



**T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
VBY-YL-2015-0004**

**RATLARDA FARKLI DOZLARDAKİ EGZERSİZİN BAZI  
AKUT FAZ PROTEİNLERİ VE LİPİD PROFİLİNE  
ETKİLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Nazan ÖZTÜRK**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ**

**AYDIN - 2015**

**T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
VBY-YL-2015-0004**

**RATLARDA FARKLI DOZLARDAKİ EGZERSİZİN BAZI  
AKUT FAZ PROTEİNLERİ VE LİPİD PROFİLİNE  
ETKİLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Nazan ÖZTÜRK**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ**

**AYDIN - 2015**

**T.C.**  
**ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE**  
**AYDIN**

Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Nazan ÖZTÜRK tarafından hazırlanan ‘Ratlarda Farklı Dozlardaki Egzersizin Bazı Akut Faz Proteinleri Ve Lipid Profiline Etkileri’ başlıklı tez, 01/07/2014 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

**Unvanı, Adı ve Soyadı :**

**Üniversitesi :**

**İmzası:**

Prof. Dr. Ayşegül BİLDİK

Adnan Menderes Üniversitesi

Prof.Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ

Adnan Menderes Üniversitesi

Doç.Dr. Feraye ESEN GÜRSEL

İstanbul Üniversitesi



Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun  
..... Sayılı kararıyla ..... tarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN

Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Egzersiz insan sağlığı üzerine pek çok pek olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz; insanlarda koroner kalp hastalıklarını, iskemik nekrozları ve buna bağlı mortalite oranlarını azaltmakta, ayrıca nöromuskuler sistemin performansını artırmaktadır. Düzenli egzersizin plazma trigliserid düzeyini azalttığı, HDL- kolesterol düzeyini arttırdığı, kan basıncını düşürdüğü, endotelial fonksiyonu ve hemostatik faktörleri düzenlediği, metabolik sendrom gelişim riskini ve Tip 2 Diabet oluşumunu azalttığı bilinmektedir.

Ancak akut ve ağır egzersizler çeşitli dokularda oksidan ve antioksidan düzeyleri arasında dengesizlik yaratarak oksidan stres oluşturmaktadır. Benzer şekilde yüksek şiddette fiziksel egzersiz ve antrenman programlarının immun sistemi zayıflattığı ve enfeksiyona yakalanma eğilimini arttırdığı da söylenmektedir. Son yıllarda insan hekimliğinde ve veteriner hekimlikte klinik kullanımı giderek artan inflamatorik belirteçler olan akut faz proteinlerinin, egzersize bağlı olarak da düzeylerinde değişiklikler olduğu sıklıkla çalışılan konular arasındadır. Egzersize bağlı gelişen akut faz yanıt, insan, deney hayvanı, at ve köpeklerde çalışılmaya devam etmektedir.

Bu nedenle planlanan bu çalışmada deney hayvanlarında farklı şiddetlerde ve tüketici egzersiz yaptırılan gruplarda akut faz proteinleri düzeyleri ve lipid profili değişimi birlikte incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlardan; akut egzersizin akut faz proteinlerinden CRP, SAA ve haptoglobin düzeylerine ve lipid profiline etkisinin ortaya çıkarılması; lipid profili ile AFY arasındaki olası ilişki hakkında fikir edinilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca planlanan bu çalışmanın konuyla ilgili yapılacak yeni çalışmalara referans olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-14033 numaralı ve ‘Ratlarda farklı dozlardaki egzersizin bazı akut faz proteinleri ve lipid profiline etkileri’ isimli proje kapsamında desteklenerek gerçekleştirilmiştir.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ .....	1
1.1.Egzersiz .....	2
1.1.1.Egzersizde Enerji Üretimi .....	4
1.1.2.Egzersizin Etkileri .....	6
1.1.3.Akut Egzersiz .....	8
1.1.4.Tüketici Egzersiz.....	8
1.2.Akut Faz Yanıt .....	8
1.2.1.Akut Faz Yanıt Süreci .....	9
1.3.Akut Faz Proteinler .....	12
1.3.1.C-Reaktif Protein .....	12
1.3.1.1.Egzersiz Tipleri Ve CRP Düzeyleri .....	13
1.3.2.Serum Amiloid A .....	15
1.3.3.Haptoglobin.....	17
1.4.Lipit Profili Testleri .....	18
1.4.1.Trigliserid .....	18
1.4.2.Kolesterol .....	20
1.4.3.Düşük Dansiteli Lipoproteinler .....	21
1.4.4.Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler .....	22
2.GEREÇ VE YÖNTEM .....	24

2.1.Gereç .....	24
2.2.Deney Hayvanı Materyali .....	24
2.1.2.Kullanılan Cihazlar .....	24
2.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	24
2.2. Yöntem .....	25
2.2.1. Koşma Egzersizi .....	25
2.2.2. Deney Grupları ve Uygulama Protokolü.....	26
2.2.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması .....	26
2.2.4. Biyokimyasal Analizler .....	26
2.2.4.1. Lipid Profili .....	26
2.2.4.2. Serum CRP Düzeyinin Ölçülmesi .....	26
2.2.4.3. Serum Haptoglobin Düzeyinin Ölçülmesi .....	28
2.2.4.4. Serum Serum Amiloid A Düzeyinin Ölçülmesi.....	29
2.2.4.5. İstatistiksel Analiz .....	30
3.BULGULAR .....	31
4.TARTIŞMA .....	37
5.SONUÇ .....	44
ÖZET.....	45
SUMMARY .....	46
KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ .....	59
TEŞEKKÜRLER .....	60

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACAT	: Açıl-kolesterol açıl transferaz
ADP	:Adenozin di fosfat
AFP	: Akut Faz Protein
AFY	: Akut faz yanıt
AMP	:Adenozin mono fosfat
APO	:Apolipoprotein
Asetil KoA	:Asetilkoenzim A
ATP	:Adenozin tri fosfat
ATP-PC	:Fosfojen
CETP	:Kolesterol Ester Transfer Proteini
CO <sub>2</sub>	:Karbondioksit
CRP	: C-Reaktif Protein
H <sub>2</sub> O	: Su
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein düzeyleri
HMG-CoA	:Hidroksimetilgluterilkoa
IFN- $\gamma$	: interferon $-\gamma$
IL- 8	: İnterlökin-8
IL-1	: İnterlökin-1
IL-10	: İnterlökin-10
IL-15	: İnterlökin-15
LCAT	:Lesitin kolesterol açıl transferaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
SAA	: Serum Amiloid A
TNF- $\alpha$	: Tümör nekrosis faktör- $\alpha$
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 1.1. Triaçilgliserol.....	18
Şekil 1.2. Şilomikron yapısı.....	19
Şekil 1.3. Kolesterol molekülü .....	20
Şekil 2.1. Koşma egzersizi sırasında kullanılan koşu bandı ve kulvarı .....	25
Şekil 3.1. Farklı egzersiz ve kontrol gruplarına ait ortalama CRP düzeyleri .....	32
Şekil 3.2. Farklı egzersiz ve kontrol gruplarına ortalama Haptoglobin düzeyleri.....	32
Şekil 3.3. Farklı egzersiz ve kontrol gruplarına ortalama SAA düzeyleri .....	33
Şekil 3.4. Farklı egzersiz ve kontrol gruplarına ait ortalama lipid profili düzeyleri .....	35



## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Çizelge 3.1.</b> Farklı egzersiz ve kontrol gruplarına ait ortalama akut faz proteinleri.....	31
<b>Çizelge 3.2.</b> Farklı egzersiz ve kontrol gruplarına ait ortalama lipid profili.....	34
<b>Çizelge 3.3.</b> Egzersiz uygulaması öncesi ve sonrası tüm gruplardaki ratların ortalama canlı ağırlıkları.....	36

# 1.GİRİŞ

Teknolojinin gelişmesi, fiziksel olarak yapılan birçok günlük işlerin birtakım araç gereçlerle yapılmasını sağlamıştır (Özer 2001). Günlük yaşantıya makinelerin girmesi, evlerde işi kolaylaştıran aletlerin çoğalması, ulaşım kolaylıkları, televizyon bilgisayar kullanımının yaygınlaşması, fiziksel aktiviteyi kısıtlamış, enerji harcamasını azaltmıştır. Özellikle yaş ilerledikçe fiziksel aktivitenin azalmasına bağlı olarak enerji ihtiyacı daha da azalmaktadır (Çolakoğlu 2003). Sedanter yaşam tarzı ciddi anlamda birtakım sağlık problemlerini de beraberinde getirmektedir (Biçer ve ark. 2005, Çolakoğlu 2003).

Günümüzde bu az hareket, Hipokinetik Disease (hareket azlığı hastalıkları) adı verilen yeni bir hastalık grubunun doğmasına neden olmuştur. Bu hastalıklar en fazla ölüme neden olan hastalık grubudur (Çolakoğlu 2003). Özellikle orta yaş ve üzeri dönemlerde yüksek tansiyon, obezite, kassal zayıflık, postürel bozukluk, diyabet ve koroner arter risk faktörlerinin artması, göğüs kafesi esnekliği ve solunum kapasitesinde kayıplar, karın kaslarının zayıflaması ile sindirim ve boşaltım güçlükleri meydana gelmektedir. Tüm kaslarda kuvvet, esneklik, dayanıklılık gibi temel motorik özelliklerde işlev kaybı ve kolay sakatlanma, kemik mineral yoğunluğunda kayıplar, eklem kireçlenmesi ve işlev kaybı oluşmaktadır. Kan şekeri ve kan lipit düzeylerinin artması, gıdalar ile alınan enerjinin harcanamaması nedeniyle şişmanlık ve şekilsizlik yanında, şişmanlığın getirdiği bedensel ve ruhsal sorunlar uzun süreli hareketsiz yaşamın organizmadaki olumsuz etkileridir (Biçer ve ark. 2005). Bütün bu olumsuz koşullardan kurtulmak, organizmayı zinde ve sağlıklı kılmak için egzersiz yapma gereksinimi, bir zorunluluk olarak ortaya çıkmaktadır (Arcury ve ark. 2006).

Günümüzde egzersiz, sağlıklı bir yaşamın temel prensiplerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Sporla ilgilenenler, beden ve ruh sağlığını geliştirmeyi, özgüveni arttırmayı ve performansı daha üst düzeylere taşımayı amaçlamaktadırlar (Demir ve Filiz 2004 ).

Spor, günümüzde büyük bir sosyal olay olarak yerini almıştır. Bilimsel esaslara uyarak yapılan planlamalarla, giderek artan oranda önemli bir sektör olarak gelişimini sürdürmektedir (Demir ve Filiz 2004). Sporun ya da egzersizin düzenli olarak yapılması fiziksel durumun geliştirilmesi ve bunun devam ettirilmesi amaçlıdır. Yapılan çok sayıda gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarda düzenli fiziksel aktivitenin, kalp ve akciğer

hastalıkları risklerini azalttığı ortaya konmuştur (Berlin ve Colditz, 1990). Düzenli fiziksel aktivitenin, vücuda alınan oksijen oranını arttırdığı, bireyin kondisyonunu arttırarak daha az yorulmayı sağladığı, vücut direncini ve esnekliğini arttırdığı, günlük hayatın stresinden uzaklaştırarak psikolojik destek sağladığı bilinen doğrulardır.

Ayrıca düzenli fiziksel egzersiz çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL-K) düzeylerini azaltma, yüksek dansiteli lipoprotein düzeylerini (HDL-K) artırmanın yanısıra kan basıncı ve insülin direncinin azalması ve kardiovasküler fonksiyonları olumlu yönde etkilemek gibi önemli fizyolojik etkilere de sahiptir (Onat 2000).

Düzenli egzersizin lipid profili ve özellikle koroner hastalık riskini azaltmada etkili olduğu pek çok çalışmada bildirilse de egzersizin türü ve yoğunluğuna bağlı olarak yararlı etkileri üzerinde çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (Özhan ve ark. 2000). Ağır egzersizin kardiyak nedenlerle ölümlerle sonuçlanabilen durumlara neden olduğu, ayrıca ağır ve ani yapılan egzersizin oksidatif strese ve mikrovasküler inflamasyon ile lökosit aktivasyonunu artırıcı etkileri olduğuna ilişkin görüşler de bulunmaktadır (Özhan ve ark. 2000). Akut egzersiz oksidan strese neden olduğu ve yoğun egzersiz programlarının immun sistemi zayıflattığı ile ilgili görüşler de bulunmaktadır (Wenzel ve Ciufreddo 2013, Ersöz 1995). İskelet kas hücrelerinin kasılması metabolizmayı etkileyerek sitokin üretimine neden olur. Egzersizle birlikte çeşitli antiinflamatuvar sitokinlerin sentezinin artışına bağlı olarak akut faz yanıt gelişmektedir (Kaspais ve Thompson 2005).

### **1.1. Egzersiz**

Egzersiz, bireylerin fiziksel, zihinsel, psikolojik ve mekanik verimini arttırmak amacıyla düzenlenmiş eğitimi ifade eder. Spor amaçlı yapılan egzersizler ise farklı hareketlerden oluşmuş eğitimlerle sporcuyu daha yüksek verime ulaştırmak amaçlı çalıştırmak olarak tanımlanmaktadır (Dündar 2000).

Fiziksel aktivite, potansiyel olarak organizmada önemli değişikliklere neden olur. Homeostazın sağlanabilmesi için pek çok mekanizma birlikte çalışarak fiziksel aktiviteye karşı şekillenen yanıtı oluştururlar (Ormancı 2003).

Egzersiz sayesinde kas ve eklem hareketliliğinin korunması ve arttırılması sağlanır. Ayrıca kasların tonusunda artış şekillenir ve eklemlerin hareketlere karşı dayanıklılığını geliştirir. Fiziksel aktivite kemik mineralizasyonunda artışa sebep olarak osteoporozun

önlenmesine yardımcı olur. Egzersiz ile kas dokusu tarafından kullanılan oksijen ve enerji miktarı artırılarak koruyucu etki de sağlanır (Kılıç-Erkek 2014).

Fiziksel aktivitenin kan üzerindeki en önemli etkisi hemoglobinin miktarını artırmasıdır. Kalp atım frekansı düşerken buna bağlı olarak kan basıncı ve endotelial hasar da azalır (Wannamethee ve Shaper 2001). Solunum sistemi üzerindeki belirgin egzersiz etkisi ventilasyon derinliği ve hızındaki artıştır (Fox ve ark. 1988). Endokrin sistemde ise; tiroid, büyüme, glukagon, kortizol, katekolaminler, rennin-anjiyotensin-aldosteron, androjenler, progesteron ve östrojen hormonlarının sentez ve salınımlarında artış şekillenir (Mitchell ve ark. 1990, Consitt ve ark. 2002, Nicklas ve ark. 1989).

Egzersiz temel olarak dinamik (izotonik) ve statik (izomerik) şeklinde sınıflandırılabilir. Bu iki kategoride sınıflandırılmış egzersizler de kendi içlerinde kullanılan enerji kaynağına göre aerobik ve anaerobik olarak iki gruba ayrılarak değerlendirilir (Korkmaz ve Öter 1998).

Dinamik egzersiz koşma, yürüyüş, yüzme, bisiklet gibi aktiviteleri içerir ve düşük rezistanslı hareketlerin tekrarı şeklinde devam eden aktivitelerdir. Düzenli yapıldığında dayanıklılık artışını sağlarlar. Statik egzersizler ise ağırlık kaldırma, elle bir aleti kavrama ve sıkma, bacak ekstansiyonları gibi sabit bir dirence karşı kasın kasılması ile yapılan aktivitelerdir. Statik egzersizler dayanıklılığın artışına neden olmazlar (Korkmaz ve Öter 1998).

Aerobik egzersiz, kalp damar sistemini geliştirmek ve solunum kapasitesini arttırmak amaçlı yapılan bir egzersiz türü olduğundan 'kardiovasküler egzersiz' olarak da adlandırılır (Kılıç-Erkek 2014 ). Kalp hızının % 50-80' i ile yapılan aerobik egzersizde büyük kas grupları kullanılır. Hafif veya orta şiddette uzun süre yapılan tekrarlı hareketlerdir (Doğanay 2014). Aerobik egzersizde enerji kaynağı olarak kasta depo halinde bulunan enerjinin yanı sıra kas ve karaciğerde bulunan glikojen kaynakları kullanılır (Doğanay 2014).

Anaerobik egzersizler ise egzersiz şiddeti ve yoğunluğunun arttığı, kalp hızının %85-90'ı ile yapılan, kas dayanıklılığını, gücünü ve miktarını arttırmaya yönelik yapılan ağırlık kaldırma, sprint, sıçrama gibi hareketlerden oluşan egzersiz türüdür. Anaerobik egzersiz türünde artan egzersiz şiddetiyle birlikte ATP nin yeniden sentezi oksijen kullanılmayan anaerobik yollardan elde edilir. Buna bağlı olarak kasta laktik asit birikimi başlar (Çavuşoğlu 2013).

Egzersiz sırasındaki enerji üretimi aerobik ve anaerobik olarak sınıflandırılrsa da her iki yoldan enerji üretimi egzersizin yoğunluğuna, şiddetine, süresine, çeşidine göre her iki yolun kombinasyonu şeklinde sağlanabilmektedir (Ormancı 2003).

### 1.1.2.Egzersizde Enerji Üretimi

Enerji iş yapabilme kapasitesi olarak tanımlanmaktadır. İnsanlar ve hayvanlar hayati önemi olan organların çalışmasından, yürümeye, sıçrama hareketinden, uzun süren maraton koşusuna, konuşma ya da düşünme gibi pek çok faaliyeti için enerjiye ihtiyaç duyarlar.

Kas kontraksiyonları, kimyasal enerjinin mekanik enerjiye transfer edilmesiyle meydana gelir. Kontraksiyonlar için enerji ATP ve ADP'nin hidrolizinden alınır. ATP tüm hücrelerde sitoplazma ve nükleusta bulunan bir maddedir. Kas liflerinin kontraktıl bir proteini olan miyozin, ATP ve ADP'nin hidrolizini sağlayarak kasın kasılması için gerekli enerjinin serbest kalmasını düzenler. Kasta dinlenme halinde iken de ATP hidroliz gerçekleşmektedir ancak bu miktar kasılan bir kastakinden yaklaşık 150 kez daha az düzeyde olmaktadır (Guyton ve Hall 2006).

Kasın kasılması esnasında kullanılan enerji, aktin filamentlerinin çekilmesi, kasılmadan sonra sarkoplazmaya salıverilen kalsiyumun sarkoplazmik retikuluma geri gönderilmesi, kasın dinlenme haline geçmesini sağlamak için sodyum ve potasyumu pompalamak gibi çeşitli amaçlarla kullanılır. ATP yıkımından açığa çıkan enerji kas kasılması için hazır enerji kaynağını oluşturur. Bir kas lifinde bulunan 4 milimolarlık ATP düzeyi tam bir kasılmayı 1-2 saniye sürdürebilir. Kas hücreleri sınırlı miktarda ATP depolayabildiğinden ve kas kasılması sürekli ATP gerektiren bir olay olduğundan hücrede hızlı ATP sentezi sağlayabilen metabolik yollar bulunmak zorundadır (Cardinet 1989). Açığa çıkan ADP ve AMP, eksilen ATP düzeyinin yeniden sağlanması ve ATP depolarının doldurulması için hızla yeniden fosforile edilmelidir. Ancak kaslarda depolanmış olan ATP, maksimal kasılmayı sadece 5-6 saniye kadar sürdürebildiği için ATP'nin sürekli olarak sentezi gereklidir. ATP'nin yeniden yapımından üç sistem sorumludur.

1. Kreatin fosfat yıkımı ve ATP'nin bu şekilde fosforillenmesi (hazır enerji)
2. Glikoz veya glikojenin stoplazmada glikolitik yol üzerinden
3. ADP'nin mitokondride oksidatif fosforilasyonu ile ATP'nin oksidatif sentezi gibi metabolik yolların birinden veya üçünün birden çalışmasıyla sentezlenir (Aldemir 1999).

