılamadaki zorluklar ve yaşam kalitesinin azalmasıdır (31, 34, 35). Yaşla birlikte artan, başta kas-iskelet sistemi, nöromusküler sistem (6) ve kardiyovasküler sistem (7) değişiklikleri ile metabolizmanın azalması aktivite katılımı kısıtlılığının önde gelen nedenleridir (1, 9, 11, 33).



Şekil 2.1. Yaşlanmanın moleküler ve biyolojik düzeydeki değişiklikleri ile hücresel faaliyetlere yansıyan fizyolojik göstergeleri

Yaşlılık sürecinde vücut sistemleri ve birbiriyle ilişkili yapıları aynı zaman ve oranda değişiklik içerisine girmez. Genellikle pulmoner ve kardiyovasküler sistem yapı ve fonksiyonları öncelikle etkilenmeye başlarken endokrin ve immün sistem değişiklikleri de diğer sistemlere göre daha erken açığa çıkar. Yaş ilerledikçe kas-iskelet sistemi değişikliklerinin etkilerini hissettirmeye başlaması bu süreci takip eder. Ardından nörolojik yapı ve fonksiyonlarında kademeli azalma kendini göstermesi ile süreç devam eder (36). Yaşlanmaya bağlı ateroskleroz, kan basıncı artışı, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon gibi durumların artması, kardiyak atım gücü, maksimal oksijen tüketimi ve fonksiyonel kapasitede azalma kardiyovasküler sistemde en sık karşılaşılan sorunlardır. Solunum fonksiyonlarının da azalması kardiyorespiratuar endurans ve egzersiz kapasitesinin azalmasına katkıda bulunur. Genel olarak kas kütlesinde kayıp yaşlanma ile artarken, kas lifi çapı ve mitokondriyal disfonksiyon nedeniyle kas lifi değişiklikleri kas kuvveti ve dayanıklılığında azalmaya sebep olmaktadır. İmmün sistemin de zayıflaması hastalıklara yakalanma riskini artırır ve yaralanmalara karşı inflamatuvar yanıtı geciktirir. Dahası, hücresel düzeyde yaşlanma ile gerçekleşen genetik materyal temelli bozulmaların artması kansere yakalanma riskini de artırmaktadır. Sinir hücrelerinde sinaptik plastisitenin azalması ile nöromusküler etkileşim ve bilişsel fonksiyonlarda zayıflama da yaşlanmanın bir diğer kaçınılmaz sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanında, kemik kalitesinde azalma ile daha kırılgan bir yapı oluşmakta ve genel fiziksel fonksiyonlarda gerileme ile birlikte yaşlanma sürecinde bireyler yaralanmalara daha açık hale gelmektedir (36, 37). (Şekil 2.2)



Şekil 2.2. Yaşlılığın bazı vücut yapı ve fonksiyonlarında açığa çıkardığı değişiklikler

2.1.1 Yaşlanma ve oksidatif stres

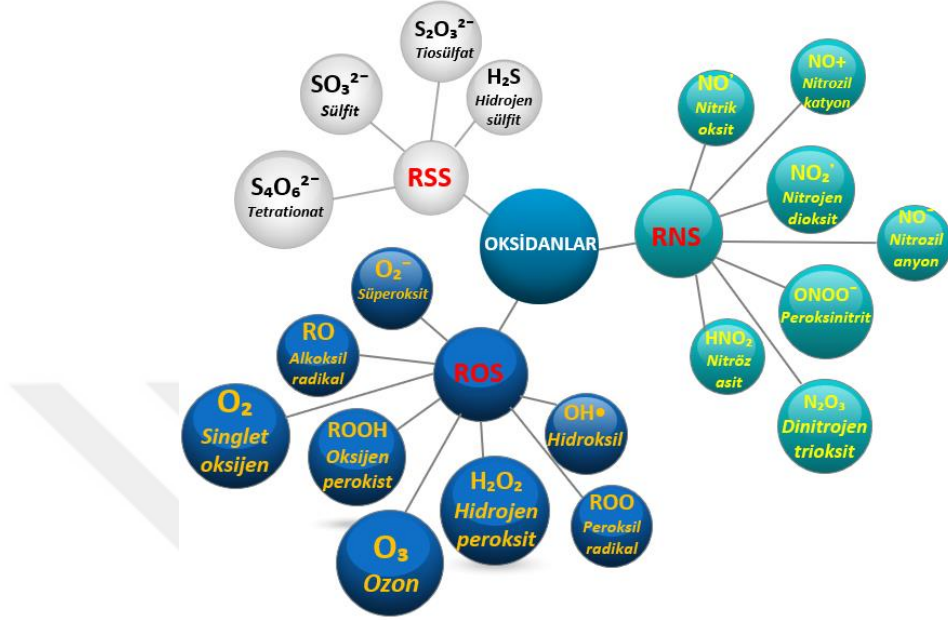
2.1.1.1 Redoks tepkimeleri

Hücresel düzeyde enerji üretim ve transferi süreçlerinde kompleks kimyasal tepkimeler kritik rol oynamaktadır. Bu biyokimyasal süreçlerde ortaya çıkan molekül veya atomların yapısının kararsız özellikte olup olmamalarına göre aralarında elektron alışverişi gerçekleşir. Redoks tepkimeleri olarak bilinen ve metabolik faaliyetlerde de sıkça gerçekleşen bu süreçte kararsız yapıdaki moleküller genel olarak oksidanlar kategorisinde sınıflandırılır (38).

2.1.1.2 Oksidanlar

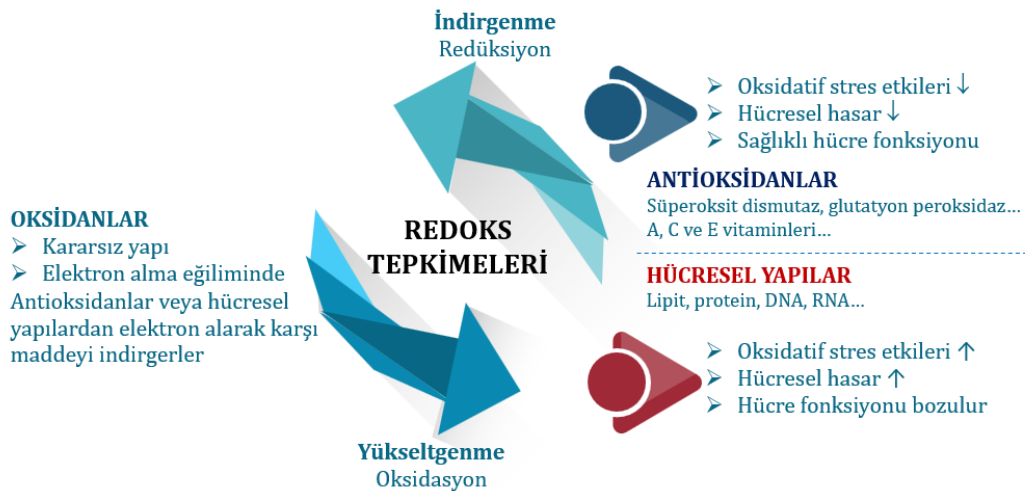
Organizmada metabolik süreçlerde ortaya çıkan oksidanlar temelde serbest radikaller (SR) ve non-radikaller (NR; radikal olmayanlar) olarak sınıflandırılırlar. SR'ler, NR'lere göre oldukça reaktif ve daha az stabil yapıdadır. Daha kararlı halde bulunan NR'ler ise organizma içerisinde farklı tepkimeler ile SR'ye dönüşebilecek özelliktedirler (39, 40). Oksijen, nitrojen ve sülfür türevi içeriğine göre oksidanlar Reaktif Oksijen Türleri (ROT), Reaktif Nitrojen Türleri (RNT) ve daha az tanımlanan Reaktif Sülfür Türleri (RST) olarak 3 ana kategoriye ayrılırlar (39, 40). (Şekil 2.3)

Canlılarda oksidanlar, organizma içerisindeki indirgeme işlemi serbest molekül veya bileşikler dışında hücre bileşenlerinden de gerçekleştirebilir. Bu durum hücresel yapıların temel taşları olan DNA, RNA, proteinler, lipidler veya diğer yapıların hasar görmesine yol açabilir (38, 39).



Şekil 2.3. Oksidan türleri

Normalde enerji üretimi, inflammatuar yanıt gibi hücresel işlevler ve fizyolojik süreçler sırasında SR açığa çıkmaktadır. Bu doğal süreç içerisinde bağışıklık yanıtı, inflammatuar tepkiler, enerji metabolizması gibi süreçler için faydalı iken aşırı miktarda üretildiklerinde hücre bileşenlerinin zarar görmesine ve hücresel işlevlerin bozulmasına neden olarak sağlık sorunlarının oluşmasına zemin hazırlar (40–42). (Şekil 2.4)



Şekil 2.4. Redoks tepkimeleri ve hücresel etkileri

2.1.1.3 Antioksidanlar

Vücuttaki bazı moleküller, oldukça reaktif yapıdaki oksidanların kararsız yapısını, elektron alışverişi ile daha kararlı hale getirip hücrelere zarar vermesini önleyebilir (43, 44). Antioksidan olarak adlandırılan bu moleküller, redoks tepkimelerine girerek oksidantlara elektron transfer eder. Bu sayede indirgenmiş hale gelerek SR konumuna geçmiş olur. Öte yandan, antioksidanlar moleküler kararlı yapıları sayesinde, SR konumunda bulunsalar da oksidanlar kadar güçlü bir kararsız yapıya sahip değildirler. Bu nedenle, elektron kaybına kolay uyum sağlayabilirler (45). Bu sayede, düşük düzeylerde önemli bir hasar oluşturmazlar ancak birikimleri durumunda pro-oksidan özellik göstermeye başlayıp hücresel yapılara zarar verebilirler (42). Oksidan-antioksidan tepkimesi genelde oksidatif zincir reaksiyonlarının son basamağında gerçekleşir. Böylece, oksidanların hücre yapılarına zararı azaltılmış olur (45).

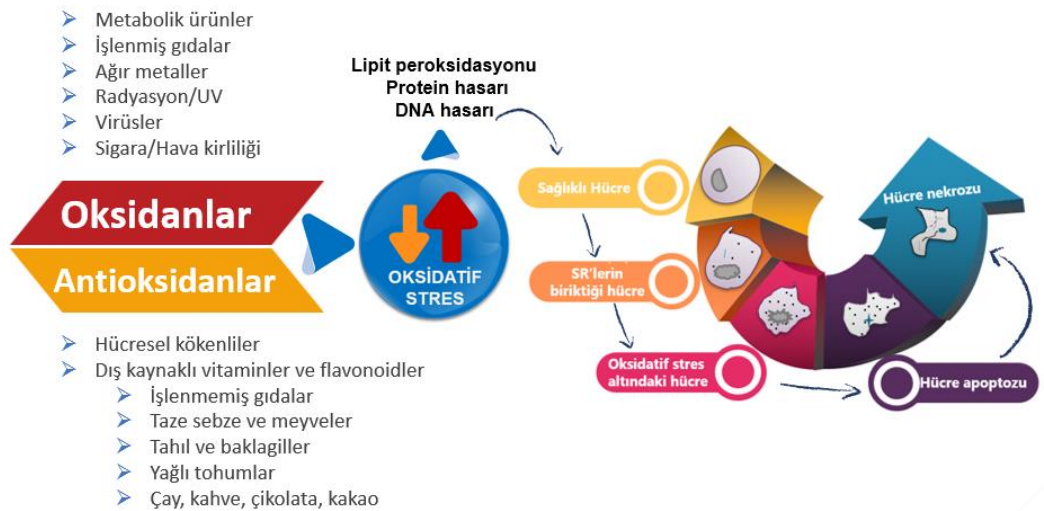
Çeşitli metabolik süreçler sonucunda organizma içerisinde doğal olarak açığa çıkan oksidanlar endojen kaynaklı olarak sınıflandırılır. Ancak, organizma duman, güneş ışığı, radyasyon gibi çevresel kaynaklı oksidantlara da maruz kalmaktadır ve bunlar eksojen kaynaklı olarak tanımlanırlar (42, 43). Benzer şekilde hücre savunma mekanizması açısından endojen kaynaklı antioksidanlar mevcuttur. Ancak, çoğu eksojen kaynaklı olup diyet içeriği ile ilişkilidir ve temel kaynakları sebze, meyve, tahıllar ile farklı çeşitlerde sunulan vitamin/diyet takviyeleridir (43, 44).

2.1.1.4 Oksidatif stres

Oksidanlar nedeniyle hücrede oluşan hasar durumu, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki denge gözetilerek incelenir. Oksidan üretimi ile antioksidan savunması arasındaki dengesizlik oksidatif stres olarak adlandırılır. Oksidan-antioksidan dengesinde oksidatif stres, oksidanların birikiminin arttığı durumlarda yükselmeye başlar ve hücre hasarı, yaşlanma, sağlık sorunları gibi süreçler ile ilişkilidir. Oksidatif stresi belirtmek için moleküler seviyede oksidan ve antioksidanlar temel alınarak yapılan analizler ile oksidatif stres indeksi (OSİ) belirlenir. Standart bir OSİ değeri yoktur ve bu nedenle tek ölçüme dayalı OSİ değeri spesifik olarak bir durum hakkında yargıda bulunmayı engelleyebilir. Dolayısıyla, tekrarlı ölçümler ya da farklı uygulamalar arası kıyaslar daha doğru yorumları sunar.

OSİ'yi belirlemede kullanılan belirteçler dokulara spesifik olarak farklılık gösterebilir. Bir başka deyişle, kan, karaciğer, kas ve çoğu dokuda farklı oksidan ve antioksidanlar daha hızlı açığa çıkabilir ve dokuya daha spesifik yanıtlar ile karakterize olabilir. Bu nedenle oksidatif stres ve OSİ yorumlamalarında bu farklılıkları dikkate almak, dokuya spesifik yorumların doğruluğu açısından gereklidir. Öte yandan, biyobelirteçler ve bu indeks tanı destekleme aracı veya terapötik hedef olarak sıkça kullanılmaktadır (46).

Oksidatif stresin yaşlanmadaki rolü hücre hasarı ile ilişkilidir. Oksidanlar artarken, antioksidanlar tarafından oksidanların yeterince nötrlenmemesi durumunda bu kararsız yapıdaki oksidanlar organizma ilişkili hücresel pek çok farklı yapıyı indirgeyerek biyolojik hasar oluşturmaya başlar. Protein yapı taşıdaki aminoasitler ile membran yapısındaki lipitler genellikle oksidanların ilk hedefi konumundadır. Dolayısıyla hücresel hasarın kümülatif olması çeşitli vücut sistemlerinde sağlığının bozulmasına neden olur (47). Hücresel düzeyde RNA hasarı, protein sentezi sürecini zayıflatarak hücrenin dayanıklılığını ve yaşamsal faaliyetlerini etkiler. Özellikle, eksojen kaynaklı oksidanlara maruziyetin artması nedeniyle oksidatif stres artışı ve antioksidan savunma kapasitesinin bunu karşılayamaması hücresel hasarı hızlandırır ki bu durum çevresel faktörlerin de fonksiyonel yaşlılık ile ilişkisini vurgular (47, 48). (Şekil 2.5)

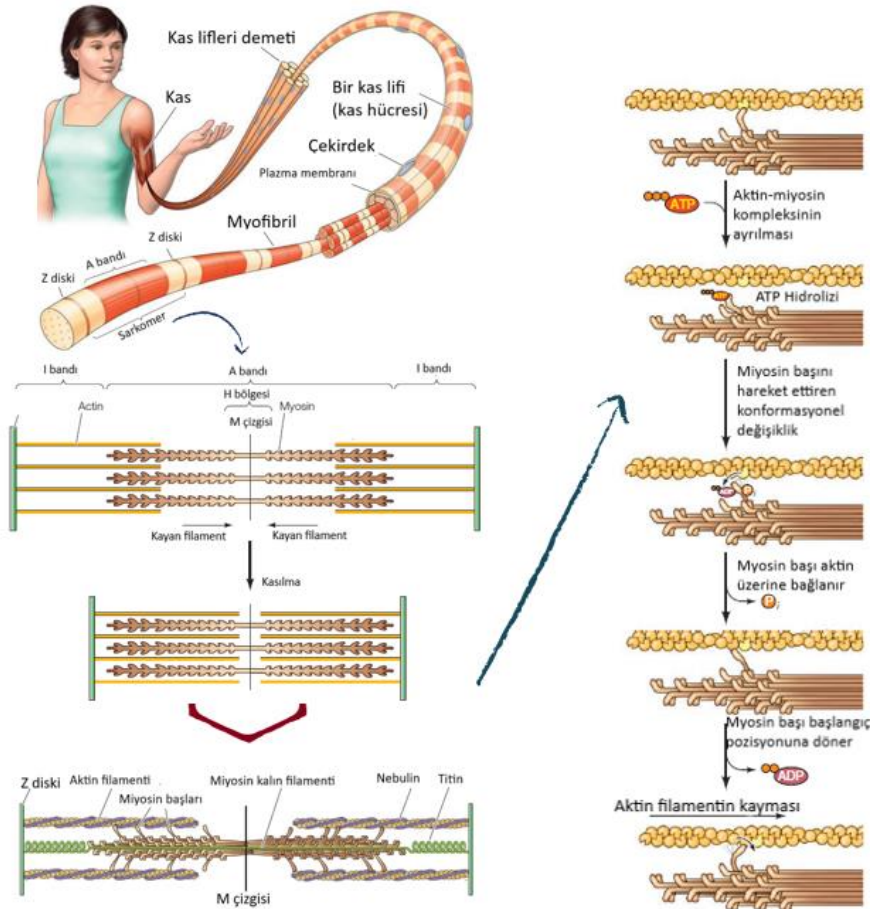


Şekil 2.5. Oksidan ve antioksidan kaynakları, oksidatif stres ve hücresel hasar

2.1.2 Kas yapısı ve kas lifi tipleri

İskelet kası vücuttaki en büyük organdır ve fiziksel yapı ile mobilitenin sağlanmasından temel olarak sorumludur. Bunun yanında vücut ısısı ve bazal metabolik hızın düzenlenmesinde rolü vardır. Kas hücre iskeletinin kasılma elemanları, organize ve sıralı halde, çizgi modelleri şeklindedir. Bu yapıların karakteristik özellikleri, kas kasılması ve diğer miyozin bazlı hücre hareketlerinin moleküler düzeyde anlaşılmasını kolaylaştırır (49).

İskelet kasları, birçok ayrı kas hücresinin (lifinin) birleşmesiyle oluşan kas lifi demetlerinden oluşur. Hücre sitoplazmasının çoğu silindirik demetler şeklindeki miyofibrillerden meydana gelir. Miyofibriller ise kalın miyozin filamentleri (iplikçikleri) (~15 nm çapında) ve ince aktin filamentleri (~7 nm çapında) olmak üzere iki tip filamentten oluşmaktadır. Her miyofibril bir zincir olarak organize edilmiştir çizgili yapıdan sorumlu olan sarkomer adı verilen kasılma birimlerinden oluşmaktadır. Kasılma esnasında filamentlerde kayma hareketi gerçekleşir ve kas boyunda değişim ile karakterize hareket açığa çıkar (49). (Şekil 2.6)



Şekil 2.6. Kas lifi, sarkomer ve kas kasılma mekanizması (49)

Miyozin, ATP formundaki kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştürerek kuvvet ve dolayısıyla hareket üreten bir proteindir. Kas, pek çok miyozin ağır zincir (myosin heavy chain – MyHC) proteinlerinin izoformunu içerir. Bu izoformların en karakteristik özelliği de metabolik ve enzimatik aktiviteleri arasında farklılıkların olmasıdır (50, 51). Bu nedenle kas lifleri, yapısındaki MyHC izoformlarına göre farklı fizyolojik kapasiteye sahip (52) Tip I, Tip IIa, Tip IIx ve Tip IIb olacak şekilde temelde dörde ayrılır. Bu 4 temel lif tipinin miyozin ağır zincirleri Tip I için MyHC-7, Tip IIa için MyHC-2, Tip IIx için MyHC-1 ve Tip IIb için MyHC-4 olarak belirlenmiştir. İnsan iskelet kaslarında Tip IIb'ye ait olan MyHC-4 izoformu bulunmamaktadır. Bu nedenle Tip IIb liflerinin insan iskelet kaslarındaki varlığı oldukça nadirdir. Ancak, kemirgenlerde bu form mevcuttur. Tip IIb izoformunun özellikleri insanlarda Tip IIx izoformu tarafından temsil edilmektedir (50, 51) ve egzersiz eğitim koşullarına göre Tip IIx kas liflerinin yüzdesi değişebilmektedir (50, 51, 53).

MyHC izoformları, kas liflerinin kontraktıl hız ve metabolik kapasitesini belirleyen temel yapılardır. Tip I lifler, enerji üretimi için birçok mitokondri ve aerobik enzim (Krebs döngüsü ve elektron taşıma zinciri) içeren küçük, yavaş kasılabilen, düşük gerilimli liflerdir. Bu lifler yorgunluğa karşı oldukça dirençlidir ve enerji harcaması için temelde yağ metabolize edebilirler. Tip II lifler çok daha büyük ve daha hızlı kasılabilen liflerdir ve yüksek güç üretirler ancak çabuk yorulurlar. Tip I lifler yavaş kasılan lifler ya da yavaş-oksidatif lifler olarak isimlendirilirken; Tip II lifler hızlı kasılan veya hızlı glikolitik lifler olarak adlandırılır. Tip II lifler ayrıca Tip IIa, Tip IIb ve Tip IIx olacak şekilde 3 farklı kategoriyi içerir. Tip IIa lifleri Tip I liflerinin oksidatif özelliklerini de içerirken, Tip IIx/IIb lifleri oldukça yüksek glikolitik ve düşük oksidatif kapasiteye sahiptir (53). (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. Kas lifi tipleri ve liflere özgül özellikler (50,51,54–56)

	Tip I	Tip IIa	Tip IIx	Tip IIb
<i>İnsan / Kemirgen</i>	İnsan, fare, sıçan	İnsan, fare, sıçan	İnsan	Fare ve sıçan
<i>Renk</i>	Kırmızı	Kırmızı	Beyaz	Beyaz
<i>Kasılma hızı</i>	Yavaş-gerilimli	Hızlı-gerilimli	Hızlı-gerilimli	Hızlı-gerilimli
<i>MyHC izoformu</i>	MyHC-7	MyHC-2	MyHC-1	MyHC-4
<i>Metabolik kapasitesi</i>	Oksidatif	Oksidatif	Glikolitik	Glikolitik
<i>ATPase aktivitesi</i>	Düşük	Yüksek	Yüksek	Yüksek
<i>Mitokondri yoğunluğu</i>	Yüksek	Yüksek	Orta	Düşük
<i>Yorgunluk</i>	Dirençli	Dirençli	Hızlı	Hızlı

MyHC: Miyozin ağır zincir

2.1.3 Yaşlanma ilişkili kas değişiklikleri

İskelet kası, hareket ve lökomosyonun gerekliliklerine, yaşlanmaya ve patolojik koşullara uyum sağlayabilen geniş bir işlevsel çeşitlilik ve plastisiteye sahiptir. İskelet kasındaki plastisite yeteneği kas kütlesi, lif tipi kompozisyonu (MyHC izoformlarının ekspresyonu), kas mimarisi (kas lifi pennasyon açısı ve uzunluğu) ve tendon yapısındaki değişiklikler gibi özellikler ile karakterizedir (57). Fizyolojik açıdan kas yapısı temelde ve çoğunlukla genetik özellikler ile belirlenir. Dolayısıyla temel düzeydeki kas yapısal karakteristikleri bireysel farklılıklar gösterir, ancak eğitim (50, 58) ve yaş yapısal süreci etkileyen önemli faktörlerdendir (53).

Yaşlanma ile kasta özellikle kas kütle, yapı ve fonksiyonlarında kayıplar gerçekleşir ve bu durum kas yetmezliği ya da sarkopeni olarak tanımlanır. Bir kas hastalığı olarak tanımlanan sarkopeninin primer sebebi yaşlanmadır ve ileri yaştaki yetişkinler arasında sıkça karşılaşılmaktadır (59, 60). Öte yandan hastalıklar, fiziksel inaktivite ve beslenme bozukluklarına sekonder gelişebilir (59).

Sarkopeninin temel belirleyicileri olarak kasa ilişkin yapısal ve fonksiyonel özellikleri içeren bazı göstergeler kullanılır. Kas miktarı (kütlesi) ve kas kalitesindeki azalma uzun yıllar bu amaçla kullanılmıştır (59). Ancak, kas kütlesinin primer olarak kas gücünü yansıtmaması ile birlikte kas miktarı ve kalitesinin belirlenmesi veya doğru ölçülebilmesinin teknik olarak kolay olmaması sarkopeninin daha doğru belirleyicilerini ön plana çıkarmıştır (61, 62). Azalan kas kütlesi ve işleviyle orantılı olarak yaşlı bireylerde fiziksel aktivite ve günlük yaşam aktiviteleri kısıtlılıkları ile düşük yaşam kalitesi sarkopeni kaynaklı en sık karşılaşılan durumlardır (34). Bu açıdan, kas gücü, fonksiyonel çıktı ile ilişkilendirilir ve bu nedenle sarkopeninin temel belirleyici rolü olarak daha fazla kabul görmüştür (63–65).

Güç ve fonksiyonel değerlendirmeler günümüzde daha ön plandayken, yine de kas miktarındaki kayıplar ve kas kalitesi de sarkopeni başlangıcının kriterleri arasındaki yerini korumaktadır. Güç kaybı veya fonksiyonel kayıplar sarkopeni ile ilişkilendirilir, ancak, her ikisinin birlikte olması sarkopeninin şiddetli olduğunu düşündürür (66). (Şekil 2.7)



Şekil 2.7. Kas kalitesi ve sarkopeni belirleyicileri

Yaşamın erken evrelerinden erken erişkinlik dönemine kadar kas kuvveti genelde artarken, erişkinlik döneminden itibaren yaşlılığa doğru kademeli azalma gerçekleşir. Benzer şekilde, yaşlanmanın metabolik sonucu olarak kas protein sentezinde de azalma gerçekleşir. Dolayısıyla kas protein döngüsü ve onarım kapasitesi de azalır (34). Metabolik açıdan oldukça aktif bir doku olan kasın yapısı yalnızca kastaki kronolojik süreçten etkilenmez. Yaşa bağlı vasküler değişiklikler ve kardiyorespiratuar kapasitedeki azalmaya paralel olarak oksijen iletiminin azalması da kastaki değişiklik sürecine etki eder (67). Kasın işlevlerini etkileyen bu süreç aynı zamanda kas lifinde değişiklikler ile karakterizedir. Kas liflerinin sayı ve boyutu genelde 50’li yaşlara kadar önemli bir değişiklik göstermezken, bu yaştan sonra belirgin şekilde düşüş gözlenir (53).

Kas liflerinin belirli uyaranlara karşı farklı duyarlılıkları vardır ve bu nedenle kasılma cevabı dışında farklı adaptif yanıtlar da açığa çıkar. Örneğin, Tip IIX ve Tip IIB glikolitik kas liflerinin bozulması diyabet ve yaşlanma ile sıkı şekilde bağlantılıyken, Tip I oksidatif kas lifleri inaktivite ve denervasyon kaynaklı atrofiye daha duyarlıdır (68). Bir başka açıdan bakıldığında ise kas liflerinin oksidatif özellik barındırmasına göre yaşlanma ilişkili tepkileri de değişmektedir. Yaşlanmayla, Tip I liflerinde sayıca azalma asgari düzeyde gerçekleşirken (69), Tip IIB ve Tip IIX liflerinin sayısında oldukça fazla azalma olmaktadır (68). Bu da yaşla ilişkili güç kayıplarının temel nedenidir. Ayrıca, yaşlanma ile hızlı glikolitik – hızlı oksidatif – yavaş oksidatif doğrultuda bir lif kayması görülür. Oransal kesinlik konusunda bir fikir birliği olmasa da, yaşlanma ile Tip I liflerinin oranı Tip IIA ve Tip IIB’ye göre artarken; Tip IIA’nın oranı da Tip IIB’ye kıyasla artmaktadır (53).

2.1.4 Kemik yapısı ve mekanik özellikleri

Kemik, kemik doku, kemik iliği ve bunları çevreleyen bağ dokudan oluşur. Kalsiyumun neredeyse hepsinin depolandığı doku olan kemik, diğer dokuların metabolik faaliyetleri için gerekli olan kalsiyumun da kaynağıdır. Kemik doku organik (proteoglikanlar, glikoproteinler gibi ekstraselüler matriks ile Tip I kolajen...) ve inorganik (kalsiyum, magnezyum...) maddelerden oluşur. Oldukça sert ve güçlü bir yapıya sahip olmasının yanında metabolik açıdan oldukça aktif, yapısal olarak dinamik ve oldukça adaptif özellikte bir biyomateriyaldir (70, 71).

2.1.4.1 Kemik hücreleri

Kemikte osteoprogenitör (osteoblast öncülleri), osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar olmak üzere temelde dört tip hücre bulunur (71). Bu hücreler ve temel görevleri Şekil 2.8’de belirtilmiştir.

