

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**İNTRASEREBROVENTRİKÜLER OLARAK UYGULANAN
OPİOİD PEPTİD ANTAGONİSTLERİNİN SIÇANLARDA
EGZERSİZ SONRASI DOKU GLİKOJEN DÜZEYLERİNE ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

Ayşe Şebnem İLHAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sibel DİNÇER

ANKARA
Mayıs 2010

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**İNTRASEREBROVENTRİKÜLER OLARAK UYGULANAN
OPIOİD PEPTİD ANTAGONİSTLERİNİN SIÇANLARDA
EGZERSİZ SONRASI DOKU GLİKOJEN DÜZEYLERİNE ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

Ayşe Şebnem İLHAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sibel DİNÇER

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından **BAP 1/2004-45** proje kodu ile desteklenmiştir.
Ayşe Şebnem İLHAN, TÜBİTAK BİDEB tarafından Yurtiçi – Yurtdışı Bütünleştirilmiş Doktora Bursu ile desteklenmiştir.

ANKARA

Mayıs 2010

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

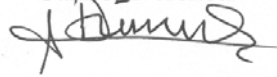
**Fizyoloji Ana Bilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi: 26/ 05/ 2010

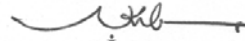
**İmza
Prof. Dr. Aydan BABÜL
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı**



**İmza
Prof. Dr. Sibel DİNÇER
Gazi Üniversitesi**



**İmza
Prof. Dr. Nedret KILIÇ
Gazi Üniversitesi**



**İmza
Prof. Dr. Metin BAŞTUĞ
Ankara Üniversitesi**



**İmza
Prof. Dr. K.Gonca AKBULUT
Gazi Üniversitesi**



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Kabul ve Onay	I
İçindekiler	II
Şekiller, Resimler, Grafikler	V
Tablolar	VI
Semboller, Kısaltmalar	VII
Önsöz	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. OPIOİD PEPTİDLER	3
2.1.1. Opioid Peptid Reseptörleri	4
2.1.1.1 Opioid Reseptörlerinin Alt Tipleri	5
2.1.1.1.1. μ -Opioid Reseptörler	5
2.1.1.1.2 δ -Opioid Reseptörler	6
2.1.1.1.3. κ -Opioid Reseptörler	7
2.1.1.1.4. Orfan Reseptörler	8
2.1.2. ENDOJEN LİGANDLAR	9
2.1.3. OPIOİD PEPTİDLERİN ETKİ MEKANİZMALARI	12
2.1.3.1. Opioid Peptidlerin İyon Kanalları ile Etkileşimleri	12
2.1.3.2. Opioid Peptidlerin Nörotransmitter Salınımını İnhibe Edici Etkileri	13
2.1.3.3. Opioid Peptidlerin Adenil Siklazı İnhibe Edici Etkileri	14
2.1.4. OPIOİD PEPTİDLERİN ETKİLERİ	15
2.1.4.1. Ağrı Tedavisinde Opioid Peptidler	15
2.1.4.2. Akut Opioid Peptid Uygulamalarının Etkileri	16
2.1.4.3. Kronik Opioid Peptid Uygulamalarının Etkileri	19
2.1.4.3.1.Tolerans	19
2.1.4.3.2. Fiziksel Bağımlılık	20
2.1.5. OPIOİD PEPTİD AGONİST ve ANTAGONİSTLERİ	20
2.1.5.1. Morfin ve Opioid Peptid Agonistleri	20
2.1.5.2. Opioid Peptid Antagonistleri	22

2.2. EGZERSİZ	24
2.2.1. EGZERSİZDE ENERJİ KAYNAĞI VE METABOLİZMA	25
2.2.1.1. Adenozin Trifosfat	25
2.2.1.2. Anaerobik Metabolizma	27
2.2.1.2.1. ATP-Fosfokreatin Sistemi	27
2.2.1.2.2. Anaerobik Glikoliz / Laktik Asit Sistemi	28
2.2.1.3. Aerobik Metabolizma	30
2.2.1.3.1. Aerobik Glikoliz	30
2.2.1.3.2. Krebs Döngüsü	32
2.2.1.3.3. Elektron Taşıma Zinciri	33
2.2.1.4. İstirahat ve Egzersiz Sırasında Aerobik ve Anaerobik Sistemler	35
2.2.1.4.1. İstirahat Halinde	35
2.2.1.4.2. Egzersiz Sırasında	36
2.2.2. EGZERSİZ TİPLERİ	37
2.2.2.1. Kısa Süreli Egzersiz	38
2.2.2.2. Uzun Süreli Egzersiz	39
2.2.3. TÜKENME ve YORGUNLUK	40
2.2.4. EGZERSİZ ve OPİOİD PEPTİDLER	42
3. GEREÇ ve YÖNTEM	46
3.1. ARAÇ VE GEREÇLER	46
3.1.1. Cihazlar ve Aletler	46
3.1.2. Kimyasal Maddeler	47
3.2. UYGULANAN YÖNTEMLER	47
3.2.1. Deney Hayvanları ve Gruplar	47
3.2.2. Uygulamalar	48
3.2.2.1. Koordinatların Seçimi	48
3.2.2.2. Koşu Bandına Alıştırma Egzersizi	49
3.2.2.3. Stereotaksik Cerrahi ile İntraserebroventriküler Kanül Yerleştirilmesi	49
3.2.2.4. İntraserebroventriküler İlaç Uygulamaları	51
3.2.2.5. Tüketici Egzersizi ve Dokuların Alınması	51
3.2.2.6. Doku Glikojen Düzeylerinin Ölçümü	53

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	53
4. BULGULAR	54
4.1. Soleus Kası Glikojen Düzeyleri	54
4.2. Gastrokinemius Kası Glikojen Düzeyleri	57
4.3. Kalp Dokusu Glikojen Düzeyleri	60
4.4. Karaciğer Dokusu Glikojen Düzeyleri	63
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ	73
7. ÖZET	74
8. SUMMARY	75
9. KAYNAKLAR	76
10. EKLER	93
10.1. Etik Kurul Onayı	93
10.2. Teşekkür	94
11. ÖZGEÇMİŞ	95

ŞEKİLLER, RESİMLER, GRAFİKLER

	Sayfa No
Şekil 1. ATP'nin molekül yapısı	25
Şekil 2: ATP'nin yıkımı ve yeniden sentezi	26
Şekil 3: Glikojenden anerobik yolla ATP eldesi	29
Şekil 4: Anaerobik ve aerobik glikoliz	31
Şekil 5: Aerobik glikoliz ile glikojenden ATP eldesi	31
Şekil 6: Oksidatif yoldan ATP eldesi	34
Resim 1: Metilen mavisi uygulaması ile intraserebroventriküler koordinatların doğrulanması	48
Resim 2: Stereotaksik cerrahi düzeneği	50
Resim 3: Sıçanlar için koşu bandı	51
Grafik 1: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası soleus kası glikojen düzeyleri	55
Grafik 2: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası gastrokinemius kası glikojen düzeyleri	58
Grafik 3: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası kalp dokusu glikojen düzeyleri	61
Grafik 4: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası karaciğer dokusu glikojen düzeyleri	64

TABLÖLAR

Sayfa No

Tablo 1: Oksidatif yoldan net ATP sentezi	33
Tablo 2: Ağıştırma egzersizi uygulaması	49
Tablo 3: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası soleus kası glikojen düzeylerine ait ortalama, standart sapma, ortanca (minimum, maksimum) değerleri	56
Tablo 4: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası soleus kası glikojen düzeylerinin karşılaştırılmalarına ait p değerleri	56
Tablo 5: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası gastrokinemius kası glikojen düzeylerine ait ortalama, standart sapma, ortanca (minimum, maksimum) değerleri	59
Tablo 6: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası gastrokinemius kası glikojen düzeylerinin karşılaştırılmalarına ait p değerleri	59
Tablo 7: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası kalp dokusu glikojen düzeylerine ait ortalama, standart sapma, ortanca (minimum, maksimum) değerleri	62
Tablo 8: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası kalp dokusu glikojen düzeylerinin karşılaştırılmalarına ait p değerleri	62
Tablo 9: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası karaciğer dokusu glikojen düzeylerine ait ortalama, standart sapma, ortanca (minimum, maksimum) değerleri	65
Tablo 10: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası karaciğer dokusu glikojen düzeylerinin karşılaştırılmalarına ait p değerleri	65

SEMBOLLER ve KISALTMALAR *

β	:beta
ACTH	:adrenokortikotropik hormon
μ	:mü
K	:kappa
σ	:sigma
δ	:delta
MOR	:mü opioid reseptörü
DOR	:delta opioid reseptörü
KOR	:kappa opioid reseptörü
cDNA	:komplementer deoksiribonükleik asit
ORL	:opioid reseptör benzeri reseptör
UPHAR	:Uluslararası Temel ve Klinik Farmakoloji Derneği
ϵ	:epsilon
ι	:iota
λ	:lambda
ζ	:zeta
NMDA	:N-metil-D-aspartat
PCP	:fenisiklidin
PCR	:polimeraz zincir reaksiyonu
NS	:nalokson
β-FNA	: β -funaltreksamin
mRNA	:mesajcı ribonükleik asit
DPDPE	: [D-Pen2,5]-Enkefalin
DSLET	: [D-Ser2,Leu5,Thr6]-Enkefalin
DADLE	: [D-Ala2,D-Leu5]-Enkefalin
NOC/ oFQ	:nosiseptin/ orfanin FQ
Met-enkefalin	:metiyonin enkefalin
Leu-enkefalin	:lösın enkefalin
iv	:intravenöz
isv	:intraserebroventriküler

ACE	:anjiyotensin dönüştürücü enzim
POMK	:proopiomelanokortinler
Ca⁺²	:kalsiyum
GABA	:gamma amino butirik asit
AMP	:adenozin monofosfat
K⁺	:potasyum
PBC	:pre-Boetzingen kompleksi
5-HT	:5-hidroksitriptofan
IgE	:immünglobin E
ACh	:asetil kolin
NO	:nitrik oksit
dk	:dakika
HCl	:hidrojen klorür
ROS	:reaktif oksijen türleri
ATP	:adenozin trifosfat
ADP	:adenozin difosfat
Pi	:inorganik fosfat
FK	:fosfokreatin
kcal	:kilokalori
ETZ	:elektron taşıma zinciri
NAD⁺	:nikotinamid adenin dinükleotidin
NADH	:nikotinamid adenin dinükleotid
TCA	:trikarboksilik asit
LDH	:laktat dehidrojenaz
AMP	:adenozin monofosfat
L	:litre
VO_{2max}	:maksimal oksijen tüketimi
K	:kontrol
TC	:taklit cerrahi
SF	:serum fizyolojik

NT	:naltrindol
ml	:mililitre
μl	:mikrolitre
°C	:santigrat derece
g	:gram
mg	:miligram
KOH	:potasyum hidroksit
Na₂SO₄	:disodyum sülfat
rpm	:dakikadaki devir sayısı

** Metin içerisinde geçtikleri sıraya göre verilmiřtir.*

ÖNSÖZ

Egzersiz, kalp-damar ve akciğer kapasiteleri, kas-iskelet sistemi, ruh hali, kan glukozu, kan lipidleri ve kan basıncının düzenlenmesi gibi pek çok metabolik ve fizyolojik rollerinin olduğu bilinmektedir. Egzersiz sırasında görülen fiziksel ve mental yorgunluk, yalnızca enerji kaynaklarının tükenmesi gibi periferik nedenlerden kaynaklanmamakta; tüm vücut homeostazisinin düzenlenmesinden sorumlu merkezi sinir sistemine ait düzenleyici mekanizmalar da bu olaya katkıda bulunabilmektedir.

Egzersiz sırasında arttığı bilinen endojen opioid peptidlerin, egzersize karşı oluşan hormonal ve metabolik cevapların düzenlenmesinde, kasın kontraktıl fonksiyonunun korunmasında önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Endojen opioid peptidlerin glukoz homeostazisi ile ilgili bölgelerde yaygın dağılım gösterdiği bilinmekte ve bu nedenle egzersiz esnasında glikojen metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynayabilecekleri düşünülmektedir.

Bu bilgiler doğrultusunda planladığımız çalışmamızda, santral uygulanan opioid peptid antagonistlerinin, tüketici egzersiz yaptırılan sıçanlarda iskelet kası, egzersiz sırasında önemli fonksiyonel değişiklikler gösteren kalp dokusu ve karaciğerde glikojen düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

1. GİRİŞ

Fiziksel egzersiz, organizmanın fiziksel aktiviteye uyum sağlamasını gerektiren fizyolojik stres durumudur. Egzersiz, kalp atım hızında, kan basıncında, tidal hacim ve solunum kapasitesinde artışa sebep olmakla birlikte, çeşitli hormon ve metabolitlerin düzeylerini de etkilemektedir¹.

Glikojen kas kasılması için önemli ve temel enerji kaynağıdır. İskelet kası ve karaciğer, iki önemli glikojen deposu olup², kemiricilerde egzersizin devam ettirilebilmesi için gereken enerji, bu depo glikojenin yıkımından sağlanır. Kas glikojeni egzersiz sırasında en büyük karbohidrat kaynağı olmakla birlikte, yıkım oranı egzersizin şiddetine bağlıdır³. Belirli bir şiddette yapılan egzersizin süresi uzadığında, glikojen düzeylerinde azalma meydana gelir⁴.

Egzersiz sırasında kas glikojen depolarının tükenmesi çeşitli hormonal ve santral faktörlerin etkisi altındadır^{5,6,7}. Egzersiz, organizma tarafından bir stres faktörü olarak algılanmaktadır⁸. Egzersiz sırasında pek çok stres hormonunun yanı sıra β -endorfinler gibi endojen opioid peptidlerin salgılanmasının da arttığı bilinmektedir⁹. Endorfinler, ön hipofiz bezinden strese cevaben adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile birlikte ve egzersiz şiddeti ile doğru orantılı olarak salıverilirler^{10,11}.

Egzersize karşı oluşan hormonal ve metabolik cevapların düzenlenmesinde endojen opioid peptidlerin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Egzersiz nedeniyle artan serum β -endorfin konsantrasyonunun ruhsal durum, ağrının algılanmasındaki değişiklikler, kadın atletlerde menstrual düzensizlikler ve ACTH, büyüme hormonu, prolaktin, katekolaminler ve kortizol gibi hormon düzeyleri gibi çeşitli psikolojik ve fizyolojik değişikliklerle ilişkilendirilebileceği gösterilmiştir¹²⁻¹³.

Endojen opioid peptidlerin, özellikle β -endorfinlerin egzersiz sırasında kasa glukoz alımını kolaylaştırdığı gösterilmiştir¹⁴. Endojen opioid peptidlerin glikojen metabolizması üzerinde direkt etkili olduğuna dair kanıt olmamakla birlikte glukoz alımını ciddi şekilde etkileyerek glikojen metabolizması üzerinde de etkili olmaları beklenebilir.

Endojen opioid peptid reseptörlerinin pankreas ve hipofiz bezi gibi glukoz homeostazisi ile ilgili bölgelerde yaygın dağılım gösterdiği bilinmektedir¹⁵. Literatürde santral uygulanan morfin ve benzeri bileşiklerin karaciğer gibi periferik dokularda glikojen düzeylerini etkileyebileceği yönünde çalışmalar olmasına karşın¹⁶; santral opioid peptid reseptör antagonizmasının, egzersizle ilişkili olarak periferik dokulardaki glikojen düzeylerini nasıl etkilediğini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu bilgiler ışığında planlanan çalışmamızda, intraserebroventriküler olarak uygulanan opioid peptid reseptör antagonistlerinin, tüketici egzersiz yaptırılan sıçanlarda iskelet kası, kalp ve karaciğer gibi periferik dokularda glikojen düzeyleri üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OPIOİD PEPTİDLER

Yüzyıllar önce Pers, Mısır ve Mezopotamya'nın antik medeniyetlerinde yetiştirilmiş olan haşhaş bitkisi (*Papaver somniferum*) ve opiumun tarihi çok eskilere dayanmaktadır. Haşhaş çiçeğinin tohum zarfından ekstrakte edilen opium, bilinen adıyla afyon ya da haşhaş, şekerler, proteinler, yağlar, su, bitki mumu, lateks, reçine ve çeşitli alkaloidler özellikle morfin, kodein, noskabin, papaverin ve tebain içeren kimyasal bir komplekstir¹⁷.

1803 yılında Sertürner, bir kristalize alkaloid olan ham opiumun analjezik aktivitesinden tümüyle sorumlu olduğu ilerde gösterilecek olan morfini izole etmiştir. Ardından insanda görülen ve morfinin analjezik etkisini antagonize edebilen; ancak aynı zamanda kendisi bir analjezik gibi davranabilen, sentetik bir opioid olan nalorfinin bu ikili etkisi, birden fazla tipte opioid reseptörlerinin var olabileceği fikrini doğurmuştur¹⁷. 1967 yılında Martin, nalorfinin analjezik etkisine aracılık eden reseptörün, morfin reseptöründen farklı olduğunu bildirmiştir¹⁸. Ardından 1979 yılında Martin ve arkadaşları, *in vivo* koşullarda bir seri opioidin birbirlerinden farklı farmakolojik aktiviteleri olduğunu gösterdiklerinde, birçok opioid reseptörlerinin varlığını da kanıtlamış olmuşturlardır. Araştırmacılar, opioidlerin mü (μ), kappa (κ) ve sigma (σ) olmak üzere 3 farklı reseptör tipini aktive ettiğini; bu reseptörlerin agonistlerinin de sırasıyla morfin, ketosiklazosin ve N-alilnormetazosin (SKF 10047) olduğunu bildirmişlerdir¹⁹. İlk endojen opioid reseptör ligandları [Met]- ve [Leu]-enkefalinin²⁰ keşfini takiben, *in vitro* koşullarda agonist aktivitesi ilk opioid ligandlardan farklılık gösteren delta (δ)- reseptör tanımlanmıştır²¹.

2.1.1. OPIOİD PEPTİD RESEPTÖRLERİ

1990'larda μ -, δ - ve κ -reseptörlerini kodlayan *MOR-1*, *DOR-1* ve *KOR-1* genleri klonlanmıştır. Klonlanmış reseptörler, G protein ile eşleşmiş reseptörler ile aynı topolojik özellikleri göstermişlerdir. Daha sonra, cDNA'nın kodladığı, klasik opioid reseptörlere benzerliği fazla olan "orfan" reseptör tanımlanmıştır. Bu reseptör, opioid reseptör benzeri (ORL₁, opioid receptor-like) olarak adlandırılmış ve klasik reseptör tiplerine yapısal benzerliğiyle opioid reseptör ailesinin bir üyesi olarak kabul edilmiştir²².

Son yıllarda, opioid reseptörlere ait terminolojiler sıklıkla değişmektedir. Önceleri, reseptörler ilk keşfeden araştırmacının kullandığı μ , δ ve κ gibi Yunan harfleriyle tanımlanmıştır. Daha sonra Uluslar Arası Temel ve Klinik Farmakoloji Derneği (IUPHAR, International Union of Basic and Clinical Pharmacology) Terminoloji Komitesi'nin önerisiyle OP₁ (δ), OP₂ (κ), OP₃ (μ) ve OP₄ (ORL₁) olarak değiştirilmiştir. Ancak bu terminoloji kısa süre kullanıldıktan sonra Uluslararası Narkotik Araştırma Konferansı'nda getirilen bir öneriyle MOR, DOR, KOR ve NOR adlandırmaları kabul edilmiştir. Son zamanlarda ise IUPHAR Terminoloji Komitesi'nin önerdiği *MOP reseptör*, *DOP reseptör*, *KOP reseptör* ve *NOP reseptör* terimleri kullanılmaktadır²³.

Farmakolojik veriler doğrultusunda, yeni ancak zayıf özelliklere sahip, ϵ - (epsilon), ι - (iota), λ - (lambda), ζ - (zeta) gibi diğer opioid reseptörlerinin varlığından da söz edilmektedir²³.

σ -reseptör ise opioid reseptörlerin bilinen stereoselektif özelliklerini göstermemesi ve opioid peptid antagonistleriyle antagonize edilememesi dolayısıyla artık opioid reseptör olarak kabul görmemektedir.

“ σ - reseptör” terimi, halen iyonotropik N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamat reseptör kompleksinde, fensiklidin (PCP, phencyclidine) bağlanma bölgesini tanımlarken kullanılmaktadır. Çok yakın geçmişte, σ - reseptör, σ_1 ve σ_2 alt tipleri ile yegane nonopiod, non-PCP reseptör²⁴ haline gelmiştir²³.

2.1.1.1. Opioid Reseptörlerinin Alt Tipleri

2.1.1.1.1. μ -Opioid Reseptörler

μ -opioid reseptörü kodlayan MOR-1 geni, δ -reseptörü kodlayan DOR-1, κ -reseptörü kodlayan KOR-1 ve orphan reseptörleri kodlayan ORL-1 genleriyle %50-70 oranında homolog yapıya sahiptir. MOR-1 knockout farelerde, morfinin antinosisepsiyonu indüklememiş olması, morfin analjezisinin δ - ya da κ -reseptörler aracılığıyla olmadığını göstermektedir^{25,26}.

Pasternak ve ark, [³H]- ile işaretlenmiş μ - ve δ - ligandların iki bağlanma bölgelerinin olduğunu göstermişlerdir. μ -reseptör için yüksek affiniteli bağlanma bölgesi μ_1 , düşük affiniteli bağlanma bölgesi ise μ_2 olarak; δ -ligandların bağlandığı düşük affiniteli bölge ise δ -bölgesi olarak tanımlanmıştır. Araştırmacılar, naloksonazin uygulamasıyla μ_1 bölgesine bağlanmanın selektif olarak bloke edildiğini göstermişlerdir. Ancak naloksonazin, morfinin indüklediği supraspinal analjeziyi bloke ederken; morfinin indüklediği solunum depresyonunu veya morfin bağımlılığını bloke etmemiştir²⁷.

Wang ve arkadaşları, yaptıkları doku hibridizasyon çalışmaları ile beyinde nöronal ağrı yolları ile ilişkili bölgeler olan bazal ganglia ve talamusta, μ -reseptör mRNA'sının lokalizasyonunu göstermişlerdir²⁸. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR, Polymerase Chain Reaction) metodu kullanılarak yapılan bir başka çalışmada ise

μ -reseptörlerin akciğerler, ince bağırsak, kalın bağırsak, adrenal bez, böbrekler ve dalak gibi periferik dokularda da büyük oranda ifade edildikleri gösterilmiştir²⁹. Bu kadar yaygın dağılımlarına rağmen kardiyak dokuda μ -reseptörlerin lokalizasyonlarıyla ilgili bir takım çalışmalar, kalpte bu reseptörlerin ifade edilmediğini göstermektedir^{29,30}. Bu nedenle, literatürde opioid reseptörlerin kalp ya da kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki rolü ile ilgili çok az çalışma vardır.

μ -opioid reseptörlerin başlıca agonistleri, morfin, fentanil, levorfanol, metadon; başlıca antagonistleri ise nalokson (NS), naltrekson, β -funaltreksamin (β -FNA)'dir. β -FNA, geri dönüşümsüz opioid reseptör antagonistidir³¹.

2.1.1.1.2. δ -Opioid Reseptörler

Fare δ -opioid reseptör, ilk klonlanan opioid reseptör^{32,33} olup 372 amino asit içeren protein yapıya sahiptir³⁴. Klonlanmış δ -reseptör, moleküler özellikleri açısından bugüne kadar santral sinir sisteminde ifade edildiği gösterilen tüm opioid reseptörlerle benzerdir³⁵. Çalışmalar akciğerler, adrenal bezler, mide, ince ve kalın bağırsaklar, böbrekler, dalak ve seks organlarında, δ -reseptör mRNA'sının dağılımının olduğunu göstermektedir²⁹. Ancak tüm bu dağılım bölgelerine oranla en bol bulunduğu organ kalptir^{29,36}.