Egzersizde enerji kaynaklarının kullanımı egzersizin şiddeti, süresi tipi gibi faktörlere bağlıdır. On-yirmi saniyeden uzun, 10 dakikadan kısa egzersiz programlarında enerji ATP aerobik-anaerobik olarak sentezlenir. Kısa süreli yoğun egzersizlerde enerji anaerobik yollardan sentezlenir. Anaerobik yoldan enerji üretiminde enerji, ATP-kreatinin fosfat sistemi ile sentezlenir. Yoğun egzersizlerde ATP nin yeniden sentezlenmesi, kaslarda bulunan yüksek enerjiye sahip kreatin fosfat depoları harcanarak sağlanır (Berne ve ark. 2008). Kaslarda bulunan fosfokreatinin sahip olduğu enerji ATP den daha yüksektir ancak fazla olan bu enerji myozin tarafından kullanılamaz, onun yerine ADP den ATP sentezlenmesinde kullanılır ve kasın kasılması için gerekli ATP elde edilir. Kaslarda bulunan fosfokreatinin yıkımlanması kreatin fosfokinaz enzimi katalizörlüğünde oluşan ve reversibl bir reaksiyondur (Berne ve ark. 2008).

Anaerobik ATP sentezinde ikinci metabolik yol olarak glikolizde glikozun ya da glikojenin laktik aside kadar yıkımlanmasıyla sağlanır. İlk olarak kaslarda buluna glikojen, egzersizin türüne, şiddetine ve süresine bağlı olarak %40 ya da %90 oranında kullanılıp tüketilebilir. Yapılan çalışmalarda uzun süreli ve submaksimal düzeyde yapılan fiziksel aktivite sonrası kas glikojen depolarının büyük oranda boşaldığı bildirilmiştir. Ayrıca kas hücresinin insülin tarafında uyarılarak kandan hücreye çekilen glukoz düzeyi arttırılarak, glikoliz için madde temin edilebilir (Günay ve ark. 2013).

Glikojenin ve glukozun hücre sitoplazmasında laktik asit ve pirüvik aside kadar okside edilmesi sonucu açığa çıkan enerji ADP'nin ATP' ye fosforile edilmesi amaçlı kullanılır. Elde edilen ATP, kasın kasılması için gerekli enerjiyi sağlamanın yanı sıra, kaslarda tükenmiş olan fosfokreatin depolarının yeniden oluşmasında da kullanılmaktadır (Berne ve ark. 2008).

Glikojen ve glukozun glikolitik yolla okside olması, kas kasılmasında ve dolayısıyla fiziksel aktivite sırasında oldukça önemlidir ve oksijen yokluğunda da kasın kasılmasını sağlayabilir. Glikolitik yolla ATP üretimi, aerobik yolla olan oksidatif fosforilasyonla ATP sentezine göre çok daha hızlı oluşmaktadır. Ancak glikolizde, stoplazmada glikoliz ürünü fazlaca birikmekte bu nedenle tek başına kasın kasılmasını ancak 1 dakika sürdürmeye yetmektedir (Ormancı 2003).

Enerji üretiminde üçüncü olarak aerobik yoldan ATP sentezi ise Krebs döngüsü ve elektron transport zincirinin birlikte çalışmasıyla oluşur. Bu yolla enerji sağlanmasında karbonhidrat, lipid ve protein oksidasyonlarının son ürünleri ATP oluşturmak amaçlı,

oksijen kullanarak elektron transport zincirine girerler. Uzun süren ve ağır egzersiz koşullarında enerji yağ ve karbonhidratlardan sağlanır. Kas hücreleri kendi yağ asitlerini kullanabildikleri gibi kandan da yağ asitlerini alarak beta-oksidasyon ile kullanırlar. Betaoksidasyon sonucu oluşan AsetilKoA (Asetilkoenzim A), oksalasetat ile birleşerek sitrik asit süklusuna girerler. Egzersiz şiddeti arttıkça yağlardan hızlı enerji sağlanması gerçekleşmez bu kez karbonhidratlar kullanılmaya başlar. Glikojen ve glukozun piruvata parçalanması artar ve oksijen varlığında CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O ya kadar metabolize edilirken ATP sentezi de gerçekleşir. Fiziksel aktivite sırasında gerekli olan oksijen ise kası besleyen damarların genişlemesi ve kan akımının artışı ile sağlanır.

Egzersiz sırasında ATP üretiminde aerobik ve anaerobik metabolik yollar arasındaki etkileşimi incelenmesi önemlidir. Enerji çoğu egzersiz tipinde ikisinin kombinasyonundan sağlanır. Aerobik metabolizma daha uzun süreli aktivitelerinde baskın hale gelirken anaerobik ATP üretimi kısa süreli, yoğun egzersizde daha etkilidir (Ormancı 2003).

### **1.1.3. Egzersizin Etkileri**

Egzersiz etkileri, egzersizin aerobik ya da anaerobik oluşuna göre değişiklik gösterir (Muratlı ve ark. 2005). Aerobik enerji üretilen egzersizlerde ortaya çıkan metabolik değişiklikler, myoglobinin artması (Fox ve ark. 1999); glikojenin artmış oksidasyonu ve oksijen tüketiminin artması (Muratlı ve ark. 2005) ile yağların oksidasyonundaki artışa bağlı olarak enerji üretilmesidir (Ergen 2007).

Anaerobik egzersiz sonrasında ise Fosfojen (ATP-PC) ve anaerobik glikoliz (laktik asit sistemi) kapasiteleri artar.

Egzersiz aynı zamanda egzersizin yoğunluğuna bağlı olarak kas ve karaciğerde serbest radikal oluşumunu ve oksidatif stresi uyararak lipid peroksidasyonuna neden olabilir. İskelet kasında egzersize bağlı ortaya çıkan hasarın biyokimyasal mekanizması tam olarak açıklanamamıştır ancak serbest radikaller ile kas hasarı ve yangısal süreç arasında ilişki vardır (Ormancı 2003).

Egzersiz dokularda oksidan ve antioksidan düzeyleri arasında dengesizlik yaptığı ve oksidatif strese neden olduğu söylenmektedir (Wenzel 2013). Düzenli egzersizin ise antioksidan savunmayı güçlendirdiği bildirilmiştir (Aksu 2006). Benzer şekilde yüksek şiddette fiziksel egzersiz ve antreman programlarının immun sistemi zayıflattığı ve

enfeksiyona yakalanma eğilimini arttırdığı; ılımlı dozda ve uzun süreli egzersizlerin ise immun sistemi güçlendirdiği bildirilmektedir (Ersöz 1995).

İskelet kas hücrelerinin kasılması metabolizma ve sitokin üretimi ile yangı üzerine etkilidir. Egzersiz ile birlikte bazı antiinflamatuvar mediatörler de salınır. Bunlar sitokin inhibitörleri, interlökin-1 (IL-1) reseptör antagonistleri, TNF-reseptörleri, interlökin-10 (IL-10) ve interlökin-8 (IL- 8) gibi mediatörler ile makrofaj inflamatuvar proteinleri 1 alfa ve betadır. Böylelikle egzersize bağlı gelişen akut faz yanıtta bunlar koruyucu ve antiinflamatuvar etkiler paralel gerçekleşir. Miyokin adı verilen üç sitokin, interlökin-6 (IL-6), IL-8 ve IL-15, kontraksiyon halindeki iskelet kasından salıverilir. IL-6 bunların içinde en fazla çalışılmış olanıdır. Egzersizle indüklenen kas hasarında primer olarak IL-6 cevabı oluşur. Yapılan çalışmalarda kompleks intramuskular uyarılar sonucu kastanda IL-6 salıverildiği belirlenmiştir (Tissi ve ark.1997, Mattusch ve ark. 2000). IL-6 egzersiz sonrası salıverilir, kan düzeyi yükselir, egzersiz sonrası düşüş görülür. Atletlerde glukoz metabolizması ve akut inflamasyondan sorumlu olduğu bildirilmiştir (Yazwinski 2013). IL-15 anabolik bir faktördür ve yağ asidi oksidasyonu için gereklidir. IL-8 ise bir şemokindir ve iskelet kasında lokal anjiyogenik bir faktördür.

Egzersizlerin lipid ve lipoproteinler üzerindeki etkileri ise halen çalışılmakta olan konulardandır. Akut egzersizin lipid ve lipoproteinler üzerine etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır (Yalın ve Gök 2001). Uzun süreli ve düzenli egzersizler ise lipid ve karbonhidrat metabolizması olumlu yönde etkilenir. Vücut ağırlığında, yağ depolarında, total kolesterol ve trigliseridlerde, LDL kolesterolde ılımlı azalmalar ve HDL- kolesterolde yükselmelere yol açabilir.

Egzersiz etkisi sistemli olarak yapıldığında kaslar üzerinde ortaya çıkar. Egzersize bağlı kaslar üç şekilde gelişim gösterir:

a. Kas Kuvvetinin Geliştirilmesi; kas kuvvetinin gelişimi, kas kesitinin kalınlığına bağlıdır. Spor egzersizleri sonucunda, yapılan çalışma özelliğine göre kas liflerinde bir gelişme görülür.

b. Süratin Gelişimi; Kas kuvvetinin geliştirilmesiyle sürat ve çabuk kuvvet kazanılmış olur. Bu gelişmede kaslar kısa süreli fakat aşırı kasılmalar şeklinde çalışır(Demir ve Filiz 2004).



c. Dayanıklılığın Gelişimi: Kasların oksijen elde edebilme özelliği kılcal damarların artması damar yüzeyinin büyüklüğü ile geliştirilir. Bol oksijen alınmasıyla da, dayanıklılık özelliği geliştirilmiş olur (Demir ve Filiz 2004).

#### **1.1.4. Akut Egzersiz**

Alışkın olmayan insan ve hayvanda tek seferde uygulanan yoğun egzersiz programlarına verilen addır. Egzersize sevk edilen canlıda hormonal ve otonomik olarak çelişkili reaksiyonlar ortaya çıkar. Egzersize bağlı olarak hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı faktör salgınır. Bu da  $\beta$ -endorfin, enkefalin ve kortizol salgınımını uyarır. Bu şekilde kasa yeterli oksijen gitmesi sağlanır, opiatların analjezik etkisi ve kortizolün immun sistemi aktivasyonu artar (Taylan Deveden 2011 ).

#### **1.1.5. Tüketici Egzersiz**

Egzersiz şiddeti arttığıında ve süresi uzadığıında karaciğer glikojen depoları tükenir, kas ve yağ dokudan yağ mobilizasyonunda artış oluşur. Ayrıca bazı kas proteinlerinde de yıkımlanma ortaya çıkar. Dokulara oksijen dağılımı ve derin dokuların ısısında değişiklikler görülür. Vücut sıvılarında ve yakıt depolarında azalmalar oluştuğu için doku hasarı ortaya çıkar. Şiddetli ve akut bir egzersizin uzun sürmesi halinde yangısal reaksiyonların ortaya çıkmasına neden olur (Taylan Deveden 2011 ).

#### **1.2. Akut Faz Yanıt**

Akut faz yanıt (AFY) doğuştan gelen savunma sisteminin bir parçasıdır (Galezowski ve ark. 2010). Doğuştan gelen bağışıklık, erken savunma mekanizmasında önemli bir role sahiptir ve gerekli immun yanıtın başlamasını sağlar. Doğuştan gelen bağışıklık, fiziksel bariyerler, fagositler, komplementler, toll-like reseptörler gibi enfeksiyonu önleyici, potansiyel patojenleri elimine edici ve inflamatorik süreci başlatıcı çeşitli kısımları içerir. Doğuştan gelen bağışıklığın diğer bir önemli kısmı, makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreleri, plateletler, keratinositler ve T hücreleri gibi aktive olmuş hücrelerden oluşturulan sitokin ve kemokinlerin etkisiyle ortaya çıkar (Janeway ve ark. 2001). Bu proinflamatorik sinyaller, IL-1, IL-6 ve tümör nekrosis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )' dır ve AFY'nin başlamasında önemli etkileri vardır(Cray ve ark. 2009)

Akut faz yanıt, enfeksiyon, doku hasarı, travma veya operasyon, neoplastik büyüme veya immünolojik bozukluklar gibi farklı uyarılara karşı şekillenen lokal veya sistemik non-spesifik bir immün reaksiyondur (Gruys ve ark. 2006). Bir mikroorganizmanın invazyonunda ya da doku hasarı yerinde öncelikle dokunun kendisi tarafından bir

reaksiyon başlatılır. Proinflamatorik sitokinler salıverilir ve vasküler sistem ile inflamatorik hücreler aktive edilir. Bu reaksiyonlar ile daha fazla sitokin salıverilmesi ve inflamatorik mediatörlerin kan dolaşımına geçmesi gerçekleşir ( Gruys ve ark. 2006).

Akut faz yanıt, doku hasarının sınırlandırılmasında, travma, enfeksiyon veya yangıyı takiben iyileştirmeyi uyaran doğal bir savunma mekanizmasıdır (Mc Grotty ve ark. 2003, Habif 2005). AFY ile bir organın daha fazla hasara uğramasının engellenmesi, enfeksiyöz ajanın izolasyonu ve yok edilmesi, zararlı moleküllerin ve artıkların uzaklaştırılması ve organın normal fonksiyonlarına dönebilmesi için gerekli olan onarım sürecinin başlatılması sağlanmaktadır (Dinarelo 1984, Baumann ve Gauldie 1994).

Ortaya çıkan bütün bu değişiklikler organizmada gözle görülebilen değişikliklere neden olur. Ateş, anoreksi, negatif nitrojen dengesi, kas proteinlerinin katabolizmasında artış oluşur. Laboratuvarında belirlenebilen değişiklikler ise kan lökosit sayısının artışı, kolesterol, ACTH ve glukokortikoid düzeyinin artışı, komplement sistem ve kan pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, serum kalsiyum, çinko, demir düzeylerinde azalma ve akut faz proteinleri (AFP) adı verilen bazı kan proteinlerinin seviyelerinde artıştır (Gruys 2006).

Ortaya çıkan doku hasarından sonra fizyolojik hemostazın sağlanması ve yaşamın devamı için ilk koşul AFY olarak kabul edilmektedir (Dinarelo 1984). Bir başka bakış açısıyla AFY vücutta ortaya çıkan reaksiyonlarla ilişkili olarak bir dizi plazma proteininin konsantrasyonlarındaki değişimleri ifade etmektedir. AFY sırasında, serum Akut Faz Protein (AFP) konsantrasyonlarında değişiklikler gözlenir. AFP konsantrasyonları klinik belirtiler başlamadan önce değişir (Ceron ve ark. 2005, Eckersall 2000, Solter ve ark. 1991, Tecles ve ark. 2005). Akut faz proteinlerinin konsantrasyonlarının belirlenmesi ile AFY'ı tetikleyici olaya cevabı değerlendirmek mümkün olduğundan, AFP'ni birer moleküler termometre olarak kabul etmek mümkündür (Cray ve ark. 2009).

İnsanlarda kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklarda, organ transplantasyonlarında ve kanser tedavilerinde prognoz ve diağnozun izlenmesinde AFP düzeylerinin ölçülmesi iyi tanımlanmıştır ve uygulanmaktadır (Cray ve ark. 2009).

### **1.2.1. Akut Faz Yanıt Süreci**

Doku makrofajları veya kandaki monosit hücreleri gibi mononükleer hücreler hasara uğrayan dokuda yangısal süreci başlatırlar. Bu hücreler; yangısal reaksiyonları başlatıcı faktörler olan; sitokinler, lipid mediatörler, vazoaaktif aminler, komplement ve pıhtılaşma ürünleri, proteazlar, reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit gibi geniş spektrumlu

yangısal mediatörleri salarak lokal ve sistemik yangısal reaksiyonları oluştururlar (Olson ve ark. 1995).

Yangı bölgesindeki ilk lokal reaksiyon, kapıllar geçirgenlikteki artış ve yangı bölgesine lökosit infiltrasyonudur. Artan kapıllar geçirgenlik ile dolaşımdan hasarlı dokuya proteinaz inhibitörleri, transport proteinler ve iyonlar gibi birçok farklı moleküller geçmektedir. Nötrofilik granüositler ve makrofajlar yabancı antijenlerin uzaklaştırılmasında önemli rol oynar (Olson ve ark. 1995)

Sitokinler farklı hücre tipleri tarafından oluşturulan çok güçlü polipeptidlerdir. Sentezleri yangısal mediatörler tarafından başlatılır. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve interferon  $-\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) gibi proinflamatuvar sitokinler sistemik yangısal yanıtın başlatılabilmesi için gerekli olan başlıca maddelerdir (Kushner ve Mackiewicz 1993, Baumann ve Gauldie 1994).

Lokal reaksiyon bölgesinde bu sitokinler fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi stromal hücreleri aktive eder ve sitokinlerin ikinci salınımını başlatır. İkinci dalga ve bu erken sitokinlerin dolaşımda görülmesi sistemik yangısal yanıtın başlatılmasından sorumludur (Baumann ve Gauldie 1994).

Akut faz reaksiyon esnasında ortaya çıkan yangısal bulgulara ateş, iştahsızlık depresyon gibi bazı semptomlar da eşik eder. Yangısal bulguların ortaya çıkışında hastanın endokrinolojik, metabolik, hematolojik ve biyokimyasal durumunda meydana gelen değişiklikler etkili olabildiği gibi ile hemostazı koruma mekanizması da önemli rol oynar (Kushner ve Mackiewicz 1993).

Akut faz yanıt sırasında ortaya çıkan hormonal etkileşimler incelenmiş ve farklı hayvan türlerinden elde edilen sonuçların farklılık gösterdiği ortaya konmuştur (Hirvonen 2000). AFY'a bağlı olarak adreno-kortikotropik hormon, kortizol, adrenal katekolaminler, glukagon, insülin, büyüme hormonu, aldosteron, vasopressin ve prolaktin hormonlarının serum düzeyleri artarken (Kushner 1982), akut dönemde renin, tiroksin ve gonadal steroidlerin serum konsantrasyonlarında azalmalar şekillendiği bildirilmiştir (Mandrup-Poulsen ve ark. 1995). AFY sırasında görülen hormonal değişikliklerin kaynağı tam olarak açıklanmamış olmasına rağmen, ana nedenin enerji metabolizmasının uyarılmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Hirvonen 2000).

Organizmada AFY sürecinde protein metabolizmasında ve glukoneogenezisde artış gerçekleşir. Protein metabolizmasında artış şekillenmesinin nedeni, doku yenilenmesi için gerekli kollajenlerin, immunglobulin ve hepatik glukoproteinlerin sentezi için gerekli

aminoasit kaynağı olarak kullanılması gerekliliği; ayrıca lenfosit ve fibroblastların proliferasyonunda da rol oynamaları olarak açıklanmıştır (Jennings ve Elia 1996). Aminoasitler ayrıca glukoneogenezis ve enerji üretimi için de kullanılmaktadır. Anabolik süreç dışında kas proteinlerinin katabolizması hasta hayvanda kilo kaybı ve negatif azot dengesine neden olur. Böbrek, karaciğer ve akciğer gibi bazı merkezi organlar seçici olarak bu katabolizmadan korunmaktadırlar. Bunun nedeni tam olarak açık olmamakla birlikte, bu dokular akut faz yanıt sürecinde aktiviteleri sıklıkla artış gösteren retikuloendotelial sistemin önemli komponentleri olması ile ilişkilendirilmektedir (Jennings ve Elia 1996).

Lökopeni ve sola kayma AFY sırasında ilk görülen bulgulardır. Strese bağlı ortaya çıkan lenfosit azalmasından ve yangısal odağa nötrofil göçünden dolayı lökopeni ortaya çıkmaktadır. Erişkin nötrofillerin bitince genç nötrofillerin dolaşıma geçişleri artmakta ve belirgin bir sola kaymaya neden olmaktadır (Kidd 1991, Jain 1993). Erişkin nötrofillerin azalmasından sonraki birkaç saat içinde kemik iliğinden granülopoez uyarılmaktadır. Bu durum akut yangının başlangıcından sonraki 1 veya 2. günlere denk gelmekte ve belirgin bir lökositoya neden olmaktadır (Jain 1993).

