



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

**TÜKETİCİ KOŞUYA ZORLANAN
ANTRENE VE ANTRENE OLMAYAN
SIÇANLARDA BÖBREK IL-6, OKSİDAN
VE ANTİOKSİDAN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

EMİNE MERVE ERSEVER

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

EYLÜL 2017



**TÜKETİCİ KOŞUYA ZORLANAN ANTRENE VE ANTRENE OLMAYAN
SIÇANLARDA BÖBREK IL-6, OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Emine Merve ERSEVER

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

EYLÜL 2017

Emine Merve ERSEVER tarafından hazırlanan "Tüketici Koşuya Zorlanan Antrene ve Antrene Olmayan Sıçanlarda Böbrek IL-6, Oksidan ve Antioksidan Düzeylerinin Karşılaştırılması" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Lamia PINAR

Fizyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Başkan : Prof. Dr. Lamia Pinar

Anabilim Dalı, Üniversitesi Adı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

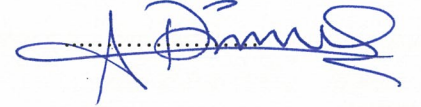


Üye :

Anabilim Dalı, Üniversite Adı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

Prof. Dr. Sibel Dincer



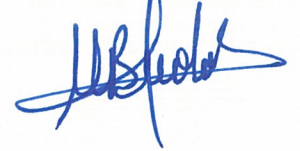
Üye : Unvanı Adı SOYADI

Anabilim Dalı, Üniversite Adı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

Doç. Dr. Murat T. Budak

Fizyoloji A.D., Hacettepe Ün:



Tez Savunma Tarihi: 12.09./2017

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

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



Emine Merve ERSEVER

12/09/2017

TÜKETİCİ KOŞUYA ZORLANAN ANTRENE VE ANTRENE OLMAYAN
SIÇANLARDA BÖBREK IL-6, OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI
(Yüksek Lisans Tezi)

Emine Merve ERSEVER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül 2017

ÖZET

Bu araştırmada, ‘tüketici koşu’ya zorlanan antrenmanlı (egzersiz eğitilmiş) sıçanlarla, antrenmanlı olmayan sıçanların böbreklerinde meydana gelebilecek hasara karşı gelişen sitokin yanıtı (interlökin-6), bu hasardan sorumlu olduğu ileri sürülen serbest oksijen radikalleri ve antioksidan düzeyleri incelenmiştir. Kırk adet erkek Wistar Albino sıçan, hiç koşu yaptırılmayan kontroller; ‘kontrol’, akut olarak tüketici egzersiz uygulanan; ‘akut’ grup ve uzun-sürelili antrenman yaptırılan ‘kronik’ grup olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Akut tüketici egzersiz uygulanan sıçanlar, tükenmeden hemen sonra; ‘Akut-hemen’ (n=8) ve tükenmeden birgün sonra ‘Akut-1.gün’ (n=8) feda edilmiştir. Kronik grup; 3 ay süre ile haftanın 5 günü, 30 dk süre ile 15m/dk hız ve 15°eğimde, koşu eğitimi yapmıştır. ‘Kronik-hemen’ (n=8); tükenmeden hemen sonra, ‘Kronik-1.gün’ (n=8) ise tükenmeden birgün sonra feda edilerek; böbrek dokularında, total oksidan düzeyleri (TOS), total antioksidan düzeyleri (TAS); “Rel Assay Diagnostics” kitleri, IL-6 ise Eliza Kitleri ile tayin edilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 programı kullanılmış, anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Akut-hemen ve Kronik-hemen gruplarında, TOS düzeyi kontrollere göre artmıştır ($p<0.05$). Egzersizde anti-inflamatuvar etkisi olduğu bildirilen IL-6, akut grupta hemen yükselmeyip, tükenmeden 1 gün sonra kontrollere nazaran yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). ‘Kronik-1.gün’ grubunda, IL-6 nın akut gruba nazaran daha yüksek olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır. TAS düzeyi, Akut-hemen grubunda anlamlı bir artış göstermemiş, tükenmeden 1 gün sonra (Akut-1.gün) yükselmeye başlamıştır. Kronik grupta TAS, olasılıkla tükenme esnasında tetiklenerek; ‘Kronik-1.gün’ grubunda kontrollere ve akut gruba nazaran yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Sonuç olarak, hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar özelliği bilinen IL-6 ve TAS; kronik grupta hemen devreye girmiş ancak; akut tüketilenlerde bir gün sonra anlamlı derecede yükselmiştir. Bu durum, antrenmanlı sıçanlarda, rejeneratif sürecin tükenmeye bağlı böbrek hasarını hemen önlemeye çalıştığını, akut grupta ise ancak tükenmeden 1 gün sonra aktifleşerek; antiinflamatuvar ve antioksidan cevabı oluşturabildiğini göstermektedir.

Bilim Kodu :1023

Anahtar Kelimeler : Tüketici egzersiz, Böbrek, Oksidan stres, Antioksidanlar, Sitokinler

Sayfa Adedi : 44

Danışman : Prof. Dr. Lamia PINAR

COMPARISON OF IL-6, OXIDANT AND ANTIOXIDANT LEVELS IN THE
KIDNEYS OF THE TRAINED AND UNTRAINED RATS, WHICH ARE FORCED TO
EXHAUSTIVE EXERCISE

(M.Sc. Thesis)

Emine Merve ERSEVER

GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE HEALTH SCIENCES

September 2017

ABSTRACT

In this study, the cytokine response (interleukin-6), free oxygen radicals which are claimed to be responsible for the damage in the kidneys of exercise-trained rats and untrained-rats, and antioxidant levels was investigated after being forced to an exhausted run. Forty male Wistar Albino rats were divided into three as; 'controls' that didn't run at all, 'acute' group that acutely forced to exhausted exercise, and 'chronic' group that had long-term exercise training. The rats that were acutely exhausted were sacrificed immediately after exhaustion (Akut-hemen) (n=8) and one day after exhaustion (Akut-1. gün) (n=8). The chronic group was trained 30 min/day on an eight channelled treadmill with 15 m/min speed and 15° slope for three months, for 5 days a week. 'Kronik-hemen' group (n=8), being sacrificed immediately after exhaustion, and the 'Kronik 1. gün' group (n=8) being sacrificed one day after exhaustion; the kidneys' total oxidant (TOS) and total antioxidant (TAS) levels were assayed by "Rel Assay Diagnostics" kits and, the IL-6 levels were assayed by Elisa kits. SPSS 20.0 program was used for statistical analysis and the significance level was accepted as $p \leq 0,05$. In acute-immediate (Akut-hemen) and chronic-immediate (Kronik-hemen) groups, TOS levels were increased compared to controls ($p < 0.05$). IL-6, which is reported having an anti-inflammatory effect in exercise, did not increase in untrained group immediately, but it started to increase 1 day after exhaustion comparing to controls. In the 'chronic-1st day' (kronik-1gün) group, IL-6 was found to be higher than the acute groups ($p < 0.05$). The level of TAS did not show a significant increase in the acute-immediate (Akut-hemen) group, but started to rise after 1 day (Akut-1. gün). TAS in the chronic group is likely to be triggered during exhaustion; it was found higher in the 'chronic-1st day' (Kronik-1. gün) group than in the controls and acute group ($p < 0.05$). As a result, the IL-6 which is known having both proinflammatory and antiinflammatory effects, and the TAS were involved in immediately in the chronic group, but they increased significantly in the acute group a day later. This situation shows that, the regenerative process tried to prevent the kidney damage immediately after the exhaustion in the trained rats kidneys, but it might be activated at least one day after the exhaustion in the acute group to show its anti-inflammatory and antioxidant effects.

Science Code : 1023

Key Words : Exhaustive exercise, Kidney, Oxidative Stress, Antioxidants, Cytokines

Page Number : 44

Supervisor : Prof. Dr. Lamia PINAR

TEŞEKKÜR

Akademik hayatımın önemli bir basamağı olan bu çalışmada, değerli vaktini benden esirgmeden her adımda sabırla yanımda olan, bilimsel derinliğinin yanı sıra ruhsal derinliğini de paylaşan, yol göstericiliği ile bana ışık tutan, içtenliği ve şefkati için Prof. Dr. Lamia Pınar'a,

Kapıları her daim açık olan, öğrencilerine bir aile ortamı yaratan, bana kattıklarıengin bilgiler için çok değerli Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm hocalarıma,

Labaratuvar çalışmaları ve istatistiksel analizlerde gecesini gündüzüne katıp çalışmama ortak olan, hiç sıkılmadan her türlü soruma cevap veren, zor zamanlarda bana moral verip tekrar odaklanmamı sağlayan, başarıları ile hep örnek alacağım Doç. Dr. Arzu Aral'a,

Labaratuvar çalışma aşamalarında en büyük desteğini gördüğüm, bana en keyifli çalışma ortamını sunan, deneyimlerini her fırsatta paylaşan, bu çalışmada olduğu için çok şanslı olduğum Dr. Tayfun Göktaş'a,

Her yorulduğumda beni kaldıran, motivasyon kaynağım, hayattaki en büyük yardımcım, bana inanan, güvenen ve umut veren, bu çalışma boyunca birlikte gece gündüz çalıştığım canım eşim Serkan Ersever'e,

Bana hayatta hiç pes etmemeyi öğreten, haklarını hiç ödeyemeyeceğim, doğduğum andan beri elleri hep üstümde olan annem Pakize Atasay ve babam Hasan Atasay'a,

Çalışmamın ilk başladığı günden itibaren maddi manevi yanımda olan Naciye ve Sami Ersever'e teşekkür ediyorum.

Bu tezi; hayatımıza Güneş gibi doğan oğluma ithaf ediyorum...

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|--|--------------|
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT..... | v |
| TEŞEKKÜR..... | vi |
| İÇİNDEKİLER | viii |
| ÇİZELGELERİN LİSTESİ..... | xi |
| ŞEKİLLERİN LİSTESİ..... | xii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | xiii |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 4 |
| 2.1. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz | 4 |
| 2.2. Egzersiz Tipleri..... | 5 |
| 2.3. Tüketici Egzersiz | 5 |
| 2.4. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları | 6 |
| 2.4.1. Egzersizin böbrek üzerine etkileri | 7 |
| 2.5. Serbest Radikaller | 7 |
| 2.5.1. Reaktif oksijen türleri ve oksidatif stres | 8 |
| 2.5.2. Serbest radikallerin hasar oluşturma mekanizmaları | 9 |
| 2.6. Antioksidan Sistemler | 9 |
| 2.6.1. Endojen antioksidanlar..... | 10 |
| 2.6.2. Eksojen antioksidanlar | 10 |
| 2.7. Fiziksel Aktivite ve Antioksidan Sistem..... | 11 |
| 2.8. Akut ve Kronik Egzersiz, Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem..... | 11 |
| 2.9. Akut ve Kronik Egzersizlerin Böbrekler Üzerine Etkileri..... | 12 |
| 2.10. Egzersiz ve Serbest Radikallerin Böbrek Üzerine Etkileri | 13 |

| | Sayfa |
|--|--------------|
| 2.11. Egzersizde Salınımı Artan Sitokinler..... | 13 |
| 2.11.1. İnterlökin-6 (IL-6)..... | 14 |
| 2.11.2. Böbrekler ve interlökin-6..... | 15 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 16 |
| 3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi | 16 |
| 3.1.1. Gruplar | 16 |
| 3.2. Egzersiz Protokolü..... | 17 |
| 3.2.1. Koşu bandına (treadmill) uyum uygulaması..... | 17 |
| 3.2.2. Antrenman (kronik egzersiz) uygulaması..... | 17 |
| 3.2.3. Tüketici egzersiz uygulaması..... | 18 |
| 3.3. Cerrahi Uygulama | 18 |
| 3.4. Analiz Yöntemleri..... | 18 |
| 3.4.1. Dokuların homojenizasyonu | 18 |
| 3.4.2. Total TOS ölçümü..... | 19 |
| 3.4.3. Total TAS ölçümü..... | 19 |
| 3.4.4. Böbrek dokusunda IL-6 tayini | 19 |
| 3.4.5. İstatistiksel analiz..... | 20 |
| 4. BULGULAR | 21 |
| 4.1. Tükenme Süreleri..... | 21 |
| 4.2. TOS / TAS / IL-6 Oranları..... | 21 |
| 4.3. Böbrek Doku TOS Düzeyleri..... | 22 |
| 4.4. Böbrek Doku TAS Düzeyleri..... | 23 |
| 4.5. Böbrek Doku İnterlökin-6 Düzeyleri | 24 |
| 5. TARTIŞMA | 25 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 32 |
| KAYNAKLAR | 33 |
| EKLER | 41 |
| EK-1. Etik Kurul Değerlendirme ve Onay | 42 |

ÖZGEÇMİŞ 413

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

| Çizelge | Sayfa |
|--|--------------|
| Çizelge 2.1. Egzersiz çeşitleri..... | 5 |
| Çizelge 2.2. ROS'un temel kaynakları | 9 |
| Çizelge 2.3. İnsan plazmasındaki hücre dışı antioksidanlar | 11 |
| Çizelge 4.1. Akut ve kronik grupların tükenme süreleri..... | 21 |
| Çizelge 4.2. Deneklerin TOS, TAS ve IL-6 seviyeleri | 21 |

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

| Şekil | Sayfa |
|--|--------------|
| Şekil 4.1. Total oksidan (TOS) düzeyleri | 22 |
| Şekil 4.2. Gruplara göre total antioksidan (TAS) düzeyleri | 23 |
| Şekil 4.3. Gruplara göre Interlökin-6 (IL-6) düzeyleri | 24 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

| Simgeler | Açıklamalar |
|-----------------|--------------------|
| ° | Derece |
| °C | Santigrat derece |
| cc | Santilitre |
| dk | Dakika |
| g | Yer çekimi ivmesi |
| gr | Gram |
| kD | Kilodalton |
| kg | Kilogram |
| km | Kilometre |
| m | Metre |
| mA | Mili amper |
| mg | Miligram |
| ml | Mililitre |
| mM | Milimolar |
| µl | Mikrolitre |
| µg | Mikrogram |
| nm | Nanometre |
| ng | Nanogram |
| pmol | Pikomol |
| rpm | Dönüş/dakika |
| u | Ünite |

| Kısaltmalar | Açıklamalar |
|--------------------|------------------------|
| A1 | Akut 1 gün sonra grubu |
| AH | Akut hemen grubu |

| Kısaltmalar | Açıklamalar |
|-----------------------------------|--|
| ALPE | Acute renal failure with severe Loin pain and Patchy renal ischemia after anaerobic Exercise |
| AOP | Antioksidan potansiyeli |
| ATP | Adenozin trifosfat |
| BAP | Bilimsel araştırma projesi |
| Ca⁺² | Kalsiyum |
| CAT | Katalaz |
| CCl₄ | Asitaminofen |
| CHIP | Crude hyphal inhibitory product |
| CPK | Kreatin fosfokinaz |
| CRP | C-reaktif protein |
| DMT-1 | Divalen metal taşıyıcı-1 |
| DNA | Deoksiribonükleik asit |
| DNase | Deoksiribonükleaz |
| DTTP | Deoksitimintrifosfat |
| EDTA | Deoksinükleotidtrifosfat |
| EDTA | Etilendiamintetraasetikasit |
| ELISA | Enzym-linked immunosorbent assay |
| Fe⁺³ | Ferrik |
| GPx | Glutatyon peroksidaz |
| GRD | Glutatyon redüktaz |
| GSH-Px | Glutatyon peroksidaz |
| GST | Glutatyon-s-transferaz |
| GÜDAM | Gazi üniversitesi deney hayvanları araştırma merkezi |
| H₂O₂ | Hidrojen peroksit |
| HCl | Hidrolik asit |
| HO₂ | Hidroperoksil radikali |
| HOCl | Hipokloröz asit |
| IGF-1 | İnsülin like growth faktör |
| IL | İnterlökin |
| IL-1 α | İnterlökin-1 α |
| IL-1 β | İnterlökin-1 β |

| Kısaltmalar | Açıklamalar |
|-------------------------|--|
| IL-1 | İnterlökin-1 |
| IL-10 | İnterlökin-10 |
| IL-11 | İnterlökin-11 |
| IL-1ra | İnterlökin-1 reseptör antagonisti |
| IL-6 | İnterlökin-6 |
| IL-6r | İnterlökin-6 reseptörü |
| IL-8 | İnterlökin-8 |
| JAK | Janus Kinaz |
| K | Kontrol |
| KBY | Kronik böbrek yetmezliği |
| KE | Kronik egzersiz grubu |
| KH | Kronik egzersiz hemen grubu |
| LDH | Laktat dehidrogenaz |
| LOOH | Lipid hidroperoksit |
| LP | Lipid peroksidaz |
| MDA | Malondialdehit |
| MgCl₂ | Magnezyum klorür |
| mRNA | Mesajcı ribonükleik asit |
| NADH | Nikotinamid adenin dinükleotit |
| NOS | Nitrik oksit sentaz |
| NOx | Nitrik oksit |
| NSSA | Non-enzymatic super oxide scavenger activity |
| OH | Hidroksil radikali |
| PAP | Peroksidaz anti-peroksidaz |
| PCR | Polimeraz zincir reaksiyonu |
| RNA | Ribonükleik asit |
| RO | Alkoksil radikali |
| ROOH | Hidroperoksit |
| ROOR | Ester |
| ROS | Reaktif oksijen türler |
| SOD | Süperoksit dismutaz |
| STAT | Signal Transducer and Activator of Transcription |

