

**T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ VE KLİNİK FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERDE STRES YANITININ
ELEKTROFİZYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ VE BU YANITA EGZERSİZİN
ETKİSİNİN VE RENİN ANJİYOTENSİN SİSTEMİNİN
ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Zeynep Güneş ÖZÜNAL
Uzmanlık Tezi**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yağız ÜRESİN

İSTANBUL 2010

Uzmanlık Eğitimime başladığım günden itibaren bir ebeveyn hassasiyetiyle eğitimimle ilgilenen, hem yurt içi hem yurt dışı çalışmalarla uzmanlığımı zenginleştiren, akademisyenliğin sadece üniversite sınırları içinde gerçekleşmediğini gösteren ve farmakoloji gibi spesifik bir bilimden ilköğretim öğrencilerine uzanan bir projeksiyon sunabilen, bu tezin hazırlanmasında olduğu gibi mesleki bir çok konuda beni motive eden, iş disiplini olarak önümde örnek teşkil eden değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Yağız ÜRESİN'e,

Sakin ve bilge öğretmenliğiyle öğrencilik yıllarımdan itibaren tanımaktan onur duyduğum, engin tecrübesiyle eğitimimi aydınlatan, tezimin planlanmasından psikososyal stres testinin uygulanmasına dek destek olan, tüm saygınlığı ve sevecenliğiyle Sn. Prof. Dr. Lütfiye EROĞLU'na,

Tecrübesiyle klinik eğitimimi zenginleştiren motivasyonu, kişisel yardımlarıyla eğitimim ve eğitim sonrası için umut beslememi sağlayan değerli büyüğüm, sayın hocam Prof. Dr. Aykan CANBERK'e,

Klinik araştırmalarda stres yöntemi uygulamamda tüm içtenliğiyle desteğini esirgemeyen, Bizzat tezimin uygulama aşamasında değerli vaktini ayıran, sayın hocam, Prof Dr. Mehmet GÜNGÖR'e,

Uzmanlık eğitimimde gerek yurtiçi gerek yurtdışı yayınlar üretme konusunda ayrı bir yere sahip olan, bilimsel üretkenlik ve çalışma hassasiyeti konusunda örnek aldığım değerli hocam, Prof. Dr. Nurhan ENGİNAR'a,

Akademik çalışmalarımı zenginleştiren, eğitimci olma konusunda bana imkan sağlayan, sayın hocam Prof. Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK'e,

Varlığıyla kürsümüzü zenginleştiren değerli hocam Prof. Dr. İclal HATİPOĞLU'na,

Tezimin stresin elektrofizyolojik değerlendirilmesi bölümünün planlanması, uygulanması ve analiz edilmesinden gönüllü desteğini esirgemeyen, sabırla muteber sayın hocam Prof. Dr. Sacit KARAMÜRSEL'e,

Tezimin egzersiz bölümünün planlanması, gönüllülerin egzersiz değerlendirmeleri konusunda destek veren sayın Prof. Dr. Safinaz YILDIZ'a ve anabilim dalı asistanlarına,

Tezimin biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesinden desteğini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Beyhan ÖMER ve çalışma ekibine,

Tezimin renin-anjiyotensin sistemi araştırmaları konusunda deneysel bilgi birikimime katkı sağlayan Erasmus MC Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof Dr. Jan DANSER'e ve çalışma arkadaşlarına,

Tıpta uzmanlık eğitimi ve tezimde her an yanımda bulunan, yoldaşım, aile dostum Uz. Dr. Soner SABIRLI'ya,

Tezimin yürütülmesinde ve biyokimyasal değerlendirmelerinin incelenmesinden vefalı yardımını esirgemeyen, mesai arkadaşım Dr. Selçuk ŞEN'e,

Başlıca istatistik değerlendirmelere yoğun mesaisiyle destek veren Gülşah ÖZCAN ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım mesai arkadaşlarım Uz. Dr. Özlem ALTUNEL, Dr. Nermin CALDA ve beraber çalışma mutluluğuna sahip olduğum tüm mesai arkadaşlarıma,

Tezimin girişimsel yöntemlerinde özverili bir şekilde yardım eden Hem. Gülseren KUŞTUTAN'a, Uzmanlık eğitimimin her anında yardımcı olan Tuncay AŞKIN, Erdal TÜYSÜZ, Ziya KALAYCI, Elif ŞİMŞEK, Cafer GÖKÇEK'e,

Tezimin psikososyal stres konusunda sabırla çalışmalara katılan Banu ZORLUTUNA'ya, Uz. Dr. Fatih SALMAN'a, tezimin etik kurul onayından tamamlanmasına kadar tüm aşamalara can-ı gönülden katılan sayın hocam Prof. Dr. Kamil PEMBEÇİ'ye, can dostum Feride SABIRLI'ya, ve tüm gönüllülere,

Uzman olmama kadar her an yanımda desteklerini hissettiğim, beni bugünlere getiren sevgili ailem; annem Canan, babam Oğuz, ve canım kardeşim Volkan Murat USLU'ya,

Tezimi yazabilmem için büyük özveriyle en uygun koşulu sağlayan candan ailem; İpek, Kamil ve Ayşegül ÖZÜNAL'a,

Desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim, tezime benden çok katkısı olan, hayatımın eşi Mustafa ÖZÜNAL'a ve henüz 5 aylık olmasına rağmen çalışmama imkan veren, anlayış gösteren biricik tatlı kızımız Defne ÖZÜNAL'a,

Teşekkürü bir borç bilirim.

Zeynep Güneş ÖZÜNAL
İstanbul 2010

ÖZET

Stres yaşam için temel koşuldur. Bu çalışmada sağlıklı gönüllülerde stres yanıtı elektrofizyolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmiş ve renin anjiyotensin sisteminin rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Bu yanıtta egzersizin etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Stres modeli olarak bir psikososyal stres testi olan Trier Sosyal Stres Testi (TSST) ve soğuk stresi testi kullanılmıştır. Gönüllülerin stres yanıtları kortizol, Plazma Renin Aktivitesi (PRA), Anjiyotensin II (ANG II), kan basıncı ve nabız dakika sayısı ve işitsel uyarılmış potansiyel parametreleriyle araştırılmıştır. Sekiz ay yürüyüş egzersizi yapmaları planlanan gönüllülerin stres yanıtları ve egzersiz performansları tekrar değerlendirilmiştir. Sonuç olarak psikososyal stres testi ile kortizol, PRA, ANG II ve kan basıncı ortalamalarında artış bulunmuştur. Soğuk stresi testi ile kortizol ve kan basıncı ortalamalarında artış, işitsel uyarılmış potansiyel bileşenlerinde farklılaşma saptanmıştır. Stres ve egzersiz konuları birden çok disiplini ilgilendirdiği, bilimsel bilginin topluma çevriminin de önemli olduğu için çevrimsel bilim açısından heyecan verici bir araştırma alanıdır. Gelecekte çevrimsel araştırma yöntemleri kullanılarak planlanacak çalışmalar gelecekte stres yanıtı konusunu aydınlatmaya yardımcı olacaktır.

Stres, Renin Anjiyotensin Sistemi, Egzersiz, Uyarılmış potansiyeller

ABSTRACT

Stress is a common condition for life. In this study stress response is investigated with both electrophysiological and biochemical parameters. Renin angiotensin system's role and effect of chronic exercise on this response is also aimed to be explored. A psychosocial stress test Trier Social Stress Test and cold pressor tests are used in the study. Stress response of healthy volunteers is detected with cortisol, PRA (Plasma Renin Activity) and Angiotensin II (ANG II), blood pressure, heart rate and auditory evoked potential parameters. After eight months of walking exercise volunteers stress response and exercise performance are reevaluated. As a result elevation of mean cortisol, PRA, ANG II, blood pressure is detected with psychosocial stress test. Cold pressor test led to blood pressure, cortisol increase and change in evoked potential parameters. Stress, renin angiotensin system and exercise are multidisciplinary topics and they are exciting research areas for translational research. Following researches using translational science methods will help to enlighten stress response.

Stress, Renin Angiotensin System, Exercise, Evoked potentials

I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
A. Stres.....	2
B. Renin Anjiyotensin Sistemi.....	3
C. Egzersiz	5
D. Olaya ilişkin potansiyeller	6
III. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	12
A. Gönüllülerin çalışmaya dahil edilmesi	12
B. Egzersiz kapasitesinin tayini ve egzersiz reçetesinin verilmesi	14
C. Egzersizin etkisinin değerlendirilmesi.....	15
D. Psikososyal Stres Testi yanıtının değerlendirilmesi	18
E. Soğuk stres yanıtının değerlendirilmesi	30
IV. BULGULAR.....	36
A. Egzersizin ve etkisinin değerlendirilmesi.....	36
B. Psikososyal Stres Testi yanıtının değerlendirilmesi	39
C. Soğuk Stres yanıtının değerlendirilmesi	44
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	58
VI. KAYNAKLAR.....	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil II-1 Algılanan uyarıya verilen yanıt.....	2
Şekil III-1 Çalışma Tasarımı.....	13
Şekil III-2 Egzersizin öznel olarak değerlendirildiği form.....	16
Şekil III-3 Psikososyal stres testi protokol akışı.....	24
Şekil III-4 Algılanan stres ölçeği.....	25
Şekil III-5 Görsel Analog Ölçeği.....	26
Şekil III-6 Kan basıncı takip formu.....	27
Şekil III-7 Psikososyal stres testi zaman çizelgesi.....	28
Şekil III-8 Soğuk Stres yanıtını değerlendirme formu.....	35
Şekil IV-1 Egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası ölçütler.....	37
Şekil IV-2 Egzersiz öncesi ve sonrası endurans zamanı.....	38
Şekil IV-3 Psikososyal stres testi ile kortizol düzeyleri.....	39
Şekil IV-4 Psikososyal stres testi ile PRA düzeyleri.....	40
Şekil IV-5 Psikososyal stres testi ile ANG II düzeyleri.....	41
Şekil IV-6 Psikososyal stres testi ile kan basıncı ölçümleri.....	42
Şekil IV-7 Soğuk stresi ile kan basıncı değişiklikleri.....	44
Şekil IV-8 Mismatch Negativity paradigmasının standart uyararıyla (S1) elde edilen yanıtlar.....	46
Şekil IV-9 Mismatch Negativity paradigmasının standart uyararıyla (S1) elde edilen yanıtların kanallara ve gruplara göre karşılaştırması.....	47
Şekil IV-10 Mismatch Negativity paradigmasının deviant uyararıyla (S2) elde edilen yanıtlar.....	48
Şekil IV-11 Mismatch Negativity paradigmasının deviant uyararıyla (S2) elde edilen yanıtların kanallara ve gruplara göre karşılaştırması.....	49
Şekil IV-12 Mismatch Negativity paradigmasında elde edilen fark dalgaları.....	50
Şekil IV-13 Mismatch Negativity paradigmasıyla elde edilen fark dalgalarının kanallara ve gruplara göre karşılaştırması.....	51
Şekil IV-14 Oddball – Novelty paradigmasının standart (S1) uyararıyla elde edilen yanıtlar.....	52
Şekil IV-15 Oddball Novelty paradigmasının standart uyararı (S1) ile elde edilen yanıtların kanallara ve gruplara göre karşılaştırması.....	53
Şekil IV-16 Oddball – Novelty paradigmasının hedef (S2) uyararıyla elde edilen yanıtlar.....	54
Şekil IV-17 Oddball Novelty paradigmasının hedef uyararıyla (S2) elde edilen yanıtların kanallara ve gruplara göre karşılaştırması.....	55
Şekil IV-18 Oddball – Novelty paradigmasının novel uyararıyla (S3) elde edilen yanıtlar.....	56
Şekil IV-19 Oddball Novelty paradigmasının novel uyararı (S3) ile elde edilen yanıtların kanallara ve gruplara göre karşılaştırması.....	57

I. GİRİŞ VE AMAÇ

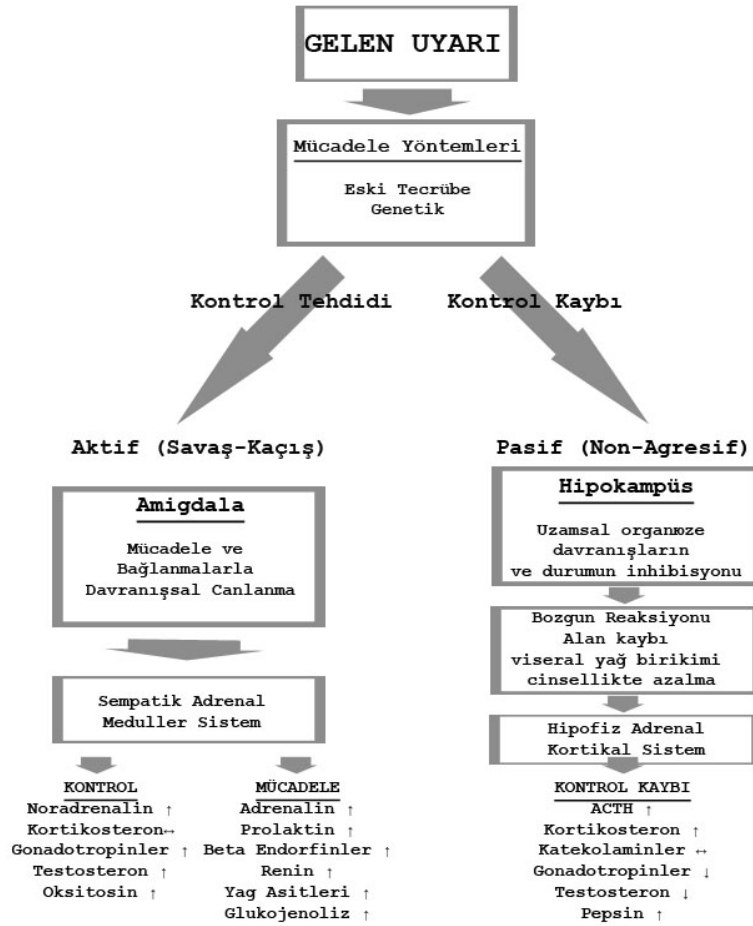
Stres yaşam için temel koşuldur. Sağlığın korunmasında ya da hastalıkların oluşmasında önemli rol alır. Yağız Üresin'nin uzmanlık tezinin girişinde belirttiği gibi, stres yaygın kullanılan bir kavram olsa da doğru ve yerinde kullanılmamaktadır¹. Bundan tam 20 yıl sonra Şubat 2010 tarihli bir günlük gazetenin² sağlık ekinde bir doktorun “kalp krizlerinin en önemli nedenlerinden biri olarak çağımızın hastalığı stres” açıklamasında bulunduğunu görmekteyiz. Bu ve benzeri tanımlamalar stres kavramının toplum tarafından yanlış algılanmasına, stresle mücadele etmek için planlananların “her şeyden uzak, deniz kenarında küçük bir evde yaşasam” şeklinde olmasına yol açmaktadır. Oysa ki stres yanıtı yaşamı var eden yaşam için bir mücadeledir. Bu tezde diğer birçok araştırmacının yaptığı gibi Selye'nin 1936'da ortaya attığı tanım kullanılacaktır. Selye stresi “organizmanın karşılaştığı herhangi bir istem karşısında gösterdiği spesifik olmayan yanıt” olarak tanımlamıştır. Organizmanın stresi nasıl algıladığı ve stres etkeni karşısında ne gibi bir çözüme yönelik davranışa girdiği ya da girmediği stresin organizmaya yapacağı etkiler bakımından önemlidir^{3,4,5,6}. Stres yanıtının bu karmaşık yapısı, Nietzsche'nin “öldürmeyen her şey güçlendirir” savını destekliyor gibi gözükmektedir. Bir stres olarak egzersizin olumlu etkileri organizmanın stresi nasıl algıladığı ve stres yanıtıyla ilişkilendirilebilir. Stres yanıtını araştırmak için kullanılan hayvan ve insan modelleri mevcuttur. Birçok hayvan modelinde olduğu gibi stres modellerinde de sonuçlarıyla birebir insanda stres yanıtı hakkında çıkarsama yapmak mümkün olamamaktadır. İnsan stres araştırmalarında ise uygulamada zorluklar yaşanmakta gerçek hayattaki koşullar laboratuarda yeterince taklit edilememektedir. Stres hayvan deneyleri sonuçlarının insan çalışmalarına aktarılması, klinik araştırmalarda elde edilen sonuçlarının tekrar hayvanlarda derinlemesine araştırılmasını, çok sayıda disiplinin bir arada çalışmasını hedef alan çevrimsel bilim açısından çok önemli bir örnektir.

Bu çalışmada sağlıklı gönüllülerde stres yanıtı elektrofizyolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmiş ve renin anjiyotensin sisteminin rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Bu yanıtta egzersizin etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

A. Stres

Hans Selye “organizmanın karşılaştığı herhangi bir istem karşısında gösterdiği spesifik olmayan yanıt” olarak tanımladığı stres yanıtını “genel adaptasyon sendromu” adı altında “alarm reaksiyonu”, “direnç” ve tükenme aşamalarına ayırmıştır. Ayrıca stres karşılaşma süresine göre akut, kronik; kaynağına göre içsel-dışsal, fiziksel-psişik, kaçınılabılır-kaçınılmaz gibi başka sınıflara da ayrılabilir. Stresin algısı verilen yanıtta oldukça önemlidir^{7,8,9}.



Şekil II-1 Algılanan uyarıya verilen yanıt.

(Bjorntorp P, Holm G, Rosmond R, Folkow B. Hypertension and the Metabolic Syndrome: Closely Related Central Origin? ¹⁰den uyarlanmıştır.)

Stres yanıtını hipertansiyon ile metabolik sendromu ilişkilendiren bir iletişim ağı olarak değerlendirmek uygun olacaktır¹⁰. Gelen uyarı önceki deneyimlere ve genetiğe göre farklı mücadele yolları ile karşılanır. Bunlardan biri kontrol tehdidi karşısında aktif olan savaşıma-kaçma paternidir. Başlıca sempatik sinir sistemi etkisiyle katekolaminlerin rol aldığı stres yanıtını temsil eder. Kontrol kaybedildiğinde ise pasif süreç devreye girer. Hipotalamohipofizer sistem hakimiyetinde yanıtı hazırlar.

Stres yanıtı değerlendirmek ve bu yanıtta girişimlerin etkisini araştırmak üzere farklı yöntemler denemiştir. Bunlardan psikososyal stres yanıtı oluşturan Trier Sosyal Stres Testi en sık kullanılan tekrarlanabilir testlerden birisidir¹¹. TSST’de cinsiyetin, yaşın, kişilik özelliklerinin, sosyal çevrenin ve genotipin bireyin akut stres yanıtını şekillendirdiği gösterilmiştir¹². Bu çalışmada kullanılan test protokolü ile ilgili ayrıntılar yöntemler bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Düzenli egzersiz yapan grup ile yapmayan iki grup sağlıklı gönüllünün stres yanıtını değerlendiren araştırmalarda düzenli egzersiz yapan grubun daha düşük Kortizol, kalp hızı yanıtı verdiği gösterilmiştir^{13,14}.

İnsanlarda stres oluşturma yöntemlerinden bir diğeri ise soğuk stresi uygulamasıdır. Buzlu 0°C suya elin sokulması ile oluşturulur. Daha uzun süreli araştırmalarda dayanabilirliği sağlamaya yönelik 10°C soğuk su kullanılarak uyarlanabilmiştir¹⁵. . Bu yöntemle olaya ilişkin potansiyellerle soğuk stres yanıtını değerlendiren araştırmalar mevcuttur³⁹.

Kortizol tükürükte sıklıkla araştırılan hormonlardan biridir. Girişimsel olmaması, tükürüğün stres oluşturmada toplanabilmesi özellikle kullanımını arttırmıştır. Akut stres araştırmalarında ve kronik strese maruz kalmış topluluklarda yapılan araştırmalarda kullanılmıştır¹⁶.

B. Renin Anjiyotensin Sistemi

Renin anjiyotensin sisteminin hikayesi Tigerstedt ve Bergman’ın 1898’de yaptığı çalışmalarla başlamıştır¹⁷.Klasik renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktif son ürünü, bir oktapeptit olan anjiyotensin 2 (Ang II) başlangıçta perifer kaynaklı bir hormon olarak tanımlanmıştır. Öncül molekülü anjiyotensinojen karaciğerden kaynaklanır ve böbrek renini aracılığıyla inaktif dekapeptit anjiyotensin 1’i açığa çıkarır. Anjiyotensin I Ang II’ye başlıca akciğerde bulunan Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) tarafından dönüştürülür. Dolaşımdaki Ang II vazokonstriksiyon, aldosteron salınımı, sodyum ve su tutulumu, artmış sıvı alımı ve kan basıncının ve sıvı homeostazisinin düzenlenmesinde anahtar role sahiptir.

Ang II'nin bir çok organda lokal olarak oluşumu ve düzenlenmesinin keşfi doku Ang II'nin çok sayıda lokal dokuda önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ang II'nin dolaşıma enjeksiyonunun santral sinir sisteminde etkiler çıkarması beyinde bu peptidin reseptörlerinin varlığına işaret etmiştir. Dolaşan Ang II kan beyin bariyerine girmez. Kan kaynaklı Ang II'ye yanıt veren reseptörler bu ventrikül çevresi organlarda bu bariyerin dışında yerleşmektedir. Reseptör uyarılması sonucu olarak sıvı ve tuz alımının indüklenmesi ve kan basıncının artmasına sebep olmaktadır¹⁸. Kendi Ang II'sini üretebilen ve dolaşımdaki Ang II'nin ulaşamadığı kan beyin bariyerinin içerisindeki reseptörleri stimüle edebilen endojen beyin veya santral Ang II sisteminin varlığı daha sonradan açıklandı. Çoğu Ang II reseptörünün nöronlarda bulunduğu yeni görüntüleme yöntemleriyle tespit edildi. Dolaşan veya periferik ve beyin veya santral Ang II arasında fizyolojik bağlantıyı sağlayan yolaklar tespit edilmiştir. Beyindeki Ang II özellikle anjiyotensin 1 (AT1) reseptörleri üzerinden stres yanıtını düzenlemede rolü vardır. AT1 reseptörleri hipotalamo-hipofizer aks ile ilişkili hipotalamik alanlarda özellikle yoğunlaşmıştır. AT1 reseptörleri bütün hipotalamo-hipofizer aks boyunca yoğunlaşmıştır. Hipotalamo-hipofizer aks boyunca özellikle stres yanıtını kontrol eden merkezlerde AT1 reseptörleri yoğun bir şekilde bulunmaktadır. Stres sırasında hem perifer hem de santral Ang II sistemleri uyarılır, Ang II seviyeleri ve AT1 reseptör ekspresyonu artar farklı stres tipleri periferik sempatik sinir stimülasyonu ile renin aktivitesini ve böylece dolaşan Ang II üretimini artırırlar. Daha fazla dolaşan Ang II beyin AT1 reseptörlerini uyarır, susamayı, sıvı tutulumunu, kan basıncını, kardiyak ritm ve hormon salınımını artırır. Ek olarak stres beyin Ang II konsantrasyonunu artırır. Ang II stresle ilişkili artmış vasopressin salınımında yer alır. Stres yanıtının AT1 reseptörleri üzerinden düzenlenmesi sadece hipotalamo-hipofizer aks ve sempato-adrenal sistem ile sınırlı kalmayıp daha yüksek seviyelerde santral düzenleyici etkilere sahiptir^{19,20}. Araştırmalar Ang II AT1 reseptör blokajının olası yeni terapötik etkilerini göstermektedir. ANG II'yi başlıbaşına önemli bir stres hormonu olarak tanımlayan araştırmacılar vardır²¹. ANG II'nin HPA aks aktivitesini hem hipotalamik hem hipofizer düzeyde direk olarak rol aldığını gösteren kanıtlar artmaktadır. ANG II AT1 reseptörü blokeri losartan ve kandesartanın stres yanıtında artan plazma glukozu, kortikosteron ve katekolamin düzeylerini engellediğini gösteren hayvan çalışmaları mevcuttur^{22,23}.

C. Egzersiz

Fiziksel aktivite insanın en temel fonksiyonlarından birisidir. İnsanoğlu tarihinden beri yaşamını buna borçludur. Avcı yoplayıcı toplumlarda insanlar yiyecek bulabilmek için uzun mesafeler yürümek, yakalamak veya kaçmak için hızlı koşmak zorunda kalıyordu. Yiyecek genellikle elde edilmesi zor ve sınırlıydı. Bu da insan vücudunun açlık zamanlarına dayanabilmesini sağlayan enerjiyi korumaya adapte olmasını sağladı. Toplumlar geliştikçe insan kas gücü çiftçilik, taşıma, inşa etme gibi işlerde kullanılmaya devam etti. Özellikle 21. yüzyılın başından itibaren insan yaşamından fiziksel aktivite gittikçe uzaklaştı ve insanlar sağlıklı ve iyi olma hali için önemini yoksaymaya başladılar²⁴.