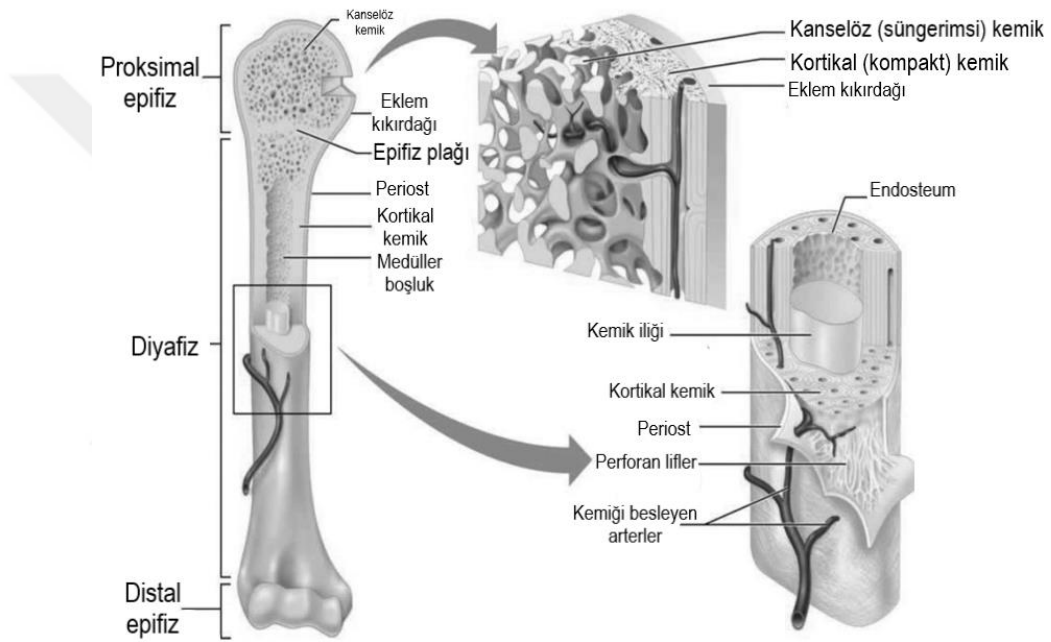


Şekil 2.8. Kemik hücreleri ve görevleri

2.1.4.2 Kemik doku

Büyüme ve gelişme döneminde ya da kemik onarımı sürecinde yeni oluşan, olgunlaşmamış, yeterince sert olmayan ve osteositlerin düzensiz yerleştiği geçici osteoid doku primer kemik dokusudur. Daha sonra sekonder kemik dokusuna dönüşür. Sekonder kemik dokusu ise olgun, mineralizasyonu tamamlanmış, kolajen ve osteositlerin düzenli şekilde yerleştiği lamelli yapıdaki dokudur. Sekonder kemiğin %20'si kompakt, %80'i kanselöz (süngerimsi, trabeküler) kemik olarak dağılım gösterir (72). Kanselöz kemik gözenekli yapıdadır ve birbiri ile bağlantılı

ancak düzensiz bağlantılara sahip kemik trabeküllerinden oluşur. Genelde ağırlık taşıyan kemiklerde daha belirgindir. Özellikle vertebralarda, uzun kemiklerin distal ve proksimal uç kısımlarında epifiz ve diyafizleri arasındadır. Kortikal (kompakt) kemik ise sekonder kemik yapısında, sert, kemiğin iç kısmındaki kanselöz kemik ile periosta kadar uzanan dış duvar arasındaki bölümdür (73). Kanselöz kemikten farklı olarak düzensiz sık boşluklu yapıdan ziyade, yatay ve dikey düzenli kanallar sisteminden oluşur. Bu kanallar kan damarlarının kemik dış kısmından iç kısmına kadar uzanmasını sağlar. Aynı zamanda kompakt kemik beslenmesi buradaki kan damarları sayesinde gerçekleşir (74). (Şekil 2.9)

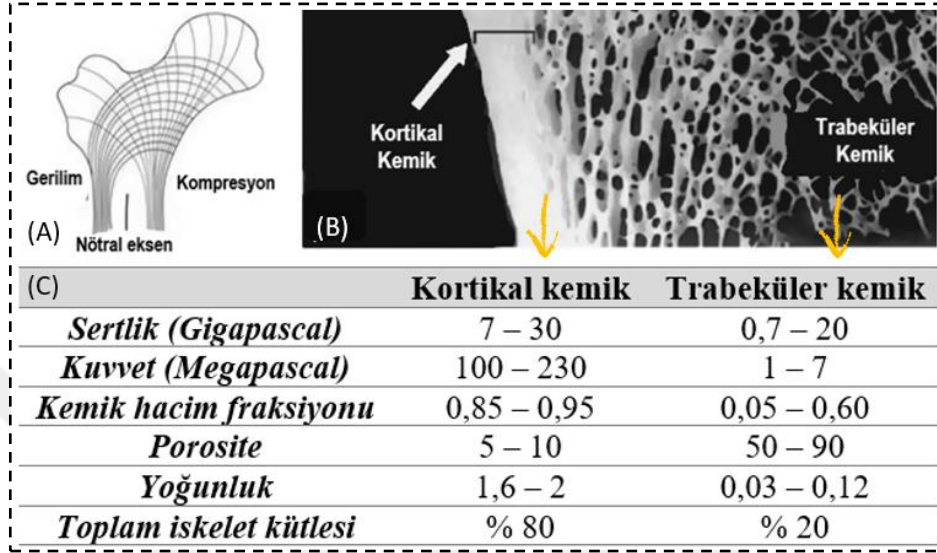


Şekil 2.9. Kemik yapısı (74)

2.1.4.3 Kemik kalitesi

Kemik yapısı, boyutu ve gücü, üzerine etkiyen rutin iç (kassal) veya dış (yerçekimsel) kuvvetlerdeki kompresyon ve gerilim değişikliklerine cevaben belirlenir (75). Hem mimari özellikleri hem de mineral içerikleri bakımından kortikal ve trabeküler kemikler farklılık gösterdikleri gibi yükleme değişikliklerine de farklı cevaplar geliştirirler (Şekil 2.10). Bu da yüklerin karşılanması ve aktarılması ile stresin dağıtılması gibi farklı dayanıklılık görevlerini bütünleştirerek kemiğin kalitesinin belirlenmesinde rol oynar (74). Modelleme ve yeniden modelleme (*remodeling*) süreçleri olarak bilinen süreçler, mekanik yüklenme varlığında (hareket) veya yokluğunda (immobilizasyon) sürekli olarak gerçekleşir. Bu durum kemik kütlesinin birikmesine (oluşum), korunmasına (homeostaz) veya

bozulmasına (rezorpsiyon) yol açan adaptif cevapların oldukça dinamik olduğunu gösterir (76). Bu süreç hasarlı materyalini çıkarmak için osteoklastlar ve ardından yeni sağlam materyalle değiştirmek için osteoblastlar gibi kemik hücreleri tarafından organize edilen oldukça farklı ve karmaşık faaliyetler bütünüdür (15).



Şekil 2.10. Kortikal ve trabeküler kemiklerin yapı ve mekanik özellikleri (74)

2.1.5 Yaşlanma ilişkili kemik değişiklikleri

Yaşlanma ile birlikte kemik mineral yoğunluğu, hacmi, kütlesi, trabeküler kalınlıkları ve kortikal porosite gibi mimari özellikleri ile kemik iliğindeki hücrelerin sayısı ve aktivitesinde değişiklikler meydana gelir (77, 78). Kas için sarkopeni olarak adlandırılan ilerleyici güç, kütle ve fonksiyon kaybı, yaşlanma sürecinde kemik için de geçerlidir ve osteopeni olarak adlandırılır (77). İnsanlarda her iki cinsiyette kemik mineral yoğunluğu (KMY) 40 yaşlardan itibaren azalma eğiliminde iken kadınlarda 50’li yaşlardan itibaren menopoz nedeniyle hızlı bir artış gösterir. Trabeküler kemik yoğunluğundaki azalma, kortikal kemiğe göre daha fazladır. Ayrıca, özellikle uzun kemiklerde ve vertebralarda kortikal kemik yoğunluğundaki azalma daha düşüktür (79).

KMY yaşlanma ile cinsiyete göre orantısız şekilde azalır. Bu, kemik kalite ve kuvvetinin yalnızca mineral yoğunluğundan etkilenmediğini, kemik mimarisinin de dayanıklılığı belirleyen kritik bir özellik olarak dikkate alınması gerektiğini gösterir. Kortikal alanda değişiklik daha az olmakla birlikte KMY ve kortikal kalınlığın azalması (78, 80), boşluklu yapının artması ve medüller boşluğun genişlemesi kortikal alandaki en belirgin değişikliklerdir (81). Yaşa bağlı en

belirgin değişiklikler trabeküler kemikte ortaya çıkar. Trabeküler kalınlık, sayı ve bağlantı yoğunluğunun azalması en dikkat çekici özelliklerdir (79). Genelde en kalın trabeküller direkt olarak kortikal kemik ile bağlantı noktalarındadır ve buralarda kalınlık kaybı pek gerçekleşmez. Ancak, daha ince yapıdaki trabeküller daha hızlı ve daha fazla incelir (82). Trabekül kalınlığının azalması ve trabeküller arasındaki açıklığın artması kemiğin sıkıştırma ve bükme kuvvetlerine dayanıksız hale gelmesine sonuçlanır (77). Ancak, KMY ile trabeküler antropometrik özelliklerdeki değişikliklerin, yaşı bağlı olarak doğrusal oranda azalma eğilimi göstermediği unutulmamalıdır (83). Ayrıca, yaşı bağlı dokuda oksidatif stresin artışı, osteoblastik aktivitenin azalması ve osteoklastik aktivitenin artmasına neden olarak kemik yıkım süreçlerine etkir. Ayrıca, kemik yeniden şekillenme süreci ve oranı da yaşı bağlı olumsuz etkilenir (15, 77, 83).

2.2 Sağlıklı Yaşlanma

Yaşlanma süreci yalnızca kronolojik yaşla ilişkili olmayıp, bireysel, sosyal, çevresel, fiziksel ve zihinsel pek çok faktörden etkilenir (37, 84, 85). Yaşlanma ile kaçınılmaz olan sağlık sorunlarını azaltabilmek, fiziksel ve zihinsel sağlığı geliştirmek, fonksiyonları olabildiğince koruyabilmek ve günlük yaşamda bağımsızlığı teşvik etmek amacıyla küresel çapta sağlıklı yaşlanma süreci olarak adlandırılan bir eylem planı hazırlanmıştır (85).

Sağlıklı yaşlanma, yaşlılıkta refahı sağlayan fonksiyonel yeteneği geliştirme ve sürdürme süreci olarak tanımlanır. Bu süreçte yaşlanmayla beraber ortaya çıkacak kısıtlılıkların üstesinden gelip birçok alanda yüksek düzeyde işlevsellik için çabalamak, sağlıklı yaşlanmanın temel hedefidir (85). Özetle, sağlıklı yaşlanma, yaşlılıkta fonksiyonel açıdan bağımsız ve günlük yaşamda kendine yeterli hale gelebilmek, psikososyal açıdan iyi hissetmek olarak tanımlanabilir (84). Sürecin temel yaklaşımları hastalıklardan korunma, fiziksel olarak aktif kalma, sağlıklı bir beslenme düzenini takip etme, sosyal aktivitelere katılma gibi faaliyetleri içerir (85).

2.2.1 Sağlıklı yaşlanmanın önemi

Küresel çapta ortalama uzun yaşam süresindeki artışın bir sonucu olarak daha önce görülmemiş sayıda birey ileri yaşlara ulaşmaktadır. Bu nedenle, çoğu ülke hem toplam yaşlı nüfus hem de yaşlı nüfus oranındaki artışın sonuçlarını

deneyimlemektedir. 2030'a kadar dünyada her 6 insandan birinin, 2050 yılına kadar da toplamda 2 milyardan fazla insanın 60 yaşın üzerinde olacağı öngörülmektedir (31, 86). Bu demografik eğilim nedeniyle, kronik hastalıkların önlenmesi, fonksiyonel durumun sürdürülmesi ve yaşlanmada fiziksel bağımsızlığın korunması güçleşmektedir. Günlük yaşamda önemli kısıtlılıkları beraberinde getiren bu süreç yaşam kalitesinin düşmesiyle sonuçlanmaktadır (35).

Yaşlanma ile artan sağlık ihtiyaçları ile sosyal ve çevresel gereksinimler düşünüldüğünde, tüm ülkeler sağlık ve sosyal sistemlerinin bu demografik değişimi en iyi şekilde karşılamada zorluklarla karşı karşıya kalmaktadır (31). Bu bağlamda, yaşlanmayla ortaya çıkan sorunları geciktirmek veya üstesinden gelmek için yaşamın tüm evrelerinde olmak üzere sağlıklı bir yaşam biçimi edinmenin önemi açığa çıkmaktadır. Bu açıdan, sağlıklı yaşlanma planının benimsenmesi gerekliliği sıkça vurgulanmaktadır (31, 84, 86).

2.2.2 Fiziksel aktivitenin rolü

Çağdaş toplumlarda insanlar günlerinin büyük bir kısmını oturarak geçirmektedir (87, 88). Dolayısıyla küresel çapta fiziksel inaktivite oranı artmaktadır (89). Fiziksel inaktivite, birçok kronik hastalık ve erken ölüm riskinin artmasıyla bağlantılıdır. Dahası, günümüzde önde gelen ölüm nedenlerinden biri olarak yerini almıştır (90). Öyle ki, tip 2 diyabet ve kronik kalp hastalıkları gibi majör hastalıkları da içeren oldukça fazla sayıda kronik hastalığın gelişmesinde rol oynamaktadır (14).

Mevcut fiziksel aktivite önerileri, sağlık faydaları elde etmek için haftada en az 150 dakika orta veya 75 dakika yüksek yoğunlukta fiziksel aktiviteye ihtiyaç olduğu ve uzun süreli inaktiviteden kaçınılması gerektiğini içermektedir (91). Buna rağmen, dünya genelinde yetişkinlerin yaklaşık üçte biri bu önerilen kriterleri karşılamamaktadır. Bu da, sağlık faydaları elde etmek için gereken asgari fiziksel aktivite ve azami fiziksel inaktivite sınırlarının varlığının sorgulanmasını beraberinde getirmiştir (88). Son araştırmalar, toplam fiziksel aktivite ile ölüm riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu desteklemekle birlikte, bu ilişkinin aktivite yoğunluğundan bağımsız olduğunu da ortaya koymuştur. Bir başka deyişle, hafif, orta veya şiddetli fiziksel aktivite yoluyla günlük toplam fiziksel aktivite miktarının artırılması, ölüm riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Dolayısıyla, yaşlıların ve yeterince fiziksel olarak aktif olamayanların sadece hareket ederek olsa bile sağlık

faydaları elde edeceğini, dolayısıyla aktivitenin düşük şiddette bile olsa sürdürülmesinin gerekliliği ve önemine vurgulanmaya başlanmıştır. Ayrıca, günde 9,5 saatten fazla sedanter olarak zaman geçirmenin sağlık ve ölüm riskini artırması, dikkate alınması gereken bir diğer önemli bulgudur (88).

Bireysel farklılıklar ve çevresel etkenlerin katkısıyla bu etkilerin kronolojik yaşa göre herkeste aynı yıl yaşında ortaya çıkmayacağı, aynı yaştaki bireylerin farklı fizyolojik ve fonksiyonel durumda olabileceği unutulmamalıdır. Dolayısıyla erken yaşlardan itibaren sağlıklı yaşam alışkanlıkları edinerek yaşlılıktaki muhtemel sorunları olabildiğince azaltmak ve kaliteli yaşamak herkes için temel hedef olmalıdır (92).

Yaşlanma ile doğal olarak kardiyorespiratuar uygunluk, fiziksel uygunluk ve fonksiyonel kapasitede azalma gerçekleşir, ancak özellikle fiziksel inaktivite ve sedanter davranış biçimi bu süreci hızlandırmaktadır. İleri yaşlarda fonksiyonel kapasitenin azalması ve beraberinde eşlik eden fiziksel bozukluklar bireylerin günlük yaşamda destek ihtiyacını artırmaktadır. Fonksiyonel limitasyonların temelinde yatan sebeplerden biri olan osteosarkopeni, karmaşık ve çok faktörlü doğası nedeniyle çok yönlü tedavi ve önleme stratejileri gerektirir. Ancak, sağlıklı bir yaşam tarzı ve düzenli egzersiz şu anda osteosarkopeninin önlenmesi ve tedavisi için ilk seçeneklerdir (12).

Yaşlılıkta kemik mimarisi ve kalitesi azaldığından mekanik kuvvetlerin iletilmesi, dolayısıyla mekanik kuvvete cevaben kemik kütlesi artışı gençlere göre daha azdır. Düzenli fiziksel aktivite, kas-iskelet sisteminin sağlığını iki doku arasındaki mekanik ve biyokimyasal sinyal alışverişini düzenleyerek önemli ölçüde geliştirir (93). Bu nedenle fiziksel aktivite programlarının kemik kalitesini koruma amaçlı erken dönemde teşviki önem kazanmaktadır. Öte yandan, iskelet kaslarının fonksiyonlarının gelişmesi, mitokondriyal adaptasyonlar ile solunum kapasitesinin gelişerek egzersiz kapasitesinin artması, genel olarak da fiziksel fonksiyonları ve günlük yaşam aktivitelerine katılımı iyileştirecektir (3, 18, 19, 37).

2.2.3 Kas-kemik etkileşiminin önemi

Kemik ve kas arasında embriyogenezden büyüme, gelişme ve yaşlanmaya kadar sıkı bir ilişki vardır. Yaşam boyunca kemik ve kas birbiriyle bütünleşerek fiziksel ve biyokimyasal olarak tek bir birim olarak çalışır. Bu bütünleşme neticesinde kas ilişkili hastalık veya bozuklukların kemiğe yansıyan belirtileri

vardır ve tersi durum da geçerlidir. Bu etkileşimin temelinde ise mekanik ve biyokimyasal süreçler yer alır. Bu sayede kas ve kemik fonksiyonel bir bütün halinde sinerjistik olarak çalışır (15).

2.2.3.1 Mekanik etkileşim

Uzun yıllar boyunca kas-kemik etkileşiminin temeli çoğunlukla yalnızca mekanik açıdan ele alınmıştır. Kaslar destek noktası olarak kemiklere tutunduğundan, kasılma ve gevşeme hareketlerinde kaslar üzerinde oluşan gerilim kemiklere aktarılır ve bu sayede hareket açığa çıkar. Aktarılan gerilim ve kuvvet özelliği değiştikçe kemiğe binen yükler de değişecektir. Sarkopenide kas fonksiyonları azaldıkça iskelete binen yükler de azalır. Bu da zamanla kemik kütlesinde kayıplara neden olur (15). Nöromusküler hastalıklar veya sinir yaralanmalarına sahip hastalar (6, 94) ve deneysel model oluşturulan hayvan çalışmalarına dayalı araştırmalar (95) kas atrofilerine dayalı süreçlerin kemik kalitesini etkileyerek kırılabilirliği ve osteoporoz riskini artırdığını desteklemektedir. Ancak, mekanik süreçlere dayalı kemik yeniden şekillenmesinin yalnızca kas aktivitesi tarafından üretilen iç yüklere bağlı olmayıp, yerçekimsel dış yüklere de dayandığı dikkate alınmalıdır (75, 96, 97).

2.2.3.2 Biyokimyasal etkileşim

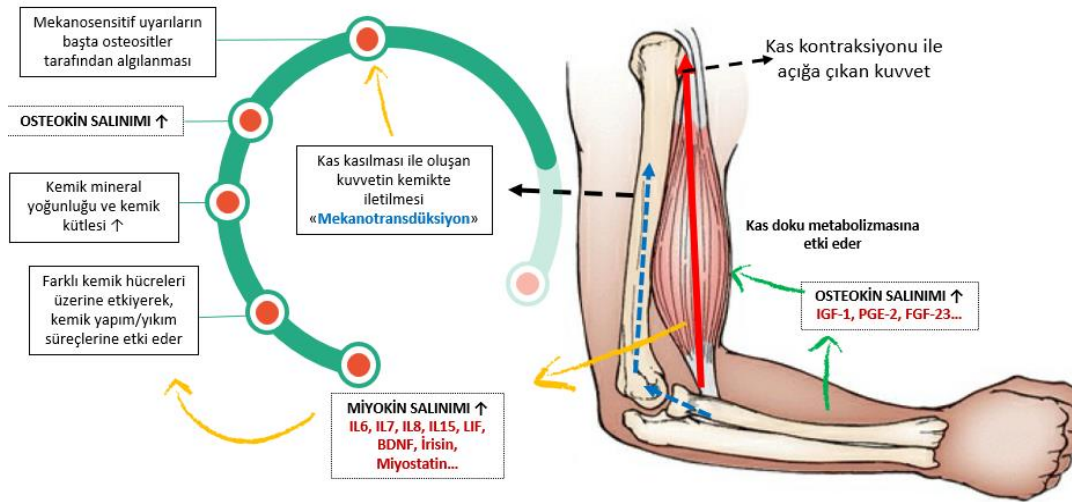
Kas ve kemik mekanik etkileşimin ötesinde, kas-iskelet salgısı aracılığıyla biyokimyasal iletişim yoluyla da etkileşime girmektedir (98). İntrauterin hayatta kemik ve kasın aynı mezenkimal öncül hücreden köken alarak eş zamanlı farklılaşması, yetişkin hayvanlarda yapılan çalışmalarda miyoblastların osteoblastlara dönüşebilme özelliğini koruması, kırık iyileşmesinde kastan alınan uydu hücrelerinin osteoblast ve kondrositlere dönüşebilme kapasiteleri, her iki dokunun da en yüksek kütlesine aynı zamanda ulaşması ve aynı zamanda kütle kaybına başlaması bu iki dokunun biyokimyasal etkileşimine dikkat çekmektedir. Son yıllarda kas ve kemiğin de birer endokrin organ olarak benimsenip, bunu kanıta dayalı temellere dayandıran araştırmaların artması da kemik-kas aracılı gerçekleşen süreçleri daha ileri düzeye taşımıştır (98).

2.2.3.3 Kas ve kemiğin endokrin organ olarak işlevi

Salgı organı olarak kas tarafından salgılanan faktörlere miyokinler ismi verilmektedir. Bu moleküller arasında miyostatin, interlökinler (IL-6, IL-8, IL-15),

lösemi inhibitör faktör (LIF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF-21) ve otokrin, parakrin veya endokrin bir şekilde etki eden irisin bulunur. Bu kas faktörlerinin çoğu kemik onarımını ve kemik metabolizmasını da önemli ölçüde etkilemektedir (15,77,99).

Benzer şekilde kemik de bir salgı organı olarak bazı biyokimyasal faktörler salgılar ve bunlara osteokinler ismi verilmektedir. Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), reseptör aktivatör nükleer kappa ligandı (RANKL), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), osteokalsin (100), sklerostin, prostoglandin E2 (PGE2), osteoprotegerin, adenosin trifosfat, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF β) kemik hücreleri tarafından salındığı belirlenen osteokinlerden bazılarıdır. Bu maddeler de yalnızca kemik doku üzerine değil, kas doku üzerine de etkiyerek kas gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca, pankreas, böbrek, adipoz doku gibi uzak bölgelerde de etkiler açığa çıkarmaktadır (15, 99). (Şekil 2.11)



Şekil 2.11. Kas ve kemiğin mekanik ve biyokimyasal etkileşimi

2.3 Egzersiz ve Sağlık

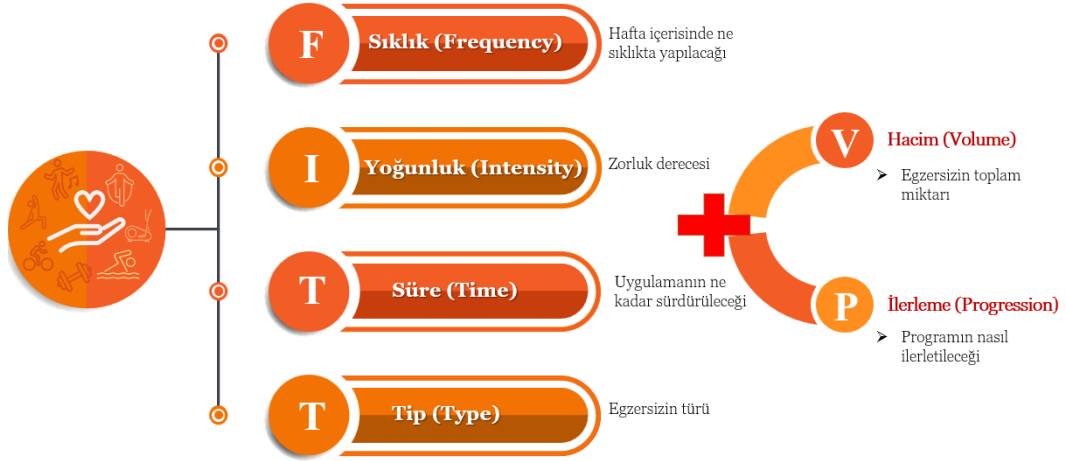
Egzersizin sağlık açısından oldukça çok sayıda faydası bulunmaktadır. Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve bazı kanserler de dahil olmak üzere pek çok kronik hastalığın birincil olarak önlenmesinde (14), hipertansiyon, kan lipid profili ve kilo yönetiminde, bazı kronik hastalıkların tedavisinde ilaç kullanımını azaltmada etkilidir. Ayrıca, kalp krizi ve felç gibi kardiyovasküler hastalık risklerini azaltarak bu sorunlardan kaynaklanan erken ölüm riskini de azalttığı bilinmektedir. Bu sayede yaşam süresi ve yaşam kalitesi artıran önemli bir terapötik aktivitedir (5,37,101).

Fiziksel aktivite genel olarak vücudun enerji harcamasına neden olan her türlü aktif vücut hareketlerini ifade eder. Dolayısıyla ev ve bahçe işleri, merdiven inip çıkma, yürüme gibi günlük faaliyetler ile koşma veya yüzme gibi egzersiz faaliyetlerini de kapsar. Bu nedenle, fiziksel aktivitenin yoğunluğu hafif ila yüksek arasında değişebilir. Egzersiz ise fiziksel uygunluğu korumak veya geliştirmek amacıyla planlı, yapılandırılmış ve tekrarlayan hareketlerden oluşur. Kişisel olarak planlanabilir ve yürütülebilir ya da organize edilebilir. Egzersiz önerileri temelde fiziksel uygunluğu geliştirmeyi amaçladığından çoğu genellikle orta ila yüksek yoğunluktadır. Ancak, bireyselleştirilmiş plan çerçevesinde hafif yoğunlukta da reçete edilebilir (37).

2.3.1 Egzersiz eğitiminin prensipleri

Uygun egzersiz programı oluşturulurken, hedeflenen çıktıya göre programın şekillendirilmesi gerekir. Ancak, kapsamlı tam ideal bir egzersiz reçetesi fiziksel uygunluğu tüm komponentleriyle (kardiyorespiratuar uygunluk, kas gücü ve dayanıklılığı (kas uygunluğu), vücut kompozisyonu, esneklik ve nöromotor uygunluk) genel açıdan geliştirmeye odaklanmalıdır. Bu bağlamda kapsamlı bir program nöromusküloskeletal yapılar bütününde dayanıklılık, kuvvet, esneklik ve koordinasyonu içine alarak bireye özgü düzenlenmelidir. Bu noktada kişinin sağlık durumu, klinik özgeçmişi, fiziksel yetenekleri, yaşı, fonksiyonel kapasitesi, eğitim cevapları ve bireysel hedefler göz önüne alınmalıdır (16, 102).

Ayrıca, programda progresyon açısından egzersizin temelinde yer alan değişkenler oldukça önemlidir (103). Bu değişkenler 4 ana bileşen altında toplanır ki bu da egzersizin etkilerinin açığa çıkabilmesi açısından kritiktir. Amerikan Spor Hekimliği Koleji'nin egzersiz reçetesi hazırlarken kullandığı bu bileşenler FITT-VP prensibi olarak bilinir (16, 102) ve egzersizin sıklık, yoğunluk, süre ve tipini ifade etmek için kullanılır (104). (Şekil 2.12)



Şekil 2.12. Egzersiz eğitiminin temel bileşenleri

2.3.2 Egzersiz tipleri

Egzersiz tipleri genellikle dayanıklılık/endurans/aerobik ve direnç/kuvvetlendirme/anaerobik egzersiz eğitimleri olarak farklı isimlerde ancak iki ana başlıkta incelenebilir (16). Dayanıklılık egzersizleri klasik olarak uzun bir süre boyunca nispeten düşük bir yüke karşı gerçekleştirilirken, kuvvet egzersizleri kısa bir süre boyunca nispeten yüksek bir yüke karşı gerçekleştirilir (18). Bununla birlikte, hangi egzersiz çeşidi olursa olsun fark etmeksizin izole olarak yalnızca dayanıklılık veya kuvvet egzersizi gerçekleştirildiğini söylemek doğru değildir. Çoğu aktivite dayanıklılık ve kuvveti birleştirir ve eş zamanlı egzersiz olarak adlandırılır (18). Bir başka deyişle, hangi türde egzersiz yapılırsa yapılsın hem kuvvet hem de dayanıklılık ilişkili değişiklikler açığa çıkacağı açıktır. Öyle ki, son yıllarda oldukça popüler olan kısa süreli yüksek yoğunluklu egzersiz çeşitlerinin dayanıklılık adaptasyonlarına yol açabileceğini; hatta düşük yüklü egzersiz çeşitlerinin bile kuvvet adaptasyonlarına yol açabileceği belirtilmektedir (105).

Fizyolojik olarak, dayanıklılık egzersiz eğitimleri aerobik koşullar altında glikoz metabolizmasının oksijene bağlı olduğu egzersizi ifade eder. Direnç egzersiz eğitimleri ise anaerobik koşullarda ağırlık veya aşırı yüklemenin yapıldığı egzersizi ifade ederken, kısa süreli yüksek yoğunluklu veya maksimal yoğunluklu bir aktivite olarak ön plandadır (18).

Kardiyorespiratuar dayanıklılık eğitimleri şüphesiz en önemli egzersiz eğitimi çeşididir (37). Her bir fiziksel aktivitenin farklı derecelerde yoğunluğu vardır (dans, yürüme, yüzme...) ve bu yoğunluk temel olarak gerçekleştirilen

aktivitenin mutlak enerji gereksinimine göre belirlenir. Bu enerji gereksinimi kalori harcaması (kcal-min-1), mutlak oksijen alımı (mL-min-1 veya L-min-1) veya MET (metabolik eşdeğer) ile belirtilir. Egzersiz yoğunluğu mutlak veya göreceli yoğunluk ile belirlenebilir. Mutlak yoğunluk, belirli bir aktiviteyi gerçekleştirmek için gereken enerjiyi ifade eder ve sıklıkla MET cinsinden belirtilir. MET, bireylerin aktivite düzeylerini ve enerji harcamalarını anlamak için kullanışlı bir araçtır. Ancak MET değerleri, bireysel farklılıkları (yaş, cinsiyet, vücut kompozisyonu) ve metabolik faktörleri göz ardı eder. Yani, 6 MET'lik bir aktivite genç biri için orta şiddette efor sarfetmesine neden olurken yaşlı biri için şiddetli gelebilir (102, 103).

