

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜZME ANTRENMANI UYGULANAN SIÇANLARDA
CURCUMİN'İN KARACİĞER VE KAS DOKUSU ÜZERİNE
ETKİLERİ

Aşkın ŞENTÜRK
ORCID: 0000-0002-4549-7626

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
Egzersiz Fizyolojisi Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

İZMİR

AĞUSTOS 2024

TEZ KODU: DEU.HSL.PhD 2018970034

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜZME ANTRENMANI UYGULANAN SIÇANLARDA
CURCUMİN'İN KARACİĞER VE KAS DOKUSU ÜZERİNE
ETKİLERİ

Aşkın ŞENTÜRK
ORCID: 0000-0002-4549-7626

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
Egzersiz Fizyolojisi Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Müge KİRAY
ORCID: 0000-0001-5072-0100

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından
TDK-2022-2646 no ile desteklenmiştir.

İZMİR
AĞUSTOS 2024

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “**Yüzme Antrenmanı Uygulanan Sıçanlarda Curcumin’in Karaciğer ve Kas Dokusu Üzerine Etkileri**” başlıklı doktora tezim için elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Aşkın ŞENTÜRK

12.07.2024

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm sürecinde benden desteğini esirgemeyen, her daim çözüm odaklı yaklaşımı ile bir danışmandan çok daha fazlası olan, değerli danışmanım; Prof. Dr. Müge KİRAY hocama, laboratuvar analizlerinde ve uygulama süreçlerinde çalışmanın iş yükünü ciddi oranda hafifleten, her daim desteklerini aldığım değerli arkadaşlarım ve hocalarım; Dr. Bahar DALKIRAN'a ve Burcu AÇIKGÖZ'e, çalışmanın sakrifikasyon aşamasındaki destekleri ve emekleri için kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Amaç KİRAY, Doç. Dr. İlkay AKSU ve Dr. Talha Başar KOÇ'a, tez çalışmasının tüm sürecinde destekleyici yaklaşımlarda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Osman AÇIKGÖZ ve Prof. Dr. Hüsnü Alper BAĞRIYANIK'a, süreç boyunca sağladığı desteklerden dolayı kıymetli hocam Prof. Dr. Bergün MERİÇ BİNGÜL'e, tez çalışmasının başlangıcından sonuna dek bizlere elinden gelen her türlü yardımı sağlayan, anabilim dalımızın kıymetli çalışanı Ferhan ORAL'a, canı gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne dek sürdürmüş olduğum eğitim hayatında, şahsıma değerli bilgi ve birikimleri ile katkıda bulunmuş, değer katmış kıymetli hocalarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Beni her daim koşulsuz destekleyen ve seven, kıymetli aileme, güzel yaklaşımları ile hayatıma anlam katan dostlarım ve sevdiklerime de teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kaslar	4
2.2. İskelet Kasının Yapısı.....	4
2.3. İskelet Kasının Kasılma Mekanizması	6
2.4. Kas Lif Tipleri	6
2.5. Egzersiz.....	8
2.5.1. Yüzme Antrenmanı.....	9
2.6. Egzersizde Enerji Sistemleri.....	10
2.7. Karaciğerin Yapısı	11
2.7.1. Antrenman ve Karaciğer.....	12
2.7.2. Serbest Radikaller.....	13
2.7.3. Oksidatif Stres	15
2.7.4. Antioksidan Sistemler.....	16
2.8. Egzersiz ve Oksidatif Stres.....	18
2.9. Curcumin	21
2.9.1. Curcumin'in Kimyasal Yapısı	21
2.9.2. Curcumin Metabolizması.....	22
2.9.3. Curcumin'in Biyolojik Etkileri.....	23
2.10. Egzersiz ve Curcumin.....	24
2.11. Sirtuinler	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28

3.1. Araştırmanın Tipi.....	28
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	28
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	28
3.4. Çalışma Materyali.....	28
3.5. Araştırmanın Değişkenleri.....	28
3.6. Veri Toplama Araçları.....	29
3.6.1. Curcumin Uygulaması.....	30
3.6.2. Yüzme Antrenmanı Uygulaması	30
3.6.3. Tüketici Yüzme Testi	31
3.6.4. Kavrama Kuvveti Testi.....	32
3.6.5. Dokuların Elde Edilmesi.....	32
3.6.6. Biyokimyasal Değerlendirme	32
3.6.6.1. Laktat Düzeyi Ölçümü.....	33
3.6.6.2. SIRT1 Ölçümü.....	33
3.6.6.3. TNF- α Ölçümü	34
3.6.6.4. MDA Ölçümü	35
3.6.6.5. GSH Ölçümü	37
3.6.6.6. Total Protein Ölçümü	37
3.7. Araştırma Planı	38
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi.....	39
3.9. Araştırmanın Kısıtlılıkları.....	39
3.10. Etik Kurul Onayı.....	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Grupların Vücut Ağırlığı Bulguları	40
4.2. Grupların Kavrama Kuvveti Bulguları	41
4.3. Grupların Tükenme Süresi Bulguları.....	44
4.4. Grupların Laktat Düzeyi Bulguları.....	45
4.5. Grupların MDA Düzeyi Bulguları.....	46
4.6. Grupların GSH Düzeyi Bulguları	47
4.7. Grupların SIRT1 Düzeyi Bulguları	48

4.8. Grupların TNF- α Düzeyi Bulguları	49
5. TARTIŞMA.....	51
5.1. Vücut Ağırlığı.....	52
5.2. Kavrama Kuvveti.....	53
5.3. Tükenme Zamanı	55
5.4. Laktat Düzeyi.....	57
5.5. MDA Düzeyi	60
5.6. GSH Düzeyi.....	64
5.7. SIRT1 Düzeyi	66
5.8. TNF- α Düzeyi.....	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
7. KAYNAKLAR	73
8. EKLER	91

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Kas lif tiplerinin özellikleri.....	8
Tablo 2. Antioksidanlara ilişkin örnek bir tablo	17
Tablo 3. Araştırma Planı ve Takvimi.....	38
Tablo 4. Grupların ağırlık değişimi (g, ortalama $\pm$ standart hata)	40
Tablo 5. Kavrama kuvveti verileri (ortalama $\pm$ standart hata).....	42
Tablo 6. Tükenme süreleri (s, ortalama $\pm$ standart hata)	44
Tablo 7. Laktat düzeyleri (mmol/L, ortalama $\pm$ standart hata)	45
Tablo 8. Sirtuin düzeyleri	48
Tablo 9. TNF- α düzeyleri	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Kas lifinin yapısı	5
Şekil 2. Proje akış şeması	29
Şekil 3. Tüketici yüzme testi görseli	31



GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Grafik 1. Vucüt ağırlığı değişimi (g).....	41
Grafik 2. Grupların kavrama kuvveti (N).....	43
Grafik 3. Grupların relatif kavrama kuvveti (N/g)	44
Grafik 4. Grupların laktat düzeyi (mmol/L)	45
Grafik 5. Grupların MDA düzeyleri (µM/mg protein).....	46
Grafik 6. Grupların GSH düzeyleri (µM/mg protein)	47
Grafik 7. Grupların SIRT1 düzeyi (µM/mg protein).....	49
Grafik 8. Grupların TNF-α düzeyi (ng/mL)	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	Adenozin Difosfat
ATP	Adenozin Trifosfat
BCA	Bisinkoninik Asit
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
CAT	Katalaz
CCM	Curcumin
CK	Kreatin Kinaz
GSH	Glutasyon
IL-6	İnterlökin-6
LDH	Laktat Dehidrojenaz
MDA	Malondialdehit
NF-kB	Nükleer Faktör Kappa B
Nrf2	Nükleer Faktör Eritroid 2 İle İlişkili Faktör 2
PGC-1 α	Peroksizom Proliferatörü İle Aktive Olan Reseptör Gama Koaktivatör 1- α
Pi	Yüksek Enerjili Fosfat
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RONs	Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri
SIRT1	Sirtuin-1
SOD	Süperoksit Dismutaz
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
Y	Yüzme
$\dot{V}O_{2maks}$	Maksimal Oksijen Tüketimi

YÜZME ANTRENMANI UYGULANAN SIÇANLARDA CURCUMİN'İN KARACİĞER VE KAS DOKUSU ÜZERİNE ETKİLERİ

Doktora Tezi

Aşkın ŞENTÜRK

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, yüzme antrenmanı uygulanan sıçanlarda Curcumin'in sistemik inflamasyon, laktat düzeyi, karaciğer ve kas dokularındaki inflamasyon ve oksidatif stres üzerine etkilerini ve Sirtuin-1 (SIRT1) düzeyleri ile ilişkisini incelemektir.