Fiziksel aktivite adından da anlaşılacağı gibi; işte, günlük aktiviteler sırasında veya boş zamanlarda fiziksel olarak aktif olma halidir. Egzersiz ise genellikle boş zamanlarda kişinin fiziksel durumunu iyileştirme niyeti ile yapılan fiziksel aktivitedir. Fiziksel aktivite ve egzersiz genellikle birbirlerinin yerine kullanılabilirken aslında egzersiz, fiziksel aktivitenin bir alt tipidir. Genellikle özelliği planlanmış vücut hareketlerinden oluşur. Egzersize örnek olarak, işten ya da okuldan sonra gidilen bir dans dersi verilebilir. Egzersiz denmesinin nedeni kişinin rutin aktivitelerine ek olarak yapılmasıdır. Mektupları dağıtmak için yol yürüten bir postacıyı ele alırsak fiziksel aktif bir işi olduğunu söyleyebiliriz. Nasıl tanımlanırsa tanımlansın bütün bu hareketlerin (egzersiz ya da fiziksel aktivite) ortak paydası kalori harcanmasıdır.

Sedanter yaşam tarzı önlenemez ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. Fiziksel aktivite yoğunluğu ile kardiyovasküler mortalite arasında ters doğrusal bir ilişki mevcuttur. Yani fiziksel aktivite azlığı ile kalp damar hastalıklardan ölümlerin sıklığı ilişkilidir. Daha da ötesi düzenli fiziksel aktiviteye başlamak kalp damar hastalıkları, tip 2 diabetes mellitus, osteoporoz, depresyon, obezite, meme kanseri, kolon kanseri ve yaşlılarda düşme riskini azaltmaktadır²⁵. Fiziksel aktivitenin saymakla bitmez sağlık faydaları nedeniyle sağlıklı erişkinler için fiziksel aktivite miktarı ve sıklığı konusunda önerilerde bulunan çeşitli toplum sağlığı kılavuzları yayınlanmıştır. Amerikan Kalp Derneği, Amerika Genel cerrahlar, Hastalıkları kontrol etme ve önleme merkezi (CDC) Amerikan spor tıbbı Birliği en azından haftanın çoğu gününde olmak üzere, tercihen hergün, en az 30 dakika orta yoğunluklu fiziksel aktivite salık vermektedir.

Fiziksel aktivitenin artırılmasının özendirilmesi sağlık politikalarında da yerini almıştır. Sağlık Bakanlığına Bağlı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve

Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığında Obezitenin Önlenmesi ve Fiziksel Aktiviteler Şube Müdürlüğü konunun önemini vurgulamış arttırılmasına yönelik eğitim filmleri hazırlamıştır²⁶. Sivil toplum kuruluşları da fiziksel aktivitenin azlığına bağlı hastalıkların önlenmesine yönelik girişimleri vardır. Bunlardan Ateroskleroz Derneği fiziksel aktivitenin önemini vurgulayan hekimlere yönelik “ateroskleroz ve yaşam tarzı” toplantıları düzenlemenin yanı sıra Milli Eğitim bakanlığı ile işbirliği içinde ilköğretim öğrencilerine yönelik eğitim filmi hazırlamıştır²⁷.

Bütün bu çabalara rağmen Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından 2002 yılında yapılan “Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım” araştırma raporuna göre toplum genelinde düzenli olarak fiziksel aktivite yapanların tüm toplum için oranının %3,5 düzeyinde olduğu görülmüştür. Diğer bir deyişle toplumun %96,5’i düzenli olarak fiziksel aktivite yapmamaktadır. Bunun çeşitli sebepleri bulunmaktadır. Medya yoluyla fiziksel aktivitenin özendirilmesi sağlık kurumlarında planlanması evde egzersiz programlarının teşvik edilmesi gibi çeşitli yöntemlere başvurulsa da dünyada da fiziksel aktivite azlığı önüne geçilmesi zor şeyler arasında bulunmuştur.

Egzersiz kendisi de bir stres olarak yanıt oluşturmaktadır. Fiziksel aktivite artışının hipotalamohipofizer ve otonom sinir sistemi yanıtını azaltabilmekte, muhtemelen egzersize bağlı olarak bir stres yanıt adaptasyonu gelişmekte ve sadece fiziksel stres etmenlerine karşı değil aynı zamanda mental stres etmenlerine stres yanıtını da etkilemiştir.²⁸

D. Olaya ilişkin potansiyeller

1929’da Hans Berger’in kafa derisine elektrot yerleştirerek insan beyninin elektrik aktivitesinin ölçülebileceğini gösteren deneyler bildirmiştir. O dönemin aksiyon potansiyeli ile uğraşan nörofizyologları bu yavaş ve ritmik dalgaların artefakt olabileceğini düşünmüşlerdir. Saygıdeğer fizyolog Adrian da insanda EEG aktivitesi gözlemlemiş ve diğer araştırmacılar da Berger’in araştırmalarının ayrıntılarını doğrulamıştır. Bulgular EEG fenomeninin kabulüne yol açmıştır. Takip eden onyıllardan sonra EEG bilimsel ve klinik kullanımda faydalı olabileceğini ispatlamıştır. Ham haliyle EEG beyin aktivitesinin çok hantal bir ölçümdür ve kognitif sinirbilimin odak noktası olan yüksek özgüllükteki nöronal işleyişi EEG ile değerlendirmek çok zordur. EEG yüzlerce nöral kaynağın aktivitesinin toplamının karışımını temsil etmektedir ve bu her bir nörokognitif süreci ayırmayı zorlaştırmaktadır. EEG içine gömülü olan özgün duysal kognitif ve motor olaylarla ilişkili yanıtları daha sofistike yöntemler bulunsa da basit ortalama alma tekniğiyle ekstrakte etmek

mümkündür. Özgün olaylarla ilişkili elektriksel potansiyellere olaya ilişkin potansiyel denilmektedir.

Olaya ilişkin potansiyellere dair ilk kayıtlar Pauline ve Davis tarafından 1939'da gerçekleştirilmiştir. Ancak modern anlamda olaya ilişkin potansiyellerin araştırılması dönemi 1964'te Grey Walter ve arkadaşları tarafından ilk kognitif olaya ilişkin potansiyel bileşenini tanımlanmasıyla başlamıştır^{29,30}.

Grey Walter ve arkadaşlarının çalışmasında deneklerin bir uyarıcı sinyali takiben 500-1000 ms sonra bir hedef uyarana verdikleri yanıt kaydedilmiştir. Bu deneyde ortaya çıkan bulgu herhangi bir görev olmadığında bu iki uyarının her ikisinin de benzer ve beklenebilir bir olaya ilişkin potansiyel yanıtı verdikleri, ancak örneğin hedef uyarı fark ettiklerinde bir butona basmalarının istenmesi gibi bir görev verildiğinde uyarıcı sinyal ve hedef uyarın arasındaki intervalde ve özellikle frontal elektrot bölgelerinde büyük bir negatif voltaj kaydedilmiş olmasıdır. Bu durum “contingent negative variation – CNV” (şartlı / umulmadık negatif varyasyon) olarak adlandırılmıştır³¹. Bu negatif voltaj açık şekilde bir algısal yanıt değildir, aksine deneğin geleceğini bildiği hedef uyarana karşı hazırlanmasını ifade ettiği düşünülür. Heyecan verici bu bulgu pek çok araştırmacının olaya ilişkin potansiyellere dair araştırmalar yapmaya başlamasının öncüsü olmuştur^{29,30}.

Bunu izleyen önemli ilerleme P3 bileşeninin tarafından keşfidir³². Bu deneyde eğer ki denekler bir sonraki uyarının niteliğini öngöremiyorlarsa, uyarıyı takiben ve uyarıdan yaklaşık 300 ms. sonra pik yapan geniş pozitif bir dalga ortaya çıktığı belirlenmiştir (orijinal deneyde işitsel ve görsel olarak iki farklı uyarın mevcuttu), Eğer uyarıların modalitesi öngörülebilir şekilde deneğe verilirse bu dalganın amplitüdünün çok daha küçük olarak ortaya çıktığı gözlemlenmiştir³³. İşte ortaya çıkan bu pozitif dalga P3 veya P300 olarak adlandırılmıştır.

Olaya ilişkin potansiyeller ilk yayınlarda “uyarılmış potansiyeller” (evoked potentials – EPs) olarak adlandırılır. Bunlar gerçekten de spontan elektroensefalogram kayıtların gözlemlenen ritmik paternlerden farklı olarak belirli bir uyarın tarafından “uyarılmış” elektriksel “potansiyellerdir”. Ancak araştırmalar ilerledikçe bu terimin gözlemlenen fenomeni tam olarak karşılayamayacağı ortaya çıkmış ve bunun yerine “olaya ilişkin potansiyeller” terimi ortaya atılmıştır^{29,34}.

Bu alanda karşılaşılabilecek başka kavramlar da mevcuttur. Bunlar arasında sıklıkla karşılaşılanlar olarak aşağıdakiler sayılabilir^{29,32}:

Uyarılmış yanıt (evoked response) – Uyarılmış potansiyel (evoked potential) terimiyle aynı anlama gelir.

Beyin sapı uyarılmış yanıtı (brainstem evoked response – BER) – Bunlar işitsel uyaranlara yanıt olarak ve uyarımı takibeden ilk 10 ms içerisinde kaydedilen küçük amplitüdü olaya ilişkin potansiyellerdir. Genellikle klinik odyolojide kullanılırlar. Bazı yayınlarda aynı anlamda kullanılmış şekilde “işitsel beyinsapı yanıtları” (auditory brainstem responses – ABRs) veya “beyin sapının işitsel uyarılmış yanıtları” (brainstem auditory evoked responses – BAERs) terimleriyle de karşılaşılabılır.

Görsel uyarılmış potansiyeller (visual evoked potential – VEP) – Bu terim genellikle klinik kapsamda ve vizüel sistem patolojilerinin araştırılmasında kullanılan görsel uyaranlara yanıt olarak oluşan olaya ilişkin potansiyelleri ifade etmek amacıyla kullanılır. Bu terimin bir diğer varyantı “görsel uyarılmış yanıt”tır (visual evoked response – VER).

Uyarılmış yanıt potansiyeli (evoked response potential – ERP) – Bu terim esasında uyarılmış yanıt (evoked response) ve olaya ilişkin potansiyel (event related potential) terimlerinin yanlılıkla bir arada kullanılması sonucu ortaya çıkmış bir terim olarak görülmektedir ve aynı kavramları ifade edecek şekilde kullanılmıştır.

İşitsel Duyusal Potansiyeller

Çok erken bileşenler

Uygun koşullarda işitsel bir uyarımı takip eden ilk 10 ms içerisinde bir dizi olaya ilişkin potansiyel dalgalarının gözlemlenmesi mümkündür. Bu dalgalar beyin sapındaki işitsel yollardan kaynaklanır ve bu yüzden beyin sapı uyarılmış yanıtı veya işitsel beyin sapı yanıtları olarak adlandırılır. Bu dalgalar kognitif fonksiyonlardan ziyade işitsel fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılır.

Bu dalgaları 10 – 50 ms aralığında görülen orta latanslı aktivite izler. Bu dalgalar kaynağını medial genikulat nükleustan ve primer işitsel korteksten alır ve işitsel dikkatle ilişkilidir. Bunu da yaklaşık 50 ms. civarı ortaya çıkan ve en geniş olarak frontosantral elektrot bölgelerinde gözlemlenen P1 dalgası izler.

N1

Görsel N1 dalgasında olduğu gibi işitsel dalgasının da birkaç alt bileşeni vardır. Bunlardan birincisi 75 ms civarında pik yapan ve temporal lobların dorsal yüzeylerinden çıkan frontosantral bir bileşendir. İkincisi 100 ms civarı pik yapan ve kaynağı bilinmeyen bir potansiyeldir. Üçüncüsü ise 150 ms civarında pik yapan superior temporal girustan kaynaklanan ve daha lateral dağılım gösteren bir bileşendir. N1 dalgası dikkatle ilişkilidir.

Mismatch negativity – Uyumsuzluk negativitesi

Uyumsuzluk negativitesi deneklere uyarın olarak verilen bir dizi benzer uyarınlar arasına ratlantısal aralıklarla farklı bir uyarın yerleştirildiğinde gözlemlenir. Uyumsuz – deviant uyarın özellikle santral hattaki elektrotlarda belirgin olan ve tipik olarak 160 ms ile 220 ms arasında pik yapan negatif bir dalga ortaya çıkartır. Uyumsuzluk negativitesi denek uyarınlara dikkatini vermediği durumlarda dahi ortaya çıkar. Uyumsuzluk negativitesinin mevcut uyarın ile müteakip uyarının duyuşal hafıza iziyle karşılaştıran otomatize süreçlerle ilişkilili olduğu düşünölmektedir.

N2 ailesi

Tekrar eden ve hedef niteliği taşımayan uyarınlar negatif bir yanıt oluşturur. Bu N2'nin en basit halidir. Eğer bu uyarınların arasına nadir fakat farklı uyarınlar (deviant uyarınlar) yerleştirilirse N2 latans bölgesinde daha geniş amplitüdü bir dalga gözlenir. Eğer deviant uyarınlar hedef niteliği taşıyorlarsa söz konusu olan bir önceki bahiste sözü edilen uyumsuzluk negativitesidir. Uyumsuzluk negativitesi bu anlamda N2a olarak da adlandırılabilir. Eğer deviant uyarınlar aynı zamanda hedef niteliği de taşıyorlarsa bu durumda N2 etkisi daha geç bir latansta gözlemlenir ve N2b olarak da adlandırılır. Hedeflerin sıklığı azaldıkça bu dalganın amplitüdü de artar. N2b uyarını kategorize etme sürecinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Gerek görsel gerekse de işitsel uyarınlar eğer bir hedef

niteliği taşıyorsa bir N2 bileşeni ortaya çıkarabilir. Ancak bu etki işitsel uyarılar için santral bölgelerde, görsel uyarılar için posterior bölgelerde daha belirgin olarak gözlemlenmektedir. Görsel uyarılarda eğer uyarılardaki varyasyon uzaysal yerleşimle ilgili ise gözlemlenen N2 dalgası posterior kontralateral bir yerleşim gösterir, yani posterior elektrot bölgelerinde ve hedefin yerleşimine göre diğer yönde görülür. Bu dalgaya N2pc adı verilmiştir. N2pc dalgası hedeflerin sıklığıyla ilişkili değildir ve hedefin lokalizasyonuna yöneltilmiş uzaysal dikkati ve muhtemelen çevreleyen hedef olmayan uyarıların supresyonunu yansıtır. Görsel çalışma hafızası görevlerinde de bir kontralateral negatiflik gözlemlenir ve bu da çalışma hafızasının sürdürülmesi ile ilişkilidir^{29,30}.

P3 ailesi

P3 dalgası zaman aralığında birkaç birbirinden ayrı olaya ilişkin potansiyel bileşeni mevcuttur.

İlk ayırım 1975'te Squires ve Hillyard tarafından yapılmıştır. Bu ekip frontalde maksimum olan bir P3a bileşeni ve parietalde maksimum bir P3b bileşenini tanımlamıştır. Bu bileşenlerin her ikisi de tonal yapıda veya yoğunluğunda öngörülemeyen ve sık olmayan değişimler sonucunda ortaya çıkmaktadır, P3b bileşeni ancak bu değişimler hedef niteliği taşıdığına gözlemlenir. Genellikle tek başına P3 veya P300 terimi kullanıldığında kastedilen P3b'dir.

Bazı çalışmalar bir dizi uyarı dizisi içerisine serpiştirilen beklenmeyen, alışılmadık veya şaşırtıcı uyarıların (novel uyarılar) frontalde P3 benzeri bir yanıt oluşturduğunu göstermiştir^{29,30}.

P3 bileşeninin amplitüdü denekler görev için ne kadar zorlanırlarsa o kadar artar. Bu anlamda P3 göreve ayrılan "kaynakların" bir göstergesi olarak kabul edilebilir (27). Ancak P3 amplitüdü verilen bir uyarının hedef olup olmadığına denek tarafından ayırımının yapılamadığı durumlarda düşer. Bu durumda görevin zorluğu arttıkça veya deneklerin kognitif fonksiyonları azaldıkça P3 amplitüdünün artması beklenir, öyle bir noktaya kadar ki hedefin zorluğu çok artırılırsa veya kognitif fonksiyonlar ileri derecede bozulmuşsa bu defa denekler verili uyarının hedef mi hedef olmayan bir uyarı mı olduğunu ayırt edememeye başlarlar ve P3 amplitüdü düşer^{29,30}.

Bu anlamda (P) hedef uyarının olasılığı (hedef uyarın / hedef olmayan uyarın oranı); (U) kesinsizliği ve (R) ayrılmış kaynakları ifade etmek üzere P3 amplitüdünün formülü şu şekilde belirlenebilir.

$$P3 \text{ amplitüdü} = U \times (P + R)$$

P3 amplitüdü uyarının görev niteliğinin olasılığına bağlı olduğuna göre; P3 dalgası uyarının hedef kurallarına göre kategorize edilmesi neticesinde ortaya çıkmaktadır görüşüne ulaşılabilir. Buna bağlı olarak uyarın kategorizasyonunu bozan her türlü durum P3'ün latansını uzatacaktır. P3 latansı bu kategorizasyon süreçlerine bağlı olduğu halde kategorizasyon sonrası süreçlerle bir ilişkisi yoktur. Yani bir uyarın "hedef" veya "hedef değil" şeklinde kategorize edildikten sonra verilecek yanıtın seçimi ve işleme konulması süreçlerine duyarlı değildir. Örneğin deneklerden "sağ" uyarınına sağ ellerindeki butona basarak, "sol" uyarınına da sol ellerindeki butona basarak yanıt vermeleri istendiği bir deneyle bunun tam tersi olarak "sağ" uyarınına "sol" ellerindeki butona, "sol" uyarınına sağ ellerindeki butona basarak yanıt vermeleri istendiğinde elde edilen P3 latansları birbirine eşdeğerdir^{29,30}.

III.GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma 19/3/2008 tarihinde 764 nolu sayı ile etik kurul toplantısında onaylandı. 3024 nolu tez projesi bilimsel araştırma projeleri birimince desteklendi. Çalışmaya etik kurul onay tarihinden sonra başlandı.

A. Gönüllülerin çalışmaya dahil edilmesi

Kişilere araştırma ayrıntılı bir şekilde anlatıldı. Soru sormaları için yeterli süre tanındı. Gönüllüler aydınlatılmış onam formunu okuyup imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

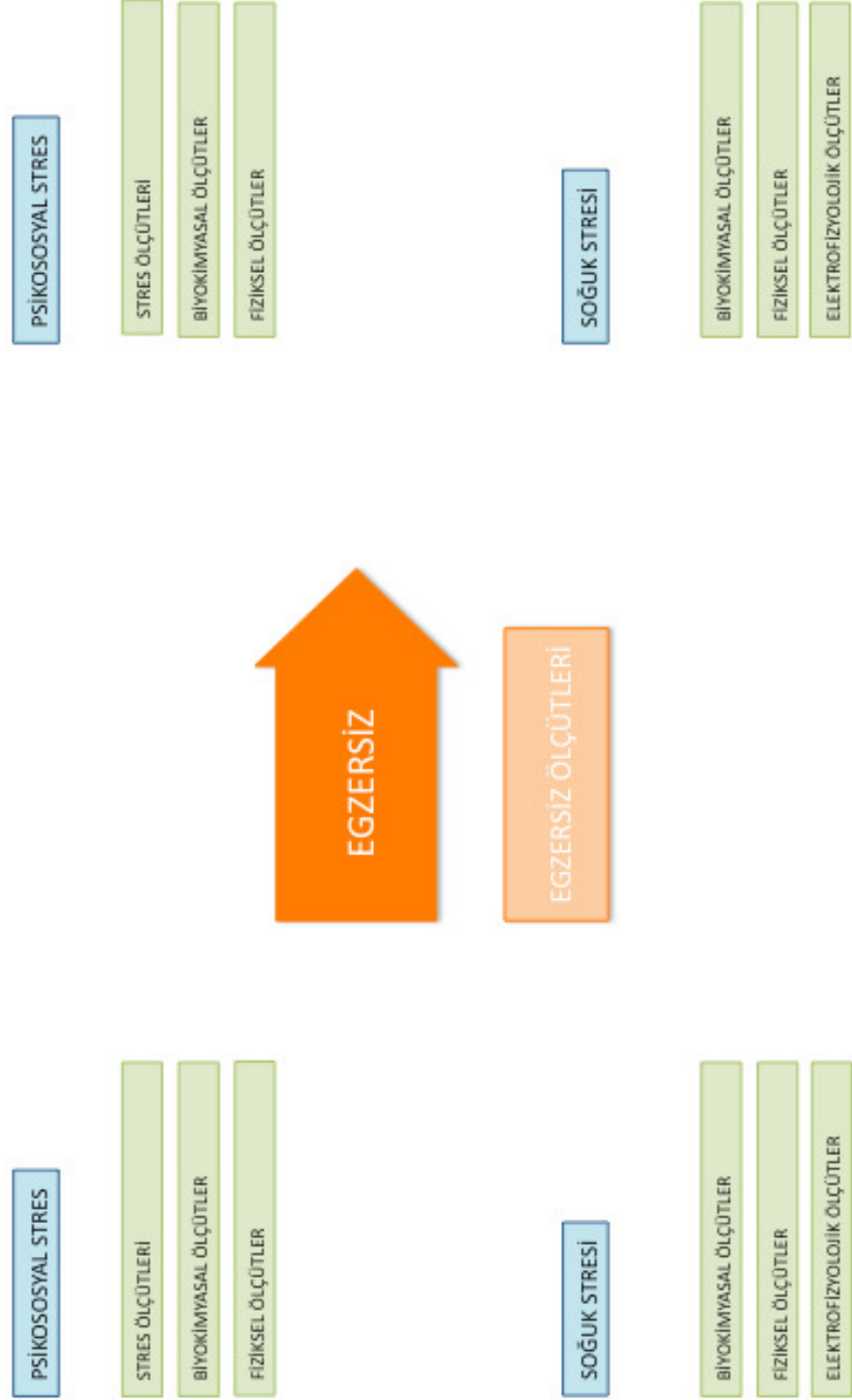
Gönüllülerin seçilmesi

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- 25-60 yaş arasında sağlıklı gönüllü olanlar
- Son 3 ayda düzenli egzersiz yapmıyor olanlar
- Kalp damar sistemi ve kas iskelet sisteminde egzersiz yapmasında bir engel olmayanlar
- Egzersiz yapmaya hevesli olanlar

Araştırmadan hariç tutulma kriterleri

- Bilinen psikiyatrik tanısı olanlar
- Herhangi düzenli ilaç tedavisi alanlar



Şekil III-1 Çalışma Tasarımı.

B. Egzersiz kapasitesinin tayini ve egzersiz reçetesinin verilmesi

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı Laboratuvarında Prof. Dr. Safinaz Yıldız'ın sorumluluğunda yapıldı.

Gönüllülerin ön değerlendirilmesi

Çalışmaya düzenli egzersiz yapmayan sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Sosyodemografik özellikleri kaydedildikten sonra ayrıntılı özgeçmişleri alındı, sistemik fizik muayeneleri egzersiz yapmalarına engel olabilecek lokomotor sistem ve kardiyovasküler sistem hastalıkları gibi hastalıklar göz önünde bulundurularak yapıldı. Boyları kaydedildi ve tartıları dijital TESS baskül ile ölçüldü.

Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Solunum fonksiyonları Spirobank dijital spirometre ile değerlendirildi. Fonksiyonel vital kapasite (FVC), 1. saniyedeki Zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁), FEV₁/FVC ölçümleri yapıldı. Solunum yollarında restriktif veya obstrüktif hava yolu hastalığı varlığı açısından ölçüm parametreleri incelendi.

Kardiyopulmoner ve Metabolik değerlendirme

Aerobik kapasitenin objektif değerlendirilmesi için kardiyopulmoner egzersiz testi yapıldı. Eşzamanlı 12 derivasyonlu EKG değerlendirilmesi için elektrotlar yapıştırıldı. Gönüllünün test sırasında iki yollu valv sistemi olan Rudolph maskesinden nefes alması istendi. Otururken EKG kayıtları, dinlenme O₂ kullanımı, nabız dakika sayısı ve kan basıncı değerlendirildi. Egzersiz stres protokolü olarak Bruce protokolü uygulandı. Protokol hız 13,4 m/dak. ve eğim her bir evre için %2 arttırılarak ilave 3 dakikalık evrelerle devam edildi. Bu sırada 3 elektrokardiyografik derivasyonun gerçek zamanlı kayıtları monitörde izlendi ve belirli aralıklarla çıktı kayıtları alındı. Kayıtlar 25mm/sn hızında yazdırıldı.

Oksijen tüketimi (VO₂) zirkonyum oksijen analizörü kullanılarak ölçüm yapan Sensormedics Metabolic Chart (Cortex metalyzer 3B, Germany) cihazıyla gerçekleştirildi. İstirahat metabolik hızı (MET değeri) hesaplandı. VO_{2max} maksimal egzersizin son 10 saniyesinde saptanan en yüksek değerlerin ortalaması alınarak hesaplandı. Test sırasında ekspirasyon

havasındaki karbondioksit hacmi (VCO_2) ölçüldü. Breath by breath yöntemi ile ölçülen VO_2 ve VCO_2 değerlerindeki dağılım grafiğinden V-slope yöntemi kullanılarak anaerobik eşik değeri saptandı.

