

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DÜŞÜK YOĞUNLUKLU EKSANTRİK EGZERSİZ
ANTRENMANININ MAKSİMAL EKSANTRİK EGZERSİZİN
NEDEN OLDUĞU KAS HASARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Aysel YILDIRIM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI
SPOR FİZYOLOJİSİ BİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Muaz BELVİRANLI**

KONYA-2019

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DÜŞÜK YOĞUNLUKLU EKSANTRİK EGZERSİZ
ANTRENMANININ MAKSİMAL EKSANTRİK EGZERSİZİN
NEDEN OLDUĞU KAS HASARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Aysel YILDIRIM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI
SPOR FİZYOLOJİSİ BİLİM DALI**

Danışman

Prof. Dr. Muaz BELVİRANLI

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 18202031 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2019

ii. ONAY SAYFASI

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Aysel YILDIRIM tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı / Spor Fizyolojisi Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Nilsel OKUDAĞ
Selçuk Üniversitesi

Danışman : Prof. Dr. Muaz BELVİRANLI
Selçuk Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Leyla AYDIN
Necmettin Erbakan Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hasan Hüseyin DÖNMEZ
Enstitü Müdürü

ii. ÖNSÖZ

Tez danışmanlığımı üstlenen, her zaman bilgi ve tecrübesiyle yanımda olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocam sayın Prof. Dr. Muaz BELVİRANLI'ya, eğitim ve tez çalışmam süresince kıymetli tecrübeleri ve güler yüzüyle desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nilnel OKUDAN'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Deney ve analiz çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen ve bir çok konuda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli Fizyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Tuğba SEZER'e ve tez çalışmamın deneysel kısmının gerçekleştirildiği S.Ü. Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan sevgili annem Cemile YILDIRIM, babam İbrahim YILDIRIM, kardeşim Enes YILDIRIM ve ablam Ayşe YILDIRIM'a sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmamızı maddi anlamda destekleyen Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Eksantrik Kasılmanın Moleküler Mekanizması	2
1.2. Eksantrik Kasılmanın Nörolojik Mekanizması	3
1.3. Eksantrik Egzersizin Fizyolojik Etkileri	5
1.3.1. Eksantrik Egzersizin Kas Gücüne Etkisi	5
1.3.2. Eksantrik Egzersizin Nörolojik Etkisi	5
1.3.3. Eksantrik Egzersizin Morfolojik Etkisi	6
1.3.4. Eksantrik Egzersizin Histokimyasal Etkisi	7
1.3.5. Eksantrik Egzersizin Kardiyorespiratuar Yanıtlar üzerine Etkisi	8
1.3.6. Eksantrik Egzersizin Moleküler Etkisi	8
1.4. Eksantrik Egzersizin Klinik Uygulamaları	10
1.4.1. Kas İskelet Sistemi Yaralanmalarında Eksantrik Egzersiz Uygulamaları	10
1.4.2. Uzay Yolculuğunda Eksantrik Egzersiz Uygulamaları	11
1.5. Eksantrik Egzersizin Neden Olduğu Kas Hasarı	11
1.6. Gecikmiş Başlangıçlı Kas Ağrısı	13
1.7. Kas Hasarının İyileşmesi İçin Kullanılan Egzersiz Yöntemleri	14
1.7.1. Düşük Yoğunluklu Eksantrik Kasılmanın Kas Hasarına Etkisi	14
1.7.2. İzometrik Egzersizlerin Kas Hasarına Etkisi	15
1.7.3. Tekrarlı Uygulanan Eksantrik Egzersizin Kas Hasarına Etkisi	16
1.8. Kas Hasarının Biyokimyasal Belirteçleri	17
1.8.1. Kreatin Kinaz	17
1.8.2. Miyogloblin	18
1.8.3. Laktat Dehidrogenaz	18
1.9. Oksidatif Stres	19
1.9.1. Egzersize Bağlı Oksidatif Stresin Temel Mekanizmaları	19

1.9.2. Malondialdehit	21
1.10. Antioksidan Savunma Belirteçleri	22
1.10.1. Süperoksit dismutaz	22
1.10.2. Glutasyon	23
2. GEREÇ VE YÖNTEM	25
2.1. Hayvanların Temini ve Bakımı	25
2.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	25
2.3. Egzersiz Protokolü	26
2.4. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması ve Saklanması	26
2.5. Doku Homojenizasyonu	27
2.6. Biyokimyasal Analizler	27
2.6.1. Kreatin Kinaz ve Laktatdehidrogenaz Analizi	27
2.6.2. Miyogloblin Analizi	27
2.6.3. Malondialdehit Analizi	27
2.6.4. Glutasyon Analizi	28
2.6.5. Süperoksit Dismutaz 1 Analizi	28
2.6.6. Protein Analizi	29
2.7. İstatistiksel Analiz	29
3. BULGULAR	30
3.1. Kas Hasarı Belirteçleri	30
3.2. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Belirteçleri	31
4. TARTIŞMA	36
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	38
6. KAYNAKLAR	39
7. EK 4A: ETİK KURUL KARARI	48
8. ÖZGEÇMİŞ	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATP: Adenozin trifosfat

CAT: Katalaz

CK: Kreatin kinaz

DOMS: Gecikmiş başlangıçlı kas ağrısı

ENKH: Eksantrik egzersizin neden olduğu kas hasarı

ERK1/2: Ekstrasellüler signal düzenleyici kinaz

GPX: Glutasyon peroksidaz

GSH: Glutasyon

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

JNK: c-jun NH₂-terminal kinaz

LDH: Laktat dehidrogenaz

MAPK: Mitojen ile aktive olan protein kinaz

MDA: Malondialdehit

Mg: Miyoglobin

MHC: Majör doku uygunluk kompleksi

MİK: Maksimal izometrik kasılma

Mt-CK: Mitokondriyal kreatin kinaz

MVC: Ortalama eritrosit hacmi

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz

PCr: Fosfokreatin

RONS: Reaktif oksijen nitrojen türleri

ROS: Reaktif oksijen türleri

SOD: Süperoksit dismutaz

TMS: Transkranyal magnetik uyurım

VO₂: Oksijen tüketimi

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Düşük Yoğunluklu Eksantrik Egzersiz Antrenmanının Maksimal Eksantrik Egzersizin Neden Olduğu Kas Hasarı Üzerine Etkisi

Aysel YILDIRIM

Fizyoloji Anabilim Dalı / Spor Fizyolojisi Bilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2019

Bu çalışmada kas hasarına ve oksidatif strese neden olan maksimal eksantrik egzersizden önce uygulanan düşük yoğunluklu eksantrik egzersiz antrenmanının kas hasarı belirteçleri ve oksidatif stres üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışma Selçuk Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilen, Wistar albino cinsi 22 erkek sıçanla yapıldı. Sıçanlar rastgele 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubunda (K, n: 6) bulunan sıçanlara herhangi bir egzersiz uygulaması yapılmadı. Maksimal eksantrik egzersiz grubunda (M, n: 8) bulunan sıçanlara sadece bir kez 20 m/dk hızda, -15° eğimde, 90 dk süreyle maksimal eksantrik egzersiz protokolü uygulandı. Düşük yoğunluklu eksantrik egzersiz + maksimal eksantrik egzersiz grubunda (DY+M, n: 8) bulunan sıçanlara bir hafta kas hasarına neden olmayan düşük yoğunluklu eksantrik egzersiz protokolü 10 m/dk hızda, -15° eğimde, 30 dakika/gün olarak uygulandı ve bu egzersizden 24 saat sonra maksimal eksantrik egzersiz protokolü uygulandı. Son egzersiz seansından 24 saat sonra kan ve kas dokusu örnekleri alınarak kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH) ve süperoksit dismutaz (SOD1) aktiviteleri ve miyogloblin (Mg), malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH) seviyeleri ölçüldü.

Serum Mg seviyesi M grubunda DY+M ve K gruplarına göre yüksekti ($P<0,05$). Serum CK ve LDH aktiviteleri DY+M ve M gruplarında K grubuna göre yüksekti ($P<0,05$). MDA seviyesi vastus intermedius kasında K ve DY+M grupları ile karşılaştırıldığında M grubunda, gastrokinemius kasında K grubu ile karşılaştırıldığında M grubunda daha yüksekti ve plazmada K grubu ile karşılaştırıldığında DY+M ve M gruplarında göre yüksekti ($P<0,05$). GSH seviyesi vastus intermedius kasında ve plazmada DY+M grubunda M grubuna göre yüksekti ($P<0,05$), gastroknemius kasında ise gruplar arasında fark yoktu ($P>0,05$). Vastus intermedius kasında SOD1 aktivitesi DY+M grubunda K grubuna göre yüksekti, gastroknemius kasında SOD1 aktivitesi DY+M grubunda K ve M gruplarına göre yüksekti ($P<0,05$), plazmada SOD1 aktivitesi gruplar arasında farklı değildi ($P>0,05$).

Maksimal eksantrik egzersizden önce uygulanan düşük yoğunluklu eksantrik egzersiz antrenmanının kas hasarına karşı kısmi koruyucu etkisi vardır, özellikle vastus intermedius kasında oksidatif stres oluşumunu engeller ve antioksidan savunmayı güçlendirir.

Anahtar Kelimeler: Eksantrik egzersiz, kas hasarı, oksidatif stres

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Effect of Low Intensity Eccentric Exercise Training on Maximal Eccentric Exercise Induced Muscle Damage

Aysel YILDIRIM

Department of Physiology / Division of Sports Physiology

MASTER THESIS / Konya-2019

The aim of this study was to investigate the effects of low-intensity eccentric exercise performed before maximal eccentric exercise which causes muscle damage and oxidative stress on muscle injury markers and oxidative stress.

The study was carried out with 22 male Wistar albino rats obtained from Experimental Animal Research and Application Center of Selcuk University. Rats were randomly divided into 3 groups. Rats in the control group (K, n: 6) were not given any exercise protocol. The maximal eccentric exercise protocol was applied to the rats in the maximal eccentric exercise group (M, n: 8) only one at rate of 20 m / min, at -15⁰ inclination for 90 min. Low intensity eccentric exercise protocol, which does not cause muscle damage was applied to the rats in the low intensity eccentric exercise + maximal eccentric exercise group (DY+M, n: 8) at 10 m / min, at -15⁰ inclination, 30 min / day for one week and maximal eccentric exercise protocol was applied 24 hours after this exercise. Blood and muscle tissue samples were taken 24 hours after the last exercise session and creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH) and superoxide dismutase (SOD1) activities and myoglobin (Mg), malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) levels were measured.

Serum Mg level was higher in the M group compared to the DY+M and the K groups (P<0.05). Serum CK and LDH activities were higher in the DY+M and the M groups compared to the K group (P<0.05). MDA level was higher in M group compared to K and DY+M groups in vastus intermedius muscle, in M group compared to the K group in gastrocnemius muscle and in the DY+M and the M groups compared to the K group in plasma (P<0.05). GSH level in the vastus intermedius muscle and plasma was higher in the DY+M group compared to the M group (P <0.05). GSH level in gastrocnemius muscle was not different between groups (P> 0.05). SOD1 activity was higher in the DY+M group compared to the K group in the vastus intermedius muscle, in the DY+M group compared to the K and the M groups in the gastrocnemius muscle (P<0.05). SOD1 activity in plasma was not different between groups (P>0.05)

Low intensity eccentric exercise training applied before the maximal eccentric exercise has a partial protective effect against muscle damage, especially in the vastus intermedius muscle prevents the formation of oxidative stress and strengthens the antioxidant defense.

Keywords: Eccentric exercise, muscle damage, oxidative stress

1. GİRİŞ

İzometrik, konsantrik ve eksantrik olmak üzere üç tip kas kasılması vardır. İzometrik kasılma sırasında kasa uygulanan güç, kas tarafından üretilen güce eşittir ve kas boyunda değişiklik olmadan kasılma gerçekleşir. Konsantrik kasılma sırasında kas tarafından üretilen güç kasa uygulanan gücü aşar ve kas boyu kısalarak kasılma gerçekleşir. Eksantrik kasılma sırasında kasa uygulanan güç kasın kendisi tarafından üretilen gücü aşar ve kas aktif olarak uzayarak kasılma gerçekleşir (Lindstedt ve ark 2001).

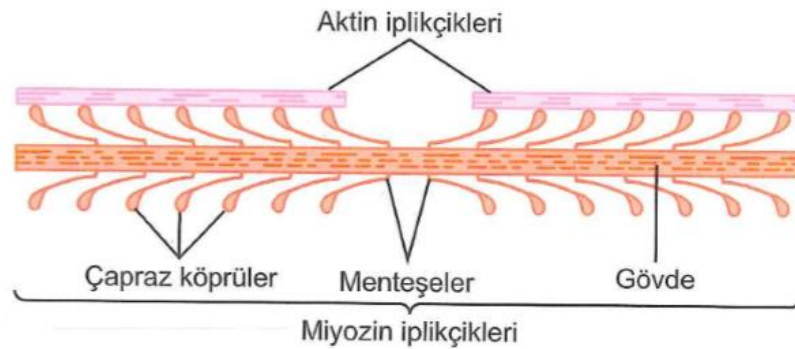
Alışılmamış eksantrik egzersizler nedeniyle kasın miyofibril bileşenlerinin parçalanmasına eksantrik egzersizin neden olduğu kas hasarı (ENKH) denir. Bu olgunun, performans ve sağlık üzerine etkilerini anlama çabasıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır (Howatson ve Van Someren 2008, Schoenfeld 2012). İzometrik ve konsantrik kasılmalarla karşılaştırıldığı zaman, eksantrik kasılmanın önemli ölçüde daha büyük hasara neden olduğu bilinmektedir (Nosaka ve Newton 2002). Eksantrik kasılmalar daha büyük güç oluşturmalarına rağmen, daha az sayıda motor ünite devreye girer (Enoka 1996). Sonuçta aktif kas liflerine ve kasılmayan yapılara daha büyük mekanik stres uygulandığı için parçalanma ve organizasyon bozulması meydana gelir (Brentano ve Martins Krueel 2011). Eksantrik kasılmalar sırasında kas lifleri üzerine uygulanan artmış mekanik stres organelleri ve hücre membranını zayıflatır, miyosit homeostazisinde bozulmaya yol açar (Clarkson ve Hubal 2002).

Alışılmamış eksantrik egzersizin neden olduğu kas hasarını azaltmak için pek çok müdahale önerilmiştir. Maksimal eksantrik egzersizden önce uygulanan düşük yoğunluklu eksantrik egzersiz antrenmanı bu önerilerden bir tanesidir (Lavender ve Nosaka 2008). Maksimal eksantrik egzersizden bir gün sonra kaslarda reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve iki-üç gün sonra kas hasarına ilişkin bulguların bulunduğu bildirilmiştir (Maruhashi ve ark 2007). Bir çalışmada kas hasarına neden olmayan düşük yoğunluklu eksantrik egzersizlerin tekrarlanmasının daha sonraki yüksek yoğunluklu eksantrik egzersizin neden olduğu kasın ağrı eşiğinin düşmesinin önlenmesine yardımcı olabileceği ve ROS üretimini tetikleyen subsellüler hasarı inhibe ettiği ve bunun sonucunda ikincil kas hasarını önlediği bildirilmiştir (Munehiro ve ark 2012).

Bu bilgiler ışığında bizim çalışmamızda maksimal eksantrik egzersizden önce alıştırma egzersizi olarak bir hafta uygulanan düşük yoğunluklu eksantrik egzersiz antrenmanının kas hasarı üzerine etkisi kanda biyokimyasal belirteçler, vastus intermedius ve gastroknemius kas dokularında oksidatif stres ve antioksidan savunma belirteçleri aracılığıyla araştırılmıştır. Gastroknemius kasının esas olarak konsantrik kasılmadan sorumlu olması, vastus intermedius'un eksantrik ve konsantrik kasılmadan sorumlu olması nedeniyle her iki kas dokularında oluşan etkiler ayrı ayrı değerlendirilmiştir (Schlagowski ve ark 2016).

1.1. Eksantrik Kasılmanın Moleküler Mekanizması

Kasılma sırasında aktin filamanları ile miyozin filamanlarının birbirlerinin üzerinden kayması, kas kasılmasının temel mekanizmasını oluşturur (Hall ve Guyton 2015). Kayma hareketi için itici güç, iki filamentin üst üste geldiği yerdeki miyozin çapraz köprüleri tarafından oluşturulur (Şekil 1.1). Miyozin başları aktindeki bağlanma alanlarına tekrarlı olarak bağlanır ve her bağlanma, gücün gelişmesine katkıda bulunur. Kasılma hareketinin büyüklüğü oluşan çapraz köprü sayısı ve aktin-miyozin örtüşme miktarı ile belirlenir (Herzog ve ark 2015). Bu süreç hem konsantrik hem de izometrik kas hareketlerini etkili bir şekilde açıklamaktadır.



Şekil 1.1. Çapraz köprü başları ile komşu aktin iplikçiklerinin arasındaki etkileşim (Hall ve Guyton 2015).

Kas uzunluğunda herhangi bir değişiklik yapmayan izometrik hareketlerde net çapraz köprü oluşumunu korumak için kendiliğinden ayrılan köprülerin yerine yeni köprülerin bağlanmasıyla çapraz köprü devri tamamlanır ve enerji tüketimi dış iş yokken meydana gelir (Schmidtleicher 1992). Çapraz köprülerin uyguladığı güç, dış gücü aşmak için yeterli olduğu zaman ince filamentlerin kalın filamenlerin merkezine

doğru kayması ile birlikte kas konsantrik olarak kasılmayla kısalır. Bununla birlikte çapraz kopru teorisi eksantrik kasılma sırasında meydana gelen değişikliklerin açıklanmasında tek başına yetersizdir (Douglas ve ark 2017).

Eksantrik kasılmalar sırasında üretilen gücün konsantrik ve izometrik kasılmalardan daha büyük olması, bağlı çapraz köprülerin sayısı ve aktif çapraz köprülerin mekanik olarak ayrılmasındaki farklılıklarla bağlantılı olabilir. İzometrik ve konsantrik kasılma sırasında sadece bir miyozin başı bağlıdır, oysa eksantrik kasılma sırasında tek miyozindeki artan gerim ikinci başın aktivasyonunu uyarabilir. Bu mekanizma, eksantrik kasılma sırasında aktif çapraz köprülerin sayısını ikiye katlar ve artan kasılma hızıyla giderek daha fazlası aktif hale gelir (Linari ve ark 2000). Ancak izometrik ve konsantrik kasılmalarda her bir köprünün performansının diğer köprülerin faaliyetlerinden etkilenmeden kaldığına inanılır (Schmidtbleicher 1992). Ayrıca apraz köprünün eksantrik kasılma sırasında tam bir devri tamamlayamadığı ileri sürülmektedir (Linari ve ark 2004). Çapraz kopru, aktine bağlı aktif bölgede askıda kalır ve zorla ayrılmayı takiben hızla yeniden bağlanır, tam çapraz kopru döngüsü tamamlanmadığından gücü korumak için daha az ATP gerekir (Huxley 1998).

Eksantrik kasılmadan hemen sonra uygulanan izometrik kasılmada daha büyük gücün elde edilmesi, aktif çapraz kopru mekanizmalarının haricinde ve çapraz kopru teorisinde hesaba katılmayan pasif faktörler tarafından eksantrik kasılmanın desteklenebildiğini göstermektedir. Sarkomer içindeki pasif yapısal elemanların, özellikle de yapısal protein titinin, eksantrik kasılma sırasında kalıcı güç artışıdaki anahtar faktör olduğuna inanılmaktadır (Herzog 2014). Titin řu ana kadar tanımlanmış en büyük proteindir ve kas iskeletinin önemli bir yapısal bileşenidir (Leonard ve Herzog 2010). Titinin pasif gücü, doğrudan sarkomer ve kas uzunluğuyla ilgilidir, sarkomerlerde stabiliteyi sağlar ve bu nedenle titin kas gücünün düzenlenmesine önemli ölçüde katkı sağlar (Hessel ve ark 2017).