Kosterlitz tarafından "enkefalin tercih eden reseptör" olarak tanımlanan²¹ δ -reseptörün, sırasıyla [D-Pen², D-Pen⁵]- enkefalin ve [D-Ala²]- deltorfin II agonistleri ile ayırt edilebilen δ_1 ve δ_2 alt tiplerinin olduğu gösterilmiştir³⁷. Bu bölgelerin farmakolojik etkileri, δ_1 alt tipi için spinal ve δ_2 alt tipi için de supraspinal analjezi şeklindedir³⁸. Xu ve arkadaşları, δ - reseptörlerin δ_{CX} ve δ_{NCX} olmak üzere iki alt tipi daha olduğunu ileri sürmüşlerdir. Araştırmacılara göre δ_{CX} reseptörü, bir opioid

reseptör kompleksi oluşturmak üzere μ - ya da κ -reseptör ile heterodimerize olurken; δ_{NCX} herhangi bir kompleks oluşturmaz³⁹.

Son zamanlarda hem biyokimyasal hem de farmakolojik çalışmalar, opioid reseptörler arasında μ - ve δ -reseptör⁴⁰ ya da κ - ve δ -reseptör⁴¹ arasında olduğu gibi bir heterodimerizasyon olabileceğini göstermektedir. κ - δ heterodimeri, fonksiyonel ve ligand bağlama özellikleri açısından monomerik formlarından farklı olsalar da, μ - ve δ -opioid reseptörlerin ko-ekspresyonu, μ -reseptöre affiniteyi değiştirmektedir. Bu durum analjezide opioid agonist ilaçların bu reseptörlerle, kalpteki etkilerini de kapsayan, sinerjik etkileşiminin olabileceğini ileri sürmektedir⁴².

δ -reseptörlerin bazı agonistleri, DPDPE/ DADLE, Deltorfin II/ DSLET, (-)TAN-67, 7-spiroindinoksimorfon (SIOM), SNC 80; antagonistleri ise naltrindol (NT), BNTX ve naltribendir³¹.

2.1.1.1.3. κ -Opioid Reseptörler

Beyinde κ -reseptör bağlanma bölgelerinin özellikleri, ilk olarak kobay beyinde [³H]-etilketosiklazosin (EKC) ile işaretlenmiş çalışmalarla gösterilmiştir⁴³. Kobay spinal kordunda [³H]-EKC bağlanma çalışmaları, DADLE' ye sensitivite ile birbirinden ayrılan κ_1 - ve κ_2 -bölgelerinin varlığını ileri sürmektedir⁴⁴.

Kobay κ -reseptörü, fare ve sıçan κ -reseptörleriyle %90 homolog olmakla birlikte, δ -reseptöre %60 homolog sekansa sahip 380 amino asit içeren protein yapılı bir reseptördür. Birçok tür ile yapılan çalışmalarda κ -reseptör mRNA'sının doku dağılımına bakıldığında, fare beyinde çok büyük miktarlarda bulunduğu ayrıca kalpte de var olduğu gösterilmiştir. κ -reseptörlerin dokularda dağılımı tanımlanmış olmakla

birlikte, bu dokularda reseptörlerin aracılık ettikleri etkilerin daha iyi aydınlatılması gerekmektedir³¹.

K-reseptörlerin bazı agonistleri U-50,488H, EKC, spiradolin, U-69,593; antagonistleri ise Nor-BNI, MR-2266 ve naloksondur³¹.

2.1.1.1.4. Orfan Reseptörler

Orfan reseptörler, sıçan, fare ve insanda tanımlanmış olup türler arasında %90 homologdurlar. Çeşitli isimlendirmeler yapılmış olmakla birlikte insandaki formunun ORL₁ olarak adlandırılması konusunda araştırmacılar arasında fikir birliği oluşmuştur. ORL₁'in endojen peptid agonisti ise bir grup araştırmacı tarafından "nosiseptin"⁴⁵; diğer bir grup tarafından da "orfanin FQ"⁴⁶ olarak adlandırılmış olmakla birlikte her iki isim de literatürde neredeyse aynı sıklıkta kullanılmaktadır.

Klasik opioid reseptörlerine yapısal benzerliği dolayısıyla opioid reseptör ailesinin bir üyesi olarak kabul edilse de aslında ORL₁'in farmakolojik açıdan diğer opioid reseptörlere benzerliği yoktur. μ - κ - ve δ -reseptörlere yüksek affinite gösteren non-selektif ligandlar, ORL₁ reseptörüne düşük affinite gösterirler. Bu opioid benzeri reseptör, opioid ligandlara affinite göstermediği için 1995 yılının sonlarına kadar Türkçe anlamı "öksüz" olan "orphan opioid reseptör" olarak kalmıştır. Ancak iki farklı araştırmacı grubu^{45,46}, klasik opioid reseptörler olan δ -, κ - ve μ -reseptörlerine bağlanmayan; nanomolar konsantrasyonlarda orfan reseptörü aktive eden bir peptid tanımlamışlardır. Reinscheid ve arkadaşları, aynı yıl içerisinde peptid sekansının fenilalanin ile başlayıp glutamin ile bitmesinden yola çıkarak bu 17 amino asitlik peptidi "orfanin FQ" olarak adlandırmıştır⁴⁶. Meunier ve arkadaşları ise aynı peptidi, opioid ilaçların analjezik etkisinin tersine, hayvanlarda ağrıya karşı reaktiviteyi artırdığı için "nosiseptin" olarak isimlendirmişlerdir⁴⁵.

Orfan reseptör, endojen ligandı nosiseptin/ orfanin FQ (NOC/oFQ) için opioid benzeri reseptör- 1 (ORL-1) olarak da ifade edilmektedir.

in situ hibridizasyon çalışmaları ile, serebral korteks, talamus ve hipotalamus gibi santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde ORL-1 lokalizasyonunun varlığı gösterilmiştir⁴⁷. NOC/oFQ da benzer bir dağılım göstermektedir. Buradan yola çıkarak opioid sistemin bellek, nosisepsiyon, öğrenme ve emosyonda rol alabileceği söylenebilir⁴⁸. Bunların yanı sıra NOC/oFQ, erişkin sıçanlarda sistemik olarak ve arka ayak vasküler yatakta vazodilatasyona neden olmaktadır⁴⁹⁻⁵³. Vasküler aktivitesi, etki mekanizması, serebral dolaşımdaki fonksiyonu ile ilgili çok az şey bilinmektedir.

2.1.2. ENDOJEN LİGANDLAR

1970'li yılların başında Hans Kosterlitz ve John Hughes'un savundukları; beyinde opium alkaloidlerinin farmakolojik etkilerine sadece opioid reseptörlerin aracılık etmediği, burada fizyolojik fonksiyon görebilen endojen agonistlerin de varolduğu görüşü ortaya çıkmıştır. Araştırmacılar, daha önceki çalışmalarında morfinle benzerlikleri olan küçük bir molekülün endojen ligand olabileceği düşüncesiyle beyinden elde edilen ekstraktlarda morfin benzeri aktiviteyi ölçmüşlerdir. Analiz için domuz beyninden yeterli materyal izolasyonu yaklaşık iki yıl sürmüş ve araştırmaların sonucunda yakın ilişkili iki endojen opioid tanımlanmıştır. Bunlardan ilki Yunanca "kafanın içinde" anlamına gelen "en kephalos" sözcüğünden esinlenerek adlandırılan, pentapeptid yapılı, enkefalinlerdir^{20,54}.

Enkefalinlerin keşfinin ardından proenkefalin, proopiomelanokortin ve prodinorfin olmak üzere farklı öncülden köken alan üç opioid peptid ailesi tanımlanmıştır. Bu peptidler, μ -, δ - ve κ -reseptörlere karşı değişik affinitelere sahip olmakla birlikte ORL₁ reseptöre affiniteleri

ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, bu peptidlerin hiçbirisi yalnızca özel bir opioid reseptöre bağlanmaz^{55,22}.

Proenkefalin ailesi, [Met]-enkefalinler, [Leu]-enkefalin, bir oktapeptid olan [Met]-enkefalil-Arg-Gly-Leu ve bir heptapeptid olan [Met]-enkefalil-Arg-Phe içerir. [Met]- ve [Leu]-enkefalinlerin δ -reseptörlere yüksek affinitesi vardır. Proenkefalinler, büyük oranlarda nöronal ve nöronal olmayan dokularda birbirinden farklı proseslerle ifade edilirler⁵⁵.

Proenkefalin ailesine ait peptidler, beyin ve omurilikte yaygın dağılım gösterirler; enkefalinergic nöronlar, limbik sistem, beyin korteksi, locus ceruleus, omurilik arka boynuzu, nucleus trigeminus ve periaqueductal gri cevher gibi ağrı yolları üzerindeki merkezlerde bulunurlar. Ayrıca bu peptidlerin vücutta en yüksek konsantrasyonda bulundukları adrenal medulla yanı sıra, ön hipofiz, pankreas, sempatik ganglionlar, gastrointestinal kanal içerisindeki presinaptik sinir uçları ve bazı ganglion hücrelerinde de var oldukları bilinmektedir⁵⁶.

Enkefalinler, intravenöz (i.v) olarak ya da beyin ventrikülleri içerisine enjeksiyonla uygulandıklarında amino- ve karboksi-peptidazlar tarafından kan ve dokuda çok çabuk yıkıma uğradıkları için etkileri çok kısa sürer. Yapılarında kimyasal bir takım değişiklikler meydana getirerek, peptidaz yıkımına dayanıklı ve etkileri uzun süren, analjezik etkili türevleri yapılmıştır. Çok kısa süre etkili doğal enkefalinlerin sürekli uygulanması tolerans meydana getirmediği halde; DADL gibi uzun süreli etki gösteren türevlerin sürekli uygulanması tolerans ve bağımlılık oluşturabilir⁵⁶.

Proopiomelanokortinin (POMK) yıkılmasıyla, hipofiz ön lobunda POMK'den adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile birlikte β -lipotropin meydana gelir; ardından β -lipotropinden bir opioid peptid olan ve 31 amino asit içeren β -endorfin oluşur. Deney hayvanlarında bazı stres

türlerinde adrenal medulladan salınan enkefalinlerin, ön hipofizden salınan β -endorfin ile birlikte stres analjezisi oluşturduğu bildirilmiştir⁵⁶. Başlangıçta β -endorfinin, [Met]-enkefalin öncüsü olduğu düşünülse de birbirlerinden farklı dağılım göstermeleri, öncü olasılığını ortadan kaldırmış ve β -endorfinin kendi başına bir opioid ürün olduğu bildirilmiştir²³.

β -endorfin nöropeptid olarak hipotalamusta arkuat çekirdek ve çevresinde, medullada nucleus tractus solitarius'daki bazı nöronlarda bulunur⁵⁶.

Stres durumunda ön hipofizdeki kortikotrof hücrelerden ACTH ile birlikte β -endorfin salınımı artar. Beyinde ventrikül içerisine β -endorfin enjeksiyonu, güçlü analjeziye sebep olmaktadır. β -endorfinin gravimetrik etkisinin morfine göre 50 kat yüksek olduğu ve bu etkinin nalokson ile antagonize edildiği bilinmektedir. Peptidazlara dayanıklı olduğu için etkisi birkaç saat sürmekle birlikte, sürekli uygulandığında tolerans ve morfine karşı çapraz tolerans oluşur⁵⁶.

Goldstein ve arkadaşları, 1979 yılında, N-terminalinde [Leu]-enkefalin sekansı içeren güçlü bir endojen opioid olan dinorfinin varlığını ileri sürmüştü; ardından 1981 yılında aynı peptidi bir heptadekapeptid özelliğinde, 17 amino asit içeren dinorfin A olarak tanımlamışlardır^{56,57}. Diğer [Leu]-enkefalin içeren endojen peptidlerin de izole edilmesiyle, dinorfin A, dinorfin A(1-8), dinorfin B, α -neoendorfin ve β -neoendorfin gibi opioid peptidlerin ortak bir öncü olan prodinorfinden türedikleri bildirilmiştir. Prodinorfin ailesinin opioid fragmanları, κ -reseptöre yüksek affinite duymakla birlikte, μ - ve δ -reseptörlere de affiniteleri vardır⁵⁵.

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda prodinorfinler, beyine uygulandıklarında zayıf analjezik etkili ve duruma göre anti-

analjezik etkili olmalarına rağmen; omurilik içine ya da intratekal uygulandıklarında güçlü spinal anesteziye neden olurlar⁵⁶.

Prodinorfinden türeyen peptidlerin substantia nigra'da bol miktarda bulundukları bilinmektedir. Hipotalamusta dinorfinler, vazopressin sentezleyen magnasellüler nükleuslarda bulunurlar ve bu nöronların nörohipofizdeki uçlarında depo edilirler⁵⁶.

2.1.3. OPIOİD PEPTİDLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Opioid reseptörlerin tümü G protein ile eşleşmiş reseptörlerdir. Gi/Go proteinleri aracılığıyla hücresel efektörleri ile eşleşmeleri dolayısıyla opioid yanıtların büyük kısmı Pertussis toksinine duyarlıdır. İntakt hayvanlarda, μ -reseptör öforiye, κ -reseptör disöforiye; yine μ -reseptör supraspinal analjeziye aracılık ederken ORL₁'in opioid analjezisinin supraspinal antagonizmasına aracılık etmesi gibi her bir reseptörün farklı davranışlara aracılık etmesi, bu reseptörlerin her birinin farklı hücresel yanıtları tetiklemesinden değil; farklı anatomik dağılım göstermesinden kaynaklanmaktadır²³.

2.1.3.1. Opioid Peptidlerin İyon Kanalları ile Etkileşimleri

Sıçan beyni ve spinal kordu ile yapılan iyontoforetik çalışmalar, morfinin tek tek nöronları inhibe edebileceğini ya da uyarabileceğini göstermiştir. Nöronal uyarılabilirliğin opioidler tarafından inhibisyonu, büyük oranda plazma membranındaki potasyum (K⁺) kanallarının aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Günümüzde opioid peptidlerin, G-proteinin aktive ettiği içeri doğru rektifiye edici (GIRK, G-protein-activated inwardly rectifying), kalsiyumla (Ca⁺²) aktive edilen içeri rektifiye, dendrotoksin-duyarlı ve M tipi kanallar gibi çeşitli K⁺- kanallarını aktive ettiği bilinmektedir⁵⁸. Gi/Go kenetli reseptör ailesinin diğer üyeleri

gibi opioid reseptörlerin de her birinin yüksek eşik değerli voltajla aktive olan Ca^{+2} - kanallarını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bazı hücrelerde opioid reseptör aktivasyonu, hücre içi depolardan Ca^{+2} salınımını sağlayarak ya da dihidropiridin-duyarlı mekanizma ile kalsiyum girişini artırarak, hücre içerisinde serbest kalsiyum konsantrasyonunu artırmaktadır⁵⁹.

2.1.3.2. Opioid Peptidlerin Nörotransmitter Salgılanmasını İnhibe Edici Etkileri

Trendelenburg, opioidlerin nörotransmitter salgılanmasını inhibe ettiğini ilk kez periferik sinir sistemi ile yapılan çalışmalarda göstermiştir. Araştırmacı, 1917 yılında yaptığı çalışmada morfinin kobay ileumunda peristaltik refleksi inhibe ettiğini ilk kez bildirmiş olsa da, bu olayın asetilkolin salınımının inhibisyonundan kaynaklandığının gösterilmesi 40 yıl gibi uzun bir zaman almıştır²³.

Beyinde yapılan ilk çalışmalar, santral sinir sistemi içerisinde nörotransmisyonun anlaşılabilmesi dolayısıyla başarılı olamamıştır. Günümüzde santral sinir sisteminde glutamat, GABA ve glisin salınımının, opioid reseptörlerden herhangi biri aracılığıyla, opioid peptidler tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir. Son yıllarda opioid reseptörlerin direkt olarak nörotransmitter salınım mekanizmasını inhibe edebileceği gösterilmiştir. Böylece opioidler, her biri sinapstan sinapsa değişen öneme sahip bir ya da birden çok mekanizma aracılığıyla nörotransmitter salınımını inhibe edebilirler⁵⁹.

Opioidlerin sinir sistemi üzerinde hakim olan etkisi, inhibitörük yönde olmakla birlikte; supraspinal analjezi ile ilişkili periaquaduktal gri bölge ve öfori/ ödül ilişkili ventral tegmental bölge gibi bazı beyin bölgelerinde eksitatörük etki göstermektedirler. Muhtemel mekanizmalar⁶⁰ ile ilgili karşıt görüşler olsa da günümüzde opioidlerin indüklediği eksitasyonların, opioidlerin direkt eksitatörük etkilerinden kaynaklanmadığı;

disinhibisyonndan kaynaklandığı görüşü kabul görmektedir. Bir nöronun opioidler ile eksitasyonu, o hücre üzerine ara nöronlardan GABA gibi inhibitörük nörotransmitter salınımının inhibisyonunun bir sonucudur. Rostroventral medullada, GABAerjik ara nöronlarda presinaptik olarak yerleşmiş olan μ -reseptörler, disinhibisyona ve nöronal outputun artmasına sebep olurken; postsinaptik ORL₁ reseptörlerinin aktivasyonu bu çekirdekte nöronal outputun inhibisyonu ile sonuçlanır. Böylece, ORL₁ agonistlerinin opioid analjezisini azaltırken; μ -agonistlerinin neden analjeziyi indüklediği anatomik dağılımdaki basit bir farklılık ile açıklanmış olur²³.

2.1.3.3. Opioid Peptidlerin Adenil Siklazı İnhibe Edici Etkileri

Opioid reseptörler diğer Gi/Go-kenetli reseptörler gibi, adenil siklazı inhibe ederek hücre içi cAMP'de bir azalmaya neden olurlar. Primer afferent nöronlarda cAMP, hiperpolarizasyonla aktive olan katyon kanallarının aktivasyonunu module eder⁶¹. cAMP düzeylerini azaltarak opioidler, hiperpolarizasyonla aktive olan katyon kanallarını etkin şekilde inhibe ederler; pacemaker aktiviteyi azaltarak ve aksiyon potansiyellerin ateşlenme oranını düşürerek de nosiseptif bilginin merkezi sinir sistemine akışını azaltırlar. Opioid yoksunluğunda cAMP düzeyleri yükselir, artan protein kinaz A aktivitesi, nörotransmitter salınımını artırır. Ancak, opioidler tarafından adenil siklazın inhibisyonu, protein kinaz A'nın artırdığı transmitter salınımını azaltır²³.

2.1.4. OPIOİD PEPTİDLERİN ETKİLERİ

2.1.4.1. Ağrı Tedavisinde Opioid Peptidler

Opioidler, akut ve kronik ağrıda kullanılan en etkili analjeziklerdir. İntraoperatif, postoperatif ve posttravmatik ağrı gibi tipik akut ağrı durumlarında opioidler, ağrı başlamadan önce (örneğin anestezi sırasında ağrılı uyaran gelmeden) ya da tedavi edici olarak (örneğin ağrılı uyaranın ardından) kullanılır. Akut ağrı, ilaç tedavisine genellikle uyum gösterse de kronik ağrı, malign (kanseri-ilişkili) ya da malign olmayan (nöropatik, inflamatuvar) durumlarda farklılık gösteren daha karmaşık bir ağrıdır⁶¹.

Akut ve kanseri-ilişkili ağrı, opioidlere yanıt verirken; kronik malign olmayan ağrı, çeşitli farmakolojik ve psikolojik, fizyoterapik gibi farmakolojik olmayan tedavi stratejilerini de kapsayan multidisipliner bir tedavi gerektirir. Opioidler, mevcut klinik tabloya göre oral, intravenöz, subkutan, intratekal, epidural, topikal, intraartikular, transnazal olmak üzere çeşitli şekillerde uygulanabilmektedir. Opioid peptidlerin sistemik uygunlamalarının ardından klinik etkilerinde ön beyin önemli rol oynarken; nöroaksiyal enjeksiyonla uygulandıklarında spinal mekanizmalar önem kazanır. Sistemik opioid uygulaması yapılan hastalar ağrının halen var olduğunu, ancak şiddetinin azaldığını ve artık rahatsız edici olmadığını ifade etmektedirler⁶¹.

Nöropatik ağrı ve kas-iskelet ağrısı gibi kanserli olmayan kronik ağrıda ise opioid peptidlerin kullanımı tartışmalıdır. Moulin ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptıkları çift-kör plasebo-kontrollü bir çalışmada opioid tedavisinin maksimum süresinin 9 hafta olduğu tespit edilmiştir⁶². Çoğu araştırmacı, morfinin düşük bağımlılık riskiyle birlikte

analjezik fayda sağladığı görüşünde olsa da, hastaların yaklaşık %60'ında kötü yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir⁶⁶.

Son dönemlerde yapılan çalışmaların çoğu, santral sinir sisteminin dışında opioid reseptörlerin aktivasyonu ile ilgilidir. Bir grup araştırmacı, diş cerrahisinde lokal morfin uygulamasının ardından periferik antinösedisyonun ortaya çıktığını göstermişlerdir⁶⁴. Kronik artriti olan hastalarda, lokal morfin uygulamasının ağrıyı ve muhtemelen inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir^{64,65}. Yanıkların ardından ağrılı ülserler ya da deri lezyonlarında ve kutanöz ağrıda, topikal opioid uygulanmasının antihiperalezik etkili olduğu bildirilmiştir^{66,67}. Bir başka çalışmada ise kornea sıyrılması olan hastalarda lokal morfin uygulanmasının analjezik etkili olduğu gösterilmiştir⁶⁸.

2.1.4.2. Akut Opioid Peptid Uygulamalarının Etkileri

Opioid peptidlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri konusunda yapılan çalışmalar, son yıllarda artış göstermiştir. Miyokardiyal hücreler, atrial natriüretik peptid⁶⁹ ve opioid peptidler⁷⁰ gibi peptidleri sentezleme, depolama ve salgılama özelliğine sahiptirler. Kalbin enkefalinler, endorfinler ve dinorfinler olmak üzere üç opioid peptid türünü sentezleyebildiği; preproenkefalin, prodinorfin ve proopiomelanokortin öncü genlerin ifadenmesinin atrial⁷¹ ve ventriküler^{71,72} kardiyak miyositlerde varlığı ile gösterilmiştir.

Opioid peptid reseptörlerinin dağılımı kalbin bölgelerine göre farklılık göstermektedir. κ -reseptör en yoğun sağ atriyumda; en az sol ventrikülde bulunur³⁰. δ -reseptörler de atriyumlarda yaygın bulunmakla birlikte κ -reseptörler gibi kalbin sağ tarafında sol tarafına göre daha bol miktarda bulunurlar⁷³. Son yıllarda yapılan bir çalışmada kalpte yüksek

affiniteli nosiseptin bağlanma bölgelerinin varlığı gösterilmiş⁷⁴; μ -reseptörlerin ise kalpte bulunmadığı bildirilmiştir^{30,75}.

Opioid peptid reseptörlerinin ve fonksiyonlarının kalp dokusundaki dağılımlarının farklı olması, bu peptidlerin lokal, nöronal ve kalp dokusunun homeostazisinde rol oynadığını göstermektedir³¹. Sıçanlarda iskemik ön koşullamayı δ -selektif agonistin taklit; antagonistin ise bloke ettiği gösterilmiştir⁷⁶. κ -agonistin, kalp atım hızı ve kontraktilitesinde azalmaya sebep olduğu bir başka çalışmada ise, bu azalma kronik agonist uygulanmasıyla engellenmiştir. Böylece opioidlerin akut ve kronik etkilerinin farklı olabileceği gösterilmiştir⁷⁷.