Egzersiz önerileri

Fizik muayenelerinde ve solunum fonksiyon testlerinde egzersiz yapmalarına engel olmayan gönüllülerin maksimum VO_2 değerleri ve egzersiz yapmaları için uygun nabız aralıkları hesaplandı. Sağlıklı gönüllülere yürüyüş hızlarını belirlemeleri için nabız sayma yöntemi öğretildi. Haftada en az üç gün, en az 60 dakika verilen nabız aralıklarında yürümeleri önerildi.

C. Egzersizin etkisinin değerlendirilmesi

Spor hekimliğinde kardiyopulmoner ve metabolik değerlendirilmesi yapılan gönüllülerin her birine kendilerine göre hesaplanan nabız aralıklarında en az haftada üç gün yürüyüş yapmaları önerildi. 8 ay sonunda kardiyopulmoner ve metabolik değerlendirmeleri tekrarlandı. Egzersizin ölçülen parametrelere etkisi değerlendirildi. Egzersiz programına uyumlarının kendileri tarafından 100 üzerinden değerlendirilmesi istendi.

Trier Psikososyal stres testi aynı protokol ile tekrarlandı. Stres yanıtı değerlendirilmesi için tekrarlayan kan ve tükürük örnekleri, PRA, Anjiyotensin II ve Kortizol ölçümleri için alındı. Kan basıncı ve nabız dakika sayısı ölçüldü. Algılanan stres ölçeği ve görsel analog ölçeği uygulandı. Renin anjiyotensin sistemi ve Kortizol stres yanıtlarının egzersiz öncesi stres yanıtları ile karşılaştırılması planlandı.

Soğuk stres testi aynı protokol ile tekrarlandı. Kan basıncı nabız dakika sayısı daha önce ölçülen şekilde ölçüldü. Kortizol ölçümü için tükürük aynı yöntemle alındı. Soğuk stres yanıtında kortizol, kan basıncı, nabız dakika sayısı, uyarılmış potansiyel kayıtlarının stres yanıtları ile karşılaştırılması planlandı.

Ad,Soyad:

Araştırma için önerilen egzersiz programına uyumunuzu 100 üzerinden kaç olarak değerlendirirsiniz?

Egzersiz yapmanızı güçleştiren koşullar nelerdir?

Fiziksel aktivite artışı günlük yaşamınızı etkiledi mi?

Etkilediyse ne şekilde etkilediğini tarif eder misiniz?

şekil III-2 Egzersizin znel olarak değerlendirildiği form.

IL-6

IL-6 ölçümleri Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında ELISA yöntemi (Assay Pro IL-6 kit) ile gerçekleştirildi. Kuru tüple alınan ve santrifüjle ayrılan bölüm küçük hacimlere ayrılarak saklandı. Birden fazla dondurma çözünme siklüsünden kaçınıldı. Deney günü oda sıcaklığına getirilen örnekler ve standartlar Enzim immuno assay yöntemi ile çift olarak çalışıldı. IL-6 antikor ile 2 saat enkübe edildi. BioTek ELISA ELx800 okuyucu ile sonuçlar 450 nm'de ölçüldü. Yazılım aracılığı ile 4 parametrelili eğri çizildi ve örneklerin IL-6 değerleri saptandı.

Se-selektin

Se- selektin ölçümleri Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında ELISA yöntemi (Biosource se-selectin kit) ile gerçekleştirildi. Kuru tüple alınan ve santrifüjle ayrılan bölüm küçük hacimlere ayrılarak saklandı. Birden fazla dondurma çözünme siklüsünden kaçınıldı. Deney günü oda sıcaklığına getirilen örnekler ve standartlar Enzim immuno assay yöntemi ile çift olarak çalışıldı. ELISA ELx800 ile sonuçlar ölçüldü. Yazılım aracılığı ile 4 parametrelili eğri çizildi ve örneklerin se-selektin değerleri saptandı.

D. Psikososyal Stres Testi yanıtının değerlendirilmesi

Psikososyal stres protokolü olan Trier Sosyal stres testi tercih edildi. Bu test tekrarlanabilirliği ve geçerliliği açısından uygun bir testtir. Protokol sirkadiyen ritm göz önünde bulundurularak 8:30-12:00 arasında gerçekleştirildi.

Gönüllülerin önceki gün alkol almamaları ve yoğun egzersiz yapmamaları istendi. Sabah aç gelmeleri bazı gönüllülerin 12.30'a kadar süreceği ve bu da psikososyal stresin dışında açlık stresi oluşturacağı için istenmedi. Protokol gereği ilk tükürük örneği 30 dakikada alındığından yemekten sonra en az 30 dakika geçmesi gerektiği ilkesine uyuldu. Kadın gönüllülerin menstrual sikluslerinin lüteal fazında stres testine katılmaları sağlandı.

Gönüllüler laboratuara geldiklerinde oturtuldu. Beş dakika dinlendirildikten sonra her iki koldan kan basıncı ve nabız dakika sayısı ölçüldü. Test boyunca kan basıncı ölçümleri yüksek olan koldan alınmaya devam edildi. Diğer kola damar yolu açıldı ve IL-6 ve se-selektin ölçümü için kuru tüpe 4 cc kan alındı. Gönüllü bu odada 30 dakika yalnız bırakıldıktan sonra kan basıncı ve nabız dakika ölçümleri tekrarlandı. Kortizol tayini için tükürük alındı. Tükürük pamuk tamponun bir dakika çiğnetilmesi yöntemiyle alındı. Deney günü santrifüjle pamuktan ayrılan tükürük partiyonlanarak -40'ta saklandı. Renin anjiyotensin sistemi parametreleri için soğutulmuş EDTA'lı tüpe 6 cc kan damar yolundan alındı. Gönüllü stres testinin yapılacağı odaya araştırmacı tarafından eşlik edildi. Odada büyük bir masa, arkasında 2 komite üyesi, masanın yanında kamera bulunmaktaydı. Bir çizgi ile işaretlenmiş yerin diğer tarafında odanın ortasında bir mikrofon durmaktaydı. Araştırmacı her gönüllüye aynı açıklamayı yapmaya özen göstererek aşağıdaki metni söyledi.

“Sizin için önemli bir işe başvurduğunuzu ve sizi kişisel özelliklerinize göre değerlendirecek bir komite karşısında kendinizi tanıtmak üzere davet edildiğinizi hayal edin. Sizin göreviniz, komiteyi bu pozisyon için sizin en uygun aday olduğunuza dair ikna etmek üzere bir konuşma yapmak. Açıklamalardan sonra konuşmanızı hazırlamak için 10 dakikanız var. Daha sonra mikrofonun kayıt alabilmesi için bu çizginin arkasında duracaksınız, aynı zamanda video kamera ile de kayıt alınacak. Ses kaydınız ile daha sonra stresin paraverbal belirtilerini değerlendirmek üzere ses frekans analizi yapılacaktır. Kamera kayıtlarınız daha sonra davranış analizi için kullanılacaktır. Üyeler davranış analizi konusunda eğitim aldı ve davranışlarınızı uygun şekilde kaydedecekler. Beş dakika sürmesi beklenen konuşmanızın ardından komite tarafından açıklanacak yaklaşık beş dakika sürecek ikinci bir görev verilecek. Çalışma protokolü ile ilgili bir sorunuz var mı?”

Sorusu olan gönüllünün protokol ile ilgili soruları yanıtladıktan sonra gönüllü diğer odaya alındı. Konuşmasını hazırlarken ihtiyaç duyabileceği bir kalem ve kağıt verildi. Kağıdı konuşma yaparken yanında bulunduramayacağı konusunda bilgilendirildi ve 10 dakikalık süresi başlatıldı. Süre tamamlandıktan sonra kan basıncı ve nabız dakika sayısı ölçümleri alındı. Renin anjiyotensin bileşenleri değerlendirmek üzere soğutulmuş EDTA'lı tüpe kan alımı tekrarlandı. Komite karşısında konuşma yapacağı odanın kapısına geldiğinde içeri girmeden pamuk çığnetilerek Kortizol için tükürük örneği alındı. Gönüllü konuşmasını yapmak üzere tek başına odaya girdi. Komite başkanı lütfen çizginin arkasında durum ve konuşmanıza başlayın diyerek yönlendirdi. Komite üyelerinin standart davranışını sağlamaya yönelik komite üyelerine aşağıdaki test öncesi komite bilgilendirme metni (bkz. Sf) okutuldu. 5 dakika işe başvuru ve 5 dakika metal aritmatik testinden oluşan bölüm sonra erdikten sonra gönüllü test sonrası değerlendirmelerin yapılacağı başka bir odaya alındı. Kan basıncı nabız dakika sayısı ölçümleri yapıldı. Kan alındı. Algılanan stres ölçeğini ve görsel analog ölçeğini doldurması istendi. Bu ölçümler şemadaki aralıklarla tekrarlandı. Trier psikososyal stress testinde bulunan komite üyeleri tarafından protokol gereği o şekilde davrandıkları konusunda bilgilendirme test tekrarlanacağı için yapılmadı.

Komite bilgilendirme metni:

Komite:

Komite gönüllü ile testin iki bölümünde iletişim kurar. İlk olarak giriş fazında ve stres fazında. Giriş bölümünde komitenin tek görevi durmaktır. Gönüllü, deneyde daha sonradan komiteyle karşılaşacağı izlenimini edinir.

Esas nokta olarak TSST bir oyundur ve bu yüzden oyuna katılan herkesin rollerini ellerinden geldiğince iyi oynaması önemlidir. Komite başvurunun kabul edilip edilmeyeceği hakkında karar verecek kişiler olduğundan ciddiyetinden şüphe ettirmeyecek bir izlenim bırakmalıdır. Dahası, TSST psikolojik bir stres durumu olduğundan ciddi durumu bozmamak çok önemlidir. Her koşulda durum hakkında konuşulması engellenmelidir. Herhangi bir oyun tartışılırsa gerçekçiliğini (ve stres yaratan etkisini) kaybeder. Hiçbir zaman gerçek hayattaki iş başvurusunun yerine geçemeyeceği açık olsa da bu konuya girişte ya da konuşma sırasında değinilmemelidir. Araştırmacı tarafından giriş yapıldığında hiçbir komite üyesinin konuşmaması ve gülmemesi uygun olur. Eğer gönüllü komiteye hitap ederse gerekiyorsa üye nazikçe ve mesafeli olarak geri selamlar. Gerekiyorsa herhangi bir sorunun komiteye değil araştırmacıya yöneltilmesi gerektiğini belirtir. Komitenin aktif görevi gönüllü 10 dakika sonra konuşma yapmak üzere odaya girince başlar. Komite başkanı **video kamerayı** başlatır (elinize almadan önce nasıl başlatılacağını bildiğinizden emin olun). Komite başkanı **“Lütfen çizginin arkasında durun, adınızı söyleyin ve konuşmanıza başlayın”** der. Ses kaydediciye en yakın oturan komite üyesi durumun içeriği ile ilgili olarak önemli bir iş yapıyormuş edasıyla **ses kayıt** cihazını başlatır. Bütün komite üyeleri gönüllü ile göz kontağı kurmaya çalışır, herkesin bütün dikkatini ona yönelttiğini bilmek gönüllü için işin ciddiyetini vurgular. Tabi ki konuşma sırasında hiç gülme olmamalıdır. Sadece komite başkanı gönüllü ile direk temasa geçebilir, bu da komite üyeleri arasında koordinasyon problemlerini engeller.

Gönüllünün 3 dakika konuşmasına müsaade edilmelidir. Birçok vakada gönüllü konuşmasının sonuna 3 dk sona ermeden gelecektir. Her durumda bir duraklama olmalıdır. Yaklaşık 20 saniye duraklama olduktan sonra komite başkanı kalan süreyi hatırlatır **“Daha vaktiniz var lütfen devam edin...”** konuşmacı 10 saniye konuşacak bir şey bulamadıktan sonra komite başkanı süre bitene kadar soru sormaya devam eder. Bu soruların tam ne şekilde sorulacağı

başkana kalmıştır. Sorular konuşmacının önceki konuştuklarından yola çıkılarak da oluşturulabilir. Tipik sorular aşağıdaki gibidir.

1. Niçin bu pozisyon için en iyi başvuran kişi olduğunuzu düşünüyorsunuz?
2. Bu alanda daha önceki tecrübeleriniz neler?
3. Başka nerelere başvurduunuz?
4. Başvurunuzdan olumlu sonuç çıkmazsa ne yapacaksınız?
5. Bu pozisyon için yeterince motivasyonunuz olduğunu gösteren çalışmalar neler?

Psikolojik stres testleri ile ilgili çok sayıda şey söylenmiştir bu yüzden sadece burada kısaca şuna değinmek yeterlidir. Soruların amacı gönüllüyü rahatsız etmek ya da kötü davranmak değildir, TSST testinin amacı ya da görevi bu değildir, bu oyunun kapsamını çarpıtabilir. Gönüllünün görevi izleyici karşısında kendisini sunmasıdır. Sorular sunumunu derinleştirmek ve katılımcının özellikleri hakkında bilgi almaya yöneliktir. Arkadaşların var mı? gibi bir soru da uygun olmayacaktır.

Nadir durumlarda gönüllü tek başına 5 dakika konuşabilir. O zaman komite başkanı 3. dakikadan sonra soru sorup sormamaya karar verebilir ya da bitirmesine fırsat tanıyabilir. Bu kişinin ne anlattığı ile de ilişkilidir. Mesela, üniversitede veya herhangi bir yerde aldığı dersleri çok ayrıntılı bir şekilde anlatmaya başladıysa bu uygun değildir. Bazıları kendi ruh hallerinden çıkmak için öğrendiklerini kullanırlar böyle bir durumda komite başkanı mesela “Senin Pazar analizini nasıl yapılacağını bildiğine inanıyoruz ama biz bu alana nasıl girdiğini veya sürüklendiğini bilmek istiyoruz” sorusunu sorabilir.

5 dakika sonuna komitenin görevi stres protokolünün ikinci bölümünü açıklamaktır. Gönüllünün rahatsız olmasını engellemek için bunun ikinci bir görev olduğunu başvuru konuşması ile ilişkili olmadığı söylenecektir. Geçmişte bazı kişiler iş başvurusu ile ilişkisiz olduğunu hissettikleri için mental aritmetik testini yapmayı reddetmişlerdir. Şöyle bir geçiş uygun olacaktır. **“Çok teşekkürler şimdilik yeterli görünüyor. Şimdi ikinci bir görev veriyoruz. Bu mental aritmetikle ilgili. 1687’den 0’a kadar 13’er düşerek saymanızı istiyoruz. Mümkün olduğunca hızlı ve doğru bir şekilde sayın. Yanlış hesapladığımızda size söyleyeceğiz ve tekrar 1687’den başlayacaksınız. Bu konuda herhangi bir sorunuz var mı? Lütfen başlayın.”**

Çıkartılan sayının asal sayı olması tercih edilir bu görevi zorlaştırır. Bilindiği kadarıyla sadece 1 kişi 0'a kadar saymayı başarabilmiştir. Sayılar komitenin önünde bulunacaktır kendilerinin hesaplamasına gerek kalmayacaktır. Yanlış yaptığında komite başkanı test süresi olan 5 dakikanın sonuna kadar **“HATA. 1687...”** diyecektir. Komite performans ölçüsü olarak hata sayısını ve en sonunda ulaşılan sayıyı not edecektir. Test süresinin sonunda komite başkanı gönüllüye **“Teşekkür ederiz test sonrası değerlendirmeler için yandaki odaya geçebilirsiniz”** der. Bu testteki komitenin rolü biter.

Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*. 1993;28(1-2):76-81.

1. Gönüllüyü 1. odaya alın	
2. Her iki koldan tansiyon ölçün ve kaydedin yüksek olan kolu işaretleyin (Bundan sonraki tansiyon ölçümleri bu koldan yapılacaktır)	
3. Damar yolu açın	
4. 1 sarı tüp	
5. 30 dakika dinlenmek üzere hastayı yalnız bırakın	
6. 30 dakika sonunda tansiyon ölçün	
7. 1 dakika pamuk çiğnetin ve örneği alın	
8. 1 mor tüp kan alın+1 etiketli tüp kan alın	
9. 10 dakikalık timer ayarlayın	
10. Gönüllüyü 3. odaya alın	
11. Talimatları verin ve 1. odaya götürün	
12. 10 dakika sonunda timerı 1 dakikaya ayarlayın	
13. 3. oda kapısında tükürük örneği alın	

14.	3. odada test prosedürünü işletin	
15.	Timerı 1 dakikaya ayarlayın	
16.	Test sonunda gönüllüyü 2. odaya alın	
17.	Tansiyon ölçün	
18.	Tükürük örneği ve 1 mor tüp+1 etiketli tüp kan alın	
19.	Gönüllünün dolduracağı formları verin	
20.	Timerı 10 dakikaya ayarlayın	
21.	10 dakika sonra tansiyon ölçün	
22.	Tükürük örneği ve bir mor tüp+1 etiketli tüp kan alın	
23.	10 dakika sonra tansiyon ölçün	
24.	Tükürük örneği alın	

Şekil III-3 Psikososyal stres testi protokol akışı.

Algılanan Stres Ölçeği

Bu ölçekteki sorular son bir ay içindeki duygu ve düşüncelerinizle ilgilidir. Her soruda kendinizi belirli bir durumda ne sıklıkla hissettiğiniz veya düşündüğünüz sorulmaktadır. Bazı sorular benzer gibi görünse de aralarında farklar vardır ve her soruyu ayrı olarak değerlendirmelisiniz. En iyi yaklaşım soruyu çabuk yanıtlamaktır. Kaç kere belirli bir şekilde hissettiğinizi saymaya çalışmak yerine makul bir tahminde bulunun. Her soru için aşağıdakilerden birini seçin

0 hiç

1 nerdeyse hiç

2 Bazen

3 Sık

4 Çok sık

1. Geçen ay ne kadar sıklıkla beklenmedik bir şey olmasından dolayı üzüldünüz?
2. Geçen ay ne kadar sıklıkla hayatınızdaki önemli şeyleri kontrol edemediğinizi hissettiniz?
3. Geçen ay ne sıklıkla kendinizi sinirli ve stresli hissettiniz?
4. Geçen ay ne sıklıkla rahatsız edici yaşam zorluklarına karşı başarılı oldunuz?
5. Geçen ay ne sıklıkla hayatınızda meydana gelen değişikliklerle etkili bir şekilde başa çıktığınızı hissettiniz?
6. Geçen ay ne sıklıkla kendinizi kişisel sorunlarınızı ele almadaki yeteneğiniz nedeniyle kendinizden emin hissettiniz?
7. Geçen ay ne sıklıkla her şeyin istediğiniz gibi gittiğini hissettiniz?
8. Geçen ay ne sıklıkla yapmanız gereken şeylerle başa çıkamayacağınızı hissettiniz?
9. Geçen ay ne sıklıkla hayatınızdaki kızgınlığı kontrol edebildiniz?
10. Geçen ay ne sıklıkla kendinizi her şeyin üstünde hissettiniz?
11. Geçen ay ne sıklıkla kontrolünüz dışındaki şeyler nedeniyle öfkelenediniz?
12. Geçen ay ne sıklıkla kendinizi bitirmek zorunda olduğunuz şeyler ile ilgili düşünürken buldunuz?
13. Geçen ay ne sıklıkla zamanınızı ne şekilde harcadığınızı kontrol edebildiniz?
14. Geçen ay ne sıklıkla zorlukların, üstesinden gelemeyeceğiniz kadar üst üste yığıldığını hissettiniz?

Şekil III-4 Algılanan stres ölçeği.

Konuşma ve mental aritmetik testlerine katılımınızın sizin için ne kadar zor, stresli, kontrol edilemez ve tahmin edilemez olduğunu değerlendiriniz.

Örneğin hayatınızda karşılaştığınız en zor durumun en sağdaki nokta en az zor olan durumun ise en soldaki nokta olduğunu farz ederek işaretleyiniz.

Zorluk:

Streslilik:

Kontrol edilemezlik:

Tahmin edilemezlik:

Şekil III-5 Görsel Analog Ölçeği.

Gönüllü Adı: _____

	0	30'	40'	50'	60'	70'
Tansiyon						
Nabız						

0' tansiyon ölçümü için işaretleyiniz:

Her iki kol ölçümleri eşdeğerdi

Yüksek olan koldan ölçüldü ve kaydedildi

Damar yolu açılması uygun olmadığından yüksek olan kol tansiyon ölçümü için kullanılmadı

Şekil III-6 Kan basıncı takip formu.

	0'	+30' (30. dakika)	+10' (40.dakika)	+10' (50. dakika)	+10' (60. dakika)	+10' (70. dakika)
Damar Yolu açılması ve kuru tüpe kan alınması	X					
EDTA'lı tüpe kan alınması		X		X	X	
Tükürük alınması		X	X	X	X	X
Kan basıncı ölçülmesi	X (Her iki koldan)	X	X	X	X	X

Şekil III-7 Psikososyal stres testi zaman çizelgesi.

Plazma Anjiyotensin II ölçümü

Anjiyotensin II ölçümlerinin RIA laboratuvarında Dr. Beyhan Ömer danışmanlığında çalışılması planlandı. Anjiyotensin II için kan damar yolundan soğutulmuş EDTA'lı tüplere alındı. Soğutmalı santrifüjle +4 °C'de plazma ayrıştırıldı. Küçük hacimlere bölünerek çalışma gününe kadar -40 °C'de saklandı. Anjiyotensin II düzeylerinin ölçümü için Radyoimmunoassay (Biosource Angiotensin II RIA kiti) yönteminin kullanıldı. Plazma örneklerinin ayrıştırılmasından sonra Angiotensin II yarışmalı radyoimmunoassay ile çalışıldı. Tavşan anti-anjiyotensin II, antiserum, ve radio-iodinlenmiş anjiyotensin II tracer kullanılarak bağlanmış ve serbest fazların santrifüj basamağını takiben solid faz parçacıklarına bağlı ikinci bir antikor vasıtasıyla ayrıştırıldı. Bağlanmış fraksiyondaki radyoaktivite ölçülerek tipik kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Sonuçlar bu yöntemle hesaplandı.

Plazma Renin Aktivitesi (PRA) ölçümü

Plazma renin aktivitesi ölçümlerinin RIA laboratuvarında Dr. Beyhan Ömer danışmanlığında çalışıldı. Plazma renin aktivitesi için kan damar yolundan soğutulmuş EDTA'lı tüplere alındı. Soğutmalı santrifüjle +4 °C'de plazma ayrıştırıldı. Küçük hacimlere bölünerek çalışma gününe kadar -40 °C'de saklandı. Plazma renin aktivitesi reninin enzimatik aktivitesinin ürünü olan Anjiyotensin I düzeyiyle ölçüldü. Örnekteki Anjiyotensin I 125I-Anjiyotensin I ile tüpteki kaplanmış poliklonal antikorla bağlanmak için yarışmaya girmesini temel alan radyoimmunoassay yöntemiyle bakıldı. Gama counter ile sonuçlar okundu.

Kortizol düzeyi için tükürük örneği alınması

Kortizol değerlendirmesi için tükürük örneği pamuk tamponların 1 dakika boyunca çiğnetilmesi yöntemi ile toplandı. Ağzı kapalı bir kaptaki saklanan pamuk aynı gün içerisinde bir tüpün içine pipet ucunun üzerine yerleştirildi. Santrifüjle 2000 rpm hızla 10 dakika tüpün alt bölümünde toplanan tükürük örneği küçük hacimlere ayrılarak ependorflara konuldu. Bu yöntem ile elde edilen pilot sonuçlar tükürük kortizol çalışmalarında kullanılan Salivette tükürük alma kiti ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı. Sonuçların benzer bulunması üzerine bu yöntem kullanılarak bütün örnekler alındı. Küçük hacimlere ayrılan örnekler kortizol ölçüm gününe kadar -40 °C'de saklandı.

Tükürük kortizol ölçümü

Tükürük kortizolün Biyokimya merkez laboratuvarında Prof. Dr. Beyhan Ömer danışmanlığında kanda kortizol tayini için kullanılan elecsys immunoassay yöntemi ile Roche kortizol kitiyle çalışılması planlandı. Pilot çalışma için deney protokolü ile uygun ölçümler alındı. Sonuçlar literatürdeki sonuçlara göre düşük bulundu. Daha önce bu konuda çalışan ve yayın yapan araştırmacılara ve kiti üreten firmanın araştırma geliştirme bölümüne danışıldı. Onların önerileri doğrultusunda pilot ölçümler tekrarlandı ve beklenen aralıktaki sonuçlar saptandı. Kortizol ölçümü için bütün tükürük örnekleri küçük hacimlere bölünerek -40 derecede saklandı. Pilot ölçüm tekrarlanarak ölçümlerin yapıldığı gün tekrarlandı. Sonuçlar uygun aralıkta saptandı. Tüm tükürük örnekleri aynı gün çalışıldı. Birinci inkübasyonda 20 µL numune kortizola spesifik biyotinli antikor ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş bir kortizol türevi ile inkübe edildi. Numune içindeki analit konsantrasyonuna ve ilgili immün kompleksin oluşumuna bağlı olarak, işaretli antikor bağlayıcı yer kısmen numune analiti ve kısmen rutenyumlu hapten ile dolduruldu. İkinci inkübasyonda Streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale geldi. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edildi. Daha sonra bağlanmamış maddeler ProCell ile uzaklaştırıldı. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden oldu, bu bir foton sayıcı (photomultiplier) ile ölçüldü. Sonuçlar, 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile tayin edildi.