1.2. Eksantrik Kasılmanın Nörolojik Mekanizması

Kas kasılması sırasında merkezi sinir sistemi kuvvet artışıını, motor ünitelerin uyarılma hızlarını artırarak ve/veya ilave motor ünitelerin devreye girmesiyle kontrol eder (Hedayatpour ve Falla 2015). Birçok alışma, direnç antremanı sonrası motor ünitelerin uyarılma hızlarındaki farklılıkların kas kasılmasının türüne bağlı olduğunu

göstermiştir. Dinamik direnç egzersizi esnasında motor ünitelerin uyarılma hızlarını artırmak için aşırı yüklemeye birlikte gerilmenin de en etkili uyarı olduğu ileri sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada (Dartnall ve ark 2009) eksantrik egzersizden hemen sonra ve 24 saat sonra biceps brachii kasının motor ünite uyarılma eşiğinde yaklaşık % 40 azalma ve minimum motor ünite katılım oranlarında % 11 artış olduğunu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, eksantrik egzersizden sonra aynı kuvvette daha fazla biceps brachii motor ünitesinin aktif olduğunu göstermektedir.

Gerilme refleksinin ve uzayan kastan gelen Ia afferent girdisinin eşzamanlı düzenlenmesi nedeniyle konsantrik kasılmayla karşılaştırıldığında eksantrik kasımlarda hareket hazırlığı ve uygulanması için gereken kortikal aktivitenin daha büyük olduğu gösterilmiştir (Romano ve Schieppati 1987). Dolayısıyla beyin muhtemelen eksantrik kas hareketlerini konsantrikten farklı olarak planlar ve programlar. Nitekim beyin görüntüleme çalışmaları, eksantrik hareketlerde hareket karmaşıklığının fazla olması (Fang ve ark 2001) ve gerilmeyle ilişkili transkortikal reflekslerden dolayı geri bildirim sinyallerinin işlenmesiyle ilgili kortikal aktivitelerin konsantrik hareketlere göre daha büyük olduğunu göstermiştir (Matthews 1991, Yue ve ark 2000). Ayrıca, eksantrik kasımlarda kortikal aktivasyonun konsantrik kasımlara göre daha erken başladığı gözlemlenmiştir (Fang ve ark 2001). Eksantrik kasımlardaki bu erken aktivasyon daha karmaşık hareketlerin planlamasına, monosinaptik refleks uyarılabilirliğinin düzenlenmesine veya farklı bir kontrol stratejisinin yürütülmesine dayandırılabilir (Matthews 1991, Yue ve ark 2000). Ayrıca kortikal sinir aktivitesini ve uyarıların kaslara iletilmesini değerlendirebilen Transkraniyal Magnetik Uyarım (TMS) kullanılarak yapılan çalışmalarda (Sekiguchi ve ark 2003, Gruber ve ark 2009, Duchateau ve Enoka 2016), eksantrik kas kasılmalarının diğer kas kasılma tiplerine kıyasla farklı nöral mekanizmalar kullandığı ortaya konmuştur.

Konsantrik ve izometrik kasımlara kıyasla eksantrik kasımlarda motor korteks aktivasyonu daha büyüktür (Abbruzzese ve ark 1994, Gruber ve ark 2009), konsantrik kasımlarda ise spinal refleks mekanizmalar daha etkindir (Abbruzzese ve ark 1994). Eksantrik kasımlar sırasında kortikal aktivitenin büyük bir kısmı, spinal seviyede inhibisyonun sağlanması için kullanılır (Gruber ve ark 2009, Duchateau ve Enoka 2016). Kas lifinin uzamasına izin verecek şekilde spinal

refleksler inhibe edilerek eksantrik kasılma gerçekleşir ve böylelikle kaslarda kortikal kontrol artar (Duchateau ve Enoka 2016).

1.3. Eksantrik Egzersizin Fizyolojik Etkileri

Egzersizin neden olduğu nöromusküler ve fonksiyonel değişiklikler uygulanan egzersiz tipine özgüdür. Mekanik gerim, subsellüler hasar ve metabolik stresin derecesi egzersize bağlı kas adaptasyonlarında rol oynayabilir. Egzersiz sırasında kullanılacak konsantrik, izometrik ve eksantrik olmak üzere üç tip kasılma vardır. Eksantrik egzersiz konsantrik ve izometrik kasılmalarla karşılaştırıldığında daha büyük mekanik gerim ve kas mikrolezyonu ile karakterize olması nedeniyle daha büyük fizyolojik değişiklikler ile sonuçlanabilir (Hedayatpour ve Falla 2015).

1.3.1. Eksantrik Egzersizin Kas Gücüne Etkisi

Eksantrik kas hareketleri sırasında konsantrik ve izometrik kas hareketlerine göre daha büyük kuvvet oluşumu geliştirilebildiğinden kas kuvvetini artırmak için, eksantrik kas hareketleri kullanılan ağır dirençli antrenmanlar en etkili antrenman yöntemidir. Eksantrik egzersiz tercihen hızlı kasılan kas liflerini ve muhtemelen daha önce aktif olmayan motor ünitelerin devreye girmesini sağlar (Nardone ve ark 1989). Bu durum, mekanik gerimin artmasına neden olur ve bunun sonucu olarak büyük bir kuvvet üretimi gerçekleşir. Yapılan bir çalışmada (Farthing ve Chilibeck 2003), 8 haftalık eksantrik direnç antrenmanının konsantrik antrenmandan daha fazla kas hipertrofisi ve kas gücü ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Konsantrik kasılmalar sırasında kuvvet-hız ilişkisinden farklı olarak, eksantrik kasılmalar sırasında kuvvet belirli bir noktaya kadar hız ile artar ve daha sonra sabitlenir veya hafifçe azalır (Griffin ve ark 1993, Prilutsky 2000, Reeves ve Narici 2003). Direnç antrenmanlarında kasın tam olarak aktive edilebilmesi, artan eksantrik kasılma hızlarında güçteki artışı kolaylaştırabilir (Amiridis ve ark 1996).

1.3.2. Eksantrik Egzersizin Nörolojik Etkisi

Eksantrik antrenmanı takiben motor korteks, omurilik, nöromusküler kavşak düzeyinde ve nöromusküler kavşağın distalinde bulunan uyarılma-kasılma bağlantı

yollarında nöral adaptasyonlar oluşabilir (Fang ve ark 2001, Hedayatpour ve Falla 2014). Bu nöral adaptasyonlar, antrenmanın ilk aşamasında kas hipertrofisi olmadan kas kuvvetindeki orantısız artışı açıklar.

Eksantrik egzersizin, nöromüsküler kontrol ile ilişkili periferik ve merkezi nöral adaptasyonları doğrudan etkileyebildiğini kanıtlayan yeni veriler ortaya çıkmaktadır (Gabriel ve ark 2006, Lepley ve ark 2015). Araştırmacılar, eksantrik egzersizin quadriseps kasının elektromiyografik aktivitesini önemli ölçüde geliştirebildiğini ve fizyolojik olarak merkezi motor distansiyondaki bir iyileşmenin periferik-sarkolemma seviyesinde daha fazla aktiviteye neden olabileceğini bulmuşlardır (Gabriel ve ark 2006). Daha önce ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda, quadriseps kasına yaptırılan 12 eksantrik egzersiz sonrasında alfa motor nöronların devreye girdiği ve uyarılma oranında iyileşme olduğu gösterilmiştir (Lepley ve ark 2015).

Son olarak, eksantrik egzersiz omurilik düzeyinde de nöral adaptasyonlar oluşturabilir. Kortikal uyarılabilirliğin artışı zaman içinde presinaptik inhibisyonda bir azalmaya yol açabilir ve böylece devreye giren kas lifi sayısı artar ve potansiyel olarak yaralanmış eklemden gelen acı ve şişlik gibi diğer inhibitör sinyallere karşı konulabileceği ileri sürülmektedir (Duclay ve ark 2008).

1.3.3. Eksantrik Egzersizin Morfolojik Etkisi

Antrenman çalışmalarında, yüksek yoğunlukla veya çok tekrarlı yapılan eksantrik antrenmanın, hızlı kasılan tip IIa ve IIx kas liflerinin kesit alanını geliştirebileceği gösterilmiştir (Vikne ve ark 2006, Friedmann-Bette ve ark 2010, Guilhem ve ark 2010). Ayrıca, yüksek eksantrik kasılma hızları ile uygulanan eksantrik antrenman sonrası hızlı kasılan tip II kas fenotipine doğru genel bir kayma gözlenir (Paddon-Jones ve ark 2001). Ayrıca çok yük, yüksek hareket hızı veya yüksek amplitüd kullanılan bazı eksantrik egzersiz antrenman protokolleri kas fasikül uzunluğunu artırabilir (Cowell ve ark 2012, Baroni ve ark 2013, Guilhem ve ark 2013). Bu artışın nedeni kas liflerinde bulunan sarkomerlere yeni sarkomerlerin eklenmesidir (Proske ve Morgan 2001) ve eksantrik antrenman yaptırılmış hayvanlarda sarkomerlerin eklenmesinin olduğu gösterilmiştir (Lynn ve Morgan 1994, Butterfield ve ark 2005). Sonuç olarak, kas liflerinin mekanik özellikleri değişir. Fasikül uzunluğunun artması kas kasılma hızını ve uzayabilirliğini artırır, böylelikle kas boyunun daha uzun olduğu pozisyonlarda yapılan hareketlerde daha

büyük kuvvet üretimi sağlanır. Bu durum, potansiyel olarak kas performansını ve esnekliğini artırabilir veya kas hasarına karşı koruyucu etki geliştirebilir (Proske ve Morgan 2001). Ayrıca eksantrik egzersizden sonra artan fasikül uzunluğu, kas kısılmasının hızını etkileyerek, çoğu spor aktivitesinde önemli olan kas gücünü artırabilir (Guilhem ve ark 2010, Cowell ve ark 2012).

1.3.4. Eksantrik Egzersizin Histokimyasal Etkisi

Mitojen ile aktive olan protein kinaz (MAPK), gen ekspresyonu ve kas hipertrofisi için ana sinyal yolağıdır (Kramer ve Goodyear 2007). Üç farklı MAPK sinyal modülü egzersizin neden olduğu kas hipertrofisi ile ilgilidir; ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz (ERK1/2), p38 MAPK ve c-jun NH₂-terminal kinaz (JNK). Bu modüllerden JNK mekanik gerim ve kas hasarına en duyarlı MAPK modülüdür ve özellikle eksantrik egzersize duyarlıdır. JNK'nın egzersiz nedeniyle aktivasyonu hücre çoğalmasını ve DNA tamirini düzenleyen mRNA transkripsiyon faktörlerinin artmasıyla bağlantılıdır (Schoenfeld 2010).

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) kas hipertrofisi için anahtar bir faktör olarak kabul edilir ve mekanik yüklenmeye yanıt olarak IGF'nin etkileri artar (Hameed ve ark 2004). IGF, egzersiz antrenmanı için IGF-1Ea izoformunun mekanik yanıtı yoluyla kas hipertrofisine katkıda bulunur ve mekanik sinyaller ve hücre içi kas hasarı ile aktive olur gibi görünmektedir (Yang ve ark 1996, Hameed ve ark 2004).

Eksantrik egzersizi takiben görülen kas hipertrofisi diğer gerim duyarlı anabolik yollarla da açıklanabilir. Kas hipertrofisinin oluşmasında testosteron hormonunun etkisi mekanik yüklenmeyle birlikte artar. Bu artış ya direkt olarak protein sentezinin artması ve protein yıkımının baskılanması yoluyla (Buresh ve ark 2009) ya da dolaylı olarak büyüme hormonu gibi diğer anabolik hormonların salgılanmasının uyarılmasıyla sağlanır (Crewther ve ark 2006). İnsanlarla yapılan çalışmalar yüksek yoğunluklu eksantrik egzersizin özellikle hızlı-kasılan kas liflerinde androjen reseptör içeriğini artırdığını bildirmişlerdir (Bricout ve ark 1994, Bamman ve ark 2001). Bununla birlikte antrenman yoğunluğu, testosteron konsantrasyonu ve kas kesit alanı arasında anlamlı bir ilişki vardır (Ahtiainen ve ark 2003).

1.3.5. Eksantrik Egzersizin Kardiyorespiratuar Yanıtlar üzerine Etkisi

Eksantrik egzersiz, aynı çalışma oranında konsantrik egzersizden daha az metabolik talep gerektirir (Perrey ve ark 2001). Yokuş yukarı yürüyüşe kıyasla yokuş aşağı yürümede (Navalta ve ark 2004), belirli bir hızda yokuş yukarı koşmaya kıyasla yokuş aşağı koşuda (Minetti ve ark 2002) ve belirli bir güçte konsantrik bisiklet egzersizine kıyasla eksantrik bisiklet egzersizi sırasında oksijen tüketimi (VO_2) daha düşüktür (Perrey ve ark 2001, Dufour ve ark 2004). Ayrıca, konsantrik ve eksantrik direnç egzersizlerinin her ikisini de içeren antrenmanlar sırasında enerji tüketimi çoğunlukla konsantrik egzersizle ilişkili görünmektedir (Dudley ve ark 1991). Konsantrik egzersiz sırasında VO_2 'nin eksantrik egzersiz sırasında VO_2 'ne oranı her zaman 1.0'ı geçmektedir, ancak oksijen tüketimi farkının miktarı modalite, hareket hızı ve değerlendirme yöntemine bağlı olabilir (Prilutsky 2000, Isner-Horobeti ve ark 2013).

Eksantrik egzersiz benzer mekanik iş yüklerinde konsantrik egzersizin ihtiyaç duyduğundan 4-5 kat daha az oksijene ihtiyaç duyar (Perrey ve ark 2001), belirgin olarak daha düşük kalp debisi ve kalp hızı gerektirir (Dufour ve ark 2004). Eşdeğer mekanik iş yükünde konsantrik bisiklet egzersizine kıyasla eksantrik bisiklet egzersizinin daha az metabolik talep gerektirdiği, algılanan eforun, kan laktat birikiminin, enerji tüketiminin ve karbonhidrat oksidasyonunun daha az ve yağ oksidasyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir (Peñailillo ve ark 2013, Peñailillo ve ark 2014).

1.3.6. Eksantrik Egzersizin Moleküler Etkisi

Uydu hücreleri, bazal lamina ile iskelet kasının sarkolemmal membranı arasında kalan mitotik ve metabolik olarak hareketsiz kök hücrelerdir (Cermak ve ark 2013). Uydu hücresi aktivitesinin artış yönünde düzenlenmesi, diğer transkripsiyonel yollarla birlikte antrenmana uyum sağlanmasında önemli bir role sahiptir (Toigo ve Boutellier 2006). Yaralanma veya egzersizden kaynaklanan kas hasarı sonucunda, uydu hücreleri aktive olur, çoğalır ve hasar alanlarına taşınır ve çevresindeki kasa kaynaşır (McKay ve ark 2009, Hyldahl ve ark 2014). Uydu hücreleri, yavru hücreleri üretir ve daha sonra kas içinde yeni kas hücresi çekirdeklerini üretir ve bu da protein sentezi kapasitesini artırır (Dreyer ve ark 2006).

Eksantrik kasılma nedeniyle oluşan kas hasarının, uydu hücre genini aktive eden birincil faktör olabileceği öne sürülmüştür (Hyldahl ve ark 2014). Tek bir seans maksimal izokinetik eksantrik egzersizi izleyen 24 saatlik süreçte, uydu hücresi kapasitesi % 30'dan % 150'ye yükselebilir (Dreyer ve ark 2006, McKay ve ark 2009, Cermak ve ark 2013) ve uydu hücre aktivitesinin 24 ila 72 saatte arttığı gösterilmiştir (McKay ve ark 2009, Hyldahl ve ark 2014). Ayrıcalıklı olarak, hızlı kasılan kas liflerinde de uydu hücrelerinin arttığını gösteren kanıtlar vardır. Yapılan bir çalışmada (Cermak ve ark 2013) tek bir seans maksimal eksantrik egzersizin tip I liflerinde belirgin bir değişikliğe neden olmadığı ancak tip II liflerinde uydu hücre aktivitesinde belirgin bir artışa neden olduğu gösterilmiştir.

Kas lifi hipertrofinin, egzersiz sonrası Z-bandı kaymasının derecesiyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Shepstone ve ark 2005) ve tip II liflerinde dinamik eksantrik egzersizin ardından daha fazla Z-bandı kayması gözlenmiştir (Friden ve ark 1989). Z-bandı kaymasının kas hasarının bir göstergesi olduğu düşünülmesine rağmen (Friden ve ark 1983), daha sonra yapılan çalışmalar bu olgunun aslında egzersize cevap olarak ortaya çıkan kas lifinin yeniden şekillenmesinin bir parçası olabileceğini düşündürmektedir (Yu ve ark 2003, Yu ve ark 2004). Fosfolipaz D, mekanik kuvvet iletimi için kritik bölgeler olan kas lifi içindeki Z-bantlarında bulunmaktadır (Hornberger ve ark 2006) ve bu nedenle fosfolipaz D kas yapısı ile hücre içi sinyalleşme arasında olası bir bağlantıyı temsil edebilir. Kasın gerilmesi, fosfolipaz D aktivitesini artırır ve hücre içi fosfatidik asit seviyesini yükseltir (Tannerstedt ve ark 2009).

Protein sentezi, egzersiz sonrası süreçte düzenlenen anahtar bir değişkendir (Toigo ve Boutellier 2006). Protein sentezinin artışına neden olan bir antrenman uygulanan kaslarda hipertrofi oluşur (Moore ve ark 2005). Kuvvet üretimi ve gerilmenin protein sentezini aktive ettiği bildirilmiştir (Toigo ve Boutellier 2006) ve eksantrik kasılmaların her iki durumu da içerdiği göz önüne alındığında, ayrı ayrı her mekanizma ile elde edilenlerden daha farklı bir ek etkinin olması muhtemeldir (Eliasson ve ark 2006). Aynı toplam işte, maksimal konsantrik egzersiz ile karşılaştırıldığında maksimal izokinetik eksantrik egzersizin kas lifindeki protein sentezini daha hızlı arttırdığı ve daha sonraki dönemde kas lifinde protein artışının daha büyük olduğu bildirilmiştir (Moore ve ark 2005).

1.4. Eksantrik Egzersizin Klinik Uygulamaları

Eksantrik kasılmalar sırasında üretilen kuvvetin büyük olması nedeniyle kaslar, kemikler ve tendonlar üzerine uygulanan yükler, sadece benzersiz kas hipertrofisini ve yapısal adaptasyonları (Franchi ve ark 2014, Franchi ve ark 2015, Wisdom ve ark 2015, Franchi ve ark 2016, Narici ve ark 2016) değil, aynı zamanda kemik mineralizasyonunu ve tendon yeniden yapılandırılmasını da uyarır (Reeves ve ark 2009, Franchi ve ark 2014, Wisdom ve ark 2015). Ayrıca eksantrik kasılma sırasında büyük kuvvet oluşması ile birlikte daha az enerji harcanır ve bu durum çeşitli uygulamalar için eksantrik egzersizi benzersiz yapar. Literatürdeki birçok derleme, egzersiz intoleransına neden olan kardiyovasküler hastalıklar gibi durumlara sahip kişiler için rehabilitasyon stratejisi olarak eksantrik egzersize odaklanmaktadır (LaStayo ve ark 2000, Reeves ve ark 2009). Eksantrik antrenmanlar, egzersiz toleransı olmayan ve yaşlı insanlar için güvenli olan düşük ve orta yoğunluk egzersizlerinden, atletik performansı artıran (Vogt ve Hoppeler 2014), sakatlığı önleyen ve rehabilitasyonu geliştiren yüksek yoğunluklu egzersizlere kadar çeşitlilik gösterir (Minetti ve ark 2002, LaStayo ve ark 2003).

1.4.1. Kas İskelet Sistemi Yaralanmalarında Eksantrik Egzersiz Uygulamaları

Kas fonksiyonunu ve hareket paternlerini olumsuz yönde etkileyen patellar tendinopati, ön çapraz bağ hasarı, ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu, ayak bileği burkulmaları ve sonrasında oluşan ayak bileği instabilitesi gibi çeşitli kas iskelet yaralanmalarından sonra motor korteks uyarılabilirliği bozulur (Lepley ve ark 2017). Eksantrik egzersizin spinal seviyede inhibisyona neden olan adaptasyonlar oluşturması ve motor korteks uyarılabilirliğini seçici olarak artırması eksantrik egzersizinin mevcut rehabilitasyon tekniklerine eklenmesini ilgi çekici yapar. Eksantrik egzersiz aynı zamanda beyindeki spesifik motor kontrol yollarını etkileyerek yaralanmanın neden olduğu nöromusküler kontrol eksikliğini azaltabileceği öne sürülmektedir (Fang ve ark 2004, Kwon ve Park 2011).