Opioid reseptör blokajının kalbin, β -adrenerjik stimülasyonuna yanıtını güçlendirmesi⁷⁸, endojen opioidlerin kardiyak adrenerjik stimülasyonu azaltıcı yönde etkili oldukları görüşünü ortaya çıkarmaktadır. Buna karşılık aksine, adrenerjik uyarılar, kardiyak opioid reseptör sayısını ve affinitesini artırarak⁷⁵ bu iki sistem arasında bir geribildirim döngüsü sağlamaktadır. Endojen opioid peptidlerin (enkefalinler ya da dinorfinler), kardiyak opioid reseptörler aracılığıyla parasempatik ve sempatik kardiyak kontroller arasındaki resiprokal etkileşimde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir; ancak bu etkinin daha detaylı olarak araştırılması gerekmektedir⁷³.

Morfinin yüksek dozları, vagus aracılı bradikardi ile ilişkilendirilebilir. Arteriyel kan basıncı, bradikardinin ve azalan sempatik reflekslerin bir sonucu olarak düşer⁶¹. Bununla birlikte, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda⁷⁹ ve miyokardiyal iskem/reperfüzyon kaynaklı aritmilerde⁸⁰ opioidlerin baskılayıcı etkisi vardır. Kısa periyodlar halinde koroner arter oklüzyonunu takiben meydana gelen doku hasarının opioidler tarafından önlenmesi, opioidlerin kardiyoprotektif (iskemik ön koşullama) etkilerinin olduğunu göstermektedir⁸¹. Burada ileri sürülen

mekanizma, kardiyomiyositlerde mitokondriyal ATP-duyarlı K^+ kanallarının (K^+_{ATP} kanalları) aktivasyonudur. Mitokondriyal K^+_{ATP} kanallarının açılmasının, mitokondriyal bütünlüğün korunması, mitokondriyal membran potansiyelinin dağılması, kalsiyum overloadunun azalması ve apoptotik hücre ölümüyle koruyucu olduğu düşünülmektedir^{82,83}.

Kardiyovasküler sistem yanı sıra, opioid peptidlerin solunum sistemi üzerindeki etkileri de önemlidir. Opioid peptidlerin solunum sistemi üzerindeki etkileri baskılayıcı yönde olup, en korkulan yan etkilerinden bir tanesidir. Bu baskılayıcı etki, μ - ve δ -reseptör aracılıdır ve beyin sapında yer alan pre-Boetzingler kompleksindeki (PBC), ritm oluşturuu respiratuvar nöronların direkt inhibisyonu ile gerçekteşir⁸⁴. Opioidler, hiperkapni ve hipoksi durumlarında ventilatuvar yanııt doz bağımlı baskılar^{85,86}. Opioid dozunun artışı ile solunum hızı yavaşlar, tidal volüm önce artar ancak daha sonra azalır. Yüksek doz, apneye neden olabilir⁶¹.

Serotonin 4(a) reseptörleri (5-HT4(a) reseptörleri), respiratuvar PBC nöronlarda ifade edilirler ve selektif aktivasyonları, spontan solunumu korur. 5-HT4(a) reseptörleri ve μ -reseptörleri hücre içi cAMP konsntrasyonunu zıt yönde etkilerler. Sıçanlarda 5-HT4(a) reseptöre özgü agonist uygulanması, fentanilin analjezik etkisini değıştirmeksizin, fentanil aracılı solunum depresyonunu engeller⁸⁴.

Opioid peptid reseptörlerinin bağırsak sinir pleksuslarında, sakral pleksusta, safra kanalları boyunca, üreterler ve mesanede bulundukları gösterilmiş ve opioid peptidlerin sindirim fonksiyonlarına önemli zararlar verebildikleri bildirilmiştir. Opioidler tüm bu bölgelerdeki düz kasların tonik kontraksiyonlarını uyarırken; normal ilerletici aktiviteyi azaltırlar. Bağırsakların normal sekresyonları ve peristaltik hareketlerinin inhibisyonu, beklendiğı gibi su emiliminin artmasına ve konstipasyona

neden olur. Bu sebeple, kanser tedavisi alan hastalar gibi, kronik opioid kullanan hastalarda devam eden konstipasyon tablosu ortaya çıkar. Opioidlerin peristaltizm üzerindeki inhibitör etkileri, enterik sinir sistemi ve presinaptik asetil kolin (ACh) salınımının blokajı aracılığıyla gerçekleşmektedir⁸⁷. Townsend ve ark. opioidlerin, inhibitör enterik nöronlardan NO salınımının baskılanması ya da opioid reseptör ifadelendiren düz kas hücrelerinin direkt aktivasyonu ile intestinal kaslarda kasılma ve tonik spazmlara neden olduğunu ileri sürmektedirler⁸⁸.

Opioid peptidlerin pupil kontraksiyonları üzerinde etkili oldukları gösterilmiştir. Opioidler, okülomotor sinirin Edinger-Westphal çekirdeğine direkt etki ederek, parasempatik tonusu artırır. Böylece göz bebeklerinde miyozis meydana gelir. Bu etki, subanaljezik çok düşük dozlarda bile görülebilmektedir. Bu etkiye karşı tolerans gelişebildiği; kronik kanser ağrısı olan hastalarda olduğu gibi, uzun süre çok yüksek dozlarda opioid kullanan hastaların gözbebeklerinde sürekli miyozis olabildiği gösterilmiştir⁸⁹.

Opioidler, rafe nükleusları gibi medullar öksürük merkezleri üzerine direkt baskılayıcı etki gösterirler⁶¹.

2.1.4.3. Kronik Opioid Peptid Uygulamalarının Etkileri

2.1.4.3.1. Tolerans

Tekrar eden ya da uzun süren opioid kullanımı, opioid reseptör değişiklikleri ya da nosiseptif uyarının progresif olarak artışıdan kaynaklanan bir fenomen olarak ifade edilen belirgin bir tolerans gelişimine sebep olur. Analjezi ve solunum depresyonu gibi, opioidlerin baskılayıcı etkilerine karşı hızla tolerans gelişirken; konstipasyon ya da miyozis gibi uyarıcı etkilere karşı tolerans gelişimi oldukça yavaştır. Kanserli ağrıya

karşı uzun süreli opioid tedavisinde, dozları artırarak uygulamak gereklidir; bunun sebebinin tümör büyümesi olabileceği düşünülmektedir. Yapılan klinik çalışmaların çoğuna göre, ağrı tecrübesi olan hastalarda daha seyrek tolerans gelişmektedir. Yaklaşık 2.000 kanser hastası ile yapılan bir çalışmada, bir yıldan uzun süre morfin kullanan hastaların % 50'sinden daha azında, günlük morfin dozunun artırıldığı gösterilmiştir^{61,90}.

2.1.4.3.2. Fiziksel Bağımlılık

Diğer birçok ilaç gibi, opioidlerin çok uzun süre devamlı kullanımı fiziksel ve belki psikolojik bağımlılık yaratmaktadır. İlaç kullanımının bir anda kesilmesi tedirgin olma, tüylerin ürpermesi, burun akıntısı, midriazis, titreme, diyare, ilaca yönelme gibi stereotipik çekilme sendromlarına yol açar⁹¹. Bahsedilen semptomların başlama hızı, opioid etkisinin ortadan kalkma (ilacı kesme) hızı ile ilişkilidir. Opioid antagonisti uygulanmasıyla ani ve zamanından önce yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. Yoksunluk semptomları, tekrar opioid agonistleri uygulanarak hızla geri çevrilebilir.

Fiziksel bağımlılık, “ilaç arayışı içerisinde olma” davranışı ile psikolojik bağımlılık ya da alışkanlıktan farklıdır⁹².

2.1.5. OPIOİD PEPTİD AGONİST ve ANTAGONİSTLERİ

2.1.5.1. Morfin ve Opioid Peptid Agonistleri

Morfin, narkotik analjezik ilaçlar içerisinde güçlü ve en ucuz olanlardan bir tanesidir. Morfin, genellikle kas içi ya da cilt altı uygulanır ve doku içerisinden çabuk ve tam olarak absorbe edilir. Bu yoldan uygulandığında etkisi ortalama 20 dk. da başlar, 45-90 dk. da maksimuma erişerek 4-6 saat devam eder. İntravenöz uygulanan morfinin ise analjezik etkisi daha kısa sürede ortaya çıkar ve kısa sürelidir. Ayrıca morfin, ağız

yoluyla alınabileceği gibi, burun mukozasına solüsyon olarak uygulanabilmektedir⁵⁶.

Morfin, %25-35 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Büyük bir kısmı, karaciğerde insanda inaktif bir metabolit olan morfin-3-glukuronata dönüştürülürken az bir kısmı etkin bir metabolit olan ve santral sinir sistemine girebilen morfin-6- glukuronata dönüştürülür. Morfinin az bir kısmı karaciğerde morfin-3-sülfata dönüştürülür; bu sülfat kongugatın analjezik etkili olduğu deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Morfin, ağrının azalmasını her zaman engellemediği halde, ağrıya bağlı gelişen reaksiyonları neredeyse daima azaltarak, hastanın dayanma kapasitesini artırır. Morfin öfori, sedasyon, hareketlerde azalma, hareket etmeye karşı isteksizlik, çevreye karşı ilgisizlik, bazı kişilerde uyku hali oluşturur. Kurbağa gibi solunum depresyonundan etkilenmeyen hayvanlarda yüksek dozda uygulandığında konvülzan etki yapar. İnsan, köpek, maymun ve sıçanlarda davranışsal depresyona neden olurken, fare, domuz ve atlarda eksitasyona neden olur. Morfin, solunumu ve bulbustaki öksürük merkezini baskılar. Bulantı ve kusmaya, gözlerde miyozise, baş dönmesi ve hipotermiye neden olur⁵⁶.

Morfin, μ - ve kısmen κ -reseptörleri aracılığıyla sindirim sistemini de etkiler. Ağızda kuruluk yapar, midenin HCl salgısını ve motilitesini azaltır, boşalmasını geciktirir. İnce ve kalın barsaklarda tonusu artırır, itici peristaltik hareketleri inhibe ederken, itici olmayan hareketleri hızlandırır. İdrar yapmada güçlük ve idrar retansiyonu yapabilir, üreter tonusunu artırabilir⁵⁶.

Meperidin, morfinin sentetik agonisti olmakla birlikte morfinden daha zayıf analjezik etkiye sahiptir. Sedasyon, öfori ve solunumun baskılanmasına neden olur. Morfinden daha az bulantı, kusma ve konstipasyon yapar. Etki süresinin kısa olması vücutta çabuk metabolize edilmesinin sonucudur. Etki süresinin kısalığı nedeniyle, devamlı kullanılması halinde meperidine karşı tolerans, morfine karşı toleranstan daha yavaş gelişir. Metadonun etkisi morfinden daha geç başlar ve uzun sürer. Öfori yapıcı ve sedatif etkileri daha zayıftır. Spazmojenik etkileri morfinden daha hafiftir⁵⁶. Farklı μ -opioid reseptörleri aracılığıyla oluşan yanıtlar, bireysel farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin hasta, morfini tolere edemezken, eş analjezi ortaya çıkaran metadonu tolere edebilir⁹³.

Kodein, morfinin fenolik hidroksil grubundan metillenmiş türevidir. Hafif ve orta şiddetteki ağrılara karşı ağızdan tek başına ya da aspirin veya benzeri bir steroid olmayan analjezik ile birlikte kullanılabilir⁹³.

Heroin, morfinin yarı sentetik türevidir ve morfinden 2,5 kat daha güçlü analjezik etkiye sahiptir. Suda ve lipidde çözünürlüğü morfinden daha fazladır ve beyne daha hızlı gider. Morfinden daha az bulantı, kusma ve hipotansiyon yapar. Morfinden daha fazla öfori yaptığı iddia edilse de, fark çok belirgin sayılmaz⁵⁶.

2.1.5.2. Opioid Peptid Antagonistleri

Naltrekson, etki süresi oldukça uzun olan bir opioid peptid antagonistidir (24-48 saat). Naltrekson alındığı sürece kişi heroin veya benzeri bir ilaç olsa bile, bunların keyif verici etkileri ortaya çıkamaz. Detoksifikasyon yapılmış opioid bağımlılarında, hastanın opioide özlemini ortadan kaldırır ve kişinin kendisini kontrol altına almasına yardımcı olarak rehabilitasyonu kolaylaştırır⁵⁶.

Nalokson, psikomimetik etki ya da solunum depresyonu yapmaz, bağımlılık yapma potansiyeli yoktur. Deney hayvanlarında kullanılan doza göre analjezik ya da tersine antianaljezik etkili olabildiği gösterilmiştir ancak bunun terapötik değeri yoktur. Deney hayvanlarında, beyin periaquaduktal bölgesinin ve beyin sapında ağrı yolları ile ilişkili diğer nükleusların elektriksel uyarımı ile oluşturulan analjeziyi antagonize edebildiği gösterilmiştir. μ -, κ - ve δ - reseptörlerin hepsini bloke edebildiği ancak μ -reseptörlerin naloksona duyarlılığının diğer reseptörlere oranla daha fazla olduğu bilinmektedir. Nalokson, morfin ve benzerlerinin yaptıkları solunumun baskılanmasını, analjeziyi, komayı, miyozisi, konvülsiyonu, sindirim sistemindeki etkilerini, hipotansiyonu ve hiperglisemiye antagonize eder. Nalokson, fizyolojik dozlarda kullanıldığında belirgin bir etki yapmaz, bağımlılık ve tolerans oluşturmaz⁵⁶.

Naltrindol, seçiciliği yüksek δ -opioid reseptör antagonistidir. Santral uygulandığında doz bağımlı olarak kokainin öldürücü etkisini azaltırken, periferik uygulandığında değişikliğe neden olmaz. Naltrindol, μ - ve κ -reseptörlere göre δ -opioid reseptöre karşı seçiciliği 100 kat daha fazladır. Subkutan 20 mg/kg ya da intratekal 30 mg/kg naltrindol uygulanması, μ - ve κ -reseptör agonistlerinin oluşturduğu analjeziyi değil; δ -opioid agonistlerinin indüklediği analjeziyi engeller⁹⁴.

2.2. EGZERSİZ

Fiziksel aktivitenin sağlık üzerindeki yararlı etkileri uzun yıllardan beri bilinmektedir. Düzenli egzersizin, kalp-damar sistemi hastalıkları, diyabet, obezite, nörodejenerasyon gibi bazı hastalıklarda önleyici ve tedavi edici rol oynadığı gösterilmiştir^{95,96}.

Egzersiz, kardiyovasküler ve pulmoner kapasiteleri artırır⁹⁷, kas iskelet sistemini güçlendirir, fiziksel uygunluğu (fitness), vücudun düzgün şekillenmesini ve gençlerde boy uzamasını sağlar⁹⁸. Düzenli yapılan aerobik egzersiz, beyin kan akımını artırır, oksijenasyonu ve nörotrofik faktörleri etkileyerek öğrenmeyi kolaylaştırır⁹⁶, bilişsel fonksiyonları iyileştirir⁹⁷. Egzersizin morfolojik ve fizyolojik etkileri yanı sıra çeşitli mutluluk verici (endorfin-enkefalin) ve kendini iyi hissettirici (adrenalin-serotonin) hormonların salınımını artırarak⁹⁹ ruh hali üzerinden de olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir^{100,101}. Son yıllarda egzersizin, obezitenin azaltılması, hipergliseminin önlenmesi, kan lipidlerinin, sistemik kan basıncının düşürülmesi gibi metabolik etkilerinin yanında, dengeyi geliştirdiği, düşme faktörünü azalttığı da gösterilmiştir⁹⁵.

Egzersiz, metabolik reaktif oksijen türlerini (ROS) ve anti-oksidan savunma sistemini tetikler¹⁰². Açığa çıkan ROS'un pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı ve şiddetli bir egzersizde kas hasarı ve kas liflerinin dejenerasyonuna sebep olarak toparlanma (geri dönüş süreci) süresini uzattığı bilinmektedir¹⁰³. ROS'un aynı zamanda, egzersize uyumda redoksa duyarlı transkripsiyon faktörlerini indükleyerek, anti-inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu sağladığı ve böylece egzersizin organizmaya olan yararlı etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir¹⁰⁴.

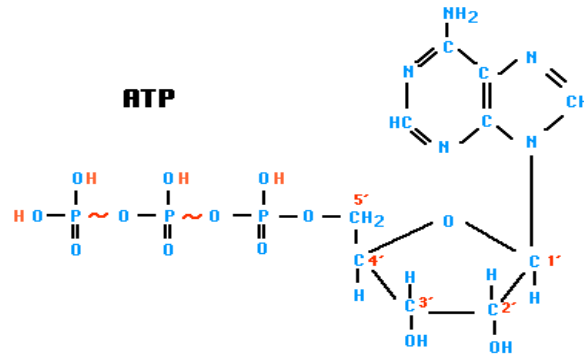
Organizma egzersizi bir stres faktörü olarak da algılamaktadır⁸. Orta ve yüksek şiddette yapılan egzersiz, plazma kortizol

düzeylerini anlamlı derecede yükseltirken; düşük şiddette yapılan egzersizin plazma kortizol düzeyini azalttığı gösterilmiştir¹⁰⁵.

2.2.1. EGZERSİZDE ENERJİ KAYNAĞI ve METABOLİZMA

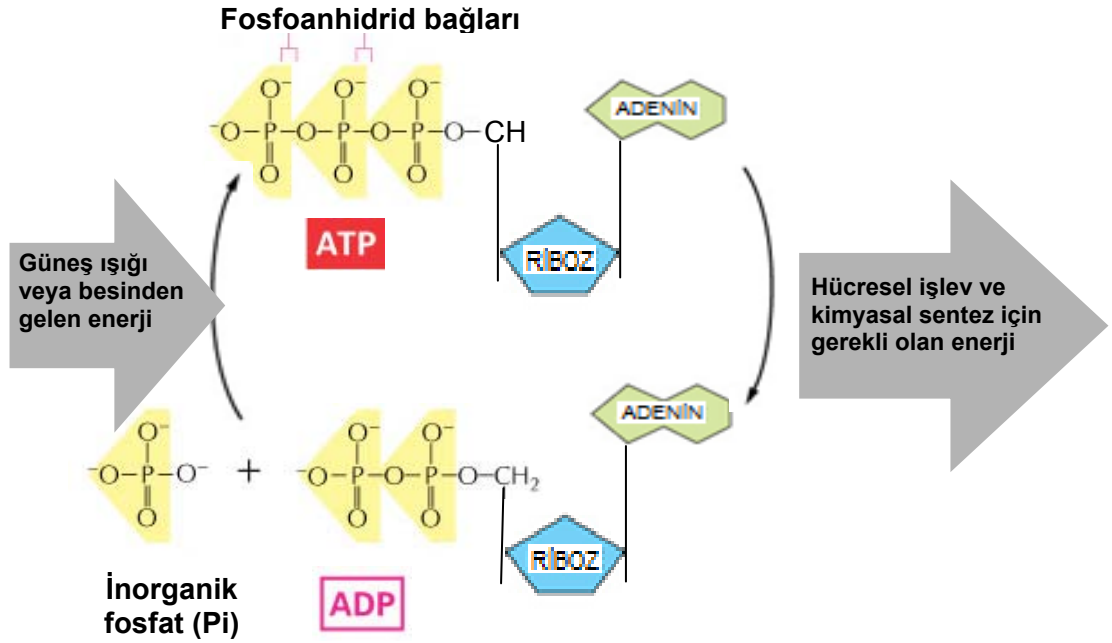
2.2.1.1. Adenozin Trifosfat (ATP)

ATP, bir adenozin ve üç fosfat grubundan meydana gelen bir bileşik olup (Şekil 1), bütün kas hücrelerinde depolanır. Bu bileşiğin yıkımıyla açığa çıkan enerji, hücreler tarafından kullanılır.



Şekil 1: ATP'nin molekül yapısı¹⁰⁶

ATP molekülünün terminal bölgesindeki fosfat gruplarından bir tanesinin ayrılmasıyla adenozin difosfat (ADP) ve inorganik fosfat (Pi) açığa çıkarken bu sırada yaklaşık olarak 7-12 kilokalori (kcal) enerji de serbest hale geçer¹ (Şekil 2).



Şekil 2: ATP'nin yıkımı ve yeniden sentezi¹⁰⁷

ATP eldesi için enerji sağlayıcı üç genel kaynaktan söz etmek mümkündür¹;

1. ATP- Fosfokreatin (FK) sistemi: ATP resentezi için gereken enerji, fosfokreatinden elde edilir.
2. Anaerobik glikoliz ya da laktik asit sistemi: ATP, glukoz ya da glikojenin kısmi indirgenmesi ile elde edilir.
3. Oksijen Sistemi: Karbohidratların ve yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren sistemdir.

2.2.1.2. Anaerobik Metabolizma

Anaerobik metabolizma, soluduğumuz oksijenin varlığına ihtiyaç duymayan bir takım kimyasal reaksiyonlar aracılığıyla ATP resentezini ifade etmektedir. ATP eldesi için kullanılan sistemler içerisinde ATP- FK sistemi ve anaerobik glikoliz/ laktik asit sistemi anaerobiktir¹.

2.2.1.2.1. ATP-Fosfokreatin Sistemi (Fosfojen Sistemi):

Fosfokreatin (FK), ATP gibi kas hücrelerinde depolanır ve her ikisinin de fosfat grupları içermeleri dolayısıyla bu sisteme “fosfojen sistemi” de denir. FK, fosfat grubunun ayrılmasıyla büyük miktarda enerji çıkışı sağlar ve bu özelliğiyle de ATP molekülüne benzerlik gösterir. Bu ayrılmanın sonucu olarak kreatin (K) ve inorganik fosfat (Pi) açığa çıkar. Kas kasılmaları sırasında ATP yıkılır yıkılmaz, FK’nın yıkımı sırasında açığa çıkan enerji ile birlikte ADP ve Pi tekrar ATP meydana getirirler. Benzer şekilde, K ve Pi’ den tekrar FK’ nın yapımı için gerekli olan enerji de ATP yıkımından sağlanmaktadır. Bu olaylar, egzersiz sonrası toparlanma (geri dönüş süreci) sırasında gerçekleşir. Bu nedenle, yüksek hızlı sürat koşusu gibi aktivitelerde FK depoları tükendiğinde, iyileşme başlayana kadar etkin bir takviye olamamaktadır¹.

Kaslarda depo FK, ATP’den daha fazladır çünkü FK, ATP resentezi için gerekli enerjiyi sağlamaktadır. Yaklaşık 70 kg olan bir kişide, toplam kas kütlesinin 30 kg olduğu düşünülürse, 120-180 mM ATP ve 450-510 mM FK ile birlikte toplam 570-690 mM fosfojen total kas kütlesi içerisinde depolanmaktadır. ATP’den 1.2-1.8 kcal; FK’den 4.5-5.1 kcal olacak şekilde yaklaşık 5.7-6.9 kcal enerji sağlanmakta ancak bu miktar egzersiz sırasında yetersiz kalmaktadır. 100 m sürat koşusu sırasında 10. saniyeden sonra çalışan kaslarda fosfojen depoları tükenir. Fosfojen sisteminden elde edilen ATP enerjisi sınırlıdır, total ihtiyacı karşılayamaz.

Fosfojen sistemi, sürat koşularındaki güçlü ve hızlı çıkışlar, yüksek atlama ve gülle atma gibi tamamlanması birkaç saniye süren sporlarda önem kazanmaktadır. Fosfojen sistem olmadığında hızlı ve güçlü hareketler yapılamaz çünkü bu hareketler ATP enerjisinin çok hızla elde edilebilmesi ile gerçekleştirilebilir¹.

2.2.1.2.2. Anaerobik Glikoliz / Laktik Asit Sistemi

Anaerobik glikoliz, bir dizi kimyasal reaksiyonlar sonucu gerçekleşmektedir. Yaklaşık 12 basamaklı olan bu reaksiyonlar, ilk kez 1930'larda Gustav Embden ve Otto Meyerhof tarafından keşfedildiği için bu sistem "*Embden-Meyerhof Döngüsü*" olarak da anılmaktadır¹.