Metabolizmada AFY'a bağlı olarak ortaya çıkan diğer önemli bir biyokimyasal değişiklik ise serumda bazı iz element düzeylerindeki değişikliklerdir (Kushner 1982). Çinko ve demir konsantrasyonlarında azalma ile plazma düzeyinde artışlar saptanmaktadır (Lohuis ve ark. 1988, Otabe ve ark. 2000). Bu iz element düzeylerindeki değişiklikler, katyonların bağlandıkları plazma proteinlerinde meydana gelen değişikliklerden ve hücrel mekanizmalardaki değişimlerden kaynaklanmaktadır (Otabe ve ark. 2000).

Merkezi sinir sistemini baskılamasına bağlı olarak, AFY sırasında uyku hali gelişebilmektedir. Yangısal alan sıklıkla ağrılıdır. Bradikinin gibi vazoaaktif aminler akut faz yanıtta ağrı oluşumundan sorumludur (Baumann ve Gauldie 1994). Ayrıca AFY, lenfosit aktivitesi, nötrofillerin bakterisidal etkinliği ve makrofajların fagositik aktivitelerinde azalma gibi immun sistemi baskılayıcı etkilere de sahiptir (Kohler ve Prokop 1978, Kushner 1982).

Akut faz yanıtın sonlandırılması glukokortikoidler, interlökin-4 (IL-4), interlökin-10 (IL-10) ve belirli proinflamatuvar sitokinler için reseptör antagonistleri gibi birçok yangısal mediatöre bağlıdır. AFY'nin sonlanması ve organizmanın normal fonksiyonlarına dönebilmesi 1-2 günü bulabilmektedir. Akut yangı kronikleştiği takdirde AFY'da uzayabilmektedir (Baumann ve Gauldie 1994).

### **1.3.Akut Faz Proteinleri (AFP)**

Akut faz reaksiyon iki yüzden fazla proteinin konsantrasyonlarında değişikliğe neden olmaktadır. Bunlardan bazılarının konsantrasyonlarında azalmalar şekillenir ki bunlara negatif AFP, konsantrasyonlarında artış oluşturalara ise pozitif AFP adı verilmiştir. Tüm hayvan türlerinde ve insanlarda albümin, hepatik sentezinde azalmalar ve renal veya gastrointestinal kayıplarındaki artışlar nedeniyle en önemli negatif AFP olarak kabul edilmiştir (Kaneko 1997). Albüminin sentezindeki azalma nedeniyle kullanılan aminoasitler pozitif AFP'nin ve yangının diğer önemli mediyatörlerinin sentezi için kullanılırlar. Yangı sırasında konsantrasyonu yükselen AFP büyük (majör), ılımlı (moderate) ve küçük (minör) AFP'ler olarak sınıflandırılırlar. Genellikle büyük olarak kabul edilen AFP düzeyleri yangı esnasında 10-100 kat, ılımlı olanlar 2-10 kat, küçükler ise çok silik artışlar gösteren AFP olarak tanımlanmıştır (Ceron ve ark. 2005). Bu sınıflandırma çeşitli AFY çalışmalarında benzer olmasına rağmen, proteinlerde bazı farklılıklar olabilmektedir (Paltrinieri 2008). Büyük AFP'lerin kan konsantrasyonları, başlatıcı uyarıyı takiben 48 saat içinde yükselir ve arkasından kısa yarılanma ömürleri nedeniyle azalır. İlimli yada küçük AFP ler ise AFY şiddetini takip eder ve kan konsantrasyonu yavaş yükselmesine rağmen daha uzun süre yüksek kalır. İlimli ya da küçük AFP bu nedenle sıklıkla kronik yangısal süreçlerde ortaya çıkarlar (Ceron ve ark. 2005, Petersen ve ark. 2004 ).

#### **1.3.1. C-Reaktif Protein (CRP)**

C-reaktif protein(CRP), Streptococcus pneumoniae'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için bu isimle anılmaktadır. CRP, infeksiyonun, travmanın, inflamatuvar romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonun en iyi gösteren parametredir. CRP'nin sentezi esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir (Giffen 2003). Her biri 187 aminoasit içeren 5 alt ünitelerden oluşan, molekül ağırlığı 106 kiodalton olan, pentexin ailesine üye bir proteindir (Yazgan 2011).

1990'lı yıllarda CRP'nin daha hassas ölçülebilmesi ile klinikte kullanımı ve önemi önemli oranda artmıştır. CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskinin belirlenmesinde ve izleminde çok önemlidir.

CRP; bir akut faz proteinidir (AFP). İnterlökinin artmasıyla karaciğer hücreleri tarafından üretilir. Artan CRP seviyeleri vücutta yangıyla ilişkilidir. CRP'nin fizyolojik rolü mikrobik ve yangı materyalinin temizlenmesidir. CRP mikrobik hücre duvarının membranına ya da çekirdek antijenlere bağlanarak fagositozu kolaylaştırır (Michigan ve ark. 2011).

Plazma CRP seviyesi; bakteriyel yangısal süreçlerde, travma ve damar tıkanıklıklarında, doğumsal immun sistem hastalıklarında ve kötü huylu tümörlerde 1000 katına kadar artabilir (Heikkila ve ark. 2007). Bu değişim CRP'yi hastalığın süreci ve tanısı açısından belirleyici ve önemli hale getirir. Örneğin CRP seviyesi böbrek kanserinde yayılması ve mortalite olasılığını tanımlamakta kullanılır (Johnson ve ark. 2010).

CRP seviyesi hastalığın bir belirleyicisi değildir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda normalde sağlıklı olan bireylerde CRP seviyesi düştüğünde kardiovasküler olayların da azalacağını bildirmiştir (Ridker ve ark. 2008). Buna ek olarak son çalışmalar temelde yüksek CRP seviyelerine sebep olan, sosyo ekonomik durum, egzersiz, yaş, cinsiyet, diyet gibi özelliklerin tanımlanmasının önemini vurgulamıştır. Son zamanlarda çeşitli çalışmalarda egzersiz ve CRP seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmıştır (Johnson ve ark. 2010).

### **1.3.1.1. Egzersiz Tipleri ve C-Reaktif Protein Düzeyleri**

C-reaktif protein (CRP)'nin azalması ve egzersiz arasındaki ilişki netleşmemiştir. Egzersizin yangıyı nasıl düşürebileceği hakkında birçok teori ortaya atılmıştır. Campbell ve ark. (2009) CRP seviyelerinin azaltılması için yağ kaybının gerekli olduğundan şüphelenmişlerdir. Yağ kaybının antiinflamatuvar etkileri, IL-6 salıveren adipokinlerin azalmasına bağlıdır. Adipokinler; hepatositlerden CRP salınımını ve TNF- $\alpha$  salınımını uyarır. Campbell ve ark. (2009) yağ kaybının önemini ifade etseler de çalışmalarında çok az kilo kaybına rağmen anlamlı CRP azalmaları olduğunu göstermişlerdir.

You ve ark. (2004) egzersizlerin antiinflamatuvar faydalarının yağ metabolizmasındaki değişikliklerinden oluştuğunun sonucuna varmışlar. Özellikle de abdominal lipolizis ve hormon duyarlı lipazın bulunması ile inflamatuvar sitokinler arasında ters ilişki vardır. Başka çalışmalarda ise bir antiinflamatuvar mekanizma olarak protein sentezinin artması olarak gösterilmiştir. Bu mekanizma antioksidan proteinler aracılığı ile çalışmaktadır. Çalışmalarda birçok egzersiz protokollerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Önemli olan hangi farklı egzersizlerin CRP seviyelerini azaltmada etkili olduğunu tespit etmektir (Campbell ve ark. 2009, You ve ark. 2004, Donges ve ark. 2010).

Direnç temelli protokollerin CRP düzeylerini farklı şekillerde etkiledikleri gösterilmiştir. Donges ve ark. (2010) 10 haftalık aerobik egzersizde %32.8'lik bir CRP azalması göstermişlerdir. Ancak benzer aerobik temelli başka çalışmalarda, egzersizin CRP seviyelerinde önemli bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (Levinger ve ark. 2009, Misra ve ark. 2008, Lindegaard ve ark. 2008). Yazarlar bu farklılığı direnç grubundaki artmış yağsız kas ve protein sentezine bağlamışlar ve bu vücut değişikliklerin doğasının antiinflamatuvar olduğunu öne sürmüşlerdir (Donges ve ark. 2010).

Benzer bulgular Heffernan ve ark. (2009) tarafından bildirilmiştir. Bunlar hem Kafkas hem de Afro Amerikan erkeklerdeki direnç egzersizini karşılaştırmışlardır. Beyaz erkeklerde anlamlı cevap oluşmazken Afro Amerikanlarda CRP'de %60'lık azalma gözlenmiştir. Heffernan ve ark. (2009) göre bu farklılığın Afro Amerikan erkeklerdeki bazal CRP yüksekliğine bağlamışlardır. Araştırmacılar, diğer çalışmalarda başlangıç CRP seviyelerinin düşük olduğu kişilerde egzersizin bir etkisinin olmadığını üzerinde durmuşlardır. Böylece Afro Amerikan erkeklerde anlamlı sonuçlar elde etmek mümkün olmuştur (Heffernan ve ark. 2009).

Bazı araştırmacılar, egzersizin antiinflamatuvar etkilerini incelemek için farklı aerobik ve direnç egzersizlerinin karışık olduğu programları incelemiştir. Kombinasyona dayalı protokollerin birçoğunda anlamlı CRP azalmasına yol açmıştır. Munk ve ark. (2009) 45 dakikalık aerobik çalışma ve 10 dakikalık güç egzersizinden oluşan çalışma protokolünün dengesiz olmasına rağmen anlamlı derecede antiinflamatuvar faydaları olduğunu rapor etmişlerdir. Stewart ve ark. (2007) 20 dakikalık aerobik egzersiz ve iki direnç evresi olan protokol uyguladıklarında CRP seviyelerinde %58'lik bir azalma elde etmişlerdir. Benzer bir şekilde Villareal ve ark. (2006) diyet ve dengeli bir kombinasyona dayalı bir egzersiz programında anlamlı derecede CRP azalmaları elde etmişlerdir. Bu bulgular kombine egzersiz protokollerinin faydalarını göstermektedir.

Ancak, Farpour Lambert ve ark. (2009) 3 aylık ve her sette katılımcıların 30 dakikalık bir aerobik çalışma ve 20 dakikalık bir güç egzersizi ile tamamladıkları çalışmaları sonucunda CRP düzeylerinde herhangi bir azalma bulmamışlardır. Bu program diğer kombine programlardan farklı olmasa da CRP seviyelerini azaltmamıştır. Sonuç

olarak, kombine egzersiz programları ve CRP üzerinde yapılmış çalışmalarda da net bir sonuç ortaya konmadığı için araştırmaların devam etmesi gerektiği söylenmektedir.

### **1.3.2. Serum Amiloid A (SAA)**

Serum amiloid A (SAA), CRP gibi pentamer yapıda olan ve 15 kD moleköl ağırlılığında bir akut faz proteindir (Ceron ve ark. 2005). SAA, hem memelilerde hem de kanatlı ve kuş türleri gibi diğer omurgalılarda da eksprese edilebilen bir proteindir. İnfeksiyon, travma, toksinler yada neoplazmalar gibi yangısal uyarıları takiben kan düzeylerinde önemli artmalar görülebilir (Berg ve ark. 2011). SAA, ratların dışındaki diğer tüm memelilerde önemli bir AFP olarak rapor edilmiştir (Kjelgard-Hansen 2011).

IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler, SAA'nın sentezini uyarırlar. SAA sentezinde başlıca sentez organı karaciğer olmasına rağmen, insan ve deney hayvanlarında yapılan çeşitli çalışmalarda (Urieli 1998, Marhaug ve ark. 1997). SAA'nın değişik dokulardan eksprese edildiği rapor edilmiştir. Birçok SAA geni ve proteini de tanımlanmıştır. Dolaşımda SAA1, SAA2, SAA3 ve SAA4 olmak üzere 4 tipi vardır. SAA1 ve SAA2 enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan yangısal durumlarda karaciğerden sentezlenip salıverildiği ve kan konsantrasyonları arttığı için pozitif AFP olarak kabul edilmektedir. SAA3 başlıca karaciğer dışı dokulardan eksprese edilen izoformudur (Berg ve ark. 2011). SAA4, sağlıklı bireylerde HDL'nin yapısında bir apolipoprotein olarak bulunan, yangısal durumlarda minimal düzeyde etkilenen, insan ve farede 'constitutive' (esas) C-SAA olarak kabul edilen izoformudur (Berg ve ark. 2011). Kanda HDL ye bağlı şekilde taşınan SAA, üzerinde kalsiyum, laminin, heparin/heparan sülfat için bağlanma bölgeleri tanımlanmıştır ve bu bağlanmaların SAA'nın farklı işlevleri ile ilişkili olduğu düşünölmektedir (Urieli ve ark. 2000).

Yapılan araştırmalarda SAA'nın fonksiyonları yeterince aydınlatılamamıştır. Yangısal durumlarda kan konsantrasyonları artan SAA lenfositlerin antikor üretimini, trombosit aglütinasyonunu, kollojenazı inhibe ederken endotel hücrelerinde lökosit adezyonunu arttırmaktadır. Ayrıca hücre adezyonunu, migrasyon, proliferasyon ve agresyonunu da etkilediği gösterilmiştir (Jensen ve Whitehead 1998, Habif 2005). Karaciğer dokusundan ekspresyonu bilinen SAA'nın, karaciğer dışı dokularda da eksprese edilebildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir, bu şekilde organların eptilellerindeki ekspresyonu ile yangısal uyarıya karşı lokal bir savunma molekölü olarak görev yaptığını göstermektedir (Uhlar ve Whitehead 1999).



İn vitro çalışmalarda SAA'nın, mononükleer ve polimorf nükleer lökosit komotaksisini ve fagositozu indüklemeyide içeren immuno-inflamatorik reaksiyonları düzenlediği gösterilmiştir (Linke 1991). Matriks metalloproteinaz sentezini artırma, anjiyogenez, lökositlerin artakksiyonu ve kemokinlerin indüksiyonu gibi olayları da düzenler. Bunlara ek olarak, SAA proteini, yangılı dokudaki kolesterol metabolizmasında rol oynar. Larson ve ark. (2003) SAA3'ün insan intestinal hücre hattında intestinal müsin sentezini arttırdığını ve bu sayede enteropatojenik *E. coli*'nin yapışmasını azaltıcı etkisi olduğunu göstermişlerdir.

İnflamatorik durumlarda, HDL yapısındaki Apo A1 ve Apo A2 düzeyi düşmekte ve SAA düzeyi artmaktadır (Van Lenten ve ark. 1995, Yamada 1999). Yapılan deneysel çalışmalar SAA'dan zengin HDL'nin makrofajlara bağlanma afinitesini arttırdığını göstermiştir. Bu durum doku tamiri için lipidlerin doku hasarı bölgesine taşınmasına aracılık eder (Cunnane ve Whitehead 1999).

Akut faz yanıtta en hızlı ve en fazla yükselen proteinlerden olan SAA ve CRP arasında bir kıyaslama yapıldığında SAA'daki artışın şiddetinin CRP'den fazla olduğu görülmüştür. SAA'nın fizyolojik düzeyleri CRP'den daha yüksek olduğu için hafif düzeydeki artışları saptamakta mümkün olmaktadır. Ayrıca SAA düzeyindeki artış CRP'den daha uzun sürmektedir (Orro ve ark. 2008).

Egzersiz oluşturduğu AFY insan, at ve köpeklerde yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak AFR türler arasında ve yangısal sürece göre değiştiği göz önünde bulundurularak farklı türlerde farklı AFP düzeyleri araştırılmıştır. İnsanlarda, köpeklerde ve deney hayvanlarında egzersizin indüklediği akut faz reaksiyonu çalışmalarında daha çok CRP etkisi üzerinde durulmuştur. Bunun nedeni, bu türlerde CRP'nin yangı belirteci olarak bu türlerde çok kullanılması ve düzeylerindeki artışların enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz yangısal süreçlerinin iyi bir göstergesi olmasıdır (Kaspais ve Thompson 2011, Casella ve ark. 2013, Kobayashi ve ark. 2014).

Yapılan pek çok çalışmada SAA, atlarda önemli bir akut faz proteini olarak gösterilmiştir (Cywinska ve ark. 2013). Dolayısıyla egzersizle indüklenen AFY sırasında SAA değişimleri atlarda çalışılmıştır. Cywinska ve ark. (2013) yarış atlarında, egzersiz yapmayan ve düzenli egzersiz yapan atlarda egzersiz öncesi ve sonrası SAA düzeylerini araştırdıkları bir çalışmada, daha önce düzenli egzersiz yapmayan atlarda serum SAA düzeyinin antreman sonrası önemli düzeyde arttığını göstermişlerdir. Casella ve ark.

(2013) köpeklerde yaptıkları bir çalışmada köpeklerde SAA konsantrasyonunun egzersizle indüklenen akut faz yanıtta artış gösterdiğini ve egzersiz sonrası tekrar normal fizyolojik sınırlara indiğini rapor etmişlerdir. Köpeklerde görülen bu artışın egzersizin neden olduğu fiziksel ve fizyolojik strese yanıt olarak şekillendiğini; hayvan organizmalarında homeostazi ve metabolizmayı koruyucu amaçlı olarak ortaya çıktığını bildirmişlerdir.

### **1.3.3. Haptoglobin**

Haptoglobin, immunmodülatör ve antioksidan etkileri olan pozitif bir AFP'dir (Wobeto ve ark. 2009). Doku hasarı, infeksiyon, travma gibi yangıya neden olan durumlarda karaciğerden sentezi ve salgılanması artar (Gruys ve ark. 2005). Haptoglobin salgılanması proinflamatorik sitokinlerin ve glukokortikoidlerin kombine etkisi ile başlatılır (Petersen 2002). Başlıca hepatositlerden ve adipositlerden sentez edildiği bildirilmektedir (Bertaggia 2014).

En iyi bilinen biyolojik fonksiyonu hemoliz sırasında böbreklerde oksidatif hasarı önlemeyi sağlayan ve demir kaybını önleyen hemoglobin bağlama kapasitesidir (Wobeto ve ark. 2009). Haptoglobin enfeksiyon sırasında hemoglobin bağlayarak demir kaybını önlediği gibi, bakterinin büyümesi ve çoğalması için gerekli demir miktarını azaltarak koruyucu etki gösterir (Regassa ve Noakes 1999). Ayrıca hemoglobin- haptoglobin kompleks oluşumu ile bağlı demir antioksidan etkilerden korunmuş olur (Habif 2005).

Haptoglobin yapısal olarak immunglobulinlere benzeyen, birbirlerine disülfid bağlarıyla bağlı, iki hafif iki ağır zincirden oluşmuştur ve elektroforetik olarak üç ayrı fenotiptedir. Molekül ağırlığı 14-18 kDa olan glikoprotein yapıda bir maddedir.