Kronik aşıl tendinozu; özellikle koşma gibi aktiviteler sırasında, inflamasyon ile birlikte uzun süren aşıl tendonu hassasiyeti, anormal tendon yapısı ve ağrı ile karakterizedir (Kvist 1994, Öhberg ve ark 2004). Ağrı fiziksel aktivitenin azalmasına ve kas atrofisine yol açar (Öhberg ve Alfredson 2004, Galloway ve ark 2013). Fizik tedavi ve dinlenmeyi içeren cerrahi olmayan geleneksel tedaviler genellikle

rahatlama sağlamaz (Galloway ve ark 2013, Alfredson 2015). Tendonun onarılması için cerrahi sıklıkla uygulanır ve sporcuları aylarca antrenman yapamaz hale getirir. Maksimal eksantrik egzersiz antrenmanının kronik aşıl tendinozis tedavisi için umut verici olduğu göstermiştir (Alfredson ve ark 1998). Hangi kas iskelet sistemi adaptasyonlarının azalmış ağrıya yol açtığı bilinmemekle birlikte, olası adaptasyonlar tendon sertliğinin azalmasını (Morrissey ve ark 2011), yeni damarlanmaların oluşmasını (Öhberg ve Alfredson 2004) ve nöroplastisiteyi (Rio ve ark 2016) içerir. Ayrıca eksantrik antrenman nöromüsküler koordinasyonu ve kas kuvvetini geliştirerek, tendon yükünü azaltır ve böylece tendonun iyileşmesini sağlar (O'Neill ve ark 2015).

1.4.2. Uzay Yolculuğunda Eksantrik Egzersiz Uygulamaları

Daha büyük kuvvet oluşumu ve daha az enerji harcanması ile karakterize olan eksantrik egzersiz astronotlar için de uygun bir egzersiz antrenman yöntemidir. Uzay yolculuğunun gün geçtikçe artması ve Dünya'nın yörüngesinin daha da ötesine genişlemesi nedeniyle kemik yoğunluğu ve kas kütlesi kaybını içeren (Endo ve Matsumoto 2012, Ohshima ve Matsumoto 2012, Lloyd ve ark 2014) mikro yerçekiminde yaşama riskleri ortaya çıkmaktadır (Evans Jr ve Ball 2001, McPhee ve ark 2009). Astronotlar günde 2,5 saat düzenli egzersiz antrenmanı uygulamasına rağmen uzay yolculuğundan birkaç hafta sonra kas hacmi, kas gücü ve kemik yoğunluğunda belirgin bozulma ortaya çıkar ve uzayda harcanan zaman arttıkça daha da kötüleşmeye devam eder (LeBlanc ve ark 1995, Akima ve ark 2000, Gopalakrishnan ve ark 2010). Öyle ki, uzayda kemik kütlesi osteoporozlu kişilerden 10 kat daha hızlı kaybedilir (Ohshima ve Matsumoto 2012). Bu riskler Mars gibi uzak mesafelerde yapılan görevlerde daha da artacaktır. Yüksek yoğunluklu eksantrik kasılmaların, sağlıklı yetişkinlerde hem kas kitlesini hem de kemik yoğunluğunu korumak için en etkili strateji olduğu ileri sürülmektedir (English ve ark 2014).

1.5. Eksantrik Egzersizin Neden Olduğu Kas Hasarı

Alışılmamış eksantrik egzersizler nedeniyle kasın miyofibril bileşenlerinin parçalanmasına eksantrik egzersizin neden olduğu kas hasarı (ENKH) denir. Bu olgunun, performans ve sağlık üzerine faydalı (Schoenfeld 2012) ve zararlı

(Howatson ve Van Someren 2008) etkilerini anlama çabasıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. En yaygın rapor edilen ENKH semptomları kasta fonksiyon kayıpları, ödem, sertlik ve hücre içi proteinlerin kan dolaşımına sızmasıdır (Clarkson ve Hubal 2002).

İzometrik ve konsantrik egzersizlerle karşılaştırıldığı zaman, eksantrik kasılmanın önemli ölçüde daha büyük hasara neden olduğu bilinmektedir (Nosaka ve Newton 2002). Diğer kasılma türleriyle karşılaştırıldığı zaman eksantrik kasılmalar daha büyük güç oluşturmalarına rağmen daha az sayıda motor ünite işe katılır (Enoka 1996). Sonuçta aktif kas liflerine ve kasılmayan yapılara daha büyük mekanik stres uygulanır (Brentano ve Martins Krueel 2011). Eksantrik kasılmalar sırasında kas lifleri üzerine uygulanan artmış mekanik stres, organelleri ve hücre membranını zayıflatır, miyosit homeostazisinde bozulmaya yol açar (Clarkson ve Hubal 2002). Uyarılma-kasılma mekanizması eksantrik kasılmadan sonra bozulur, sarkoplazmik retikulum tarafından serbestlenen Ca^{+2} 'un azalmasına neden olur ve sonuç olarak güç kaybı oluşur (Corona ve ark 2009). Sarkoplazmik retikulumdaki mekanik hasar aynı zamanda sitoplazmada Ca^{+2} konsantrasyonunu azaltır, bunun da kasılabilir ve kasılmayan proteinlere daha fazla zarar veren proteazları aktive ettiği bilinmektedir (Verburg ve ark 2005). Bu ilk mekanik hasar aynı zamanda pro-inflamatuar sitokinlerin serbestlenmesini uyarır ve bu da ikincil hasar oluşumu için işaretler (Paulsen ve ark 2012).

İkincil hasar durumu, ilk hasara immün sistemin cevabı olarak meydana gelir. Lökositler doku yeniden yapılanması için sinyal vermeden önce hasarlı alandan hasar oluşacak alana fagositoz yoluyla hareket ederler (Hirose ve ark 2004). Bu inflammatuar yanıt, şişme ve ağrı gibi semptomların görülmesinden sorumludur (Howatson ve ark 2010). Nötrofiller ve makrofajlar tarafından salınan reaktif oksijen türleri (ROS) yakınlardaki sağlıklı miyositlerin kasılabilir proteinlerinin ve membranlarının peroksidasyonuna neden olarak güç kaybında küçük bir rol oynar (Hirose ve ark 2004).

ENKH'nin büyüklüğü devreye giren kas liflerine bağlıdır (Guilhem ve ark 2010). ENKH'nin derecesinin daha büyük yüklerde (McHugh ve Tetro 2003), kasılma hızının yüksek olduğu durumlarda (Gruber ve ark 2009), kas gerginliğinin arttığı hareket açılarındaki yapılan egzersizler sırasında (Proske ve Allen 2005) ve antrenmansız katılımcılarda (Newton ve ark 2008) daha büyük olduğu görülmektedir. ENKH troponin I, miyoglobin, major doku uygunluk kompleksi

(MHC) ve kreatin kinaz (CK) gibi kas içi enzimlerin ve proteinlerin dolaşımında artması ile karakterizedir (Tee ve ark 2007). Eksantrik egzersizi takiben bir haftaya kadar ortalama eritrosit hacminin (MVC) % 10-60 azaldığı bildirilmiştir (Murayama ve ark 2000, Guilhem ve ark 2010).

Eksantrik egzersiz sırasında aşırı gerilmiş sarkomerlerin organizasyonu bozulur, sarkolemmanın zarar görmesine, transvers tübül dilatasyonuna, sarkoplazmik retikulum dağılmasına ve bu nedenle uyarılma-kasılma mekanizmasının bozulmasına neden olur (Douglas ve ark 2017). Tekrarlayan eksantrik kasılmalardan kaynaklanan geniş çaplı hasarlar, nosiseptörün (diğer bir deyişle tip III ve IV afferentler) uyarılarını ve daha sonra gecikmiş başlangıçlı kas ağrısını (DOMS) tetikleyerek, inflamasyon ve nekroz semptomlarını ortaya çıkarabilir. Pasif gerilim ENKH ile yükselir ve kas sertliği iki kat artabilir, yaklaşık 4 gün boyunca yüksek kalabilir. Membran hasarı nedeniyle düşük seviyeli bir kas aktivasyonu Ca^{+2} 'in kontrolsüz salınımına neden olabilir ve sonucunda pasif gerginlik artar (Proske ve Morgan 2001). Eksantrik egzersiz sırasında hem yavaş hem de hızlı kasılan kas liflerinde hasar oluşur ancak özellikle tip II kas liflerinin yoğun eksantrik egzersiz sırasında hasar oluşumuna daha duyarlı olduğunu gösteren kanıtlar vardır (Friden ve ark 1983, Vijayan ve ark 2001).

ENKH semptomları, yoğun veya alışılmamış egzantrik egzersizin ardından 12-48 saatte belirgin hale gelir, 24-72 saat arasında en yüksek değere ulaşır ve nöromüsküler kapasitelerin iyileştirilmesiyle birlikte 5-7 gün içinde kademeli olarak kaybolur (Guilhem ve ark 2010, Isner-Horobeti ve ark 2013).

1.6. Gecikmiş Başlangıçlı Kas Ağrısı

Gecikmiş başlangıçlı kas ağrısı (DOMS), hareket sırasında veya etkilenen dokunun palpasyonunda hissedilen ve sıklıkla ENKH'e eşlik eden mat, acı veren ağrı olarak ifade edilir (Clarkson ve ark 1992). Kas ağrısı, eksantrik egzersizi takip eden saatlerde görülür, 1-3 gün sonra zirve yapar ve 7-10 gün sonra kaybolur (Cheung ve ark 2003). İlginç bir şekilde DOMS, ENKH'nin MVC, eklem hareket açıklığı ve plazma CK belirteçlerinden bağımsız olarak ortaya çıkar (Nosaka ve Newton 2002). DOMS'nin bağ dokusu hasarını ve inflamasyonu, kas liflerindeki hasardan ve inflamasyondan daha fazla etkilediğini ifade eden bulgular, bu çelişkiyi kısmen açıklayabilir (Cramer ve ark 2007, Lau ve ark 2015). Pasif gerginlik, kasların

şışmesi ve kas sertliğindeki artışlar (Murayama ve ark 2000), eksantrik egzersizi takiben sıklıkla görülen eklem hareketlerinin azalmasına neden olabilir (Clarkson ve ark 1992).

1.7. Kas Hasarının İyileşmesi İçin Kullanılan Egzersiz Yöntemleri

Bir dizi fizyoterapötik, beslenme ve farmakolojik yöntemlerin kas fonksiyonunun yeniden kazanılmasında, kas ağrısının giderilmesinde ve egzersiz sonrası kas içi inflamasyonun azaltılmasında etkinliği araştırılmıştır. Bazı bireysel çalışmalarda, egzersize bağlı kas hasarının iyileşmesi için bu stratejilerin yararlarını bildirilmiştir. Ancak, bu çalışmaların tümünü birleştiren sistematik derleme ve meta-analiz sonuçları, bu stratejilerin çoğunun uygulanmasından önemli veya tutarlı avantajlar ortaya koymamaktadır. Kompresyon giysileri ve soğuk suya daldırma kas ağrısını azaltırken kas gücünü iyileştirir (Leeder ve ark 2012, Marqués-Jiménez ve ark 2016). Vişne suyu ve polifenollerin etkileri üzerine yapılan araştırmalar, ümit verici bir ön sonuç vermiştir, ancak bu kanıtı güçlendirmek için daha fazla çalışma gerekmektedir (Bell ve ark 2014, Myburgh 2014). Titreşim tedavisi, nöromüsküler stimülasyon, aralıklı pnömatik kompresyon, kas ısınması gibi fizyoterapi yöntemleri, protein, balık yağı gibi beslenme ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar gibi farmakolojik tedaviler uygulanarak yapılan araştırmalar ya tutarsız ya da anlamsızdır. Bu uygulamaların yanı sıra eksantrik egzersizin neden olduğu kas hasarını önlemek veya azaltmak için kullanılan tekrarlı uygulanan eksantrik kasılmalar, düşük yoğunluklu eksantrik egzersiz ve izometrik egzersiz yöntemleri ile ilgili araştırmalar aşağıda başlıklar halinde açıklanmıştır.

1.7.1. Düşük Yoğunluklu Eksantrik Kasılmanın Kas Hasarına Etkisi

Eksantrik egzersizden önce uygulanan hasar oluşturmeyen düşük yoğunluklu eksantrik kasılmalar kas hasarının büyüklüğünü önemli ölçüde azaltırlar (Lavender ve Nosaka 2008). Maksimum istemli izometrik kasılma gücünün yüzde 10'unda yapılan eksantrik kasılmaların dirsek fleksörlerinde ENKH belirteçlerindeki değişimlerin büyüklüğünü % 57-81 oranında azalttığı ve bu koruyucu etkinin düşük yoğunluklu eksantrik kasılmadan sonra 7 gün devam ettiği, 14. günde azaldığı ve 21. günde kaybolduğu gösterilmiştir (Chen ve ark 2012a). Ayrıca diz fleksiyonu ve ekstansiyonu ile karşılaştırıldığı zaman dirsek fleksiyonu ve ekstansiyonu için kas

hasarının daha fazla olduğunu gösterilmiştir (Chen ve ark 2011). Alt ekstremite kaslarında, submaksimal eksantrik egzersiz içeren yürüyüş ve merdiven inme gibi günlük aktivitelerde bu kasların kullanımının daha çok olması sebebiyle kas hasarının daha düşük derecede olması muhtemeldir (Jamurtas ve ark 2005, Chen ve ark 2011). Bu nedenle, düşük yoğunluklu eksantrik kasılmalar, diz ekstansiyonunun ve diz fleksiyonunun maksimal eksantrik kasılmalarının neden olduğu kas hasarına karşı koruma sağlamayabilir, çünkü bu kaslar düşük yoğunluklu eksantrik kasılmalara artık cevap vermeyebilir. Kaslar düşük yoğunluklu eksantrik kasılmalar ile biraz koruyucu etki gösterse de, koruyucu etki dirsek fleksörleri için gözlemlendiği süre boyunca devam etmeyebilir.

Nitekim diz fleksiyonu ve ekstansiyonunda düşük yoğunluklu eksantrik kasılmanın, maksimum eksantrik kasılmaların neden olduğu kas hasarının büyüklüğünü azaltmada 2 ya da 7 güne kadar etkili olduğunu ama 14. ya da 21. günden sonra etkili olmadığı bildirilmiştir (Lin ve ark 2015).

Pratikte, düşük yoğunluklu eksantrik kasılmalarından oluşan bir egzersiz, ciddi kas hasarını önlemek için bir "ön koşullama" egzersizi olarak kullanılabilir. Ancak, progresyon prensibi uygulanırsa, maksimum eksantrik egzersizler düşük yoğunluklu eksantrik egzersiz uygulamasından hemen sonra uygulanamaz. Eksantrik kasılmanın yoğunluğu antreman sürecinde düşükten yükseğe doğru kademeli olarak artırılırsa, maksimum eksantrik kasılmaları içeren her eksantrik egzersiz seansından sonra kas hasarının minimal olması muhtemeldir (Lin ve ark 2015).

1.7.2. İzometrik Egzersizlerin Kas Hasarına Etkisi

ENKH'na neden olan egzersizlerden birkaç gün önce uygulanan maksimum izometrik kasılmalar, ENKH'a karşı akut korumayı destekleyen, hasar oluşturmayan etkili bir alternatif olabilir. Maksimum izometrik kasılmalar (MİK) tarafından sağlanan korumanın olası mekanizması agonist ve antagonist motor ünitelerin aktivasyonunun optimizasyonu gibi nöral uyum mekanizmalarıdır. MİK'nın 5 kez ve 3 set halinde uygulanmasıyla antagonist kasın aktivasyonunun azaldığını rapor edilmiş ve daha önemlisi 3 gün sonra agonist kuvvet üretiminde ve aktivasyonunda eş zamanlı artış bildirilmiştir (Green ve ark 2013). Eksantrik egzersizde daha fazla sayıda motor ünitenin aktivasyonu daha fazla kas liflerine gerimin bölünmesiyle sonuçlanır ki, bu da ENKH'nı azaltır.

İki kez uygulanan MİK'nın sağladığı korumanın uzun süre devam etmediği, uygulandıktan sonraki 2. günde korumanın en üst seviyelere çıkmasıyla birlikte, 4. güne kadar sürdüğünü gösterilmiştir. Aynı zamanda bu koruyucu etkinin açıkça görülebilmesi için MİK'nın en az 2 kez uygulanması gerektiğini bildirilmiştir (Chen ve ark 2013). Bununla birlikte, 30 kez MİK uygulandığı zaman, korumanın 3 hafta kadar sürdüğünü gösterilmiştir (Chen ve ark 2012b, Chen ve ark 2012c). Böylece MİK'nın sağladığı korumanın büyüklüğünün ve süresinin yoğunluğa bağımlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca her iki maksimum izometrik kasılma yoğunluğu anlamlı koruma sağlamasına rağmen, 10 kez maksimum izometrik kasılma uygulayan deneklerde, 2 kez uygulayanlardan daha büyük ENKH'a karşı koruma ortaya çıkmıştır (Chen ve ark 2012b).

1.7.3. Tekrarlı Uygulanan Eksantrik Egzersizin Kas Hasarına Etkisi

Birinci maksimum eksantrik egzersizin neden olduğu kas hasarının iyileşmesinden sonra hasar oluşturan ikinci maksimum eksantrik egzersizin aynı ölçüde ENKH semptomlarını meydana getirmediği rapor edilmiştir. Bu azaltılmış yanıtı "tekrarlanan periyot etkisi" denir. Birçok çalışma tekrarlanan periyot etkisinden sorumlu mekanizmaların keşfedilmesine odaklanmasına rağmen henüz etki mekanizması tamamen belirlenememiştir. Tekrarlanan periyot etkisinden sorumlu olan muhtemel mekanizmaları üç gruba ayırılır (McHugh 2003). Bunlar nöral, mekanik ve hücrel uyumlardır. Nöral uyumlarda, ilk hasar veren egzersiz periyodunu takip eden eksantrik kasılmalar sırasında daha fazla sayıda yavaş kasılan kas liflerinin kullanıldığı gösterilmiştir. Üstelik motor üniteler daha uyumlu bir şekilde kullanılmıştır (McHugh ve ark 2001). Mekanik uyumlar için başlangıç hasarının iyileşmesinden sonra bağ dokusu (Lapier ve ark 1995) ve toplam desminde artış meydana geldiği (Barash ve ark 2002) ve kas sertliğinin arttığı rapor edilmiştir (Lacourpaille ve ark 2014). Son olarak, hücrel uyumları araştıran çalışmalarda miyofibrillerde ard arda gelen sarkomerlerin sayısının arttığı (Brockett ve ark 2001), sarkoplazmik retikulumun güçlendirildiği (Clarkson ve Tremblay 1988) ve inflamasyon araçlarının ekspresyonlarının değiştiği bulunmuştur (Hubal ve ark 2008).