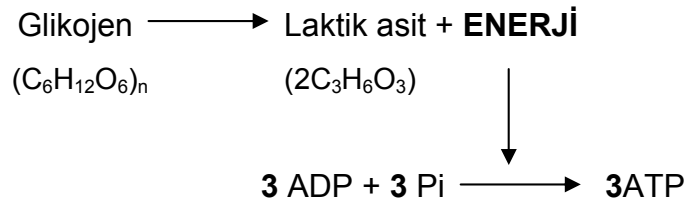
Vücutta tüm karbohidratlar, basit şeker formu olan glukoz dönüşerek hemen kullanılabilecekleri gibi, daha sonra kullanılmak üzere karaciğer ve kaslarda glikojen şeklinde depolanabilirler. Amaca göre değişmekle birlikte, metabolizma yönünden karbohidratlar, glukoz ve glikojen birbirlerine denkdirler.

Laktik asit, anaerobik glikoliz ürünü olup kas yorgunluğu ile ilişkilidir. Holloszy ve arkadaşları egzersiz yapan kişinin şiddetli kas yorgunluğu ile durmak zorunda kalmasından önce biriken laktik asit miktarının bir üst sınırı olması gerektiğini göstermişlerdir¹⁰⁸. Sahlin ve ark ile Triveldi ve ark, bu sınırın muhtemelen kasta laktik asit birikimiyle birlikte hücre içi pH'nın düşmesi ve bunun sonucu olarak hız kısıtlayıcı enzim olan fosfofruktokinaz (FFK)'ın inhibisyonunun gerçekleşmesi olabileceğini bildirmişlerdir^{109,110}.

Glikojen, bir seri kimyasal reaksiyon sonunda laktik asite parçalanır. Bu parçalanma sırasında açığa çıkan enerji ATP'nin tekrar sentezinde kullanılır (Şekil 3). Bu kimyasal reaksiyonlar dizisinde her bir

basamak yeterli hızda gerçekleşmelidir. Hız kısıtlayıcı enzimler arasında en önemlisi fosfofruktokinaz olmakla birlikte; diğer kontrol enzimleri hekzokinaz, piruvat kinaz ve laktik dehidrojenazdır ¹¹.

Anaerobik glikoliz sırasında, glikojenden sadece birkaç mol ATP elde edilebilir. Anaerobik glikoliz sırasında bir mol (180 gr) glikojen yıkımından sadece üç mol ATP elde edilirken; yeterli oksijen varlığında aynı miktarda glikojen yıkımından 39 mol ATP elde edilir.



Şekil 3: Glikojenden anerobik yolla ATP eldesi¹

Egzersiz sırasında anaerobik glikoliz yoluyla elde edilen ATP aslında üç molden daha azdır. Bunun nedeni tükenme egzersizi sırasında kasların ve kanın yorgunluk başlamadan önce sadece 60-70 gr. laktik asit birikimini tolere edebilmesidir. Eğer 180 gr glikojenin tamamı egzersiz sırasında anaerobik yolla yıkılacak olursa 180 gr laktik asit oluşur ve tolere edilemez. Bu nedenle teorik bilgilerden farklı olarak pratikte, ağır egzersiz sırasında kanda ve kaslarda laktik asit tüketici düzeye ulaşmadan önce anaerobik yolla sadece 1-1,2 mol (1000-1200 mM) ATP elde edilebilir.

400 m ve 800 m sürat koşuları gibi 1-3 dakika içerisinde maksimum hızda yapılan egzersizlerde ATP eldesi için hem fosfojen sistemine hem de anaerobik glikolize ihtiyaç vardır¹.

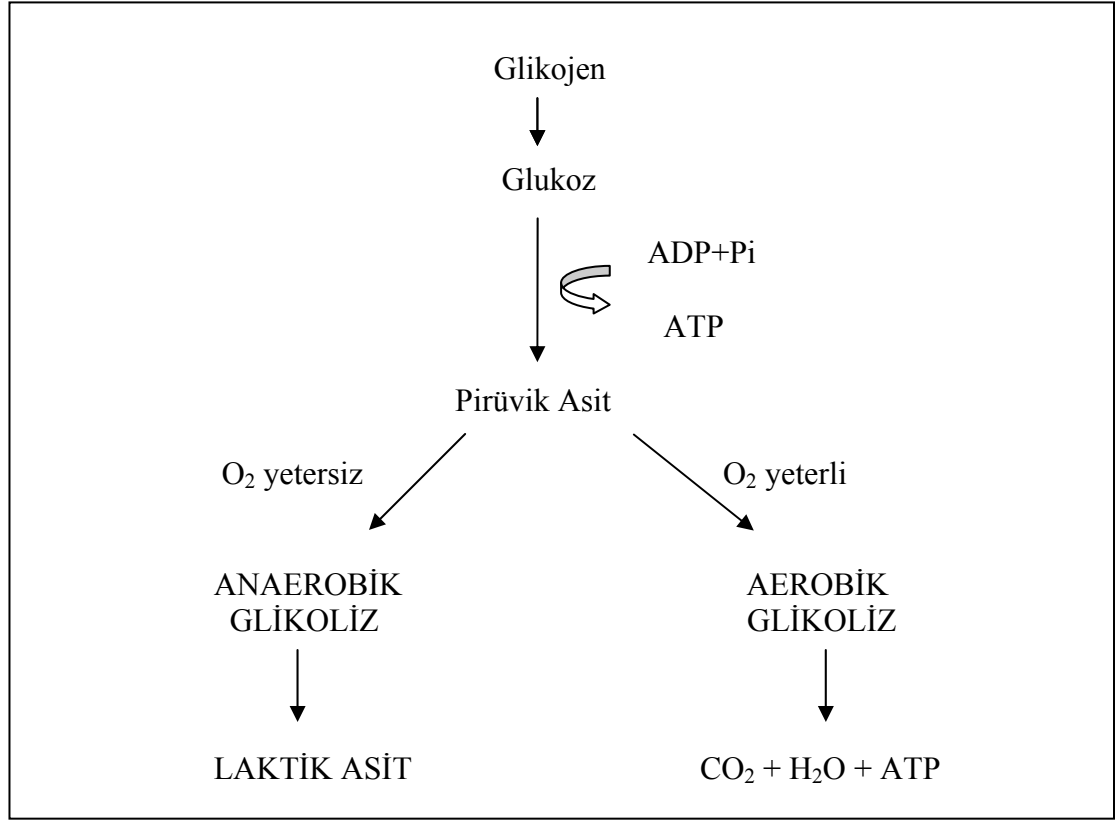
2.2.1.3. Aerobik Metabolizma

Oksijen varlığında, bir mol glikojenin tamamı karbondioksit (CO_2) ve suya (H_2O) yıkılarak 39 mol ATP eldesi için gereken yeterli miktarda enerji açığa çıkar. Aerobik sistem, ATP enerjisinin en fazla oranda karşılandığı yol olmakla birlikte daha karmaşıktır. Anaerobik sistemde olduğu gibi aerobik sistemdeki reaksiyonlar da kas hücresi içerisinde gerçekleşir, ancak farklı olarak burada mitokondri gibi hücre içi kompartmanlar da önemli rol oynar. Mitokondrilerin membranları, aerobik metabolizma için gereken enzim sistemlerinin çoğunu içeren krista adı verilen içeriye doğru katlanmalara sahiptir.

Aerobik sistemde yer alan reaksiyon dizileri, aerobik glikoliz, Krebs döngüsü ve elektron taşıma zinciri (ETZ) olmak üzere temelde üç bölümde incelenebilir¹.

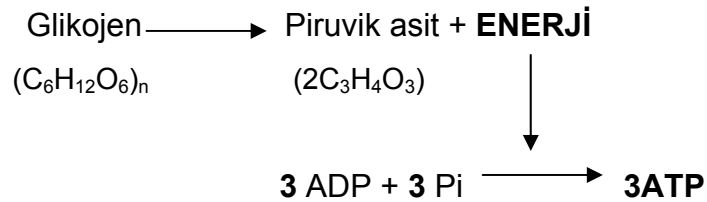
2.2.1.3.1. Aerobik Glikoliz

Glikojenin CO_2 ve H_2O 'ya aerobik yolla yıkılım dizisinin ilk basamağı, genellikle anaerobik yolak olduğu bilinen glikolizdir. Ancak anaerobik glikolizden farklı olarak aerobik glikoliz yeterli oksijen varlığında gerçekleşir.



Şekil 4: Anaerobik ve aerobik glikoliz¹

Oksijenin varlığında, ATP resentezinden sonra laktik asit öncülü olan pirüvik asitin aerobik sisteme dahil olmasıyla laktik asit birikimi önlenir. Böylece aerobik glikoliz sırasında bir mol glikojen iki mol pirüvik asite yıkılırken üç mol ATP eldesi için gereken enerji de açığa çıkmış olur (Şekil 4, Şekil 5).



Şekil 5: Aerobik glikoliz ile glikojenden ATP eldesi¹

Diğer yandan iki mol nikotinamid adenin dinükleotidin (NAD^+) redükte olmasıyla iki mol nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) meydana gelir. Her bir NADH , ETZ' ye girdiğinde üç mol ATP elde edilir.

2.2.1.3.2. Krebs Döngüsü

Aerobik glikoliz sırasında meydana gelen pirüvik asit, mitokondride Krebs Döngüsü adı verilen bir takım reaksiyonlar dizisi ile yıkılır. Bu döngü, *Trikarboksilik asit (TCA)* ya da *sitrik asit döngüsü* olarak da anılır¹.

CO_2 'in, hızla pirüvik asitten ayrılmasıyla üç karbonlu olan bu bileşik, iki karbonlu asetil grubu (asetaldehit) haline gelir. Asetaldehitin, ko-enzim A ile birleşmesiyle asetil ko-enzim A meydana gelir. Krebs Döngüsü sonunda da yine CO_2 açığa çıkar. Her iki şekilde de açığa çıkan CO_2 'in tamamı kana diffüze olarak akciğerlere taşınır, vücuttan uzaklaştırılır.

Krebs Döngüsü'nde CO_2 oluşumu ve elektronların uzaklaştırılması kısaca şu şekilde özetlenebilir:

Karbon (C), oksijen (O) ve hidrojen (H) atomlarını içeren pirüvik asitten oksidasyonla H atomu uzaklaştırıldığında CO_2 'i oluşturacak olan C ve O atomları kalır. Böylece Krebs Döngüsü'nde pirüvik asitin oksidasyonu sonucu CO_2 açığa çıkmış olur¹.

Krebs Döngüsü ile her bir glikojen molekülünden iki mol ATP elde edilir. Döngünün dört farklı bölgesinde uzaklaştırılan H^+ iyonları, ETZ' ye katılır; H_2O ve ATP açığa çıkar¹.

2.2.1.3.3. Elektron Taşıma Zinciri (ETZ)

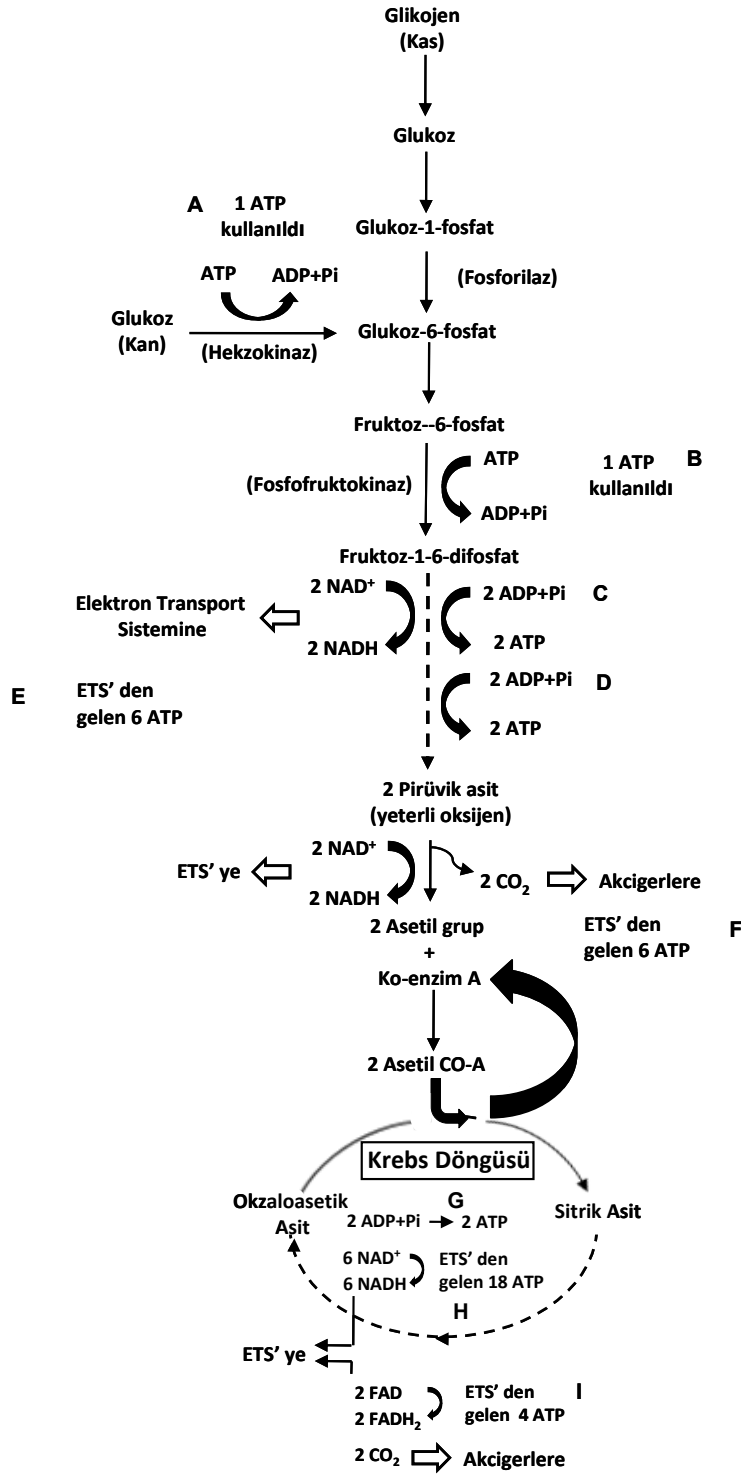
Glikojen yıkımının son ürünü olan H_2O , H^+ iyonları, Krebs Döngüsü'nde uzaklaştırılan elektronlar ve solunan oksijen ile meydana getirilir. H_2O 'nun olduğu reaksiyonlar dizisi, Elektron Taşıma Zinciri (ETZ) ya da *Respiratuvar Zincir Reaksiyonları* olarak adlandırılır¹.

H^+ iyonları ve elektronlar ETZ'ye, flavin adenin dinükleotid ($FADH_2$) ve NADH ile katılırlar; son ürünün H_2O olduğu çeşitli enzimatik reaksiyonlar ile "elektron taşıyıcılar" tarafından oksijene doğru taşınırlar. Sonuçta dört H^+ iyonu, O_2 ile birleşerek iki mol H_2O meydana getirirler. Elektronlar ETZ'ye taşındığında yeniden ATP elde edilir. ETZ'ye katılan her NADH'dan üç mol ATP, her $FADH_2$ 'den ise iki mol ATP elde edilir (Şekil 6).

Böylece bir mol glikojenin aerobik yıkımından; aerobik glikoliz ile üç ATP, ETZ'ye giren NADH ile 30 ATP, $FADH_2$ ile dört ATP, Krebs Döngüsü ile de iki ATP olmak üzere toplam 39 mol ATP elde edilir¹ (Tablo 1).

Tablo 1: Oksidatif yoldan net ATP sentezi¹

Net ATP Sentezi		
Kan Glukozundan Gelen		Kas Glikojeninden Gelen
A	- 1	
B	- 2	- 1
C	0	+ 1
D	+ 2	+ 3
E	+ 8	+ 9
F	+ 14	+ 15
G	+ 16	+ 17
H	+ 34	+ 35
I	+ 38	+ 39



Şekil 6: Oksidatif yoldan ATP eldesi¹

2.2.1.4. İstirahat ve Egzersiz Sırasında Aerobik ve Anaerobik Sistemler

2.2.1.4.1. İstirahat Halinde

İstirahat halindeyken besinlerden elde edilen enerjinin 2/3' si yağlardan, 1/3'i ise karbohidratlardan (glikojen ve glukoz) sağlanır. Proteinlerin ise bu enerji eldesine katkısı çok azdır. Faaliyet sırasında aerobik sistem enerji sağlamada önem kazanır çünkü kalp ve akciğerler gibi oksijen taşıyıcı vücut sistemleri her hücreye yeterli oksijen taşıyabilme kapasitesine sahiptir ve böylece istirahat döneminde tüm enerji ihtiyacını karşılayabilecek yeterli ATP sağlanabilir. Her ne kadar faaliyet sırasında aerobik sistemden bahsediliyorsa da az miktarda (yaklaşık 10 mg/100 ml kan) ve devamlı olarak laktik asit de kanda bulunmaktadır. Bunun sebebi, pirüvik asitten laktik asit oluşumu sırasında rol alan katalizör enzim, laktik dehidrojenazın (LDH) bol miktarda bulunuyor olmasıdır. Laktik asit düzeyinin sabit olması ve birikmemesi anaerobik glikolizin faaliyet için uygun olmadığını göstermektedir¹.

Çoğu zaman bahsedilmemekle birlikte proteinler de aslında ATP kaynağı olarak bilinirler. Ancak proteinler, sadece istirahat halinde çok küçük miktarlarda katkıda bulunurken; egzersiz sırasında çoğunlukla bir katkılarının olmadığı varsayılır. İleri düzeyde açlık sırasında karbohidrat yokluğunda ya da çok uzun dayanıklılık gerektiren sporlarda, protein katabolizması önem kazanır¹.

Özetle, istirahatteyken enerji için kullanılan gıda maddeleri yağlar ve karbohidratlar; ATP kaynağı ise aerobik sistemdir.

2.2.1.4.2. Egzersiz Sırasında

Kas glikojeni egzersiz sırasında en büyük karbohidrat kaynağı olmakla birlikte, yıkım oranı egzersizin şiddetine bağlıdır³. Belirli bir şiddette yapılan egzersizin süresi uzadığında, glikojen düzeylerinde meydana gelen değişiklik, glikojen fosforilaz aktivitesindeki değişikliklerle ilişkilidir. Egzersiz sırasında glikojenolizde meydana gelen artış ise glikojen fosforilaz aktivitesiyle ilişkilidir. AMP, IMP, Pi ve glikojenin kendisi⁴, glikojen fosforilaz aktivitesi ve kas glikojenini artırır. Egzersiz sırasında glikojenolizde meydana gelen artış, glikojen fosforilazın aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Glikojen fosforilazın daha az aktif *b* ve daha fazla aktif *a* olmak üzere iki formu vardır. Fosforilaz *b* nin *a*'ya dönüşümü, β -adrenoseptör ve hücre içi ikincil mesajcı cAMP'nin aracılık ettiği kas kasılması ve adrenalin stimülasyonu ile artan sarkoplazmik $[Ca^{+2}]$ konsantrasyonuna cevaben ortaya çıkar⁴.

Egzersiz sırasında kas içi Ca^{+2} ve piruvat konsantrasyonlarındaki artışın bir sonucu olarak piruvat dehidrojenaz aktivitesindeki yükselme¹¹², karbohidrat oksidasyonunun artışına yardımcı olur. Böylelikle, kas glikojenolizi ve takiben oksidasyonunun, ATP ihtiyacı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Dayanıklılık antrenmanı, aynı şiddetteki egzersiz sırasında kas glikojeni, karaciğer glikojeni ve kan glikojeninin düzeylerinde azalmaya; bununla birlikte yağ oksidasyonunda artışa sebep olmaktadır^{113,114}.

Egzersiz sırasında serbest yağ asitlerinin oksidasyonu, kas içi ve /veya yağ doku trigliseridlerinin hidrolizi (lipoliz) ile başlayıp, plazma ya da sarkoplazmadaki serbest yağ asitlerinin okside olmak üzere iskelet kası mitokondrilerine taşınmalarıyla devam eden birçok aşamada

gerçekleşir. Egzersizde açlık sırasında, lipoliz oranı, lipid oksidasyonundan daha fazladır. Böylece, hem istirahat hem de orta şiddette egzersiz sırasında serbest yağ asitlerinin kullanılabilirliğinin, lipid oksidasyonunu kısıtlamadığı ileri sürülmüştür^{115,116}.

Aksine, ağır egzersiz sırasında ya da lipoliz inhibisyonunu takiben (örneğin nikotinik asit uygulaması veya karbohidrat sindiriminden sonra) serbest yağ asitlerinin kullanılabilirliği hız kısıtlayıcı olabilir^{115,117}.

Serbest yağ asitleri, β -oksidasyona uğramak üzere mitokondrilere girerler. Serbest yağ asitlerinin sarkoplazmadan mitokondrilere alınması, karnitin ile gerçekleşir. Bu olay da yine egzersiz sırasında yağ oksidasyonunu kısıtlayan bir etken olabilmektedir¹¹⁸.

2.2.2. EGZERSİZ TİPLERİ

Egzersiz sırasında ATP ihtiyacı, yapılan egzersizin tipine, antrenman durumuna, atletin beslenmesine bağlı olarak hem anaerobik hem de aerobik sistemler aracılığıyla karşılanır. Egzersizleri, maksimal güç gerektiren, çok kısa sürede yapılan egzersizler ve görece daha uzun süreli yapılan, submaksimal güç gerektiren egzersizler olmak üzere iki grup halinde incelemek mümkündür¹.

%60'dan az ve %90'dan fazla aerobik kapasiteye ihtiyaç duyulan aktivitelerde glikojen depolarında kayda değer bir tükenme gözlenmez. Glikojen kullanım oranı iş yükünün artışıyla birlikte artar. Tükenmenin hızla olduğu şiddetli iş yükü varlığında glikojen depolarının halen %70' i sağlamdır. %65-95 aerobik kapasite gerektiren egzersizde ise tükenme, glikojen düzeylerinin sıfıra yaklaşmasıyla ilişkilidir¹.

2.2.2.1. Kısa Süreli Egzersiz

100m, 200m, 400m sürat koşuları, 800 m koşu gibi 2-3 dakikada biten egzersizler, kısa süreli egzersizlerdir. Yakılan besin büyük oranda karbohidratlar olmakla birlikte, az miktarda yağlar ve ihmal edilebilecek kadar az oranda proteinlerdir. Baskın olan enerji kaynağı anaerobik sistemdir, ancak tek başına yeterli olmaz. Bu tür egzersizler için gerekli enerji yani ATP eldesi için anaerobik sistem yanı sıra aerobik sisteme de ihtiyaç vardır. ATP' nin büyük kısmının fosfojen sistemi ve anaerobik glikoliz gibi anaerobik yoldan karşılanması gerekmektedir. Kısa süreli yüksek şiddetteki egzersizlerde FK düzeyleri çok düşer ve egzersiz sonlanana kadar düşük kalır. Toparlanma (geri dönüş süreci) sırasında FK dakikalar içerisinde hızla takviye edilir FK harcanması ve ATP resentezinin oranı üç dakikadan daha az süren egzersizlerde çok önemlidir¹.

Egzersiz performansı sırasında aerobik sistem ile yeterli ATP sağlanamamasının nedeni, harcanan oksijenin yenilenmesi ve miktarının artırılabilmesi için en az 2-3 dakikaya ihtiyaç duyulmasıdır. Örneğin, antrene kadın atletlerin maksimal aerobik kapasiteleri 3 L O₂/dk¹¹⁹ erkek atlerin ise 5 L O₂/dk'dır¹²⁰. Antrene olmayan kişilerde ise bu oran kadınlarda 2.2 L/dk,¹²¹ erkeklerde ise 3.2 L/dk¹²², da kalmaktadır. 100 m hızlı koşunun dakikada 45 litre O₂ gerektirdiği (8 L O₂/100m/10 sn) sporlarda ise yukarıda bahsedilen O₂ miktarları ATP sağlamak için yeterli olmamaktadır.