Haptoglobin inflamasyona cevap sırasında ortaya çıkan akut faz yanıtın bir parçası olduğundan klinik pratikte bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda beyaz adipoz dokudan da sentez edildiği için, obezlerde plazma konsantrasyonlarında artış olduğu bildirilmiştir (Bertaggia 2014). Haptoglobin konsantrasyonunun, egzersize bağlı gelişen akut faz yanıtta incelendiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Farelerde ağır egzersizin haptoglobin düzeyini düşürdüğü bildirilen bir çalışmada bu azalma intravasküler hemolizle ilişkilendirilmiştir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada ise düzenli egzersiz yaptırılan yetişkinlerin diğerlerine göre ortalama serum haptoglobin düzeylerinin %10 düşük olduğu, ancak bunun herhangi bir patolojiyi göstermediği de söylenmiştir. Ayrıca egzersizin şiddeti, sıklığı ve süresi akut faz proteinlerinin düzeyleri üzerine etkili olduğu da rapor edilmiştir (Horn ve ark. 2014). Köpeklerde yapılan bir çalışmada ise

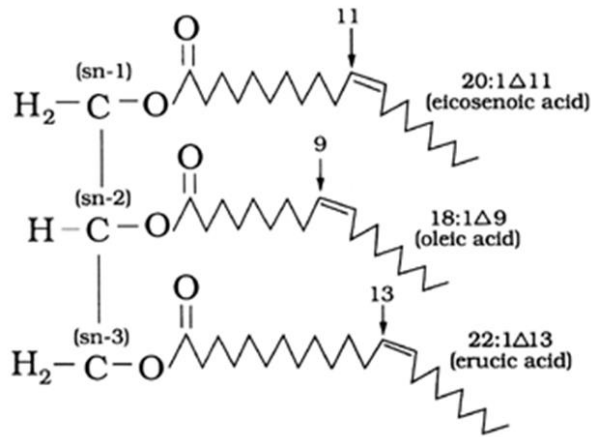
(Casella ve ark. 2013) egzersizle birlikte haptoglobin konsantrasyonunun önemli düzeyde yükseldiği gösterilmiştir. Ancak köpeklerde egzersiz sonrası haptoglobin konsantrasyonunun hızla normal fizyolojik düzeylere indiği ve artışın patolojik değil fiziksel stresin neden olduğu bir uyarıyla şekillendiğini rapor etmişlerdir.

#### 1.4. Lipid Profili Testleri

Lipid profili ya da paneli, kolesterol ve trigliserid gibi lipitlerdeki anormallikleri izlemek ve bu amaçla medikal olarak tarama yapmak amaçlı istenen kan testleridir. Bu testler sonucunda kardiyovasküler hastalıklar, pankreatit yada diğer hastalıklara ait risk faktörleri belirlenebilir. Tipik bir lipid paneli ya da profili dendiğinde, trigliserid, total kolesterol, düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) anlaşılır. Genellikle labarutavarda bu testler yapılır daha sonra bu veriler kullanılarak çok düşük dansiteli lipoproteinlerin düzeyleri ve kolesterol:HDL oranı hesaplanabilir.

##### 1.4.1. Trigliserid (Triaçilgliserol)

Trigliseridler üç değerlikli bir alkol olan gliserol ile serbest yağ asitlerinin esterleşmesiyle oluşmuştur. Tek bir yağ asidi gliserolle esterifiye edildiğinde ürün monoaçil gliserol olarak adlandırılır. İlave yağ asitleri ile esterifikasyon gerçekleştiğinde diaçilgliserol ve triaçilgliseroller (trigliserit) oluşur. Triaçilgliseroller yüksüz oldukları için nötral yağ asitleri olarak da adlandırılırlar (Koolman ve Roehm 2005).

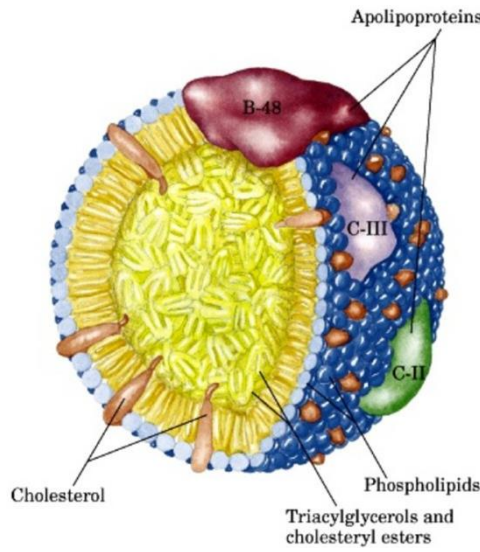


Şekil 1. Trigliserid (Koolman ve Roehm 2005)

Triaçilgliseroller karaciğer, kalp ve istirahat halindeki iskelet kasının enerji ihtiyacının yarısını karşılar. Omurgalılarda alınan triaçilgliserollerin bağırsak duvarında

emilebilmesi için çözülemeyen makroskobik yağ partiküllerinden, mikroskobik miçellere çevrilmelidirler. Bu çözülebilirlik safra tuzları ile sağlanmaktadır. Safra tuzları karaciğerde kolesterolden üretilmekte, safra kesesinde depolanmakta ve yağlı bir yemekten sonra ince bağırsağa salınmaktadır. Safra tuzları amfipatik bileşiklerdir. Diyetteki yağları safra tuzu ve triaçilgliserolden oluşan karma miçellere çevirir (Nelson 2005).

Miçel oluşumu bağırsaktaki lipaz etkisiyle şekillenir. Triaçilgliseroller, monoaçilgliserollere, diaçilgliserollere, serbest yağ asitlerine ve gliserole çevirir. Bu ürünler bağırsaktaki epitel hücrelerine girerek yeniden triaçilgliserollere çevrilirler. Diyetteki kolesterolle ve spesifik proteinlerle kaplanarak şilomikronlara dönüşürler.



**Şekil 1.2.** Şilomikron yapısı(Nelson 2005).

Şilomikronlar triaçilgliserol taşıma sistemleridir. Lipitlerin vücutta taşınma veya depolanması için gereklidirler. Şilomikron remnant partikülleri karaciğere geri dönerler lipit kargoları kolesterolle zenginleştirilir. Karaciğer ikinci bir apolipoprotein içeren lipoproteinler oluşturur (VLDL) (Vance ve Vance 2008).

VLDL'ler triaçilgliserollerin karaciğerden perifere dağılımını sağlarlar. Triaçilgliseroller dokulara geldiğinde VLDL'ler büzüşür ve periferik apolipoproteinlerden ayrılırlar. Bu işlem sırasında kolesterolün oranı kademeli olarak artmakta böylece LDL partikülünün oluşumuna yol açmaktadır (Vance ve Vance 2008).

Hücrelerin dış yüzeyinde LDL reseptörleri olan hücrelere LDL bağlanır ve kolesterol hücre içine alınır. APOB yağların perifere transportunda sorumlu iken APOA1

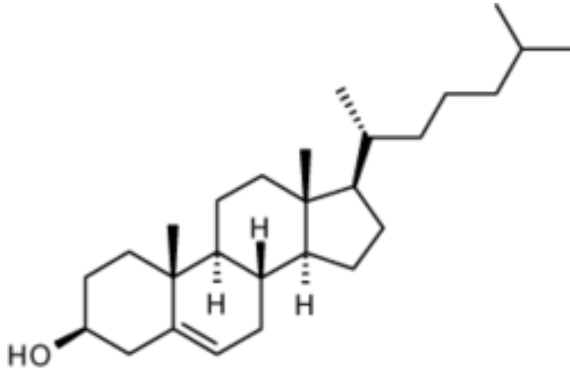
içeren lipoproteinler (HDL) rivers kolesterol transportu için mediatördür (Kingwell ve ark. 2014).

ApoA1 esas olarak karaciğer ve bağırsaklar tarafından sentezlenirken apoA1 makrofajlar tarafından da üretilmektedirler. Olgunlaşmamış HDL partikülleri yağdan fakirdir, periferik dokulardan ABCA1 bağımlı yolla periferik dokulardan serbest kolesterol ve fosfolipit toplarlar (Kingwell ve ark. 2014).

#### 1.4.2. Kolesterol

Kolesterol, memelilerin hücre zarlarında bulunan ve kan plazmasında taşınan bir steroid ve alkol birleşimidir. Daha az miktarlarda bitkilerde de bulunur. İlk defa 1754'te safra taşlarında kolesterol bulunduğu için bu maddenin ismi Yunanca chole- (safra) ve steros (katı) sözcükleri ile kimyadaki -ol ekinden türetilmiştir (Herman 2003).

Kolesterol 27 karbonlu bir moleküldür, tüm karbonlar orjinalinde asetattan köken alır ve 30 enzimatik reaksiyon sonucunda üretilmektedir. Wieland ve Dane 1932'de kolesterolün yapısını göstermişlerdir. 1954'de Konrad Bloch kolesterol biyosentezini göstererek Nobel Ödülünü almıştır (Houten ve ark. 2000).



Şekil 1.3. Kolesterol molekülü

Kolesterol, özellikle hayvansal gıdalarda bulunur ama vücuttaki kolesterolün ancak küçük bir kısmı gıda kaynaklıdır; çoğu vücut tarafından sentezlenir. Vücudun her hücresinde bulunmakla beraber, sentezlendiği veya hücre zarlarının daha çok olduğu organ ve dokularda, örneğin karaciğer, omurilik ve beyinde, ayrıca ateromlarda, kolesterolün yoğunluğu daha yüksektir. Organizma, kolesterolden steroid yapıdaki hormonları (kortizol, üreme hormonları), D vitamini ve yağları sindiren safra asitlerini üretir (Herman 2003).

### 1.4.3. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)

Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) %80 lipid ve %20 proteinden oluşur. Protein içeriğinin artması nedeniyle partikül çapı düşer (22-28.5 nm) ve dansite artar (1.019-1.063 gr/ml) (Naito 2003, Fortmann ve Maron 1993). Elektroforezde  $\beta$  fraksiyonu içinde göç eder (Naito 2003. Rifai ve ark. 1999, Mayes 1993). Lipid içeriğinin %47'sini kolesterol, %23'ünü fosfolipid ve %9'unu trigliserid oluşturur. Kolesterol içeriği en yüksek olan lipoprotein olup major apoproteini apo B-100 dür. LDL apo B-100, total plazma apo B-100'ünün % 90-95'ini oluşturur (Naito 2003 ). Her LDL partikülü bir molekül apo B-100 içerir (Sacks ve Campos 2003 ). LDL'nin yapısında bulunan apo B-100'ün tümüyle VLDL kaynaklı olduğu gösterilmiştir (Naito 2003).

LDL partikülleri trigliseridden zengin lipoprotein partiküllerinden daha küçük olduğu için, serum LDL konsantrasyonu çok yüksek olsa bile ışık saçılması oluşmadığından serumda bulanıklık görülmez (Bachorik ve ark. 2001).

Sağlıklı kişilerde LDL kolesterolü total plazma kolesterolünün 2/3 sini oluşturur. VLDL' nin önce IDL' ye sonra LDL ye dönüşmesiyle plazmada kalma süresi birkaç saatten 2,5 güne çıkar. LDL' nin uzun ömürlü olması dokular için kolesterol kaynağı olarak işlev görmesini sağlar (Bhagavan 2002 ). Premenopozal dönemdeki kadınlarda LDL düzeyi erkeklere göre biraz daha düşüktür (Naito 2003 ). LDL' nin yaklaşık 2/3 sinin hücre içine alımı reseptör aracılı endositoz ile gerçekleşir. LDL subendotelial bölgeye geçerek okside olabilir ve köpük hücre oluşumunu uyarabilir (Williams Textbook of Endocrinology 1998).

LDL' nin plazmadan temizlenmesi apoB-100' e spesifik LDL reseptörleri aracılığıyla olur. LDL reseptörü, glikoprotein yapısında olup, negatif yüklü sisteinden zengin bölgeleri apoB-100' deki pozitif yüklü arginin ve lizin amino asitleri ile etkileşir ve birlikte hücre içine alınırlar. Reseptör tekrar hücre yüzeyine gönderilirken LDL lizozomlara yönlendirilir ve hidrolize uğrar (Bhagavan 2002).

Açığa çıkan serbest kolesterol başlıca üç temel fonksiyonda rol oynar (Naito 2003 , Bhagavan 2002):

1.Yeni kolesterol sentezinin hız sınırlayıcı enzimi HMG-CoA redüktazın baskılanması

2. Açıl-kolesterol açıl transferaz (ACAT) enziminin uyarılması

3. Hücre içi aşırı kolesterol birikiminin önlenmesi için plazma membranında LDL reseptör sayısının düzenlenmesi.

LDL birçok hücrede kolesterol kaynağı olarak kullanılır ve bütün hücreler, de novo kolesterol sentez edebilir. Karaciğer yüksek afiniteli reseptörler aracılığıyla LDL' nin hemen hemen yarısını dolaşımdan alır ve aldığı kolesterolü membran biyosentezinde, VLDL biyosentezinde, safra asidi yapımında kullanabilir. Adrenal, ovaryum ve testisler LDL kolesterolünü hormon sentezinde, diğer dokular ise hücre onarımı ve proliferasyonunda kullanırlar (Williams Textbook of Endocrinology 1998).

LDL glikozillenme ve oksidasyon gibi çeşitli modifikasyonlara uğrayabilir ve bu lipoproteinler ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynar. Bu patogenezinde üzerinde en çok çalışılan modifiye lipoprotein okside-LDL' dir. Okside-LDL sitotoksik etkisi ile vasküler endotelde hasara yol açabilir, T lenfositler ve monositler için kemotaktik etki gösterebilir, köpük hücre oluşumunu artırabilir (Kökoğlu ve ark. 1996).

#### **1.4.4. Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler (HDL)**

En küçük lipoprotein partiküllerdir. HDL' nin %50' si lipid (% 25 fosfolipid, % 15 kolesterol esteri, % 5 serbest kolesterol, % 5 trigliserid) ve% 50' si proteinden oluşur. Başlıca apoproteinleri apoA-I (% 65), apoA-II (% 25) dir (Vallance ve Chan 2001, Rifai ve ark. 1999). ApoJ tüm HDL' lerde bulunmaz. Daha çok proteini yüksek HDL3 subfraksiyonunda bulunur. HDL alt grubunun (HDL1) küçük bir bileşeni olan plazmadaki apoE' nin yaklaşık % 50' si HDL' de bulunur. HDL' nin diğer sınıfları (HDL2 ve HDL3) apoE içermez ve böylece LDL reseptörü ile etkileşmez. HDL plazmada diğer lipoproteinlere apoE ve apoC sağlamak için depo işlevi görür. HDL alt grupları apoA-I veya apoA-I/II kompleksi içerebilir. ApoA-I dolaşımda bulunan HDL ile LCAT enziminin etkinleşmesinde oldukça önemlidir. HDL molekülünün olgunlaşma sürecinde apoA-I ile LCAT birleşir. LCAT, HDL yapısında bir fosfolipid olan lesitinin ikinci karbonu ile linoleik asit arasındaki ester bağı kırarak buraya kolesterolün bağlanmasını ve böylece serbest kolesterolün ester kolesterole dönüşmesini sağlar (Naito 2003, Bhagavan 2002, Williams Textbook of Endocrinology 1998 ). HDL karaciğer ve barsak hücreleri tarafından sentezlenir. VLDL' de olduğu gibi HDL' de de bir olgunlaşma süreci bulunur. Yeni

sentezlenmiş HDL (nascent HDL) plazmada apoA-I, A-II ve fosfolipid içeren disk halinde bulunur. Nascent HDL' ler, diğer lipoproteinlerden veya aşırı kolesterol içeren hücre zarlarından sınırlı olarak serbest kolesterol alırlar. Serbest kolesterol HDL' de LCAT enzimi ile kolesterol esterine dönüştürülür ve biriktirmeye başlanır. Böylece disk şeklinde ki olgunlaşmamış HDL küre biçimini almaya başlar ve en küçük formu HDL3 oluşur (Bhagavan 2002, Williams Textbook of Endocrinology 1998). Gittikçe HDL3' ün hacmi artar ve HDL2a oluşur. HDL2a kolesterol esterlerini CETP aracılığıyla VLDL' deki trigliseridle değiştirerek HDL2b' ye dönüşür. HDL2b' nin içerdiği trigliseridler karaciğer de bulunan HL enziminin etkisi ile parçalanır ve yeniden HDL3 oluşur. Böylece HDL döngüsü tamamlanır (Bhagavan 2002). HDL reseptör aracılı endositoz ile hepatosit tarafından alınır. Kolesterol esterlerinin hidrolizi ile açığa çıkan serbest kolesterol lipoproteinlerin sentezinde kullanılır, safra asitlerinin yapısına katılır veya safraya sekrete edilerek vücuttan uzaklaştırılır (Naito 2003, Bhagavan 2002).

HDL 'nin işlevlerini özetlemek gerekirse; HDL partikülleri, apoprotein rezervuarı olarak görev yaparlar. Apo C ve E'yi şilomikronlara ve VLDL'ye transfer edip geri alırlar. Serbest kolesterolü dokulardan alıp esterifiye ederler. Kolesterolün ekstrahepatik dokulardan alınıp karaciğere transportu revers kolesterol transportu olarak bilinir (Fortmann ve Maron 1993, Bhagavan 2002, Mayes 1993). HDL' de bulunan kolesterol esterleri CETP aracılığı ile TG'den zengin lipoproteinlere transfer edilir (Fortmann ve Maron 1993 ).

Bu çalışma ile egzersizin sistemler üzerinde olumlu etkileri yanında, akut ve yoğun egzersizin zararlı etkilerinin ortaya çıkarılması, farklı dozlarda akut egzersizin akut faz proteinleri ve lipit profili üzerinde meydana getirdiği değişiklikleri göstermek amaçlanmıştır.



## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Gereç

#### 2.1.1. DeneY Hayvanı Materyali:

Bu çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan DeneYleri Yerel Etik Kurulu'nun 19/10/2013 tarih ve 64583101/2013/083 nolu etik kurul onayı alınarak başlandı.

Tüm deneYler Ocak-Şubat 2014 tarihlerinde yapıldı. Bu çalışmada 200-300g ağırlığında 40 adet erkek rat kullanıldı. DeneY süresince hayvanlar Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi DeneY Hayvanları Ünitesinde kontrollü odalarda tutuldu (ısı  $24\pm 1^{\circ}\text{C}$ ; 12/12 saat aydınlık/karanlık). Hayvanlara yem ve su adlibitum olarak verildi. Gruplar oluşturulurken tesadüfi örnekleme ile sekizer rat seçildi ve her kafeste 4 hayvan olacak şekilde 5 grup oluşturuldu.

#### 2.1.2. Kullanılan Cihazlar

Bu çalışmada Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan  $-20^{\circ}\text{C}$  Derin Dondurucu (Ariston), ELISA okuyucu (Optic IvyMen System, İspanya), Santrifüj (Nüve); İç Hastalıkları Anabilim Dalında bulunan Biyokimya otoanalizörü (Sinnova D280, Çin) ve Anatomi Anabilim Dalında bulunan koşu bandı (Liga C3) kullanıldı. Koşu bandına mikroişlemci kontrollü regüle devresi eklenerek belirli limitlerde düşük doğru akım voltajlarının motoru döndürmesi sağlandı. Dijital takometre kullanılarak koşu bandının çalışmadaki hız ve sürelerde dönmesi sağlandı.

#### 2.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada hayvanların lipid profil (Kolesterol, trigliserid, HDL, LDL) düzeyleri ticari test kitleri (Archem, Türkiye) kullanılarak Biyokimya otoanalizöründe (Sinnova B280, Çin) ölçüldü. CRP analizi için rat spesifik ticari ELISA test kiti (Assay Pro, Rat CRP ELISA Kit, USA); SAA ve haptoglobin düzeyleri ölçümleri için ELISA test kitleri (Tridelta LTD, İrlanda) kullanılarak ELISA (Optic IvyMen system, 20100-C, İspanya) cihazında ölçümler yapıldı.

## 2.2. Yöntem

### 2.2.1. Koşma Egzersizi:

Akut egzersiz gruplarında bulunan ratlar koşu bandı üzerinde bulunan kulvarlara koşu bandı çalıştırılmadan konuldu. Bu alıştırma günde 30 dakika boyunca 1 hafta sürdürüldü. Daha sonraki hafta düşük hızdaki koşu bandında 5 dakika süreyle yürütülerek akut egzersiz çalışmasına adapte olmaları sağlandı. Adaptasyon süreleri sonunda akut egzersiz gruplarında bulunan ratlar 7 gün boyunca her sabah 09:00-09:30 saatlerinde egzersiz çalışmalarına alındı.