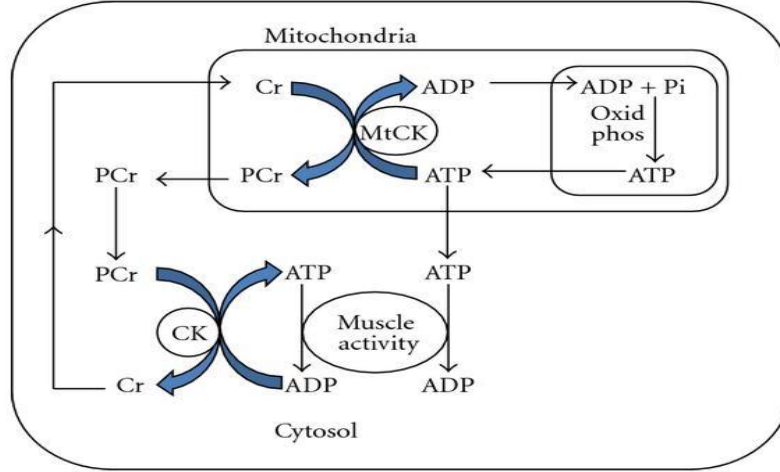
1.8. Kas Hasarının Biyokimyasal Belirteçleri

Hem metabolik hem de mekanik faktörlerin bir sonucu olarak yoğun ve uzun süren antrenman sonrasında kas dokusu hasar görebilir. İskelet kası enzimlerinin veya proteinlerinin serumdaki seviyeleri, kas dokusunun fonksiyonel durumunun belirteçleridir ve hem patolojik hem de fizyolojik koşullarda geniş ölçüde farklılık gösterir. Kreatin kinaz, laktat dehidrojenaz ve miyogloblin kas hasarının tespitinde yaygın olarak kullanılan serum belirteçleridir.

1.8.1. Kreatin Kinaz

Kreatin kinaz (CK), enerji ihtiyacının yüksek olduğu dokuların hem sitosol hem de mitokondrilerinde bulunan yaklaşık 82 kDa'lık kompakt bir enzimdir. Sitosolde CK, yaklaşık 42 kDa'lık iki polipeptid alt biriminden oluşur. M (kas tipi) ve B (beyin tipi) olmak üzere iki tip alt birim bulunur. Bu alt birimler CK-MB (kalp kası), CK-MM (iskelet kası) ve CK-BB (beyin) izoenzimlerinin oluşumunu sağlar. Tipik olarak, alt birimlerin oranı doku tipine göre değişir. Beyin ağırlıklı olarak BB izoenzimine sahip iken iskelet kasında % 98 MM ve % 2 MB ve kalp kasında % 70-80 MM ve % 20-30 MB bulunur. Mitokondride iki özgül CK (Mt-CK) türü vardır. Nonsarkomerik Mt-CK beyin, düz kas ve sperm gibi çeşitli dokularda bulunurken sarkomerik Mt-CK kalp ve iskelet kasında bulunur (Schlattner ve ark 2006).

CK, fosfokreatin (PCr) devresi olarak bilinen bir enerji ağının özünü oluşturur (Şekil 2). Bu devrede, sitosol izoenzimleri, glikoliz ile yakından bağlantılıdır ve kas aktivitesi için ATP üretir. Mt-CK elektron taşıma zincirine yakın olarak konumlanmıştır ve PCr'i yeniden oluşturmak için mitokondriyal ATP'yi kullanabilir. Yeniden oluşan PCr sitosolik ATP'yi oluşturmak için sitozole kolayca döner. Bu geri dönüşümlü sistem, enerji üretimi ve korunması için kritik öneme sahiptir ve solunumun metabolik geri dönüşümünün düzenlenmesinde rol oynar (Saks 2008).



Şekil 1.2: Kreatin'in (Cr), mitokondride oksidatif fosforilasyon tarafından oluşturulan ATP kullanılarak yeniden fosforilasyonu ve ardından kas aktivitesinde gerekli olan ATP'yi yeniden oluşturmak için mitokondriyal PCr'nin sitozolik kreatin kinaza (CK) dönüşmesini gösteren fosfokreatin (PCr) devresi (Baird ve ark 2012).

Genel toplumda bazal serum CK değerleri 35-175 U/L arasında değişir (Gagliano ve ark 2009) ve subklinik bozukluklar ve küçük yaralanmalar, genetik faktörler, fiziksel aktivite durumu ilaç tedavisi gibi durumlarda 20 ila 16,000 U/L arasında değişmektedir (Prelle ve ark 2002).

1.8.2. Miyogloblin

Miyogloblin (Mg), sadece kardiyak miyositlerde ve oksidatif iskelet kası liflerinde bulunan koyu kırmızı renkli bir sitoplazmik hemoproteindir. Proteinlerin süper globin ailesine aittir ve 154 amino asitlik tek bir polipeptit zincirinden ve ayrıca bir merkezi demir molekülü içeren bir porfirin halkasından oluşur. Hemoglobine benzer şekilde, mg oksijeni geri dönüşümlü olarak bağlayabilir ve oksimiyogloblin, karboksimiyogloblin veya metmiyogloblin oluşturabilir. Bununla birlikte, hemoglobinin oksijeni bağlamak için dört bağlanma yeri varken, mg tek bir bağlanma yeri vardır. Bu nedenle afinitesi çok yüksektir. Sonuç olarak, Mg, Bohr Etkisi vasıtasıyla doku seviyesinde hemoglobinden oksijen alabilir, oksijen depolayabilir veya hipoksi, anoksi ya da artmış metabolik aktivite dönemlerinde oksijeni kas hücrelerine dağıtabilir. Düşük moleküler ağırlığı nedeniyle Mg kas yaralanmasını takiben hızla dolaşıma salınır (Foris ve Bhimji 2018).

1.8.3. Laktat Dehidrogenaz

Laktat dehidrojenaz (LDH), NADH ve NAD'nin karşılıklı olarak birbirine dönüşümü ile birlikte, pirüvat ve laktatı birbirine dönüştüren bir enzimdir. Normal

olarak, M-polipeptit ve H-polipeptidi birleşiminden oluşan, canlı hücrelerde eksprese edilen beş izoenzimi (LDH1, LDH2, LDH3, LDH4, LDH5) vardır. Bu izoenzimlerden LDH5 dört M monomerinden oluşur, LDH4 üç M monomeri ve bir H monomerden oluşur, LDH3 iki M monomerinden ve iki H monomerinden oluşur, LDH2 bir M monomeri ve üç H monomerinden oluşur, LDH1 dört H monomerinden oluşur. M zincirleri pirüvatın laktata dönüşümünü katalize ederken, H zincirleri pirüvatın aerobik oksidasyonunu geliştirir. Bu nedenle, LDH'de bulunan M zincirlerinin sayısı arttıkça, izoenzim anaerobik yolu destekler ve M zincirleri ile karşılaştırıldığında, H'nin sayısı arttıkça bu fonksiyon kademeli olarak azalır, aerobik bir yola geçiş yapılır (Brancaccio ve ark 2010).

Serum LDH aktivitesi, hücre hasarının bir göstergesidir ve egzersiz LDH'de anlamlı bir artışa neden olur. Artış derecesi, egzersizin yoğunluğuna ve süresine bağlıdır. Maraton gibi uzun süreli dayanıklılık egzersizlerinden sonra, LDH aktivitesi iki katına çıkarak iki hafta boyunca artmış olarak kalır (Kobayashi ve ark 2005). Bir eksenrik egzersiz seansı, serum enzim aktivitesinde konsantrik bir egzersiz seansından çok daha fazla artışa neden olur ve LDH aktivitesi, egzersizden sonraki üçüncü ve beşinci günler arasında ve bazen de çalışmadan sonra yedinci günden sonra bile artmış olarak kalır (Brancaccio ve ark 2010).

1.9. Oksidatif Stres

Serbest radikaller normal fizyolojik süreçler sırasında üretilir ve sinyalizasyon süreçlerinde düzenleyici bir faktör olarak önemli rol oynarlar (Strobel ve ark 2011). Normal fizyolojik koşullar altında, organizmanın serbest radikallerin üretimiyle başa çıkmak için yeterli antioksidan savunması vardır. Ancak doğal olarak oluşan antioksidan savunmalarda bir eksiklik olduğunda veya oksidan türler aşırı üretildiğinde bu ürünler toksik hale gelebilir. Özellikle, serbest radikal oluşumu ve antioksidan savunma arasındaki dengesizlik, yaşlanma süreçlerinde ve kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalık ve kanser gibi birçok patolojik durumda rol oynayabilen oksidatif strese neden olur (Valko ve ark 2007).

1.9.1. Egzersize Bağlı Oksidatif Stresin Temel Mekanizmaları

Otuz yılı aşkın süren araştırmalardan sonra, uzun süreli, yoğun, hızlı ve özellikle alışılmamış eksenrik kasılmaları içeren egzersizin Reaktif Oksijen ve

Nitrojen Türlerinin (RONS) oluşumunu uyardığı ortaya konulmuştur (Vollaard ve ark 2005, Jackson 2008, Powers ve Jackson 2008, Jackson 2009). Egzersize bağlı RONS oluşumu için sarkoplazmik retikulum ve plazma membranları ile ilgili nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH oksidaz) ve ksantin oksidaz aktivasyonu potansiyel mekanizmalar arasında bulunmaktadır (Vollaard ve ark 2005, Jackson 2008, Powers ve Jackson 2008). Ayrıca, artan kas kasılmaları sırasında oksijen tüketimi ile ilişkili mitokondriyal solunum zinciri boyunca elektron transferinin, daha fazla süperoksit oluşumunun ana kaynağı olduğu kabul edilmiştir (Powers ve Jackson 2008). Ancak, aerobik egzersiz sırasında artmış mitokondriyal oksijen akışı ile RONS oluşumunun iç kontrol mekanizmaları nedeniyle oldukça sınırlı olduğunu gösterilmiştir (Vollaard ve ark 2005, Jackson 2008, Powers ve Jackson 2008).

Nötrofillerin ve makrofajların egzersize katılan iskelet kası içine infiltrasyonu ile karakterize olan kastaki inflamatuvar yanıtlar (Stupka ve ark 2000) ve bunu takiben oksidatif patlama reaksiyonları kas hasarına neden olan egzersizden birkaç gün sonrasına kadar devam eden artmış RONS oluşumuna katkıda bulunabilir (Close ve ark 2004). Hücre içerisine alınan lökositlerin fagositik aktivitesi, hasarlı kas dokusunun onarımı ve yenilenmesi için gerekli gibi görünse de, nötrofiller gibi fagositik hücreler tarafından hücre artıklarının serbest radikal aracılığıyla uzaklaştırılması ikincil doku hasarına yol açabilir (Close ve ark 2004, Tidball ve Villalta 2010). Bu potansiyel mekanizmaların her biri, insan vücudundaki en büyük dokulardan biri olan iskelet kas dokusunda ortaya çıkar. Bu nedenle iskelet kas dokusu egzersizle ilgili reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunun ana kaynağı olarak kabul edilir (Powers ve Jackson 2008).

Bununla birlikte, kalp, akciğerler (Powers ve Jackson 2008) ve lökositler gibi kan bileşenleri (Nikolaidis ve Jamurtas 2009) dahil olmak üzere diğer dokular da egzersize bağlı RONS üretimi için potansiyel kaynaklar olarak düşünülmektedir. Yoğun ve uzun süreli egzersize sistemik inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak RONS aktive edilir ve dolaşıma verilir (König ve ark 2001, Neubauer ve ark 2013).

RONS reaktivitesi nedeniyle, en hassas hücresel hedefler arasında olan lipidler, proteinler ve DNA biyomolekülleri oksitlenebilir ve biyomoleküllerin yapısı ve/veya işlevi değişebilir. Maruz kalınan stresin türüne ve stresin ne kadar şiddetli olduğuna bağlı olarak, RONS, bu makromoleküllerde oksidatif hasara ve daha sonra da fizyolojik işlevlerinin bozulmasına yol açabilir. İlerleyici oksidatif hasar, hücre

membranının lipit tabakasında bozulmalara, membrana bağlı proteinlerin inaktivasyonuna, enzim fonksiyonlarının kaybına, lipoproteinlerin peroksidasyonuna ve DNA zincirinin kopmasına neden olabilir (Halliwell ve Gutteridge 2015).

Ayrıca, oksidatif stresin pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasında genel bir dengesizliğe yol açmaksızın proteolitik bozulmayı, inflamasyonu ve hücre ölümünü artıran özel redoks duyarlı sinyal yollarının bozulmasıyla da meydana gelebileceği bilinmektedir (Jones 2006, Jackson 2009, Powers ve ark 2010, Nikolaidis ve ark 2012).

Yüksek seviyedeki RONS'lara kronik maruz kalma, fizyopatolojik süreçlerin gelişimi ve/veya ilerlemesi ile ilişkilidir. Kardiyovasküler, metabolik, inflamatuvar ve nörojeneratif hastalıklar, kas atrofisi ve yaşlanma süreci ile ilişkilendirilir (Vollaard ve ark 2005, Powers ve ark 2010, Halliwell ve Gutteridge 2015). Egzersize bağlı oksidatif stresin, egzersiz performansını ve kas gücünü zayıflattığı (Vollaard ve ark 2005, Powers ve Jackson 2008), kas hasarının oluşmasına katkıda bulunduğu ve egzersiz sonrası inflamatuvar yanıtları daha da arttırdığı, böylelikle iyileşmeyi geciktirdiği düşünülmektedir (König ve ark 2001).

1.9.2. Malondialdehit

Vücutta bulunan malondialdehitin (MDA) kaynağı tüketilen yiyecekler ve dokularda oluşan lipit peroksidasyonudur. MDA'nın oluşumu ve dokulardaki lipid oksidasyonunun miktarı birçok endojen ve eksojen faktörden etkilenir. Lipid peroksidasyon ürünleri, özellikle MDA, sitotoksik, mutajenik ve kanserojen özellikler gösterir. Hücrelerin çoğalma potansiyelinin kaybı, değişmiş gen ifadesi, mutasyonlar, moleküler farklılaşma, hücreler arası iletişimin bozulması ve organ işlev bozukluğu MDA'nın etkilerinin biyolojik sonuçlarıdır. Ayrıca oksidatif strese karşı savunma hücreleriyle ilişkili enzimleri de inhibe edebilir. Sonuç olarak, hücrelerde daha fazla oksidatif hasara oluşur. Bu hasarın birikmesi hücrenin metabolizmasını değiştirerek bütünlüğünün bozulmasına neden olabilir. MDA serum veya plazmada lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Całyniuk ve ark 2016).

Kas inflamasyonuna neden olduğu bilinen eksantrik egzersizin, muhtemelen dokudaki makrofaj reaksiyonlarına bağlı olarak lipit peroksidasyonunun artmasına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada yokuş aşağı koşudan 6

saat sonra MDA seviyesinin arttığını ve egzersiz sonrası 72 saatte başlangıç seviyelerine döndüğünü bulmuştur (Maughan ve ark 1989). Bununla birlikte, tek bir maksimum eksantrik egzersiz sonrasında alınan kas biyopsilerinde, MDA seviyesinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Saxton ve ark 1994).

1.10. Antioksidan Savunma Belirteçleri

RONs'u dengelemek için çeşitli hücrel antioksidan savunma stratejileri vardır. Bu stratejiler arasında RONS'un daha az aktif ürünlere dönüştürülmesi, RONS'un atılması ve pro-oksidanların (örneğin demir) mevcudiyetinin en aza indirilmesi bulunmaktadır. Antioksidan savunma sistemi dokuya ve hücre tipine göre değişiklik gösterir ancak geniş ölçüde antioksidan savunma sistemleri bir tarafta endojen enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar ve diğer tarafta eksojen yani diyetle alınan antioksidanlar olarak sınıflandırılabilir (Powers ve Jackson 2008, Halliwell ve Gutteridge 2015).

Enzimatik antioksidan savunma süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX) ve katalaz (CAT) gibi birincil antioksidan enzimler ve tioredoksin gibi yardımcı antioksidan enzimlerden oluşur. Enzimatik olmayan endojen olarak üretilen düşük moleküler ağırlıklı antioksidanlar için örnekler glutatyon, ürik asit ve bilirubindir (Powers ve Jackson 2008, Halliwell ve Gutteridge 2015). Oksidatif stresi belirlemede en yaygın olarak kullanılan antioksidanlardan süperoksit dismutaz ve glutatyon aşağıda açıklanmıştır.

1.10.1. Süperoksit dismutaz

Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit toksisitesine karşı koruyan önemli bir antioksidan enzimdir. SOD, ilk enzimatik antioksidan savunma hattıdır ve en önemli antioksidan savunma enzimlerinden biridir. SOD, aerobik metabolizmanın bir yan ürünü olarak üretilir. Hem hücre içi hem de hücre dışı süperoksit radikallerini temizler ve hücre zarının lipid peroksidasyonunu önler (Atig ve ark 2012).

Memelilerde, SOD'un üç izoformu (SOD1, SOD2, SOD3) bulunur ve bunların hepsi, süperoksit anyonunun katalitik yıkımını gerçekleştirmek için aktif bölgede bir redoks aktif geçiş metali gerektirir (Suzuki ve ark 2000, Culotta ve ark 2006). SOD izoformlarının ikisi hücreler içinde bulunurken, üçüncü SOD izoformu hücre dışında bulunur (Suzuki ve ark 2000). SOD1, bir kofaktör olarak bakır ve çinko gerektirir ve

esas olarak sitoplazmada ve mitokondride içmembran boşluğunda bulunur. SOD2 manganezini bir kofaktör olarak kullanır ve mitokondriyal matrikste bulunur. Son olarak, SOD3 bir kofaktör olarak bakır ve çinko gerektirir ve hücre dışı alanda bulunur.

Süperoksit radikalleri çok toksik olmamakla birlikte, biyolojik membranlardan veya diğer hücrel bileşenlerden elektronları çıkararak bir radikal reaksiyon zinciri oluştururlar. Süperoksit radikalleri ayrıca hidroksil radikallerinin oluşumuna katılabilmesi ve peroksinitrit oluşturmak için nitrik oksit ile reaksiyona girebilmesi nedeniyle toksiktirler. Bu nedenle, hücrelerin süperoksit radikallerini kontrol altında tutması şarttır. Bu düşüncüyü destekleyen doğrudan kanıt, insanlarda SOD1'in mutagenезisinin, amiyotrofik lateral skleroz ile sonuçlanan spinal nöronların apoptozisini desteklemesiyle gösterilmiştir (Fridovich 1995).

1.10.2. Glutasyon

Kas liflerindeki en önemli enzimatik olmayan antioksidanlardan biri glutatyonudur (GSH). GSH bir tripeptiddir ve hücrelerde en fazla bulunan protein olmayan tiyoldür. Bu antioksidan esas olarak karaciğerde sentezlenir ve dolaşım yoluyla dokulara taşınır (Powers ve Jackson 2008).

Hücrelerdeki GSH seviyesi, çoğu doku için milimolar aralıktadır ve GSH seviyesi, işlevlerine bağlı olarak organlar arasında değişmektedir. Göz merceği ve karaciğer gibi oksidanlara yüksek maruziyete sahip olan dokular, yüksek seviyelerde GSH içerir. Benzer şekilde, sıçanlarda tip IIb lifleri ile karşılaştırıldığında tip 1 liflerinin % 400-600 daha yüksek GSH içermesi ile birlikte lif tiplerine göre değişir (Powers ve Jackson 2008).

Bir antioksidan olarak, GSH'nin hücrelerde birden fazla görevi vardır. İlk olarak, GSH, bir hidrojen atomu vererek çeşitli radikallerle doğrudan reaksiyona girebilir. İkincisi, GSH'nin en önemli antioksidan etkilerinden biri, hidrojen peroksit ve organik hidroperoksitleri ortadan kaldırmak için glutatyon peroksidaz için bir substrat olarak hizmet etmektir (Powers ve Jackson 2008). Ayrıca, GSH, E ve C vitaminleri de dahil olmak üzere hücre içindeki diğer antioksidanların azaltılmasında rol oynar. Bu bağlamda, GSH'nin alkoksil veya lipid peroksil radikalleri ile zincirleme reaksiyonlarla oluşan E vitamini radikallerini azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, GSH, E vitamininin geri dönüşümünden elde edilen semidehidroaskorbat radikalini (C vitamini) azaltabilir. Toplu olarak, GSH aracılı bu

reaksiyonlar, GSH tüketiminde azalma durumunda E ve C vitamininin sınırlı kaynaklarının korunmasında yardımcı olur (Ji ve La 2000).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deneysel Hayvanları Etik Kurulundan 23.03.2018 tarih ve 2018-13 karar no ile onay alındı.

2.1. Hayvanların Temini ve Bakımı

Çalışma Selçuk Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilen, ağırlıkları 350- 400 gram arasında değişen, 4 aylık Wistar albino cinsi 22 erkek sıçanla yapıldı. Sıçanlar 23 ± 2 °C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık siklusunda ve yem ve suyun *ad libitum* olarak verildiği kafeslerde, her kafeste ortalama en fazla 5 sıçan olacak şekilde tutuldu.

