

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARKLI ŞİDDET ARALIĞINDA UYGULANAN  
EGZERSİZLERİN TELOMER SAĞLIĞI, TNF- $\alpha$  ve  
ANTIOKSİDAN SEVİYELERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Nuri Mert EMBİYAOĞLU**

**DOKTORA TEZİ**

**BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI**

**Danışman  
Prof. Dr. Mehmet KILIÇ**

**KONYA-2024**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARKLI ŞİDDET ARALIĞINDA UYGULANAN  
EGZERSİZLERİN TELOMER SAĞLIĞI, TNF-  $\alpha$  ve  
ANTİOKSİDAN SEVİYELERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Nuri Mert EMBİYAOĞLU**

**DOKTORA TEZİ**

**BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI**

**Danışman  
Prof. Dr. Mehmet KILIÇ**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 23212010 Proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA-2024**

## ÖNSÖZ

Yaşa bağı olarak bedenin canlılığını yitirdiği, temel işlevlerini yerine getirme kapasitesini kaybettiği ve kaçınılmaz olarak ölümle sonuçlanan süreç biyolojik yaşlanma olarak adlandırılmaktadır. İç ve dış etkenlerin neden olduğu moleküler hasar, vücutta artış veya azalış gösterdiğinde yaşlanma hızı artabilir veya yavaşlayabilir. Yaşlanmayı açıklamaya çalışan moleküler, hücresel ve sistemik süreçlerden telomer sağlığı ve oksidatif stres hipotezlerinin farklı egzersiz yoğunlukları ile ilişkisini incelemek amacıyla gerçekleştirilen bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 23212010 proje numarası ile desteklenmiştir.

Yüksek lisans ve doktora sürecim boyunca kıymetli bilgi, birikimleriyle yol gösterici ve bu günlere gelmemde büyük emekleri olan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Mehmet KILIÇ'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamın biyokimyasal analizlerinde yardımını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Salih ÇİBUK ve Prof. Dr. Hamit Hakan ALP'e, istatistiksel analiz noktasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. İsmail AKTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, her zaman desteğini hissettiğim, hakkını asla ödeyemeyeceğim aileme ve çok sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

Nuri Mert EMBİYAOĞLU

Aralık/2024

## İÇİNDEKİLER

<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>v</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>vi</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Yaşlanmanın Temelleri.....	3
1.2. Oksidatif Stres ve Yaşlanmada Oksidatif Stres Hipotezi .....	4
1.3. Nrf2'nin Oksidatif Stres ve Toksikitedeki Rolü.....	6
1.3.1. Nrf2 ve metabolizma.....	8
1.3.2. Nrf2 ve Mitokondriyal Sağlık .....	9
1.3.3. Nrf2 ve Kalp Sağlığı .....	10
1.3.4. Sod2 .....	12
1.4. Diğer Bir Yaşlılık Hipotezi; Hayflick Limit/Telomer .....	15
1.4.1. Telomer ve Telomeraz Biyolojisi ; TERT .....	16
1.4.2. Memelilerde Telomeraz Aktivitesinin Düzenlenmesi .....	19
1.4.3. Telomerin Korunmasında Shelterin Proteinler; TRF2.....	20
1.4.4. Kanser Gelişiminde TRFDüzensizliği .....	22
1.5. Tümör Nekroz Faktörü Alfa.....	24
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>27</b>
2.1. Deney Hayvanları .....	27
2.2. Deney Grupları .....	27
2.3. Treadmill Egzersiz Programı.....	27
2.4. Deneyin Sonlandırılması ve Örneklerin Alınması.....	29
2.5. Numunelerin Analizi .....	29
2.5.1. Sod 2 Ölçümü .....	30
2.5.2. Tnf-a Ölçümü .....	31
2.5.3. Nrf-2 Ölçümü .....	32
2.5.4. Trf-2 Ölçümü.....	34
2.5.5. TERT Ölçümü .....	35
2.6. Verilerin Analizi .....	36
<b>3. BULGULAR</b> .....	<b>38</b>
<b>4. TARTIŞMA</b> .....	<b>43</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>58</b>

<b>6. KAYNAKLAR</b> .....	<b>59</b>
<b>7. EKLER</b> .....	<b>75</b>
EK-A: Etik Kurul Kararı .....	74
EK-B: Çalışma İzin Belgesi .....	75
EK-C: Turnitin Raporu .....	76
<b>8. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>79</b>



## SİMGELER VE KISALTMALAR

- AMPK:** AMP-aktive protein kinaz
- ATP:** Adenozin trifosfat
- HO:** Heme oksijenaz
- H2O2:** Hidrojen peroksit
- IL-6:** İnterlökin6
- LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein
- MT1:** Metalotiyonin1
- NADPH:** Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
- NRF2:** Nükleer faktör eritroid türevi 2
- POT1:** Telomerlerin koruyucu shelterin protein 1
- PPAR-a:** Peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör alfa
- RAP1:** Baskılayıcı/aktivatör protein 1
- ROS:** Reaktif oksijen türleri
- RNS:** Reaktif nitrojen türleri
- RONs:** Reaktif oksijen ve nitrojen Türleri
- SOD2:** Süperoksit dismutaz 2
- SOD1:** Süperoksit dismutaz 1
- TERT:** Telomeraz ters transkriptaz
- TIN2:** TRF1 ile etkileşen nükleer protein 2
- TNF-:** Tümör nekroz faktörü-a
- TRF-2:** Telomerik tekrar bağlayıcı faktör 2
- TPP1:** Telomer bağlayıcı protein POT1 ile etkileşen protein 1
- UCP:** Mitokondriyal ayrışma proteini

# ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

## Farklı Şiddet Aralığında Uygulanan Egzersizlerin Telomer Sağlığı, Tnf- $\alpha$ ve Antioksidan Seviyelerine Etkisinin İncelenmesi

Nuri Mert EMBİ YAOĞLU

Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ/KONYA-2024

Bu çalışmanın amacı, farklı şiddet aralığında uygulanan egzersizlerin telomer sağlığı (TERT-TRF2), TNF- $\alpha$  (tümör nekroz faktörü-alfa) ve antioksidan seviyelerine (NRF2-SOD2) etkisini incelemektir.

Araştırmada, son test kontrol gruplu deney desenli bir model kullanılmıştır. 32 adet (3 aylık) erkek Wistar Albino rat çalışmaya dahil edilmiştir. Ratlar, kontrol, düşük (15m/dk), orta (20m/dk), yüksek şiddetli (30m/dk) egzersiz gruplarına (n=8) ayrılmıştır. Ratlar 6 haftalık treadmill egzersizi sonrasında sakrifiye edilerek kan örnekleri alınmıştır. Elde edilen örneklerde TERT, TRF2, SOD2, NRF2, ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ölçümü için ticari ELISA kitleri (Reed Biotech Ltd, Wuhan, CHINA) kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak kullanılmıştır. Parametrik dağılım gösteren veriler için One Way ANOVA testi, nonparametrik dağılım gösteren parametreler için Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Post-hoc testi yapılmıştır.

Elde edilen bulgulara göre gruplar arasında 0.hafta, 3.hafta ve 6.hafta vücut ağırlıkları değişimlerinde, TERT, TRF2, TNF- $\alpha$ , NRF2 değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmazken ( $p > 0,05$ ); SOD2 seviyelerinde ise düşük şiddetli egzersiz ve kontrol grupları arasında (düşük şiddetli egzersiz grubu lehine) anlamlı bir farklılığın olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ). Anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen egzersiz protokollerinin kontrol grubuna kıyasla kilo alımında genel bir azalmaya yol açtığını ve bu etkinin egzersiz yoğunluğuna paralel olarak artış gösterdiği görülmüştür. Gruplar arası ortalamalar incelendiğinde kontrol grubunun TNF- $\alpha$  seviyeleri diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Düşük şiddetli egzersiz grubunun NRF2 ve TRF2 seviyeleri diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. TERT seviyelerinde gruplar arası ortalamalar incelendiğinde düşük-orta şiddetli egzersiz gruplarının TERT seviyeleri kontrol ve yüksek şiddetli egzersiz grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak düşük ve orta yoğunluktaki egzersizlerin telomer kısalmasını yavaşlatabileceği ve telomer sağlığını olumlu etkileyebileceği düşünülmektedir. Telomer sağlığını korumak ve hücrel yaşlanma ile mücadele etmek adına optimal egzersiz yoğunluğunun belirlenmesi önemlidir. Düşük, orta ve yüksek yoğunluktaki tüm egzersizler anti-inflamatuar etki gösterirken özellikle düşük şiddetle gerçekleştirilen egzersizlerin antioksidan savunma üzerine olumlu etkilerinin olabileceği söylenebilir. Bu da, egzersizin oksidatif stresi azaltarak hücrel korumayı artırabileceğini işaret etmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Antioksidan; Egzersiz; Şiddet; Telomer; Yaşlanma.

## SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY  
SELÇUK UNIVERSITY  
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

### **Investigation of the Effects of Exercises at Different Intensities on Telomere Health, TNF $\alpha$ and Antioxidant Levels**

**Nuri Mert EMBİYAOĞLU**

**Department of Physical Education and Sports**

**PhD THESIS / KONYA-2024**

The aim of this study is to examine the effects of exercises applied at different intensity ranges on telomere health (TERT-TRF2), TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor-alpha), and antioxidant levels (NRF2-SOD2).

A post-test controlled experimental design was used in the study. Thirty-two (3-month-old) male Wistar Albino rats were included in the study and divided into control, low (15m/min), moderate (20m/min), and high-intensity (30m/min) exercise groups (n=8 in each group). Following six weeks of treadmill exercise, the rats were sacrificed, and blood samples were collected. Commercial ELISA kits (Reed Biotech Ltd, Wuhan, CHINA) were used for the measurement of TERT, TRF2, SOD2, NRF2, and TNF- $\alpha$  levels according to the procedures specified in the kit catalogs. For data with a parametric distribution, the One Way ANOVA test was used, while the Kruskal Wallis H test was applied for non-parametric data. Post-hoc tests were conducted to determine which group the differences originated from.

According to the findings, there were no significant differences among the groups in terms of body weight changes at the 0th, 3rd, and 6th weeks or in TERT, TRF2, TNF- $\alpha$ , and NRF2 levels ( $p>0.05$ ). However, a significant difference was observed in SOD2 levels between the low-intensity exercise and control groups (in favor of the low-intensity exercise group,  $p<0.05$ ). Although no statistically significant differences were found, it was observed that exercise protocols led to a general reduction in weight gain compared to the control group, and this effect increased in parallel with exercise intensity. Examining inter-group means revealed that the TNF- $\alpha$  levels in the control group were higher than those in the other groups. Additionally, NRF2 and TRF2 levels were found to be higher in the low-intensity exercise group compared to the other groups. In terms of TERT levels, the low-to-moderate intensity exercise groups had higher TERT levels than the control and high-intensity exercise groups.

In conclusion, low-to-moderate intensity exercises may potentially slow down telomere shortening and positively impact telomere health. Determining optimal exercise intensity is important for protecting telomere health and combating cellular aging. While all exercise intensities demonstrated anti-inflammatory effects, low-intensity exercises particularly may have beneficial effects on antioxidant defense. This suggests that exercise can enhance cellular protection by reducing oxidative stress.

**AnahtarSözcükler:** Aging; Antioxidant; Exercise; Intensities; Telomere.

## 1.GİRİŞ

İnsan vücudunun tüm dokuları ve organları, gerçekleştirilen egzersizlerden etkilenir. Genel olarak bakıldığında egzersize uyum konusunda etkileyici ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, literatürde hala dikkat çekilmesi gereken büyük boşluklar bulunmaktadır. Egzersiz biyolojisinin temel bilgi yapısındaki kritik bir boşluk, her türlü akut ve kronik egzersize uyumun düzenlenmesinde yer alan moleküler süreçlerin anlaşılmasında ve egzersizin sağlık yararları ile ilişkili moleküler yollarının ve ağlarının anlaşılmasında sınırlılıklar meydana getirmektedir.

Moleküler ve hücrel çalışmalar, halkların mevcut ve gelecekteki sağlık durumu ve uzun ömürlülüğün güçlü bir destekleyicisi olabilir. Moleküler ve hücrel çalışmalar bu bağlamda, daha fazla ilgiyi hak eden bir araştırma alanı gibi görünmektedir. Moleküler ve hücrel çalışmalar, tüm sistemin biyolojik yolları, ağları hakkında çıkarımlar yapmasına izin veren birincil çalışma alanını oluştururlar (Wackerhage 2014). Egzersiz fiziolojisi, moleküler çalışmalardan ve sistem biyolojisi yaklaşımlarından elde edilen bulgular ve çıkarımlardan yararlanılarak büyük ölçüde zenginleştirilebilir. Popülasyonlar içindeki ve popülasyonlar arasındaki DNA dizi varyasyonunu, insan ve diğer genomlardaki fonksiyonel elementlerin tanımındaki son gelişmeleri, yeni ve daha güçlü moleküler çalışmaları takip etmek ve bu yaklaşımları birleştirmek gelecek çalışmaların dikkat edilmesi gereken yönlerindedir (Bouchard 2015). Özellikle diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, bunama, erken ölüm gibi yaygın hastalıkların önlenmesi için düzenli egzersizin önemi ışığında, her türlü egzersize doku ve organ adaptasyonunun altında yatan moleküler ve hücrel mekanizmaları ortaya çıkarmak için tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır (Heinonen ve ark 2014).

Bir başka önemli nokta küresel nüfus yaşlanmasının önemli ekonomik ve toplumsal etkileridir. Son yüzyılda, halk sağlığı ve tıp alanındaki ilerlemeler dünya çapında yaşam beklentisinde çarpıcı bir artışa yol açmıştır. Yaşam beklentisi artmaya devam ederken, sağlıklı geçen yaşam süresi buna ayak uyduramamaktadır. Çünkü mevcut hastalık tedavileri genellikle genel sağlıktaki düşüşü önlemeden veya tersine çevirmeden ölüm oranını düşürmektedir. Yaşlılar daha uzun süre hasta kalmakta ve genellikle aynı anda birden fazla kronik hastalıkla başa çıkmaktadır (Kennedy ve ark 2014). Mevcut gidişatla, 2050 yılına kadar 2,1 milyar kişinin 60 yaşın üzerinde olacağı ve bu demografik dönüm noktasına, alzheimer hastalığı, kardiyovasküler

hastalık ve kanser gibi yaşa bağılı hastalıklarda büyük artışların eşlik edeceği (Melzer ve ark 2020), dahası bu hastalıkların 60 yaşından sonra her 5 yılda bir iki katına çıkacağı öngörülmektedir. Yaşlanma ile bu tür hastalıklar arasındaki bağlantı, yaşlanmanın mekanizmaları ve etkisini azaltmaya yönelik stratejiler hakkında temel araştırmaları motive etmektedir (Chakravarti ve ark 2021).

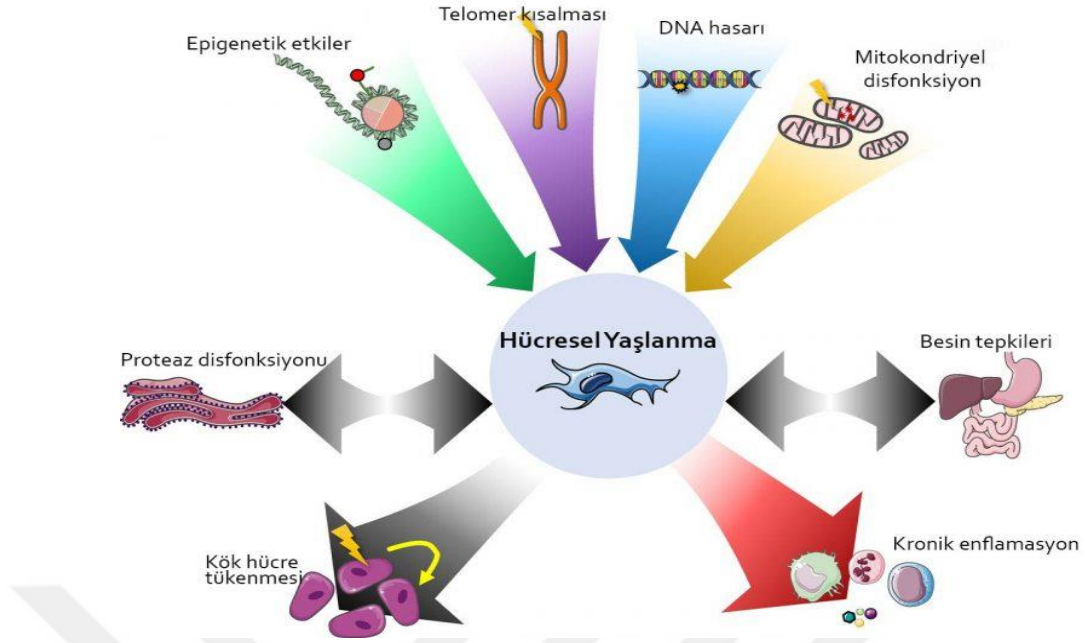
Yaşlılığın başlı başına bir hastalık olup olmadığı sorusu, “ *sectus ipsa est morbus* ” (yaşlılığın kendisi bir hastalıktır) iddiasını ortaya atan Romalı oyun yazarı Terentius'tan ve onlarca yıl sonra De Senectute'de “ *pugnandum, tamquam contra morbum sic contra senectutem* ” (bir hastalığa karşı savaştığımız gibi yaşlanmaya karşı da savaşmalıyız) diyen Cicero'dan başlayarak antik çağlardan beri ele alınmıştır (Schäfer 2002, Franceschi ve ark 2018). Bu alıntılar, bilim insanlarının şu anda ele aldığı yaşlanma ve yaşlılık hakkındaki uzun süredir benimsenen görüşü zarif bir şekilde özetlemektedir. Bununla birlikte, on dokuzuncu yüzyılda modern tıbbın doğuşuyla, bu eski ilke bir şekilde bir kenara bırakıldı, çünkü o zamanki bilgiler kesin tıbbi hastalıklar ve sendromları ve bunların nedenlerini (enfeksiyonlar, genetik, dejeneratif süreçler, iltihaplanma, vb.) tanımlamamaktaydı (Franceschi ve ark 2018). Bu süreç, yaşlanmayı ve hastalıkları, sonunda etkileşime girebilen ancak özünde doğası gereği farklı olan ayrı olgular olarak ele almaya yol açtı. Yaşlanma, sağlıklı yaşam süresini sınırlayan çoğu hastalık ve durum için baskın risk faktörüdür. Buna göre, yaşam süresinin uzamasıyla sonuçlanan hayvan modelleri üzerindeki müdahaleler birçok kronik hastalığı önlediği veya ertelediği görülmüştür. Uzun yıllar boyunca açıklama, yaşlanmanın başlı başına birçok hastalığın başlangıcını destekleyen fizyolojik bir durum olduğuydu. Ancak, aralarındaki ilişki muhtemelen çok daha karmaşıktır ve bunun başlıca nedeni temel mekanizmaları paylaşmalarıdır. Başlıca yaşlanma hipotezlerinin hepsi, esas olarak yaşlanma sırasında moleküller, hücreler ve dokuların hasar görmesi ve hücre bölünmesi gibi yaşlanma süreçlerinin işlevinde bir düşüşü tetiklemesi nedeniyle yaşlandığımızı göstermektedir. Tüm bu moleküler ve hücrel değişiklikler, hastalanma (morbidite) veya ölüm (mortalite) riskini artırır (Sharples ve Wackerhage 2022).

Bu proje kapsamında ise 6 haftalık farklı şiddetlerde yapılan egzersizlerin moleküler ve hücrel düzenlenmesine odaklanılmış ve bu düzenlemelerden yaşlılık hipotezleri ile ilgili olarak telomer sağlığı (TERT-TRF2), TNF $\alpha$  ve antioksidan aktivitesi (SOD2-NRF2) yönüyle sağlıklı ve uzun yaşama etkilerinin tartışılması amaçlanmıştır.

## 1.1. Yaşlanmanın Temelleri

Yaşlanma, morbidite ve mortaliteye karşı duyarlılığı artıran moleküler hasar ve fonksiyonel gerilemenin yaşam boyu birikmesiyle karakterizedir (Gladyshev ve ark 2021). İç ve dış etkenlerin neden olduğu moleküler hasar, vücutta artış veya azalış gösterdiğinde yaşlanma hızıartabilir veya yavaşlayabilir (López-Otín ve ark 2013, Kennedy ve ark 2014, López-Otín ve ark 2023). İlerleyen yaşla birlikte, bu tür hasarlar etkili bir şekilde onarılamaz veya giderilemez, böylece daha fazla hasarı ve işlevsel gerilemeyi besleyen ikincil tepkiler (yani hücresel yaşlanma, hücre yenilenmesinin durması) tetiklenir. Moleküler ve hücresel hasarın yaşam boyu gelişme hızı kişiden kişiye değişir ve kronik hastalık ve ölüm oranının güçlü bir öngörücüsü olabilir (Niccoli ve Partridge 2012). Yaşlanmayı mekanik olarak açıklayan moleküler, hücresel ve sistemik süreçleri incelemek gerekmektedir. Biyolojik ve kronolojik yaş arasındaki uyumsuzluk, belirli bir ayırt edici özelliğin yaşlanma sürecine katkısını değerlendiren, yaşlanmayı hızlandıran veya yavaşlatan manipülasyonların etkinliğini yansıtabilir. Bu nedenle, standartlaştırılmış fizyolojik ölçümler (örneğin, bazal ve maksimal enerji harcamasını ölçmek için respirometri), işlevsel testler (örneğin, duyuşsal, psikomotor ve bilişsel düzeylerde) ve giderek daha da karmaşık "omik" teknolojileri (örneğin, genomik, epigenomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik) ön plana çıkmaktadır (López-Otín ve ark 2023).

2013 yılında, yaşlanmanın dokuz moleküler, hücresel ve sistemik ayırt edici özelliğini öne sürülmüştür: Bunlar DNA hasarı, telomer aşınması (kısılması), epigenetik değişiklikler, proteostaz disfonksiyonu, düzensiz besin algılama (besin tepkileri), mitokondriyal işlev bozukluğu, hücresel yaşlanma, kök hücre tükenmesi ve hücreler arası iletişimin bozulmasıdır (López-Otín ve ark 2013).



**Şekil 1.1.** Yaşlanmanın dokuz moleküler, hücresel ve sistemik ayırt edici özelliği.

Tüm bu bilgilere rağmen şu anda ‘Neden yaşıyoruz?’ sorusuna kesin bir cevap verilememektedir. Bunun nedeni yaşlanma hipotezlerinin olmaması değildir. 1990’da 300 yaşlanma teorisi listelenmiştir (Medvedev 1990). O zamandan beri ortaya çıkan tablo, yaşlanmanın sadece bir mekanizma yüzünden olmadığıdır (Şekil 1.1). Ayrıca, bazı mekanizmaların yaşlanma süreci için diğerlerinden daha önemli görüldüğü de açıktır. Genel olarak önemli görülen yaşlanma hipotezleri hasar ve programlanmış yaşlanma hipotezleri olarak iki türe ayrılabilir. Önemli bir hasar hipotezi olarak oksidatif stres hipotezi ve programlanmış yaşlanma hipotezi olarak Hayflick limit/telomer hipotezleri bulunmaktadır (Sharples ve Wackerhage 2022).

## 1.2. Oksidatif Stres ve Yaşlanmada Oksidatif Stres Hipotezi

Oksijenin indirgenmesi süreci, oksijen molekülünün en dış yörüngesinde iki paralel dönen eşleşmemiş elektrona sahip olması gerçeğiyle karmaşıktır. Bir adımda indirgenebilmesi Pauli ilkesine göre mümkün değildir. Bu nedenle, tek yol oksijenin tek değerlikli indirgenmesidir, yani oksijen molekülünün her seferinde bir elektron indirgenmesidir (Sen 2001). Bu nedenle, oksijen indirgeme sürecindeki ara maddeler serbest radikallerdir; bağımsız olarak var olabilen (serbest) bir eşleşmemiş elektron (radikal) içeren moleküller ortaya çıkar (Halliwell ve Gutteridge 2015). Örneğin, oksijen molekülü tek bir elektronla indirgendiğinde, ortaya çıkan tür, süperoksit

anyon radikali, hala bir eşleşmemiş elektron içerir. Süperoksit radikali kısa ömürlüdür ve çoğu biyolojik durumda olduğu gibi, aşırı proton varlığında hızla bozularak hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) oluşturur. Hidrojen peroksit, tanımı gereği serbest radikal olmasa da, güçlü bir oksidandır. Biyolojik yapılara oksidatif hasar verme kapasitesine sahip oksijen kaynaklı serbest radikaller ve ilgili yan ürünler topluca reaktif oksijen türleri olarak adlandırılır (Sen 2001).

Oksidatif stres kavramı 1985 yılında ortaya atılmış ve daha sonra güncellenmiştir (Sies 1985, 2015, Sies ve ark 2017). Oksidatif stres, “ oksidanların üretimi ve bunların eliminasyon sistemleri, yani antioksidanlar arasındaki dengesizliğin oksidanlar lehine olması, redoks sinyallesinin ve kontrolünün bozulması ve/veya moleküler hasara yol açması” anlamına gelir (Sies ve ark 2017).

En basit haliyle, oksidatif stres hipotezi ise; reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS; reaktif oksijen ve nitrojen türleri için RONS birlikte) lipidler, proteinler ve nükleik asitler gibi biyomoleküllerle reaksiyona girerek hasara yol açtığını belirtir ve sonuç olarak yaşlanmaya yol açtığını savunur. Bu teori, RONS ile metabolik hız arasında doğrudan bir ilişki olduğunu ve dolayısıyla daha yüksek bir metabolik hızın daha yüksek RONS üretimine yol açtığını varsayar (Sharples ve Wackerhage 2022). Ancak, bu durumun birkaç istisnası bildirilmiştir. Üretilen RONS seviyesi, mitokondriyal duruma bağlıdır ve yüksek mitokondriyal solunumun, daha düşük mitokondriyal solunumla karşılaştırıldığında, gerçekte mol oksijen başına daha az RONS ürettiği gösterilmiştir (Sanz ve ark 2006). Örneğin, yüksek bir metabolik hız, mitokondri tarafından ATP üretiminden kaynaklı ısı artışı ile artan mitokondriyal ayrışmadan kaynaklanıyorsa, daha az RONS ortaya çıkar. Gerçekten de, ortalamadan daha yüksek metabolik hızlara sahip fareler, daha fazla iskelet kası mitokondrisine ve buna bağlı olarak yaşam süresinde önemli bir artışa sahip olduğunu destekler çalışmalar bulunmaktadır (Speakman ve ark 2004). Antioksidan savunma tarafından uzaklaştırılmayan RONS, oksidatif strese neden olur. Oksidatif stres ne kadar yüksekse, moleküler ve hücrel hasar o kadar yüksek ve oksidatif stres hipotezine göre yaşlanma hızı o kadar hızlıdır (Luo ve ark 2020).

Fizyolojik fonksiyondaki azalmalar ve genel olarak azalan oksidatif stres dayanıklılığı ile ilişkilidir (Ostrom ve Traustadóttir 2020). Bu durum kardiyovasküler hastalık, diyabet, kanser ve demans gibi hastalıkların gelişme riskinin artmasına

sebepler olur (Kennedy ve ark 2014). Bu hastalıkları birbirine bağlayan önemli bir konu, oksidatif stres dengesizlikleri nedeniyle düzensiz redoks homeostazıdır (Kaneto ve ark 2007, Praticò 2008, Panieri ve Santoro 2016). Oksidatif stres yaşlanma hipotezi, yaşlı organizmalarda bir redoks stres etkenine yanıt verme yeteneğinin yokluğuna katkıda bulunan, giderek artan oksidatif ortamın altını çizmektedir (Sohal ve Orr 2012).

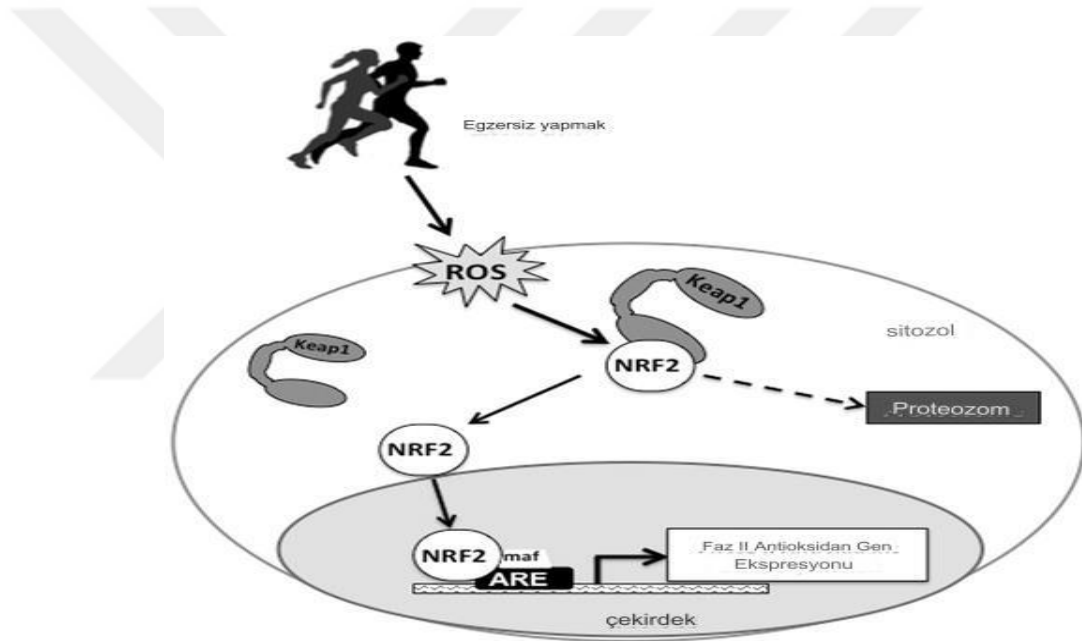
Yaşlanma sürecine hızlandıran bazı ayırt edici özellikler oksidatif hasardan kaynaklanabilir. Örneğin, telomerler oksidatif hasara karşı oldukça hassastır ve onarım kapasiteleri kromozomun diğer kısımlarına göre daha düşüktür (von Zglinicki 2002). Bu nedenle oksidatif hasar, yaşlanmayı hızlandıran ve yaşa bağlı hastalık riskini artıran telomer aşınmasına neden olabilir (Blackburn ve ark 2015). Ek olarak yüksek oksidatif stres kromatin yapısını, DNA metilasyonunu, histonların ve DNA bağlayıcı proteinlerin enzimatik ve enzimatik olmayan transkripsiyon sonrası modifikasyonlarını olumsuz olarak etkilediği bilinmektedir (Kreuz ve Fischle 2016).