Çalışma kapsamında 6 haftalık Sprague-Dawley dişi sıçanlar; I; kontrol, II; curcumin (CCM), III; yüzme (Y) ve IV; yüzme+curcumin (Y+CCM) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. II ve IV. gruptaki sıçanlara 5 hafta süresince 50 mg/kg/g dozunda CCM intragastrik gavaj yoluyla uygulandı. III. gruptaki sıçanlara eş hacimde çözücü uygulandı. III. ve IV. gruptaki sıçanlara 3 gün ağırlıksız 10 dakika yüzme, 2 gün koşu bandında eğimsiz 10 m/dk hızında 10 dakika koşu olarak 1 haftalık adaptasyon antrenmanı uygulandı. 2, 3 ve 4. haftalarda sırasıyla sıçanlara vücut ağırlığının %2, %4 ve %6'sı oranında yük kuyruktan bağlanarak 10 dakikalık yüzme antrenmanları uygulandı. Son hafta %10'luk yük ile tüketici yüzme testi uygulandı, beşinci günde önce kavrama kuvveti testi yapıldı, ardından alınan tüketici yüzme süreleri, tükenme süresi olarak kaydedildi. Ölçümler, kan plazması, karaciğer ve gastrocnemius kası alınarak gerçekleştirildi. Kan laktat düzeyleri taşınabilir bir laktat cihazı ile ölçüldü. Oksidatif stres göstergesi olarak Malondialdehit (MDA) ve Glutatyon (GSH) düzeyleri ölçüldü. İnflamasyonla ilişkili sitokinlerden Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α), ELISA yöntemiyle ölçüldü. SIRT1 seviyeleri ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Y+CCM grubunun kavrama kuvveti Kontrol, Yüzme ve CCM gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek, CCM grubunun kavrama kuvveti Kontrol ve Yüzme gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek ölçüldü. Tüketici yüzme testinde, Yüzme ve

Y+CCM grupları arasında tükenme zamanı bakımından anlamlı fark görülmedi. Y+CCM grubunun laktat seviyeleri Kontrol, Yüzme ve CCM gruplarına göre daha yüksek bulundu. MDA seviyeleri karaciğerde Kontrol grubunda, Yüzme, CCM ve Y+CCM gruplarına göre daha düşük, kas dokusunda CCM ve Y+CCM gruplarında Kontrol ve Yüzme gruplarına göre daha yüksek bulundu. GSH seviyeleri karaciğerde Kontrol grubunda diğer gruplara göre daha yüksek, kas dokusunda ise CCM ve Y+CCM gruplarında Kontrol ve Yüzme gruplarına göre daha yüksek bulundu. Karaciğerde Kontrol grubunun SIRT1 seviyeleri, Yüzme ve Y+CCM gruplarına göre daha yüksek bulundu. TNF- α seviyeleri Yüzme grubunda Kontrole göre daha yüksek, Y+CCM grubunda Yüzme grubuna göre daha düşük bulundu.

Sonuç olarak sıçanlarda CCM alımı ve yüzme antrenmanı, sadece yüzme antrenmanı yapma durumuna kıyasla tüketici egzersiz modelinde tükenme zamanı bakımından bir farklılık göstermemektedir. CCM alımı sıçanlarda relatif kavrama kuvvetini arttırmaktadır. CCM alımı tüketici egzersiz modelinde SIRT1 seviyelerini etkilemeden, kısmen antioksidatif etki ve antiinflamatuvar etki göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Curcumin, egzersiz, oksidatif stres, TNF- α , SIRT1

Tezin Sayfa Adedi: 90

Danışman: Prof. Dr. Müge KIRAY

EFFECTS OF CURCUMIN ON LIVER AND MUSCLE TISSUE IN SWIMMING-TRAINED RATS

Doctorate Thesis

Aşkın ŞENTÜRK

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HEALTH SCIENCE INSTITUTE

Department of Physiology

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effects of curcumin on systemic inflammation, lactate level, inflammation and oxidative stress in liver and muscle tissues and its relationship with Sirtuin-1 (SIRT1) levels in rats subjected to swim training.

Within the frame of the study, 6-week-old female Sprague-Dawley rats were divided into 4 groups as I; control, II; curcumin (CCM), III; swimming (Y) and IV; swimming+curcumin (Y+CCM). Rats in groups II and IV were administered CCM at a dose of 50 mg/kg/g by intragastric gavage for 5 weeks. An equal volume of solvent was administered to rats in group III. The rats in groups III and IV were subjected to a 1 week adaptation training consisting of 3 days of 10 mins of non-weighted swimming and 2 days of 10 mins of running on a treadmill at a speed of 10 m/min without incline. In the 2nd, 3rd and 4th weeks, rats were subjected to 10 mins swim training with a load of 2%, 4% and 6% of their body weight, respectively. In the last week, exhaustive swim test with 10% load was performed, on the fifth day, the grip strength test was performed first, and then the exhaustive swim times were recorded as the time to exhaustion. Measurements were performed on blood plasma, liver and gastrocnemius muscle. Blood lactate levels were measured with a portable lactate device. Malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) levels were measured as an indicator of oxidative stress. TNF- α , a cytokine associated with inflammation, was measured by ELISA method. SIRT1 levels were measured by ELISA method.

The grip strength of the Y+CCM group was significantly higher than the Control, Y and CCM groups, and the grip strength of the CCM group was significantly higher than the Control and Y groups. In the exhaustive swim test, there was no significant difference in time to exhaustion between the Y and Y+CCM groups. Lactate levels of the Y+CCM group were higher than the Control, Y and CCM groups. MDA levels were lower in the liver in the Control group compared to the Y, CCM and Y+CCM groups, and higher in the muscle tissue in the CCM and Y+CCM groups compared to the Control and Y groups. GSH levels were higher in the liver in the Control group compared to the other groups, and higher in the muscle tissue in the CCM and Y+CCM groups compared to the Control and Y groups. SIRT1 levels in the liver were higher in the Control group than in the Y and Y+CCM groups. TNF- α levels were higher in the Y group compared to the Control and lower in the Y+CCM group compared to the Y group.

In conclusion, CCM intake and swim training do not show any differences with regard to time to exhaustion in the exhaustive exercise model compared to only swim training in rats. CCM intake increases relative grip strength in rats. CCM intake shows partial antioxidative and anti-inflammatory effects in the exhaustive exercise model without affecting SIRT1 levels.

Key words: Curcumin, exercise, oxidative stress, TNF- α , SIRT1

Page Number: 90

Advisor: Prof. Dr. Mge KİRAY

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Düzenli ve orta yoğunluklu egzersiz, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve diyabet gelişme riskinin azaltılması gibi genel sağlık düzeyine ilişkin önemli etkilere sahiptir. Bununla birlikte, uzun süreli ve yoğun/tüketici egzersiz laktat dehidrojenaz (LDH) ve kreatin kinaz (CK) aktivite düzeylerindeki artışla, kasta doku hasarı, oksidatif stres ve yorgunluğa neden olabilmektedir. Fiziksel yorgunluğa bağlı olarak sportif performansta bozulma gözlenmektedir. Yorgunluğun gelişiminde rol oynayan önemli mekanizmalardan biri glikojenin tükenmesidir. Bu tükenme yoğun/tüketici egzersiz düzeyi ile paralellik göstermektedir. Egzersiz şiddeti arttıkça vücutta laktik asit ve amonyak gibi metabolik ürünlerin üretimi ve birikim düzeyi de artmaktadır. Yoğun egzersiz, vücudun oksidasyon ve anti-oksidasyon sistemleri arasında bir dengesizliğe neden olabilir. Ayrıca, akut yoğun/tüketici egzersiz, oksidatif stres ile ilişkili hücre sinyalleri oluşturan sistemik sitokin dengesinde değişime neden olmaktadır. Örneğin, %70 $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ (Maksimal Oksijen Tüketimi) düzeyinin üzerindeki yoğunluklarda gerçekleştirilen fiziksel aktivite, TNF- α , interlökin-1 β ve interlökin-6 (IL-6) plazma düzeylerini artırır. Egzersize bağlı oluşan yorgunluktan kurtulmak, vücutta oluşan inflamatuvar hasarın onarılmasını ve egzersiz sırasında biriken metabolik ürünlerin tahliye edilmesini gerektirir (1,2).