2.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada 22 adet erkek Wistar albino sıçan rastgele seçilerek aşağıdaki gibi 3 gruba ayrıldı.

Kontrol Grubu (K, n: 6): Bu grupta bulunan sıçanlara herhangi bir egzersiz uygulaması yapılmadı, ancak koşu bandının neden olduğu stresi elimine etmek için diğer gruplara maksimal eksantrik egzersiz uygulandığı gün koşu bandı çalıştırılmadan üzerinde 5 dakika tutuldu.

Maksimal Eksantrik Egzersiz Grubu (M, n: 8): Bu grupta bulunan sıçanlara sadece bir kez kas hasarına neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilen maksimal eksantrik egzersiz protokolü uygulandı.

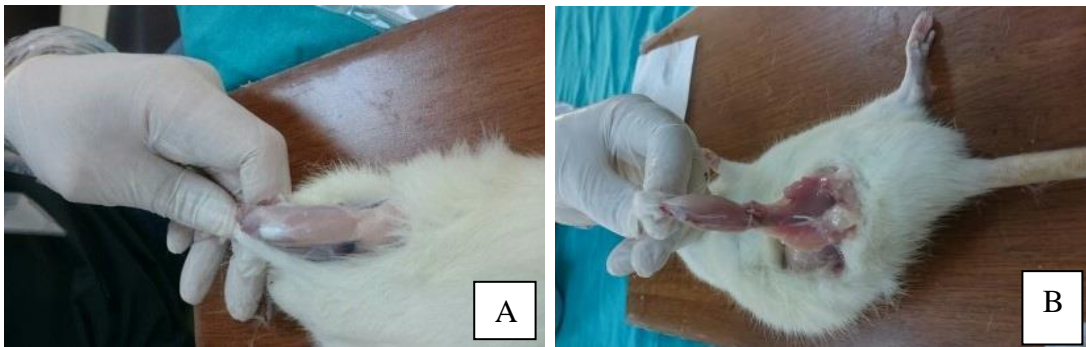
Düşük Yoğunluklu Eksantrik Egzersiz + Maksimal Eksantrik Egzersiz Grubu (DY+M, n: 8): Bu grupta bulunan sıçanlara 7 gün boyunca günde bir kez kas hasarına neden olmayan düşük yoğunluklu eksantrik egzersiz protokolü uygulandı ve bu egzersizden 24 saat sonra maksimal eksantrik egzersiz grubu ile aynı maksimal eksantrik egzersiz protokolü uygulandı.

2.3. Egzersiz Protokolü

Tüm egzersiz protokolleri, kemirgenler için özel olarak tasarlanmış 6 kulvarlı koşu bandında (MAY-TME 0804 Animal treadmill, Commat, Ankara/Türkiye) yaptırıldı. Egzersiz gruplarındaki tüm sıçanları (DY+M ve M grupları), koşu bandına alıştırmak için üç gün 5-10 m/dk hızda, 0° eğimde, 5-10 dk/gün egzersiz yaptırıldı. DY+M grubuna kas hasarına neden olmadığı bilinen düşük yoğunluklu eksantrik antrenmanı 10 m/dk hızda, -15° eğimde, 30 dakika/gün süreyle 7 gün boyunca uygulandı (Munehiro ve ark 2012). DY+M ve M gruplarına maksimal eksantrik egzersiz 20 m/dk hızda, -15° yokuş aşağı eğimde, 90 dk süreyle (5 dk egzersiz 2 dk istirahat şeklinde toplam 18 oturum) uygulandı (Boz ve ark 2014).

2.4. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Sıçanlar son egzersiz seansından 24 saat sonra anestezide alındı. Anestezi için kas içine 50 mg/kg ksantin ve 10 mg/kg ksilazin uygulandı. Anesteziyle uyutulan sıçanlar intrakardiyak kan alımını takiben servikal dislokasyonla sakrifiye edildi. Serum eldesi için jelli tüplere aktarılan kan örnekleri +4 °C'de 30 dk bekletildi ve daha sonra 3200 rpm'de 15 dk santrifüj edildi. Plazma eldesi için EDTA'lı tüplere aktarılan kan örnekleri 3200 rpm'de 15 dk santrifüj edildi. Daha sonra sıçanların vastus intermedius ve gastroknemius kas dokularından numuneler alındı (Şekil 2.1) ve hemen sıvı azot tankına atılarak hızlı bir şekilde donduruldu. Bütün örnekler analiz zamanına kadar -80 °C'de saklandı.



Şekil 2.1: Vastus intermedius kas dokusu (A); gastroknemius kas dokusu (B).

2.5. Doku Homojenizasyonu

Vastus intermedius ve gastrocnemius dokuları -80 °C'den oda sıcaklığına alındı ve bekletilmeden doku parçaları alınarak tüplere konuldu. Toplam ağırlık doku ağırlığının 10 katı olacak şekilde fosfat tamponu (pH: 7.4) ile sulandırıldı. Homojenizatörde (MP, FastPrep24™5, ABD) 45 saniye çalışıldı. Hemen sonra +4 °C'de, 1000 rpm'de 20 dakika santrifüj (VWR, CT 15RE, Japonya) edildi. Çalışılan örneklerin süpernatant kısmı pipet yardımıyla ependorflara alındı. Analizler hazırlanan bu homojenatlardan alınarak yapıldı.

2.6. Biyokimyasal Analizler

2.6.1. Kreatin Kinaz ve Laktat dehidrogenaz Analizi

Serum kreatin kinaz (CK) ve serum laktat dehidrogenaz (LDH) aktiviteleri kolorimetrik yöntemle “Abbott architect c800” marka (Abbott, IL, ABD) biyokimya otoanalizörleri ile ölçüldü ve sonuçlar U/L olarak tayin edildi.

2.6.2. Miyogloblin Analizi

Miyogloblin seviyeleri ticari kitler kullanılarak “Cobas Integro 400 plus” analizörlerle (Roche Diog. Almanya) immünoturbimetric method ile çalışıldı ve sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi.

2.6.3. Malondialdehit Analizi

MDA seviyeleri ticari kitler kullanılarak (Elabscience, Cat no: E-EL-0060 96T, Çin) tayin edildi. Testin prensibi karşılaştırmalı-ELİSA yöntemine dayanmaktadır. Test prosedürü kısaca şöyleydi;

1. Her bir kuyucuğa 50 µL standart veya örnek eklendi. Üzerine 50 µL Biotinlenmiş Ab çalışma solüsyonu eklendi. Üzeri kapatılarak 37 °C'de 45 dakika inkübe edildi.
2. Her bir kuyucuktaki solüsyon aspire edildi ve yıkama tamponu eklendi, bu yıkama işlemi üç kez tekrarlandı.
3. Her kuyucuğa 100 µL HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi. Üzeri kapatılarak 30 dakika inkübe edildi.

4. Her bir kuyucuktaki solüsyon aspire edildi ve yıkama tamponu eklendi bu yıkama işlemi beş kez tekrarlandı.
5. Her kuyucuğa 90 µL substrat reaktifi eklendi. Üzeri kapatıldı ve 37 °C'de 15 dakika ışıktan korunarak inkübe edildi.
6. Her kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklendi.
7. Her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri), 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro plaka okuyucusu (BioTek, Powerwave XS, ABD) kullanarak bir kerede belirlendi.

2.6.4. Glutasyon Analizi

GSH seviyeleri ticari kitler kullanılarak (Elabscience, Cat no: E-EL-0026 96T, Çin) tayin edildi. Testin prensibi karşılaştırmalı-ELİSA yöntemine dayanmaktadır. Test prosedürü kısaca şöyleydi;

1. Her bir kuyucuğa 50 µL standart veya doku örnek eklendi. Üzerine 50 µL Biotinlenmiş Ab çalışma solüsyonu eklendi. Üzeri kapatılarak 37 °C'de 45 dakika inkübe edildi.
2. Her bir kuyucuktaki solüsyon aspire edildi ve yıkama tamponu eklendi, bu yıkama işlemi üç kez tekrarlandı.
3. Her kuyucuğa 100 µL HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi. Üzeri kapatılarak 30 dakika inkübe edildi.
4. Her bir kuyucuktaki solüsyon aspire edildi ve yıkama tamponu eklendi bu yıkama işlemi beş kez tekrarlandı.
5. Her kuyucuğa 90 µL substrat reaktifi eklendi. Üzeri kapatıldı ve 37 °C'de 15 dakika ışıktan korunarak inkübe edildi.
6. Her kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklendi.
7. Her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri), 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro plaka okuyucusu (BioTek, Powerwave XS, ABD) kullanarak bir kerede belirlendi.

2.6.5. Süperoksit Dismutaz 1 Analizi

SOD1 aktiviteleri ticari kitler kullanılarak (Elabscience, Cat no: E-EL-R1424 96T, Çin) tayin edildi. Testin prensibi karşılaştırmalı-ELİSA yöntemine dayanmaktadır. Test prosedürü kısaca şöyleydi;

1. Her bir kuyucuğa 50 µL standart veya örnek eklendi. Üzerine 50 µL Biotinlenmiş Ab çalışma solüsyonu eklendi. Üzeri kapatılarak 37 °C'de 45 dakika inkübe edildi.
2. Her bir kuyucuktaki solüsyon aspire edildi ve yıkama tamponu eklendi, bu yıkama işlemi üç kez tekrarlandı.
3. Her kuyucuğa 100 µL HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi. Üzeri kapatılarak 30 dakika inkübe edildi.
4. Her bir kuyucuktaki solüsyon aspire edildi ve yıkama tamponu eklendi bu yıkama işlemi beş kez tekrarlandı.
5. Her kuyucuğa 90 µL substrat reaktifi eklendi. Üzeri kapatıldı ve 37 °C'de 15 dakika ışıktan korunarak inkübe edildi.
6. Her kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklendi.
7. Her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri), 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro plaka okuyucusu (BioTek, Powerwave XS, ABD) kullanarak bir kerede belirlendi.

2.6.6. Protein Analizi

Dokularda protein seviyelerinin tayini Lowry yöntemi kullanılarak yapıldı (Lowry ve ark 1951).

2.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistik analizi SPSS 21.0 (SPSS Inc Chicago. IL, ABD) Windows bilgisayar programı ile yapıldı. Bulgular ortalama±standart sapma (SS) olarak verildi. Bütün veriler için Spiro-Wilk Testi ile normal dağılıma uygunluk testi yapıldı. Normal dağılımı sağlayan parametreler tek yönlü varyans analizi kullanılarak test edildi. Varyansların homojenliği Levene Testi kullanılarak belirlendi. Çoklu karşılaştırmalarda varyansların homojen olduğu durumda Tukey Testi, varyansların heterojen olduğu durumda Tamhane T2 testi seçildi. Normal dağılımı sağlamayan parametrelerde Kruskal-Wallis H Testi uygulandı. Bütün değerlendirmeler için P değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

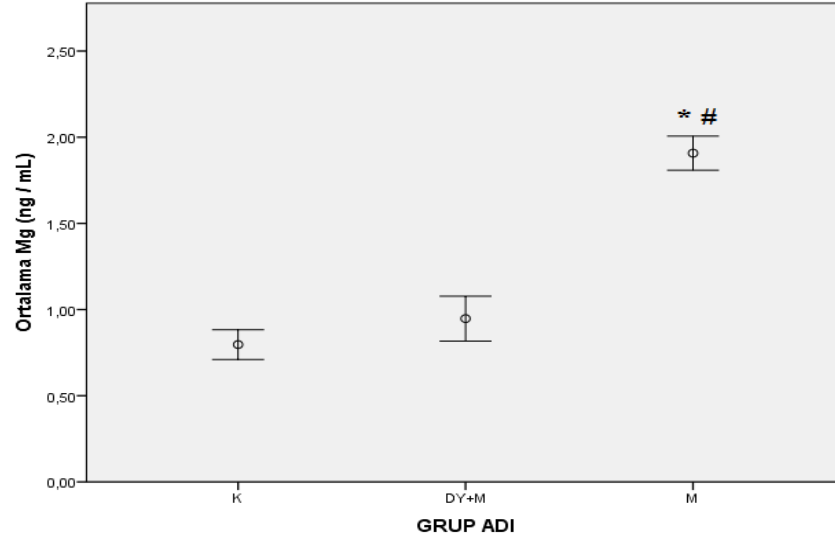
3.1. Kas Hasarı Belirteçleri

Grupların serum Mg seviyeleri ve CK ve LDH aktiviteleri Çizelge 3.1’de gösterilmiştir. Mg seviyeleri M grubunda hem K hem de DY+M grubuna göre yüksekti ($P<0,05$). Ancak DY+M ve K grupları arasında fark yoktu ($P>0,05$) (Şekil 3.1). CK aktivitesi DY+M ve M gruplarında K grubuna göre yüksekti ($P<0,05$). Ancak DY+M ve M gurupları arasında fark yoktu ($P>0,05$) (Şekil 3.2). LDH aktivitesi DY+M ve M gruplarında K grubuna göre yüksekti ($P<0,05$). Ancak DY+M grubu ile M grubu arasında fark yoktu ($P>0,05$) (Şekil 3.3).

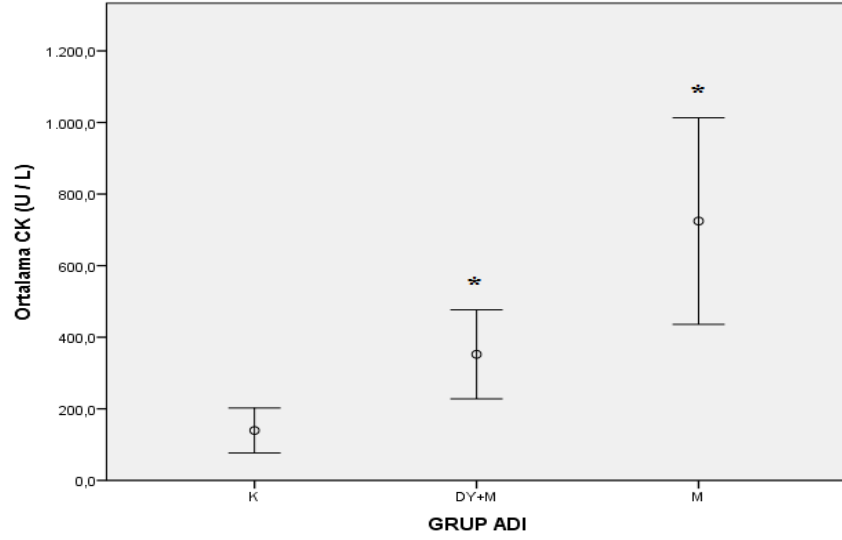
Çizelge 3.1: Grupların Serum Mg Seviyeleri ile CK ve LDH Aktiviteleri.

	K	DY-M	M
Mg (ng/mL)	0,80±0,08	0,95±0,16	1,91±0,12*#
CK (U/L)	149,50±59,74	352,25±148,74*	724,50±345,19*
LDH (U/L)	165,33±85,97	532,38±152,32*	972,63±414,89*

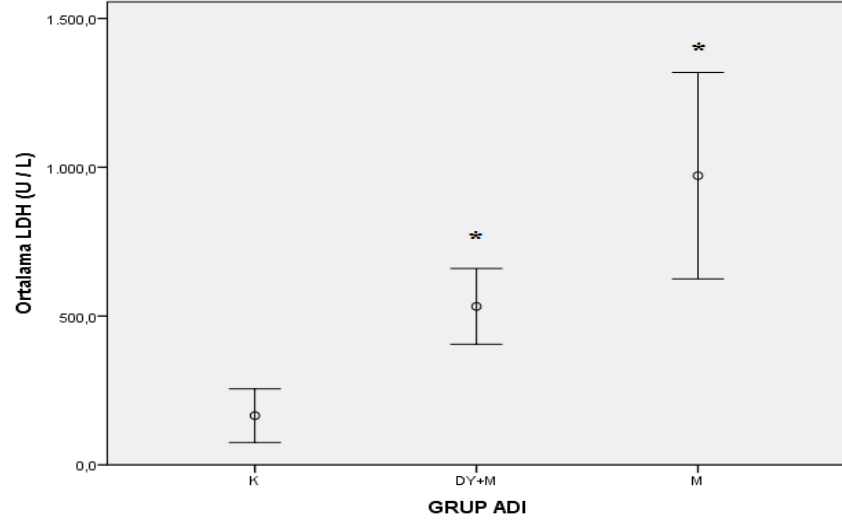
*K grubuna Göre $P<0,05$; #DY+M Grubuna Göre $P<0,05$.



Şekil 3.1: K, DY+M ve M grupları arasında Mg seviyelerinde farklılık olup olmadığını belirlemek için Tek Yönlü ANOVA kullanılmıştır. *K grubuna Göre $P<0,05$; #DY+M Grubuna Göre $P<0,05$.



Şekil 3.2: K, DY+M ve M grupları arasında CK aktivitesinde farklılık olup olmadığını belirlemek için Tek Yönlü ANOVA kullanılmıştır. *K grubuna göre $P<0,05$.



Şekil 3.3: K, DY+M ve M grupları arasında LDH aktivitesinde farklılık olup olmadığını belirlemek için Tek Yönlü ANOVA kullanılmıştır. *K grubuna göre $P<0,05$.

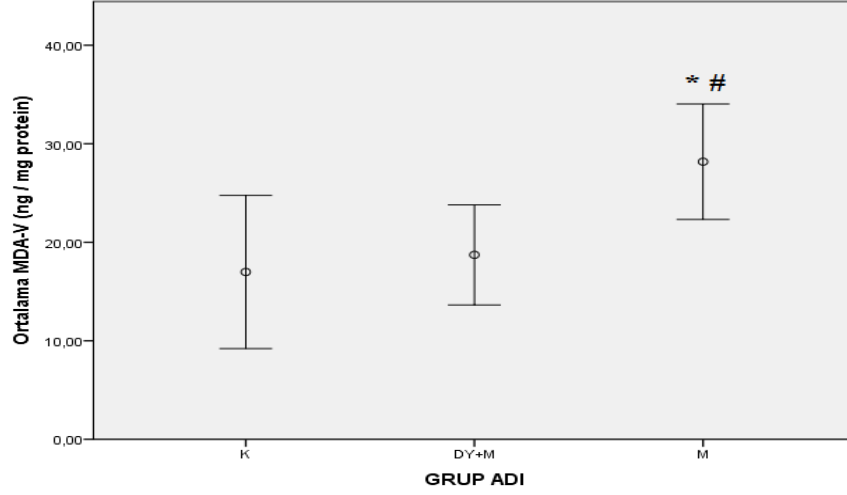
3.2. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Belirteçleri

Grupların plazma, vastus intermedius ve gastroknemius kası MDA seviyeleri Çizelge 3.2'de gösterilmiştir. Vastus İntermedius kasında MDA seviyesi M grubunda K ve DY+M gruplarına göre yüksekti ($P<0,05$) (Şekil 3.4). Gastroknemius kasında MDA seviyesi M grubunda K grubuna göre yüksekti ($P<0,05$) (Şekil 3.5). Vastus İntermedius ve gastroknemius kasları MDA seviyesinde DY+M ve K grupları arasında fark yoktu ($P>0,05$). K grubu ile karşılaştırıldığında plazma MDA seviyesi hem DY+M hem de M gruplarında K grubuna göre yüksekti ($P<0,05$). DY+M ve M grupları arasında fark yoktu ($P>0,05$) (Şekil 3.6).

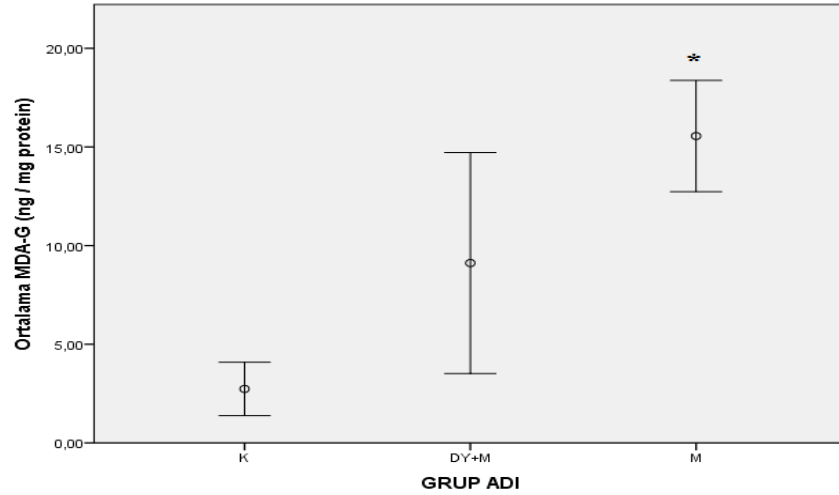
Çizelge 3.2: Grupların MDA Seviyesi.