Oksidatif strese karşı direnci artırmak ve hastalık riskini azaltmak için C vitamini ve E vitamini gibi küçük molekül antioksidanların takviyesinin kullanıldığı önceki çalışmalar antioksidan takviyesinin aslında morbidite riskini artırabileceği sonucuna varmıştır (Bjelakovic ve ark 2007). Alternatif ve muhtemelen çok daha etkili bir yaklaşım, aşırı ROS'a karşı koymak ve redoks dengesini korumak için birincil endojen mekanizmalar olan enzimatik antioksidanların aktivitesini indüklemektir (Done ve ark 2017).

### **1.3. Nrf2'nin Oksidatif Stres ve Toksikitedeki Rolü**

Nrf2 insanlarda NFE2L2 geni tarafından kodlanır, 200'den fazla sitoprotektif genin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olan antioksidan savunmaların ana düzenleyicisidir. Hücreler, redoks stres faktörlerine uygun yanıtları, öncelikle indüklenebilir transkripsiyon faktörü nükleer faktör eritroid-2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) gibi redoks stres yanıt proteinleri aracılığıyla gerçekleştirir (Done ve Traustadóttir 2016). Nrf2, antioksidan, metabolik bir dizi gen hedefini aktive etmekten sorumludur (Ostrom ve Traustadóttir 2020).

Son zamanlarda, antioksidan savunmanın ana düzenleyicisi olan transkripsiyon faktörü nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) potansiyel bir terapötik hedef olarak ortaya çıkmıştır (Kobayashi ve ark 2013). Nrf2, transkripsiyon faktörlerinin temel lösin fermuar makasının bir üyesidir ve stres altında olmayan koşullar altında sitozolde Keap1'e bağlanarak baskılanır (Kaspar ve ark 2009, 2012). Oksidatif bir stres etkenine (egzersiz gibi) yanıt olarak, Keap1 üzerindeki sistein kalıntıları modifiye edilerek Nrf2'nin çözülmesine ve Nrf2 yanıtının aktivasyonuna izin verir (Şekil 1.2). Nrf2, yaklaşık 200 faz II detoksifiye edici enzimin transkripsiyonunu aktive ederek etkili antioksidan yanıt elementlerine (ARE'ler) bağlanma kapasitesine sahip olduğu çekirdeğe yer değiştirir (Inoue ve ark 2015, Suzuki ve Yamamoto 2015).



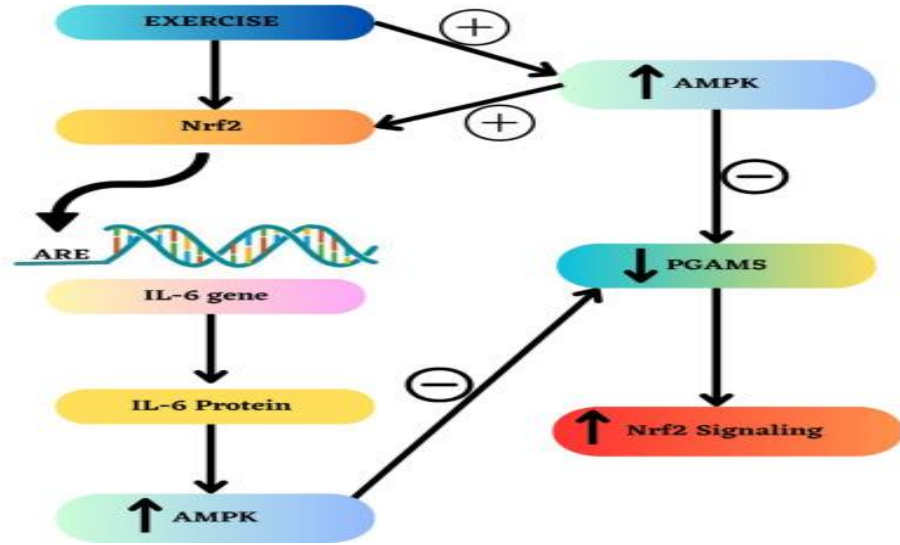
**Şekil 1.2.** Egzersize yanıt olarak Nrf2-Keap1 sinyalleşmesi (Done ve ark 2017).

Düzenli egzersiz, yaşa bağlı hastalıkları önlemek veya geciktirmek için en başarılı müdahalelerden biridir. Aerobik egzersiz, çoğu redoks mekanizmalarının aracılık ettiği hücre fizyolojisinde değişikliklere yol açan bir dizi biyokimyasal olayı indükler (Viña ve ark 2013, Henríquez-Olguín ve ark 2016, Henríquez-Olguín ve ark 2019). Akut egzersizle ortaya çıkan geçici redoks stresi, genç hayvanlarda ve insanlarda Nrf2 aktivasyonunu artırır, böylece sonraki redoks stresörlerine karşı hücrel direnci geliştirir (Gounder ve ark 2012, Nordin ve ark 2014, Done ve Traustadóttir 2016). Yani Nrf2 yolunun, oksidatif stresin egzersizin faydalı etkilerine nasıl aracılık ettiği konusunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Akut

egzersiz yoluyla indüklenen oksidatif stresteki artışlar, Nrf2 aktivasyonunu uyarır. Düzenli egzersizlerin Nrf2 yanıtı üzerindeki etkisi, akut egzersizden daha kapsamlı olarak incelenmiştir. Kemirgen modellerinde düzenli aerobik egzersizin iskelet kası, böbrek, beyin, karaciğer dahil olmak üzere birçok dokuda Nrf2 sinyalinin aktive ettiği sürekli olarak gösterilmiştir (Kumar ve ark 2011, Gounder ve ark 2012, Jiang ve ark 2014, Done ve ark 2016). Ancak farklı şiddet aralığında yapılan aerobik egzersizlerin Nrf2 düzeylerini nasıl etkileyeceğini merak konusudur ve çalışmamızın asıl amaçlarından biridir. Düzenli egzersizi telomer uzunluğunun korunmasını desteklese de, aşırı dayanıklılık egzersizi aynı zamanda artan oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir ve telomer kısalmasının ana nedeni olduğu varsayılmaktadır. Bu nedenle, yaşla birlikte telomer kısalma hızı, kısmen genetik olarak belirlenen antioksidan sistem etkinliğine de bağlı olabilir (Hernando ve ark 2020). Bu ilişkiyi belirlemek çalışmamız için önemlidir.

### **1.3.1. Nrf2 ve metabolizma**

Nrf2, pankreas  $\beta$  hücrelerinin oksidatif stresten korunması ve periferik doku glikoz kullanımının iyileştirilmesi gibi birçok mekanizma ile glikoz homeostazının korunmasına katkıda bulunur (Yagishita ve ark 2014). İskelet kaslarında Nrf2'nin aktivasyonu GBE1 ve Phka1'in transkripsiyonunu artırarak kas glikojen içeriğinin azalmasına ve glikoz alımının artmasına ve glikoz toleransının iyileşmesine katkıda bulunur (Urano ve ark 2016). Nrf2 ayrıca IL-6'nın transkripsiyonunu artırarak iskelet kaslarında glukoz alımını artırır (Glund ve ark 2007), egzersiz sırasında IL-6 yoluyla AMPK'yı dolaylı olarak aktive eder (Herzig ve Shaw 2018) (Şekil 1.3). Nrf2, yağ asitlerinin oksidasyon için mitokondriye geçişini kolaylaştırmak üzere karnitin palmitoiltransferaz 1 (CPT1) ve CD36'nın uyarılması gibi çeşitli mekanizmalarla yağ asidi oksidasyonunu olumlu yönde düzenler (Tanaka ve ark 2012). Benzer şekilde Nrf2, iskelet kasındaki yağ asidi oksidasyon enzimlerinin ekspresyonunda rol oynayan PPAR $\alpha$  ve PPAR $\beta/\delta$ 'yi da etkiler (Varga ve ark 2011, Ito ve ark 2012, Pawlak ve ark 2015). Fare karaciğerinde artan Nrf2 sinyali lipogenezin baskılanması ile ilişkilidir (Slocum ve ark 2016). Nrf2, pentoz fosfat yolunun yukarı regülasyonu yoluyla NADPH üretimini aktive ederken, aynı zamanda lipid biyosentezinin önemli bir süreç olduğu NADPH tüketen süreçleri baskılayarak NADPH seviyesini korur (Fasipe ve Laher 2023).



**Şekil 1.3.** Egzersiz , iskelet kaslarında nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2'yi (Nrf2) aktive eder ve interlökin 6 (IL-6) geninin promotör bölgesindeki antioksidan yanıt elementi (ARE) bölgesine bağlanır, bu da artan transkripsiyona ve artan IL-6 proteinine yol açar ve bu da AMP ile aktive edilen protein kinazın (AMPK) aktivasyonuna neden olur. AMPK ayrıca egzersizle doğrudan aktive edilir ve bir geri bildirim döngüsü aracılığıyla Nrf2'yi aktive eder. AMPK, NRF2 sinyallemesini artıran fosfogliserat mutaz/protein fosfataz 5'i (PGAM5) negatif olarak düzenler (Fasipe ve Laher 2023).

### 1.3.2. Nrf2 ve Mitokondriyal Sağlık

Mitokondri, hüresel ROS'un birincil kaynağıdır ve enerji metabolizmasında, stres yanıtlarının kontrolünde, hücre ölümünde ve çeşitli biyosentetik süreçlerin yürütülmesinde merkezi bir rol oynar (Fasipe ve ark 2021). Ayrıca mitokondri, apoptozu düzenlemek için ROS üretimini modüle eder. Düzenli fiziksel aktivite, kas mitokondriyal DNA ve ATP üretim oranlarını artırarak kas mitokondriyal metabolik kapasitesini artırırken (Eluamai ve Brooks 2013) uzun süreli aerobik egzersizler, transkripsiyon faktörü Nrf2'nin etkileri yoluyla insanlarda yaşa bağlı mitokondriyal DNA fonksiyon kaybını azaltır (Marcuello ve ark 2005). Nrf2 geni, antioksidan, anti-enflamatuar ve detoksifikasyon enzimleri de dahil olmak üzere çeşitli sitoprotektif proteinlerin gen ekspresyonunu düzenleyerek egzersiz gibi stres koşulları altında adaptasyonu sağlar, ve otofajiyi teşvik ederek hasarlı makromoleküllerin onarılmasına veya uzaklaştırılmasına yardımcı olur (Fasipe ve ark 2021).

İlmlı egzersiz Nrf2'yi aktive ederek artan mitokondriyal ROS üretimine karşı koyar ve bağlayıcı olmayan protein 3'ün (UCP3) transkripsiyonel olarak artışına neden olur. Ayırıştırıcı proteinlerin (UCP1, UCP2 ve UCP3) ve adenin nükleotid translokazın işlevlerinden biri, oksidatif stresteki artışlara yanıt olarak proton sızıntısını indüklemektir. UCP3 bu nedenle mitokondrilerde ROS üretim oranını aktif olarak düşürür (Toime ve Brand 2010). Nrf2 nakavt farelerden elde edilen veriler bu farelerin aşırı ROS üretimine sebep olan azalmış bir mitokondriyal membran potansiyeline sahip olduğunu venormal farelerden elde edilen hücrelerin aksine, yüksek seviyelerde ROS ürettiğini göstermiştir (Holmström ve ark 2013). Mitokondriyal biyogenezin artırılması, Nrf2'nin mitokondriyal sağlığı desteklediği bir başka mekanizmadır; Yukarıda bahsedildiği gibi Nrf2, ROS seviyelerini azaltmanın yanı sıra nükleer solunum faktörü 1 (NRF-1) seviyelerini de koruyan UCP3'ü uyarır. NRF-1, homodimerize olan ve bir transkripsiyon faktörü olarak işlev gören ve hücre sel büyüme yi düzenleyen bazı önemli metabolik genlerin ve solunum, hem biyosentezi ve mitokondriyal DNA transkripsiyonu ve replikasyonu için gerekli nükleer genlerin ekspresyonunu aktive eden bir proteini kodlar (Scarpulla 2008). Özetle, ılımlı egzersiz sırasında Nrf2 aktivasyonu, aşırı ROS üretimini azaltarak, kardiyomiyosit apoptozunu önleyerek ve mitokondriyal biyogenezi artırarak mitokondriyal homeostaz için kritik rol oynar.

### **1.3.3. Nrf2 ve Kalp Sağlığı**

İnsanlarda ve hayvanlarda kardiyak yeniden şekillenme genellikle altta yatan patolojik veya fizyolojik değişikliklere bir adaptasyondur. Kalbin boyutunda, şeklinde, yapısında ve işlevlerinde meydana gelen değişiklikleri ifade eder (Ventriküler boşlukların genişlemesi veya miyokardiyal duvar kalınlığının artması gibi). Fizyolojik değişiklikler, egzersiz sırasında kalbin hemodinamik yükünün artmasından kaynaklanır; bu yük, spesifik egzersiz uyarana bağı olarak artan hacim yükü veya artan “basınç” yükü ya da her ikisinin kombinasyonu şeklinde olabilir. Bu nedenle, elit sporcuların gerçekleştirdiği gibi uzun süreli planlı egzersiz, kardiyak adaptasyonu ve fizyolojik yeniden şekillenmeyi uyarır (Mihl ve ark 2008) ve bu durum “sporcu kalbi” olarak adlandırılır. Patolojik yeniden şekillenmede ise yaralanma tipik olarak akut miyokard enfarktüsünden kaynaklanır, ancak kalpte basınç veya hacimde artışa neden bir dizi nedenden de kaynaklanabilir (Fasipe ve ark 2021).

Orta düzeyde egzersiz, Nrf2'ye bağı antioksidan genlerin ekspresyonu yoluyla izoproterenolün neden olduğı patolojik yeniden şekillenmeye karşı koruyucudur; Nrf2 oksidatif strese bağı miyokardiyal hasarı hafifletirken, ekokardiyografi analizi izoproterenol alan antrenmansız farelerde bozulmuş diyastolik ventriküler fonksiyon ortaya koymuştur (Shanmugam ve ark 2019). Kardiyak yeniden şekillenmede Nrf2'nin rolü, kronik dayanıklılık egzersizi yapan Nrf2 nakavt hayvanlarda da gösterilmiştir; Nrf2 nakavtlı hayvanlar, derin kardiyak fonksiyonel anormallikler ve diyastolik disfonksiyon ile birlikte ventriküler yeniden şekillenme göstermiştir (Shanmugam ve ark 2017). Bu durum, ılımlı egzersizin Nrf2'nin aktivasyonu yoluyla kalp dokusunda patolojik yeniden şekillenmeyi önleyebileceğini göstermektedir.

Nrf2'nin bir diğr önemli etkisi de metallothioneins Mt1 ve Mt2 genlerinin ekspresyonuyla ilişkilidir. Egzersizin kardiyak fibroblastlar üzerindeki etkisi, egzersiz sırasında kardiyak fibroblastlarda indüklenen NRF2'ye bağı antioksidan genler olan Mt1 ve Mt2'nin farklı şekilde ifade edilmesinden kaynaklanmaktadır. Mt1/2'den yoksun fareler egzersiz sırasında kardiyak fibrozis, vasküler bozukluklar ve fonksiyonel gerileme gibi kardiyak işlev bozukluğu belirtileri sergilemişlerdir (Lighthouse ve ark 2019). Bu sonuçlar, Nrf2'nin aktivasyonu ve Mt1 ve Mt2 genleri üzerindeki etkisi yoluyla patolojik kardiyak yeniden şekillenmeyi önleyerek kalp dokusunun egzersizden fayda sağlayabileceğini göstermektedir.

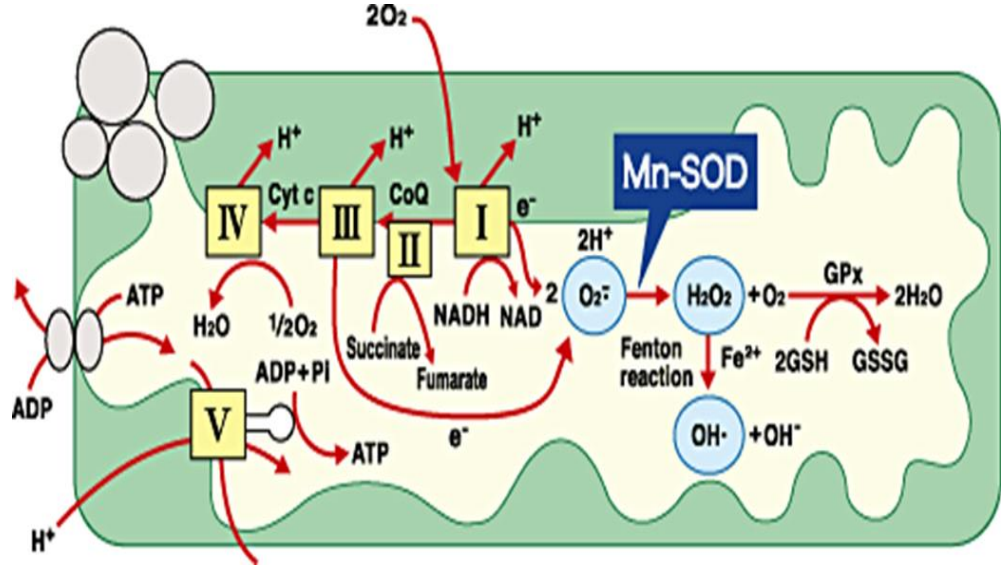
### **Nrf2'nin arteriosklerozdaki rolü**

Oksidatif stres, aterosklerotik sürece katkıda bulunan başlıca faktörlerden biridir (Nowak ve ark 2017). Çeşitli antioksidan enzimlerin ve glutatyon peroksidaz 1 (Gpx1), peroksiredoksin 1 (Prdx1) ve heme oksijenaz 1 (HO-1) gibi Nrf2 aktivasyonunun ürünlerinin devre dışı bırakılması aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırır (Yet ve ark 2003, Torzewski ve ark 2007). Orta düzeyde düzenli egzersiz, manganez süperoksit dismutaz, heme oksijenaz ve katalaz gibi endojen antioksidan enzimleri düzenleyen Nrf2'yi aktive ederek (Kinscherf ve ark 1997) ve glutatyon sentezini teşvik ederek faydalı olmaktadır (Darley-Usmar ve ark 1991). Bu yollar, arterioskleroz gelişiminde oksidasyon ve inflamasyona karşı çok sayıda koruyucu kaynağın bir parçasıdır.

Mevcut bilgiler, Nrf2'nin aterosklerozu önlemedeki etkilerine, Nrf2 tarafından düzenlenen bir gen olan HO-1'in indüklenebilir formunun aracılık edebileceği yönündedir. HO-1, biliverdin, karbon monoksit oluşumuna ve demir salınımına yol açar. HO-1, şu anda bilinen en güçlü endojen düşük moleküler ağırlıklı peroksinitrit temizleyicisi olan bilirubin oluşumu yoluyla vasküler hücrelerde önemli antioksidan, anti-enflamatuar, anti-apoptotik, etkilere sahiptir (Jansen ve ark 2010, Araujo ve ark 2012). Bilinen tek insan HO-1 eksikliği vakası, aortta yağlanma ve fibröz plaklar ile belirgin endotel hücre hasarı ve erken aterosklerotik değişiklikler sergilemiştir (Kawashima ve ark 2002). Hipertansiyonun temel patofizyolojik özellikleri heme oksijenaz (HO) sistemi tarafından hafifletilir. HO-1 indüksiyonu, kronik hipoksiye yanıt olarak pulmoner hipertansiyonu önler ve HO aktivitesindeki ve ekspresyonundaki değişiklikler hipertansiyonun patofizyolojisi ve hipertrofi, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği gibi ilgili komplikasyonlarla ilişkilidir (Chan ve Loscalzo 2008).

#### **1.3.4. Sod2**

Egzersiz metabolik etkilerinden birisi, süperoksit anyonu gibi potansiyel olarak zararlı radikallerin üretilmesidir. Süperoksit, elektron taşıma zincirinin bileşenlerine ve diğer hücrel bileşenlere zarar verme kapasitesine sahiptir. Ökaryotik sistemler, bu tür zarar verici parçalara karşı savunmalar geliştirmiştir; bunun başlıca üyesi, süperoksidi verimli bir şekilde mitokondriyal zar boyunca serbestçe yayılabilen daha az reaktif hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) dönüştüren bir enzim olan süperoksit dismutazdır (SOD2) (Flynn ve Melov 2013). Hidrojen peroksit dönüşüm aynı zamanda hidrojen peroksidin mitokondriyal matrinden uzağa pasif difüzyonunu kolaylaştırır ve böylece ATP üretim bölgesine yakın yüksek düzeyde süperoksit birikimini önler (Fridovich 1998) (Şekil 1.3).



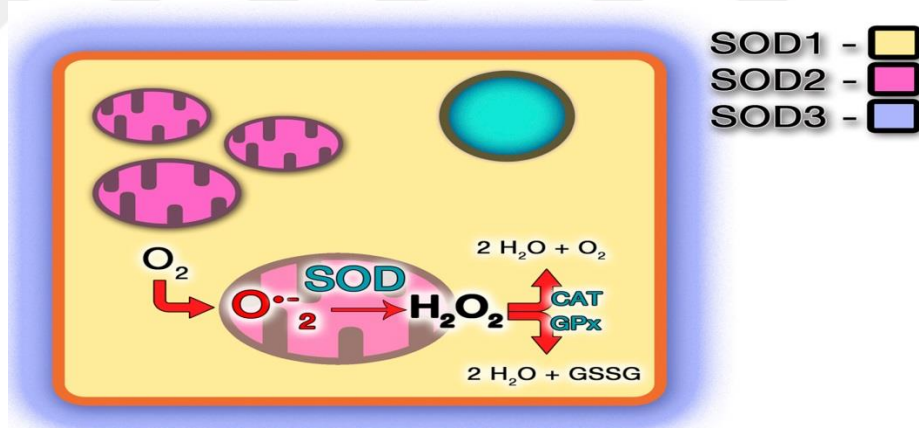
**Şekil 1.3.** Mitokondride reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve manganez süperoksit dismutaz (SOD2) tarafından süperoksitten korunma (Shimizu ve ark 2010) (CoQ, koenzim Q; Cyt, sitokrom c; GPx, glutatyon peroksidaz; GSH, indirgenmiş glutatyon; GSSG, oksitlenmiş glutatyon; Mn-SOD, manganez süperoksit dismutaz; NAD, nikotinamid adenin dinükleotidi; NADH, indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotidi; Pi, inorganik fosfat).

İnsanlarda üç SOD izoformu tanımlanmıştır. Bunlar arasında sitozolik bakır-çinko bağımlı form (CuZnSOD, SOD1), mitokondriyal manganez bağımlı form (manganez bağımlı SOD [MnSOD], SOD2) ve ekstraselüler bakır-çinko bağımlı form (ekstraselüler SOD [ecSOD], SOD3) bulunmaktadır (Bresciani ve ark 2015). Mitokondride bulunan tek izoform olan MnSOD, hayatın devamlılığı için elzem kabul edilir (Strassburger ve ark 2005, Dhar ve ark 2011).

SOD2 (MnSOD) birçok fizyolojik sistemde önemlidir. SOD2 artışının beyindeki apoptozu hafiflettiği (Keller ve ark 1998), diyabetik kardiyopatiji engellediği (Shen ve ark 2006), karaciğer sağlığını desteklediği (Fernández ve ark 2005) ve egzersizden sonra iskelet kasında redoks dengesinin yeniden sağlanması için önemli olduğu bilinmektedir (Ji 2008). MnSOD indüksiyonunun nörotoksik durumlara karşı da koruma sağlayabileceği gösterilmiştir (Holley ve ark 2012). MnSOD geninin yok edildiği farelerde ciddi mitokondriyal hasar, azalmış GSH, artmış 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ve azalmış solunum kontrolü vardır (Williams ve ark 1998, Van Remmen ve ark 2001). Bu hayvanlar yetişkinliğe ulaşamaz ve doğumdan kısa bir süre sonra ölürlür. Bir diğer çalışmada MnSOD nakavt farelerin MnSOD enzim aktivitesinde %50 azalmaya sahip olduğu gösterilmiştir

ve bu farelerin normal farelere kıyasla kanser insidansında %100 artış görülmektedir (Van Remmen ve ark 2003).

SOD2 enzimi, yukarıda bahsedildiği gibi hayati fonksiyonların önemli bir destekleyicisidir ve bu çalışmanın oksidatif etkiler yönünün önemli bir parametresidir, çünkü enzimin lokalizasyonu, her izoformun nöronal dokularda hangi süperoksite karşı etki ettiğini belirler (Şekil 1.4) (Flynn ve Melov 2013). Örneğin, SOD3, merkezi sinir sistemi de dahil olmak üzere çoğu dokuda hücre dışı matrisse salgılanır (Strålin ve ark 1995). Bu enzim doğrudan hücre içinde bulunmasa da, damar tonusunu ve beyne giden kan akışını değiştirerek merkezi sinir sistemindeki hücrelerin metabolik düzenlenmesine katılabilir (Fattman ve ark 2003, Fukai ve Ushio-Fukai 2011). Benzer şekilde, SOD1 sitoplazmik lokalizasyonu ile merkezi sinir sisteminde hasarın önlenmesinde de önemli bir rol oynayabilir (Flynn ve Melov 2013) ve daha az ölçüde mitokondriyal zarlar arası boşlukta da bulunabilir (Vijayvergiya ve ark 2005, Kawamata ve Manfredi 2008). SOD1 genindeki mutasyonlar, ilerleyici nörodejeneratif bozukluk olan amiyotrofik lateral sklerozun başlangıcına yol açan mitokondri hasarından kısmen sorumludur (Barrett ve ark 2011, Carri ve Cozzolino 2011).



**Şekil 1.4.** Üç süperoksit dismutaz izoformunun lokalizasyonunu ve işlevini gösteren bir hücrenin şeması (Flynn ve Melov 2013). (SOD1, öncelikle hücrenin sitozolünde (sarı) ve mitokondrinin intramembran boşluğunda lokalizedir, SOD3 hücre dışı boşluğa salgılanır (mavi). SOD2 izoformu, iç mitokondri matriksinde spesifik olarak lokalizedir (mor). Bu şekilde, mitokondriye difüze olan moleküler oksijenin oksidatif fosforilasyonun bir yan ürünü olarak süperoksit haline dönüştürüldüğü gösterilmektedir. SOD2, süperoksidi hidrojen peroksit haline getirir; bu da mitokondriden yayılabilir ve katalaz (CAT) veya glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimler

tarafından daha fazla detoksifiye edilebilir.)

Çalışmamızda uygulanacak egzersizlerin ağırlıklı olarak aerobik metabolizmayı etkileyecek egzersizler olduğu düşünüldüğünde çalışmamızı mitokondriyal süperoksite karşı en kritik savunma olan SOD2 ve önemli bir düzenleyici olan Nrf2 ile sınırlıyoruz.

#### **1.4. Diğer Bir Yaşlılık Hipotezi; Hayflick Limit/Telomer**

Vücudumuzda ki hücreler yalnızca sınırlı sayıda bölünebilir. Bunun için genellikle Leonard Hayflick'ten alıntı yapılır. Embriyonik dokulardan türetilen insan fibroblastlarının bir kültür kabında 50 kez bölünebileceğini göstermiştir (Hayflick 1965). Bu sınır nedeniyle, bir hücre çizgisinin geçebileceği bölünmelerin sayısı genellikle Hayflick sınırı olarak adlandırılır. Sadece Hayflick değil Weismann ilk olarak 70 yıl kadar önce hücre bölünmelerinin sayısının sınırlı olduğu fikrini yayınlamıştır (Weismann 1892). Replikatif yaşlanma yani hücre ölümünden ziyade hücrelerin yenilenme hızının yavaşlaması veya durması, giderek daha fazla hücrenin Hayflick limitlerine ulaşması ve yaşlanmasının bir sonucu olduğu varsayımıyla genel yaşlanmayla ilişkilendirilebilir. Replikatif yaşlanmanın önemli düzenleyicilerden biri, kromozomların sonunda yer alan ve her hücre bölünmesi sırasında kısalan telomerdir. Telomerler, tekrarlanan TTAGGG segmentlerinin tek dizisinden oluşur. Bazı spesifik proteinlerle birlikte kromozomların ucunu koruyan bir başlık oluşturur. Telomerler, germ hücrelerinde telomeraz olarak adlandırılan bir enzim tarafından uzatılır. Telomeraz, yalnızca germ hücrelerinde ve bazı kök hücrelerde eksprese edilen ancak diğer vücut hücrelerinde eksprese edilmeyen bir ribonükleoprotein enzimidir. Telomeraz telomerleri uzattığı için embriyodaki hücreler uzun telomerlerle meydana gelir (Wackerhage 2014). Telomerler daha sonra her hücre bölünmesi sırasında 'telomer erozyonu' olarak adlandırılan olay ile kısalır. Bu ilk olarak in vitro olarak kültürlenmiş hücrelerde gösterilmiştir (Harley ve ark 1990).