Kısaltmalar**Açıklamalar**

| | |
|--------------------------------|--|
| sTNF-r2 | Soluble transferin reseptör II |
| TAS | Total anti-oksidan seviyesi |
| TBA | Tiyabarbitürük asit |
| TBARS | Tiyabarbitürük asit reaktif madde |
| TCA | Trikloroasetik asit |
| TNF-α | Tümör nekroz faktör- α |
| TNF-β | Tümör nekroz faktör- β |
| TOS | Total oksidan seviyesi |
| TSSA | Toplam süperoksit temizleyici aktivite |
| VO₂max | Maksimal oksijen tüketimi |
| XO | Ksantin oksidaz |
| ZnSO₄ | Çinko sülfat |

1. GİRİŞ

Fiziksel egzersiz; fiziksel durumu geliştirmek, sürdürmek ve yaşam kalitesini arttırmak için yapılan bazı aktivitelerin uygulanmasıdır. Fiziksel aktivitenin insan sağlığı üzerindeki yararları bilinmektedir. Düzenli egzersiz kalp-damar sistemi hastalıkları, diyabet, böbrek hastalıkları, obezite, nörodejenerasyon gibi bazı hastalıklarda önleyici, tedavi edici ve organizmanın strese karşı direncini artırıcı bir role sahiptir [1].

Egzersiz, metabolik değişikliklere ek olarak reaktif oksijen molekülleri (ROS) ve antioksidan savunma sistemini de tetikler. Reaktif oksijen moleküllerinin pek çok hastalığın patogenezinde rol oynadığı ve şiddetli bir egzersizde kas hasarına yol açarak; iyileşmeyi geciktirdiği bilinmektedir. Ancak son yıllarda ROS'un egzersizde, bazı büyüme faktörlerinin sinyalizasyon mekanizmasını da tetiklediği ve iyileşmeyi potansiyalize ettiği ileri sürülmektedir [2]. Böylece ROS'un her zaman zararlı olduğu görüşü değişmiş; düzenli egzersizin, iskelet kasında hem antioksidan savunmayı hem de oksidatif kapasiteyi geliştirerek; oksidatif hasarın neden olduğu hastalık türlerini azalttığı, genel hayat kalitesini yükselttiği ve ömrü uzattığı belirtilmiştir [3].

Bazı araştışıcılara göre ROS, egzersize uyumda redoksa duyarlı transkripsiyon faktörlerini indükleyerek, antiinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu sağlamakta, egzersizin organizmaya olan yararlı etkileri bu mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır [4]. İlk myokin olarak IL-6'nın tanımlanmasından sonra yapılan çalışmalar, iskelet kasının farklı ailelere ait birçok sitokini sentezleyip kana verdiğini göstermiştir. İskelet kası, IL-6'nın yanı sıra IL-1, TNF-alfa, IL-8, IL-15 gibi başka sitokinler de salgılamakta; ancak en fazla artış IL-6'da görülmektedir. Kaslardan salınarak, çeşitli doku ve organları da etkileyen bu hüморal faktöre 'egzersiz faktörü, myokin' denmiştir [5]. Interlökin-6 (IL-6), inflamasyon ve enerji metabolizması üzerindeki etkilerinin yanı sıra, egzersizin beyine, karaciğere, böbreğe ve yağ dokusuna olan etkilerini de ortaya çıkarmaktadır [5].

Sonuç olarak; sağlıkta ve hastalıkta, egzersiz in organizmaya yararlı etkilerinin büyük ölçüde, kaslardan salınan ve 'myokin'ler olarak isimlendirilen birtakım hüморal maddeler aracılığı ile ortaya çıktığı görülmektedir. Son 20 yıldır bu bağışıklık maddeleri ile ilgili çalışmalar yoğun ilgi uyandırmaktadır [6]. Ancak yapılan kaynak araştırmasında 'kasılmaya immün yanıt' konulu çalışmaların çoğunda test protokolü olarak, genelde uzun

sürelili ve yüksek şiddetli tüketici egzersizler kullanıldığı görülmüştür. Günlük yaşam ile bağdaştırıldığında bu tür egzersizlere toplum içinde katılım oranı düşüktür. Sağlıklı yaşam için önerilen egzersiz reçetelerinde daha ziyade orta şiddetli (submaksimal) aerobik egzersizler yer almaktadır [7]. Uzun süreli ve yüksek şiddetli egzersizin ise organizmaya etkileri farklıdır. Uzun süreli egzersiz çift yönlü bir etkiye sahiptir; bir taraftan oksidan oluşumuna yol açarken; diğer taraftan egzersizin neden olduğu oksidatif stresin etkilerini en aza indirmek için antioksidan enzimleri harekete geçirmektedir [8]. Genel olarak akut, yoğun egzersizin lipit peroksidasyonunu arttırdığı, düzenli egzersizlerin ise organizmanın antioksidan durumunu olumlu yönde etkilediği saptanmıştır. Düzenli yapılan antrenmanlar sonucunda antioksidan savunma mekanizması harekete geçmekte ve yenilenmektedir. Böylece antrenmanlı kişilerde hücre hasarı antrenmansız kişilere oranla daha düşüktür. Düzenli antrenmanın sağlık açısından çok sayıda yararı varken, şiddetli fiziksel uyarıcılar, olasılıkla reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimindeki artıştan dolayı, oksidatif hasarı artırabilir [9]. Egzersiz tipi, şiddeti ve süresi lipit peroksidasyonunu da etkilemektedir. Literatürde, maksimum oksijen (VO_2max) tüketiminin %40 olduğu egzersizlerde plazma lipit peroksidasyonunda azalma, maksimum oksijen tüketiminin %100 olduğu egzersizlerde ise lipit peroksidasyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Günlük yaşamda bu tür egzersiz modelleri kullanılmamakla birlikte, maraton veya uzun mesafe triatlon gibi tüketici sporlar bu tür aktivite sınıfına girebilir [10]. Ayrıca, antrenmansız kişilerde yoğun ve yorucu egzersizlerin daha çok oksidatif hasara neden olduğu ve hasarın kanlanması artan kaslarda daha etkili olduğu ifade edilmiştir. Akut tüketici egzersizin ise yaşamsal riski olabilir. Tüketici egzersiz, organ yaralanmalarına, bilhassa egzersiz esnasında doku iskemisine ve egzersizin sonlanmasından sonra da 'iskemi reperfüzyon' hasarına yol açabilmektedir. Akut yoğun fiziksel egzersizde, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmasına bağlı olarak, makromoleküllerde oksidatif hasara yol açtığı, [10, 11, 12] bağışıklık sisteminin zayıflamasına neden olduğu ve myokardial enfarktüs, ani ölüm ve enfeksiyona duyarlılık risklerini artırdığı belirtilmektedir [16].

Egzersiz şiddeti arttıkça böbrek oksijenlenmesini sağlayan kan akımı azalır ve hem doku iskemisi hem de sonradan reperfüzyon hasarı ortaya çıkabilir. Serbest radikaller renal, tübüler epitelial hücrelerde apoptosise neden olabilir. Kısa süreli, yoğun egzersizler sonucu oluşan oksidatif stres renovasküler spazm, tübüler tıkanma, daralma ve nekroza yol açarak, akut böbrek yaralanmalarının uzun süreli komplikasyonlarının patogeneğinde anahtar rol oynamaktadır. Klinik ve deneysel çalışmalar renal hastalıklarda ROS' un çeşitli

patofizyolojik yollardaki önemine işaret etmektedir [17, 18, 19, 20]. Serbest oksijen radikalleri üretimi ve antioksidan kapasite arasındaki dengesizlikle karakterize olan oksidatif stres, diyaliz hastalarında inflamasyon ve kardiovasküler hastalıklarla birlikte ortaya çıkmaktadır [20]. Oksido radikallerin, glomerular mezenşiyal nefrit, nefrotoksik nefritin erken akut fazı süresince akut glomerüler hasar ve proteinüri patogenezinde rol oynadığı gözlenmiştir. Bunlar ayrıca immün-kompleks glomerülonefritin patogenezinin de oluşturmaktadır [21].

Literatürde; rat böbrek dokusunda, antioksidan potansiyeli (AOP), toplam süperoksit temizleyici aktivite (TSSA), enzimatik olmayan süperoksit temizleyici aktivite (NSSA), GSH-Px, GRD, GST, katalaz (CAT), SOD aktiviteleri ve malondialdehit (MDA) seviyelerini eş zamanlı araştıran çalışmalar çok az sayıdadır [22]. Luciano A ve diğerleri (2011), fiziksel eğitimin; kronik böbrek hastalarında oksidatif stres parametrelerini (SOD, CAT GPx ve TBARS) olumlu yönde etkilediğini ve tedavinin önemli bir parçası olduğunu vurgulamışlardır [22].

Ishikawa ve diğerleri (2014), treadmillde (Bruce method) koşturulan renal hipoüremili hastalar ve kontrol grubunun; egzersiz sonrası üriner 8-isoprostane ve NOx düzeylerine bakmışlardır. Renal hipoüremi olan hastalarda ürik asit azalmasının, böbreklerde oksidatif strese ve egzersiz ilişkili akut böbrek hasarına yol açabileceğini göstererek bu konu üzerine daha çok çalışma yapılması gerektiğini önermişlerdir [15].

Bu çalışmada uzun süreli egzersiz eğitimi yaptırılmış sıçanlarla, egzersiz eğitimi yapılmamış sıçanlar tüketici egzersize zorlanarak; egzersiz sonrasında böbreklerde meydana gelebilecek hasar ve hasara karşı gelişen sitokin yanıtı olarak interlökin 6 (IL-6) artışı ve bu hasardan sorumlu olduğu ileri sürülen serbest oksijen radikalleri ile antioksidan düzeyleri karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

Fiziksel aktivite; toplum sağlının geliştirilmesinde, korunmasında ve kronik hastalıkların kontrol edilmesinde önemli rol oynar. Son yıllardaki bilimsel çalışmalar egzersizin, obezite, metabolik sendromlar, tip 2 diyabet, kardiovasküler hastalıklar, hipertansiyon, tümör, osteoporoz gibi hastalıkları engellediğini göstermektedir [25].

Egzersiz; fiziksel iyilik halinin sağlanabilmesi için vücudun tekrarlı, planlanmış ve yapılanmış fiziksel aktiviteleri olarak tanımlanabilir [26]. Düzenli egzersizin insan kas dokusu ve diğer dokulardaki metabolik etkileri günümüzde henüz tam olarak keşfedilmemiş olsa da, düzenli aerobik egzersizin, insan kas iskelet sisteminin moleküler modifikasyonunda önemli değişikliklere neden olduğu bilinmektedir [28].

Kasların çalışmasında gerekli olan enerji ihtiyacı, büyük oranda istirahat halinden maksimum fiziksel aktiviteye doğru artabilir. İstirahat durumunda mevcut olan ATP rezervleri sınırlıdır ve artan aktiviteler için ancak birkaç saniyelik enerji üretebilirler. Bu nedenle egzersizde yeterli ATP üretebilmek, metabolik hızın oranını artırmak, şiddeti artan aktiviteye devam edebilmek için, ilk birkaç saniyeden sonra kasta ATP'nin devamlı olarak yeniden yapımı gerekir. Aksi takdirde, yapılan iş (hareket) devam ettirilemez. ATP sentezini sağlayan kimyasal reaksiyonlar serisi 3 kategoride incelenebilir. Bunlar; 15-30 saniyelik yüksek şiddetli aktiviteler için, ATP-Fosfokreatinin kullanıldığı alaktik anaerobik sistem, 30-90 saniye süreli ve maksimum yoğunluktaki egzersizler için, glikolitik-laktik anaerobik sistem ve daha uzun süreli egzersizler için oksidatif-aerobik sistemdir [26, 27].

2.2. Egzersiz Tipleri

Egzersiz genel olarak dayanıklılık, kuvvet, denge ve esneklik olarak dört ana kategoriden oluşur.

Çizelge 2.1. Egzersiz çeşitleri

| Dayanıklılık egzersizleri | Denge egzersizleri |
|--|--|
| Kalp ve solunum hızının azalması | Proprioseptif duyuları geliştirme |
| Yaygın düşme problemlerini önleme | Nöromusküler koordinasyonda artma |
| Kalp, akciğer ve dolaşım sisteminin daha sağlıklı olması | Esneklik egzersizleri |
| Vücut direncini artırması | Vücut ısısının korunması |
| Birçok hastalığı engelleme | Yaralanmalardan koruma ve çabuk toparlanma |
| Yaşlanmayı geciktirme | |
| Kuvvet Egzersizleri | |
| Kas kuvvetinin artması | |
| Metabolizmayı düzenleme | |
| Osteoporoz, artrit vb. hastalıkları engelleme | |

Kas, fiziksel aktivitelerin sınırlarının belirlenmesi yönünden mekanik ve metabolik olarak sınıflandırılabilir. Mekanik sınıflandırma, kas kontraksiyonunun ekstremitte hareketi üretip üretmediği temeline dayanmaktadır. Kontraksiyon tipleri izometrik veya statik, izotonik veya dinamik (konsentrik), eksentrik ve izokinetik olmak üzere dörde ayrılır [29].

Kas kasılmasının metabolik sınıflandırılması ise enerji üretimi için oksijen kullanımına bağlı olarak, fosfokreatin-kreatin, glikojen-laktik asit ve aerobik sistemler olarak bilinmektedir [28].

Fiziksel aktivite yoğunluğuna göre hafif (light), orta (moderate) ve şiddetli (vigorous) olarak üç seviyede sınıflandırılır [30].

2.3. Tüketici Egzersiz

Tüketici egzersizin kasta yapısal hasara veya inflamatuvar reaksiyonlara sebep olduğu bilinmektedir. Bu hasar reaktif oksijen radikalleri üretiminin bir parçasını oluşturur. Yoğun egzersiz O₂ tüketimini artırır ve hücre içi oksidan homeostazisinin bozulmasına sebep olur. Mitokondriyal elektron transport zinciri, polimorf nötrofiller ve ksantin oksidaz egzersiz

sırasında hücre içi serbest radikallerin (ROS) ana kaynakları olarak tanımlanmıştır. ROS, hücrenin antioksidan savunma sistemi için ciddi bir tehdit oluşturmakta; antioksidan vitaminleri, glutatyon ve oksidatif hasara karşı duyarlı doku rezervlerini azaltmaktadır. Böylece tüketici egzersiz, reaktif oksijen radikallerini arttırarak; makromoleküllerin oksidasyonu, enzimatik ve non-enzimatik antioksidan savunma sistemlerinde bozulma, anormal sinyal transdüksiyonu veya hücrelerin disfonksiyonu ile kas, karaciğer, böbrek ve kalp gibi dokularda oksidatif hasara neden olmaktadır [31, 32].