	K	DY-M	M
MDA-V (ng / mg protein)	16,98±7,41	18,72±6,08	28,18±7,00*#
MDA-G (ng / mg protein)	2,73±1,29	9,12±6,70	15,55±3,37*
MDA-P (ng / mL)	147,63±29,69	188,18±22,39*	214,29±25,48*

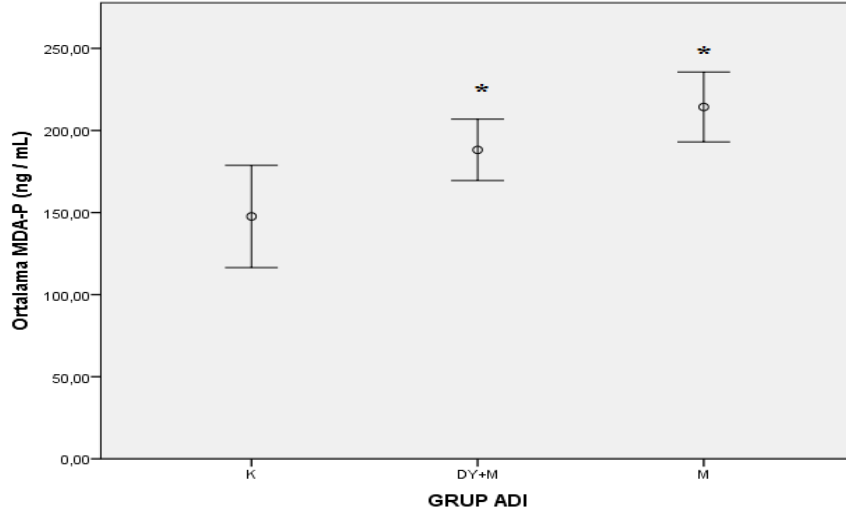
*K grubuna göre P<0,05; #DY+M grubuna göre P<0,05. MDA-V: Malondialdehit vastus intermedius; MDA-G: Malondialdehit Gastrokneimius; MDA-P: Malondialdehit Plazma.



Şekil 3.4: K, DY+M ve M grupları arasında MDA-V seviyesinde farklılık olup olmadığını belirlemek için Tek Yönlü ANOVA kullanılmıştır. *K grubuna göre P<0,05; #DY+M grubuna göre P<0,05.



Şekil 5: K, DY+M ve M grupları arasında MDA-G seviyelerinde farklılık olup olmadığını belirlemek için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. *K grubuna göre P<0,05.



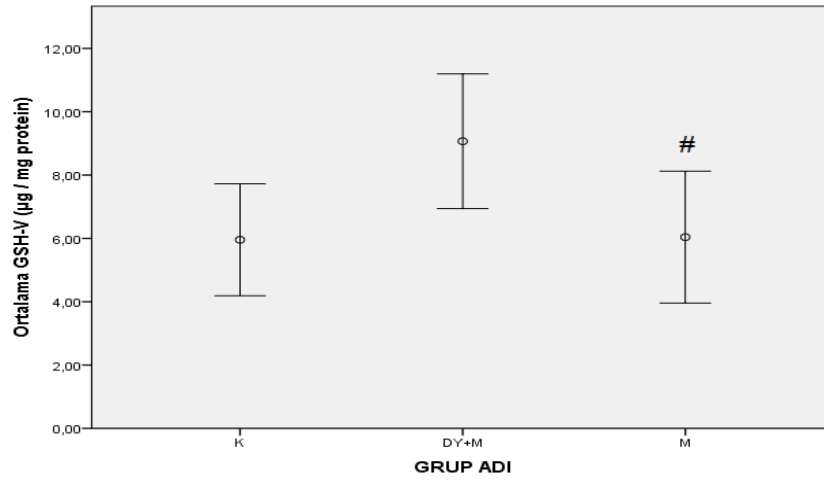
Şekil 3.6: K, DY ve M grupları arasında MDA-P seviyelerinde farklılık olup olmadığını belirlemek için Tek Yönlü ANOVA kullanılmıştır. *K grubuna göre $P < 0,05$.

Grupların plazma, vastus intermedius ve gastroknemius kası GSH seviyeleri Çizelge 3.3’de gösterilmiştir. Vastus intermedius kasında (Şekil 3.7) ve plazmada (Şekil 3.9) GSH seviyeleri M grubunda DY+M grubuna göre düşüktü ($P < 0,05$), K ve M grupları arasında farklı değildi ($P > 0,05$). Gastroknemius kasından alınan doku örneklerinde GSH seviyeleri gruplar arasında farklı değildi ($P > 0,05$) (Şekil 3.8).

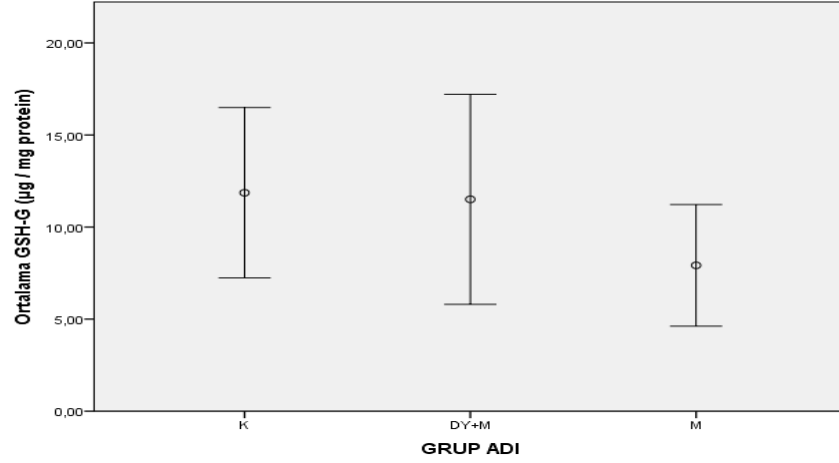
Çizelge 3.3: Grupların GSH Seviyeleri.

	K	DY-M	M
GSH-V ($\mu\text{g} / \text{mg}$ protein)	$5,96 \pm 1,68$	$9,07 \pm 2,55$	$6,04 \pm 2,49^{\#}$
GSH-G ($\mu\text{g}/\text{mg}$ protein)	$11,86 \pm 4,41$	$11,51 \pm 6,82$	$7,92 \pm 3,95$
GSH-P ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$76,18 \pm 28,94$	$84,89 \pm 19,00$	$53,12 \pm 24,05^{\#}$

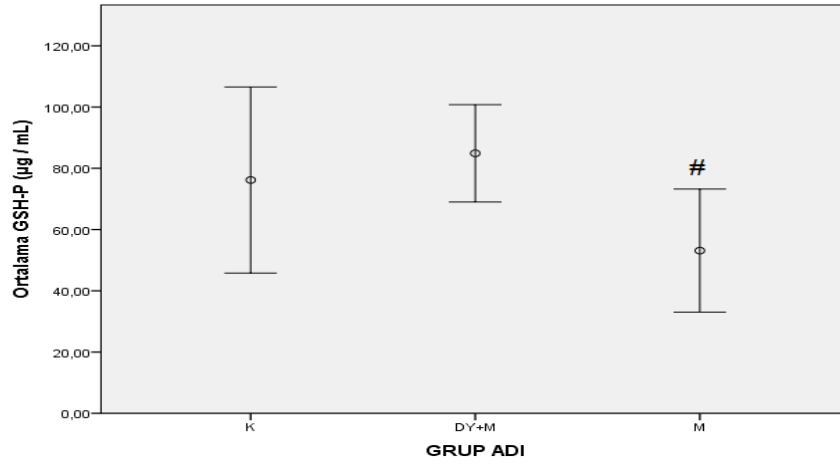
$^{\#}$ DY+M grubuna göre $P < 0,05$. GSH-V: Glutasyon Vastus İntermedius; GSH-G: Glutasyon Gastroknemius; GSH-P: Glutasyon Plazma.



Şekil 3.7: K, DY+M ve M grupları arasında GSH-V seviyelerinde farklılık olup olmadığını belirlemek için Tek Yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. $^{\#}$ DY+M grubuna göre $P < 0,05$.



Şekil 3.8: K, DY+M ve M grupları arasında GSH-G seviyelerinde farklılık olup olmadığını belirlemek için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.



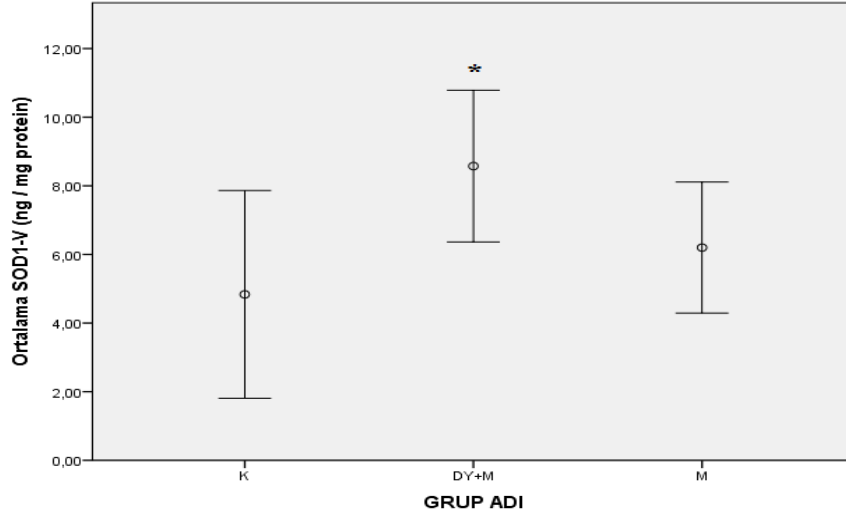
Şekil 3.9: K, DY+M ve M grupları arasında GSH-P seviyelerinde farklılık olup olmadığını belirlemek için Tek Yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. #DY+M grubuna göre $P < 0,05$.

Grupların plazma, vastus intermedius ve gastroknemius kası SOD1 aktivitesi Çizelge 3.4'de gösterilmiştir. Vastus intermedius kasında SOD1 aktivitesi DY+M grubunda K grubuna göre yüksekti ($P < 0,05$) (Şekil 3.10). Gastroknemius kasında SOD1 aktivitesi DY+M grubunda K grubuna göre yüksekti ($P < 0,05$), M grubunda ise DY+M grubuna göre düşüktü ($P < 0,05$) (Şekil 3.11). Plazma SOD1 aktivitesinde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($P > 0,05$) (Şekil 3.12).

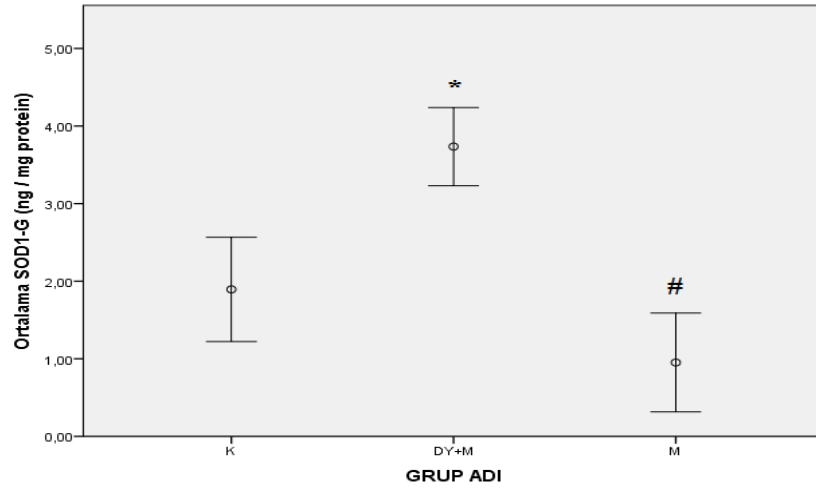
Çizelge 3.4: Grupların SOD1 Aktivitesi.

	K	DY-M	M
SOD-V (ng / mg protein)	4,83±2,89	8,57±2,64*	6,20±2,28
SOD-G (ng / mg protein)	1,89±0,64	3,73±0,60*	0,95±0,76#
SOD-P (ng / mL)	0,82±0,34	0,78±0,22	0,74±0,3

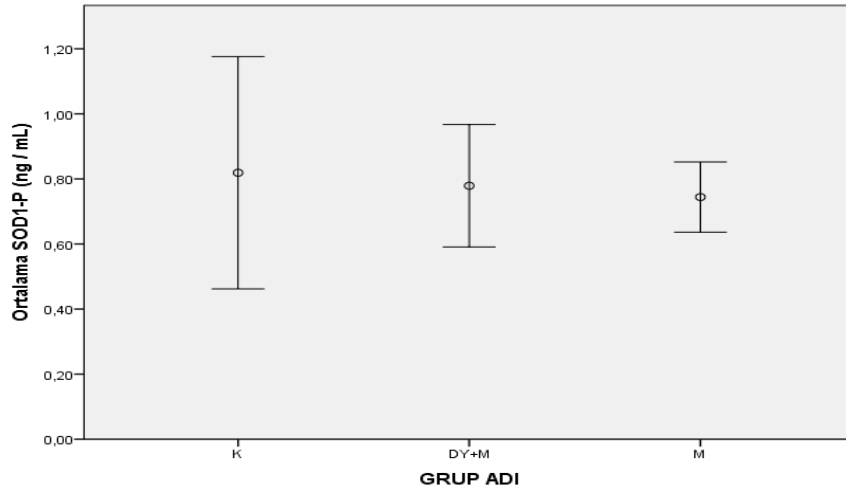
*K'e Göre $P < 0,05$; #DY-M Grubuna Göre $P < 0,05$. SOD-V: Süperoksit Dismutaz Vastus İntermedius; SOD-G: Süperoksit Dismutaz Gastroknemius; SOD-P: Süperoksit Dismutaz Plazma.



Şekil 3.10: K, DY+M ve M grupları arasında SOD-V aktivitelerinde farklılık olup olmadığını belirlemek için Tek Yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. *K'e göre $P < 0,05$.



Şekil 3.11: K, DY+M ve M grupları arasında SOD-G aktivitelerinde farklılık olup olmadığını belirlemek için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. *K'e göre $P < 0,05$; #DY+M'a göre $P < 0,05$.



Şekil 12: K, DY+M ve M grupları arasında SOD-P aktivitelerinde farklılık olup olmadığını belirlemek için Tek Yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.

4. TARTIŞMA

Eksantrik egzersizin bazı yaygın sonuçları oksidatif stres biyobelirteçlerinde yükselmeler ve dolaşımında artmış Mg seviyesini, CK ve LDH aktivitelerini içermektedir (Fatouros ve Kouretas 2010, Philippou ve ark 2017). Bizim çalışmamızda da maksimal eksantrik egzersiz sonrası serum Mg seviyeleri, CK ve LDH aktivitesi arttı. Maksimal eksantrik egzersizden önce 7 gün uygulanan düşük yoğunluklu eksantrik egzersiz antrenmanı serum Mg seviyesinin artışını engellemiştir, ancak CK ve LDH aktivitesi maksimal grup kadar yüksek olmasa da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek kalmıştır.

MDA lipitlerin peroksidasyon ürünüdür ve dolaylı olarak membran lipit peroksidasyonundaki ROS derecesini yansıtır (Liu ve ark 2013). Yapılan bir çalışmada plazma MDA seviyesinin hem antrenmanlı hem antrenmansız gruplarda arttığı bildirilmiştir (Spanidis ve ark 2018). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde maksimal eksantrik egzersizden sonra MDA seviyesi vastus intermedius, gastroknemius ve plazmada arttı. Düşük yoğunluklu eksantrik egzersiz antrenmanı gastroknemius ve vastus intermedius kasında MDA seviyesindeki artışı engellerken plazma MDA seviyesi değişmeden kalmıştır.

GSH en önemli ve bol miktarda bulunan endojen enzimatik olmayan antioksidan olarak kabul edilir (Espinosa-Diez ve ark 2015). Başlangıç GSH seviyelerine göre iki grup oluşturulan bir çalışmada düşük istirahat GSH seviyelerine sahip grubun, GSH seviyelerinin yüksek olduğu eş gruba kıyasla oksidatif stres ve bozulmuş fiziksel performans daha yatkın olduğu bildirilmiştir (Veskoukis ve ark 2012). Mevcut çalışmada düşük yoğunluklu eksantrik egzersiz antrenmanı uygulanan grupta vastus intermedius ve plazma GSH seviyeleri kontrol grubuyla aynıydı ancak tek seans maksimal eksantrik egzersiz uygulanan gruba kıyasla daha yüksekti. Bu sonuçlar, düşük yoğunluklu eksantrik egzersiz antrenmanın GSH'ın normal seviyelerde kalmasını sağlayarak antioksidan savunmanın zayıflamasını engellediğini göstermektedir. Yapılan diğer bir çalışmada GSH seviyeleri antrenmansız bireylerle karşılaştırıldığında antrenmanlı katılımcılarda artmıştır (Spanidis ve ark 2018). Ayrıca antrenmansız katılımcılarda GSH seviyeleri egzersiz öncesi değerlerle karşılaştırıldığında bizim çalışmamıza benzer şekilde azalmıştır. Bu anlamda düzenli egzersizin antioksidan genlerin ve proteinlerin tekrarlanan aktivasyonuna bağlı olarak daha yüksek antioksidan kapasiteye ve dolayısıyla

ROS'un daha etkili bir nötralizasyonuna yol açan adaptasyonları uyardığı öne sürülmektedir (Steinbacher ve Eckl 2015). GSH ile ilişkili antioksidan enzimler, GSH sentezinde ve yenilenmesinde önemli rol oynar ve bu nedenle antrenmanlı katılımcılarda GSH seviyesi artar (Espinosa-Diez ve ark 2015).

SOD antioksidan savunma sisteminin birinci enzimatik şeklidir ve antioksidan sistemde önemli bir enzimdir. SOD'un egzersiz nedeniyle oluşan kas oksidatif stresinden etkili bir şekilde koruduğu bildirilmiştir (Atig ve ark 2012). Mevcut çalışmada düşük yoğunluklu egzersiz antrenmanı SOD1 aktivitesini vastus intermedius ve gastrocnemius kasında artırdı. Tek seans uygulanan maksimal eksantrik egzersiz vastus intermedius kasında SOD1 aktivitesini değiştirmezken gastrocnemius kasında azalmasına neden olmuştur. Sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde düşük yoğunluklu eksantrik egzersiz antrenmanının SOD1 aktivitesini artırarak antioksidan savunmayı güçlendirdiği böylelikle maksimal eksantrik egzersizin neden olduğu oksidatif strese karşı koruyucu etki oluşturduğu düşünülebilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, maksimal eksantrik egzersizden önce uygulanan düşük yoğunluklu eksantrik egzersiz antrenmanının kas hasarına karşı kısmi koruyucu etkisi vardır, özellikle vastus intermedius kasında oksidatif stres oluşumunu engeller ve antioksidan savunmayı güçlendirir. Gastroknemius ile karşılaştırıldığında vastus intermedius kasında ve plazmada bu değişim daha belirgindir daha güçlü bilgi vermektedir. Bu durumun nedeni gastroknemius ve soleus'un esas olarak konsantrik kasılmadan sorumluyken, vastus intermedius'un eksantrik ve konsantrik kasılmadan sorumlu olması olabilir (Schlagowski ve ark 2016).

Ayrıca mevcut çalışmada maksimal egzersizden önce sadece yedi gün düşük yoğunluklu eksantrik egzersiz uygulanmıştır. Tekrar sayısının artırılması veya egzersiz hızının maksimal egzersizin hızına doğru kademeli olarak artırılması hem oksidatif stresi azaltmada hem de antioksidan savunmayı güçlendirmede daha etkin olabilir.

