



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ORTA DERECEDE EGZERSİZİN
KRONİK STRES YANITINA ETKİSİ VE BU ETKİDE
OVER HORMONLARININ ROLÜ**

GÜLSÜN MEMİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Berrak ÇAĞLAYAN YEĞEN

İSTANBUL 2010

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Gülsün MEMİ
Tez Başlığı : Orta derecede egzersizin kronik stres yanıtına etkisi ve bu etkide over hormonlarının rolü
Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 3 Ağustos 2010

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	Kurumu
Prof.Dr. Berrak YEĞEN	Marmara Üniversitesi
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)	
Prof.Dr. İnci Alican	Marmara Üniversitesi
Prof.Dr. Ayşen YARAT	Marmara Üniversitesi

İmza



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun 15.08.2010 tarih ve 79 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. İnci GENÇOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

07.09.2010

Gölsün MEMİ

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini ve bilgilerini hiçbir zaman
esirgemeyen danışmanım Sayın

Prof. Dr. Berrak Çağlayan YEĞEN'e,

Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın;

Prof. Dr. İnci ALİCAN ve Prof. Dr. Hızır KURTEL'e

Tez çalışmamda rehberliğini eksik etmeyen Sayın

Prof. Dr. Ayşen YARAT ve Yard. Doç. Can ERZİK'e,

Yüksek lisans eğitimim boyunca her zaman destekçim olan ve çalışmalarımda büyük katkıları
olan sevgili çalışma arkadaşım

Ar. Gör. Zarife Nigar ÖZDEMİR'e ,

Tezimde emeği geçen Sayın

Uzm. Fatih EREN ve Sevinç ÖZGÜR'e

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri

Semih Tiber MENTEŞE ve Ertuğrul PINAR'a

teşekkür ederim.

TEZ ONAYI.....	I
BEYAN.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
RESİMLER LİSTESİ.....	VIII
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
ÖZET.....	1
1. SUMMARY.....	2
2. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
3. GENEL BİLGİLER.....	4
3.1. Over Hormonları.....	4
3.1.1. Östrojen.....	4
3.1.2. Progesteron	4
3.1.3. Androjenler.....	5
3.1.4. Oksitosin.....	5
3.1.5. Menapoz.....	7
3.2. Stres.....	7
3.2.1. Overler ve Stres.....	7
3.3. Egzersiz.....	8
4.3.1 HPA Aksı ve Egzersiz.....	8

4.3.2. Egzersiz ve Stres.....	9
4.3.3. Egzersiz ve Over Fonksiyonları.....	10
4.3.4. Egzersiz-Over Hormonları-Stres İlişkisi.....	12
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
4.1. Deney Hayvanları.....	13
4.1.1. Overektomi İşlemi.....	17
4.1.2. Orta Dereceli Egzersiz.....	14
4.1.3. Kronik Stres Modeli.....	15
4.2. Tedaviler.....	16
4.2.1. Glukokortikoid Reseptör Antagonisti(Mfepriston) Tedavisi.....	16
4.2.2. Oksitosin Reseptör Antagonisti (Atosiban) Tedavisi.....	17
5.3. Çıkarım Parametreleri.....	17
5.3.1 Hole-Board Anksiyete Testi.....	17
5.3.2.Oksidatif Stres Parametreleri.....	18
5.3.2. Serum Kortizol düzeyi ve Sitokin Tayini.....	20
5.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	20
6. BULGULAR.....	21
6.1. Tartı Takibi.....	21
6.2. Hole-Board Anksiyete Testindeki Değişiklikler.....	21
6.3. Serum Kortizol ve Sitokin Düzeylerindeki Değişimler.....	23
6.3.1. Serum Kortizol Düzeyleri.....	23
6.3.2. Serum TNF- α Düzeyleri.....	24
6.3.3. Serum IL-1 β Düzeyleri.....	25

6.4. Oksidatif Hasar Parametrelerinin Egzersiz ile Sedanter Gruplarındaki Ölçümleri.....	27
6.4.1. Mide Dokusundaki Değişiklikler.....	27
6.4.2. Kolon Dokusundaki Değişiklikler.....	33
6.4.3. Kas Dokusundaki Değişiklikler.....	39
6.4.4. Beyin Dokusundaki Değişiklikler.....	45
7. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	51
8. KAYNAKLAR.....	58
9.EKLER	
9.1. ETİK KURUL ONAYI.....	69
9.2. PROJE ONAY FORMU.....	70
9.3. ÖZGEÇMİŞ.....	71

Tablo 1: Deney gruplarının ve deney protokolünün şematik olarak gösterimi.....	15
--	----

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Oksitosin salınımı.....	6
Şekil 2. Hipotalamik-pitüiter- adrenal aksı ve hipotalamik-gonadal aksı.....	11
Şekil 3. Tüm grupların çalışma sürecindeki kilo takibi.....	21
Şekil 4. Deney gruplarındaki holeboard testi motilite değişimleri.....	22
Şekil 5. Deney gruplarındaki holeboard testi immobilizasyon süresi değişimleri.....	23
Şekil 6. Deney gruplarındaki serum kortizol düzeyleri.....	24
Şekil 7. Deney gruplarındaki serum TNF- α düzeyleri.....	25
Şekil 8. Deney gruplarındaki serum IL-1 β düzeyleri.....	26
Şekil 9. Deney gruplarındaki mide MPO düzeyleri.....	28
Şekil 10. Deney gruplarındaki mide MDA düzeyleri.....	29
Şekil 11. Deney gruplarındaki mide GSH düzeyleri.....	30
Şekil 12. Deney gruplarındaki mide dokusundaki SOD düzeyleri.....	31
Şekil 13. Deney gruplarındaki mide dokusundaki CAT düzeyleri.....	32
Şekil 14. Deney gruplarındaki kolon dokusundaki MPO düzeyleri.....	34
Şekil 15. Deney gruplarındaki kolon dokusundaki MDA düzeyleri.....	35
Şekil 16. Deney gruplarındaki kolon dokusundaki GSH düzeyleri.....	36
Şekil 17. Deney gruplarındaki kolon dokusundaki SOD düzeyleri.....	37
Şekil 18. Deney gruplarındaki kolon dokusundaki CAT düzeyleri.....	38

Şekil 19. Deney gruplarındaki kas dokusundaki MPO düzeyleri.....	40
Şekil 20. Deney gruplarındaki kas dokusundaki MDA düzeyleri.....	41
Şekil 21. Deney gruplarındaki kas dokusundaki GSH düzeyleri.....	42
Şekil 22. Deney gruplarındaki kas dokusundaki SOD düzeyleri.....	43
Şekil 23. Deney gruplarındaki kas dokusundaki CAT düzeyleri.....	44
Şekil 24. Deney gruplarındaki beyin dokusundaki MPO düzeyleri.....	46
Şekil 25. Deney gruplarındaki beyin dokusundaki MDA düzeyleri.....	47
Şekil 26. Deney gruplarındaki beyin dokusundaki GSH düzeyleri.....	48
Şekil 27. Deney gruplarındaki beyin dokusundaki SOD düzeyleri.....	49
Şekil 28. Deney gruplarındaki beyin dokusundaki CAT düzeyleri.....	50

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Rot-a rot cihazı.....	14
Resim 2. Elektrik şoku stresi için kullanılan makine.....	16
Resim 3. Hole- board kutusu.....	17

SEMBOLLER/ Kısaltmalar Listesi

ACTH	Adrenokortikotropin homonu
CAT	Katalaz
CRH	Kortikotropin serbestleyici hormon
CRF	Kortikotropin serbestleyici faktör
DHEA	Dehidroepiandrosteron
FSH	Folikül stimüle edici hormon
GABA	γ - aminobütrik asit
GnRH	Gonadatropin salgılatıcı hormon
GSH	Glutasyon
GPx	Glutasyon peroksidaz
HPA	Hipotalamik- pitüiter –adrenal aks
IL	İnterlökin
İp	İntra peritoneal
LH	Lüteinize edici hormon
LP	Lipit peroksidasyonu
LS	Lokus sereleus
MDA	Malondialdehit
MPO	Miyeloperoksidaz
NE	Nöroepinefrin

PVN	Paraventriküler çekirdek
RU- 486	Glukokortikoid reseptör antagonisti
SOD	Süperoksit dismutaz
SF	Serum fizyolojik
TNF	Tümör nekroz faktörü

ÖZET

Egzersiz stresi üzerine olan etkilerini araştıran çalışmalar, hipotalamik-pitüiter-adrenal aks üzerinden etki gösterdiğini ortaya koymaktadır (64, 25). Bu çalışmada amacımız; “orta dereceli egzersiz” kronik stres durumuna yanıtını aydınlatmak ve bu yanıtta over hormonları aracılığını ortaya koymaktır. Aynı zamanda strese; HPA modülasyonu ve egzersiz-oksidan hasar ilişkisi açıklanmak istendi. Dişi Sprague-Dawley sıçanlar (2- 3 aylık) kullanıldı. Bir kısmına ketamin anestezisi altında (100 mg/kg; ip) overektomi uygulandı. Derlenmeyi takiben rot-a-rot cihazında motor-kas aktivitesi ölçülen sıçanlar egzersiz ve sedanter olarak ayrıldı. Dokuz haftalık yüzmeye egzersizinden sonra kronik stres oluşturmak için sıçanlar elektrik şokunun (0,3-0,6 mA, 5 sn sürelerle; 20 defa/30 dk) uygulandığı özle bir bölmeye yerleştirildi. İlk günkü şoktan sonra 3 gün daha aynı bölmede, aynı sürede, şok uygulanmadan tutuldu. Sıçanlara stresten önce 3 gün boyunca; glukokortikoid reseptör antagonisti mifepriston (RU-486, 10 mg/kg; ip), oksitosin antagonisti atosiban (1 mg/kg; ip) veya serum fizyolojik (1ml/kg; ip) verildi. Son stres uygulamasından sonra sıçanlar holeboard anksiyete testi uygulandıktan sonra sıçanlar dekapite edilerek, doku ve kan örnekleri alındı. Veriler Tukey-Kramer çoklu test analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. Stres, özellikle overektomili sıçanlarda mide, kolon ve beyin dokularında oksidatif hasarını arttırırken; mifepristonun bu hasarı arttırdığı, atosibanın ise bu etkiyi kısmen geri döndürdüğü gözlemlendi. Antioksidan superoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon miktarı egzersizle birlikte artarken stres uygulamasının antioksidan miktarını düşürdüğü gözlemlendi. Kolon, mide ve kas dokularında mifepriston tedavisi antioksidan miktarını düşürürken atosiban kısmen arttırmıştır. Serum sitokin düzeyleri egzersiz grubunda daha yüksek gözlenirken, stres IL-1 β miktarını artarken, TNF- α miktarında azalma gözlemlendi. Çalışmamıza göre egzersiz; antioksidan enzimler üzerine olası etkisinden dolayı inflamasyonu over hormonları varlığında iyileştirebilir. Glukokortikoid ve oksitosin strese özellikle over hormonlarının yokluğunda oksidan hasarda önemli düzenleyiciler olarak rol alabilirler.

Anahtar kelimeler; Stres, egzersiz, HPA aksı, over hormonları, oksitosin.

ABSTRACT

THE EFFECT OF CHRONIC SWIMMING EXERCISE ON THE CHRONIC STRESSED FEMALE RATS: THE ROLE OF THE OVARIAN HORMONES

The studies which investigated the effect of exercise on the stress, have demonstrated that exercise regulated stress by the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The present study was aimed to investigate response of moderate exercise on chronic stress condition and demonstrate the mediator role of ovarian hormones. And also the relation between HPA modulation and exercise- oxidative stress was investigated. Female Sprague-Dawley rats (2-3 months) underwent ovariectomy or sham operation under ketamine anesthesia. Then, rats were divided as sedentary or exercise subgroups, where exercise was performed as swimming for 9 weeks following the control of motor activity made by using rot-a-rot device. The 'chronic stress' group was exposed to psychological electric shock stress for 3 days. Rats were injected with either saline (1ml/kg; ip), oxytocin antagonist (atosiban, 1mg/kg; ip) or glucocorticoid receptor antagonist (10 mg/kg; ip) for 3 days. On the 3rd day, holeboard anxiety test was performed, and then after the decapitation, colonic, gastric, gastrocnemius muscle and brain tissues were isolated to measure myeloperoxidase activity and superoxide dismutase, catalase, glutathione and malondialdehyde levels. The data were analyzed using ANOVA test. In the chronic stress groups, the oxidative damages of tissues were increased. When compared with chronic stress groups, mifepristone increased the oxidative damage in these tissues, while increased oxidative damage with 'chronic stress' was partially reversed by atosiban. The levels of antioxidants were increased with exercise, while chronic stress reduced the levels of the antioxidants. Higher serum cytokine levels were observed in the exercise group and stress increased the amount of IL-1 β , whereas TNF- α levels were reduced. According to our results; stress-induced oxidative damage appears to be ameliorated by exercise in the presence of ovarian hormones, which may be acting through increased antioxidant enzymes. Moreover, the findings show that oxytocin is an important mediator in the regulation of HPA axis, especially when the ovarian hormones are deficient.

Keywords: Stress, exercise, HPA axis, ovarian hormones, oxytocin.

GİRİŞ VE AMAÇ

Homeostazın bozan psikobiyojik bir süreç olan stres HPA aktivitesini uyarak birçok fiziksel, kimyasal ve humoral kaskadı başlatır. Egzersiz birçok sistem üzerine anlamlı etkilerinin yanında stres faktörü olarak HPA yı ve sempatoadrenal aktiviteyi uyarır. Bazı çalışmalar egzersizin bir sonraki egzersiz için HPA yanıtını körelttiğini bulmuşken, başka çalışmalarda HPA bazal aktivitesinde değişiklik gözlemlememişlerdir. Yaşlılarda HPA fonksiyonlarında azalma görülürken; egzersizle birlikte HPA aksının negatif geribildirim duyarlılığında azalma sonucu ACTH ve kortizol düzeyinde daha yavaş yıkım olduğu gözlenmiştir.

Egzersiz birçok sistem üzerine anlamlı etkilerinin yanında stres ve yaşlanma üzerine olan etkisini ortaya koyarak stresle başa çıkabilme yöntemleri ve tedavi seçenekleri geliştirmek. Glukokortikoid yanıtını azaltarak stresin oluşturduğu hasarı ölçebilmek ve bunun merkezi etkilerini öğrenerek, uygun tedavi yöntemleri geliştirilmesine yardımcı olmak. Daha önce yapılan çalışmalarda oksitosinin ve stresin egzersizle ilişkisini ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır.

Yaşlanmayla birlikte stresle başa çıkmada önemli olan HPA aksı geri bildirim mekanizmasında gerilemeyle birlikte overlerden salınan hormonların düşük düzeyde salınması ile oksitosin aralığı ortadan kalkıyor. Oksitosin salınımındaki azalma ile birlikte menopozdaki kadının stres ile başa çıkma mekanizmaları önemli ölçüde zarar görmektedir.

Bu çalışmada fizyolojik etkileri tartışmalı olan egzersizin stres yanıtında ve hormonal değişimlerde(overektomi) homeostatik fonksiyonunu açıklamaya çalışmak, modern toplumlarda giderek artan stres ve anksiyete durumuna karşı alternatif tedavi yöntemleri araştırmak amaçlandı.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Over Hormonları

Kadın üreme sisteminin önemli organları olan overler; uterus, fallop tüpleri ve vagina ile birlikte kadına doğurganlık özelliği kazandırır. Aynı zamanda ikincil cinsiyet karakterlerinden de sorumlu organlardır. Overler iki tane olup fallop tüplerinin bitiminde bulunurlar. Ovum depolanması ve salınımından sorumludur. Menstruasyon başında sayısı yaklaşık 400.000 olan foliküllerden her menstrual siklusla birlikte bir tanesi fertilizasyon için overlerden salınarak azalır (22).

Overler folikül depolanması ve menstrual döngü dışında kadın cinsiyet hormonları olan östrojen ve progesteronu salgılar. Overlerden salgılanan bir diğer hormon ise androjendir. Over hormonların overlerden salgılanabilmesi için ön hipofizden folikül stimülan hormon (FSH) ve luteinizan (LH) hormonların yeterli ve düzenli olarak salgılanması gerekir.

4.1.1 Östrojen

Overlerden en fazla salgılanan hormon olup; overlerdeki granuloza hücrelerinden salgılanır. Kadın tipi ikincil cinsiyet karakterlerinin oluşumunu, endometriyumun kalınlaşmasını sağlar ve menstrual döngünün düzenlenmesinde rol alır. Erkeklerde ise üreme sistemini düzenler; sperm olgunlaşmasını sağlar ve libidonun devamı için gereklidir (33).

Ayrıca kadınlarda; metabolizmanın hızını arttırılması, kas kütlesinin azaltılması, yağ depolanmasının artışı, endometrium ve uterusun büyümesi, kemik yıkımının azaltılıp yeni kemik yapımının uyarılması gibi bazı yapısal değişiklikler östrojen tarafından indüklenir (61).

Gastrointestinal sistem, kardiyavasküler sistem gibi birçok sistem ve mental sağlık üzerine yararlı etkileri olan östrojen özellikle kadınlarda depresyona karşı ve stresle başa çıkmada koruyucu bir mekanizma sağlamakta (84).

4.1.2. Progesteron

Yumurtalıktaki korpus luteumdan salgılanır. Östrojenin etkilerini dengeler. İki menstrual kanamanın ortasında (ortalama 14. günden) sonra salgılanmaya başlar yani menstrual

döneminin ikinci dönemi denen luteal fazda salgılanır. Rahim içi zarın (endometrium) kabarmasını ve salgılayıcı bir hal almasını uyararak, döllenme gerçekleşirse döllenmiş yumurtanın rahimde kalması ve gebeliğin devamını, döllenme olmazsa menstrual kanamanın başlamasını sağlar (52). Ayrıca progesteron; vücutta ısı artışına, sıvı tutulumuna ve ödem oluşmasına neden olur (14).

4.1.3. Androjenler

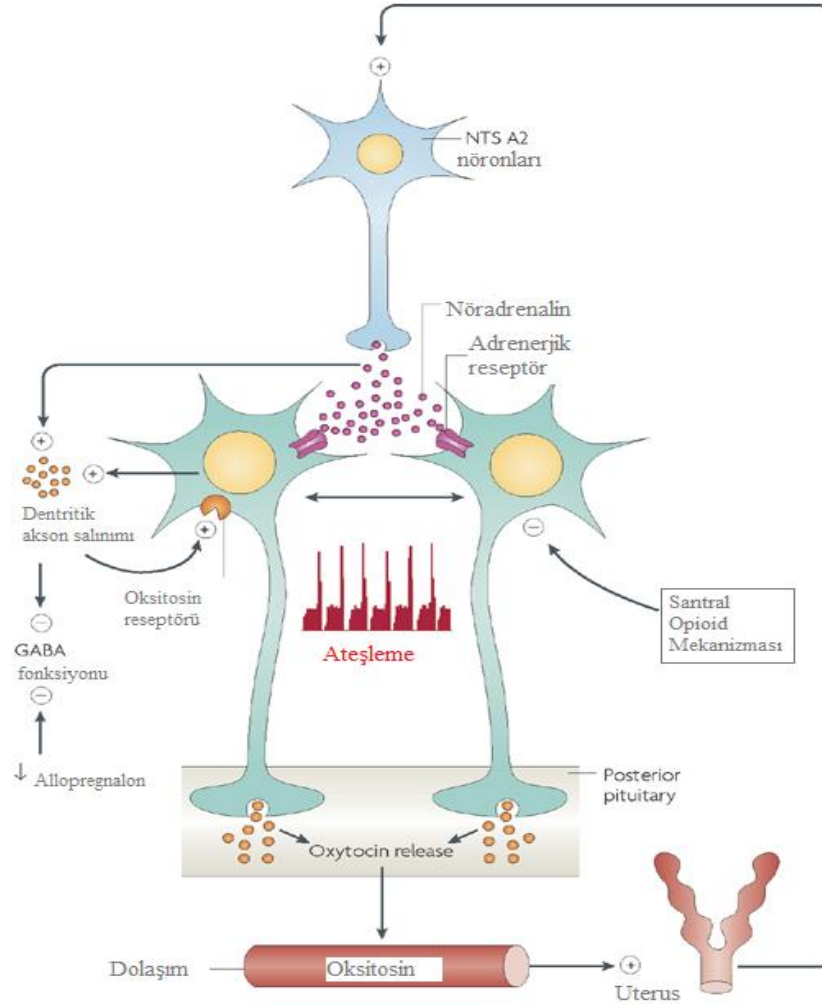
Androjenler; yaklaşık % 50'si overler tarafından sentezlenen, geri kalan ise adrenel bezler tarafından üretilen erkek tipi etki yapan DHEA, testosteron ve androstenedion denilen hormonların hepsine birden genel olarak verilen isimdir. Bunlar teka hücrelerinden salgılanır. En fazla salgılanan androstenedion olup bu hormon daha sonra testosteron hormonuna dönüşür. Kadınlarda erkek tipi kılınmadan sorumludur (88). Androjen hormonları, gonadlar ve adrenal bezler tarafından üretilmektedir. Kolesterol, seks steroidlerinin sentezinde öncü olan pregnenolona metabolize edilir. Androjenler, over, uterus, vajina, fallop tüpleri, klitoris ve meme bezlerinin fonksiyonunu ve sekonder seks karakterlerini düzenler ve aynı zamanda östrojen sentezi için öncül maddelerdir. (64).

4.1.4. Oksitosin

Kadınlarda korpus luteumdan sentezlenir. Östrojen ile birlikte, prostaglandin F2 α sentezini indükleyerek korpus luteumun gerilemesini sağlarlar (59). Oksitosin aynı zamanda hipotalamus tarafından sentezlenip, arka hipofizden salınan bir nonapeptid hormondur. Hipotalamik magnoselüler nöronların hücre gövdelerinde sentezlenip membrana bağlı granüller içinde öncül olarak paketlenir. Aksonal taşınma sırasında parçalanıp; oksitosin ve oksitosin bağımlı nörofizin üretilir (50).

Oksitosin birçok hedef dokuda; böbrek, düz kas, karaciğer ve ön hipofizde etki gösterir. Aynı zamanda nörotransmitter ve nöromodülatör olarak da rol alır. Oksitosin sadece hipotalamik- nörohipofizal hücrelerde sentezlenmeyip, limbik sistemin akson çıkıntılarında, beyin sapı ve spinal korda da sentezlenir. Oksitosin reseptör antagonist veya agonistlerinin hücre içi enjeksiyonu ile psikolojik ve davranışsal değişimlerin düzenlenmesi sağlanabilir (70).

Laktasyon (anne sütünün salgılanmasını indükler) ve doğum sırasındaki (uterus kontraksiyonlarını sağlama) işlevi dışında östrus döngüsünde önemli düzenleyici rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca, oksitosin uterusu endometriyal oksitosin reseptörleri aracılığıyla prostaglandin (PG)F_{2α} sekresyonunu düzenler (81,82).



Şekil 1. Oksitosin salınımı (8).

Doğum bölgesel organize kontraksiyonlar ile başlar. Bu uyarılar Nükleus Traktus Solitari (NTS) ye gider. A2 nöradrenerjik nöronlar oksitosin salgılar. Nöradrenerjik bilgiler oksitosin reseptörlerindeki ateşleme mekanizmasının primer aktivatörüdür. Oksitosin nöronları arasında zayıf bağlar vardır. Nöradrenalin; bu ateşleme mekanizmasında önemli olan, oksitosin otoresptörlerine bağlanacak somato-dentritik oksitosini serbestler. Böylece arka hipofiz

bezindeki oksitosin nöronlarından; uterus kontraksiyonlarını sürdürülmesi için pulsatil bir şekilde oksitosin salınır. Oksitosin-nöron aktivitesi; oksitosin sekresyonunu ve doğum sırasındaki kargaşayı, santral opioid mekanizması tarafından kontrol edilir. Bölgesel oksitosin salınımında artma ve allopregnalon seviyesinde azalma GABA_A-reseptör (γ -aminobütrik asit A reseptör) fonksiyonunu indirger. Bu indirgeme oksitosin nöronlarındaki GABA sinapslarında inhibitor etki oluşturur (35).

4.1.5. Menapoz

Menapoz; over fonksiyonunun kalıcı olarak durmasıdır. Kadınlarda genellikle orta yaşın sonunda (45-55 yaş) gerçekleşir ve üretkenlik dönemin sonuna işaret eder. Overler de vücudumuz gibidir, onlar da sonunda yaşlanır. Overlerin boyu küçülür ve fonksiyonları değişir. Overlerdeki folikül miktarı azalır, kalan foliküllerin de yaşlanır ve döllenebilme yeteneği güçleşir. Menapoza yaklaştıkça overler daha az dişi cinsiyet hormon üretmeye başlar ve sonunda ovülasyon durur.

4.2. Stres

Stres; organizmanın iç ve dış kuvvetlerin veya stresörlerin (gerçekte veya algılanan bir tehdidin) etkisi altında olması durumudur. HPA aksının aktivasyonu ile sonuçlanır. HPA aksı günlük aktif periyotta PVN'deki CRH nöronlarıyla indirek ilişkidir. Stresörler ve stresli durumlarda beynin birçok bölgesinde farklı yollarla CRH nöronlarını aktive eder (34).

Stres; ön hipofizden ACTH salınımını tetikleyen, kortikotropik serbestleyici faktör (CRF) salınımıyla bir hormonal kaskadı başlatır. İnsan ve sıçanlarda yapılan çalışmalarda gonadal steroidlerin hipotalamus-hipofiz-adrenal bez (HPA) aksında ve kısmen de olsa glukokortikoid- geribildirim mekanizmasında önemli modulator rol aldıklarını destekliyor (9). Bu etkiler; glukokortikoid reseptörleri üzerine, beyindeki kortikotropik serbestleyici hormon sistemi üzerine veya CRH yanıtına olan etkisiyle olabilir.