Ek olarak, oksidatif stres, bu iki temel yaşlanma mekanizmasını birbirine bağlayan telomer kısalmasına da katkıda bulunur (von Zglinicki 2002). Hayflick sınırında, telomerler kritik derecede kısa bir uzunluğa ulaşır, bu da hücresel yaşlanmayla sonuçlanan sinyal olaylarını tetikler veya başka bir deyişle, hücreler bölünmeyi durdurur. Fakat bu sadece durumsal bir olay mı yoksa replikatif yaşlanma

için telomer erozyonu gerekli mi? Bunu test etmek için telomer uzatma enzimi telomeraz, kültürlenmiş insan epitel hücrelerinde ve fibroblastlarda aşırı eksprese edildi. Eklenen telomeraz ile bu hücreler, normal hücrelerin yapabileceğinin üzerine en az 20 tur daha bölünebilmiştir (Bodnar ve ark 1998). Buna karşılık, birçok ölümsüz tümör hücresi, artan bir telomeraz aktivitesine ve dolayısıyla daha uzun telomerlere sahiptir. Bu hücrelerde telomeraz inhibe edilirse, ilerleyen telomer kısalması ve hücre yaşlanması veya ölümü meydana gelir (Herbert ve ark 1999). Özetlemek gerekirse, germ hücreleri ve embriyolar uzun telomerlerle başlar. Somatik hücrelerde telomerler daha sonra her bölünmede kısalır ve belirli sayıda hücre bölünmesinden sonra Hayflick sınırına ulaşılır ve sinyal olayları hücre yaşlanmayı tetikler. Tümör hücreleri gibi ölümsüz hücreler sıklıkla, uzun telomerler ve gecikmiş yaşlanma sağlayan telomeraz aktivitesine sahiptir (Wackerhage 2014). Telomerlerin uzunluğu ile egzersiz arasındaki ilişki hakkında nispeten az şey bilinmektedir. Bununla birlikte, bir çalışmada, fiziksel aktivite düzeyi yüksek kişilerin beyaz kan hücrelerinde (lökositler) telomerlerin, daha az fiziksel aktiviteye sahip kişilere göre daha uzun olduğunu bulmuşlardır (Cherkas ve ark 2008). Bu veriler, fiziksel aktivitenin lökosit telomer kısalmasını önleyebileceğini ve en az bir hücre tipinde fiziksel aktivite ile telomer uzunluğu arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu sadece kesitsel bir çalışma olduğundan ve etkisi lökositlerle sınırlı olabileceğinden, bu bulguyu genel olarak yorumlamamak önemlidir.

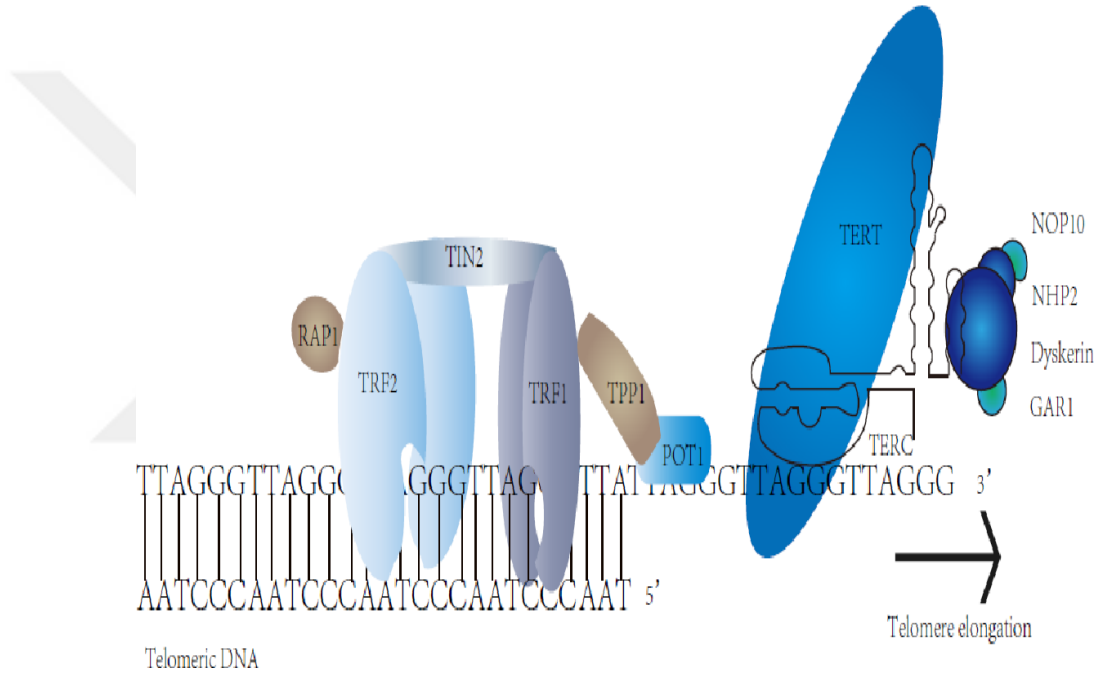
#### **1.4.1. Telomer ve Telomeraz Biyolojisi ; TERT**

Telomerler, ökaryotik kromozomların fiziksel uçlarını oluşturan, art arda tekrarlanan ve çoğu durumda korunan DNA dizilerinin uzantılarıdır (Blackburn ve Gall 1978, Fajkus ve ark 2005). 1980'lerin ortalarında telomerazın keşfedilmesinden bu yana, bu yapıların genom stabilitesi ve hücre çoğalması için önemi konusunda bir fikir birliği olması nedeniyle telomer biyolojisi bilim camiasının büyük ilgisini çekmiştir (Greider ve Blackburn 1985, Stewart ve ark 2012). Kısaca, telomerler, doğal uçları çift sarmallı DNA (dsDNA) kırıklarından ayırmak ve telomerik dizilerin füzyonunu önlemek için kromozom uçlarını kapatır (Celli ve de Lange 2005, Verdun ve Karlseder 2007).

Telomerler tipik olarak çoklu kısa sekans tekrarlarından oluşur; telomer başına tekrar uzunluğu, farklı türler arasında büyük farklılıklar gösterir. İnsanlarda

TTAGGG (G bakımından zengin iplikçik 5'-3'), 10–15 kb arasında değişen telomer uzunluklarını tekrarlar. Esas olarak çift sarmallı olan telomer dizileri, 150-200 nükleotidlik tek sarmallı G bakımından zengin 3' kuyrukla son bulur (Blasco 2005, Nandakumar ve Cech 2013).

Telomeraz, telomerik tekrar dizilerini uzatabilen bir enzim olarak 1985'te keşfedildi. Telomeraz, iki ana bileşenden oluşan özel bir ters transkriptaz ribonükleoproteindir. Bunlar bir telomeraz ters transkriptaz (TERT) proteini ve enzimin ayrılmaz ve temel bir parçası olan kodlamayan bir RNA bileşenidir (TER, telomeraz RNA, TERC) (Şekil 1.5).



**Şekil 1.5.** İnsan telomeri ve telomerazı: İnsan telomerazı telomeraz ters transkriptaz (hTERT), telomeraz RNA bileşeni (TERC) ve yardımcı proteinlerden oluşur (Yu 2018).

Telomeraz, germ hücrelerinde ve kendini yeniler dokuların proliferatif hücrelerinde aktif kalır (Heidenreich ve Kumar 2017). Telomeraz ters transkriptazdan oluşan telomerazın biyogenezi ve alımı (TERT) alt birimi ve bir RNA bileşeni, ayrıntılı sayıda molekül içeren karmaşık bir şekilde gerçekleşir. Egzersiz çevresel faktörlere ek olarak, telomerazın katalitik olarak aktif alt birimini (insan telomer ters transkriptaz; (TERT) etkileyebilir (Ludlow ve ark 2008). İnsan ve fare telomerazları hem protein hem de RNA bileşenlerinde yüksek derecede benzerlik gösterir (Garforth ve ark 2006).

Organizmaya bağlı olarak, telomeraz holoenzim bileşenlerinden bazılarının ifadesi sıkı bir şekilde düzenlenir (Autexier ve Lue 2006). Örneğin, TERT ve TER tek hücreli ökaryotlarda sürekli olarak ifade edilirken, memelilerde TERT yalnızca yüksek oranda çoğalan hücrelerde ve tümör hücrelerinde ifade edilir. Enzim aktivitesi somatik hücrelerde ve düşük çoğalma kapasitesine sahip hücrelerde tamamen yoktur; bu da telomerazın antitümör tedavisi için potansiyel bir hedef olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmasının nedenini açıklar (Autexier ve Lue 2006). Telomerazın telomer dışı işlevleri de bu enzimin yaşlanmaya karşı önemli bir faktör olarak kabul edilebileceğini göstermektedir (Rahman ve ark 2005). Buna karşılık, telomer korumasının bozulması hücrenin hayatta kalması ve yaşam süresi için olumsuz durumlara sebep olabilir çünkü bu durum genellikle DNA hasarı tepkisine yol açar ve bu da apoptoza veya genom instabilitesine yol açabilir (Cesare ve ark 2013).

Genetik ve sitolojik gözlemlere dayanarak, telomerlerin kromozomları uçtan uca füzyondan koruduğuna karar verilmiştir (Muller H 1938, McClintock 1941, McClintock 1942). Telomerlerin artık doğal kromozom uçlarını hasarlı DNA'dan ayıran tekrarlayan dizilerin ve ilişkili proteinlerin terminal kompleksleri olduğu anlaşılmaktadır (van Steensel ve ark 1998). Shelterin proteinleri olarak da bilinen telomer koruyucu proteinler, telomerlere bağlanan ve onları hasar ve bozulmaya karşı koruyan bir grup özelleşmiş proteindir. Bu proteinler, telomer uzunluğunu ve bütünlüğünü korumada, DNA hasarını ve kromozomal dengesizliği önlemede ve sağlıklı hücre bölünmesini desteklemede çok önemli bir rol oynar, başlıca altı farklı proteinden oluşur: TRF1, TRF2, POT1, TIN2, RAP1 ve TPP1. Bu proteinlerin her birinin telomerleri koruma ve düzenlemede belirli bir işlevi vardır. Shelterin genlerindeki mutasyonlar, kanser ve erken yaşlanma dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, bu proteinlerin düzgün işlevini sürdürmek, telomer koruması ve genel sağlık için gereklidir (De Lange 2005, Palm ve de Lange 2008, Sahin ve DePinho 2010, Blackburn ve Epel 2012).

Bu proteinlerden TRF2 (Telomerik Tekrar Bağlanma Faktörü 2), telomerlere bağlanan ve onları koruyan shelterin kompleksini oluşturan altı proteinden biridir. TRF2, spesifik olarak telomerin çift sarmallı DNA kısmına bağlanır ve telomer uzunluğunun düzenlenmesinde, DNA hasarı yanıt yollarının aktivasyonunun önlenmesinde ve telomer stabilitesinin korunmasında çok önemli bir rol oynar

(Karlseder ve ark 1999, De Lange 2005). TRF2, telomerleri hasar ve bozulmadan korumak, kromozom uçlarının birbirine kaynaşmasını önlemek ve uygun hücre bölünmesini desteklemek için önemlidir. TRF2'nin mutasyonları veya düzensizliği, telomer disfonksiyonuna, genomik kararsızlığa ve kanser ve erken yaşlanma dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların gelişmesine yol açabilir (Okamoto ve ark 2013).

#### **1.4.2. Memelilerde Telomeraz Aktivitesinin Düzenlenmesi**

Telomeraz aktivitesinin genom bütünlüğünün korunmasındaki önemli rolü nedeniyle, telomeraz detaylı bir şekilde düzenlenir. Çok hücreli organizmalar, telomeraz baskılanması için gelişimsel, dokuya özgü ve strese duyarlı stratejiler sergiler (Djojsubroto ve ark 2003, Schaetzlein ve Rudolph 2005). İnsan somatik hücrelerinde telomerazın inaktivasyonu ve telomer uzunluğunun korunmasının bir tümör baskılayıcı mekanizma olarak işlev gördüğü öne sürülmüştür (Sharpless ve DePinho 2004, Shay ve Wright 2005). Telomerazın inaktivasyonu, bazı hücre tiplerinin durgunluğu, farklılaşması ve ölümü için de gerekli olabilir (Blackburn 2005). Ancak, toplu telomer erozyonu, cilt ve kanda hücre yenilenme kapasitesini sınırlar (Collins 2006).

TERT ifadesi bazı organizmalarda, özellikle memelilerde oldukça düzenli görünmektedir. Telomeraz aktivitesini kontrol etmek için çeşitli yollar önerilmiştir. Örneğin, histonların epigenetik modifikasyonu kromatin yapısını ve transkripsiyonel makinenin hedef genlerin düzenleyici bölgelerine erişilebilirliğini düzenleyebilir. Bu bağlamda, c-MYC, SP1, MAD1 ve HIF-2a gibi çok sayıda transkripsiyon faktörünün TERT ifadesini kontrol etmek için TERT promotörüne histon asetiltransferazları veya histon deasetilazları dahil ettiği gösterilmiştir (Hou ve ark 2002).

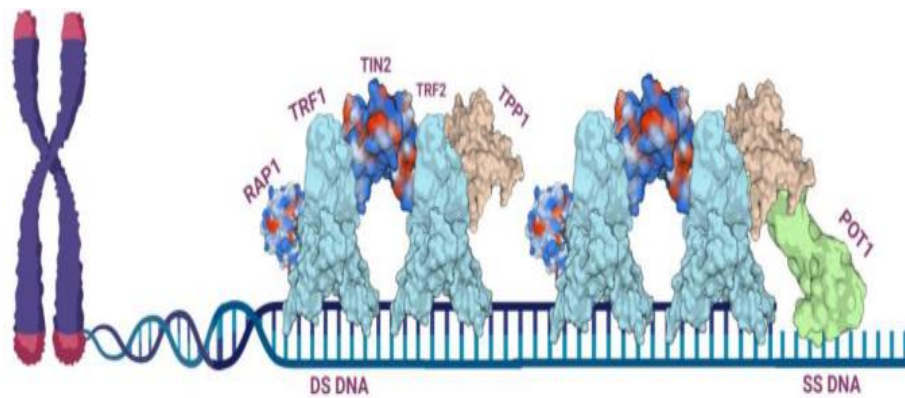
TERT ifadesi ve telomeraz aktivitesi somatik hücrelerde sıklıkla çok düşüktür veya tespit edilemez (Blasco 2005). Buna karşılık, telomeraz aktivitesi çoğu kanser hücresinde (%85-90) yüksek görünmektedir (Cesare ve Reddel 2010). Farelerde, TER veya TERT'nin silinmesi telomer kısalmasına, genomik düzensizliğe, telomerik füzyona ve yaşlanmayla ilişkili fenotiplere yol açar (Blasco ve ark 1996). Bu nedenle, telomeraz disfonksiyonu çeşitli yüksek oranda çoğalan hücrelerde/dokularda kusurlara yol açabilir ve sonuçta yaşlanmayla ilişkili dejeneratif hastalıklara yol açabilir. Bunu doğrulayan bir şekilde, TERT'nin aşırı ekspresyonu, gibi tümör baskılayıcı genlerin aşırı ekspresyonu arka planında farelerin yaşam süresini önemli

ölçüde artırabilir; bu da memelilerde TERT'nin yaşlanma karşıtı bir aktiviteye sahip olduğunu gösterir (Tomás-Loba ve ark 2008).

### 1.4.3. Telomerin Korunmasında Shelterin Proteinler; TRF2

Telomer DNA'sının tekrarlayan yapısı ve dizisi, DNA'ya doğrudan bağlanan spesifik proteinler ve etkileşimli bir protein iskeleti tarafından hedeflenir. Bu altı proteinli kompleks topluca "shelterin" olarak adlandırılır; koruma işlevi için, telomerik DNA'yı, hedeflenecek açık bir dizi olarak bağlanmamış bir DNA ucunu tanıyacak onarım mekanizmalarının etkili bir şekilde çalışmasını sağlarlar (De Lange 2005, Songyang ve Liu 2006).

Shelterin proteinleri, telomerleri koruyarak DNA hasarını ve kromozomal sorunları önler. Shelterin kompleksi TRF1 (telomer tekrar bağlayıcı faktör 1), TRF2 (telomer tekrar bağlayıcı faktör 2), POT1 (telomerlerin korunması 1), TPP1 (telomer bağlayıcı protein POT1 ile etkileşen protein 1), TIN2 (TRF1 ile etkileşen nükleer protein 2) ve RAP1'den (baskılayıcı/aktivatör protein 1) oluşur. Bu proteinlerin ve her biri telomerlerin düzenlenmesinde özel bir rol oynar. Shelterin genlerinde meydana gelen değişiklikler, kanser ve erken yaşlanma gibi durumlara sebep olabilirler (Hu ve ark 2023). Bu nedenle shelterin proteinlerinin doğru şekilde çalışması, telomerlerin korunması ve genel sağlık için çok önemlidir.



**Şekil 1.6.** Shelterin kompleksinin kromozomal uçtaki yapısal düzenlemesini gösteren şematik gösterim (RAP1, TRF1, TRF2, TIN2 ve TPP1'den oluşan düzenek, çift sarmallı DNA'ya bağlanmayı kolaylaştırırken, kompleks içindeki POT1 ile etkileşim, tek sarmallı DNA'ya bağlanmaya yardımcı olur) (Kallingal ve ark 2024).

Telomer Tekrar Bağlayıcı Faktörler 1 ve 2 (TRF1 ve TRF2), telomer biyolojisi ve kromozom stabilitesi alanında önemli bileşenlerdir. TRF1 ve TRF2 (Telomerik Tekrar Bağlayıcı Faktör 1 ve 2), çift sarmallı telomerik DNA'ya doğrudan bağlanmaları nedeniyle özellikle önemlidir. TRF1, telomer uzunluğu düzenlemesinde rol oynar ve farklı mekanizmalar yoluyla telomer uzunluğunu hassas olarak ayarlayarak telomeraz aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir (Oh ve ark 2021, Wang ve Wu 2021). Shelterin kompleksi için gerekli olan bu proteinler, telomer uzunluğunu ve yapısını korumada önemli roller oynar ve böylece kromozom stabilitesine ve hücre ömrüne önemli ölçüde katkıda bulunur. Önemleri, telomer bakımındaki işlev bozukluklarının yaşlanma, kanser ve diğer hastalıklarla ilişkili olduğunu belirten araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır (Martínez ve Blasco 2017). TRF1 öncelikle telomer uzunluğunun düzenlenmesinde işlev görür. Çift sarmallı telomerik DNA'ya bağlanır ve kromozomların uçlarına telomerik tekrarlar eklemekten sorumlu bir enzim olan telomerazın telomere erişimini kontrol ederek telomer uzunluğunu olumsuz yönde düzenler (Khodadadi ve ark 2021). Bu düzenleme, telomerlerin aşırı uzun olmamasını sağlar ve bu da genomik bütünlüğün korunması için çok önemlidir. Ek olarak, TRF1 telomer replikasyonunda rol oynar. Telomerik DNA'nın replikasyonunu, t-döngüsü yapılarını çözerek ve replikasyon proteinlerini telomerlere çekerek kolaylaştırır (Sfeir ve ark 2009).

Öte yandan TRF2, telomer uçlarının DNA hasarı bölgesi olarak tanınmasını önlemede kritik bir rol oynar. Telomerlerin sonundaki t-döngüsü yapısını stabilize ederek, DNA hasarını önler (De Lange 2005). TRF2'nin bu işlevi, genomik instabiliteye yol açan ve kanser hücrelerinin ayırt edici özelliği olan bir olgu olan uçtan uca kromozom füzyonlarını önlemek için önemlidir (Celli ve de Lange 2005). TRF2 telomer uzunluğunun düzenlenmesinde rol oynar, ancak rolü TRF1 ile karşılaştırıldığında daha azdır (Fan ve ark 2021). Telomer yapısını ve işlevini korumada TRF1 ve TRF2 arasındaki sinerji büyük öneme sahiptir. TRF1 telomerlerin doğru uzunluğunu ve replikasyonunu sağlarken, TRF2 kromozom uçlarını hasardan korur. Bu ikili etki kromozom stabilitesi için kritiktir. Telomerler çok kısa olduğunda, hücre döngüsünün durmasına veya apoptoza yol açan bir DNA hasarı tepkisini tetikleyebilirler. Tersine, aşırı uzun telomerler artan rekombinasyona ve genomik instabiliteye yol açabilir (Blackburn 2001). Hücre ömrü açısından TRF1 ve TRF2'nin önemli etkileri vardır. Telomer uzunluğunu düzenleme

ve telomer bütünlüğünü korumadaki rolleri hücrel yaşlanma süreciyle bağlantılıdır. Telomer kısalması hücrel yaşlanmanın bir özelliğidir ve TRF1 ve TRF2'nin telomer uzunluğunu ve yapısını düzenleme yeteneği hücrelerin replikasyon kapasitesini etkiler. İşlevsiz TRF1 veya TRF2'ye sahip hücreler erken yaşlanma gösterir ve bu da telomer bakımı ile hücrel yaşam süresi arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu gösterir (Smogorzewska ve ark 2000).

Egzersiz TRF2 seviyeleri ve telomer uzunluğu üzerinde bir etkisi olabileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır (Werner ve ark 2008, Zietzer ve ark 2017). Bu çalışmalar, egzersiz ve TRF2 seviyeleri arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu öne sürerken, egzersiz, telomer uzunluğu ve TRF2 arasındaki ilişkiyi tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca farklı şiddet aralıklarının etkilerinin tartışılması önemli görünmektedir. Egzersizin tek başına yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan telomerlerin doğal kısalmasını tamamen durdurmasının pek olası olmadığını, ancak genel sağlık ve yaşlanmayla ilgili sonuçlar üzerinde olumlu bir etkisi olabileceğini belirtmek de önemlidir. Bu protein yapılarının egzersizden nasıl etkilendiğini anlamak özellikle de farklı şiddet aralıklarında yapılan egzersizlerde incelemek araştırmamızın önemli bir noktasıdır.

#### **1.4.4. Kanser Gelişiminde TRFDüzensizliği**

Çeşitli hastalıkların yanı sıra bir dizi erken yaşlanma sendromu ve kanser dahil olmak üzere bazı biyopatolojik hastalıklar kısa telomerlerle ciddi biçimde ilişkilidir, ancak telomer kısalması ve normal dokularda telomerazın olmaması bir tümör baskılama mekanizmasıdır. Buna karşılık tümörler, kısa telomerleri uzatan ve sürekli büyümeye izin veren telomeraz seviyelerini anormal bir şekilde artırır. Hem telomeraz hem de telomer etkileşimli proteinlerin işlev bozukluğu, bazı insan erken yaşlanma sendromlarında ve kanserde mevcuttur ve son bulgular kromatin yapısı seviyesinde telomerleri etkileyen değişikliklerin insan hastalığında da rol oynayabileceğini göstermektedir (Blasco 2005). Bu bulgular, telomeraz ve telomerlere dayanan bir dizi potansiyel düşünce ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Bu düşüncelerden bir tanesi telomeraz ve telomer bağlayıcı proteinlerin kanser önleyici ve yaşlanma karşıtı tedaviler için yeni bir çalışma alanı olduğudur.

Telomer Tekrar Bağlayıcı Faktörler 1 ve 2' nin (TRF1 ve TRF2) kanser gelişimindeki rolü, bu proteinlerin hücrel homeostazda koruduğu hassas dengeyi

vurgular. Shelterin kompleksinin temel bileşenleri olan TRF1 ve TRF2, telomer bütünlüğü ve kromozom stabilitesi için gereklidir. Hem aşırı ifadeyi hem de yetersiz ifadeyi kapsayan düzensizlikleri, onkogeneze yakından bağlantılıdır. Kanser perspektifinde, TRF1 katkısı karmaşıktır. Normalde, telomer uzunluğunu düzenler ve telomer replikasyonuna yardımcı olur. Ancak, akciğer ve meme kanserleri de dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde, TRF1 genellikle aşırı ifade edilir ve anormal derecede uzun telomerlere yol açar, bu da genomik instabiliteye yol açabilir ve tümör gelişimini teşvik edebilir (Muñoz ve ark 2005). Öte yandan, azalmış TRF1 ekspresyonu, kanser hücrelerinde yaygın bir özellik olan telomer kısalması ve kromozomal instabilite ile ilişkilidir (Martínez ve Blasco 2010). TRF2'nin kanserdeki rolü, telomerlerin DNA hasarı bölgeleri olarak tanımlanmasını engelleme kapasitesi etrafında döner. Melanom ve glioblastom dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde TRF2 tipik olarak aşırı ifade edilir. Bu, kanser hücrelerinin kritik derecede kısa telomerlere rağmen telomer bütünlüğünü korumasına yardımcı olur, devam eden çoğalmayı kolaylaştırır ve replikatif yaşlanmadan kaçınmasını sağlar. Ek olarak, TRF2 aşırı ifadesi, birçok kanser hücresinin bir özelliği olan artan telomerez aktivitesiyle bağlantılıdır ve ölümsüzleşmelerine yardımcı olur (Khodadadi ve ark 2021). Tersine, TRF2 aşağı düzenlenmesi veya kaybı, telomer korumasının bozulmasına ve genomik instabiliteye yol açarak erken kanser gelişimini besler. TRF2 işlevinin yokluğu, kromozom füzyonlarına neden olabilir ve güçlü bir kanser sürücüsü olan kırılma-füzyon-köprü döngüleri yoluyla genomik yeniden düzenlemeleri başlatabilir (Loayza ve De Lange 2003). TRF1 ve TRF2 düzensizliğinin kanser üzerindeki sinerjik etkileri, rollerini daha da karmaşık hale getirir. İfadelerindeki değişiklikler, telomer uzunluğu dengesini bozabilir ve bu da hem genomik instabiliteye hem de kanser ilerlemesine yol açan uzama veya aşırı kısalma ile sonuçlanabilir (Martínez ve Blasco 2010). Ek olarak, TRF1 ve TRF2'nin etkisi, telomer uzunluğu düzenlemesinin ötesine geçerek DNA hasar tepkilerinin modülasyonunu, apoptozu ve hücre döngüsü kontrolünü içerir; bunların hepsi kanser biyolojisinin kritik yönleridir (Smogorzewska ve de Lange 2002). Kanser tedavisinde TRF1 ve TRF2'yi hedefleme potansiyeli, umut vadeden bir araştırma alanıdır. Telomer bakımındaki temel rolleri ve kanser hücrelerindeki benzersiz telomer dinamikleri, onları çekici terapötik hedefler haline getirir. Aktivitelerini manipüle etmek veya telomerlerle etkileşimlerini bozmak için stratejiler geliştirmek, kanser hücresi telomerlerinin belirli zayıflıklarından yararlanarak kanser tedavisinde yeni yollar sunabilir (Blackburn ve ark 2015).

### 1.5. Tümör Nekroz Faktörü Alfa

Otoimmün hastalıklar, doku hasarına yol açan bağışıklık düzensizliği ile karakterize durumlardır (Luo ve ark 2024). Otoimmün hastalık oranları, çevresel ve yaşam tarzı faktörleri nedeniyle dünyanın birçok yerinde hızla artmaktadır (Conrad ve ark 2023). Otoimmün hastalıkların çoğu yaşam boyu tedavi gerektirir ve etkilenen bireyleri, ailelerini, toplumu ve sağlık bakım maliyetlerini önemli ölçüde etkiler (Miller 2023). Fiziksel hareketsizlik otoimmün hastalıkların ilerlemesinde risk faktörlerinden biridir (Sharif ve ark 2018). Otoimmün hastalığı olan hastalarda yaşam kalitesini, kardiyovasküler kapasiteyi, kas gücünü artırmak, ağrı ve depresyon gibi semptomları hafifletmek amacıyla ilaç ve klinik bakımla birlikte düzenli egzersiz önerilmektedir (Einstein ve ark 2022).

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF $\alpha$ ), bağışıklık tepkisi, çoğalma, ölüm, lipid metabolizması, pıhtılaşma, insülin direnci ve endotel fonksiyonu gibi çeşitli hücrel süreçleri düzenleyen çok işlevli bir inflamatuvar sitokindir (Manohar 2024). 1970'lerin sonlarında tanımlanmış ve birçok insan hastalığında rol oynadığı için geniş ilgi görmüştür. Güçlü proinflamatuvar rolü nedeniyle romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda rol oynar. Kanser ve inflamasyon gibi birçok insan hastalığındaki rolü göz önüne alındığında, TNF- $\alpha$  geniş ilgi görmüştür (Wang ve Lin 2008, Hanahan 2022). TNF $\alpha$ 'nın çoğu makrofajlar tarafından salgılanırsa da (Wajant ve Siegmund 2019), lenfositler, mast hücreleri vb. gibi çeşitli diğer hücre tipleri tarafından da salgılanır. Çözünebilir TNF $\alpha$  salgılanması, lipopolisakkarit dahil olmak üzere bakteriyel antijenlere yanıt olarak indüklenir. Genel olarak TNF $\alpha$ , doku yenilenmesi ve yıkımı gibi roller oynayan önemli bir inflamatuvar olarak kabul edilir (Manohar 2024).