2.4. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları

Böbrekler insan vücudunda retroperitoneal kavitede, paravertebral yerleşimli olup, 12.torasik ve 3.lomber vertebralar arasına uzanırlar. Sağ böbrek, karaciğerin sağ lobunun büyük olması ve basısı nedeni ile sola nazaran 1-2 cm daha aşağıda bulunur. Her bir böbrek yaklaşık 150-200 gr olup, 12-13 cm uzunluğunda, 6-7cm eninde ve 2,5-3cm derinliğindedir. Lateral kenar konkav, medial kenar ise konveks şeklindedir. Medial kesimde renal hilus denilen ve içinden renal arter, renal ven, renal pelvis, üreter, lenf damarları ve sinirlerin geçtiği bir yarık bulunur. Böbrek sagittal olarak kesildiğinde dışta korteks, içte medulla olmak üzere 2 kısımdan oluşur. Medulla, medüller piramit ismi verilen 10-18 adet piramidal yapıdan oluşur. Piramitlerin tabanları kortikomedüller bölgede bulunurken, tepe kısımları kaliks içine kadar uzanır. Kaliks içine açılan bu kısımlara papilla ismi verilir. Korteks böbreğin dış kısmının yanı sıra medüller piramitler arasında da yer alır ve bu kısma 'Bertini'nin böbrek kolonları' denir.

Böbrekte idrar oluşumunu sağlayan en küçük yapısal ve anatomik birim nefrondur. Nefronlar böbrek dokusunda ilerledikleri derinliğe göre, kortikal ve jukstaglomerüler olmak üzere 2 tiptir. Glomerül, dallanan ve anastomozlar yapan ve epitelyal hücreler ile kaplı kapiller bir yumaktır. Bowman kapsülü denen bir yapı içinde bulunur. Glomerülden filtre edilen sıvı sırasıyla proksimal tübül, Henle kulbu, distal tübül ve toplayıcı kanallardan geçer, renal papillaların içinden renal kalikse açılır. Oradan da renal pelvise ve üretere geçer [33, 34].

Böbreğin temel fonksiyonu su ve elektrolit dengesinin ayarlanmasıdır. Bu denge total vücut suyunun, plazma osmolalitesinin, sodyum, klor, kalsiyum, fosfat, potasyum, magnezyum ve asit-baz dengesinin korunması ile sağlanır. Bir diğer önemli fonksiyon,

metabolik artıkların atılımıdır. Vücudumuzdaki her metabolik işlemin bir son ürünü oluşmaktadır. Çoğu zaman, bu son ürünler hiçbir işlev görmez ve yüksek konsantrasyonlarda vücuda zararlıdır. Bu artık ürünlerden bazıları; üre, ürik asit, kreatinin, hemoglobin yıkım ürünleri ve birçok hormonun metabolitleridir. Vücut işlevlerini etkileyen biyoaktif maddelerin atılımı (hormonlar, birçok yabancı madde ve özel ilaçlar), arteriyel kan basıncı, eritrosit üretimi, D vitamini üretiminin ayarlanması ve glukoneogenez böbreğin diğer görevleri arasındadır [34].

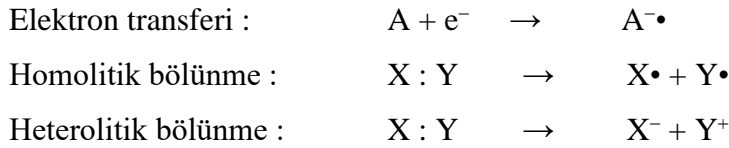
2.4.1. Egzersizin böbrek üzerine etkileri

Sağlık Bakanlığı'nın Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Çalıştayı'nda ülkemizdeki böbrek hastalarının 8 milyon civarında olduğu bildirilmiştir. Çalıştayda özellikle fiziksel aktivitenin böbrek hastalıklarıyla başa çıkmada önemli rol oynadığı belirtilmiştir. Böbrek hastalıklarında fiziksel inaktivite en büyük risk faktörünü oluşturmaktadır. Egzersiz eğitimi böbrek fonksiyonları ve glomerüler filtrasyon hızını geliştirebilir [35]. Egzersiz, renal hemodinamide ve protein atılımında önemli değişikliklere neden olur. Böbrek plazma akımı egzersiz sırasında azalır. Bu azalış yoğun egzersizde dinlenme değerlerinin %25 altına düşen yoğun kan akımı ile ilişkilidir. Sempatik sinir aktivitesi ve katekolaminlerin salınımı bu süreçte başlar. Egzersiz sırasında böbrek kan akımının azalmasının glomerüler filtrasyon hızı üzerinde eşzamanlı etkisi, efor sırasında görülen göreceli düşüşlerden daha azdır. Glomerüler kapillerler boyunca ultrafiltrasyon hızı, transkapiller hidrolik ve kolloid osmotik basınç farkları arasındaki dengesizlik tarafından belirlenir. Renal plazma akışında önemli bir azalma olmasına rağmen glomerüllere metabolitler ve maddelerin transferleri maksimum egzersiz ile 2 katına çıkabilir. Yoğun egzersiz sırasında antidiüretik etkiler de gözlenmiştir. Yoğun egzersiz dolayısı ile artan plazma antidiüretik hormon seviyelerinin, oksido radikaller, glomerular mezenşiyal nefrit, nefrotoksik nefritin erken akut fazı süresince akut glomerüler hasar ve proteinüri patogenezinde ve ayrıca immün-kompleks glomerülonefritin patogenezinde rol oynamaktadır [36].

2.5. Serbest Radikaller

Serbest radikaller ya da reaktif oksijen ürünleri (ROS), oksijen içeren kararsız ve reaktif moleküllerin genel adıdır. Orbitallerinde bir ya da daha fazla ortaklanmamış elektrona sahip atom veya moleküllerdir. Ortaklanmamış elektronlar molekülleri kararsız hale getirir.

Serbest radikaller kararlı bir yapı kazabilmek amacıyla diğer moleküllerle hızla reaksiyona girerek sahip oldukları ortaklanmamış elektronları paylaşırlar ki, bu durum serbest radikale büyük bir aktivite kazandırır. Serbest radikaller, pozitif (+) yüklü, negatif (-) yüklü ya da elektronötr olabilir ve sağ üst köşelerine yazılan nokta ile sembolize edilir [37]. Mitokondriyal, endoplazmik ve nükleer elektron taşıma sistemlerinde (sitokrom P-450), peroksizomlarda, monosit ve nötrofillerin fagositozu gibi normal metabolik olaylar sırasında bol miktarda üretilen serbest radikaller 3 farklı şekilde oluşur:



Canlı organizmalarda çeşitli enzimatik veya kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri, normal metabolizma sürecinde oluşabildikleri gibi organizmanın ısı, ışık, radyasyon, hava kirliliği, sigara dumanı, inflamasyon, şiddetli egzersiz gibi etkilere maruz kalması, medikal olarak bazı ilaçların alınması (antibiyotikler) ve yabancı maddelerin (anestezikler, aromatik hidrokarbonlar vs.) metabolizması sırasında da oluşabilirler [32, 37].

Serbest radikal biyokimyasındaki en önemli moleküllerden biri olan oksijenin elektron, dağılımında, elektronlardan ikisi eşleşmemiştir. Bu yüzden oksijen bazen 'di-radikal' olarak düşünülür. Oksijenin bu yapısı onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar, radikal olmayan maddelerle ise daha yavaş reaksiyona girer [37].

2.5.1. Reaktif oksijen türleri ve oksidatif stres

Reaktif Oksijen Molekülleri (ROM) ya da Reaktif Oksijen Türleri (ROS), oksijen radikallerini ve oksidan olan fakat radikal yapıda olmayan ve/veya radikallere kolaylıkla dönüşebilen maddelerin tümünü kapsamaktadır [37]. Reaktif oksijen türlerinin temel kaynakları Çizelge 2.2' de verilmektedir.

Çizelge 2.2. ROS'un temel kaynakları

| Endojen kaynaklar | Ekzojen kaynaklar |
|--|---|
| Aerobik solunum | Endüstriyel ve otomobil kaynaklı çevresel kirleticiler |
| Yağ asitlerinin peroksizomal β -oksidasyonu | Aşırı alkol tüketimi |
| Gliksilik asit döngüsü | Sigara |
| Ksenobiyotik bileşiklerin mikrozomal sitokrom p450 metabolizması | Asbest |
| Patojenlerin/lipopolisakkaritlerin uyarılması | İyonize radyasyon |
| Arjinin metabolizması | Bakteri, mantar ve virüslerin sebep oldukları infeksiyonlar |
| Diğer dokuların spesifik enzimleri | |

2.5.2. Serbest radikallerin hasar oluşturma mekanizmaları

Çeşitli kimyasal maddeler, hipoksik dokuların reoksijenerasyonu ya da akut veya kronik inflamasyonlar ile oluşturulan oksidatif hücre hasarı, hücresel seviyedeki bazı yapı ve fonksiyon değişimleriyle kendini göstermektedir. Başlıcaları şunlardır;

- 1) Hücre içi tiyollerin ve piridin nükleotidlerinin oksidasyonu.
- 2) Sinyal iletimi ve iyon homeostazisinin bozulması.
- 3) Hücre iskelet ve organizasyonunun modifikasyonu.
- 4) Glikolizin inhibisyonu.
- 5) DNA hasarı ve poli (ADP-riboz) polimeraz aktivasyonu.
- 6) NAD⁺ tükenmesi.
- 7) Mitokondriyal zar potansiyelinin kollapsı.
- 8) ATP tükenmesi [39].

2.6. Antioksidan Sistemler

Normal şartlarda da üretimi olan serbest radikallerin zararlı etkilerinden organizmayı korumak üzere antioksidan olarak adlandırılan korunma sistemleri mevcuttur. Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler.

- 1) Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.

- 2) Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme bastırıcı etki. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.
- 3) Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici, zincir kırıcı etkidir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.
- 4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması onarıcı etkidir.

Antioksidan savunma sistemleri endojen ve eksojen olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir [40].

2.6.1. Endojen antioksidanlar

Endojen antioksidanlar, enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar. Enzim olan endojen antioksidanlar şunlardır: Süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), Glutasyon S-Transferazlar (GST), Katalaz (CAT), Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, Hidroperoksidaz.

Enzim olmayan endojen antioksidanlar şunlardır: Melatonin, Seruloplazmin, Transferrin, Miyogloblin, Hemoglobin, Ferritin, Bilirubin, Glutasyon, Sistein, Metiyonin, Ürat, Laktoferrin, Albümin [21].

2.6.2. Eksojen antioksidanlar

Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler. Vitamin eksojen antioksidanlar şunlardır: α -tokoferol (vitamin E), β -karoten, Askorbik asit (vitamin C), Folik asit (folat). İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar şunlardır: Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten), NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezipler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, diphenyline iodonium), Rekombinant süperoksit dismutaz, Trolox-C (vitamin E analogu), Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein), Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin), Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin), Nötrofil adhezyon inhibitörleri, Sitokinler (TNF ve IL-1), Barbitüratlar, Demir şelatörleri. Gıdalardaki eksojen antioksidanlar şunlardır: Butylated hydroxytoluene

(BHT), Butylated hydroxyanisole (BHA), Sodium benzoate, Ethoxyquin, Propylgalate, Fesuperoxyde dismutase [21].

Çizelge 2.3. İnsan plazmasındaki hücre dışı antioksidanlar [21]

| Antioksidan | Etkileri |
|---------------------------|---|
| Transferrin-Laktoferrin | Demiri bağlar ve lipit peroksidasyonuna katılımını durdurur veya yavaşlatır. |
| Seruloplazmin | Fe ⁺² yi Fe ⁺³ ' e oksitler. Fe ve Cu bağımlı lipit peroksidasyonunu inhibe eder. O ₂ ⁻ • temizleyicisidir. |
| Albümin | Bakır ve demiri bağlar, HOCl' yı temizler. |
| Haptogloblin – hemopeksin | Serbest hemoglobin ve hem'i bağlar. |
| Ürat | Lipit peroksidasyonunu inhibe eder, radikalleri toplar. |
| Glukoz | Hidroksil radikallerini toplar. |
| Vitamin E | Peroksi ve diğer radikaller için tuzak rolü ile zincir kırıcı antioksidandır. |

2.7. Fiziksel Aktivite ve Antioksidan Sistem

Fiziksel egzersiz sırasında vücuttaki O₂ akışı belirgin şekilde artar ve hiperoksi oluşur. Vücut tarafından oksijen alım hızı 10-15 katına çıkar. Aktif iskelet kaslarındaki oksijen de 100 katdan fazla artışla buna eşlik eder. Bu şekilde artan solunum hızı elektron transport sisteminde elektron akışını artırıp serbest oksijen radikal düzeylerini yükseltebilir [41].

İskelet kası, kalp, böbrek ve karaciğer gibi organlarda antioksidan mekanizmaların fiziksel aktivite durumu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Düzenli egzersiz dokuların antioksidan savunma sistemini kuvvetlendirmektedir [41].

2.8. Akut ve Kronik Egzersiz, Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem

Tek bölümlük egzersiz akut egzersizdir. Akut egzersizin reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve nitrojen türlerinin oluşumuna ve bununla bağlantılı oksidatif hasara neden olduğu, düzenli antrenmanın ise reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu lipid peroksidasyonuna karşı direnci artırdığı ve oksidatif proteinleri ve DNA hasarını azalttığı bilinmektedir [9, 10, 11]. Önceki çalışmalarda gösterildiği gibi akut egzersizden sonra kandaki oksidatif stres belirteçlerinde artış, oksidatif stresin sadece hücresel elemanlarla sınırlı olmadığına işaret etmektedir [10-11, 12]. Uzun süreli, düzenli egzersiz, kronik egzersizdir ve egzersiz

eğitimi, oksidatif strese karşı korunmayı arttırarak; serbest radikallere ve redoks homeostazisine bağlı olumsuz etkisi olabilecek mekanizmalara karşı koruyucu bir etki ve organizmaya yüksek direnç sağlamaktadır [14, 16]. Lovlin ve diğerleri (2005), şiddetli egzersizden sonra plazma lipit peroksit düzeyinde artış saptamışlar, fakat hafif egzersiz sonrası bu parametrenin değerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir [42].

Kelsey F ve diğerleri (2014), akut, yoğun egzersiz sırasında antrenmansız sıçanların böbrek dokularında; egzersize bağlı hemolizi açıklayan ve membran bütünlüğünün bozulduğuna işaret eden, okside eritrosit membran proteinleri saptamıştır. Dokularda oluşan oksidatif stres, hücre içindeki antioksidan savunma kapasitesini ve antioksidan enzimleri aktif hale getirebilir. Akut ve ağır sportif yüklenmelerin oksidatif hasarı tetikleyerek kas yaralanmalarına sebep olduğu ve radikallerin yorgunluğa sebep olduğu şeklinde çalışmalar da vardır [43].