Yorgunluk; halsizlik ve bitkinlikle birlikte meydana gelen karmaşık bir metabolik çıktıdır. Yorgunluk sırasında vücut, aktiviteleri başlatma veya sürdürmede zorluk yaşar. Kas gücünde ve dayanıklılığında azalma, motor beceri performansında azalma, fiziksel ve zihinsel işlevlerde azalma yorgunluğun yarattığı değişikliklerdir. Magnezyum, inorganik fosfatlar, laktat, reaktif oksijen türleri (ROS) gibi metabolik yan ürünlerin birikmesi, egzersiz sırasında yorgunluk artışına katkıda bulunabilir ve performans düzeyini kısıtlayabilir. Düzenli egzersiz, vücudun daha verimli çalışmasına yardımcı olurken, tüketici veya yüksek yoğunluklu egzersiz, ROS üretimine neden olarak oksidatif strese sebep olabilmektedir. İnsan üzerinde egzersize ilişkin metabolik yanıtlar dış (sıcaklık, nem, yükseklik) ve iç faktörlerdeki (genetik, antrenman durumu, beslenme düzeni vs) farklılıklar sebebiyle egzersizden ziyade sonuca birçok farklı parametre karışmaktadır. Bu

nedenle yalnızca egzersizle oluşan fizyolojik yanıtlar deney hayvanlarının model olarak kullanılması ile incelenebilmektedir (3,4).

Yorgunluk, dokulardaki enflamasyon düzeyi, metabolik durum ve kronik ağrı ile yakından ilişkilidir. Egzersiz sırasında, karaciğer ve kastaki glikojen kaynakları, fosfokreatin sistemi tarafından glikoza metabolize edilir. Glikoz, artan enerji ihtiyacını karşılamak adına daha fazla metabolize edilir. Sonuç olarak özellikle kaslarda laktik asit birikimi oluşur. Laktik asit birikimi kasılma mekanizmasını bozar ve kasta yorgunluğa yol açar. Bu nedenle, fiziksel yorgunluk, lipid peroksidler, laktat ve iyonları da içeren metabolik ürünlerin birikmesi sonucu performansın düşmesine neden olur. Yoğun egzersiz sırasında ROS birikimi hücre membranına zarar verir, lipid peroksidasyonu ve yorgunluğa neden olur. Bu nedenle, eksojen antioksidanlarla takviye, yoğun egzersiz sırasında vücut fonksiyonlarını yorgunluğa karşı korumak veya yorgunluğu geciktirmek için kullanılabilir. Ayrıca birçok şifalı bitkinin ve bunların polisakkaritler, alkaloidler ve polifenoller gibi antioksidan bileşenlerinin yüksek yoğunluklu egzersizden sonra oluşan ağrı, inflamasyon ve yorgunluğu azalttığı gösterilmiştir (5–7).

Karaciğer, uzun süreli ve tüketici egzersizden etkilenen en önemli organlardan biridir. Yoğun egzersiz sırasında ana enerji kaynağı olarak kullanılan karbonhidratlar karaciğer ve kasta depolanan glikojenden sağlanmaktadır. Glikojen depoları tüketici egzersize bağlı oluşan yorgunluk ile yakından ilişkilidir (8). Akut egzersiz karaciğerde lipid peroksidasyon ürünü olan Malondialdehit (MDA)'i artırırken, uzun süreli dayanıklılık egzersizi de karaciğerdeki oksidatif ve mitokondriyal stresi artırır. Ancak, uzun süreli şiddetli egzersizin sistemik inflamasyon ve oksidatif hasar üzerindeki negatif etkilerinden kaçınmak için gereken ideal egzersiz türü, yoğunluğu ve süresi hakkındaki sonuçlar çelişkilidir (1,9).

Zerdeçal; curcumin, demetoksicurcumin ve bisdemetoksicurcumin'den oluşan curcuminoidler olarak bilinen bir bileşik sınıfını içerir. Curcumin (zerdeçalda bulunan başlıca curcuminoid), zerdeçalın yaklaşık %2-5'ini içerir ve genellikle en aktif bileşeni olarak kabul edilir. Zerdeçalın terapötik etkilerinin çoğundan sorumludur (10).

Curcumin antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-proliferatif aktivitelere sahiptir. Curcumin, C ve E vitaminlerine eşdeğer antioksidan aktivite göstermektedir (11). Curcumin antioksidan özelliklere sahip olup, biyokimyasal bir antioksidan işlevi de görür, ayrıca hücrenin antioksidan savunmasını geliştirir. Curcumin, ROS oluşumunun neden olduğu yaşa bağlı hücresel hasarı azaltmak için büyük potansiyele sahip güçlü antioksidanlardan biridir. Curcuminin kimyasal yapısında fenolik grupların varlığı nedeniyle güçlü bir hidrojen veren antioksidan aktivite görülmektedir (12–14). Çeşitli araştırmalarda, curuminin lipid peroksidasyonunu önleyerek, değişken kanser türlerinde, glutatyon-s-transferaz, GSH, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidazın antioksidatif etkinliğini farklı organlar üzerinde arttırdığı bildirilmiştir (15,16).

Bu çalışmanın amacı yüzme antrenmanı uygulanan sıçanlarda Curcumin'in sistemik inflamasyon, laktat düzeyleri, karaciğer ve kas dokusunda inflamasyon ve oksidatif strese yönelik etkilerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kaslar

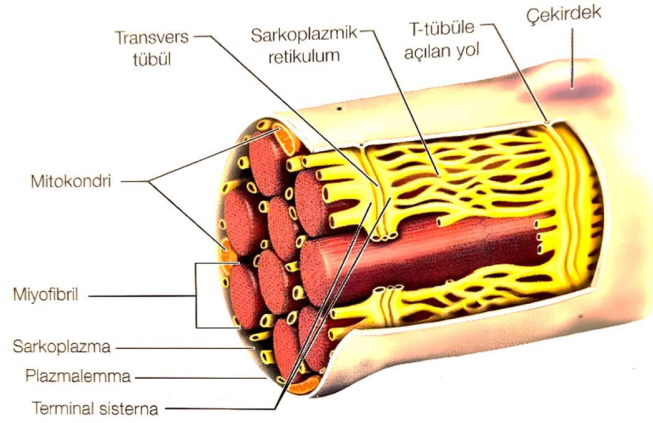
Kas, dokusu bakımından iskelet kası, kalp kası ve düz kas olmak üzere üç farklı sınıflamaya ayrılmaktadır. İnsan vücudundaki kasların yaklaşık olarak dağılımı; %40 iskelet kası, %10'luk bir oranda da düz kas ve kalp kasıdır (17). Sportif performansın mekanik indikatörlerinden olan kas iskelet sistemi, vücuttaki elzem doku ve organ sistemlerindendir.

Hareket ve kuvvet üretimi için özelleşmiş olan iskelet kasları, hareketi oluşturmalarının yanı sıra organları koruma, ısı oluşturma ve mekanik iş yapma özelliklerine de sahiptir. İskelet kasları, vücuttaki proteinlerin yarısından daha fazlasını içeriğinde barındırmaktadır (18). İskelet kasları aynı zamanda deri, kalp ve beyin gibi farklı dokular için karbonhidrat ve amino asit rezervi olup (19), açlık dönemlerinde kan glikoz seviyelerinin korunmasına katkı sağlar (20).

2.2. İskelet Kasının Yapısı

İskelet kası yaklaşık %75 su ve %20 protein içerir. Kalan %5'lik kısım ise inorganik tuzlar, yüksek enerjili fosfatlar, üre, laktat, kalsiyum, magnezyum, fosfor, enzimler, sodyum, potasyum, klorür iyonları, amino asitler, yağlar ve karbonhidratlardan oluşur (21). Kas lifleri, fasya adı verilen ince bağ doku zarları ile sarılmıştır. Tüm kas dokusunu saran fasya, epimisyum olarak bilinir. Epimisyum içinde, perimisyum olarak bilinen fibröz bir fasya kılıfında bir araya getirilmiş kas lifi demetleri bulunur. Perimisyum içinde de endomisyum adı verilen bir fasya ile sarılmış kas lifleri bulunur. Bir kas lifi, kas kasılmasını mümkün kılan, birbiriyle bağlantılı yapılar ve organellerden oluşan geniş bir ağdan meydana gelmektedir. Kasın en basit kasılma birimi olan sarkomer, uyarıldığında hareket üretebilecek temel unsurları içerir. Her kas lifi, birbirine paralel uzanan ve hücre boyunca çubuklar gibi uzunlamasına uzanan birkaç yüz ila birkaç bin iplik benzeri miyofibril içerir. Her bir miyofibril, uç uca veya seri olarak dizilmiş birbirinin devamında