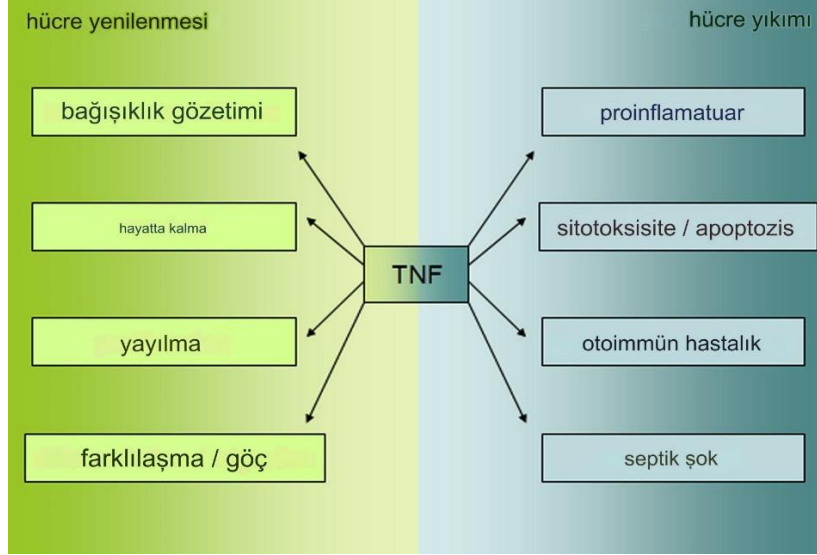
Bu nedenle çalışmamızın bir diğer parametresi sistemik inflamasyonda yer alan bir hücre sinyal proteini olan tümör nekroz faktörüdür (TNF, kaşeksin, tümör nekroz faktörü alfa veya TNF- $\alpha$ ). TNF- $\alpha$  yukarıda belirtildiği gibi (Tümör nekroz faktörü alfa), vücuttaki iltihaplanmayı ve bağışıklık tepkilerini düzenlemek için bağışıklık hücreleri tarafından üretilen bir protein türü olan bir sitokindir. TNF- $\alpha$ , bağışıklık tepkisi, hücre proliferasyonu, apoptoz ve enflamasyon dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alır (Locksley ve ark 2001, Macêdo Santiago ve ark

2018). TNF- $\alpha$ , makrofajlar, T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilir ve bağışıklık hücreleri, endotel hücreleri ve epitel hücreleri dahil olmak üzere bir dizi hücre üzerinde etki edebilir. Bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, yaralanma veya stres gibi çeşitli uyaranlara yanıt olarak üretilebilir (Ploeger ve ark 2009).

İnsan yaşlanması, interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-  $\alpha$ ) gibi inflamatuvar belirteçlerin artışıyla işaret edilen, vücut kompozisyonu ve kronik sistemik inflamasyonun başlangıcı üzerinde yankı uyandıran biyolojik ve fizyolojik değişikliklerle karakterize edilen bir süreçtir (Amaral ve ark 2007). Bu yaşam evresindeki birçok hastalık, sitokin homeostazında bozulmayla birlikte bağışıklık sisteminde değişikliklerden kaynaklanmaktadır (Silva ve Macedo 2011). Egzersizin kronik enflamasyonla ilişkili hastalıklara karşı koruyucu etkisi, bir dereceye kadar düzenli egzersizin antiinflamatuvar etkisine bağlanabilir (Pedersen 2009).

Özetle, TNF- $\alpha$ , doğal ve kazanılmış bağışıklıkta kritik rollere sahip güçlü bir sitokindir. TNF- $\alpha$ 'nın düzensiz üretimi, birçok kronik inflamatuvar hastalığa yol açar ve bunun nötrleştirilmesinin, bu koşulların birçoğunda etkili bir terapötik strateji olduğu kanıtlanmaktadır (Balkwill 2006). Son yıllarda, kronik enflamasyon ve kanser arasındaki paralelliklere olan ilgi yeniden canlandı ve bu nedenle TNF- $\alpha$ 'ya bu araştırmada dikkat çekilmiştir (Ohmann ve Ohmann 1976).

Tüm bunlara ek olarak aslında TNF'nin geniş bir biyoaktivite spektrumu vardır ve çoğu hücre TNF'ye karşı en azından bir miktar tepki duyarlılığı gösterir (Şekil 1.7) (Haider ve Knöfler 2009). Genel olarak, sitokin doku rejenerasyonu ve yıkımında rol oynayan işlevsel bir ikilik sergiler (Wajant ve ark 2003). Fizyolojik koşullar altında TNF, bağışıklık gözetimi ve savunmasında, hücre homeostazda, belirli nörolojik hasarlara karşı korumada ve hücre sağ kalımı, çoğalması, göçü ve farklılaşmasının kontrolünde rol oynar (Sriram ve O'Callaghan 2007). Ancak güçlü pro-inflamatuvar ve immün uyarıcı aktiviteleri nedeniyle TNF, yukarıda bahsedilen bir dizi patolojik olayla da ilişkilidir. Genel olarak, TNF konsantrasyonlarının sitokinin yararlı mı yoksa zararlı mı etki gösterdiğini belirlemekte önemli olduğu düşünülebilir.



**Şekil 1.7.** TNF'nin çeşitli olumlu ve olumsuz biyolojik etkileri (Haider ve Knöfler 2009).

TNF-  $\alpha$ 'nın genel veya hücre inhibisyonu, deneysel kanserlerin insidansını azaltır. TNF-  $\alpha$  KO ve TNF-R1 KO fareleri, deride kimyasal olarak indüklenen kansere dirençlidir (Moore ve ark 1999, Arnott ve ark 2004), TNFR1 KO fareleri, karaciğerin kimyasal karsinogenezine dirençlidir (Knight ve ark 2000); ve TNF-  $\alpha$ , FasL KO farelerinde gelişen ölümcül bir lenfoproliferatif bozukluğun gelişiminde rol oynar (Körner ve ark 2000). Ayrıca, spontan kolanjitin neden olduğu bir fare karaciğer kanseri modelinde, stromal hücre TNF- $\alpha$  üretiminin inhibisyonu, karaciğer tümörlerinin insidansını azaltmıştır (Pikarsky ve ark 2004). Fare kanseri modellerinde yapılan bir dizi deney, TNF-  $\alpha$ 'nın kanserin erken evrelerini ilerletmedeki etki mekanizmalarının, hem kansere yol açan başlatılmış hücreleri hem de çevredeki enflamatuvar hücreleri kapsadığını göstermektedir. Yukarıdaki çalışmalara ek olarak TNF-a'nın tümör teşvik edici bir rolü için daha fazla kanıt bulunmaktadır. Bu nedenle farklı şiddetlerde yapılan aerobik egzersizlerin TNF-a üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2.GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Deney Hayvanları

Bu deneysel çalışmada Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen erkek Wistar Albino sıçanları (3 aylık) kullanılmıştır. Sıçanlar standart bir laboratuvar ortamında her grup için hazırlanan ayrı kafeslerde tutulmuştur. Deney ve egzersiz süreçleri Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Tüm deneyler, Avrupa topluluk yönergelerinde (24 Kasım 1986 tarihli 86/609/EEC sayılı AET Direktifi) açıklandığı gibi, laboratuvar hayvanlarının kullanımı ve bakımı için uluslararası kabul görmüş standart etik yönergelere uygun olarak devam etmiştir. Çalışma için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (2023/13-18) gerekli etik kurul izni alınmıştır.

### 2.2. Deney Grupları

Her biri 8 üyeden oluşan 4 grup oluşturulmuştur. 32 erkek Wistar Albino sıçan (3 aylık) çalışmaya dahil edilmiştir (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1. Deney Grupları ve Grublardaki Hayvan Sayıları**

Deney Grupları	Sıçan Adedi
Grup 1: Kontrol	8
Grup 2 (DŞ): Düşük Şiddetli Egzersiz	8
Grup 3 (OŞ): Orta Şiddetli Egzersiz	8
Grup 4 (YŞ): Yüksek Şiddetli Egzersiz	8

### 2.3. Treadmill Egzersiz Programı

Egzersiz grubundaki (Grup 2-3-4) ratlar için özel koşu bandında 6 hafta boyunca haftada 5 gün egzersiz programı uygulanmıştır. Egzersizler MAY-TME 0804, Commat Limited marka 6 band kapasiteli koşu bandında gerçekleştirilmiştir.



**Şekil 2.1.** Egzersiz Protokolü Uygulamaları (MAT-TIME 0804, Commat Limited)

Egzersize adaptasyonu sağlamak için egzersiz protokolünden önce 1 haftalık adaptasyon programı uygulanmıştır. 1. gün 10 dk, 2. gün 12 dk, 3. gün 15 dk, 4. gün 17 dk. ve 5. gün 20 dk. ve hızları 5 m/dk olmak üzere 1 haftada 5 gün boyunca gerçekleşmiştir. 1 haftalık adaptasyon süresinin sonunda egzersiz günlerinde 20 dakika boyunca düşük şiddetli (%40-50) egzersiz grubu için 15 m/dk; orta şiddetli (%55-65) egzersiz grubu için 20 m/dk; yüksek şiddetli (%70-75) egzersiz grubu için 30 m/dk hızda olacak şekilde egzersiz programlarına devam edilmiştir (Soya ve ark 2007, Wang ve ark 2016). Egzersiz uygulamaları sürekli olarak 10:00-11:30 saatleri arasında yapılmıştır.

•Grup 1 (Kontrol Grubu): Herhangi bir takviye veya egzersiz programı uygulanmamıştır.

•Grup 2 (Düşük Şiddetli Egzersiz Grubu): Genç ratlara 6 hafta % 40-50 şiddet aralığında (15 m/dk) egzersiz programı uygulanmıştır.

•Grup 3 (Orta Şiddetli Egzersiz Grubu): Genç ratlara 6 hafta boyunca % 55-65 şiddet aralığında (20 m/dk) egzersiz programı uygulanmıştır.

•Grup 4 (Yüksek Şiddetli Egzersiz Grubu): Genç ratlara 6 hafta % 70-75 şiddet aralığında (30 m/dk) egzersiz programı uygulanmıştır.

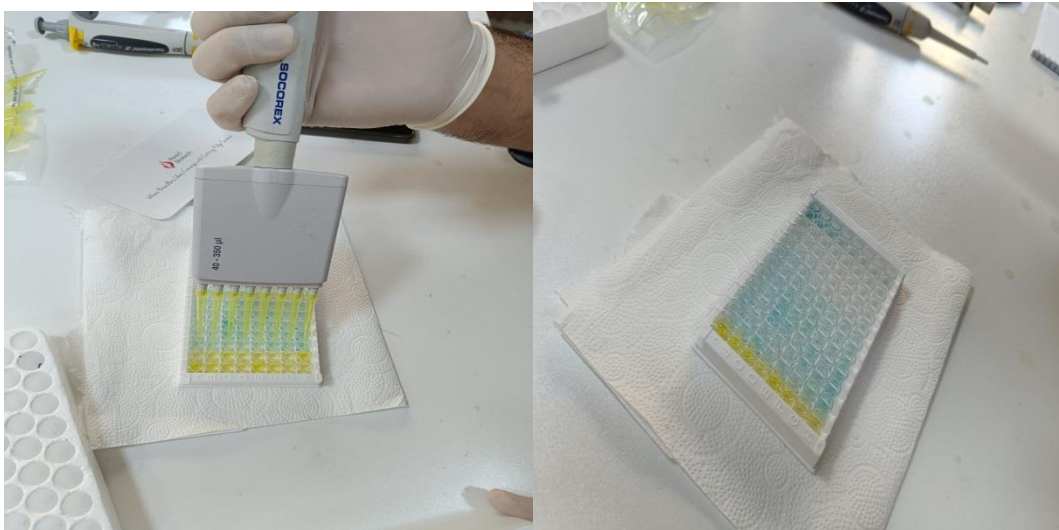
Egzersize adaptasyon programında maksimal ulaşılabilen şiddet (m/dk) ve toplam birim antrenman süresi gözlemlenmiş belirlenen şiddetlerin uygun olduğu tespit edilmiştir.

#### 2.4. Deneyin Sonlandırılması ve Örneklerin Alınması

6 haftalık deney periyodu sonunda (son egzersizden 2 gün sonra) ratlara intraperitoneal olarak 20 ml ketamin ve 0.5 ml ksilazin uygulanarak anestezi altına alınmıştır. Ratlar daha sonra steril bir ortamda sakrifiye edilmiş ve intrakardiyak yöntem kullanılarak 5 ml kan alınmıştır. Kan örnekleri daha önceden hazırlanmış sarı kapaklı edta'lı tüplere alınmış ve serumu ayırmak için 4.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj işleminden sonra serum örnekleri önceden hazırlanmış ve numaralandırılmış eppendorf tüplerine aktarılmış ve analiz gününe kadar Sanyo marka dolapta -80°C'de bekletilmiştir. Elde edilen numunelerdeki belirlenen parametrelerin ölçümü Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

#### 2.5. Numunelerin Analizi

Elde edilen örneklerde TERT,TRF2, SOD2,NRF2, ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ölçümü için ticari ELISA kitleleri (Reed Biotech Ltd, Wuhan, CHINA) kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak kullanılmıştır.



Şekil 2.2. Biyokimyasal Analizler (Örnek plaka görüntüsü)

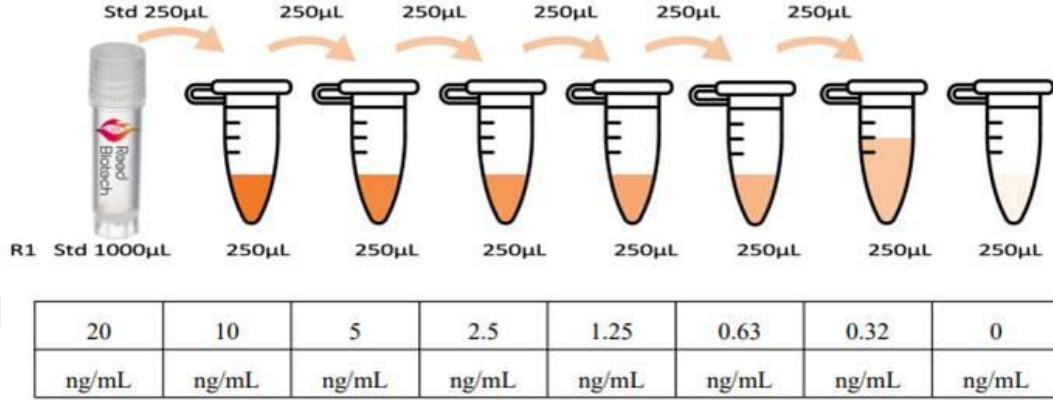
### 2.5.1. Sod 2 Ölçümü

Reed Biotech Rat SOD2 (Superoxide Dismutase 2, Mitochondrial) Elisa Kit

Katalog No: RE2244R

LOT No: KD0603407135064

1. Standart ve diğer reaktifler protokole uygun bir şekilde hazırlanmıştır.



Şekil 2.3. Sod2 Dilüsyon Aşaması

2. Kit oda sıcaklığına ulaştıktan sonra protokole uygun seyreltilmiş standart için 6 kuyu, 1 boşluk (blank) ve numuneler için kuyular belirlenmiştir. Belirlenen kuyucuklara 50µL standart ve numuneler eklenmiştir. 50µL Biotinlenmiş Deteksiyon Ab çalışma çözeltisi hemen her kuyucuğa eklenmiştir. Plaka yeni bir kapatici ile örtülmüş ve 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir.

3. 30 dk'lık enkübasyon işlemi bittikten sonra her bir kuyucuktaki çözelti boşaltılmış ve her bir kuyucuğa 300µL yıkama tamponu ekleyerek yıkama işlemi gerçekleştirilmiş boşalttıktan sonra temiz emici kağıt üzerinde kurulanmıştır. Bu yıkama adımı 3 kez tekrarlanmıştır.

4. Plakanın kurumasına izin verilmeden her bir kuyucuğa 100µL HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklenmiştir. Plaka yeni bir kapatici ile örtüldükten sonra 37°C'de 30 dakika boyunca inkübe edilmiştir.

5. Yıkama işlemi adım 3'te gerçekleştirildiği gibi 3 kez tekrarlanmıştır.

6. Her bir kuyucuğa 100µL Substrat Reaktifi eklenmiş, plaka yeni bir kapatici ile örtülmüş ve 37°C'de 15-30 dakika inkübe edilmiştir.

7. Her bir kuyucuğa 50µL Stop Solüsyonu eklenmiştir.

8. Her bir kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) 450 nm'ye ayarlanmış mikro plaka okuyucu ile (ELx808™ Absorbance Microplate Reader, Bio-Tek Instruments, Inc. Winooski, USA) tek seferde belirlenmiştir.

9. Sonuçlar standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.

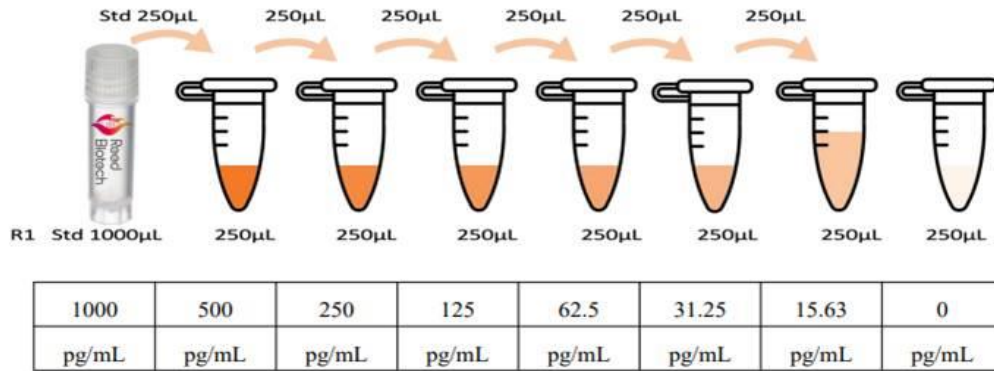
### 2.5.2. Tnf-a Ölçümü

Reed Biotech Rat TNF-a (Tumor Necrosis Factor Alpha) Elisa Kit

Katalog No: RE1060R

LOT No: KD0718407135042

1. Standart ve diğer reaktifler protokole uygun bir şekilde hazırlanmıştır.



Şekil 2.4. Tnf-a Dilüsyon Aşaması

2. Kit oda sıcaklığına ulaştıktan sonra protokole uygun seyreltilmiş standart için 6 kuyu, 1 boşluk (blank) ve numuneler için kuyular belirlenmiştir. Belirlenen kuyucuklara 100 µL standart ve numuneler eklenmiştir. Plaka yeni bir kapatici ile örtülmüş ve 37°C'de 90 dakika inkübe edilmiştir.

3. 90 dk'lık enkübasyon işlemi bittikten sonra her bir kuyucuktaki çözelti boşaltılmış ve her bir kuyucuğa 300µL yıkama tamponu ekleyerek yıkama işlemi gerçekleştirilmiş boşalttıktan sonra temiz emici kağıt üzerinde kurulanmıştır. Bu yıkama adımı 3 kez tekrarlanmıştır.

4. Yıkama işlemi sonrası 100µL Biotinlenmiş Deteksiyon Ab çalışma çözeltisi hemen her kuyucuğa eklenmiştir. Plaka yeni bir kapatici ile örtülmüş ve 37°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir.

5. Yıkama işlemi adım 3'te gerçekleştirildiği gibi 3 kez tekrarlanmıştır.

6.Plakanın kurumasına izin verilmeden her bir kuyucuğa 100µL HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklenmiştir. Plaka yeni bir kapatici ile örtüldükten sonra 37°C'de 30 dakika boyunca inkübe edilmiştir.

7. İnkübasyon sonrası yıkama işlemini adım 3'te gerçekleştirildiği gibi 3 kez tekrarlanmıştır.

8.Her bir kuyucuğa 100µL Substrat Reaktif eklenmiş, plaka yeni bir kapatici ile örtülmüş ve 37°C'de 15-30 dakika inkübe edilmiştir

9. Her bir kuyucuğa 50µL Stop Solüsyonu eklenmiştir.

10. Her bir kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) 450 nm'ye ayarlanmış mikro plaka okuyucu ile (ELx808™ Absorbance Microplate Reader, Bıo-Tek Instruments, Inc. Winooski, USA)tek seferde belirlenmiştir.

11.Sonuçlar standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.

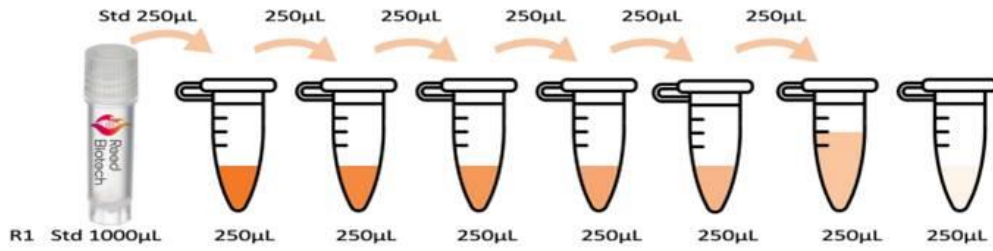
### 2.5.3. Nrf-2 Ölçümü

Reed Biotech Rat NFE2L2 (Nuclear Factor, Erythroid Derived 2, Like 2) Kit

Katalog No: RE3062R

LOT No: KD0703407135063

1. Standart ve diğer reaktifler protokole uygun bir şekilde hazırlanmıştır.



1000	500	250	125	62.5	31.25	15.63	0
pg/mL	pg/mL	pg/mL	pg/mL	pg/mL	pg/mL	pg/mL	pg/mL

Şekil 2.5.Nrf-2 Dilüsyon Aşaması

2. Kit oda sıcaklığına ulaştıktan sonra protokole uygun seyreltilmiş standart için 6 kuyu, 1 boşluk (blank) ve numuneler için kuyular belirlenmiştir. Belirlenen kuyucuklara 100 µL standart ve numuneler eklenmiştir. Plaka yeni bir kapatici ile örtülmüş ve 37°C'de 90 dakika inkübe edilmiştir.

3. 90 dk'lık enkübasyon işlemi bittikten sonra her bir kuyucuktaki çözelti boşaltılmış ve her bir kuyucuğa 300µL yıkama tamponu ekleyerek yıkama işlemi

gerçekleştirilmiş boşalttıktan sonra temiz emici kağıt üzerinde kurulanmıştır. Bu yıkama adımı 3 kez tekrarlanmıştır.

4. Yıkama işlemi sonrası 100µL Biotinlenmiş Deteksiyon Ab çalışma çözeltisi hemen her kuyucuğa eklenmiştir. Plaka yeni bir kapatici ile örtülmüş ve 37°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir.

5. Yıkama işlemini adım 3'te gerçekleştirildiği gibi 3 kez tekrarlanmıştır.

6. Plakanın kurumasına izin verilmeden her bir kuyucuğa 100µL HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklenmiştir. Plaka yeni bir kapatici ile örtüldükten sonra 37°C'de 30 dakika boyunca inkübe edilmiştir.

7. İnkübasyon sonrası yıkama işlemini adım 3'te gerçekleştirildiği gibi 3 kez tekrarlanmıştır.

8. Her bir kuyucuğa 100µL Substrat Reaktif eklenmiş, plaka yeni bir kapatici ile örtülmüş ve 37°C'de 15-30 dakika inkübe edilmiştir.

9. Her bir kuyucuğa 50µL Stop Solüsyonu eklenmiştir.

10. Her bir kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) 450 nm'ye ayarlanmış mikro plaka okuyucu ile (ELx808™ Absorbance Microplate Reader, Bio-Tek Instruments, Inc. Winooski, USA) tek seferde belirlenmiştir.

11. Sonuçlar standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.

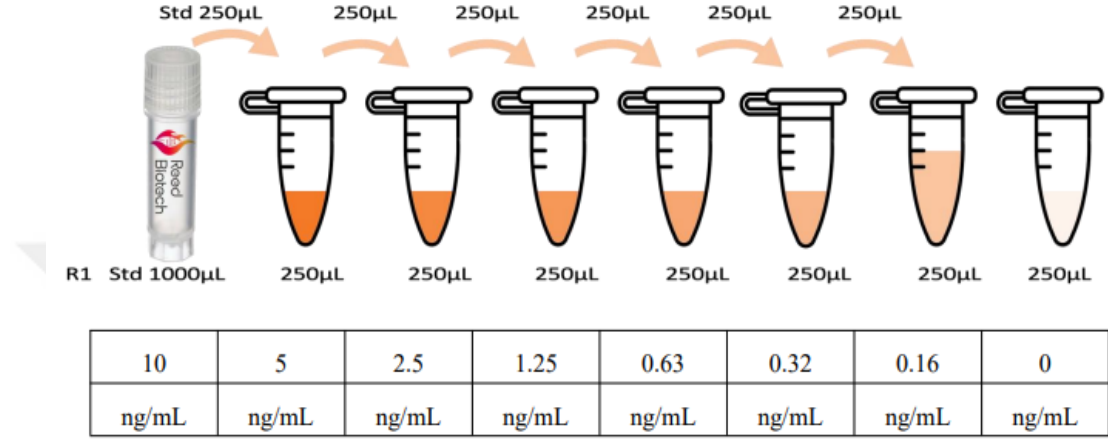
#### 2.5.4. Trf-2 Ölçümü

Reed Biotech Rat TERF2 (Telomeric Repeat Binding Factor 2) Elisa Kit

Katalog No: RE2089R

LOT No: KD0718407135069

1. Standart ve diğer reaktifler protokole uygun bir şekilde hazırlanmıştır.



Şekil 2.6. Trf-2 Dilüsyon Aşaması

2. Kit oda sıcaklığına ulaştıktan sonra protokole uygun seyreltilmiş standart için 6 kuyu, 1 boşluk (blank) ve numuneler için kuyular belirlenmiştir. Belirlenen kuyucuklara 100 µL standart ve numuneler eklenmiştir. Plaka yeni bir kapatici ile örtülmüş ve 37°C'de 90 dakika inkübe edilmiştir.

3. 90 dk'lık enkübasyon işlemi bittikten sonra her bir kuyucuktaki çözelti boşaltılmış ve her bir kuyucuğa 300µL yıkama tamponu ekleyerek yıkama işlemi gerçekleştirilmiş boşalttıktan sonra temiz emici kağıt üzerinde kurulanmıştır. Bu yıkama adımı 3 kez tekrarlanmıştır.

4. Yıkama işlemi sonrası 100µL Biotinlenmiş Deteksiyon Ab çalışma çözeltisi hemen her kuyucuğa eklenmiştir. Plaka yeni bir kapatici ile örtülmüş ve 37°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir.

5. Yıkama işlemi adım 3'te gerçekleştirildiği gibi 3 kez tekrarlanmıştır.

6. Plakanın kurumasına izin verilmeden her bir kuyucuğa 100µL HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklenmiştir. Plaka yeni bir kapatici ile örtüldükten sonra 37°C'de 30 dakika boyunca inkübe edilmiştir.

7. İnkübasyon sonrası yıkama işlemi adım 3'te gerçekleştirildiği gibi 3 kez tekrarlanmıştır.

8. Her bir kuyucuğa 100µL Substrat Reaktifi eklenmiş, plaka yeni bir kapatıcı ile örtülmüş ve 37°C'de 15-30 dakika inkübe edilmiştir

9. Her bir kuyucuğa 50µL Stop Solüsyonu eklenmiştir.

10. Her bir kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) 450 nm'ye ayarlanmış mikro plaka okuyucu ile (ELx808™ Absorbance Microplate Reader, Bio-Tek Instruments, Inc. Winooski, USA) tek seferde belirlenmiştir.

11. Sonuçlar standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.

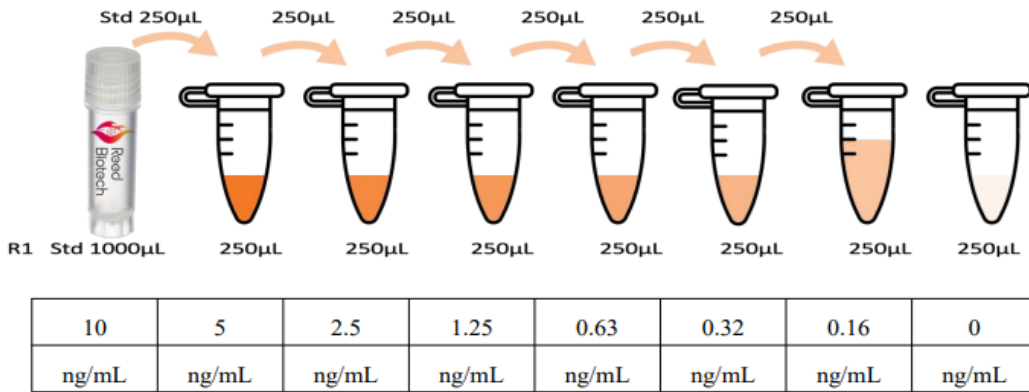
### 2.5.5. TERT Ölçümü

Reed Biotech Rat TERT (Telomerase Reverse Transcriptase) Elisa Kit

Katalog No: RE1392R

LOT No: KD0718407135068

1. Standart ve diğer reaktifler protokole uygun bir şekilde hazırlanmıştır.



Şekil 2.7. TERT Dilüsyon Aşaması

2. Kit oda sıcaklığına ulaştıktan sonra protokole uygun seyreltilmiş standart için 6 kuyu, 1 boşluk (blank) ve numuneler için kuyular belirlenmiştir. Belirlenen kuyucuklara 100 µL standart ve numuneler eklenmiştir. Plaka yeni bir kapatıcı ile örtülmüş ve 37°C'de 90 dakika inkübe edilmiştir.