Kan laktik asit düzeyi, egzersiz sırasında hangi enerji sisteminin baskın olduğunun en iyi belirtecidir. Kandaki düzeyi yüksekse, öncelikli olarak kullanılan sistem anaerobik glikolizken; kandaki düzeyi düşükse aerobik sistem baskındır¹.

2.2.2.2. Uzun Süreli Egzersiz

10 dakikadan daha uzun süren egzersizler bu gruba dahil edilebilirler. Yakılan besinler, büyük oranda yine karbohidratlar ve yağlardır. Aralıksız koşu gibi 20 dk' ya kadar uzayan egzersizlerde, ATP resentezi için baskın olan kaynak karbohidratlardır; yağların katkısı ise daha azdır. Laktik asit düzeyi kanda maksimum olmamakla birlikte yüksektir. Egzersiz süresi bir saati geçtiğinde glikojen depolarının konsantrasyonları önemli miktarlarda azalmaya başlar ve ATP resentezi için yağların kullanımı önem kazanır. Glikojen ve yağın harcanması, antrenman durumuna, başlangıç glikojen depolarına ve hızlı-yavaş kas oranına göre değişebilir.

ATP ihtiyacı büyük oranda aerobik sistemle karşılanır. ATP-FK sistemi ve laktik asit, sadece egzersizin başında oksijen harcanması dengeli hale gelene kadar katkıda bulunurlar. 2-3 dakika içerisinde oksijen tüketimi dengeli (steady-state) hale geldiğinde gerekli ATP enerjisi sağlanabilir. Bu nedenle bir saatten uzun süren egzersizde, kan laktik asit düzeyi aşırı yükselmez. Örneğin yaklaşık 2.5 saat süren 42.2 km'lik maraton koşularında, yarışın sonunda sporcuların kan laktik asit düzeylerinin dinlenim seviyelerinden 2-3 kat fazla olduğu gösterilmiş¹²³ ve yarış sonunda meydana gelen yorgunluğun, karaciğer glikojen depolarının boşalması sonucu kanda azalan glukoz düzeyleri, kas glikojen depolarının boşalması sonucu meydana gelen lokal kas yorgunluğu, vücut ısısının artışına sebep olan su ve elektrolit kaybı, genel olarak vücudun maruz kaldığı sıkıntı ve fiziksel yenilgi gibi başka sebeplerle ilişkilendirilebileceği öne sürülmüştür¹²⁴.

Yürüme, golf oynama gibi düşük şiddetteki uzun süreli egzersizlerde ise laktik asit düzeyi, fosfojen sisteminin tek başına ATP

enerjisini sağlayabilmesi sebebiyle normal dinlenme seviyelerinin üzerine çıkmaz¹.

2.2.3. TÜKENME ve YORGUNLUK

Bir iskelet kası lifi tekrarlı uyarıldığında, uyarının devam etmesine rağmen lifin oluşturduğu gerimin giderek azalması kas yorgunluğu olarak bilinmektedir. Yorulmuş bir kas, daha yavaş kısalır ve gevşer. Aktif olan kas lifinin tipine, kasılmanın süre ve şiddetine; kişinin antrene olup olmamasına göre yorgunluğun başlaması ve gelişme hızı farklılık göstermektedir¹²⁵.

Yorulan kas, dinlendikten sonra tekrar uyarıldığında tekrar kasılabilir. Toparlanma (geri dönüş süreci) süresi, aktivitenin süre ve şiddetine bağlıdır. Ağırlık kaldırma gibi şiddeti yüksek olan kısa süreli egzersizden sonra kas lifleri hızla yorulur ve kısa süreli bir dinlenmeden sonra hızla toparlanır. Kasılma ve gevşeme döngüleri içeren, uzun mesafe koşusu gibi düşük şiddetli ve uzun süreli egzersizde ise yavaş, düşük frekanslı bir yorgunluk meydana gelir ve kasın toparlanması çok daha uzun (bazen 24 saat) sürer¹²⁵.

Yorgunluğun ATP enerjisinin tükenmesine bağlı olduğu düşünülse de yorulmuş bir kasın ATP konsantrasyonu, dinlenmiş kasın ATP konsantrasyonundan hafifçe düşüktür. Yüksek şiddetli, kısa süreli egzersizden sonra ortaya çıkan yorgunluğa, iletinin bozulmasının, laktik asit birikiminin ve çapraz köprü döngüsünün inhibisyonunun katkısı olduğu düşünülmektedir. Düşük şiddetli, uzun süreli egzersizde ise bahsi geçen sebeplerin yorgunluğa katkısının az olduğu; buradaki en büyük sebebin yakıtın tükenmesi olabileceği düşünülmektedir. ATP'nin tükenmesinin yorgunluğun temel nedeni olmadığı gösterilmiş olsa da kasılan kasın en

önemli yakıt kaynağı olan kas glikojeninin azalması, yorgunluğun ortaya çıkışı ile yakın ilişkilidir. Hipoglisemi ve dehidratasyon da yorgunluğu artıran etkenlerdir¹²⁵.

Egzersiz sırasında görülen fiziksel ve mental yorgunluk, yalnızca enerji kaynaklarının tükenmesi gibi periferik nedenlerden kaynaklanmamakta¹²⁶, kas yorgunluğu ile sınırlandırılmamakta¹²⁵; tüm vücut homeostazisinin düzenlenmesinden sorumlu merkezi düzenleyici mekanizmalar da bu olaya katkıda bulunabilmektedir. Beyin korteksindeki ilgili bölgelerden motor nörona uyarıcı sinyallerin gönderilmesinin bozulduğu durumda da yorgunluk ortaya çıkar. Bu durum “merkezi komut yorgunluğu” olarak tanımlanır ve kas yorgunluğu oluşmadan aktivitenin sonlandırılmasına sebep olabilir¹²⁵.

Egzersizle ortaya çıkan yorgunluk duygusu, vücudun kapasitesinden fazla çalışıyor olduğunun işareti olabilir. Merkezi sinir sistemi aşırı çalışma durumunu fark etmekte, tükenme düzeyini değerlendirerek daha fazla yıpranmayı önleyici uyarılar çıkarmaktadır¹²⁶.

Egzersizde dayanıklılığın sınırlandırılması metabolik kapasite ile ilişkilendirilmekle birlikte, substrat kullanılabilirliğinin azalması, oksijen transport kapasitesine ulaşılması, kasın metabolik kapasitesinin tamamen kullanılması gibi durumlarda kas yorgunluğu meydana gelmekte ve daha fazla efor sarf edilememektedir. Kardiyorespiratuvar kapasite ve kas yorgunluğunun da dayanıklılık limitini belirlediği düşünülmektedir⁵. Egzersizde dayanıklılığın sınırlandırılması konusunda yapılan bir çok çalışmada çoğunlukla maksimal oksijen tüketiminin, aerobik enzim kapasitesinin, kardiyak outputun ve kas glikojen depolarının üzerinde durulmuştur. Klasik yaklaşıma göre dayanıklılığı sınırlayan faktörler, metabolik kapasiteyle ilişkilidir ancak dayanıklılığı sınırlayan faktörlerin,

sadece bu yaklaşımla açıklanamayacağını gösteren deneysel çalışmalar da bulunmaktadır^{4,6}.

2.2.4. EGZERSİZ ve OPIOİD PEPTİDLER

Fiziksel egzersiz, organizmanın fiziksel çalışmaya uyum sağlamasını gerektiren fizyolojik stres durumudur. Egzersiz, beklendiği şekilde, kalp atım hızında, kan basıncında, tidal hacim ve solunum frekansında artışa sebep olmakla birlikte, çeşitli hormon ve metabolitlerin düzeylerini de etkilemektedir. Başta β -endorfin ve metenkefalin olmak üzere opioid peptidlerin egzersizle birlikte salınımı bildirilmiş olsa da opioidlerin önemi henüz tam olarak bilinmemektedir.

$VO_2 \max$ ' ın %75'den daha yüksek olduğu ya da maksimum kalp hızının %80'in üzerine çıktığı şiddetli egzersizde dolaşımdaki β -endorfin düzeylerinde artış meydana gelmektedir^{6,11,127-129}. Aksine hafif ve orta şiddetli egzersizde (%40-70 $VO_2 \max$), β -endorfinin periferik dolaşımdaki düzeyinde bir değişiklik olmamıştır¹¹. Dolaşımda artan β -endorfin düzeyleri, her ne kadar egzersizin şiddetinin yüksek olmasıyla ilişkilendirilse de, literatürde egzersizin süresinin de katkısının olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Goldfarb ve arkadaşları, β -endorfin salgılanmasının egzersiz süresinin uzamasıyla arttığını¹³⁰, Sforzo ise tersine 60 dakikanın üzerine çıkmayan sabit şiddetteki egzersizde sürenin kritik bir rol oynamadığını göstermiştir¹¹.

Sgherza ve arkadaşları¹³¹, antrene deneklere nalokson ve plasebo uygulamaları yaptıklarında nalokson uygulamasının egzersizden sonra, kontrollerle karşılaştırıldığında, $VO_2 \max$ ve egzersiz performansında belirgin bir azalmaya yol açtığını göstermişlerdir. Araştırmacılar, laboratuvar koşullarında oluşturulan maksimal iş kapasitesinin fizyolojik yorgunluktan çok, bireylerin endojen opioidler

tarafından zayıflatılan kişisel efor algısıyla sınırlandırıldığı sonucuna varmışlardır.

1970'lerin ortalarında araştırmacılar, vücutta haberciler gibi davranan çeşitli opiat benzeri maddelerin varlığını keşfetmişlerdir. Bu maddeleri, endojen ve morfin kelimelerinden türeyen “endomorfin” terimi ile adlandırmışlardır. Daha sonra yapılan araştırmalarda egzersiz ile kan dolaşımında endomorfinlerin artışının, beyindeki duygu durumun iyileştirilmesi için gerekli olan endorfin düzeyleri üzerine etkili olabileceği gösterilmiştir. Kimyasal özelliklerinden dolayı morfin, eroin gibi sentetik opioidlerin kan dolaşımına katılarak, kan-beyin bariyerini geçebildikleri bilinmektedir. Aksine kan dolaşımındaki endorfinler, kan-beyin bariyerini geçemezler¹³².

Düzenli egzersiz, insanlarda endojen opioid salınımını artırır^{133,134}. Endorfin, ön hipofiz bezinden strese cevaben adrenokortikotropik hormonla birlikte salınan bir peptiddir¹³⁵. Egzersiz şiddeti ile endorfin salınımı koreledir ve muhtemelen egzersiz sonrası görülen opiat aracılı analjezi ile ilişkilidir¹³⁶. Colt ve arkadaşları, düşük şiddetteki egzersiz sırasında plazma endorfin düzeylerinin arttığını, maksimale yakın koşu ile bu artışın ciddi şekilde şiddetlendiğini göstermiştir¹³⁷.

Opioidlerin nöron ateşlemesi üzerine direkt etkileri, merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde gösterilmiştir. B-endorfinlerin bağlanması hücre membranında hiperpolarizasyona neden olabilir¹³⁸. Benzer inhibitörük etkiler, opioidlere maruz kalan kurbağada iskelet kası liflerinde de gösterilmiştir. Böylece egzersizle birlikte endorfin salınımının artışı, beyin sapındaki inhibitörük etkileri artırarak, nöronların direkt inhibisyonu ve kas aksiyon potansiyeli üzerine inhibisyonla, iskelet kasları

üzerinde analjezik etkilidir¹³⁹. Tüm bu etkiler, deneysel koşullarda nalokson ile antagonize edilebilirler¹⁴⁰.

Alaei ve arkadaşları, erişkin sıçanlarda fiziksel aktivitenin özellikle de koşu bandı egzersizinin, öğrenme ve bellek performansını artırdığını göstermişlerdir. Araştırmacılar yaptıkları çalışmada, morfin uygulanmasıyla ortaya çıkan bellek bozukluklarının (memory deficit), koşu bandı egzersizi ile geri döndürülebileceğini; fiziksel aktivitenin, hipokampüsteki bir takım nörotransmitterlerin salınımını uyararak, öğrenme ve kısa-sürelili bellek fonksiyonlarını artırabileceğini bildirmişlerdir¹⁴¹.

Sıçanlarda uzun süre koşu çemberinde kalma, κ -opioid reseptör agonisti olan U50488H'nin oluşturduğu analjezide sedanter olanlara göre bir azalmaya sebep olur. Bu durum, egzersizin eksojen uygulanan opioidlerle çapraz tolerans geliştiren endojen κ -opioidleri artırdığını göstermektedir¹⁴².

Sıçanlarla yapılan bir başka çalışmada, denekler beş hafta süreyle kronik serbest egzersize maruz bırakıldıklarında, δ -opioid reseptör ile ilişkili doğal bağışıklıkta bir artış gözlenmiştir¹²⁹. Egzersizin opioidlerle birlikte meydana getirdiği immünolojik etkilerin mekanizması henüz netlik kazanmamış olmakla birlikte, santral opioid peptid reseptörlerinin, hipotalamik-hipofizer-adrenal (HHA) aks ve otonom sinir sistemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir¹⁴³.

Egzersiz sırasında, kasın kontraktıl fonksiyonunun sürdürülebilmesinde endojen opioid peptidler önemli rol oynar. Sıçanlarla yapılan bir çalışmada, peroneal sinirin unilateral sürekli uyarılmasıyla motor nöronlarda POMK mRNA ve β -endorfin immünreaktivitesinin arttığı gösterilmiştir¹⁴⁴. Sıçanlarda egzersiz sırasında β -endorfin infüzyonu,

glukagon düzeyini artırır, böylece egzersiz sırasında glukoz düzeyindeki azalma da hafiflemiş olur¹⁴⁵.

İnsanlarla yapılan çalışmalar da opioidler ve egzersiz ilişkisini açıklamada önemlidir. Viru ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, ılımlı egzersiz yapan (VO_{2max} %49.4 ort $\pm$ SD) antrene olmayan ve olan kişilerde plazma β -endorfin ve metabolitlerinde herhangi bir artış gözlenmezken, daha şiddetli yapılan egzersizde antrene olanlarda (VO_{2max} %57.7) ve antrene olmayanlarda (VO_{2max} %66.6) β -endorfin ve α -endorfin düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir¹⁴⁶.

Fiziksel egzersiz, şiddetine bağlı olarak, F Peptid konsantrasyonlarında artışa neden olur. Proenkefalin peptid F, opioidlerin bilinen analjezik etkilerini gösteren ve çoğunlukla, adrenal medullar kromafin granüllerinde epinefrinle birlikte bulunan bir peptiddir. Egzersiz stresi sırasında antrene sporcularda ve submaksimal koşullarda düzeyi artarken, maksimal egzersizde konsantrasyonu tekrar bazal seviyeye geri döner. Böylece maksimal egzersizin oluşturduğu strese, epinefrin baskınlığı ortaya çıkar¹⁴⁷.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAÇ VE GEREÇLER

3.1.1. Cihazlar ve Aletler

- Azot tankı (Can&Cane System)
- Cam baget
- Derin dondurucu (-86 °C, Sanyo)
- ELISA Okuyucusu (ELx800 Bioelisa Reader, BİOKİT)
- Gözlük vidası
- Hassas terazi (Sartorius Basic)
- Hamilton enjektör (29 G)
- Koşu bandı; sıçanlar için tasarlanmış, 4 kulvarlı, 50 m/dk kadar hıza çıkabilen ve %15 derece eğime kadar ayarlanabilen özellikte (Ankara Üniversitesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü'nde yaptırıldı)
- Mikropipet (Gilson)
- Paslanmaz çelik kılavuz kanül (Plastic One)
- pH metre (Cyberscan pH 11, Eutech Instruments)
- Sıcak su banyosu (Dedeoğlu)
- Soğutmalı santrifüj (MPW-350R, MPW MED Instruments)
- Sonikatör (Sonics Vibro Cell, Kuehne+Nigel Inc.)
- Stereotaksik cerrahi düzeneği (Stoelting)
- Vorteks (Nüve NM 110-02488)

3.1.2. Kimyasal Maddeler

- %30'luk KOH (Na_2SO_4 ile doyurulur, Merck)
- Na_2SO_4 (Merck)
- %96'lık etanol (Carlo Erba)
- %96-98'lik H_2SO_4 (Merck)
- %5'lik fenol (Fluka)
- Glikojen standartı (G8876, Sigma Aldrich, Almanya; 5mg glikojen 1ml distile suda çözünerek hazırlandı)
- İsofluran (sedasyon için)
- Nalokson methiodid (Sigma Aldrich, Almanya)
- Naltrindol hidroklorid (Sigma Aldrich, Almanya)
- Soğuk dental akril (Takilon Liquid+Takilon BBF Polvere)
- Serum fizyolojik (Eczacıbaşı, Baxter)

3.2. UYGULANAN YÖNTEMLER

Bu çalışma 22/06/2005 tarih ve G.Ü.ET-05.043 kod numaralı Etik Kurul kararı çerçevesinde, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.2.1. Deney Hayvanları ve Gruplar

Çalışmada, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (GÜDAM) temin edilen, yaklaşık 8 haftalık, ortalama ağırlıkları 212 ± 21 g olan 40 adet Wistar albino türü erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar, standart sıçan yemi ve musluk suyu ile beslendiler ve 12:12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde yaşatıldılar.

Denekler, yapılan uygulamalara göre Kontrol (K, n=8), Taklit Cerrahi (TC, n=8), Serum Fizyolojik (SF, n=8), Nalokson (NS, n=8) ve Naltrindol (NT, n=8) olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

Denekler arasında tüketici egzersiz sırasında yaralanan ya da koşmayı reddedenler; isofluran sedasyonunu tolere edemeyenler; çalışmaya dahil edilmedi.

3.2.2. Uygulamalar

3.2.2.1. Koordinatların Seçimi

Yapılan ön deneyler ile intraserebroventriküler uygulamalar için uygun koordinatlar saptandı (Anterioposterior (A): +0.8mm, Lateral (L): -1.5mm) ve bu koordinatlar metilen mavisi uygulaması ve alınan histolojik kesitlerle doğrulandı (Resim 1).



Resim 1: Metilen mavisi uygulaması ile intraserebroventriküler koordinatların doğrulanması

3.2.2.2. Koşu Bandına Alıştırma Egzersizi

Deneklerin koşu bandına alışmaları için ön çalışmalar yapıldı. Tüm deneklere, stereotaksik cerrahi uygulamasından önce 5 gün süreyle, günde toplam 10 dakika olacak şekilde koşu bandında egzersiz yaptırıldı (Tablo 2).

Tablo 2: Alıştırma egzersizi uygulaması

Günler	Süre	Hız
1. ve 2. gün	5 dk	7 m/dk
	5 dk	10m/dk
3.gün	5 dk	10m/dk
	5 dk	15m/dk
4. ve 5. gün	5 dk	15m/dk
	5 dk	20m/dk

3.2.2.3.Stereotaksik Cerrahi ile İntraserebroventriküler Kanül Yerleştirilmesi

Kontrol grubundaki denekler dışında, tüm deneklerin sol lateral serebral ventriküllerine, intraserebroventriküler (isv) uygulama için kılavuz kanüller yerleştirildi. Bu amaçla denekler Alfazin (10mg/kg) ve Ketamin (90mg/kg) kokteyli ile anestezi edildikten sonra stereotaksik aparata yerleştirildiler (Resim 2). İntraserebroventriküler uygulamanın yapılacağı koordinatlar, rat beyin atlasından yararlanılarak ve kafatası üzerindeki lambda ve bregma noktasının çıkışma noktası referans alınarak, antero-posterior yönde +0.8 mm, lateral yönde ise -1.5 mm olarak belirlendi¹⁴⁸.

Stereotaksik cerrahi aparatına yerleştirilen hayvanların kafatasları üzerindeki cilde, anterioposterior yönde küçük bir insizyon yapıldı. Daha sonra, n çalışmalarla belirlenen koordinatlara uygun olan noktalara stereotaksik matkap kullanarak, kılavuz kanülü yerleştirmek için bir adet; kılavuz kanülü sabitleyebilmek amacıyla yerleştirilecek gzlk vidaları için de iki adet olmak üzere toplam  adet delik açıldı. Kanül ve vidalar daha sonra soğuk dental akril yardımı ile kafatasına sabitlendi. İnsizyon bölgesi, dört adet dikiş atılarak kapatıldı.

Cerrahi uygulamadan sonra hayvanlar tekli kafeslere alındılar ve bir haftalık iyileşme sürecinden sonra tükenme egzersizine tabii tutuldular.



Resim 2: Stereotaksik cerrahi düzeneği

3.2.2.4. Intracerebroventriküler İlaç Uygulamaları

Bütün gruptaki sıçanlar, tükenme egzersizinden 90 dakika önce, isofluran inhalasyonu ile sedatize edildiler. Hamilton enjektörü kullanılarak serum fizyolojik, nalokson ve naltrindol grubundaki deneklere sırası ile 10µl serum fizyolojik, 50µg/10 µl nalokson ve 50µg/10 µl naltrindol, intracerebroventriküler olarak uygulandı.

3.2.2.5. Tüketici Egzersiz ve Dokuların Alınması

Tüketici egzersiz için hızı 7 m/ dk – 50 m/ dk arasında; eğimi -10° ile +15° arasında değişebilen dört kulvarlı koşu bandı kullanıldı. (Resim 3). Sıçanlar, koşu bandına yerleştirilen ve fiziksel yaralanmaya sebep olmayacak şiddette elektriksel uyarı veren bir düzenele koşturularak teşvik edilip zorlandılar.



Resim 3: Sıçanlar için koşu bandı

Çalışmamız sırasında sıçanlar, 20 m/dk hız ve 15 derece eğimdeki koşu bandında tükenene kadar egzersize tabii tutuldular. Deneklerin, koşmayı reddettikleri ve sırt üstü konumda 10 saniyeden fazla süreyle kalarak, doğrulamadıkları an *tükenme anı* olarak belirlendi.

Tükenmeden sonra hemen isofluran ile hafifçe sedatize edilen sıçanların kalplerinden kan alındı. Hızla, servikal dislokasyonun ardından dekapite edilen hayvanlardan alınan tüm dokular, sıvı nitrojen içerisinde dondurulup daha sonra glikojen tayini yapılmak üzere -86 °C'lik derin dondurucuda saklandılar.

3.2.2.6. Doku Glikojen Düzeylerinin Ölçümü¹⁴⁹

- Dokular yaklaşık 0.3 gr. olacak şekilde tartılarak deney tüplerine alındılar. Üzerlerine Na_2SO_4 ile doyurulmuş %30'luk KOH' ten 1.5 ml eklendi.
- Dokular kaynar su banyosunda 30 dk kaynatıldılar. Ardından buz üzerine alınarak soğutuldular.
- Üzerlerine daha önce eklenen KOH ile eşit hacimde (1.5ml) %96'lık etanol eklendi.
- Dokular, 30 dk buzda bekletildiler.
- 2400 rpm' de 30 dk santrifüj edildiler.
- Supernatanlar atıldı; kalan peletler, üçer ml distile suda eritildiler.
- Her bir tüpteki örnek, cam bagetle eşit süre karıştırılarak peletlerdeki glikojenin çözülmesi sağlandı.
- Bu karışımdan 1ml alınarak üzerlerine 1ml fenol ve 5 ml %96-98'lik H_2SO_4 eklendi.
- 1 ml distile su içeren kör ve 5mg/ml glikojen standardı içeren standart tüplerinin üzerlerine de 1ml fenol ve 5ml %96-98'lik H_2SO_4 eklendi.

- Daha sonra tüm tüplerdeki örnekler vortekslendi ve 10 dakika oda ısısında inkübe edildiler.
- İnkübasyonun ardından tüpler 30°C'ye ayarlanmış su banyosunda 20 dakika bekletildiler.
- Her bir tüpten alınan 300 µl'lik örnekler, 96 kuyucuklu plate'e koyularak standart ve köre karşı 490nm'de spektrofotometrik olarak okundular.
- Örneklerin absorbansı, önce standardın absorbansına, daha sonra da doku ağırlığına oranlanarak, *mg glikojen/ gr doku* olarak ifade edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Soleus, gastrokinemius, kalp ve karaciğer dokularında glikojen düzeyleri açısından uygulamalar arasında fark olup olmadığı Kruskal-Wallis testi ile araştırıldı; fark çıkan doku grubu için Bonferroni düzeltmesi ile farkın nereden kaynaklandığı belirlendi.