2.9. Akut ve Kronik Egzersizlerin Böbrekler zerine Etkileri

Uzun süreli ve şiddetli egzersizler ile akut tüketicilerde egzersizler, bazı atletler ve ağır fiziksel çalışmalar yapan kişilerde gösterildiği gibi akut böbrek hasarına da sebep olabilir. Böbreklerde egzersiz sonrası oluşan oksidatif stres, akut böbrek yetmezliği başlangıcının temel sebeplerindendir. Egzersiz ile ilişkili akut renal yetmezlik iki tipte görülmektedir. Birinci tip ağır rabdomiyelize sebep olan miyoglobirunik akut yetmezlik, uzun süreli tüketicilerde egzersiz sonrası görülmektedir. Uzun mesafe yarışları, maraton, dağ tırmanışı, savuma sporları gibi aerobik egzersiz sonrası, tip 1 kas dokusundaki hasar sebebiyle, iskelet kası dokusunda meydana gelen ani bozulma sonucu oluşur. Miyoglobirunik akut yetmezlik; serum (kreatin fosfokinaz) CPK seviyelerinin yükselmesi, koyu renk idrar, kollar ve bacaklarda ağrı ile teşhis edilebilir. İkinci tip ise, bel ağrısı ve böbrek tomografisinde yama biçiminde renal iskemi görülmesi ile karakterize olan non-miyoglobirunik akut böbrek yetmezliğidir. ALPE (Acute renal failure with severe Loin pain and Patchy renal ischemia after anaerobic Exercise), 100-200m sürat koşuları, yüzme yarışları, beyzbol, halter ve bisiklet gibi kısa süreli anaerobik egzersiz sonrası tip 2 kas dokusunun etkilendiği minimum rabdomiyelize yol açan sendromdur [15].

2.10. Egzersiz ve Serbest Radikallerin Böbrek Üzerine Etkileri

Egzersiz sırasında splanik bölgelerden ve diğer organlardan kanın aktif iskelet kasına yeniden dağılımı geçici bir hipoksik durumun varlığını düşündürür. Egzersizin sonlanmasıyla oksijenlenmiş kanın bu bölgelere geri dönüşü reoksijenasyon ile sonuçlanır ve iskemi-reperfüzyon fazında reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumuna neden olur. Kısacası egzersiz sırasında kan doğrudan doğruya egzersize katılan kaslara akmakta, bunun sonucunda diğer organlara özellikle karaciğer, böbrek ve barsağa giden kan süperoksit radikali (O_2) akımında önemli ölçüde azalma (hipoksi) olmaktadır. Bunun yanı sıra egzersiz sırasında veya maksimum süperoksit radikali (O_2) tüketimi üzerinde, hatta düşük yoğunluktaki egzersizlerde egzersize katılan kas fibrillerinde hipoksi oluşabilmektedir. Egzersiz bittikten sonra ise karaciğer, böbrek ve bağırsağa kan akımı ve oksijenlenme yeniden başlamaktadır. Bu iskemi reperfüzyon olayının fazla miktarda serbest radikal üretimi, dolayısıyla önemli ölçüde doku hasarına neden olduğu bilinmektedir [38].

Renal tübüller, akut böbrek yetmezliğinde, yapısal ve işlevsel kayıplar gösteren yüksek mitokondri yoğunluğuna sahiptir. Ek olarak, hem ksantin hem de arakidonat metabolizmaları böbrek dokusunda aktiftir. Bu yüzden, oksijen radikalleri böbrek iskemi reperfüzyon akışına bağlı yaralanma durumlarında açık bir rol oynayacaktır [44]. Oksiradikaller polimorfonükleer hücrelerden elde edilir ve olasılıkla glomerüler hasar ve proteinüri patogenezinde ve böylece immün-kompleks glomerülonefritinin oluşumunda rol oynamaktadır. Polimorfonükleer hücrelerden ve oksijen radikallerinden ortaya çıkan proteazlar arasında karmaşık bir etkileşim vardır. Hipoklorik asit gibi oksidanlar anti-proteazları inaktive edebilir ve bazal membran gibi proteolitik yıkıma daha duyarlı substratları etkiler. Oksijen radikalleri, transplantasyon için böbreğin korunmasında göz önüne alınması gereken önemli bir konudur ve ayrıca aminoglikozit nefrotoksisitesinin gelişiminde rol oynamaktadır [45].

2.11. Egzersizde Salınımı Artan Sitokinler

Sitokinler, hedef hücrelerdeki özgün ligandlarına bağlanarak etki ederler. Bağlanma ile başlayan sinyal transdüksiyonu ve ikinci haberci iletimi; gen aktivasyonu, mitotik bölünme, büyüme ve farklılaşma, migrasyon veya apoptoza neden olur [50]. Sitokinler,

hücre bölünmesi ve farklılaşmasının kontrolü, hematopoez ve bağışıklık sisteminin işleyişi, yaraların iyileşmesi, kemik formasyonu ve hücrel metabolizmanın değiştirilmesi gibi biyolojik olaylarda rol oynamaktadır.

Sitokinler, interlökinler (IL), tümör nekroz faktörler (TNF), interferonlar, büyüme faktörleri, koloni stimülatör faktörler, hücre adhezyon moleküllerini kapsayan çeşitli gruplara sahiptir. Çoğunlukla, her sitokin ailesi akut inflamasyonun belirli faz ve yönüne katkıda bulunur. Sitokinler, baskın eylemlerine göre pro-veya anti-inflamatuvar olarak karakterize edilir. İnflamasyon başlangıcında, pro-inflamatuvar sitokinlerde (IL-1 β , TNF- α ve IL-6) up-regülasyon gerçekleşir. Hasar veya enfeksiyon alanındaki yerleşik makrofajlardan salınan IL-1 β ve TNF- α , inflamatuvar yanıtı başlatmakta ve tipik olarak lokal endotelden IL-6 sentezini indüklemektedir [50].

2.11.1. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, adipoz doku, makrofajlar ve T hücreleri gibi birçok farklı hücre tarafından üretilen bir inflamatuvar sitokindir. Monositler, hepatositler ve endotel hücrelerinde IL-6 reseptör oluşumunu ya da membranların inflamatuvar yanıtlarını destekler [53]. Çeşitli uyaranlara karşı IL-6 eksprese ettiği bilinen diğer hücreler keratinositler, osteoblastlar, T hücreler, B hücreler, nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri, düz kas hücreleri, iskelet kası hücreleri, dendritik hücreler, sinoviyal hücreler, stromal hücreler, mezenşimal hücreler, glial hücreler, nöronlar ve kondrositlerdir [49, 51]. IL-6, ilk olarak 1986 yılında tanımlanan ancak son yıllarda önemi giderek daha fazla anlaşılan bir sitokindir. Gerek doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemleri üzerine etkisi gerekse sistemik etkileri açısından inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynamakta, bunun sonucunda da önemli bir tedavi hedefi konumuna gelmektedir. IL-6; molekül ağırlığı 20 kilodalton olan, dörtlü α -heliks yapıda küçük bir polipeptit şeklindedir. Yapısal stabilizasyonu moleküller arası disülfid bağlarıyla sağlanır.

IL-6, hücre zarına bağlı veya çözünür şekildeki IL-6R'e bağlanarak etki gösterir. IL-6 molekülü reseptörüne bağlandıktan sonra sinyal iletiminde membrana bağlı glikoprotein 130 (gp130) molekülü önemli bir rol oynar. Hücre içine, sinyal iletimi, sadece gp130 eksprese eden hücrelerde olur [50]. Bu hücre içi sinyalizasyon gen aktivasyonu ve geniş bir biyolojik aktivitenin gerçekleşmesinden sorumludur.

IL-6 'nın fonksiyonel formu homodimer yapıdadır, reseptörü ise Tip-1 sitokin reseptör ailesinden olan bir sitokin bağlayıcı protein ile sinyal iletici alt üiteden oluşur. IL-6 tarafından uyarılan başlıca sinyal yolu JAK1 ve STAT3 moleküllerini içermekte olup; aktivasyonu çeşitli genlerin transkripsiyonuna yol açmaktadır. IL-6 temel olarak B lenfositlerin immünoglobülin yapımını indükler, T lenfositleri uyararak IL-2 yapımını tetikler, hematopoetik koloni stimülasyonunu sağlar, glukokortikoid sentezini artırır, osteoklast aktivasyonuna katkıda bulunur, keratinositlerin büyümesini stimüle eder ve infeksiyonlara karşı özgül olmayan bir direnç sağlar. Ateş oluşumunda da rol oynayan IL-6, IL-1 ve TNF ile sinerjistik etkiye sahip bir sitokindir [53]. IL-6, akut faz cevabının asıl oluşturucusudur ki bunu C reaktif protein (CRP), kompleman bileşenleri, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez etmek için hepatositleri aktive ederek sağlar. (CRP) infeksiyon, inflamasyon, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen bir akut faz proteindir [50].

2.11.2. Böbrekler ve interlökin-6

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) sürecinde ve diyaliz hastalarında inflamasyonun yıkıcı etkileri bilinmektedir. Bu süreçte pek çok inflamatuvar ve anti-inflamatuvar faktör rol oynasa da, son zamanlarda IL-6 ve çözünebilir IL-R (sIL-6R)'nin temel bir rol oynadığı düşünülmektedir. Diyaliz ve diyaliz öncesi hastalarda serum kreatinin düzeyinin, plazma IL-6 seviyesini yansıtmada tek başına belirleyiciliği olduğu gösterilmiş, bunun renal klirens bozukluğuna bağlı olduğu düşünülse de plazma IL-6 düzeyi yüksek olan KBY hastalarında kardiyovasküler ve diğer tüm nedenlere bağlı mortalite yüksek bulunmuştur. IL-6'nın bu hastalarda mortaliteyi belirlemede CRP, TNF- α ve albüminden daha iyi bir belirteç olduğu ifade edilmiştir. Artmış plazma IL-6 düzeyleri ile diyaliz tedavisinin ilk 12 ayında hızlanmış karotis aterosklerozu arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir. KBY hastalarında yaygın olarak bulunan sekonder hiperparatiroidi tedavisinde kullanılan kalsitriolün, parathormonu azaltıcı etkisinden daha çok IL-6 ile etkileşerek kemik yapım-yıkım dengesini etkilediği gösterilmiştir. Sonuç olarak IL-6 yüksekliği, son dönem böbrek hastalığında ortaya çıkan inflamasyon, ateroskleroz, insülin direnci, hipertansiyon ve sıvı yüklenmesinde önemli bir aktördür ve bu hastalığın prognozunu belirlemede iyi bir belirteç olabilir [48, 53].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi

Bu araştırmada böbrek örnekleri kullanılan 40 adet, 3 aylık, Wistar Albino türü yetişkin erkek sıçan kullanılmıştır. Denekler Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nden (GÜDAM) temin edilmiştir. Sıçanlar GÜDAM deney hayvanı yetiştirme laboratuvarlarında, 22-25 °C normal sıcaklık, % 40 ± 5 nem, 12 saat aydınlık-karanlık döngüsü, standart yem ve su sağlanan ortamda, her kafeste 4 sıçan olacak şekilde standart kafeslerde barındırılmışlardır.

Bu BAP projemiz (01/2015-21), daha önceki 01/2007-76 nolu BAP projemizin devamı niteliğinde olup; tüketici egzersizden sonra çıkarılan ve uygun koşullarda saklanan böbrek dokularının çalışılması ile gerçekleştirilmiştir. Oniki hafta süre ile egzersiz eğitimi yaptırılmış ve tüketici egzersiz uygulanmış, antrene, sıçanlarla (Kronik Grup; n=16), antrenman yapmadan, tüketici egzersize zorlanmış sıçanların (Akut Grup; n=16) böbrek dokuları kullanılmış; ölçülen TAS/TOS ve IL-6 düzeyleri, akut ve kronik gruplar ve herhangi bir fiziksel aktiviteye zorlanmamış sıçanların (Kontrol grubu; n=8) değerleri ile karşılaştırılmıştır.

3.1.1. Gruplar

Deney hayvanları her grupta 8 hayvan olacak şekilde rastgele 5 gruba ayrılmıştır.

Kontrol grubu (K; n=8)

Kontrol grubu, hiçbir egzersiz protokolüne tabi tutulmayan 8 adet sıçandan oluşturulmuştur.

Akut-hemen grubu (n=8)

Antrenman yaptırılmayan bu gruba akut olarak tüketici egzersiz uygulanmış, denekler tükenmeden hemen sonra feda edilmiştir.

Akut-1.gün grubu (n=8)

Antrenman yaptırılmayan bu gruba akut olarak tüketici egzersiz uygulanmış, denekler tükenmeden 1 gün sonra feda edilmiştir.

Kronik-hemen grubu (n=8)

12 hafta boyunca, haftada 5 gün/30 dk. antrenman yaptırılan kronik egzersiz grubuna, son egzersizden 1 gün sonra tüketici egzersiz uygulanmış, denekler tükenmeden hemen sonra feda edilmiştir.

Kronik-1.gün grubu (n=8)

12 hafta boyunca, haftada 5 gün 30 dk. antrenman yaptırılan kronik egzersiz grubuna, son egzersizden 1 gün sonra tüketici egzersiz uygulanmış, denekler tükenmeden 1 gün sonra feda edilmiştir.

3.2. Egzersiz Protokolü

3.2.1. Koşu bandına (treadmill) uyum uygulaması

Tüketici egzersiz uygulanacak gruplar, koşu bandına adapte olmaları amacıyla 5 gün boyunca, 10 dakika süreyle, 7 m/dk. hızda ve 0° eğimde koşturulmuştur [55].

3.2.2. Antrenman (kronik egzersiz) uygulaması

Kronik egzersiz grubuna, 12 hafta boyunca, haftada 5 gün, günde 30 dakika olacak şekilde, 2 adet sıçan koşu bandının 8 kanalında her gün aynı saatte koşu yaptırılmıştır. Koşu programının ilk 5 dakikası ısınma amaçlı olup; denekler 7 m/dk. hız ve 0° eğimde koşturulmuş, sonraki 20 dakika submaksimal egzersiz niteliğinde olup; 15 m/dk. hız ve 15° eğimde koşturulan denekler, son 5 dakika başlangıç egzersizi ile soğutulmuşlardır [56].

3.2.3. Tüketici egzersiz uygulaması

Denekler, 5 dakikalık ısınma egzersizinden sonra, maksimum egzersiz düzeyi olarak kabul edilen 20 m/dk. hız ve 5° eğimde tükenene kadar koşturulmuştur. Sıçanların treadmill üzerindeki 0,35 mA'den 1,5 mA'e kadar elektrik şoku verilebilen ızgara üzerinden kaçamayıp, birkaç dakika sırt üstü hareketsiz olarak yatmaları tükenme kriteri olarak kabul edilmiştir [57].

3.3. Cerrahi Uygulama

Deneyle GÜDAM'ın cerrahi laboratuvarlarında, steril cerrahi şartlarda gerçekleştirilmiştir.

İntraperitoneal 45 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar 50 mg/ml, Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş. Lüleburgaz, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun Abdi İbrahim İlaç Pazarlama A.Ş. İstanbul, Türkiye) verilerek anestezi sağlanan tüm denekler intrakardiyak kan alımı yöntemiyle feda edilerek; çeşitli doku örnekleri alınmış, bu örnekler paketlenip saklanmak üzere sıvı azot tankına konulmuş ve böbrek doku örnekleri çalışana kadar – 80 °C'de saklanmıştır.

3.4. Analiz Yöntemleri

TAS/TOS ve IL-6 düzeylerinin ölçülmesinde, Gazi Üniversitesi (01/2015-21 no'lu) Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) destekleme programı uyarınca temin edilen ticari kitler kullanılmış; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ve İmmünoloji laboratuvarlarında ölçümler gerçekleştirilmiştir.

3.4.1. Dokuların homojenizasyonu

Örneklerin homojenizasyonu için sırasıyla aşağıdaki işlemler yapılmıştır:

Böbrek dokusundan 20 mg doku tartıldı. Her bir doku örneği üzerine 1,2 ml 'PRO-PREP Protein Extraction Solution' eklendi. Sonikatör vasıtasıyla buzlu ortamda homojenizasyon yapıldı. -200°C' de 30 dk. inkübe edildi. +40°C, 13000 rpm' de, 5 dk. santrifüj yapıldı. Süpernatantlar aliquotlandı ve -80°C' de muhafaza edildi.