Göreceli yoğunluk ise bireyin algıladığı zorluğa dayanır. Bireyin maksimum kapasitesine göre ne kadar sıkı çalıştığına bağlı olarak efor seviyesinin belirlendiği fiziksel aktiviteyi ifade eder. Göreceli yoğunluk, bir kişinin maksimal oksijen tüketimi (VO_{2max}) üzerinden aerobik kapasitesinin, maksimum kalp atış hızının (KH_{max}), kalp atış hızı rezervinin (KHR) yüzdesi veya kişinin egzersizde algıladığı zorluk olarak ifade edilebilir (algılanan efor derecesi (RPE)) (102, 104).

Kardiyorespiratuar egzersiz sırasında göreceli egzersiz yoğunluğunu tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan birkaç yöntem vardır: VO_2R , KHR, maksimum KH yüzdesi ($\%KH_{max}$) ve $\%VO_{2max}$ ve $\%MET$ Egzersiz yoğunluğunu belirlemeye yönelik bu yöntemlerin her birinin, egzersiz reçetesi için kullanıldığında kardiyorespiratuar uygunlukta iyileşmelerle sonuçlandığı gösterilmiştir ve bu nedenle bir birey için egzersiz reçetesi yazarken önerilebilir (106).

Direnç egzersizlerinde ise yoğunluk tipik olarak, belirli bir yük kullanarak belirli sayıda tekrar yapmanın bazı adaptasyonlara neden olduğunu öne süren yüke dayalı tekrar sayısı ve sürekliliğine dayalı olarak belirlenmiştir. Göreceli yükler genelde ölçülen bir tekrar maksimumunun yüzdesi ($\%1RM$; tek bir tekrarda kaldırılacak maksimum ağırlık miktarı; ör. $\%85\ 1RM$) veya Tekrar Maksimum (RM) yükü (belirli sayıda tekrar için kaldırılacak en fazla ağırlık; ör. 6RM, 10RM) olarak sunulur (107). Tablo 2.2'de egzersiz tipleri ile birlikte göreceli ve mutlak yoğunluklara göre egzersiz yoğunlukları; Tablo 2.3'te ise kardiyorespiratuar dayanıklılık egzersizler ile kuvvetlendirme egzersizlerinin kanıta dayalı önerileri gösterilmiştir (16, 102, 104).

Tablo 2.2. Egzersiz tipleri ve yoğunlukları

Kardiyoespiratuvar Dayanıklılık Egzersizi									Direnç Egzersizi
Göreceli Yoğunluk			Mutlak Yoğunluk			Yaşa Göre Mutlak Yoğunluk			Göreceli Yoğunluk
Yoğunluk	% KHR veya %VO ₂ R	% KH _{max}	% VO _{2max}	Algılanan Yorgunluk (RPE: 6-20)	MET	Genç (20 – 39 yıl)	Orta Yaş (40 – 64 yıl)	İleri Yaş (≥ 65 yıl)	%1 RM
<i>Oldukça hafif</i>	< 30	< 57	< 37	<i>Çok hafif</i>	< 9	< 2	< 2.4	< 2.0	< 1.6
<i>Hafif</i>	30 – 39	57 – 63	37 – 45	<i>Oldukça hafif</i>	9 – 11	2.0 – 2.9	2.4 – 4.7	2.0 – 3.9	1.6 – 3.1
<i>Orta</i>	40 – 59	64 – 76	46 – 63	<i>Biraz zor</i>	12 – 13	3.0 – 5.9	4.8 – 7.1	4.0 – 5.9	3.2 – 4.7
<i>Yüksek</i>	60 – 89	77 – 95	64 – 90	<i>Zor</i>	14 – 17	6.0 – 8.7	7.2 – 10.1	6.0 – 8.4	4.8 – 6.7
<i>Maksimale yakın</i>	≥ 90	≥ 96	≥ 91	<i>Çok zor</i>	≥ 18	≥ 8.7	≥ 10.2	≥ 8.5	≥ 6.8

KHR: Kalp hızı rezervi; KH_{max}: Maksimal kalp hızı; VO₂R: Oksijen tüketimi rezervi; VO_{2max}: Maksimal oksijen tüketimi; RPE: Algılanan efor derecesi; MET: Metabolik eşdeğer; RM: Maksimum tekrar
 * Amerikan Spor Hekimliği Kolejinin "Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise" başlıklı bildirisiinden uyarlanmıştır.

Tablo 2.3. Kanıta dayalı egzersiz önerileri

Kanıta Dayalı Öneriler			Kanıtl Düzeyi
Egzersiz Bileşeni			
➤ Kardiyoespiratuvar "aerobik" dayanıklılık egzersizleri			
Sıklık	5 g/hf, orta yoğunlukta veya 3 g/hf yüksek yoğunlukta egzersiz veya 3 – 5 g/hf orta veya yüksek yoğunlukta egzersiz kombinasyonları		A
Yoğunluk	Çoğu yetişkin için orta ve/veya yüksek yoğunlukta olması önerilir		A
	Hafif ila orta yoğunlukta egzersiz kondisyonu düşük kişilerde faydalı olabilir		B
Tür (tip)	Büyük kas gruplarını içeren, sürekli ve ritmik özellikle düzenli ve amaca yönelik egzersizler önerilir.		A
Süre	Çoğu yetişkin için günde 30 – 60 dk (150 dk/hf) amaca yönelik orta şiddette egzersiz veya 20 – 60 dk (75 dk/hf) şiddetli egzersiz ya da orta ve şiddetli egzersiz kombinasyonları önerilmektedir.		A
	20 dk/gün (150 dk/hf) egzersiz, özellikle sedanter bireylerde faydalı olabilir.		B
Hacim	500 – 1000 MET/hf hedef hacmi tavsiye edilir.		C
	Pedometre adım sayılarının günde 2000 adım artırılarak günlük adım sayısının 7000 adımı çıkarılması faydalıdır.		B
	Bu hacimlerin altında egzersiz yapmak, bu miktarda egzersize ulaşamayan veya ulaşmak istemeyen kişiler için yine de faydalı olabilir.		C
Patern	Egzersiz günde bir (sürekli) seansta veya günde istenen egzersiz süresini ve hacmini biriktirmek için 10 dakikalık birden fazla seansta yapılabilir.		A
	10 dakikalık egzersiz seansları çok düşük kondisyonu olan bireylerde olumlu adaptasyonlar sağlayabilir.		B
	Aralıklı egzersiz yetişkinlerde etkili olabilir.		B
İlerleme	İstenen egzersiz hedefine ulaşılan kadar egzersiz süresini, sıklığını ve/veya yoğunluğunu ayarlayarak egzersiz hacminin kademeli olarak ilerletilmesi makul bir yöntemdir.		B
➤ Direnç "kuvvetlendirme" egzersizleri			
Sıklık	Her bir büyük kas grubu haftada 2-3 gün eğitilmelidir		A
Yoğunluk	1 RM'nin %40-50'si (çok hafif ila hafif yoğunluk) ➔ Sedanter ³ ve yaşlılarda ² programa başlarken kuvveti artırmak için		D ² /A ²
	1RM'nin %60-70'i (orta ila yüksek yoğunluk) ➔ Acemi ve orta seviyedeki aktif olanlarda kuvveti artırmak için		A
	1RM'nin %80'i (zordan çok zora yoğunluk) ➔ Deneyimli kuvvet antrenörleri için kuvveti geliştirmek amacıyla		A
	1 RM'nin %50'si (hafif ila orta yoğunlukta) ➔ Kas dayanıklılığını artırmak için		A
	1 RM'nin %20-50'si ➔ Yaşlı yetişkinlerde gücü artırmak için		B
Tür (tip)	Her bir ana kas grubunu içeren direnç egzersizleri, çeşitli egzersiz ekipmanları ve vücut ağırlıkları kullanılarak		A
Süre	Etkinlik için spesifik bir eğitim süresi tanımlanmamıştır		
Tekrar	8 – 12 tekrar Yetişkinlerde; 10 – 15 tekrar Orta yaşlı ve daha yaşlılarda; 15 – 20 tekrar Kas dayanıklılığı için önerilir		A
Setler	2 – 4 set çoğu yetişkin için; tek 1 direnç seti yeni başlayanlar ve yaşlılar için; 2 set kas dayanıklılığı için		A
Patern	Her tekrar seti arasında 2 – 3 dakika dinlenme aralıkları etkilidir; Herhangi bir kas grubu için seanslar arasında 48 saatlik dinlenme önerilir		A
İlerleme	Daha fazla direnç ve/veya set başına daha fazla tekrar ve/veya artan sıklıkta kademeli bir ilerleme önerilir		A

MET: Metabolik eşdeğer; RM: Maksimum tekrar; g: gün; hf: hafta; dk: dakika;

2.3.3 Egzersize gelişen adaptasyonlar

Dayanıklılık egzersizleri hem kardiyovasküler hem de kas-iskelet sisteminde adaptasyonlara yol açarak egzersiz kapasitesini artırır (108). İskelet kasında substrat metabolizması, mitokondri kütlesi, mitokondriyal biyogenez (109) ve kılcıl damar yoğunluğu artışı gibi yerel adaptasyonlar, vücudun enerji üretmek için oksijen taşıma ve kullanma yeteneğine yardımcı olur. Bu sayede, uzun süreli aerobik performans sırasında kas yorgunluğunun başlaması gecikir (110). Egzersiz şiddeti arttıkça veya egzersiz hacmi arttıkça bu etkiler daha belirgin hale gelirken, yüksek şiddetli kısa durasyonlu egzersizlerde bu etkilerin açığa çıkma zamanı daha düşük şiddetlilere göre daha erken olabilir (18, 111, 112). Şekil 2.13'te egzersizin vücut yapıları ve genel sağlığı üzerine etkileri kısaca özetlenmiştir.

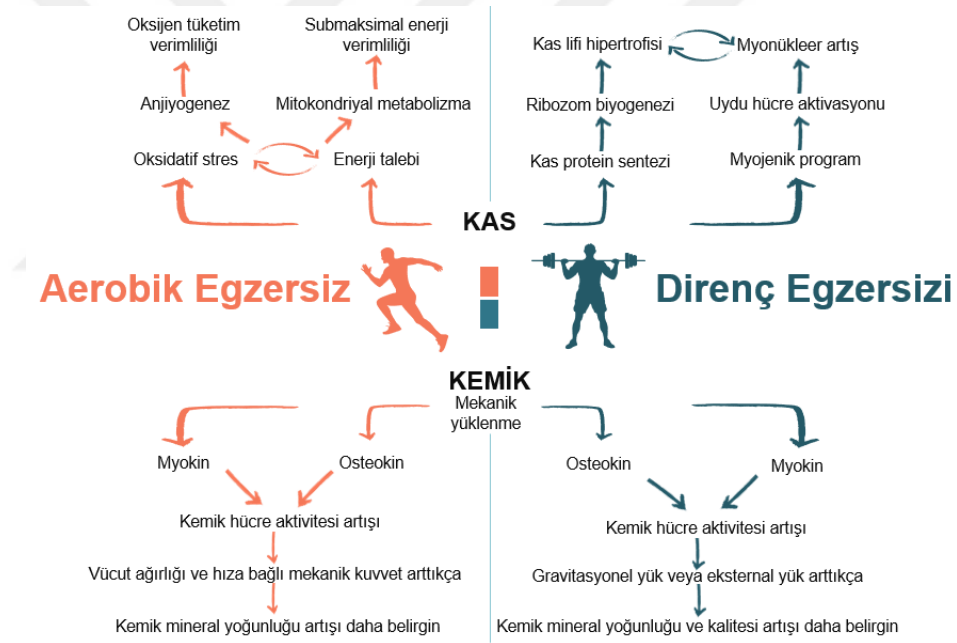


Şekil 2.13. Egzersizin vücut yapıları ve sağlık üzerine genel etkileri

Direnç egzersizleri de endurans egzersizleri kadar önem arz etmektedir. Özellikle, yaşlılarda kas gücü ve dayanıklılığını artırıp, kas-iskelet sistemi sağlığının korunması ve geliştirilmesini sağlayarak yaralanmaları önler. Ayrıca, mekanik yüklerin de etkisiyle kemiklere etki ederek kemik yapısının gelişmesini sağlar (22). Kortikal kemik kalitesini geliştirir, trabeküler yapıyı korur ve KMY'nin iyileştirilmesini sağlar (18, 113).

Kas-iskelet sistemi açısından incelendiğinde aerobik temelli dayanıklılık egzersizleri veya direnç egzersizlerinin yoğunluğa göre değişmekle birlikte belirgin adaptasyon farklılıkları açığa çıkar (18, 19, 111). Örneğin, aerobik egzersiz eğitimleri iskelet kaslarında oksidasyon yoluyla enerji üretimi aşamalarında rolü bulunan hücre yapıları ile enzimlerin aktivitesini geliştirirken; kas liflerinde hipertrofi ikincil planda yer alır (111, 114). Öte yandan, direnç egzersizleri yüklemeye karşı güç gerektirdiğinden protein sentezi ilişkili biyolojik aktivitelerin artışı tetiklenerek kas liflerinin çapı artar. Miyofibrillerde kasılabilir birimleri oluşturan yapıların sentezi ile hipertrofiye olan kasta primer olarak güç artışı beklenir (108). Ancak, egzersiz tipine özgül her ne kadar temelde farklı türde adaptasyonlar birincil olarak açığa çıksa da her iki egzersiz türünün kasta hem güç hem de oksidatif enerji metabolizması adaptasyonlarını açığa çıkardığı bilinmektedir. Kemik açısından ise, kemiğin gelişiminde ve yeniden şekillenmesinde yüklenmelerin temel rolünü dikkate aldığımızda egzersizin tipinden ziyade kemiğe binen yüklenme ile adaptif yanıtları incelemek gerekir (76).

Örneğin, yürüyüş, koşu, sıçrama gibi aerobik aktivitelerde, aktivitenin hızıyla artacak şekilde kemiğe yük bindiğinden KMY da orantılı şekilde artar (25, 115). Ancak, kemik mimari yapısı üzerine her zaman önemli değişiklikler gerçekleşmeyebilir. Direnç egzersizlerinde ise yüklemeler ile kasın kemikte oluşturacağı yükler de artar ve yine KMY artışı açığa çıkar (22). Bununla birlikte, mekanik açıdan kasın kemikte oluşturacağı yükler, kemiğin üzerine binen gravitasyonel yüklerin açığa çıkaracağı değişiklik kadar etkili değildir (19). Yer çekimsiz ortam çalışmaları kemik mimari özellikleri ve kalitesi açısından kemiğe etkiyen gravitasyonel yüklerin kemiğin gelişimi için kritik olduğunu göstermiştir (96, 97, 116). Her iki egzersiz türünde de gravitasyonel yükleri içeren egzersizler sayesinde KMY temelinde kemik kalitesi artar. Ağırlık aktarmalı (hafif koşu) ve ağırlık aktarmasız (yüzme) egzersizler arasında ise egzersizlerin süresi ve şiddetine göre benzer ve farklı etkiler açığa çıkabilmektedir (96).



Şekil 2.14. Egzersiz türüne özgül kas ve kemik adaptasyonlarının temelleri

2.4 Deney Hayvanlarında Araştırmalar

Hayvanlarda gerçekleştirilen deneysel çalışmalar, tıp, biyoloji, farmakoloji ve diğer birçok bilim alanında insanların sağlığını korumak, hastalıkların mekanizmalarını anlayarak uygun çözüm yöntemleri geliştirip hastalıkları tedavi etmek açısından önem taşımaktadır (117). Özellikle genetik ve fizyolojik olarak bazı hayvanların insanlara benzerlikleri, insan hastalıklarının incelenmesi ve

tedavilerin geliştirilmesinde hayvan modellerinin sıkça kullanılmasının sebebidir (23, 24).

Olası etkileri henüz tanımlanamayan, daha önce denenmesine rağmen çelişkili sonuçlar veren biyolojik, fiziksel veya kimyasal ajanlar ya da uygulama yöntemlerinin ortaya koyacağı sonuçlar netleştikçe insanlar açısından deneme aşamalarına geçilip geçilmeyeceğine karar verilir. Böylece, etik açıdan, insanlarda uygulanabilirliği de yeniden tartışılarak önemli bir aşama geçilmiş olur. Öte yandan, her ne kadar insan sağlığı açısından hayvan araştırmalarının önemi olsa da etik açıdan oluşan kaygılar hayvanların yaşamı için de geçerlidir. Bu nedenle deneylerde kullanılan hayvan sayısını en aza indirmek ve hayvanlara insanca muamele edilmesini sağlamak araştırma planlamasında göz önünde bulundurulmalıdır (118).

2.4.1 Mevcut araştırmanın temelinde hayvan tercihinin gerekçesi

Fareler ve sıçanlar, insanlarla olan genetik ve fizyolojik benzerlikleri, küçük boyutları ve nispeten düşük bakım maliyetleri nedeniyle biyomedikal araştırmalarda en sık kullanılan hayvanlardır (23). Bununla birlikte ilaç ve madde bağımlılığı, sosyal davranış ve kardiyovasküler araştırmalar gibi belirli araştırma alanlarında boyutları, anatomik özellikleri, davranışsal ve fizyolojik tepkileri nedeniyle sıçanlar farelere göre daha çok tercih edilmektedir (119–121).

İnsan hastalıkları modellerinde genel olarak sıçanlar, fare ve diğer organizmalara göre birçok avantaj sunmaktadır. Sıçan, özellikle inme ve hipertansiyon olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar için mükemmel bir modeldir. İnsan fizyolojisine benzer yapısı vardır ve fizyolojik özelliklerin izlenmesi daha kolaydır. Aynı zamanda, biliş, öğrenme ve hafıza çalışmalarında sıçan diğer rodent modellerinden üstündür. Daha zekidir ve bilişsel araştırmalar için önemli olan çok farklı görevleri daha kolay öğrenebilir. Hayvanın boyutu hem cerrahi prosedürleri gerçekleştirmeye hem de ilaç uygulamalarının belirli uzak veya yakın anatomik alanlara olan etkilerini incelemeye müsaade edecek özelliktedir. Bu durum özellikle merkezi sinir sisteminde önemlidir. Ayrıca, histopatolojik analizler ile hormona duyarlı olmaları ve insan hastalığına daha çok benzeyen premalign aşamalara sahip olmaları bakımından da farelerden üstündür. Diyabet modellerinde, sıçan modeli, çevresel ajanların (ör. toksinler, stres, diyet ve aşılama)

hastalığı değiştirme yeteneği dahil olmak üzere pek çok açıdan insandaki diyabet mekanizmalarına daha çok benzer. Dahası, ilaç çalışmaları için, sıçanın boyutu seri kan alımına olanak sağlamaktadır. Bahsedilen pek çok avantajı bu hayvan modelinin kullanım derinliği ve çeşitliliği hakkında güçlü fikirler vermektedir (122).

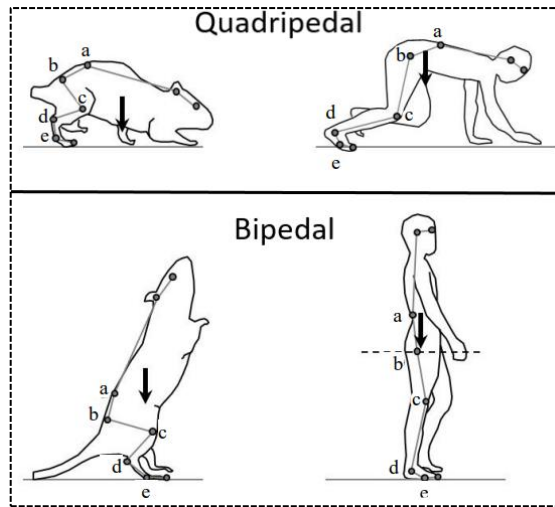
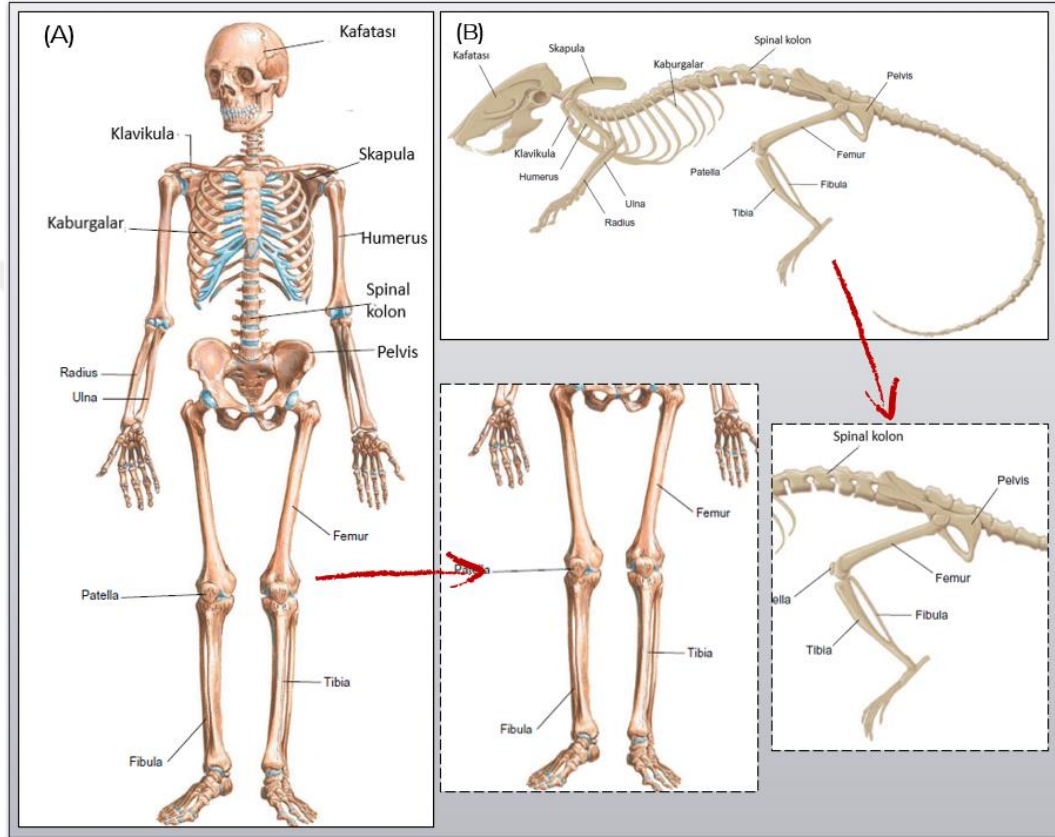
Sıçanlar ve insanlardaki anatomik yapılar ve fizyolojik özellikler benzerlik gösterdiği kadar farklılıklara da sahiptir. Bu da sıçanlarda gerçekleştirilen prelinik araştırmaların insanlardaki olası etkileri hakkında çıkarımda bulunmayı güçleştirebilir. Örneğin, biyolojik araştırmalarda hedef moleküllerin belirlenmesi, tespiti, analizi ve manipölasyonunda temel rol oynayan çok çeşitli sayıda prob, antikor ve reaktif madde içermesi insan araştırmalarında tercih sebebi olmalarını sağlarken (119); boyutlarının küçük olması, eklem hastalıkları, ortopedik cerrahi araştırmaları ve özellikle artroskopi modellerinde araştırmalar için zorluk oluşturur (123).

Sıçanların ağırlıkları ortalama 200-400 g, ömürleri ise 2-3 yıl arasında değişmektedir. Büyüme plağının (epifiz) açıklığı sıçanlarda yaşlılığa kadar devam eder. Büyüme hızı ilk 5 haftada artar ve sonrasında iskelet olgunluğuna erişene kadar azalır. İskelet 11-13 haftalarda temel olgunlaşma özelliklerini elde etmeye başlar ancak iskelet gelişmeye ve büyüme devam ettiğinden iskelet olgunluğunun 10 aya kadar sürebileceği belirtilir. Ayrıca, tibia ve fibula kaynaşmış bir yapıdadır. Femoral kondillerin eğriliği posteriora doğru uzar ve bu da dizin bükülü fizyolojik pozisyonlarının hareketin biyomekaniğiyle uyumlu olmasını sağlar (124).

Sıçanlarda kortikal kemiğin osteonları yoktur ve yaşla birlikte poroziteler gelişir (125). Sıçan trabekülleri insanlarınkinden daha incedir ve trabeküler kalınlık ve aralıktaki azalma gibi subkondral kemikteki önemli değişiklikler, eklem kıkırdağı yüzeyindeki dejeneratif değişikliklerle eş zamanlı olarak osteoartritin çok erken dönemlerinde ortaya çıkmaya başlar (126).

Sıçan diz eklemine ve bağlarının kaba anatomisi, sıçan dizindeki bazı bu farklılıklara ve türe özgül benzersizliğe rağmen insanlara çok benzer (125, 127). Öte yandan sıçanların quadripedal, insanların ise bipedal canlılar olması ve eklemler arasındaki açılaşmalar, ekleme etkiyen mekanik yükler açısından farklılıklara sebep olmaktadır. Bu nedenle, yürüme ve hareket karakteristikleri açısından insanlara kıyasla önemli farklılıkları mevcuttur. Örneğin, insan diz

eklemi pasif maksimal 160° fleksiyon ve 5° hiperekstansiyon, yürümede ise 70° fleksiyon ve 2° hiperekstansiyon açlarına ulaşırken; sıçanların fizyolojik duruşu bükülü pozisyonudur ve yürüme esnasında diz fleksiyonu $117-160^\circ$ ve ekstansiyonu $54-125^\circ$ arasında değişkenlik gösterir (127). Bir başka deyişle yürüme sırasında sıçanların dizlerinde daha fazla açısal değişim gerçekleşir (127). Bu da eklem kıkırdığında yük dağılımlarının özelliklerini etkiler (127, 128). (Şekil 2.16)



Şekil 2.15. İnsan ile sıçan arasında anatomik yapı ve biyomekanik özellik karşılaştırması. A: İnsan iskeleti; B: Sıçan iskeleti; C: Quadrupedal ve bipedal hareketlerde karşılaştırmalı insan ve sıçan eklem açıları ve vücut ağırlığı yükü

Genel olarak, sıçan ve insan kasları arasında da bazı benzerlikler vardır ve bu açıdan insanlarınkiyle karşılaştırılabilir özellikleri bulunur. Ancak, sıçanları insanlar için kas araştırmalarında bir model olarak kullanırken biyomekanik farklılıkları da dikkate almak gerektiği unutulmamalıdır. Anatomik olarak iskelet sistemi ve eklem yapı farklılıklarına istinaden özellikle yürüyüş karakteristiklerinde diz eklemi hareket açıklıkları sıçan ve insanlarda farklıdır. Ancak, buna rağmen bazı kas aktiviteleri yürüyüş karakteristikleri açısından benzerlikler gösterebilmektedir (128).

Yetişkin sıçanların kas lif tipi bileşiminin, Tip I, Tip IIa ve Tip IIb (insanlarda Tip IIx) lifleri ile karakterizedir ve bu açıdan insanlarınkiye benzerdir (129). Ancak, oransal açıdan liflerin dağılımı farklılıklar gösterebilir (51). Bipedal canlı olarak insan alt ekstremite kasları hem dayanıklılık hem de kuvvet kapasitesi yüksek olacak şekilde gelişme eğilimindedir. Bu da temelde tip I ve tip IIa kas liflerinin daha yüksek oranda olmasını gerektirir. Sıçanlarda ise 4 ekstremite üzerine yük aktarılır ve daha az endurans ve güç gerektirir. Ancak, av hayvanı konumunda olduklarından hızlı tepki verme gerekliliği de eklenince sıçanlarda tip IIa ve tip IIb liflerinin oranının daha fazla olması dikkat çekmektedir (Gastrokinemius, hamstringler, kuadriseps femoris kaslarında Tip II>Tip I) (130).