3. 90 dk'lık enkübasyon işlemi bittikten sonra her bir kuyucuktaki çözelti boşaltılmış ve her bir kuyucuğa 300µL yıkama tamponu ekleyerek yıkama işlemi gerçekleştirilmiş boşalttıktan sonra temiz emici kağıt üzerinde kurulanmıştır. Bu yıkama adımı 3 kez tekrarlanmıştır.

4. Yıkama işlemi sonrası 100µL Biotinlenmiş Deteksiyon Ab çalışma çözeltisi hemen her kuyucuğa eklenmiştir. Plaka yeni bir kapatici ile örtülmüş ve 37°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir.

5. Yıkama işlemini adım 3'te gerçekleştirildiği gibi 3 kez tekrarlanmıştır.

6. Plakanın kurumasına izin verilmeden her bir kuyucuğa 100µL HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklenmiştir. Plaka yeni bir kapatici ile örtüldükten sonra 37°C'de 30 dakika boyunca inkübe edilmiştir.

7. İnkübasyon sonrası yıkama işlemini adım 3'te gerçekleştirildiği gibi 3 kez tekrarlanmıştır.

8. Her bir kuyucuğa 100µL Substrat Reaktif eklenmiş, plaka yeni bir kapatici ile örtülmüş ve 37°C'de 15-30 dakika inkübe edilmiştir

9. Her bir kuyucuğa 50µL Stop Solüsyonu eklenmiştir.

10. Her bir kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) 450 nm'ye ayarlanmış mikro plaka okuyucu ile (ELx808™ Absorbance Microplate Reader, Bio-Tek Instruments, Inc. Winooski, USA) tek seferde belirlenmiştir.

11. Sonuçlar standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.

## **2.6. Verilerin Analizi**

Verilerin analizi SPSS 25.0 aracılığıyla yapılmıştır. İstatistiksel analizler için tüm verilerin normallik dağılımı görsel (Histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik (Shapiro-wilk ve Kolmogorov-Smirnov) yöntemlerle test edilmiştir. (Tablo 2.2). Parametrik dağılım gösterdiği belirlenen SOD2 değişkeni için grup ortalamaları arasındaki farklar One Way ANOVA testi ile incelenmiştir. Nonparametrik dağılım gösteren diğer parametreler için Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Post-hoc (Bonferroni) testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

Tablo 2.2. Normallik Analizi Sonuçları

Değişkenler	Kolmogorov-Smirnov		Shapiro-Wilk	
	Statistic	p	Statistic	p
TERT (ng/mL)	0,248	0,000	0,716	0,000
TRF2 (ng/mL)	0,146	0,080	0,896	0,005
NRF2 (pg/mL)	0,273	0,000	0,759	0,000
SOD2 (ng/mL)	0,142	0,099	0,918	0,076
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	0,142	0,102	0,911	0,012
Vücut Ağırlığı (gr) 0.Hafta	0,106	0,200	0,972	0,559
Vücut Ağırlığı (gr) 3.Hafta	0,095	0,200	0,970	0,488
Vücut Ağırlığı (gr) 6.Hafta	0,077	0,200	0,973	0,587

Tablo 2.2 ve diğer görseller (histogram ve olasılık grafikleri) incelendiğinde SOD2 ile 0-3-6 haftalardaki vücut ağırlığı değişkeni için verilerin normal dağılım gösterdiği ( $p>0,05$ ), TERT, TRF2, NRF2, ve TNF- $\alpha$  değişkenleri için ise nonparametrik dağılım gösterdiği tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ).

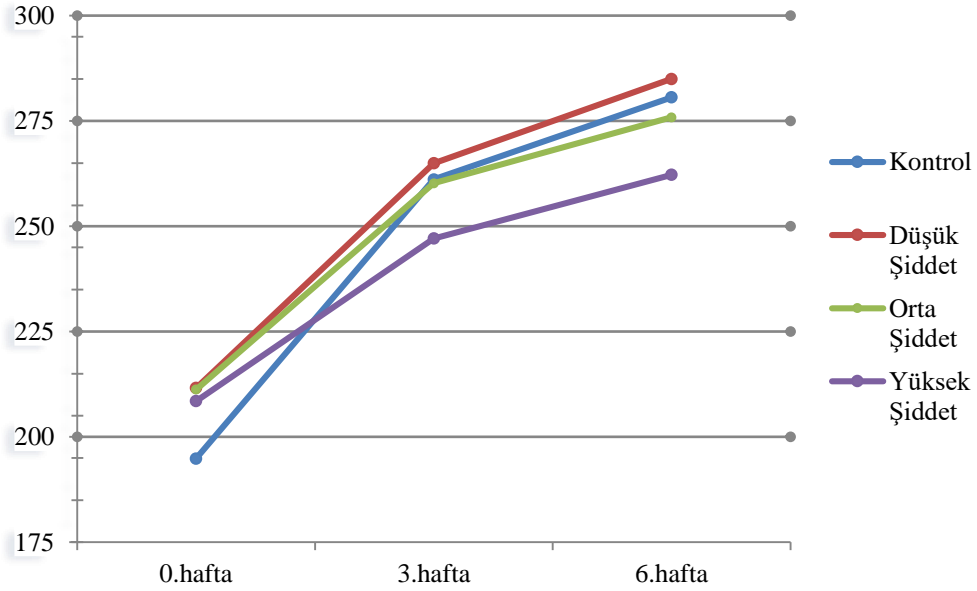
### 3.BULGULAR

Tablo 3.1. Grupların Vücut Ağırlıklarının (0-3-6. Hafta) Karşılaştırılması

Değişkenler	K (n=8) Ort±SS	DŞ (n=8) Ort±SS	OŞ (n=8) Ort±SS	YŞ (n=8) Ort±SS	F-p
Vücut Ağırlığı (gr) 0.Hafta	194,88±17,69	211,63±15,71	211,25±13,13	208,50±13,57	2,187- 0,112
Vücut Ağırlığı (gr) 3.Hafta	261,13±16,91	265,00±17,98	260,25±15,73	247,13±15,47	1,767- 0,176
Vücut Ağırlığı (gr) 6.Hafta	280,63±20,85	285,00±21,34	275,88±20,46	262,25±18,95	1,863- 0,159

K: Kontrol grubu DŞ: Düşük şiddetli egzersiz grubu, OŞ: Orta şiddetli egzersiz grubu, YŞ: Yüksek şiddetli egzersiz grubu.

Tablo 3.1 incelendiğinde gruplar arasında 0.hafta, 3.hafta ve 6.hafta vücut ağırlıkları değişimlerinde kontrol, düşük, orta ve yüksek şiddetli egzersiz grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).



Grafik 3.1. Ratların Vücut Ağırlıklarının Grup-Hafta Değişimi

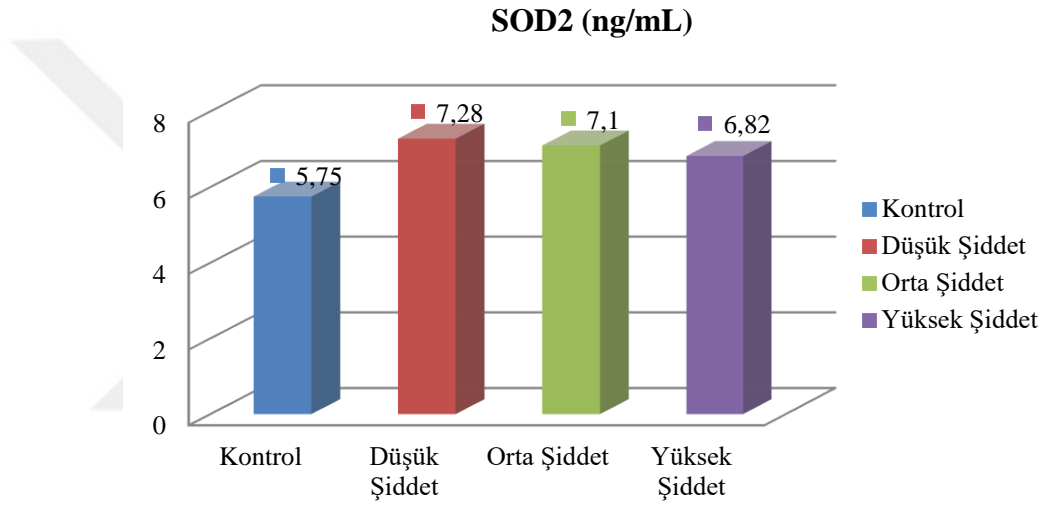
Tablo 3.1’de gruplar arasında vücut ağırlıkları değişimlerinde tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı belirtilmiştir ( $p>0,05$ ), ancak grupların 0.hafta ve 6. hafta arasındaki vücut ağırlık değerlerinin % artışı incelendiğinde

kontrol grubu %44, düşük şiddetli egzersiz grubu %35, orta şiddetli egzersiz grubu %31, yüksek şiddetli egzersiz grubu ise %26'lık bir artış göstermiştir.

Tablo 3.2. Grupların SOD2 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	K (n=8) Ort±SS	DŞ (n=8) Ort±SS	OŞ (n=8) Ort±SS	YŞ (n=8) Ort±SS	F-p (Anlamli fark)
<b>SOD2 (ng/mL)</b>	5,75±1,39	7,28±0,60	7,10±1,01	6,82±0,99	<b>3.482-0.029 (DŞ&gt;K)</b>

K: Kontrol grubu DŞ: Düşük şiddetli egzersiz grubu, OŞ: Orta şiddetli egzersiz grubu, YŞ: Yüksek şiddetli egzersiz grubu. Anlamli farklılık  $p<0,05$



Grafik 3.2. SOD2 Seviyelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Tablo 3.2'de gruplar arasında SOD2 seviyelerinde anlamli farklılığın olduğu ( $p<0,05$ ) ve farklılığın düşük şiddetli egzersiz grubu ile kontrol grubu arasında düşük şiddetli egzersiz grubu lehine olduğu tespit edilmiştir.

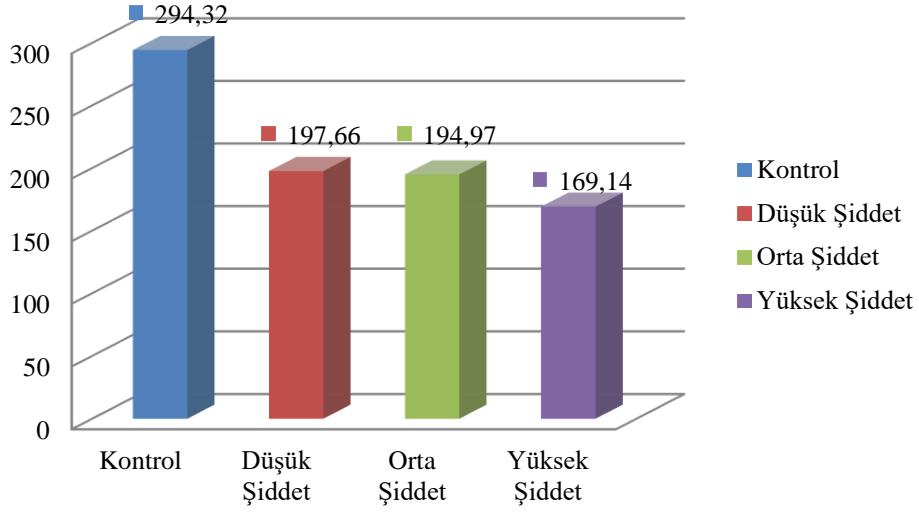
Tablo 3.3. Ratların TNF- $\alpha$ , NRF2, TERT, TRF2 seviyelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	K (n=8)			DŞ (n=8)			OŞ (n=8)			YŞ (n=8)			X <sup>2</sup> -p
	Q1	Medyan	Q3	Q1	Medyan	Q3	Q1	Medyan	Q3	Q1	Medyan	Q3	
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	182,62	276,48	370,79	113,68	179,02	289,50	126,03	157,92	264,58	85,61	158,37	219,22	5,304- 0,151
NRF2 (pg/mL)	8,21	11,17	171,69	9,69	87,89	200,01	8,21	14,46	122,96	8,21	35,86	160,33	1,566- 0,667
TERT (ng/mL)	0,79	1,50	2,12	1,60	2,19	3,19	1,33	1,93	3,70	0,97	1,24	1,79	4,336- 0,227
TRF2 (ng/mL)	0,72	1,51	2,31	1,29	1,83	2,95	1,05	1,29	1,84	0,81	1,19	1,77	3,539- 0,316

K: Kontrol grubu DŞ: Düşük şiddetli egzersiz grubu, OŞ: Orta şiddetli egzersiz grubu, YŞ: Yüksek şiddetli egzersiz grubu.

Tablo 3.3'te gruplararası TNF- $\alpha$ , NRF2, TERT, TRF2 seviyelerinde anlamlı farklılığın olmadığı ( $p>0,05$ ) tespit edilmiştir.

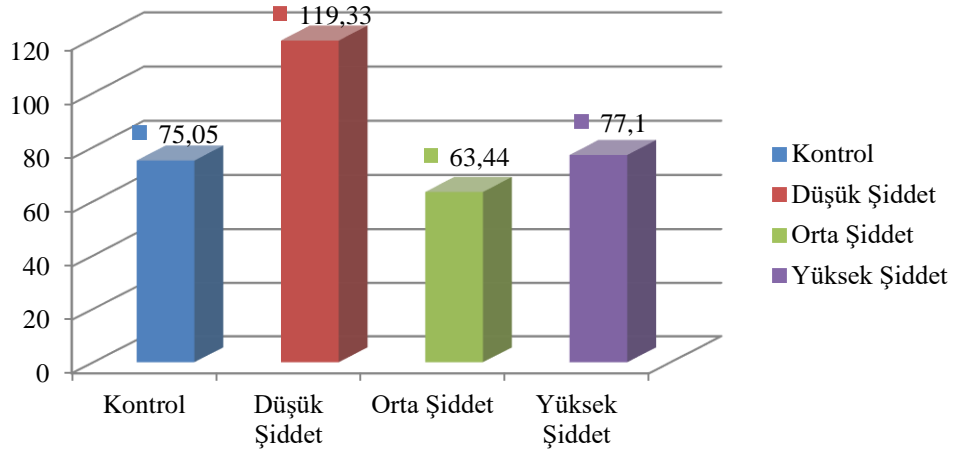
### TNF- $\alpha$ (pg/mL)



Grafik 3.3. TNF- $\alpha$  Seviyelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Tablo 3.3'te belirtildiği gibi grupların TNF- $\alpha$  seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış olsa da gruplar arası ortalamalar incelendiğinde kontrol grubunun TNF- $\alpha$  seviyeleri diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Yüksek şiddet grubunun ise TNF- $\alpha$  seviyeleri Düşük-Orta şiddetli egzersiz gruplarına kıyasla daha düşük olduğu görülmektedir.

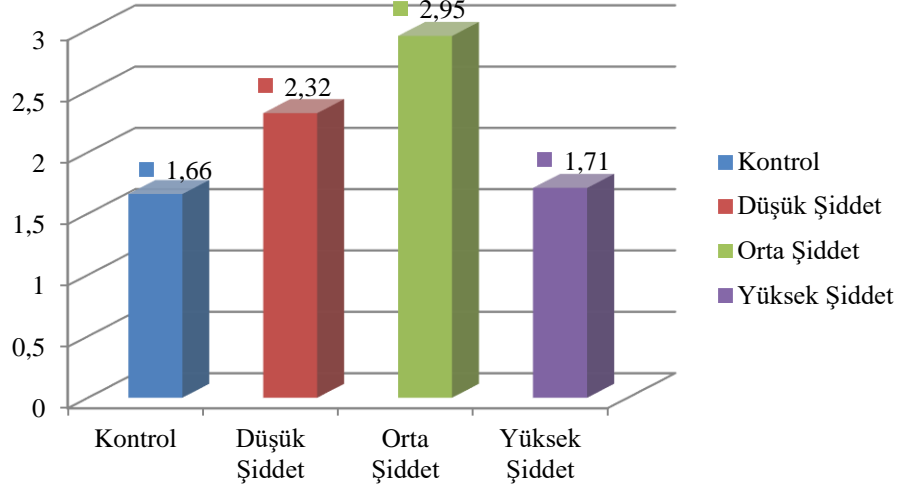
### NRF2 (pg/mL)



Grafik 3.4. NRF2 Seviyelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Tablo 3.3'te belirtildiği gibi grupların NRF2 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış olsa da değerler incelendiğinde düşük şiddetli egzersiz grubunun NRF2 seviyeleri diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur.

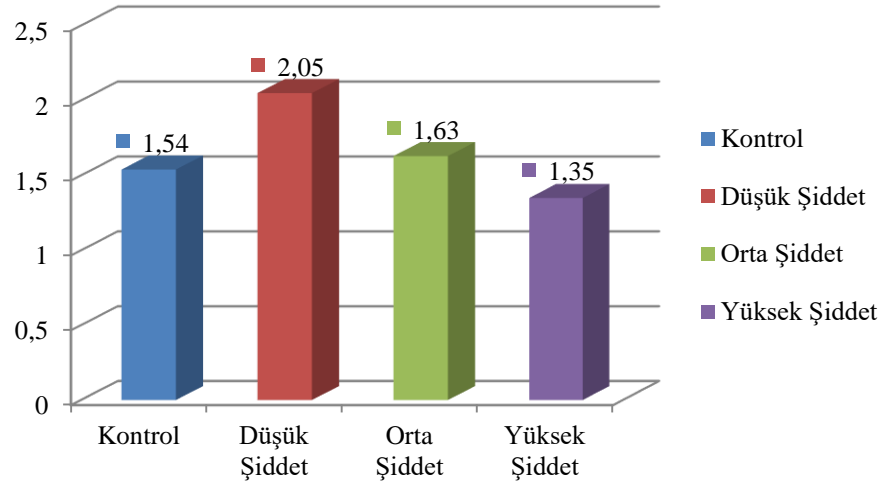
### TERT (ng/mL)



Grafik 3.5. TERT Seviyelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Tablo 3.3'te belirtildiği gibi grupların TERT seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış olsa da gruplar arası ortalamalar incelendiğinde düşük-orta şiddetli egzersiz gruplarının TERT seviyeleri kontrol ve yüksek şiddetli egzersiz grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

### TRF2 (ng/mL)



Grafik 3.6. TRF2 Seviyelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Tablo 3.3'te grupların TRF2 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış olsa da düşük şiddetli egzersiz grubunun TRF2 seviyelerinin diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir.

#### 4. TARTIŞMA

##### Vücut ağırlıkları değişimleri

Araştırma sonuçları incelendiğinde gruplar arasında 0.hafta, 3.hafta ve 6.hafta vücut ağırlıkları değişimlerinde kontrol, düşük, orta ve yüksek şiddetli egzersiz grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 3.1) ( $p>0,05$ ).Ancak grupların 0.hafta ve 6. Hafta arasındaki vücut ağırlık değerlerinin % artışı incelendiğinde kontrol grubu %44, düşük şiddetli egzersiz grubu %35, orta şiddetli egzersiz grubu %31, yüksek şiddetli egzersiz grubu ise %26'lık bir artış göstermiştir. Bu artışlar sıçanların büyüme döneminde olmaları ile açıklanan doğal büyümenin bir sonucu olarak görülmektedir. Vücut ağırlığının enerji tüketimi ve egzersizle değiştiği yaygın olarak bilinmektedir. 8 haftalık eğitimden sonra, obez Zucker sıçanları hem kontrol hem de egzersiz gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir vücut ağırlığı artışı gösterdi, ancak kontrol grubunun vücut ağırlığı değişimine kıyasla egzersiz grubunda vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, egzersizin olumlu bir etkisine işaret etmektedir (Kim ve ark 2013). Gomez ve ark. (2007) 7 haftalık egzersiz programı sonucunda (ilk4-hafta 18m/dk sonraki haftalar 25 m/dk olmak üzere) vücut ağırlığı artışının egzersiz grubunda hareketsiz sıçanlarınkinden önemli ölçüde daha düşük olduğunu belirtmiştir (Gomez-Merino ve ark 2007). Bir başka çalışma orta ve yüksek şiddette 8 hafta boyunca uygulanan egzersiz protokolü sonucunda kilo artışlarını orta ve yüksek şiddet gruplarıyla ( $p=0,005$ ) karşılaştırıldığında kontrol grubunda önemli ölçüde daha fazla olduğunu bildirmiştir (Jiménez-Maldonado ve ark 2019). Bu veriler ve çalışmamızın sonuçları benzerlik göstermekte olup çalışmamızda gerçekleştirilen egzersiz protokollerinin kontrol grubuna kıyasla kilo alımında genel bir azalmaya yol açtığını ve bu etkinin egzersiz yoğunluğuna paralel olarak artış gösterdiği söylenebilir.

##### **Telomeraz ters transkriptaz (TERT) ve telomer tekrar bağlayıcı faktör 2 (TRF2)**

Fiziksel hareketlilik, egzersiz kapasitesi, kan basıncı düzenlemesi, insülin duyarlılığı, yağ oranının azaltılması, lipid profili ve psikososyal, hemodinamik ve inflamatuvar parametrelerde iyileştirmelerle ilişkilidir. Bu etkiler, bireylerin genel sağlık düzeylerinin artmasına katkıda bulunur. Ancak, hücrel sağkalım ve yaşlanma ile ilgili olarak altta yatan moleküler mekanizmalara ilişkin anlayışımız

sınırlıdır. Hücresel düzeyde, telomer biyolojisi yaşlanma sürecinin merkezi bir düzenleyicisidir. Telomerler ve düzenleyici proteinleri, ökaryotik kromozomların her iki ucunda t-döngüsü yapıları oluşturur ve genomu tekrarlayan hücre bölünmeleri sırasında bozulmadan korur (Blasco 2005). Katalitik protein alt birimi telomeraz ters transkriptaz (TERT) ile telomeraz enzimi, telomer kompleksinin ana bileşenidir. t döngüsündeki diğer önemli proteinler arasında, telomerle ilişkili proteinlerle etkileşime giren ve bağlanma platformları görevi gören telomer tekrar bağlayıcı faktörler (TRF'ler) bulunur (van Steensel ve ark 1998). Farklı egzersiz yoğunlukları ile TERT, TRF2 seviyelerini incelediğimiz çalışmamızın sonucunda gruplar arası TERT, TRF2 seviyelerinde anlamlı farklılığın olmadığı ( $p>0,05$ ) tespit edilmiştir (Tablo 3.3). Ancak grupların TERT seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış olsa da gruplar arası ortalamalar incelendiğinde düşük-orta şiddetli egzersiz gruplarının TERT seviyeleri kontrol ve yüksek şiddetli egzersiz grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir. TRF2 seviyelerinde ortalamalar incelendiğinde düşük şiddetli egzersiz grubunun TRF2 seviyelerinin diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir.

Çalışmamıza benzer olarak farklı egzersiz yoğunluklarının(orta veya yüksek yoğunluklu) telomer biyolojisi üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada orta yaşlı fareler 12 hafta boyunca yüzmeye tabi tutulmuştur. Egzersizlerden sonra, yüksek şiddet grubu düşük şiddetli egzersiz grubuyla karşılaştırıldığında shelterin kompleksi ekspresyonunda azalma göstermiştir. Gruplar arasında mTERT ekspresyonu ve telomer uzunluğu açısından hiçbir fark gözlenmemiştir (de Carvalho Cunha ve ark 2018).

Egzersiz farelerde vasküler telomer biyolojisi ve endotel apoptozu üzerindeki etkilerini ve uzun süreli dayanıklılık antrenmanının insanlarda telomer biyolojisi üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada C57/B16 fareleri 3 hafta boyunca gönüllü olarak koşu tekerleğinde egzersiz gerçekleştirmiştir. Egzersiz, hareketsiz kontrollerle karşılaştırıldığında torasik aortta ve dolaşımdaki mononükleer hücrelerde telomeraz aktivitesini yukarı düzenledi, telomer tekrar bağlayıcı faktör 2 (Trf2) ekspresyonunu artırdı. Bu verilerin insanlarda anlamlılığını test etmek için genç ve orta yaşlı atletizm ve saha sporcularının dolaşımdaki lökositlerindeki telomer biyolojisi analiz edilmiştir. Dayanıklılık sporcularından izole edilen periferik kan lökositleri, sedanter bireylere kıyasla artan telomeraz aktivitesi, telomer stabilize edici proteinlerin

ekspresyonunu göstermiştir. Fiziksel aktivitenin farelerde ve insanlarda telomer stabilize edici proteinleri düzenlediği ve böylece stres kaynaklı vasküler apoptozdan koruduğu sonucuna ulaşılmıştır (Werner ve ark 2009). Ayrıca aynı çalışmada egzersizle tetiklenen telomer kompleksi düzenlemesinin bir tesadüf mü yoksa nedensel olarak ilişkili mi olduğunu test etmek için deneyler TERT eksikliği olan farelerde tekrarlanmış ve bu sağ kalım proteinleri üzerindeki egzersiz aracılı etkiler TERT yoksun farelerde bulunamamıştır. Obezite ve egzersizin (10ay) telomer kısalması üzerinde etkisiniaraştıran bir çalışmada bazı dokular egzersizden (aort ve ince bağırsak) sonra önemli ölçüde daha yüksek telomer uzunluğu sergilerken, diğer dokular egzersizden (PBMC'ler ve karaciğer) sonra azalmış telomer göstermiştir. Bu farklılıklara, ilgili telomer düzenleyici genler tert, trf-1 ve trf-2'nin tutarlı bir mRNA ekspresyon örüntüsü eşlik etmemiştir (Semeraro ve ark 2022). Hayvanlarda yapılan mevcut egzersiz çalışmaları arasındaki tutarsızlıklar, kısmen kullanılan hayvan modelleri arasındaki farklılıklarla açıklanabilir. Ek olarak, egzersiz süresi mevcut çalışmalar arasında birkaç hafta ile bir yıl arasında değişmektedir ve bu da karşılaştırılabilirliği sınırlandıran bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır.

Telomer düzenlemesiyle ilgili gen ve mikroRNA ifadesi üzerinde yüksek yoğunluklu egzersizin etkilerini araştırma amacıyla yapılan bir diğer çalışmada, egzersizden sonra, özellikle TERT (telomeraz ters transkriptaz) ve shelterin bileşenleri olmak üzere telomerle ilişkili genlerin ifadesinde anlamlı değişiklikler bulunmuştur. Bu değişiklikler egzersizden hemen sonra ve 24 saat sonra ölçülmüştür ve egzersizin telomerlerdeki koruyucu mekanizmaları artırabileceğini düşündürmektedir. Çalışmada, TRF2 (Telomer Repeat Binding Factor 2) gen ifadesinin egzersiz sonrası değişimi incelenmiştir. Egzersizden hemen sonra, TRF2 gen ifadesinde önemli bir artış gözlemlenmiştir. Bu artış, telomer koruma mekanizmalarının bir parçası olarak, egzersiz sonrası hücrel stresin yönetilmesine yardımcı olabilir. Ancak, bu artışın 24 saat sonra bazal seviyelere döndüğü belirtilmiştir (Mandal ve ark 2022).

Telomer uzunluğundaki yaşa bağlı azalmaların dayanıklılık egzersizi ve maksimal aerobik egzersiz kapasitesi (maksimum oksijen tüketimi, VO<sub>2</sub>max) ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için, genç (18-32 yaş; n = 15, 7 erkek) ve yaşlı (55-72 yaş; n = 15, 9 erkek) hareketsiz ve genç ( n = 10, 7 erkek) ve yaşlı ( n = 17,

11 erkek) dayanıklılık egzersizi yapmış sağlıklı yetişkin gruplarını inceleyen bir diğer çalışma telomer uzunluğunun yoğun aerobik egzersiz yapan sağlıklı yaşlı yetişkinlerde korunduğunu ve maksimum aerobik egzersiz kapasitesi ile pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (LaRocca ve ark 2010). Artan kanıtlar, düzenli düşük, orta yoğunluklu fiziksel aktivitenin lökosit telomer uzunluğu kısalmasının gerilemesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Genç elit sporcular ve sağlıklı sigara içmeyen, fiziksel olarak aktif olmayan kontroller arasındaki lökosit telomer uzunlukları incelenmiş ve elit sporcuların ortalama olarak kontrol deneklerinden daha yüksek telomer uzunluklarına sahip olduğu bildirilmiştir (Muniesa ve ark 2017). Literatürde farklı şiddetlerin telomer sağlığını nasıl etkilediğine dair yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Ancak farklı egzersiz biçimlerinin farklı hücresel etkiler gösterip göstermediğini inceleyen Werner ve ark. dayanıklılık egzersizi, aralıklı yüklenme ve direnç egzersizlerinin telomeraz aktivitesi ve telomer uzunluğu üzerindeki etkilerini incelemiştir. 6 aylık egzersiz sonucunda kan mononükleer hücrelerindeki telomeraz aktivitesi, her iki dayanıklılık egzersiz grubunda iki ila üç kat artmış, ancak direnç egzersizleri ile artış göstermemiştir (Werner ve ark 2019).