E. Soğuk stresi yanıtının değerlendirilmesi

Soğuk stres yanıtının değerlendirilmesi öğleden sonra 13:00-17:00 saatlerinde gerçekleştirildi. Stres protokolü uygulanmadan önce uyarılmış potansiyel kayıtları alındı, kan basıncı, nabız dakika sayısı değerlendirildi. Kortizol düzeyi ölçümü için tükürük örneği alındı. Soğuk stresi uygulanırken uyarılmış potansiyel kayıtları, kan basıncı, nabız dakika sayısı ölçümü tekrarlandı. Kortizol düzeyi ölçümü için tükürük örneği tekrardan alındı.

Soğuk stresinin uygulanması

Soğuk stresi gönüllünün soğuk su dolu kaba elini bileğine kadar sokmasıyla oluşturuldu. Su buz katılarak termometre ile 10°C'ye ayarlandı.

Kan basıncı ve Nabız Dakika Sayısının ölçülmesi

Gönüllüler en az 5 dakika oturduktan sonra soğuk su dolu kaba sokulmayan koldan kan basıncı Omron 705 IT marka dijital tansiyon aleti ile ölçüldü.

Kortizol düzeyi için tükürük örneği alınması

Kortizol değerlendirmesi için tükürük örneği pamuk tamponların 1 dakika boyunca çiğnetilmesi yöntemi ile toplandı. Ağız kapalı bir kaptaki saklanan pamuk aynı gün içerisinde bir tüpün içine pipet ucunun üzerine yerleştirildi. Santrifüjle 2000 rpm hızla 10 dakika tüpün alt bölümünde toplanan tükürük örneği küçük hacimlere ayrılarak ependorflara konuldu. Kortizol ölçüm gününe kadar -40 °C' de saklandı.

Uyarılmış potansiyel elektroensefalogram kayıtlarının alınması ve analizlerinin yapılması

Uyarılmış potansiyel elektroensefalogram kayıtlarının alınması ve analizleri Prof. Dr. Sacit Karamürsel danışmanlığında kognitif elektrofizyoloji laboratuvarında gerçekleştirildi.

Deney düzeneği bir uyarıcı bilgisayar ve bir kayıt bilgisayarına bağlı elektroensefalogram kayıt cihazı, yükseltici ve analog dijital dönüştürücüden oluşmaktadır. Elektroensefalogram kayıtları bu bilgisayar üzerinde kurulu bulunan BrainAmp recorder yazılımı aracılığıyla kaydedildi. Kayıtlar esnasında gümüş klorür elektrotlar, standart ölçülerde hazırlanmış ve her katılımcının baş çevresine göre ölçüsü belirlenen esnek yapıda ve poliüretan elyaf malzemeden üretilmiş üzerinde elektrotların yerleşimine imkan verecek şekilde önceden belirlenmiş boşlukları olan EEG kepleri kullanıldı. Elektrotların yerleşiminde uluslararası 10-20 sistemi uygulandı, elektrotlar arası empedansların 30 Ohm'dan düşük olmalarına dikkat edildi.

Çalışmada olaya ilişkin potansiyellerin kaydı Mismatch Negativity ve Novelty Oddball paradigmaları ile alındı.

Dijital analog dönüştürücüden kayıt bilgisayarına ulaştırılan dijital veriler, bilgisayarda kurulu BrainAmp Analyzer yazılımı tarafından işlendi, değerlendirildi ve daha sonra bu verilerin ölçümlerinin yapılacağı yazılımlara uygun bir formatta bilgisayarın sabit diskine kaydedildi.

Paradigmalar

Mismatch Negativity (Uyumsuzluk Negativitesi, MMN) paradigmasında gönüllüye uyarın bilgisayarından iki farklı tonda işitsel uyarın gönderildi ve bu esnada elektroansefalogram kayıtları alındı.

İşitsel uyarınlar kalın tonlu (standart uyarın - S1) ve ince tonlu (deviant uyarın – S2) “bip”lerdir. Denekten yalnızca rahat bir şekilde oturması ve dikkatini mümkün olduğunca seslere vermemesi istendi. Kayıt 3 dakika sürdü ve bu sırada deneğe 240 adet standart uyarın ve 60 adet deviant uyarın verildi.

Oddball Novelty paradigmasında gönüllüye uyarın bilgisayarından üç farklı işitsel uyarın gönderildi ve bu esnada elektroansefalogram kayıtları alındı. İşitsel uyarınlar kalın tonlu (standart uyarın - S1) ve ince tonlu (hedef uyarın – S2) “bip”ler ve bunlardan ayrışacak şekilde derlenmiş “zil sesi”, “kuş cıvıltısı”, “otomobil sesi” gibi farklı ve beklenmeyen işitsel uyarınlardan oluşan seslerdir (novel uyarın – S3). Denekten rahat bir şekilde oturması ve ince tonlu sesleri (hedef uyarınları) sayması istedi. Kayıt bir gönüllü için 12 dakika sürdü ve bu sırada gönüllüye 210 adet standart uyarın, 45 adet hedef uyarın ve 45 adet novel uyarın verildi.

Kayıtların değerlendirilmesi bilgisayar ortamında çevrimdışı olarak gerçekleştirildi. Öncelikle alınan elektroansefalogram trasesinde gerekli filtreleme işlemleri uygulanarak trase çeşitli gürültü kaynaklarından arındırıldı, bunu takiben elektroansefalogram trasesi uyarınların verildiği zamansal noktalara göre belirli zaman dilimleri halinde küçük parçalara bölündü (segmentasyon).

Mismatch negativity deneyinden elde edilen elektroansefalogram traseleri standart uyarınlar (S1) ve deviant uyarınlar (S2) için ayrı ayrı ve uyarından 100 ms. öncesi ile 400 ms. sonrasını içerisine alacak şekilde toplam 500 ms.lik intervaller halinde segmente edildikten sonra yine her iki uyarın için elde edilen segmentlerin ortalamaları ayrı ayrı alındı.

Novelty oddball deneyinden elde edilen elektroansefalogram traseleri standart uyarınlar (S1), hedef uyarınlar (S2) ve novel uyarınlar (S3) için ayrı ayrı ve uyarından 500 ms. öncesi ile 1000 ms. sonrasını içerisine alacak şekilde toplam 1500 ms.lik intervaller halinde segmente edildi.

Segmentasyon işleminden sonra, tüm segmentler tek tek gözden geçirilerek herhangi bir kanalda artefakt olup olmadığı değerlendirilmiştir. Artefaktlar özellikle hemen elektrotların yakınında bulunan ve kendileri de birer elektrik jeneratörü olan kas yapılarından kaynaklanan voltajlardır. Bu voltajlar segment intervallerine denk geldikleri takdirde belirli bir rastlantısal patern de taşımadıkları için kayıtlarda ve dolayısıyla elde edilecek uyarılmış potansiyel parametrelerinde bozulmalara neden olma potansiyeli taşırlar ve bu nedenle artefaktlı segmentlerin hesaplamaya dahil edilmemeleri gerekir. Bu artefaktların en büyük nedeni göz kapaklarının ve göz küresinin hareketleri olduğu için elektroansefalogram kayıtları alınırken iki kanaldan da eş zamanlı elektrookülogram (EOG) kayıtları alınmış, analiz yazılımında mevcut bulunan Gratton & Colles yöntemiyle EOG kayıtları esas alınarak oküler düzeltme yapılmıştır. Oküler düzeltme sonrası artefakt içeren segmentler manuel artefakt temizleme aracılığıyla değerlendirmeden çıkarılmıştır.

Artefaktların temizlenmesini takip eden aşama tüm segmentlere ait dalga paternlerinin aritmetik ortalamasının alınmasıdır. Ortalama alma işlemiyle; girişte olaya ilişkin potansiyellerin elde edilmesi bahsinde de belirtildiği gibi, elektroansefalogram trasesinde adeta gizli bir şekilde bulunan olaya ilişkin potansiyelleri görmemizi sağlar. Bu şu şekilde gerçekleşir: Spontan elektroansefalogram aktivitesi belirlenmiş ritmik paternler içermekle birlikte kaydın her anı için bu aktivite farklı ve bir anlamda rastlantısal bir noktada bulunmaktadır. Oysa ki olaya ilişkin potansiyeller her hangi bir uyarıyı veya yanıtı, daha kapsamlı bir deyişle olayı, takiben ve her seferinde aynı yapıyla ortaya çıkmaktadır. Segmentlere ayırma işlemi olayı nirengi noktası olarak yapıldığı için de bu segmentlerin ortalaması alındığında her seferinde rastlantısal bir noktada bulunan spontan aktiviteye ait izler birbirini götürür, elde kalan her seferinde aynı paterni takip eden olaya ilişkin potansiyellere ait kayıttır.

Aritmetik ortalama alma işlemi sonucu her iki uyarın için ayrı ayrı olaya ilişkin potansiyel kayıtları ortaya çıkarılmış durumdadır. Bu aşamadan sonra uyumsuzluk negativitesi (mismatch negativity – MMN) paradigmasını ortaya çıkartmak için deviant uyarılara elde edilen olaya ilişkin potansiyel yanıtları standart uyarıya yanıt olarak elde edilen olaya ilişkin potansiyel yanıtlarından, analiz yazılımında mevcut olan fonksiyon kullanılarak aritmetik olarak çıkarıldı. Elde kalan dalga paterni uyumsuzluk negativitesini göstermektedir. Değerlendirmede bu paternin latansı (gecikmesi) yani uyarıdan sonra ortaya çıkış zamanı

milisaniye cinsinden ve amplitüdü (genliği) yani voltajı mikrovolt cinsinden elde edildi ve bu verilerin stres yanıtına göre farklılıkları değerlendirildi. Ortalama alma işleminde ortaya ilişkin potansiyellere ait bir dalga formu ortaya çıktı. Bu çalışmada ortaya çıkan bu dalga formunun farklı kognitif süreçlere ait bileşenleri üzerinde soğuk stresi ile oluşan farklılıklar, stres yanıtı ve egzersizin bu yanıtta etkisi değerlendirildi. Soğuk stres yanıtı değerlendirme formu araştırmacı tarafından dolduruldu.

EEG:

Empedans:

NORMAL

Mismatch

Novelty Kaç saydı?

Tükürük

TA

NDS:

SOĞUK STRESİ

Mismatch

Novelty Kaç saydı?

Tükürük

TA

NDS:

NOTLAR:

Şekil III-8 Soğuk Stres yanıtını değerlendirme formu.

İstatistiksel Analiz

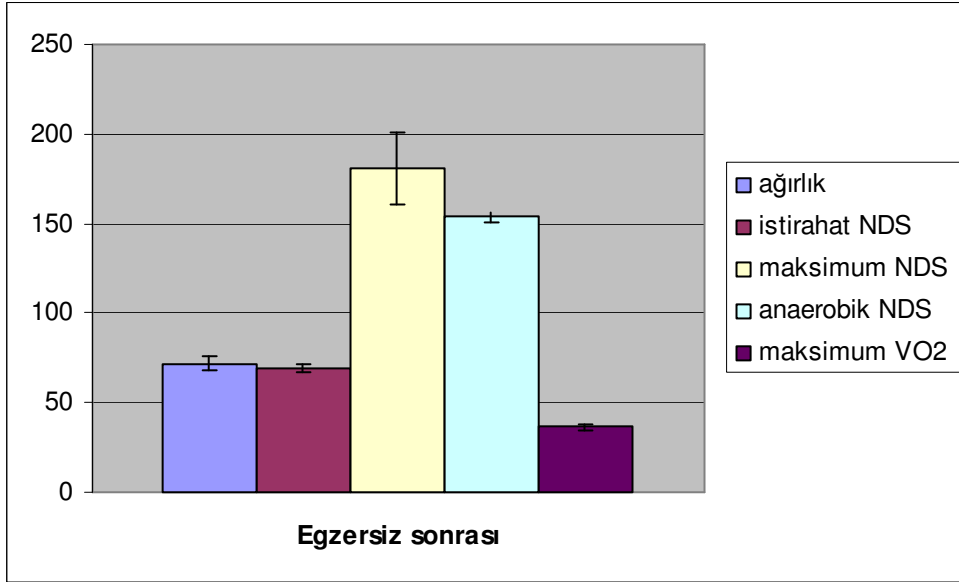
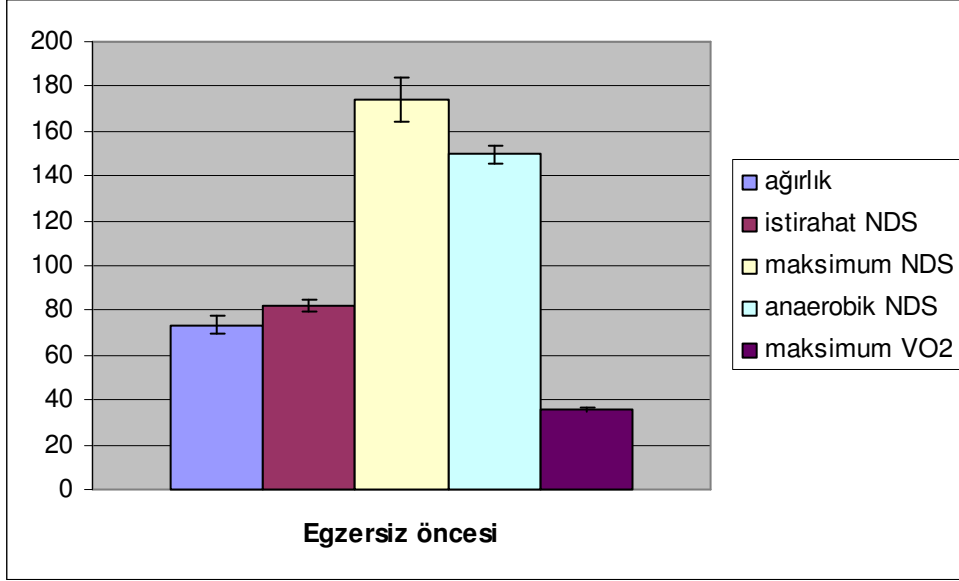
SPSS 15.0 programında veriler girilerek istatistiksel analizler yapıldı. İki den fazla bağımlı değişkenler için çoklu nonparametrik test Friedman, iki bağımlı değişken için Wilcoxon testleri uygulandı. Tekrarlayan parametreler içinse üç yönlü ANOVA ile analiz yapıldı.

IV. BULGULAR

Yöntemlerde belirtilen gönüllü alım kriterlerine göre 26–56 yaşları arasında dokuzu kadın onbiri erkek olmak üzere 20 kişi çalışmaya dahil edildi. Gönüllülerden ikisi bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzaladıktan ve egzersiz değerlendirmeleri yapıldıktan sonra çalışmadan ayrıldı. Bir gönüllünün ayrılma nedeni stres testini çok stresli bulduğu için onamını geri çekmesiydi. Stres testine önceden alınan gönüllülerle konuşması kararını etkileyen faktörlerdendi. Diğer çalışma dışı bırakılan gönüllü ise bilinen herhangi bir hastalığı bulunmamasına ve fizik muayenesinde bir özellik saptanmamasında rağmen egzersiz testi sırasında baş dönmesi ve halsizlik tarif etti. İleri kardiyometabolik inceleme önerilen gönüllü çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya devam eden ve egzersiz yapmaya başlayan dört kişi ikinci psikososyal stres testine ve soğuk stresi testine alınamadı. Bir gönüllü egzersiz programına uyum sağlamakta zorluk çektiği için çalışmaya katılmaktan vazgeçti. Diğer çalışmadan ayrılma sebepleri ise menometroraji şikayeti ile kombine oral kontraseptif ilaç başlanması, migren tanısıyla betabloker grubu ilaç başlanması ve gebelikti. Çalışmayı beşi kadın dokuzu erkek olmak üzere 14 kişi sonlandırdı.

A. Egzersizin ve etkisinin değerlendirilmesi

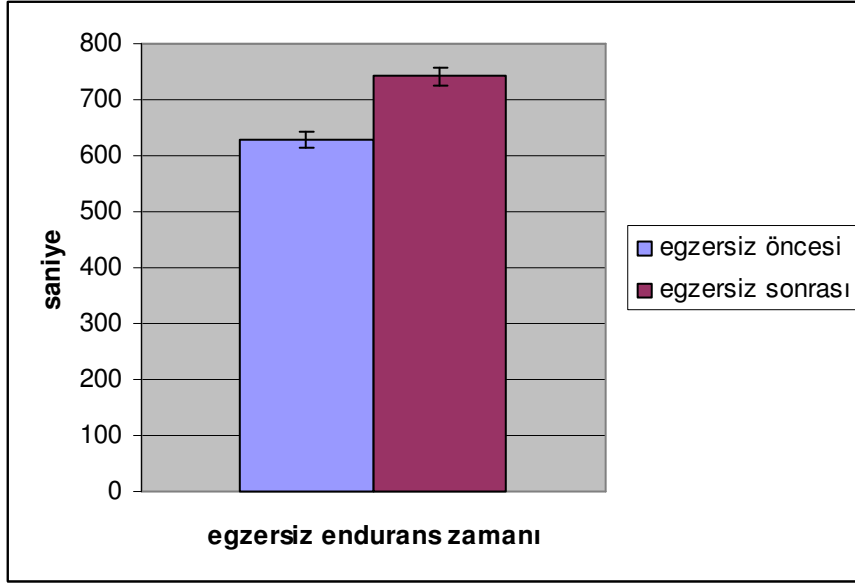
Gönüllülerin egzersiz önerilerine uyumu ve egzersizin etkisi yöntemlerde ayrıntılı olarak açıklandığı gibi objektif olarak değerlendirildi. Egzersiz programı sonrası ağırlık ortalamalarında 73,4 kg'dan, 71,8 kg'a bir düşüş, istirahat nabız dakika sayılarında 82'den 78'e bir düşüş, maksimum nabız dakika sayısında 174'den 180'e artış saptanmasına rağmen değişiklikler istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Anaerobik eşik değer nabız dakika sayısındaki 149,8'den 153,6'ya artış istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0.05$). Maksimum VO_2 ortalama değerlerindeki artış istatistiksel anlamlı değildi.



Şekil IV-1 Egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası ölçütler.

Ağırlık (kg), istirahat NDS, maksimum NDS anaerobik NDS, maksimum VO2 değerleri (ml/kg/dak) (ortalamaları±SEM) olarak gösterildi.

Egzersiz öncesi ve sonrası endurans zamanı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p < 0.05$)(Şekil IV-2).



Şekil IV-2 Egzersiz öncesi ve sonrası endurans zamanı.

Endurans zamanı ortalama±SEM olarak gösterildi.

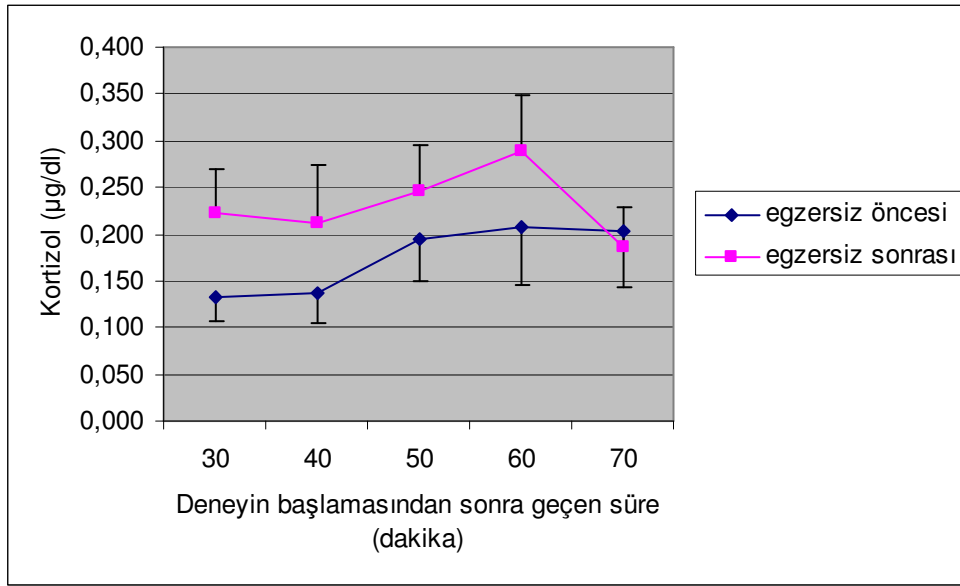
Gönüllülerin uyumları egzersizin öznel olarak değerlendirildiği form (Şekil III-2) ile değerlendirildi. “Araştırma için önerilen egzersiz programına uyumunuzu 100 üzerinden kaç olarak değerlendirirsiniz?” soruna verilen yanıt $72 \pm 12,9$ (ortalama±SD) bulundu. “Egzersiz yapmanızı güçleştiren koşullar nelerdir?” sorusuna “vakit azlığı, üşengeçlik, çalışma hayatı, zaman ve mekan, tembellik, zaman yokluğu, günlük koşullar, iş yaşamı, aile çocuk, çevresel koşullar, zaman yetersizliği, tembellik, spor faşizmi, güvenli yer sıkıntısı, yürüme olduğu için zorlanmadım, yaşam galesi, çalışma yoğunluğu, yeni alışkanlık kazanma güçlüğü” yanıtları verildi. Zaman yokluğu, en sık tekrarlanan sebepler arasındayken, üşengeçlik ve tembellik de öne çıkan yanıtlardandı. Çevresel koşullar da egzersiz yapmayı güçlendiren nedenler arasında tespit edildi. Fiziksel aktivite artışı günlük yaşamınızı etkiledi mi? sorusuna gönüllülerin %25’i çok değil yanıtı verirken %75’i evet yanıtı verdi. “Etkilediyse ne şekilde etkilediğini tarif eder misiniz?” sorusuna “Az yoruluyorum, daha hızlı yürüyorum, geç yoruluyorum, günüm daha dolu efektif geçiyor, biraz daha rahat hissetmemi sağladı, fiziksel olarak güçlendim, konsantrasyonum arttı, kendime zaman ayırmam sebebiyle daha olumlu düşünür oldum, bakış açım değişti, her yanım ağrıyor, kilo verdim, daha fit bir görüme kavuşarak kendime güvenim arttı, çalışma sonrası yürüme motivasyonum arttı” yanıtları alındı.

IL-6 sonuçları beş örnek dışında ölçülebilir 0,008 ng/ml değerinin altında kaldı. Değerlendirme için yeterli sayıda örnek sonuçlanmadı.

Se-Selektin ölçümü egzersiz öncesinde $21,03 \pm 5,68$ (ortalama \pm SD) iken egzersiz sonrasında $29,66 \pm 6,47$ (ortalama \pm SD) tespit edildi. Artış istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p < 0,05$).

B. Psikososyal Stres Testi yanıtının değerlendirilmesi

Algılanan Stres ölçeği ile gönüllünü son bir ayı değerlendirildi. Ortalama 8 ay egzersiz programından sonra tekrarlanan testte anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p > 0,05$). Psikososyal stres testinin zorluk, streslilik, kontrol edilemezlik, tahmin edilemezlik parametrelerini değerlendiren Görsel Analog Ölçeği sonuçları egzersiz sonrasında psikososyal stres testi ikinci defa uygulandıktan sonra istatistiksel anlamlı olarak değişmedi ($p > 0,05$).

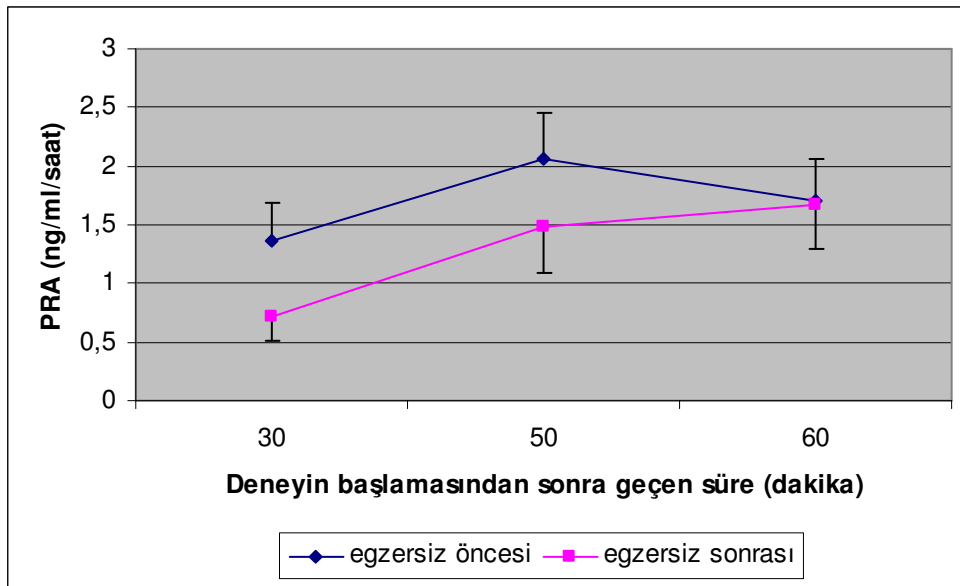


Şekil IV-3 Psikososyal stres testi ile kortizol düzeyleri.