Yürüyüş bandı üzerine 15 cm yüksekliğinde, 45 cm boyunda ve 9.5 cm eninde olan sekiz bölmeli kulvar (Şekil 2.1) yaptırıldı. Bu sayede 8 adet ratın aynı anda koşması sağlandı.



Şekil 2.1. Koşma egzersizi sırasında kullanılan koşu bandı ve kulvarı.

### **2.2.2. Deney Grupları ve Uygulama Protokolü:**

Çalışmalar başlamadan önce tüm ratlar tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Ratlara bir hafta süreyle birer saat egzersiz yaptırıldı. Çalışmada kullanılan kontrol ve egzersiz grupları aşağıdaki gibi oluşturuldu.

1. Kontrol grubu (K1) Bu gruptaki hayvanlara çalışma süresince hiçbir egzersiz programı uygulanmadı ve deney odasında diğer hayvanlarla beraber tutuldu. Koşu egzersizlerinin yapıldığı odaya hiç alınmadı.

2. Akut egzersiz kontrol grubu (K2): Bu hayvanlar bir saat süre ile küçük hayvan koşu bandında, bant çalıştırılmadan tutuldu.

3. Deneme 1 (Akut egzersiz grubu 1): Bu gruptaki sekiz adet rata 10 m/dak hıza ayarlanmış koşu bandında bir saat egzersiz yaptırıldı.

4. Deneme 2 (Akut egzersiz grubu 2): 15 m/dak hızına ayarlanmış koşu bandında bir saat egzersiz yaptırıldı.

5. Deneme 3 (Akut tüketici egzersiz grubu 3): 22m/dak hızla ve 5 derece eğimle tükeninceye kadar egzersiz yaptırıldı. Ratların manuel uyarılara rağmen koşu bandında koşmaya direnmeleri tükenmeleri olarak yorumlandı. Hayvanların 6 adeti ilk 40 dakika içinde tükenirken 2 adet rat tüm çalışma günlerinde koşmaya devam ettiklerinden 1 saatlik süre sonunda bu egzersiz de sonlandırıldı.

### **2.2.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması:**

Uygulamaların tamamlandığı yedinci gün, son egzersizin bitiminde tüm ratlar tartıldı, ağırlıkları kaydedildi ve eter anestezisi altında kalp içi kan örnekleri toplandı. Toplanan kan örnekleri santrifüj edilerek 4 porsiyona bölündü ve elde edilen serum örnekleri analizler yapılınca kadar -20 °C'de saklandı.

### **2.2.4. Biyokimyasal Analizler:**

#### **2.2.4.1. Lipid Profili (trigliserid, kolesterol, HDL, LDL):**

Serum trigliserid, kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri ticari test kitleri kullanılarak biyokimya otoanalizöründe ölçüldü.

#### **2.2.4.2. Serum CRP Düzeyinin Ölçülmesi:**

**Prensip:** Rat spesifik ticari ELISA test kiti kullanıldı (Assay Pro, Rat CRP ELISA kit, USA). Bu test kiti, rat serum, idrar, plazma ve hücre kültüründe CRP düzeyini

belirlemek için tasarlanmış bir üründür. Kantitatif sandviç enzim immunoassay tekniği ile ölçüm yapılır. CRP içeren standart ve serum örnekleri rata özgü poliklonal antikorlar ile kaplı kuyucuklarda streptavidin-peroksidaz konjugatı ile bağlanabilmek için biotinlenmiş CRP ile yarışır. Bağlı olamayan materyal yıkandıktan sonra ortama bir peroksidaz enzim substratı eklenir, durdurma solüsyonu eklenerek renk oluşumu durdurulur ve oluşan rengin şiddeti 450 nm de okunur.

#### **Ayıraçlar:**

1. Rat CRP mikrolept
2. Rat CRP standart (150 ng, liyofilize)
3. Biotinlenmiş rat CRP antikor (50x)
4. EIA sulandırma solüsyonu (10x)
5. Yıkama solüsyonu(20x)
6. Streptavidin-peroksidaz konjugatı (80µL)
7. Kromojen Substrat (8 mL)
8. Durdurma solüsyonu (12 mL)

#### **Hazırlık:**

1. Tüm örnekler ve ayıraçlar oda ısısına getirildi.
2. Örnekler EIA sulandırma solüsyonu ile 1:60000 oranında sulandırıldı.
3. EIA sulandırma solüsyonu 1:10 sulandırılarak hazırlandı.
4. Rat CRP standardı 150 ng lık stok standart 3 mL EIA sulandırıcı ile karıştırıldı. 50ng/mLlik stok standart çözeltilerden 1:2 'lik seri sulandırmalar ile 25, 12.5, 6.25, 3.125 ve 0.781 ng/mL lik çift seri sulandırmalar hazırlandı. EIA sulandırma solüsyonu 0 standart olarak kabul edildi.
5. Biotinlenmiş rat CRP antikor: 1:50 EIA sulandırıcı solüsyonu ile hazırlandı.
6. Yıkama solüsyonu: 1:20 distile su ile karıştırıldı.
7. SP konjugatı: 1:100 EIA sulandırıcı solüsyonu ile hazırlandı.

**Yapılışı:**

1. 50 µL rat CRP standardı ve sulandırılmış örnekler kuyucuklara konuldu. 2 saat inkübasyona bırakıldı.
2. Beş kez 200 µL yıkama solüsyonu ile yıkama yapıldı.
3. Her kuyucuğa 50µL Biotinlenmiş rat CRP eklendi ve 1 saat inkübasyona bırakıldı.
4. Yıkama işlemi tekrar edildi.
5. 50 µL streptavidin peroksidaz eklendi ve 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
6. Yıkama işlemi tekrarlandı.
7. 50 µL streptavidin konjugatı eklendi ve 20 dakika inkübe edildi.
8. 50 µL durdurma solüsyonu eklenip rengin maviden sarıya dönüşü sağlandı ve 450 nm de okuma yapıldı.

**Hesaplanması:**

Hazırlanan seri sulandırılmış standartlardan rat CRP standart eğrisi çizildi ve eğriden

elde edilen formüle göre hesaplamalar yapılarak sonuçlar sulandırma oranı ile çarpıldı.

**2.2.4.3. Serum Haptoglobin Düzeyinin Ölçülmesi**

**Prensip:** Serbest hemoglobin, düşük pH da peroksidaz aktivitesini inhibe eder. Haptoglobin hemoglobin ile bağlanır ve bağlı hemoglobin peroksidaz aktivitesini düşük pH da korur. Hemoglobinin peroksidaz aktivitesini koruması haptoglobin miktarını gösterir.

**Ayırıcılar:**

- 1.Hemoglobin
- 2.Hemoglobin diluent
- 3.Kalibratör
- 4.Kromojen
- 5.Substrat
- 6.Örnek sulandırıcı

**Yapılışı :**

1. Hazırlanan standartlar ve örneklerden 7,5 µl kuyucuklara konuldu.
2. Her kuyucuğa 100µl hemoglobin solüsyonu eklendi. Mikropleyt karıştırılarak karıştırılarak örnek, standart ve hemoglobinin iyice karışması ve birleşmesi sağlandı.
3. Tüm kuyucuklara 140µl kromojen/substrat solüsyonu eklendi.
4. 5 dakika oda ısısında inkübe edildi ve 630 nm’de okundu.

**Hesaplanması:** Her örneğin, kontrol ve standardın absorbansı belirlendi. Standart kalibrasyon eğrisi hazırlandı ve örneklerin konsantrasyonu bu eğriden yararlanılarak belirlendi.

**2.2.4.4. Serum Serum Amiloid A(SAA) Düzeyinin Ölçülmesi**

**Prencip:** SAA ticari kiti (Tridelta LTD, İrlanda) kullanıldı. Örnekler ve bilinen miktarda SAA içeren standartlar kuyucuklara eklendiğinde kuyucuktaki SAA spesifik monoklonal antikorla bağlanırlar, konjugat antikorla işaretlenir ve yıkama ile bağlanmamış materyal uzaklaştırılır. Konjugat eklenip inkübasyona bırakıldığında oluşan rengin şiddeti örnekteki SAA konsantrasyonu ile orantılıdır.

**Ayırıcılar:**

1. SAA kaplı kuyucuklar
2. Yıkama solusyonu
3. Seyreltme solusyonu
4. SAA kalibratörü
5. Biotinyllenmiş anti SAA
6. Streptavidin-HRP
7. TMB Substrat
8. Durdurma Solusyonu

**Testin Yapılışı :**

1. Her kuyucuğa 50 µl seyreltilmiş Biotinylated anti-SAA konuldu.
2. Her kuyucuğa 50 µl hazırlanan seri standartlar ve 1:500 oranında sulandırılmış serum örnekleri eklendi.

3. Mikropleyt kapatılarak 1 saat 37° C' de inkübe edildi.
4. İnkübasyondan sonra 4 kez yıkama işlemi yapıldı ve kurutuldu.
5. Her kuyucuğa 100 µl streptavidin-peroksidaz eklendi.
6. Kapatılarak, karanlıkta 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
7. Yıkama işlemi tekrarlandı.
8. Kuyucuklara 100 µl TMB substrat eklendi.
9. Plate kapatılarak 30 dakika oda ısısında inkübe edildi.
10. 50 µl durdurma solusyonu eklenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm dalga boyunda okundu.

**Hesaplanması:** Her örneğin, kontrol ve standardın absorbansı belirlendi. Standart grafik kağıdı kullanılarak kalibrasyon eğrisi hazırlandı ve örneklerin konsantrasyonu bu eğriden yararlanılarak belirlendi. Elde edilen sonuçlar sulandırma faktörü ile çarpıldı.

#### **2.2.4.5. İstatistiksel Analiz**

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11.5 paket programı kullanıldı. Her değişken için ortalama ve standart hata sonuçları tablolarda gösterildi. Grup ortalamaları arasındaki farklar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile belirlendi. Gruplar arasındaki farkın önemli olduğu durumlarda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Duncan testi yapıldı. Önem düzeyleri, ÖD: Önemli değil, \*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0,01$ , \*\*\*  $p<0.001$  olarak gösterildi. Uygulama öncesi ve sonrası günlerdeki canlı ağırlık değişimleri student t testi kullanılarak değerlendirildi.

### 3. BULGULAR

Tüm gruplara ait ortalama kan akut faz proteinleri düzeyleri Çizelge 3.1. de gösterilmiştir.

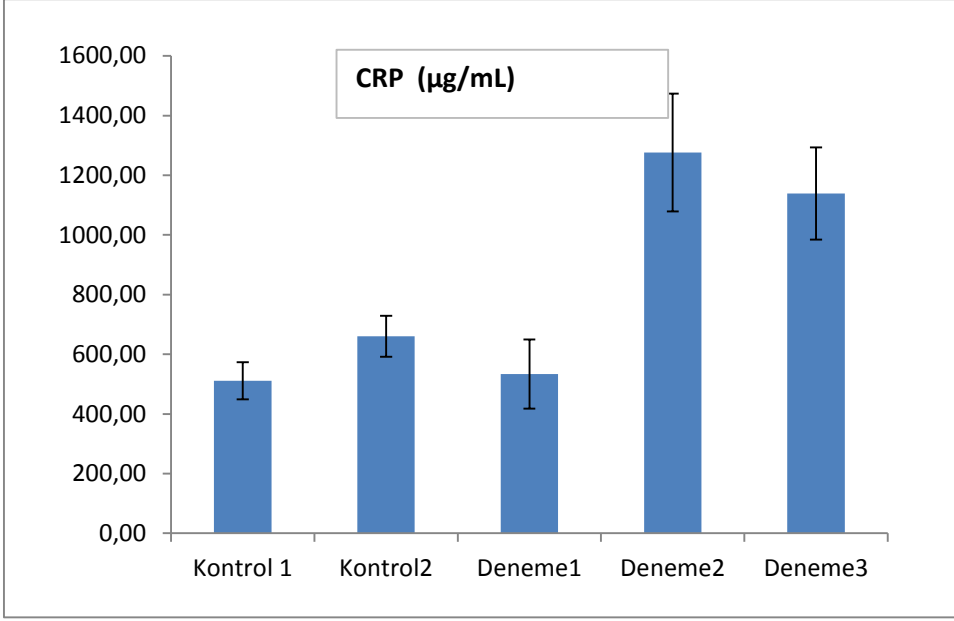
**Çizelge 3.1.** Farklı egzersiz ve kontrol gruplarına ait ortalama akut faz proteinleri (CRP,Haptoglobin, SAA) düzeyleri (X±Sem).

	Gruplar					
	Kontrol-1 (n=8) X±Sem	Kontrol-2 (n=8) X±Sem	Deneme-1 (n=8) X±Sem	Deneme-2 (n=8) X±Sem	Deneme-3 (n=8) X±Sem	
CRP (µg/mL)	510.83±62,27 <sup>b</sup>	660.15±68,39 <sup>b</sup>	533.44±115.88 <sup>b</sup>	1275.89±197.32 <sup>a</sup>	1138.85±154.45 <sup>a</sup>	***
Hap (mg/mL)	0.742±0.06 <sup>ab</sup>	0.584±0.13 <sup>b</sup>	0.916±0.12 <sup>a</sup>	1.06±0.109 <sup>a</sup>	0.975±0.124 <sup>a</sup>	*
SAA (µg/mL)	4.58±0.71	4.88±2.92	4.98±0.60	5.55±0.01	4.94±0.73	ÖD

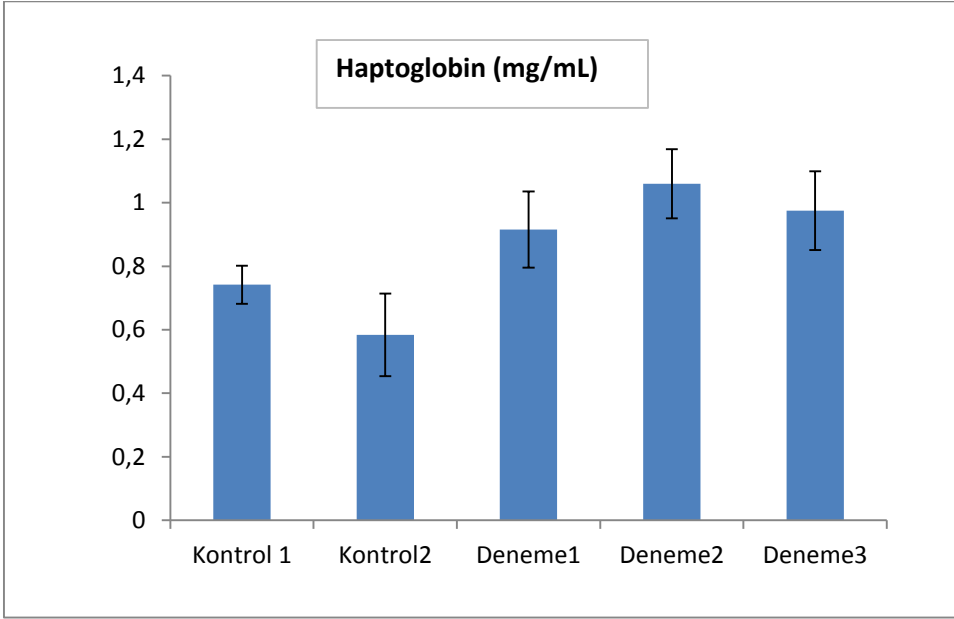
abc: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arası istatistiki fark önemli (\*\*p<0.001,\*p<0.05, Ö.D. Önemli Değil )

Serum ortalama CRP düzeyleri kontrol grubu ratlarda sırasıyla 510.83±62,27 ve 660.15±68,39 µg/mL iken deneme 2 ve 3 gruplarında sırasıyla 1275.89±197.32 ve 1138.85±154.45 µg/mL ye yükselmişti. Deneme 1 grubunda düzey kontrollerden istatistiki olarak farklı bulunamadı ancak deneme 2 ve 3 ortalama serum CRP düzeylerinin diğer gruplardan istatistiki önemde (p<0.001) yüksek olduğu saptandı (Çizelge 3.1 ve Şekil 3.1.)





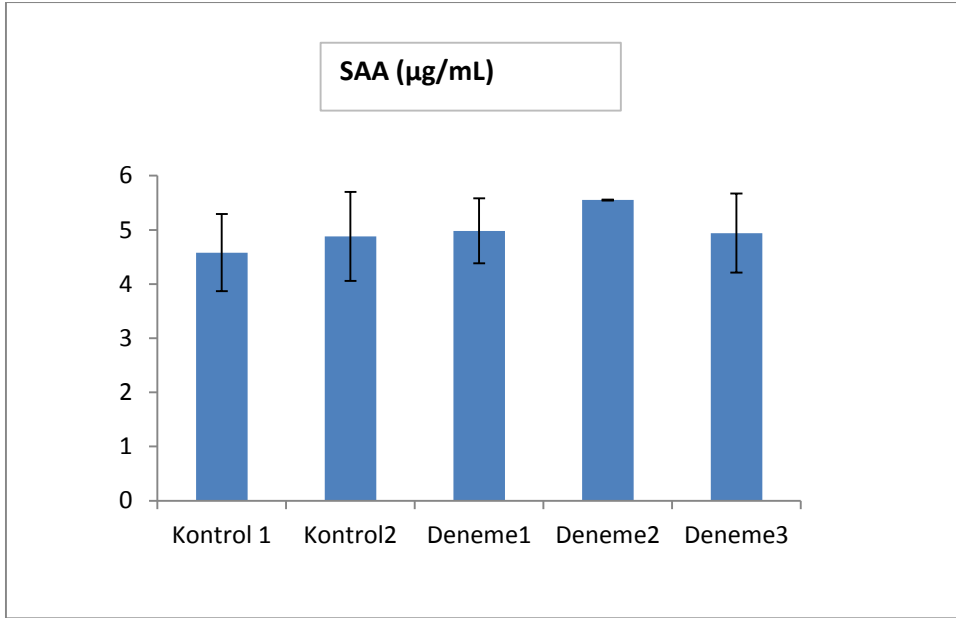
**Şekil 3.1.** Farklı egzersiz ve kontrol gruplarına ait ortalama CRP düzeyleri.



**Şekil 3.2.** Farklı egzersiz ve kontrol gruplarına ortalama Haptoglobin düzeyleri.

Ortalama serum haptoglobin konsantrasyonu Kontrol 1 ve Kontrol 2 grubundaki ratlarda sırasıyla  $0.742 \pm 0.06$  ve  $0.584 \pm 0.13$  mg/mL iken Deneme 1 , Deneme 2 ve Deneme 3 grubundaki ratlarda sırasıyla  $0.916 \pm 0.12$  mg/mL,  $1.06 \pm 0.10$  mg/ml ve  $0.975 \pm 0.12$  mg/mL'ye yükseldiği görüldü ve bu farkın Deneme 2 ve 3 de Kontrol 2 grubundan  $p < 0.05$  düzeyinde yüksek olduğu saptandı.

Deneme 1 grubundaki ratların ortalama serum haptoglobin düzeyinin ise kontrol 1 grubundaki ratlardan istatistiki olarak farklı olmadığı belirlendi. Yine Deneme 1 grubundaki ratların ortalama haptoglobin konsantrasyonlarının Deneme 2 ve 3 ye göre farklılık göstermediği gözlemlendi.