4.2.1. Overler ve Stres

Over hormonlarının HPA aksı üzerine birçok etkisi vardır; kadın ve erkekte HPA aksı düzenlenmesinde farklılıklar vardır ve bu nedenle kadınların depresyona daha fazla maruz

kalabildikleri iddia edilmektedir (34). İnsanlarda CRH yanıtı ve negatif-geribildirim mekanizmasının cinsiyetler arasında farklı olduğunu gösteren araştırmacılar vardır (49) . Oral kontraseptif kullanan kadınlarda sosyal stresörlere karşı serbest kortizol miktarı azalırken, erkeklerde aynı tedavi ile stres yanıtına karşı ACTH miktarının 48 saat sonra arttığı gösterilmiştir (47, 48).

Menapoz birebir plazma kortizol seviyesinin artışından sorumlu değilken, depresif kadınlarda deksametazona karşı oluşan rezistansla ilişkilidir. Deksametazon azalmasına rezistans oluşumu, kortizol sekresyonunun yüksek seyretmesine ve buna bağlı olarak hiperkortizolemide glukokortikoid reseptörlerinin düşük düzeyde seyretmesine neden olur. Oysa premenapozal kadınlarda; deksametazon azalmasına rezistans oluşumu düşük ve buna bağlı olarak endojen glukokortikoidlere daha yüksek rezistans görülmektedir. Erişkin depresif kadınlarda, normalde stres yanıtına inhibitör etkisi olan östradiol düşük düzeylerde bulunur (90). Adölesan kızlarda da aynı durum söz konusu olabilir. Östradiolün stres yanıtı üzerine inhibitör etkileri yanı sıra serotonin sistemi üzerine birçok yararlı etkisi vardır (53).

4.3. Egzersiz

Egzersiz; iskelet kas aktivitesinde artış olarak tanımlanan ama kas aktivitesinden daha çok fizyolojik yanıt içeren ve diğer sistemlerdeki değişiklikleri koordine eden bir süreçtir (40). Egzersiz; günümüzde özellikle batı ülkelerinde yaygınlaşan bir hayat stili olmaya başladı. Akıl ve vücut sağlığına yararları birçok bilimsel çalışmada gösterildi. Aynı zamanda egzersizin; iştah ve kilo düzenlenmesi, glukoz homeostazisi ve nöroprotektif özellikler gibi birçok metabolik etkileri vardır (9).

4.3.1. HPA Aksı ve Egzersiz

Kronik egzersiz, yaşlanmaya bağlı abdominal obezite, hiperlipidemi ve insulin rezistansı gibi riskleri azaltırken (10), diğer taraftan da HPA aksı aracılığıyla glukokortikoid salınımını arttırmaktadır (27). İstemli egzersiz yapılan bir çalışmada hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde yapılan ölçümlerde CRH mRNA oranları sedanter ve egzersiz yapanlar arasında farklı bulunurken, oksitosin ve vazopressin mRNA'ları arasında bir fark bulunamamıştır (44). Egzersiz çeşitli organ sistemleri üzerindeki olumlu yönlerinin yanı sıra

fiziksel ve metabolik bir stres faktörü olarak HPA'yı ve sempatoadrenal aktiviteyi uyarır. Ancak, egzersizin hormonal yanıtı etkisi, dayanma süresi ve etkisi tartışılmalı bir konudur. Bazı çalışmalar egzersizin bir sonraki egzersiz için HPA yanıtını körelttiğini bulmuşken, başka çalışmalarda HPA bazal aktivitesinde değişiklik gözlemlenmemişlerdir (69).

4.3.2. Egzersiz ve Stres

Tüm yararlı etkilerine rağmen, egzersiz bir stres durumudur. Bu nedenle aşırı fiziksel aktivite temel organ ve sistemlerde hasar oluşturabilir (60). Düzenli yapılan orta dereceli egzersizin; akut egzersizde oluşan iskelet kas sistemi ve diğer dokulardaki hasara karşın, birçok faydalı etkisi vardır. Aerobik egzersiz sırasında O₂ tüketimi toplam vücutta 10-20 kat artarken, iskelet kasında 100-200 kat artmaktadır (46). Mitokondriyal O₂ akışının artması (müsküler düzeyde inflamatuvar yanıtla birlikte) kısmi O₂ reaktif oksijen türevlerinin üretimini ve antioksidan tüketimini tetikler (37, 36). Redoks durumundaki değişiklik redoks-duyarlı sinyal kaskadlarını indükler, sırayla endojen enzimatik süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) ve non-enzimatik glutatyon (GSH) antioksidanları eksprese olur (80, 39).

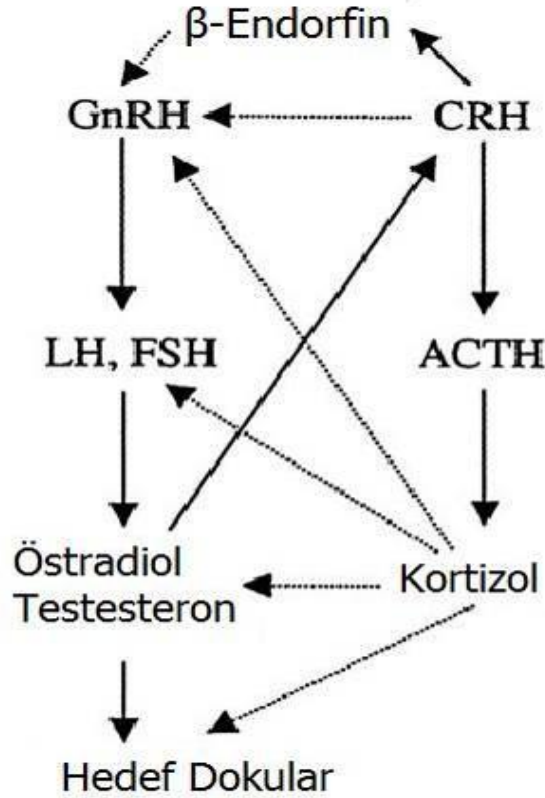
Fiziksel aktivite ve oksidatif stres arasındaki ilişki hakkında birçok veri olmasına rağmen yeterli değildir. Literatürde ulaşılan farklı sonuçlar uygulanan farklı egzersiz modelleri veya değişik hücresel/ kimyasal parametrelerden de kaynaklanmaktadır. Deneyel çalışmalara göre, zorlayıcı egzersiz lipid peroksidasyonunu (86), DNA hasarını indükler (59) ve antioksidan savunma sistemini değiştirir (67). Egzersizin koruyucu etkileri; endojen antioksidan savunma ve onarıcı sistemleri arttırmasıyla (up-regülasyon) ilişkilidir; bu da egzersiz yapanlarda egzersiz yapmayanlara göre neden düşük hücre hasarına uğradıklarını açıklamaktadır (71). Aynı zamanda fiziksel testin (egzersiz modelinin) duyarlılığı, süresi ve protokolü; oksidan- antioksidan balansının da farklı yanıtlanmasına neden olmuş olabilir (44, 30). Önceki çalışmalardan bilindiği gibi, kronik stres beyin anahtar bölgelerinde hasara ve atrofiye neden olabilmektedir. Kemirgenlerde yapılan kronik stres modellerinde beyinde sukroz tüketiminin arttığı, motor aktivitenin ve öğrenmenin azaldığı gösterilmiştir, fakat istemli fiziksel aktivitenin bu değişimler karşısında beyni koruyabileceği bulunmuştur (31).

Organizmanın yaşamı ve bütünlüğü; homeostatik dengenin sürdürülmesine bağlıdır. Homeostazis hem iç hem de dış etkenlerle devamlı tehdit altındadır. Serbest radikallerin yıkıcı etkilerine karşı hücreler ve bir bütün olarak da organizma antioksidan sistemlere sahiptir. Bu mekanizmalar serbest oksijen radikallerinin öncül maddelerini safdışı ederek ya da oluşan serbest radikalleri temizleyerek etki etmektedirler (15).

4.3.3. Egzersiz ve Over Fonksiyonları

Kadın hormonları, östrojen ve progesteron düzeyleri; tahmin edilebileceği gibi adet döngüsü boyunca değişmektedir. Üreme fonksiyonu dışında, bu hormonlar, egzersiz sırasında performansı etkileyip, birçok fizyolojik sistemleri etkiler. Birçok araştırmada egzersiz performansı arasında fark bulunmuş ve egzersize dayanıklılıkta menstrüel fazlar arasında farklılık gösterilmiştir. Literatürde östrojenin karbonhidrat ve protein metabolizması, progesteron ile de yağ metabolizmasıyla zıt hareket ettiği görülerek performansı değiştirdiği düşünülmektedir (66).

Ayrıca hipotalamik-pitüiter-gonadal aksı, HPA aksının tüm bileşenlerini inhibe eder. Şekil 2. de görüldüğü gibi; doğrudan veya arkuat POMC nöronları; β -endorfin serbestleyerek, CRH kadın üreme organlarında; overler, uterus ve plasentada bulunan reseptörleri (12) arkuat ve preoptik çekirdeklerdeki gonodotropin-serbestleyici- hormonu (GnRH) nöronlarını baskılar. Glukokortikoidler GnRH nöronları düzeyinde inhibitör etki göstererek, pitüiter gonadotrop, öncelikle gonadların hormonal sekresyonu ve hedef dokulardaki cinsiyet steroidlerine rezistans oluşumunu inhibe eden, LH salgısını inhibe ederler.



Şekil 2. Hipotalamik-pitüiter- adrenal aksı ve hipotalamik-gonadal aksı ilişkisi (düz çizgiler uyarılmayı, kesik çizgiler inhibisyonu gösteriyor) (12).

Stresin, organizmanın durumunu korumak için, HPA aksı aktivitesinin artışı ve üreme sistemi fonksiyonlarını gonadal aktivite pahasına düşürdüğü bilinmektedir (43).

İnflamatuvar stres durumlarında inflamatuvar sitokinler üreme sistemi fonksiyonlarını inflamasyon derecesine göre baskılar. Bu baskılama dolaylı veya doğrudan hipotalamik nöronlardan dolaşıma CRH veya POMC kökenli peptid salınımı ile periferik glukokortikoid seviyesinin arttırılmasıyla gerçekleştirilir. Gonadal fonksiyonların kronik olarak HPA aksı tarafından baskılanması atletlerde kronik amenore olarak görülebilir. Her iki cinsiyetteki antrene koşucularda, profesyonel bale yapanlarda, anoreksiya nervoza ve açlık gibi durumlarda olur. Egzersizin stres oluşturucu etkisi HPA eksenini üzerinedir ve lokus serules/norepinefrin-sempatik sistem katekolamin ve kortizol ve üretimini sağlayarak CRH nöronları yoluyla gonadal fonksiyonları baskılar (24). Uzun süreli zorlu egzersiz osteoporoza

neden olabilirken (29) düzenli egzersiz osteoporozdan koruyabilir. Fiziksel aktivite mineral kümeleşmesini sağlayarak kemik kütlesini koruyup, kemik oluşumunu sağlar (87).

Post-menapozal dönemde düşük düzeyde egzersiz, kemik kaybını azaltarak veya mineral miktarını artırarak osteoporoza karşı koruyuculuk sağlar ve ayrıca fiziksel olarak aktif kadınlarda sedanterlere göre, menopoz öncesi daha yüksek kemik kütlesi bulunur (56, 78). Menapozal semptomlara (kardiyovasküler problemler, osteoporoz, depresyona eğilim, stresle başa çıkmada yetersizlik gibi) karşı düzenli orta dereceli egzersiz semptomların gerilemesine/ tamamen yok olmasına olanak sağlayabilir (75). Egzersiz, hormon replasman tedavisi gibi etki ederek vazomotor fonksiyonları düzeltir (9), hipotalamik ve periferik endorfin üretimini artırarak LH seviyesini yükselterek GnRH seviyesinin düzenlenmesini sağlar (74).

4.4. Egzersiz- Over Hormonları- Stres ilişkisi

Stres yanıtında oksitosin hormonunun önemli rolü olduğu bilinmektedir. Hayvan çalışmaları sonuçlarına göre, kadınlarda oksitosinin etkisine östrojenin aracılık ettiği düşünülmektedir, ancak aradaki ilişki tam olarak açıklanabilmiş değildir (81). İnsanlarda ve hayvan modellerinde östrojen uygulaması ile oksitosin prohormon salınımında artış görülürken overektomi yapılan sıçanlarda hipotalamik oksitosin mRNA'sında artış görülmüştür (20). Kadınlarda overlerden salınan iki temel hormon olan östrojen ve progesteronun üretimi, menopozla birlikte atrofiye uğrayan overlerde kritik düzeyin altına düşer ve ilerleyen dönemde neredeyse hiç üretilmez. Post-menapozal hormon replasman tedavisi alan kadınlarda yerine konulan östrojen ile oksitosin arasında paralellik gözlenirken kortizol düzeylerinde hafif bir artış görülmüştür (81). Diğer taraftan HPA aksının, stres ve anksiyeteye yanıtının oksitosin ile baskılandığı bulunmuştur (90). Overektomi yapılmış sıçanlarda ise düşük doz santral oksitosin verilmesi ile HPA aksının ACTH ve kortikosteron yanıtında belirgin bir azalma görülmüştür.

Yaşlılarda HPA fonksiyonlarında azalma görülürken; egzersizle birlikte HPA aksının negatif geribildirim duyarlılığında azalma sonucu ACTH ve kortizol düzeyinde daha yavaş yıkım olduğu gözlenmiştir (9). Uzun süreli koşma egzersizi (6 hafta) sonucunda, düşük HPA aktivasyonu olduğu, fakat adrenal duyarlılıkta (ACTH artışı) da artış olduğu gözlenmiştir (23). Yapılan önceki çalışmalarda HPA' nın egzersize yanıtında cinsiyetler arasında da farklar

bulunmuştur (9). Yaşla birlikte strese yanıtta değişimler ve patolojiler saptanmaktadır (9). HPA aksı yanıtında azalma veya kronik kortizol yüksekliği fizyolojik ve psikolojik bozukluklara neden olabilir (20). Kümülatif yüksek doz kortizol, elektrofizyolojik bozukluklara yol açarken, ileri yaşlarda bazal kortizol yüksekliği ise hipokampal dejenerasyon ve uzaysal öğrenme eksikliğine neden olur (54). Diğer taraftan, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, arteriyel hastalıklar, amenore, büyüme ve doku yenilenmesinde azalma ve immün baskılanma görülür (54). Egzersiz, mental sağlık üzerine faydalı (depresyonu azaltıcı) etki gösterebilir (47). Menapozda değişen CRH seviyeleri, HPA aksının baskılanması gibi fizyolojik değişimlerde düzenleyici rol alabilir.

Orta dereceli yüzme egzersizinin kronik stres yanıtına etkisini ve bu yanıtta over hormonlarının aracılığını ortaya koymak amacıyla bu çalışma planlandı.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızdaki tüm hayvanlar Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından temin edilerek, tüm uygulamalar “Laboratuvar Hayvanları Kullanımı ve Bakımı Kılavuzu”na uygun olarak planlandı. Çalışmamızda ortalama ağırlıkları (250- 300 g) olan 3-5 aylık, 84’üne yalancı cerrahi, 84’üne overektomi modeli uygulanmış Sprague- Dawley türü dişi sıçanlar kullanıldı. Marmara Üniversitesi Deney Hayvanı Araştırma Etik Kurulu’na başvuruldu ve 16.04.2009-21.2009 onay tarih ve sayılı belgesi ile onay alındı. Çalışmamız Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonundan SAG-C-YLP-211009-0304 nolu proje ile desteklendi.

5.1.1. Overektomi İşlemi

Ketamin (100 mg/kg) + Xylazine HCl (10mg/kg) anestezisi altında orta hat laparotomi ile sağ ve sol taraflı overler 2/0 ipekle sütüre edilerek çıkarıldı. Cerrahiyi takiben iki

hafta sonra egzersiz ve sedanter grup olarak iki ana gruba ayrıldı. Egzersiz sırasında sedanter grupların kafesleri değiştirildi.

5.1.2. Orta Dereceli Egzersiz

Öncelikle, sıçanlar rot-a rot cihazı (Resim 1) kullanılarak motor aktiviteleri açısından değerlendirildi ve yürüme bandında duramayan sıçanlar egzersiz grubuna alınmadı. Egzersiz uygulaması; yüksekliği 47 cm, çapı 58 cm olan su tankında, suyun derinliği 33 cm, sıcaklığı 30 ± 2 °C koşullarında uygulandı. Orta dereceli egzersiz uygulaması için; 9 hafta boyunca, haftada üç gün 30 dakikalık yüzme egzersizi yaptırıldı.



Resim 1. Rot-a rot cihazı

Egzersiz sırasında; sedanter grup kafeslerinde tutuldular, ancak haftada 3 gün bulundukları kafeslerden başka kafeslere alındılar. Her iki grubun alt grubu olarak, stres uygulanmayan kontrol grupları ve stres grupları oluşturuldu. Stres grupları da overleri sağlam bırakılanlar ve overleri alınanlar olarak tekrar ikiye ayrıldı (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmada oluşturulan deney grupları.

			Stres		
		Kontrol (n:24)	SF# (n=48)	Mifepriston* (n:48)	Atosiban (n:48)
Sedanter	Yalancı Cerrahi	Tedavisiz (n=12)	Serum fizyolojik (1ml/kg)	Mifepriston; (10 mg/ ml/ kg ip)	Atosiban**; (1mg/ kg)
	Overektomi	Yok	Serum fizyolojik (1ml/kg)	Mifepriston; (10 mg/ ml/ kg ip)	Atosiban; (1mg/ kg)
Egzersiz	Yalancı Cerrahi	Tedavisiz (n=12)	Serum fizyolojik (1ml/kg)	Mifepriston; (10 mg/ ml/ kg ip)	Atosiban; (1mg/ kg)
	Overektomi	Yok	Serum fizyolojik (1ml/kg)	Mifepriston; (10 mg/ ml/ kg ip)	Atosiban; (1mg/ kg)

serum fizyolojik, * Glukokortikoid reseptör antagonisti (RU-486), ** Oksitosin reseptör antagonisti.



5.1.3. Kronik Stres Modeli

Kronik stres modeli; ilk enjeksiyondan sonra, stres gruplarındaki sıçanlar kronik stres uygulanmak üzere plastik cam bir kamaraya koyulup 30 dk boyunca aralarında en az 5 sn olacak şekilde 20 rastgele elektrik şokuna (EŞ; her biri 0.3- 0.5 mA arasında) maruz bırakıldı (Resim 2; 31). Sonraki üç gün boyunca daha önce aldıkları tedavilere devam edildi ve her sıçan aynı kamaraya aynı saatlerde koyulup EŞ verilmeden 30 dk bekletildi.



Resim 2. Elektrik şoku stresi için kullanılan makine.

Üçüncü günün sonunda kronik strese maruz kalmış olan sıçanlar hole-board anksiyete testi (32) yapıldıktan sonra dekapite edildi. Dokuz hafta sonunda sıçanlara; 3 gün süreyle intraperitoneal (i.p.) olarak serum fizyolojik, atosiban (oksitosin antagonisti; 1mg/ kg/gün, i.p.) ve RU-486 (glukokortikoid reseptör antagonisti; 10 mg/ kg /gün, i.p.) (16) verildi.

5. 2. Tedaviler

5.2.1. Glukokortikoid Reseptör Antagonisti (Mifepriston) Tedavisi

Egzersiz sonrası 3 günlük stres boyunca, stres uygulamadan 10 dak önce 10 mg/kg i.p olarak uygulandı. Mifepristonun progesteron reseptör antagonisti olarak medikal düşükler için kullanıldığı biliniyor ise de, değişik dozlarda farklı etki gösterebilen bir ajandır. Farmakolojik etkilerine bakıldığında; mifepristonun progesteron varlığında progesteron reseptörleriyle yarışmalı reseptör antagonisti iken, progesteron yokluğunda kısmi progesteron agonistidir. Bir antiprogesteron olmasının yanı sıra, bir anti- glukokortikoid ve zayıf bir anti-androjendir. Göreceli olarak progesteron reseptörlerine afinitesi progesterondan iki kat fazla ve glukokortikoid reseptörlerine afinitesi deksametazondan 3 kat fazla ve androjen reseptörlerine bağlanma afinitesi kortizolden 10 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Mifepriston mineralokortikoidlere veya östrojen reseptörlerine bağlanmamaktadır.

Mifepriston doza bağımlı olarak; 1 mg/kg olarak kullanıldığında progesteron antagonisti olarak etki gösterirken, 4.5 mg/ kg ve üzerinde kullanımında ise antiglukokortikoid etki göstermektedir (18, 14). Biz çalışmamızda glukokortikoid reseptör antagonisti olarak (10 mg/kg) kullandık.

5.2.2. Oksitosin Reseptör Antagonisti (Atosiban) Tedavisi

Egzersiz sonrası 3 günlük stres boyunca, stres uygulamadan 10 dak önce 1 mg/kg i.p olarak uygulandı. Oksitosin ve vazopresin inhibitörü olarak kullanılan bir ajandır (70). Klinik kullanımı uterus üzerine kontraksiyonları durdurmak amaçlıdır.

5.3. Çıkarım Parametreleri

5.3.1. Hole-board Anksiyete Testi

Stres uygulamasının 3. Gününde dekapitsyon öncesi sıçanlar 5 dakika boyunca içinde 16 adet yuvarlak delik bulunan tahta bir kutu içine koyularak kamera kaydı yapıldı. Anksiyete düzeyi, delikten bakma, şahlanma sayısı ve hareketsiz kalma süreleri ölçüldü (9).



Resim 3. Hole-board kutusu.

Anksiyete testinden sonra sıçanlar dekapite edilerek; kolon, mide, kas ve beyin dokuları alındı. Kortizol düzeyi ve sitokin tayini için serum örnekleri alındı. Doku ve kan çalışma öncesine kadar -80 °C de bekletildi.

5.3.2. Oksidatif Stres Parametreleri

Miyeloperoksidaz (MPO) Aktivitesi Ölçümü

Dokuya polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) infiltrasyonunu değerlendirmek için kullanılan miyeloperoksidaz; nötrofillerin granülleri içine yerleşmiş bir enzimdir. Miyeloperoksidaz pek çok farmakolojik ajanın ve ksenobiyotiklerin de dahil olduğu çok çeşitli substratları radikal ara ürünlere okside etmek için hidrojen peroksiti kullanmaktadır (88). Doku MPO aktivitesinin ölçümü, inflame dokuda çünkü doku MPO aktivitesi histokimyasal olarak tespit edilen PMNL miktarı ile orantılıdır.

Doku MPO aktivitesi 0,2- 0,3 gramlık kolon, mide, gastrokinemius ve beyin doku örneklerinde ölçüldü. Dokular 20 μ M K_2HPO_4 (pH: 7,4) çözeltisi ile 10 kat sulandırılıp Ultra Turrax T25 doku homojenizatöründe (Janke & Kunkel, IKA-Labortechnik) 30 saniye homojenize edildikten sonra 12.000 devirde (rpm) 4 °C’ de 10 dakika boyunca santrifüje (Universal 16R, Hettich Zentrifugen) edildi. Üst kısımda kalan süpernatant atıldıktan sonra tüp içinde kalan pellet; içinde % 0,5 likhekzdesiltrimetilamonyum bromid (HETAB) içeren 50 μ M K_2HPO_4 ile yeniden homojenize edildikten sonra MPO aktivitesi, o-Dianizidin-2HCL’ nin H_2O_2 ’ye bağımlı oksidasyonunun spektrofotometrik (Pharmacia LKB-Ultraspec III) ölçümü ile saptandı. Bir ünite enzim aktivitesi, 37 °C’ de, 460 nm absorbansta 3 dakika boyunca meydana gelen değişiklik olarak ifade edildi. MPO aktivitesi ünite/gram olarak ifade edildi.

Glutasyon (GSH) Tayini

Glutasyon; hücreleri rekatif oksijen türevlerinden, serbest radikaller ve peroksitlerden koruyan bir antioksidandır (69). Sağlıklı hücre ve dokularda glutasyonun % 90’ı GSH formunda, % 10’ dan daha az bir kısmı ise disülfid formunda (GSSG) bulunur. GSSG/ GSH oranında artış oksidatif stres göstergesi olarak kabul edilir. Glutasyon tayini için; doku örnekleri % 10’ luk TCA çözeltisi içinde 10 kez sulandırıldıktan sonra 30 saniye homojenize edilip, 15 dk süreyle 4 °C sıcaklıkta 3000 devirde (rpm) santrifüj edildi. Süpernatant üzerinde çalışıldı. Süpernatant ELMAN prosedürüne göre Na_2HPO_4 ve DTNB(elman reagent) ile oda ısısında reaksiyona sokularak 10 dk sonra 412 nm absorbansta ölçüm yapılarak tespit edildi.

Lipid peroksidasyonu (LP) Ölçümü

Lipid peroksidasyonu; lipidlerin oksidatif yıkımı anlamına gelir. Membranların yapısındaki doymamış yağ asitlerinin çift bağları serbest oksijen radikalleri ile özellikle $OH^\cdot$ ile

reaksiyona girerek reaktif lipid peroksitleri oluşur. Ortamda demir ve bakır iyonlarının bulunması lipid peroksidasyonunu hızlandırır. Oluşan peroksitler otokatalitik zincir reaksiyonlar başlatarak; membran ve hücre hasarına yol açarlar. Lipid peroksidasyonunun son ürünü malondialdehiddir (MDA) ve biz aldığımız doku örneklerinde bu son ürünün ölçümünü yaptık.