Bunun yanı sıra, her bir doku grubunda uygulamalar arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı.

Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda SPSS 11.5 istatistik paket programı kullanıldı ve $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

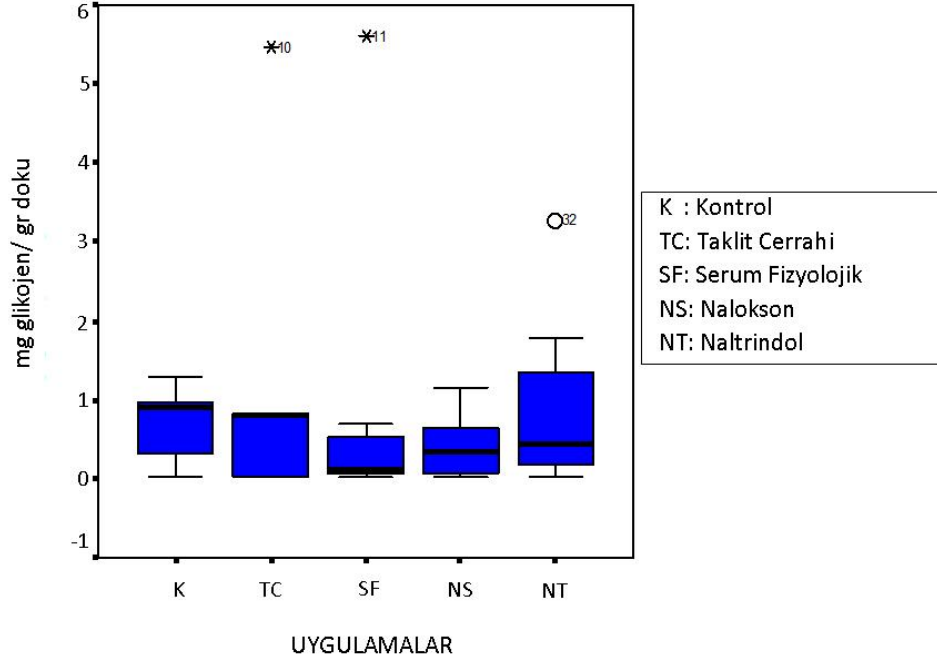
4. BULGULAR

4.1. Soleus Kası Glikojen Düzeyleri

Sıçanların tüketici egzersiz sonrası soleus kası glikojen düzeyleri Grafik 1 ve Tablo 3’de gösterildi.

Soleus kası glikojen düzeyleri, uygulamalar açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Tüm uygulama gruplarının birbirleriyle karşılaştırılmalarına ait p değerleri Tablo 4’de gösterildi.



Grafik 1: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası soleus kası glikojen düzeyleri

Tablo 3: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası soleus kası glikojen düzeylerine ait ortalama, standart sapma, ortanca (minimum, maksimum) değerleri

UYGULAMA	Ortalama $\pm$ st sapma	Ortanca (min, maks)
K	0.70 $\pm$ 0.52	0.90 (0.02, 1.29)
TC	1.43 $\pm$ 2.29	0.82 (0.01, 5.46)
SF	0.88 $\pm$ 1.92	0.11 (0.01, 5.60)
NS	0.42 $\pm$ 0.44	0.34 (0.02, 1.15)
NT	0.91 $\pm$ 1.11	0.44 (0.03, 3.27)

K: Kontrol; TC:Taklit cerrahi; SF: Serum fizyolojik; NS: Nalokson; NT: Naltrindol
st sapma: Standart sapma; min: Minimum değer; maks: Maksimum değer

Tablo 4: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası soleus kası glikojen düzeylerinin karşılaştırılmalarına ait p değerleri

UYGULAMA	TC	SF	NS	NT
K	p= 0.602	p= 0.306	p= 0.361	p= 1.000
	TC	p= 0.770	p= 0.715	p= 0.770
		SF	p= 0.699	p= 0.294
			NS	p= 0.519

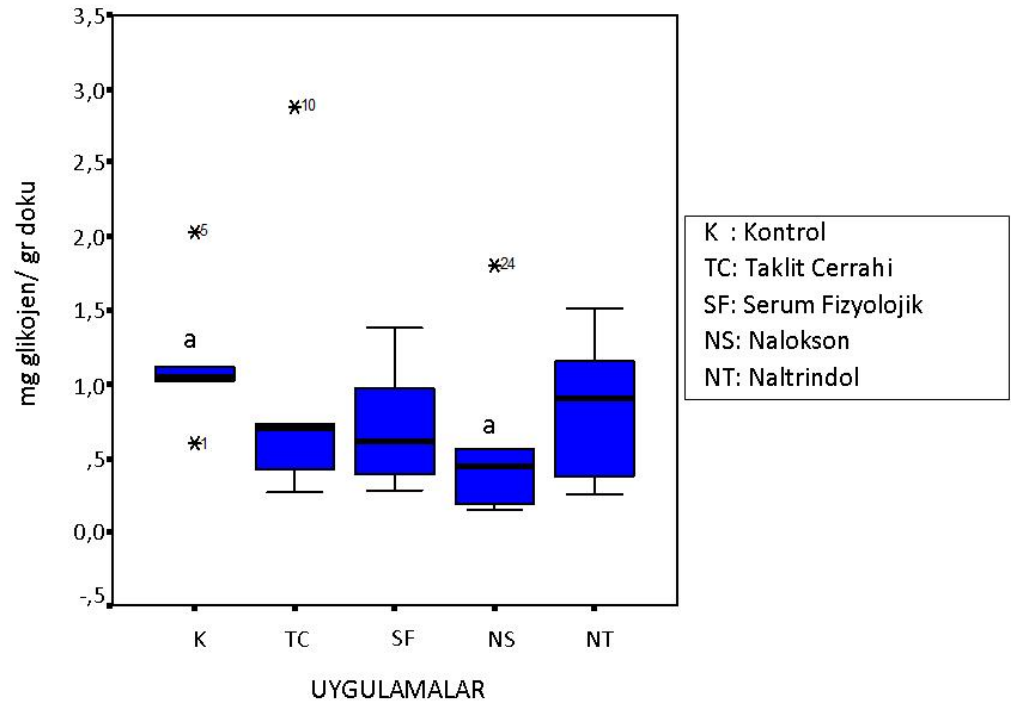
K: Kontrol; TC:Taklit cerrahi; SF: Serum fizyolojik; NS: Nalokson; NT: Naltrindol

4.2. Gastrokinemius Kası Glikojen Düzeyleri

Sıçanların tüketici egzersiz sonrası gastrokinemius kası glikojen düzeyleri Grafik 2 ve Tablo 5' de gösterildi.

Gruplar, gastrokinemius kası glikojen düzeyleri açısından karşılaştırıldığında nalokson uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p < 0.05$).

Tüm uygulama gruplarının birbirleriyle karşılaştırılmalarına ait p değerleri Tablo 6' da gösterildi.



Grafik 2: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası gastrokinemius kası glikojen düzeyleri.

a: K-NS, $p= 0.045$

Tablo 5: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası gastrokinemius kası glikojen düzeylerine ait ortalama, standart sapma, ortanca (minimum, maksimum) değerleri

UYGULAMA	Ortalama $\pm$ st sapma	Ortanca (min, maks)
K	1.16 $\pm$ 0.53	1.06 (0.60, 2.03)
TC	1.00 $\pm$ 1.07	0.70 (0.27, 2.88)
SF	0.70 $\pm$ 0.38	0.62 (0.28, 1.38)
NS	0.60 $\pm$ 0.62	0.44 (0.14, 1.81)
NT	0.83 $\pm$ 0.47	0.90 (0.26, 1.51)

K: Kontrol; TC: Taklit cerrahi; SF: Serum fizyolojik; NS: Nalokson; NT: Naltrindol
st sapma: Standart sapma; min: Minimum değer; maks: Maksimum değer

Tablo 6: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası gastrokinemius kası glikojen düzeylerinin karşılaştırılmalarına ait p değerleri

UYGULAMA	TC	SF	NS	NT
K	p= 0.251	p= 0.143	p= 0.045	p= 0.188
	TC	p= 0.884	p= 0.273	p= 0.770
		SF	p= 0.245	p= 0.753
			NS	p= 0.245

K: Kontrol; TC: Taklit cerrahi; SF: Serum fizyolojik; NS: Nalokson; NT: Naltrindol

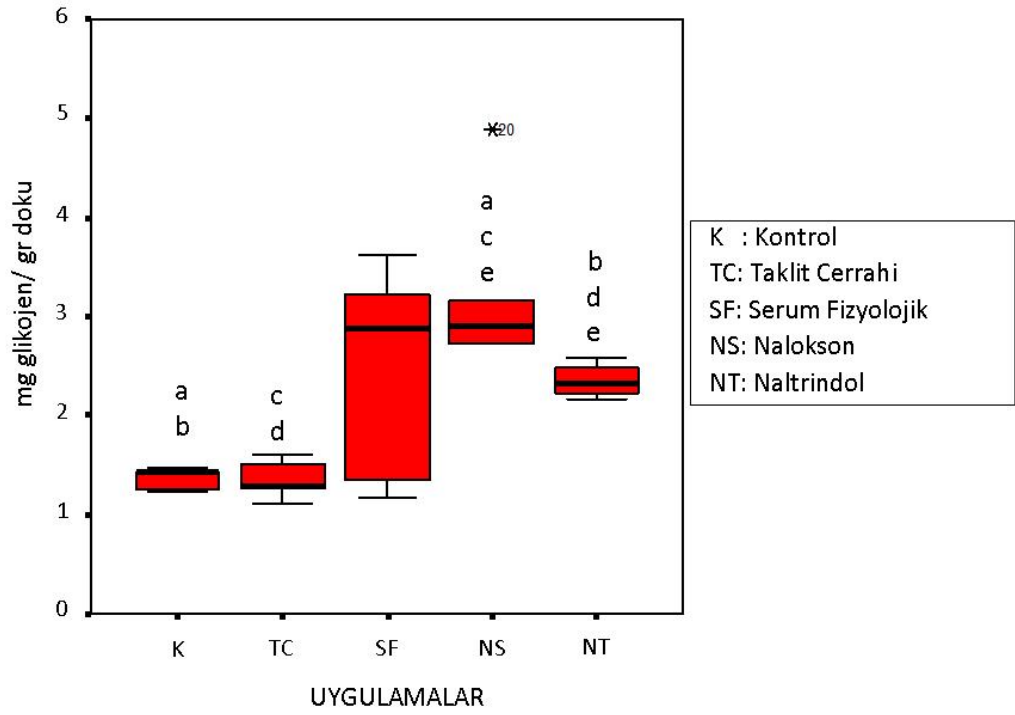
4.3. Kalp Dokusu Glikojen Düzeyleri

Sıçanların tüketici egzersiz sonrası kalp dokusu glikojen düzeyleri Grafik 3 ve Tablo 7’de gösterildi.

Gruplar, kalp dokusu glikojen düzeyleri açısından karşılaştırıldığında nalokson ve naltrindol uygulanan gruplarda, kontrol ve taklit cerrahi gruplarına göre anlamlı artış gözlemlendi ($p<0.05$).

Nalokson ve naltrindol uygulanan gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında, nalokson uygulanan grupta kalp dokusu glikojen düzeyleri, naltrindol uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p< 0.05$)

Tüm uygulama gruplarının birbirleriyle karşılaştırılmalarına ait p değerleri Tablo 8’ de gösterildi.



Grafik 3: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası kalp dokusu glikojen düzeyleri.
a: K-NS, $p=0.006$; b: K-NT, $p=0.003$; c: TC-NS, $p=0.006$; d: TC-NT, $p=0.003$;
e: NS-NT, $p=0.002$

Tablo 7: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası kalp dokusu glikojen düzeylerine ait ortalama, standart sapma, ortanca (minimum, maksimum) değerleri

UYGULAMA	Ortalama $\pm$ st sapma	Ortanca (min, maks)
K	1.36 $\pm$ 0.11	1.42 (1.23, 1.47)
TC	1.36 $\pm$ 0.20	1.29 (1.11, 1.61)
SF	2.47 $\pm$ 1.00	2.88 (1.17, 3.62)
NS	3.21 $\pm$ 0.83	2.90 (2.72, 4.88)
NT	2.36 $\pm$ 0.16	2.32 (2.17, 2.59)

K: Kontrol; TC: Taklit cerrahi; SF: Serum fizyolojik; NS: Nalokson; NT: Naltrindol
st sapma: Standart sapma; min: Minimum değer; maks: Maksimum değer

Tablo 8: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası kalp dokusu glikojen düzeylerinin karşılaştırılmalarına ait p değerleri

UYGULAMA	TC	SF	NS	NT
K	p= 0.754	p= 0.188	p= 0.006	p= 0.003
	TC	p= 0.079	p= 0.006	p= 0.003
		SF	p= 0.606	p= 0.401
			NS	p= 0.002

K:Kontrol; TC: Taklit cerrahi; SF: Serum fizyolojik; NS: Nalokson; NT: Naltrindol

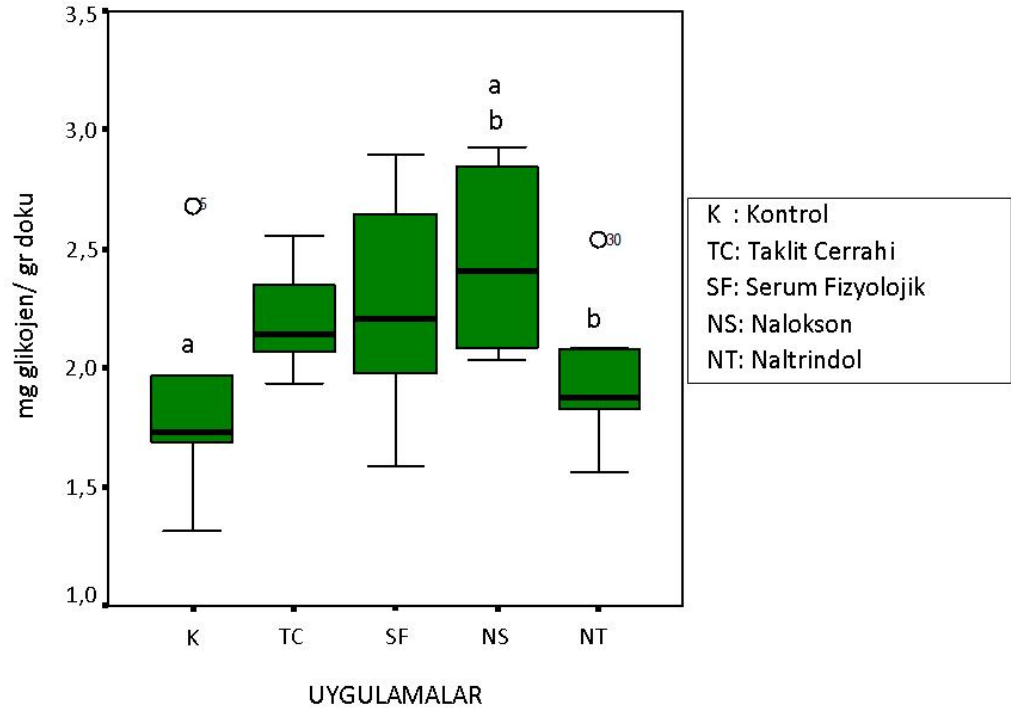
4.4. Karaciğer Dokusu Glikojen Düzeyleri

Sıçanların tüketici egzersiz sonrası karaciğer dokusu glikojen düzeyleri Grafik 4 ve Tablo 9' da gösterildi.

Gruplar, karaciğer dokusu glikojen düzeyleri açısından karşılaştırıldığında nalokson uygulanan grupta glikojen düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Nalokson ve naltrindol uygulanan gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında, nalokson uygulanan grupta karaciğer dokusu glikojen düzeyleri, naltrindol uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$)

Tüm uygulama gruplarının birbirleriyle karşılaştırılmalarına ait p değerleri Tablo 10'da gösterildi.



Grafik 4: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası karaciğer dokusu glikojen düzeyleri.

a: K-NS, $p=0.045$; b: NS-NT, $p=0.028$

Tablo 9: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası karaciğer dokusu glikojen düzeylerine ait ortalama, standart sapma, ortanca (minimum, maksimum) değerleri

UYGULAMA	Ortalama $\pm$ st sapma	Ortanca (min, maks)
K	1.88 $\pm$ 0.51	1.73 (1.31, 2.68)
TC	2.21 $\pm$ 0.25	2.14 (1.94, 2.56)
SF	2.27 $\pm$ 0.44	2.21 (1.59, 2.90)
NS	2.45 $\pm$ 0.38	2.41 (2.04, 2.93)
NT	1.96 $\pm$ 0.28	1.88 (1.57, 2.54)

K: Kontrol; TC: Taklit cerrahi; SF: Serum fizyolojik; NS: Nalokson; NT: Naltrindol
st sapma: Standart sapma; min: Minimum değer; maks: Maksimum değer

Tablo 10: Sıçanların tüketici egzersiz sonrası karaciğer dokusu glikojen düzeylerinin karşılaştırılmalarına ait p değerleri

UYGULAMA	TC	SF	NS	NT
K	p= 0.175	p= 0.143	p= 0.045	p= 0.464
	TC	p= 0.770	p= 0.361	p= 0.057
		SF	p= 0.302	p= 0.093
			NS	p= 0.028

K: Kontrol; TC: Taklit cerrahi; SF: Serum fizyolojik; NS: Nalokson; NT: Naltrindol

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, santral opioid peptid reseptör antagonizmasının tüketici egzersiz sonrası soleus ve gastrokinemius gibi iskelet kasları ile kalp ve karaciğer dokularında glikojen düzeyleri üzerine etkileri araştırıldı.

Opioid peptid sisteminin, dinlenimde ve egzersiz sırasında kan glukoz düzeylerinin kontrolünde rol oynadığı bilinmektedir. Opioid sistemin önemli bir bileşeni olan β -endorfinlerin dolaşımdaki düzeylerinin, yeterli şiddet ve sürede yapılan egzersiz ile arttığı gösterilmiştir¹⁵⁰.

Egzersiz sırasında endojen opioid peptidlerin glukoz homeostazisindeki rolünü araştırmak üzere, özellikle β -endorfinlerin ve opioid peptid antagonistlerinin değişik yöntemlerle uygulandığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Hashiguchi ve arkadaşları, santral opioidlerin periferik dokularda glikojen düzeyleri üzerine etkisini göstermek için isv uygulama yapmışlardır¹⁶. Radosevich ve arkadaşları ise köpeklerde β -endorfinlerin kan glukoz düzeyleri üzerine etkisini göstermek için intraserebroventriküler ve intravenöz uygulama yapmışlar; santral uygulamanın kan glukoz düzeylerini artırırken, periferik uygulamanın glukoz homeostazisini değiştirmediğini göstermişlerdir¹⁵¹. Endojen opioid peptidlerin bu etkilerinin, deneysel koşullarda nalokson ile antagonize edilebildiği de çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir¹³³. Angelopoulos ve arkadaşları, insanlarda yaptıkları bir çalışmada iv nalokson uygulanmasının endojen opioid peptidlerin egzersiz sırasında glukagon yanıtını artırıcı etkilerini antagonize ettiğini göstermişlerdir¹⁵².

Literatürde opioid peptidlerin santral etkilerinin araştırılması amacıyla yapılan çalışmalarda, uygulamaların genellikle isv olarak

yapıldığı ve bu amaçla da uygun koordinatların seçiminden sonra stereotaksik yöntemle kılavuz kanüllerin yerleştirildiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer bir yöntemle sol lateral serebral ventrikül içerisine kılavuz kanül yerleştirildi. Stereotaksik cerrahiden sonra sıçanların iyileşmesi için literatüre^{16,153} uygun olarak bir hafta beklenildi. Bu sürenin sonunda tüketici egzersiz yaptırılan sıçanların iskelet kasları, kalp ve karaciğer dokuları alınarak, bu dokularda glikojen düzeyleri çalışıldı.

Glikojen, çoğu hücre tipinde bulunan glukozun depo şekli olup, kas kasılması için önemli ve de temel enerji kaynağıdır. İskelet kası ve karaciğer, vücuttaki başlıca önemli glikojen depolarıdır². Kemiricilerde hem karaciğer hem de kas glikojeni büyük oranda egzersizin devam ettirilebilmesi için kullanılır. İskelet kasları, egzersiz sırasında öncelikle intramüsküler glikojen depolarını kullanırlar¹⁵⁴. Kas glikojeni egzersiz sırasında en büyük karbohidrat kaynağı olmakla birlikte, yıkım oranı egzersizin şiddetine bağlıdır³. Egzersiz sırasında kan glukozunun kasa alınması da yine egzersiz süresi ve şiddeti ile koreledir¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Egzersiz sırasında, kastaki kan akımına paralel olarak kasılan iskelet kasına glukoz ve insülin girişi artmaktadır¹⁵⁸.

Endojen opioid peptidlerin, özellikle β -endorfinlerin egzersiz sırasında kasa glukoz alımını kolaylaştırdığı gösterilmiştir¹⁴. Morfinin de kaslar tarafından glukoz alımını kolaylaştırıcı hormon benzeri etkili olduğu bilinmektedir¹⁵⁹. Morfin glukoz alımını ciddi şekilde etkileyerek glikojen metabolizması üzerinde de etkili olmaktadır¹⁵⁹.

Fiziksel aktivite, dolaşıma β -endorfin salgılanmasını uyarmaktadır¹⁶⁰. Egzersiz sırasında β -endorfin salgılanmasıyla ilgili mekanizmaların açıklanabilmesi için yapılan çalışmalarda çoğunlukla güçlü, nonspesifik bir opioid antagonist olan nalokson kullanılmaktadır.

Çalışmamızda kullandığımız antagonistlerin her ikisi de iskelet kaslarında glikojen düzeylerini azaltmışlardır. Glikojen düzeylerindeki azalmalar, soleus kasında anlamlı olmamakla birlikte, gastrokinemius kasında nalokson uygulanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Bu fark, kas lifi tiplerinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Bilindiği gibi soleus kası yavaş, gastrokinemius kası ise hızlı kas liflerinden daha zengindir. Evans ve arkadaşları, β -endorfin reseptörlerinin yoğunluğunun hızlı kaslarda daha fazla olduğu göstermişlerdir; dolayısıyla hızlı kaslarda β -endorfin aracılığıyla kasa glukoz alımının stimülasyonu daha fazladır¹⁶¹. Bu bilgi, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da gastrokinemius kasındaki glikojen düzeylerinin genel olarak tüm uygulamalar açısından soleus kasından daha yüksek olmasını açıklayabilir.

Gastrokinemius kasında nalokson uygulanan grupta, glikojen düzeylerinde anlamlı azalma olması, β -endorfinlerin periferde kasa glukoz alımını artırıcı etkilerinin santral antagonizma ile engellenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Endojen opioid peptidlerin kasa glukoz alımını kolaylaştırıcı etkilerinin ortadan kaldırılmasıyla birlikte, kasın enerji ihtiyacının karşılanması için mevcut glikojen depolarının harcandığını düşünmekteyiz.

Endorfin içeren sinir hücreleri ve opioid peptid reseptörlerinin, kardiyovasküler sistemin otonom düzenlenmesinde rol alan merkezi sinir sistemindeki nükleuslarda yoğun dağılım gösterdiği bilinmektedir^{162,163}. Ayrıca, kalp damar sistemi veya akciğerler gibi otonom hedeflerde opioid reseptörlerin varlığının gösterilmiş olması, bu dokularda endorfinlerin direkt etkilerinin varlığını kanıtlamaktadır¹⁶⁴.