**Şekil 3.3.** Farklı egzersiz ve kontrol gruplarına ortalama SAA düzeyleri.

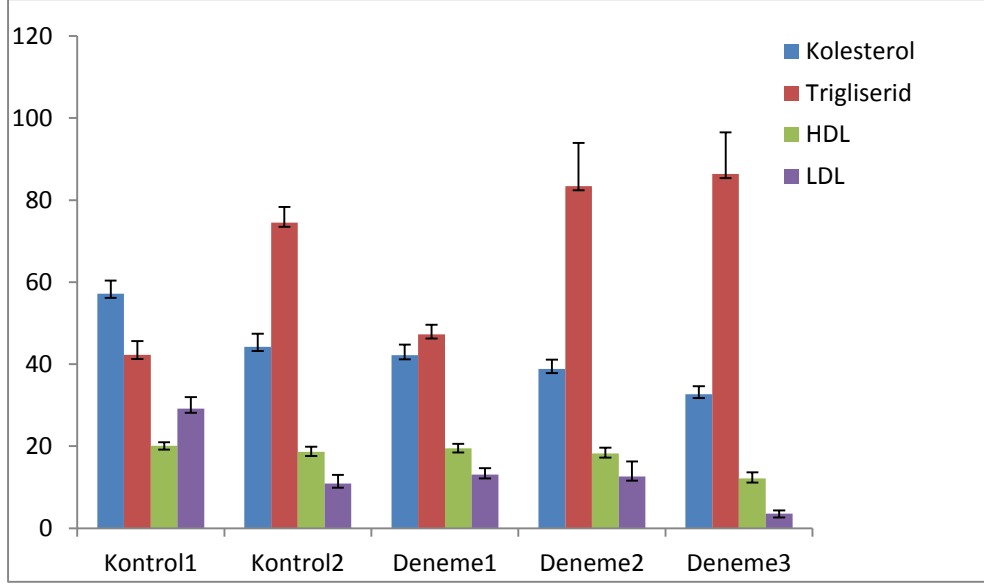
Ortalama serum SAA düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması yapıldığında kontrol grupları ve deneme grupları arasında istatistiki önemde bir farka rastlanmadı. Ancak ortalama değerler incelendiğinde tüm deneme gruplarındaki ratların ortalama serum SAA konsantrasyonlarının her iki kontrol grubuna göre hafif bir artış eğiliminde olduğu gözlemlendi.

Çalışmada bulunan Kontrol-1, Kontrol-2, Deneme-1, Deneme-2 ve Deneme-3 gruplarına ait serum kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri Çizelge 3.2. ve Şekil 3.4. de gösterilmiştir.

**Çizelge 3.2.** Farklı egzersiz ve kontrol gruplarına ait ortalama lipid profili (kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL) düzeyleri (X±Sem).

Parametreler	Gruplar					
	Kontrol-1	Kontrol-2	Deneme-1	Deneme-2	Deneme-3	
	(n=8) X±Sem	(n=8) X±Sem	(n=8) X±Sem	(n=8) X±Sem	(n=8) X±Sem	
Kolesterol (mg/dL)	57.82±3.16 <sup>a</sup>	44.22±3.17 <sup>b</sup>	42.17±2.57 <sup>b</sup>	38.81±2.29 <sup>bc</sup>	32.71±1.92 <sup>c</sup>	***
Trigliserid (mg/dL)	42.27±3.88 <sup>b</sup>	74.48±3.88 <sup>ab</sup>	47.25±2.36 <sup>b</sup>	83.40±10.56 <sup>a</sup>	86.38±10.17 <sup>a</sup>	***
HDL (mg/dL)	14.72±1.32 <sup>b</sup>	16.96±0.54 <sup>ab</sup>	19.00±0.41 <sup>a</sup>	17.15±0.95 <sup>a</sup>	18.94±0.50 <sup>a</sup>	*
LDL (mg/dL)	29.18±2.76 <sup>a</sup>	20.33±3.25 <sup>b</sup>	16.36±2.90 <sup>bc</sup>	10.18±2.09 <sup>c</sup>	12.92±0.71 <sup>bc</sup>	***

abc: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arası istatistikî fark önemli (p<0.001)



**Şekil 3.4.** Farklı egzersiz ve kontrol gruplarına ait ortalama lipid profili (kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL) düzeyleri ( $X \pm Sem$ ).

Ortalama serum Kolesterol düzeyleri Çizelge 3.1. ve Şekil 3.1. de gösterildi. Ortalama serum kolesterol düzeyi Kontrol 1 grubunda diğer tüm gruplardan istatistiki olarak yüksek bulundu. En düşük serum kolesterol düzeyi deneme 3 grubunda  $32.71 \text{ mg/dL}$  iken deneme 2 grubunda  $38.81 \pm 2.29 \text{ mg/dL}$  olarak belirlendi. Deneme 3 ve 2 grupları ile Deneme 1 ve 2 grupları ortalama serum kolesterol düzeyleri arasında istatistiki önemde bir fark belirlenemedi.

Ortalama serum trigliserid konsantrasyonları Kontrol 1, Kontrol 2 ve Deneme 1 gruplarında istatistiki olarak farklı bulunmazken deneme 2 ve 3 gruplarında diğer tüm gruplardan yüksek ( $p < 0.001$ ) bulundu.

HDL, düzeyleri gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında Kontrol 1 ve Kontrol 2'de Deneme 1, Deneme 2 ve Deneme 3'den düşük olduğu belirlendi. Deneme 1, Deneme 2 ve Deneme 3 grupları Kontrol 1 grubundan istatistiki olarak yüksek iken Kontrol 2 ile deneme grupları arasında fark belirlenmedi.

LDL, Kontrol grubunda tüm deneme gruplarından istatistiki olarak önemli düzeyde yüksek bulundu. Kontrol 2 grubu tüm deneme gruplarından yüksek ancak istatistiki önem sadece Deneme 2 Gruplarında görüldü.

Çalışmada bulunan Kontrol-1, Kontrol-2, Deneme-1, Deneme-2 ve Deneme-3 gruplarına ait egzersiz uygulama öncesi ve sonrasında ölçülen canlı ağırlık sonuçları Çizelge 3.3. de gösterilmiştir.

**Çizelge 3.3.** Egzersiz uygulaması öncesi ve sonrası tüm gruplardaki ratların ortalama canlı ağırlıkları.

Ölçüm günleri	Kontrol 1 (n=8) X±SEM	Kontrol 2 (n=8) X±SEM	Deneme1 (n=8) X±SEM	Deneme 2 (n=8) X±SEM	Deneme 3 (n=8) X±SEM
Egzersiz Öncesi	200.12±4.12	258.62±11.35	282.87±9.15	272.25±7.41	283.12±5.80
Egzersiz Sonrası	216.8±8.14	232.37±10.93	194.25±8.24	208.25±7.89	210.62±7.59
p	ÖD	ÖD	***	***	***

\*\*\*:p<0.001 ÖD: Önemli değil.

Egzersiz uygulamaları başlamadan yapılan canlı ağırlık ölçümlerinde kontrol grubundaki ratların Kontrol 1 grubunda 200.12 ± 4.12 gr ve Kontrol 2 grubundaki ratların 258.62 ± 11.35 gr oldukları tesbit edilmiştir. Yedi günlük çalışma periyodu sonrasında bu gruptaki ratlarda canlı ağırlıklarda istatistiki önemde bir değişiklik oluşmadığı saptanmıştır. Deneme gruplarındaki ratların egzersiz uygulamaları öncesi ve sonrası canlı ağırlıkları değerlendirildiğinde ise tüm gruplardaki ratların canlı ağırlıklarında istatistiki önemde bir azalma olduğu görülmüştür. 7 gün ve günde 1 saat yaptırılan egzersizlerin, deneme grubundaki ratların canlı ağırlıklarında 64 ile 88 gramlık azalmaya neden olduğu gözlenmiştir.

## 4.TARTIŞMA

Egzersiz pek çok sistem üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Düzenli fiziksel aktivite ve egzersizin insanlarda koroner kalp hastalıklarını, iskemik nekrozları ve buna bağlı mortalite oranlarını azalttığı rapor edilmiştir (Lakka 2005). Bununla birlikte düzenli egzersizin plazma trigliserid düzeyini azalttığı, HDL kolesterol düzeyini arttırdığı, kan basıncını düşürdüğü, endotelial fonksiyonu ve hemostatik faktörleri düzenlediği, metabolik sendrom gelişim riskini ve Tip 2 Diabet oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (Hambrecht ve ark. 2000, Laaksonen ve ark. 2002).

Akut egzersiz çeşitli dokularda oksidan ve antioksidan düzeyleri arasında dengesizlik yaratarak oksidan stres oluşturmaktadır (Wenzel ve Ciufreddo 2013). Düzenli egzersizin ise antioksidan savunmayı güçlendirdiği bildirilmiştir (Aksu 2006). Benzer şekilde yüksek şiddette fiziksel egzersiz ve antreman programlarının immun sistemi zayıflattığı ve enfeksiyona yakalanma eğilimini arttırdığı; ılımlı dozda ve uzun süreli egzersizlerin ise immun sistemi güçlendirdiği bildirilmektedir (Ersöz 1995).

C-Reaktif Protein, insan ve köpeklerde sistematik yangısal durumun göstergesi olarak kullanılan bir akut faz proteindir (Yazwinski ve ark. 2013, Michigan ve ark. 2011). Ayrıca CRP insanlarda kardiyovaskular hastalıklarda düzeyleri önemli ölçüde artan bir parametredir ve yüksek CRP düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu rapor edilmiştir (Michigan ve ark.2011). Düzenli egzersizin kardiyovasküler hastalıkları önlemede serum yangısal belirteçlerinden olan CRP düzeyini azaltarak bu hastalıklara karşı koruyucu etki oluşturduğu düşünülmektedir (Kaspais ve Thompson 2005). Yapılan çeşitli çalışmalarda düzenli egzersizin serum CRP düzeylerini baskıladığı ortaya konmuştur (Tissi ve ark.1997, Mattusch ve ark. 2000). Ancak akut ve ağır egzersizlerin serum CRP düzeylerini arttırdığı da rapor edilmiştir (Kaspais ve Thomson 2005). Yaptığımız çalışmada akut egzersiz yaptırılan ratlarda deneme 1 grubu ile kontrol grubundaki ratların ortalama serum CRP düzeyleri arasında istatistiksel önemde bir fark belirlenemezken Deneme 2 ve Deneme 3 grubundaki ratlarda ortalama serum CRP düzeylerinin yaklaşık 2 katı düzeyde ve istatistiksel önemde artış gösterdiği belirlenmiştir.

Akut faz proteinleri, çeşitli doku hasarlarında ortaya çıkan ve fizyolojik koruyucu görevi olan nonspesifik bir reaksiyon olarak gelişen akut faz reaksiyon sırasında sentezlenen bir grup proteindir ( Yazwinski ve ark. 2013). Son zamanlarda myokinler olarak da adlandırılan IL-6, IL-8 ve IL-15 kasılan iskelet kasından salınan sitokinler akut faz

proteinlerinin sentezini uyarırlar. Uzamış egzersizler ile birlikte IL-6 salınımı artar ve kan düzeyleri egzersiz sonrası düşer (Yazwinski ve ark. 2013) IL-6'nın kaslardaki akut yangı ile ve glikoz metabolizması ile ilişkisi vardır. İnsan ve köpekte sistemik yangının önemli bir belirteci olan CRP'nin sentezi IL-6 ve TNF- $\alpha$  ile başlatılır. Ortaya çıkan CRP yanıt kas yangısının göstergesi olabileceği gibi rhabdomyolitik olayların sonucunda da şekillenmiş olabilir. İnsanlarda özellikle maraton, ultramaraton ve triatlon gibi sporları yapan sporcularda kasılan iskelet kaslarından salgılanan myokinler egzersize bağlı akut faz yanıtı tetiklerler (Yazwinski ve ark. 2013).

Köpeklerde yapılan çeşitli çalışmalarda ise IL-6 düzeylerinin egzersiz ve yarış sonrası insanlardakine benzer artış göstermediği, CRP düzeylerinin de egzersize bağlı olarak normal köpeklere göre orta düzeyde arttığı bildirilmiştir (Yazwinski ve ark. 2013, Casella ve ark.2015 ). CRP düzeylerinde sistematik düzeyde bir artış şekillenmemesinin nedeninin IL-6'nın insan ve köpeklerde farklı metabolik yansımasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Kızak ve yarış köpekleri, primer enerji kaynağı olarak insanlardakinin aksine yağ ve proteini kullanırlar (Yazwinski ve ark. 2013). İnsanlarda ise enerji glikojenden sağlanır. Uzun süreli ve düzenli egzersizin kan CRP düzeylerini azalttığı ve bununla kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu rolü olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Uzun süreli ve düzenli egzersizde CRP konsantrasyonlarının düşmesinin nedeninin ise yağ azalması ve buna bağlı olarak IL-6 gibi adipokinlerin düzeyindeki azalmayla ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (Michigan ve ark. 2011).

Yaptığımız çalışmada hafif şiddette akut egzersiz oluşturulan Deneme 1 grubunda CRP konsantrasyonunun değişmediği görülmüştür. Ancak artan egzersiz şiddeti ile birlikte serum ortalama CRP düzeylerinin arttığı da görülmüştür. Artan egzersiz şiddeti akut yangısal bir süreci tetiklemiş ve CRP konsantrasyonları da Deneme 2 ve Akut Tüketici Egzersiz gruplarında CRP konsantrasyonlarındaki artışla sonuçlanmıştır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda ağır ve akut egzersizin kan CRP düzeylerinde 5 ile 20 kat arasında artışlara neden olduğunun bildirildiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Kaspais ve Thomson 2005). Bu çalışmada ağır akut egzersizin ratlarda, CRP konsantrasyonlarında yaklaşık 2-2,5 katlık bir artışa neden olduğu belirlenmiştir. Ratlarda insanlardakine benzer artışın görülmemesi ise CRP'nin insanlardaki gibi majör bir akut faz proteini olmamasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. (Nunomura ve ark. 1994, Giffen ve ark.2003)

Serum amiloid A (SAA) konsantrasyonlarında artış, infeksiyöz ya da noninfeksiyöz faktörlere karşı koruma sağlamak için ortaya çıkan akut faz reaksiyonun bir parçası olarak

görülür. SAA, rolü tam aydınlatılmamış olsa da lökosit fonksiyonları üzerinde, inflamatorik mediatörlerin salınımında, inflame olmuş dokulara lipid transferinde ve ekstraselluler dokunun degradasyonunda gerekli enzimlerin uyarılmasında görev aldığı bilinmektedir (Cynwinska 2013). Yangısal durumların dışında, çalışan kaslardaki glikojenin kullanılmasına ve kas yıkımına bağlı olarak uyarılan AFR durumu köpek ve atlarda tanımlanmıştır ( Cywinska ve ark. 2010, 2012, Ducharme ve ark. 2009, Liburt ve ark. 2010, Horohov ve ark. 2012).

Bu çalışmada SAA düzeyleri deneme grubundaki ratlarda kontrol grubundan yüksek, ancak istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur. Sportif aktiviteler sırasında ortaya çıkan egzersiz kaynaklı AFR farklı çevre koşulları ve stres dereceleriyle ilişkili olarak farklılık gösterir. Dolayısıyla egzersiz kaynaklı akut faz reaksiyonun da derecesi farklı olabilir. Nitekim atlarda yapılan çeşitli çalışmalarda egzersizin SAA düzeyini farklı şekillerde etkilediği gösterilmiştir. Uzun süreli ağır yarışlardan sonra SAA düzeylerinde 10 katlık bir artış izlenirken orta mesafeli ve hafif egzersizlerde artışın oluşmadığı rapor edilmiştir (Kristiansen ve ark. 2014). Ayrıca bu çalışmada SAA konsantrasyonlarında değişiklik görülmemesinin bir diğer nedeninin zamanla ilişkili olabileceği de düşünülmüştür. Nitekim, SAA düzeyleri inflamatorik uyarılarda, 12-16 saat sonra artmaya başlar ve kanda belirlenmesi bundan sonra gerçekleşir, 48 saat sonra düşmeye başlar. İnflamatorik olmayan uyarılarda ise 4-12 saat içinde artış gösterir (Casella ve ark. 2012). 4-5 saat içinde kanda ölçülebilir düzeye gelir. Bu çalışmada başlatılan akut faz yanıt 7 günlük periyot sonunda değişmemesi uyarının şiddetinin zamanla azalmış olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ortaya çıkan SAA yanıt, AFR kinetiği ve bireysel farklılıklara bağlı olabileceğinden ve SAA'nın ratlarda orta düzeyde etkilenen bir AFP olması gibi nedenlerden dolayı egzersiz ile indüklenmemiş olabileceği kanısını doğurmuştur.

Haptoglobin, başlıca hepatositlerden ve adipositlerden salgılanan, önemli fonksiyonu hemoglobin bağlamak olan bir akut faz proteindir (Bertaggia 2014). Haptoglobinin bir diğer görevi de demir bağlamak ve hemoliz sırasında böbrek hasarını önlemektir. Haptoglobinin bir başka önemli özelliği, oksidatif stresi azaltmak ve bu amaçla hemoglobini temizlemektir. Çünkü, hemoglobinden ayrılan hem demiri potansiyel bir fenton reaktanı gibi davranır ve serbest radikal reaksiyonu başlatır. Bu reaksiyonda serbest radikal türlerin üretimi ile sonuçlanır. Haptoglobin hemoglobin ile bağlanarak bu reaksiyonun gerçekleşmesini engeller (Bertaggia ve ark. 2014).



Yapılan bazı çalışmalarda ağır sportif egzersizlerin eritrosit yıkımına ve intravasküler hemolize neden olabileceği bildirilmiştir (Kobayashi ve ark. 2014). Bunun nedeninin egzersize bağlı ortaya çıkan eritrosit yıkımından gelişebileceği rapor edilmiştir. Egzersize bağlı gelişen anemi, eritrositlerin hareket ile fiziksel yıkımı ayrıca laktik asit, lizolesitin, oksidatif stres gibi kimyasal nedenlerle eritrosit membranının yapısının bozulması sonucu şekillenebilir (Kobayashi 2014). Farelerde ağır egzersizin haptoglobin düzeyini düşürdüğü rapor edilen bir çalışmada bunun nedeninin intravasküler hemoliz olduğu söylenmiş ancak aynı çalışmada eritrosit sayısı, hematokrit değeri, hemogloblin düzeyi gibi aneminin başlıca göstergesi olan parametrelerin değişmediği de rapor edilmiştir. 119 adet yetişkin ve düzenli egzersiz yapan insandan toplanan kan örneklerinde yapılan akut faz proteini analizlerinde gönüllü deneklerin serum haptoglobin konsantrasyonlarının egzersiz yapmayanlardan %10 oranında daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ancak bunun herhangi bir patolojik durum olmadığı, rutin egzersize bağlı olarak gelişen adaptasyon sonucu adipositlerin ve haptoglobin sentezini uyaran sitokinlerin azalmasıyla şekillendiği düşünülmüştür. Ayrıca egzersizin şiddeti, sıklığı ve süresi akut faz proteinlerinin düzeyleri üzerine etkili olduğu da rapor edilmiştir (Horn ve ark. 2014).

Yaptığımız çalışmada akut egzersiz uygulanan ratlarda ortalama serum haptoglobin konsantrasyonları kontrol gruplarından yüksek bulunmuştur. Ancak istatistiki önem sadece kontrol 2 ve deneme grubu ratlar arasında belirlenmiştir. Kontrol 1 grubunun ortalama serum haptoglobin konsantrasyonu deneme gruplarından düşük ama bu düşüklüğün istatistiki önemde olmadığı görülmüştür. Haptoglobin konsantrasyonunda görülen değişikliğin akut egzersizin etkilerine bağlı şekillendiği, kaslarda egzersize bağlı gelişen glikojen kullanımı sonrası sitokinlerin artışıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Farelerde yoğun ve ağır egzersiz yaptırıldığında ortaya çıkan hemoliz ve düşük haptoglobin düzeyi bu çalışmada şekillenmemiştir. Bunun nedeninin de egzersizin yoğunluğu ve şiddeti ile ilişkili olabileceği kanısına varılmıştır.

Egzersizin lipid ve karbonhidrat metabolizmalarını olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (Yalın ve Gök 2001). Akut egzersizlerde lipid ve lipoprotein fraksiyonlarında değişiklik olduğu çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. Ancak akut egzersiz sonrası lipid ve lipoprotein düzeyleri ile ilgili bulgular çelişkilidir. Bunun nedeninin lipid profili üzerine bireylerin fiziki kondisyonları, egzersizin sıklığı ve yoğunluğu, bazal lipid ve lipoprotein düzeylerindeki farklılıklar, egzersiz sonrası lipid ve lipoprotein düzeylerinin ölçüldüğü zaman birimi gibi etkenlerle değişik sonuçlar belirlenebilir.