Doku örnekleri % 10' luk TCA çözeltisi içinde 10 kez sulandırıldıktan sonra 30 saniye homojenize edilip, 15 dk süreyle 4 °C sıcaklıkta 3000 devirde (rpm) santrifüj edildi. Süpernatant üzerinde çalışıldı. Alınan süpernatanta Tiyobarbitürik (TBA) asit eklenerek 15 dk boyunca kaynatıldı. Soğuması beklendikten sonra 535 nm absorbansta ölçüm yapılarak Lipid peroksidasyon oranı ve nmol MDA/gr doku olarak ifade edildi.

Süperoksit Dismutaz (SOD) Tayini

Süperoksit dismutaz (SOD); oksijen ve hidrojen peroksitin dismutasyonunu katalizleyen enzim sınıfındandır. SOD hücredeki başlıca reaktif oksijen türlerinden süperoksit için önemli bir antioksidandır (77).

SOD aktivitesi, riboflavin ile duyarlandırılmış o-dianisidinin fotooksidasyon hızını arttırma yeteneği olarak ölçülür. Riboflavinin floresans ışığı etkisiyle oluşturduğu süperoksit radikali, ortamdaki SOD' un etkisiyle hidrojen peroksit'e dönüşür. H₂O₂ ise o-dianisidin ile reaksiyona girerek renkli ürün oluşturur. SOD aktivitesi ne kadar yüksek ise oluşan da o kadar fazla olur. 460 nm'de spektrofotometrik olarak değerlendirildi.

Dokular 10 kat serum fizyolojik eklenerek 30 saniye homojenize edildi, 10 dak. 4000 devirde (rpm) santrifüj edildi. Her tüpe 30 sn ara ile 0,2 ml riboflavin konularak 460 nm 'de ilk absorbanlar okundu. Daha sonra tüpler oda sıcaklığında 20 W Floresans lamba (deney başlamadan 20 dakika önce açılıp ısınması sağlandı) bulunan kutu içinde 10 dk inkübe edildi. 460 nm'de ikinci absorbanlar okundu. Laboratuar koşullarına göre önceden çalışılan SOD standardına göre oluşturulan doğrusal standart eğrisi katsayısına göre hesaplanarak SOD aktivitesi (U/gr doku) cinsinden hesaplandı.

Katalaz (CAT) Tayini

Katalaz oksijene maruz kalan hemen hemen tüm canlılarda bulunan; hidrojen peroksidi su ve oksijene ayırtıran bir enzimdir (28). Hidrojen peroksit normal metabolik süreçlerin zararlı yan ürünüdür; hücrelerin zarar görmesini önlemek için hızla katalazla, su ve oksijene dönüştürülmelidir (25).

Katalaz aktivitesi 240 nm'de absorbanın azalması ile takip edilebilir. 1 dk. da absorbanstaki azalma katalaz aktivitesini gösterir. Dokular 10 kat serum fizyolojik ile 30 saniye homojenize edilerek, 10 dak. 4000 devirde (rpm) de santrifüj edildi. Süpernatantlar çalıştığımız dokuya uygun dilüsyon oranında(tüm dokular 1/100 oranında dilüe edildi) dilüe edildikten sonra numune ve kör olarak ayrı ayrı çalışılarak 1 dakikadaki absorbansta azalma oranına bakılarak katalaz ölçümü yapıldı. Katalaz aktivitesi ünite /gr doku olarak ifade edildi.

5.3.3. Serum Kortizol Düzeyi ve Sitokin Tayini

Kortizol düzeyi; Beckman Coulter Access İmmunoassay Cortisol, kat. no. 33600, kiti ile Beckman Coulter Cell cihazı ile ölçüldü.

TNF- α düzeyleri biosource kat no: KRC3011 kitiyle, IL- 1 β düzeyleri invitrogen kat no: KRC0011 kitiyle; kitlerdeki prosedür uygulandı.

5.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

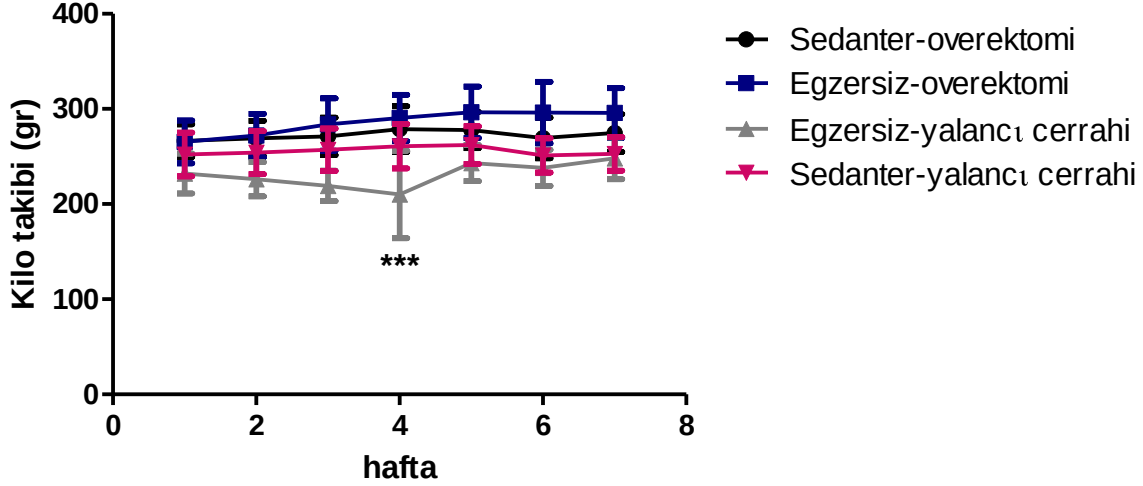
Sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farklar sayısal veriler için t-testi ve parametrik ANOVA testi yapıldı. ANOVA testindeki farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu bulmak için Tukey- Kramer çoklu testi uygulandı. 0,05 ten küçük “p” değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Tartı takibi

Deneyde kullanılan hayvanların çalışma öncesinde ve çalışma süresince ağırlıkları değerlendirildiğinde; tüm gruplarda kilo artışı paralel olarak artarken, dördüncü haftada yalancı

cerrahi uygulanmış egzersiz grubunda sedanter yalancı cerrahi grubuna göre anlamlı($p<0,001$) derecede kilo artışı gözlenmedi (Şekil 3).



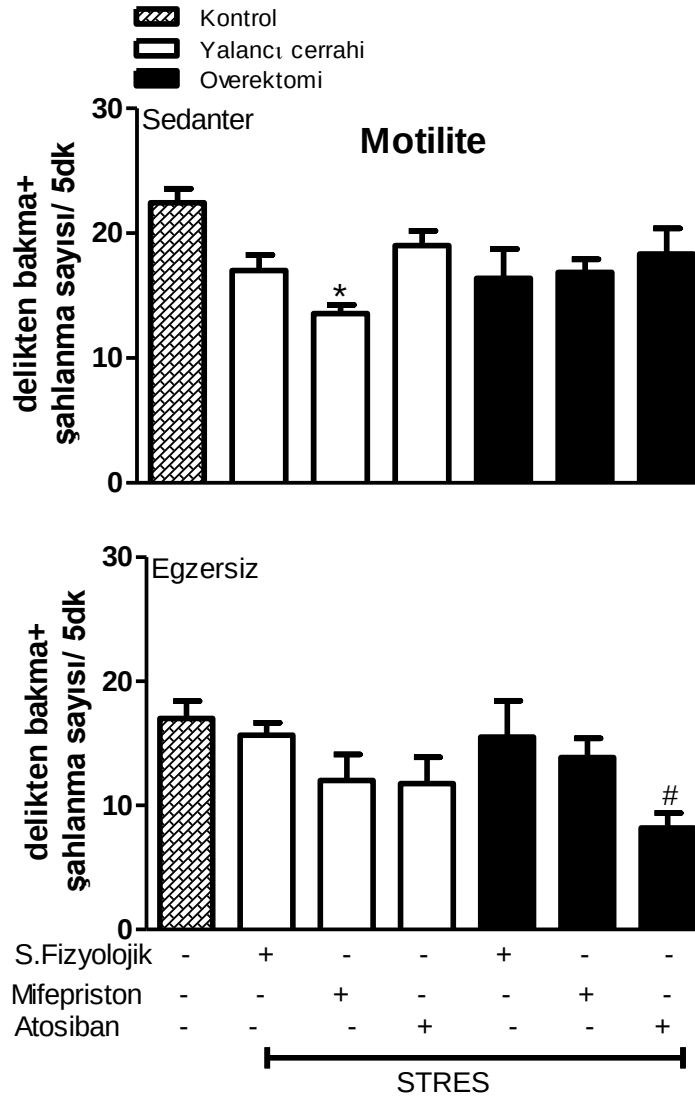
Şekil 3. Tüm grupların stres uygulanana kadar olan dönemdeki kilo takibi (*** $p<0,001$ overektomi uygulanmış egzersiz grubuna göre)

6.2. Hole-board Anksiyete Testindeki Değişiklikler

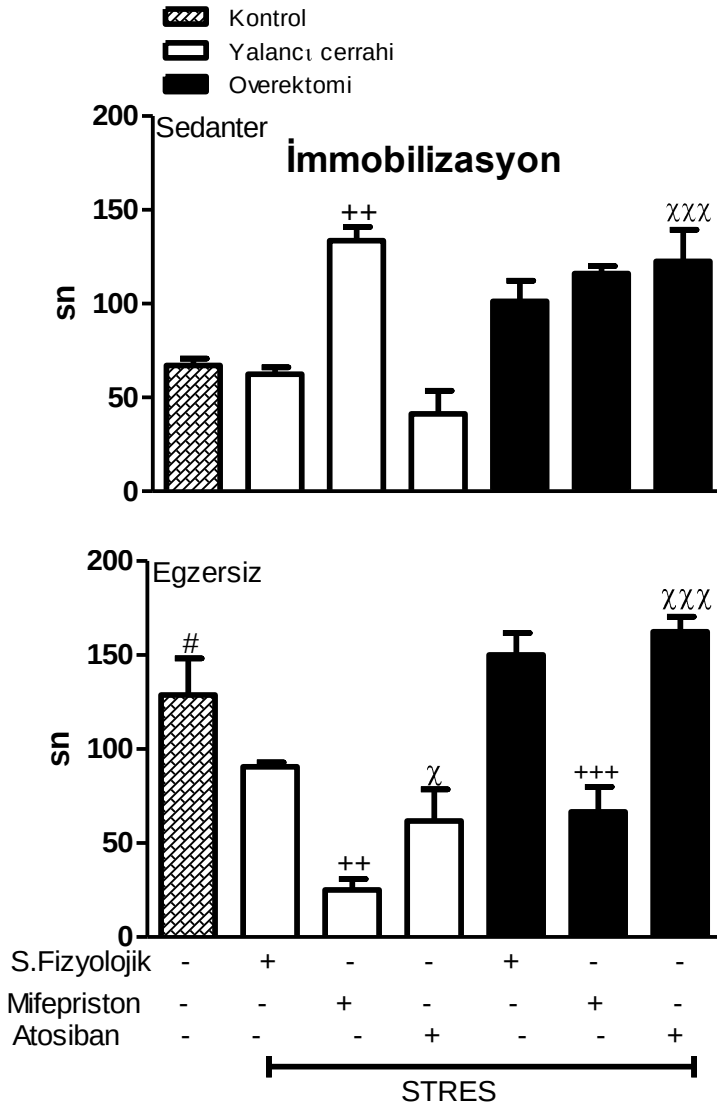
Dişi Sprague-Dawley sıçanlarda elektrik şoku ile oluşturulan kronik strese anksiyete düzeyi iki ayrı parametre ile ölçüldü; motilite ve immobilizasyon süresi.

Motiliteye (delikten bakma ve şahlanma sayısı) bakıldığında stres ile birlikte sedanter ve egzersiz gruplarında motilite anlamlı derecede($p<0,001$) azalırken, egzersiz yapanlar arasında anlamlılık bulunmadı. Overektomi uygulanan gruplarda atosiban tedavisinin motiliteyi SF tedavili gruba göre anlamlı derecede($p<0,05$ ve $p<0,001$) arttırdığı(Şekil 4).

İmmobilizasyon sürelerinde; sedanter grupta yalancı cerrahi grubunda anlamlı değişiklik gözlenmezken, yalancı cerrahi egzersiz grubunda immobilizasyon süreleri stres ile birlikte anlamlı($p<0,001$) derecede azaldı. Overektomi uygulanan sedanter gruplarda anlamlı farklılık gözlenmedi fakat egzersiz grubunda mifepriston tedavisi immobilizasyon süresini anlamlı($p<0,001$) derecede azaltırken, atosiban tedavisi sedanter grubuna göre anlamlı($p<0,001$) derecede arttırdı(şekil 5).



Şekil 4. Her deney grubunu temsil eden holeboard testi motilitedeğişimleri (# $p<0.05$ sedanter overektomi grubuna göre).



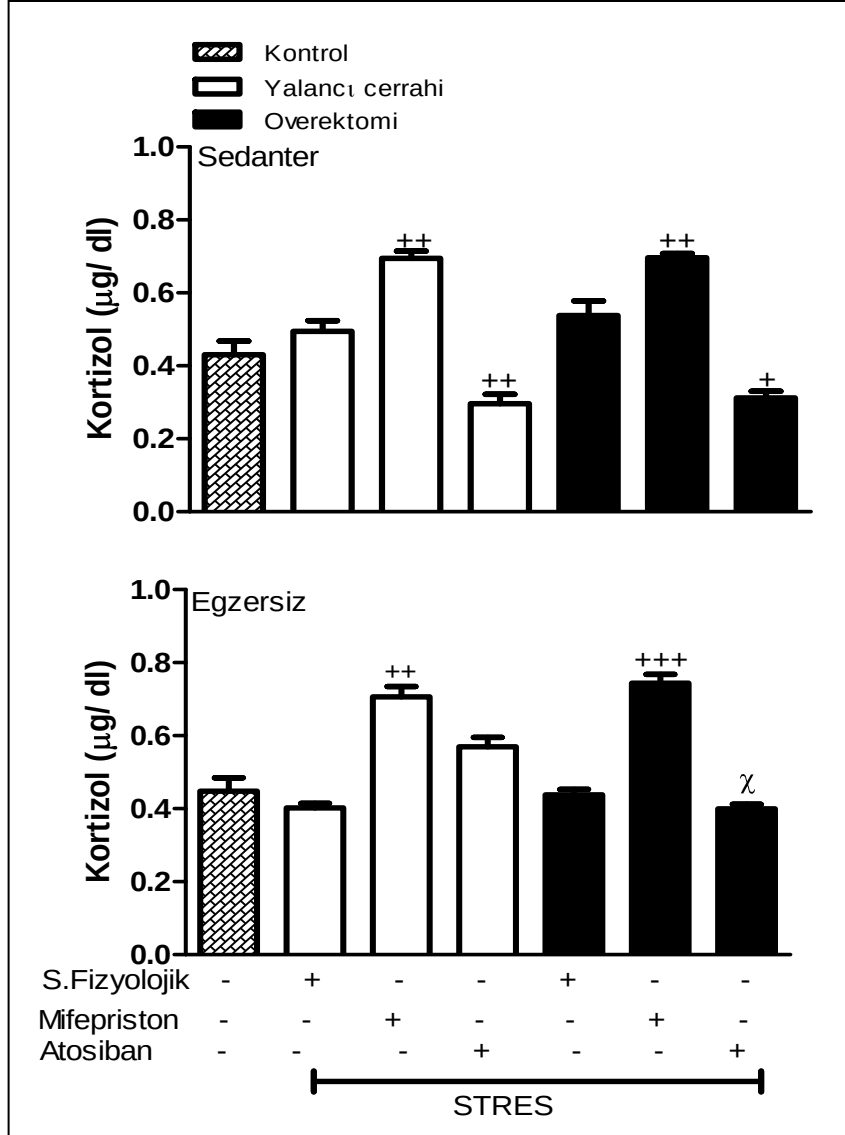
Şekil 5. Her deney grubunu temsil holeboard testi immobilizasyon süresi değişimleri (++) $p<0.01$, +++ $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, χχχ $p<0.001$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) yalancı cerrahi grubuna göre, # $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) sedanter grubuna göre).

6.3. Serum Kortizol ve Sitokin Düzeylerindeki Değişiklikler

6.3.1. Serum Kortizol Düzeyleri

Serum kortizol seviyelerine bakıldığında; yalancı cerrahi uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında stres ile birlikte anlamlı değişiklik gözlenmezken, mifepriston tedavisi ile anlamlı($p<0,05$) derece artış gözlemlendi. Sedanter grupta atosiban tedavisi uygulananlarda SF

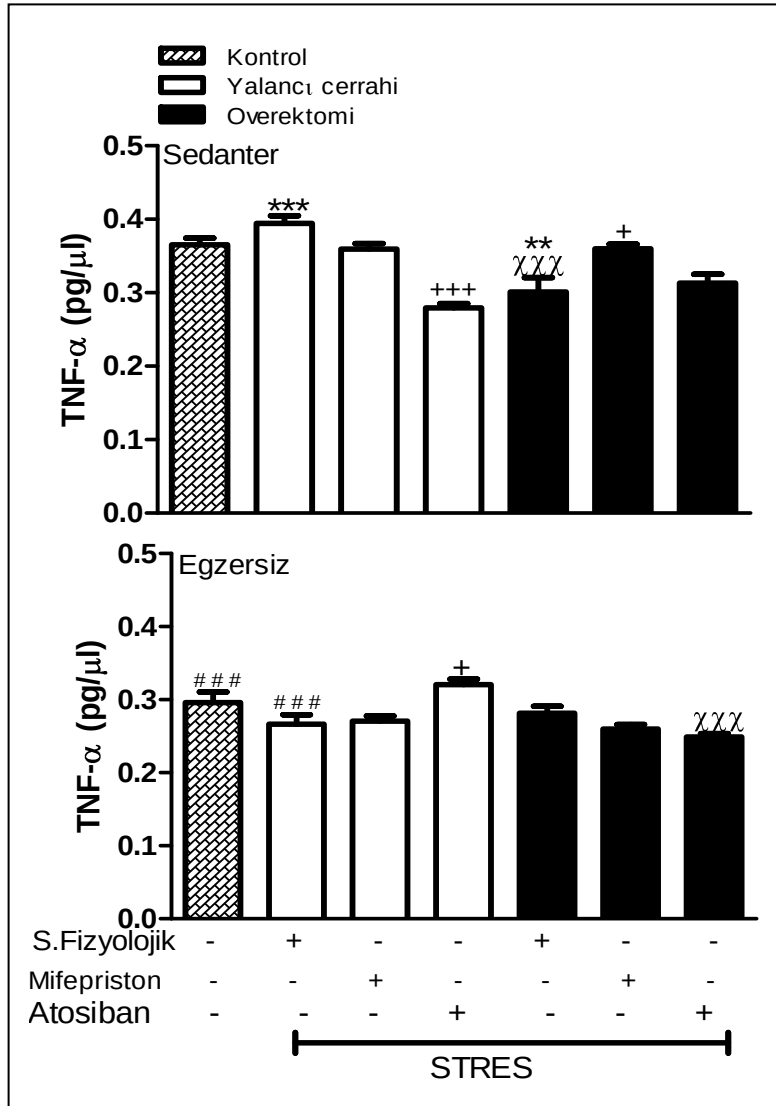
tedavili gruba göre anlamlı($p<0,05$) derece azaldığı gözlemlendi. Overektomi uygulaması ile; anlamlı bir değişiklik gözlenmedi fakat mifepriston tedavisi ile kortizol düzeyinde anlamlı($p<0,05$ - $p<0,001$) derecede artma, atosiban tedavisi ile anlamlı($p<0,01$ - $p<0,05$) derecede azalma gözlemlendi(Şekil 6).



Şekil 6. Her deney grubunu temsil eden serum kortizol düzeyindeki değişiklikler (+ $p<0.05$, ++ $p<0.01$, +++ $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, χ $p<0.05$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) yalancı cerrahi grubuna göre).

6.3.2. Serum TNF- α Düzeyleri

Serum TNF- α düzeylerine bakıldığında; sedanter yalancı cerrahi uygulanan grupta, stres uygulaması ile sitokin miktarı anlamlı($p<0,001$) derecede artış gözlemlendi, tedavi gruplarında atosiban tedavisi ile SF tedavili gruba göre anlamlı($p<0,001$) azalma gözlenirken, egzersiz grubunda SF tedavili gruba göre anlamlı($p<0,05$) artış gözlemlendi. Overektomi uygulaması ile sedanter grupta hem yalancı cerrahi grubuna($p<0,001$) hemde kontrol grubuna($p<0,01$) göre anlamlı azalma gözlemlendi. Egzersiz overektomi uygulanmış grupta ise atosiban tedavisi yalancı cerrahi uygulanan gruba göre anlamlı($p<0,001$) azalma gözlemlendi(Şekil 7).

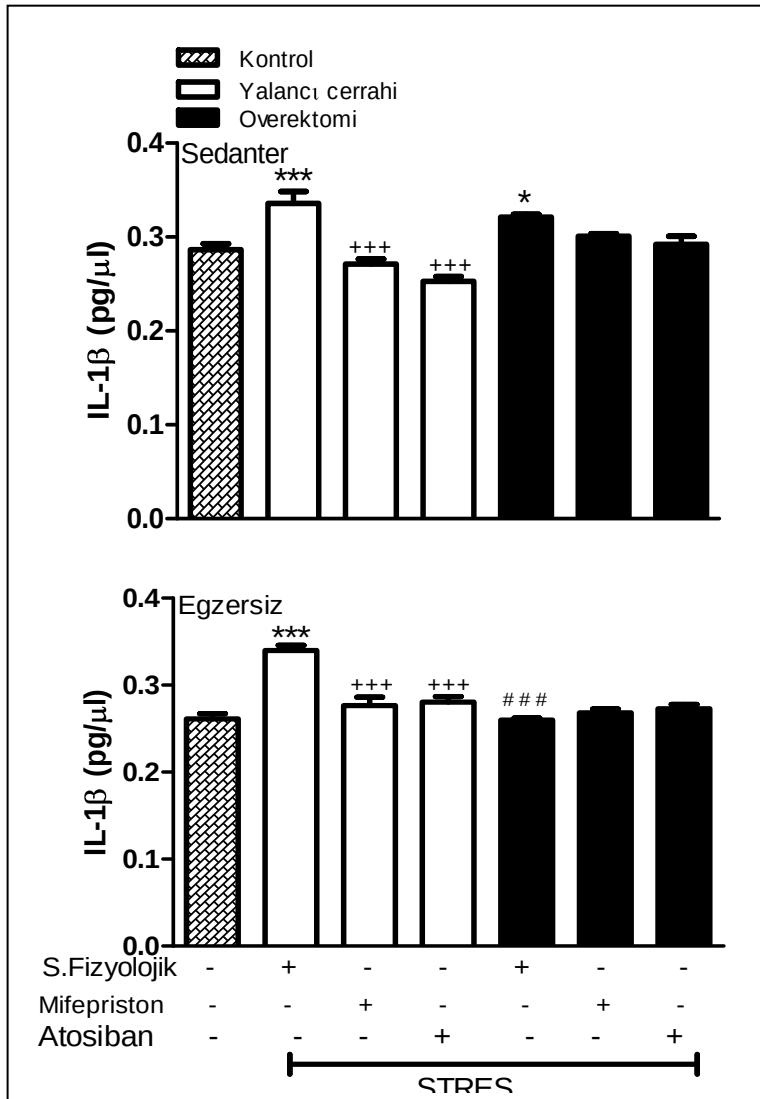


Şekil 7. Her deney grubu temsil eden beyin dokusundaki TNF- α düzeyleri; + $p<0.05$, +++ $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, χχχ $p<0.001$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) yalancı cerrahi grubuna göre, ** $p<0.01$, * ** $p<0.001$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) stres uygulanmayan

kontrol grubuna göre, # # # $p < 0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) sedanter grubuna göre).

6.3.3. Serum IL-1 β Düzeyleri

Serum IL-1 β düzeylerine bakıldığında; yalancı cerrahi uygulanmış sedanter ve egzersiz gruplarında stres ile birlikte sitokin miktarında kontrol grubuna göre anlamlı($p < 0,001$) artma, mifepriston ve atosiban tedavileri ile sitokin miktarının SF tedavili gruba göre anlamlı($p < 0,001$) derecede azalma gözlemlendi. Overektomi uygulaması ile sedanter grupta kontrol grubuna göre anlamlı($p < 0,01$) artış, egzersiz grubunda ise sedanter overektomi uygulanan gruba göre anlamlı($p < 0,001$) azalma gözlemlendi(Şekil 8).



Şekil 8. Her deney grubunu temsil eden serum IL-1 β düzeyleri; +++ $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, * $p<0.05$, * * * $p<0.001$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) stres uygulanmayan kontrol grubuna göre, # # # $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) sedanter grubuna göre.