3.4.2. Total TOS ölçümü

Kitin çalışma prensibi: örneklerin içerisindeki oksidanların, ferröz iyon şelatlayıcı kompleksi, ferrik iyon okside etmesine dayanır. Açığa çıkan ferrik iyon deneyde substrat solüsyonunun içinde bulunan kromojenle reaksiyona girerek, renkli bir kompleks oluşturuldu. Bu renk yoğunluğu spektrofotometrik olarak ölçüldü. Bu, örnek içindeki oksidan moleküllerin toplam miktarı ile orantılandı.

Sonuç; H₂O₂ ile kalibre edildi ve µmol/H₂O₂ Eq/L olarak tanımlandı.

3.4.3. Total TAS ölçümü

Kitin çalışma prensibi: örneklerin içindeki antioksidanların ABTS radikalini indirgemesi temeline dayanır. Sonuçlar bir antioksidan olan Trolox Eşdeğeri (vit E analogu) kullanılarak kalibre edildi.

Sonuç: TAS (mmol/L) = (Δ Abs H₂O - Δ Abs örnek) / (Δ Ab s H₂O - O Δ Abs standart) olarak hesap edildi.

3.4.4. Böbrek dokusunda IL-6 tayini

Tüketici koşuya zorlanmış antrene ve antrene olmayan sıçanların böbrekleri, tükenmeden hemen sonra ve 1 gün sonra çıkarılarak, -80° C derecede saklanmıştır. Doku parçaları proteaz inhibitörü içeren RIPA çözeltilisi eklenerek homojenize edildi. İlgili yıkma ve santrifüj basamaklarının üreticinin talimatları doğrultusunda tekrarlanmasını takiben, elde edilen protein örneği buz üzerinde saklandı. Elde edilen homojenatta IL-6 ölçümleri ticari bir ELISA kiti aracılığı ile gerçekleştirildi (rel assay diagnostics). Kısaca ilgili monoklonal antikolar ile kaplı plaklara, uygun şekilde dilue edilmiş homojenatların eklenmesinin ardından, belirli bir süre inkübe edilen plaklar otomatik yıkayıcıda yıkandı. Daha sonra enzim işaretli sekonder antikorun ve substratın eklenmesinin ardından oluşacak olan reaksiyon spektrofotometrik yöntem ile değerlendirildi. IL-6'ya ilişkin miktar tayini, oluşan renk değişikliğinin, standart eğrilerle regresyon korelasyon analizine tabi tutulması ile yapıldı.

3.4.5. İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edilerek, SPSS 20.0 programı ile yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırma Student's-T testi ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tükenme Süreleri

Tüketici egzersiz yaptırılan akut ve kronik grupların ortalama tükenme süreleri Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Akut ve kronik grupların tükenme süreleri (P<0,0001)

| Akut Gruplar (n=12) | Kronik Gruplar (n=12) |
|---------------------|-----------------------|
| 84 ± 26 dk. | 149 ± 35 dk. |

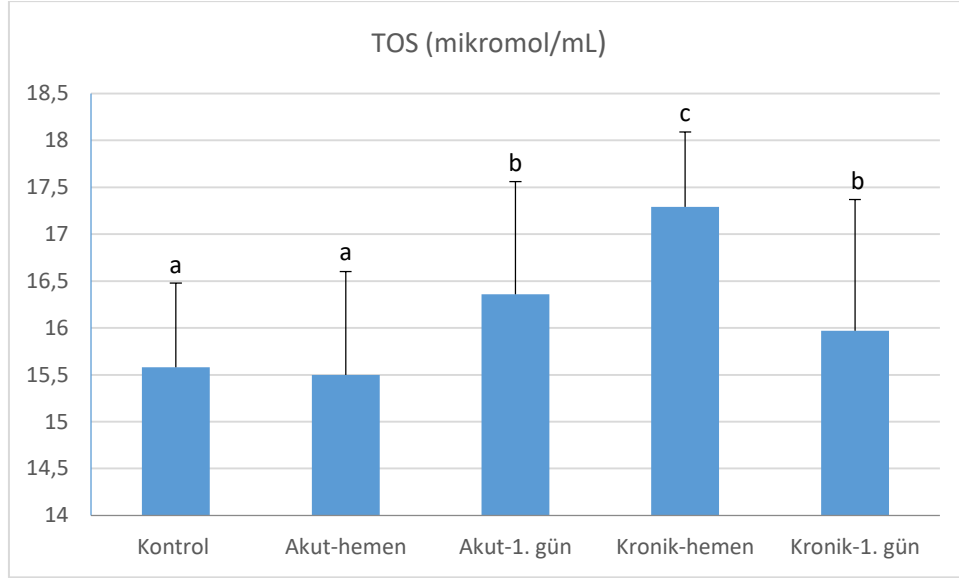
4.2. TOS / TAS / IL-6 Oranları

Tüm deneklerin TAS / TOS/ IL-6 seviyeleri ortalama ± standart sapma şeklinde Çizelge 4.2.'de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Deneklerin TOS, TAS ve IL-6 seviyeleri

| | Kontrol | Akut-hemen | Akut-1.gün | Kronik-hemen | Kronik-1.gün |
|----------------------|--------------|---------------|--------------|---------------|---------------|
| TOS (mikromol/ml) | 15,57±0,245 | 15,50 ± 0,306 | 16,36 ±0,346 | 17,29 ± 0,210 | 15,97 ± 0,409 |
| TAS (milimol/ml) | 1,17 ± 0,083 | 0,992 ± 0,233 | 1,241 ±0,192 | 1,345 ± 0,290 | 1,14 ± 0,120 |
| IL-6 (ng/ml) | 233,1±0,367 | 240,9 ± 0,486 | 251,8 ±0,589 | 278,7 ± 0,975 | 275,3 ± 0,302 |

4.3. Böbrek Doku TOS Düzeyleri



Şekil 4.1. Total oksidan (TOS) düzeyleri. Değerler “ortalama±standart hata” olarak verilmiştir. (Aynı harfleri içermeyen gruplar arasında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı farklılaşma vardır)

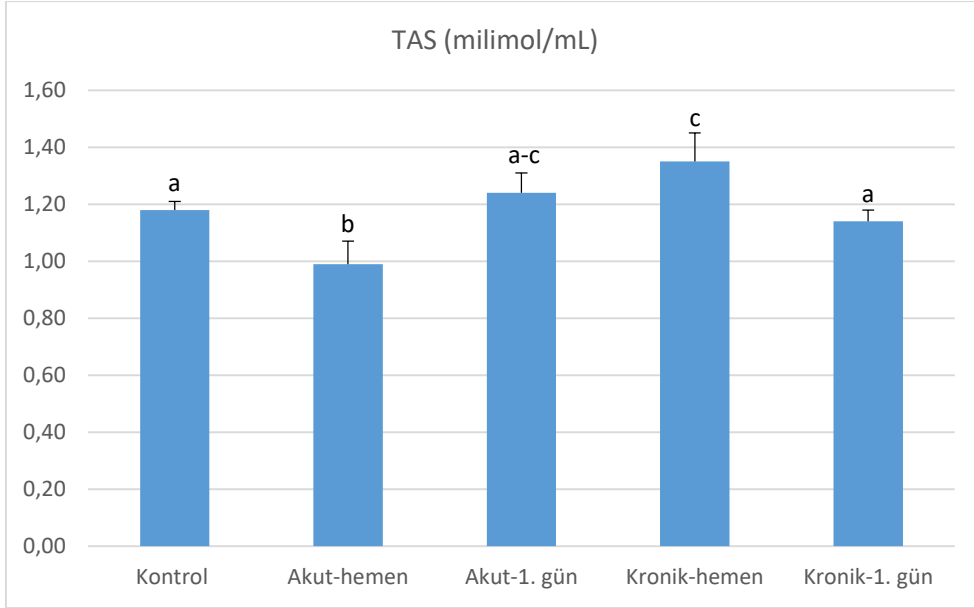
Akut-1 gün ve kronik-1.gün gruplarında kontrol ve akut-hemen grubuna göre TOS düzeyi anlamlı olarak artmıştır. Kronik-hemen grubunda diğer tüm gruplara nazaran daha yüksek TOS seviyeleri bulunmuştur.

TOS, akut olarak tüketici egzersiz yaptırılan ve koşmadan hemen sonra feda edilen (Akut-hemen) ratların böbreklerinde kontrollara nazaran anlamlı bir değişiklik göstermezken; tükenmeden 1 gün sonra (Akut 1.gün) anlamlı bir yükselme göstermiştir. Kronik egzersiz yapmış grupların böbrek dokusunda ise tüketici koşudan sonra kontrole nazaran TOS ta anlamlı bir artış olmuştur.

Akut-hemen grubu, kronik-hemen grubu ile anlamlı farklılık göstermiş ($p= 0.030$), kontrol ve kronik 1.gün ile fark anlamlı çıkmamıştır.

Kronik hemen grubu, kontrol ($p=0,029$) ve akut 1.gün ($p=0,000$) grupları ile anlamlı farklılık göstermiş, akut hemen ($p=0,429$) ve kronik 1 ($p=0,621$) grupları ile anlamlı farklılık göstermemiştir.

4.4. Böbrek Doku TAS Düzeyleri



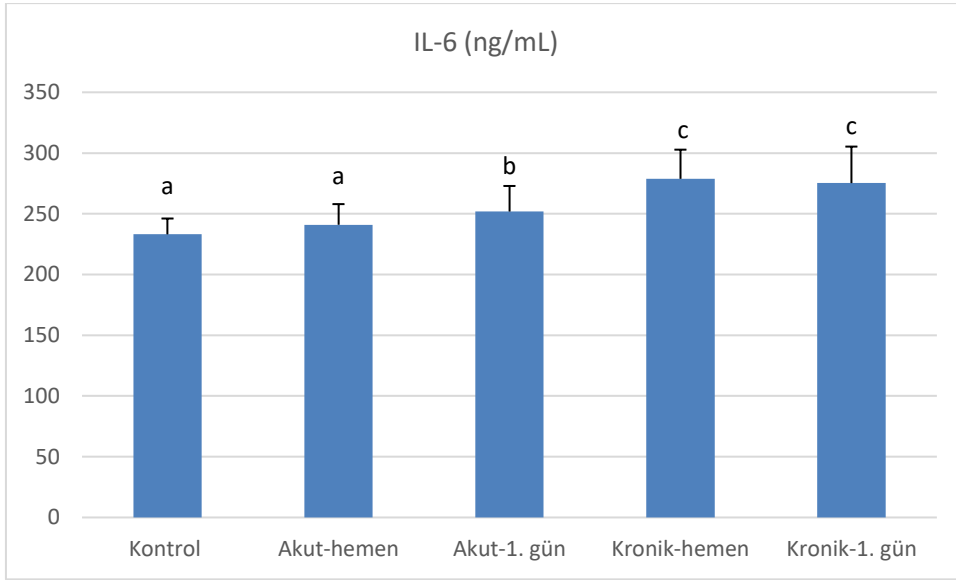
Şekil 4.2. Gruplara göre total antioksidan (TAS) düzeyleri. Değerler “ortalama±standart hata” olarak verilmiştir. (Aynı harfleri içermeyen gruplar arasında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı farklılaşma vardır)

Kontrol, akut-hemen ve kronik-1.gün gruplarında TAS düzeyi, kronik-hemen grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.05$). Kronik-hemen grubunda diğer tüm gruplara nazaran daha yüksek TAS düzeyi bulunmuştur.

Akut 1.gün grubu, kronik-hemen grubu, akut-hemen grubuna göre anlamlı farklılık göstermiş ($p=0,029$), kontrol, akut-hemen ve kronik 1.gün grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Akut-hemen grubu, kronik-hemen grubu ile anlamlı farklılık göstermiş, kontrol, akut 1.gün ($p=0,042$) ve kronik 1.gün grupları ile anlamlı farklılık göstermemiştir.

4.5. Böbrek Doku İnterlökin-6 Düzeyleri



Şekil 4.3. Gruplara göre İnterlökin-6 (IL-6) düzeyleri. Değerler “ortalama±standart hata” olarak verilmiştir. (Aynı harfleri içermeyen gruplar arasında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı farklılaşma vardır)

Kronik-hemen ve kronik-1.gün gruplarında kontrol ve akut hemen gruplarına göre IL-6 düzeyi anlamlı olarak artmıştır ($p<0.05$).

Kronik-hemen ve Kronik-1. günde ise IL-6 artışı, diğer bütün gruplara göre anlamlı derecede ($p<0.05$) daha yüksektir. Akut-1.gün grubu diğer gruplara göre anlamlı olarak farklılaşmamış ve benzer şekilde çalışma grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Akut grupların kronik gruplara göre daha düşük değerlerde IL-6 oluşturduğu saptanmıştır.

IL-6 nın da antrenmanlı grupta (Kronik-hemen ve Kronik-1 gün sonra 251,88 ng/L ve 287,77 ng/L), kontrol değerlerine göre (233,10 ng/L) artışı böbrekte tüketici egzersiz sonunda bir inflamasyon yanıtının ortaya çıktığını göstermektedir. Bu savunma yanıtı akut grupta da kontrole göre anlamlı olmakla birlikte kronik gruba nazaran daha düşük düzeyde kalmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu araştırmada, ‘tüketici koşu’ya zorlanan, egzersiz eğitilmiş (antrene) sıçanlarla, antrene olmayan sıçanların, böbreklerinde meydana gelebilecek hasara karşı gelişen sitokin yanıtı (interlökin-6), bu hasardan sorumlu olduğu ileri sürülen serbest oksijen radikalleri (TOS) ve antioksidan düzeyleri (TAS) incelenerek; uzun süreli egzersiz eğitiminin şiddetli bir fiziksel aktiviteye karşı böbreği koruyucu etkisinin olup olmadığı saptanmaya çalışılmıştır. Elde edilen bulguların karşılaştırılması sonucunda:

- Antrene olmayan grupta tükenmeden 1 gün sonra (Akut-1.gün) ve egzersiz eğitilmiş grupta tükenmeden hemen sonra (Kronik-hemen) feda edilen sıçanların böbreklerinde; total oksidan (TOS) düzeyinin kontrollere ve diğer gruplara göre arttığı saptanmıştır ($p<0.05$). Bu beklenen etki şiddetli ve uzun süreli egzersizde oksidatif stresin arttığını ifade eden kaynak çalışmaları ile uyumludur [14, 60, 61]. IL-6’nın ise akut grupta hemen yükselmeyip, tükenmeden 1 gün sonra artmaya başlaması (Akut-1.gün) ve antrene grupta ise tükenmeden hemen sonra (Kronik-hemen) anlamlı olarak artması, IL-6’nın egzersizde ‘pleiotropik’ etkisini akla getirmiş ve antiinflamatuvar bir süreci başlattığına dair bir bulgu olarak kabul edilmiştir [46]. IL-6, antrene sıçanların böbreklerinde tükenmeden 1 gün sonra da (Kronik 1. gün) kontrollere ve akut gruba nazaran yüksek değerini korumaya devam etmiştir ($p<0.05$). Bu bulgular, şiddetli bir egzersizden sonra inflamatuvar ve rejeneratif (antiinflamatuvar) sürecin egzersizden 1 gün sonra maksimum düzeye ulaştığını akla getirmektedir. Bu veriler, bizim daha önceki çalışmalarımızla da benzerlik göstermektedir. Şiddetli ve uzun süreli egzersizde, kaslarda inflamasyon ve harabiyet oluşturduğu bilinen reaktif oksijen ürünleri (ROS) ve proinflamatuvar sitokinler, egzersiz sürecinde değil, 1 gün sonra daha yüksek düzeye ulaşmıştır. Bu durumda, zorlanma anında kas inflamasyonunu engelleyen –öteleyen- başka bir faktörün, olasılıkla kortizolün baskılayıcı etkisi olduğu düşünülmüştür [46]. Ancak bu olasılığı ispat etmek için maalesef bahsedilen çalışmada elimizde kortizolle ilgili bir veri olmadığı için; bu varsayım, sonradan yaptığımız literatür çalışmalarına dayanmaktadır [47].
- Antioksidanların (TAS) tüketici egzersize zorlanan sıçanların böbrek dokusunda, ‘Akut-hemen’ grubunda azaldığı, olasılıkla inflamasyonla birlikte rejeneratif sürecin de başladığı 1 gün sonra arttığı saptanmıştır. ‘Kronik-hemen grubunda ise olasılıkla artan oksidanlara karşı koruyucu bir faktör olarak, TAS düzeyi yüksek bulunmuştur. Kronik-

1.gün grubunda antioksidanlar tekrar kontrol düzeylerine dönmüştür (Şekil 4.2). Antioksidan sistemin 'Akut-hemen' grubunda azalması hızla kullanılmaya başlaması ile açıklanabilir 'Akut-1. Günde ise rejeneratif süreçlerin devreye girmesi ile yeniden sentezinin arttığı varsayılabilir. Antioksidanların 'Kronik-hemen' grubunda diğer bütün gruplara ve kontrollara nazaran anlamlı olarak yüksek bulunması ise antrenmanlı sıçanların böbrekte oluşabilecek hasara karşı bu koruyucu mekanizmayı hızla harekete geçirdiğini düşündürmektedir.