Literatürde akut egzersiz modelleri ile telomer sağlığı ilişkisini inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Telomeraz ve shelterin proteinlerinin akut egzersize verdiği yanıtlardaki yaşa ve cinsiyete bağlı farklılıklara dikkat çeken bir diğer çalışmada (Cluckey ve ark 2017), genç (22 +/- 2y, n = 11) ve yaşlı (60 +/- 2y, n = 8) erkekler ve kadınlar 30 dakikalık bisiklet turu gerçekleştirmişlerdir. Egzersiz, grupların tamamında önemli bir hTERT yanıtı oluşturmuştur ( $p < 0,05$ ) ve genç grupta yaşlı gruba kıyasla daha fazla artış bulunmuştur. TRF2 egzersize yanıt olarak değişmemiş, ancak yaşlı bireylerin 60. dakikada daha yüksek bir TRF2 yanıtına sahip olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ). Yaştan bağımsız olarak beklenmedik bir cinsiyet farkı dikkat çekmiştir; erkeklerin akut egzersize karşı kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha büyük hTERT ve TRF2 yanıtları bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Bu veriler, yaşlanmanın yüksek yoğunluklu egzersize yanıt olarak zayıflamış telomeraz aktivasyonu ile ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Bir diğer akut egzersiz modeli (%80'lik zirve oksijen alımıyla 30 dakika koşu) yirmi iki sağlıklı erkekte (ortalama yaş = 24,1 ± 1,55 yıl) telomerik genlerin indüklenen yanıtı araştırılmıştır. Telomeraz ters transkriptaz ( TERT ) mRNA (P =0,001) ekspresyonu, egzersizden sonra beyaz kan hücrelerinde artış göstermiştir (Chilton ve ark 2014). 7 günde yedi maratonluk

fizyolojik stresi tamamlayan deneklerde ( n = 8, ortalama yaş = 44 yıl) shelterin kompleksi içindeki ve kompleksle ilişkili proteinlerin mRNA ve protein seviyelerini inceleyen bir çalışmada son maratondan 22 ila 24 saat sonra alınan kan örneklerinde, üç shelterin protein mRNA seviyesinde (TRF1, TRF2 ve Pot-1, P < 0,05) bir artış bulunmuştur. Yedi günlük ultra koşu, PBMC'lerde bulunan ortalama telomer uzunluğunda, telomeraz aktivitesinde, hTert mRNA'sında veya hterc mRNA'larında bir değişikliğe yol açmamıştır (Laye ve ark 2012). Bir diğer çalışma akut bir egzersiz sonrası farelerin kalp dokusu ve kalp hücrelerinde TRF1 ve TRF2 protein ve mRNA seviyelerinde artış gözlemlemiştir. Bu veriler, fizyolojik stresörlerin kalp dokusunu nasıl yeniden şekillendirdiğine ve egzersizle aracılık edilen erken adaptif bir yanıtın telomer uzunluğunu nasıl koruyabildiğine ve/veya telomer koruyucu genlerin yukarı düzenlenmesi yoluyla kalp genomunu nasıl stabilize edebileceğine dair öngörüler sağlar (Ludlow ve ark 2017).

Telomer sağlığı ve kanser ilişkisi sıklıkla çalışılmıştır. Düşük riskli prostat kanseri olan 30 erkek katılımcı grubuna uygulanan 3 aylık kapsamlı yaşam tarzı değişikliğinin, düşük yağlı diyet orta düzeyde aerobik egzersiz (haftada 6 gün, günde 30 dakika yürüyüş) ile birlikte periferik kan mononükleer hücrelerinde telomeraz aktivitesini arttırdığı bulunmuştur (Ornish ve ark 2008).

Yukarıda bahsedilen çalışmalar ve çalışmalarımızın sonuçları incelendiğinde telomeraz aktivitesi, TERT seviyeleri, TRF2 seviyeleri ve telomer uzunluklarının genel olarak egzersize olumlu yanıtlar oluşturduğu görülmektedir. Bu değişimlerin genel sağlık ve yaşlanmayla ilgili sonuçlar üzerinde olumlu bir etkisi olabileceğini belirtmek de önemlidir. Çalışmamızda TERT ve TRF2 seviyelerinin egzersize cevaplarının altındaki nedenler düşünüldüğünde; birkaç oksidatif stres geninin hem telomer aşınması hem de biyolojik yaşlanma ile bağlantılı olduğunu belirlenmiştir (Starr ve ark 2008). Daha kısa lökosit telomerleri ile artmış oksidatif stres arasında korelasyonlar diyabetiklerde de bildirilmiştir (Salpea ve ark 2010, Ma ve ark 2013). Dahası, telomer uzunluğu, hipertansif bireylerde Framingham Kalp Çalışması Kohortu'nda oksidatif stresle ters orantılıydı (Demissie ve ark 2006). Aslında, telomer uzunluğu kronik oksidatif stresin potansiyel bir belirteci olarak öne sürülmüştür çünkü sürekli oksidatif stres telomerik DNA'nın onarım mekanizmalarını tehlikeye atabilir (Houben ve ark 2008). Kronik egzersizin oksidatif stresi azaltabileceği ve dolayısıyla telomerleri aşırı ROS'un neden olduğu kısalmaya

karşı koruyabileceği öne sürülmüştür (Radak ve ark 2008). Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde gruplar arasında antioksidan parametrelerden SOD2 seviyelerinde anlamlı farklılığın olduğu ( $p<0,05$ ), NRF2 seviyelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış olsa da değerler incelendiğinde düşük şiddetli egzersiz grubunun NRF2 seviyeleri diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Antioksidan seviyelerindeki bu değişiklikler yukarıda belirtildiği gibi oksidatif stresin azalmasının telomer sağlığını olumlu yönde etkilediği hipotezini desteklemektedir.

Kronik inflamasyonun hafifletilmesi, egzersiz ve fiziksel aktivitenin telomerler üzerindeki koruyucu etkileri için başka bir potansiyel mekanizma olarak düşünülebilir. Örneğin, kronik sistemik inflamasyon, telomer aşınma oranını artıran beyaz kan hücresi (WBC) dönüşümünü artırır (Khan ve ark 2012). WBC dönüşümü arttıkça, hematopoietik kök hücre bölünmesi aktive olur, hücre replikasyonu artırır ve daha sonra telomer kısalmasına yol açar. Ayrıca parametrelerimizden biri olan proinflamatuvar sitokin tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$ , telomerazı aşağı düzenleyerek telomer kısalmasına neden olabilir (Khan ve ark 2012). Kısalmış lökosit telomerleri, hem interlökin (IL)-6 hem de TNF- $\alpha$ 'nın yüksek konsantrasyonlarıyla ilişkilendirilebilir. Tablo 3.3'te belirtildiği gibi grupların TNF- $\alpha$  seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış olsa da gruplar arası ortalamalar incelendiğinde egzersiz gruplarının TNF- $\alpha$  seviyeleri diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur bu bulgular TERT ve TRF2 seviyeleri ile ilişkilendirilebilir.

Bu etkilerin yanında egzersiz, hücresel düzeyde bir adaptasyon sürecini tetikler. Hücreler strese adapte olmaya çalışırken bazı genlerin, özellikle telomer sağlığıyla ilişkili genlerin ekspresyonunu artırabilir. Bu adaptif mekanizma ile TRF2 ve TERT artışı meydana gelmiş olabileceği düşünülebilir.

### **Süperoksit dismutaz 2 (SOD2) ve NRF2**

Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde (Tablo 3.2) gruplar arasında SOD2 seviyelerinde anlamlı farklılığın olduğu ( $p<0,05$ ) ve farklılığın düşük şiddetli egzersiz grubu ile kontrol grubu arasında düşük şiddetli egzersiz grubu lehine olduğu tespit edilmiştir. Grupların NRF2 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış olsa da değerler incelendiğinde düşük şiddetli egzersiz

grubunun NRF2 seviyeleri diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur.

Metabolik sendrom üzerine yapılan bir inceleme, aerobik egzersizin metabolik sendrom yönetimi için en etkili farmakolojik olmayan araç olabileceğini ve bu iyileşmenin büyük ölçüde oksidatif stres modülasyonu yoluyla gerçekleştiğini öne sürmüştür (Otani 2010). Fiziksel egzersizin egzersiz yapılan kasın antioksidan kapasitesini artırdığı ve bunun da redoks durumunun pozitif adaptif uyarılarını indüklediği iyi bilinmektedir (Finaud ve ark 2006, Sachdev ve Davies 2008, Gomes ve ark 2012). Fiziksel egzersizin redoks dengesi ve MnSOD üzerindeki etkisi birçok araştırmanın konusu olmuştur. Orta şiddetde egzersizlerin sıçan soleus kasının antioksidan enzim sistemine etkisini inceleyen bir çalışma Mn-SOD ve Cu,Zn-SOD değerlerinde artış tespit etmiştir (Oh-ishi ve ark 1998). Bir diğer çalışma dayanıklılık antrenmanının Mn ve Cu-Zn süperoksit dismutazın (SOD) mRNA seviyeleri üzerindeki etkileri sıçan iskelet kasında incelemiştir. Günde 2 saat, haftada 5 gün, 10 hafta boyunca 27 m/dk ve %12 eğimde koşu bandında koşmayı içeren şiddetli antrenman, Mitokondriyal (Mn) SOD aktivitesini %80 ( P < 0,05) oranında arttırmıştır. Bununla birlikte, kasların hiçbirinde Mn SOD mRNA seviyesinde bir değişiklik bulunamamıştır (Hollander ve ark 1999).Dört haftalık düşük şiddetli (14m/dk) dayanıklılık antrenmanından sonra sıçan gastrocnemiusunun mitokondriyal süperoksit dismutaz (MnSOD), aktiviteleri üzerindeki etkilerini değerlendiren bir diğer çalışmada MnSOD değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında egzersiz grubunda önemli ölçüde artış göstermiştir(Pansarasa ve ark 2002).Genç ve yaşlı ratların kalp ve yağ dokusundaki Mn-SOD değerleri incelendiğinde yaşlı ratlarda Mn-SOD ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiş şiddetli egzersiz (30m/dk) sonrası ise yaşlı grupta hem kalp hem de yağ dokusundaki Mn-SOD seviyeleri önemli ölçüde artış göstermiştir (Ferrara ve ark 2007).Kalpte ısıya ve egzersize karşı stres tepkisi yaşanmayla beraber azalsada, son veriler akut veya kısa süreli egzersizin süperoksit dismutazın (MnSOD) Mn izoformunu arttırdığı ve bunun oksidatif stresi azaltarak iskemi-reperfüzyon hasarına ve hücre ölümüne karşı koruma sağlayabileceğini göstermektedir (Bresciani ve ark 2015). Bu doğrultuda genç kontrol, genç egzersiz, yaşlı kontrol ve yaşlı egzersiz gruplarından oluşan bir çalışmada egzersiz grupları toplam 12 hafta boyunca haftada 5 gün, günde 60 dakika(orta şiddet) koşu bandında egzersiz gerçekleştirmişlerdir. Yaşlı grupta 12 haftalık egzersiz eğitimi ile sol ventriküldeki MnSOD protein ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı artış

göstermiştir (+%43). Egzersiz ayrıca yaşlı ve genç sıçanların sol ventriküllerindeki MnSOD aktivitesini arttırmıştır. Ayrıca yaşlanan kalpte MnSOD'nin yukarı regülasyonu, oksidatif stres seviyelerinin azalmasıyla doğrudan ilişkili bulunmuştur (Lawler ve ark 2009). Artan oksidatif stres ve antioksidan enzimlerdeki azalmanın miyokard enfarktüsünün patofizyolojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bir başka çalışmalarda miyokard enfarktüsü geçirdikten 1 hafta sonra başlayan orta şiddetde koşu bandı egzersizlerinin (16 m/dk ve 50dk) SOD (MnSOD) için mRNA düzeyinin hareketsiz gruba kıyasla önemli ölçüde arttığını gösterdi (Xu ve ark 2010). Çalışmalar genel olarak egzersizden sonra ve farklı deney koşulları altında egzersiz şiddetinden bağımsız olarak MnSOD'nin arttığını bildirmiştir ve çalışmamızı destekler niteliktedir. Ancak çalışmamızın bulguları incelendiğinde düşük şiddette gerçekleştirilen egzersizlerin SOD2 seviyelerini daha anlamlı etkilediği sonucuna varılmıştır.

Egzersizin faydalı etkilerinin çoğu, diğer oksidatif stres parametremiz olan nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör-2'nin (Nrf2) glikoz metabolizmasını aktive etmesinin etkisinden kaynaklanır. Nrf2, hücrel anti-oksidatif kapasitenin temel bir denetleyicisidir (Fasipe ve Laher 2023). ROS düzeylerindeki artış, egzersiz sırasında Nrf2'nin ana aktivatörlerinden biridir. Egzersiz sırasında Nrf2 aktivasyonunda ROS'un rolü, farelerde egzersiz performansının temel düzenleyicisi olarak ROS üreten NADPH oksidaz-4'ün (Nox4) tanımlanmasıyla ivme kazanmıştır. Miyokardiyal Nox4 düzeyleri akut egzersiz sırasında artar ve çoklu endojen antioksidanların indüklenmesiyle Nrf2 aktivasyonunu tetikler. Kardiyomiyosit spesifik Nox4 eksikliği olan (csNox4KO) fareler, egzersiz kaynaklı Nrf2 aktivasyonunda kayıp, kardiyak oksidatif stres gösterir ve egzersiz performansında azalma vardır (Hancock ve ark 2018). Nrf2'nin, atriyalarda yüksek yoğunluklu egzersiz stresi altında redoks sinyallemedeki rolünü araştıran bir çalışmada normal ve Nrf2 yoksun fareler 20 aylıkken 6 hafta boyunca yüksek yoğunluklu egzersize tabi tutulmuştur. Yüksek yoğunluklu egzersize yanıt olarak, normal farelerle karşılaştırıldığında Nrf2 yoksun farelerde bozulmuş antioksidan durum ve derin oksidatif stres ve atriyal hipertrofi gözlenmiştir (Kumar ve ark 2016). Yaşlanma, kardiyomiyositlerde reaktif oksijen/azot türlerinin (ROS/RNS) birikmesini teşvik eder, bu da kasılma disfonksiyonuna ve kardiyak anormalliklere yol açar. Fare kalplerinde Nrf2-antioksidan mekanizmalarının ve redoks homeostazının yaşa bağlı

düzenlenmesini ve egzersizin etkisini araştıran Gounder ve ark. 6 hafta boyunca orta düzeyde egzersizin (10m/dk, günde 45 dakika) yaşlanan kalpteki Nrf2'nin nükleer seviyelerini ve hedef antioksidanlarını genç farelerde görüldüğü gibi neredeyse normal seviyelere yükseltmiştir (Gounder ve ark 2012). Bu gözlemler, düşükşiddette aerobik egzersizlerin Nrf2 fonksiyonunun ve endojen sitoprotektif mekanizmaların artırılmasının yaşa bağlı ROS/RNS ile mücadele edebileceğini ve miyokardiyumu oksidatif stres hastalıklarından koruyabileceğini düşündürmektedir. Bir diğer çalışmada akut egzersiz stresinin fare kalplerinde Nrf2/ARE sinyalleme sisteminin aktivasyonuna ve ardından antioksidan savunma yollarının güçlenmesine yol açtığı bildirilmiş ve kalbi oksidatif stres kaynaklı kardiyovasküler komplikasyonlardan korumak için egzersizin potansiyel bir hedef olduğu söylenmiştir (Muthusamy ve ark 2012). Bu bulgular egzersize bağlı Nrf2 düzenlemelerinin kalp sağlığı ile ilişkisini ortaya koymaktadır.

George ve ark. (2009) tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışmada yaşlı sıçanlardan oluşan egzersiz grubu, 12 hafta boyunca (12 m/dk, 15 derece eğitim, 5 gün/hafta) orta şiddetli koşu bandı egzersizine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak böbrek proksimal tübüllerinde nükleer eritroid ilişkili faktör (Nrf)-2 seviyeleri egzersiz yapan yaşlı sıçanlarda artış göstermiş ve buna antioksidan enzim süperoksit dismutaz aktivitesinde ve ekspresyonunda bir artış eşlik etmiştir (George ve ark 2009).

Wang ve ark.tarafından yürütülen çalışma, ICR/CD-1 farelerinde iskelet kasındaki antioksidan yanıtı aktive etmek için akut egzersizin sinyal yolları üzerinde uyguladığı etkiyi değerlendirmiştir. Çalışmanın temel bulgusu, akut egzersizin Nrf2 geninin ifadesinde ve Nrf2 proteinlerinin, CuZnSOD ve MnSOD'nin üretiminde bir artışa neden olmasıydı. Başka bir deyişle, akut egzersiz H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretimini teşvik ederek Nrf2 yollarının aktivasyonunu indükler (Wang ve ark 2016). Benzer şekilde Redoks duyarlı transkripsiyon faktörü nükleer faktör eritroid türevi 2'nin (NFE2L2) akut egzersiz ve antrenmanla indüklenen mitokondriyal biyogenez ve antioksidan yanıtındaki rolünü belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada, ROS ve NO'nun fare iskelet kası ve kas hücrelerinde akut egzersizle indüklenen NFE2L2 ekspresyonunu düzenlediğini bildirmişlerdir. Ayrıca NFE2L2 eksikliğinin fare gastronemius kasında mitokondriyal biyogenez belirteçleri, nükleer solunum faktörü 1 (NRF-1) ve mitokondriyal transkripsiyon faktörü A (mtTFA) ve antioksidanlar süperoksit

dismutaz (SOD) 1 ve 2'nin mRNA'sında normal akut koşu bandı egzersiziyle indüklenen artışları ve katalazı engellediğini bildirmişlerdir. Dahası, 5 haftalık koşu bandı egzersizi eğitimi NFE2L2 eksikliği olan farelerde, normalfarelere kıyasla egzersiz kapasitesi ve tüm vücut enerji harcamasının yanı sıra iskelet kası mitokondriyal kütlesi ve SOD aktivitesi azalmıştır (Merry ve Ristow 2016).

Özellikle farklı egzersiz sürelerini takiben Keap1-Nrf2-ARE yolağı aktivasyonundaki değişikliklere odaklanılan bir diğer çalışmada fareler (C57BL/6J, iki aylık) bir saatlik ve altı saatlik koşu bandı egzersizleri gerçekleştirmiş, altı saatlik egzersizden sonra iskelet kasında Keap1-Nrf2-ARE yolağı aktivasyonunda artış görülürken, bir saatlik egzersiz grubunda ise Keap1-Nrf2-ARE yolağı aktivasyonunda bir değişiklik olmadı. Bu çalışma sonucunda Keap1-Nrf2-ARE yolağı aktivasyonundaki ve hedef genlerinin mRNA ifadelerindeki değişikliklerin egzersiz süresine bağlı olduğu, daha uzun sürenin daha yüksek tepkilerle ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Li ve ark 2015).

İnsanlar üzerinde Nrf2 ile ilgili yürütülen çalışmalar kısıtlıdır. Farklı antrenman şiddetlerinin SOD (Süperoksit Dismutaz) ve Nrf2 değerleri üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmada katılımcılar, yüksek yoğunluklu interval antrenman ve sabit yükteki aerobik egzersiz olmak üzere iki farklı 30 dakikalık bisiklet protokolü uygulamışlardır. Her iki protokol sonrasında Nrf2 seviyelerinde anlamlı artışlar olduğunu gösterilmiştir ( $P < .01$ ). Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ve aerobik egzersizin egzersiz yoğunluğundan bağımsız olarak nükleer Nrf2 aktivasyonunu ortaya çıkardığını belirtmişlerdir (Done ve ark 2017). Obez ve tip 2 diyabetli hastalarda kilo kaybının inflamatuvar sitokin ve oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkilerini tespit etmek için gerçekleştirilen çalışmada süperoksit dismutaz (SOD) ve değerleri anlamlı olarak artış göstermiştir (Abd El-Kader ve Al-Dahr 2016). Yaşla ilişkili antioksidan yanıtındaki düşüşün, kısmen Nrf2-Keap1 redoks sinyallemedeki işlev bozukluğundan kaynaklanıp kaynaklanmadığını ve aktif bir yaşam tarzının, Nrf2-Keap1 sinyallemesinin aktivasyonu yoluyla iskelet kası hücrel redoks durumunu koruyup koruyamayacağını değerlendiren bir çalışma (Safdar ve ark 2010), eğlence amaçlı aktif bir yaşam tarzının, yaşlıların iskelet kaslarında Nrf2 aracılı antioksidan yanıt aktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, hareketsiz bir yaşam

tarzının, esas olarak hücre içi ortamı reaktif oksijen türleri aracılı toksisiteye yatkın hale getiren Nrf2–Keap1 redoks sinyalleşmesinin düzensizliğine neden olduğu sonucuna varılmıştır (Safdar ve ark 2010). Aerobik egzersizlerden farklı olarak tek bir eksenrik egzersizin NRF2'nin artışı ile ilişkisini belirlemek için dokuz sağlıklı, rekreasyonel olarak aktif erkek eksenrik çalışmaları tamamlamış ve bu egzersizlerin NRF2 nükleer içeriğinde %40,1 artışa ( $p < 0,05$ ) neden olduğu belirlenmiştir (MacNeil ve ark 2011).

Egzersizler yoluyla indüklenen oksidatif stresteki artışlar Nrf2 aktivasyonunu uyarır ve düzenli egzersizde olduğu gibi tekrar tekrar uygulandığında, endojen antioksidan savunmalarının yukarı düzenlenmesine ve genel olarak nükleik asitlere, proteinlere ve lipitlere oksidasyonun zarar verici etkilerine karşı koyma yeteneğinin artmasına yol açabilir. SOD2, mitokondride üretilen reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize eden bir enzimdir. Egzersiz sırasında artan enerji ihtiyacı nedeniyle mitokondriyal faaliyet hızlanır, bu da ROS üretimini artırır. Vücudun, ROS dengesini sağlamak için mitokondriyal antioksidan savunma mekanizmalarını, özellikle SOD2 seviyelerini arttırdığı düşünülebilir. Egzersiz sırasında artan glukoz metabolizması, pentoz fosfat yolu üzerinden NADPH üretimini teşvik eder. NADPH, hücre içi redoks dengesini sağlayan temel bir molekül olup, antioksidan savunma enzimleri için gereklidir. Nrf2 aktivasyonu, NADPH üretimini destekleyerek ROS'un nötralize edilmesine katkıda bulunur. SOD2 aktivitesinin artışı da bu süreçle uyumlu olarak geliştiği düşünülebilir.

Hayvan çalışmalarının bir uyarısı, genellikle yalnızca iki zaman noktasının mevcut olmasıdır (egzersiz öncesi/sonrası müdahale). Nrf2 tarafından düzenlenen genlerin ve proteinlerin çoğu farklı tepki zamanlarına sahip olabilir, bu nedenle genel değişimi yakalamak için birden fazla zaman noktasına ihtiyaç duyulabilir. Bunlar gelecekteki çalışmalarda daha fazla açıklığa kavuşturulmalıdır.

Akut veya kronik olsun, düşük-orta yoğunlukta düzenli egzersiz modellerini içeren çeşitli çalışmalarda, düşük-orta yoğunluklu egzersizin faydaları farklı organ ve sistemlerdeki Nrf2 ifadesi ve SOD2 ile açıkça ortaya koyulmuştur.

## Tümör nekroz faktörü- $\alpha$

Tablo 3.3'te belirtildiği gibi grupların TNF-  $\alpha$  seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış olsa da gruplar arası ortalamalar incelendiğinde kontrol grubunun TNF-  $\alpha$  seviyeleri diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Yüksek şiddet grubunun ise TNF-  $\alpha$  seviyeleri Düşük-Orta şiddetli egzersiz gruplarına kıyasla daha düşük olduğu görülmektedir.

Sağlıklı yetişkin kadınlarda altı ay boyunca haftada üç gün aerobik egzersiz (HRmax %70-80'inde) plazma TNF- $\alpha$  seviyesini istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (P = 0,28), egzersiz yapanlarda ve kontrol grubunda sırasıyla %17,1 ve %10,8 oranında azaltmıştır (Abdollahpour ve ark 2017). Benzer katılımcı grubu ve egzersiz programı ile yapılan 1 yıllık çalışmada TNF- $\alpha$  seviyelerinde değişiklik gözlemlenmedi (Friedenreich ve ark 2012). Altmış iki postmenopozal kadın grubunda (65-85 yaş arası) laktat eşiğine karşılık gelen egzersiz yoğunluğunda 12 hafta boyunca gerçekleştirilen egzersizler sonucu TNF-  $\alpha$  seviyelerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (Nishida ve ark 2015).

Yukarıdaki bulguların aksine yaşları 58-78 arasında değişen 79 sağlıklı hareketsiz postmenopozal kadının katıldığı, 24 haftalık (haftada üç kez HR max'ın %65'ine kadar) aerobik egzersiz programlarının TNF-  $\alpha$  seviyelerinde anlamlı düşüğe neden olduğu bildirilmiştir (Tartibian ve ark 2011). Katılımcı grubunu postmenopozal kadınların oluşturduğu bir diğer çalışma, 16 hafta boyunca haftada 3-4 gün, günde 25-30 dakika, düşük-orta yoğunluklu koşu bandı antrenmanının TNF- $\alpha$  seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürdüğünü tespit etmiştir (Tartibian ve ark 2015). Bu tutarsızlığın olası nedenleri muhtemelen egzersiz tipindeki farklılıklar (örn. aerobik ve direnç), çalışma katılımcıları arasındaki farklılıklar (örn. yaş, cinsiyet, sağlık durumu ve başlangıç inflamasyonu), egzersiz protokollerindeki farklılıklar (örn. yoğunluk, sıklık ve müdahale süresi) veya yetersiz bulgular olarak düşünülebilir.

Tnf-a tip 2 diyabetli hastalarda insülin direnci ile pozitif ilişkilidir ve bu nedenle diyabetli hastalarda sıklıkla çalışılmış bir proinflamatuvar olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabetle birlikte TNF-  $\alpha$  seviyelerinde artış görülen farelerde, yüzde egzersizinin (4 haftalık) nekroz faktörü- $\alpha$  seviyelerini anlamlı bir şekilde düşürdüğü

belirtilmiştir (Gilak-Dalasm ve ark 2021). Obez ve tip 2 diyabetli hastalarda kilo kaybının inflamatuvar sitokin ve oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkilerini tespit etmek için gerçekleştirilen çalışmada tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), aerobik egzersiz yapan hastalarda anlamlı olarak azalmıştır (Abd El-Kader ve Al-Dahr 2016).Tip-2 diyabetli orta yaşlı kadın hastalarda 12 haftalık orta yoğunluklu aerobik antrenman grubunun TNF- $\alpha$  değerleri kontrol grubuna göre önemli bir azalma göstermiştir (P = 0,01) (Saghebjo ve ark 2018). Daha uzun süreli (6 aylık)aerobik bir egzersiz programının tip 2 DM'li hastalarda tnf-a seviyelerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı antrenman programının sonunda elde edilen kilo kaybının, TNF- $\alpha$  değişimine aracılık etmek için yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır(Kadoglou ve ark 2007).Tip 2 diyabetli hastalarda(n=48) 12 haftalık antrenmandan sonra 3 farklı egzersiz biçiminin (aerobik grup,direnç grubu, kombine (aerobik ve direnç) inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkilerini karşılaştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada tümör nekroz faktörü-  $\alpha$  aerobik egzersiz gruplarında değişiklik göstermezken sadece direnç grubunda arttı, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi(Jorge ve ark 2011). Sedanter 59 akademisyen ile gerçekleştirilen direnç egzersizlerinin tnf-a seviyelerini anlamlı olarak etkilemediği bildirilmiştir (Higham ve ark 2023). Bu çalışmaların aksine direnç egzersizlerin tip-2 diyabetli hastalarda tnf-  $\alpha$  seviyeleri üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada tnf-a seviyelerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur (Balducci ve ark 2010). Yaşlı kadınlarda orta yoğunluklu direnç antrenmanlarının dolaşımdaki tümör nekroz faktörü alfa üzerine etkisini inceleyen bir çalışma serum TNF- $\alpha$  seviyesinin %37 oranında azaldığını bildirmiştir.

Çalışmamıza benzer olarak ratlarda hem yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanın, hem de orta yoğunluklu sürekli antrenmanın (12 hafta) tnf-a seviyelerinde düşüşe sebep olduğu, 2 aylık antrenmansız kalmanın ardından tekrar artış gösterdiği bulunmuştur (Rahim ve ark 2024). Sağlıklı sıçanlarda orta yoğunluklu ve yüksek yoğunluklu kronik egzersiz grupları kontrol gruplarına göre daha düşük TNF- $\alpha$  plazma seviyeleri göstermiştir (Jiménez-Maldonado ve ark 2019).

Çalışmamızdan farklı olarak direnç antrenmanlarının ve yüksek protein diyetinin tnf-a üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada 12 haftanın sonunda, direnç grupları kontrol gruplarına kıyasla TNF- $\alpha$  seviyelerinde önemli bir düşüş göstermiştir ve bu değişimin egzersizin bir etkisi olduğunu ve protein alımından

etkilenmediği bildirilmiştir (Nogueira ve ark 2022). Kan damarlarını çevreleyen bir yağ dokusu türü olan perivasküler yağ dokusu, kan damarı duvarlarının aktif bir bileşeni olarak kabul edilir ve vasküler homeostazda rol oynar (Siegel-Axel ve Häring 2016). Egzersizin vasküler fonksiyon üzerindeki yararlı etkilerinin perivasküler yağ dokusu ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada perivasküler yağ dokusunun azalmasının oksidatif stres ve inflamasyon üzerindeki etkileri incelenmiş ve düşük şiddetli 8 haftalık egzersiz protokolünün sonucunda (10 m/dk) TNF- $\alpha$  seviyelerinde anlamlı düşüşler bulunmuştur (Wang ve ark 2020).