6.4. Oksidatif Stres ve Antioksidan Parametrelerinin Egzersiz ve Sedanter Gruplarındaki Ölçümleri

6.4.1. Mide Dokusundaki Değişiklikler

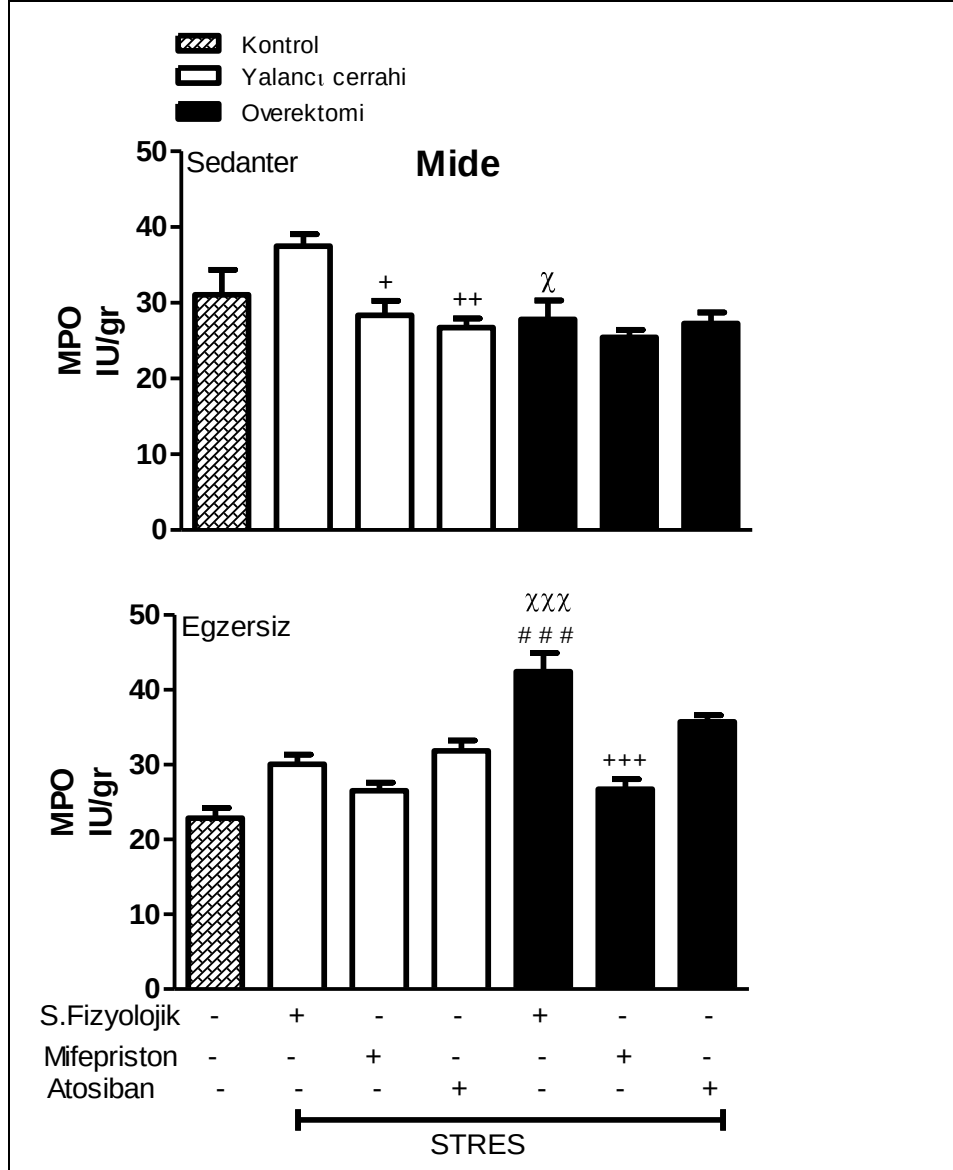
Mide dokusundaki MPO aktivitesine bakıldığında; yalancı cerrahi uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında stres uygulaması ile anlamlı değişiklik gözlenmedi, sedanter grupta mifepriston ve atosiban tedavisi ile anlamlı($p<0,01- 0,05$) azalma gözlemlendi. Overektomi uygulanan sedanter grupta yalancı cerrahi grubuna göre anlamlı($p<0,05$) azalma gözlenirken, egzersiz grubunda anlamlı($p<0,001$) artış görülürken, mifepriston tedavisi alan grupta anlamlı($p<0,001$) azalma gözlemlendi(Şekil 9).

Mide dokusundaki MDA düzeylerine bakıldığında; yalancı cerrahi uygulanan sedanter grupta anlamlı bir farklılık bulunmadı, egzersiz grubunda ise stres uygulaması SF tedavili grupta kontrole göre($p<0,01$), mifepriston tedavisi alan grupta ise SF tedavili gruba göre($p<0,01$) anlamlı azalma gözlemlendi. Egzersiz overektomi grubunda SF tedavili olanlarda sedanter gruba göre anlamlı($p<0,01$) azalma, SF tedavili gruba göre anlamlı($p<0,001$) artış gözlemlendi(Şekil 10).

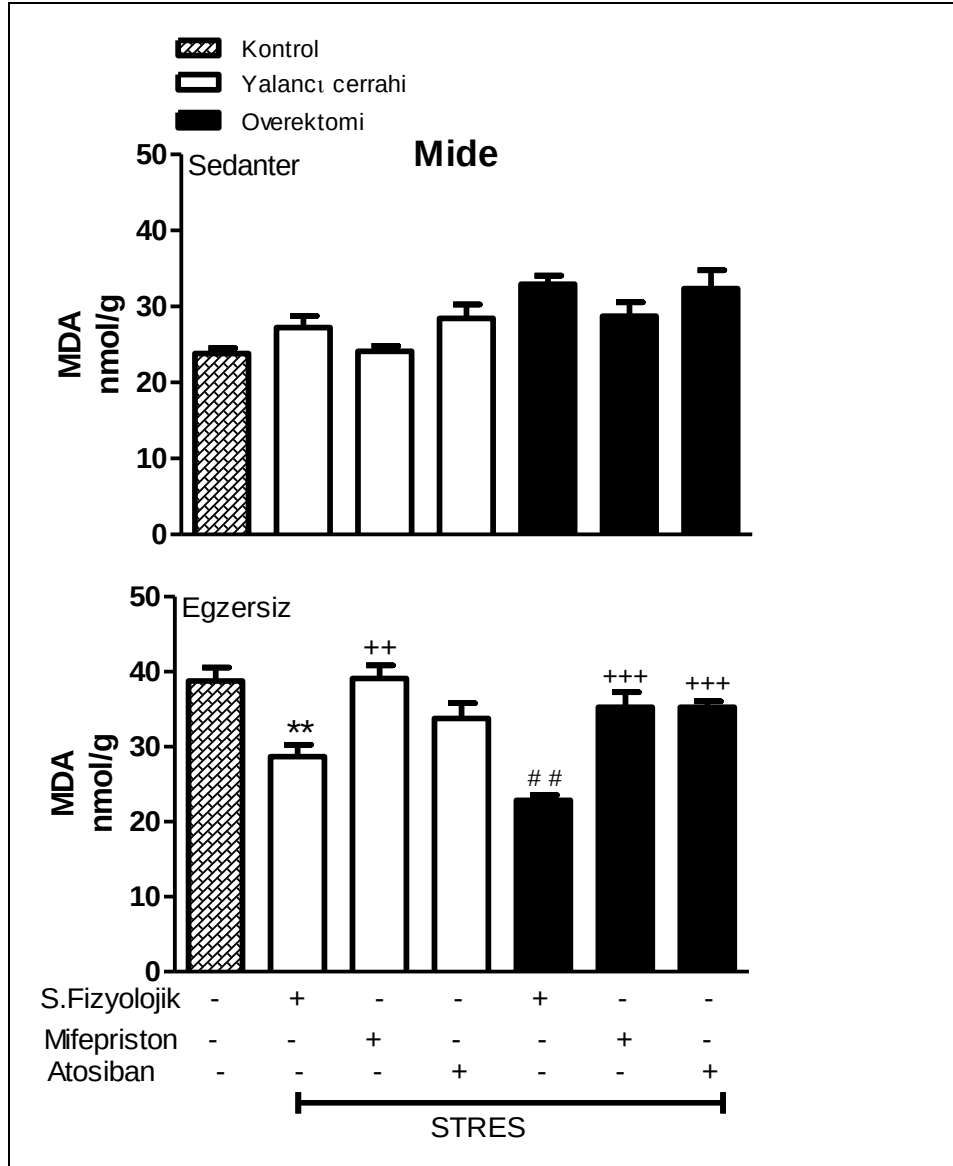
Mide dokusundaki GSH düzeylerine bakıldığında; yalancı cerrahi uygulanan sedanter grupta stres ile birlikte GSH düzeyleri anlamlı($p<0,01$) azalma, atosiban tedavisi ile hem sedanter hem egzersiz yapan gruplarda anlamlı($p<0,001$) artış gözlemlendi. Overektomi uygulaması ile sedanter grupta anlamlı($p<0,05$) azalma gözlemlendi. Overektomi uygulanan egzersiz grubunda anlamlı($p<0,01$) artış görülürken, SF tedavili gruba göre mifepriston tedavisi alan grupta anlamlı($p<0,019$) azalma, atosiban tedavisi alan grupta anlamlı($p<0,05$) artış gözlemlendi(Şekil 11).

Mide dokusundaki SOD aktivitesine bakıldığında; yalancı cerrahi uygulanan gruplarda anlamlı farklılık gözlenmedi. Overektomi uygulanan sedanter grupta yalancı cerrahi grubuna göre anlamlı($p<0,05$) azalma gözlemlendi, egzersiz grubunda ise sedanter gruba ve yalancı cerrahi grubuna göre anlamlı($p<0,001$) artış gözlemlendi(Şekil 12).

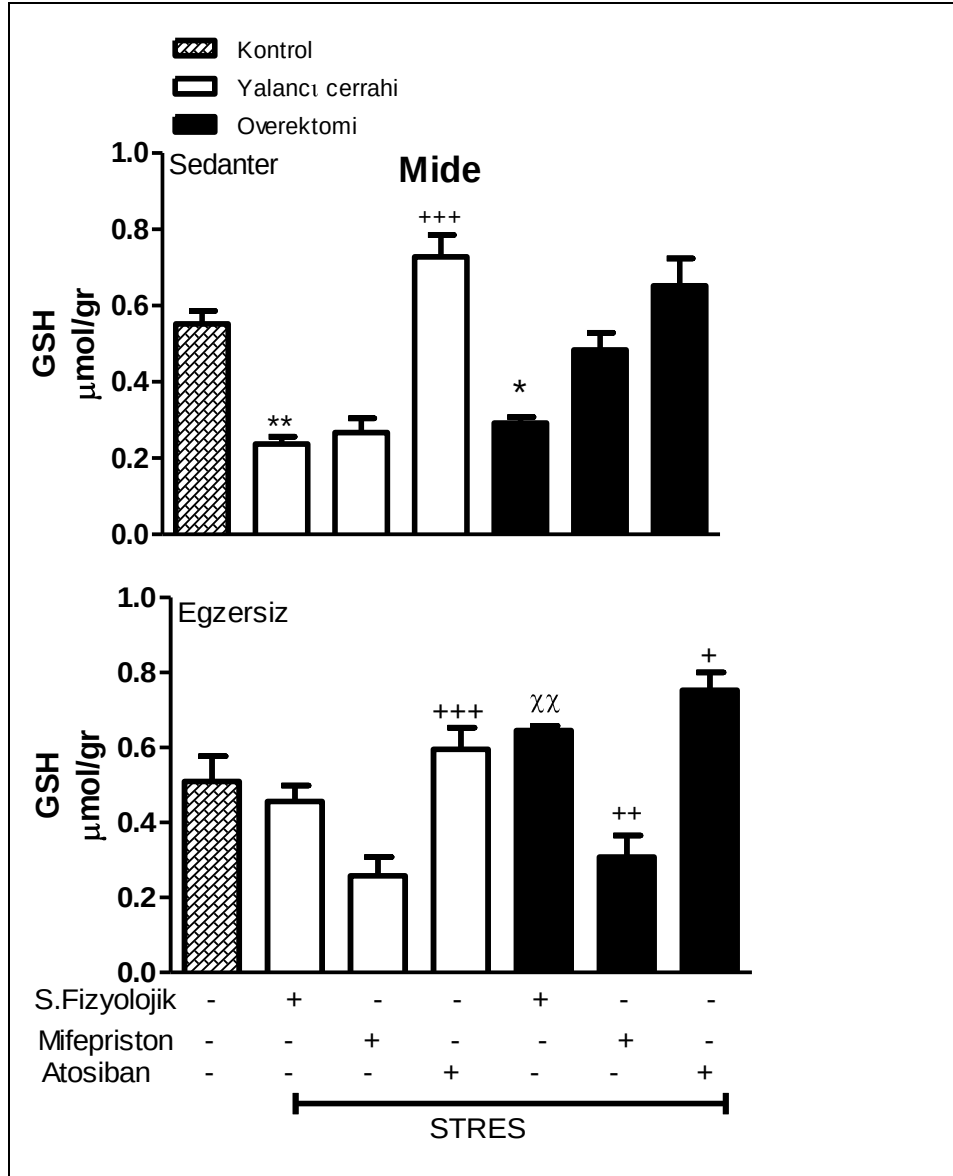
Mide dokusundaki CAT aktivitesine bakıldığında; yalancı cerrahi uygulanan gruplarda anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Overektomi uygulanan egzersiz grubunda; mifepriston tedavisi alan grupta SF tedavisi alan gruba göre anlamlı($P<0,001$) azalma gözlemlendi(Şekil 13).



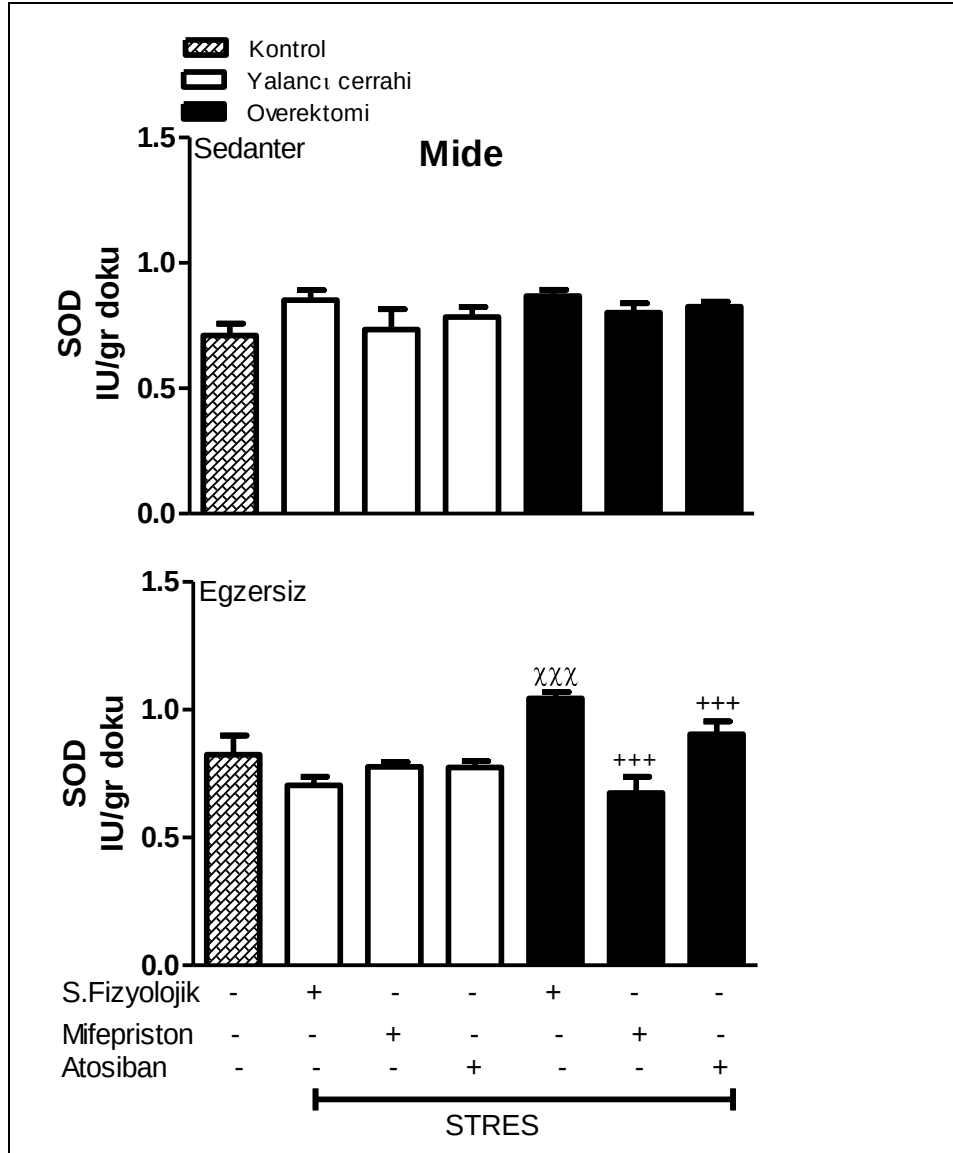
Şekil 9. Her deney grubunu temsil eden mide dokusundaki MPO aktivitesi (+ $p<0.05$, ++ $p<0.01$, +++ $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, χ $p<0.05$, χχχ $p<0,001$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) yalancı cerrahi grubuna göre, # # # $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) sedanter grubuna göre).



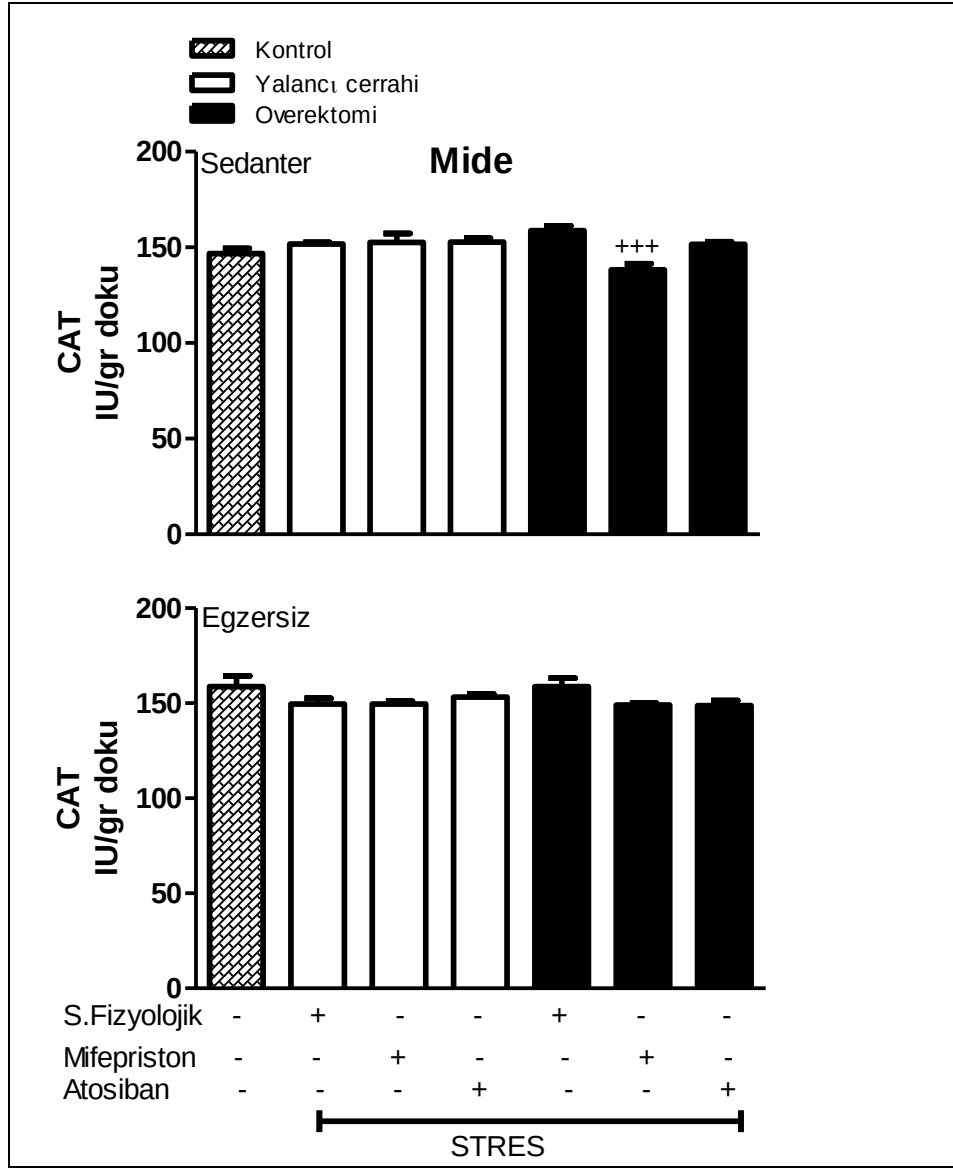
Şekil 10. Her deney grubunu temsil eden mide dokusundaki MDA seviyeleri(++ $p<0.01$, +++ $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, ** $p<0.01$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) stres uygulanmayan kontrol grubuna göre, ## $p<0.01$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) sedanter grubuna göre,).



Şekil 11. Her deney grubunu temsil eden mide dokusundaki GSH miktarları (+ $p<0.05$, ++ $p<0.01$, +++ $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, χχ $p<0.01$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) yalancı cerrahi grubuna göre, * $p<0.05$, ** $p<0.01$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) stres uygulanmayan kontrol grubuna göre).



Şekil 12. Her deney grubunu temsil eden mide dokusundaki SOD miktarları(+++ p<0.001 grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, xxx p<0,001 grup içindeki (sedanter/ egzersiz) yalancı cerrahi grubuna göre).



Şekil 13. Her deney grubunu temsil eden mide dokusundaki CAT miktarları (+++ $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre).

6.4.2. Kolon Dokusundaki Değişiklikler

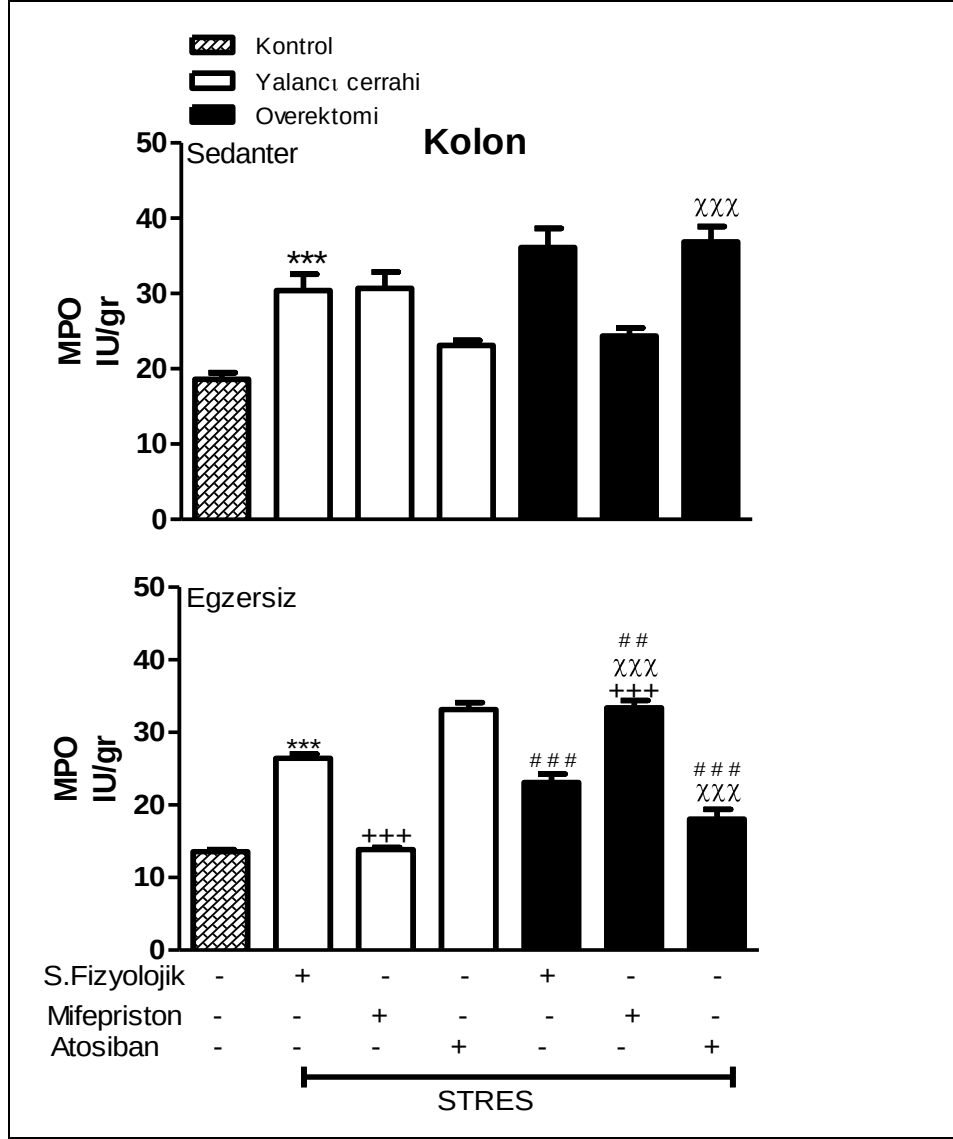
Kolon dokusundaki MPO aktivitesine bakıldığında; yalancı cerrahi uygulanmış sedanter ve egzersiz grubunda stres uygulaması ile anlamlı($p<0,001$) artış, egzersiz uygulanan mifepriston tedavili grupta SF tedavili gruba göre anlamlı($p<0,001$) azalma gözlemlendi. Overektomi uygulanan sedanter atosiban grubunda yalancı cerrahi grubuna göre anlamlı($p<0,001$) artış, egzersiz grubunda SF tedavili grupta sedanter gruba göre anlamlı($p<0,001$) azalma, mifepriston tedavili grup SF tedavili ve yalancı cerrahi grubuna göre anlamlı($p<0,001$) artış, atosiban tedavili grup yalancı cerrahi ve sedanter gruba göre anlamlı($p<0,001$) azalma gözlemlendi (Şekil 14).