Egzersiz birçok yararlı yönlerinin yanında, yoğun olarak yapılması sonucunda organizmada oksidan stres oluşumunu arttırdığını gösteren pek çok çalışma vardır [59, 60, 62]. Çalışmamızda, böbrek dokusunda hem akut olarak tüketici egzersize tabi tutulan hem de uzun süreli (kronik) egzersiz eğitimi yaptırılmış (antrene) sıçanların böbrek dokularında total oksidan düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak ($p<0.05$) artmıştır. Bu sonuç egzersizin serbest radikal üretimini farklı sebeplerle arttırarak, oksidatif strese neden olduğunu teyit eder [61, 62]. Oksidatif stres, prooksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin prooksidanlar yönünde kaymasının bir sonucudur [14].

Bazı çalışmalarda, deneklere uygun egzersiz programlarının verilmesi ve dolayısı ile antrenmanlı olma düzeyinin ayarlanması ile oksidatif stres artışının engellenebildiği gösterilmiştir [61]. Şiddetli egzersizde oksijen tüketimindeki artışa paralel olarak ROS' da artmaktadır [27]. Buna bağlı olarak antioksidan sistem de aktive olur. Ancak uzun süreli ağır egzersizler (tüketici egzersiz), bazı antioksidanların sentezinde azalmalara neden olurken, oksidatif stres ile baş etmede yetersiz kalır ve doku hasarı ortaya çıkabilir [62]. Bu çalışmada ise tüketici egzersiz, 'Kronik-hemen' grubunda hem TOS hem de TAS sistemini aktive ederek, zorlu egzersize karşı hemen bir inflamatuvar yanıt oluşturup, aynı zamanda antiinflamatuvar süreçleri de aktive ederken; akut olarak koşturulan sıçanlarda bu sistem gecikerek (1 gün sonra) devreye girmiştir. Antrenmanlı sıçanların böbrek dokusunda ise olasılıkla hemen inflamasyon mekanizmaları çalışmış, tüketici egzersizle artan TOS ve TAS düzeyleri tükenmeden 1 gün sonra normal kontrol değerlerine yaklaşmıştır.

Nilsel ve diğerleri (2011), oksidan ve antioksidan denge konusunda insanlar üzerinde yapılan çalışmalara paralel olarak sıçanlarda yaptıkları çalışmanın sonucunda akut egzersiz sonucunda oksidatif stresin oluştuğunu, dayanıklılık antrenmanlarının oksidatif stresi azalttığı ve antioksidan savunma kapasitesini geliştirdiği yönündedir [64]. Bizim

çalışmamızda da, inflamasyonun başlama süreci olarak kabul ettiğimiz, tükenmeden bir gün sonraki TOS düzeyleri, egzersiz eğitilmiş sıçan böbreklerinde (Kronik-1.gün), akut olarak koşturulan sıçanların böbrek TOS düzeyine kıyasla (Akut-1.gün) anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır ($p<0.05$).

Paller ve diğerlerinin (1991) yaptıkları çalışmada, oksidatif stresin rabdomiyoliz sonucu oluşan akut böbrek yetmezliğinde önemli bir rol oynadığı savunulmuş ancak, ölçtükleri oksidatif stres belirteçlerinde (tas/tos/8-isoprostane/Nox), rabdomiyolize uğramış böbrek dokularında herhangi anlamlı bir artışa rastlamamışlardır [66].

Aydın ve diğerlerinin (2009) çalışmasında, dayanıklılık egzersizi sonrası total oksidan seviyesinin kalp ve böbrek dokularında azaldığı, tüketici egzersiz sonrası ise sadece kalp dokusunda anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur [23]. Bizim bulgularımızda ise uzun süreli egzersiz eğitimi almış sıçanların total oksidan düzeyleri tükenmeden hemen sonra artmakla birlikte, 1 gün sonra akut olarak koşturulanlara nazaran düşük bulunmuştur. Akut olarak koşturulan sıçanlarda tükenmeden hemen sonra böbrek dokusunda, ROS'un artmamış olması olasılıkla böbrek dokusunun oksidatif strese diğer dokulara göre daha az duyarlı olduğunu veya bu grupta azaldığı görülen antioksidanların (TAS) süreç içinde kullanıldığı ve oksidan artışını engellediği şeklinde yorumlanabilir.

Pinho ve diğerlerinin (2008) yaptıkları çalışmada, sıçanlarda 4 hafta süre ile günde 30 dakikalık orta şiddette koşu bandı egzersizinin oksidatif stres göstergesi olan lipid peroksidasyonunun yükselmesini önlediği gösterilmiştir [65]. Bir başka çalışmada ise şiddetli egzersizin oksidatif etkilerini, çoğunlukla akut egzersiz yaptırılan hayvanlarda gösterdiği savunulmaktadır [69]. Bizim çalışmamızda da tüketici egzersizden 1 gün sonra akut olarak koşturulan sıçanların böbreklerinde kontrollara oranla anlamlı bir (TOS) artışı olmakla birlikte, Egzersiz eğitimine rağmen 'Kronik-hemen' grubundaki TOS artışı anlamlı olarak diğer bütün gruplara nazaran daha yüksektir. Çizelge 4.1 incelendiğinde; egzersiz eğitilmiş sıçanların tükenme süreleri ortalamasının 35dk ve antrene olmayan sıçanların tükenme süreleri ortalamasının 26dk olduğu görülecektir. Bu da, 'Kronik-hemen' grubunun koşu esnasında daha uzun süre oksijen kullandığını ve reaktif oksijen metabolitlerini (TOS) daha çok ürettiğini akla getirmektedir. Böylece egzersiz eğitilmiş olduğu için tükenmeden önce uzun süre koşabilen bu grubun böbrekte (ve olasılıkla diğer dokularda da) oluşan oksidatif metabolitlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olmasını

açıklayabilir. Buna karşılık olasılıkla uzun süreli egzersiz eğitimi almış olan kronik grupta (Kronik-1.gün) total oksijen metabolitleri (TOS) yukarıdaki literatür bilgilerine uygun olarak daha düşük olup; kontrol değerlere yaklaştı, yani toparlanma sürecine girmiştir.

Fizyolojik koşullarda oksidanların yıkıcı etkisi hücrel antioksidan sistemler ile ortadan kaldırılır. Antioksidan sistemler içine bazı vitaminler, protein ve non-protein tioller ve antioksidan enzimler girer. Pek çok dokunun antioksidan kapasitesi oldukça yüksektir. Oksijen alımını arttıran ve dolayısı ile ROS üretimini arttıran şiddetli bir egzersiz, antioksidan sistemi de aktive eder [66]. Bizim çalışmamızda da TOS'un ileri düzeyde arttığı (Şekil 4.1), 'Kronik-hemen' ve 'Akut-1.gün' gruplarında total antioksidan (TAS) düzeyleri de şaşırtıcı bir şekilde paralel olarak yüksek bulunmuştur (Şekil 4.2). Bu durum yüksek şiddette (tüketici) egzersizde oksidan ve antioksidan sistemlerin birbiri ile uyum içinde olduğunu ve fizyolojik şartlarda birbirini dengelediğini göstermektedir.

Higashi Y ve diğerlerinin (2003) çalışmasında, uzun süreli (12 hafta) egzersiz yaptırılmış deneklerde, böbrek dokusundaki vasküler hücrelerde, akut olarak koşturulan gruba nazaran, GSH ve RSH değerleri yüksek, NO değerleri düşük bulunmuştur. Bu bulgu kronik egzersizin antioksidan sistemi aktive ettiğini ve verdiğimiz egzersiz modelinin amaçladığımız egzersiz eğitime bağlı parametrelerin incelenmesi için uygunluğunu göstermiştir [67].

Çalışmamızda, egzersiz eğitimi yapmış (Kronik-hemen) grubunda antioksidanların artışı; uzun süreli fiziksel aktivitenin, antioksidan enzimlerin up-regülasyonu yoluyla antioksidan savunma mekanizmalarını artırdığına dair kanıtlar içeren pek çok literatür bilgisi ile de uyumludur [67].

Chan ve diğerleri (2004) çalışmalarında, antioksidanların radikal oluşturma özelliklerini böbrek dokusunda değişik mekanizmalarla çalışarak açıklamışlardır. Antioksidanlar demir ile katalizlenen fenton reaksiyonunda süperoksit anyonunun yerine geçebilmektedir. Fenton reaksiyonu ise bilindiği gibi hidrojen peroksitin redüksiyonu yoluyla hidroksil radikali oluşturan bir reaksiyon olarak bilinmektedir. Bu mekanizmayla örneğin askorbik asit, in vivo olarak oksijen metabolitlerinden radikal üretimini artırabilmektedir [71]. Başka çalışmalar da antioksidanların doza bağlı olmakla birlikte pro-oksidan özellik gösterebildiğini rapor etmişlerdir [70,71, 80, 81]. Çalışmamızda Akut-1.gün ve Kronik-

hemen gruplarında artan total antioksidan düzeyi, aynı gruplarda total oksidan düzeyindeki artışla beraberdir. Bu durumda bizim çalışmamızda bu iki sistemin böbreği korumak için birbirini dengelediği söylenebilir.

Akut şiddetli egzersiz plazmada başlıca pro-inflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1 α , IL-6'yı orta düzeyde arttırır. Akut ve şiddetli bir egzersiz aynı zamanda IL-10, IL-1 α ve IL-4 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin yapımını da uyarır. Uzun süreli ve düşük şiddette bir egzersizin, plazma TNF- α 'yı değil ama egzersiz boyunca IL-6'yı uyardığı gösterilmiştir.

IL-6, genel olarak yüksek ateş ve CRP gibi akut faz proteinlerinin yükselmesi ile beraber seyrettiğinden, bir pro-inflamatuvar sitokin olarak kabul edilir. Ancak son yıllarda egzersiz esnasında iskelet kasında üretilen IL-6'nın bir hormon benzeri etki ile karbohidrat ve lipid metabolizmasını etkilediği ve IL-6 infüzyonunun antiinflamatuvar olarak bilinen IL-10 ve IL-1ra'yı tetikleyerek; inflamasyonu önlemeye çalıştığı kabul edilmektedir [76].

Pek çok araştırmacı uzun süreli düzenli fiziksel aktivitenin organizmada her türlü inflamasyonu düşük seviyelerde tuttuğunu savunmaktadır. Bazı çalışmalarda ise düzenli fiziksel aktivite ile bazal plazma IL-6 seviyesi arasında negatif bir ilişki olduğu, fiziksel aktivite arttıkça IL-6'nın pro-inflamatuvar etkisinin azaldığı ileri sürülmektedir [5, 73, 74].

Egzersize yanıt olarak IL-6 sentezinin arttığı 1990'lardan itibaren gösterilmeye başlanmıştır. Egzersizde diğer bazı sitokinlerin konsantrasyonlarının da arttığı bilinse de IL-6, bugüne kadar araştırılan bütün sitokinlere göre daha dramatik şekilde artmaktadır [46, 84, 85, 86].

Gokhale, Chandrashekara ve Vasanthakumar (2007), şiddetli egzersiz sonucu atletler ve atlet olmayan bireylerde IL-6 seviyesinin arttığını fakat atletlerde bu artışın daha az gerçekleştiğini saptamış, düzenli fiziksel egzersizin, egzersize karşı immün yanıtı hafiflettiğini öne sürmüştür [75].

Çalışmamızda, maksimum IL-6 artışı, kronik-hemen grubunda bulunmuştur. Bu artış bazal düzeydeki kontrol ve akut gruplara göre anlamlıdır ($p<0.05$). Edwards, Burns, Ring ve Carroll (2006), çalışmamızla paralel olarak IL-6 artışının maksimal şiddetteki egzersizden hemen sonra olduğunu fakat submaksimal şiddetteki egzersizden hemen sonra böyle bir

artışın görülmediğini saptamışlardır [70, 88, 91, 92]. Bizim bulgularımızla uyumlu olarak egzersizden hemen sonra böbrek dokusunda IL-6 seviyesinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada böbrek iskemi-reperfüzyon hasarında (oksidan-antioksidan sistem ve renal histoloji üzerine etkileri), ortalama IL-6 düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. [77]. Bizim çalışmamızda da, tüketici egzersizden sonra Akut-hemen ve Akut-1.gün grubunda, IL-6 bir miktar yükselme göstermiş ancak bu fark kontrol grubuna nazaran anlamlı bir fark oluşturamamıştır. Buna karşılık Kronik-hemen grubunda anlamlı IL-6 yüksekliği kontrol ve akut gruplara nazaran anlamlı bir yükselme göstermiş, Kronik-1.gün de ise tekrar azalmaya başlamıştır. ‘kronik 1.gün’ grubunda IL-6 düzeyleri kontrol grubundaki bazal düzeylere geri dönmüştür. Gusba ve diğerleri (2008), tükenene kadar (~2 saat) bisiklete binme egzersizi yaptırılan erkek sporcularda, sistemik IL-6 seviyesinin egzersiz sonrasında 10-15 kat arttığını, tükenme anında pik yaptığını, egzersiz bitiminde azalmaya başladığını saptamışlardır [78]. Stig M. (2014), 5 haftalık treadmill koşusu yaptırılan sıçanlarda, bizim çalışmamızla farklı olarak, akut egzersiz sonrasında böbrek dokusunda IL-6 seviyesinin yüksek olduğunu saptamış, egzersiz sonrası IL-6 seviyeleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır [79, 90].

Christian ve diğerleri (2006), tüketici egzersizin yol açtığı oksidatif stresin, kronik böbrek hastalarında düzenli egzersiz ile renal lezyonların azalmasındaki etkilerini araştırdıkları makalede, akut egzersiz yapanların ve antrene grupların böbrek dokusunda IL-6 ekspresyon seviyeleri arasındaki farklılıkları gözlemlemişlerdir. Çalışmanın sonucunda, akut egzersiz sonrası böbrek dokusunda IL-6 seviyelerinin diğer dokulardaki gibi pik seviyelerde olmasını beklediklerini, fakat yapılan tekrarlı ölçümlere göre pik seviyelerde herhangi bir yükseliş olmadığı gözlenmiştir. Böbrek dokusundaki IL-6 artışının, inflamasyon seviyesinin farklı patofizyolojik mekanizmalar nedeniyle lineer olmadığı, hemen hemen eksponansiyel tarzda giderek artan bir davranış gösterdiğini bildirmişlerdir [48].