aynı yapıda tekrarlayan sarkomerler içerir. Her sarkomerin içinde, kas liflerine çizgili görünümünü verecek şekilde düzenlenmiş, üst üste binen protein filamentleri olan miyofilamentler yer almaktadır. Kas lifindeki çizgiler, hücrenin uzunluğu boyunca değişen koyu ve açık renkte görünen bantların bir sonucudur. A bantları olarak adlandırılan koyu alanlar, esas olarak miyozin proteininden oluşan kalın filamentleri içerir. Açık alanlar veya I bantları, çoğunlukla aktin proteinlerinden oluşan ince filamentin bulunduğu yerdir. İnce filamentler ayrıca kalın filamentlerle üst üste geldikleri A bantlarına da uzanır. A bandı, sadece kalın filamentler içeren H bölgesi adı verilen daha açık bir merkez bölgeye sahiptir. Bu bölge daha açıktır çünkü ince filament bu alana uzanmaz ve kalın filament bu orta bölümde sadece miyozin kuyrukları içerir. H bölgesinin merkezinde, sarkomerin ortasında miyozin kuyruklarını uygun yerleşimde tutan M çizgisi bulunur. H bölgesi sadece dinlenme uzunluğundaki bir kas lifinde görülebilir. Her bir I bandının ortasından geçen yoğun bir Z çizgisi, miyofibrilleri sarkomerlere böler. Bu nedenle sarkomer, bir miyofibrilin iki Z çizgisi arasında bulunan kısmıdır. İnce filamentler doğrudan Z çizgilerine bağlanır (22). Kas lifinin yapısı Şekil.1’de sunulmuştur (23).



Şekil 1. Kas lifinin yapısı

2.3. İskelet Kasının Kasılma Mekanizması

Bir motor nöron innervasyonu ile başlayan ve kas kasılmasıyla sonuçlanan süreç uyarılma-kasılma eşleşmesidir. Kas kasılması bir alfa motor nöron innervasyonu ya da aksiyon potansiyeli ile başlar. Motor nörondan salıverilen asetilkolin kas hücresi zarında bulunan reseptörlerine bağlanarak hücre içine sodyum girişini sağlar (depolarizasyon). Hücre yeterince depolarize olduğunda, aksiyon potansiyeli oluşur ve kas kasılması gerçekleşir. Bir alfa motor nöron aktif olduğunda, motor ünitedeki tüm kas lifleri kasılmak üzere uyarılır. Aksiyon potansiyeli plazmalemma boyunca devam eder, daha sonra T-tübüller boyunca hareket eder ve depolanan kalsiyum iyonlarının sarkoplazmik retikulumdan salınmasını sağlar. Kalsiyum iyonları troponine bağlanır. Bu bağlanma ile troponin, tropomiyozini aktin üzerinde bulunan miyozin bağlanma noktalarından uzaklaştırır ve açılan bu kısımlara miyozin başlarının bağlanması mümkün olur. Aktin ile güçlü bir bağlanma oluşturan miyozin başı bükülme hareketi ile ince filament kalın filament üzerinde çeker. Miyozin başının bu hareketi güç vuruşu olarak adlandırılır. Kas kasılması için enerjiye ihtiyaç vardır. Miyozin başına bağlanan yüksek enerjili ATP (Adenozin trifosfat) molekülü, miyozin başında bulunan ATPaz enzimi ile ATP'yi ADP (Adenozin difosfat) ve Pi'ye (Yüksek enerjili fosfat) parçalayarak kasılma için gereken enerjinin oluşumunu sağlar. Nöromusküler kavşakta nöral aktivitenin durması kas kasılmasının sona erdiği anlamına gelir. Kalsiyum aktif olarak sarkoplazmadan dışarı pompalanır ve depolanması için tekrar sarkoplazmik retikulum içine alınır. Tropomiyozin, aktin molekülleri üzerindeki aktif bölgeleri kapatacak şekilde hareket ederek, miyozin başları ve bağlanma bölgeleri arasındaki etkileşimi azaltır. Kas kasılmasında olduğu gibi, kas gevşemesi için de ATP'ye gereksinim vardır (23).

2.4. Kas Lif Tipleri

İskelet kası lifleri, kasılma hızına göre iki ana grupta sınıflandırılmaktadır: yavaş kasılan veya yavaş oksidatif (tip I) ve hızlı kasılan (tip II) kas lifleri. Tip II olarak adlandırılan hızlı kasılan kas lif tipleri, kendi içerisinde hızlı oksidatif (tip IIa), ve hızlı

glikolitik (tip IIx) olarak ikiye ayrılmaktadır. İskelet kaslarının çoğu hem tip I hem de tip II lifleri içerir. Tip II liflerdeki ATPaz aktivitesi, tip I liflerdeki ATPaz'dan daha hızlıdır. Tip II lifler, kas kasılması için gereken kalsiyumun salınımı ve kas lifine yayılmasını sağlayan daha gelişmiş bir sarkoplazmik retikulumu sahiptir. Tip II motor ünitelerde kasa uyarı götüren alfa motor nöronlar, tip I motor ünitelerin alfa motor nöronlarına göre daha büyük olup daha fazla kas lifini uyarır. Daha çok sayıda ve daha büyük lifleri uyarması nedeniyle, tip II motor üniteleri tip I motor ünitelerinden daha fazla kuvvet üretebilir. Bir insanın kol ve bacak kaslarındaki tip I ve tip II liflerinin oranları genellikle benzerdir. Tip I lifler daha yüksek aerobik dayanıklılığa sahip olması nedeniyle yapısal özellikleri açısından düşük yoğunluklu dayanıklılık egzersizleri için daha uygundur. Tip IIa ve tip IIx lifler kısa süreli anaerobik performansta daha çok devrede olup, güç ve kuvvet temelli branşlarda yer alan elit sporcularda oransal olarak daha yüksektir. Tip IIa lifler yüksek şiddetteki egzersizlerde önemli bir rol oynar. Tip I lifler, kasılma hızı ve glikolitik kapasite bakımından sınırlı, mitokondri ve miyogloblin yoğunluğu bakımından zengin, kırmızı renkli olup yorgunluğa dirençli bir yapıya sahiptir. Tip IIa lifler kasılma hızı ve glikolitik kapasite bakımından oldukça gelişmiş düzeydedir. Kasın, yüksek düzeyde kuvvet üretmesi gereken durumlarda tip IIx lifler devreye girer (23,24).

Tip I liflerin, tip II liflere kıyasla hem daha büyük mitokondri hacim yoğunluklarına hem de kılcıl damar-lif temas uzunluğuna sahip olduğu gözlemlenmiştir (25). Tek lif çalışmalarından elde edilen veriler, tip IIx ve IIa liflerinin tip I liflerden sırasıyla 10 ve 6 kat daha fazla pik güce sahip olduğunu göstermektedir (26). Ayrıca, tip IIx ve IIa lifleri, tip I liflere oranla, sırasıyla, 4,4 ve 3 kat daha yüksek kasılma hızı göstermiştir (27). Tip II lifler egzersize bağlı hipertrofi için daha büyük bir kapasiteye sahiptir (28,29) ve ATP'yi tip I liflerden 2-3 kat daha hızlı hidrolize eder (30).

Lif tipleri incelendiğinde, tip I lifler, aerobik işlevlerin birer göstergesi olarak; kapiller ve mitokondri yoğunlukları, miyogloblin miktarı, oksidatif enzim kapasitesi bakımından tip IIx liflere göre oldukça yüksek düzeydedir. Daha az motor üniteye sahip olmasına karşın tip IIx lifler daha hızlı kasılma hızı göstermektedir. Tip IIa lifler ise tip I ve IIx'in arasında bir düzeydedir (31). Tip IIx lifler ile tip IIa lifler arasındaki en belirgin

fark enzim aktiviteleridir. Anaerobik performans ile ilişkili olarak; fosforilaz ve fosfofruktokinaz aktivitesi, kas lif tipleri birbirleri ile kıyaslandığında, tip IIx liflerde yüksek, tip IIa liflerde orta ve tip I liflerde azdır. Aerobik yolaklarda etkili olan süksinat dehidrojenaz ve sitrat sentaz aktifliği ise tip I liflerde fazla, tip IIa liflerde orta, tip IIx liflerde daha düşük orandadır. Yüksek şiddetli iş yüklerinde en yüksek ATPaz aktivitesi tip IIx ve tip IIa lifler tarafından gerçekleştirilmekte iken, tüketici ve tekrarlı egzersizlerin sonrasında sadece tip IIx lifler ATPaz aktivitesini gerçekleştirebilmektedir (24). Kas lif tipleri özelliklerine göre ayrılmış bir biçimde aşağıda sunulmuştur (24,32).