Kolon dokusundaki MDA aktivitesine bakıldığında; yalancı cerrahi sedanter grubunda stres uygulaması SF tedavili grupta anlamlı farklılık gözlemlenmedi, mifepriston ve atosiban tedavili gruplarda SF tedavili gruba göre anlamlı($p<0,01$) azalma gözlemlendi. Yalancı cerrahi egzersiz grubunda ise stres uygulanan grupta anlamlı($p<0,001$) azalma, mifepriston ve atosiban tedavisi alan gruplarda SF tedavili gruba göre anlamlı($p<0,001$) artış gözlemlendi. Overektomi uygulanan sedanter grubunda yalancı cerrahi grubuna göre anlamlı($p<0,001$) artış, mifepriston ve atosiban tedavili gruplarda SF tedavili gruba göre anlamlı($p<0,001$) azalma gözlemlendi (Şekil 15).

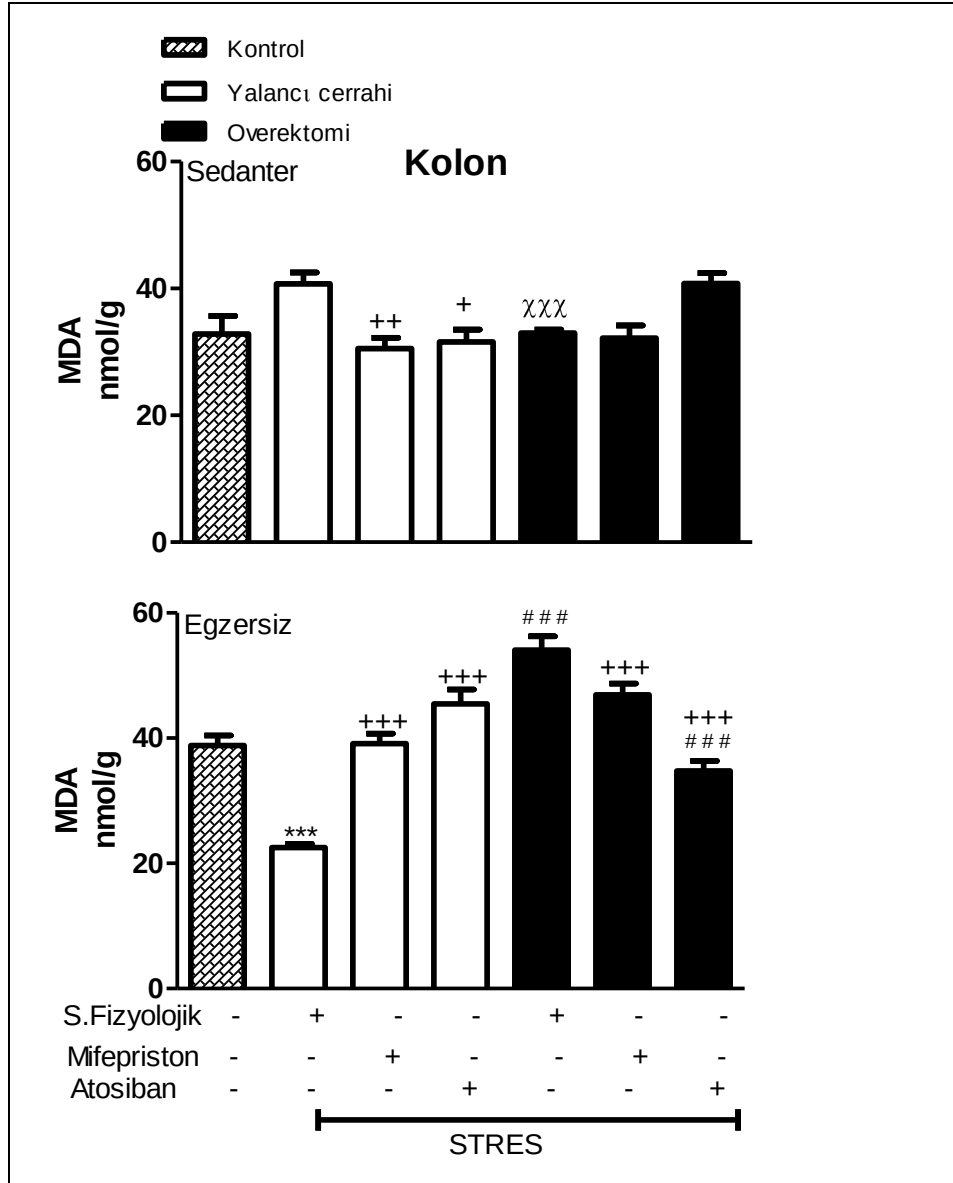
Kolon dokusundaki GSH düzeylerine bakıldığında; yalancı cerrahi egzersiz grubunda sedanter grubuna göre anlamlı($p<0,001$) derecede yüksek bulundu, stres ile birlikte egzersiz grubunda azalma gözlemlenirken atosiban tedavisi alan grupta SF tedavili gruba göre anlamlı($p<0,01$) artış gözlemlendi. Overektomi uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında; yalancı cerrahi grubuna göre anlamlı($p<0,001$) derecede yüksek, egzersiz grubunda mifepriston ve atosiban tedavisi alan gruplar SF tedavili gruba göre anlamlı($p<0,001$) derecede azalma gözlemlendi (Şekil 16).

Kolon dokusundaki SOD aktivitesine bakıldığında; overektomi uygulanan sedanter grupta yalancı cerrahi ve kontrol grubuna göre anlamlı($p<0,01$) artma, atosiban ve mifepriston tedavisi alan grupta SF tedavili gruba göre anlamlı($p<0,05- 0,01$) azalma gözlemlendi. Overektomi uygulanan egzersiz grubunda mifepriston ve atosiban tedavisi alan gruplarda SF tedavili gruba göre anlamlı($p<0,001- 0,05$) azalma gözlemlendi (Şekil 17).

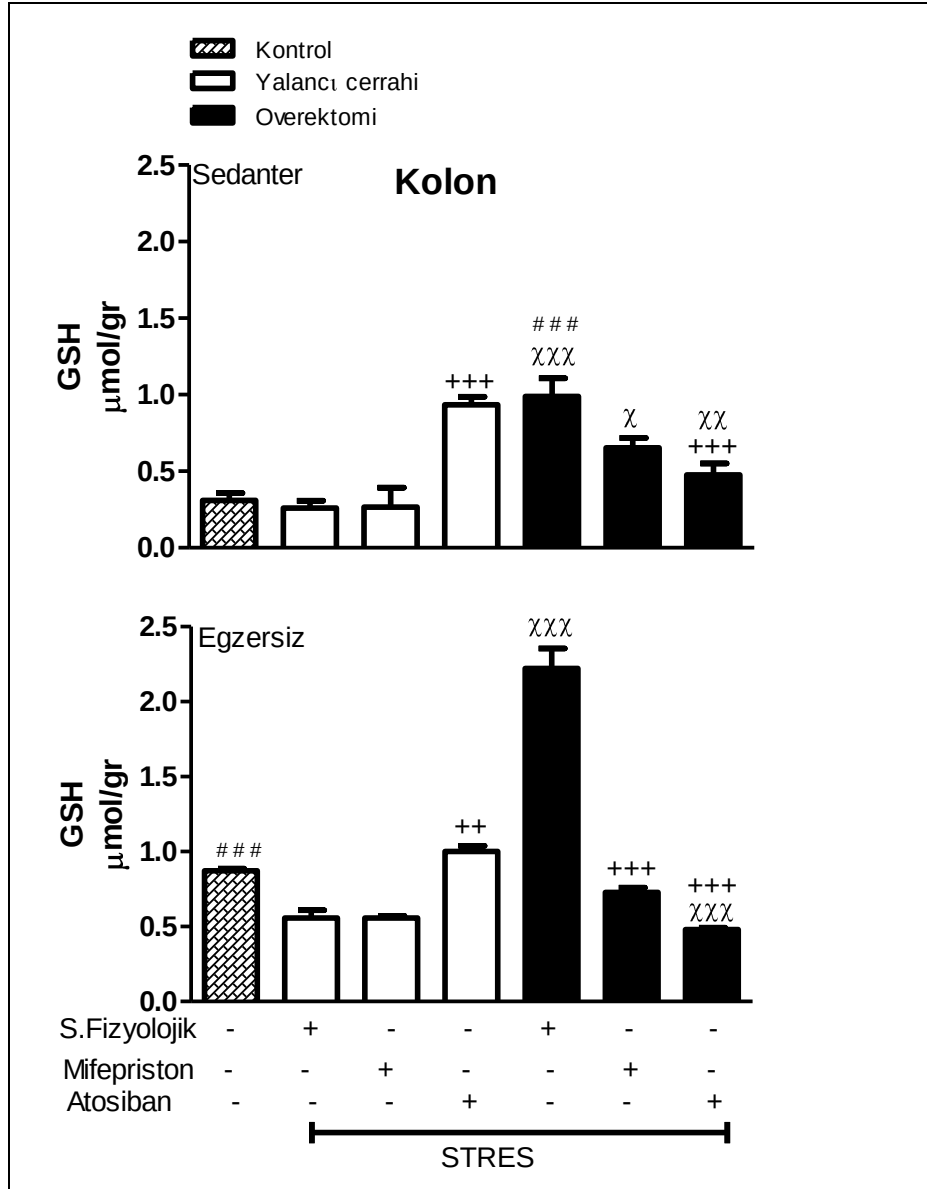
Kolon dokusundaki CAT aktivitesine bakıldığında; overektomi uygulanmış egzersiz grubunda atosiban tedavisi alan grup yalancı cerrahi grubuna göre anlamlı($p<0,05$) azalma gözlemlendi (Şekil 18).



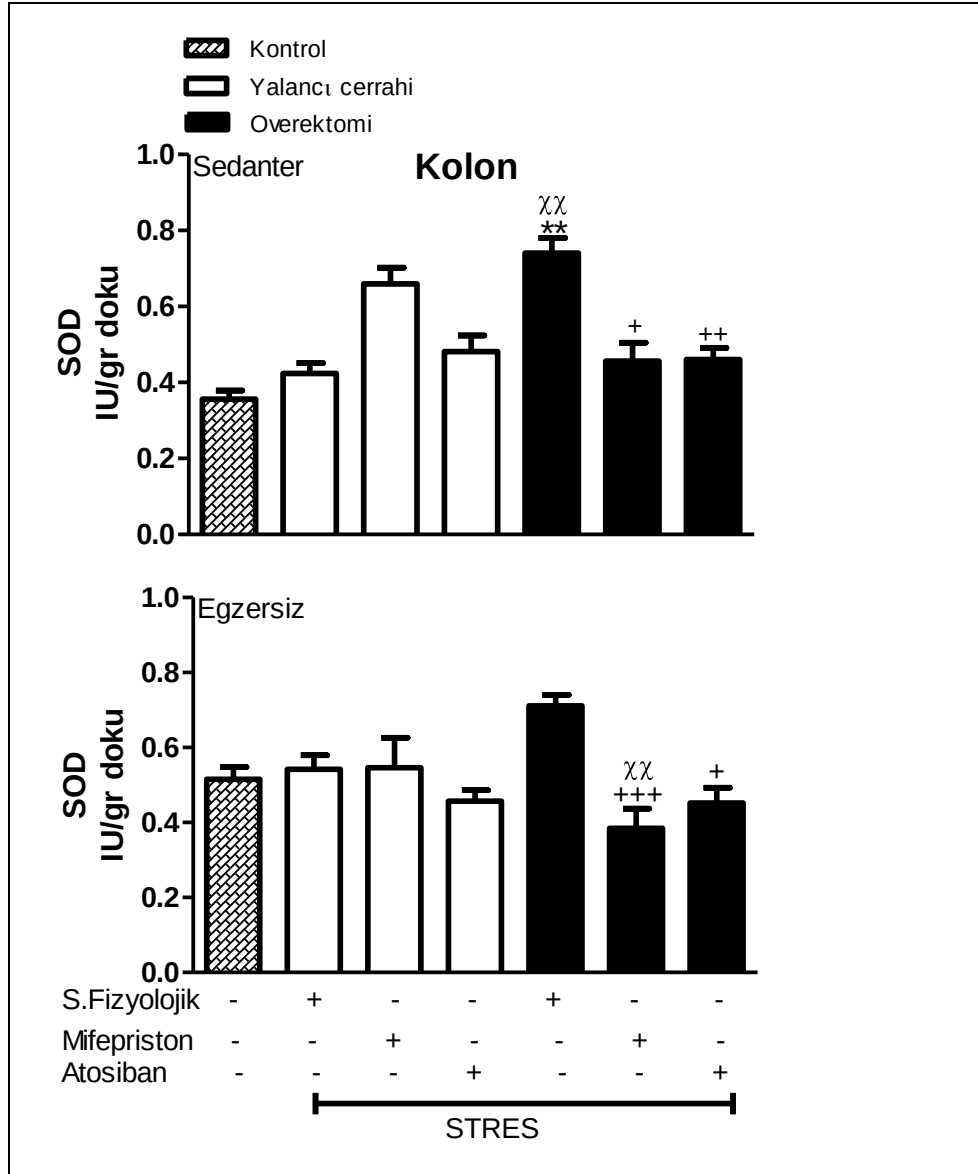
Şekil 14. Her deney grubunu temsil eden kolon dokusundaki MPO aktivitesi (+ $p<0.05$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, χ $p<0.05$, $\chi\chi\chi$ $p<0.001$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) yalancı cerrahi grubuna göre, *** $p<0.001$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) stres uygulanmayan kontrol grubuna göre, ## $p<0.01$, ### $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) sedanter grubuna göre).



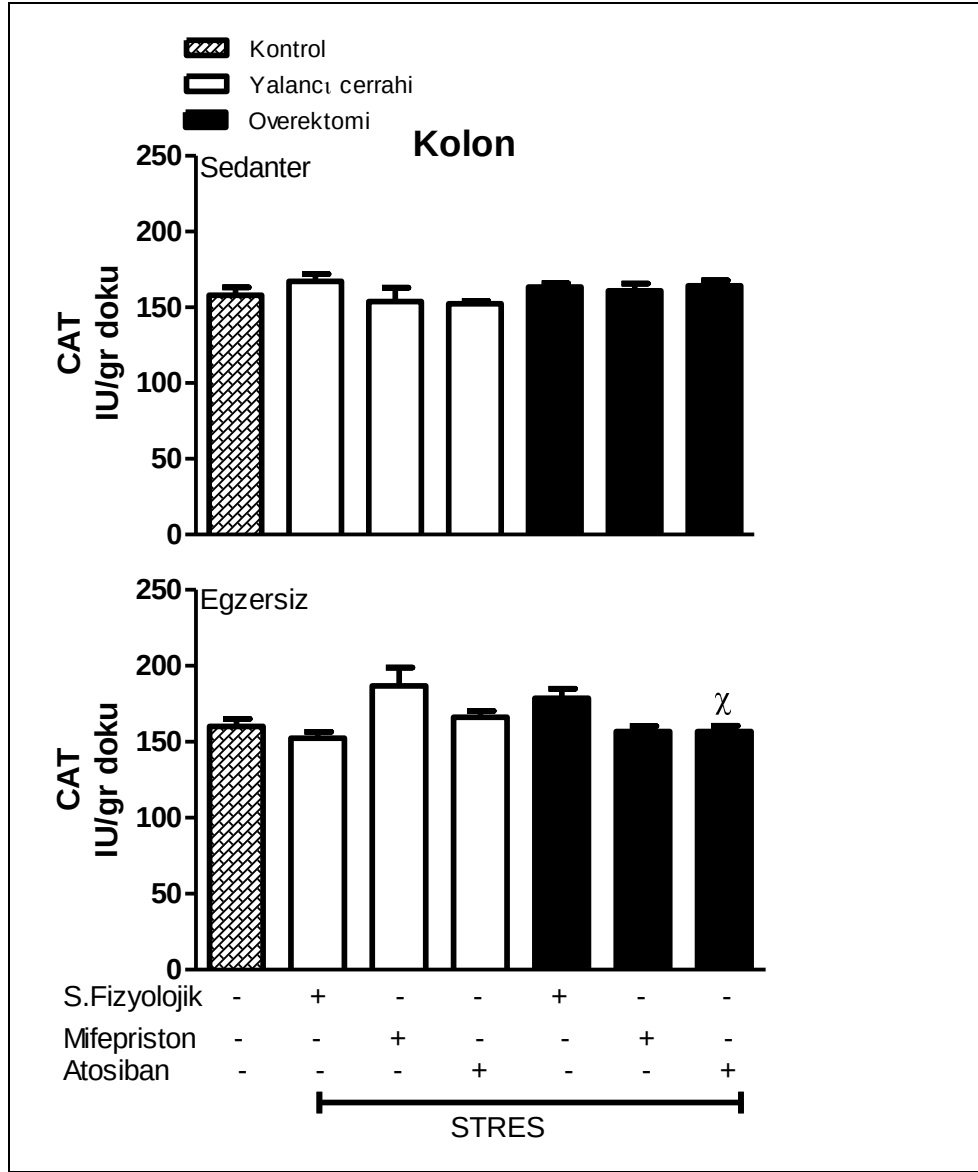
Şekil 15. Her deney grubunu temsil eden kolon dokusundaki MDA seviyeleri(+ $p<0.05$, ++ $p<0.01$, +++ $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, xxx $p<0,001$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) yalancı cerrahi grubuna göre, # # # $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) sedanter grubuna göre).



Şekil 16. Her deney grubunu temsil eden kolon dokusundaki GSH miktarları (++ $p<0.01$, +++ $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, χ $p<0.05$, $\chi\chi$ $p<0.01$, $\chi\chi\chi$ $p<0,001$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) yalancı cerrahi grubuna göre, ### $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) sedanter grubuna göre).



Şekil 17. Her deney grubunu temsil eden kolon dokusundaki SOD miktarları (+ $p<0.05$, ++ $p<0.01$, +++ $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, $\chi\chi$ $p<0.01$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) yalancı cerrahi grubuna göre).



Şekil 18. Her deney grubunu temsil eden kolon dokusundaki CAT miktarları(χ $p<0.05$ grup içindeki (sedanter/egzersiz) yalancı cerrahi grubuna göre).

6.4.3. Kas Dokusundaki Değişiklikler

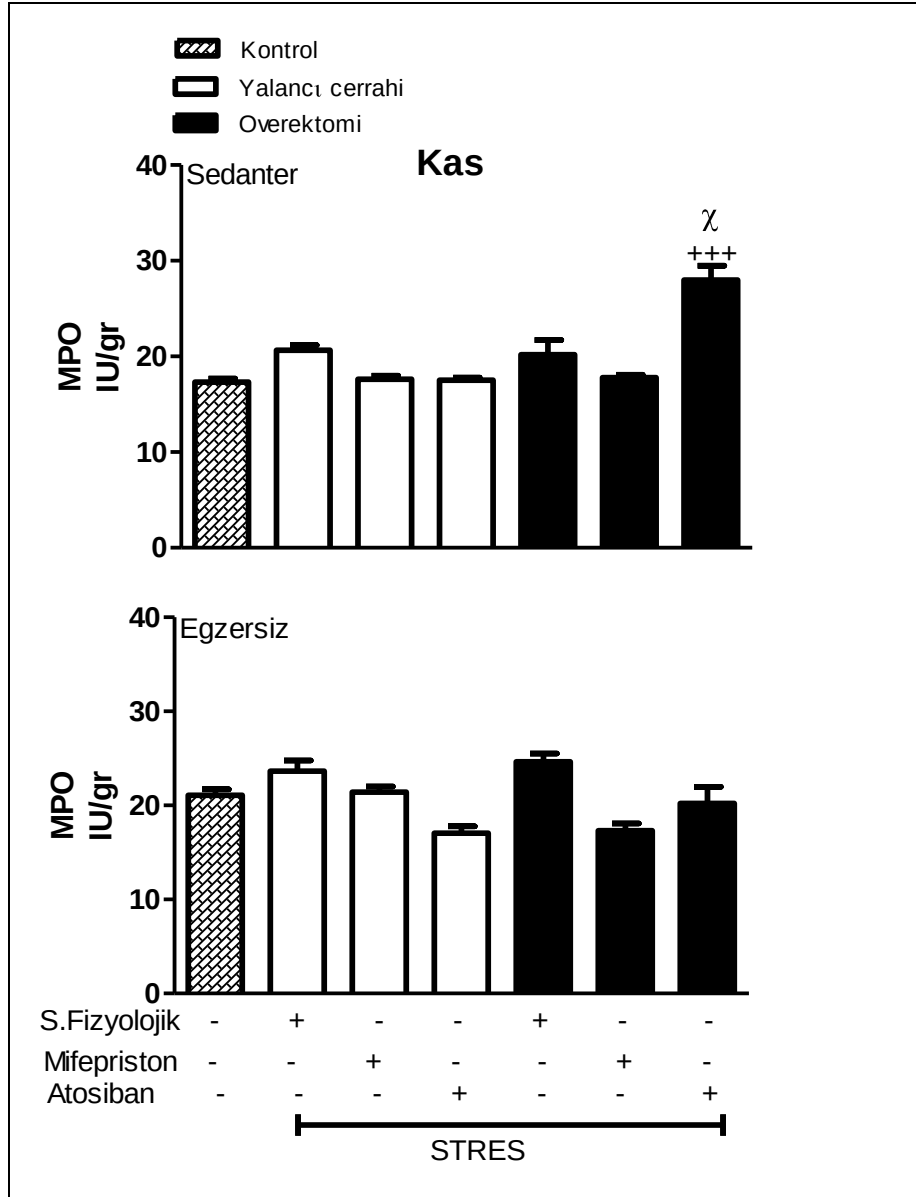
Kas dokusundaki MPO aktivitesine bakıldığında; overektomi uygulanmış sedanter grupta atosiban tedavisi alan grup yalancı cerrahi grubuna ($p<0,05$) ve SF tedavili gruba ($p<0,001$) göre anlamlı olduğu gözlemlendi (Şekil 19).

Kas dokusundaki MDA aktivitesine bakıldığında; overektomi uygulanmış sedanter grubunda atosiban tedavisi alan grup SF tedavili gruba göre anlamlı($p<0,01$) azalma, egzersiz grubunda mifepriston ve atosiban tedavisi alan gruplarda SF tedavisi alan gruba göre anlamlı($p<0,001$) artış gözlemlendi (Şekil 20).

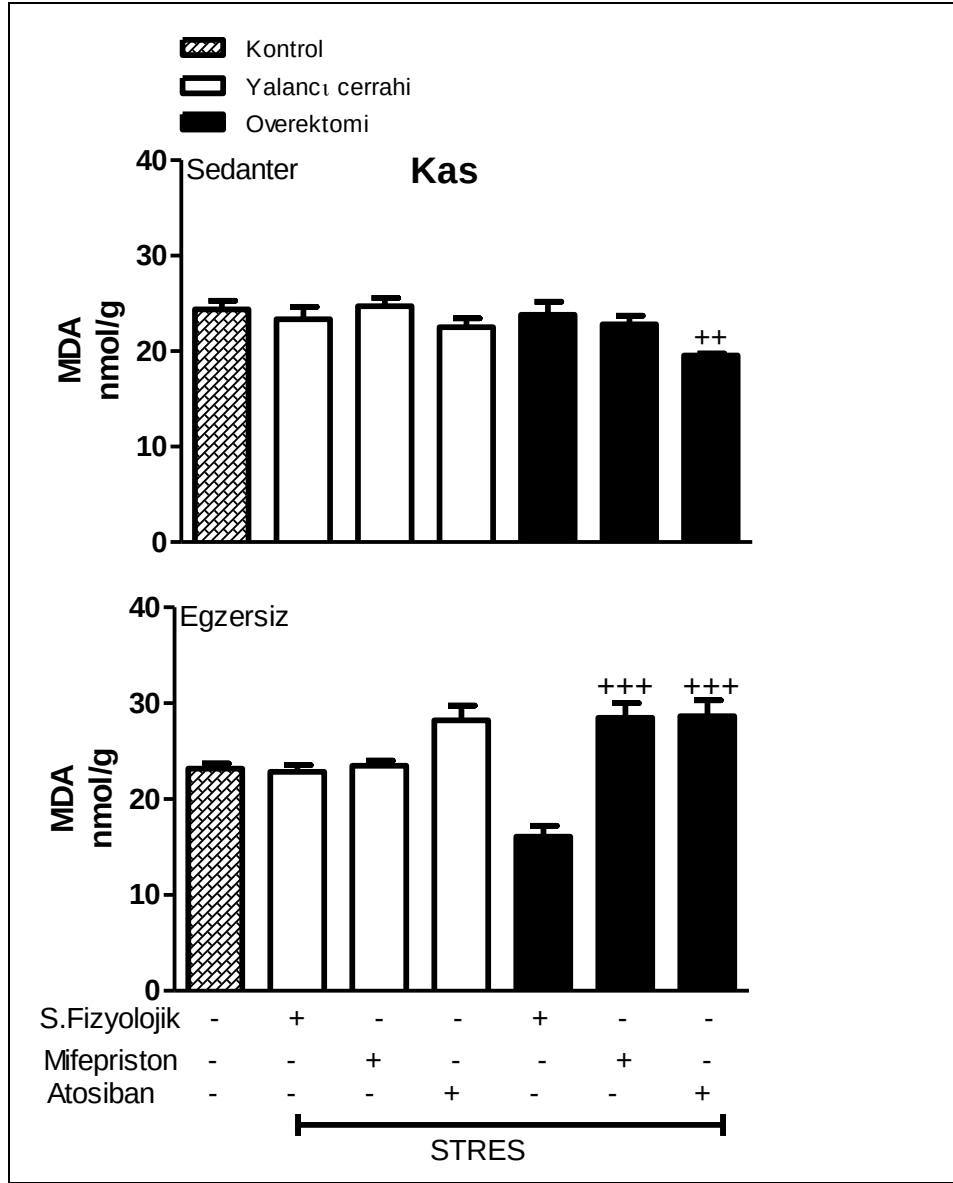
Kas dokusundaki GSH düzeyine bakıldığında; yalancı cerrahi uygulanmış sedanter grubunda atosiban tedavisi, egzersiz grubunda ise mifepriston ve atosiban tedavisi alan gruplar SF tedavili gruba göre($p<0,01$ - $0,001$) SF tedavili gruba göre yüksek gözlemlendi. Yalancı cerrahi egzersiz kontrol grubu sedanter kontrole göre anlamlı($p<0,01$) derecede düşük gözlemlendi. Overektomi uygulanan sedanter ve egzersiz gruplarında mifepriston tedavisi alan gruplarda SF tedavili gruba göre anlamlı($p<0,001$ - $0,01$)azalma gözlemlendi (Şekil 21).