Gastrokinemius kası, soleus kasından daha yüksek oranda Tip II kas liflerine sahipken soleus kası, daha yüksek oranda Tip I kas lifine sahiptir. Ayrıca, gastrokinemius kasının soleus kasından daha büyük olması, aşıl tendonu vasıtasıyla kalkaneusa yapışması ve daha yüzeysel bölgede olması fonksiyonel açıdan temel görevinin hem güç hem de hız üretme amacıyla yapılaşmış olmasını, dolayısıyla lif dağılımının da bu bağlamda özelleşmiş olduğunu açıklar. Gastrokinemius kası özellikle sprint gibi kısa, güçlü aktivite patlamaları gerektiren aktivitelerde daha ön plana çıkarken, soleus kası yürüme gibi sürekli, düşük yoğunluklu aktivitelerde daha fazla çalışır (125). Tablo 2.4'te insan ve sıçanlar arasındaki anatomik ve fizyolojik bazı özellikler ile yaşlar karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Rodentler ve İnsanlar arasında fizyolojik ve anatomik özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Rodent	İnsan
<i>Cervikal vertebra</i>	7	7
<i>Torakal vertebra</i>	13	12
<i>Lumbal vertebra</i>	6	5
<i>Sakral vertebra</i>	4	5
<i>Koksigeal vertebra</i>	27-31	4
<i>Kortikal kemik</i>	Osteon yoktur, yaşla ortaya çıkar	Osteon mevcuttur
<i>Kanselöz kemik</i>	Sekonder spongiosa yaşamın ilk birkaç yılından sonra azalır	İskelet olgunluğuna ulaştıktan sonra sekonder spongiosa kaybolur
<i>Büyüme plağı</i>	Yaşam boyunca mevcuttur	Büyüme ve gelişme çağında mevcuttur
<i>Ekleme kırıkdağı</i>	İnsandan daha ince, subkonfral kemik kalınlığı ekleme değişken, kırıkdağ tabakaları arasındaki arayüz belirsiz olabilir	Kalınlığı ekleme göre değişir; subkonfral kemik kalınlığı daha dengeli dağılır; kırıkdağlar arası arayüz belirginir
<i>Olgunlaşmamış kemik</i>	Mevcut	Mevcut
<i>Lamellar kemik</i>	Mevcut	Mevcut
<i>Osteoblast</i>	Mevcut	Mevcut
<i>Osteoklast</i>	Mevcut	Mevcut
<i>Kahverengi yağ doku</i>	Erişkinlikte özellikle dorsal interskapular bölgede	Çoğunlukla yok olur ancak erişkinlikte boyunda kalabilir
<i>Kalp hızı</i>	300 – 400 atm/dk	60 – 100 atm/dk
<i>Sol ventrikül kardiyak output</i>	70 – 80 ml/dk	4,5 – 5 lt/dk
<i>Sol ventrikül atm hacmi</i>	175 – 225 µl/atm	60 – 70 ml/atm
<i>Diyaframa dayanma</i>	Yok	Var
<i>Epikardiyal yağ tabakası</i>	Neredeyse yok	Koroner arterler çevresinde yoğun olacak şekilde mevcut
<i>İskelet kasları, tendonlar, fasya ve ligamentler</i>	İnsanlara benzer	Sıçanlara benzer
<i>İskelet kas lifi tipi</i>	Tip I, Tip IIa, Tip IIb, Tip IIx	Tip I, Tip IIa, Tip IIx (Tip IIb insanlarda yok)
<i>Prenatal yaş</i>	21 gün	40 hafta
<i>Neonatal</i>	0-7 gün	0-1 ay
<i>İnfant</i>	7-21 gün	1ay-2 yıl
<i>Jüvenil</i>	21-35 gün	2-11 yıl
<i>Ergenlik</i>	35-55 gün	11-14 yıl
<i>Adölesan</i>	55-70 gün	12-18 yıl
<i>Erken erişkinlik</i>	70-150 gün	18-25 yıl
<i>Genç erişkinlik</i>	150-300 gün	25-40 yıl
<i>Orta yaş</i>	300-600 gün	40-65 yıl
<i>Yaşlı</i>	600-730 gün	65-75 yıl
<i>İleri yaş</i>	>730 gün	>75 yaş

2.4.2 Mevcut araştırmanın dayanağı

Yaşlılıkta fonksiyonel yetersizliklerle ortaya çıkan sorunların üstesinden gelmek için genç erişkinlik döneminden itibaren sağlıklı yaşlanma sürecinin benimsenmesi ve düzenli fiziksel aktivite alışkanlığının edinilmesi gerektiği önem kazanan kritik bir konudur (84, 105, 131). Özellikle yaşlanmaya bağlı kemik ve kas kalitesinin azalması, nöromusküler sorunlar, metabolizmanın yavaşlaması, kardiyorespiratuar kapasitenin azalması gibi durumların fonksiyonel kapasite ve günlük yaşam kısıtlılıklarındaki rolü nedeniyle erken dönemden itibaren fiziksel aktivite temelli uygulamalara bağlılığın daha etkili olduğu vurgulanmaktadır (132).

Direnç veya ağırlık taşıma egzersizleri, iskelet sistemi üzerindeki mekanik yükü artırarak kemik büyümesini ve yeniden şekillenmesini uyarır (133). Bu yönüyle kemik kütlesi, gücü ve kalitesini artırarak sağlığın korunması ve gelişmesinde rol oynar (93, 134). Bu süreçte, oksidatif stresin rolü de araştırılmış ve egzersiz eğitimi ile artan metabolizma sonucu açığa çıkan oksidatif stresin dokularda metabolik faaliyetleri tetikleyeceği gösterilmiştir (17, 47, 48). Oksidatif stresin miktarı düşük seviyelerde genelde doku rejenerasyonu veya proliferasyonunu tetiklerken, uzun dönemde oksidatif strese maruz kalmanın dokuya zarar vereceği de belirtilmiştir (38, 135).

Yürüyüş, koşu gibi kardiyovasküler endurans egzersizlerinin genel vücut sağlığı üzerindeki olumlu etkileri, tüm yaş gruplarında bu egzersizin önemini ortaya çıkarmıştır. Özellikle, temeli kardiyopulmoner endurans egzersizleri olacak şekilde, egzersiz programlarının direnç egzersizleri ile desteklenmesinin kas kütesinin korunması açısından gerekliliği üzerinde sık durulmaktadır. Vücut ağırlığının aktarılmasıyla hareket esnasında açığa çıkan mekanik yükler kas-iskelet sistemi için önem arz etmektedir. Öte yandan, özellikle ağırlı ve dejeneratif eklem hastalıklarında mekanik yükler kıkırdak dejenerasyonu ve ağrıyı artırdığından ağırlık aktarmasız egzersizler de öneriler arasında yerini almaktadır. Bu bağlamda yüzme egzersizleri de sık tercih edilen egzersizlerdendir. Kemikler üzerinde önemli bir baskı oluşturmaz. Ancak yine de kemikleri destekleyen kasları güçlendirerek kemik sağlığı için faydalı olabileceği belirtilmektedir (136, 137). Öte yandan, yüzme gibi ağırlık taşımayan egzersizler, kardiyovasküler dayanıklılığı artırıp genel kas dayanıklılığını geliştirmesine rağmen genellikle kemik yoğunluğunu artırmada yük taşıyan egzersizlere kıyasla daha az etkilidir. Suda yapılan egzersizlerde, kemiklere daha az mekanik stres uygulanması yüzmenin kemik yoğunluğu üzerine daha sınırlı bir etkiye sahip olmasının nedenidir (21).

Yapılan araştırmalar koşu ve yüzme egzersizlerinin genel sağlık faydalarını ortaya koymuş, özellikle kardiorespiratuar enduransı artırdığını ve etkilerinin egzersizin şiddetiyle orantılı artabileceğini göstermiştir. Ancak, kemik yapısı üzerine olan etkileri oldukça farklılık göstermektedir. Yürüme veya koşma gibi egzersizlerin, sıçanların femur ve tibia kemiklerinin yoğunluğunu, mineral içeriğini ve kemik hacmini artırdığını, kas kuvveti ve dayanıklılığını geliştirdiğini, hücresel düzeyde mitokondriyal metabolizmayı geliştirerek kas lifi oksidatif kapasitesini artırdığını göstermiştir. Yüzme gibi ağırlık aktarmasız egzersizlerin, sıçanların kemiklerinde koşuya kıyasla daha az olmakla birlikte etkili olabileceğini, kemik yoğunluğu ve mineral içeriği üzerindeki etkisinin, ağırlık aktarmalı egzersizlere kıyasla sınırlı olabileceği (21), ancak egzersizin şiddet ve durasyonuna göre belirgin artışa da neden olabileceği belirtilmiştir. Bu da, ağırlık taşınmayan egzersizlerde bile kemik dokusunun uygun değişkenler sağlandığında uyarılabileceğini gösterir (115, 138–141). Hatta, mekanik yüklenmelerin daha az olduğu yüzme egzersiz eğitiminde bu etkilerin açığa çıkması, kas-kemik etkileşiminde miyokin aracılı biyokimyasal etkileşimin de önemini daha da vurgulamıştır (99, 141–143).

Her ne kadar ağırlık aktarılan egzersizlerin daha faydalı olduğu açıkken, prelinik araştırmalar ağırlık aktarılmayan egzersizlerin sonuçlarında da şaşırtıcı ancak, önemli bulgular verebilmektedir. Öyle ki, kullanmamaya bağlı osteoporotik tibia modeli oluşturulan bir araştırmada, sıçanlar yüzme ve yürüyüş egzersizlerine tabi tutulmuş ve yüzme egzersizinin, kemik bozulmasını tamamen iyileştirmede etkili olduğu; KMY, kemik gücü ve kemik hacminde önemli artışlar sağladığı ortaya konmuştur. Ancak, düzenli ağırlık taşıma, kemik kaybını yüzme egzersizi kadar geri getirmede başarılı olamadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, yüzme egzersizinin, immobilizasyon ile indüklenen kemik kaybı olan tibialarda kemik yoğunluğunu, gücünü ve trabeküler hacmini iyileştirmek için potansiyel bir araç olabileceğini göstererek ağırlık aktarma egzersizlerinin dahi her zaman veya her durumda faydalı etkilerinin açığa çıkamayabileceğini ortaya koymasından bakımından ilgi çekicidir (144).

Sonuç olarak, ağırlık aktarmalı egzersizlerin genel olarak sıçanların femur ve tibia kemiklerinde daha güçlü ve yoğun kemik dokusu oluşturduğu daha da netleşmişken, yüzme egzersizlerinin kemiklere olan etkisi ise az olmakla birlikte hala araştırmacılar ve kanıtlar arasındaki tartışmalı özelliğini korumaktadır. Egzersiz protokolleri, egzersiz süresi ve yoğunluğu gibi faktörlerin oldukça fazla çeşitlilik göstermesi, üstelik, yaşa bağlı metabolik yanıtların zayıflaması ve araştırmaların farklı yaş gruplarından elde edilmesi sonuçların farklılık göstermesinin sebebi olabilir. Tüm bu bilgiler, çalışmamıza dayanak oluşturmuş ve çalışmayı yaşlı sıçanlarda gerçekleştirerek eşit durasyonda ve benzer şiddetteki koşu ve yüzme egzersizi yapan sıçanların doku düzeyinde farklılık olup olmadığı sorusu araştırmamıza öncülük etmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Onay ve Proje Desteği

Araştırmaya başlamadan önce protokol numarası ile araştırma izni alınmıştır. Bu araştırma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2022/41 kayıt numaralı proje olarak desteklenmiştir.

3.2 Araştırmanın Yürütüldüğü Merkez

Bu deneysel araştırma, deneklerin adaptasyonu, deneyin uygulama ve sonlandırılması ile kan ve doku örneklerinin toplanması aşamaları 10.10.2022 ile 16.12.2022 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Birimi laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Kas ve kemik doku analizleri Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakóltesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarlarında, kan analizleri ise biyokimya laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

3.3 Araştırma Evreni

Araştırmanın örneklem büyüklüğü hayvan çalışmalarında preklinik deneysel sonuçlar için gereken asgari hayvan sayısı aralığını belirlemek için güç analizi yaklaşımına bir alternatif olarak sıkça kullanılan “*kaynak denklemi*” yaklaşımına göre belirlenmiştir (145, 146). Bu yaklaşım, özellikle deneysel ve nicel değişkenlere dayalı preklinik çalışmalarda araştırmaya dahil edilen gruplar arasında incelenen değişkenler için fark olup olmadığının önemli olduğu durumlarda kullanılmaktadır (145). Bu yaklaşıma göre, bir varyans analizinde (ANOVA) hata terimi için kabul edilebilir serbestlik derecesi (SD) vardır ve bu değerin aralığı 10 ila 20 arasındadır. SD’nin 10’dan küçük olması, araştırma gruplarına denek eklenerek sayının artırılması ile sonuçlarının güvenilirliğinin artırılacağını gösterirken; 20’den büyük olması ek denek eklemenin sonuçları çok fazla değiştirmeyeceğini, aksine gereksiz yere fazla hayvan israf edilmiş olacağını vurgulamaktadır (146). Araştırmaya başlamadan önce toplamda 18 denek alınması planlanmış ve SD denklemi ile toplam örneklem sayısının yeterli olduğu kararı verilmiştir.

Araştırmanın örneklemine Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Birimi Laboratuvarlarında üretilip buradan temin edilen 18 adet 15 aylık

295-530 gram ağırlığındaki *Wistar* cinsi *Albino* erkek sıçanlar oluşturdu. Araştırmada sıçanlar blok randomizasyon yöntemi kullanılarak 3 gruba dağıtıldı. Blok randomizasyon, sıçanların koşu bandı üzerinde egzersiz eğitimine uyumunun belirlenerek koşuya meyilli hayvanların tespiti ve koşu grubuna atanarak, koşu isteksizliği nedeniyle egzersizin gerçekleştirilememesinin önüne geçmek amacıyla tercih edildi. Bu amaçla, ilk gün 18 sıçan koşu bandında kademeli olarak 5'er dk aralıklarla hız 5'er birim artırılarak (10-15-20-25 m/dk) koşturulduktan sonra koşmaya meyilli olan ve (n=8) olmayan sıçanlar (n=10) olacak şekilde iki ayrı gruba ayrıldı. 1'den 8'e kadar numaralandırılan koşuya meyilli sıçanlardan 6 adet sıçan rastgele seçilerek koşu grubuna atandı. Atanmayan 2 sıçan diğer randomizasyon evrenine dahil edildi. Kalan 12 sıçan da yine benzer yöntem ile 1-12 arasında numaralandırılarak rastgele yüzme ve kontrol gruplarına ayrıldı.

3.4 Deney Hayvanlarının Bakımı ve Beslenmesi

Araştırmaya dâhil edilen sıçanlar uzunluğu 590 mm, genişliği 380 mm ve yüksekliği 200 mm olan polikarbonat yapıdaki tabanı talaşla doldurulmuş konvansiyonel kafeslerde, her bir kafeste aynı gruba ait üçer sıçan olacak şekilde muhafaza edildi. Sıçanların bakımı ve kafes temizliği haftada birkaç kere gerçekleştirilip, deneklere pelet halindeki sıçan yemleri çelik parmaklık aracılığı ile çeşme suyu ise 1 litrelik suluklarla ad libitum olarak verildi. Araştırmaya dâhil edilen sıçanlar 12 saat aydınlık (06:00 - 18:00), 12 saat karanlık (18:00 - 06:00) uygulanan $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'lik odada barındırıldı.

3.5 Araştırma Deseni ve Uygulama Prosedürleri

Araştırma, randomize kontrollü, son test ölçüm desenli araştırmadır. Araştırma bir kontrol ve iki deney grubu içermiş olup uygulama sonrası son test ölçümleri üzerinden analizler yapılmıştır. Egzersizler 13.00 ile 16.00 saatleri arasında gerçekleştirildi. Araştırmanın uygulama aşaması 16.12.2022 tarihinde sonlandırıldı. Son uygulamadan 48 saat geçtikten sonra 19.12.2022 tarihinde anestezi altında kan örnekleri alındıktan sonra, kas ve kemik dokular alınarak herhangi bir işlemten geçirilmeden direkt olarak %10'luk formaldehit çözeltisi içine yerleştirilip fiksasyon sağlandı. 30.01.2023 – 13.03.2023 tarihleri arasında kas dokusu kesit alma, doku takip ve immünohistokimya boyama işlemleri ile mikroskop altında kas lifi tipi analizleri gerçekleştirildi. 20.03.2023 – 24.04.2023

tarihleri arasında ise kemik doku kesit alma, doku takip ve boyama işlemleri ile mikroskop altında kemik yapısına ilişkin ölçümler gerçekleştirildi. Biyokimyasal analizler ise 20.04.2023 – 23.04.2023 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3.5.1 Kontrol grubu

Kontrol grubu hayvanlarına herhangi bir egzersiz müdahalesi yapılmamış olup beslenme ve barınma düzeni diğer gruplar ile aynı standartlar çerçevesinde sürdürülmüştür.

3.5.2 Koşu grubu

Koşu egzersizinin şiddeti Qin ve ark.'nın (147) *Wistar Albino* cinsi erkek sıçanlarda yaşa göre gerçekleştirmiş oldukları dereceli egzersiz testi ile maksimal oksijen tüketimi (VO_{2max}) ölçümü değerleri temel alınarak belirlenmiştir. Bu kritere göre VO_{2max} 'ın %60-70'ine denk gelecek şekilde orta şiddette 12-15 m/dk hız araştırmada egzersiz şiddeti olarak belirlenmiştir.

2 hafta adaptasyon periyodu uygulanmıştır. Adaptasyon periyodu olarak:

- 1.gün, 8 m/dk hızla 5 dk (1.hafta)
- 2. ve 3.gün, 8 m/dk hızla 10 dk (1.hafta)
- 4. ve 5. Gün, 10 m/dk hızla 15 dk (1.hafta)
- 6.gün, 10 m/dk hızla, 20 dk (2.hafta)
- 7.gün, 15 m/dk hızla, 20 dk (2.hafta)
- 8, 9 ve 10.günler 15 m/dk hızla sırasıyla 25, 30 ve 30 dk (2.hafta) süreyle koşu bandı üzerinde eğitildi.

Adaptasyon eğitiminden sonra haftada hafta içi ardışık 5 gün, günde 30 dakika süre ile, 12-15 m/dk hızla, 8 hafta boyunca koşu bandı ile aralıksız koşu egzersizi gerçekleştirilmiştir.

3.5.3 Yüzme grubu

Yüzme egzersizi 60 cm yükseklik ve 150 cm çapında silindirik yüzme tankı kullanıldı. Uygulama boyunca su tankının su yüksekliği 40 cm olacak şekilde su doldurulduktan sonra su sıcaklığı 32-36 °C arasında bir seviyeye gelene kadar rezistans ile su sıcaklığı artırılıp uygulama boyunca sıcaklık sabit tutulmaya çalışıldı. Egzersizlere başlamadan önce sıçanlar için 2 haftalık bir adaptasyon süreci uygulandı.

Adaptasyon programı:

- Adaptasyonun ilk gününde, sıçanlar sadece ayakta durabilecekleri şekilde 5 dakika boyunca sığ su içinde yüzme havuzuna yerleştirildi ve ortamı tanımaları sağlandı.
- İkinci günde, havuz suyu yüksekliği sıçanın yüzmeyeceği, su seviyesinin hayvanın gövdesini içine alacak şekilde doldurulup yine 10 dakika süreyle ortamı tanımaları sağlandı.
- Üçüncü günde ise su derinliği sıçanların 5 dakika yüzmek zorunda kalacağı, baş üzerini hafifçe geçecek seviyeye getirilip su içinde yüzme aktivitesine alışmaları sağlandı.
- Adaptasyonun kalan diğer günlerinde su seviyesi 40 cm olacak şekilde egzersiz süresi bir önceki güne göre beşer dakika artırılarak devam ettirildi ve toplamda 30 dk olan egzersiz süresine ulaşıldığında kalan günlerde bu süre egzersiz eğitimi için uygulandı.

2 haftalık adaptasyon periyodu sonrasında sıçanlara haftada 5 gün, günde 30 dakikadan 8 hafta süreyle yüzme egzersizi uygulandı. (Şekil 3.1) Her egzersiz seansından sonra ısıtıcı karşısında hayvanlar kuru ve temiz bir havlu ile kurulandı. Hayvanlar tamamen kurulandıktan sonra rutin olarak kafeslerine yerleştirildi.

3.6 Araştırmanın Sonlandırılması ve Örneklerin Alınması

Deney bitiminde hayvanlara anestezi amacı ile 60 mg/kg intraperitoneal (i.p.) *ketamine hidroklorür* ve 10 mg/kg i.p. *xylazine* enjekte edildikten sonra 20 cc'lik enjektörler aracılığıyla kardiyak ponksiyon yöntemiyle kan örnekleri alınarak, anestezi altında sakrifiye edildi. Alınan kan örnekleri hemen biyokimya laboratuvarına ulaştırılıp santrifüj edilerek kanlar, serumlarından ayrıldı ve bekletmeden analiz işlemleri yapılncaya kadar -80 °C muhafaza edildi.

Kas ve kemik örnekleri için her hayvandan sağ arka ayağının gastrokinemiyus kası kemiklerin yapışma noktalarında tendonlardan kesilerek kas formu bozulmadan ayrılıp hiçbir işlemten geçirilmeden %10'luk formaldehit çözeltisi içerisine yerleştirildi. Daha sonra, analizleri yapılmayacak olan kas grupları kemiklerden ayrıldı ve diz eklemi korunacak şekilde aynı sağ arka ayakta femur ve tibia birlikte alınarak yine hiçbir işlemten geçirilmeden formaldehit

Çözeltiler:

- Çalışma tamponu (Reaktif 1)
- Prokromojen çözeltisi (Reaktif 2)
- Stok standart (800 mM H₂O₂ ekivalanı/L) çözeltisi
- Çalışma standart (20.0 µmol H₂O₂ ekivalanı/L) çözeltisi

Çalışma:

	Numune	Standart
Çalışma tamponu	1.0 mL	1.0 mL
Çalışma standardı	-	50 µL
Numune	50 µL	-
*Tüplerin OD ₁ değerleri, 530 nm dalga boyunda ölçüldü		
Prokromojen çözeltisi	50 µL	50 µL

Hesaplama:

$$\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ekivalanı/ L} = \frac{\Delta\text{OD numune} \times 20}{\Delta\text{OD standart}}$$

Serum örneklerinde tayin edilen TOS, yukarıda verilen formüle göre hesaplandı. Serum TOS değerleri, litre başına mikromol hidrojen peroksit ekivalanı olarak verildi (µmol H₂O₂ ekivalanı/L).

3.7.2 Total Antioksidan Seviyesi (TAS)

Serum süpernatantlarında TAS ölçümleri, Rel Assay Diagnostics (RL010; Gaziantep-Türkiye) marka kit kullanılarak yapıldı. Ölçümün prensibi, serum örneklerinde bulunan antioksidanlar tarafından, koyu mavi-yeşil renkli 2,2'-azinobis 3-etil benzotiazolin-6-sülfonat (ABTS) radikalinin renksiz ABTS formuna redüklenmesi esasına dayanır (149). Antioksidanların miktarlarına ve kapasitelerine bağlı olan ABTS redüksiyonunun derecesi, spektrofotometrede 660 nm dalga boyunda renk farkından kaynaklanan absorbans değişikliği ile tayin edildi. Yöntem, "Trolox ekivalanı" olarak adlandırılan ve vitamin E analogu olan stabil bir antioksidan standart çözelti ile kalibre edildi. Standart ve numune tüplerinin OD₂ değerleri, 37°C'de 5 dk inkübasyonu takiben Tip I suya karşı, 660 nm dalga boyunda okundu.

Çözeltiler:

- Çalışma tamponu (Reaktif 1)
- Renkli ABTS radikal solüsyonu (Reaktif 2)

- Standart 1 (0.0 mmol Trolox Ekivalanı/L)
- Standart 2 (1.0 mmol Trolox Ekivalanı/L)

Çalışma:

	Numune	Standart 1	Standart 2
Çalışma tamponu	800 µL	800 µL	800 µL
Standart 1	-	50 µL	-
Standart 2	-	-	50 µL
Numune	50 µL	-	-
*Tüplerin OD ₁ değerleri, 660 nm dalga boyunda ölçüldü			
ABTS radikal solüsyonu	125 µL	125 µL	125 µL

Hesaplama:

$$\text{mmol Trolox Ekivalanı/L} = \frac{\Delta\text{OD standart 1} - \Delta\text{OD numune}}{\Delta\text{OD standart 1} - \Delta\text{OD standart 2}} \times \text{Standart 2 konsantrasyonu}$$

Serum örneklerinde tayin edilen TAS, yukarda verilen formüle göre hesaplandı. Serum TAK değerleri, litre başına milimol Trolox ekivalanı olarak verildi (mmol Trolox ekivalanı/L).

3.7.3 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Sıçanların serum (mmol Trolox ekivalanı/L) TAS değerleri µmol birimlerine çevrildi. Serum dokularında tayin edilen TOS ve TAS değerlerinin % oranı olarak kabul edilen oksidatif stres indeksi, aşağıda verilen formül ile hesaplandı (46).

Hesaplama:

$$\text{Serum OSİ (\%)} = \frac{\text{TOS (µmol H}_2\text{O}_2 \text{ ekivalanı/L)} \times 100}{\text{TAS (µmol Trolox ekivalanı/L)}}$$

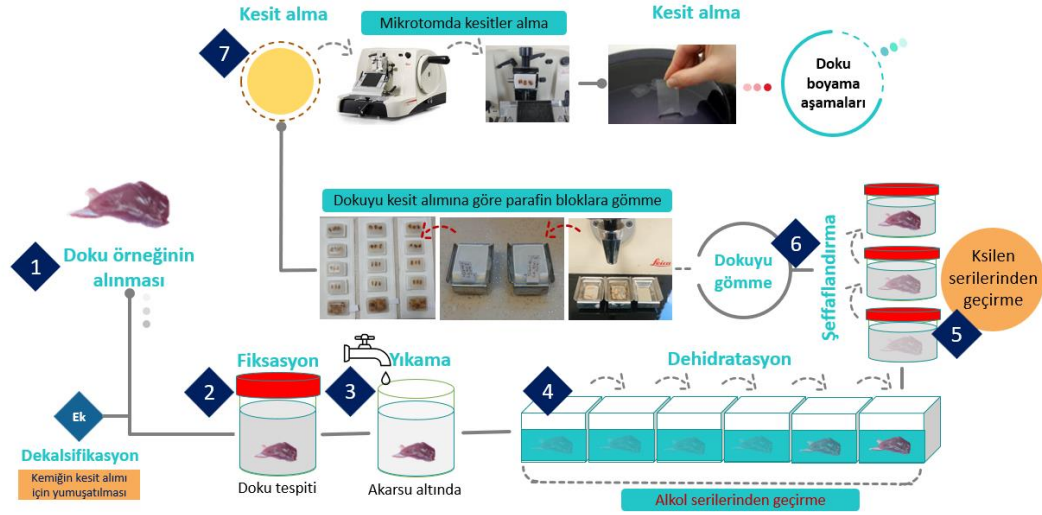
3.8 Histolojik İncelemeler

Hayvanların sakrifiye edilip doku örneklerinin alındığı andan detaylı mikroskop analizlerinin gerçekleştirildiği sürece kadar yapılan rutin doku takibi aşamaları hem kas hem de kemik için sırasıyla aşağıda belirtilmiştir:

- Doku tespiti (fiksasyon): 48 saat %10 nötr tamponlu formaldehit içinde

- Dekalsifikasyon (yalnızca kemik için): 8 hafta %10'luk formik asit içerikli EDTA'lı (Etilendiamintetraasetik asit) yavaş dekalsifikasyon solüsyonu içinde bekletildi (Haftada bir solüsyon yenisiyle değiştirildi)
- Yıkama (Hidrasyon): Doku tespitinden sonra 24 saat akarsu altında yıkama işlemi yapıldı.
- Dehidratasyon: Alkol serilerinden geçirildi.
- Şeffaflandırma: Ksilen serilerinden geçirildi.
- Gömme: Kas dokusu enine kesit alınacak şekilde parafine gömülürken, kemik doku diz eklemine içine alacak şekilde femurun distal ucu ile tibianın proksimal ucunu dizin fleksiyon pozisyonunu koruyarak, kesitlerin longitudinal alınmasına müsaade edecek şekilde hafif çapraz doğrultuda parafine gömüldü.
- Kesit alma: Parafin bloklara gömülen dokulardan her örnek için döner manuel mikrotom (Leica RM2125RT, Çin) ile kastan 5 µm, kemikten 6 µm kalınlığında kesitler pozitif rodajlı (Microcult) lamalar üzerine alındı. Kemik için alınan kesitler mümkün olduğunca kemiğin orta kısmına yakın bölgelerden alındı.
- Boyama: Doku boyama aşamasından önce pozitif rodajlı lamlara alınan kesitler 12 saat boyunca 60 °C sıcaklıkta etüve yerleştirilip parafin eritilerek kurutma işlemi yapıldı. Boyama işlemi kas ve kemik dokuda farklı boya ve teknikleri içerdiğinden her bir teknik aşağıda doku ile ilgili alt başlığa ait bölümde belirtildi.

Rutin doku takip aşamaları ve doku boyamalarında sonra doku örnekleri bilgisayarlı bir araştırma ışık mikroskobuna (Nicon Eclipse E200, Japonya) entegre NIS-Elements dijital görüntü yazılım sistemi ve Fiji (İmageJ) görüntü analizi platformu kullanıldı.