Bazı çalışmalar egzersizin trigliserid düzeylerinde azalmalara neden olduğunu bildirmesine rağmen (Hartung ve ark. 1993, Sucic ve Oreskovic 1995) bazı çalışmalarda düzeylerin değişmediği rapor edilmiştir (Oyelola ve Rufai 1993). Trigliserid düzeyleri bu çalışmada deneme gruplarında kontrollerden daha yüksek düzeyde saptanmıştır. Egzersizin hangi mekanizmalar ile lipid profilini değiştirdiği tam olarak bilinmemekle beraber, trigliserid içeriği yüksek lipoproteinlerin, egzersiz ile uyarılan lipolitik enzimlerin etkisiyle parçalanması ve şilomikronlarda bulunan trigliseridlerin kan düzeylerinin ve kullanımının artmasıyla olduğu düşünülmektedir (Yalın ve Gök 2001). Ayrıca, vücudun gerek duyduğu enerji yağ dokuda yağ damlacıkları içinde trigliserid şeklinde depolanır. Açlık ve egzersiz gibi enerjiye ihtiyaç duyulan durumlarda lipolitik aktivitenin artmasıyla trigliseridler yağ dokudan kas dokuya oksidasyon ile enerji sağlamak amacıyla geçiş yaparlar. Bu da egzersiz sonrası kan trigliserid düzeylerinin geçici artışına neden olabilir (Hashimatu ve ark. 2013).

Dolayısıyla bu çalışmada trigliserid düzeyinde belirlenen artışın bir nedeninin egzersiz sonrası değerlendirilen zaman ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Nitekim uzun süreli yoğun egzersiz sonucu yapılan lipid profili değerlendirmelerinde trigliserid düzeylerinde azalma belirlenmiştir, ancak bu değerlendirme için kan örneklerinin alınma zamanı önemlidir. Bu çalışmada 7. gün egzersiz sonrası kan örnekleri hemen toplanmıştır ve trigliseridlerde gözlenen artışın, kısa sürede alınan örneklerde lipolitik enzimlerin lipoproteinleri parçalaması ve trigliseridlerin kanda yüksek olduğu dönemde analizin gerçekleştirilmiş olmasına bağlanmıştır. Bu nedenle bu çalışmada egzersizden hemen sonra alınan kan örneklerinde trigliseridlerin yüksek bulunmasının nedenini açıklamaktadır. Maraton koşucuları, atletizm ve kayak yarışları gibi uzun süreli yoğun egzersiz sonrası 4. günde yapılan lipid profili değerlendirmelerinde ise trigliserid düzeylerinin %30 oranında düştüğü de rapor edilmiştir (Enger ve ark. 1980) .

Kısa süreli akut yoğun egzersiz yaptırılan bireylerin lipid parametrelerinde geçici artışlar yada azalmalar şekillendiği ve akut egzersizlerde lipid profillerinde meydana gelebilecek değişikliklerin önemli olmadığı ve plazma hacim değişikliklerinin bir yansıması olabileceği de rapor edilen bilgiler arasındadır (Yalın ve Gök 2001).

Yaptığımız çalışmada ortalama serum kolesterol düzeyinin deneme gruplarında kontrollerden daha düşük olduğu ve bu değişikliğin istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir. LDL düzeylerinin ise kontrol gruplarına göre her üç deneme grubunda da düştüğü gözlenmiştir. Akut egzersiz sonrası lipid profillerinin incelendiği çalışmalarda

kolesterol ve LDL düzeyleri ile ilgili farklı sonuçlar bulunmuştur. Bazı araştırmacılar akut egzersizin kolesterol ve LDL düzeylerini azalttığı bazıları ise değiştirmedığını rapor etmişlerdir. Genel olarak lipid profilindeki düzelmelerin akut değil uzun süreli düzenli egzersiz sonrası gözlemlendiği bildirilmiştir (Vatansev ve Çakmakçı 2010).

LDL düzeyindeki azalmalar, egzersizle birlikte LDL'nin çevresel dokularca alınmasıyla ilişkilendirilmiştir. LDL düzeyleri, VLDL kalıntıları ve apo B ve apo E reseptörlerinin aktivasyonu ile düzenlenir. Egzersize bağlı olarak VLDL kalıntılarının fazlalaşması, LDL oluşumunu arttıran lipoprotein lipaz aktivitesindeki yükselme ve buna bağlı olarak çevresel dokular tarafından LDL'nin alınması ve katabolize edilmesindeki artış ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Yalın ve Gök 2001).

Yaptığımız çalışmada HDL kolesterol düzeyleri deneme gruplarının tümünde kontrol 1 den yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Kontrol 2 ile deneme grupları arasında istatistiksel önemde bir farklılık belirlenememiş ancak düzeyin deneme gruplarında fazla olduğu görülmüştür. HDL kolesterol düzeyindeki artışlar için farklı mekanizmalar söz konusudur. Artan lipoprotein lipaz aktivitesi ile trigliserid parçalanmasının artması ve HDL üretimi için substrat sağlaması en önemli mekanizmalardan biridir. HDL artışındaki bir diğer neden kolesterol ester transfer proteininin aktivitesinin azalmasıyla kolesterol esterlerinin ve trigliseridlerin, lipoprotein fraksiyonları arasında transferinin azalması sonucu HDL'nin artışı olabilir (18). HDL kolesterolünün egzersiz ile artmasının bir başka nedeninin ise HDL-2'nin HDL-3'e dönüşümünü katalizleyen hepatik lipaz aktivitesindeki düşüş olduğu bildirilmiştir. Hepatik lipazın azalması da kanda HDL düzeyinin artışına neden olmaktadır (Yalın ve Gök 2001). Bu çalışmada tesbit edilen HDL kolesteroldaki hafif artışın bu mekanizmalar ile oluştuğu söylenebilir.

Bütün bunlara ek olarak, trigliserid, kolesterol ve LDL düzeylerinin azalması, HDL düzeyinin yükselmesi, vücut yağ kitlesinin azalması, beden kitle indeksinin düşmesi gibi obezite ile ilgili parametrelerde anlamlı değişiklikler düzenli ve sürekli egzersiz programlarında daha belirgin ortaya çıkmaktadır. Akut egzersizin de kan biyokimyası, lipid profili gibi parametrelerde iyileşmelere neden olduğu bildirilmiş olsa da özellikle lipid ve lipoprotein fraksiyonlarındaki değişiklikler egzersizin yoğunluğu, süresi ve egzersiz yapan bireyin kondisyonu ile ilişkilidir (Vatansev ve Çakmakçı 2010).

Lipid profili üzerinde olumlu değişikliklerin en az 5 haftalık düzenli egzersiz programıyla düzelebileceği de bazı araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (Vatansev ve

Çakmakçı 2010). Sık uygulanan egzersiz programlarının lipid profilinde düzeltmelere neden olduğu akut yoğun egzersizin ise farklı sonuçlar gösterebileceği söylenmektedir. Uzun süreli kronik egzersizler, vücudun ihtiyacıyla birlikte değişen metabolik duruma adaptasyonunu gerektirir. Bu metabolik adaptasyon, egzersize bağlı görülen akut faz ve serbest radikal sentezinin artışına yol açmaz. Buna ek olarak, vücut yağ oranı, total vücut ağırlığı, beden kitle indeksi gibi parametrelerde de iyileşmelere neden olur.

Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında akut egzersizlerin ratlarda lipid profilinde düzeltmelere neden olduğu ancak egzersizle indüklenen akut faz yanıtı da başlattığı belirlenmiştir. Akut faz proteinlerinden CRP ve haptoglobin düzeylerinin egzersizin şiddetiyle de orantılı olarak daha belirgin etkilendiği de elde edilen sonuçlardandır.

## 5. SONUÇ

Akut faz proteinlerinin (AFP) dolaşımdaki düzeylerinin artışı yangının büyüklüğü ve aktivitesi ile ilişkilidir. Egzersize bağlı gelişen akut faz reaksiyona egzersizle indüklenen akut faz reaksiyon denir. İnflamatuvar sitokinlerin salıverilmesiyle ortaya çıkan egzersize bağlı gelişen akut faz yanıt son yıllarda üzerinde oldukça fazla çalışılan konulardan biridir. Egzersizin pek çok sistem üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmesine rağmen akut ve yoğun egzersiz programlarının zararlı etkileri olduğu da rapor edilen bilgilerdendir. Bu nedenle bu çalışmada farklı dozlarda akut egzersiz uygulanan ratlarda AFP düzeyleri ve lipid profili incelenerek akut yoğun egzersizin etkilerini göstermek amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın sonuçlarına bakılarak;

1. Akut egzersizin serum CRP ve haptoglobin düzeylerini istatistiki olarak önemli düzeyde arttırdığı, SAA konsantrasyonlarını ise yükselttiği ancak bu yükselmenin istatistiki önemde olmadığı gözlenmiştir.

2. Egzersizin şiddetinin artması ortaya çıkan akut faz yanıtın da şiddetinin artmasına neden olduğu görülmüştür.

3. Akut egzersizlerin kolesterol, LDL düzeylerinde azalma, HDL düzeylerinde artışa neden olduğu ve bu verilere dayanılarak lipid profilinde düzelmelere neden olabildiği belirlenmiştir.

4. Trigliserid düzeyinde akut egzersize bağlı geçici bir artışın şekillendiği ve bunun lipolitik enzimlerin etkisiyle ve/veya plazma hacim değişikliklerinin bir yansıması sonucu ortaya çıktığı düşünülmüştür.

## ÖZET

### **Ratlarda farklı dozlardaki egzersizin bazı akut faz proteinleri ve lipid profiline etkileri.**

Akut faz yanıt, pek çok doku hasarında ortaya çıkan, yangısal olaylardan dokuyu koruyan hızlı nonspesifik bir süreçtir. Bu reaksiyonlar esnasında akut faz proteinleri (AFP) olarak adlandırılan bir grup proteinin, sentez ya da yıkım hızlarının artması veya azalmasına bağlı olarak plazma konsantrasyonları anlamlı düzeyde değişmektedir. Bu çalışmada toplam 40 adet erkek rat kullanılmıştır. Çalışmada 5 grup (n=8) oluşturulmuştur. Çalışma grupları; Kontrol 1, deneme odasında tutulan ve hiçbir egzersiz programı uygulanmayan ratlardan oluşmaktadır, Kontrol 2 grubu 1 saat süresince koşu bandında tutulan hayvanlardan, Deneme 1 grubu 10m/dakika hızda; Deneme 2, 15m/dakika hızda ve Deneme 3 grubu akut tüketici egzersiz ya yaptırılan ratlardan oluşmuştur. Deneme gruplarındaki ratlara 1 haftalık deney süresince her gün günde 1 saat egzersiz yaptırılmıştır. Yedinci günün sonunda eter anestezisi altında kalp içi kan örnekleri toplanmış ve elde edilen serum örnekleri analiz yapılınca kadar -20°C'de saklanmıştır. Tüm örneklerden aynı anda CRP, SAA, haptoglobin, trigliserid, kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri ölçümleri yapılmıştır. CRP, SAA ve haptoglobin analizleri spesifik ticari test kitleriyle ELISA cihazında, kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL düzeyleri ticari test kitleriyle biyokimya otoanalizöründe yapılmıştır. Sonuçlar istatistiki olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmadan elde edilen bulgulara göre egzersizin ratlarda akut faz proteinlerden CRP ve haptoglobin düzeylerinde önemli artışa neden olmuştur. SAA düzeyleri de artmıştır bu artışın istatistiki önemde değildir. Ayrıca akut egzersizin kolesterol, LDL ve HDL düzeylerinde iyileşmeye neden olduğu ancak trigliserid düzeyinde beklenen değişikliğe neden olmamıştır.

Bu çalışmanın sonucuna göre, akut egzersiz ratlarda lipid profilinde düzelmelere neden olduğu ancak egzersizle indüklenen akut faz yanıtı da başlattığı belirlenmiştir. CRP ve haptoglobin konsantrasyonlarının egzersizin şiddetiyle orantılı olarak arttığı da çalışmanın başka bir sonucudur

**Anahtar Kelimeler:** Akut faz proteinleri, Egzersiz, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, Rat.

## SUMMARY

### **The effects of different dose of exercise on some acute phase proteins and lipid profiles in rats.**

Acute phase response is a non-specific response which occurs in many tissue damages and it is a quick non-specific process that protects the tissue from inflammatory events. During this reaction, a group of proteins named as acute phase proteins (APP), depending on the increase of synthesis or degradation, plasma concentrations changes at an important rate. 40 male rats are used in this study. 5 groups (n=8) are formed. Working groups are: Control 1; rats which are held in test room and no exercise programme is applied, Control 2; rats which are held in treadmill for 1 hr. First experiment group: rats which exercises 10m/min, second experiment group: Rats which exercises 2m/min and Third experiment group: Rats in the experiment group are exercised for 1 hour every day during a week. At the end of the seventh day, blood samples were collected under ether anesthesia by intracardiac way and serum samples were stored at -20°C before all measurements. CRP, SAA, haptoglobin, triglyceride, cholesterol, HDL and LDL levels were measured at the same time. CRP, SAA and haptoglobin levels were analysed in ELISA reader, serum cholesterol, triglycerides, LDL and HDL levels were measured by using biochemistry autoanalyzer with commercial test kits. Results were evaluated statistically.

According to the data that obtained this study, exercise caused a significant increase in the levels of haptoglobin and CRP. SAA levels were also increased in rats with exercise but this increase were not significant statistically. Furthermore, acute exercise caused improvement on cholesterol, LDL and HDL but it were not cause expected changes in triglyceride levels.

As a result of this study, it is determined that acute exercise caused improvement on lipid profile in rats but it also started exercise induced acute phase response. Another result of this study that acute exercise increased the concentration of CRP and haptoglobin proportionally with the exercise intensity.

**Keywords:** Acute phase proteins, exercise, cholesterol, triglycerides, HDL, LDL rat.

## KAYNAKLAR

Aksu İY. Egzersizin sıçan beyinde oksidan-antioksidan denge üzerine etkilerinin araştırılması. Doktora Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Türkiye. 2006.

Aldemir H. Egzersiz ve egzersiz kronobiyolojisinin hematolojik, metabolik, hemodinamik ve kardiovasküler parametreler ile oksidatif stres oluşumu üzerine etkisi. Doktora Tezi.

Arcury TA, Sinevely BM, Bell RA, Smith SL, Stafford JM. Physical activity among rural older adults with diabetes. *Journal Rural Health* 2006; 22(2): 164-168.

Bachorik PS, Denke MS, Stein EA, Rifkind B: Lipids and Dyslipoproteinemia, *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, Editör: John Bernard Henry, WB Saunders Company, Philadelphia, 20.baskı, pp. 223-248, 2001.

Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994; 15 :7480.

Berg LC, Thomsen PD, Andersen PH, Jensen HE, Jacobsen S. Serum amyloid A is expressed in histologically normal tissues from horses and cattle. *Veterinary Immunology Immunopathology* 2011 Nov 15;144(1-2):155-9.

Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *American Journal of Epidemiology* 1990; 132: 612-28.

Berne RM, Levy MN, Koepen BM, Starton PA. Bölüm 12. İskelet Kası Fizyolojisi. In: Berne Levy Fizyoloji. *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği (Eds.)* 5. Baskı. İstanbul: Güneş Yayınevi; 2008. p. 232-255.

Bertaglia E, Scabia G, Dalise G, Verso F, Santini F, Vitti P, Chisari C, Sandri M, Maffei M. Haptoglobin is required to prevent oxidative stress and muscle atrophy. *Plos One*, 2014; 9:6.

Bhagavan NV. Plasma Lipoproteins. *Medical Biochemistry*. 4th edition, Harcourt Academic Press, pp.429-452, 2002.

Biçer YS , Peker İ, Savucu Y. Kalp damar tıkanıklığı olan kadın hastalarda planlanmış düzenli yürüyüşün vücut kompozisyon değerleri üzerine etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2005; 19(4):241-248.



Campbell PT, Campbell KL, Wener MH. A yearlong exercise intervention decrease CRP among obese postmenopausal women. *Medicine And Science In Sports And Exercise* 2009; 41:1533-1539.

Cardinet GH. Skeletal muscle function, Chapter 17, in “Clinical Biochemistry of Domestic Animals” Editor, Jiro J. Kaneko, Academic Pres. Inc. California 1989;459-485.

Casella S, Fazio F, Giannetto C, Giusdice E, Piccione G. Influence of transportation on serum concentrations of acute phase proteins in horse. *Research Veterinary Science* 2012; 93:914–917.

Casella S, Fazio F, Russo C, Giudice E, Piccione G. Acute phase response in hunting dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2015; 25(5):577-580.,

Ceron JJ, Eckersall PD, Martinez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats : current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology* 2005; 34:85-99.

Consitt LA, Copeland JL, Tremblay MS. Endogenous Anabolic Hormone Responses To Endurance Versus Resistance Exercise And Training In Women. *Sports Medicine*. 2002, 32(1):1-22.

Cray C, Zaias J, Altman NH. Acute phase response in animals: a review. *Comparative Medicine*., 2009, 59(6): 517-526.

Cunnane G, Whitehead AS. Amyloid precursors and amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Bailliers Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 1999; 13(4): 615.

Cywinska A, Gorecka R, Szarska E, Witkowski L, Dziekan P, Schollenberger A. Serum amyloid A as a potential indicator of the status of endurance horses. *Equine Veterinary Journal* 2010; 42(Suppl 38):23–27.

Cywińska A, Szarska E, Gorecka R, Witkowski L, Hecold M, Berezowski A, Schollenberger A, Winnicka A. Acute phase protein concentrations after limited distance and long distance endurance rides in horses. *Research in Veterinary Science*. 2012; 93:1402–1406.

Cywinska A, Witkowski L, Szarska E, Schollenberger A, Winnicka A. Serum amyloid A concentration after training sessions in Arabian race and endurance horses. *BMC Veterinary Research* 2013; 9:91.

Çavuşoğlu E. Deneysel Hipotiroidi Oluşturulan Ratlarda Karaciğer Oksidan ve Antioksidan Sistemler Üzerine Egzersizin Etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, Türkiye. 2013.

Çolakoğlu FF. 8 haftalık koş- yürü egzersizinin sedanter orta yaşlı obez bayanlarda fizyoloji, motorik ve somatotip değerleri üzerine etkisi. Gazi Üniversitesi, Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi 2003; 23 (3):275-290.

Demir M, Filiz K.Spor Egzersizlerinin İnsan Organizması Üzerindeki Etkileri.Gazi Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi, Cilt 5, Sayı 2,(2004),109-114.

Dinarello CA. İnterleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. The New England Journal of Medicine 1984; 311:1413-1418.

Doğanay S.Akut Yorucu Egzersiz Yaptırılan Ratlarda Kan ve Karaciğer Oksidan/Antioksidan Sistemler Üzerine Bilberry'nin(Yaban Mersini)Etkileri. Doktora Tezi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, Türkiye. 2014.

Donges CE, Duffield R, Drinkwater EJ. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein and body composition. Medicine and Science in Sports And Exercise 2010; 42: 304-13

Ducharme NG, Fortier LA, Kraus MS, Hobo S, Mohammed HO, McHugh MP, Hackett RP, Soderholm LV, Mitchell LM. Effect of a tart cherry juice blend on exercise-induced muscle damage in horses. American Journal of Veterinary Research 2009;70:758-763.

Dündar U. Antrenman Teorisi, 5. Baskı, Bağırhan Yayınmevi, 2000; S:194-196,Ankara.

Eckersall PD. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. Revue De Medecine Veterinaire 2000, 151: 577-584.

Enger SC, Stromme SB, Refsum HE. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol and triglycerides in serum after single exposure to prolonged heavy exercise. Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation 1980; 40:341-5.

Ergen E. Dayanıklılık ve sürat antrenmanının fizyolojik temelleri. Egzersiz Fizyolojisi, 2. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım, 2007; S:151-161, Ankara.