Kas dokusundaki SOD aktivitesine bakıldığında; overektomi uygulanmış sedanter grupta yalancı cerrahi grubuna göre anlamlı($p<0,01$) derecede artma, atosiban tedavisi alan grupta anlamlı($0,05$) derecede azalma gözlemlendi. Overektomi uygulanmış egzersiz SF tedavili grupta yalancı cerrahi grubuna göre anlamlı($p<0,05$) derecede azalma atosiban tedavisi alan grupta sedanter gruba göre anlamlı($p<0,05$) derecede artış gözlemlendi (Şekil 22).

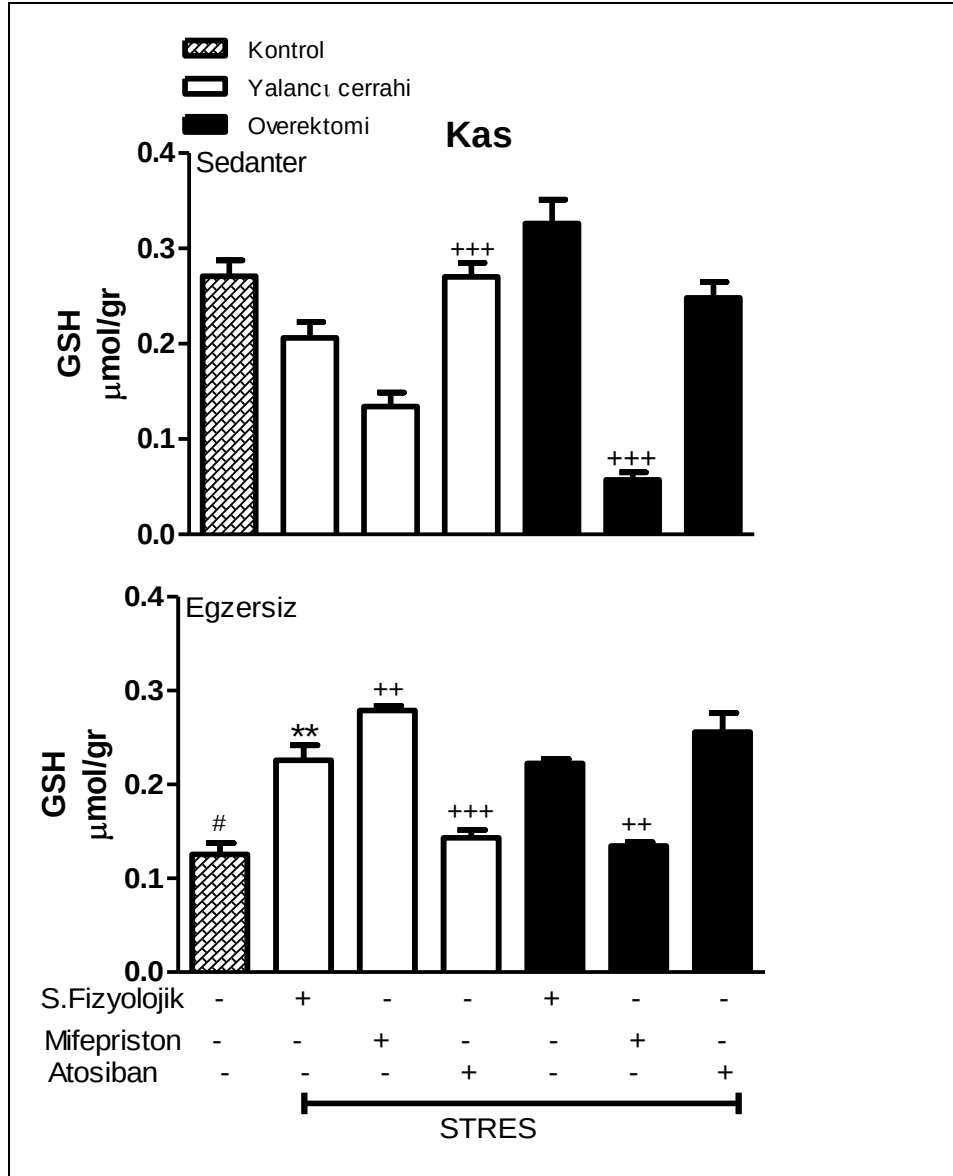
Kas dokusundaki CAT aktivitesine bakıldığında; yalancı cerrahi uygulanmış egzersiz kontrol grubu sedanter kontrole göre anlamlı($p<0,001$) derecede yüksek gözlemlendi.SF tedavili grup kontrole göre anlamlı($p<0,001$) derecede azalma gözlemlendi. Overektomi uygulanmış egzersiz atosiban grubu SF tedavili ve sedanter gruba göre anlamlı($p<0,01$ - $0,001$) derecede azalma gözlemlendi (Şekil 23).



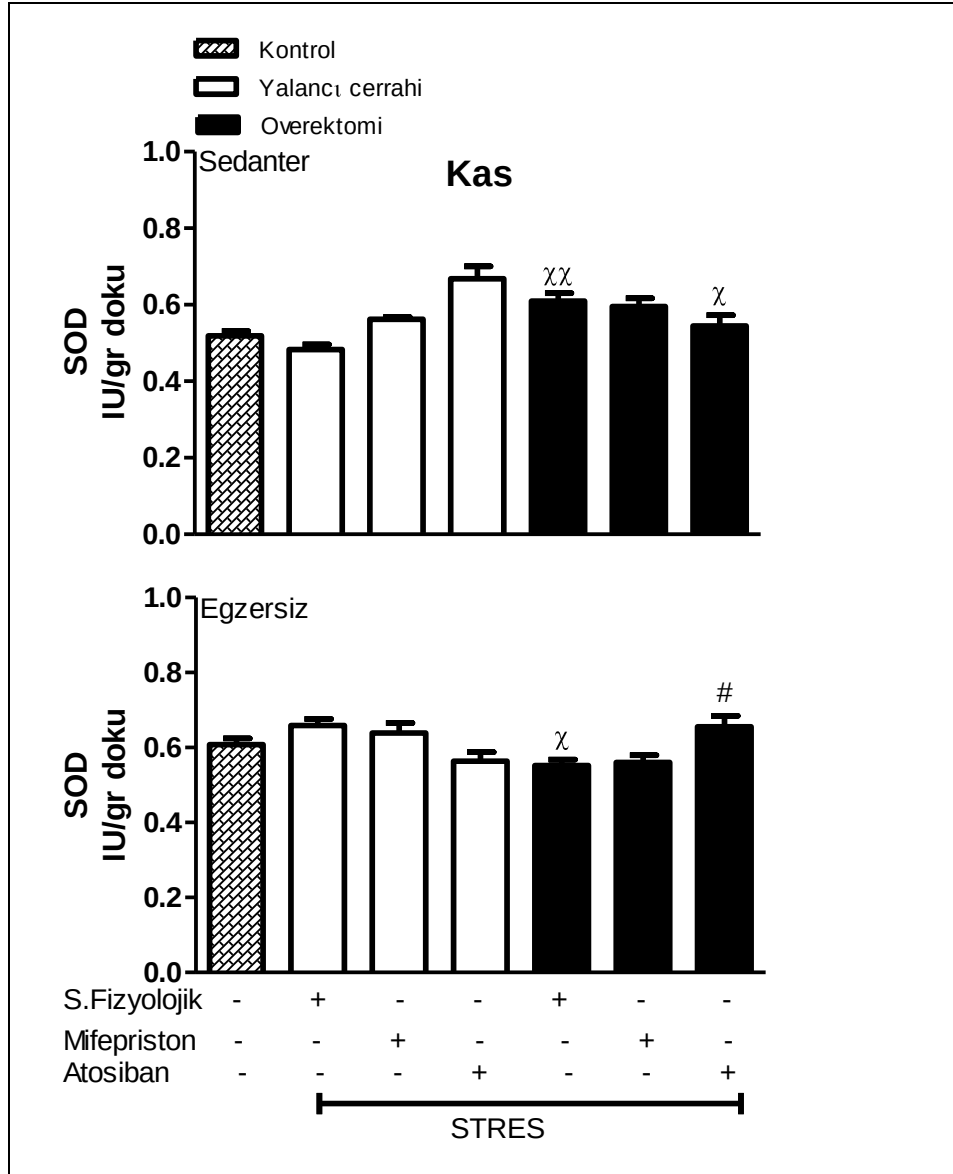
Şekil 19. Her deney grubunu temsil eden kas dokusundaki MPO aktivitesi (+++ $p < 0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, χ $p < 0.05$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) yalancı cerrahi grubuna göre).



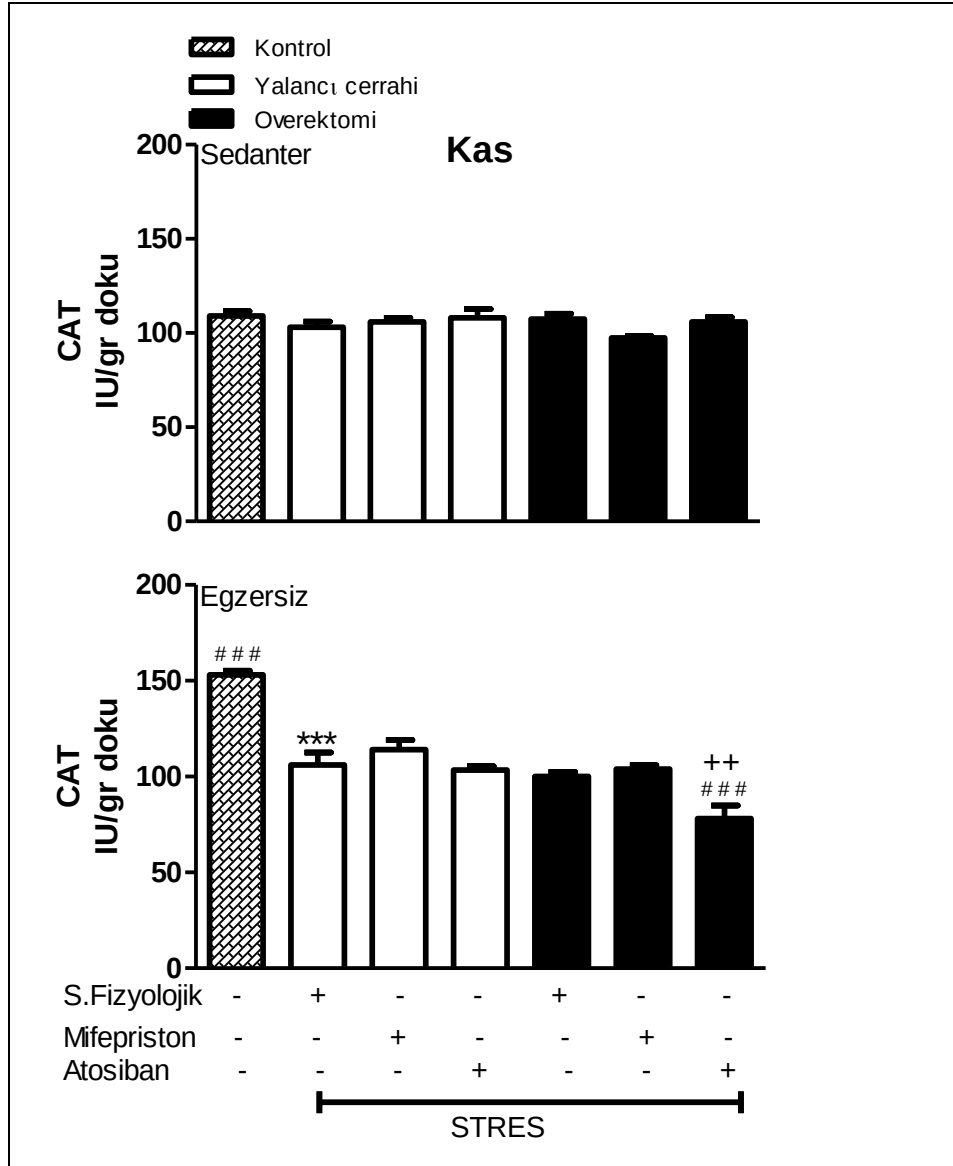
Şekil 20. Her deney grubunu temsil eden kas dokusundaki MDA seviyeleri (+++ $p < 0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre).



Şekil 21. Her deney grubunu temsil eden kas dokusundaki GSH miktarları (++ $p<0.01$, +++ $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, ** $p<0.01$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) stres uygulanmayan kontrol grubuna göre, # # # $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) sedanter grubuna göre).



Şekil 22. Her deney grubunu temsil eden kas dokusundaki SOD miktarları(χ $p < 0.05$, $\chi\chi$ $p < 0.01$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) yalancı cerrahi grubuna göre, # $p < 0.05$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) sedanter grubuna göre,).



Şekil 23. Her deney grubunu temsil eden kas dokusundaki CAT miktarları(++ p<0.01 grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, * * * p<0.001 grup içindeki (sedanter/ egzersiz) stres uygulanmayan kontrol grubuna göre, # # # p<0.001 grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) sedanter grubuna göre).

6.4.4. Beyin Dokusundaki Değişiklikler

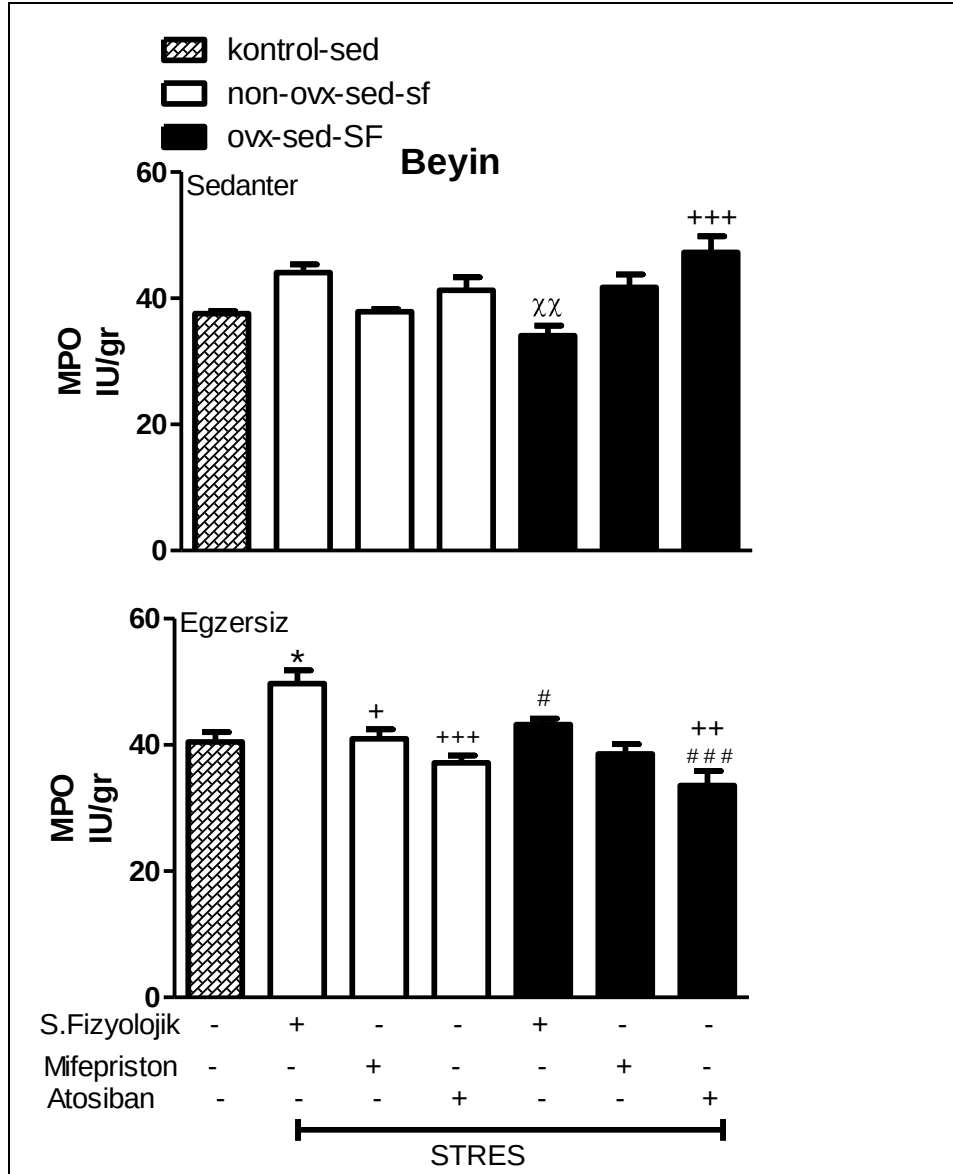
Beyin dokusundaki MPO aktivitesine bakıldığında; yalancı cerrahi uygulanmış egzersiz grubunda SF tedavili grup kontrole göre anlamlı($p<0,05$) derecede artma, mifepriston ve atosiban tedavili grupta SF tedaviligruba göre anlamlı($p<0,05- 0,001$) azalma gözlemlendi. Overektomi uygulanmış sedanter Sf tedavili grupta yalancı cerrahi grubuna göre anlamlı($p<0,01$) azalma, atosiban tedavisi alan grupta anlamlı($p<0,001$) artma gözlemlendi. Overektomi uygulanmış egzersiz SF tedavili grupsednter gruba göre anlamlı($p<0,05$) derecede artma, atosiban tedavili grupta SF tedavili gruba ve sedanter gruba göre anlamlı($p<0,01- 0,001$) derecede azalma gözlemlendi (şekil 24).

Beyin dokusundaki MDA aktivitesine bakıldığında; yalancı cerrahi uygulanmış egzersiz kontrol grubu sedanter kontrol grubuna göre anlamlı($p<0,001$) derecede artma, atosiban tedavisi alan grupta SF tedavili ve sedanter gruba göre anlamlı($p<0,001$) derecede artma gözlemlendi. Overektomi uygulanmış egzersiz SF tedavili grupta yalancı cerrahi grubuna göre anlamlı($p<0,05$) derecede azalma, mifepriston tedavisi alan grupta SF tedavisi alan gruba ve sedanter gruba göre anlamlı($p<0,0019$) derecede artma gözlemlendi (Şekil 25).

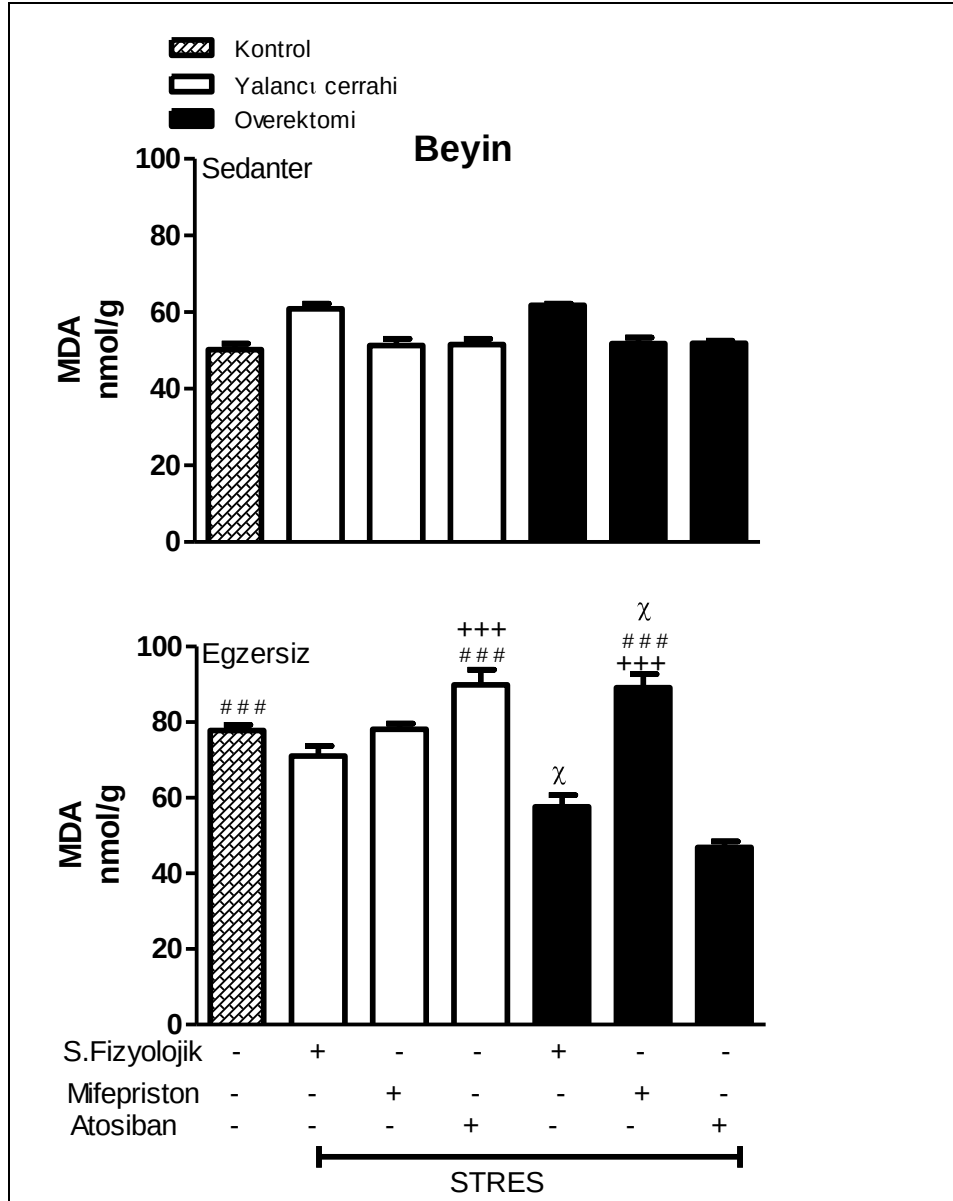
Beyin dokusundaki GSH düzeyine bakıldığında; yalancı cerrahi uygulanmış sedanter ve egzersiz mifepriston tedavisi alan grupta SF tedavisi alan gruba göre anlamlı($p<0,01$) derecede azalma, egzersiz atosiban tedavisi alan grup SF tedavili gruba ve sedanter gruba göre anlamlı($p<0,001- 0,05$) derecede artma gözlemlendi (şekil 26).

Beyin dokusundaki SOD aktivitesine bakıldığında; yalancı cerrahi uygulanmış sedanter atosiban tedavili grup SF tedavili gruba göre anlamlı($p<0,001$) derecede artma, egzersiz SF tedavili grup egzersiz kontrole göre anlamlı($p<0,01$) derecede azalma gözlemlendi. Overektomi uygulanmış egzersiz SF tedavili grup yalancı cerrahi grubuna ve sedanter gruba göre anlamlı($p<0,05- 0,001$) derecede artma, mifepriston tedavisi alan grup SF tedavili gruba göre anlamlı($p<0,05$) derecede azalma gözlemlendi (Şekil 27).

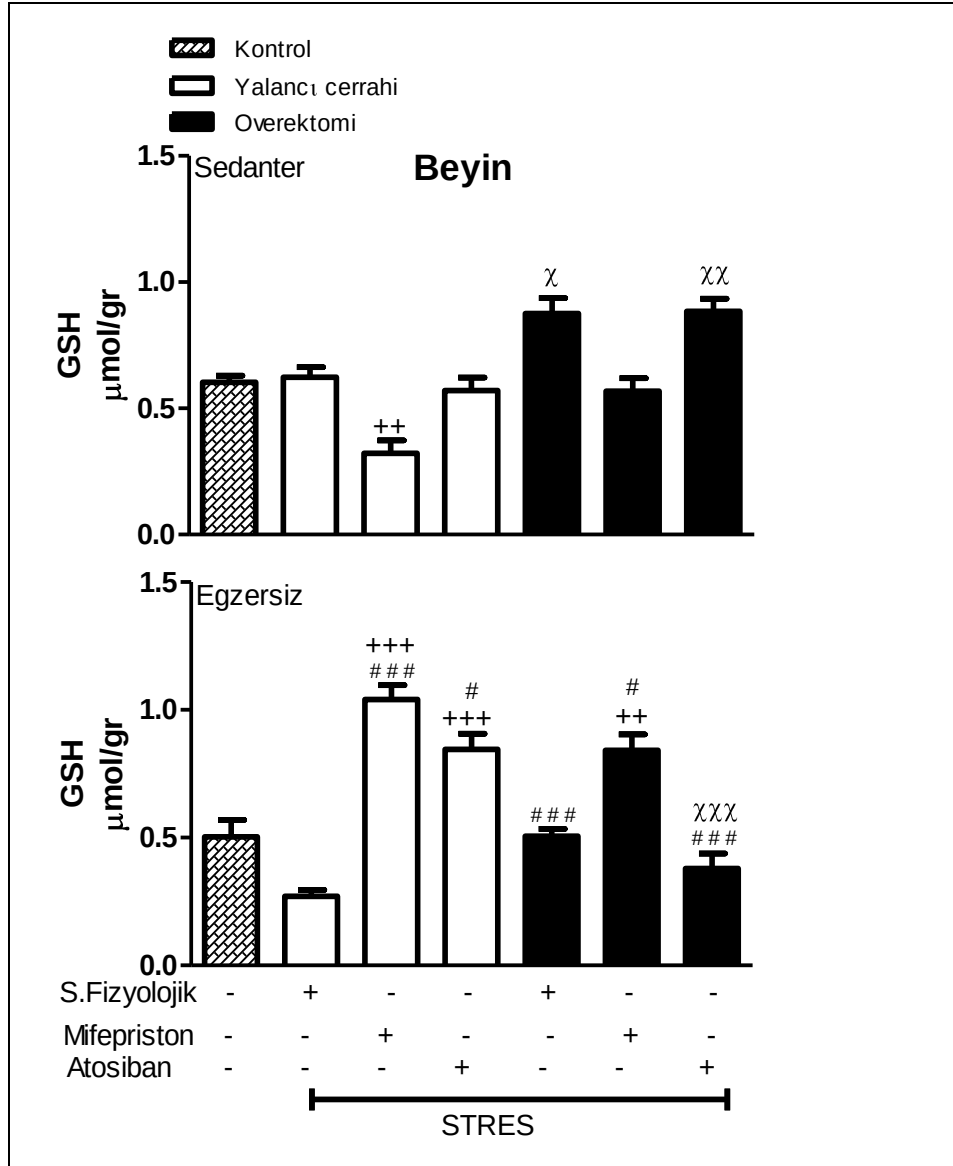
Beyin dokusundaki CAT aktivitesine bakıldığında; yalancı cerrahi uygulanmış egzersiz kontrol grubu sedanter kontrole göre anlamlı($p<0,05$) derecede azalma gözlemlendi. Overektomi uygulanmış sedanter atosiban grubu yalancı cerrahi grubuna göre($p<0,05$), egzersiz SF tedavili grup sedanter gruba göre($p<0,05$) anlamlı derecede azalma gözlemlendi (Şekil 28).