Tablo 1. Kas lif tiplerinin özellikleri

Özellik	Yavaş Oksidatif Tip I, Kırmızı	Hızlı Oksidatif Tip IIa, Kırmızı	Hızlı Glikolitik TipIIx, Beyaz
Kapiller yoğunluk	Yüksek	Orta	Düşük
Mitokondri yoğunluğu	Yüksek	Orta	Düşük
Myoglobin miktarı	Yüksek	Orta	Düşük
Oksidatif enzim aktivitesi	Yüksek	Orta	Düşük
Yorgunluğa direnç	Yüksek	Orta	Düşük
Kasılma hızı	Düşük	Yüksek	Yüksek
Kuvvet üretimi	Düşük	Orta	Yüksek
Miyozin ATPaz	Düşük	Orta	Yüksek
Motor nöron boyutu	Düşük	Yüksek	Yüksek

2.5. Egzersiz

Fiziksel aktivite, iskelet kası kasılımlarını bazal düzeyin üzerine çıkaran, enerji harcaması ile sonuçlanan hareketlerdir. Egzersiz, fiziksel uygunluk bileşenlerinin bir ya da daha fazlasını koruma ya da geliştirme amacıyla icra edilen, planlanmış, yapılandırılmış ve tekrarlanan fiziksel aktiviteler bütünüdür. Antrenman ise rekabet amaçlı gerçekleştirilen egzersizler bütünü olup, sportif performansı en üst düzeye çıkarmayı amaçlayan eylemlerdir. Antrenman yüklenme ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilen yüklenmeler organizmada istendik ve kalıcı etkiyi yaratacaktır.

Uygulanacak antrenmanın hacmi, şiddeti, hareket ve antrenman sıklıkları, yüklenme süresi; organizmanın antrenmana vereceği cevabı etkilemektedir (23,33). Antrenman ile gerçekleşen yüklenmeler, dış ve iç yüklenmeler olarak ikiye ayrılmaktadır. Uygulanan antrenmanlar, belirli bir hacim ve yükte olup bir dış uyaran olduğundan dış yük olarak tanımlanmaktadır. İç yüklenmeler ise dış yüklenmenin bir sonucu olarak organizmada meydana gelen değişikliklerdir, Dış yüklenmelere cevaben oluşan iç yüklenmeler, homeostazisin oluşturduğu tepkiler aracılığıyla yorgunluk, kas hasarı-onarımı gibi süreçlerden meydana gelmektedir. İç ve dış yüklenmeler vasıtasıyla organizmada nöral ve metabolik değişimler görülmektedir. Bu değişimler akut ve kronik uyumlar olarak ortaya çıkmaktadır (34).

2.5.1. Yüzme Antrenmanı

Bir dış yüklenme olarak yüzme antrenmanının amacı, güç çıktısı ve itiş verimliliğinin artırılması ile birlikte sürtünmenin azaltılması sağlanarak, yüksek yüzme hızlarına erişmektir (35). Yüzme esnasında, kaslar vücudu suda ilerletmek için enerji üretir. Bu bağlamda yüzme performansı da suda yaratılan metabolik gücün belirli bir enerji verimliliğiyle mekanik güce dönüştürülmesinin ortaya çıkardığı sonuç olarak tanımlanabilir (36,37).

Düzenli olarak uygulanan yüzme antrenmanları kan dolaşımını artırır, damar tonusunu iyileştirir, fizyolojik fonksiyonları geliştirirerek immun sistemi hastalıklara karşı daha güçlü hale getirir, solunum kaslarını güçlendirir. Vücut sıcaklığından daha düşük sıcaklıktaki suda kan damarları daralır, böylece kan akışı hızlanır ve kapilarizasyon artar. Kalp fonksiyonları daha iyi bir hale gelir. Yüzme antrenmanları, maksimum dakika ventilasyonunu, submaksimal egzersiz performansını, dayanıklılığın bir göstergesi olarak da $\dot{V}O_2$ maksı artırır, egzersiz süresini uzatır, yağsız vücut kütlelerini artırıp, vücut yağ yüzdesini azaltır (38). Karadaki koşullara oranla su ortamında eklemelere binen yük daha az olduğundan sakatlık riski azalmakta ve eklem sağlığı korunmaktadır (39,40).

Egzersiz sırasında üretilen bir sitokin olan TNF- α , özellikle yüksek şiddetli, tüketici ve uzun süreli egzersizlerde ciddi oranda artış göstermektedir. Tüketici egzersizlerin yarattığı anaerobik süreçler dolayısıyla kanda biriken laktat düzeyi de ciddi oranda artış göstermektedir (41,42). Tüketici egzersizin yarattığı laktat düzeyi artışı, beraberinde laktatın tahliye edilememesi ile gelen asidoz ve TNF- α düzeyinin artışı egzersizin sonlandırılmasına sebebiyet yaratacaktır. Bu süreçlerin tüketici egzersizde minimal düzeyde bile ötelenmesi, sportif performans adına önemli bir etki sağlayabilir.

2.6. Egzersizde Enerji Sistemleri

Egzersiz esnasında gerçekleşen kimyasal reaksiyonlar, kas dokuda depolanmış olan ya da kan aracılığıyla taşınan kimyasal enerjinin mekanik enerjiye dönüşümünü sağlar. Enerji, karbonhidratlar, lipitler ve proteinlerin parçalanması ile elde edilir. Bu besinler, hücrel işlevler için doğrudan kullanılabilen tek yakıt olan, yüksek enerjili kimyasal bir bileşik olan ATP olarak depolanır. Hücreler sınırlı miktarda ATP depolayabilir ve hücrel metabolizmanın sürdürülebilmesi için sürekli olarak ATP üretilmesi gerekmektedir. ATP üretimi için üç metabolik yol vardır; ATP-PCr sistem, glikolitik sistem (glikoliz) ve oksidatif sistem (oksidatif fosforilasyon).

ATP-PCr sistem, anaerobik bir sistem olup, egzersizin erken safhalarında ATP yenilenmesi için acil enerji kaynağıdır. Bu sistemde, fosfokreatin (PCr), kreatin kinaz enzimi aracılığıyla parçalanarak yüksek enerjili fosfat (Pi) ve kreatin olarak ayrılır. Açığa çıkan Pi, ADP ile birleşerek ATP'yi oluşturur. Bir mol PCr'den 1 molekül ATP sağlanır. Sprint aktiviteleri sırasında ATP-PCr sistem, 15 saniyeye dek olan aktivitelerde kasın enerji ihtiyacını büyük oranda karşılayabilmektedir.

Glikolitik sistem, glukoz veya glikojenin pirüvik asite kadar parçalanmasına dek giden anaerobik süreçleri içerir. Glikoliz, anaerobik koşullar altında gerçekleştiğinde pirüvik asit laktik asite dönüşür. Laktik asit de bir hidrojen iyonunu kaybederek hızlıca laktata dönüşür. Glikolizde kandan gelen glukozdan enerji elde ediliyorsa 1 molekül glukozdan net 2 ATP molekülü elde edilir. Kastaki glikojenin parçalanmasıyla elde edilen

1 molekül glukoz kullanılıyorsa net 3 ATP elde edilir. ATP-PCr ve glikolitik sistem, 2 dakikaya kadar olan kısa süreli-şiddetli egzersizlerde ve yüksek şiddetli uzun süreli egzersizlerin ilk dakikalarında, enerji tedariğinde baskın olan sistemlerdir.

Oksidatif fosforilasyon mitokondri içerisinde aerobik koşullar altında, glukoz, yağ asitleri ve amino asitlerinin oksidasyonu ile gerçekleşir. Aerobik koşullar altında bu oksidasyon ile oluşan pirüvik asit, önce pirüvata sonra Asetil CoA'ya (Asetil koenzim A) dönüşür. Krebs döngüsünün ardından Asetil CoA fosforile edilerek NADH (Nicotinamide adenine dinükleotidhidrojen) ve $FADH_2$ (Flavin adenin dinükleotidhidrojen) üretilir. Üretilen bu ürünler elektron taşıma zinciri boyunca taşınarak ATP sentezi sağlanır. Bir molekül glukozun aerobik ortamda yıkılmasıyla 32-33 molekül ATP elde edilir. Uzun süreli aerobik aktivitelerde, enerji tedariğinde baskın olan sistem oksidatif sistemdir (23).