Çeşitli hastalıklarda inflamatuvar faktörlerin egzersiz ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda bulunmaktadır. Alzheimer hastalığının bir modeli olarak trimetilin kaynaklı hipokampal dejenerasyon oluşturulan ratlarda orta şiddetde aerobik antrenmanların hipokampal TNF- $\alpha$  seviyelerini düşürdüğü tespit edilmiştir (Baziyar ve ark 2016). Benzer şekilde yüzme egzersizi alzheimer benzeri hastalığı olan farelerde hipokampal TNF- $\alpha$ 'yı azalttı (Bashiri ve ark 2020). Bir başka çalışmada yüzme egzersizi yüzme egzersizi yapılmayan gruba kıyasla kronik stres oluşturulmuş farelerde TNF- $\alpha$  düzeylerini önemli ölçüde azalttı ( $P < 0,05$ ) (Liu ve ark 2013). 16 haftalık kronik orta yoğunluklu egzersizin (18m/dk), hipertansiyonu bulunan ratlarda TNF- $\alpha$ , seviyelerini düşürerek pro- ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengeyi iyileştirdiği sonucuna varılmıştır (Agarwal ve ark 2011). Yüzme egzersizinin (12hafta-5gün-90dk) yüksek yağlı diyetle bağlı karaciğer yağlanması üzerine etkilerini değerlendiren çalışmada tnf- $\alpha$  değerleri diğer gruplara göre daha düşük saptanmıştır (He ve ark 2008). İskemik/reperfüzyon ile hasar görmüş hipokampüste egzersizin inflamatuvar parametreler ve apoptozis üzerindeki etkisini değerlendiren bir diğer çalışma giderek artan şiddetlerde yapılan egzersizlerin 8 hafta sonunda yukarıdaki çalışmalara benzer olarak tnf-a seviyelerinde anlamlı düşüşe sebep olduğunu göstermiştir (Dehqanizadeh ve ark 2022). Hayvan çalışmaları ayrıca kemirgenlerde artan TNF- $\alpha$  veya IL-1 $\beta$ 'nin depresyon benzeri davranışlarla ilişkili olduğunu doğrulamıştır (Bashiri ve ark 2020). Bu nedenle tnf-a seviyelerinde anlamlı azalma depresyon benzeri davranışlarda düzelmeye neden olduğu sonucuna varmak mümkündür (Liu ve ark 2013).

Beyaz yağ dokusunun kronik sistemik inflamasyonda TNF- $\alpha$ 'nın başlıca kaynağı olduğu düşünüldüğünde (Gomez-Merino ve ark 2007), egzersiz gruplarımızda gözlemlenen daha yavaş ve az kilo alımı, daha düşük yağ miktarı ile

ilişkili olabilir ve daha düşük TNF- $\alpha$  konsantrasyonuna neden olabilir. Egzersiz, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksını etkinleştirerek kortizol salgılanmasını arttırabilir. Kortizol, TNF- $\alpha$  üretimini baskılayan güçlü bir antiinflamatuvar hormondur (Berthold-Losleben ve Himmerich 2008). Bu, özellikle yüksek egzersiz şiddetinde daha düşük TNF- $\alpha$  seviyelerinin görülmesini açıklayan bir diğer etken olarak düşünülebilir. Sonuçlar aerobik egzersizin doğası gereği (miyokin salınımı v.b) anti-inflamatuvar olduğunu ve sağlıklı bir durumda plazma TNF- $\alpha$  konsantrasyonunu azaltmak için iyi bir egzersiz protokolü oluşturduğunu göstermektedir. Ayrıca bu etki egzersiz sırasında, IL-6'nın (interlökin-6) kas lifleri tarafından üretilmesine atfedilebilir. IL-6, IL-1ra (interlökin-1 reseptör antagonisti) ve IL-10 (interlökin-10) gibi diğer anti-inflamatuvar sitokinlerin dolaşımında ortaya çıkmasını uyarır ve pro-inflamatuvar sitokin TNF-a' nın (tümör nekroz faktörü-a) üretimini engeller (Pedersen 2006).

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bulgularımız sonucunda, düşük ve orta yoğunluktaki egzersizlerin telomer kısalmasını yavaşlatabileceği ve telomer sağlığını olumlu etkileyebileceği, ancak yüksek yoğunlukta yapılan egzersizlerin bu etkiyi azaltabileceği söylenebilir. Telomer sağlığını korumak ve hücrel yaşlanma ile mücadele etmek adına optimal egzersiz yoğunluğunun belirlenmesi önemlidir.

Egzersiz etkisine bağlı olarak TNF- $\alpha$  seviyelerinde farklılıklar gözlemlenmiştir. TNF- $\alpha$ 'nın inflamasyon sürecinde önemli bir rol oynadığı göz önüne alındığında, düşük, orta ve yüksek yoğunluktaki tüm egzersizlerin anti-inflamatuar etki gösterdiği söylenebilir.

Bulgularımıza göre, egzersiz ile birlikte antioksidan savunma sisteminde iyileşmeler ve SOD2, Nrf2 aktivasyonunda artış gözlemlenmiştir. Özellikle düşük şiddette gerçekleştirilen egzersizlerin antioksidan savunma üzerine olumlu etkilerinin olabileceği söylenebilir. Bu da, egzersizin oksidatif stresi azaltarak hücrel korumayı artırabileceğini işaret etmektedir.

Telomer sağlığını antioksidan kapasite ve inflamasyon düzeylerini optimize etmek için egzersiz yoğunluğu kişiye özel belirlenmelidir. Özellikle yaş, genel sağlık durumu ve hedeflere göre düşük ve orta yoğunluklu egzersiz programları önerilebilir. Bu bağlamda, düşük ve orta yoğunluklu egzersizlerin yaşlanma sürecini yavaşlatıcı etkileri nedeniyle genel popülasyon ve özellikle yaşlı bireyler için daha uygun olabileceği öngörülebilmektedir.

Farklı yaş grupları ve sağlık durumlarında egzersizin uzun vadeli etkilerinin izlenmesi önemlidir. Özellikle uzun dönemli çalışmalar, telomer sağlığı ve yaşlanma ile ilgili biyobelirteçler üzerinde egzersiz yoğunluğunun etkisini daha kapsamlı değerlendirebilir.

Egzersizin antioksidan sistemi üzerindeki etkisini artırmak amacıyla, uygun antioksidan takviyelerinin egzersizle kombine edilmesi potansiyel olarak faydalı olabilir.

Bu protokolleri yaşlı yetişkinlerde veya hasta popülasyonlarda test etmek literatüre ek bilgiler sunabilir.

## 6. KAYNAKLAR

- Abd El-Kader SM, Al-Dahr MHS, 2016. Impact of weight loss on oxidative stress and inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients. *African health sciences*, 16, 3, 725-33.
- Abdollahpour A, Khosravi N, Eskandari Z, Haghghat S, 2017. Effect of six months of aerobic exercise on plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha as breast cancer risk factors in postmenopausal women: a randomized controlled trial.
- Agarwal D, Welsch MA, Keller JN, Francis J, 2011. Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. *Basic Research in Cardiology*, 106, 6, 1069-85.
- Amaral P, Pomatti D, Fortes V, 2007. Physical Activities in human aging: a creative sensitive reading. *Brazilian Journal of the Sciences of the Aging Human*, 4, 1, 18-27.
- Araujo JA, Zhang M, Yin F, 2012. Heme oxygenase-1, oxidation, inflammation, and atherosclerosis. *Frontiers in pharmacology*, 3, 119.
- Arnott CH, Scott KA, Moore RJ, Robinson SC, Thompson RG, Balkwill FR, 2004. Expression of both TNF- $\alpha$  receptor subtypes is essential for optimal skin tumour development. *Oncogene*, 23, 10, 1902-10.
- Autexier C, Lue NF, 2006. The structure and function of telomerase reverse transcriptase. *annual review of biochemistry*, 75, Volume 75, 2006, 493-517.
- Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, Fallucca S, Alessi E, Letizia C, Jimenez A, Fallucca F, Pugliese G, 2010. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 20, 8, 608-17.
- Balkwill F, 2006. TNF-alpha in promotion and progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 25, 3, 409-16.
- Barrett EF, Barrett JN, David G, 2011. Mitochondria in motor nerve terminals: function in health and in mutant superoxide dismutase 1 mouse models of familial ALS. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 43, 6, 581-6.
- Bashiri H, Enayati M, Bashiri A, Salari A-A, 2020. Swimming exercise improves cognitive and behavioral disorders in male NMRI mice with sporadic Alzheimer-like disease. *Physiology & Behavior*, 223, 113003.
- Baziyar Y, Edalatmanesh MA, Hosseini SA, Zar A, 2016. The effects of endurance training and gallic acid on BDNF and TNF-a in male rats with alzheimer. *International Journal of Applied Exercise Physiology*, 5, 4.
- Berthold-Losleben M, Himmerich H, 2008. The TNF-alpha system: functional aspects in depression, narcolepsy and psychopharmacology. *Curr Neuropharmacol*, 6, 3, 193-202.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C, 2007. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *Jama*, 297, 8, 842-57.
- Blackburn EH, 2001. Switching and signaling at the telomere. *Cell*, 106, 6, 661-73.

- Blackburn EH, 2005. Shaggy mouse tales. *Nature*, 436, 7053, 922-3.
- Blackburn EH, Epel ES, 2012. Too toxic to ignore. *Nature*, 490, 7419, 169-71.
- Blackburn EH, Epel ES, Lin J, 2015. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*, 350, 6265, 1193-8.
- Blackburn EH, Gall JG, 1978. A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in tetrahymena. *Journal of Molecular Biology*, 120, 1, 33-53.
- Blasco MA, 2005. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nature Reviews Genetics*, 6, 8, 611-22.
- Blasco MA, Rizen M, Greider CW, Hanahan D, 1996. Differential regulation of telomerase activity and telomerase RNA during multi-stage tumorigenesis. *Nature Genetics*, 12, 2, 200-4.
- Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu C-P, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Lichtsteiner S, Wright WE, 1998. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*, 279, 5349, 349-52.
- Bouchard C, 2015. Chapter One - Adaptation to Acute and Regular Exercise: From Reductionist Approaches to Integrative Biology. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Eds: Bouchard C: Academic Press, p. 1-15.
- Bresciani G, da Cruz IBM, González-Gallego J, 2015. Chapter Four - Manganese Superoxide Dismutase and Oxidative Stress Modulation. In: *Advances in Clinical Chemistry*. Eds: Makowski GS: Elsevier, p. 87-130.
- Carrì MT, Cozzolino M, 2011. SOD1 and mitochondria in ALS: a dangerous liaison. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 43, 6, 593-9.
- Celli GB, de Lange T, 2005. DNA processing is not required for ATM-mediated telomere damage response after TRF2 deletion. *Nature Cell Biology*, 7, 7, 712-8.
- Cesare Anthony J, Hayashi Makoto T, Crabbe L, Karlseder J, 2013. The telomere deprotection response is functionally distinct from the genomic dna damage response. *Molecular Cell*, 51, 2, 141-55.
- Cesare AJ, Reddel RR, 2010. Alternative lengthening of telomeres: models, mechanisms and implications. *Nature Reviews Genetics*, 11, 5, 319-30.
- Chakravarti D, LaBella KA, DePinho RA, 2021. Telomeres: history, health, and hallmarks of aging. *Cell*, 184, 2, 306-22.
- Chan SY, Loscalzo J, 2008. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 44, 1, 14-30.
- Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, Richards JB, Gardner JP, Surdulescu GL, Kimura M, Lu X, Spector TD, Aviv A, 2008. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Archives of Internal Medicine*, 168, 2, 154-8.
- Chilton WL, Marques FZ, West J, Kannourakis G, Berzins SP, O'Brien BJ, Charchar FJ, 2014. Acute exercise leads to regulation of telomere-associated genes and microRNA expression in immune cells. *PLOS ONE*, 9, 4, e92088.
- Cluckey TG, Nieto NC, Rodoni BM, Traustadóttir T, 2017. Preliminary evidence that age and sex

- affect exercise-induced hTERT expression. *Experimental Gerontology*, 96, 7-11.
- Collins K, 2006. The biogenesis and regulation of telomerase holoenzymes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 7, 7, 484-94.
- Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G, Molenberghs G, Taylor PN, Mason J, Sattar N, McMurray JJV, McInnes IB, Khunti K, Cambridge G, 2023. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *The Lancet*, 401, 10391, 1878-90.
- Darley-Usmar VM, Severn A, O'Leary VJ, Rogers M, 1991. Treatment of macrophages with oxidized low-density lipoprotein increases their intracellular glutathione content. *Biochemical Journal*, 278, 2, 429-34.
- De Carvalho Cunha VN, dos Santos Rosa T, Sales MM, Sousa CV, da Silva Aguiar S, Deus LA, Simoes HG, de Andrade RV, 2018. Training performed above lactate threshold decreases p53 and shelterin expression in mice. *International journal of sports medicine*, 39, 09, 704-11.
- De Lange T, 2005. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes & development*, 19, 18, 2100-10.
- Dehqanizadeh B, Mohammadi ZF, Kalani AHT, Mirghani SJ, 2022. Effect of early exercise on inflammatory parameters and apoptosis in CA1 area of the hippocampus following cerebral ischemia-reperfusion in rats. *Brain Research Bulletin*, 182, 102-10.
- Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, Cupples LA, Gardner JP, Herbert A, Kimura M, Larson MG, Meigs JB, Keaney JF, Aviv A, 2006. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell*, 5, 4, 325-30.
- Dhar SK, Tangpong J, Chaiswing L, Oberley TD, St. Clair DK, 2011. Manganese superoxide dismutase is a p53-regulated gene that switches cancers between early and advanced stages. *Cancer Research*, 71, 21, 6684-95.
- Djojoseburoto MW, Choi YS, Lee H-W, Rudolph KL, 2003. Telomeres and telomerase in aging, regeneration and cancer. *Molecules and Cells*, 15, 2, 164-75.
- Done AJ, Gage MJ, Nieto NC, Traustadóttir T, 2016. Exercise-induced Nrf2-signaling is impaired in aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 96, 130-8.
- Done AJ, Newell MJ, Traustadóttir T, 2017. Effect of exercise intensity on Nrf2 signalling in young men. *Free Radical Research*, 51, 6, 646-55.
- Done AJ, Traustadóttir T, 2016. Nrf2 mediates redox adaptations to exercise. *Redox Biology*, 10, 191-9.
- Einstein O, Katz A, Ben-Hur T, 2022. Physical exercise therapy for autoimmune neuroinflammation: Application of knowledge from animal models to patient care. *Autoimmunity Reviews*, 21, 4, 103033.
- Eluamai A, Brooks K, 2013. Effect of aerobic exercise on mitochondrial DNA and aging. *Journal of Exercise Science & Fitness*, 11, 1, 1-5.
- Fajkus J, Sýkorová E, Leitch AR, 2005. Telomeres in evolution and evolution of telomeres. *Chromosome Research*, 13, 5, 469-79.

- Fan H-C, Chang F-W, Tsai J-D, Lin K-M, Chen C-M, Lin S-Z, Liu C-A, Harn H-J, 2021. Telomeres and cancer. *Life* 11, 12.
- Fasipe B, Laher I, 2023. Nrf2 modulates the benefits of evening exercise in type 2 diabetes. *Sports Medicine and Health Science*, 5, 4, 251-8.
- Fasipe B, Li S, Laher I, 2021. Harnessing the cardiovascular benefits of exercise: Are Nrf2 activators useful? *Sports Medicine and Health Science*, 3, 2, 70-9.
- Fattman CL, Schaefer LM, Oury TD, 2003. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. *Free Radical Biology and Medicine*, 35, 3, 236-56.
- Fernández V, Tapia G, Varela P, Castillo In, Mora C, Moya F, Orellana M, Videla LA, 2005. Redox up-regulated expression of rat liver manganese superoxide dismutase and Bcl-2 by thyroid hormone is associated with inhibitor of  $\kappa$ B- $\alpha$  phosphorylation and nuclear factor- $\kappa$ B activation. *Journal of Endocrinology*, 186, 3, 539-47.
- Ferrara N, Rinaldi B, Corbi G, Conti V, Stiuso P, Boccuti S, Rengo G, Rossi F, Filippelli A, 2007. Exercise training promotes SIRT1 activity in aged rats. *Rejuvenation Research*, 11, 1, 139-50.
- Finaud J, Lac G, Filaire E, 2006. oxidative stress. *Sports Medicine*, 36, 4, 327-58.
- Flynn JM, Melov S, 2013. SOD2 in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Free Radical Biology and Medicine*, 62, 4-12.
- Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, Monti D, Capri M, Salvioli S, 2018. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med (Lausanne)*, 5, 61.
- Fridovich I, 1998. Oxygen toxicity: A Radical Explanation. *Journal of Experimental Biology*, 201, 8, 1203-9.
- Friedenreich CM, Neilson HK, Woolcott CG, Wang Q, Stanczyk FZ, McTiernan A, Jones CA, Irwin ML, Yasui Y, Courneya KS, 2012. Inflammatory marker changes in a yearlong randomized exercise intervention trial among postmenopausal women. *Cancer Prevention Research*, 5, 1, 98-108.
- Fukai T, Ushio-Fukai M, 2011. Superoxide Dismutases: Role in Redox Signaling, Vascular function, and diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15, 6, 1583-606.
- Garforth Scott J, Wu Yan Y, Prasad Vinayaka R, 2006. Structural features of mouse telomerase RNA are responsible for the lower activity of mouse telomerase versus human telomerase. *Biochemical Journal*, 397, 3, 399-406.
- George L, Lokhandwala MF, Asghar M, 2009. Exercise activates redox-sensitive transcription factors and restores renal D1 receptor function in old rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 297, 5, F1174-F80.
- Gilak-Dalasm M, Peeri M, Azarbayjani MA, 2021. Swimming exercise decreases depression-like behaviour and inflammatory cytokines in a mouse model of type 2 diabetes. *Experimental Physiology*, 106, 9, 1981-91.
- Gladyshev VN, Kritchevsky SB, Clarke SG, Cuervo AM, Fiehn O, de Magalhães JP, Mau T, Maes M, Moritz RL, Niedernhofer LJ, 2021. Molecular damage in aging. *Nature Aging*, 1, 12, 1096-106.

- Glund S, Deshmukh A, Yun CL, Moller T, Koistinen HA, Caidahl K, Zierath JR, Krook A, 2007. Interleukin-6 directly increases glucose metabolism in resting human skeletal muscle. *Diabetes*, 56, 6, 1630-7.
- Gomes EC, Silva AN, Oliveira MRd, 2012. Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, 1, 756132.
- Gomez-Merino D, Drogou C, Guezennec CY, Chennaoui M, 2007. Effects of chronic exercise on cytokine production in white adipose tissue and skeletal muscle of rats. *Cytokine*, 40, 1, 23-9.
- Gounder SS, Kannan S, Devadoss D, Miller CJ, Whitehead KJ, Odelberg SJ, Firpo MA, Paine R, 3rd, Hoidal JR, Abel ED, Rajasekaran NS, 2012. Impaired transcriptional activity of Nrf2 in age-related myocardial oxidative stress is reversible by moderate exercise training. *PLoS One*, 7, 9, e45697.
- Greider CW, Blackburn EH, 1985. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in tetrahymena extracts. *Cell*, 43, 2, Part 1, 405-13.
- Haider S, Knöfler M, 2009. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta*, 30, 2, 111-23.
- Halliwell B, Gutteridge JMC, 2015. *Free radicals in biology and medicine*, Oxford university press, USA, p.
- Hanahan D, 2022. Hallmarks of cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12, 1, 31-46.
- Hancock M, Hafstad AD, Nabeebaccus AA, Catibog N, Logan A, Smyrniak I, Hansen SS, Lanner J, Schröder K, Murphy MP, Shah AM, Zhang M, 2018. Myocardial NADPH oxidase-4 regulates the physiological response to acute exercise. *eLife*, 7, e41044.
- Harley CB, Futcher AB, Greider CW, 1990. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*, 345, 6274, 458-60.
- Hayflick L, 1965. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research*, 37, 3, 614-36.
- He Y, Zhang H, Fu F, 2008. The effects of swimming exercise on high-fat-diet-induced steatohepatitis. *J Sports Med Phys Fitness*, 48, 2, 259-65.
- Heidenreich B, Kumar R, 2017. TERT promoter mutations in telomere biology. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 771, 15-31.
- Heinonen I, Kalliokoski KK, Hannukainen JC, Duncker DJ, Nuutila P, Knuuti J, 2014. Organ-specific physiological responses to acute physical exercise and long-term training in humans. *Physiology*, 29, 6, 421-36.
- Henríquez-Olguín C, Díaz-Vegas A, Utreras-Mendoza Y, Campos C, Arias-Calderón M, Llanos P, Contreras-Ferrat A, Espinosa A, Altamirano F, Jaimovich E, Valladares DM, 2016. NOX2 Inhibition impairs early muscle gene expression induced by a single exercise bout. *Frontiers in Physiology*, 7.
- Henríquez-Olguín C, Knudsen JR, Raun SH, Li Z, Dalbram E, Treebak JT, Sylow L, Holmdahl R, Richter EA, Jaimovich E, Jensen TE, 2019. Cytosolic ROS production by NADPH oxidase 2 regulates muscle glucose uptake during exercise. *Nature Communications*, 10, 1, 4623.

- Herbert BS, Pitts AE, Baker SI, Hamilton SE, Wright WE, Shay JW, Corey DR, 1999. Inhibition of human telomerase in immortal human cells leads to progressive telomere shortening and cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96, 25, 14276-81.
- Hernando B, Gil-Barrachina M, Tomás-Bort E, Martínez-Navarro I, Collado-Boira E, Hernando C, 2020. The effect of long-term ultra-endurance exercise and SOD2 genotype on telomere shortening with age. *Journal of Applied Physiology*, 129, 4, 873-9.
- Herzig S, Shaw RJ, 2018. AMPK: Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19, 2, 121-35.
- Higham SM, Mendham AE, Rosenbaum S, Allen NG, Smith G, Stadnyk A, Duffield R, 2023. Effects of concurrent exercise training on body composition, systemic inflammation, and components of metabolic syndrome in inactive academics: a randomised controlled trial. *European Journal of Applied Physiology*, 123, 4, 809-20.
- Hollander J, Fiebig R, Gore M, Bejma J, Ookawara T, Ohno H, Ji LL, 1999. Superoxide dismutase gene expression in skeletal muscle: fiber-specific adaptation to endurance training. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 277, 3, R856-R62.
- Holley AK, Dhar SK, Xu Y, St. Clair DK, 2012. Manganese superoxide dismutase: beyond life and death. *Amino Acids*, 42, 1, 139-58.
- Holmström KM, Baird L, Zhang Y, Hargreaves I, Chalasani A, Land JM, Stanyer L, Yamamoto M, Dinkova-Kostova AT, Abramov AY, 2013. Nrf2 impacts cellular bioenergetics by controlling substrate availability for mitochondrial respiration. *Biology Open*, 2, 8, 761-70.
- Hou M, Wang X, Popov N, Zhang A, Zhao X, Zhou R, Zetterberg A, Björkholm M, Henriksson M, Gruber A, Xu D, 2002. The histone deacetylase inhibitor trichostatin derepresses the telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene in human cells. *Experimental Cell Research*, 274, 1, 25-34.
- Houben JMJ, Moonen HJJ, van Schooten FJ, Hageman GJ, 2008. Telomere length assessment: Biomarker of chronic oxidative stress? *Free Radical Biology and Medicine*, 44, 3, 235-46.
- Hu H, van Roon AM, Ghanim GE, Ahsan B, Oluwole AO, Peak-Chew SY, Robinson CV, Nguyen THD, 2023. Structural basis of telomeric nucleosome recognition by shelterin factor TRF1. *Sci Adv*, 9, 34, eadi4148.
- Inoue H, Kobayashi K, Ndong M, Yamamoto Y, Katsumata S, Suzuki K, Uehara M, 2015. Activation of Nrf2/Keap1 signaling and autophagy induction against oxidative stress in heart in iron deficiency. *Biosci Biotechnol Biochem*, 79, 8, 1366-8.
- Ito K, Carracedo A, Weiss D, Arai F, Ala U, Avigan DE, Schafer ZT, Evans RM, Suda T, Lee C-H, Pandolfi PP, 2012. A PML-PPAR- $\delta$  pathway for fatty acid oxidation regulates hematopoietic stem cell maintenance. *Nature Medicine*, 18, 9, 1350-8.
- Jansen T, Hortmann M, Oelze M, Opitz B, Steven S, Schell R, Knorr M, Karbach S, Schuhmacher S, Wenzel P, Münzel T, Daiber A, 2010. Conversion of biliverdin to bilirubin by biliverdin reductase contributes to endothelial cell protection by heme oxygenase-1—evidence for direct and indirect antioxidant actions of bilirubin. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 49, 2, 186-95.
- Ji LL, 2008. Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: Role of redox signaling. *Free Radical Biology and Medicine*, 44, 2, 142-52.

- Jiang H-K, Miao Y, Wang Y-H, Zhao M, Feng Z-H, Yu X-J, Liu J-K, Zang W-J, 2014. Aerobic interval training protects against myocardial infarction-induced oxidative injury by enhancing antioxidant system and mitochondrial biosynthesis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 41, 3, 192-201.
- Jiménez-Maldonado A, Montero S, Lemus M, Cerna-Cortés J, Rodríguez-Hernández A, Mendoza MA, Melnikov V, Gamboa-Domínguez A, Muñiz J, Virgen-Ortiz A, Roces de Alvarez-Buylla E, 2019. Moderate and high intensity chronic exercise reduces plasma tumor necrosis factor alpha and increases the Langerhans islet area in healthy rats. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 19, 3, 354-61.
- Jorge MLMP, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz ALD, Resende ES, Ropelle ER, Carvalheira JB, Espindola FS, Jorge PT, Geloneze B, 2011. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 60, 9, 1244-52.
- Kadoglou NPE, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, Alevizos M, 2007. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*, 14, 6, 837-43.
- Kallingal A, Krzemieniecki R, Maciejewska N, Brankiewicz-Kopcińska W, Baginski M, 2024. TRF1 and TRF2: pioneering targets in telomere-based cancer therapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 150, 7, 353.
- Kaneto H, Katakami N, Kawamori D, Miyatsuka T, Sakamoto Ky, Matsuoka T-A, Matsuhisa M, Yamasaki Y, 2007. Involvement of oxidative stress in the pathogenesis of diabetes. *Antioxidants & Redox Signaling*, 9, 3, 355-66.
- Karlseder J, Broccoli D, Dai Y, Hardy S, de Lange T, 1999. p53- and ATM-Dependent apoptosis induced by telomeres lacking TRF2. *Science*, 283, 5406, 1321-5.
- Kaspar JW, Niture SK, Jaiswal AK, 2009. Nrf2:INrf2 (Keap1) signaling in oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 47, 9, 1304-9.
- Kaspar JW, Niture SK, Jaiswal AK, 2012. Antioxidant-induced INrf2 (Keap1) tyrosine 85 phosphorylation controls the nuclear export and degradation of the INrf2-Cul3-Rbx1 complex to allow normal Nrf2 activation and repression. *J Cell Sci*, 125, Pt 4, 1027-38.
- Kawamata H, Manfredi G, 2008. Different regulation of wild-type and mutant Cu,Zn superoxide dismutase localization in mammalian mitochondria. *Human Molecular Genetics*, 17, 21, 3303-17.
- Kawashima A, Oda Y, Yachie A, Koizumi S, Nakanishi I, 2002. Heme oxygenase-1 deficiency: The first autopsy case. *Human pathology*, 33, 1, 125-30.
- Keller JN, Kindy MS, Holtzberg FW, Clair DKS, Yen H-C, Germeyer A, Steiner SM, Bruce-Keller AJ, Hutchins JB, Mattson MP, 1998. Mitochondrial manganese superoxide dismutase prevents neural apoptosis and reduces ischemic brain injury: suppression of peroxynitrite production, lipid peroxidation, and mitochondrial dysfunction. *Journal of Neuroscience*, 18, 2, 687-97.
- Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES, Franceschi C, Lithgow GJ, Morimoto RI, Pessin JE, Rando TA, Richardson A, Schadt EE, Wyss-Coray T, Sierra F, 2014. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*, 159, 4, 709-13.