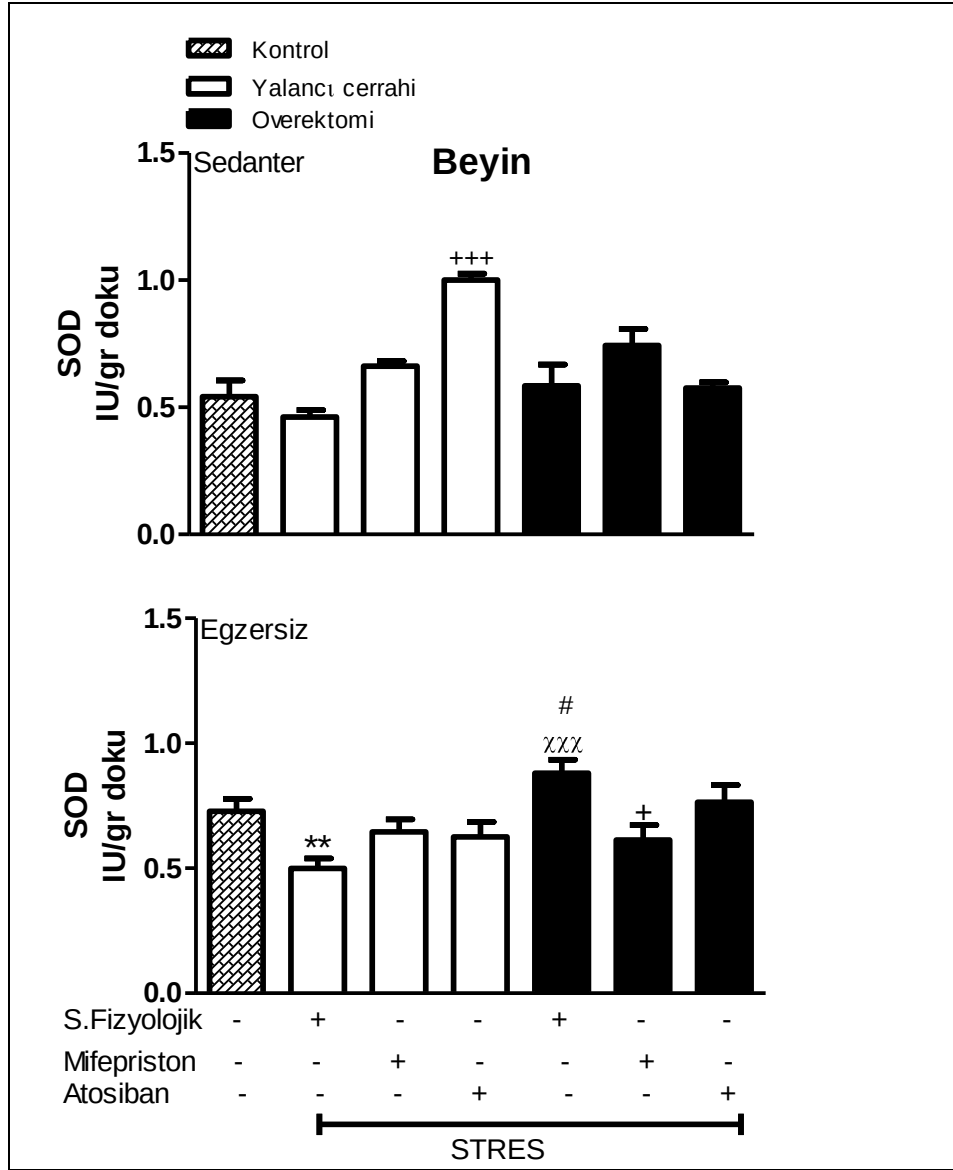
Şekil 24. Her deney grubunu temsil eden beyin dokusundaki MPO aktivitesi(+ $p<0.05$, ++ $p<0.01$, +++ $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, $\chi\chi$ $p<0.01$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) yalancı cerrahi grubuna göre, * $p<0.05$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) stres uygulanmayan kontrol grubuna göre, # $p<0.05$, # # # $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) sedanter grubuna göre).



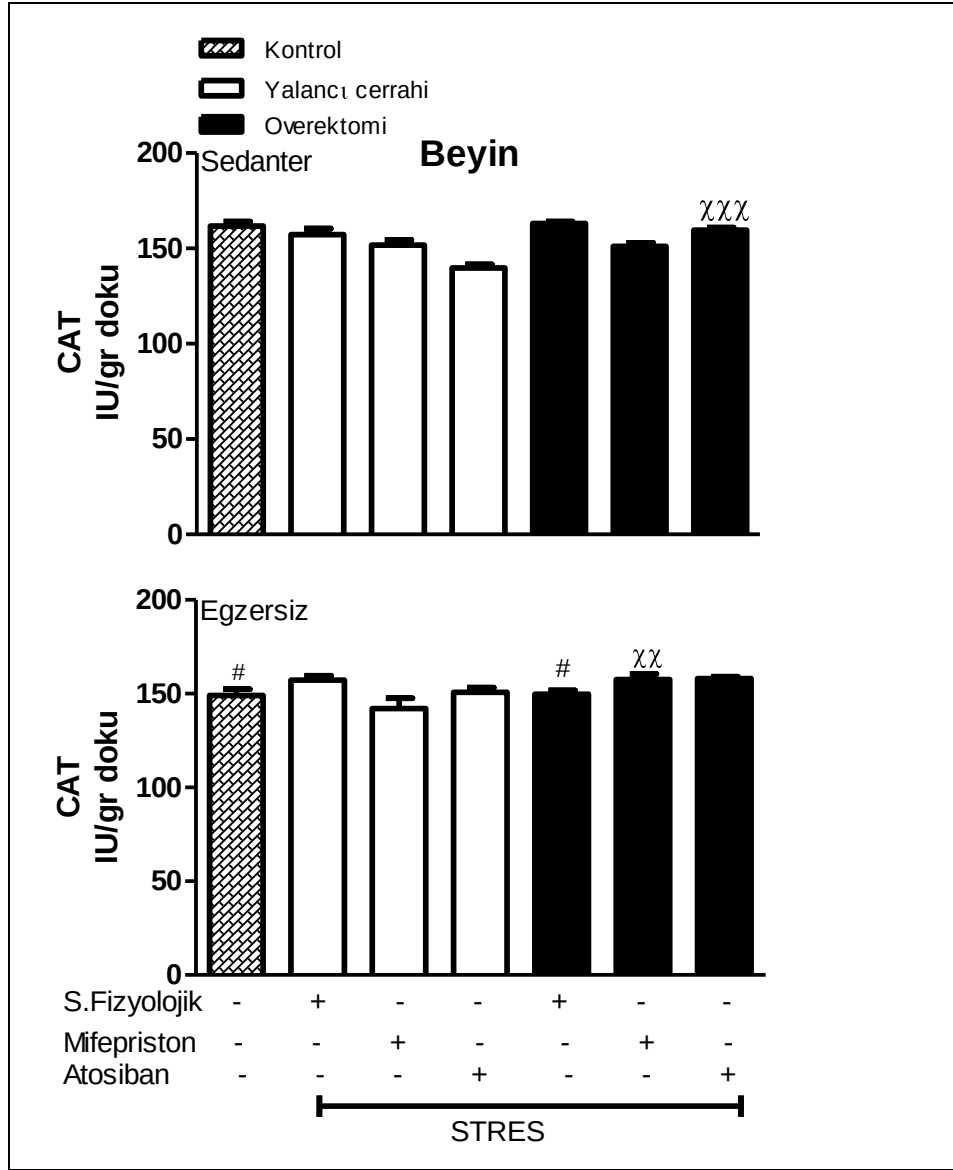
Şekil 25. Her deney grubunu temsil eden beyin dokusundaki MDA seviyeleri(+++ $p < 0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, χ $p < 0.05$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) yalancı cerrahi grubuna göre, ### $p < 0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) sedanter grubuna göre).



Şekil 26. Her deney grubunu temsil eden beyin dokusundaki GSH miktarları (++ $p<0.01$, +++ $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, χ $p<0.05$, $\chi\chi$ $p<0.01$, $\chi\chi\chi$ $p<0,001$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) yalancı cerrahi grubuna göre, # $p<0.05$, # # # $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) sedanter grubuna göre).



Şekil 27. Her deney grubunu temsil eden beyin dokusundaki SOD miktarları (+ $p<0.05$, +++ $p<0.001$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) SF tedavili gruba göre, ** $p<0.01$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) stres uygulanmayan kontrol grubuna göre, # $p<0.05$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) sedanter grubuna göre).



Şekil 28. Her deney grubunu temsil eden beyin dokusundaki CAT miktarları($\chi\chi$ $p<0.01$, $\chi\chi\chi$ $p<0,001$ grup içindeki (sedanter/ egzersiz) yalancı cerrahi grubuna göre, # $p<0.05$ grup içindeki (yalancı cerrahi/ overektomi uygulanmış) sedanter grubuna göre).

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kronik stres modelinin kullanıldığı bu çalışmada; egzersiz uygulamasının iyileştirici etkisi ve bu etkide over hormonları ve glukokortikoid reseptörlerinin aracılığını ortaya koymayı amaçladık.

Yapılan önceki çalışmalarda göre postmenapozal kadınlarda kronik egzersiz uygulaması sonrasında kandaki lipid oranının düştüğü ve vücut kompozisyonundaki yağlanmanın azaldığı gösterilmiştir (41). Deneklerimizin kilo takiplerine bakacak olursak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadı, süreye bağlı doğal bir artış görüldü. Dekapitayon sırasında makroskopik olarak incelendiğinde, overektomili sıçanlarda egzersiz yapma farkına bakılmaksızın batin içi yağlanma oranında artış gözlemlendi. Diğer taraftan, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, arteriyel hastalıklar, amenore, büyüme ve doku yenilenmesinde azalma ve immün baskılanma görülür (55).

Hole-board testi uzun zamandan beri hayvanların çeşitli davranış parametrelerini (araştırma, anksiyeteye ilişkili davranışlar, hareket ve gıda alımı) test etmek için kullanılmaktadır (65). Çalışmamızda hole-board testinden elde ettiğimiz verilere göre; motilite (delikten bakma ve şahlanma sayısı) stres ve egzersizle birlikte azalma eğilimi göstermiştir, fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak, hole-boardda anksiyeteye işaret edecek şekilde, immobilizasyon süresi stres uygulaması ve egzersiz ile birlikte artış göstermiştir. Farelerde yapılan bir çalışmaya göre dört haftalık düzenli egzersiz yapmış grupta kontrol grubuna göre anksiyete düzeyi yüksek bulunmuştur (3). Overektomi uygulaması motiliteyi değiştirmezken immobilizasyon süresini hem sedanterlerde hem de egzersizlerde uzatmış, atosiban tedavisi uygulanan gruplarda immobilizasyon süresi; SF tedavili gruba göre artmıştır. Mifepriston tedavisi alan overektomi uygulanmış egzersiz grubunda SF tedavili gruba göre anlamlı azalma gözlenmiştir. Başka bir çalışmada zorlu egzersiz uygulaması immobilizasyon süresini arttırırken, istemli egzersiz uygulamasının bu süreyi azalttığı bulunmuştur (18).

Akut ve kronik stres uygulanan bir çalışmada; 30 gün süreyle elektrik şoku uygulanmış kronik ve akut stres gruplu deneyde, kronik stres grubunda yüksek kortizol düzeyleri ve davranış testi verilerinde daha yüksek anksiyete gösterdikleri bulunmuştur (48). CRH duyarlılığının;

kronik stres ile artması bu nedenle de bizim deneyimizde olduğu gibi kronik stres sürecinin daha kısa olması halinde yeteri kadar duyarlı sonuçlar bulunmamasına neden olabilir.

Yaşla birlikte strese yanıtta değişimler ve patolojiler saptanmaktadır (82). Kümülatif yüksek doz kortizol, elektrofizyolojik bozukluklara yol açarken, ileri yaşlarda bazal kortizol yüksekliği ise hipokampal dejenerasyon ve uzaysal öğrenme eksikliğine neden olur (57). Elde ettiğimiz verilerde; serum kortizol düzeyine bakıldığında; stresle birlikte mifepriston tedavisi uygulanan gruplarda kortizol düzeylerinde artış gözlenirken, atosiban tedavisi uygulanan gruplarda kortizol düzeyi düşük bulundu. Yapılan bir çalışmada; HPA aksı yanıtında azalma veya kronik kortizol yüksekliğinin fizyolojik ve psikolojik bozukluklara neden olabileceği gösterilmiştir (62). Overektomi gruplarında, sedanter olanlar ve egzersiz yapanlar arasında kortizol düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Dolaşımdaki TNF- α düzeylerinin orta yaştaki kadınlarda akut egzersiz sırasında yükseldiği, benzer bir çalışmada da kortizol salınımı ile proinflatuvar sitokin salınımında baskılanma olduğu bulunmuştur (89). Başka bir çalışmada ise egzersiz uygulamasıyla serum kortizol miktarının TNF- α düzeyleri ile korele seyrettiği görülmüştür (12). Çalışmamızdaki serum sitokin düzeylerine bakacak olursak; TNF- α düzeyleri sedanter gruba göre egzersiz grubunda anlamlı bir şekilde düşük bulunurken, stresle birlikte artma görüldü. Serum IL-1 β miktarlarında ise stres ve egzersizle birlikte artış görülürken overektomi uygulamasının bir farklılık oluşturmadığı bulundu.

Yapılan bir çalışmada egzersizin hücrelerden salınan serbest radikallerin artışına neden olduğu gösterilmiştir (17). Akut egzersiz oksidatif hasarı ve düşük antioksidan durumu indükleyebilir (79). Reaktif oksijen türevleri (ROS) mevcut antioksidan kapasiteden fazla üretilirse lipidler, proteinler ve diğer hücre komponentlerini okside edilebilir (38). Çalışmamızda egzersizin tek başına anlamlı bir oksidatif hasar oluşturmadığını gözlemledik. Benzer bir çalışmaya göre, egzersizin zorlu olduğu durumlarda oksidatif hasar olduğu bulunmuştur (72). Bizim çalışmamızda deney süresince uyguladığımız orta dereceli egzersizin herhangi bir hasar oluşturmadığı görüldü. Başka bir hipoteze göre; egzersiz sırasındaki ROS üretimi oksijen tüketimi ile ilişkilidir. Fakat alternatif yollarla da ROS üretimi (solunumsal nötrofil yıkımı veya katekolamin oto-oksidasyonu) yapılarak veya oksijen tüketimi orta dereceli olarak arttırılarak egzersize rezistans oluşuyor olabilir (72).

Mide dokusundaki oksidan duruma bakacak olursak; egzersizle birlikte MPO aktivitesinde düşme gözlenirken stres uygulanan overektomili gruplarda MPO aktivitesinde anlamlı bir artış görüldü. Antagonist kullanımı sedanter grupta anlamlı düşme sağlarken egzersiz ve overektomi uygulaması ile birlikte farklılık gözlenmedi. MDA düzeylerinde ise MPO'nun aksine egzersiz ile birlikte anlamlı bir artış bulunurken; overektomi uygulaması ile sedanterler gruplarında artış egzersiz gruplarında azalma gözlemlendi.

Mide dokusundaki antioksidan duruma bakacak olursak; GSH düzeyleri stres ve egzersiz uygulaması ile azalırken, overektomi uygulamasının hem sedanterlerde hem de egzersiz yapan gruplarda GSH düzeylerini koruduğu gözlemlendi. SOD ve CAT aktivitesinde ise egzersiz uygulamasının anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı ancak overektomi uygulanan gruplarda antagonist kullanımının anlamlı derecede antioksidan seviyesini düşürdüğü gözlemlendi.

Kolon dokusundaki oksidan durum incelendiğinde; stresle artan MPO aktivitesinde egzersizle birlikte anlamlı bir azalma görülürken, overektomi uygulaması sedanterlerde yüksek MPO aktivitesine neden olmuştur. Mifepriston tedavisi sedanterlerde MPO aktivitesini arttırırken egzersizlerde düşürdü, overektomi uygulananlarda ise tam tersi olarak sedanterlerde düşük, egzersiz yapan gruplarda yüksek MPO aktivitesine neden oldu. Atosiban tedavisi overektomi uygulananlarda anlamlı değişiklik oluşturup sedanterlerde yüksek, egzersizlerde düşük MPO aktivitesine neden olmuştur. Kolon MDA düzeylerinde ise egzersiz uygulaması anlamlı bir farklılık oluşturmadı fakat overektomi uygulaması sedanterlerde MDA düzeylerini düşürürken, egzersiz gruplarında anlamlı artışa neden oldu. Sedanter lerde antagonist kullanımı MDA düzeylerini düşürürken egzersizlerde anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Overektomi uygulanan egzersizlerde ise her iki antagonist kullanımı da MDA düzeylerini azalttı.

Kolon dokusundaki antioksidan durum; egzersizle birlikte GSH düzeyleri artarken overektomi uygulaması hem sedanterlerde hem de egzersiz gruplarında GSH düzeylerinde anlamlı artışa neden oldu. Antioksidan kullanımı overektomili gruplarda GSH düzeyinin düşmesine neden olurken yalancı cerrahi uygulanan gruplarda atosiban tedavisi GSH düzeylerinde anlamlı artış sağladı. SOD ve CAT aktivitesine bakacak olursak; egzersiz uygulaması anlamlı bir farklılık oluşturmadı ancak overektomi uygulaması ile SOD aktivitesinde anlamlı artış gözlemlendi. Aynı zamanda overektomi uygulanan gruplarda her iki antagonistin de SOD aktivitesini anlamlı derecede azalttığı gözlemlendi.

Kas dokusundaki oksidan durum; egzersiz MPO aktivitesinde anlamlı bir farklılık oluştururken sedanterlerde overektomi uygulaması ile atosiban tedavisi anlamlı artışa neden oldu. MDA düzeylerinde de egzersiz anlamlı bir farklılık oluşturmadı fakat overektomi uygulaması egzersizlerde MDA aktivitesini azaltırken antagonist kullanımı tekrar yükseltti.

Kas dokusundaki antioksidan durum; stres ile birlikte sedanterlerde GSH düzeyleri düşerken egzersiz tek başına GSH miktarını azaltırken, egzersiz stres ile birlikte GSH düzeylerinin arttığı gözlemlendi. Mifepriston tedavisi GSH miktarını yalancı cerrahi uygulanmış egzersiz grubu hariç diğer gruplarda anlamlı derecede düşürürken atosiban tedavisinin koruduğu gözlemlendi. SOD ve CAT aktivitesine bakacak olursak; egzersizle birlikte SOD aktivitesinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken CAT aktivitesinde anlamlı bir artış bulundu. Stres uygulaması ile yalancı cerrahi uygulanmış gruplar arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Overektomi uygulanan gruplarda ise SOD aktivitesi sedanterlerde anlamlı derecede artarken, egzersizlerde azaldı. Atosiban kullanımı ise overektomi uygulanmış grupların sedanterlerinde SOD aktivitesini düşürürken, egzersizlerinde SOD aktivitesini artırıp CAT aktivitesini düşürdü.

Yapılan bir çalışmaya göre zorlu egzersizle birlikte gastrokinemius kasındaki GSH miktarında değişim olmaksızın GSSG miktarında artış görülürken bizim çalışmamızda GSH miktarında artma gördük. Orta dereceli bir egzersiz planladığımız için yorucu egzersizdeki gibi glutatyon oksidasyonunun nedenlerinden; sitozolik enzimlerin salınarak hücre hasarının oluşmadığını düşünüyoruz (35, 13).

Beyin dokusundaki oksidan durum; egzersiz ile birlikte MPO aktivitesinde artma, overektomi uygulanan gruplarda yalancı cerrahi gruplarına göre azalma gözlemlendi. Egzersiz yalancı cerrahi gruplarında antagonist kullanımı MPO aktivitesinde azalma sağladı. Overektomili gruplarda MPO aktivitesinde ise atosiban kullanımı sedanterlerde artma, egzersizlerde azalma gözlemlendi. MDA düzeyleri egzersizle anlamlı değişiklik gözlenmezken, stres uygulaması ile MDA düzeylerinde artma gözlemlendi. Overektomi uygulaması sedanterlerde MDA düzeyini anlamlı derecede düşürürken egzersizlerde bir anlamlılık bulunmadı. Egzersiz yapılan yalancı cerrahi ve overektomi uygulanan gruplarda antagonist tedavisi ile MDA düzeyinin SF tedavili gruba göre anlamlı derecede azalma, ancak sedanter overektomililerde artma tespit edildi.

Beyin dokusundaki antioksidan durum; egzersizle birlikte GSH düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmezken, stres uygulaması ile egzersiz grubunda azalma gözlemlendi. Overektomi uygulaması ile sedanterlerde GSH düzeyinin yüksek, egzersizlerde düşük olduğu gözlemlendi.

Sedanterlerde mifepriston kullanımıyla GSH miktarı azalırken, egzersiz yapanlarda GSH miktarını artmaktadır. Tam aksine sedanterlerde atosiban kullanımıyla GSH miktarı artma, egzersiz gruplarında azalma gözlemlendi. Beyindeki SOD aktivitesinde egzersiz uygulamasıyla anlamlı bir değişiklik gözlenmedi, ancak stres uygulamasıyla egzersiz grubunda kontrole göre azalma bulundu. Overektomi uygulaması sedanterlerde farklılık oluşturmazken, egzersizlerde anlamlı bir artış sağladı. CAT aktivitesi; egzersiz grubunda anlamlı derecede düşerken, stres uygulaması anlamlı bir farklılık oluşturmadi. Overektomi uygulanan gruplarda sedanterlerde atosiban kullanımı CAT aktivitesini yalancı cerrahi grubuna göre arttırırken, egzersizlerde mifepriston tedavisi ile anlamlı bir artış gözlemlendi.

Bilindiği gibi HPA aksının dişi üreme sistemi üzerine inhibitör etkisi vardır (42). Aynı zamanda birçok dişi üreme organında (overler, uterus, plasenta) hipotalamik nöropeptid CRH ve reseptörü tanımlanmıştır (63). GR antagonisti kullandığımız zaman egzersizle birlikte antioksidan miktarında azalma görüldü. Bu gruba overektomi uygulandığında antioksidan miktarında daha fazla düşüş gözlenirken oksidatif hasarda kısmi azalma görüldü. Mifepriston sedanter deneklerin mide, kas ve beyin dokularında MPO miktarında artışa neden olmuştur. Aynı zamanda overektomiyle birlikte MPO ve LP miktarında artış söz konusuyken SOD ve GSH miktarında azalma görüldü.

Çalışmamızda antagonistini kullandığımız oksitosin psikolojik ve davranışsal stres yanıtında önemli bir düzenleyicidir. Anksiyete ile ilişkili davranışlara bakıldığında; akut veya kronik oksitosin enjekte edilen dişi ve erkek sıçanlarda anksiyolitik etki gösterdiği bulunmuştur. Bu da endojen oksitosinin anksiyete ilişkili davranışların düzenlenmesinde oksitosin reseptör antagonisti kullanılarak bloklanabileceğini gösterir. Beyinde; oksitosin etkisini göstermek için oksitosin antagonisti kullanıldığında etkisi sadece hamile veya laktasyondaki sıçanlarda görülmüştür. Beyin oksitosin sisteminin dişilerde peripartum dönemde aktif olduğu ve anksiyolitik etki göstermesi için ön koşul olarak peripartum dönemde olması gerektiğine dair veriler bulunmaktadır (51, 88).

Yaptığımız çalışmada oksitosin antagonisti uygulamasının anksiyete testinde stres düzeyini arttırdığı ama overektomi uygulananlarda azaldığını gözlemledik. Böylece over kaynaklı olmayan oksitosini inhibe ederek anksiyete düzeyini arttırdık ve 3 aylık nullipar sıçanlarda over kaynaklı olmayan oksitosinin kullanılabileceğini ortaya koyduk. Oksitosin

antagonisti kullandığımız gruplara bakarsak; genel anlamda mifepriston ile zıt etkiler gösterdiğini ortaya koymuş olduk. Mifepriston kullanımında oksidatif hasarda azalmayla birlikte antioksidan miktarında azalma görüldü. Bu da hasarı azaltmak için antioksidanların kullandığını ortaya koymaktadır. Overektomi uyguladığımız grupta kas ve mide dokularında MPO ve LP miktarında sedanter gruba göre artış görülürken beyin ve kolon dokularında azalma gözlemlendi.