Yoğun ve tüketici egzersiz, yüksek oranda ATP ve kreatin fosfat (CP) tüketir. ATP ve CP yetersiz olduğunda, enerji üretimi için anaerobik glikoliz kullanılacak ve süreç laktat oluşumu ile sonuçlanacaktır. Laktat oluşumu, egzersiz yoğunluğu ile paralel olarak artmaktadır. Egzersiz şiddeti belirli bir eşiği aştığında, laktik asit düzeyi katlanarak artmaktadır. Egzersiz kaynaklı yorgunluk oluşumu egzersiz sonrası laktik asit artışıyla ilişkilidir. Özellikle yorgunluk, kas laktik asitinin hidrojeninden ayrışmasıyla ilişkilidir ve bu da pH değerinin düşmesine neden olur. Azalan pH değeri, miyozinin kalsiyum bağlama yeteneğini ve kreatin kinaz, ATPaz, fosfofruktoz kinaz ve diğer kinazların aktivitelerini etkileyerek laktik asit metabolizmasını zayıflatır. Laktik asit ve düşük pH değeri, egzersize bağlı yorgunluk veya tüketici egzersizin belirleyicisi olarak sıklıkla kullanılan biyobelirteçlerdendir (43).

2.7. Karaciğerin Yapısı

Karaciğer karın boşluğunda yer almakta olup, mide, ince-kalın bağırsak, pankreas ve dalaktan gelen portal kanı alır. Karaciğerin fonksiyonları; emilmiş maddelerin işlenmesi, safra asitlerinin sentezi ve salgılanması, bilirubin yapımı ve atımı, karbonhidratlar, proteinler ve lipitleri kapsayan temel besinlerin metabolizmasında yer

alma ve atık maddelerin detoksifikasyonu ve atılmasıdır. Karaciğerin kan kaynağının büyük bölümünü gastrointestinal kanaldan (dalak, mide, ince-kalın bağırsaklar ve pankreas) portal ven aracılığıyla karaciğere ulaşan venöz kan oluşturur. Karaciğer konumu itibarıyla, emilen besin maddelerini karşılamak, ilaç ve toksinler gibi zararlı etkileri olabilecek emilmiş maddeleri detoksifiye etmek için ideal bir noktadadır (44).

Karaciğer karbonhidratlar, proteinler ve lipidlerin metabolizmasında rol alır. Karbonhidrat metabolizmasında karaciğer, glukoneogenez yapar ve glukozu glikojen olarak depolar ve gerekli olduğunda depolanmış glukozu dolaşıma serbestler. Protein metabolizmasında karaciğer, esansiyel olmayan amino asitleri sentezler ve amino asitleri modifiye ederek karbonhidratlar için biyosentetik yollara girebilmelerini sağlar. Karaciğer, albümin ve pıhtılaşma faktörleri dâhil olmak üzere neredeyse tüm plazma proteinlerini sentezler. Karaciğer ayrıca protein katabolizmasının bir yan ürünü olan amonyağı üreye çevirir, ardından üre idrarla atılır. Lipit metabolizmasında, karaciğer yağ asitlerinin oksidasyonunda ve lipoproteinlerin, kolesterolün, fosfolipitlerin sentezinde rol alır. Karaciğer kolesterolün bir bölümünü safra asitlerine çevirir ve safra asitleri de yağ sindirimi ve emiliminde yer alırlar (44).

2.7.1. Antrenman ve Karaciğer

Egzersiz, homeostazı geçici olarak bozan fiziksel bir stresi temsil etmektedir (45). İskelet kasları, fiziksel aktivite esnasında doğrudan etkilenen organdır (46). Çalışmalar, egzersizin kas hücrelerinde yapısal hasara neden olduğunu (47), laktat (48) ve ROS (49,50) gibi metabolik yan ürünlerin üretimini arttırabileceğini göstermektedir.

Akut yoğun egzersizin neden olduğu artan ROS üretiminin oksidatif ara ürünler ve antioksidan sistemler arasında bir dengesizliğe neden olabileceğine, kas lipid ve protein oksidasyonunu arttırabileceğine ve oksidatif stresin gelişebileceğine dair tutarlı kanıtlar vardır (51,52). Egzersize metabolik adaptasyonlar sadece çalışan kaslarla sınırlı değildir; egzersiz kalp kası, mide veya beyin gibi diğer organlar için de büyük bir zorluktur (53,54). Bu durum, egzersiz yapan kaslara enerji tedarikinin sürdürülmesindeki merkezi rolü

nedeniyle özellikle karaciğer için geçerlidir (55). Akut egzersizin karaciğerdeki oksidatif stres üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmalar, lipid peroksidasyonunun (56–58) ve protein karbonilasyonunun (59,60) arttığını ve antioksidan savunmanın (61,62) azaldığını göstermiştir.

Aerobik egzersiz süresi uzadıkça enerji tedariği için gerekli olan oksijen tüketimi de artacaktır. Tüketici egzersizin mitokondriyal fonksiyonu çeşitli şekillerde bozabilecek bir dizi belirgin metabolik değişikliğe neden olduğu bilinmektedir (63), bunların başında mitokondriyal ROS oluşumu bulunmaktadır (64). Mitokondriyal disfonksiyon tüketici egzersiz esnasında ciddi bir sorun teşkil etmekle birlikte, diğer organların yanı sıra karaciğerde de oksidatif hasara ve doku hasarına neden olabilmektedir (65,66).

Karaciğer, egzersiz sırasında metabolitlerin geri dönüşümü, toksik bileşiklerin temizlenmesi ve egzersiz sırasında kas tarafından salınan lipid oksidasyonunun yan ürünlerinin (örneğin orta zincirli açilkarnitinler) tamponlanması gibi farklı zorluklara maruz kalmaktadır (67,68). Karaciğer, son öğünden egzersiz başlangıcına dek uzun bir süre geçmişse, egzersiz sırasında nöronal dokuları besleyen ketonlar üretmektedir (69). Glikoz ve yağ asidi metabolizmasındaki adaptif yanıtlar yoluyla, egzersiz sırasında substrat alışverişi yapmak ve metabolik homeostazı korumak için karaciğer ve kaslar arasında kontrole dayalı bir çapraz etkileşim mevcuttur.

2.7.2. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, biyolojik sistemlerde substratların oksidatif ayrışmasına neden olan, çevredeki moleküllerden elektron çekebilen ve eşleşmemiş elektronlara sahip aktif ara maddelerdir. Eşleşmemiş elektronlardan kaynaklanan yüksek elektrofilitiklikleri nedeniyle kararsız ve reaktiftirler (70). Bu tür radikallerin varlığı, 1954 yılında elektron paramanyetik rezonans spektroskopisi kullanılarak tespit edilmiştir (71). Serbest radikaller genellikle üç ana tipte sınıflandırılır: ROS, reaktif nitrojen türleri ve diğer elementler içermeyen radikaller. ROS, singlet oksijen, süperoksit, hidroksil radikali, alkoksil radikali ve peroksil radikali gibi bileşiklerden oluşur. Reaktif nitrojen türleri ise

nitrik oksit ve nitrojen dioksit içerir (72). Serbest radikaller, vücutta endojen ve eksojen enzimatik veya enzimatik olmayan reaksiyonlar yoluyla oluşur (veya dönüşür) ve vücuttaki metabolik dengeyi korumada önemli bir rol oynarlar (73).

İç ve dış faktörler tarafından oluşturulan serbest radikaller, en dış yörüngesinde eşleşmemiş bir elektrona sahip atom veya moleküllerdir. Çeşitli hücre organellerinin yanı sıra oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları, radyasyon, stres ve bazı enzim ve moleküller tarafından da üretilebilirler (74).

Eşleşmemiş elektronlara sahip atomlar veya moleküller olan serbest radikaller, hücre içerisinde kendiliğinden de oluşum gösterebilmektedir, hücresel yapılara ve biyomoleküllere zarar verdikleri de bilinmektedir. ROS oksijen içeren serbest radikaller veya reaktif oksijen türevleri iken, reaktif nitrojen türleri (RNS) radikal olmayan nitrojen reaktif moleküllerdir (75). ROS ve RNS birleştirildiğinde reaktif oksijen ve nitrojen türleri (RONS) olarak adlandırılırlar. RONS zararlı olmasına ve etkilerinin önlenmek istenmesine rağmen (76), düzenli egzersize adaptif yanıtlar oluşturmak için sinyal molekülleri olarak da kritik bir görev üstlendiğinden (77) hücre metabolizması için gereklidir. Serbest radikaller, egzersiz sırasında ve sonrasında iskelet kasında gerçekleşen çoklu reaksiyonlardan üretilebilir (75). İskelet kasında üretilen birincil serbest radikaller süperoksit ve nitrik oksittir. Bu iki serbest radikal diğer bileşiklerle reaksiyona girerek hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, singlet oksijen, nitrik oksit, peroksinitrit ve hipoklorit gibi ek ROS ve RNS oluşturur (78).