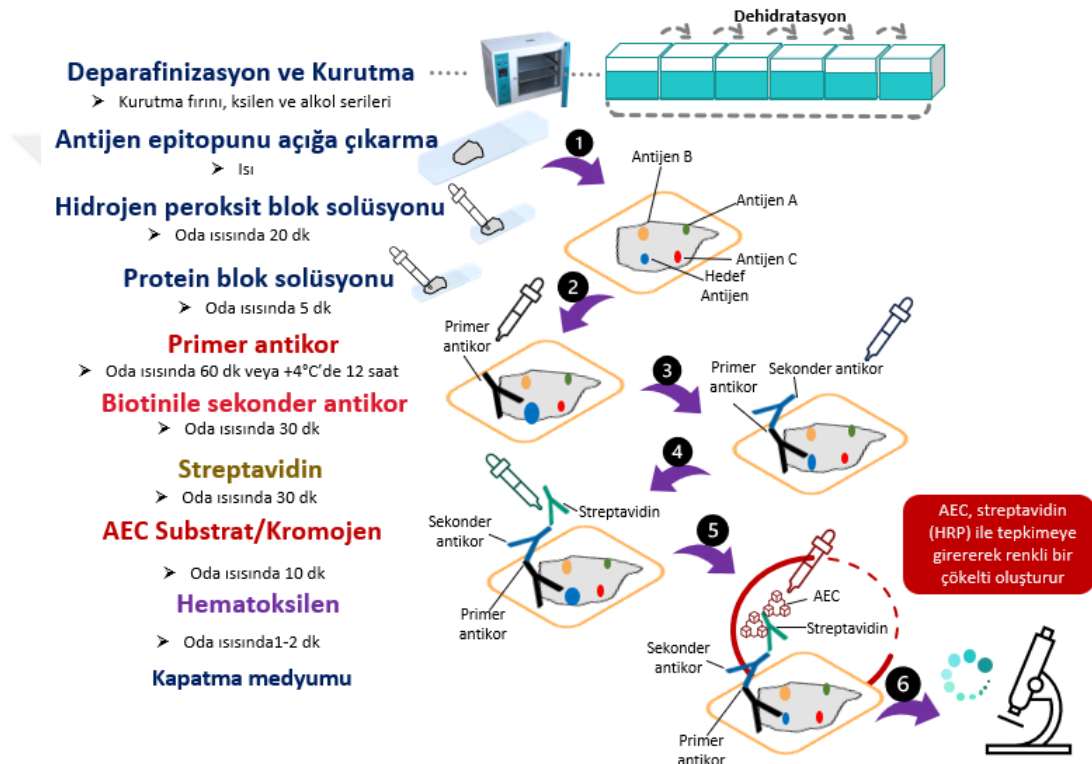
Şekil 3.2. Doku takip aşamaları

3.8.1 Kas doku

3.8.1.1 Kas doku boyama

Kas doku histolojik incelemeleri formalin fikse parafine gömülü dokuda çalışıldı. Kas liflerinin tipini belirlemede İndirekt İmmünohistokimya (İHK) yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde kas lifi tipine özgül miyozin ağır zincir (MyHC) içerisinden sıçanlarda kas lifine uygun olan antikorlar tercih edildi. Tip I için MyH7 ve Tip IIa içinse MyH2 miyozin izoformları bulunduğu buna uygun antikorlar tercih edildi. Boyanmamış kesitler, antijen alımı için deparafinize edildi, hidratlandı ve mikrodalgada (Nitellowawe MD 554 Arçelik) 5 dakika sitrik asit solüsyonunda bekletildi ve ardından endojen peroksidaz aktivitesini söndürmek için %3 hidrojen peroksit daldırıldı. Daha sonra, lamlar fosfat tamponlu salin çözeltisi (phosphate buffer saline - PBS) içinde yıkandı ve spesifik olmayan boyamayı engellemek için 1 saat boyunca %1,5 bloklama serumu içinde inkübe edildi. Örnekler daha sonra MyH2 (1:100 dilüsyon; Santa Cruz Biotechnology, katalog no: sc-53095) ve MyH7 (1:100 dilüsyon; Elabscience, katalog no: 62836) primer antikorlarıyla nemli bir ortamda ve karanlıkta 4 °C'de bir gece boyunca inkübe edildi. Ardından kesitler PBS ile yıkanmış, biyotinlenmiş sekonder antikor (Biotinylated Goat Anti-Polyvalent: UltraVision Large Volume Detection System Anti-Polyvalent, HRP (Ready-To-Use) Kit, Termofischer Scientific) ile 30 dakika inkübe edilmiş ve tekrar PBS ile yıkanmıştır. Daha sonra doku örneğine streptavidin (Streptavidin Peroxidase: UltraVision Large Volume Detection System Anti-Polyvalent, HRP

(Ready-To-Use) Kit, Termofischer Scientific) işaretli bir ikincil antikor eklenmiş, karanlıkta nemli bir ortamda 30 dakika inkübe edilmiş ve PBS ile üç kez yıkanmıştır. Son olarak, immünoreaktiviteyi görselleştirmek için örnekler HRP Kit'inin kromojenik substratı olarak AEC (3-Amino-9-ethylcarbazole) substrat sistemi (Termofischer Scientific) ile 10-20 dakika inkübe edildi, distile suda yıkandı, hematoksilin ile karşı boyama yapıldı ve ardından sulu bir montaj solüsyonu ile kapatılarak mikroskop analizleri öncesi kurumaya bırakıldı. (Şekil 3.3)

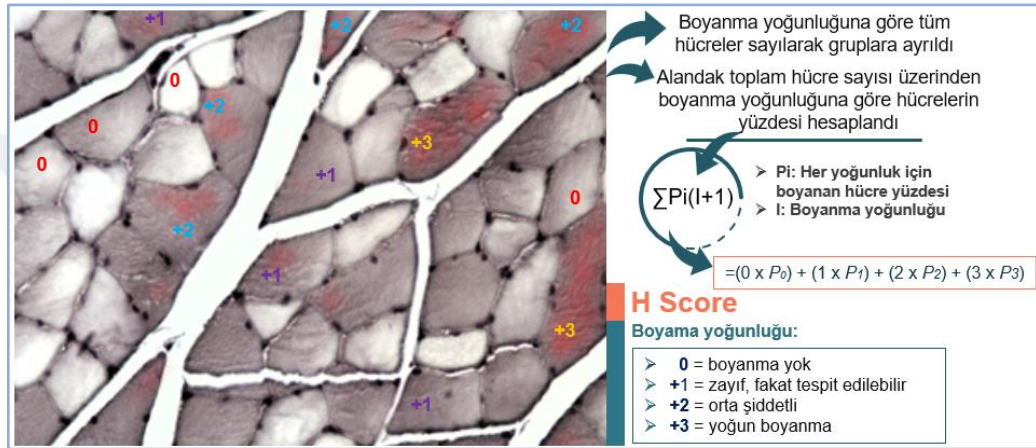


Şekil 3.3. İndirekt immünohistokimya yöntemi ile kas doku kesitinin boyama aşamaları ve kas lifi tipinin belirlenmesi

3.8.1.2 Kas lifi tipi analizi

Kas lifi tipine özgül boyama işlemi tamamlandıktan sonra uygun boyanma derecesine göre Yarı Kantitatif HScore Analizi yöntemi kullanılarak değerlendirmeler yapıldı. Bu yöntemle göre, her bir hayvanın kesitlerinden rastgele beş alan seçildi ve 40x büyütme ışık mikroskobu altında incelendi. Bu alanlardaki hücrelerin kategorik sayımı immün boyanma yoğunluklarına göre yapıldı. Kör sayımların ortalama sonuçları alındı. Bu sayımlar sırasında, boyanan ve

boyanmayan tüm hücrelerde hem pozitif immünoreaktivite gösteren hücrelerin sayısı hem de bu hücrelerin immünoreaktif yoğunluk dereceleri dikkate alındı. Boyanma yoğunluğuna göre 4 kategoriye (0 = boyanma yok, +1 = zayıf, fakat tespit edilebilir boyanma, +2 = orta şiddetli boyanma ve +3 = yoğun boyanma) ayrılarak hücre sayımları yapıldı. Bu sayımların sonuçlarını tahmin etmek için *H Score* formülü ile, boyanma yoğunluğu skoru ve boyanan tüm hücrelerin yüzdesi kullanıldı. HSkoru 0-300 puan arasında değişmekte ve yüksek skorlar hedef ajan boyamasının oransal yüksekliğini göstermektedir (150). (Şekil 3.4)



Şekil 3.4. Hücre boyanma yoğunluğuna göre kas lifi tipinin oransal dağılımının belirlenmesi

3.8.2 Kemik doku

Kemik doku boyama: Rutin boyama öncesi doku takibi işlemleri sonrasında kemik dokuyu boyamak için hematoksilin/eozin kullanıldı. Boyama sürecinden sonra kapatma medyumunu kullanıldı. Kemik analizleri femur kemiğinin diz eklemine oluşturulan distal ucu ile gövdesine dayalı yapılan analizler aşağıda belirtilmiştir.

3.8.2.1 Femur distal ucu kemik yüzeyi alanı

Femurun tibia ile eklemlenen distal uç kısmı 4x görüntü altında *NIS Elements Basic Research* yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen fotoğraf görüntüsünde kenarları 1000 μm uzunluğunda olan kare ızgara cetveli oluşturularak kemiğin kırıldık alanının altındaki toplam doku alanını içine alan ve her bir kenarı 1 mm uzunluğunda olan 4 eş kare belirlendi. Bu 4 eş kare 1-4 arasında numaralandırıldı ve randomizasyon yazılım programı ile bu 4 alandan rastgele 3 kare alan seçildi. 1 mm^2 büyüklüğündeki 3 alan için kemik doku içeren alanlar sınırları çizilerek yazılım aracılığıyla her bir kare içindeki kemik alanı (KA)

hesaplandı ve daha sonra 3 kare alanındaki değerlerin ortalaması kullanıldı. (Şekil 3.5A)

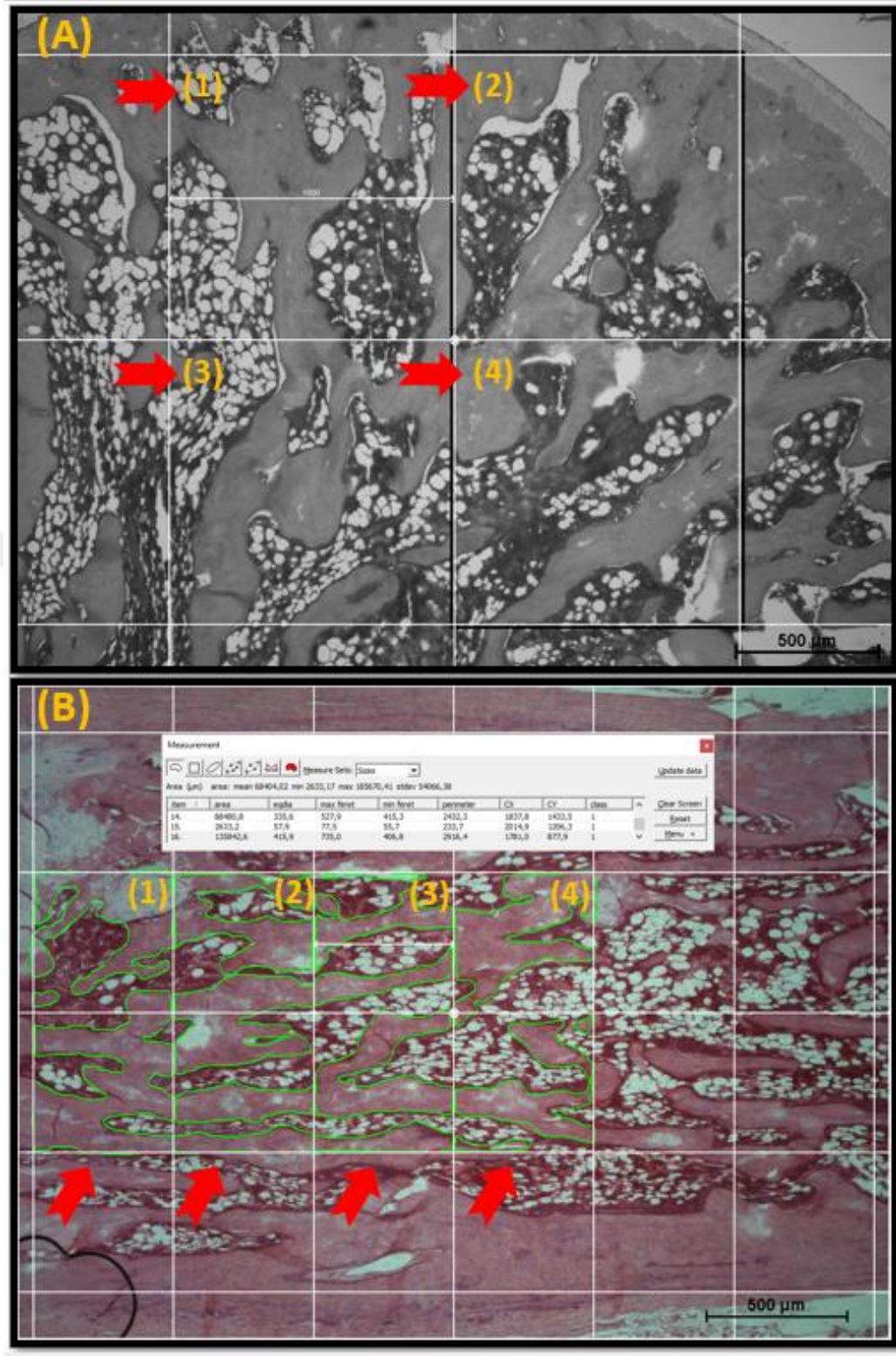
3.8.2.2 Femur distal ucu trabeküler sayı ve ortalama trabekül genişliği

Izgara yöntemi kullanılarak tüm örneklerde aynı yöntem olacak şekilde sağdaki üst ve alt karenin birleşimi ile oluşan yatay kenarı 1000µm dikey kenarı 2000µm uzunluğundaki dikdörtgen doku alanı içinde sağ alttan sol üste köşegen çekildi. Çekilen köşegen uzunluğu kriter alınarak, bu köşegen uzunluğu üzerindeki kemiğe denk gelen çizgilerin uzunlukları trabekül genişliği olarak (TG), bunların sayısı trabekül sayısı olarak (TS) sırasıyla kaydedildi. Toplam trabekül uzunluğunun trabekül sayısına bölünmesiyle (TG/TS) elde edilen değer ortalama trabekül genişliği (TG_{ort}) olarak kaydedildi. (Şekil 3.6A)

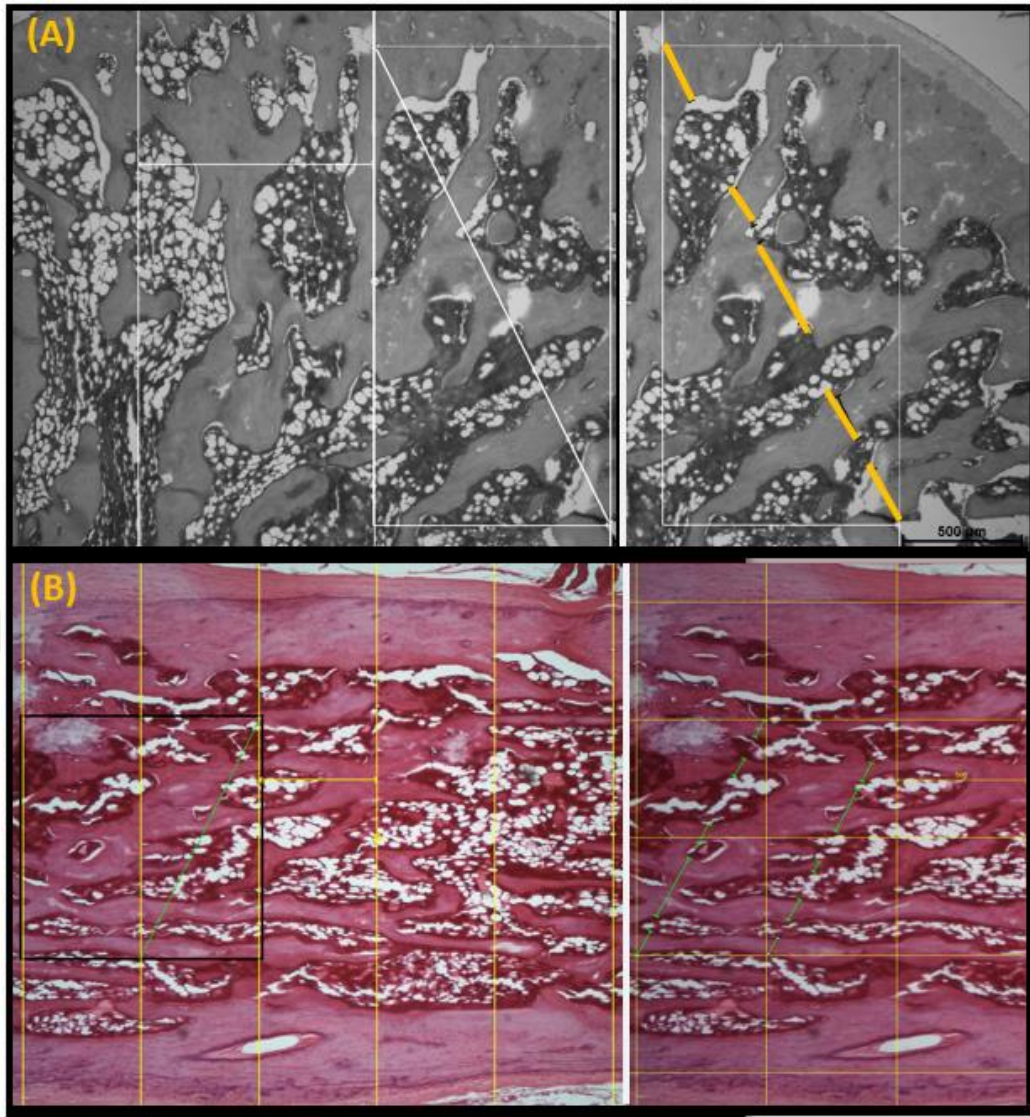
3.8.2.3 Femur gövdesi kemik yüzeyi alanı ve trabekül sayı ve genişlik ölçümü

Femur gövdesi (FG) analizinde standart oluşturmak amacıyla 500 µm'lik kare ızgara deseni kullanıldı. Bu ızgara deseninin orta yatay çizgisinin kemik gövdesinin tam ortasına denk gelecek şekilde ayarlandı. Kemik gövdesinde büyüme plağının başladığı (distal uçtaki epifiz bölgesi) bölüm üzerine ise dikey çizgilerden ilkinin gelmesi sağlanarak ölçümlerin her örnekte birbirine çok yakın noktalardan başlaması sağlandı. KA için büyüme plağından başlayan ilk üç dikey çizgi ile, kemiğin tam orta hattından geçen çizgiyle birlikte üst ve alt ilk yatay çizgiler arasında kalan bölgeler analizler için tercih edildi. Belirlenen altı-üstü ve yan yana dizilen karelerden üst üste olan ilk iki kare 1.ölçüm alanı, hemen takip eden alan ise 2.ölçüm alanı olarak belirlendi. Bu iki alan sırasıyla KA_1 ve KA_2 olarak adlandırıldı. Bu iki değer ortalaması da FG için KA_{ort} olarak kullanıldı. Trabeküler genişlik ve sayı içinse femur distal (FD) ucunda belirtilen yöntemle benzer olan yöntem uygulanarak ilk iki alandan elde edilen değerler ve ortalamaları kullanıldı. (Şekil 3.5B ve Şekil 3.6B)

Kemik yüzeyi alanının toplam doku alanına oranı: FD, FG_1 , FG_2 ve FG_{ort} KA 'ların ilgili bölge değerlendirme alanlarındaki toplam alana oranıdır.



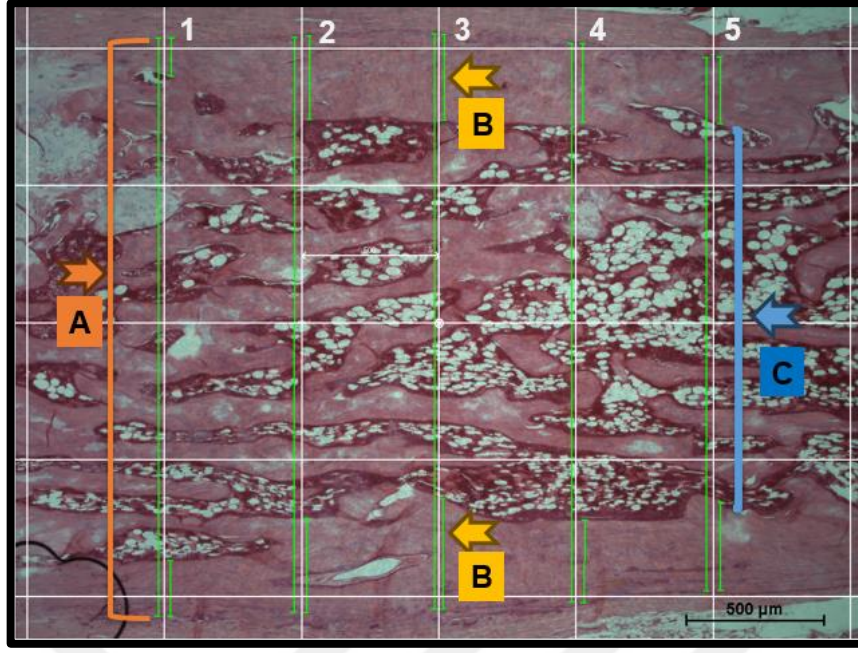
Şekil 3.5. Femur distal ucu (A) ve gövdesinden (B) kemik yüzey alanı ölçümleri



Şekil 3.6. Femur distal uç (A) ve gövdesinden (B) trabeküler genişlik ve sayı ölçümleri

3.8.2.4 Kortikal, kanselöz ve toplam kemik kalınlıkları ölçümü

Femur gövdesi kemik alanı (FGKA) ölçümlerinde kullanılan ızgara deseninde, büyüme plağı hizasındaki ilk dikey çizgi referans alınarak, bu çizgiden 500 µm'lik aralıklarla uzaklaşan sonraki ilk 3 dikey çizgi üzerinden değerlendirmeler yapıldı. Bu çizgi üzerinde kemiğin üst ve alt iki ucu arasındaki mesafe, toplam kemik kalınlığı (TKK) ölçüldü. Daha sonra kemiğin en dış kısımları ile kanselöz kemiğin başladığı iç kısımlar arasındaki genişlikler ölçüldü ve çift kortikal kalınlık (ÇKK) olarak kullanıldı. TKK'den ÇKK'nin çıkarılması ile de kanselöz kemik kalınlığı (KKK) elde edildi. Daha sonra ÇKK/KKK oranının yüzdesi hesaplandı. (Şekil 3.7)



Şekil 3.7. Femur gövdesinde distal uçtan (1) proksimale (5) doğru kalınlık ölçümleri. A: TKK; B: ÇKK; C: KKK ölçümlerini göstermektedir.

3.9 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 26.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak yapıldı. Numerik değişkenlerin betimsel istatistikleri ortalama ve standart sapmaları ile birlikte $\text{ort} \pm \text{SS}$ olarak sunuldu. Çalışma düşük sayıda örneklem içerdiğinden verilerin normal dağılım özellikleri Shapiro-wilk testi kullanılarak analiz edilmiştir. Normal dağılan veriler için, üç grubun kıyaslanmasında Tek Yönlü Varyans Analizi, gruplar arası post-hoc ikili kıyaslamalarda ise Tukey HSD (honestly significant difference) testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler için, üç grubun kıyaslanmasında Kruskal Wallis, gruplar arası post-hoc ikili kıyaslamalarda ise Bonferroni testi kullanıldı. Tip 1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,05$) (151).

4. BULGULAR

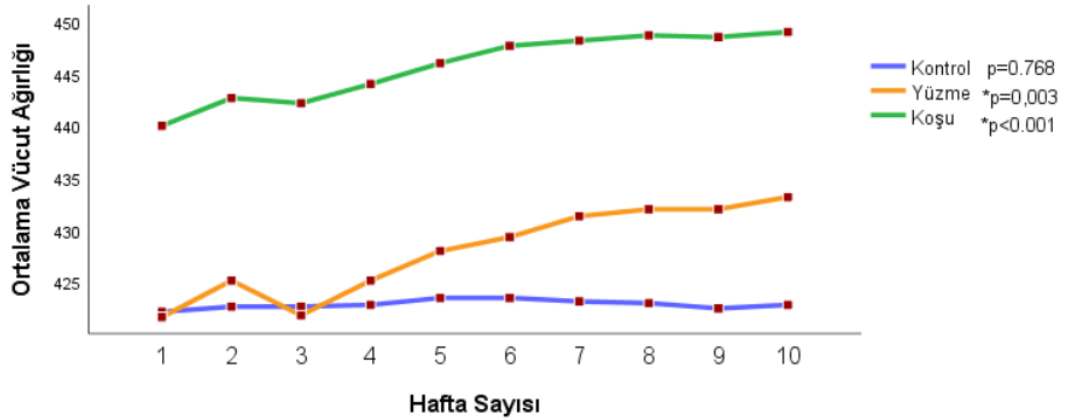
Grupların vücut ağırlığı ortalamaları Tablo 4.1.'de gösterilmiş olup, gruplar arasında vücut ağırlığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Grupların vücut ağırlıklarının ortalamalarının karşılaştırılması

Değişken	Kontrol (n=6)	Yüzme (n=6)	Koşu (n=6)	p
Vücut Ağırlığı (g)	422,17±12,94	421,67±75,81	440±68,7	0,833

Tüm değerler $\text{ort} \pm \text{SS}$ olarak gösterilmiştir. n: örneklem sayısı; g: gram

Grup içi ortalama vücut ağırlıkları alıştırma periyodunun 2.haftasında bir önceki haftaya göre azalma göstermiş ancak bu azalma anlamlı olmamıştır. Öte yandan, alıştırma periyodu sonrası egzersiz eğitimi sonunda koşu ve yüzme egzersizi gruplarının ortalama vücut ağırlıkları ile egzersiz öncesindeki değerler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır. Egzersiz eğitimi sonrası vücut ağırlığı değerleri koşu ($p<0,001$) ve yüzme ($p=0,003$) gruplarında daha yüksekti. Kontrol grubunda ise uygulama öncesi ve sonrası farklar istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,768$). (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Sıçanların ortalama vücut ağırlıklarının haftalık değişimi

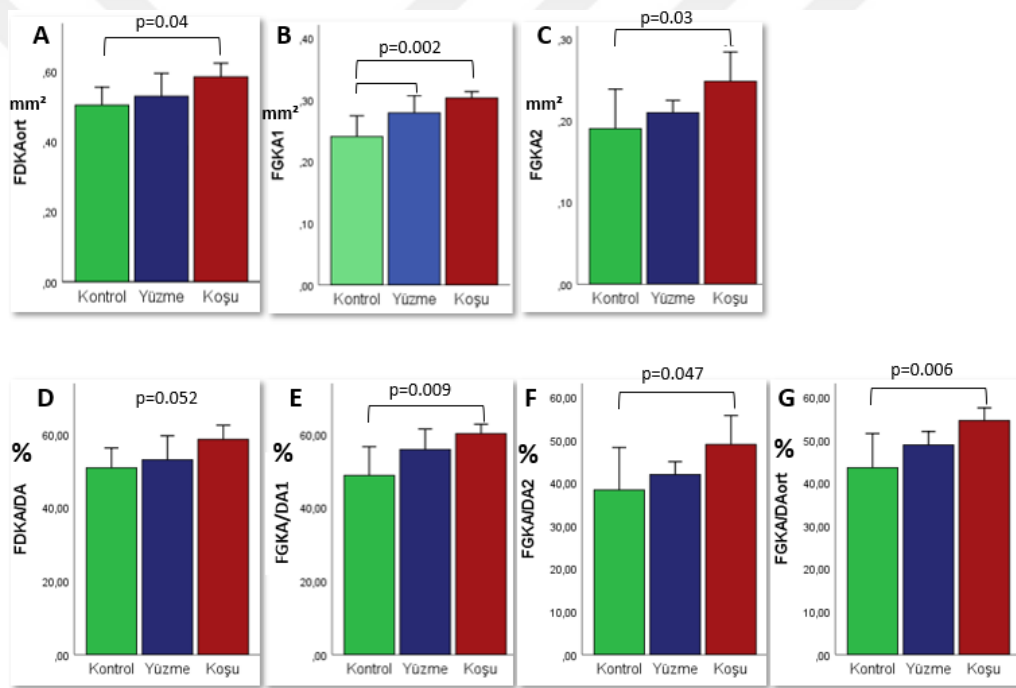
Femur distal ucu ile femur gövdesinin büyüme plağına yakın ardışık iki ölçüm alanındaki kemik alanı miktarı kontrol grubuna kıyasla yüzme ve koşu gruplarında daha fazlaydı; ancak, istatistiksel açıdan anlamlı farklar femur distal ucu ($p=0,04$), femur gövdesinin ikinci alanında koşu grubunda ($p=0,03$), femur gövdesinin birinci alanında ise kontrol grubuna göre yüzme ve koşu gruplarında oluştu ($p=0,002$). Ayrıca, kemik alanının toplam doku alanına oranı femur distal ucu ile femur gövdesinde yüzme ve koşu gruplarında daha fazlaydı. Ancak, femur distal ucunda gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlı değilken ($p>0,05$), femur gövdesindeki ölçümlere dayalı farklar koşu grubunda oluştu

(p=0,006). Kemik alanı ölçümlerine ilişkin değerler, gruplar arası farklılıklar ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.2 ve Şekil 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Kemik alanı ilişkili özelliklerin gruplar arasında karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol (n=6)	Yüzme (n=6)	Koşu (n=6)	p
F _D KA _{Ort} (mm ²)	0,50±0,05	0,53±0,06	0,58±0,04 ^A	*0,04
F _D KA/DA (%)	50,73±5,15	52,91±6,23	58,45±3,69	0,052
F _G KA ₁ (mm ²)	0,24±0,03	0,28±0,03 ^A	0,3±0,01 ^A	*0,002
F _G KA ₂ (mm ²)	0,19±0,05	0,21±0,01	0,25±0,03 ^A	*0,03
F _G KA/DA ₁ (%)	48,71±7,42	55,73±5,29	60,05±2,43 ^A	*0,009
F _G KA/DA ₂ (%)	38,34±9,4	41,92±2,88	48,93±6,43 ^A	*0,047
F _G KA/DA _{Ort} (%)	43,52±7,57	48,83±2,99	54,49±2,83 ^A	*0,006

Tüm değerler ort±SS olarak gösterilmiştir. n: örneklem sayısı; F_D: Femur distali; F_G: Femur gövdesi; KA: Kemik alanı; DA: Toplam incelenen doku alanı; KA₁ ve KA₂: F_G’de ölçülen distaldeki ilk iki alan; Ort: Ortalama, mm²: milimetre kare; %: Yüzde; *p: anlamlılık test değeri; ^Ap<0.05: kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunanlar; ^Bp<0.05: yüzme grubuna göre anlamlı fark bulunanlar



Şekil 4.2. Femur kemik alanı ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması

A, B ve C’deki grafikler femur distal ucuna ait ölçümleri; D, E, F ve G’deki grafikler de femur gövdesindeki ölçümlere ait grafiklerdir. FD: Femur distali; FG: Femur gövdesi; KA: Kemik alanı; DA: Kemik alanı ölçümünün yapıldığı toplam doku alanı; KA/DA: Kemik alanının doku alanına oranı FDKA_{Ort}: Femur distali kemik alanı ortalaması; FGKA₁ ve 2: Femur gövdesi kemik alanının sırasıyla ilk ve ikinci ölçüm alanı değerlerini göstermektedir.