Ersöz G, Köksoy A, Zergeroğlu A, Yavuzer S. Akut- kronik fiziksel egzersiz ve immunglobulinler. Spor Bilimleri Dergisi, 1995; 6(3):3-12.

- Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre- pubertal obese children. *Journal of American College Cardiology* 2009; 54: 2396-406
- Fortmann SP, Maron DJ. Disorders of Lipid Metabolism. *Scientific American Medicine* 1993;9:II:1-24.
- Fox EL, Bowers RW, Foss ML. *Beden Eğitimi ve Sporun Fizyolojik Temelleri*, 2. Baskı, Bağırhan Yayınevi, Ankara;1999.
- Fox JP, Beattie JM., Salih MM, Davies MK, Littler WA, Murray RG. Silent İschæmia Following Myocardial İnfarction: Frequency, Characteristics And Prognosis. *European Heart Journal* 1988, 108-13.
- Galezowski AM, Snead ECR, Kidney BA, Jackson ML. C-reactive protein as a prognostic indicator in dogs with acute abdomen syndrome. *Journal of Veterinary Diagnosis İnterpretation* 2010; 22:395.
- Giffen PS, Turton J, Andrews CM, Barret P, Clarke CJ, Fung KW, Munday MR, Roman IF, Symith R, Walshe K, York MJ. Markers of experimental acute inflammation in the wistar han rat with particular refernce to haptoglobin and C-reactive protein. *Molecular Toxicology* 2003, 77:392-402.
- Gruys E, Toussaint JM, Niewold TA, Koopmans SJ Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University Science* 2005; 11: 1045-1056.
- Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ, Dijk E, Meloen RH. Monitoring Health By Values Of Acute Phase Proteins. *Acta Histochemica*.2006;108(3):229-232.
- Guyton A, Hall J. *Text Book of Medical Phsiology*.2006;75.
- Günay M, Tamer K, Cicioğlu İ. *Spor Fizyolojisi ve Performans Ölçümü*. 3. Baskı. Ankara:Gazi Yayınevi. 2013.
- Habif S İnfiamatuvar Yanıtta Akut Faz Proteinleri, İzmır Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi 2005;43 (2): 55-65.
- Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N,Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patientswith coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 2000;342:454–460.

- Hartung GH, Lawrence SJ, Reeves RS, Foreyt JP. Effect of Alcohol and exercise on Postprandial Lipemia and Triglyceride Clearance in men. *Atherosclerosis* 1993; 100(1):33-40.
- Hashimoto T, Sato K, Iemitsu M. Exercise-inducible factors to activate lipolysis in adipocytes. *Journal of Applied Physiology* 2013; 115: 260–267.
- Heffernan KS, Jae SY, Vieira VJ. C-reactive protein and cardiac vagal activity. *American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2009; 296:1098-105.
- Heikkila K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2007; 61:824-33.
- Herman GE. Disorders of Cholesterol Biosynthesis: Prototypic Metabolic Malformation Syndromes. *Human Molecular Genetics* 2003;12:75-88
- Hirvonen J. Acute phase response in dairy cattle. PhD Thesis. University of Helsinki ;2000.
- Horn PL1, West NP, Pyne DB, Koerbin G, Lehtinen SJ, Fricker PA, Cripps AW. Routine exercise alters measures of immunity and the acute phase reaction. *European Journal of Applied Physiology*. 2015; 115(2):407-422.
- Horohov DW, Sinatra ST, Chopra RK, Jankowitz S, Betancourt A, Bloomer RJ. The effect of exercise and nutritional supplementation on proinflammatorycytokine expression in young racehorses during training. *Journal of Equine Veterinary Science* 2012; 32:805–815.
- Houten SM, Wanders RJ, Waterham HR. Biochemical and genetic aspects of mevalonate kinase and its deficiency. *Biochim. Biophys. Acta*, 1529, 19-32.
- Jain NC. *Essential of Veterinary Hematology*. Lea& Febiger records, Philadelphia. 1993; 1st edition: 349-380.
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Immunobiology*, 5 th ed. P 732. London(UK):Taylor&Francis.2001.
- Jennings G, Elia M. Changes in protein distribution in normal and protein deficient rats during an acute-phase “injury” respons. *British Journal of Nutrition* 1996; 76:123-132.

- Jensen LE, Whiehead AS. Regulation of serum amiloid A protein expression during the acute phase response. *Biochemical Journal* 1998; 15 (Pt 3) : 334-489.
- Johnson TV, Abbasi A, Owen-Smith A. Absolute preoperative C-reactive protein predicts metastasis and mortality in the first year follwing potentially curative nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *Journal of Urology* 2010; 183:480-485.
- Johnson TV, Master VA. Non-malignant divers of elevated C- reactive protein differ in patients with and without a history of cancer. *Molecular Diagnosis&Therapy* 2010; 14: 295-303.
- Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. Serum proteins and the dysproteinemias. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. San Diego (CA):Academic Press 1997; p: 117-138.
- Kaspais C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum CRP and inflammatory markers. *J Am College Cardiol* 2005; 45(10): 1563-1572.
- Kılıç-Erkek Ö. Spontan Hipertansif Sıçanlarda Egzersiz ve Onu İzleyen Egzersizi Bırakma (Detraining) Sürecinin Hemoreolojik Parametreler Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Denizkli, Türkiye. 2014.
- Kidd R. Interpreting neutrophil numbers. *Veterinary Medicine* 1991; 86: 975-982.
- Kingwell BA, Chapman MJ, Kontush A, Miller NE. HDL- targeted therapies: progress, failures and future. *Nat. Rev. Drug Discov*. 13,445-464, 2014.
- Kjelgaard-Hansen M, Jacobsen S. Assay validation and diagnostic applications of major acute-phase protein testing in companion animals. *Clinical Laboratory Medicine*. 2011 Mar; 31(1):51-70.
- Kobayashi Y, Nakatjisi A, Aoi W, Wada S, Kuwatha M, Kido Y. Intence exercise increases protein oxidation in spleen and liver of mice. *Nutrition and Metabolic Insights* 2014;7.
- Kohler W, Prokop O. Relationship between haptoglobin and Streptococcus pyogenes T4 antigens. *Nature* 1978; 271-373.
- Koolman J, Roehm KH. *Color Atlas of Biochemistry: Fatty acids and fats*. 2<sup>nd</sup> Ed. Germany:Georg Thime Verlag, P.48; 2005.

Korkmaz A, Öter Ş. Hipertansiyon Tedavisinde Egzersiz Ve Diyetin Rolü. Türkiye Klinik Tıp Bilimleri, 1998, 18:213-219.

Kökoğlu E, Süer S, Sönmez H. Üçışık N. The relationship between the electrophoretic mobility of lipoproteins and coronary heart disease. Molecular Pathology and Pharmacology 1996;91(1):109-16.

Kristensen L, Buhl R, Nostell K, Bak L, Petersen E, Lindholm M, Jacobsen S. Acute exercise does not induce an acute phase response in Standardbred trotters. The Canadian Journal of Veterinary Research 2014; 78: 97-102.

Kushner I, Mackiewicz A. The acute phase response: an overview Acute phase proteins: molecular biology, biochemistry and clinical applications. CRC Press Boca Raton 1993; 3-19.

Kushner I. The Phenomenon of The acute Phase Response. Annals of The New York Academy of Sciences 1982; 389:39-48.

Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. Diabetes Care 2002; 25:1612–1618.

Lakka TA, Lakka HM, Rankinen T, Arthur S, Leon AS, Rao DC, James S, Skinner JS, Jack H, Wilmore JH, Bouchard C. Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults. The Heritage Family Study. European Heart Journal 2005;26: 2018–2025.

Larson MA, Wei SH, Weber A, Weber AT, McDonald TL. Induction of human mammary-associated serum amyloid A3 expression by prolactin or lipopolysaccharide. Biochemical and Biophysical Research Communications 2003. 301: 4(21):1030–1037

Levinger I, Goodman C, Peake J. Inflammation, hepatic enzymes and resistance training in individuals with metabolic risk factors. Diabet Med 2009; 26: 220-227.

Liburt NR, Adams AA, Betancourt A, Horohov DW, McKeever KH. Exercise induced increases in inflammatory cytokines in muscle and blood of horses. Equine Veterinary Journal 2010; 42(Suppl 38):280–288.

Lindgaard B, Hansen T, Hvid T. The effects of strength and endurance training on insulin sensitivity and fat distribution in human immunodeficiency virus- infected patients with lipodystrophy. Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism 2008; 93: 3860-9.

Linke RP, Bock V, Valet G, Rothe G. Inhibition of the oxidative burst response of N-formylpeptide stimulated neutrophils by serum amyloid A. *Biochemistry Biophysical Research Communication*. 1991, 176: 1100-1105.

Lohuis JACM, Verheijden JHM, Burvenich C, Vanmiert ASJPAM. Pathophysiological effects of endotoxins in ruminants. 2. Metabolic aspects. *Veterinary Quarterly* 1988; 10(2): 117-125.

Mandrup-Poulsen T, Nerup JI, Pociot F, Andersen HU, Karlsen A, Bjerre U, Bergholt R. Cytokines and the endocrine system. I. The immunoendocrine network. *European Journal of Endocrinology* 1995; 133: 660-671.

Marhaug G, Hackett B, Dowton SB. Serum amyloid A expression in rabbit, mink and mouse. *Clinical Experimental Immunology* 1997, 107 : 425-434.

Mattusch F, Dufaux B, Heine O, Mertens I, Rost R. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *International Journal of Sports Medicine* 2000; 21:21- 25.

Mayes PA: Lipid Taşıması ve Depolanması. Harper'ın Biyokimyası, Editörler: Robert K. Murray, Peter A. Mayes, Daryl K. Granner, Victor W. Rodwell, Appleton & Lange; 292,1993.

Mc Groty YL, Knottenbelt CM, Ramsey IK, Reid AWJ, Eckersall PD. Haptoglobin in a canine hospital population. *The Veterinary Record* 2003; 152: 562-564.

Michigan A, Johnson TV, Master VA. Review of the relationship between C-reactive protein and exercise. *Molecular Diagnosis & Therapy* 2011; 15(5): 265-275.

Misra A, Alappan NK, Vikram NK. Effect of supervised progressive resistance- exercise training protocol on insulin sensitivity, glycemia, lipids, and body composition in Asian Indians with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1282-7.

Mitchell JB, Costill DL, Houmard JA, Flynn MG, Fink WJ, Beltz J D. The influence of Carbohydrate Ingestion on Counterregulatory Hormones During Prolonged Exercise. *International Journal of Sports Medicine* 1990; 22(5): 615-620.

Munk PS, Staal EM, Butt N. High-intensity interval training may reduce in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention with stent implantation: a randomized controlled trial evaluating the relationship to endothelial function and inflammation. *American Heart Journal* 2009; 158: 734-741.

Muratlı S, Şahin G, Kalyoncu O. Antrenman ve Müsabaka, İstanbul: Yayılım Yayıncılık; 123-164,2005

Naito HK. Coronary Artery Disease and Disorders of Lipid Metabolism. Clinical Chemistry, Editörler: Lawrence Kaplan, Amadeo J.Pesce, Steven C.Kazmierczak, Mosby, 4.baskı, pp.603-638,2003.

Nelson DL, Cox MM.Lehinger Principles of Biochemistry: Dietary fats are Absorbed in the small intestine.4<sup>nd</sup> Ed.Wisconsin:Freeman and Company;2005. P. 632.

Nicklas BJ, Hackney AC, Sharp R L. The Menstrual Cycle And Exercise: Performance, Muscle Glycogen, And Substrate Responses. International Journal of Sports Medicine 1989; 10(4):264-9.

Nunomura W, Takakuwa Y, Higashi T. Changes in serum concentration and mRNA level of rat C-reactive protein. Biochim Biophys Acta. 1994; 21,1227(1-2):747-8.

Olson NC, Hellyer PW, Dodam JR. Mediators and vascular effects in response to endotoxin. British Veterinary Journal 1995; 151: 489-522.

Onat, A. Türk erişkinlerinde fiziksel etkinlik ve bunun başlıca risk faktörleri üzerine etkileri: Onat A(ed) TEK-HARF Türk erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı, İstanbul, Orhan Matbaacılık. 2000: 77.

Ormancı N. Egzersiz Yaptırılan Atlarda Vitamin E Uygulamasının Lipid Peroksidasyonu Ve Antioksidanlar Üzerine Etkisinin Araştırılması. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van, Türkiye.2003.

Orro T, Jacobsen S, Le Page JP, Niewold T, Alasuutari S, Soveri T. Temporal changes in serum concentrations of acute phase proteins in newborn dairy calves. The Veterinary Journal 2008; 176: 182- 189.

Otabe K, Ilto T, Sugimoto T, Yamamoto S. C-reactive protein (CRP) measurement in canine serum following experimentally- induced acute gastric mucosal injury. Laboratory Animal 2000; 34(4): 434-438.

Oyelola OO, Rufai MA. Plasma Lipid Lipoprotein and Apolipoprotein profiles in Nigerian university Athletes and non- athletes. British Journal of Spots Medicine 1993; 27(4):271-274.

Özer, K. Fiziksel Uygunluk, 1. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara. 2001.



- Özhan E, Hizmetli S, Özhan F, Bakır S. Erkek Sporcularda Egzersizin Kan Lipoproteinlerine Etkisi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2000, 22(2):88-92.
- Paltrinieri S. The Feline Acute Phase Reaction. Veterinary Journal 2008,177:26-35.
- Petersen HH, Diderikson D, Christiansen BM, Nielsen JP. Serum haptoglobin concentration as a marker of clinical signs in finishing pigs. Veterinary Record 2002; 151: 85 - 82.
- Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PM. Application Of Acute Phase Protein Measurements İn Veterinary Clinical Chemistry. Veterinary Research 2004;35:163-187.
- Regessa F, Noakes DE. Acute phase protein response of ewes and the release of PGFM in relation to uterine involution and the presence of intrauterine bacteria. Veterinary Research 1999; 144: 502 - 509.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. New England Journal of Medicine 2008; 359:2195-2207.
- Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, Lipoproteins, And Apolipoproteins. In: BurtisCA, Ashwood ER, editörs. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd edition. W. B. Saunders Company USA. 1999; 809-861.
- Sacks FM, Campos H: Low Density Lipoprotein Size: A Reappraisal. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003; 88(10): 4525-4532.
- Solter PF, Hoffman WE, Hungerford LL. Haptoglobin and ceruloplasmin as determinants of inflammation in dogs. American Journal of Veterinary Research 1991, 52:1738-1742.
- Stewart LK, Flynn MG, Campell WW. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C- reactive protein. Med Sci Sports Exerc 2007;39:1714-1723.
- Sucic M, Oreskovic I. Effect of Kinesiologic recreation on plasma lipoproteins and apolipoproteins in fertile women. Metabolism 1995;44(6):701-704.
- Taylan Deveden EY. Tüketici Egzersizin Eğitimli Ve Eğitimsiz Sıçanlarda Kas Sitokini IL-6 Ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri. Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye.2011.

- Tecles F, Spiranelli E, Bonfanti U. Preliminary studies of serum acute-phase protein concentrations in hematologic and neoplastic diseases of the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2005; 19: 865-870.
- Tissi PV, Tisi PV, Hulse M, Chulakadabba A, Gosling P, Shearman CP. Exercise training for intermittent claudication: does it adversely affect biochemical markers of the exercise-induced inflammatory response? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1997;14:344 –50.
- Uhlir CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *European Journal Of Biochemistry* 1999; 265(2):501-23.
- Urieli- Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A a major acute-phase protein in normal and disease states. *Current Opinion in Hematology* 2000; 7: 64-69.
- Urieli-Shoval S, Cohen P, Eisenberg S, Matzner Y. Widespread expression of serum amyloid A in histologically normal human tissues: predominant localisation to the epithelium. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 1998, 46: 1377–1384.
- Vallance P, Chan N Endothelial function and nitric oxide:clinical relevance *Heart* 2001;85:342-356.
- Van Lenten BJ, Hama SY, Beer FC. Anti-inflammatory HDL becomes pro inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic Wall cell cocultures. *The Journal of Clinical Investigation* 1995; 96: 2758-2767.
- Vance DE, Vance JE. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and membranes*. 5th ed. Amsterdam: Elsevier; 2008.
- Vatansev H, Çakmakçı E . The effects of 8-week aerobic exercises on the blood lipid and body composition of the overweight and obese females . *Science, Movement And Health*. 2010; 814-820.
- Villereal DT, Miller BV, Banks M. Effects of lifestyle intervention on metabolic coronary heart disease risk factors in obese older adults. *American Journal Of Clinical Nutrition* 2006; 84:1317-1340.
- Wannemethee SG, Shaper AG. Physical activity in prevention of cardiovascular disease.: an epidemiological perspective. *Sports Medicine*, 2001, 31(2): 101-114.

Wenzel AJ, Cuifreddo BM. Maculer pigment and C-reactive protein are unaffected by distance running. *Journal of Exercise Physiology* 2013; 16,3: 94-102.

Williams Textbook of Endocrinology (1998)

Wobeto VP, Garcia PM, Zaccariotto TR, Sonati Mde F. Haptoglobin polymorphism and diabetic nephropathy in Brazilian diabetic patients. *Annals of Human Biology* 2009; Jul-Aug;36(4):437-41.

Yalın S, Gök H. Egzersiz ve Lipidler. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 2001;29:762-769.

Yamada T. Serum Amyloid A (SAA) : a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 1999; 37(4): 381.

Yazgan H, Yazgan Z, Uzun L, Gürel A.C- Reaktif Protein, Prokalsitonin Ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı'nın Klinikte Pratikte Kullanımı. *Kulak Burun Boğaz Ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 2011,(4):10.

Yazwinski M, Milzoi JG, Wakslag JJ. Assesment of serum myokines and markers of inflammation associated with exercise in endurance racing sled dogs. *Jornal of Veterinary Internal Medicine* 2013; 3(27): 371-376.

You T, Berman DM, Ryan AS. Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. *Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89:1739-1785.

## ÖZGEÇMİŞ

21.12.1975 tarihinde Almanya'nın Osnabrück şehrinde doğdum. İlkokul dördüncü sınıfa kadar Almanya'da okudum. Sonra ilkokulu Güzelhisar İlkokulu'nda tamamladım. Orta okul ve lise eğitimimi 1994 yılında Aydın Efeler Lisesi'nde tamamladım. 1994'de Dokuz Eylül Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu'na girmeye hak kazandım.1998'de bu bölümden mezun oldum. 1998-2012 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı'nda Fizyoterapist olarak çalıştım. 2012'den buyana Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Yüksek Okulu'nda Öğretim Görevlisi olarak çalışmaktayım. 2012 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladım. Evli ve iki çocuk annesiyim.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmada Ratlarda Farklı Dozlardaki Egzersizin Bazı Akut Faz Proteinleri ve Lipid Profiline Etkileri araştırılmış ve elde edilen bilgiler bu konuda çalışma yapanların bilgisine sunulmuştur.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana eğitim anlamında ve manevi anlamda destek olan ve her zaman yanımda olduğunu hissettiğim kişiler vardı. Öncelikle yüksek lisans eğitimim boyunca tez olarak seçtiğim bu konunun belirlenmesi, geliştirilmesi, planlaması ve yürütülmesi konusunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan, katkısını sonsuz hissettiğim danışmanım, sayın Prof. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ' a ilgisi ve desteği için teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında her zaman bana sıcak davranışları, güler yüzleri ile destek olan kendimi Biyokimya Anabilim Dalı'nın bir parçası gibi hissetmemi sağlayan değerli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Ayşegül BİLDİK, Sayın Prof. Dr. Funda KIRAL ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Serap ÜNÜBOL AYPAK ve Araştırma Görevlisi Gamze Sevri EKREN'e teşekkür ederim.

Bütün varlıkları ile bana destek oldukları ve gösterdikleri anlayıştan dolayı eşim, çocuklarım ve annem başta olmak üzere tüm aileme çok teşekkür ederim.