Gönüllüler 30. ve 40. dakikalar arasında hazırlanma stresine, 40. ve 50. dakikalar arasında komite karşısında konuşma, mental aritmetik streslerine tabi tutuldular. Egzersiz öncesi ve egzersiz sonrasında psikososyal stres testi ile kortizol düzeyi değişiklikleri (ortalama \pm SEM) gösterilmiştir.

Egzersiz öncesi tükürük kortizol düzeyi 30. dakika istirahatten sonra $0,13 \pm 0,11$ µg/dL (ortalama \pm SD) hazırlanma stresinden sonra $0,14 \pm 0,13$ µg/dL (ortalama \pm SD), komite karşısında konuşma ve mental aritmetik streslerinden sonra $0,20 \pm 0,19$ µg/dL (ortalama \pm SD)

10 dakika arayla tekrarlanan ölçümlerde sırasıyla $0,21\pm 0,25$ $\mu\text{g/dL}$ (ortalama \pm SD) ve $0,20\pm 0,25$ $\mu\text{g/dL}$ (ortalama \pm SD) saptandı. Egzersiz sonrasında bazal tükürük kortizol düzeyi $0,22\pm 0,18$ $\mu\text{g/dL}$, 10 dakika hazırlanma stresinden sonra $0,21\pm 0,22$ $\mu\text{g/dL}$ (ortalama \pm SD), komite karşısında konuşma ve mental aritmetik streslerinden sonra $0,25\pm 0,18$ $\mu\text{g/dL}$ (ortalama \pm SD), 10 dakika arayla tekrarlanan ölçümlerde sırasıyla $0,29\pm 0,23$ $\mu\text{g/dL}$ (ortalama \pm SD) ve $0,19\pm 0,15$ $\mu\text{g/dL}$ (ortalama \pm SD) saptandı. Egzersiz öncesinde ve sonrasında stres ile tükürük kortizol düzeylerinde bir artış gözlenirken istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p>0.05$). Egzersiz öncesi ve sonrası değerler zamanlarına göre eşleştirilip karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

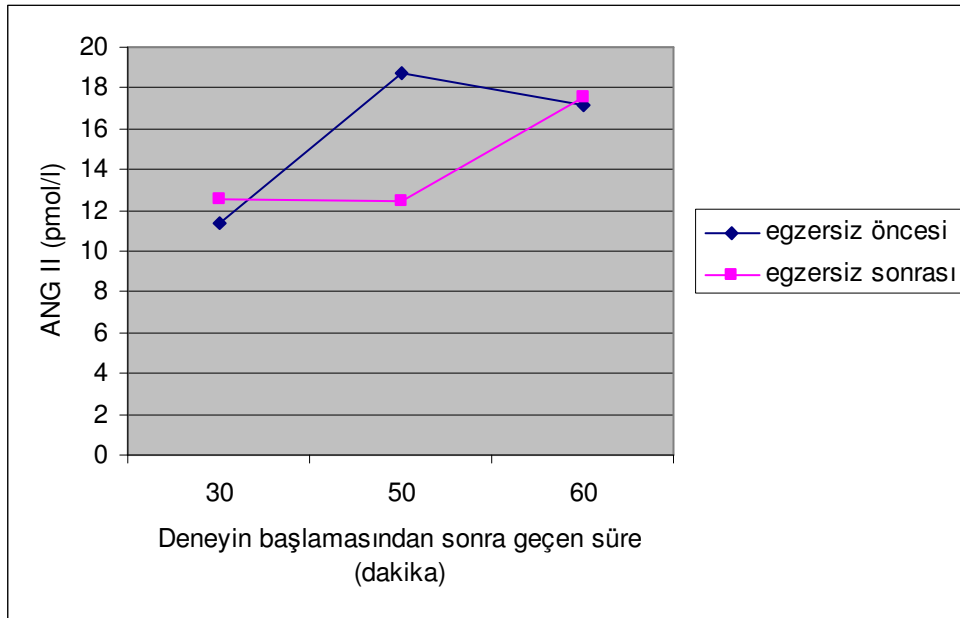


Şekil IV-4 Psikososyal stres testi ile PRA düzeyleri.

Gönüllüler 30. ve 40. dakikalar arasında hazırlanma stresine, 40. ve 50. dakikalar arasında komite karşısında konuşma, mental aritmetik streslerine tabi tutuldular. Egzersiz öncesi ve egzersiz sonrasında TSST ile PRA düzeyi değişiklikleri (ortalama \pm SEM) gösterilmiştir.

Egzersiz öncesi bazal PRA ölçümleri $1,35\pm 1,40$ ng/ml/saat (ortalama \pm SD) saptandı. Stres uygulandıktan sonra $2,06\pm 1,65$ ng/ml/saat (ortalama \pm SD) değerine yükseldi. Bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.05$). İstirahatten sonra, 60. dakika PRA düzeyi $1,71\pm 1,50$ ng/ml/saat (ortalama \pm SD) tespit edildi. Düşüş 50. dakika değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı ($p<0.05$) tespit edilirken 60. dakika PRA değeri 30. dakika PRA değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksekliğini ($p<0.05$) korudu.

Egzersiz sonrası bazal PRA ölçümleri $0,72 \pm 0,79$ ng/ml/saat (ortalama \pm SD) saptandı. Stres uygulandıktan sonra $1,49 \pm 1,50$ ng/ml/saat (ortalama \pm SD) değerine yükseldi. Bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,05$). İstirahatten sonra, 60. dakika PRA düzeyi $1,71 \pm 1,50$ ng/ml/saat (ortalama \pm SD) tespit edildi. Yükseliş 50. dakika değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı değilken ($p > 0,05$) 60. dakika PRA değeri 30. dakika PRA değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksekliğini ($p < 0,05$) korudu. TSST sırasında alınan üç kan örneğindeki PRA düzeyi egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası olarak karşılaştırıldığında farklılık göstermedi ($p > 0,05$).

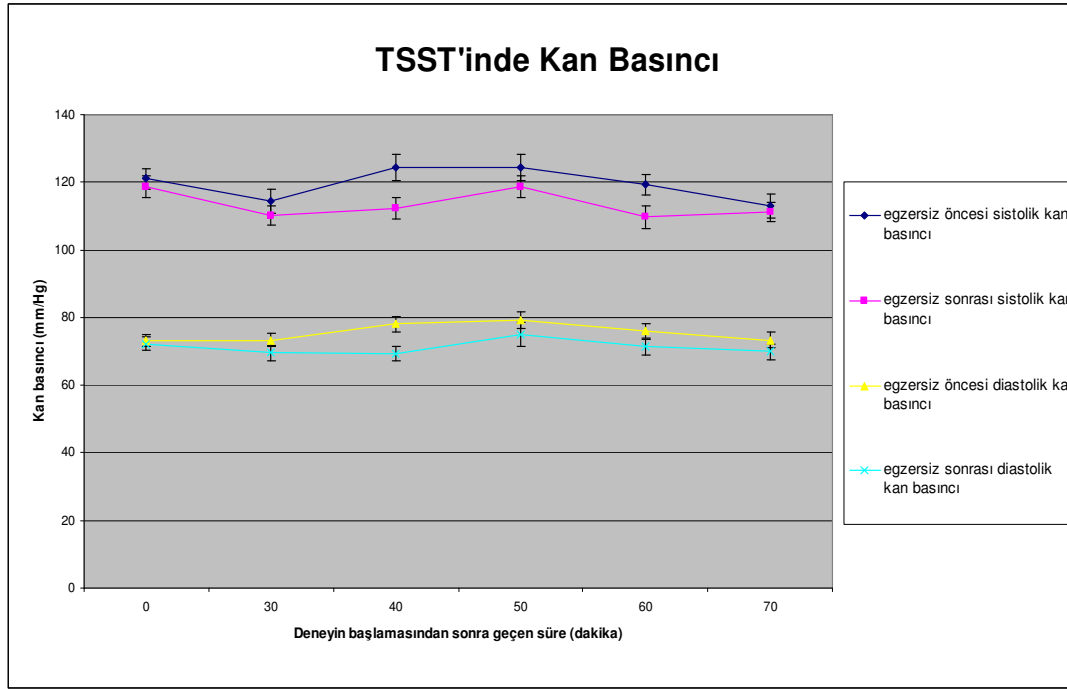


Şekil IV-5 Psikososyal stres testi ile ANG II düzeyleri.

Gönüllüler 30. ve 40. dakikalar arasında hazırlanma stresine, 40. ve 50. dakikalar arasında komite karşısında konuşma, mental aritmetik streslerine tabi tutuldular. Egzersiz öncesi ve egzersiz sonrasında psikososyal stres testi ile ANG II düzeyi (ortalama) değişiklikleri gösterilmiştir.

Sağlıklı gönüllülerde egzersiz öncesinde damar yolu açıldıktan 30 dakika sonra ANG II değeri $11,38 \pm 6,98$ pmol/l (ortalama \pm SD) saptandı. Stres sonrasında $18,75 \pm 13,79$ pmol/l (ortalama \pm SD) ölçülen ANG II düzeyi 10 dakika dinlenmeden sonra $17,13 \pm 16,73$ pmol/l (ortalama \pm SD) tespit edildi. Egzersiz sonrası bazal ANG II $12,52 \pm 13,51$ pmol/l

(ortalama±SD), stres ile $12,44\pm 13,52$ pmol/l (ortalama±SD) ve 60. dakikada $17,51\pm 9,85$ pmol/l (ortalama±SD) ölçüldü. Egzersiz öncesinde stres ile 50. dakika ANG II düzeyi 30. dakikaya göre anlamlı yüksek tespit edilirken ($p<0.05$), egzersiz sonrasında artış daha geç gözlemlendi ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.



Şekil IV-6 Psikososyal stres testi ile kan basıncı ölçümleri.

Gönüllüler 30. ve 40. dakikalar arasında hazırlanma stresine, 40. ve 50. dakikalar arasında komite karşısında konuşma, mental aritmetik streslerine tabi tutuldular. Egzersiz öncesi ve egzersiz sonrasında psikososyal stres testi ile kan basıncı değişiklikleri (ortalama±SEM) gösterildi.

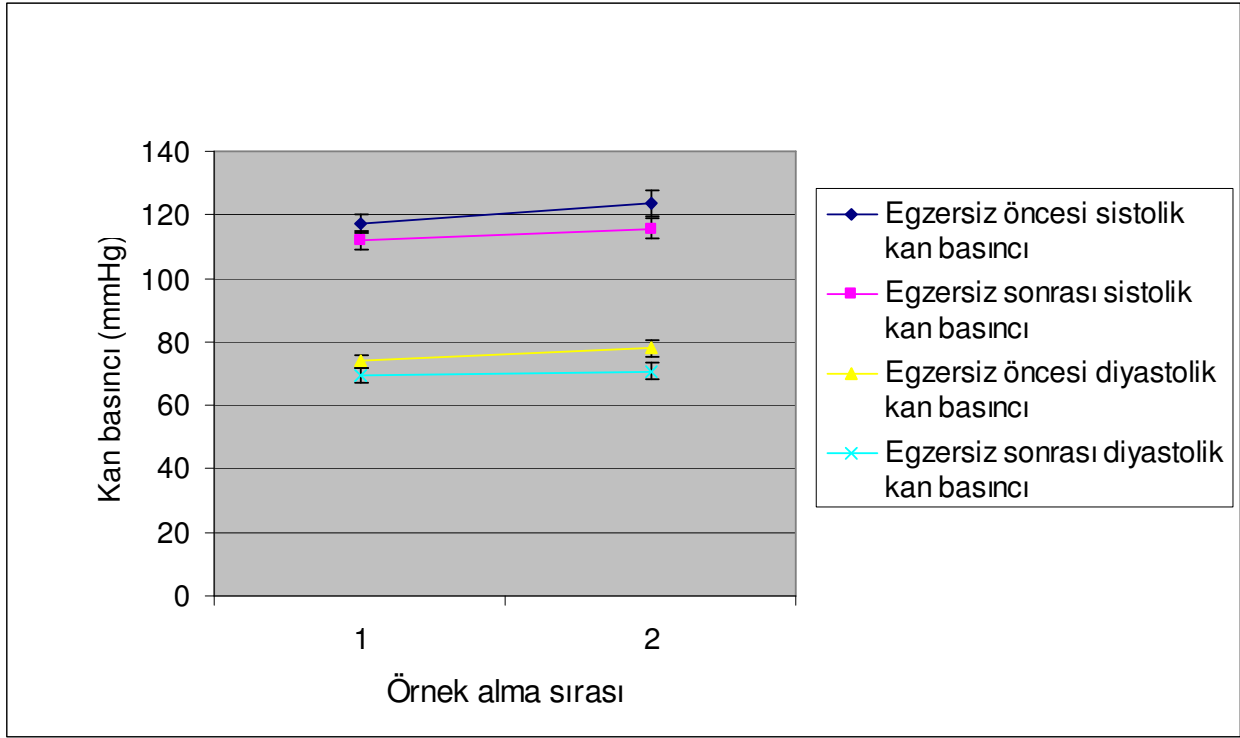
TSST'nin başlangıcında ölçülen sistolik kan basıncı hem egzersiz öncesinde hem egzersiz sonrasında 30 dakika istirahat ile anlamlı olarak düştü ($p<0.05$). İstirahat sonrası (30. dakika) kan basıncı bazal kan basıncı olarak kabul edildi. Hazırlanma stresi ile anlamlı olarak artan sistolik kan basıncı ($p<0.05$) komite karşısında konuşma ve mental aritmetik stresi sonrasında bazal kan basıncına göre anlamlı yüksek ölçüldü ($p<0.05$). Stresin bitişinden 10 dakika sonra ölçülen kan basıncında stres sonrasında 40. dakikada ölçülen kan basıncına göre anlamlı düşüş saptandı ($p<0.05$). Son iki sistolik kan basıncı ölçümü bazal kan basıncı ölçümü ile eşdeğerdi ($p>0.05$). Egzersiz sonrasında birinci sistolik kan basıncı istirahat sonrası 30.

dakikada anlamlı olarak düşmüştür($p<0.05$) hazırlanma stresi sonrasında bazal sistolik kan basıncına göre kan basıncı değerindeki artış anlamlı değilken, komite karşısında konuşma ve mental aritmetik stresinden sonra bazal değere göre anlamlı artış gösterdi ($p>0.05$). Stres sonrası 60. ve 70. dakikadaki sistolik kan basıncı değerleri ise 50 dakika ölçümüne göre anlamlı olarak düştü ($p<0.05$) ve bazal kan basıncı ölçümleri ile istatistiksel olarak farksız saptandı ($p>0.05$). Sistolik kan basıncı değerleri stres testi ile istatistiksel anlamlı olarak değişti ($p<0.05$). Uzun dönemli egzersiz sonrası bazal sistolik kan basıncı ortalamalarında 11 mmHg azalma gözlemlendi, bu etki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Egzersiz öncesi başlangıçta ölçülen diyastolik kan basıncı 30 dakika istirahat ile istatistiksel olarak anlamlı düşmedi ($p>0.05$), hazırlanma stresi ile artan ortalama diyastolik kan basıncı değeri istatistiksel anlamlılığı yakalayamazken komite karşısında konuşma ve mental aritmetik stres testi ile istatistiksel anlamlı olarak arttı ($p<0.05$). Deneyin başlangıcından sonra 60. ve 70. dakika değerleri bazal diyastolik kan basıncı ölçümlerinden farksız tespit edildi. ($p<0.05$). Egzersiz sonrasında 30 dakika istirahat ile düşen kan basıncı ($p<0.05$) hazırlanma stresi ile artmazken, komite karşısında konuşma ve mental aritmetik ile artış istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. TSST’de diyastolik kan basıncı değişikliklerinin bütünü istatistiksel olarak hesaplandığında anlamlı farklı bulundu ($p<0.05$) ve egzersizin etkisi de anlamlı ($p<0.05$) bulundu.

Nabız dakika sayısı ortalaması egzersiz öncesi 0. dakikada $80,45\pm 8,36$ (ortalama \pm SD) iken istirahatten 30 dakika sonra $78,45\pm 8,18$ (ortalama \pm SD) hazırlanma stresinden sonra $80,33\pm 12,45$ (ortalama \pm SD), komite karşısında konuşma ve mental aritmetik streslerinden sonra $81,78\pm 15,62$ (ortalama \pm SD) , 60. dakikada $77,94\pm 11,11$ ve 70. dakikada $77,89\pm 10,41$ saptandı. Nabız dakika sayısı ortalaması egzersiz sonrasında 0. dakikada $81,50\pm 14,32$ (ortalama \pm SD) iken istirahatten 30 dakika sonra $81,29\pm 12,65$ (ortalama \pm SD) hazırlanma stresinden sonra $81,00\pm 16,52$ (ortalama \pm SD), komite karşısında konuşma ve mental aritmetik streslerinden sonra $79,14\pm 13,11$ (ortalama \pm SD) , 60. dakikada $79,07\pm 11,15$ ve 70. dakikada $78\pm 11,83$ saptandı. Nabız dakika sayısı ölçümleri stres ile ve egzersiz ile fark bulunmadı ($p>0.05$).

C. Soğuk Stresi yanıtının değerlendirilmesi



Şekil IV-7 Soğuk stresi ile kan basıncı değişiklikleri.

Normal koşulda ve soğuk stresi ile ölçülen kan basıncı değerleri (ortalama±SEM) gösterildi.

Egzersiz öncesi soğuk stresiyle sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı arttı ($p < 0.05$). Egzersiz sonrası soğuk stresiyle sistolik kan basıncı artışı anlamlı ($p < 0.05$) tespit edilirken diyastolik kan basıncında değişiklik olmadı ($p > 0.05$). Egzersiz öncesi ve sonrası kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında normal koşulda diyastolik kan basıncı dışında, normal koşulda sistolik kan basıncı ve soğuk stresinden sonra sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı ($p < 0.05$).

Nabız dakika sayısı egzersiz öncesinde başlangıçta $78,5 \pm 10,63$ (ortalama±SD) ve soğuk stresi sonrasında $78,39 \pm 8,88$ (ortalama±SD) ölçüldü. Egzersiz sonrasında, başlangıç ve soğuk stresi sonrası değerleri sırasıyla $74,92 \pm 12,74$ (ortalama±SD) ve $79,43 \pm 10,56$ (ortalama±SD) ölçüldü. Soğuk stresi ile veya egzersiz ile istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Sayılan Novel uyarılar ortalaması egzersiz öncesinde normal ve soğuk stresi ile sırasıyla $46,2 \pm 3,08$ ve $45,79 \pm 1,48$ (ortalama±SD) kaydedildi. Egzersiz sonrasında ise normal

koşulda ve soğuk stresi ile sırasıyla $43,54 \pm 2,79$ (ortalama \pm SD) ve $45,25 \pm 2,45$ (ortalama \pm SD) kaydedildi. Soğuk stresi ile sayılan novel uyaran arasında anlamlı ilişki saptanmazken ($p > 0,05$) normal koşulda egzersiz öncesi ve sonrası arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,05$).

Tükürük kortizol düzeyi ortalamaları egzersiz öncesinde normal koşulda ve soğuk stresiyle sırasıyla $0,11 \pm 0,13$ (ortalama \pm SD), $0,12 \pm 0,13$ (ortalama \pm SD) saptandı. Kortizol ölçümlerinde soğuk stresiyle ve egzersizle anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

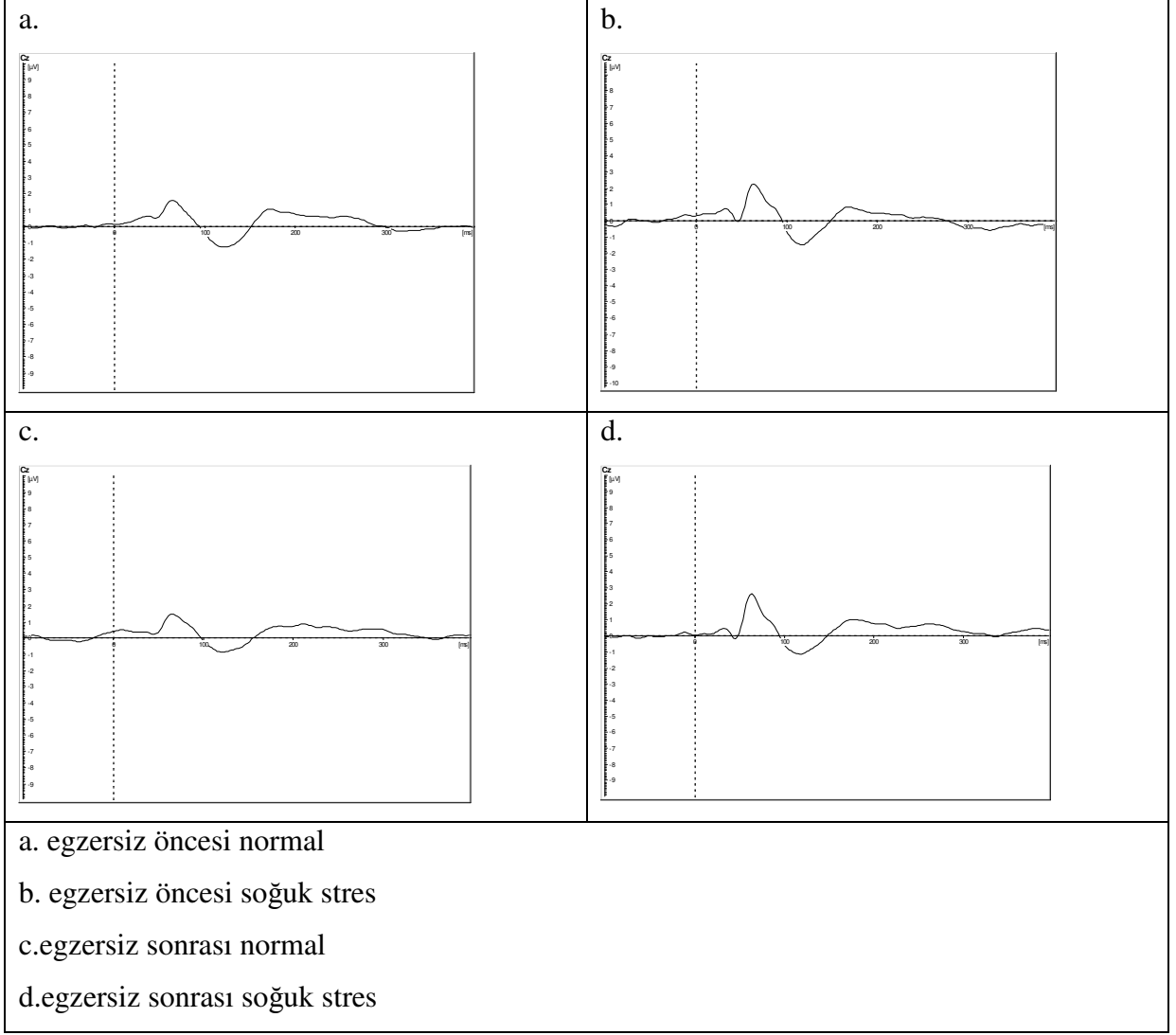
Soğuk stres yanıtının elektrofizyolojik değerlendirilmesi

Olaya İlişkin Potansiyeller

Mismatch negativity – Uyumsuzluk negativitesi

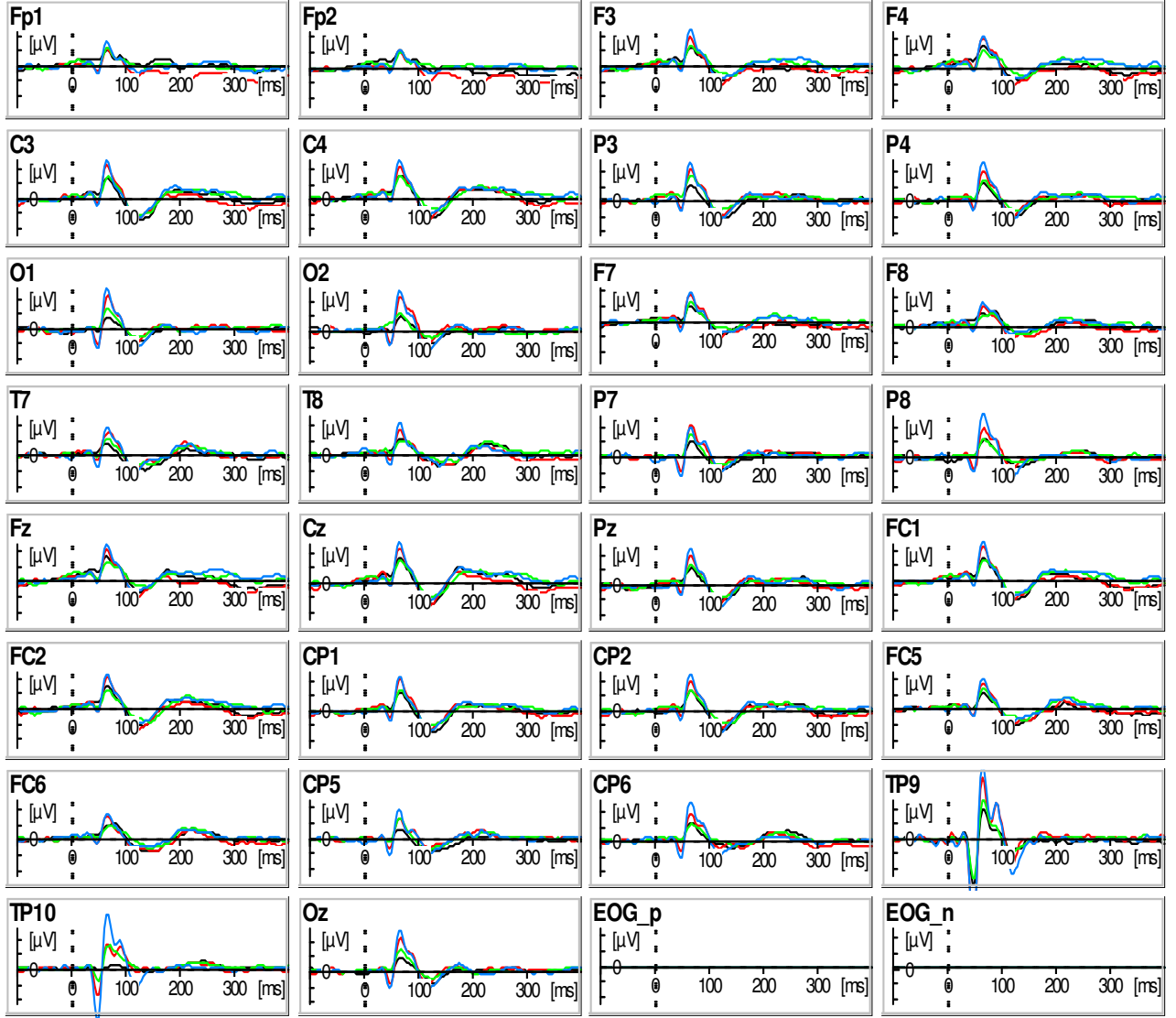
Standart uyaranla (S1) kaydedilen yanıtlar

Uyumsuzluk negativitesi paradigmasının standart uyararıyla kaydedilen yanıtlar değerlendirildiğinde tüm gruplar için ve tüm kayıt kanallarında 75 ms bölgesinde pozitif ve 100 – 150 ms arasında yeniden negatif pik yapan bir dalga paterninin elde edildiği görülmektedir.