Kas liflerinde redoks sinyal yolunu kontrol eden aşırı ROS üretimi, oksidatif hasara ve mitokondriyal disfonksiyona neden olabilir, ATP üretimini zayıflatabilir, protein yıkımını arttırabilir ve protein sentezini azaltabilir, bu da kas kaybı ve bununla birlikte kuvvet düzeyinde azalmaya neden olabilir (79–81).

2.7.3. Oksidatif Stres

Hücre içerisinde metabolik süreçlerdeki enzimatik tepkimelerin bir çıktısı olarak serbest radikaller oluşmaktadır. Bu serbest radikaller, moleküler oksijen ile girdiği tepkime sonucunda serbest oksijen radikallerinin oluşumunu gerçekleştirir. Hücre içerisinde oluşmuş olan ROS antioksidan savunma sistemleri veya antioksidanlar olarak bilinen mekanizmalar ile tahliye edilir. Organizma dâhilinde üretilen ROS'un antioksidan sistemler tarafından yeterli oranda tahliye edilememesi, antioksidan sistemlerin yetersizliği veya ROS'un aşırı üretimi oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stres, antioksidanlar ve oksidanların üretimi arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Katalaz (CAT) ve SOD gibi antioksidan enzim sistemler, vücudu aşırı ROS üretimine karşı korur (82). Canlı organizmalarda, serbest radikallerin oluşumunu kontrol etmek ve yıkıcı etkilerini önlemek için antioksidan sistemler geliştirilmiştir. Antioksidanlar, serbest radikallerin aktivitesini inhibe ederek ROS'un zarar verici etkilerini azaltır (83). Artan serbest radikaller ve oksidatif stres düzeyi, karaciğer enzim aktivitesini ve biyolojik parametreleri etkileyebilir (84). Düzenli egzersiz, antioksidan enzimlerin aktivitesini ve antioksidan kapasiteyi artırır ve peroksidanları azaltır ve hücreleri oksidatif stresin zararlı etkilerinden koruyarak hücre hasarını önler (85). Oksidatif stresi azaltmada egzersizin olumlu etkileri bildirilmiştir (84,86). Ayrıca, egzersizin tipine bağlı olarak oksidatif stresi arttırabileceği de bildirilmiştir (87,88).

Oksidan ve antioksidan sistemlerdeki denge durumunun oksidanlara yönelik olarak bozulması, hücrenin hayati birimleri olarak membran lipitlerinde, proteinlerde ve DNA'da, yapısal bütünlüğün bozulması ve patolojik süreçlerin ortaya çıkışına neden olur. Organizmaya ani ve aşırı miktarda oksijen girişinin artması, epinefrin ve diğer katekolaminlerin artışı, laktik asit artışı, laktat dehidrogenaz, kreatin kinaz gibi enzim aktivitelerinin yükselmesi, sportif yüklenmeler, gebelik, yaşlılık gibi fizyolojik durumlar, antioksidan savunma sistemlerin yetersizliği veya savunma duvarının aşılması gibi durumlarda hassas olan oksidan-antioksidan denge, oksidanlar lehinde bozulabilir. Bu bozulma, serbest radikal üretimindeki artıştan veya antioksidan aktivitenin yetersizliği dolayısıyla oluşabilir (82).

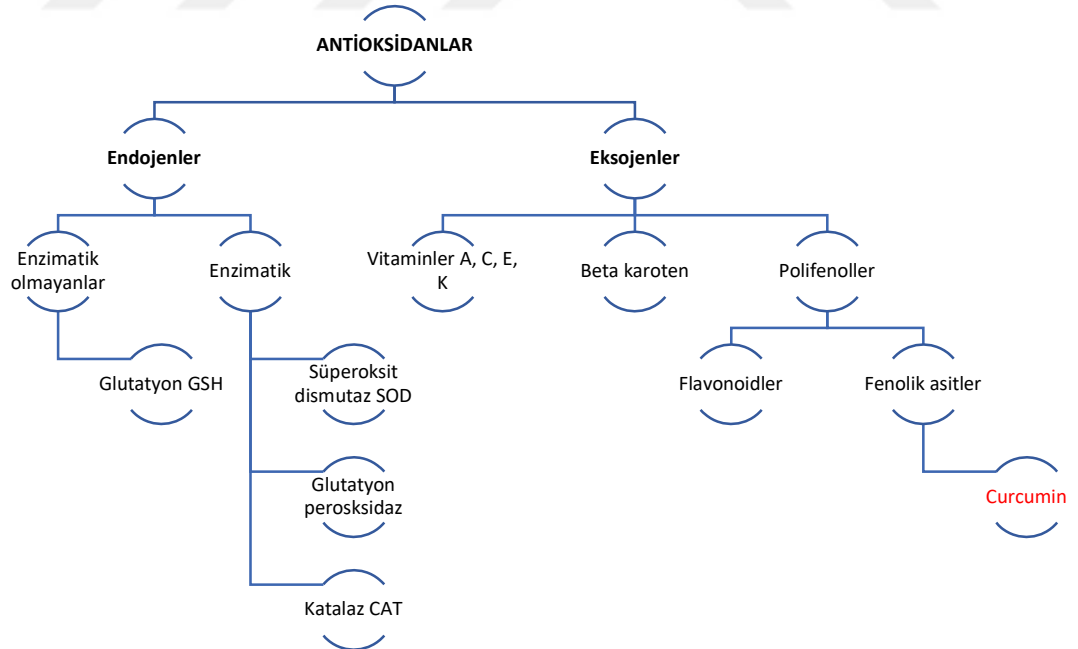
Birçok faydalı etkisi olan düzenli egzersiz, kas yorgunluğu veya hasarı oluşumuna sebep olan radikallerin ve oksijen türevlerinin üretiminin de artmasına neden olur. ROS, kas homeostazında egzersize bağlı oluşan bozuklukların temel gerekçelerinden biridir. Vücudun doğal antioksidan savunma sistemleri, her durumda serbest radikallerin yarattığı hasarı önlemede başarılı olamayabilir. Antioksidan içeren gıdaların tüketimi ve düzenli sportif aktivite antioksidan savunma sistemini geliştirmenin önemli yollarındandır. Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengeyi korumak, sporcu sağlığı için oldukça elzemdir. Egzersiz sırasında oluşacak olan oksidatif hasarın boyutu, hem serbest radikal üretimine hem de antioksidanların savunma kapasitesine bağlıdır. SOD ve CAT gibi enzimler, egzersiz esnasında üretilen ROS'a karşı ilk savunma hattında rol alır. Ayrıca serbest radikallerin egzersize yönelik olarak, kas kasılması, enerji üretimi ve fiziksel performansta etkili olduğu da bildirilmiştir (74).

2.7.4. Antioksidan Sistemler

Antioksidanlar, kimyasalların oksidasyonunu önleyerek veya geciktirerek çalışır (89). Antioksidanların ana işlevi, vücuttaki reaktif türleri detoksifiye etmektir (90). Antioksidanlar, hücresel yapıların serbest radikaller tarafından yaratılan oksidatif hasardan korunmasına destek olan bileşiklerdir (91). Endojen (organizmada üretimi gerçekleşen) ya da eksojen (diyet temelli, dış kaynaklar ile temin edilen) olarak sınıflandırılan farklı antioksidanlar bulunmaktadır. Antioksidanlar, enzimatik (serbest radikalleri katalitik reaksiyonlarla gideren) ve enzimatik olmayan (serbest radikalleri katalitik reaksiyonları kullanmadan gideren) olarak da sınıflandırılmaktadır. Antioksidanlar, serbest radikallerin radikal olmayan türlere dönüştürülmesiyle reaktivitelerini azaltarak ya da inaktif radikallerin daha zararlı türlere dönüşümünü inhibe ederek oksidatif strese karşı koruma sağlamaktadır (92). Hem endojen hem de eksojen antioksidanlar, serbest radikallerin temizleyicileri olarak etki göstermektedir. Antioksidanlar, serbest radikallerin etkilerini nötralize ederek oksidatif stresi azaltır ve hücre moleküllerinin oksidasyonunu engeller (93).