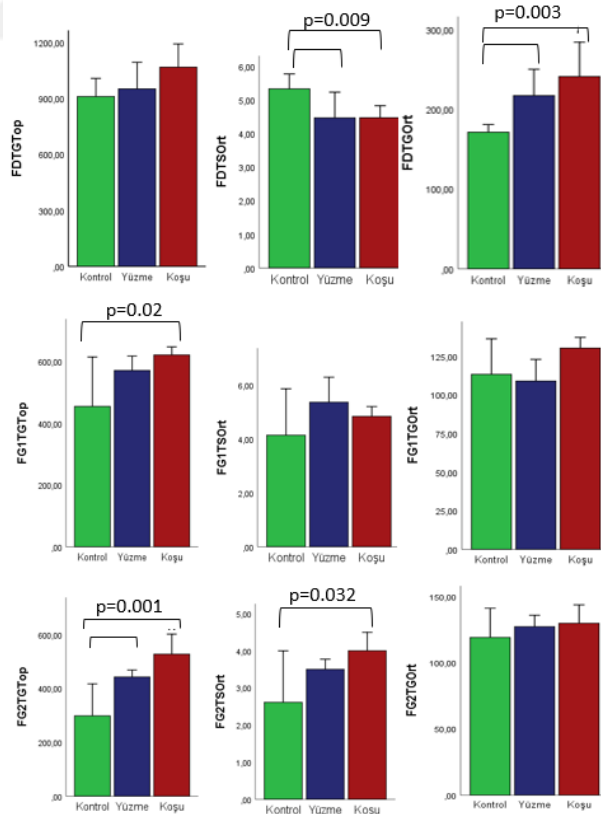
Toplam trabeküler genişlik femur distal ucunda yüzme ve koşu gruplarında daha fazla olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p>0,05). Femur gövdesindeki ardışık iki alanda ise yüzme ve koşu gruplarında trabeküler genişlik daha fazla olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık 1.alan için yalnızca koşu (p=0,02); 2.alan içinse yüzme ve koşu gruplarındaydı (p=0,001). Trabeküler genişliğin ortalama değerlerine bakıldığında ise femur distalinde yüzme ve koşu

gruplarında istatistiksel açıdan yüksekken ($p=0,003$); femur gövdesi ilk iki alanın ayrı ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Trabekül sayı ortalamaları femur distalinde kontrol grubunda yüzme ve koşuya göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekken ($p=0,009$); femur gövdesinde ise koşu grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark vardı ($p=0,032$). (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Femur distal ucu ve gövdesinin trabeküler sayı ile trabeküler genişlik özelliklerinin toplam ve ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol (n=6)	Yüzme (n=6)	Koşu (n=6)	p
$F_D TG_{Top} (\mu)$	909,22±91,87	950,14±114,24	1066,35±118,45	0,064
$F_D TS_{Ort}$	5,33±0,42	4,47±0,62 ^A	4,47±0,34 ^A	*0,009
$F_D TG_{Ort} (\mu)$	171,05±9,1	216,85±26,53 ^A	240,77±40,97 ^A	*0,003
$F_{G1} TG_{Top} (\mu)$	453,93±152,42	570,29±44,58	620,76±24,58 ^A	*0,02
$F_{G1} TS_{Ort}$	4,14±1,64	5,36±0,88	4,83±0,35	0,187
$F_{G1} TG_{Ort} (\mu)$	113,2±21,94	108,87±13,36	130,2±6,6	0,067
$F_{G2} TG_{Top} (\mu)$	297,76±112,94	441,95±24,63 ^A	526,24±71,01 ^A	*0,001
$F_{G2} TS_{Ort}$	2,61±1,32	3,5±0,26	4±0,47 ^A	**0,035
$F_{G2} TG_{Ort} (\mu)$	119±21	127,15±8,22	129,71±13,23	0,457
$F_{G1-2} TG_{Ort} (\mu)$	116,96±13,12	119,18±6,96	131,2±8,1 ^A	*0,45

Tüm değerler ort±SS olarak gösterilmiştir. n: örneklem sayısı; F_D : Femur distali; $F_{G1, 2}$ ve 1-2: Femur gövdesi distal uçtan itibaren birinci bölgedeki, ikinci bölgedeki genişlikler ve her ikisinin ortalaması; T: Trabekül; G_{Top} : Genişlik toplam ölçüsü; G_{Ort} : Genişlik ortalaması; S_{Ort} : Sayı ortalaması μ : mikrometre; *p: normal dağılım gösteren verilerin anlamlılık testi; **p: normal dağılım göstermeyen verilerin anlamlılık testi; ^Ap<0,05: kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunanlar; ^Bp<0,05: yüzme grubuna göre anlamlı fark bulunanlar



Şekil 4.3. Femurun trabeküler sayı ve genişliklerinin gruplar arası karşılaştırılması

Femur gövdesinden ardışık üç farklı noktadan yapılan ölçümlerde yüzme ve koşu gruplarında hem toplam ($p=0,027$; $p=0,019$; $p=0,026$) hem de çift kortikal kalınlıklar ($p=0,002$; $p=0,001$; $p=0,006$) kontrol grubundan fazla olmasına rağmen istatistiksel fark yalnızca koşu grubunda oluştu. Öte yandan, çift kortikal kalınlığın büyüme plağına yakın olduğu ilk ölçümün yapıldığı bölgedeki kalınlık yüzme grubunda da kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,002$).

Kanselöz kemik kalınlıkları açısından her ne kadar kontrol grubu en düşük, koşu grubu en yüksek değerlere sahip olsa da farklar anlamlı değildi ($p>0,05$). Çift kortikal kalınlığın kanselöz kemik kalınlığına oranı her üç seviyede de kontrol grubunda en düşük, koşu grubunda ise en yüksekti. Ancak istatistiksel açıdan anlamlılık yalnızca koşu grubunda, ilk ölçüm noktasında mevcuttu ($p=0,031$). (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Kemik kalınlıklarının karşılaştırılması

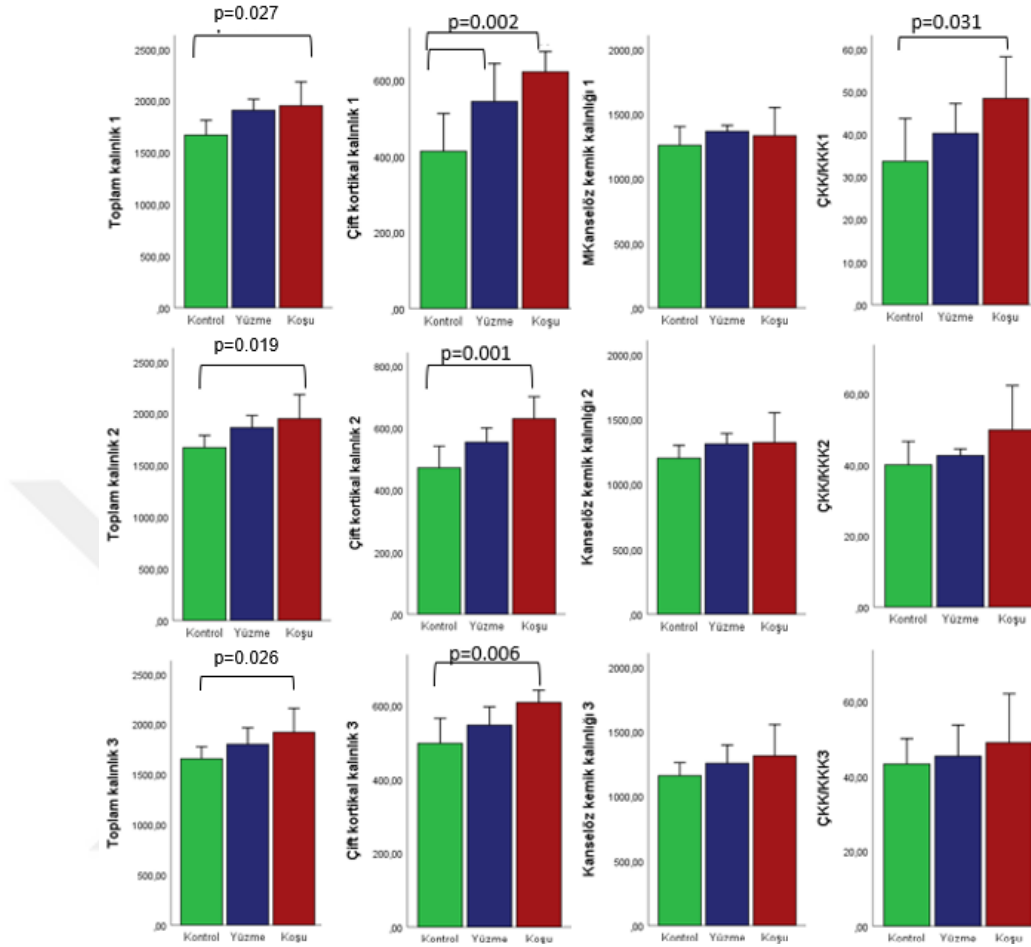
Değişkenler	Kontrol (n=6)	Yüzme (n=6)	Koşu (n=6)	p
TopKalınlık ₁ (μ)	1668,29±135,9	1906,69±102,31	1951,31±219,81 ^A	**0,027
TopKalınlık ₂ (μ)	1670,69±112,43	1862,71±112,02	1948,91±221,9 ^A	**0,019
TopKalınlık ₃ (μ)	1655,24±114,09	1800,01±155,72	1918,82±226,59 ^A	**0,026
ÇKK ₁ (μ)	412,71±94,36	543,21±95,01 ^A	621,05±51,02 ^A	*0,002
ÇKK ₂ (μ)	471,38±65,99	553,64±43,26	629,27±67,41 ^A	*0,001
ÇKK ₃ (μ)	496,91±64,64	545,86±47,59	607,4±31,81 ^A	*0,006
KKK ₁ (μ)	1255,58±137,86	1363,48±44,13	1330,26±207,17	0,443
KKK ₂ (μ)	1199,31±94,48	1309,07±76,76	1319,63±218,87	0,308
KKK ₃ (μ)	1158,33±96,05	1254,16±133,93	1311,43±230,33	0,291
ÇKK/KKK ₁ (%)	33,6±9,58	40,17±6,68	48,35±9,32 ^A	*0,031
ÇKK/KKK ₂ (%)	40±6,25	42,58±1,75	49,77±11,89	0,114
ÇKK/KKK ₃ (%)	43,26±6,45	45,38±7,91	48,97±12,45	0,573

Tüm değerler ort±SS olarak gösterilmiştir. n: örneklem sayısı; Top: Toplam; ÇKK: Çift kortikal kalınlık; KKK: Kanselöz kemik kalınlığı; μ: mikrometre; *p: normal dağılım gösteren verilerin anlamlılık testi; **p: normal dağılım göstermeyen verilerin anlamlılık testi; ^Ap<0.05: kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunanlar; ^Bp<0.05: yüzme grubuna göre anlamlı fark bulunanlar

Tip I kas lifi açısından yüzme ve koşu gruplarının H Skoru değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$). Ancak yüzme ve koşu grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Tip IIa kas lifi açısından ve H skorları tüm gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p < 0,001$). Kontrol grubu en yüksek değere sahipken; koşu grubu en düşük değerlere sahipti.

Kas lifi oranı açısından inceleme yapıldığında Tip I/ Tip IIa oranı yüzme ve koşu gruplarında kontrol grubuna göre yüksekti ve bu farklılıklar istatistiksel açıdan

anlamlıydı ($p<0,001$). Ancak, yüzme ve koşu grupları arasında kas lifi tipi oranı açısından anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).



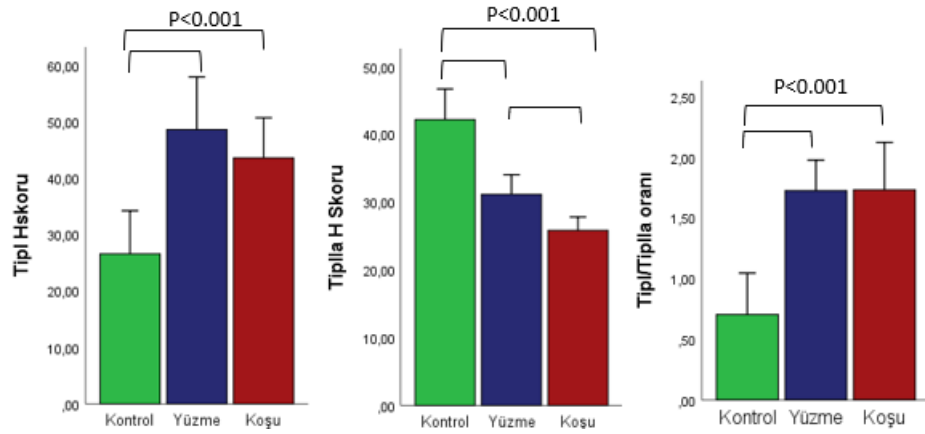
Şekil 4.4. Kemik toplam, kortikal, kanselöz kalınlıklarının gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 4.5. Grupların kas lifi tipi özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol (n=6)	Yüzme (n=6)	Koşu (n=6)	p
Tip I – H Skoru	26,52±7,3	48,53±8,89 ^A	43,51±6,79 ^A	*<0,001
Tip IIa – H Skoru	42,16±4,3	31,14±2,76 ^A	25,83±1,87 ^{A,B}	*<0,001
H Skoru Tip I/Tip IIa	0,7±0,33	1,72±0,24 ^A	1,73±0,37 ^A	*<0,001

Tüm değerler ortalama±SS olarak gösterilmiştir. n: örneklem sayısı; μ : mikrometre; *: anlamlılık test değeri; ^A $p<0,05$: kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunanlar; ^B $p<0,05$: yüzme grubuna göre anlamlı fark bulunanlar

Toplam antioksidan seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Toplam oksidan seviyesinde yüzme grubunda kontrol grubuna göre yüksek olacak şekilde anlamlı fark vardı ($p=0,048$). Koşu grubunun değerleri kontrol grubundan yüksek, yüzme grubundan düşük olmasına rağmen farklar anlamlı değildi ($p>0,05$). Oksidatif stres indeksi arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

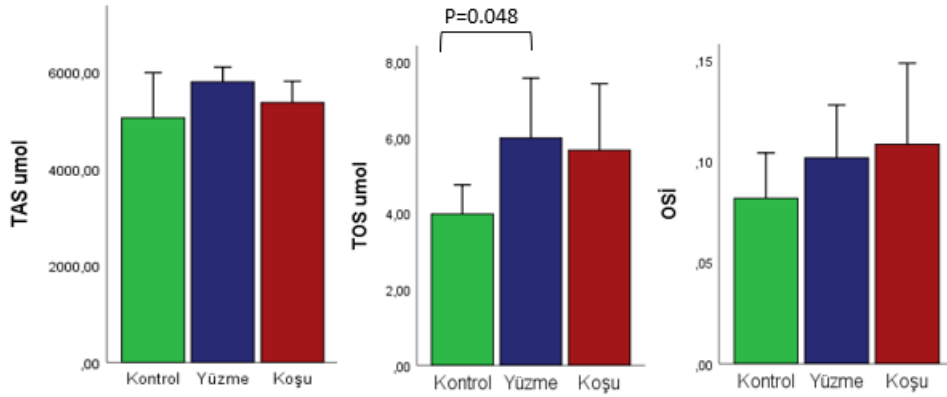


Şekil 4.5. Kas lifi tipi oranlarının gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 4.6. Toplam oksidan, antioksidan seviyeleri ile oksidatif stres indeksinin karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol (n=6)	Yüzme (n=6)	Koşu (n=6)	p
TASmmol	5,05±0,89	5,79±0,29	5,36±0,42	0,126
TASµmol	5049,48±888,27	5792,97±289,54	5363,28±420,19	0,126
TOSµmol	3,98±0,74	5,99±1,51 ^A	5,66±1,67	*0,048
OSİ	0,08±0,02	0,10±0,02	0,11±0,04	0,284

Tüm değerler ort±SS olarak gösterilmiştir. n:örneklem sayısı; TAS: Toplam antioksidan seviyesi; TOS: Toplam oksidan seviyesi, OSİ: Oksidatif stres indeksi; mmol: milimol; µmol: mikromol *p: anlamlılık test değeri; ^Ap<0.05: kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunanlar; ^Bp<0.05: yüzme grubuna göre anlamlı fark bulunanlar



Şekil 4.6. TAS, TOS ve oksidatif stres indeksi değerlerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, yaşlı sıçanlarda koşu egzersizlerinin kemik kalınlığı, kemik alanı ve trabeküler genişliği artırabileceğini, ancak yüzmenin benzer etkiyi açığa çıkarmada sınırlı kaldığını gösterdi. Ayrıca, yüzme ve koşu egzersizlerinin gastrokinemius kasında yavaş-oksidatif kas lifi oranlarını benzer şekilde artırdığı görüldü. Bununla birlikte, her iki egzersizin oksidatif stresi artırabileceği sonucuna ulaşıldı. Öte yandan, oksidan kapasitenin artışına paralel olarak antioksidan kapasitedeki artışın da eşlik etmesi her iki egzersizin de oksidatif stresle başa çıkabilme becerilerini de artırabildiğini göstermiş oldu.

Kemik kalitesini geliştirerek kemik sağlığını korumak amacıyla ağırlık taşıyan egzersiz çeşitleri, gravitasyonel yüklerin kemik sağlığını geliştirmedeki etkisi nedeniyle yaygın olarak önerilmektedir (29, 82, 134). Araştırmalar genel olarak yürüme, sıçrama ve koşma gibi vücut ağırlığının kemikler üzerinde taşınarak gerçekleştirilen aktivitelerin kemik mineral yoğunluğu ve mimari yapısını geliştirdiğini göstermektedir (82, 133). Bununla birlikte, yüzme gibi ağırlık taşınmayan egzersizlerin de kemik sağlığını geliştirmek amacıyla kullanılabileceği de belirtilmektedir (138, 144, 152). Ancak, yüzme egzersizlerinin de bu noktadaki etkileri oldukça tartışmalıdır. Bazı araştırmalar yüzmenin kemik mineral yoğunluğu ve mimari yapısını değiştirdiğini bu sayede kemik kalitesini geliştirebileceğini iddia ederken (138, 140, 144), kemik sağlığı üzerine önemli etkisi olmadığını gösteren kanıtlar da mevcuttur (20, 21, 153, 154). Öyle ki insanlarda, deney hayvanlarına göre yüzme egzersizlerinin kemik sağlığını ağırlık taşıyan egzersizler kadar etkilemediği, dolayısıyla orta ve ileri yaşlarda kemik sağlığı açısından ağırlık taşıyan egzersizlerin önerilmesinin gerektiği belirtilmektedir (155). Öte yandan, şiddetine göre değişmekle birlikte, yüzme egzersizlerinin kemik mineral yoğunluğunu ve kemik mimarisini koşu egzersizlerine göre daha fazla geliştirebileceği de kanıtlar arasındaki yerini almıştır (156). Mevcut çelişkiler ve yetersizliklerden yola çıkarak bu araştırmanın temelleri vücut ağırlığını taşıyan kemikler üzerinde yerçekimsel kuvvetlerin etkisini dikkate alarak koşu ve yüzme egzersiz eğitimleri uygulanan yaşlı sıçanların kas ve kemik yapısı ile oksidatif stres değişkenleri arasındaki farklılık veya benzerlikleri incelemek amacıyla gerçekleştirildi.

Çalışmamızda kemik doku morfolitik özelliklerinin yüzme ve koşu egzersizi uygulanan deneklerde sedanterlere kıyasla farklılık gösterdiği, ancak kayda değer farklılıkların temelde koşu ile kontrol grupları arasında olduğu görüldü. Dahası, yüzme egzersizi uygulanan deneklerin kemik morfolitik özelliklerindeki değişikliklerin kontrol grubuna kıyasla yüksek ve koşu grubuna kıyasla düşük olmasına rağmen belirgin farklılıklar göstermediği de gözlemlendi. Bu yönüyle, ağırlık taşınan egzersizlerin ağırlık taşınmayan egzersizlere göre kemik miktarı ve yapısal özellikleri üzerine daha belirgin etkilerinin olacağı (29, 131, 152) genel kanısını destekleyecek bulgular elde edilmiş oldu. Temel olarak koşu grubu femurlarının hem distal uç kısımlarında hem de distal bölgeye yakın gövde kısımlarında daha fazla kemik alanı olmasının yanında, kemiklerin toplam ve kortikal kalınlıklarının belirgin şekilde daha fazla olduğu görülmektedir. Aynı değişkenler açısından yüzme grubunun değerlerinin de genel açıdan kontrol grubundan yüksek olduğu ancak yine koşu egzersizi yapanlar kadar belirgin farklılıklar göstermediği görüldü. Öte yandan, kemik medüller alanını içeren kanselöz kemik kalınlıkları gruplar arasında birbirlerine benzerdi. Orta yaşlı sıçanların kemik kalınlıklarının farklı şiddetteki koşu egzersizlerine göre cevabının incelendiği bir çalışmada, hafif yoğunluklu egzersizlerin kontrol grubuna göre farklılık göstermediği, orta yoğunluklu koşu egzersizlerinin kemik kortikal ve trabeküler kalınlıkları, mineral yoğunluğu gibi değişkenleri belirgin şekilde artırdığı ancak egzersizin yoğunluğunun artırıldıkça tersi yönde kemik doku kayıplarının da gözlenebilmesinin ihtimal dahilinde olduğu gösterilmiştir (157). Bir başka çalışma ise ovariektomi ile osteopenik modelde yüzme egzersizi uygulanan sıçanların kontrol grubuna göre femurlarında daha fazla kortikal genişlik ve kortikal alan ile karakterize adaptif yanıtlar ortaya konmuştur (158). Her ne kadar kemik alanı ve kortikal kalınlıkları koşu grubunda dikkat çekici şekilde daha fazla olsa da koşu ve yüzme gruplarının benzer belirgin farklılığa sahip olduğu bölgeler de mevcuttu. Femur distal uç kısma yakın olan ilk ölçüm bölgelerinde her iki egzersiz grubu da kontrol grubundan kemik alanı ve kortikal kalınlık değeri daha yüksekti. Ancak, dikkat çekici bir diğer bulgu da egzersiz gruplarının birbirlerine göre ölçümlerde belirgin farklılıklarının olmamasıydı. Tüm bu bulgular, kemik alanı ve kortikal kalınlığı açısından koşu egzersizlerinin daha belirgin etkiler ortaya çıkaracağını, bununla birlikte yüzmenin de koşu egzersizleri kadar belirgin olmasa da kemik yapısı üzerinde bir miktar etkisi olabileceğini düşündürebilir. Ancak

araştırma deseninin son ölçümlere dayalı olması egzersizin etkisinin kesin olarak kemik yapısı ile ilişkilendirilmesini sınırlı kılmaktadır. Dolayısıyla, tekrarlı ölçümlere dayalı araştırma desenlerinde egzersizin etkilerinin doğrulanması yorumları daha sağlıklı kılacaktır.

Araştırmada kemik mimarisini oluşturan ve kemik dayanıklılığının önemli göstergelerinden olan trabeküler özellikler de incelendi. Trabekül genişlik veya kalınlık, trabeküler kemik alanı, trabeküller arası boşluk ve trabekül sayısı kemik mimarisini oluşturan temel yapılardır. Farklı yüklenme tiplerine özgül bu özelliklerde değişiklikler açığa çıkar. Özellikle yüklenmelere kronik cevaplardaki belirgin değişiklikler en sık kanselöz kemik alanında ve kemiklerin merkezi noktalarında başlayarak ortaya çıkar. Kompresif ve gerilim yüklenmeleri veya farklı yükleme özelliğindeki egzersizlere ya da immobilizasyona cevaben trabekül sayısındaki değişiklikler trabeküler kalınlığa (genişlik) göre daha dramatik gerçekleşir (29). Ayrıca bu değişimler sebep-sonuç ilişkileri bağlamında insanlarda sıçanlar ile benzerlik göstermektedir (159).

Çalışmamızdaki bulgular, kemik trabeküler sayı ve genişlik ölçümleri arasında benzerlikler gösterdiği kadar farklılıklar da göstermektedir. Femur distal ucunda kontrol grubunun ortalama trabekül sayısı egzersiz eğitim gruplarından belirgin şekilde daha fazlaydı. Aslında, immobilizasyon veya mekanik yüklemelere cevaben kontrol grubunda bu değerin yüksek çıkması beklenmeyen bir bulgu olmakla birlikte, ölçümün ve dokunun özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Öyle ki, distal epifiz bölgesinde rastgele 4 alandan seçilen 3 inceleme alanı olması ve seçilen bölgelerde mimari farklılıkların olabileceği, doku takibi süreçlerinde doku kaybı ihtimalinin yüksek olması bu olası durumun açıklayıcılarıdır. Kemik alanı ölçümü değerinin egzersiz gruplarında yüksek görülmesi bu olası ihtimalleri de düşündürmektedir. Femur gövdesinde ise, distal uca yakın noktada trabekül sayıları önemli farklılıklar göstermese de sedanterlerde trabeküler sayılarının daha az olabileceği görülmektedir. Bu bulgular ise kemiğin mekanik yükler ve immobilizasyona cevaben gösterdiği adaptif yanıtlar ile örtüştüğünü desteklemekle birlikte, yaşlı sıçanlarda trabekül sayısındaki artışın koşu ve yüzme ile belirgin şekilde değişmeyebileceğini ortaya koymuş oldu. Araştırmalarda sıklıkla egzersiz şiddeti ve süresinin sonuçlar üzerinde etkileri vurgulandığı gibi, çalışmamızdaki benzerliklerin de açıklayıcısı egzersiz

değişkenleri olabilir. Araştırmamızda trabekül genişliğin ortalamalarına bakıldığında yüzme ve koşu egzersizleri yapanların sedanter kontrollere kıyasla femur distal ucunda daha kalın trabeküllere sahip olduğu bulundu. Ancak, yüzme ve koşu grupları arasında bu bölgede belirgin farklılıklar yoktu. Yani, femur distal epifiz bölgesinde yüzme ve koşu egzersizlerinin kemik trabeküler genişlikleri açısından benzer mimari etkiler açığa çıkardığı düşünülebilir. Bununla birlikte, femur gövdesi distal metafizinde ortalama trabeküler genişliğin koşu ve yüzme egzersizi yapanlarda sedanterlere kıyasla fazla olduğu, hatta koşu egzersizi yapanlardaki değişikliğin daha belirgin olduğu görülmektedir. Yüzmenin ise bu bölgede, femur distal uç kısmında olduğu gibi koşu kadar etki göstermediği görülmektedir.

Genel olarak araştırmamız koşu egzersizinin kemik üzerine etkilerini desteklemektedir, ancak yüzmenin de etkili bir seçenek olabileceği varsayılabilir. Literatürde yüzmenin, ağırlık taşınan koşu, yürüme, sıçrama gibi egzersizler ile de kıyaslandığı ve farklı yaş, osteoporoz (115), cinsiyet, postmenopozal (138, 140), obez (141), diyabet modelleri içeren deney hayvanlarında yapılan çalışma protokolleri oldukça çeşitlilik gösterdiğinden yüzmenin ağırlık taşınan egzersizlere göre kemik üzerine etkileri kafa karışıklığı oluşturmakta ve net bir kesinlik kazandırılmamaktadır. Ancak yüzücü ve atletleri içeren insan çalışmalarındaki bulgulara kıyasla (160–162) yüzmenin deney hayvanlarında kemik yapısını daha fazla geliştirme potansiyeli olduğunu göstermektedir (29, 138). Kullanılan protokollerin çoğunda yüzme egzersizleri günlük 60 dakika sürmektedir (29). Çalışmamızda sürenin 30 dakika ile sınırlı olması, hayvanların yaşı ile de bütünleştirildiğinde bazı kemik ilişkili değişkenlerin kontrollere benzer özellikler göstermesinin, dolayısıyla yüzmenin kemik yapısındaki sınırlı değişikliklerinin açıklayıcısı olması muhtemeldir. Dahası, bu bulgular, ölçüm ilişkili yöntemlerden veya gruplar arasındaki farklılıklarından kaynaklanmış olabilir. Ancak, genel anlamda özellikle koşu egzersizlerinin trabeküler kalınlığı artırabileceği, hatta bazen yüzme egzersizlerinin de koşu kadar etkili olabileceğini varsayabiliriz. Öte yandan, egzersiz eğitimlerinin beklenmeyen tersi etkilerinin de görülebileceğini de söylemek mümkün. Araştırma deseninin sınırlılıkları da dikkate alınırsa daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu ve bu parametrelerdeki değişikliklerin belirlenmesi için daha kapsamlı çalışmalara odaklanılması gerektiğini vurgulamak gerekir.

Çalışmamızda egzersiz eğitimlerine adaptif yanıtlarının incelenmesi amacıyla gastrokinemius kasları tercih edilerek kas lifi tipi dağılımları incelendi. Kas lifi tipi incelemelerini içeren değişkenlerin tamamında, egzersiz gruplarında kontrol grubuna kıyasla belirgin farklılıklar gözlemlendi. Her iki egzersiz grubunun yavaş-oksidatif (Tip I) lif oranları kontrol grubundan fazlaydı. Ancak, yüzme ve koşu grubu deneklerinin birbirlerine üstünlükleri yoktu. Öte yandan, hızlı oksiglikolitik (Tip IIa) lif oranı en fazla kontrol grubunda en düşük de koşu grubundaydı. Tip I/Tip IIa lif dağılımları oranına baktığımızda ise egzersiz gruplarında dağılımların benzer, ancak kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görüldü. Bu bulgular, yüzme ve koşu egzersizlerinin gastrokinemius kasında yavaş kasılan oksidatif liflerin oranını benzer şekilde artırabileceğini gösterdi. Bu bulgu, sedanter kontrollerin egzersiz guruplarına kıyasla daha fazla hızlı oksiglikolitik lif içermesi ve yavaş/hızlı gerilimli kas lifleri oranlarının gruplar arasındaki dağılımları egzersize yönelik yaşlı sıçanlarda kas adaptif yanıtlarının açığa çıktığını göstermektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz Tip IIa liflerinin egzersiz gruplarına kıyasla sedanter kontrollerdeki oransal olarak yüksekliği, yaşlanma ile kas lifi kompozisyonunda gözlenmesi beklenen güç üreten liflerdeki azalma (68) ile çelişkili düşünülebilir. Ancak, anlaşılabilir ve doğru bir açıklama için kasların lif tipi kompozisyonu ve fizyolojik özelliklerini bilerek yorum yapmak gerekir. Öncelikle, sıçanlarda yürüyüş ve koşu dinamiklerinde ayak plantar fleksörü olarak soleus (yavaş) ve gastrokinemius (hızlı) kaslarının insanlara benzer şekilde yapılan aktivitenin yoğunluğuyla orantılı aktivite paternleri vardır. Bu iki kasın yüzmede koşuya göre çok daha az aktivite gösterdiği bilinmektedir (koşudaki düzeylerinin soleus %20'si ve gastrokinemius%36'sı kadar) (163). Bunun yanında, soleus kası %80-90 Tip I (yavaş-oksidatif) %10-20 Tip IIa (hızlı oksiglikolitik) liflerden oluşurken gastrokinemius kası %20 Tip I, %30 Tip IIa ve %50 Tip IIb lif dağılımlarına sahiptir (164). Kas lifi kompozisyonunu enerji talebi ve kapiller yoğunluğuna göre incelediğimizde beyaz gastrokinemiyus (Tip IIb) %92, kırmızı gastrokinemiyus (%51 Tip I, %35 Tip IIa) olacak şekilde soleus kasına göre çok daha dengelidir (164–168). Ayrıca, yaşlanma ile primer olarak Tip IIb lifleri etkilenir ve hücre apoptozu nedeniyle kayıp gerçekleşir (68, 169). Tip I lifler ise yaşlılıktan en az etkilenen liflerdir (69) ve apoptoz ile hücre kaybından ziyade

miyogenezis azalmasına bağı olarak kas lifi çapı azalması en sık gözlenen durumdur (169). Yani yaşlanmaya cevaben Tip I liflerde hücre kaybından ziyade hücrenin çapındaki azalma dikkat çekerken, Tip II liflerde hücre kaybı belirgin şekilde ön plandadır.