Şekil IV-8 Mismatch Negativity paradigmasının standart uyarısıyla (S1) elde edilen yanıtlar.

Grand averajlar dikkate alındığında 75 ms bölgesinde pozitif pik yapan dalga latanslar ve amplitüdler elektrod kanallarına göre farklılık göstermedi. Egzersiz öncesi ve sonrası soğuk stresi ile amplitüdler daha yüksek gözlemlendi. 100 – 150 ms arasında yeniden negatif pik yapan dalgada latans ve amplitüd açısından kanallara ve koşullara göre farklı saptanmadı.

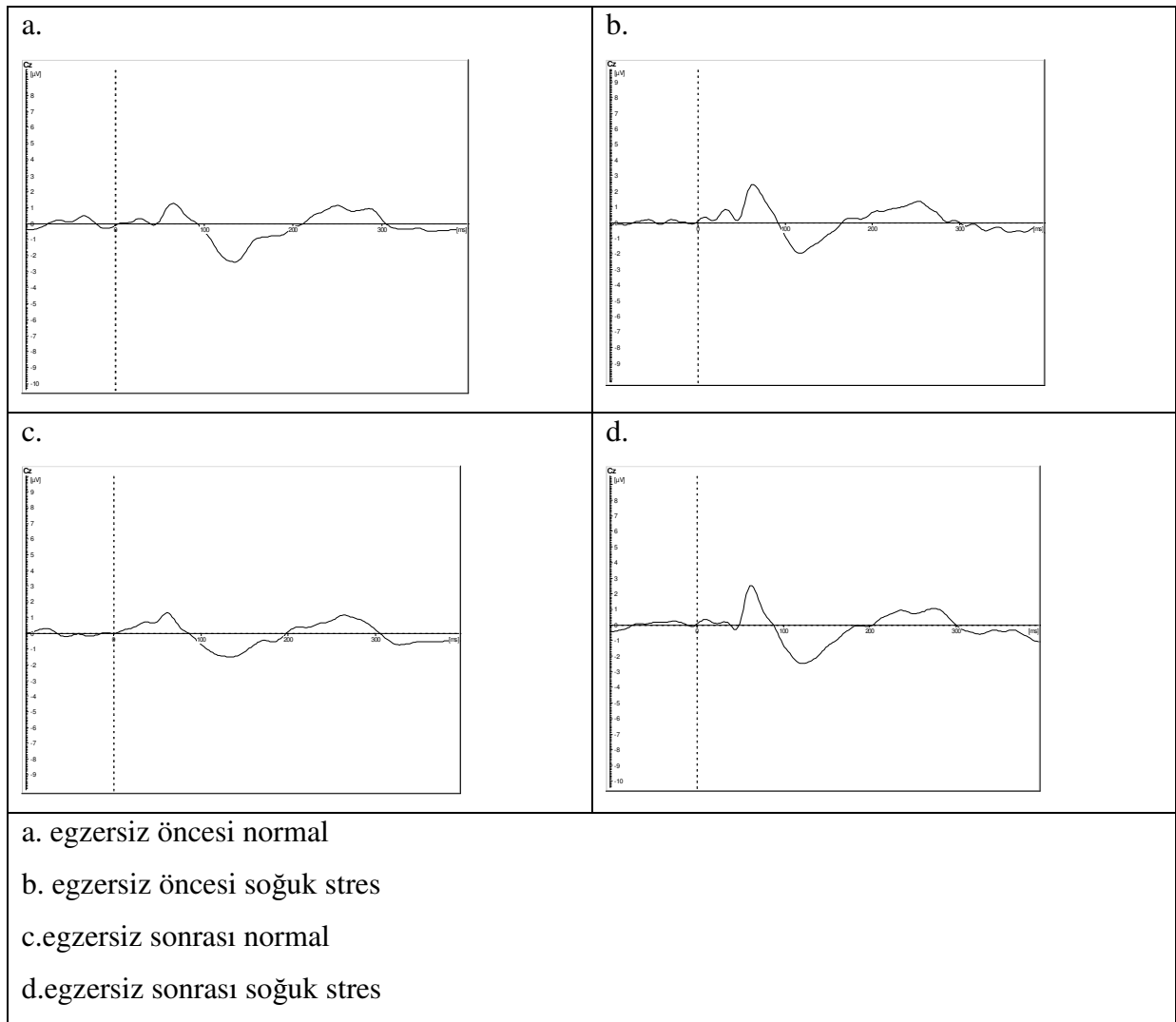


Şekil IV-9 Mismatch Negativity paradigmasının standart uyarısıyla (S1) elde edilen yanıtların kanallara ve gruplara göre karşılaştırması.

(Siyah- Egzersiz öncesi normal, Kırmızı- Egzersiz öncesi soğuk stresi, Yeşil- Egzersiz sonrası normal, Mavi- Egzersiz sonrası soğuk stresi)

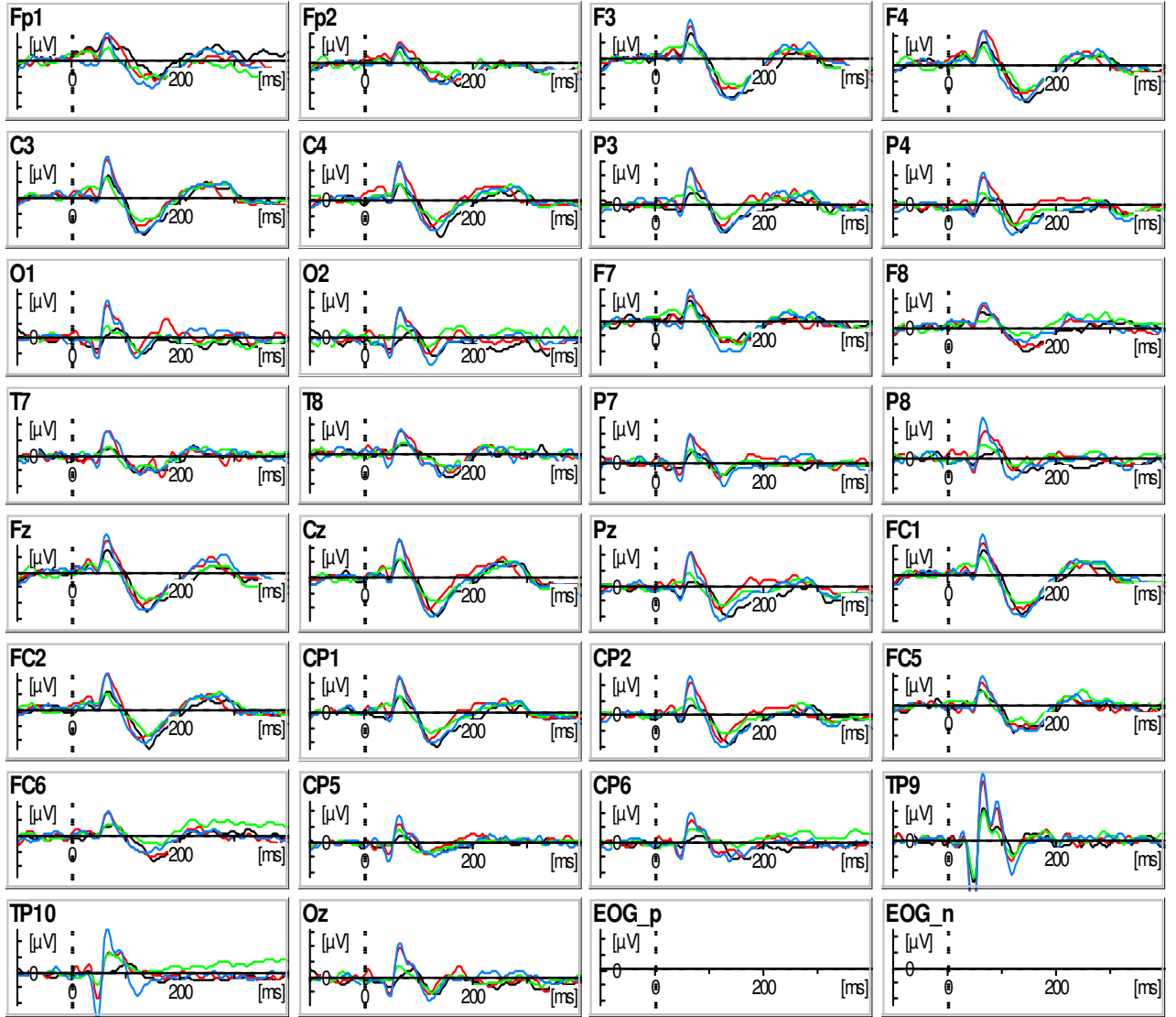
Deviant uyararla (S2) kaydedilen yanıtlar

Uyumsuzluk negativitesi paradigmasının deviant uyararıyla kaydedilen yanıtlar değerlendirildiğinde standart uyarana benzer şekilde tüm gruplar için ve tüm kayıt kanallarında 75 ms bölgesinde pozitif pik yapan bir dalga paterninin elde edildiği görüldü. Standart uyararla 100 – 150 ms arasındaki dönemde görülen negatif pik ise deviant uyararla 100 – 200 ms arası kapsar şekilde ortaya çıktı.



Şekil IV-10 Mismatch Negativity paradigmasının deviant uyararıyla (S2) elde edilen yanıtlar.

Grand averaj dalgalarında deviant uyarılarla 75 ms bölgesinde pozitif pik yapan dalganın latansları tüm kanallarda benzer tespit edilirken standart uyarılarla olduğu gibi amplitüdüleri soğuk stresi ile daha yüksek gözlemlendi. Negatif pikini 100 – 200 ms arasında yapan dalganın latans ve amplitüdünde ise kanallara ve koşullara göre belirgin fark gözlemlendi.

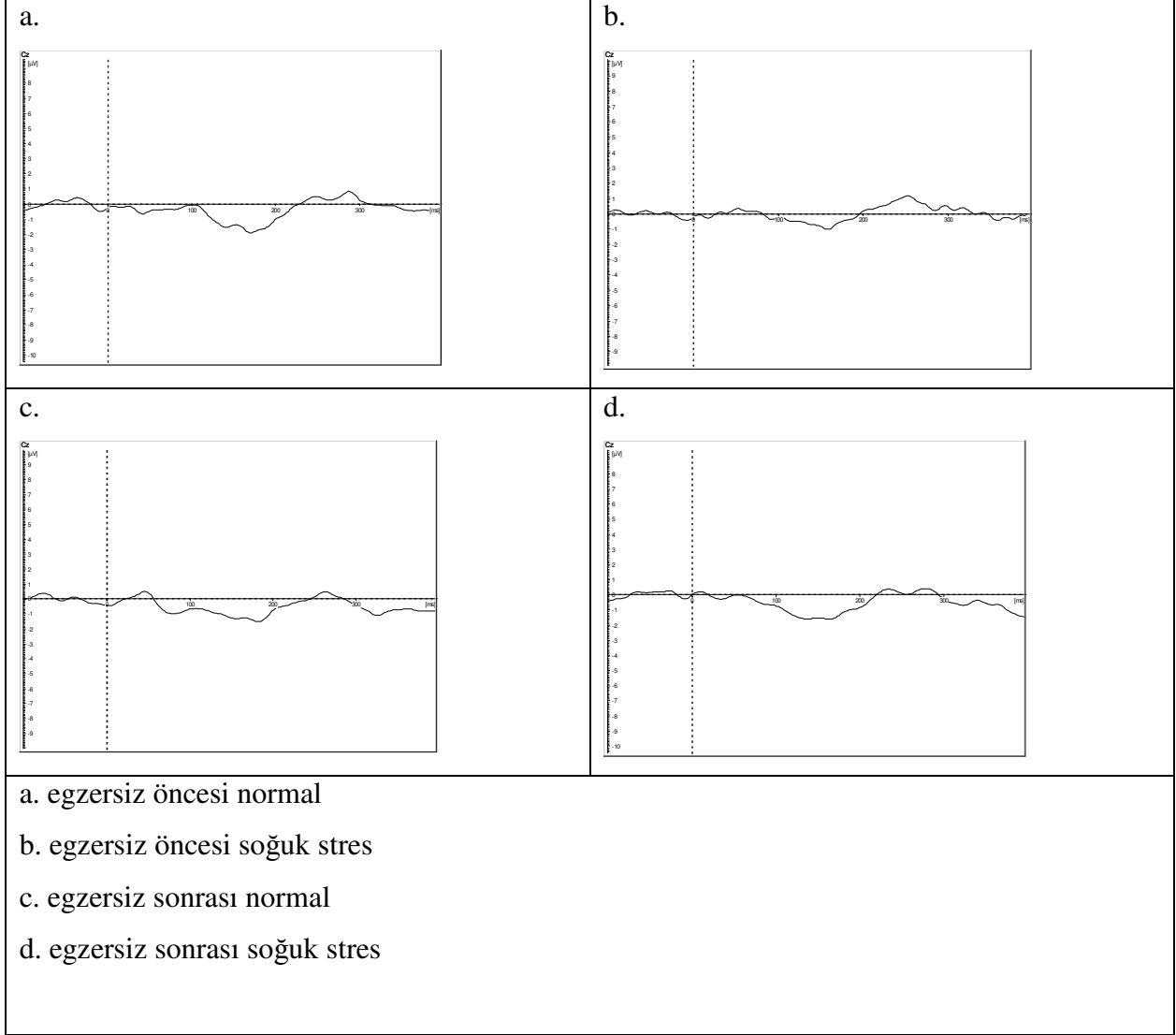


Şekil IV-11 Mismatch Negativity paradigmasının deviant uyarısıyla (S2) elde edilen yanıtların kanallara ve gruplara göre karşılaştırması.

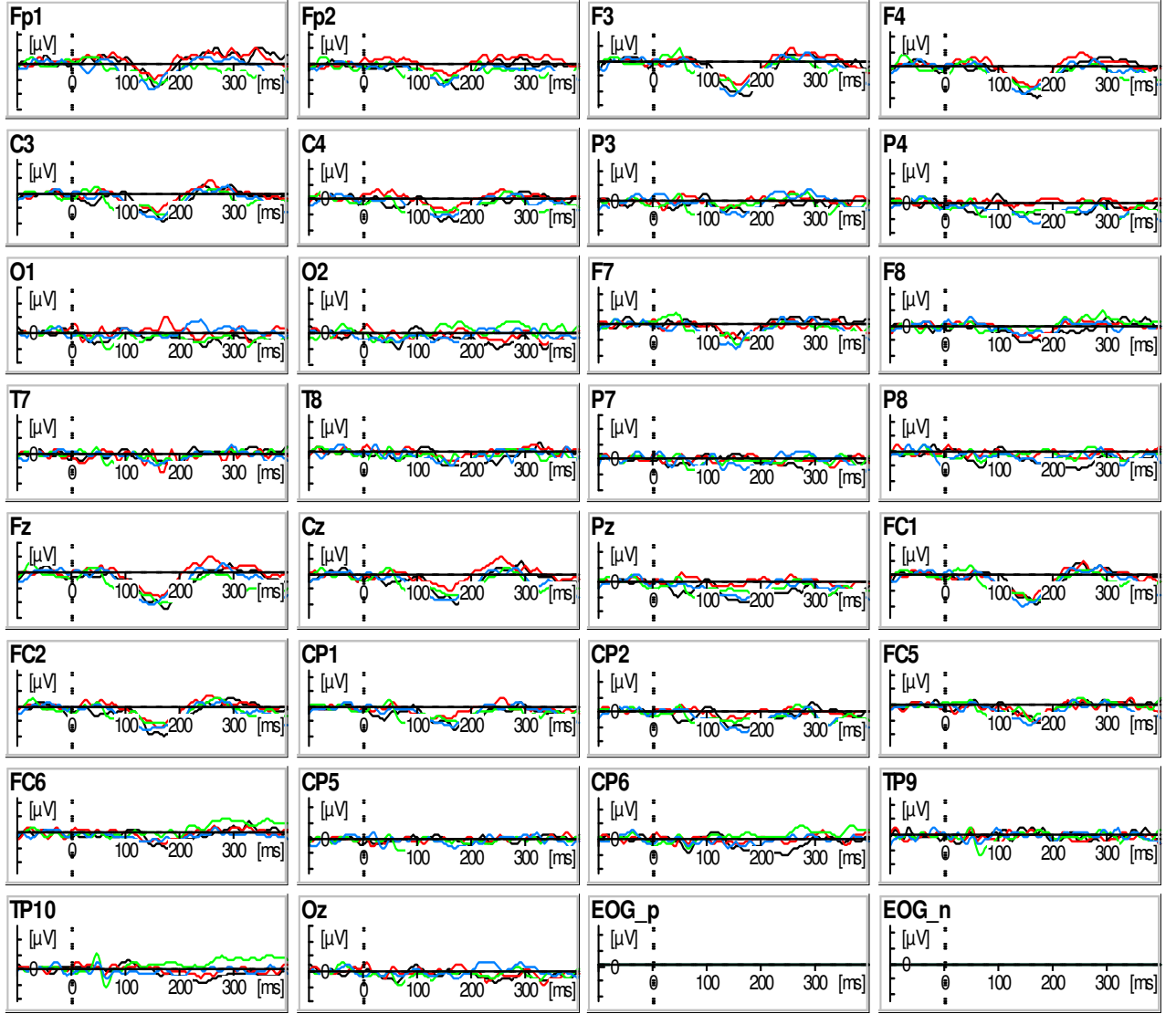
(Siyah- Egzersiz öncesi normal, Kırmızı- Egzersiz öncesi soğuk stresi, Yeşil- Egzersiz sonrası normal, Mavi-Egzersiz sonrası soğuk stresi)

Fark Dalgaları

Deviant uyaranlara verilen yanıtların grand averajlarından, standart uyaranlara verilen yanıtların grand averajlarının çıkarılması sonucu fark dalgaları elde edilmiştir.



Şekil IV-12 Mismatch Negativity paradigmasında elde edilen fark dalgaları.



Şekil IV-13 Mismatch Negativity paradigmasıyla elde edilen fark dalgalarının kanallara ve gruplara göre karşılaştırması.

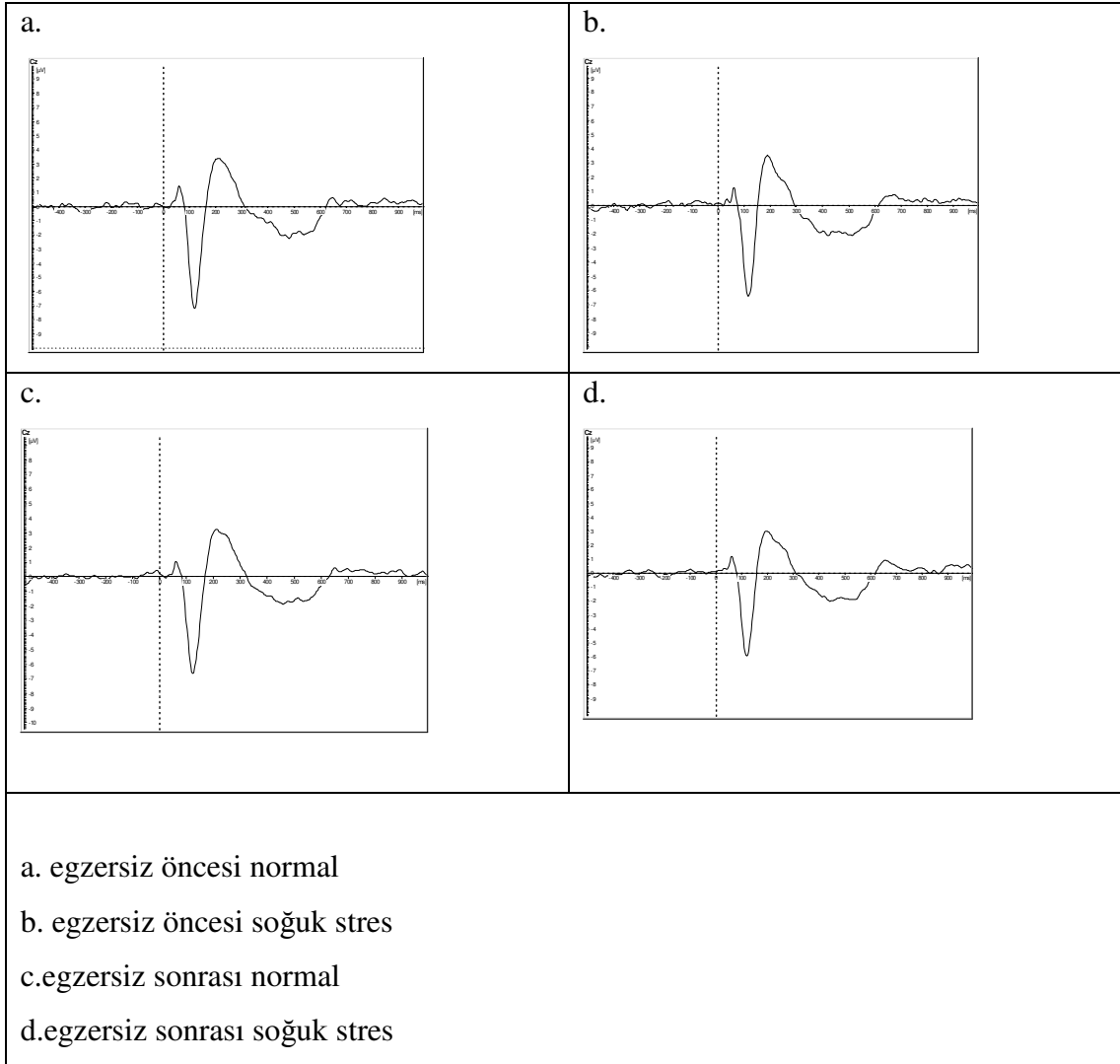
(Siyah- Egzersiz öncesi normal, Kırmızı- Egzersiz öncesi soğuk stresi, Yeşil- Egzersiz sonrası normal, Mavi- Egzersiz sonrası soğuk stresi)

Her bir uyumsuzluk negativitesi latans ve amlitüd verisinin ortalaması alınarak yapılan istatistiksel analizde kelektrotlar arası ve koşullar arası latans ($df=2,254$, $F= 1,665$ ve $Sig= 0,208$) ve amlitüdde ($df=2,106$, $F=0,662$ ve $Sig=0,533$) anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Oddball-Novelty