- Khan S, Chaturgoon Anil A, Naidoo Datshana P, 2012. Telomeres and atherosclerosis : review article. *Cardiovascular Journal of Africa*, 23, 10, 563-71.
- Khodadadi E, Mir SM, Memar MY, Sadeghi H, Kashiri M, Faeghiniya M, Jamalpoor Z, Sheikh Arabi M, 2021. Shelterin complex at telomeres: Roles in cancers. *Gene Reports*, 23, 101174.
- Kim DH, Kim SH, Kim WH, Moon CR, 2013. The effects of treadmill exercise on expression of UCP-2 of brown adipose tissue and TNF- $\alpha$  of soleus muscle in obese Zucker rats. *J Exerc Nutrition Biochem*, 17, 4, 199-207.
- Kinscherf R, Deigner H-P, Usinger C, Pill J, Wagner M, Kamencic H, Hou D, Chen M, Schmiedt W, Schrader M, Kovacs G, Kato K, Metz J, 1997. Induction of mitochondrial manganese superoxide dismutase in macrophages by oxidized LDL: its relevance in atherosclerosis of humans and heritable hyperlipidemic rabbits. *The FASEB Journal*, 11, 14, 1317-28.
- Knight B, Yeoh GCT, Husk KL, Ly T, Abraham LJ, Yu C, Rhim JA, Fausto N, 2000. Impaired preneoplastic changes and liver tumor formation in tumor necrosis factor receptor type 1 knockout mice. *Journal of Experimental Medicine*, 192, 12, 1809-18.
- Kobayashi E, Suzuki T, Yamamoto M, 2013. Roles nrf2 plays in myeloid cells and related disorders. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 529219.
- Körner H, Cretney E, Wilhelm P, Kelly JM, Röllinghoff M, Sedgwick JD, Smyth MJ, 2000. Tumor necrosis factor sustains the generalized lymphoproliferative disorder (gld) phenotype. *Journal of Experimental Medicine*, 191, 1, 89-96.
- Kreuz S, Fischle W, 2016. Oxidative stress signaling to chromatin in health and disease. *Epigenomics*, 8, 6, 843-62.
- Kumar R, Negi PS, Singh B, Ilavazhagan G, Bhargava K, Sethy NK, 2011. *Cordyceps sinensis* promotes exercise endurance capacity of rats by activating skeletal muscle metabolic regulators. *Journal of Ethnopharmacology*, 136, 1, 260-6.
- Kumar RR, Narasimhan M, Shanmugam G, Hong J, Devarajan A, Palaniappan S, Zhang J, Halade GV, Darley-Usmar VM, Hoidal JR, Rajasekaran NS, 2016. Abrogation of Nrf2 impairs antioxidant signaling and promotes atrial hypertrophy in response to high-intensity exercise stress. *Journal of Translational Medicine*, 14, 1, 86.
- LaRocca TJ, Seals DR, Pierce GL, 2010. Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercise-trained adults and related to maximal aerobic capacity. *Mechanisms of Ageing and Development*, 131, 2, 165-7.
- Lawler JM, Kwak H-B, Kim J-H, Suk M-H, 2009. Exercise training inducibility of MnSOD protein expression and activity is retained while reducing prooxidant signaling in the heart of senescent rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296, 5, R1496-R502.
- Laye MJ, Solomon TPJ, Karstoft K, Pedersen KK, Nielsen SD, Pedersen BK, 2012. Increased shelterin mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells and skeletal muscle following an ultra-long-distance running event. *Journal of applied physiology*, 112, 5, 773-81.
- Li T, He S, Liu S, Kong Z, Wang J, Zhang Y, 2015. Effects of different exercise durations on Keap1-Nrf2-ARE pathway activation in mouse skeletal muscle. *Free Radical Research*, 49, 10, 1269-74.

- Lighthouse JK, Burke RM, Velasquez LS, Dirx RA, Jr., Aiezza A, 2nd, Moravec CS, Alexis JD, Rosenberg A, Small EM, 2019. Exercise promotes a cardioprotective gene program in resident cardiac fibroblasts. *JCI Insight*, 4, 1.
- Liu W, Sheng H, Xu Y, Liu Y, Lu J, Ni X, 2013. Swimming exercise ameliorates depression-like behavior in chronically stressed rats: Relevant to proinflammatory cytokines and IDO activation. *Behavioural Brain Research*, 242, 110-6.
- Loayza D, De Lange T, 2003. POT1 as a terminal transducer of TRF1 telomere length control. *Nature*, 423, 6943, 1013-8.
- Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ, 2001. The tnf and tnf receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*, 104, 4, 487-501.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G, 2013. The hallmarks of aging. *Cell*, 153, 6, 1194-217.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G, 2023. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, 186, 2, 243-78.
- Ludlow AT, Gratidão L, Ludlow LW, Spangenburg EE, Roth SM, 2017. Acute exercise activates p38 MAPK and increases the expression of telomere-protective genes in cardiac muscle. *Experimental Physiology*, 102, 4, 397-410.
- Ludlow AT, Zimmerman JB, Witkowski S, Hearn JW, Hatfield BD, Roth SM, 2008. Relationship between physical activity level, telomere length, and telomerase activity. *Med Sci Sports Exerc*, 40, 10, 1764-71.
- Luo B, Xiang D, Ji X, Chen X, Li R, Zhang S, Meng Y, Nieman DC, Chen P, 2024. The anti-inflammatory effects of exercise on autoimmune diseases: A 20-year systematic review. *Journal of Sport and Health Science*, 13, 3, 353-67.
- Luo J, Mills K, le Cessie S, Noordam R, van Heemst D, 2020. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next? *Ageing Research Reviews*, 57, 100982.
- Ma D, Zhu W, Hu S, Yu X, Yang Y, 2013. Association between oxidative stress and telomere length in Type 1 and Type 2 diabetic patients. *Journal of Endocrinological Investigation*, 36, 11, 1032-7.
- Macêdo Santiago LÂ, Neto LGL, Borges Pereira G, Leite RD, Mostarda CT, de Oliveira Brito Monzani J, Sousa WR, Rodrigues Pinheiro AJM, Navarro F, 2018. Effects of resistance training on immunoinflammatory response, tnf-alpha gene expression, and body composition in elderly women. *Journal of Aging Research*, 2018, 1467025.
- MacNeil LG, Safdar A, Baker SK, Melov S, Tarnopolsky MA, 2011. Eccentric exercise affects nrf2-mediated oxidative stress response in skeletal muscle by increasing nuclear NRF2 content. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 43, 5.
- Mandal S, Denham MM, Spencer SJ, Denham J, 2022. Exercise regulates shelterin genes and microRNAs implicated in ageing in Thoroughbred horses. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 474, 11, 1159-69.
- Manohar SM, 2024. At the crossroads of tnf a signaling and cancer. *Current Molecular Pharmacology*, 17.

- Marcuello A, Gonzalez-Alonso J, Calbet JAL, Damsgaard R, Lopez-Perez MJ, Diez-Sanchez C, 2005. Skeletal muscle mitochondrial DNA content in exercising humans. *Journal of Applied Physiology*, 99, 4, 1372-7.
- Martínez P, Blasco MA, 2010. Role of shelterin in cancer and aging. *Aging Cell*, 9, 5, 653-66.
- Martínez P, Blasco MA, 2017. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies. *Journal of Cell Biology*, 216, 4, 875-87.
- McClintock B, 1941. The stability of broken ends of chromosomes in *zea mays*. *Genetics*, 26, 2, 234-82.
- McClintock B, 1942. The fusion of broken ends of chromosomes following nuclear fusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 28, 11, 458-63.
- Medvedev ZA, 1990. AN Attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biological Reviews*, 65, 3, 375-98.
- Melzer D, Pilling LC, Ferrucci L, 2020. The genetics of human ageing. *Nature Reviews Genetics*, 21, 2, 88-101.
- Merry TL, Ristow M, 2016. Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (NFE2L2, Nrf2) mediates exercise-induced mitochondrial biogenesis and the anti-oxidant response in mice. *The Journal of Physiology*, 594, 18, 5195-207.
- Mihl C, Dassen WRM, Kuipers H, 2008. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. *Netherlands Heart Journal*, 16, 4, 129-33.
- Miller FW, 2023. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Current Opinion in Immunology*, 80, 102266.
- Moore R, Owens D, Stamp G, Arnott C, Burke F, East N, Holdsworth H, Turner L, Rollins B, Pasparakis, 1999. Tumour necrosis factor- $\alpha$  deficient mice are resistant to skin carcinogenesis. *MJNM* 5, 828-31.
- Muller H J, 1938. The remaking of chromosomes. *Collecting Net*, 8, 198.
- Muniesa CA, Verde Z, Diaz-Ureña G, Santiago C, Gutiérrez F, Díaz E, Gómez-Gallego F, Pareja-Galeano H, Soares-Miranda L, Lucia A, 2017. Telomere length in elite athletes. *international journal of sports physiology and performance*, 12, 7, 994-6.
- Muñoz P, Blanco R, Flores JM, Blasco MA, 2005. XPF nuclease-dependent telomere loss and increased DNA damage in mice overexpressing TRF2 result in premature aging and cancer. *Nat Genet*, 37, 10, 1063-71.
- Muthusamy VR, Kannan S, Sadhaasivam K, Gounder SS, Davidson CJ, Boehme C, Hoidal JR, Wang L, Rajasekaran NS, 2012. Acute exercise stress activates Nrf2/ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium. *Free Radical Biology and Medicine*, 52, 2, 366-76.
- Nandakumar J, Cech TR, 2013. Finding the end: Recruitment of telomerase to telomeres. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14, 2, 69-82.
- Niccoli T, Partridge L, 2012. Ageing as a risk factor for disease. *Current Biology*, 22, 17, R741-R52.

- Nishida Y, Tanaka K, Hara M, Hirao N, Tanaka H, Tobina T, Ikeda M, Yamato H, Ohta M, 2015. Effects of home-based bench step exercise on inflammatory cytokines and lipid profiles in elderly Japanese females: A randomized controlled trial. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 61, 3, 443-51.
- Nogueira ME, Sousa Neto IV, Motta-Santos D, Cantuária APdC, Lima SMdF, Rezende TMB, Santana HAdP, Petriz BA, Marqueti RdC, Almeida JA, 2022. High-protein diet associated with resistance training reduces cardiac TNF- $\alpha$  levels and up-regulates MMP-2 activity in rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 128, 6, 1630-6.
- Nordin TC, Done AJ, Traustadóttir T, 2014. Acute exercise increases resistance to oxidative stress in young but not older adults. *AGE*, 36, 6, 9727.
- Nowak WN, Deng J, Ruan XZ, Xu Q, 2017. Reactive oxygen species generation and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 37, 5, e41-e52.
- Oh-ishi S, Kizaki T, Ookawara T, Toshinai K, Haga S, Karasawa F, Satoh T, Nagata N, Ji LL, Ohno H, 1998. The effect of exhaustive exercise on the antioxidant enzyme system in skeletal muscle from calcium-deficient rats. *Pflügers Archiv*, 435, 6, 767-74.
- Oh B-K, Choi Y, Choi JS, 2021. Telomere shortening and expression of TRF1 and TRF2 in uterine leiomyoma. *Mol Med Rep*, 24, 2, 606.
- Ohmann C, Ohmann RJCi, 1976. Reviewers, Critics, and "The Catcher in the Rye". 3, 1, 15-37.
- Okamoto K, Bartocci C, Ouzounov I, Diedrich JK, Yates Iii JR, Denchi EL, 2013. A two-step mechanism for TRF2-mediated chromosome-end protection. *Nature*, 494, 7438, 502-5.
- Ornish D, Lin J, Daubenmier J, Weidner G, Epel E, Kemp C, Magbanua MJM, Marlin R, Yglecias L, Carroll PR, Blackburn EH, 2008. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *The Lancet Oncology*, 9, 11, 1048-57.
- Ostrom EL, Traustadóttir T, 2020. Aerobic exercise training partially reverses the impairment of Nrf2 activation in older humans. *Free Radical Biology and Medicine*, 160, 418-32.
- Otani H, 2010. Oxidative Stress as Pathogenesis of Cardiovascular Risk Associated with Metabolic Syndrome. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15, 7, 1911-26.
- Palm W, de Lange T, 2008. How shelterin protects mammalian telomeres. *Annual Review of Genetics*, 42, 1, 301-34.
- Panieri E, Santoro MM, 2016. ROS homeostasis and metabolism: a dangerous liason in cancer cells. *Cell Death & Disease*, 7, 6, e2253-e.
- Pansarasa O, D'Antona G, Gualea M, Marzani B, Pellegrino M, Marzatico F, 2002. "Oxidative stress": effects of mild endurance training and testosterone treatment on rat gastrocnemius muscle. *European Journal of Applied Physiology*, 87, 6, 550-5.
- Pawlak M, Lefebvre P, Staels B, 2015. Molecular mechanism of PPAR $\alpha$  action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 62, 3, 720-33.
- Pedersen BK, 2006. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays in Biochemistry*, 42, 105-17.

- Pedersen BK, 2009. The diseasome of physical inactivity – and the role of myokines in muscle–fat cross talk. *The Journal of Physiology*, 587, 23, 5559-68.
- Pikarsky E, Porat RM, Stein I, Abramovitch R, Amit S, Kasem S, Galkovych-Pyest E, Urieli-Shoval S, Galun E, Ben-Neriah Y, 2004. NF- $\kappa$ B functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature*, 431, 7007, 461-6.
- Ploeger HE, Takken T, De Greef M, Timmons BW, 2009. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. *Exerc Immunol Rev*, 15, 1, 6-41.
- Praticò D, 2008. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends in pharmacological sciences*, 29, 12, 609-15.
- Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S, 2008. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Research Reviews*, 7, 1, 34-42.
- Rahim HA, Damirchi A, Babaei P, 2024. Comparison of HIIT and MICT and further detraining on metabolic syndrome and asprosin signaling pathway in metabolic syndrome model of rats. *Sci Rep*, 14, 1, 11313.
- Rahman R, Latonen L, Wiman KG, 2005. hTERT antagonizes p53-induced apoptosis independently of telomerase activity. *Oncogene*, 24, 8, 1320-7.
- Sachdev S, Davies KJA, 2008. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. *Free Radical Biology and Medicine*, 44, 2, 215-23.
- Safdar A, deBeer J, Tarnopolsky MA, 2010. Dysfunctional Nrf2–Keap1 redox signaling in skeletal muscle of the sedentary old. *Free Radical Biology and Medicine*, 49, 10, 1487-93.
- Saghebjoor M, Nezamdoost Z, Ahmadabadi F, Saffari I, Hamidi A, 2018. The effect of 12 weeks of aerobic training on serum levels high sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , lipid profile and anthropometric characteristics in middle-age women patients with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12, 2, 163-8.
- Sahin E, DePinho RA, 2010. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature*, 464, 7288, 520-8.
- Salpea KD, Talmud PJ, Cooper JA, Maubaret CG, Stephens JW, Abelak K, Humphries SE, 2010. Association of telomere length with type 2 diabetes, oxidative stress and UCP2 gene variation. *Atherosclerosis*, 209, 1, 42-50.
- Sanz A, Pamplona R, Barja G, 2006. Is the mitochondrial free radical theory of aging intact? *Antioxidants & Redox Signaling*, 8, 3-4, 582-99.
- Scarpulla RC, 2008. Nuclear control of respiratory chain expression by nuclear respiratory factors and pgc-1-related coactivator. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1147, 1, 321-34.
- Schaetzlein S, Rudolph KL, 2005. Telomere length regulation during cloning, embryogenesis and ageing. *Reproduction, Fertility and Development*, 17, 1-2, 85-96.
- Schäfer D, 2002. 'That senescence itself is an illness': A transitional medical concept of age and ageing in the eighteenth century. *Medical History*, 46, 4, 525-48.
- Semeraro MD, Almer G, Renner W, Gruber H-J, Herrmann M, 2022. Influences of long-term exercise and high-fat diet on age-related telomere shortening in rats. *Cells* 11, 10.

- Sen CK, 2001. Antioxidant and redox regulation of cellular signaling: introduction. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 33, 3.
- Sfeir A, Kosiyatrakul ST, Hockemeyer D, MacRae SL, Karlseder J, Schildkraut CL, de Lange T, 2009. Mammalian telomeres resemble fragile sites and require TRF1 for efficient replication. *Cell*, 138, 1, 90-103.
- Shanmugam G, Challa AK, Litovsky SH, Devarajan A, Wang D, Jones DP, Darley-Usmar VM, Rajasekaran NS, 2019. Enhanced Keap1-Nrf2 signaling protects the myocardium from isoproterenol-induced pathological remodeling in mice. *Redox Biology*, 27, 101212.
- Shanmugam G, Narasimhan M, Conley RL, Sairam T, Kumar A, Mason RP, Sankaran R, Hoidal JR, Rajasekaran NS, 2017. Chronic endurance exercise impairs cardiac structure and function in middle-aged mice with impaired Nrf2 signaling. *Frontiers in physiology*, 8, 268.
- Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Lichtbroun M, Amital H, Shoenfeld Y, 2018. Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease. *Autoimmunity Reviews*, 17, 1, 53-72.
- Sharples AP, Wackerhage H, 2022. Introduction to molecular exercise physiology. In: *Molecular Exercise Physiology*. Eds: Routledge, p. 1-17.
- Sharpless NE, DePinho RA, 2004. Telomeres, stem cells, senescence, and cancer. *Journal of Clinical Investigation*, 113, 2, 160-8.
- Shay JW, Wright WE, 2005. Senescence and immortalization: Role of telomeres and telomerase. *Carcinogenesis*, 26, 5, 867-74.
- Shen X, Zheng S, Metreveli NS, Epstein PN, 2006. Protection of cardiac mitochondria by overexpression of mnsod reduces diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*, 55, 3, 798-805.
- Shimizu T, Nojiri H, Kawakami S, Uchiyama S, Shirasawa T, 2010. Model mice for tissue-specific deletion of the manganese superoxide dismutase gene. *Geriatrics & Gerontology International*, 10, s1, S70-S9.
- Siegel-Axel DI, Häring HU, 2016. Perivascular adipose tissue: An unique fat compartment relevant for the cardiometabolic syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 17, 1, 51-60.
- Sies H, 1985. 1 - Oxidative Stress: Introductory Remarks. In: *Oxidative Stress*. Eds: Sies H. London: Academic Press, p. 1-8.
- Sies H, 2015. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*, 4, 180-3.
- Sies H, Berndt C, Jones DP, 2017. Oxidative Stress. *Annual Review of Biochemistry*, 86, Volume 86, 2017, 715-48.
- Silva FOCd, Macedo DV, 2011. Physical exercise, inflammatory process and adaptive condition: an overview. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano*, 13, 320-8.
- Slocum SL, Skoko JJ, Wakabayashi N, Aja S, Yamamoto M, Kensler TW, Chartoumpakis DV, 2016. Keap1/Nrf2 pathway activation leads to a repressed hepatic gluconeogenic and lipogenic program in mice on a high-fat diet. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 591, 57-65.
- Smogorzewska A, de Lange T, 2002. Different telomere damage signaling pathways in human and mouse cells. *Embo j*, 21, 16, 4338-48.

- Smogorzewska A, van Steensel B, Bianchi A, Oelmann S, Schaefer MR, Schnapp G, de Lange T, 2000. Control of human telomere length by TRF1 and TRF2. *Molecular and Cellular Biology*, 20, 5, 1659-68.
- Sohal RS, Orr WC, 2012. The redox stress hypothesis of aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 52, 3, 539-55.
- Songyang Z, Liu D, 2006. Inside the mammalian telomere interactome: regulation and regulatory activities of telomeres. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*, 16, 2.
- Soya H, Mukai A, Deocaris CC, Ohiwa N, Chang H, Nishijima T, Fujikawa T, Togashi K, Saito T, 2007. Threshold-like pattern of neuronal activation in the hypothalamus during treadmill running: Establishment of a minimum running stress (MRS) rat model. *Neuroscience Research*, 58, 4, 341-8.
- Speakman JR, Talbot DA, Selman C, Snart S, McLaren JS, Redman P, Krol E, Jackson DM, Johnson MS, Brand MD, 2004. Uncoupled and surviving: individual mice with high metabolism have greater mitochondrial uncoupling and live longer. *Aging Cell*, 3, 3, 87-95.
- Sriram K, O'Callaghan JP, 2007. Divergent roles for tumor necrosis factor- $\alpha$  in the brain. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2, 2, 140-53.
- Starr JM, Shiels PG, Harris SE, Pattie A, Pearce MS, Relton CL, Deary IJ, 2008. Oxidative stress, telomere length and biomarkers of physical aging in a cohort aged 79 years from the 1932 Scottish Mental Survey. *Mechanisms of Ageing and Development*, 129, 12, 745-51.
- Stewart JA, Chaiken MF, Wang F, Price CM, 2012. Maintaining the end: Roles of telomere proteins in end-protection, telomere replication and length regulation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 730, 1, 12-9.
- Strålin P, Karlsson K, Johansson BO, Marklund SL, 1995. The Interstitium of the human arterial wall contains very large amounts of extracellular superoxide dismutase. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 15, 11, 2032-6.
- Strassburger M, Bloch W, Sulyok S, Schüller J, Keist AF, Schmidt A, Wenk J, Peters T, Wlaschek M, Krieg T, Hafner M, Kumin A, Werner S, Müller W, Scharffetter-Kochanek K, 2005. Heterozygous deficiency of manganese superoxide dismutase results in severe lipid peroxidation and spontaneous apoptosis in murine myocardium in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 38, 11, 1458-70.
- Suzuki T, Yamamoto M, 2015. Molecular basis of the Keap1-Nrf2 system. *Free Radic Biol Med*, 88, Pt B, 93-100.
- Tanaka Y, Ikeda T, Yamamoto K, Ogawa H, Kamisako T, 2012. Dysregulated expression of fatty acid oxidation enzymes and iron-regulatory genes in livers of Nrf2-null mice. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 27, 11, 1711-7.
- Tartibian B, FitzGerald LZ, Azadpour N, Maleki BH, 2015. A randomized controlled study examining the effect of exercise on inflammatory cytokine levels in post-menopausal women. *Post Reproductive Health*, 21, 1, 9-15.
- Tartibian B, Hajizadeh Maleki B, Kanaley J, Sadeghi K, 2011. Long-term aerobic exercise and omega-3 supplementation modulate osteoporosis through inflammatory mechanisms in post-menopausal women: a randomized, repeated measures study. *Nutrition & Metabolism*, 8, 1, 71.
- Toime LJ, Brand MD, 2010. Uncoupling protein-3 lowers reactive oxygen species production in

isolated mitochondria. *Free Radical Biology and Medicine*, 49, 4, 606-11.

- Tomás-Loba A, Flores I, Fernández-Marcos PJ, Cayuela ML, Maraver A, Tejera A, Borrás C, Matheu A, Klatt P, Flores JM, Viña J, Serrano M, Blasco MA, 2008. Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer-resistant mice. *Cell*, 135, 4, 609-22.
- Torzewski M, Ochsenhirt V, Kleschyov AL, Oelze M, Daiber A, Li H, Rossmann H, Tsimikas S, Reifenberg K, Cheng F, Lehr H-A, Blankenberg S, Förstermann U, Münzel T, Lackner KJ, 2007. Deficiency of glutathione peroxidase-1 accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 27, 4, 850-7.
- Uruno A, Yagishita Y, Katsuoka F, Kitajima Y, Nunomiya A, Nagatomi R, Pi J, Biswal SS, Yamamoto M, 2016. Nrf2-mediated regulation of skeletal muscle glycogen metabolism. *Molecular and Cellular Biology*, 36, 11, 1655-72.
- Van Remmen H, Ikeno Y, Hamilton M, Pahlavani M, Wolf N, Thorpe SR, Alderson NL, Baynes JW, Epstein CJ, Huang T-T, 2003. Life-long reduction in MnSOD activity results in increased DNA damage and higher incidence of cancer but does not accelerate aging. *Physiological genomics*, 16, 1, 29-37.
- Van Remmen H, Williams MD, Guo Z, Estlack L, Yang H, Carlson EJ, Epstein CJ, Huang TT, Richardson A, 2001. Knockout mice heterozygous for Sod2 show alterations in cardiac mitochondrial function and apoptosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 281, 3, H1422-H32.
- Van Steensel B, Smogorzewska A, de Lange T, 1998. TRF2 protects human telomeres from end-to-end fusions. *Cell*, 92, 3, 401-13.
- van Steensel B, Smogorzewska A, de Lange T, 1998. TRF2 protects human telomeres from end-to-end fusions. *Cell*, 92, 3, 401-13.
- Varga T, Czimmerer Z, Nagy L, 2011. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1812, 8, 1007-22.
- Verdun RE, Karlseder J, 2007. Replication and protection of telomeres. *Nature*, 447, 7147, 924-31.
- Vijayvergiya C, Beal MF, Buck J, Manfredi G, 2005. Mutant superoxide dismutase 1 forms aggregates in the brain mitochondrial matrix of amyotrophic lateral sclerosis mice. *The Journal of Neuroscience*, 25, 10, 2463.
- Viña J, Borrás C, Abdelaziz KM, Garcia-Valles R, Gomez-Cabrera MC, 2013. The free radical theory of aging revisited: the cell signaling disruption theory of aging. *Antioxidants & Redox Signaling*, 19, 8, 779-87.
- von Zglinicki T, 2002. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends in Biochemical Sciences*, 27, 7, 339-44.
- Wackerhage H, 2014. Introduction to molecular exercise physiology. In: *Molecular Exercise Physiology*. Eds: Routledge, p. 15-37.
- Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P, 2003. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death & Differentiation*, 10, 1, 45-65.
- Wajant H, Siegmund D, 2019. TNFR1 and TNFR2 in the control of the life and death balance of

- macrophages. *Frontiers in cell and developmental biology*, 7, 91.
- Wang J, Polaki V, Chen S, Bihl JC, 2020. Exercise improves endothelial function associated with alleviated inflammation and oxidative stress of perivascular adipose tissue in type 2 diabetic mice. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 8830537.
- Wang P, Li CG, Qi Z, Cui D, Ding S, 2016. Acute exercise stress promotes Ref1/Nrf2 signalling and increases mitochondrial antioxidant activity in skeletal muscle. *Experimental Physiology*, 101, 3, 410-20.
- Wang X, Lin Y, 2008. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacologica Sinica*, 29, 11, 1275-88.
- Wang Z, Wu X, 2021. Abnormal function of telomere protein TRF2 induces cell mutation and the effects of environmental tumor-promoting factors (Review). *Oncol Rep*, 46, 2, 184.
- Weismann A, 1892. *Über Leben und Tod: Eine biologische Untersuchung*, G. Fischer, p.
- Werner C, Fürster T, Widmann T, Pöss J, Roggia C, Hanhoun M, Scharhag J, Büchner N, Meyer T, Kindermann W, Haendeler J, Böhm M, Laufs U, 2009. Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. *Circulation*, 120, 24, 2438-47.
- Werner C, Hanhoun M, Widmann T, Kazakov A, Semenov A, Pöss J, Bauersachs J, Thum T, Pfreundschuh M, Müller P, Haendeler J, Böhm M, Laufs U, 2008. Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 52, 6, 470-82.
- Werner CM, Hecksteden A, Morsch A, Zundler J, Wegmann M, Kratzsch J, Thiery J, Hohl M, Bittenbring JT, Neumann F, Böhm M, Meyer T, Laufs U, 2019. Differential effects of endurance, interval, and resistance training on telomerase activity and telomere length in a randomized, controlled study. *European Heart Journal*, 40, 1, 34-46.
- Williams MD, Van Remmen H, Conrad CC, Huang TT, Epstein CJ, Richardson A, 1998. Increased oxidative damage is correlated to altered mitochondrial function in heterozygous manganese superoxide dismutase knockout mice \*. *Journal of Biological Chemistry*, 273, 43, 28510-5.
- Xu X, Zhao W, Wan W, Ji LL, Powers AS, Erikson JM, Zhang JQ, 2010. Exercise training combined with angiotensin II receptor blockade reduces oxidative stress after myocardial infarction in rats. *Exp Physiol*, 95, 10, 1008-15.
- Yagishita Y, Fukutomi T, Sugawara A, Kawamura H, Takahashi T, Pi J, Uruno A, Yamamoto M, 2014. Nrf2 protects pancreatic  $\beta$ -cells from oxidative and nitrosative stress in diabetic model mice. *Diabetes*, 63, 2, 605-18.
- Yet S-F, Layne MD, Liu X, Chen Y-H, Ith B, Sibinga NES, Perrella MA, 2003. Absence of heme oxygenase-1 exacerbates atherosclerotic lesion formation and vascular remodeling. *The FASEB Journal*, 17, 12, 1759-61.
- Yu J. *The role of telomerase reverse transcriptase (TERT) in human malignancies : genetic regulation and telomere lengthening-independent oncogenic activities*. Karolinska Institutet (Sweden) ProQuest Dissertations & Theses, 2018. 28426172.
- Zietzer A, Buschmann EE, Janke D, Li L, Brix M, Meyborg H, Stawowy P, Jungk C, Buschmann I, Hillmeister P, 2017. Acute physical exercise and long-term individual shear rate therapy increase telomerase activity in human peripheral blood mononuclear cells. *Acta Physiologica*, 220, 2, 251-62.

FARKLI ŞİDDET ARALIĞINDA  
UYGULANAN EGZERSİZLERİN  
TELOMER SAĞLIĞI, TNF- $\alpha$  ve  
ANTİOKSİDAN SEVİYELERİNE  
ETKİSİNİN İNCELENMESİ

*Yazar Nuri Mert EMBİYAOĞLU EMBİYAOĞLU*

---

**Gönderim Tarihi:** 09-Ara-2024 09:02PM (UTC+0300)

**Gönderim Numarası:** 2522386662

**Dosya adı:** LI\_I,\_TNF-\_ve\_ANT\_OKS\_DAN\_SEV\_YELER\_NE\_ETK\_S\_N\_N\_NCELENMES.docx (3.74M)

**Kelime sayısı:** 22130

**Karakter sayısı:** 144602

## FARKLI ŞİDDET ARALIĞINDA UYGULANAN EGZERSİZLERİN TELOMER SAĞLIĞI, TNF-α ve ANTİOKSİDAN SEVİYELERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

### ORJİNALLİK RAPORU

% <b>9</b>	% <b>7</b>	% <b>6</b>	% <b>3</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>acikbilim.yok.gov.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>2</b>	<b>Submitted to Ege Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>3</b>	<b>Submitted to Gaziantep Aniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>4</b>	<b>Demirbaş, Elif Nur. "OBEZ Siçanlarda Aralikli Beslemenin Depresyon Üzerine Etkisi", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024</b> Yayın	<% <b>1</b>
<b>5</b>	<b>gut.bmj.com</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>6</b>	<b>acikerisim.uludag.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<b>Çokar, Dilek. "Tip 2 Diyabetli Hastalarda Farklı Şiddetteki Aerobik Egzersizlerin Metabotrofik ve Nöroprotektif Etkisi", Marmara Universitesi (Turkey), 2023</b>	<% <b>1</b>