Miyokardiyal hücrelerin, atrial natriüretik peptid⁶⁹ ve opioid peptidler⁷⁰ gibi peptidleri sentezleme, depolama ve salgılama özelliğine

sahip olduğu bilinmektedir. Kalbin, enkefalinler, endorfinler ve dinorfinler olmak üzere üç opioid peptid türünü sentezleyebildiği, preproenkefalin, prodinorfin ve proopiomelanokortin öncü genlerin ifadenemesinin atrial⁷¹ ve ventriküler^{71,72} kardiyak miyositlerde varlığı ile gösterilmiştir.

Çalışmamızda kalpte tüm uygulama gruplarındaki glikojen düzeyleri, iskelet kaslarına göre daha yüksek bulundu. Bu durum, kalbin enerji metabolizmasının iskelet kaslarından daha farklı olmasıyla ilişkili olabilir. Dinlenimde ve egzersiz sırasında miyokard fonksiyonu için gerekli enerji, glukoz, yağ asitleri ve laktattan sağlanmaktadır¹⁶⁵. Dinlenim anında bu üç substrat da ATP'nin yeniden yapımı için katkıda bulunsa da enerjinin çoğu serbest yağ asidi yıkımından sağlanmaktadır. Ortanın üzerindeki şiddetteki egzersizde, aktif iskelet kasından kana laktat geçişı çok artar ve kalp, enerjisinin büyük kısmını dolaşımdaki laktatın oksidasyonu ile sağlar. Uzun submaksimal egzersizde total enerji ihtiyacının karşılanmasında serbest yağ asitlerinin, miyokardiyal metabolizma ile kullanımı daha öne geçer¹⁶⁵. Bu bilgiler, kalbin glikojen içeriğinin tüm gruplarda iskelet kaslarından daha yüksek olmasını açıklamaktadır. Egzersiz sırasında kalbin enerji ihtiyacı olasılıkla diğer kaynaklardan sağlanmakta ve dolayısıyla glikojen kullanımı göreceli olarak daha az olmaktadır. Laboratuvarımızda aynı proje kapsamında yürütölmüş olan diğer tez çalışmasında, sıçanların kan laktat düzeyleri de ölçölmüşür. Tüketici egzersiz sonrası kan laktat düzeyleri tüm uygulama gruplarında egzersiz öncesi düzeylere göre yüksek bulunmuştur¹⁶⁶. Bu durum tüketici egzersiz sırasında kalbin enerji kaynağı olarak dolaşımdaki laktatı kullanmış olabileceğini ve bu nedenle de kalp glikojenin iskelet kaslarındakinden daha yüksek düzeylerde olmasının nedenini açıklayabilir.

Kalp dokusu kendi içerisinde uygulamalar açısından karşılaştırıldığında, opioid peptid antagonizmasının kalbin glikojen içeriğini artırdığı gözlenmiştir. Bu artışın hem kontrol hem de taklit cerrahi grupları

ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunması; buna karşın kontrol ve taklit cerrahi uygulamaları arasında anlamlı fark olmaması, bu etkinin antagonist uygulamasından kaynaklandığını desteklemektedir.

Diğer yandan antagonist uygulamaları birbirleriyle karşılaştırıldığında, naloksonun naltrindole göre kalbin glikojen içeriğinin artışında daha etkili olduğu bulunmuştur. Kalpte daha çok δ -reseptörlerin varlığı bildirilmiş olmakla birlikte; tartışmalı da olsa μ -reseptörlerin varlığını gösteren çalışmalar da vardır⁷³. Naloksonun, μ -reseptöre daha çok affinitesi olan nonspesifik bir antagonist olduğu bilinmekle beraber¹³¹; çalışmamızda δ -spesifik antagonist naltrindol uygulanan gruba göre kalp glikojen düzeyleri üzerinde daha belirgin etkili olması olasılıkla, reseptörler arası etkileşimden kaynaklanmış olabilir.

Nitekim hem biyokimyasal hem de farmakolojik çalışmalar, opioid reseptörler arasında μ - ve δ -reseptör⁴⁰ ya da κ - ve δ -reseptör⁴¹ arasında bir heterodimerizasyon olabileceğini göstermektedir. μ - ve δ -opioid reseptörlerin ko-ekspresyonu, μ -reseptöre affiniteyi değiştirmektedir. Bu durum, analjezide opioid agonist ilaçların bu reseptörlerle, kalpteki etkilerini de kapsayan sinerjik etkileşiminin olabileceğini düşündürmektedir⁴².

Çalışmamızda opioid reseptör antagonizmasının tüketici egzersiz sonrası glikojen düzeylerine etkilerinin çalışıldığı bir diğer doku da karaciğerdi. Nalokson uygulanan gruptaki glikojen düzeyleri tüm gruplardan daha yüksek bulundu. Bu artış kontrol ve naltrindol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı idi.

Hashiguchi ve arkadaşları, intravenöz uygulanan morfin ve aktif metabolitlerinin, sıçanlarda periferik dokularda glikojen düzeylerini değiştirmezken, intraserebroventriküler uygulanan morfininin karaciğer

glikojen içeriğini azalttığını göstermişlerdir¹⁶. Araştırmacılar, isv uygulama için kanül yerleştirilmesi işleminin akut stres yanıtına yola açtığını; plazma kortikosteron ve katekolamin düzeylerinde anlamlı artışlara neden olduğunu göstermişlerdir¹⁶⁷. Akil ve arkadaşları da stres durumunda plazma ACTH ve β -endorfin düzeylerinde paralel bir artış olduğunu göstermişlerdir¹⁵. Gunion ve arkadaşları ise opioidlerin stres yanıtındaki rollerinin hipofiz-adrenal aksını ve sempatik sinir sistemini aktive eden μ -reseptörlerinin uyarılmasıyla gerçekleştiğini ileri sürmüşlerdir¹⁶⁸.

Ayrıca, endorfinlerin merkezi sinir sisteminde sempatik gangliyonlarda, sindirim sisteminin plexuslarında nörotransmisyon rolü oynadığı; periferde ise hipofiz bezi ve adrenal medullanın uyarılmasıyla olası hormon rolü oynamak üzere dolaşıma salındıkları gösterilmiştir¹⁶⁴. Literatürdeki birçok çalışma da katekolaminlerin ve kortikosteronun karaciğer glikojen içeriğini modüle edebildiğini desteklemektedir.

Epinefrinin karaciğer ve iskelet kasında fosforilaz aktivitesini modüle ederek bu dokularda glikojenolize sebep olduğu; kortikosteronun da epinefrinin glikojenolitik etkilerini artırdığı bilinmektedir¹⁶. Böylece isv opiatların sebep olduğu hormonal değişiklikler, karaciğer glikojen düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır¹⁶.

Organizmanın egzersizi bir stres faktörü olarak algılaması⁸ nedeniyle orta ve yüksek şiddette yapılan egzersiz sırasında plazma kortizol ve katekolamin düzeyleri anlamlı olarak artmaktadır¹⁰⁵.

Bulgularımız intraserebroventriküler opioid antagonizmasının karaciğer glikojen düzeylerinde artışa neden olduğunu göstermiştir. Bu artış özellikle nalokson grubunda daha belirgindir. Naloksonun, nonspesifik antagonist olduğu ve her üç opioid reseptöre bağlansa da μ -

reseptörüne affinitesinin daha fazla olduğu bilinmektedir¹³¹. Çalışmamızda her ne kadar kortizol ve katekolamin gibi hormon düzeylerine bakılmamış olsa da; opioid peptidler tarafından egzersiz sırasında uyarılan hipofiz-adrenal aks aktivasyonu ve olası katekolamin salıverilmesinin, santral uyguladığımız opioid peptid antagonistleri ile engellenmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Böylece endojen opioid peptidlerin, hipofiz-adrenal aks ve sempatik sinir sistemi üzerinden karaciğerde oluşturdukları glikojenolitik etkileri göreceli olarak azalmış ve bu nedenle nalokson uygulanan grupta karaciğer glikojen düzeyleri daha yüksek kalmış olabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; çalışmamızın bulguları, intraserebroventriküler olarak uygulanan opioid peptid antagonistlerinin, iskelet kası, kalp ve karaciğer gibi periferik dokularda glikojen düzeyleri üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Literatürde sıçanlara uygulanan santral opioid peptid antagonizması ve tüketici egzersiz konularında ayrı ayrı yapılan birçok çalışma olmakla birlikte; santral antagonizmanın tüketici egzersiz sonrası periferik dokulardaki glikojen düzeylerini nasıl etkilediğine dair başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu anlamda bir ilk olup özgün bulgular ortaya koymuştur. Bununla birlikte, mevcut ve olası mekanizmaların daha ayrıntılı açıklanabilmesi için glikojen metabolizmasıyla ilgili hormonların; düzenleyici katkıları olduğu bilinen katekolaminlerin ve diğer stres hormonlarının ve de β -endorfinlerin periferdeki düzeylerinin ölçüldüğü daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

İNTRASEREBROVENTRİKÜLER OLARAK UYGULANAN OPIOİD PEPTİD ANTAGONİSTLERİNİN SIÇANLARDA EGZERSİZ SONRASI DOKU GLİKOJEN DÜZEYLERİNE ETKİLERİ

Bu çalışmada, endojen opioid peptid reseptörlerinin merkezi sinir sistemi düzeyindeki antagonizmasının tüketici egzersiz sonrası doku glikojen düzeyleri üzerine etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Bu amaçla, intraserebroventriküler (isv) olarak nonspesifik opioid peptid reseptör antagonisti nalokson (50 µg/10 µl serum fizyolojik içinde) ve δ-opioid reseptöre spesifik antagonist naltrindol (50 µg/10 µl serum fizyolojik içinde) uygulanmış sıçanlara, tüketici egzersiz yaptırılmış; deneklerin, iskelet kasları, kalp ve karaciğer dokuları alınarak glikojen düzeyleri ölçülmüştür.

Uygulanan her iki opioid peptid reseptör antagonisti, iskelet kaslarında glikojen düzeylerini azaltmıştır. Soleus kasında bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ($p>0.05$); gastrokinemius kasında isv nalokson uygulanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Kalpte, nalokson ve naltrindol uygulamaları kontrol ve taklit cerrahi uygulamalarına göre doku glikojen düzeylerinde istatistiksel anlamlı artışa neden olmuştur ($p<0.05$). Nalokson ve naltrindol grupları karşılaştırıldığında, glikojen düzeylerinde nalokson grubunda daha belirgin bir artış gözlenmiştir ($p<0.05$). Karaciğer glikojen düzeyleri, isv nalokson uygulanmasıyla kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($p<0.05$). Nalokson uygulanan gruptaki glikojen düzeyleri, naltrindol uygulanan gruba göre de anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Bulgularımız, isv olarak uygulanan opioid peptid antagonistlerinin, iskelet kası, kalp ve karaciğer gibi periferik dokularda glikojen metabolizması üzerinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, glikojen, endojen opioid peptid, nalokson, naltrindol

8. SUMMARY

EFFECTS OF INTRACEREBROVENTRICULARLY ADMINISTERED OPIOID PEPTIDE ANTAGONISTS ON TISSUE GLYCOGEN LEVELS AFTER EXERCISE

In this study, the effects of endogenous opioid peptide antagonism at central nervous system level on tissue glycogen content after exhaustive exercise were investigated. For this purpose, rats had received nonspecific opioid peptide receptor antagonist, naloxone (50 µg/10 µl in saline) and δ-opioid receptor selective antagonist, naltrindole, (50 µg/10 µl in saline) intracerebroventricularly (icv) and then exercised till exhaustion. After exhaustion, their skeletal muscle, heart and liver were excised immediately to study tissue glycogen levels.

Both opioid peptide antagonists decreased glycogen levels in skeletal muscle. Although in soleus muscle, this decrease was not statistically significant ($p>0.05$) but in gastrocnemius muscle it was significant in icv naloxone administered group compared with the control group ($p<0.05$). Heart glycogen levels had statistically significant increase in both naloxone and naltrindole groups compared to control and sham-operated groups ($p<0.05$). Heart glycogen levels were higher in naloxone group than naltrindole group ($p<0.05$). Liver glycogen levels were elevated significantly with icv naloxone administration compared with the control group ($p<0.05$). Glycogen levels in naloxone group was also significantly higher than naltrindole group ($p<0.05$).

Our findings indicates that opioid peptid antagonists that administered intracerebroventricularly may play a role on glycogen metabolism in peripheral tissues such as, skeletal muscle, heart and liver.

Keywords: Exercise, glycogen, endogenous opioid peptide, naloxone, naltrindole

9. KAYNAKLAR

1. Fox EL, Bowers RW, Foss ML. Energy Sources in: The physiological basis of physical education and athletics. 4th ed. Dubuque (Iowa): wcb Publishers, 1989.
2. Roach PJ, Skurat AV, Haris RA. Regulation of glycogen metabolism, in: A.D. Cherrington, L.S. Jefferson (Eds.), The endocrine pancreas and regulation of metabolism, (NY), Oxford University Press, 2001.
3. Vøllestad NK, Blom PCS. Effect of varying exercise intensity on glycogen depletion in human muscle fibres. *Acta Physiol Scand* 1985;125: 395-405.
4. Hargreaves M, McConell G, Proietto J. Influence of muscle glycogen on glycogenolysis and glucose uptake during exercise. *J Appl Physiol* 1995; 78: 288-92.
5. Kayser B. Exercise starts and ends in the brain, *Eur J Appl Physiol* 2003; 90: 411-9.
6. Noakes TD, Peltonen JE, Rusko HK. Evidence that a central governor regulates exercise performance during acute hypoxia and hyperoxia. *The J Exp Biol* 2001; 204: 3225-34.
7. Molina PE, Abumrad NN. Metabolic effects of opiates and opioid peptides. *Adv Neuroimmunol* 1994; 4(2): 105-16.
8. Rosa Neto JC, Lira FS, Oyama LM, Zanchi NE, Yamashita AS, Batista Jr ML, et al. Exhaustive exercise causes an anti-inflammatory effect in skeletal muscle and a pro-inflammatory effect in adipose tissue in rats. *Eur J Appl Physiol* 2009; 106: 697–704.
9. Guillemin R, Vargo T, Rossier J, Minick S, Ling N, Rivier C, et al. β -endorphin and adrenocorticotropin are selected concomitantly by the pituitary gland. *Science* 1977;197(4311):1367-9.

10. Oleshansky MA, Zoltick JM, Herman RH, Mougey EH, Meyerhoff JL. The influence of fitness on neuroendocrine responses to exhaustive treadmill exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990; 59(6): 405-10.
11. Sforzo GA. Opioids and exercise. An update. *Sports Med* 1989; 7(2): 109-24.
12. Harber VJ, Sutton JR. Endorphins and exercise. *Sports Med* 1984; 1: 154-71.
13. Vaccarino AL, Kastin AJ. Endogenous opiates: 2000. *Peptides* 2001; 22: 2257-328.
14. Angelopoulos TJ, Robertson RJ, Goss FL, Utter A. Insulin and glucagon immunoreactivity during high-intensity exercise under opiate blockade. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1997; 75: 132-5.
15. Akil H ve ark. Endogenous opioids: biology and function. *Annu Rev Neurosci* 1984; 7: 223-55.
16. Hashiguchi Y, Molina PE, Boxer R, Naukam R, Abumrad NN. Differential responses of brain, liver, and muscle glycogen to opiates and surgical stress. *Surg Today* 1998; 28(4): 471-4.
17. Schmitz R. Friedrich Wilhelm Sertürner and the discovery of morphine. *Pharm Hist* 1985; 27(2): 61-74.
18. Martin WR. Opioid antagonists. *Pharmacol Rev* 1967; 19(4): 463-521
19. Martin WR. History and development of mixed opioid agonists, partial agonists and antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7 Suppl 3: 273S-9S.
20. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 258(5536): 577-80.
21. Lord JA, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature* 1977; 267(5611): 495-9

22. Henderson G, McKnight AT. The orphan opioid receptor and its endogenous ligand--nociceptin/orphanin FQ. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18(8): 293-300.
23. Corbett AD, Henderson G, McKnight AT, Paterson SJ. 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. *Br J Pharmacol* 2006; 147(1): S153-62.
24. Quirion R, Bowen WD, Itzhak Y, Junien JL, Musacchio JM, Rothman RB, et al. A proposal for the classification of sigma binding sites. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13(3): 85-6.
25. Koch H, von Kügelgen I, Starke K. P2-receptor-mediated inhibition of noradrenaline release in the rat pancreas. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1998; 357(4): 431-40.
26. Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. *Nature* 1996; 383(6603): 819-23.
27. Pasternak GW. Molecular biology of opioid analgesia. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 29(5 Suppl): S2-9.
28. Wang JB, Imai Y, Eppler CM, Gregor P, Spivak CE, Uhl GR. Mu opiate receptor: cDNA cloning and expression. *Proc Natl Acad Sci US A*. 1993; 90(21): 10230-4.
29. Wittert G, Hope P, Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 218(3): 877-81.
30. Krumins SA, Faden AI, Feuerstein G. Opiate binding in rat hearts: modulation of binding after hemorrhagic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 127(1): 120-8.
31. Pugsley MK. The diverse molecular mechanisms responsible for the actions of opioids on the cardiovascular system. *Pharmacol Ther*. 2002; 93(1): 51-75.

32. Kieffer BL, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, Hirth CG. The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89(24): 12048-52.
33. Evans CJ, Keith DE Jr, Morrison H, Magendzo K, Edwards RH. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science* 1992; 258(5090): 1952-5.
34. Reisine T, Bell GI. Molecular biology of opioid receptors. *Trends Neurosci* 1993; 16(12): 506-10..
35. Knapp RJ, Malatynska E, Fang L, Li X, Babin E, Nguyen M, et al. Identification of a human delta opioid receptor: cloning and expression. *Life Sci*. 1994; 54(25): PL463-9.
36. Zhu Y, Hsu MS, Pintar JE. Developmental expression of the mu, kappa, and delta opioid receptor mRNAs in mouse. *J Neurosci* 1998; 18(7): 2538-49.
37. Mattia A, Vanderah T, Mosberg HI, Porreca F. Lack of antinociceptive cross-tolerance between [D-Pen2, D-Pen5]enkephalin and [D-Ala2]deltorphin II in mice: evidence for delta receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 258(2): 583-7.
38. Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16(1): 1-18.
39. Xu H, Partilla JS, de Costa BR, Rice KC, Rothman RB. Differential binding of opioid peptides and other drugs to two subtypes of opioid delta nrx binding sites in mouse brain: further evidence for delta receptor heterogeneity. *Peptides* 1993; 14(5): 893-907.
40. George SR, Fan T, Xie Z, Tse R, Tam V, Varghese G, et al. Oligomerization of mu- and delta-opioid receptors. Generation of novel functional properties. *J Biol Chem* 2000; 275(34): 26128-35.
41. Jordan BA, Devi LA. G-protein-coupled receptor heterodimerization modulates receptor function. *Nature* 1999; 399(6737): 697-700.

42. Martin NA, Prather PL. Interaction of co-expressed mu- and delta-opioid receptors in transfected rat pituitary GH(3) cells. *Mol Pharmacol* 2001; 59(4): 774-83.
43. Kosterlitz HW, Paterson SJ, Robson LE. Characterization of the kappa-subtype of the opiate receptor in the guinea-pig brain. *Br J Pharmacol* 1981; 73(4): 939-49.
44. Attali B, Gouardères C, Mazarguil H, Audigier Y, Cros J. Evidence for multiple "Kappa" binding sites by use of opioid peptides in the guinea-pig lumbo-sacral spinal cord. *Neuropeptides*. 1982; 3(1): 53-64.
45. Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvinerie P, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature*. 1995; 377(6549): 532-5.
46. Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, Ardati A, Henningsen RA, Bunzow JR, et al. Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor. *Science* 1995; 270(5237): 792-4.
47. Bunzow JR, Saez C, Mortrud M, Bouvier C, Williams JT, Low M, et al. Molecular cloning and tissue distribution of a putative member of the rat opioid receptor gene family that is not a mu, delta or kappa opioid receptor type. *FEBS Lett* 1994; 347(2-3): 284-8.
48. Meunier JC. Nociceptin/orphanin FQ and the opioid receptor-like ORL1 receptor. *Eur J Pharmacol* 1997; 340(1): 1-15.
49. Champion HC, Pierce RL, Kadowitz PJ. Nociceptin, a novel endogenous ligand for the ORL1 receptor, dilates isolated resistance arteries from the rat. *Regul Pept* 1998; 78(1-3): 69-74.
50. Czapla MA, Champion HC, Kadowitz PJ. Decreases in systemic arterial and hindquarters perfusion pressure in response to nociceptin are not inhibited by naloxone in the rat. *Peptides* 1997; 18(8): 1197-200.
51. Czapla MA, Champion HC, Kadowitz PJ. Nociceptin, an endogenous ligand for the ORL1 receptor, has vasodilator activity in the hindquarters vascular bed of the rat. *Peptides* 1997; 18(6): 793-5.

52. Giuliani S, Tramontana M, Lecci A, Maggi CA. Effect of nociceptin on heart rate and blood pressure in anaesthetized rats. *Eur J Pharmacol* 1997; 333(2-3): 177-9.
53. Gumusel B, Hao Q, Hyman A, Chang JK, Kapusta DR, Lipton H. Nociceptin: an endogenous agonist for central opioid like1 (ORL1) receptors possesses systemic vasorelaxant properties. *Life Sci* 1997; 60(8): PL141-5.
54. Kosterlitz HW. The best laid schemes o' mice an' men gang aft agley. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1979; 19: 1-12.
55. Corbett AD, Paterson SJ, Kosterlitz H.W. Selectivity of ligands for opioid receptors. In: *Handbook Exp. Pharmacol.*, 104/1, ed. Herz, A. Berlin: Springer-Verlag; 1993.
56. Kayaalp SO. Santral sinir sistemini etkileyen ilaçlar ve anesteziyolojide kullanılan bazı ilaçlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 2000.
57. Goldstein A, Fischli W, Lowney LI, Hunkapiller M, Hood L. Porcine pituitary dynorphin: complete amino acid sequence of the biologically active heptadecapeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78(11): 7219-23.
58. Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev* 2001; 81(1): 299-343.
59. Samways DSK, Henderson G. Opioid elevation of intracellular free calcium: possible mechanisms and physiological relevance. *Cell Signal* 2006; 18(2):151-61.
60. Henderson G. Electrophysiological analysis of opioid action in the central nervous system. *Br Med Bull* 1983; 39(1): 59-64.
61. Zöllner C, Stein C. Opioids. *Handb Exp. Pharmacol* 2007; 31-63.
62. Moulin DE, Lezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet*. 1996; 347(8995): 143-7.

63. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50(6): 1837-41.
64. Likar R, Schäfer M, Paulak F, Sittl R, Pipam W, Schalk H, et al. Intraarticular morphine analgesia in chronic pain patients with osteoarthritis. *Anesth Analg* 1997; 84(6): 1313-7.
65. Stein A, Yassouridis A, Szopko C, Helmke K, Stein C. Intraarticular morphine versus dexamethasone in chronic arthritis. *Pain*. 1999; 83(3): 525-32.
66. Kolesnikov YA, Chereshev I, Pasternak GW. Analgesic synergy between topical lidocaine and topical opioids. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295(2): 546-51.
67. Twillman RK, Long TD, Cathers TA, Mueller DW. Treatment of painful skin ulcers with topical opioids. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17(4): 288-92.
68. Peyman GA, Rahimy MH, Fernandes ML. Effects of morphine on corneal sensitivity and epithelial wound healing: implications for topical ophthalmic analgesia. *Br J Ophthalmol* 1994; 78(2): 138-41.
69. de Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science* 1985; 230(4727): 767-70.
70. Barron BA, Jones CE, Caffrey JL. Pericardial repair depresses canine cardiac catecholamines and met-enkephalin. *Regul Pept* 1995; 59(3): 313-20.
71. Pintus G, Pinna GG, Ventura C. Evaluation of opioid peptide gene expression by solution hybridization RNase protection. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1994; 70(8-9): 213-9.
72. Springhorn JP, Claycomb WC. Preproenkephalin mRNA expression in developing rat heart and in cultured ventricular cardiac muscle cells. *Biochem J* 1989; 258(1): 73-8.
73. Barron BA. Opioid peptides and the heart. *Cardiovasc Res* 1999; 43(1): 13-6.