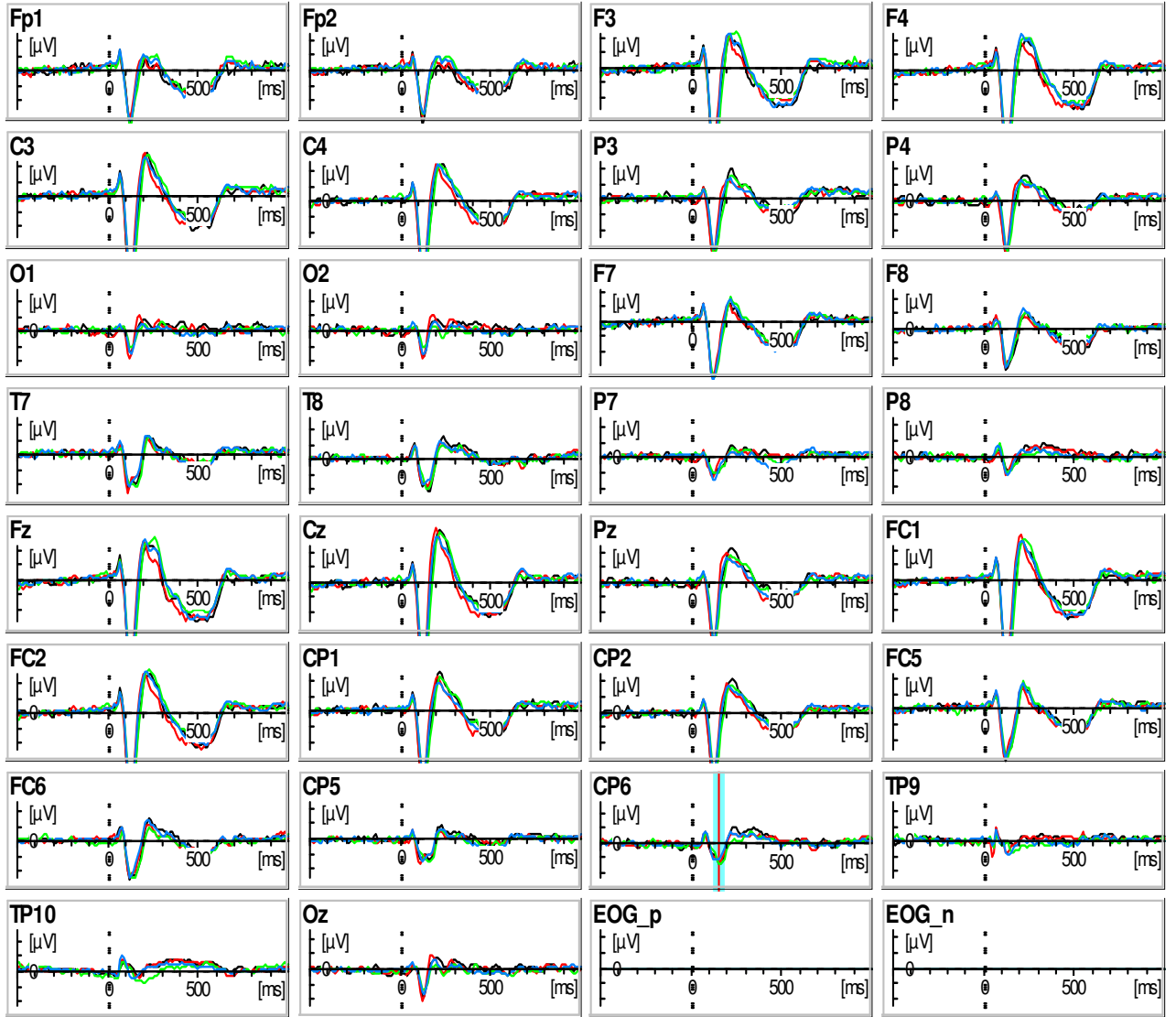
Standart uyararla (S1) elde edilen yanıtlar

Oddball Novelty paradigmasının standart uyararıyla elde edilen yanıt değerlendirildiğinde 50 ms bölgesinde pozitif, 100 ms bölgesinde negatif , 200 ms bölgesinde pozitif pik yapan, 500 ms bölgesinde negatif pik yapan dalga paterni görüldü. Bu dalga paternindeki 50 ms bölgesinde pik yapan pozitif dalga $p1$, 100 ms bölgesinde negatif dalga $n1$ ve 200 ms bölgesinde pik yapan pozitif dalga $p2$, 500 ms bölgesinde pik yapan negatif dalga ise $n2$ dalgası olarak değerlendirildi.



Şekil IV-14 Oddball – Novelty paradigmasının standart (S1) uyararıyla elde edilen yanıtlar.

P1 amplitüdü ($df=2,543$, $F=0,704$ ve $Sig=0,536$) ve latansı ($df=2,118$, $F=0,743$ ve $Sig=0,495$) dört koşulda da eşdeğer saptandı. N1 dalgası amplitüdü ($df=2,300$, $F=3,049$ ve $Sig=0,061$) koşullara göre farklılığı istatistiksel anlamlılığa yaklaştı, kanallara göre fark anlamlı saptandı ($df=0,322$, $F=26,142$ ve $Sig=0,0$). N1 dalgası latansı ($df=2,565$, $F=0,334$ ve $Sig=0,77$) koşullara göre farklılık göstermedi. Diğer $p2$ ve $n2$ dalgaları grand averaj grafiklerinde 32 kanal göz önünde bulundurularak incelendiğinde diğer dalga paternleri gibi oksipital bölgeleri temsil eden kayıtlarda amplitüdlerin daha az belirgin olduğu gözlemlendi, bu dalga paternlerinde koşulların etkisi eşdeğerdi.

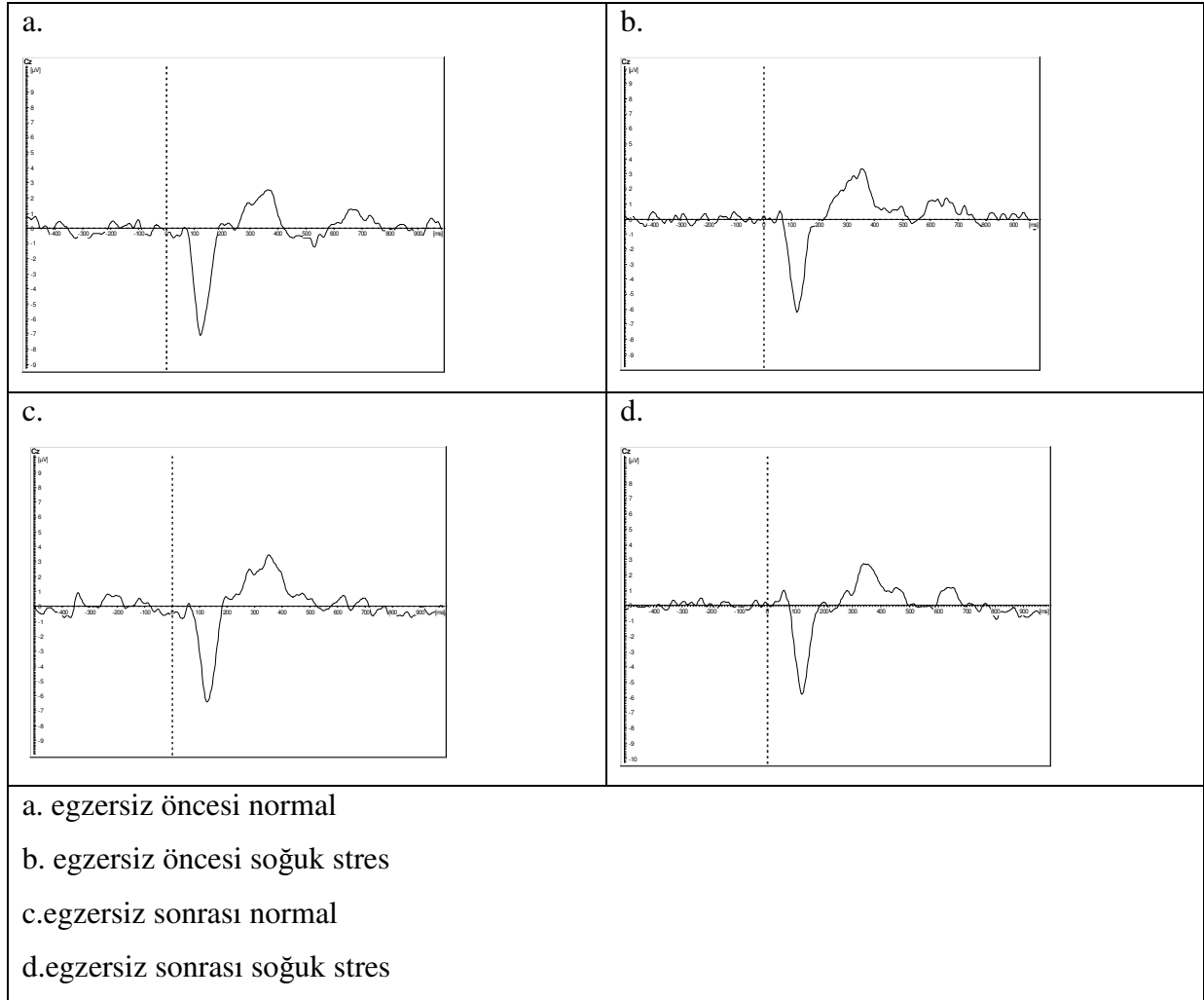


Şekil IV-15 Oddball Novelty paradigmasının standart uyarını (S1) ile elde edilen yanıtların kanallara ve gruplara göre karşılaştırması.

(Siyah- Egzersiz öncesi normal, Kırmızı- Egzersiz öncesi soğuk stresi, Yeşil- Egzersiz sonrası normal, Mavi- Egzersiz sonrası soğuk stresi)

Hedef (S2) uyarısıyla elde edilen yanıtlar

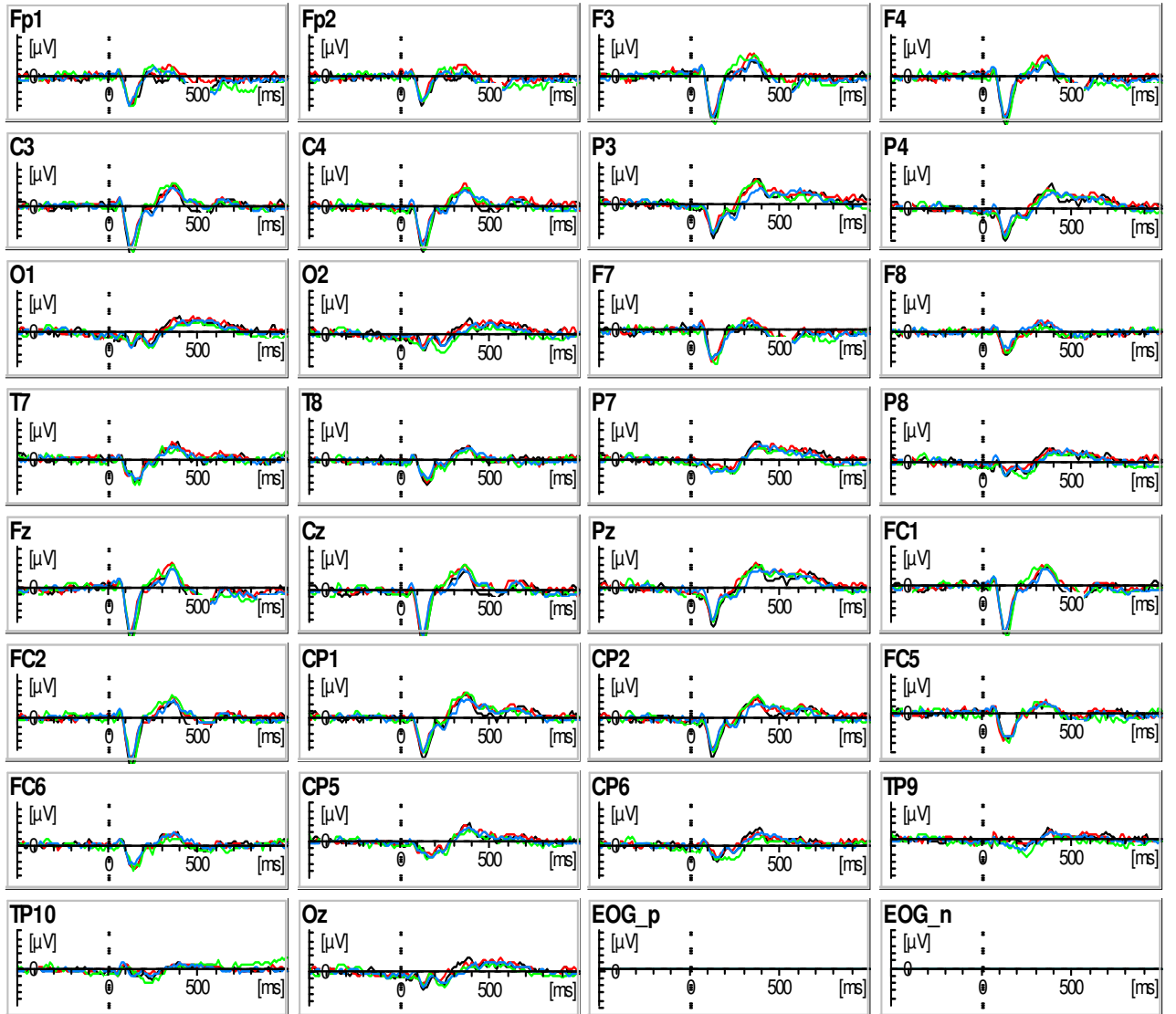
Odball – novelty paradigmasının hedef uyarısıyla elde edilen yanıtlar değerlendirildiğinde 50 ms bölgesinde pozitif, 100 ms bölgesinde negatif, 300 – 500 ms aralığında yeniden pozitif pik yapan bir dalga paterni elde edildi. Bu dalga paterni incelendiğinde 50 ms bölgesinde pik yapan pozitif dalga *p1*, 100 ms bölgesinde pik yapan negatif dalga *n1* ve 300 – 500 ms aralığında pik yapan pozitif dalga ise *p300* (*p3b*) dalgası olarak değerlendirildi.



Şekil IV-16 Oddball – Novelty paradigmasının hedef (S2) uyarısıyla elde edilen yanıtlar.

İlk pozitif dalga olan *p1* amplitüdü koşullar arasında ($df=2,519$, $F=14,666$ ve $Sig=0,248$) eşdeğer bulunurken kanallara göre ($df=2,597$, $F=34,780$ ve $Sig=0,00$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. *P1* dalgasının latansı dört koşulda ($df=1,933$, $F=0,422$ ve $Sig=0,655$)

istatistiksel farklı bulunmazken kanallara göre anlamlı farklı ($df=3,981$, $F=4,026$ ve $Sig=0,008$) bulundu. *N1* dalgasının amplitüdü koşullara göre istatistiksel anlamlılığı yakalayamazken ($df=2,239$, $F=0,930$ ve $Sig=0,42$) kanallara göre beklendiği gibi farklı ($df=2,597$, $F=9,978$ ve $Sig=0,00$) tespit edildi. *N1* dalgasının latansında stres ve egzersiz koşullarıyla farklı tespit edilmezken ($df=2,526$, $F=0,309$ ve $Sig=0,785$) ve 32 kanal değerlendirildiğinde fark ($df=1,700$, $F=4,413$ ve $Sig=0,036$) yakalandı. *P300* amplitüdü stres ve egzersiz koşullarında istatistiksel olarak farksız ($df=2,239$, $F=0,93$ ve $Sig=0,42$) elektrotlara göre farklı ($df=1,507$, $F=20,365$ ve $Sig=0,00$) bulundu. *P300* latansı koşullar karşılaştırıldığında benzer saptanırken ($df=2,873$, $F=1,472$ ve $Sig=0,244$) kanallar arasında farklılık ($df=3,206$, $F=13,312$ ve $Sig=0,000$) mevcuttu.

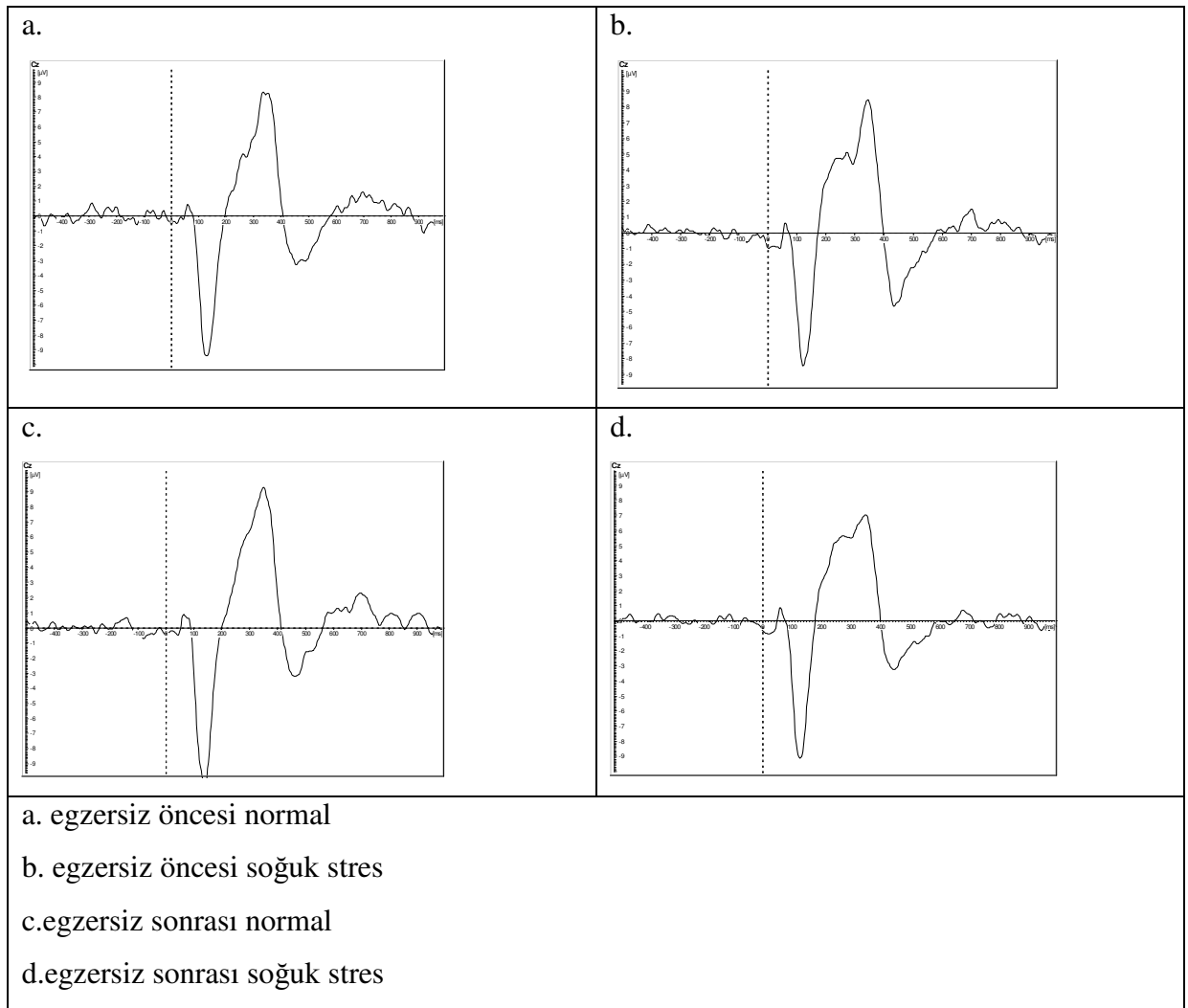


Şekil IV-17 Oddball Novelty paradigmasının hedef uyarısıyla (S2) elde edilen yanıtların kanallara ve gruplara göre karşılaştırması.

(Siyah- Egzersiz öncesi normal, Kırmızı- Egzersiz öncesi soğuk stresi, Yeşil- Egzersiz sonrası normal, Mavi- Egzersiz sonrası soğuk stresi)

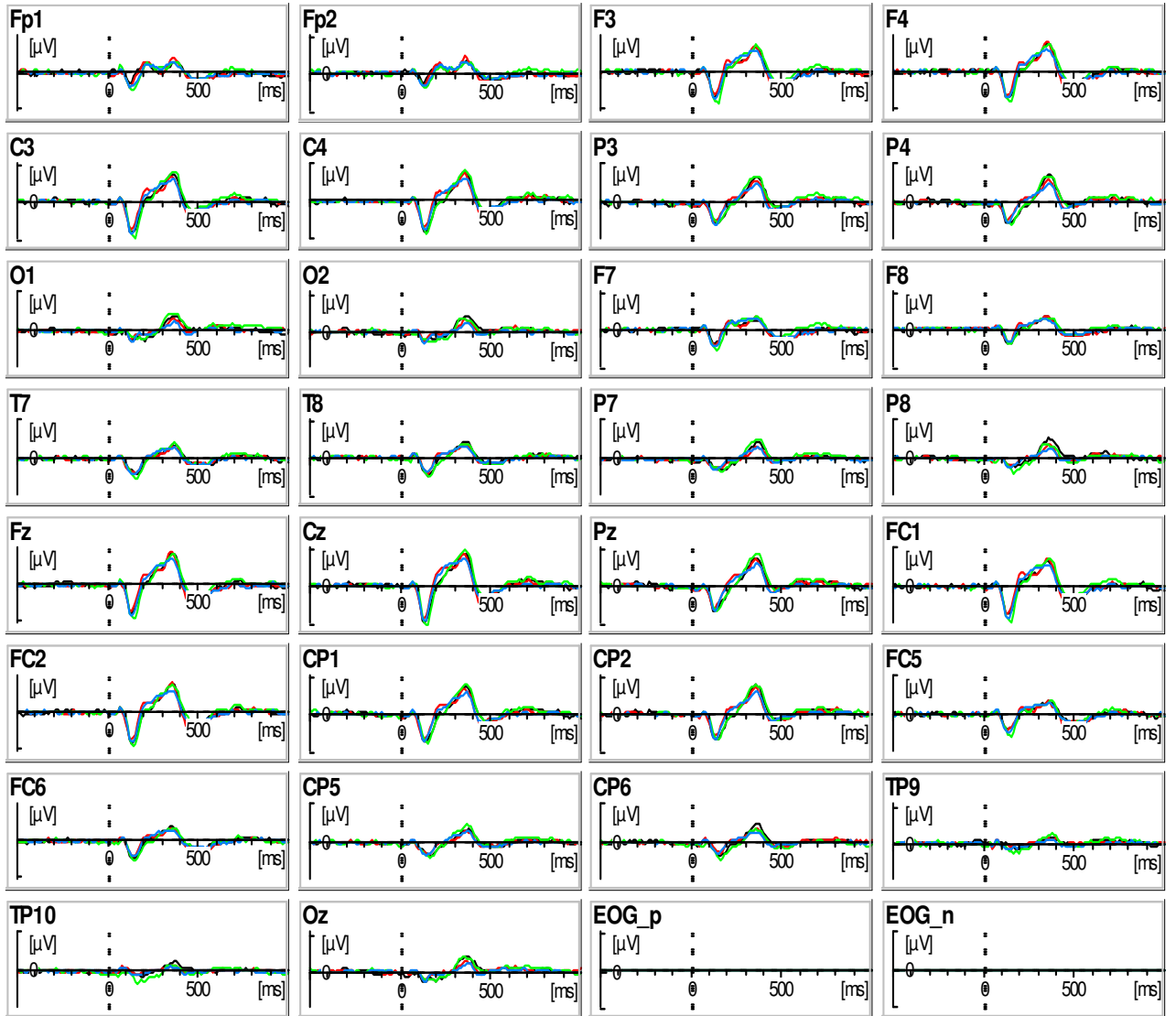
Novel Uyarınlara (S3) Elde Edilen Yanıtlar

Odball – novelty paradigmasının novel uyarınlara elde edilen yanıtlar değerlendirildiğinde hedef uyarınlara benzer şekilde 50 ms bölgesinde pozitif, 100 ms bölgesinde negatif, ve 300 – 500 ms aralığında yeniden pozitif pik yapan bir dalga paterni elde edildi (Şekil - 13). Bu dalga paterni incelendiğinde 50 ms bölgesinde pik yapan pozitif dalga p1, 100 ms bölgesinde pik yapan negatif dalga n1 ve 300 – 500 ms aralığında yeniden pik yapan pozitif dalga ise p3 olarak değerlendirildi.



Şekil IV-18 Oddball – Novelty paradigmasının novel uyarınlara (S3) elde edilen yanıtlar.

P1 dalga paterninin amplitüdü koşullar karşılaştırıldığında farksız ($df=2,147$, $F=0,927$ ve $Sig=0,417$) bulundu. Latans açısında benzer şekilde ($df=2,136$, $F=0,927$ ve $Sig=0,713$) farksızdı. *N2* dalga paterninin latansı etkisi araştırılan koşullarda farklı tespit edilmedi ($df=2,231$, $F=0,195$ ve $Sig=0,846$). *N2* dalgasının amplitüdü farklı koşullarda benzer tespit edildi ($df=2,486$, $F=0,690$ ve $Sig=0,541$). *P3* dalgasının amplitüdü novel uyarılara yanıtların diğer bileşenleri gibi tüm koşullarda benzer tespit edilirken ($df=2,231$, $F=0,195$ ve $Sig=0,846$) kanallara göre farklılık gösterdi ($df=2,074$, $F=5,299$ ve $Sig=0,013$). *P3* dalgasının latansı Grand averajlar gözlemlendiğinde farklılık arzetmezken ortalamalar istatistiksel olarak koşullara göre karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edildi ($df=2,085$, $F=2,085$ ve $Sig=0,013$).