Bu bulgular ışığında; oksitosin reseptör antagonisti kullandığımız gruplarda kortizol düzeylerinde düşme gözlenirken, GSH gibi antioksidan miktarlarında artış bulunmuştur. Önceki çalışmalardan da over kaynaklı olmayan oksitosinin kompleks stres yanıtında nöronal yanıtı ve HPA aksının aktivasyonunu indüklediği bilinmektedir (23). Aynı zamanda serum kortizol düzeylerinde overektomi uygulaması ile birlikte anlamlı bir değişiklik yapmadığını gözlemledik. Fakat hole-board testine göre overektomi uygulaması ile birlikte anksiyete düzeyinin yükseldiğini bulduk. Önceki çalışmalardan da bilindiği gibi oksitosinin fiziksel, duygusal ve farmakolojik gibi çok çeşitli stresörlere karşı HPA aksını inhibe ettiği görülmüştür (83).

Sonuç olarak; orta derecede yüzme egzersizi olasılıkla antioksidan enzimleri uyarıcı etkileri ile kronik strese bağlı olarak çeşitli dokularda gelişen inflamatuvar yanıtı hafifletmekte ve over hormonlarının yokluğunda bu koruyucu etki daha da baskın rol almaktadır. Özellikle over hormonlarının yokluğunda, glukokortikoid ve oksitosin strese oksidan hasarda önemli düzenleyiciler olarak rol alabilmektedirler.

8. KAYNAKLAR

1. Akerlund M, Carlsson AM, Melin P, Trojnar J. (1995) The effect on the human uterus of two newly developed competitive inhibitors of oxytocin and vasopressin. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 64 (6): 499–504.
2. Azenabor AA, Hoffman-Goetz L. (1999) Intrathymic and intrasplenic oxidative stress mediates thymocyte and splenocyte damage in acutely exercised mice. *J Appl Physiol.* 86(6): 1823–1827.
3. Binder E, Droste SK, Ohl F, Reul JM. (2004) Regular voluntary exercise reduces anxiety-related behaviour and impulsiveness in mice, *Behavioural Brain Research.* 5:197-206.
4. Borer, Katarina T. (2005) Physical Activity in the Prevention and Amelioration of Osteoporosis in Women: Interaction of Mechanical, Hormonal and Dietary Factors, *Sports Medicine.* 35(9):779-830)
5. Bortz WM, Angwin P, Mefford IN. (1981) Catecholamines, dopamine and endorphin levels during extreme exercise. *New Eng J Med.* 305: 466–7.
6. Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JA. (2002) Exercise and the treatment of clinical depression in adults: recent findings and future directions. *Sports Med.* 32:741–60
7. Bruijnzell AW, Stamm, Wiegand M. Stress-induced sensitization of CRH-ir but not P-CEB-ir responsivity in the rat central nervous system. *Brain Res.* 27;908(2):187-96.
8. Brunton P.J, Russell J.A. (2008) The expectant brain: adapting for motherhood. *Nature Reviews Neuroscience.* 9: 11-25.

9. Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman (2001) Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci.* 21: 5678–5684.
10. Cetinel S, Hancıoğlu S, Sener E, Uner C, Kiliç M, Sener G, Yeğen BC. (2010) Oxytocin treatment alleviates stress-aggravated colitis by a receptor-dependent mechanism. *Regul Pept.* 160: 146- 52.
11. Chatzinikolaou A, Paltoglou G, Petridou A, Avloniti A, Jamurtas A, Goussetis E, Mitrakou A, Mougios V, Lazaropoulou C, Margeli A, Papassotiriou I, Mastorakos G. [javascript:AL_get\(this, 'jour', 'Stress.'\);](#)(2010) Acute resistance exercise results in catecholaminergic rather than hypothalamic-pituitary-adrenal axis stimulation during exercise in young men. *Stress.*28.
12. Chrousos GP. (1995) The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N. Engl. J. Med.*; 332: 1351–1362.
13. Chrousos, G.P. (1999) Reproductive placental corticotropin-releasing hormone and its clinical implications. *Am. J. Obstet. Gynecol.*180:249–250.
14. Columbia Laboratories, (2004) "Prometrium (progesterone)
15. Çelik A., Varol R., Onat T., Dağdelen Y., Tugay F. (2007). Akut egzersizin antioksidan sistem parametrelerine etkisi. *Spor metre beden eğitimi ve spor bilimleri dergisi.* 4: 167-172.
16. Neumann ID, Torner L, Wigger A. (2000) Brain oxytocin: differential inhibition of neuroendocrine stress responses and anxiety-related behaviour in virgin, pregnant and lactating rats. *Neuroscience.* 95: 567–575.
17. Davies KJA, Quintanilha AT, Brooks GA & Packer L (1982). Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 107, 1198–1205.
18. Dishman RK, Dunn AL.(1996) Increased open field locomotion and decreased striatal GABAA binding after activity Wheel running, *Physiol Behav.*60:699-705.

19. DeRijk R, Michelson D, Karp B, Petrides J, Galliven E, Deuster P, Paciotti G, Gold PW, Sternberg EM.(1997) Exercise and circadian rhythm-induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin-1 b (IL-1b), IL-6, and tumor necrosis factor-a (TNFa) production in humans: High sensitivity of TNFa and resistance of IL-6. *J Clin Endocrinol Metab.* 82: 2182–2191
20. Droste SK, Gesing A, Ulbricht S, Müller MB, Linthorst AC, Reul JM. (2003) Effects of long-term voluntary exercise on the mouse hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrinology.* 144: 3012- 23.
21. Ebner K, Bosch OJ, Kromer SA, Singewald N, Neumann ID. (2005) Release of oxytocin in the rat central amygdala modulates stress-coping behavior and the release of excitatory amino acids. *Neuropsychopharmacology.* 30: 223–230.
22. Exelgyn Laboratories. (2006) "Mifegyne UK Summary of Product Characteristics (SPC)".
23. Fediuc S, Campbell JE, Riddell MC. (2006) Effect of voluntary wheel running on circadian corticosterone release and on HPA axis responsiveness to restraint stress in Sprague-Dawley rats. *J Appl Physiol.* 100:1867-75.
24. Frisch RE, Gotz-Welbergen AV, McArthur JW, Albright T, Witschi J, Bullen B, Birnholz J, Reed RB, Hermann H. (1981) Delayed menarche and amenorrhea of college athletes in relation to age of onset of training. *JAMA;* 246: 1559-1563.
25. Gaetani G, Ferraris A, Rolfo M, Mangerini R, Arena S, Kirkman H. (1996) Predominant role of catalase in the disposal of hydrogen peroxide within human erythrocytes. *Blood.* 87: 1595–9.
26. Gomez-Cabrera MC, Borrás C, Pallardó FV, Sastre J, Ji LL, Viña J. (2005) Decreasing xanthine oxidase-mediated oxidative stress prevents useful cellular adaptations to exercise in rats. *J Physiol.* 567:113-20.

27. Gomez-Cabrera M.C, Borrás C, Pallardó F.V, Sastre J. (2005) Decreasing xanthine oxidase-mediated oxidative stress prevents useful cellular adaptations to exercise in rats. *J Physiol.* 15; 567.
28. Goodsell DS. (2007) Catalase, Molecule of the Month. RCSB Protein Data Bank. Retrieved.
29. Gourlay ML, Brown SA. (2004) Clinical considerations in premenopausal osteoporosis. *Arch Intern Med.* 164: 603-614.
30. Grondard C, Biondi O, Armand AS, Lecolle S, Della Gaspera B, Pariset C, Li H, Gallien CL, Vidal PP, Chanoine C, Charbonnier F. (2003) Regular exercise prolongs survival in a type 2 spinal muscular atrophy model mouse. *J Neurosci.* 25: 7615–7622.
31. Haack D, Luu H, Cho J, Michael J. (2008) Exercise reverses chronic stress-induced Bax oligomer formation in the cerebral cortex, *Neurosci Lett.* 438(3): 290–294.
32. Heinecke JW, Li W, Francis GA, Goldstein JA. (1993) Tyrosyl radical generated by myeloperoxidase catalyzes the oxidative cross-linking of proteins. *J Clin Invest;* 91: 2866-72.
33. Hill RA, Pompolo S, Jones ME, Simpson ER, Boon WC. (2004) Estrogen deficiency leads to apoptosis in dopaminergic neurons in the medial preoptic area and arcuate nucleus of male mice. *Mol. Cell. Neurosci;* 27 (4): 466–76.
34. Hoeksema S.N. (2002) Gender Differences in Depression. *Current Directions in Psychological Science.* 10: 173- 176
35. Jackson MJ. (1987) Muscle damage during exercise: possible role of free radicals and protective effect of vitamin E. *Proc Nutr Soc.* 46, 77–80.
36. Ji L. (2002) Exercise-induced modulation of antioxidant defense. *Ann N Y Acad Sci.* 959: 82–92.
37. Ji LL. (2001) Exercise at old age: Does it increase or alleviate oxidative stress?. *Ann N Y Acad Sci.* 928: 236–247.

38. Ji LL. (2000) Free radicals and antioxidants in exercise and sports. In: Garrett WE, Kirkendall DT, eds. Exercise and sport science. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 299–317.
39. Ji LL. (1993) Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Med Sci Sports Exerc.* 25: 225–231.
40. Johnson LR. (2003) Essential medical physiology, Chapter 63 Exercise, 3rd edition Elsevier..
41. Jürimäe T, Jürimäe J, Leppik A, Tafeit E, Kums T. (2010) Relationships between adiponectin, leptin, and blood lipids in physically active postmenopausal females. *Am J Hum Biol.* 22(5):609-12.
42. Kalantaridou SN, Makrigiannakis A, Zoumakis E, Chrousos GP. (2004) Stress and the female reproductive system. *J Reprod Immunol.* 2:61-8.
43. Kamal EH, Gold PW, Chrousos GP.(2001) Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 30: 695-728.
44. Karolkiewicz J, Szczesniak L, Deskur-Smielecka E, Nowak A, Stemplewski R, Szeklicki R. (2003) Oxidative stress and antioxidant defense system in healthy, elderly men: Relationship to physical activity. *Aging Male.* 6(2):100–105.
45. Kerfoot EC, Agarwal I, Lee HJ, Holland PC. (2007) Control of appetitive and aversive taste-reactivity responses by an auditory conditioned stimulus in a devaluation task: FOS and behavioral analysis. *Learn Mem.*14(9):581-9.
46. Keul J,DollE (1972) Oxidative energy supply. Energy metabolism of human muscle. *Karger.* 17–22.
47. Kirschaum, C, Schommer N., Federenko J. (1996) Short term estradiol treatment enhances pituitary-adrenal axis and sympathetic response to psychosocial stres in healty young men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 3639-3643.

48. Kirschbaum, C, Schmidt N, Reinwald D, Hellhammer H. (1999) Psychological and endocrine response to psychosocial stress and dexamethasone/ corticotropin- releasing hormone in healthy postmenopausal women and young controls, the impact of age and two week estradiol treatment. *Neuroendocrinology*. 70: 422- 430.
49. Kuriyama H, Shibasaki T. (2004) Sexual differentiation of the effects of emotional stress on food intake in rats. *Neuroscience*. 124(2):459-65.
50. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS. (2009) Oxytocin; the great facilitator of life. *Neurobiology*.; 88 (2): 127–51.
51. Lonstein JS. (2007) Regulation of anxiety during the postpartum period. *Front Neuroendocrinol*. 28: 115–141.
52. Losos, Jonathan B, Raven, Peter H, Johnson, George B, Singer, Susan R. (2002) *Biology*. New York: McGraw-Hill. 1207–09.
53. Lu N.Z, Bethea CL. (2002) Ovarian steroid regulation of 5-HT_{1A} receptor binding and G protein activation in female monkeys. *Neuropsychopharmacology*. 27: 12-24.
54. Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NP, Thakur M, McEwen BS, Hauger RL, Meaney MJ. (1998) Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci*.1:69-73.
55. Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NP, Thakur M, McEwen BS, Hauger RL, Meaney MJ. (1998) Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci*. 1(1):69-73.
56. Marcus R, Drinkwater B, Dalsky D. (1992) Osteoporosis and exercise in women. *Med. Sci. Sports Exerc*. 24: 301-307.
57. Marques CM, Nascimento FA, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguilu MB. (2006) Exercise training attenuates cardiovascular adverse remodeling in adult ovariectomized spontaneously hypertensive rats. *Menopause*. 13(1):87-95.

58. Márquez C, Nadal R, Armario A. (2006) Influence of reactivity to novelty and anxiety on hypothalamic-pituitary-adrenal and prolactin responses to two different novel environments in adult male rats. *Behav Brain Res.* 168(1):13-22.
59. Mastaloudis A, Leonard SW, Traber MG. (2001) Oxidative stress in athletes during extreme endurance exercise. *Free Radic Biol Med.* 31: 911–922.
60. Mastorakos G, Pavlatou M, Kandarakis E, Chrousos C.P. (2005) Exercise and the Stress System. *Hormones.* 4: 73-89.
61. Mechoulam R, Brueggemeier RW, Denlinger DL. (2005) Estrogens in insects. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 40 (9): 942–944.
62. Moran DS, Kenney WL, Pierzga JM, Pandolf KB. (2002) Aging and assessment of physiological strain during exercise-heat stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 282(4):R1063-9.
63. Neumann ID, Torner L, Wigger A. (2000) Brain oxytocin: differential inhibition of neuroendocrine stress responses and anxiety-related behaviour in virgin, pregnant and lactating rats. *Neuroscience.* 95: 567–575.
64. Nussey S, Whitehead S, Saffron A. (2001) *Endocrinology: an integrated approach.* Oxford: British Institute of Organ Studies. ISBN 1-85996-252-1.
65. Ohl F, Sillaber I, Binder E, Keck ME, Holsber F. (2001) Differential analysis of behavior and diazepam-induced in C57BL/6N and BALB/c mice using the modified hole board test. *J Psychiatry Res.* 35:147-54.
66. Oosthuyse T, Bosch T, Andrew N. (2010) The Effect of the Menstrual Cycle on Exercise Metabolism: Implications for Exercise Performance in Eumenorrhoeic Women. *Sports Medicine.* 40: 207-227.
67. Palazzetti S, Richard MJ, Favier A, Margaritis I. (2003) Overloaded training increases exercise induced oxidative stress and damage. *Can J Appl Physiol.* 28(4): 588–604.

68. Park E, Chan O, Li Q, Kiraly M, Matthews SG, Vranic M, Riddell MC. (2005) Changes in basal hypothalamo-pituitary-adrenal activity during exercise training are centrally mediated. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 289: R1360-71.
69. Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, De Tata V, Casini AF. (2003) The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol.* 66 (8):1499–503.
70. Raggenbass M. (2001) Vasopressin- and oxytocin-induced activity in the central nervous system: electrophysiological studies using in-vitro systems. *Neurobiology.* 64: 307–326.
71. Ramel A, Wagner KH, Elmadfa I. (2004) Correlation between plasma noradrenaline concentrations, antioxidants and neutrophil counts after submaximal resistance exercise in men. *Br J Sports Med.* 38(5):E22.
72. Ramel A, Wagner KH, Elmadfa I. (2004) Correlations between plasma noradrenaline concentrations, antioxidants, and neutrophil counts after submaximal resistance exercise in men. *Br J Sports Med.* 38:e22.
73. Hill RA, Pompolo S, Jones ME, Simpson ER, Boon WC. (2004) Estrogen deficiency leads to apoptosis in dopaminergic neurons in the medial preoptic area and arcuate nucleus of male mice. *Mol. Cell. Neurosci.* 27 (4): 466–76.
74. Reid RL, Hoff JD, Yen SS, Lee CH. (1981) Effects of exogenous beta h-endorphin on pituitary hormone secretion and its disappearance rate in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 52: 1179–83.
75. Scientific Advisory Committee. (2006) Alternatives to HRT for the management of symptoms of the menopause. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 6-7
76. Scott F. (2000) Gilbert; with a chapter on plant development by Susan R. Singer *Developmental Biology*, Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates.
77. Seguí J, Gironella M, Sans M, Granell S, Gil F, Gimeno M, Coronel P, Piqué JM, Panés J. (2004) Superoxide dismutase ameliorates TNBS-induced colitis by reducing

- oxidative stress, adhesion molecule expression, and leukocyte recruitment into the inflamed intestine. *J. Leukoc. Biol.* 76: 537–44.
78. Snow-Harter C, Marcus R. (1991) Exercise, bone mineral density and osteoporosis. *Exerc. Sports Sci. Rev*; 19: 351-388.
79. Subudhi AW, Davis SL, Kipp RW, Askew EW. et al. (2001) Antioxidant status and oxidative stress in elite alpine ski racers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 11:32–41.
80. Svensson MB, Ekblom B, Cotgreave IA, Norman B, Sjöberg B, Ekblom O, Sjödin B, Sjödin A. (2002) Adaptive stress response of glutathione and uric acid metabolism in man following controlled exercise and diet. *Acta Physiol Scand.* 176: 43–56.
81. Taylor SE, Gonzaga GC, Klein LC, Hu P, Greendale GA, Seeman TE. (2006) Relation of oxytocin to psychological stress responses and hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity in older women. *Psychosom. Med.* 68:238- 45.
82. Traustadóttir T, Bosch PR, Cantu T, Matt KS. (2004) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response and recovery from high-intensity exercise in women: effects of aging and fitness. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(7):3248-54
83. Traustadóttir T, Bosch PR, Matt KS. (2005) The HPA axis response to stress in women: effects of aging and fitness. *Psychoneuroendocrinology.* 4:392-402
84. Vegetti W, Alagna F. (2006) FSH and folliculogenesis: from physiology to ovarian stimulation". *Reproductive biomedicine.* 12(6): 684- 694
85. Walz W. (2005) Integrative Physiology in the proteomics and post-genomics age. Humana Press Inc. Totowa, New Jersey.
86. Wathes D, Claire, Swann RW. (1982) Is oxytocin an ovarian hormone?. *Nature.* 297: 225- 227.
87. William R. C, Thomas L, Jack M, George and Jacobowitz D.M. (1978) Changes in pituitary oxytocin and vasopressin during the estrous cycle and after ovarian hormones: Evidence for mediation by norepinephrine. *Life Sciences.* 23: 2579-2586.

88. Windle RJ, Kershaw YM, Shanks N, Wood SA, Lightman SL, Ingram CD. (2004) Oxytocin attenuates stress-induced c-fos mRNA expression in specific forebrain regions associated with modulation of hypothalamo-pituitary- adrenal activity. *J Neurosci.* 24: 2974–2982.
89. Yang SC, Chen CY, Liao YH, Lin FC, Lee WC, Cho YM, Chen MT, Chous CH, Kuo CH. (2005) Interactive effect of an acute bout of resistance exercise and dehydroepiandrosterone administration on glucose tolerance and serum lipids in middle aged women. *Chin J Physiol.* 48:23–29
90. Yayou K, Ito S, Kasuya E, Sutoh M, Ohkura S, Okamura H. (2008) Intracerebroventricularly administered oxytocin attenuated cortisol secretion, but not behavioral responses, during isolation in Holstein steers. *J Vet Med Sci.* 70: 665- 71.
91. Young E. A, Midgley NE, Carlson NE, Brown MB. (2000) Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch. Gen. Psychiatry.* 57: 1157-1162.

9.1. ETİK KURUL ONAYI



**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURULU
PROJE ONAY FORMU**

PROJENİN ADI : Orta derecede egzersizin kronik stres yanıtına etkisi ve bu etkide over hormonlarının rolü

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ : Prof. Dr. Berrak Yeğen

PROJEDEKİ ARAŞTIRICILAR : Gülsün Memi

PROJENİN YÜRÜTÜLECEĞİ LABORATUVAR : M.Ü. Tıp Fak. Fizyoloji AD

ONAY TARİHİ VE ONAY SAYISI : 16.04.2009-21.2009.mar

Sayın : Prof. Dr. Berrak Yeğen

Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'na " Orta derecede egzersizin kronik stres yanıtına etkisi ve bu etkide over hormonlarının rolü " isimli projeniz"Hayvan Deneyleri Etik Kurulu " tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Çalışmalarınızda başarılar dileriz.

Doç.Dr. Zafer GÖREN
Hayvan Deneyleri Etik Kurul
Yürütücü Sekreteri

Not: Deneylerin yapılması sırasında ortaya çıkan zorluklar, deney protokolünde yapılması gereken değişiklikler, "Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulu'na" bildirilmelidir. Bütün yazışmalarda, proje onay tarihi ve onay sayısı belirtilmelidir. Araştırmacıların proje ile yapılan bütün yayınlarda proje onay tarih ve numarası belirtilmelidir.

9.2. PROJE ONAY FORMU



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

Sayı : B.30.2.MAR.0.70.00.03/363
Konu : Proje Hk.

Istanbul, 22/10/2009

Sayın Prof. Dr. Berrak Yeğen
M.Ü. Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

SAG-C-YLP-211009-0304 nolu "Orta Derecede Egzersizin Kronik Stres Yanıtına Etkisi ve Bu Etkide Over Hormonlarının Rolü" başlıklı projeniz Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun 21.10.2009 tarih ve 10/2009 sayılı toplantısında değerlendirilmiş olup, bütçe olanakları ve nakit imkanları doğrultusunda 7.500.TL ile desteklenmesine ve tahakkuk ettirilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve 15 gün içerisinde sözleşme imzalamak için Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı'na başvurmanızı saygılarımla rica ederim.


Prof. Dr. Sevim Rollas
Birim Koordinatörü

9.3. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Gülşin	Soyadı	MEMİ
Doğum Yeri	Kahta/ ADIYAMAN	Doğum Tarihi	17/06/1983
Uyruğu	T.C	Tel	0505 320 08 14
E-mail	glarmemi@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Merun Olduğu Kurumun Adı	Meruniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi	2010
Lisans	Marmara Üniversitesi	2006
Lise	Kahta İHL	2001

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Hemşire	İstanbul Üniversitesi	4
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	İyi	İyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu*								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL İBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	53-52							

* Başarılı bir birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

* KPDS : Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS : Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS : International English Language Testing System; TOEFL İBT : Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eğit. Ağrılık	Sözel
ALES Puanı	82.107	81.605	82.440
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Mikrosoft Office	Çok iyi
AOVA	Çok iyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

ULUSAL VE ULUSLARASI KONGRELERDE SUNULAN POSTERLER VE SÖZLÜ BİLDİRİLER

Östrojenin Deneysel Kolit Modelindeki Anti-inflamatuvar Etkisinde -beta Reseptörlerinin Rolü, **Memi G**, Özdemir Z.N, Ercan F, Yeğen B.Ç, poster sunumu, XXXIV. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Erzurum, TÜRKİYE, (2008).

Yanığa bağlı gelişen hiperaljezide santral ve periferik oksitosin tedavisinin etkisi, Özdemir Z.N, **Memi G**, Darıcı F, Azizoglu I, Kaya T, Özdil T, Ercan F, Yeğen B.Ç, poster sunumu, XXXIV. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Erzurum, TÜRKİYE, (2008).

Mide Ülserinde Östrojenin Anti-inflamatuvar Etkisinin Araştırılması: Östrojen-beta Reseptörlerinin Rolü, Özdemir Z.N, **Memi G**, Ercan F, Yeğen B.Ç, poster sunumu, XXXIV. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Erzurum, TÜRKİYE, (2008).

Glucagon like peptide-2 do not alter severity of carrageenan induced knee arthritis but hastens accompanying intestinal inflammation in rats, Kocakaya O, **Memi G**, Özdemir Z.N, İmeryüz N, IUPS, Kyoto, JAPONYA, (2009).

Egzersiz indometazin ile oluşturulan mesane inflamasyonuna etkisi ve oksitosin reseptörünün olası rolü. Aydın M.Ş, Şahin E, Taban H, Pınar E, Özdemir M, **Memi G**, Şener G, Yeğen B.Y, Çetinel Ş, 19. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi, Trabzon, TÜRKİYE, (2009).

İndometazin ile indüklenen mide ülserinde egzersizin iyileştirici etkisi ve oksitosin reseptörlerinin koruyucu rolü, **Memi G**, Pınar E, Yurul G, Taban H, Özdemir M, Çetinel Ş, Yarat A, Şener G, Yeğen B.Y, Sözlü sunum, 35. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Ankara, TÜRKİYE, (2009).

İntragastrik balon uygulamasının mide boşalma hızı ve mide motilitesini düzenleyen mekanizmalar üzerine etkisi, **Memi G**, Özdemir Z.N, Yeğen C, Yeğen B.Ç, Yavuz Y, Poster sunum, 35. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Ankara, TÜRKİYE, (2009).

Estrogens possess anti-inflammatory effect in ulcer and colitis via both estrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta, Özdemir Z.N, **Memi G**, Çetinel Ş, Yeğen B.Y, poster sunumu, IUPS. Kyoto, JAPONYA, (2009).

The effect of chronic swimming exercise on several target tissues of the stressed female rats with or without functioning ovarian hormones; the role of HPA axis, **Memi G**, Özgür S, Yarat A, Yeğen B Ç, poster sunumu, 3rd International congress on the cell membranes and oxidative stres, Isparta, Türkiye, (2010).

Effect of intragastric prostheses on gastric emptying and motility, Yavuz Y, **Memi G**, Özdemir Z N, Yeğen C, Yeğen BY, Surgery for obesity and related disease congress, Poster sunumu, Las Vegas, USA, (2010).