Çalışmamızın önemli bulgularında biri de, kontrole kıyasla akut olarak tüketici koşu yapan gruplarda IL-6 artışı olmasına rağmen, bu artışın kronik hemen ve kronik 1.gün grubuna göre düşük kalmasıdır ($p < 0.05$). Tüketici egzersizden sonra görülen, akut olarak koşuturulan ve egzersiz eğitiminden sonra koşuturulan gruplardaki böbrek IL-6 seviyeleri arasındaki farklılık, IL-6'nın grupların antrene olup olmaması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Son çalışmalar, IL-6'nın inflamasyon üzerine etkisinin, inflamasyonun ortaya çıkış nedenine bağlı olarak farklı yollar aracılığı ile olduğunu göstermektedir. Bu durum da IL-6'nın hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar (pleiotrophic) etki göstermesini açıklamaktadır [46]. Örneğin, organizmadaki herhangi bir sistemik patolojide IL-6 ve diğer pro-inflamatuvar sitokinler; makrofajlarda; NFκB sinyal yolağının aktivasyonuna bağlı olarak eksprese edilmekte, şiddetli bir egzersizden sonra ise kaslarda; Ca⁺² /NFAT ve glikojen/p38 MAPK sinyal yolağını içeren bir yol ile eksprese edilerek anti-inflamatuvar bir etki göstermektedir. Bu nedenle, IL-6 sinyali, monositlerde veya doku makrofajlarında hasara bağlı olarak pro-inflamatuvar yanıt oluştururken; egzersizde artmış metabolik aktivite ve oksidatif stres dolayısıyla dokularda anti-inflamatuvar sistemi tetikleyebilmektedir [49, 94, 95].

Barreto ve diğerleri (2010), kronik böbrek hastalarında plazma IL-6 düzeylerinin yükseldiğini ve hastalığın seyri hakkında akut faz proteinlerine (CRP, TNF-α, albümin) nazaran IL-6'nın daha güçlü bir prognostatik veri olduğunu saptamışlardır [80]. Böbrek hastalarında kronik inflamasyon durumu altında yatan patolojik mekanizma hala tam olarak anlaşılammıştır. Böbrek hastalıklarının etyolojisinde böbrek dokusunda erken IL-6 tespiti; inflamasyon veya inflamasyon mediatörlerinin tetiklediği pro-inflamatuvar sitokinlerin saptanması yolu ile böbrek dokusundaki hasarı önleyebilecek tedavilerin önü açılacaktır. Ayrıca IL-6'nın bu bahsedilen bölgesel ve sistemik etkilerinin saptanması, romatoid artrit (RA) başta olmak üzere diğer birçok sistemik inflamatuvar hastalık için de oldukça cazip bir tedavi hedefi konumundadır [97, 100,101].

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, uzun süreli egzersiz eğitimi almış sıçanlarla, akut olarak koşturulan sıçanlarda tüketici egzersizin böbreklerde oluşturduğu oksidatif etkiler ve sitokin yanıtları incelenmiştir. Hem akut olarak tüketilen, hem de egzersiz eğitiminden sonra tüketilen sıçanların böbrek dokusunda oksidan stres artışı görülmekle birlikte; antrene grupta antioksidan mekanizma ve immün koruyucu sistemler (anti-inflamatuvar; IL-6) hemen; akut tüketilenlerde ise ancak 1 gün sonra anlamlı derecede yükselmiş ve rejeneratif süreci başlatabilmişlerdir. Çalışmada ortaya çıkan en önemli bulgu, şiddetli bir egzersizden sonra ortaya çıkan ve doku hasarı yaptığı bilinen oksidan stresin (olasılıkla da inflamasyonun) egzersizden hemen sonra değil, bir gün sonra en yüksek düzeye ulaştığının görülmesidir. Hem akut olarak koşturulan hem de kronik egzersiz eğitiminden sonra koşturulan deneklerde dikkati çeken bu bulgu, akut dönemde inflamasyonun şiddetini baskılayan bir faktör olabileceğini akla getirmiş ve literatür incelemelerinden sonra bunun olasılıkla akut stres ve inflamasyonda salınımı artan kortizol ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Bu araştırma sonuçlarına göre TAS ve hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar özelliği bilinen IL-6; kronik egzersiz yapmış sıçanların böbrek dokusunda hemen devreye girmiş ancak; akut olarak tüketici koşuya maruz kalan grubun böbrek dokusunda bir gün sonra anlamlı derecede yükselmiştir. Şiddetli egzersiz yolu ile artan IL-6'nın bu süreçte olasılıkla anti-inflamatuvar mekanizmayı tetiklediği akla gelmektedir. Bu durum, antrene sıçanlarda rejeneratif sürecin böbrekte tükenmeye bağlı dejenerasyonu hemen önlemeye çalıştığını, akut grupta ise ancak tükenmeden 1 gün sonra aktifleşerek; antiinflamatuvar ve antioksidan cevabı oluşturabildiğini göstermektedir.

Araştırmayı sınırlayan faktörler

Bu araştırma, daha önceki 'düşük bütçeli' bir projenin devamı olup; böbrek dokusunun incelenmesi için yeniden deney hayvanı feda edilmesinin israf olacağı düşünülerek; sadece kısıtlı parametrelerin tayini ile gerçekleştirilen bir ön çalışmadır. Araştırmanın, doku hasarı belirteçleri, histopatolojik bulgular, plazma IL-6 ve diğer pro/anti sitokin analizleri gibi daha geniş parametrelerle çalışılması, sonuçların yorumu açısından daha uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Holick, C.N., Giovannucci, E.L., Stampfer, M.J. and Michaud, D.S. (2006). Prospective study of body mass index, height, physical activity and incidence of bladder cancer in US men and women. *International Journal of Cancer*, 120(12), 140-6.
2. Juarez, J.C., Manuia, M., Burnett, M.E., Betancourt, O., Boivin, B., Shaw, D.E., Tonks, N.K., Mazar, A.P. and Doñate, F. (2008). Superoxide dismutase 1 (SOD1) is essential for H₂O₂-mediated oxidation and inactivation of phosphatases in growth factor signaling. *The Journal of Biological Chemistry*, 80(20), 105-20.
3. Shlezinger, N., Doron, A. and Sharon, A. (2011). Apoptosis-like programmed cell death in the grey mould fungus *Botrytis cinerea*: genes and their role in pathogenicity. *PLoS Pathogens*, 39, 5-18.
4. Gomez-Cabrera, M.C., Domenech, E. and Viña, J. (2008). Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radical Biology & Medicine*, 15, 44-2.
5. Fischer, C.P. (2006). Interleukin-6 in acute exercise and training: What is the biological relevance? *Exercise Immunology Review*, 12(6), 6-33.
6. Oh-Ishi, S., Kizaki, T., Ookawara, T., Sakurai, T., Izawa, T. and Nagata, N. and Ohno, H. (1997). Endurance training improves the resistance of rat diaphragm to exercise-induced oxidative stress. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156(15), 79-85.
7. Sen, C.K. (1995). Oxidants and antioxidants in exercise. *Journal of Applied Physiology*, 79(3), 675-86.
8. Terblanche, S.E. (2000). The effects of exhaustive exercise on the activity levels of catalase in various tissues of male and female rats. *Cell Biology International*, 23(7), 49-53.
9. Vollaard, N.B., Shearman, J.P. and Cooper, C.E. (2005). Exercise-induced oxidative stress: Myths, realities and physiological relevance. *Sports Medicine*, 35(12), 1045-62.
10. Nottin, S., Doucende, G., Schuster, I., Tanguy, S., Dautzat, M. and Obert, P. (2009). Alteration in left ventricular strains and torsional mechanics after ultralong duration exercise in athletes. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2(4), 323-30.
11. Radak, Z., Taylor, A.W., Sasvari, M., Ohno, H., Horkay, B., Furesz, J., Gaal, D. and Kanel, T. (2001). Telomerase activity is not altered by regular strenuous exercise in skeletal muscle or by sarcoma in liver of rats. *Redox Report*, 6(2), 99-103.
12. Radak, Z., Sasvari, M., Nyakas, C., Taylor, W., Ohno, H., Nakamoto, H. and Goto, S. (2000). Regular training modulates the accumulation of reactive carbonyl derivatives in mitochondrial and cytosolic fractions of rat skeletal muscle. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 38(3), 114-8.

13. Radak, Z., Naito, H., Kaneko, T., Tahara, S., Nakamoto, H., Takahashi, R., Cardozo-Pelaez, F. and Goto, S. (2002). Exercise training decreases DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle. *Pflügers Archiv*, 44(5), 273-278.
14. Leeuwenburg, C., Fiebig, R. and Chandwaney, R. (1994). Aging and exercise training in skeletal muscle responses of glutathione and antioxidant enzyme systems. *American Journal of Physiology*, 267(2), 439 – 445.
15. Ishikawa, I. (2014). Acute kidney injury: progress in diagnosis and treatments. Topics: IV. Pathophysiology and treatments; 5. Exercise induced AKI. *Kidney International*, 15(10), 103-110.
16. Mittleman, M.A., Maclure, M., Sherwood, J.B., Mulry, R.P., Tofler, G.H., Jacobs, S.C., Friedman, R., Benson, H. and Muller, J.E. (1995). Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *Circulation*, 92(7), 1720-1725.
17. Vaziri, N.D. (2004). Oxidative stress in uremia: Nature, mechanisms, and potential consequences. *Seminars in Nephrology*, 24(5), 469-473.
18. Johansen, K.L., Painter, P.L., Sakkas, G.K., Gordon, P., Doyle, A. and Shubert, T. (2006). Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis. A randomized controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17, 2307-2314.
19. Kaushal, G.P., Basnakian, A.G. and Shah, S.V. (2004). Apoptotic pathways in ischemic acute renal failure. *Kidney International*, 66(2), 500-506.
20. Coelho, P., Lui, C., Karoline, S., De'borá, L., Merieli, M., Paulo, C., Luciano, A. and Ricardo, A. (2009). Physical exercise prevents the exacerbation of oxidative stress parameters in chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition*, 1051-2276.
21. Cross, C.E., Halliwell, B., Borish E.T., Pryor, W.A., Ames, B.N., Saul, R.L., McCord, J.M. and Harman, D. (1987). Oxygen radicals and human disease. *Annals of Internal Medicine*, 10(7), 526-545.
22. Priscila, S., Luis, G., Camila, B., Débora, S., Eduardo, G., Paulo, S., Claudio, S., Luciano, A. and Ricardo, A. (2012). Therapeutic action of physical exercise on markers of oxidative stress induced by chronic kidney disease. *Life Sciences*, 9(6), 132–136.
23. Cenk, A., Erdal, I., Senay, K.I., Taci, C., Mustafa, N. and Fusun, A. (2009). Protective effects of long term dietary restriction on swimming exercise-induced oxidative stress in the liver, heart and kidney of rat. *Indian Journal of Experimental Biology*, 7(10), 24-31.
24. Liu, L., Chai, J., Rong, S., Tang, W., Jiang, H. and Zhang, M. (1999). Effects of swimming training on free radical metabolism, CK and LDH in heart, liver, renal tissues and serum of rats. *Sports Science/Tiyu Kexue*, 19(1), 80–82.

25. Aslani, A., Babaei, F., Bigi, M.A. and Moaref, A.R. (2009). Effect of extreme exercise on myocardial function as assessed by tissue Doppler imaging. *Echocardiography*, 26(3), 1036-1040.
26. Kruger, K., Frost, S., Most, E., Volker, K., Pallauf, J. and Mooren, F.C. (2009). Exercise affects tissue lymphocyte apoptosis via redox-sensitive and Fas-dependent signaling pathways. *American Journal of Physiology*, 1518-1527.
27. Günay, M., Tamer, K. ve Cicioğlu, İ. (2010). *Spor fizyolojisi ve performans ölçümü*. (2. Baskı). Ankara: Gazi Kitabevi.
28. Wilmore, J.H. and Costill, D.C. (1994). *Physiology of sport and exercise*. Champaign, IL: Human Kinetics.
29. Coates, H. and King, A. (1982). *The patient assessment, a handbook for therapists*. London: Churchill.
30. Joanna, K. and Hassan, A. (2016). What are the links of prostate cancer with physical activity and nutrition?: A systematic review article. *Iranian Journal of Public Health*, 45(12), 1558–1567.
31. Huang, D., Kaluarachchi, S., van Dyk, D., Friesen, H., Sopko, R., Ye, W., Bastajian, N., Moffat, J., Sassi, H., Costanzo, M. and Andrews, B.J. (2009). Dual regulation by pairs of cyclin-dependent protein kinases and histone deacetylases controls G1 transcription in budding yeast. *PLOS Biology*, 16(6), 7-9.
32. Goldfarb, A.H. (1993). Antioxidants role of supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 25(14), 232-236.
33. Guyton, A.C. and Hall, J.E. (1996). *Urine formation by the Kidneys. I. glomerular filtration, renal blood flow, and their control. Textbook of medical physiology*. (9th Edition). Pennsylvania: WB Saunders Company Philadelphia.
34. Douglas, C., Eaton, G. and John, P.P. (2005). *Vanderin böbrek fizyolojisi*. (6. Baskı). İstanbul: Palme Yayıncılık.
35. Smart, A.S., Williams, A.D., Levinger, I., Selig, S., Howden, E., Coombes, J.S. and Fassett, R.G. (2013). Position statement on exercise and chronic kidney disease. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 23-32.
36. Poortmans, J.R. (1994). Kidney function during exercise in healthy and diseased humans. *The American Journal of Sports Medicine*, 18(6), 419-37.
37. Cheeseman, K.H. and Slatter, T.F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, 14(9), 481-493.
38. Chandan, K.S., Lester, P. and Osmo, H. (2000). *Handbook of oxidants and antioxidants in exercise*. Amsterdam: Elsevier Science.
39. Orrenius, S. (1993). *Mechanisms of oxidative cell damage: From basic science to medicine*. Basel: Birkhhauser.

40. Dawn, B.M., Allan, D.M. and Colleen, M.S. (1996). *Basic medical biochemistry a clinical approach*. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore.
41. Leaf, D.A., Kleinman, M.T., Hamilton, M. and Deitrick, R.W. (1999). The exercise-induced oxidative stress paradox: The effects of physical exercise training. *The American Journal of Medical Sciences*, 317(5), 295-306.
42. Lovlin, R., Cottle, W., Pyke, I., Kavanagh, M. and Belcastro, A. (1987). Are indices of free radical damage related to exercise intensity. *European Journal of Applied Physiology*, 56(20), 313-316.
43. Kelsey, F. and Richard, J. (2009). Acute exercise and oxidative stress: A 30 year history. *Bloomer Dynamic Medicine*, 8- 1.
44. Gueler, F., Rong, S., Park, J.K., Fiebeler, A., Menne, J., Elger, M., Mueller, D.N., Hampick, F., Dechend, R., Kunter, U. and Haller, H. (2002). Postischemic acute renal failure is reduced by short-term statin treatment in a rat model. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12(2), 288-298.
45. Lieberthal, W., Fuhro, R., Andry, C.C., Rennke, H., Abernathy, V.E., Koh, J.S., Valeri, R. and Levine, J.S. (2001). Rapamycin impairs recovery from acute renal failure role of cell-cycle arrest and apoptosis of tubular cells. *American Journal of Renal Physiology*, 28(1), 693-706.
46. Deveden, E. (2011). *Tüketici egzersizin egzersiz eğitilmiş ve eğitimsiz sıçanlarda kas sitokini IL-6 ve oksidatif stress üzerine etkileri*. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
47. Dovoio, A., Sartori, M.L., Masera, R.G., Racca, S. and Angeli, A. (2001). Inhibitory effect of physiological concentrations of cortisol but not estradiol on interleukin (IL)-6 production by human osteoblast-like cell lines with different constitutive IL-6 expression. *Cytokine*, 15(9), 47-52.
48. Christian, P. and Fische, M. (2006). Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance?. *Exercise Immunology Review*, 12(7), 6-33.
49. Herbelin, A., Urena, P., Nguyen, A.T., Zingraff, J. and Descamps-Latscha, B. (1991). Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney International*, 39(16), 954-960.
50. Brandt, C. and Pedersen, B.K. (2010) The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 520-528.
51. Elith, Y., Valencia, V., Thelma, C., Juan, F., Romero, A., Ramón, M. and Coral, V. (2012). Analysis of polymorphisms in Interleukin-10, Interleukin-6, and Interleukin-1 receptor antagonist in Mexican-Mestizo women with pre-eclampsia. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 1263-1269.
52. Waldner, M.J., Foersch, S. and Neurath, M.F. (2012). Interleukin-6 - A key regulator of colorectal cancer development. *International Journal of Biological Sciences*, 8(9), 1248-1253.