Şekil IV-19 Oddball Novelty paradigmasının novel uyarını (S3) ile elde edilen yanıtların kanallara ve gruplara göre karşılaştırması.

(Siyah- Egzersiz öncesi normal, Kırmızı- Egzersiz öncesi soğuk stresi, Yeşil- Egzersiz sonrası normal, Mavi- Egzersiz sonrası soğuk stresi)

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmaya alınan 20 kişiden iki kişi çalışma protokolü nedeniyle çalışmadan onamını çekmiştir. Nedenler stres testinin stresli olması ve egzersiz programının sürdürülemez olduğunun düşünülmesi olarak açıklanmıştır. Bu da laboratuvar koşullarında oluşturulan stres araştırmalarına stres yanıtı konusunda kendine daha fazla güvenen kişilerin dahil edilebileceğini, örneklemin toplumun tamamını temsil edemeyerek çalışma tasarımından kaynaklanan yanlılığa (bias) neden olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum klinik stres araştırmalarında bireyi kendi doğal koşullarında değerlendirilebilecek tasarımların ve ölçütlerin önemini bir kez daha ortaya çıkarmaktadır. Gönüllüler çalışmaya egzersiz yapmaya hevesli olma şartıyla dahil edilmiş olsalar da 20 kişiden bir tanesi egzersiz programını uygulayamadığını öne sürerek çalışmanın hemen başında onamını çekmiştir. İleriye dönük klinik araştırmalarda egzersiz programına uyum önemli bir sorun oluşturmaktadır. Stres gibi egzersiz ile ilgili çalışmaların da başından gönüllülerden kaynaklanan bir bias oluşturabileceğini düşündürmektedir. Çalışmanın başında gönüllülerin cinsiyet dağılımı 11 erkek ve 9 kadın iken çalışma sonunda beş kadın dokuz erkek kalmıştır. Hem klinik araştırmalara hem deneysel araştırmalara kadınların dahil edilmesi menstrüel siklusün farklı dönemlerinde farklı sonuçlar alınabileceğinden çeşitli handikaplar yaratmaktadır. Bu konu genellikle çalışmalara kadınların alınmamasıyla çözülmektedir ve dolaylı olarak kadınlara özgü ve kadınların yararına açığa çıkabilecek bilginin engellenmesine yol açabilir. Bu nedenle erkeklerle benzer stres yanıtını oluşturabilmek için kadınlar stres testlerine menstrüel sikluslerinin lüteal fazlarında alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmayı tamamlayan 14 kişinin egzersiz performansları değerlendirildiğinde endurans zamanı ile ölçülen dayanıklılık artmış, klasik anlamda performans artışını temsil eden maksimum VO₂'de ise bir artış saptanmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gönüllüler kendilerinin egzersiz programına uyumunu ortalama %72 olarak değerlendirmişlerdir. Egzersiz yapmalarını güçleştiren koşullar arasında yer ve zaman yokluğu ve üşengeçlik belirtilmiştir. Çalışma tasarımında egzersiz olarak yürüyüş, yer ve zaman kısıtlılığı açısından nisbeten sürdürülebilir olduğu düşünülerek tercih edilmiştir. İstanbul'un çeşitli yerlerinde yaşayan ve çalışan gönüllülerin birçoğu, önerilen bir saat yürüyüşü yapılabilecekleri yer sıkıntısını öne sürmüşlerdir. Bu saptama egzersizin özendirilmesinin aynı zamanda bir şehircilik meselesi olabileceğinin ve sadece bir sağlık politikası olmayıp belediyelerin de rolünün önemli olduğunun altını çizmiştir. Egzersiz yapmanın önündeki engellerden biri de yeni alışkanlık kazanma güçlüğü olarak tarif

edilmiştir. Bu yanıt çocukluk döneminden itibaren egzersiz bilincinin ve alışkanlığının edinilmesinin önemini vurgulamaktadır. Kişilerin yapabildikleri kadar egzersizin de dayanıklılık zamanı, anaerobik eşik nabız dakika sayısı gibi önemli parametrelerde olumlu değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Gönüllülerden bazıları daha geç ve az yoruluyorum, daha hızlı yürüyorum saptamalarıyla bu performans artışını fark etmişlerdir. Fiziksel aktivite artışının yapılabildiği kadarıyla da egzersiz ölçütlerinde farklılık yaratması umut verici sonuçlar arasında yerini almıştır. Egzersizin etkisini araştırırken sporcular, öğrenciler gibi grupları çalışmaya dahil ederek uyumun artırılması göz önünde bulundurulmuş, klinik araştırmanın bulgularının egzersizin gerçek hayatta yapılabilirliğini ve sonuçlarını temsil etmeyeceği için tercih edilmemiştir. Egzersiz ölçütlerinden IL-6 sonuçları ölçülebilir değerlerin altında kaldığı için karşılaştırma yapmak mümkün olmamıştır. Örnekler çift çalışıldığı ve standartların ölçümleri beklenen değerlerde olduğundan yöntemle ilgili bir etken düşünülmemiştir. Bir adhezyon molekülü olan Se-selektin düzeyleri artışı bir stres olarak egzersizin inflamatuvar yanıtı olarak değerlendirilebilir.

Klinik stres testlerinden Trier Psikososyal Stres testi geçerliliğini ispatlamış, dünyada çok sayıda laboratuarda uygulanmakta olan bir yöntemdir. Bu test Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı'nda daha önce kullanılmamasına rağmen protokolün yazarlar tarafından ayrıntılı açıklanmış olması nedeniyle tekrar edilebilmiştir. Bu çalışmada önceki çalışmalardan farklı olarak kortizol artışı istatistiksel olarak anlamlı tespit edilememiştir. Kortizolün gün içinde değişkenlik gösterdiği göz önünde bulundurularak çalışma aynı saatler arasında gerçekleştirilmiş, kadınlar menstrüel sikluslerinin lüteal fazında değerlendirilmiş olsa da standart sapma yüksek tespit edilmiştir. Bu durum artışın istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasına neden olmuş olabilir. Tükürük kortizol değerleri beklenen aralıkta tespit edilmiş olsa da daha önceki çalışmalara göre ortalamalar daha düşük saptanmıştır. Topluma özgü kortizol düzeyi farkı ile ilişkili araştırma bulunamamıştır. Açlık stresi yaratmamak için gönüllülerin tok gelmesi istenmiştir. Kortizol glisemik denge ile de doğrudan ilişkili olduğundan yemek içeriği ve sonrasında geçen süreden etkilenerek bireyler arası ve diğer çalışmalara göre farklılığa neden olmuş olabilir. Daha sonra planlanabilecek TSST araştırmalarında kahvaltının da standardize edilmesi düşünülebilir. Stres yanıtında kortizol düzeyleri egzersizin etkisi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmese de ortalamaların gösterildiği grafikte stres yanıtından sonra stres öncesi düzeye gelme paterni açısından farklı olduğu gözlemlenmiştir.

Psikososyal stres testi ile Plazma Renin Aktivitesinde (PRA) artış Renin anjiyotensin sisteminin streste rolünü desteklemiştir. PRA düzeyleri egzersiz sonrasında istatistiksel

olarak anlamlı olmasa da düşmüştür. PRA artışı hipertansif hastalarda miyokard enfarktüsü risk faktörü olarak tanımlanmıştır³⁵. Sağlıklı gönüllülerde bu etkisini destekleyen yeterince kanıt yoksa da araştırmaya açık bir alan olabilir. Olası bir stres hormonu olarak değerlendirilen Anjiyotensin II psikososyal stres testine yanıt olarak egzersiz öncesinde anlamlı olarak artarken egzersiz sonrasında stres yanıtı gecikmiş ve artış istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu sonuç egzersizin stres yanıtındaki etkisinin Renin anjiyotensin sistemi ile de ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. TSST’de sistolik kan basıncı stres yanıtı olarak artmıştır. Egzersiz sonrası 30 dakika istirahatin ardından ölçülen bazal sistolik kan basıncı anlamlı olarak düşmüştür. Sistolik kan basıncındaki değişim kardiyovasküler riskin düşmesi ile ilişkilendirilebilir. Aerobik egzersizle kan basıncı düşüşü metaanalizlerde de bildirilmiştir³⁶. Egzersiz öncesinde diyastolik kan basıncı stres ile artarken egzersiz sonrasında anlamlı artış olmamıştır. Egzersizin diastolik kan basıncı yanıtını etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Nabız dakika sayısında stres yanıtıyla artış saptanmamıştır. Ölçme yönteminin uygun olmayabileceği stres testi sırasında ölçüm yapan bir yöntemin daha uygun olabileceği tartışılmıştır. Yaşa cinsiyete göre nabız dakika sayısı yanıtlarının ve toparlanma sürelerinin farklılık gösterebileceği belirtilmiştir³⁷.

Bilindiği kadarıyla bu araştırma TSST’de hem renin anjiyotensin sisteminin yanıtını araştıran hem de egzersizin etkisini değerlendiren ilk prospektif çalışma olmuştur. Gelecekte renin anjiyotensin sistemi blokajı yapan ilaçları kullanan hipertansif hastalarda stres yanıtını değerlendirmek stres yanıtında renin anjiyotensin sisteminin rolünü aydınlatmaya katkı sağlayabilecektir.

Soğuk stresi yanıtında kortizol ortalamalarında artış gözlenmekle birlikte psikososyal stres ile benzer şekilde istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Soğuk stresi ile sistolik kan basıncında hem egzersiz öncesinde hem egzersiz sonrasında artış saptanırken, diyastolik kan basıncında meydana gelen artış egzersiz sonrasında gösterilememiştir. Egzersizin psikososyal stres yanıtında da saptandığı gibi diyastolik kan basıncı yanıtını etkileyebileceği düşünülmüştür.

Olaya ilişkin potansiyeller normal yaşlanma araştırmalarında, farklı nörolojik ve psikiyatrik hastalık araştırmalarında kullanılmaktadır. P300 kognitif fonksiyonları değerlendirmede kabul edilebilir başarı göstermiş ve potansiyel kayıtlarının bileşenlerine katkıda bulunan faktörlerin tanımlanması ile klinik kullanımı artmıştır³⁸. Soğuk stresi yanıtlarının ve egzersizin etkisinin uyarılmış potansiyel kayıtları (evoked potentials) ile değerlendirilmesi sonucunda uyumsuzluk negativitesi (mismatch negativity) bileşenlerinden fark dalgalarında (difference waves), oddball novelty paradigmasının standart (S1) ve hedef

(S2) uyarılarına yanıtlarında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. S3 uyarısına yanıt değerlendirildiğinde p3 latansının farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar soğuk stresinin p50 kapılamasını azalttığı N100 amplitüdünü arttırdığını ve P3a yanıtı ortaya çıkardığını belirten çalışmadan³⁹ farklılaşmıştır. Düzenli egzersiz yapanlarda ve akut egzersiz ile p300 latansının ve amplitüdünün farklılık gösterdiğini destekleyen çalışmalarla benzer bulgulara ulaşılmıştır^{40, 41}.

Bir psikososyal stres testi olan TSST ile renin anjiyotensin sisteminin rolü ve aynı testte stres yanıtına egzersizin etkisi ileriye dönük bir çalışmada ilk kez araştırılmıştır. Renin anjiyotensin sisteminin streste önemi, stres yolakları ve ateroskleroz ilişkisi, bir stres olarak egzersizin stres yanıtında etkisi kavramları aynı potada eritilip değerlendirilmiştir. İnsanın doğal çevre koşullarında değerlendirilebilmesini sağlayabilecek yeni yöntemlere ve laboratuvar koşullarında uyarılmış potansiyel kayıtları gibi uygulanabilecek hassas ölçütlere ihtiyaç vardır. Sağlıklı gönüllülerde stres araştırmaları deneyim kazanılması gereken bir konudur. Egzersiz hem kalp damar hastalıklarında hem de stres yanıtında önemi yadsınmayan bir girişim olmasına rağmen gerçekleştirilmesi güçtür. Psikososyal stres yanıtında renin anjiyotensin sistemi bileşenlerin artışı saptanmış, soğuk stres yanıtında uyarılmış potansiyel kayıtlarında farklılaşma tespit edilmiştir. Egzersiz stres yanıtında değerlendirilen bazı ölçütlerde değişikliklerle ilişkilendirilmiş ve stres yanıtı sonrası toparlanma ile de ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Stres ve egzersiz konuları birden çok disiplini ilgilendirdiği, bilimsel bilginin topluma çevrimini de içerdiği için çevrimsel bilim açısından önemli ve heyecan verici bir araştırma alanıdır. Gelecekte çevrimsel araştırma yöntemleri kullanılarak planlanacak çalışmalar gelecekte stres yanıtı konusunu aydınlatmaya yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak renin anjiyotensin sistemi stres yanıtında önemli rol almaktadır. Bir stres olarak egzersiz stres yanıtında renin anjiyotensin sistemi ölçütleriyle ilişkili olarak olumlu değişikliklere yol açıyor gibi gözükmektedir.

VI. KAYNAKLAR

¹ Üresin Y. 1990, Opioid nitelikte stres uyaranlarının oubain tarafından oluşturulan aritmilere ve serum endojen digoksin benzeri madde düzeyine etkileri. İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık tezi.

² Hürriyet gazetesi, doktorum eki. 21/02/2010. Hürriyet Medyatowers.

³ Adell A, Trullas R, Gelpi E. 1988. Time course of changes in serotonin and noradrenalin in rat brain after predictable or unpredictable shock, *Brain Res* 459:54–59.

⁴ Amit Z, Galina ZH. Stress induced analgesia: adaptive pain suppression 1986 *Physiol Rev* 66; 1091–1120.

⁵ Bouloux PMG. Cardiovascular response to stress; the role of opioid peptids, *Baillere's clinical endocrinology and metabolism* 1987, 1:439–459.

⁶ Kudielka B, Kirchbaum C. *Biological Bases of the Stres Response: Stres and addiction ch. 1.* Elsevier. 2007.

⁷ Selye H, A Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents, *Journal of Neuropsychiatry*, 1998, 10, s 230-231.

⁸ Goldstein DS, Kopin IJ. Evolution of concepts of stress. *Stress*, 06/2007,10(2), s 109-120.

⁹ Perdirizet GA. Hans Selye and beyond: responses to stress, *Cell Stress and Chaperones*, 1997, 2, s 214-219.

¹⁰ Bjorntorp P, Holm G, Rosmond R. Folkow B. Hypertension and the Metabolic Syndrome: Closely Related Central Origin? *Blood Pressure* 2000; 9: 71–82.

¹¹ Kudielka BM, Kirschbaum AB, Hellhammer DH, Kirschbaum C. 2004, HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*, 29(1): 83-98

¹² Foley P, Kirschbaum C. 2010. Human hypothalamus–pituitary–adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, available online.

¹³ Rimele U, Seiler R, Marti B, Wirtz PH, Ehlert U, Heinrichs M. 2009. The level of physical activity affects adrenal and cardiovascular reactivity to psychosocial stress, *Psychoneuroendocrinology*, , 34: 190-198.

¹⁴ Rimele U, Zellweger BC, Marti B, Seiler R, Mohiyeddini C, Ehlert U, Heinrichs M. Trained men show lower cortisol, heart rate and psychological responses to psychosocial stress compared with untrained men, *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32, s 627-635.

¹⁵ Winzer, A., Ring, C., Carrol, D., Willemsen, G., Drayson, M., Kendall, M., 1999. Secretory immunoglobulin A and cardiovascular reactions to mental arithmetic, cold pressor, and exercise: effects of beta-adrenergic blockade. *Psychophysiology* 36,591– 600.

¹⁶ Groshl M. 2008. Current Status of Salivary Hormone Analysis *Clinical Chemistry*. 54:11 1759–1769.

¹⁷ Basso N, Terragno NA. History About the Discovery of the Renin-Angiotensin System, *Hypertension*, 2001, 38, s 1246-1249.

¹⁸ Saavedra JM, Ando H, Armando I, Baiardi G, Bregonzio C, Juorio A, Macova M. 2005, Anti-stress and anti-anxiety effects of centrally acting angiotensin II AT1 receptor antagonists, *Regulatory Peptides*, 128, s 227-238.

¹⁹ Aguilera G. Involvement of the Renin Angiotensin System in the Regulation of the Hypotalamic Pituitary Adrenal Axis, s 101-114.

²⁰ Jezova D, Ochedalski T, Kiss A, Aguilera G. Brain Angiotensin II Modulates Sympathoadrenal and Hypotalamic Pituitary Adrenocortical Activation during Stresss, *Journal of Neuroendocrinology*, 1998, 10, s 67-72.

²¹ Yang G, Wan Y, Zhu Y. Angiotensin II- An Important Stresss Hormone, *Biological Signals*, 1996, 5, s1-8.

²² Üresin Y, Erbaş B, Özek M, Özkök E, Gürol AO. Losartan may prevent the elevation of plasma glucose corticosterone and catecholamine levels induced by chronic stresss, *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2004, 5, s 93-96.

²³ Armando I, Garranza A, Nishtmura Y, Barontini M, Ito T, Saavedra JM. Candesartan decreases the sympatho-adrenal and hormonal response to isolation stresss, *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2001, 1, s 130-135.

²⁴ Cavill N, Kahlmeier S, Racioppi F. Physical activity and health in Europe: evidence for action, WHO, 2006.

²⁵ Markus BH, Williams DM, Dubbert PM, Sallis JF, King AC, Yancey AK, Franklin BA, Buchner D, Daniels SR, Claytor RP. Physical Activity Intervention Studies, What we know and what we need to know, A Scientific Statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, an metabolism (subcommittee on Physical Activity); Council on Cardiovascular Disease in Young; and the interdisciplinary wroking group on quality of care and outcomes research, *Circulation*, 2006, 114, 2739–2752.

²⁶ T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı, Obezitenin Önlenmesi ve Fiziksel Aktiviteler Şube Müdürlüğü. <http://www.beslenme.saglik.gov.tr/index.php?pid=19>. 2009.

²⁷ Ateroskleroz Derneği. <http://ateroskleroz.org/>. 2009.

²⁸ Rimele U ve ark. 2007. Trained men show lower cortisol, heart rate and psychological responses to psychosocial stress compared with untrained men. *Psychoneuroendocrinology*. 32, 627–635

²⁹ Sabırlı S 2009; Hipertansiyon hastalarında kognitif fonksiyonların elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi, farklı tedavi seçeneklerinin kognitif elektrofizyolojik göstergeler üzerine etkisi ve bu etkinin biyokimyasal parametrelerle ilişkisi. İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi.

³⁰ Luck SJ. *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. s.l. : MIT Press, 2005
Isreal JB, Chesney GL, Wickens CD, Donchin E. P300 and tracking difficulty: evidence for multiple resources in dual-task performance. *Psychophysiology*. 1980, Cilt 17, 3, s. 259–73.

³¹ Fabiani M, Gratton G, Federmeier KD. *Event-Related Brain Potentials: Methods, Theory, and Applications*. Tassinari LG, Berntson GG, Cacioppo JT. *Handbook of Psychophysiology*. Cambridge : Cambridge University Press, 2007.

³² Guyton, Arthur C. ve Hall, John E. *Textbook of Medical Physiology*. s.l: W.B. Saunders Company, 2000.

³³ WG, Walter. Slow potential waves in the human brain associated with expectancy, attention and decision. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1964; Cilt 206, s. 309-22.

³⁴ Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*. 1965; Cilt 150, 700:1187-8.

³⁵ Alderman MH, Ooi WL, Cohen H, Madhavan S, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 1997 Jan;10(1):1-8.

³⁶ Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; Apr 2;136:493–503.

-
- ³⁷ Kudielka B, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Differential heart rate reactivity and recovery after psychosocial stress (TSST) in healthy children, younger adults, and elderly adults: The impact of age and gender. *International Journal of Behavioral Medicine*, 2004;11(2):116–121.
- ³⁸ Polich J. P300 Clinical Utility and Control of Variability. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1998;15 (1):14–33.
- ³⁹ Ermutlu MN, Karamürsel S, Ugur EH, Senturk L, Gokhan N. Effects of cold stress on early and late stimulus gating, *Psychiatry Research*, 2005, 136, s 201-209.
- ⁴⁰ Yagi Y, Coburn KL, Kristi M, Estes KM, Arruda J. *Eur J Appl Physiol* (1999) 80: 402±408
Effects of aerobic exercise and gender on visual and auditory P300, reaction time, and accuracy
- ⁴¹ Polich J, Kok Albert. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. (1995);*Biological Psychology* (41) 2:103–146.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler:

Adı: Zeynep Güneş

Soyadı: Özunal

Doğum tarihi: 16/12/80

Doğum yeri: Ankara

İletişim bilgileri:

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Temel Tıp Bilimleri Binası

Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD

Çapa / İSTANBUL

+902124142240

+905054423593

E-mail: zguslu@istanbul.edu.tr

zeynepgunes.ozunal@gmail.com

Eğitim:

2005 - 2010: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji tıpta uzmanlık eğitimi

Haziran-Ağustos 2008: Erasmus programı kapsamında Hollanda, Rotterdam'da Erasmus MC Üniversitesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

Araştırma asistanlığı

Farmakogenetik laboratuvarında ziyaretçi araştırmacı

2004 : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi mezuniyet

1998 : Beşiktaş Atatürk Anadolu Lisesi mezuniyet

1991 :Ataköy Muhittin Üstündağ İlköğretim Okulu mezuniyet

Yabancı Dil: İngilizce

Fransızca

Yayımlar:

Kitap bölümü:

- Üresin Y, Sabırlı S, Özunal ZG (2008): Antihipertansif ilaçlar ve Klinik Farmakolojisi: Hipertansiyon El Kitabı. İstanbul, Medya Tower, pp. 67-88.

Uluslararası yayımlar:

- Uresin Y; Mehtar Bozkurt M; Sabirli S; Ozunal ZG. [Aliskiren, the future of renin-angiotensin system blockade?](#) Expert review of cardiovascular therapy 2007;5(5):835-49.
- Enginar N, Nurten A, Özunal ZG, Zengin A. Scopolamine-induced convulsions in fasted mice after food intake: The effect of duration of food deprivation. Epilepsia 2009;50(1): 143-6.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan tam metni veya özeti yayınlanan posterler:

- Uresin Y, Uslu ZG, Sabirli S, Eroglu L. An alternative in pharmacology education model. Congress of International association for medical education. Cenova 2006
- Uresin Y, Sabirli S, Ozunal ZG and Karamursel S. EEG as a possible diagnostic tool for mild cognitive impairment in atherosclerosis. Atherosclerosis Supplements 9(1):155 Abstracts 77th Congress of the European Atherosclerosis Society. İstanbul 05/2008
- M Krop W Chai Ozunal ZG, RJA de Bruin JMG van Gool AHJ Danser. Bronchial constriction following mast cell degranulation does not involve renin. European Society of Hypertension. 19th European meeting on hypertension, Milano 12-16/06/2009.
- A Nurten, A Zengin, Ozunal ZG, Ozturk E, Enginar N. The evaluation of the effect of food deprivation on the development of morphine dependence in rats. 22. ECNP congress. Journal of the European College of Neuropsychopharmacology 19(3):664. İstanbul. 12-16/9/2009.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan tam metni veya özeti yayınlanan posterler:

- Sabırlı S Uslu ZG Yamantürk Çelik P, Üresin Y, Eroğlu L İstanbul Tıp Fakültesi V. Dönem öğrencilerinin farmakoloji ve klinik farmakoloji ders başarılarını etkileyen faktörlerin araştırılması ve öğrencilerin geri bildirimleri. 4. Ulusal Tıp Eğitimi Kongresi. 5/2006.
- Uslu ZG, Nurten A, Enginar N. The investigation of the effect of repeated food deprivation on the convulsions induced by scopolamine treatment and food intake in fasted mice. 5. Ulusal Sinirbilim Kongresi Neuroanatomy suppl. 5:32. 10-14/04/2006.

-
- Uresin Y, Kiziltan E, Sabirli S, Uslu ZG. Screening hypertensive patients with psychiatric scales. 5. Ulusal Sinirbilim Kongresi Neuroanatomy suppl. 5:39. 10-14/04/2006.
 - Zengin A, Ozunal ZG, Nurten A, Enginar N. The effect of familiar enviroment on scopolamine-induced convulsions in fasted mice after food intake. Neuroanatomy Vol 6, Supp 1, 6th National Congress of Neuroscience, Safranbolu/Karabük, P 45, 9-13 Nisan 2007.

Akademik İlgi Alanları:

1. Stres yanıtı
2. Renin Anjiyotensin Sistemi
3. Dislipidemi
4. Hipertansiyon
5. Kognitif fonksiyonların elektrofizyolojik değeriendirilmesi
6. Farmakogenetik