Yapılan araştırmalar yaşlı sıçanlarda aerobik egzersizlerin gastrokinemius gibi aktivitede rolü olan hızlı kasılan kaslarda apoptozu belirgin azalttığını (169, 170) ve miyogenezisi önemli ölçüde artırdığını (169, 171), ancak yavaş kasılan kasta benzer etkilerin açığa çıkmadığını ortaya koymuştur (169–171). Bir başka araştırma ise, yaşlı sıçanlarda yine özellikle Tip IIa yoğunluğu ile karakterize beyaz gastrokinemius kasında daha belirgin olmak üzere, aerobik egzersiz eğitimleri ile ROS ve nitrik oksit sentaz (NOS) türevlerinin aktivitelerle kas liflerinin tipine özgül değişik seviyelerde arttığını göstermiştir. Oksidan/antioksidan yanıtları kas lifleri yapısal değişikliklerinin tetiklendiğini açıklayan bu araştırmaların ortak bulgusu ise özellikle Tip II liflerde başlayan yapısal süreçlerin daha belirgin olmasıdır (165, 172, 173). Ancak Tip II liflerinden Tip I liflerine doğru dönüşüme ilişkin kanıtların da olması, egzersize cevaben yavaş oksidatif yönde lif sayısının da artabileceğini göstermektedir (58, 174, 175). Biz de araştırmamızda yaşlı sıçanların her iki aerobik egzersiz eğitimine cevaben, Tip I liflerin yaşlanan gastrokinemius kasında sedanter kontrollere göre yüksekliğinin, kronik aerobik egzersize cevaben gelişen adaptif bir yanıt olduğu düşüncesindeyiz. Ancak, aerobik egzersizlerde vücut ağırlığı aktarılmasıyla yavaş-oksidatif kas lifi değişikliğine verilen cevapların sınırlı olacağı da öngörülebilir.

Bununla birlikte, oksidatif ve glikolitik lif tipi dağılımı dengeli olan gastrokinemiyus kasında, sedanter kontrollere kıyasla oksidatif lif oranı benzer şekilde artmış olsa da Tip IIa lif oranında yüzme grubunun koşu grubundan yüksek olması da araştırmanın elde edilen bir diğer önemli bulgusu oldu. Kas liflerinin metabolik özellikleri ve liflerin aktiviteye ilişkin yanıtları ile egzersizlerin kinematik özellikleri, çalışmamızdaki lif tipi değişimlerin nedenlerini barındıran mantıksal ipuçlarını bulmamızı sağlayacaktır. Metabolik stres ve enerji yoksunluğuna dayalı olarak özellikle endurans egzersizlerinde oksidatif yönde lif tipi dönüşümü tetiklenirken (Tip IIb/x→TipIIa) yavaş gerilimli kas lifi baskınlığı artar (175). Eşit hız ve mesafedeki yüzme ve koşu egzersizlerinde yüzme koşuya göre daha fazla enerji gerektiren bir aktivitedir. Ayrıca suyun direncine karşı sürekli

bir itme hareketi vardır (176). Ayrıca, koşuda ekstremitelere binen yükler yer reaksiyon kuvvetleri, itme hareketinin gerçekleştirilmesi için gereken güç gibi farklı kuvvet ve yüklerin varlığı da göz önünde bulundurulmalıdır (177–179). İnsanlarda yapılan bir çalışmada kuvvet yükleme ile gerçekleştirilen tekrarlı hareketin kas lifi tipi kompozisyonunun değişiklik gösterdiğini, eşit kuvvette hareketin tekrar sayısı arttıkça oksidatif kapasitesi yüksek olan liflerin oranının arttığı gösterilmiştir (180). Çalışmamızda her iki egzersiz grubunun uygulama süreleri eşit olmakla birlikte, yüzmede suyun sürekli direncine karşı ekstremiteler hareketi yapan yaşlı sıçanlar koşanlara göre daha fazla efor sarf etmiş olabilir. Öyle ki, egzersizler boyunca yüzme grubunda son on dakikalık yüzme süresi içerisine girildiğinde sık olmasa da her hafta 1 bazen 2 sıçanın bitkin düşerek çırpmayı bıraktığı ve batma davranışı geliştirdiği gözlemlendi. Bu davranışlar yüzmenin biraz daha zorlamış olabileceğini dolayısıyla daha fazla enerji sarf edildiğini desteklemekle birlikte, kas oksidatif lif yapısının (yavaş ve hızlı) yüzme grubunda koşu grubuna kıyasla bir miktar daha yüksek seyretmesinin açıklayıcısı olabilir. Ancak, genç ve yaşlı sıçanlarda ön test-son test deseninde tekrarlı ölçümlere dayalı doğrulayıcı yönde ileri araştırmaların gerçekleştirilerek bu savın desteklenmesi gerekmektedir. Öte yandan, koşuda ileri hareketi sağlamak amacıyla gastrokinemius kasının hız ile birlikte güç de gerektirmesi koşu egzersizi yapan yaşlı sıçanlarda Tip IIa liflerinden Tip IIb liflerine bir miktar dönüşümü yüzmeye göre desteklemiş de olabilir. Yani, yaşla artan güç kaybının da telafisi yönünde bir kayma gerçekleşmiş olabilir. Ancak, seçici Tip IIb lif tipi dağılım özelliğini de analiz eden ileri araştırmalar bu düşüncüyü doğrulama adına önemlidir.

Araştırmamızda yüzme egzersizleri yapan yaşlı sıçanların TOS'ları kontrol grubuna göre dikkat çekici şekilde yüksek iken, yüzme ve koşu egzersizleri yapan yaşlı sıçanların toplam antioksidan seviyeleri ile OSI sedanterlere göre önemli bir değişiklik göstermemiştir. Dolayısıyla, yaşlı sıçanlarda yüzme egzersizlerinin oksidatif stres ve TAS üzerine; koşu egzersizlerinin ise oksidatif stres, TAS ve TOS üzerine etkisinin olmadığı, ancak yüzmenin TOS'u artırdığı görüldü. Bu sonucun birkaç farklı sebebi olabilir:

- Egzersiz yoğunluğu: Yüzme egzersizi, diğer egzersiz türleriyle karşılaştırıldığında farklı bir egzersiz yoğunluğuna sahip olabilir. Vücut

üzerinde farklı bir stres yaratabilir ve oksidatif stres düzeylerini etkileyebilir.

- Yaş faktörü: Oksidatif stres, yaşlanma süreciyle ilişkili olabilir ve yaşlanma sürecinde oksidatif stresin arttığı bilinmektedir. Bu nedenle, çalışmadaki sıçanların yaşının oksidatif stres sonuçları üzerinde bir etkisi olabilir. Sıçanların uygulama boyunca başlangıçtan sona kadar yaşları 16-18 ay olacak şekilde değişti. İnsan yaşına tekabül edince 40-45 yaş aralığına denk geldiği görülmektedir. Ayrıca uygulama başlayana kadar hayvanların laboratuvar ortamında kafeste ve sedanter bir yaşam sürdürdüklerini de eklemek gerekir.
- Yüzme grubunun özel durumu: Yüzme grubundaki sıçanlar, su içinde batma eğilimi göstermiş ve boğulma tehlikesi riskiyle karşı karşıya kalmıştır. Bu durum, sıçanların maruz kaldığı stres miktarını ve türünü etkileyebilir. Stres, oksidatif stresin artmasına neden olabilir. Bu nedenle, yüzme grubundaki sıçanların oksidatif stres sonuçlarındaki artış, suya maruz kalma ve stresin bir sonucu da olabilir.

Ancak, özellikle dikkatle incelendiğinde koşu ve yüzme gruplarının oksidatif stres ve TOS seviyelerinin sedanterlere kıyasla yüksekliği dikkat çekicidir. Dolayısıyla her ne kadar araştırmamızın bulguları anlamlı olmasa da egzersizlerin yaşlı sıçanlarda oksidatif stresi artırma potansiyeli olduğu gerçeğini dikkate almamız gerekir. Öyle ki, egzersizler yaşlı sıçanları stres altına sokmuş olabilir. Öte yandan, egzersiz gruplarında oksidatif stres ve TOS'taki artışa paralel şekilde TAS'ın da artmış olması egzersizin serbest radikalleri nötralize etmedeki yetenekleri geliştireceğini de düşündürür. Dahası, TOS'un yüzme egzersizi yapanlardaki belirgin yüksekliğine rağmen OSI'nin sedanterler ile benzerlik göstermesi yüzme egzersizinde daha güçlü olmak üzere egzersizin oksidanları nötralize edecek etkileri olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızdaki bu bulgular egzersiz ve oksidatif stres değişiklikleri ile ilgili genel bilgiler ve farklı egzersiz türlerine özgül farklı yanıtlar ile uyumludur (17, 181, 182). Akut egzersize cevaben oksidatif hasarın ve stresin arttığı bilinmektedir, ancak kronik egzersiz ile bu artışlara yönelik antioksidan kapasite de gelişmektedir (17, 183). Yapılan bir çalışma yüzme egzersizi uygulanan sıçanların egzersize cevap olarak gastrokinemiyus kasında antioksidan enzim aktivitesinde düşüş ve oksidan

seviyesinde artış olduğunu, bu değişikliğin soleus kasında ise çok belirgin olmadığını göstermiştir. Oksidatif stresin gastrokinemiyus kasında hasar oluşturması ve buna cevaben de adaptif değişikliklere öncülük edecek süreci gerçekleştirdiği de ayrıca belirtilmiştir (184). Bu bilgilerin araştırmamızla da desteklendiği söylenebilir. Yani aslında, daha fazla aktivite ile artan oksidan miktarı ve antioksidan savunma mekanizmalarındaki artışın çalışmamızda egzersiz gruplarında gözlenmesi, kontrol grubunun sedanter olmasından kaynaklı da daha düşük değerlere sahip olması beklenen bir sonuçtur. Bununla birlikte, Yaşlanma ile oksidan seviyelerinin doğal olarak artışı ve metabolizmanın azalması antioksidan mekanizmaların işleyişindeki etkisini dikkate almak gerektiği unutulmamalıdır (9). Öyle ki, yaşlanma ile oksidan seviyelerinin artışı ve kas metabolizmasında antioksidan mekanizmaların yavaşlayacağı dikkate alındığında egzersizlerin yine oksidan ve antioksidan seviyelerinde artışı tetikleyeceği ve oksidatif stresi artıracığı beklenen bir sonuçtur. Ancak, önemli olan oksidatif hasarın minimal düzeyde tutulabilmesi için egzersiz değişkenlerini uygun seçebilmektir (9, 17). Dahası, oksidatif stres indeksinin yüksekliğinden ziyade dokuya spesifik oksidatif hasar belirteçleri ile analizlerin egzersizlerin dokuya etkileri açısından daha doğru yargılar oluşturacaktır (17, 46, 48, 183). Hatta, fizyolojik süreçte sürekli ortaya çıkan ve değişiklikler gösteren bu parametreler nedeniyle prelinik çalışmalarda ön-testlerin gerçekleştirilmesi de kanıtların güçlendirilmesi açısından önemlidir (17).

Sonuç olarak, bu çalışmanın oksidatif stres üzerine olan etkilerini değerlendiren bulgular, gruplar arasında önemli farkların olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, yüzme grubundaki TOS μ mol değerlerinin diğer gruplardan belirgin bir şekilde farklı olduğu dikkate alınmalıdır. Daha fazla araştırma, oksidatif stres parametrelerini daha kapsamlı bir şekilde incelemek ve egzersiz türlerinin etkilerini daha iyi anlamak için gereklidir.

Araştırmanın Güç Analizi: Post-hoc güç analizi için G* Power programı (versiyon 3.1.9, Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Almanya) kullanıldı (185). Femur gövdesi kemik alanının toplam doku alanına oranı (F_GKA/DA_{ort}), yalnızca kemik alanı (F_DKA , F_GKA_1 veya F_GKA_2) ölçümüne göre daha objektif yorum sağlayacağından F_GKA/DA_{ort} yüzdesi açısından yüzme (n=6), koşu (n=6) ve kontrol (n=6) gruplarının kıyaslanmasını içeren

sonuçlar post-hoc güç analizinde kullanıldı. Alfanın istatistiksel anlamlılığı %5 ve etki büyüklüğünün (f) 0.90 olduğu hipotez testi için post-hoc güç (1- β) %87.9 olarak bulundu.

5.1 Araştırmanın Sınırlılıkları

- 1) Deneklerin yaşlı ve uzun süre sedanter kalmış olmalarının egzersize uyumlarını etkilemiş olması muhtemeldir. Dolayısıyla psikolojik strese yönelik faktörlerin incelenmemiş olması, farklı egzersiz eğitimlerinin oksidatif stres değişkenleri arasındaki farklılıkları açıklama ve ilişkilendirmede zayıflık oluşturacaktır.
- 2) Kemik doku mikro ve makro mimari yapısının analizlerinde kesit alma, doku takibi ve boyama işlemlerine dayalı süreçlerde kemik dokunun mikroskop lamelleri üzerinde stabilitesini sağlamak bazen zorlaşmaktadır. Dolayısıyla işlemler aşamasında doku bozulması sık karşılaşılan bir durumdur. Dahası, kanselöz kemik oldukça ince yapısı nedeniyle en sık etkilenen bölgelerden biri olmaktadır. Bu, klasik histolojik yöntemlerle kemik dokuda çalışmayı zorlaştıran bir durumdur. Bu açıdan, mikro bilgisayarlı tomografi gibi yöntem yerine klasik histostereolojik yöntemlerin kullanılması araştırmanın bir sınırlılığı olarak kabul edilebilir.
- 3) Kemik için belirtilen klasik histolojik analizlerdeki zorluklar kas doku için de mevcuttur. Dahası, kas dokuda hücre içi enzim aktiviteleri nedeniyle doku fikse edilene kadar hücresel düzeyde hasarlar oluşmaya devam edebilmektedir. Bunu engellemek adına dokunun kriyofikse edilerek dondurulup hücresel aktivitelerin de engellendiği yöntemler kullanılabilirdi. Bu açıdan, formalin fikse parafine gömülü dokuda çalışılması bir sınırlılık olarak kabul edilebilir.
- 4) Kas dokuda ikili boyama yöntemi ile tek kesitte çalışmak kas lifi tipi analizlerinde tek kesitte farklı lif tiplerini ve dağılımlarını görebilmek için en net görüntüleri vermektedir. Ancak, çalışmada formalin fikse parafine gömülü kas dokuda çalışılması, ikili boyama tekniğinin etkinliğini azaltabileceğinden tercih edilmedi. Bunun yerine aynı hayvandaki aynı kastan alınan ayrı kesitlerde farklı antikorlara dayalı indirekt yöntemler kullanıldı. Bu nedenle kesitlerde boyama skoruna dayalı ortalama dağılımlara dayalı analizler gerçekleştirildi. Spesifik olarak tek bir kesitte

farklı liflere ait dağılımların incelenememesi çalışmanın sınırlılıklarından bir tanesidir.

5.2 Araştırmanın fizyoterapi ve rehabilitasyon bilimine katkıları

Araştırmanın sonuçları, bütünsel olarak ele alındığında;

- 1) İnsanlarda önemli ölçüde fiziksel kayıplar ve fonksiyonel yetersizliklere yol açan ve kaçınılmaz bir doğal süreç olan yaşlılıkta farklı egzersiz çeşitlerinin iyileştirici etkileri olabileceği görülmüştür. Özellikle vücut ağırlığı aktarılarak gerçekleştirilen egzersizlerin kemik gelişimini destekleyerek kemik sağlığını daha fazla geliştirebileceği gösterilmiştir. Her ne kadar, koşu egzersizleri kadar olmasa da ağırlık aktarmasız yüzme egzersizlerinin de kemik yapısı üzerinde değişiklikler oluşturabilme potansiyelinin olduğu da açıktır. Eklem kıkırdak hasarı ilişkili rahatsızlıklar veya yürüme gibi aktivitelerde eklemlere binen yükün eklem yapılarında dejenerasyona neden olduğu farklı durumlarda, yaşlılarda yüzmenin önemli bir alternatif olabileceği düşünülmeli, hatta iyi yapılandırılmış şekilde su içi aktiviteler ile kombine egzersiz programlarına ilave edilmesinin osteopeniyi azaltma veya geciktirmede önemli bir seçenek olacağı düşüncesindeyiz.
- 2) Yaşla beraber kas kuvveti ve dayanıklılığında da önemli kayıplar oluşmakta ve beraberinde fonksiyonel yetersizlikleri getirmektedir. Sarkopeni ve fonksiyonel yetersizlikler ile başa çıkmada en etkili yöntem yine düzenli fiziksel aktivitedir. Araştırmamızda ağırlık aktarmalı veya aktarmasız fark etmeksizin kardiyopulmoner dayanıklılık egzersizlerinin kas yapısını değiştirerek kas kalitesini destekleyeceği görülmüştür. Özellikle yaşlanmaya bağlı kasta primer açığa çıkan güç kayıplarını telafi edebilecek, enerji talebini verimli şekilde karşılayabilecek şekilde adaptif yanıtların gelişmesiyle, bireyselleştirilmiş egzersiz programlarının öneminin bir kez daha gösterildiği kanaatindeyiz.
- 3) Oksidatif stresin vücutta farklı pek çok yapım sürecinde tetikleyici rolü olduğu gibi, doku tahribatı süreçlerinde de önemli bir risk olabileceği sıkça vurgulanır. Yaşlılıkta doğal olarak oksidatif stres artarken, egzersiz de oksidatif stresi artıran bir durumdur. Araştırmamız, yaşlılara yönelik uygulanacak egzersizlerde, yaşlıların fonksiyonel kapasitelerinin mutlaka dikkate alınması gerekliliğini de ortaya koymaktadır. İnsan çalışmalarına

hazırlık aşaması olarak kabul edilen deneysel çalışmalar ile uygulamaların insanlarda olası zararlı veya faydalı etkileri hakkında fikirler edinilmesi önemli bir aşamadır. Araştırmamızın sonuçları yaşlılıkta kemik ve kas sağlığı açısından koşu ve yüzme egzersizlerinin faydalarını ortaya koymakla birlikte, oksidatif stres artışının klinik sonuçlara etki edebilmesi açısından dikkate değer olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla, başta fizyoterapistler olmak üzere sağlıklı yaşlanma süreci için emek sarf eden ve aktiviteyi destekleme yaklaşımlarını temeline alan tüm sağlık çalışanlarının egzersize bakış açılarını ve tercih tutumlarını destekleyerekler. Ayrıca, sağlıklı yaşlanma süreci ve yaşlılık yönetiminde özellikle tartışmalı etkileri nedeniyle yüzme egzersizlerinin geliştirilerek etkinliğinin incelendiği insanlarda yapılacak çalışmalara yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kas lifi tipi üzerine: Ağırlık aktarmalı veya aktarmasız fark etmeksizin yüzme ve koşu gibi dayanıklılık odaklı egzersizler kas lifi tipi kompozisyonunda benzer değişikliklere neden olmaktadır. Özellikle oksidatif kapasitesi gelişmiş lif tipi oranının artması, yaşlılığa karşı dayanıklılığı geliştirmek adına yüzme ve koşu gibi aerobik egzersizlerin önemini desteklemiştir.

Kemik sağlığı üzerine: Vücut ağırlığının aktarıldığı egzersizler kemik yapı ve kalitesini geliştirmede önemli bir seçenek olarak durmaktadır. Özellikle kemiğin uygun gravitasyonel yüklere cevaben verdiği tepkiler nedeniyle, günlük yaşamdaki fonksiyonlarla daha ilişkili olan yürüyüş veya koşu gibi vücut ağırlığının kemiklere aktarıldığı egzersizler kemik sağlığındaki kritik yerini korumaya devam edecektir. Ancak, yüzme gibi ağırlık aktarmasız egzersizlerin etkileri minimal düzeyde kalmasına rağmen, yüzmenin kemik gelişimi açısından faydalı olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Oksidatif stres üzerine: Yüzme ve koşu egzersizleri oksidatif strese artış ile karakterize bir sonuç açığa çıkarmaklar birlikte, oksidanlardaki artışa antioksidan seviyelerindeki artış da eşlik etmektedir. Yaşla birlikte beklenen oksidatif stresin artışına egzersiz de katkı yapmış, ancak antioksidan seviyelerinin artışı oksidanları yeterince nötralize edemediğinden oksidatif stres seviyeleri anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre yüksek seyretmiştir. Bununla birlikte, yüzmenin bir stres faktörü olarak yaşlılarda oksidatif stresi artırıcı etkisi daha fazla tetiklenebilir. Elde edilen sonuçların yaşla ilişkili veya psikolojik stres kaynaklı olabileceği düşünüldüğünden araştırmalarda uygun yöntemlerle psikolojik stres ve yaş faktörünü göz önünde bulundurmanın gerekliliği ve önemi açığa çıkmıştır.

Özetle, orta şiddetli koşu ve serbest yüzme egzersizleri yavaş oksidatif kas lifi oranlarını artırmada benzer etkiyi açığa çıkarırken, kemik yapısını geliştirmede koşu egzersizlerinin üstünlüğü yerini ve önemini korumaya devam etmektedir. Öte yandan, egzersizlerin ileri yaşlarda oksidatif stresin artışına katkı sağlayacağı unutulmamalıdır. Bu bağlamda, araştırmamız fonksiyonel açıdan en önemli yapılardan olan kas-iskelet sisteminde yaşlanma ile kaçınılmaz olan kalite kaybı ve işlev bozukluğuna karşı bireye özgü, iyi yapılandırılmış bir egzersiz programının profilaktik ve terapötik bir rolünün önemini vurgulamaktadır.

Öneriler:

1. Farklı yaş gruplarına odaklanma: Mevcut çalışma, yaşlı sıçanlar üzerinde yapıldığından, gelecekteki çalışmalarda genç ve orta yaşlı sıçanların da dahil edildiği farklı yaş gruplarını içeren araştırmalar yaş ve egzersizin oksidatif stres üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.
2. Farklı egzersiz yoğunlukları ve süreleri: Farklı egzersiz yoğunlukları ve süreleri kullanarak düşük, orta ve yüksek yoğunluklu egzersiz grupları oluşturup bu farklı egzersiz seviyelerinin aynı değişkenler üzerinde etkileri karşılaştırılabilir.
3. Diğer metabolik yanıt faktörlerini dahil etme: Psikolojik yanıtlarla tetiklenen fizyolojik düzeyde moleküler metabolik ve hormonal yanıtların dikkate alınarak araştırmada farklı faktörlerin olası etkilerini de dikkate almak doğru ve kesin kanıların oluşturulması açısından göz önünde bulundurulmalıdır.
4. Kan ve dokuda moleküler düzeyde ileri analizler: Oksidatif stresin daha ayrıntılı bir analizi için doku düzeyinde incelemeler yapmak kandan elde edilen sonuçlara göre hedef dokular açısından daha doğru sonuçları verebilir. Bu nedenle oksidatif stresle ilişkili enzim aktiviteleri, antioksidan metabolizma mekanizmaları ve oksidatif hasar belirteçlerinin detaylı analizlerini yapmak ileri araştırmalarda odaklanılması gereken bir nokta olmalıdır.
5. İnsanlarda ileri araştırmalar: Bulguları temel alarak, insanlarda egzersizin oksidatif stres, kas lifi tipi ve kemik sağlığı üzerinde olası etkileri üzerine ileri klinik çalışmalara yönelik girişimler gerçekleştirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Thyfault JP, Bergouignan A. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. *Diabetologia* . 2020;63(8):1464-74.
2. Li J, Xu X, Sun J, Cai W, Qin T, Wu M, vd. Activities of daily living, life orientation, and health-related quality of life among older people in nursing homes: a national cross-sectional study in China. *Qual Life Res*. 2020;29(11):2949-60.
3. Roberts CE, Phillips LH, Cooper CL, Gray S, Allan JL. Effect of Different Types of Physical Activity on Activities of Daily Living in Older Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Aging Phys Act*. 2017;25(4):653-70.
4. Zhao X, Yu J, Liu N. Relationship between specific leisure activities and successful aging among older adults. *J Exerc Sci Fit*. 2023;21(1):111-8.
5. Posadzki P, Pieper D, Bajpai R, Makaruk H, Könsgen N, Neuhaus AL, vd. Exercise/physical activity and health outcomes: an overview of Cochrane systematic reviews. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1724.
6. Iolascon G, Paoletta M, Liguori S, Curci C, Moretti A. Neuromuscular Diseases and Bone. *Front Endocrinol*. 2019;10.
7. Libérale L, Badimon L, Montecucco F, Lüscher TF, Libby P, Camici GG. Inflammation, Aging, and Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(8):837-47.
8. Novotny SA, Warren GL, Hamrick MW. Aging and the Muscle-Bone Relationship. *Physiology*. 2015;30(1):8-16.
9. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, vd. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv*. 2018;13:757-72.
10. Jîtcă G, Ősz BE, Tero-Vescan A, Miklos AP, Rusz CM, Bătrînu MG, vd. Positive Aspects of Oxidative Stress at Different Levels of the Human Body: A Review. *Antioxidants*. 2022;11(3):572.
11. Martin DE, Torrance BL, Haynes L, Bartley JM. Targeting Aging: Lessons Learned From Immunometabolism and Cellular Senescence. *Front Immunol*. 2021;12.
12. Fagundes Belchior G, Kirk B, Pereira da Silva EA, Duque G. Osteosarcopenia: beyond age-related muscle and bone loss. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(5):715-24.
13. González-Rocha A, Mendez-Sanchez L, Ortíz-Rodríguez MA, Denova-Gutiérrez E. Effect Of Exercise on Muscle Mass, Fat Mass, Bone Mass, Muscular Strength and Physical Performance in Community Dwelling Older Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis*. 2022;13(5):1421-35.
14. Booth FW, Roberts CK, Thyfault JP, Rueggsegger GN, Toedebusch RG. Role of Inactivity in Chronic Diseases: Evolutionary Insight and Pathophysiological Mechanisms. *Physiol Rev*. 2017;97(4):1351-402.
15. Bonewald L. Use it or lose it to age: A review of bone and muscle communication. *Bone*. 2019;120:212-8.
16. Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC, Hayes SC, Silver JK, Campbell KL, vd. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(11):2391.

17. Thirupathi A, Wang M, Lin JK, Fekete G, István B, Baker JS, vd. Effect of Different Exercise Modalities on Oxidative Stress: A Systematic Review. *BioMed Res Int*. 2021;2021:e1947928.
18. Hughes DC, Ellefsen S, Baar K. Adaptations to Endurance and Strength Training. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(6):a029769.
19. Lavin KM, Coen PM, Baptista LC, Bell MB, Drummer D, Harper SA, vd. State of Knowledge on Molecular Adaptations to Exercise in Humans: Historical Perspectives and Future Directions. İçinde: *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2022. s. 3193-279.
20. Gómez-Bruton A, González-Agüero A, Gómez-Cabello A, Casajús JA, Vicente-Rodríguez G. Is Bone Tissue Really Affected by Swimming? A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e70119.
21. Abrahin O, Rodrigues RP, Marçal AC, Alves EAC, Figueiredo RC, de Sousa EC. Swimming and cycling do not cause positive effects on bone mineral density: a systematic review. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56(4):345-51.
22. Hong AR, Kim SW. Effects of Resistance Exercise on Bone Health. *Endocrinol Metab*. 2018;33(4):435-44.
23. Zwolińska J. The Use of Animals in Medical Research — A Historical Perspective. *Altern Lab Anim*. 2017;45(1):37-47.
24. Angelis KD, Rodrigues B, Zanesco A, Oliveira EM de, Evangelista F de S, Coelho Junior HJ, vd. The importance of animal studies in Exercise Science. *Mot Rev Educ Física*. 02 Mayıs 2017 ;23:e101625.
25. Fang J, Gao J, Gong H, Zhang T, Zhang R, Zhan B. Multiscale experimental study on the effects of different weight-bearing levels during moderate treadmill exercise on bone quality in growing female rats. *Biomed Eng OnLine*. 2019;18(1):33.
26. Castoldi RC, Louzada MJQ, Oliveira BRSM de, Ozaki GAT, Koike TE, Garcia TA, vd. Effects of aerobic, anaerobic, and concurrent training on bone mineral density of rats. *Mot Rev Educ Física*. 2017;23:71-5.
27. Portier H, Benaitreau D, Pallu S. Does Physical Exercise Always Improve Bone Quality in Rats? *Life*. 2020;10(10):217.
28. Massett MP, Matejka C, Kim H. Systematic Review and Meta-Analysis of Endurance Exercise Training Protocols for Mice. *Front Physiol*. 2021;12.
29. Ju YI, Sone T. Effects of Different Types of Mechanical Loading on Trabecular Bone Microarchitecture in Rats. *J Bone Metab*. 2021;28(4):253-65.
30. Poole DC, Copp SW, Colburn TD, Craig JC, Allen DL, Sturek M, vd. Guidelines for animal exercise and training protocols for cardiovascular studies. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):1100-38.
31. WHO. Ageing and health [Internet]. [08 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
32. Aunan JR, Watson MM, Hagland HR, Søreide K. Molecular and biological hallmarks of ageing. *Br J Surg*. 2016;103(2):e29-46.
33. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Aging, inflammation and the environment. *Exp Gerontol*. 2018;105:10-8.
34. Larsson L, Degens H, Li M, Salviati L, Lee Y il, Thompson W, vd. Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. *Physiol Rev*. 2019;99(1):427-511.