53. Kiyoshi, T., Koichi, N., Wei, S., Takashi, T., Makoto, M., Nobuaki, Y., Tadimitsu, K. and Shizuo, A. (2002). Targeted disruption of the mouse Stat3 gene leads to early embryonic lethality. *Proceedings of the National Academy of Science*, 94(8), 3801–3804.
54. Bayhan, Z., Simsek, T., Ergul, E., Utkan, N.Z., Canturk, N. and Çekmen, M.B. (2014). Serum cytokine levels in patients with colorectal cancers according to tumor stages and VEGF gene polymorphism. *Hepato-Gastroentology*, 8(2), 1889-1894.
55. Kopple, J.D., Wang, H., Casaburi, R., Fournier, M., Lewis, M., Taylor, W. and Storer, T.W. (2004). Exercise in maintenance hemodialysis patients induces transcriptional changes in genes favoring anabolic muscle. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18,(8) 2975-2986.
56. Banzet, S., Sanchez, H., Chapot, R., Bigard, X., Vaulont, S. and Koulmann, N. (2012). Interleukin-6 contributes to hepcidin mRNA increase in response to exercise. *Cytokine*, 58(2), 158-161.
57. Spier, S.A., Delp, M.D., Meininger, C.J., Donato, A.J., Ramsey, M.W. and Muller-Delp, J.M. (2004). Effects of aging and exercise training on endothelium-dependent vasodilatation and structure of rat skeletal muscle arterioles. *The Journal of Physiology*, 556(3), 947-958
58. Şentürk, Ü.K., Gündüz, F., Kuru, O., Aktekin, M.R., Kipmen, D., Yalçın, Ö. Bor-Küçükataş, M., Yeşilkaya, A. ve Başkurt, O.K. (2001). Exercise-induced oxidative stress affects erythrocytes in sedentary rats but not exercise-trained rats. *Journal of Applied Physiology*, 91(5), 1999-2004.
59. Tessier, F., Margaritis, I., Richard, M.J., Moynot, C. and Marconnet, P. (1995). Selenium and training effects on the glutathione system and aerobic performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 27(3), 390–396.
60. Yalçınkaya, B. (2010). *Elit yüzücü ve sedanterlerde maksimal aerobik yüklenmenin total oksidan ve total antioksidan seviyelerine etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
61. Morillas, R., Villegas, G., Lopez, M., Vidal, G. and Zafrilla, P. (2006). Effect of polyphenolic antioxidants on exercise-induced oxidative stress. *Clinical Nutrition*, 18(2), 20-26.
62. Margaritis, I., Tessier, F., Richard, M.J. and Marconnet, P. (1997) No Evidence of oxidative stress after a triathlon race in highly trained competitors. *International Journal of Sports and Medicine*, 18(3), 186-190.
63. Alpay, C.B., Hazar, S., Güzel, N.A., Gönenç, A., Gökdemir, K. ve Gürsoy, R. (2007). Güreş müsabakasının oksidan stres ve total antioksidan kapasiteye akut etkisi. *Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 9(4), 2-7.
64. Muaz, B., Nilsel, O., Serkan, R., Serdar, B. ve Hakki, G. (2016). Repeated supramaximal exercise-induced oxidative stress: Effect of β -Alanine plus creatine supplementations. *Journal of Sports Medicine*, 16(5), 7-1.

65. Pinho, R.A., Andrades, M.E., Oliveira, M.R., Pirola, A.C., Zago, M.S., Silveira, P.C., Dal-Pizzol, F. and Moreira, J.C. (2006). Imbalance in SOD/CAT activities in rat skeletal muscles submitted to treadmill training exercise. *The Journal of Cell Biology*, 30(10), 848-853.
66. Greene, E.L. and Paller, M.S. (1991). Oxygen free radicals in acute renal failure. *Miner Electrolyte Metabolism*, 17(3), 124-132.
67. Goto, C., Higashi, Y., Kimura, M., Noma, K., Hara, K., Nakagawa, K., Kawamura, M., Chayama, K., Yoshizumi, M. and Nara, I. (2003). Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation on humans: Role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation*, 10(8), 530–535.
68. Pang, M.Y., Eng, J.J., Dawson, A.S., McKay, H.A. and Harris, J.E. (2005). A community-based fitness and mobility exercise program for older adults with chronic stroke: a randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67-74.
69. Sharples, E.J., Patel, N., Brown, P., Stewart, K., Mota-Philipe, H., Sheaff, M., Kieswich, J., Allen, D., Harwood, S., Raftery, M., Thiemermann, C. and Yaqoob, M.M. (2004). Erythropoietin protects the kidney against the injury and dysfunction caused by ischemia-reperfusion. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(7), 2115-2124.
70. Jaworski, Z. (2014). Oxidant-antioxidant status in the blood of horses with symptomatic Recurrent Airway Obstruction (RAO). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1845–1852.
71. Chan, H., Bisucci, T., Darby, A. and Febbraio, M. (2004). Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction evidence of fiber type specificity. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 18(9), 992-994.
72. Becker, J. and Cierpial, A. (2009). Behavioral and neural influences on cellular immune responses effects of stress and interleukin -1. *Journal of Clinical Psychiatry*, 50,(8) 43-53.
73. Karl, J.P., Lieberman, H.R., Cable, S.J., Williams, K.W., Young, A.J. and McClung, J.P. (2010) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of an iron-fortified food product in female soldiers during military training: relations between iron status, serum hepcidin, and inflammation. *American Journal of Clinical Nutrition*, 92, 93-100.
74. Futterman, L.G. and Lemberg, L. (2006) Regular physical exercise reduces cardiovascular risks. *American Journal of Critical Care*, 15,(4), 99-102.
75. Gokhale, R., Chandrashekara, S., and Vasanthakumar, K.C. (2007). Cytokine response to strenuous exercise in athletes and non-athletes an adaptive response. *Cytokine*, 40(2), 123-127.
76. Flynn, G., McFarlin, B. and Markofski, M. (2007). The anti-inflammatory actions of exercise training. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 1(3), 220-235.

77. Peter, C., Iris, B., Serge, H., Heike, M., Gerhard, M. and Fred, S. (2003) .Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochemical Journal*, 1(5)-20-21.
78. Gusba, J.E., Wilson, R.J., Robinson, D.L., and Graham, T.E. (2008). Interleukin-6 and its mRNA responses in exercise and recovery: relationship to muscle glycogen. *Scandinavian Journal of Medicine Science in Sports*, 18(1), 77-85.
79. Stig, M., Pia, E., Jesper, L., Inge, E. and Adrian, P. (2014). Interleukin-6 and Vitamin D status during high-intensity resistance training in patients with chronic kidney disease. *BioMed Research International*, 176-190.
80. Barreto, D.V., Barreto, F.C., Liabeuf, S., Temmar, M., Lemke, H.D., Tribouilloy, C. and Choukroun, G. (2010). Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney International*, 77(6), 550-556
81. Roshanravan, B., Robinson-Cohen, C., Patel, K.V., Ayers ,E., Littman, A.J., de Boer, I.H., Ikizler, T.A., Himmelfarb, J., Katznel, L.I., Kestenbaum, B. and Seliger, S. (2013). Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(6), 822-830.
82. Cheema, B.S. and Singh, M.A. (2005). Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: A systematic review of clinical trials. *American Journal of Nephrology*, 25(3), 52-364.
83. Reilly, P.M., Schiller, H.J. and Bulkley, G.B. (1991). Pharmacological approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *The American Journal of Surgery*, 16(1), 488-503.
84. Sies, H. (1991). Role of reactive oxygen species in biological processes. *Klin Wochenschr*, 69(21-23), 965-968.
85. Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J.A., Mehta, R., Palevsky, P. and the ADQI workgroup. (2004). Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs. The Second International Consensus Conference of Acute Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*, 8(4), 204-212.
86. Adkins, J.R., Silendirresena, M.R., Wang, Z. and Newman, W.H. (2004). Rapamycin inhibits release of tumor necrosis factor- α from human vascular smooth muscle cells. *The American Journal of Surgery*, 70(3), 84-387.
87. Basaga, H.S. (1990). Biochemical aspects of free radicals. *Biochemistry and Cell Biology*, 6(8), 989-998.
88. Özyener, F. (2007). Egzersiz fizyolojisi. *Genel Tıp Dergisi*, (17), 1-7.
89. Keles, M., Gumustekin, K., Demircan, B., Ozbey, I., Akyuz, M., Yilmaz, A., Demir, E., Uyanik, A., Ziypak, T. ve Taysi, S. (2010). Antioxidative status and lipid peroxidation in kidney tissue of rats fed with vitamin B6-deficient diet. *Journal of Renal Failure*, 32(5), 618-22.

90. Tiidus, P.M. (1998). Radical species in inflammation and overtraining. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 76(12), 533–538.
91. Kevin, K.M., Yuea, T., Szenga, L., Pomei, M., Wing, Y., Waishing, C., Kinwah, L., Albert, N. and Christopher, H. (2004). Alterations in antioxidant enzyme activities in the eyes, aorta and kidneys of diabetic rats relevant to the onset of oxidative stress. *Journal of Biochemistry*, 17 (4), 4-7.
92. Lopez-Torres, M., Gredilla, R., Sanz, A. and Barja, G. (2002). Influence of aging and long-term caloric restriction on oxygen radical generation and oxidative DNA damage in rat liver mitochondria. *Free Radical Biology & Medicine*, 32(8), 882–889.
93. Sónia, S., Pedro, G., Vanda, P., Elisabete, S., João, S., Bruno, I. and Joana, A. (2011). Age-related changes in renal expression of oxidant and antioxidant enzymes and oxidative stress markers in male SHR and WKY rats. *Journal of Experimental Gerontology*, 46(11), 468-474.
94. Ji, L. (1999). Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 22(2), 283–292.
95. Lekhi, C., Gupta, P.H. and Singh, B. (2007). Influence of exercise on oxidant stress products in elite Indian cyclists. *British Journal of Sports Medicine*, 4(1), 691-693.
96. Wappler, F., Fiege, M., Steinfath, M., Agarwal, K., Scholz, J., Singh, S., Matschke, J. and Schulte Am Esch, J. (2001). Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise-induced rhabdomyolysis. *Anesthesiology*, 94, 95-100.
97. Urhausen, A. and Kindermann, W. (2002). Diagnosis of overtraining: What tools do we have?. *Sports Medicine*, 32(9), 95-102.
98. Mahakkanukrauh, A., Sangchan, A. and Mootsikapun, P. (2003). Exertional rhabdomyolysis following excessive exercise of university freshman cheer-training. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 86(23), 789-792.
99. Bonegio, R. and Lieberthal, W. (2002). Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 11(3), 301-308.
100. Alessio, H.M. and Goldfarb, A.H. (1988). Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise: adaptive response to training. *Journal of Applied Physiology*, 64(8), 1333-1336.
101. Ji, L., Stratman, F.W. and Lardy, H.A. (1998). Antioxidant enzyme systems in rat liver and skeletal muscle. Influences of selenium deficiency, chronic training, and acute exercise. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 22(2), 150-160.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Değerlendirme ve Onay

Evrak Tarih ve Sayısı: 08/04/2015-43494

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. Lamia PINAR
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı - Anabilim Dalı Başkanı

Araştırımcı grubu Lamia PINAR, Arzu ARAL, Tayfun GÖKTAŞ ve Emine Merve ERSEVER'den oluşan, G.Ü.ET-15.022 kod numaralı ve "**Tüketici Koşuya Zorlanan, Antrene ve Antrene Olmayan Sıçanlarda Böbrek IL-6, Oksidan ve Antioksidan Düzeylerinin Karşılaştırılması**" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-15.022 and entitled "*Comparing of the IL-6, Oxidant and Antioxidant Levels of the Kidneys of the Exercise-trained and Untrained Rats Which Were Forced to an Exhausted Run*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Leyla AÇIK
Kurul Başkanı

EK
1 Liste

Ankara
Tel 0 (312) 202 20 57 Faks 0 (312) 202 20 63
E-Posta hadyek@gazi.edu.tr Web Adresi http://dhek.gazi.edu.tr/

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ERSEVER, Emine Merve
 Uyuğu : T.C
 Doğum tarihi ve yeri : 1985, Burdur
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 05074515481
 e-mail : merversever@gmail.com



Eğitim

| Derece | Eğitim Birimi | Mezuniyet tarihi |
|---------------|--|------------------|
| Yüksek Lisans | Gazi Üniversitesi | Devam ediyor |
| Lisans | Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü | 2008 |
| Lise | Ayrancı lisesi (YDA) | 2004 |

İş Deneyimi

| Yıl | Yer | Görev |
|-------------------|---|---------------|
| 2013-devam ediyor | Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi | Fizyoterapist |
| 2012-2013 | Sağlık Bakanlığı Yönetim Hizmetleri Genel Müdürlüğü | Fizyoterapist |
| 2012 | Aksaray Devlet Hastanesi | Fizyoterapist |
| 2011-2012 | Özkaya Tıp merkezi | Fizyoterapist |
| 2011 | Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi | Fizyoterapist |
| 2008 – 2011 | Başkent Üniversitesi AYAŞ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezi | Fizyoterapist |

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Sibel, A.Y., Merve, A. ve Didem, G. (2010). Depression in early stroke: Effects of hemiplegic side. *Eur Journal Neurol. Only The Title*, 15(3), 185-95.

Bildiriler

Sibel, A.Y., Merve, A. ve Didem, G. (2010/Eylül). *Depression in early stroke: Effects of hemiplegic side*. The 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) Geneva, Switzerland, Poster Report.

Sibel, A.Y., Didem, G. ve Merve, A. (2010/Eylül). *Correlation of health related quality of life In Early Stroke*. The 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) Geneva, Switzerland, Poster Report.

Sibel, A.Y., Ender, A., Didem, G. ve Merve, A. (2010/Eylül). *Assessment of health related quality of life in migraine patients: Two different scales, two different results*. The 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) Geneva, Switzerland, September 22-28, 2010, Poster Report.

Ersever, M., Aral, A., Göktaş, T. ve Pınar, L. (2016/Eylül). *Tüketici koşuya zorlanan antrene ve antrene olmayan sıçanlarda böbrek IL-6, oksidan ve antioksidan düzeylerinin karşılaştırılması*. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 42. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Düzce-Poster Bildirisi.

Bilimsel Aktiviteler

- 1.Ulusal Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Kongresi, 2007, Ankara
- Uluslararası SP Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar Sempozyumu 1-2, 2008, Ankara
- Cyriax Üst Ekstremitte Mobilizasyonu-Manipulasyonu Kursu, 2009, Ankara
- Kinesio Taping Association International(KT1 KT2), 2009, Antalya
- Ayak Sağlığının Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri, 2012, Ankara
- Patellafemoral Ağrı Sendromu Sempozyumu, 2012, Ankara
- 4. Ulusal Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Kongresi, 2013, Denizli
- Türkiye Böbrek Hastalıklarını Önleme Ve Kontrol Programı Çalıştayı, 2013, Ankara
- 42. Ulusal Fizyoloji Kongresi 2016, Düzce

Bilimsel Kurslar

- Ankara Tabip Odası, Temel Biyoistatistik Kursu, 2015, Ankara
- Gazi Üniversitesi, 17. Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu, 2015, Ankara

Hobiler

Yağlı boya resim yapmak, yüzmek, doğa yürüyüşü yapmak, bisiklete binmek, yemek yapmak



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