74. Dumont M, Lemaire S. Characterization of the high affinity [3H]nociceptin binding site in membrane preparations of rat heart: correlations with the non-opioid dynorphin binding site. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30(12): 2751-60.
75. Ventura C, Bastagli L, Bernardi P, Caldarera CM, Guarnieri C. Opioid receptors in rat cardiac sarcolemma: effect of phenylephrine and isoproterenol. *Biochim Biophys Acta* 1989; 987(1): 69-74.
76. Schultz J el-J, Hsu AK, Nagase H, Gross GJ. TAN-67, a delta 1-opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of Gi/o proteins and KATP channels. *Am J Physiol* 1998; 274(3Pt 2): H909-14.
77. Xia Q, Sheng JZ, Tai KK, Wong TM. Effects of chronic U50,488H treatment on binding and mechanical responses of the rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268(2): 930-4.
78. Caffrey JL, Wooldridge CB, Gaugl JF. Naloxone enhances myocardial responses to isoproterenol in dog isolated heart-lung. *Am J Physiol.* 1986; 250(5 Pt2): H749-54.
79. Liang CS, Imai N, Stone CK, Woolf PD, Kawashima S, Tuttle RR. The role of endogenous opioids in congestive heart failure: effects of nalmefene on systemic and regional hemodynamics in dogs. *Circulation* 1987; 75(2): 443-51.
80. Lee AY. Stereospecific antiarrhythmic effects of naloxone against myocardial ischaemia and reperfusion in the dog. *Br J Pharmacol* 1992; 107(4): 1057-60.
81. Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (delta)-opioid receptor in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29(8): 2187-95.
82. Cao Z, Liu L, Van Winkle DM. Met5-enkephalin-induced cardioprotection occurs via transactivation of EGFR and activation of PI3K. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288(4): H1955-64.

83. Cao Z, Liu L, Van Winkle DM. Activation of delta- and kappa-opioid receptors by opioid peptides protects cardiomyocytes via KATP channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285(3):H1032-9.
84. Manzke T, Guenther U, Ponimaskin EG, Haller M, Dutschmann M, Schwarzacher S, et al. 5-HT₄(a) receptors avert opioid-induced breathing depression without loss of analgesia. *Science* 2003; 301(5630): 226-9.
85. Ladd LA, Kam PC, Williams DB, Wright AW, Smith MT, Mather LE. Ventilatory responses of healthy subjects to intravenous combinations of morphine and oxycodone under imposed hypercapnic and hypoxaemic conditions. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59(5): 524-35.
86. Weil JV, McCullough RE, Kline JS, Sodal IE. Diminished ventilatory response to hypoxia and hypercapnia after morphine in normal man. *N Engl J Med* 1975; 292(21): 1103-6.
87. de Luca A, Coupar IM. Insights into action in the intestinal tract. *Pharmacol Ther* 1996; 69: 103-15.
88. Townsend DT, Portoghese PS, Brown DR. Characterization of specific opioid binding sites in neural membranes from the myenteric plexus of porcine small intestine. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 385-93.
89. Zacny JP. Differential effects of morphine and codeine on pupil size: dosing issues. *Anesth Analg* 2005; 100: 598.
90. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65–76
91. Heit HA. Addiction, physical dependence, and tolerance: precise definitions to help clinicians evaluate and treat chronic pain patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2003; 17: 15–29.
92. Enck RE. Understanding tolerance, physical dependence and addiction in the use of opioid analgesics. *Am J Hosp Palliat Care* 1991; 8: 9–11.

93. Brunton L, Parker K, Donald B, Buxton I. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. International ed. USA. The McGraw-Hill Companies Inc, 2008.
94. Portoghesi PS, Sultana M, Takemori AE. Naltrindole, a highly selective and potent nonpeptide d-opioid receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1988; 146: 185-6.
95. Steinhaus LA, Dustman RE, Ruhling RO. Cardio-respiratory fitness of young and older active and sedentary men. *Brit J Sport Med* 1998; 22: 163-6.
96. Dustman RE, Ruhling RO, Russel EM, Shearer DE, Bonekat HW, Shigeoka JW, et al. Aerobic exercise training and improved neuropsychological function of older individuals. *Neurobiol Aging* 1984; 5: 35-42.
97. Kara B, Pinar L, Uğur F, Oğuz M. Correlations between aerobic capacity pulmonary and cognitive functioning in the older women. *Int J Sports Med* 2005; 26: 220-4.
98. Fox EL, Bowers RW. The physiological basis of physical education and athletics. Philadelphia: Saunders Collage Company; 1998.
99. Ma Q. Beneficial effects of moderate voluntary physical exercise and its biological mechanisms on brain health. *Neurosci Bull* 2008; 24(4): 265-70.
100. Blair SN, Kohl HW 3rd, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989; 262: 2395-401.
101. Vanhees Luc, Lefevre J, Philippaerts R, Martens M, Huygens W, Troosters T, et al. How to assess physical activity? How to assess physical fitness? *Eur J Cardiovasc Prev and Rehabil* 2005; 12: 102-14.
102. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Viña J. Moderate exercise is an antioxidant, upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med*. 2008; 44: 126–31.

103. Juarez JC, Manuia M, Burnett ME, Betancourt O, Boivin B, Shaw DE, et al. Superoxide dismutase 1 (SOD1) is essential for H₂O₂-mediated oxidation and inactivation of phosphatases in growth factor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 7147-52.
104. Scheele C, Nielsen S, Pedersen BK. ROS and myokines promote muscle adaptation to exercise. *Trends Endoc Metab* 2008; 20(3): 95-9.
105. Hill EE, Zack E, Battaglini C, Viru M, Viru A, Hackney AC. Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(7): 587-91.
106. <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/A/ATP.gif>
107. [http://www.accessexcellence.org/RC/VL/GG/ecb/ecb_images/03_3_2 ATP and ADG cycle.jpg](http://www.accessexcellence.org/RC/VL/GG/ecb/ecb_images/03_3_2_ATP_and_ADG_cycle.jpg)
108. Holloszy JO. Muscle metabolism during exercise. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63(5): 231-4.
109. Sahlin K. Intracellular pH and energy metabolism in skeletal muscle of man. With special reference to exercise. *Acta Physiol Scand Suppl* 1978; 455: 1-56.
110. Trivedi B, Danforth WH. Effect of pH on the kinetics of frog muscle phosphofructokinase. *J Biol Chem* 1966; 241(17): 4110-2.
111. Brooks GA, Fahey TD. *Exercise Physiology: Human biogenetics and its applications*. (NY): John Wiley, 1984.
112. Howlett RA, Parolin ML, Dyck DJ, Hultman E, Jones NL, Heigenhauser GJ, et al. Regulation of skeletal muscle glycogen phosphorylase and PDH at varying exercise power outputs. *Am J Physiol* 1998; 275: R418-25.
113. Coggan AR, Kohrt WM, Spina RJ, Bier DM, Holloszy JO. Endurance training decreases plasma glucose turnover and oxidation during moderate-intensity exercise in men. *J Appl. Physiol* 1990; 68: 990–6.

114. Coggan AR, Spina RJ, Kohrt WM, Holloszy JO. Effect of prolonged exercise on muscle citrate concentration before and after endurance training in men. *Am J Physiol* 1993; 264: E215–20.
115. Horowitz JF, Mora-Rodriguez R, Byerley LO, Coyle EF. Lipolytic suppression following carbohydrate ingestion limits fat oxidation during exercise. *Am J Physiol* 1997; 273: E768–75.
116. Klein S, Coyle EF, Wolfe RR. Effect of exercise on lipolytic sensitivity in endurance-trained athletes. *J Appl Physiol* 1995; 78: 2201–6.
117. Coyle EF, Jeukendrup AE, Wagenmakers AJM, Saris WM. Fatty acid oxidation is directly regulated by carbohydrate metabolism during exercise. *Am J Physiol* 1997; 273: E268–75.
118. Hargreaves M. Skeletal muscle metabolism during exercise in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27(3): 225-8.
119. Drinkwater BL. Physiological responses of women to exercise. In Wilmore JL (ed): *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 1 st ed. (NY), Academic Pres; 1973.
120. Saltin B, Astrand PO. Maximal oxygen uptake in athletes. *J Appl Physiol* 1967; 23(3): 353-8.
121. Drinkwater BL, Horvath SM, Wells CL. Aerobic power of females, ages 10 to 68. *J Gerontol* 1975; 30(4): 385-94.
122. Fox EL, Billings CE Jr, Bartels RL, Bason R, Mathews D. Fitness standards for male college students. *Int Z Angew Physiol* 1973; 31(3): 231-6.
123. Costill DL., Fox EL. Energetics of marathon running. *Med Sci Sports* 1969; 1: 81-86.
124. Costill DL. Muscular exhaustion during distance running. *Physician Sportsmed* 1974; 2(10): 36-41.
125. Widmaier EP, Raff H, Strang K. *Vander İnsan Fizyolojisi*. Serdar Demirören (çev ed), 10.baskı, İzmir, Güven Bilimsel yayıncılık, 2010.

126. Inoue K, Yamazaki H, Manabe Y, Fukuda C, Fushiki T. Release of a substance that suppresses spontaneous motor activity in the brain by physical exercise. *Physiol Behav* 1998; 64(2): 185-190.
127. Farrell PA, Gates WK, Maksud MG, Morgan WP. Increases in plasma beta-endorphin/beta-lipotropin immunoreactivity after treadmill running in humans. *J Appl Physiol* 1982; 52(5):1245-9.
128. Farrell PA, Kjaer M, Bach FW, Galbo H. Beta-endorphin and adrenocorticotropin response to supramaximal treadmill exercise in trained and untrained males. *Acta Physiol Scand* 1987; 130(4): 619-25.
129. Goldfarb AH, Hatfield BD, Armstrong D, Potts J. Plasma beta-endorphin concentration: response to intensity and duration of exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22(2): 241-4.
130. Goldfarb AH, Hatfield BD, Potts J, Armstrong D. Beta-endorphin time course response to intensity of exercise: effect of training status. *Int J Sports Med* 1991; 12(3): 264-8.
131. Sgherza AL, Axen K, Fain R, Hoffman RS, Dunbar CC, Haas F. Effect of naloxone on perceived exertion and exercise capacity during maximal cycle ergometry. *J Appl Physiol* 2002; 93: 2023-8.
132. Blair G. What's behind runner's high? Is it endorphins, adrenaline or simply a sense of accomplishment? Here, we explain the chemical link between exercise and good mood [online] 2005 [cited 2010, May 11]. Available from: URL: http://findarticles.com/p/articles/mi_m0846/is_6_24/ai_n9481984/161.
133. Nutter P. Aerobic exercise in the treatment and prevention of low back pain. *Occup Med* 1988; 3: 137-45.
134. Harber VJ, Sutton JR. Endorphins and exercise. *Sports Med* 1984; 1: 154-71.
135. Fraioli F, Moretti C, Paolucci D, Alicicco E, Crescenzi F, Fortunio G. Physical exercise stimulates marked concomitant release of beta-endorphin and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in peripheral blood in man. *Experientia* 1980; 36: 987-9.

136. Haier RJ, Quaid K, Mills JC. Naloxone alters pain perception after jogging. *Psychiatry* 1969; 5: 231-2.
137. Colt EW, Wardlaw SL, Frantz AG. The effect of running on plasma beta-endorphin. *Life Sci* 1981; 28: 1637-40.
138. Williams JT, North RA. Effects of endorphins on single myenteric neurons. *Brain Res* 1979; 165: 57-65.
139. Frank GB. Opiate drug receptors on excitable cell membranes. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1975; 217: 4-17.
140. Yu XM, Sessle BJ, Vernon H, Hu JW. Administration of opiate antagonist naloxone induces recurrence of increased jaw muscle activities related to inflammatory irritant application to rat temporomandibular joint region. *J Neurophysiol* 1994; 72: 1430-3.
- Alaei HA, Borjeian L, Azizi M, Orian S, Pourshanazari A, Hanninen O. Treadmill running reverses retention deficit induced by morphine. *Eur J Pharmacol* 2006; 536: 138-41.
141. Alaei HA, Borjeian L, Azizi M, Orian S, Pourshanazari A, Hanninen O. Treadmill running reverses retention deficit induced by morphine. *Eur J Pharmacol* 2006; 536: 138-41.
142. D'anci KE, Gerstein AV, Kanarek RB. Long-term voluntary access to running wheels decreases κ -opioid antinociception. *Pharm Biochem Behav* 2000; 66: 343-6.
143. Jonsdottir IH. Exercise Immunology: neuroendocrine regulation of NK-cells. *Int J Sports Med* 2000; 21(1): S20-3
144. Hughes S, Shiner RA, Smith ME. Chronic stimulation of the peroneal nerve in rats upregulates the pro-opiomelanocortin gene in spinal motoneurons. *Brain Res* 2000; 887: 191-3.
145. Jamurtas AZ, Goldfarb AH, Chung S-C, Hegde S, Marino C. β -endorphin infusion during exercise in rats: blood metabolic effects. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 10: 1570-5.
146. Viru A, Tenzegolskis Z. Plasma endorphin species during dynamic exercise in humans. *Clin Physiol Func Imaging* 2008; 15: 73-9.

147. Kraemer WJ, Noble B, Culver B, Lewis RV. Changes in plasma proenkephalin peptide F and catecholamine levels during graded exercise in men. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985b; 82: 6349–51.
148. Paxinos G, Watson C. *The rat brain: in stereotaxic coordinates*. 4th ed. San Diego, (CA): Academic Press; 1998.
149. Lo S, Russell JC, Taylor AW. Determination of glycogen in small tissue samples. *J Appl Physiol* 1970; 28(2): 234-6.
150. Goldfarb AH, Jamurtas AZ. Beta-endorphin response to exercise. An update. *Sports Med*. 1997; 24(1): 8-16.
151. Radosevich PM, Lacy DB, Brown LL, Williams PE, Abumrad NN. Central effects of beta-endorphins on glucose homeostasis in the conscious dog. *Am J Physiol*. 1989; 256(2 Pt 1): E322-30.
152. Angelopoulos TJ, Robertson RJ, Goss FL, Utter A. Insulin and glucagon immunoreactivity during high-intensity exercise under opiate blockade. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1997; 75(2): 132-5.
153. Soares DD, Lima NR, Coimbra CC, Marubayashi U. Evidence that tryptophan reduces mechanical efficiency and running performance in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003; 74(2): 357-62.
154. Ryder JW, Kawano Y, Galuska D, Fahlman R, Wallberg-Henriksson H, Charron MJ, et al. Postexercise glucose uptake and glycogen synthesis in skeletal muscle from GLUT4-deficient mice. *FASEB J*. 1999; 13(15): 2246-56.
155. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endert E, et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol* 1993; 265: E380–91.
156. Katz A, Broberg S, Sahlin K, Wahren J. Leg glucose uptake during maximal dynamic exercise in humans. *Am J Physiol* 1986; 251: E65–70.
157. Katz A, Sahlin K, Broberg S. Regulation of glucose utilization in human skeletal muscle during moderate dynamic exercise. *Am J Physiol* 1991; 260: E411–15.

158. Zinker BA, Lacy DB, Bracy DP, Wasserman DH. Role of glucose and insulin loads to the exercising limb in increasing glucose uptake and metabolism. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2915-21.
159. Lee Peng CH, Walsh E OF. Effects of morphine on the hormonal control of metabolism. I. In vitro effects of morphine and hydrocortisone on utilization of glucose by muscle of normal and chronically morphinised rats. *Biochem Pharmacol* 1963; 12: 921-30.
160. Schwarz L, Kindermann W. Changes in beta-endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. *Sports Med.* 1992; 13(1): 25-36.
161. Evans AA, Tunnicliffe G, Knights P, Bailey CJ, Smith ME. Delta opioid receptors mediate glucose uptake in skeletal muscles of lean and obese-diabetic (ob/ob) mice. *Metabolism.* 2001; 50(12): 1402-8.
162. Elde R, Hökfelt T, Johansson O, Terenius L. Immunohistochemical studies using antibodies to leucine-enkephalin: initial observations on the nervous system of the rat. *Neuroscience.* 1976; 1(4): 349-51.
163. Goodman RR, Snyder SH, Kuhar MJ, Young WS 3rd. Differentiation of delta and mu opiate receptor localizations by light microscopic autoradiography. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980; 77(10): 6239-43.
164. Holaday JW. Cardiovascular consequences of endogenous opiate antagonism. *Biochem Pharmacol* 1983; 32(4): 573-85.
165. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise physiology; energy, nutrition and human performance. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
166. Güney Ş. Endojen opioid peptidlerin egzersiz performansına etkisi. Doktora tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2007.
167. Hashiguchi Y, Molina PE, Abumrad NN. Morphine-3-glucuronide: hyperglycemic and neuroendocrine potentiating effects. *Brain Res* 1995; 694(1-2):13-20.

168. Gunion MW, Rosenthal MJ, Morley JE, Miller S, Zib B, Butler BR et al. μ -receptor mediates elevated glucose and corticosteron after third ventricle injection of opioid peptides. *A J Physiol* 1991; 261: R70-R81.

10. EKLER

10.1. ETİK KURUL ONAYI

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı

22.06.2005

SAYI : B.30.2.GÜN.0.EU.00.00/ 70 - 8580
KONU:

Sayın

Prof.Dr.Sibel DİNÇER
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

G.Ü.ET-05.043 kod numaralı ve “*Endojen opioid peptidlerin hipoksik koşullarda egzersiz performansı üzerine etkisi*” başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanmıştır.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

I certify that the research project numbered G.Ü.ET-05.043 and entitled “*The effects of opioid receptors on exercise performance in hypoxia*” is in compliance with Gazi University Ethical Council regulations.

With my best regards.

Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi
Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanı



10.2. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım süresince, her an desteğini ve yakınlığını hissettiğim; ihtiyacım olan her konuda bilgi, tecrübe ve ilgisini hiç esirgemeyen; değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sibel DİNÇER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Lisans üstü eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini daima benimle paylaşan, üzerimdeki emekleri tartışılmaz olan çok değerli, saygıdeğer hocalarım;

Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Aydan BABÜL başta olmak üzere Sayın Prof.Dr. Deniz ERBAŞ' a, Sayın Prof. Dr. Lamia PINAR'a, Sayın Prof.Dr. Eser ÖZ OYAR'a, Sayın Prof.Dr. K.Gonca AKBULUT'a ve Sayın Doç.Dr. Çiğdem ÖZER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistiksel analizinde büyük katkısı olan Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Nur AKSAKAL 'a teşekkürlerimi sunarım. Beraber çalıştığım sevgili arkadaşım Araş.Gör.Dr. Şevin GÜNEY'e ve ilgilerini eksik etmeyen arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın en zorlu dönemlerinde varlığıyla enerji kaynağım olan sevgisinin büyüklüğünü hep hissettiğim; çalışırken sabrına ve anlayışına sığındığım biricik yeğenim sevgili N. Demirhan İLHAN' a;

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi ve Başhekim Yardımcısı değerli ağabeyim Doç.Dr. Mustafa N. İLHAN'a; Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi yengem Dr. Sevil ÖZGER İLHAN'a;

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim kıymetli annem Dr. Tülay İLHAN ve kıymetli babam (E)Tbp.Tuğg.Nihat İLHAN'a gösterdikleri anlayış, paylaştıkları tecrübeler ve özverileri için şükranlarımı sunarım...

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Ayşe Şebnem
Soyadı : İLHAN
Doğum Yeri ve Tarihi : Ankara, 18.09.1978

Eğitimi :

2004- : Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Doktora Eğitimi

2001-2004: Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Eğitimi

1996-2000: Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Lisans Eğitimi

1993-1996: Özel Büyük Kolej, Lise Eğitimi

1988-1993: Özel Yükseliş Koleji, Ortaokul Eğitimi

1984-1989: Anıttepe İlkokulu, İlkokul Eğitimi

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği

Bilimsel Etkinlikleri :

Aldığı Burslar:

TÜBİTAK, Yurt İçi-Yurt Dışı Bütünleştirilmiş Doktora Bursu, 2005-2008

Çalıştığı Projeler:

1. 2003 yılında Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından desteklenen SBE-11/ 2003-04 kodlu “Kalp Reperfüzyon Hasarı Üzerine Melatonin Etkisi” konulu tez projesi (Araştırmacı)

2. Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından desteklenen 1/2004-45 kodlu “Hipoksik Koşullarda Yaşatılan Sıçanlarda Endojen Opioid Peptidlerin Egzersiz Performansı Üzerine Etkisi” konulu proje (Araştırmacı)

Makaleler:

1. İlhan AŞ, Öz Oyar E, Erbaş D, Sivaslı Ö. Effects of pharmacological concentration of melatonin on reperfusion injury in rats. Saudi Med J. 2007 Sep; 28(9): 1452-3. (Yüksek lisans tez yayını)

Bildiriler:

1. İlhan AŞ, Öz E, Erbaş D, Sivaslı Ö. “Kalp Reperfüzyon Hasarı Üzerine Melatoninin Etkisi”, Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 31. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 27- 30 Eylül 2005, Gaziantep.
2. İlhan AŞ, Güney Ş, Dinçer S. “İntraserebroventriküler Opioid peptid Antagonizmasının Hipoksiye Maruz Bırakılan Sıçanlarda Akut Tüketici Egzersiz Sonrası Karaciğer Glutatyon Düzeylerine Etkisi”, Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 34. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 6- 10 Ekim 2008, Erzurum.
3. Güney Ş, İlhan AŞ, Dinçer S. “İntraserebroventriküler Olarak Uygulanan Endojen Opioid Peptid Antagonistlerinin Egzersiz Performansı Üzerine Etkisi”, 16-20 Nisan 2008, Adana.
4. İlhan AŞ, Güney Ş, Dinçer S. “Hipoksik Koşullarda Yaşatılan Sıçanlarda İntraserebroventriküler Olarak Uygulanan Opioid Peptid Antagonistlerinin Tüketici Egzersiz Sonrası Kalp Glikojen Düzeylerine Etkileri”, Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 35. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 30 Eylül- 3 Ekim 2009, Ankara.

Katıldığı Kongre ve Kurslar:

1. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 28. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 24- 27 Eylül 2002, İzmir.

2. HPLC ve Diğer Separasyon Teknikleri Ulusal Sempozyumu, 25- 27 Mayıs 2003, Ankara.
3. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 29. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 01- 05 Eylül 2003, Ankara.
4. VIII. Ulusal Stereoloji Kursu, 14-17 Eylül 2005, Ankara.
5. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 31. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 27- 30 Eylül 2005, Gaziantep.
6. Moleküler Yaşlanma Çalıştayı, 21- 22 Kasım 2005, Ankara
7. Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu, 08- 09 Haziran 2006, Ankara
8. Biyolojiden Felsefeye Akıl Sorunu Sempozyumu, 22-23 Eylül 2006, Ankara.
9. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 33. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 15- 19 Ekim 2007, Girne, Kıbrıs.
10. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 34. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 6- 10 Ekim 2008, Erzurum.
11. Gazi Günleri İnteraktif Psikiyatri Kongresi, 01- 05 Nisan 2009, Girne, Kıbrıs.
12. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 35. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 30 Eylül- 3 Ekim 2009, Ankara.
13. Temel Biyoistatistik Kursu, 06-07 Mart 2010, Ankara.

Kitap Bölümü:

1. TurkMSIC, Turkish Medical Students' International Comitte, SCORE PET Değişim Öncesi El Kitabı, 16- 17 Mayıs 2009, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.