35. Dipietro L, Campbell WW, Buchner DM, Erickson KI, Powell KE, Bloodgood B, vd. Physical Activity, Injurious Falls, and Physical Function in Aging: An Umbrella Review. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(6):1303.
36. Khan SS, Singer BD, Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell.* 2017;16(4):624-33.
37. Erkkola RU, Vasankari T, Erkkola RA. Opinion paper: Exercise for healthy aging. *Maturitas.* 2021;144:45-52.
38. Margaritelis NV, Paschalis V, Theodorou AA, Kyparos A, Nikolaidis MG. Redox basis of exercise physiology. *Redox Biol.* 2020;35:101499.
39. Shadfar S, Parakh S, Jamali MS, Atkin JD. Redox dysregulation as a driver for DNA damage and its relationship to neurodegenerative diseases. *Transl Neurodegener.* 2023;12(1):18.
40. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian J Clin Biochem.* 2015;30(1):11-26.
41. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. Franco R, editör. *Oxid Med Cell Longev.* 2016:1245049.
42. Tripathi R, Gupta R, Sahu M, Srivastava D, Das A, Ambasta RK, vd. Free radical biology in neurological manifestations: mechanisms to therapeutics interventions. *Environ Sci Pollut Res.* 2022;29(41):62160-207.
43. Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, vd. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol.* 2020;11.
44. Ali SS, Ahsan H, Zia MK, Siddiqui T, Khan FH. Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *J Food Biochem.* 2020;44(3):e13145.
45. Ahmad R. Introductory Chapter: Basics of Free Radicals and Antioxidants. İçinde: *Free Radicals, Antioxidants and Diseases.* IntechOpen; 2018.
46. Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM. Oxidative Stress Indexes for Diagnosis of Health or Disease in Humans. *Oxid Med Cell Longev.* 2019:e4128152.
47. Hemagirri M, Sasidharan S. Biology of aging: Oxidative stress and RNA oxidation. *Mol Biol Rep.* 2022;49(6):5089-105.
48. Aitbaev KA, Murkamilov IT, Fomin VV. Molecular Mechanisms of Aging: The Role of Oxidative Stress and Epigenetic Modifications. *Adv Gerontol.* 2019;9(4):417-25.
49. Cooper, GM. *The Cell: A Molecular Approach.* Eighth Edition. New York, United States of America: Oxford University Press; 2019.
50. Mori K. Maintenance of Skeletal Muscle to Counteract Sarcopenia in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease and Especially Those Undergoing Hemodialysis. *Nutrients.* 2021;13(5):1538.
51. Schiaffino S, Reggiani C. Fiber Types in Mammalian Skeletal Muscles. *Physiol Rev.* 2011;91(4):1447-531.
52. Giacomello E, Toniolo L. Editorial: The fiber profile of skeletal muscles as a fingerprint of muscle quality. *Front Physiol.* 2022;13.
53. Dowling P, Gargan S, Swandulla D, Ohlndieck K. Fiber-Type Shifting in Sarcopenia of Old Age: Proteomic Profiling of the Contractile Apparatus of Skeletal Muscles. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2415.

54. Berchtold MW, Brinkmeier H, Müntener M. Calcium Ion in Skeletal Muscle: Its Crucial Role for Muscle Function, Plasticity, and Disease. *Physiol Rev.* 2000;80(3):1215-65.
55. Spangenburg EE, Booth FW. Molecular regulation of individual skeletal muscle fibre types. *Acta Physiol Scand.* 2003;178(4):413-24.
56. Biering-Sørensen B, Kristensen IB, Kjær M, Biering-Sørensen F. Muscle after spinal cord injury. *Muscle Nerve.* 2009;40(4):499-519.
57. Canepari M, Pellegrino MA, D'Antona G, Bottinelli R. Single muscle fiber properties in aging and disuse. *Scand J Med Sci Sports.* 2010;20(1):10-9.
58. Plotkin DL, Roberts MD, Haun CT, Schoenfeld BJ. Muscle Fiber Type Transitions with Exercise Training: Shifting Perspectives. *Sports.* 2021;9(9):127.
59. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, vd. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31.
60. Trajanoska K, Schoufour JD, Darweesh SK, Benz E, Medina-Gomez C, Alferink LJ, vd. Sarcopenia and Its Clinical Correlates in the General Population: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(7):1209-18.
61. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, vd. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(2):269-78.
62. Masanés F, Rojano i Luque X, Salvà A, Serra-Rexach JA, Artaza I, Formiga F, vd. Cut-off points for muscle mass — not grip strength or gait speed — determine variations in sarcopenia prevalence. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(7):825-9.
63. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, vd. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *The Lancet.* 201;386(9990):266-73.
64. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud.* 2016;2(1):27.
65. Kim YH, Kim KI, Paik NJ, Kim KW, Jang HC, Lim JY. Muscle strength: A better index of low physical performance than muscle mass in older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16(5):577-85.
66. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol.* 2012;3:260.
67. Ferri E, Marzetti E, Calvani R, Picca A, Cesari M, Arosio B. Role of Age-Related Mitochondrial Dysfunction in Sarcopenia. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5236.
68. Wang Y, Pessin JE. Mechanisms for fiber-type specificity of skeletal muscle atrophy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16(3):243.
69. Gumucio JP, Mendias CL. Atrogin-1, MuRF-1, and sarcopenia. *Endocrine.* Şubat 2013;43(1):12-21.
70. Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Coriolano HJA, Duarte JA. Bone Quality: The Determinants of Bone Strength and Fragility. *Sports Med.* 2014;44(1):37-53.
71. Mohamed AM. An Overview of Bone Cells and their Regulating Factors of Differentiation. *Malays J Med Sci MJMS.* 2008;15(1):4-12.
72. Pazzaglia UE, Congiu T, Marchese M, Spagnuolo F, Quacci D. Morphometry and Patterns of Lamellar Bone in Human Haversian Systems. *Anat Rec.* 2012;295(9):1421-9.

73. Clarke B. Normal Bone Anatomy and Physiology. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:131.
74. Kahla RB, Barkaoui A. Bone Remodeling Process: Mechanics, Biology, and Numerical Modeling. 1. bs. London: Elsevier.
75. Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco MJ, Walrand S, Coxam V. Muscle and bone, two interconnected tissues. Ageing Res Rev . 2015;21:55-70.
76. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, Hocking LJ, Helfrich MH. Bone remodelling at a glance. J Cell Sci . 2011;124(7):991-8.
77. Ferrucci L, Baroni M, Ranchelli A, Lauretani F, Maggio M, Mecocci P, vd. Interaction Between Bone and Muscle in Older Persons with Mobility Limitations. Curr Pharm Des. 2014;20(19):3178-97.
78. Ramchand SK, Seeman E. The Influence of Cortical Porosity on the Strength of Bone During Growth and Advancing Age. Curr Osteoporos Rep. 2018;16(5):561-72.
79. Jung IJ, Choi EJ, Lee BG, Kim JW. Population-based, three-dimensional analysis of age- and sex-related femur shaft geometry differences. Osteoporos Int. 2021;32(8):1631-8.
80. Someya K, Mochizuki T, Hokari S, Tanifuji O, Katsumi R, Koga H, vd. Age- and sex-related characteristics in cortical thickness of femoral diaphysis for young and elderly subjects. J Bone Miner Metab. 2020;38(4):533-43.
81. Ward KA, Pye SR, Adams JE, Boonen S, Vanderschueren D, Borghs H, vd. Influence of age and sex steroids on bone density and geometry in middle-aged and elderly European men. Osteoporos Int. 2011;22(5):1513-23.
82. Christiansen BA, Kopperdahl DL, Kiel DP, Keaveny TM, Bouxsein ML. Mechanical contributions of the cortical and trabecular compartments contribute to differences in age-related changes in vertebral body strength in men and women assessed by QCT-based finite element analysis. J Bone Miner Res. 2011;26(5):974-83.
83. Chen H, Zhou X, Fujita H, Onozuka M, Kubo KY. Age-Related Changes in Trabecular and Cortical Bone Microstructure. Int J Endocrinol. 2013;2013:e213234.
84. Cosco TD, Howse K, Brayne C. Healthy ageing, resilience and wellbeing. Epidemiol Psychiatr Sci. 2017;26(6):579-83.
85. WHO. Healthy ageing and functional ability [Internet]. [a.yer 09 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/healthy-ageing-and-functional-ability>
86. World Population Ageing 2019. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2020.
87. Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sá TH, Smith AD, Sharp SJ, vd. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2018;33(9):811-29.
88. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, vd. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. BMJ. 2019;366:l4570.
89. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. Lancet Glob Health. 2018;6(10):e1077-86.
90. Pratt M, Varela AR, Salvo D, Iii HWK, Ding D. Attacking the pandemic of physical inactivity: what is holding us back? Br J Sports Med . 2020;54(13):760-2.

91. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, vd. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020;54(24):1451-62.
92. Soto-Perez-de-Celis E, Li D, Yuan Y, Lau YM, Hurria A. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):e305-16.
93. Javaheri B, Pitsillides AA. Aging and Mechanoadaptive Responsiveness of Bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2019;17(6):560-9.
94. Yaşar E, Adigüzel E, Arslan M, Matthews DJ. Basics of bone metabolism and osteoporosis in common pediatric neuromuscular disabilities. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(1):17-26.
95. Bosco F, Guarnieri L, Nucera S, Scicchitano M, Ruga S, Cardamone A, vd. Pathophysiological Aspects of Muscle Atrophy and Osteopenia Induced by Chronic Constriction Injury (CCI) of the Sciatic Nerve in Rats. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3765.
96. Man J, Graham T, Squires-Donnelly G, Laslett AL. The effects of microgravity on bone structure and function. *Npj Microgravity.* 2022;8(1):1-15.
97. Tominari T, Ichimaru R, Taniguchi K, Yumoto A, Shirakawa M, Matsumoto C, vd. Hypergravity and microgravity exhibited reversal effects on the bone and muscle mass in mice. *Sci Rep.* 2019;9(1):6614.
98. Yakabe M, Hosoi T, Akishita M, Ogawa S. Updated concept of sarcopenia based on muscle–bone relationship. *J Bone Miner Metab.* 2020;38(1):7-13.
99. Gomasasca M, Banfi G, Lombardi G. Chapter Four - Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone. İçinde: Makowski GS, editör. *Advances in Clinical Chemistry.* Elsevier; 2020 . s. 155-218.
100. Lu W, Xiao W, Xie W, Fu X, Pan L, Jin H, vd. The Role of Osteokines in Sarcopenia: Therapeutic Directions and Application Prospects. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:735374.
101. Bjarnason-Wehrens B, Predel HG. ‘Stand up’ for a healthy lifestyle. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(7):755-7.
102. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, vd. 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.* 2011;43(7):1334.
103. Bushman BA. Developing the P (for Progression) in a FITT-VP Exercise Prescription. *ACSMs Health Fit J.* 2018;22(3):6.
104. Yu M, Corletto J, Barkley LC. Exercise Prescription. *Curr Sports Med Rep.* 2021;20(12):627.
105. Cartee GD, Hepple RT, Bamman MM, Zierath JR. Exercise Promotes Healthy Aging of Skeletal Muscle. *Cell Metab.* 2016;23(6):1034-47.
106. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H, vd. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(1):230-45.
107. Buckner SL, Jessee MB, Mattocks KT, Mouser JG, Counts BR, Dankel SJ, vd. Determining Strength: A Case for Multiple Methods of Measurement. *Sports Med Auckl NZ.* Şubat 2017;47(2):193-5.
108. Hurst C, Robinson SM, Witham MD, Dodds RM, Granic A, Buckland C, vd. Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: prescription and delivery. *Age Ageing.* 2022;51(2):afac003.

109. Alizadeh Pahlavani H, Laher I, Knechtle B, Zouhal H. Exercise and mitochondrial mechanisms in patients with sarcopenia. *Front Physiol.* 2022;13.
110. Barnes KR, Kilding AE. Strategies to Improve Running Economy. *Sports Med.* 2015;45(1):37-56.
111. MacInnis MJ, Zacharewicz E, Martin BJ, Haikalis ME, Skelly LE, Tarnopolsky MA, vd. Superior mitochondrial adaptations in human skeletal muscle after interval compared to continuous single-leg cycling matched for total work. *J Physiol.* 2017;595(9):2955-68.
112. Gibala MJ, Gillen JB, Percival ME. Physiological and health-related adaptations to low-volume interval training: influences of nutrition and sex. *Sports Med Auckl NZ.* 2014;44(2):S127-137.
113. Polidoulis I, Beyene J, Cheung AM. The effect of exercise on pQCT parameters of bone structure and strength in postmenopausal women—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):39-51.
114. Roberts FL, Markby GR. New Insights into Molecular Mechanisms Mediating Adaptation to Exercise; A Review Focusing on Mitochondrial Biogenesis, Mitochondrial Function, Mitophagy and Autophagy. *Cells.* 2021;10(10):2639.
115. Falcai MJ, Zamarioli A, Okubo R, de Paula FJA, Volpon JB. The osteogenic effects of swimming, jumping, and vibration on the protection of bone quality from disuse bone loss. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25(3):390-7.
116. Konda NN, Karri RS, Winnard A, Nasser M, Evetts S, Boudreau E, vd. A comparison of exercise interventions from bed rest studies for the prevention of musculoskeletal loss. *NPJ Microgravity.* 2019;5:12.
117. Saraf SK, Kumaraswamy V. Basic research: Issues with animal experimentations. *Indian J Orthop.* 2013;47(1):6-9.
118. Rai J, Kaushik K. Reduction of Animal Sacrifice in Biomedical Science & Research through Alternative Design of Animal Experiments. *Saudi Pharm J.* 2018;26(6):896-902.
119. Chu CR, Szczodry M, Bruno S. Animal Models for Cartilage Regeneration and Repair. *Tissue Eng Part B Rev.* 2010;16(1):105-15.
120. Carter CS, Richardson A, Huffman DM, Austad S. Bring Back the Rat! *J Gerontol Ser A.* 2020;75(3):405-15.
121. Meijer MK, L P van Loo P, Baumans V. There's a Rat in My Room! Now What? Mice Show No Chronic Physiological Response to the Presence of Rats: *Journal of Applied Animal Welfare Science.* 2009; 12(4):293-305.
122. Iannaccone PM, Jacob HJ. Rats! *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):206-10.
123. Thysen S, Luyten FP, Lories RJU. Targets, models and challenges in osteoarthritis research. *Dis Model Mech.* 2015;8(1):17-30.
124. Hildebrand C, Öqvist G, Brax L, Tuisku F. Anatomy of the rat knee joint and fibre composition of a major articular nerve. *Anat Rec.* 1991;229(4):545-55.
125. Jerome C, Hoch B, Carlson CS. Skeletal system. İçinde: *Comparative Anatomy and Histology - 2nd Edition.* Academic Press. San Diego: Elsevier; 2018. s. 67-88.
126. Aizah N, Chong PP, Kamarul T. Early Alterations of Subchondral Bone in the Rat Anterior Cruciate Ligament Transection Model of Osteoarthritis. *Cartilage.* 2019;13(2).
127. Oláh T, Michaelis JC, Cai X, Cucchiari M, Madry H. Comparative anatomy and morphology of the knee in translational models for articular cartilage disorders. Part II: Small animals. *Ann Anat - Anat Anz.* 2021;234:151630.

128. Hosoido T, Mori F, Kiyoto K, Takagi T, Sano Y, Goto M, vd. Qualitative Comparison between Rats and Humans in Quadrupedal and Bipedal Locomotion. *J Behav Brain Sci.* 2013;3(1):137-49.
129. Cornachione AS, Benedini-Elias PCO, Polizello JC, Carvalho LC, Mattiello-Sverzut AC. Characterization of Fiber Types in Different Muscles of the Hindlimb in Female Weanling and Adult Wistar Rats. *Acta Histochem Cytochem .* 2011;44(2):43-50.
130. Eng CM, Smallwood LH, Rainiero MP, Lahey M, Ward SR, Lieber RL. Scaling of muscle architecture and fiber types in the rat hindlimb. *J Exp Biol.* 2008;211(14):2336-45.
131. Zhang J, Parsons C, Fuggle N, Ward KA, Cooper C, Dennison E. Is Regular Weight-Bearing Physical Activity Throughout the Lifecourse Associated with Better Bone Health in Late Adulthood? *Calcif Tissue Int.* 2022;111(3):279-87.
132. Ireland A, Muthuri S, Rittweger J, Adams JE, Ward KA, Kuh D, vd. Later Age at Onset of Independent Walking Is Associated With Lower Bone Strength at Fracture-Prone Sites in Older Men. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6):1209-17.
133. Iura A, McNerny EG, Zhang Y, Kamiya N, Tantillo M, Lynch M, vd. Mechanical Loading Synergistically Increases Trabecular Bone Volume and Improves Mechanical Properties in the Mouse when BMP Signaling Is Specifically Ablated in Osteoblasts. *PLOS ONE.* 2015;10(10):e0141345.
134. Santos L, Elliott-Sale KJ, Sale C. Exercise and bone health across the lifespan. *Biogerontology.* 2017;18(6):931-46.
135. Cheng AJ, Bruton JD, Lanner JT, Westerblad H. Antioxidant treatments do not improve force recovery after fatiguing stimulation of mouse skeletal muscle fibres. *J Physiol.* 2015;593(2):457-72.
136. Lee Y, Kim JH, Hong Y, Lee SR, Chang KT, Hong Y. Prophylactic effects of swimming exercise on autophagy-induced muscle atrophy in diabetic rats. *Lab Anim Res.* 2012;28(3):171-9.
137. KOC Yildirim E, Dedeoglu Z, Kaya M, Uner AG. The effect of swimming training on adrenomedullin levels, oxidative stress variables, and gastrocnemius muscle contractile properties in hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens .* 2021;43(2):131-7.
138. Ju YI, Sone T, Ohnaru K, Tanaka K, Fukunaga M. Effect of swimming exercise on three-dimensional trabecular bone microarchitecture in ovariectomized rats. *J Appl Physiol.* 2015;119(9):990-7.
139. Lu Y, Li H, Shen SW, Shen ZH, Xu M, Yang CJ, vd. Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in high-fat-diet fed Wistar rats. *Lipids Health Dis.* 2016;15(1):93.
140. Oh T, Tanaka S, Naka T, Igawa S. Effects of high-intensity swimming training on the bones of ovariectomized rats. *J Exerc Nutr Biochem.* 2016;20(3):39-45.
141. Kang YS, Kim JC, Kim JS, Kim SH. Effects of Swimming Exercise on Serum Irisin and Bone FNDC5 in Rat Models of High-Fat Diet-Induced Osteoporosis. *J Sports Sci Med.* 2019;18(4):596-603.
142. Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, Pedersen BK, van Praag H, Trappe S, vd. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(5):273-89.
143. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, vd. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-8.

144. Volpon JB, Silva AV, Falcai MJ, Louzada MJQ, Zamarioli A, Kotake BGDS, vd. The osteogenic effects of swimming on bone mass, strength, and microarchitecture in rats with unloading-induced bone loss. *Microsc Res Tech.* 2015;78(9):784-91.
145. Charan J, Kantharia ND. How to calculate sample size in animal studies? *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(4).
146. Arifin WN, Zahiruddin WM. Sample Size Calculation in Animal Studies Using Resource Equation Approach. *Malays J Med Sci MJMS.* 2017;24(5):101-5.
147. Qin F, Dong Y, Wang S, Xu M, Wang Z, Qu C, vd. Maximum oxygen consumption and quantification of exercise intensity in untrained male Wistar rats. *Sci Rep.* 2020;10(1):11520.
148. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-11.
149. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-85.
150. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, Di Maria MV, Veve R, Bremmes RM, vd. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003;21(20):3798-807.
151. Barton B, Peat J. *Medical Statistics: A Guide to SPSS, Data Analysis and Critical Appraisal*, 2nd Edition. Wiley; 2014.
152. Bezerra A, Freitas L, Maciel L, Fonseca H. Bone Tissue Responsiveness To Mechanical Loading—Possible Long-Term Implications of Swimming on Bone Health and Bone Development. *Curr Osteoporos Rep.* 2022;20(6):453-68.
153. Abe T, Nahar VK, Young KC, Patterson KM, Stover CD, Lajza DG, vd. Skeletal Muscle Mass, Bone Mineral Density, and Walking Performance in Masters Cyclists. *Rejuvenation Res.* 2014;17(3):291-6.
154. Sherk VD, Barry DW, Villalon KL, Hansen KC, Wolfe P, Kohrt WM. Bone Loss Over 1 Year of Training and Competition in Female Cyclists. *Clin J Sport Med.* 2014;24(4):331.
155. Simas V, Hing W, Pope R, Climstein M. Effects of water-based exercise on bone health of middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis. *Open Access J Sports Med.* 2017;8:39-60.
156. Snyder A, Zierath JR, Hawley JA, Sleeper MD, Craig BW. The effects of exercise mode, swimming vs. running, upon bone growth in the rapidly growing female rat. *Mech Ageing Dev.* 1992;66(1):59-69.
157. Liu Z, Gao J, Gong H. Effects of treadmill with different intensities on bone quality and muscle properties in adult rats. *Biomed Eng OnLine.* 2019;18(1):107.
158. Hart KJ, Shaw JM, Vajda E, Hegsted M, Miller SC. Swim-trained rats have greater bone mass, density, strength, and dynamics. *J Appl Physiol.* 2001;91(4):1663-8.
159. Armbrrecht G, Belavý DL, Backström M, Beller G, Alexandre C, Rizzoli R, vd. Trabecular and cortical bone density and architecture in women after 60 days of bed rest using high-resolution pQCT: WISE 2005. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2399-410.
160. Gomez-Bruton A, Montero-Marín J, González-Agüero A, García-Campayo J, Moreno LA, Casajús JA, vd. The Effect of Swimming During Childhood and Adolescence on Bone Mineral Density: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2016;46(3):365-79.
161. Freitas L, Bezerra A, Amorim T, Fernandes RJ, Duarte J, Fonseca H. Is competitive swimming training a risk factor for osteoporosis? A systematic review of the literature and quality of evidence. *Ger J Exerc Sport Res.* 2022;53(2):232-42.

162. Stojanović E, Radovanović D, Dalbo VJ, Jakovljević V, Ponorac N, Agostinete RR, vd. Basketball players possess a higher bone mineral density than matched non-athletes, swimming, soccer, and volleyball athletes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):123.
163. Roy RR, Hirota WK, Kuehl M, Edgerton R. Recruitment patterns in the rat hindlimb muscle during swimming. *Brain Res*. 1985;337(1):175-8.
164. Ustunel I, Demir R. A Histochemical, Morphometric and Ultrastructural Study of Gastrocnemius and Soleus Muscle Fiber Type Composition in Male and Female Rats. *Acta Anat (Basel)*. 2008;158(4):279-86.
165. Song W, Kwak HB, Kim JH, Lawler JM. Exercise Training Modulates the Nitric Oxide Synthase Profile in Skeletal Muscle From Old Rats. *J Gerontol Ser A*. 2009;64A(5):540-9.
166. Delp MD, Duan C. Composition and size of type I, IIA, IID/X, and IIB fibers and citrate synthase activity of rat muscle. *J Appl Physiol*. 1996;80(1):261-70.
167. Glancy B, Balaban RS. Protein composition and function of red and white skeletal muscle mitochondria. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2011;300(6):C1280-90.
168. Fowles JR, Green HJ, Ouyang J. Na⁺-K⁺-ATPase in rat skeletal muscle: content, isoform, and activity characteristics. *J Appl Physiol*. 2004;96(1):316-26.
169. Lee SM, Lee MC, Bae WR, Yoon KJ, Moon HY. Muscle fiber type-dependence effect of exercise on genomic networks in aged mice models. *Aging*. 2022;14(8):3337-64.
170. Marzetti E, Groban L, Wohlgemuth SE, Lees HA, Lin M, Jobe H, vd. Effects of short-term GH supplementation and treadmill exercise training on physical performance and skeletal muscle apoptosis in old rats. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(2):R558-67.
171. Nourshahi M, Rostami S, Khodaghohi F. Effect of Eight Weeks Sprint Interval Training on Myogenin Rate in Aged Rats Skeletal Muscle Tissue. *Med J Tabriz Univ Med Sci*. 2017;39(3):76-82.
172. Dimauro I, Antonioni A, Mercatelli N, Grazioli E, Fantini C, Barone R, vd. The early response of α B-crystallin to a single bout of aerobic exercise in mouse skeletal muscles depends upon fiber oxidative features. *Redox Biol*. 2019;24:101183.
173. Osório Alves J, Matta Pereira L, Cabral Coutinho do Rêgo Monteiro I, Pontes dos Santos LH, Soares Marreiros Ferraz A, Carneiro Loureiro AC, vd. Strenuous Acute Exercise Induces Slow and Fast Twitch-Dependent NADPH Oxidase Expression in Rat Skeletal Muscle. *Antioxidants*. 2020;9(1):57.
174. Chen X, Guo Y, Jia G, Liu G, Zhao H, Huang Z. Arginine promotes skeletal muscle fiber type transformation from fast-twitch to slow-twitch via Sirt1/AMPK pathway. *J Nutr Biochem*. 2018;61:155-62.
175. Yan Z, Okutsu M, Akhtar YN, Lira VA. Regulation of exercise-induced fiber type transformation, mitochondrial biogenesis, and angiogenesis in skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2011;110(1):264-74.
176. Zamparo P, Cortesi M, Gatta G. The energy cost of swimming and its determinants. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(1):41-66.
177. Alexander P, Vsevolod L, Natalia M, Pavel M. Effect of hindlimb unloading on recruitment of gastrocnemius medialis muscle during treadmill locomotion in rats. *Exp Brain Res*. 2021;239(9):2793-801.
178. Moiseev SA, Gorodnichev RM. Motor Synergy Structure Variability in Different Intensity Locomotions. *Hum Physiol*. 2022;48(4):370-80.

179. Muir G. Locomotion. İçinde: Whishaw IQ, Kolb B, editörler. *The Behavior of the Laboratory Rat: A Handbook with Tests*. Oxford University Press; 2004. s. 150-161.
180. Hall ECR, Lysenko EA, Semenova EA, Borisov OV, Andryushchenko ON, Andryushchenko LB, vd. Prediction of muscle fiber composition using multiple repetition testing. *Biol Sport*. 2020;38(2):277-83.
181. Thirupathi A, Pinho RA, Ugbole UC, He Y, Meng Y, Gu Y. Effect of Running Exercise on Oxidative Stress Biomarkers: A Systematic Review. *Front Physiol*. 2021;11.
182. Supruniuk E, Maciejczyk M, Zalewska A, Górski J, Chabowski A. Blood Profile of Cytokines, Chemokines, Growth Factors, and Redox Biomarkers in Response to Different Protocols of Treadmill Running in Rats. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8071.
183. Bouzid MA, Hammouda O, Matran R, Robin S, Fabre C. Changes in Oxidative Stress Markers and Biological Markers of Muscle Injury with Aging at Rest and in Response to an Exhaustive Exercise. *PLOS ONE*. 2014;9(3):e90420.
184. Moustafa A, Arisha AH. Swim therapy-induced tissue specific metabolic responses in male rats. *Life Sci*. 2020;262:118516
185. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-191.

8. EKLER

EK 1 Kemik histomorfometrisinde kullanılan bazı terimler ve açıklamaları

Terim	Tanımı
<i>Trabeküler kalınlık</i>	3 boyutlu incelemede trabekülün kalınlığı
<i>Trabeküler genişlik</i>	2 boyutlu incelemede trabekülün genişliği
<i>Trabekül sayısı</i>	İncelenen birim alandaki trabekül sayısı
<i>Doku hacmi</i>	3 boyutlu incelemede, incelenen birim alanda toplam doku hacmi
<i>Doku alanı</i>	2 boyutlu incelemede, incelenen birim alanda toplam doku alanı
<i>Kemik hacmi</i>	3 boyutlu incelemede, incelenen birim alandaki toplam kemik hacmi
<i>Kemik alanı</i>	2 boyutlu incelemede, incelenen birim alandaki toplam kemik alanı
<i>Kortikal kalınlık</i>	Periost ile kanselöz kemik başlangıç alanı arasındaki mesafe
<i>Kanselöz kalınlık</i>	Uzun kemiklerde kemik gövdesi iç kısmının karşılıklı iki nokta arasındaki uzunluğu
<i>Toplam kalınlık</i>	Uzun kemiklerde kemiğin enine kesitinde karşılıklı iki periost noktası arasındaki mesafe
Not:	Kemik doku ilişkili histomorfometrik ölçümler 2 boyutlu veya 3 boyutlu analizler ile yapılabilmektedir. Her iki boyutta da ölçüm için belirlenen parametrelerin metrik ölçüm sistemindeki birimleri değişmekle birlikte, isimlerinde de farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle, kemik doku ölçümleri için belirlenen standart ölçüm yöntemleri, isimlendirme, ölçümlerin birimleri, dolaylı hesaplama yöntemleri mevcuttur. Kemik doku analizleri için bu standartların kullanımı gerekmektedir. Standartlar için aşağıda belirtilen 2 kaynak detaylı şekilde incelenebilir. 1. Dempster DW, vd. <i>Standardized Nomenclature, Symbols, and Units for Bone Histomorphometry: A 2012 Update of the Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. Journal of Bone and Mineral Research.</i> 2013;28 (1):1–16 2. Silva AH, Alves JM, Silva OL, Silva Junior NF. <i>Two and three-dimensional morphometric analysis of trabecular bone using X-ray microtomography (μCT). Braz. J. Biom. Eng.</i> 2014;30(2):93-101