KAYNAKLAR

- Abbruzzese G, Morena M, Spadavecchia L, Schieppati M, 1994. Response of arm flexor muscles to magnetic and electrical brain stimulation during shortening and lengthening tasks in man. *J Physiol*, 481, 499-507.
- Ahtiainen JP, Pakarinen A, Alen M, Kraemer WJ, Häkkinen K, 2003. Muscle hypertrophy, hormonal adaptations and strength development during strength training in strength-trained and untrained men. *Eur J Appl Physiol*, 89, 555-63.
- Akima H, Kawakami Y, Kubo K, Sekiguchi C, Ohshima H, Miyamoto A, Fukunaga T, 2000. Effect of short-duration spaceflight on thigh and leg muscle volume. *Med Sci Sports Exerc*, 32, 1743-7.
- Alfredson H, 2015. Clinical commentary of the evolution of the treatment for chronic painful mid-portion Achilles tendinopathy. *Brazilian journal of physical therapy*, 19, 429-32.
- Alfredson H, Pietilä T, Jonsson P, Lorentzon R, 1998. Heavy-load eccentric calf muscle training for the treatment of chronic Achilles tendinosis. *Am J Sports Med*, 26, 360-6.
- Amiridis I, Martin A, Morlon B, Martin L, Cometti G, Pousson M, Van Hoecke J, 1996. Co-activation and tension-regulating phenomena during isokinetic knee extension in sedentary and highly skilled humans. *Eur J Appl Physiol* 73, 149-56.
- Atig F, Raffa M, Ali HB, Abdelhamid K, Saad A, Ajina M, 2012. Altered antioxidant status and increased lipid per-oxidation in seminal plasma of tunisian infertile men. *International journal of biological sciences*, 8, 139-49.
- Baird MF, Graham SM, Baker JS, Bickerstaff GF, 2012. Creatine-kinase-and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. *Journal of nutrition metabolism*, 2012, 1-12.
- Bamman MM, Shipp JR, Jiang J, Gower BA, Hunter GR, Goodman A, McLafferty Jr CL, Urban RJ, 2001. Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 280, 383-90.
- Barash IA, Peters D, Fridén J, Lutz GJ, Lieber RL, 2002. Desmin cytoskeletal modifications after a bout of eccentric exercise in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 283, 958-63.
- Baroni BM, Geremia JM, Rodrigues R, Franke RDA, Karamanidis K, Vaz MA, 2013. Muscle architecture adaptations to knee extensor eccentric training: rectus femoris vs. vastus lateralis. *Muscle nerve*, 48, 498-506.
- Bell P, McHugh M, Stevenson E, Howatson G, 2014. The role of cherries in exercise and health. *Scand J Med Sci Sports*, 24, 477-90.
- Boz I, Belviranlı M, Okudan N, 2014. Curcumin modulates muscle damage but not oxidative stress and antioxidant defense following eccentric exercise in rats. *J Vitam Nutr Res*, 84, 163-72.
- Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N, 2010. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med*, 48, 757-67.
- Brentano M, Martins Krueel L, 2011. A review on strength exercise-induced muscle damage: applications, adaptation mechanisms and limitations. *J Sports Med Phys Fitness*, 51, 1-10.
- Bricout V, Germain P, Serrurier B, Guezennec C, 1994. Changes in testosterone muscle receptors: effects of an androgen treatment on physically trained rats. *Cell Mol Biol*, 40, 291-4.
- Brockett CL, Morgan DL, Proske U, 2001. Human hamstring muscles adapt to eccentric exercise by changing optimum length. *Med Sci Sports Exerc*, 33, 783-90.
- Buresh R, Berg K, French J, 2009. The effect of resistive exercise rest interval on hormonal response, strength, and hypertrophy with training. *J Strength Cond Res*, 23, 62-71.
- Butterfield TA, Leonard TR, Herzog W, 2005. Differential serial sarcomere number adaptations in knee extensor muscles of rats is contraction type dependent. *J Appl Physiol*, 99, 1352-8.
- Całyniuk B, Grochowska-Niedworok E, Walkiewicz KW, Kawecka S, Popiołek E, Fatyga E, 2016. Malondialdehyde (MDA)–product of lipid peroxidation as marker of homeostasis disorders and aging. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, 70, 224–8.

- Cermak NM, Snijders T, McKay BR, Parise G, Verdijk LB, Tarnopolsky MA, Gibala MJ, Van Loon L, 2013. Eccentric exercise increases satellite cell content in type II muscle fibers. *Med Sci Sports Exerc*, 45, 230-7.
- Chen H-L, Nosaka K, Chen TC, 2012a. Muscle damage protection by low-intensity eccentric contractions remains for 2 weeks but not 3 weeks. *Eur J Appl Physiol* 112, 555-65.
- Chen H-L, Nosaka K, Pearce AJ, Chen TC, 2012b. Two maximal isometric contractions attenuate the magnitude of eccentric exercise-induced muscle damage. *Applied Physiology, Nutrition, Metabolism*, 37, 680-9.
- Chen TC-C, Chen H-L, Pearce AJ, Nosaka K, 2012c. Attenuation of eccentric exercise-induced muscle damage by preconditioning exercises. *Med Sci Sports Exerc*, 44, 2090-8.
- Chen TC, Chen H-L, Lin M-J, Chen C-H, Pearce AJ, Nosaka K, 2013. Effect of two maximal isometric contractions on eccentric exercise-induced muscle damage of the elbow flexors. *Eur J Appl Physiol*, 113, 1545-54.
- Chen TC, Lin K-Y, Chen H-L, Lin M-J, Nosaka K, 2011. Comparison in eccentric exercise-induced muscle damage among four limb muscles. *Eur J Appl Physiol*, 111, 211-23.
- Cheung K, Hume PA, Maxwell L, 2003. Delayed onset muscle soreness. *Sports Med* 33, 145-64.
- Clarkson PM, Hubal MJ, 2002. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil*, 81, 52-69.
- Clarkson PM, Nosaka K, Braun B, 1992. Muscle function after exercise-induced muscle damage and rapid adaptation. *Med Sci Sports Exerc*, 24, 512-20.
- Clarkson PM, Tremblay I, 1988. Exercise-induced muscle damage, repair, and adaptation in humans. *J Appl Physiol*, 65, 1-6.
- Close GL, Ashton T, Cable T, Doran D, MacLaren DP, 2004. Eccentric exercise, isokinetic muscle torque and delayed onset muscle soreness: the role of reactive oxygen species. *Eur J Appl Physiol*, 91, 615-21.
- Corona BT, Balog EM, Doyle JA, Rupp JC, Luke RC, Ingalls CP, 2009. Junctophilin damage contributes to early strength deficits and EC coupling failure after eccentric contractions. *Am J Physiol Cell Physiol*, 298, 365-76.
- Cowell JF, Cronin J, Brughelli M, 2012. Eccentric muscle actions and how the strength and conditioning specialist might use them for a variety of purposes. *J Strength Cond Res*, 34, 33-48.
- Crameri R, Aagaard P, Qvortrup K, Langberg H, Olesen J, Kjær M, 2007. Myofibre damage in human skeletal muscle: effects of electrical stimulation versus voluntary contraction. *J Physiol*, 583, 365-80.
- Crewther B, Cronin J, Keogh J, 2006. Possible stimuli for strength and power adaptation: acute metabolic responses. *Sports Med*, 36, 65-79.
- Culotta VC, Yang M, O'Halloran TV, 2006. Activation of superoxide dismutases: putting the metal to the pedal. *Biochim Biophys Acta*, 1763, 747-58.
- Dartnall TJ, Rogasch NC, Nordstrom MA, Semmler JG, 2009. Eccentric muscle damage has variable effects on motor unit recruitment thresholds and discharge patterns in elbow flexor muscles. *J Neurophysiol*, 102, 413-23.
- Douglas J, Pearson S, Ross A, McGuigan M, 2017. Eccentric exercise: physiological characteristics and acute responses. *Sports Med*, 47, 663-75.
- Dreyer HC, Blanco CE, Sattler FR, Schroeder ET, Wiswell RA, 2006. Satellite cell numbers in young and older men 24 hours after eccentric exercise. *Muscle Nerve*, 33, 242-53.
- Duchateau J, Enoka RM, 2016. Neural control of lengthening contractions. *J Exp Biol*, 219, 197-204.
- Duclay J, Martin A, Robbe A, Pousson M, 2008. Spinal reflex plasticity during maximal dynamic contractions after eccentric training. *Med Sci Sports Exerc*, 40, 722-34.
- Dudley GA, Tesch P, Harris R, Golden C, Buchanan P, 1991. Influence of eccentric actions on the metabolic cost of resistance exercise. *Aviat Space Environ Med*, 62, 678-82.

- Dufour SP, Lampert E, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Billat VL, Piquard F, Richard R, 2004. Eccentric cycle exercise: training application of specific circulatory adjustments. *Med Sci Sports Exerc*, 36, 1900-6.
- Eliasson J, Elfegoun T, Nilsson J, Kohnke R, Ekblom Br, Blomstrand E, 2006. Maximal lengthening contractions increase p70 S6 kinase phosphorylation in human skeletal muscle in the absence of nutritional supply. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 291, 1197-205.
- Endo I, Matsumoto T, 2012. Space flight/bedrest immobilization and bone. Bisphosphonate and the loss of bone mineral due to space flight or prolonged bed rest. *Clin Calcium*, 22, 1863-70.
- English KL, Loehr JA, Lee SM, Smith SM, 2014. Early-phase musculoskeletal adaptations to different levels of eccentric resistance after 8 weeks of lower body training. *Eur J Appl Physiol*, 114, 2263-80.
- Enoka RM, 1996. Eccentric contractions require unique activation strategies by the nervous system. *J Appl Physiol* 81, 2339-46.
- Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sánchez-Pérez P, Cadenas S, Lamas S, 2015. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox biology*, 6, 183-97.
- Evans Jr CH, Ball JR, 2001. *Safe passage: astronaut care for exploration missions*, Washington, DC, National Academies Press, p. 37-64.
- Fang Y, Siemionow V, Sahgal V, Xiong F, Yue GH, 2001. Greater movement-related cortical potential during human eccentric versus concentric muscle contractions. *J Neurophysiol* 86, 1764-72.
- Fang Y, Siemionow V, Sahgal V, Xiong F, Yue GH, 2004. Distinct brain activation patterns for human maximal voluntary eccentric and concentric muscle actions. *Brain Res*, 1023, 200-12.
- Farthing JP, Chilibeck PD, 2003. The effects of eccentric and concentric training at different velocities on muscle hypertrophy. *Eur J Appl Physiol*, 89, 578-86.
- Fatouros IG, Kouretas D, 2010. Exercise, oxidative stress, and inflammation. In: *Exercise Physiology: from a Cellular to an Integrative Approach*. First ed. Eds: Connes P, Hue O, Perrey S, First ed. Amsterdam, Netherlands: IOS Press, p. 245-58.
- Philippou A, Maridaki M, Tenta R, Koutsilieris M, 2017. Hormonal responses following eccentric exercise in humans. *Hormones*, 16, 405-413
- Foris LA, Bhimji SS, 2018. Serum Myoglobin. In: *StatPearls*. Eds. Treasure Island: StatPearls Publishing, p. 1-11.
- Franchi MV, Atherton PJ, Maganaris CN, Narici MV, 2016. Fascicle length does increase in response to longitudinal resistance training and in a contraction-mode specific manner. *Springerplus*, 5, 1-3.
- Franchi MV, Atherton PJ, Reeves ND, Flück M, Williams J, Mitchell WK, Selby A, Beltran Valls R, Narici M, 2014. Architectural, functional and molecular responses to concentric and eccentric loading in human skeletal muscle. *Acta Physiol*, 210, 642-54.
- Franchi MV, Wilkinson DJ, Quinlan JI, Mitchell WK, Lund JN, Williams JP, Reeves ND, Smith K, Atherton PJ, Narici MV, 2015. Early structural remodeling and deuterium oxide-derived protein metabolic responses to eccentric and concentric loading in human skeletal muscle. *Physiological reports*, 3, 1-11.
- Friden J, Sfakianos P, Hargens A, 1989. Blood indices of muscle injury associated with eccentric muscle contractions. *J Orthop Res*, 7, 142-5.
- Friden J, Sjöström M, Ekblom B, 1983. Myofibrillar damage following intense eccentric exercise in man. *Int J Sports Med*, 4, 170-6.
- Fridovich I, 1995. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem*, 64, 97-112.
- Friedmann-Bette B, Bauer T, Kinscherf R, Vorwald S, Klute K, Bischoff D, Müller H, Weber M-A, Metz J, Kauczor H-U, 2010. Effects of strength training with eccentric overload on muscle adaptation in male athletes. *Eur J Appl Physiol*, 108, 821-36.

- Gabriel DA, Kamen G, Frost G, 2006. Neural adaptations to resistive exercise. *Sports Med*, 36, 133-49.
- Gagliano M, Corona D, Giuffrida G, Giaquinta A, Tallarita T, Zerbo D, Sorbello M, Paratore A, Virgilio C, Cappellani A, 2009. Low-intensity body building exercise induced rhabdomyolysis: a case report. *Cases journal*, 2, 1-7.
- Galloway MT, Lalley AL, Shearn JT, 2013. The role of mechanical loading in tendon development, maintenance, injury, and repair. *J Bone Joint Surg Am*, 95, 1620-8.
- Gopalakrishnan R, Genc KO, Rice AJ, Lee S, Evans HJ, Maender CC, Ilaslan H, Cavanagh PR, 2010. Muscle volume, strength, endurance, and exercise loads during 6-month missions in space. *Aviat Space Environ Med*, 81, 91-104.
- Green LA, Parro JJ, Gabriel DA, 2013. Quantifying the familiarization period for maximal resistive exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 39, 275-81.
- Griffin JW, Tooms RE, Bertorini T, O'Toole M, 1993. Eccentric muscle performance of elbow and knee muscle groups in untrained men and women. *Med Sci Sports Exerc*, 25, 936-44.
- Gruber M, Linnamo V, Strojnik V, Rantalainen T, Avela J, 2009. Excitability at the motoneuron pool and motor cortex is specifically modulated in lengthening compared to isometric contractions. *J Neurophysiol*, 101, 2030-40.
- Guilhem G, Cornu C, Guével A, 2010. Neuromuscular and muscle-tendon system adaptations to isotonic and isokinetic eccentric exercise. *Annals of physical rehabilitation medicine*, 53, 319-41.
- Guilhem G, Cornu C, Maffioletti NA, Guével A, 2013. Neuromuscular adaptations to isoload versus isokinetic eccentric resistance training. *Med Sci Sports Exerc*, 45, 326-35.
- Hall JE, Guyton AC, 2015. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Thirteenth ed. Saunders / Elsevier, p. 75-83.
- Halliwell B, Gutteridge JM, 2015. *Free radicals in biology and medicine*. Fifth ed. Oxford, USA, Oxford University Press, p. 20-35.
- Hameed M, Lange K, Andersen J, Schjerling P, Kjaer M, Harridge S, Goldspink G, 2004. The effect of recombinant human growth hormone and resistance training on IGF-I mRNA expression in the muscles of elderly men. *J Physiol*, 555, 231-40.
- Hedayatpour N, Falla D, 2014. Delayed onset of vastii muscle activity in response to rapid postural perturbations following eccentric exercise: a mechanism that underpins knee pain after eccentric exercise? *Sports Med*, 48, 429-34.
- Hedayatpour N, Falla D, 2015. Physiological and neural adaptations to eccentric exercise: mechanisms and considerations for training. *BioMed research international*, 2015, 1-7.
- Herzog W, 2014. The role of titin in eccentric muscle contraction. *J Exp Biol*, 217, 2825-33.
- Herzog W, Powers K, Johnston K, Duvall M, 2015. A new paradigm for muscle contraction. *Frontiers in physiology*, 6, 1-11.
- Hessel AL, Lindstedt SL, Nishikawa KC, 2017. Physiological mechanisms of eccentric contraction and its applications: a role for the giant titin protein. *Frontiers in physiology*, 8, 1-14.
- Hirose L, Nosaka K, Newton M, Laveder A, Kano M, Peake J, Suzuki K, 2004. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exercise immunology review*, 10, 75-90.
- Hornberger T, Chu W, Mak Y, Hsiung J, Huang S, Chien S, 2006. The role of phospholipase D and phosphatidic acid in the mechanical activation of mTOR signaling in skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103, 4741-6.
- Howatson G, McHugh MP, Hill J, Brouner J, Jewell A, Van Someren KA, Shave R, Howatson S, 2010. Influence of tart cherry juice on indices of recovery following marathon running. *Scand J Med Sci Sports*, 20, 843-52.
- Howatson G, Van Someren KA, 2008. The prevention and treatment of exercise-induced muscle damage. *Sports med*, 38, 483-503.

- Hubal MJ, Chen TC, Thompson PD, Clarkson PM, 2008. Inflammatory gene changes associated with the repeated-bout effect. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 294, 1628-37.
- Huxley AF, 1998. Biological motors: energy storage in myosin molecules. *Curr Biol*, 8, 485-8.
- Hyldahl RD, Olson T, Welling T, Groskost L, Parcell AC, 2014. Satellite cell activity is differentially affected by contraction mode in human muscle following a work-matched bout of exercise. *Frontiers in physiology*, 5, 1-11.
- Isner-Horobeti M-E, Dufour SP, Vautravers P, Geny B, Coudeyre E, Richard R, 2013. Eccentric exercise training: modalities, applications and perspectives. *Sports med*, 43, 483-512.
- Jackson MJ, 2008. Free radicals generated by contracting muscle: by-products of metabolism or key regulators of muscle function? *Free Radic Biol Med*, 44, 132-41.
- Jackson MJ, 2009. Redox regulation of adaptive responses in skeletal muscle to contractile activity. *Free Radic Biol Med*, 47, 1267-75.
- Jamurtas AZ, Theocharis V, Tofas T, Tsiokanos A, Yfanti C, Paschalis V, Koutedakis Y, Nosaka K, 2005. Comparison between leg and arm eccentric exercises of the same relative intensity on indices of muscle damage. *Eur J Appl Physiol*, 95, 179-85.
- Ji L, La JH, 2000. Antioxidant Defence: Effects of aging and Exercise. In: Free radicals in exercise aging. Ed: Radak Z Champaign, IL: Human kinetics, p. 35-72.
- Jones DP, 2006. Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*, 8, 1865-79.
- Kobayashi Y, Takeuchi T, Hosoi T, Yoshizaki H, Loepky JA, 2005. Effect of a marathon run on serum lipoproteins, creatine kinase, and lactate dehydrogenase in recreational runners. *Res Q Exerc Sport*, 76, 450-5.
- König D, Wagner K, Elmadfa I, Berg A, 2001. Exercise and oxidative stress: significance of antioxidants with reference to inflammatory, muscular, and systemic stress. *Exercise immunology review*, 7, 108-33.
- Kramer HF, Goodyear LJ, 2007. Exercise, MAPK, and NF- κ B signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol*, 103, 388-95.
- Kvist M, 1994. Achilles tendon injuries in athletes. *Sports med*, 18, 173-201.
- Kwon Y-H, Park J-W, 2011. Different cortical activation patterns during voluntary eccentric and concentric muscle contractions: an fMRI study. *NeuroRehabilitation*, 29, 253-9.
- Lacourpaille L, Nordez A, Hug F, Couturier A, Dibie C, Guilhem G, 2014. Time-course effect of exercise-induced muscle damage on localized muscle mechanical properties assessed using elastography. *Acta Physiologica*, 211, 135-46.
- Lapier TK, Burton HW, Almon R, Cerny F, 1995. Alterations in intramuscular connective tissue after limb casting affect contraction-induced muscle injury. *J Appl Physiol*, 78, 1065-9.
- LaStayo P, Pierotti DJ, Pifer J, Hoppeler H, Lindstedt SL, 2000. Eccentric ergometry: increases in locomotor muscle size and strength at low training intensities. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 278, 1282-8.
- LaStayo PC, Woolf JM, Lewek MD, Snyder-Mackler L, Reich T, Lindstedt SL, 2003. Eccentric muscle contractions: their contribution to injury, prevention, rehabilitation, and sport. *J Orthop Sports Phys Ther*, 33, 557-71.
- Lau WY, Blazeovich AJ, Newton MJ, Wu SSX, Nosaka K, 2015. Changes in electrical pain threshold of fascia and muscle after initial and secondary bouts of elbow flexor eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol*, 115, 959-68.
- Lavender AP, Nosaka K, 2008. A light load eccentric exercise confers protection against a subsequent bout of more demanding eccentric exercise. *J Sci Med Sport*, 11, 291-8.
- LeBlanc A, Rowe R, Schneider V, Evans H, Hedrick T, 1995. Regional muscle loss after short duration spaceflight. *Aviat Space Environ Med*, 66, 1151-4.
- Leeder J, Gissane C, van Someren K, Gregson W, Howatson G, 2012. Cold water immersion and recovery from strenuous exercise: a meta-analysis. *Sports Med*, 46, 233-40.

- Leonard TR, Herzog W, 2010. Regulation of muscle force in the absence of actin-myosin-based cross-bridge interaction. *Am J Physiol Cell Physiol*, 299, 14-20.
- Lepley LK, Lepley AS, Onate JA, Grooms DR, 2017. Eccentric exercise to enhance neuromuscular control. *Sports health*, 9, 333-40.
- Lepley LK, Wojtys EM, Palmieri-Smith RM, 2015. Combination of eccentric exercise and neuromuscular electrical stimulation to improve quadriceps function post-ACL reconstruction. *Knee*, 22, 270-7.
- Lin M-J, Chen TC-C, Chen H-L, Wu B-H, Nosaka K, 2015. Low-intensity eccentric contractions of the knee extensors and flexors protect against muscle damage. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*, 40, 1004-11.
- Linari M, Bottinelli R, Pellegrino MA, Reconditi M, Reggiani C, Lombardi V, 2004. The mechanism of the force response to stretch in human skinned muscle fibres with different myosin isoforms. *J Physiol*, 554, 335-52.
- Linari M, Lucii L, Reconditi M, Casoni MV, Amenitsch H, Bernstorff S, Piazzesi G, Lombardi V, 2000. A combined mechanical and X-ray diffraction study of stretch potentiation in single frog muscle fibres. *J Physiol*, 526, 589-96.
- Lindstedt SL, LaStayo P, Reich T, 2001. When active muscles lengthen: properties and consequences of eccentric contractions. *J Physiol*, 16, 256-61.
- Liu W, He W, Li H, 2013. Exhaustive training increases uncoupling protein 2 expression and decreases Bcl-2/Bax ratio in rat skeletal muscle. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013, 1-7.
- Lloyd SA, Lang CH, Zhang Y, Paul EM, Laufenberg LJ, Lewis GS, Donahue HJ, 2014. Interdependence of muscle atrophy and bone loss induced by mechanical unloading. *J Bone Miner Res*, 29, 1118-30.
- Lowry O, Rosebrough N, Farr A, Randall R, 1951. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 265-75.
- Lynn R, Morgan D, 1994. Decline running produces more sarcomeres in rat vastus intermedius muscle fibers than does incline running. *J Appl Physiol*, 77, 1439-44.
- Marqués-Jiménez D, Calleja-González J, Arratibel I, Delextrat A, Terrados N, 2016. Are compression garments effective for the recovery of exercise-induced muscle damage? A systematic review with meta-analysis. *Physiol Behav*, 153, 133-48.
- Maruhashi Y, Kitaoka K, Yoshiki Y, Nakamura R, Okano A, Nakamura K, Tsuyama T, Shima Y, Tomita K, 2007. ROS scavenging activity and muscle damage prevention in eccentric exercise in rats. *The Journal of Physiological Science*, 57, 211-6.
- Matthews PB, 1991. The human stretch reflex and the motor cortex. *Trends Neurosci*, 14, 87-91.
- Maughan RJ, Donnelly AE, Gleeson M, Whiting PH, Walker KA, Clough PJ, 1989. Delayed-onset muscle damage and lipid peroxidation in man after a downhill run. *Muscle Nerve*, 12, 332-6.
- McHugh MP, 2003. Recent advances in the understanding of the repeated bout effect: the protective effect against muscle damage from a single bout of eccentric exercise. *Scand J Med Sci Sports*, 13, 88-97.
- McHugh MP, Connolly DA, Eston RG, Gartman EJ, Gleim GW, 2001. Electromyographic analysis of repeated bouts of eccentric exercise. *J Sports Sci*, 19, 163-70.
- McHugh MP, Tetro DT, 2003. Changes in the relationship between joint angle and torque production associated with the repeated bout effect. *J Sports Sci*, 21, 927-32.
- McKay BR, De Lisio M, Johnston AP, O'Reilly CE, Phillips SM, Tarnopolsky MA, Parise G, 2009. Association of interleukin-6 signalling with the muscle stem cell response following muscle-lengthening contractions in humans. *PloS one*, 4, 1-13.
- McPhee JS, Williams AG, Stewart C, Baar K, Schindler JP, Aldred S, Maffulli N, Sargeant AJ, Jones DA, 2009. The training stimulus experienced by the leg muscles during cycling in humans. *Exp Physiol*, 94, 684-94.

- Minetti AE, Moia C, Roi GS, Susta D, Ferretti G, 2002. Energy cost of walking and running at extreme uphill and downhill slopes. *J Appl Physiol*, 93, 1039-46.
- Moore DR, Phillips SM, Babraj JA, Smith K, Rennie MJ, 2005. Myofibrillar and collagen protein synthesis in human skeletal muscle in young men after maximal shortening and lengthening contractions. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 288, 1153-9.
- Morrissey D, Roskilly A, Twycross-Lewis R, Isinkaye T, Screen H, Woledge R, Bader D, 2011. The effect of eccentric and concentric calf muscle training on Achilles tendon stiffness. *Clin Rehabil*, 25, 238-47.
- Munehiro T, Kitaoka K, Ueda Y, Maruhashi Y, Tsuchiya H, 2012. Establishment of an animal model for delayed-onset muscle soreness after high-intensity eccentric exercise and its application for investigating the efficacy of low-load eccentric training. *J Orthop Sci*, 17, 244-52.
- Murayama M, Nosaka K, Yoneda T, Minamitani K, 2000. Changes in hardness of the human elbow flexor muscles after eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol*, 82, 361-7.
- Myburgh KH, 2014. Polyphenol supplementation: benefits for exercise performance or oxidative stress? *Sports Med*, 44, 57-70.
- Nardone A, Romano C, Schieppati M, 1989. Selective recruitment of high-threshold human motor units during voluntary isotonic lengthening of active muscles. *J Physiol*, 409, 451-71.
- Narici M, Franchi M, Maganaris C, 2016. Muscle structural assembly and functional consequences. *J Exp Biol*, 219, 276-84.
- Navalta JW, Sedlock DA, Park K-S, 2004. Physiological responses to downhill walking in older and younger individuals. *Journal of exercise physiology online*, 7, 45-55.
- Neubauer O, Sabapathy S, Lazarus R, Jowett JB, Desbrow B, Peake JM, Cameron-Smith D, Haseler LJ, Wagner K-H, Bulmer AC, 2013. Transcriptome analysis of neutrophils after endurance exercise reveals novel signaling mechanisms in the immune response to physiological stress. *J Appl Physiol*, 114, 1677-88.
- Newton MJ, Morgan GT, Sacco P, Chapman DW, Nosaka K, 2008. Comparison of responses to strenuous eccentric exercise of the elbow flexors between resistance-trained and untrained men. *Journal of strength and conditioning research*, 22, 597-607.
- Nikolaidis MG, Jamurtas AZ, 2009. Blood as a reactive species generator and redox status regulator during exercise. *Arch Biochem Biophys*, 490, 77-84.
- Nikolaidis MG, Kyparos A, Spanou C, Paschalis V, Theodorou AA, Vrabas IS, 2012. Redox biology of exercise: an integrative and comparative consideration of some overlooked issues. *J Exp Biol*, 215, 1615-25.
- Nosaka K, Newton M, 2002. Concentric or eccentric training effect on eccentric exercise-induced muscle damage. *Med Sci Sports Exerc*, 34, 63-9.
- O'Neill S, Watson PJ, Barry S, 2015. Why are eccentric exercises effective for achilles tendinopathy? *International journal of sports physical therapy*, 10, 552-62.
- Ohshima H, Matsumoto T, 2012. Space flight/bedrest immobilization and bone. Bone metabolism in space flight and long-duration bed rest. *Clin Calcium*, 22, 1803-12.
- Öhberg L, Alfredson H, 2004. Effects on neovascularisation behind the good results with eccentric training in chronic mid-portion Achilles tendinosis? *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy*, 12, 465-70.
- Öhberg L, Lorentzon R, Alfredson H, 2004. Eccentric training in patients with chronic Achilles tendinosis: normalised tendon structure and decreased thickness at follow up. *Br J Sports Med*, 38, 8-11.
- Paddon-Jones D, Leveritt M, Lonergan A, Abernethy P, 2001. Adaptation to chronic eccentric exercise in humans: the influence of contraction velocity. *Eur J Appl Physiol*, 85, 466-71.
- Paulsen G, Ramer Mikkelsen U, Raastad T, Peake JM, 2012. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Exercise immunology review*, 18, 42-97.

- Peñailillo L, Blazevich A, Nosaka K, 2014. Energy expenditure and substrate oxidation during and after eccentric cycling. *Eur J Appl Physiol*, 114, 805-14.
- Peñailillo L, Blazevich A, Numazawa H, Nosaka K, 2013. Metabolic and muscle damage profiles of concentric versus repeated eccentric cycling. *Med Sci Sports Exerc*, 45, 1773-81.
- Perrey S, Betik A, Candau R, Rouillon JD, Hughson RL, 2001. Comparison of oxygen uptake kinetics during concentric and eccentric cycle exercise. *J Appl Physiol*, 91, 2135-42.
- Powers SK, Duarte J, Kavazis AN, Talbert EE, 2010. Reactive oxygen species are signalling molecules for skeletal muscle adaptation. *Exp Physiol*, 95, 1-9.
- Powers SK, Jackson MJ, 2008. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*, 88, 1243-76.
- Prelle A, Tancredi L, Sciacco M, Chiveri L, Comi GP, Battistel A, Bazzi P, Boneschi FM, Bagnardi V, Ciscato P, 2002. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol*, 249, 305-11.
- Prilutsky B, 2000. Eccentric muscle action in sport and exercise. In: *Biomechanics in sport: performance enhancement injury prevention*. Eds: Zatsiorsky V: John Wiley & Sons, Incorporated, p. 56-86.
- Proske U, Allen TJ, 2005. Damage to skeletal muscle from eccentric exercise. *Exerc Sport Sci Rev*, 33, 98-104.
- Proske U, Morgan D, 2001. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *J Physiol*, 537, 333-45.
- Reeves ND, Maganaris CN, Longo S, Narici MV, 2009. Differential adaptations to eccentric versus conventional resistance training in older humans. *Exp Physiol*, 94, 825-33.
- Reeves ND, Narici MV, 2003. Behavior of human muscle fascicles during shortening and lengthening contractions in vivo. *J Appl Physiol*, 95, 1090-6.
- Rio E, Kidgell D, Moseley GL, Gaida J, Docking S, Purdam C, Cook J, 2016. Tendon neuroplastic training: changing the way we think about tendon rehabilitation: a narrative review. *Br J Sports Med*, 50, 209-15.
- Romano C, Schieppati M, 1987. Reflex excitability of human soleus motoneurons during voluntary shortening or lengthening contractions. *J Appl Physiol*, 390, 271-84.
- Saks V, 2008. The phosphocreatine–creatine kinase system helps to shape muscle cells and keep them healthy and alive. *J Appl Physiol*, 586, 2817-8.
- Saxton J, Donnelly A, Roper H, 1994. Indices of free-radical-mediated damage following maximum voluntary eccentric and concentric muscular work. *Eur J Appl Physiol*, 68, 189-93.
- Schlagowski AI, Isner-Horobeti ME, Dufour SP, Rasseneur L, Enache I, Lonsdorfer-Wolf E, Doutreleau S, Charloux A, Goupilleau F, Bentz I, 2016. Mitochondrial function following downhill and/or uphill exercise training in rats. *Muscle nerve*, 54, 925-35.
- Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T, 2006. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta*, 1762, 164-80.
- Schmidtbleicher D, 1992. Training for power events Strength power in sport, 1, 381-95.
- Schoenfeld BJ, 2010. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. *J Strength Cond Res*, 24, 2857-72.
- Schoenfeld BJ, 2012. Does exercise-induced muscle damage play a role in skeletal muscle hypertrophy? *J Strength Cond Res*, 26, 1441-53.
- Sekiguchi H, Nakazawa K, Suzuki S, 2003. Differences in recruitment properties of the corticospinal pathway between lengthening and shortening contractions in human soleus muscle. *Brain Res*, 977, 169-79.
- Shepstone TN, Tang JE, Dallaire S, Schuenke MD, Staron RS, Phillips SM, 2005. Short-term high-vs. low-velocity isokinetic lengthening training results in greater hypertrophy of the elbow flexors in young men. *J Appl Physiol*, 98, 1768-76.

- Spanidis Y, Stagos D, Papanikolaou C, Karatza K, Theodosi A, Veskoukis AS, Deli CK, Poullos A, Koulocheri SD, Jamurtas AZ, 2018. Resistance-trained individuals are less susceptible to oxidative damage after eccentric exercise. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 1-11.
- Steinbacher P, Eckl P, 2015. Impact of oxidative stress on exercising skeletal muscle. *Biomolecules*, 5, 356-77.
- Strobel NA, Fassett RG, Marsh SA, Coombes JS, 2011. Oxidative stress biomarkers as predictors of cardiovascular disease. *Int J Cardiol*, 147, 191-201.
- Stupka N, Lowther S, Chorneyko K, Bourgeois J, Hogben C, Tarnopolsky M, 2000. Gender differences in muscle inflammation after eccentric exercise. *J Appl Physiol*, 89, 2325-32.
- Suzuki K, Ohno H, Oh-ishi S, Kizaki T, Ookawara T, Fujii J, Radák Z, Taniguchi, 2000. Superoxide dismutases in exercise and disease. In: *Handbook of oxidants antioxidants in exercise*. First ed. Eds: Chandan K, Lester P, Osmo O. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, p. 243-95.
- Tannerstedt J, Apró W, Blomstrand E, 2009. Maximal lengthening contractions induce different signaling responses in the type I and type II fibers of human skeletal muscle. *J Appl Physiol*, 106, 1412-8.
- Tee JC, Bosch AN, Lambert MI, 2007. Metabolic consequences of exercise-induced muscle damage. *Sports Med*, 37, 827-36.
- Tidball JG, Villalta SA, 2010. Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 298, 1173-87.
- Toigo M, Boutellier U, 2006. New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscle adaptations. *Eur J Appl Physiol*, 97, 643-63.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J, 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 39, 44-84.
- Verburg E, Murphy RM, Stephenson DG, Lamb GD, 2005. Disruption of excitation-contraction coupling and titin by endogenous Ca²⁺-activated proteases in toad muscle fibres. *J Appl Physiol*, 564, 775-90.
- Veskoukis AS, Tsatsakis AM, Kouretas D, 2012. Dietary oxidative stress and antioxidant defense with an emphasis on plant extract administration. *Cell Stress Chaperones*, 17, 11-21.
- Vijayan K, Thompson JL, Norenberg KM, Fitts R, Riley DA, 2001. Fiber-type susceptibility to eccentric contraction-induced damage of hindlimb-unloaded rat AL muscles. *J Appl Physiol*, 90, 770-6.
- Vikne H, Refsnes PE, Ekmark M, Medbø JI, Gundersen V, Gundersen K, 2006. Muscular performance after concentric and eccentric exercise in trained men. *Med Sci Sports Exerc*, 38, 1770-81.
- Vogt M, Hoppeler HH, 2014. Eccentric exercise: mechanisms and effects when used as training regime or training adjunct. *J Appl Physiol*, 116, 1446-54.
- Vollaard NB, Shearman JP, Cooper CE, 2005. Exercise-induced oxidative stress. *Sports med*, 35, 1045-62.
- Wisdom KM, Delp SL, Kuhl E, 2015. Use it or lose it: multiscale skeletal muscle adaptation to mechanical stimuli. *Biomech Model Mechanobiol*, 14, 195-215.
- Yang S, Alnaqeeb M, Simpson H, Goldspink G, 1996. Cloning and characterization of an IGF-1 isoform expressed in skeletal muscle subjected to stretch. *J Muscle Res Cell Motil*, 17, 487-95.
- Yu J-G, Carlsson L, Thornell L-E, 2004. Evidence for myofibril remodeling as opposed to myofibril damage in human muscles with DOMS: an ultrastructural and immunoelectron microscopic study. *Histochem Cell Biol*, 121, 219-27.
- Yu J-G, Fürst DO, Thornell L-E, 2003. The mode of myofibril remodelling in human skeletal muscle affected by DOMS induced by eccentric contractions. *Histochem Cell Biol*, 119, 383-93.
- Yue GH, Liu JZ, Siemionow V, Ranganathan VK, Ng TC, Sahgal V, 2000. Brain activation during human finger extension and flexion movements. *Brain Res*, 856, 291-300.

7. EK A: Etik Kurul Kararı

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ DENEYSEL TIP UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

Karar Sayısı: 2018-13	Toplantı Tarihi: 23.03.2018
<p>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Muaz BELVİRANLI ve Aysel YILDIRIM tarafından sunulan "Düşük yoğunluklu eksantrik egzersiz antrenmanının maksimal eksantrik egzersizin neden olduğu kas hasarı üzerine etkisi" başlıklı yüksek lisans projesi kurul tarafından değerlendirildi.</p> <p>Projede belirtilen anesteziik maddenin (Rompun 5 mg/kg ve Ketalar 50 mg/kg) kullanılması uygun görülmüştür. Projede belirtilen ve istatistiksel olarak en güvenilir sonuç elde edilebilecek asgari sayıda kullanılacak olan (22 adet sıçan) hayvan sayısı uygun görülmüştür.</p> <p>Projenin hayvan deneylerine ilişkin yönlerinin Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinde belirtilen "Etik Kurallar" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir.</p> <p>Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinde yer alan kurallar ve belirtilen "Hayvan Deneyleri ile İlgili Etik İlkeler" saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında "Etik Kurul Yönergesi İlkelerine Uyulduğuna", çalışmanın deneysel kısmını yapacak çalışmacının "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikasına" sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından "uygun" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.</p>	

Doç. Dr. İhan ÇİFTÇİ
Başkan (Katıldı)

Doç. Dr. Bahadır ÖZTÜRK
Başkan v. (Katıldı)

Prof. Dr. Banu BOZKURT
Üye (Katıldı)

Prof. Dr. Ercan DURMUŞ
Üye (Katıldı)

Prof. Dr. Kamil ÜNEY
Üye (Katıldı)

Doç. Dr. Güler YAVAŞ
Üye (Katıldı)

Doç. Dr. Muaz BELVİRANLI
Üye (Katılmadı)

Doç. Dr. Zafer SAYIN
Üye (Katıldı)

Yrd. Doç. Dr. Fatih KARA
Üye (Katılmadı)

Yrd. Doç. Dr. İnan ECE
Üye (Katıldı)

Vel. Hekim S. Metin GÖKYAPRAK
Üye (Katıldı)

Burhan YILMAZ
Üye (Katıldı)

İhan ALDORA
Üye (Katıldı)

8. ÖZGEÇMİŞ

5 Ocak 1991 tarihinde Konya’da dünyaya geldi. İlk, orta ve lise eğitimini Konya’da tamamladı. 2013 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Bölümünü bitirdi. Ocak 2014- Aralık 2015 tarihleri arasında Kütahya Doç. Dr. İsmail Karakuyu Simav Devlet Hastanesinde fizyoterapist olarak görev yaptı. Aralık 2015 tarihinden beri Konya Çumra Devlet Hastanesinde fizyoterapist olarak çalışmaya devam etmektedir. 2016 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi “Spor Fizyolojisi” Bilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı.