Endojen antioksidanlar, organizma tarafından üretilen proteinler olup, enzimatik ya da enzimatik olmayan yapıda olabilirler. Endojen enzimatik antioksidanlar arasında SOD, CAT ve glutatyon peroksidaz bulunur. GSH, enzimatik olmayan, temel endojen antioksidandır. Egzersiz sonrasında gerçekleşen endojen antioksidan üretiminin artışı, hücrelerin oksidatif hasardan korunmasında önemli bir role sahiptir (94). İyi antrene sporcuların kaslarında, antrenman adaptasyonlarının bir sonucu olarak daha az antrene sporculara göre daha yüksek seviyelerde endojen antioksidan bulunur (92,95). Aşırı serbest radikal oluşumunun veya oksidatif stresin hücre ölümüne yol açtığı bilinmektedir. Bu serbest radikal ve oksidatif stresin aşırı üretimi çeşitli hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır (96–98). Vücut, serbest radikallere karşı doğal antioksidan savunmalarla donatılmıştır. Antioksidanlar, düşük konsantrasyonlarda dahi oksidasyon sürecini inhibe eder. Proteinler, karbonhidratlar, lipitler ve DNA'nın oksidasyonu geciktirilerek veya önlenerek hücreler, antioksidanlar aracılığıyla serbest radikal hasarına karşı korunur (99).

Tablo 2. Antioksidanlara ilişkin örnek bir tablo



Akut ve yoğun egzersiz oksidatif strese yol açarken, düzenli dayanıklılık antrenmanı ile antioksidan savunma kapasitesi geliştirilmekte ve egzersiz temelli kas hasarı azaltılmaktadır (74). Yüksek yoğunluklu egzersizin yüksek seviyelerde oksidatif strese neden olabileceği ve bunun da sportif performansı kısıtlayabilme ihtimali olması dolayısıyla tüketici egzersize ceveben fizyolojik mekanizmaların araştırılması oldukça önemlidir.

2.8. Egzersiz ve Oksidatif Stres

Egzersizin redoks dengesi üzerindeki etkisi yaş, cinsiyet ve antrenman seviyesinin yanı sıra egzersiz yoğunluğu ve süresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Düzenli ve aerobik egzersiz, oksidatif stresten korunmada ve sağlık bakımından yararlı görünmesine karşın, aerobik ve anaerobik egzersizin akut ve tüketici egzersiz modelleri aşırı düzeyde ROS üretimini tetikleyebilir (100,101).

Yüzme antrenmanlarının, antrenman ve tekrarlı tüketici yüzme protokolleri sonrasında sıçan karaciğer mitokondrisindeki oksidatif stres modülasyonu üzerindeki etkisinin sınındığı bir araştırmada (66) yüzme antrenmanlarının karaciğer mitokondrisinde olumlu adaptasyonlar oluşturduğu saptanmıştır. Antrenman sonrası artan antioksidan savunmanın, egzersizle üretilen ROS'u tahliye edebildiği ve karaciğer mitokondrisinin tüketici egzersizden daha az etkilendiği saptanmıştır. Yazarlar karaciğer mitokondrisinde antrenman ile oluşan ROS'a uyum sağlandığını ve bu durumun tükenme performansında önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.

Tüketici egzersizle ortaya çıkan yüksek ROS düzeyi, iskelet kasında sarkoplazmik retikulumun Ca^{2+} salınımını ve/veya miyofibrillerin Ca^{2+} duyarlılığını azaltarak yorgunluğa sebep olabilir (102). Bununla birlikte, düzenli fiziksel egzersizin yarattığı düşük düzeyde oksidatif stres, hızlı kasılan liflerde Ca^{2+} duyarlılığını arttırabilir ve yorgunluk zamanını geciktirebilir (103).

Antioksidanlar, sarkoplazmik retikulumda kalsiyum salınımını geri kazandırmakta ancak yorgunluk sırasında kas gücündeki azalmayı tam olarak önleyememektedir. Bu nedenle egzersize bağlı oksidatif stres ile kas yorgunluğu arasında güçlü bir bağlantı bulunmaktadır. Hem vücut içinde üretilen hem de dışarıdan elde edilen ROS, sarkoplazmik retikulumda kalsiyum salınımını ve alımını etkileyerek ve troponin aktivitesini azaltarak kas lifi kasılmasını engellemekle kalmaz, aynı zamanda mitokondriyal fonksiyonları bozarak ve aerobik metabolizmayı inhibe ederek egzersiz yorgunluğuna neden olur (104). Ayrıca, egzersiz sırasında artan enerji metabolizması hızı, yorgun iskelet kası hücrelerinde aşırı mitokondriyal ROS üretimine yol açar ve bu da lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidatif modifikasyonunun oluşmasına sebep olur. Bu bulgular, kas yorgunluğunda oksidatif stresin rolünü vurgulamakta ve egzersiz sırasında kas fonksiyonunu korumak için ROS seviyelerini yönetmenin önemini göstermektedir (105).

Aktif iskelet kasları, kalp, deri ve beyne yeterli kan akışının sağlanması, egzersiz esnasında kritik bir öneme sahiptir. Oksijen ve besin iletimindeki küçük değişiklikler yorgunluk artışını hızlandırabilir ve egzersiz performansını bozabilir. Ayrıca, serbest radikaller bu organlara giden kan akışının düzenlenmesine katkıda bulunan vazoaktif özelliklere sahiptir. Bu düzenleyici potansiyelin büyüklüğü, önemli ölçüde altta yatan redoks durumuna bağlıdır. Normal, sağlıklı, düşük oksidatif stres koşullarında, endojen antioksidan savunmalar serbest radikallerin egzersize bağlı artışıyla uygun şekilde mücadele edebildiğinden, aşırı oksidasyondan kaçınılmakta ve redoks dengesi korunmakta, serbest radikallerle optimal vazodilatasyon ve hiperemi sağlanmaktadır. Normal koşullarda serbest radikal üretimini veya birikimini ekzojen antioksidanlarla daha da azaltma tepkileri, redoks dengesini indirgenmiş bir duruma kaydırır ve vazodilatör kapasiteyi olumsuz etkiler. Bunun aksine, redoks denge oksidatif stres lehine bozulduğunda, yaşlanma ve hastalık durumlarına benzer olarak, serbest radikallerde egzersize bağlı artış kan akışını ve vazodilatör kapasiteyi bozabilmektedir (106).

Sporcular, antrenman ve müsabaka sırasında düzenli olarak oksidatif strese maruz kalmakta, bu da reaktif oksijen ve nitrojen türlerini (RONS) arttırmaktadır. Mitokondriyal

oksijen tüketimi, dolaşımdaki katekolaminler, eksantrik kas kasılması ve enflamatuvar yanıtlar egzersiz sırasında ve sonrasında RONS üretimini etkiliyor gibi görünmektedir (107). Yoğun antrenman dönemlerinin neden olduğu önceki oksidatif hasar, egzersiz performansının yanı sıra iyileşmeyi de tehlikeye atabilir. Bununla birlikte, Ascensao ve arkadaşları (107) oksidatif stres, kas hasarı belirteçleri ve performans arasında bir ilişki bulamamış ve oksidatif stres ile performans iyileşmesi arasındaki bağlantıyı sorgulamıştır. Serbest radikallerin sinyal molekülleri olarak hareket edebileceği, özellikle de hasarı takiben kas rejenerasyonu ve adaptasyonu için gerekli olan redoksa duyarlı transkripsiyon faktörlerini aktive edebileceği öne sürülmektedir. Örneğin, Close ve arkadaşları (108) yokuş aşağı koşuyu takiben RONS'un C vitamini takviyesi ile baskılandığında, kas fonksiyonunun iyileşmesinin geciktiğini bildirmiştir. Bu yazarlar, yüksek kas hasarı yaratan egzersizi takip eden günlerde üretilen RONS'un iyileşmeyi arttırabileceğini ve redoksla düzenlenen transkripsiyon faktörlerinin optimum adaptasyon için gerekli olabileceğini öne sürmektedir (109).

Kas liflerindeki redoks sinyal yolunu kontrol eden ROS seviyesindeki artışlar, iskelet kasındaki mitokondrilerin sayı ve işlevlerinde büyük bir azalma ile birlikte, iskelet kası protein sentezini azaltıp, protein hidrolizini de arttırmaktadır (79).

Kronik inflamasyon, çeşitli sitokinler arasındaki etkileşimler yoluyla miyosit metabolizmasını etkiler. İskelet kası, adipositler, kardiyomiyositler ve lökositlere ek olarak IL-6 salgılayan önemli bir doku organıdır. IL-6; JAK/STAT3, ERK ve PI3K/Akt sinyal yollarını inhibe ederek STAT3 proteinini aktive eder ve iskelet kası protein degradasyonunda önemli bir rol oynar (81).

Glutatyon (gama-glutamilsisteinilglisin) vücuttaki başlıca antioksidanlardan biridir ve oksidasyona karşı koruma sağlamaktadır. Vücuttaki glutatyon düzeyinin uzun süreli ve tüketici egzersizle azaldığı bildirilmiştir (110).

TNF- α , çok işlevli bir sitokin olarak bağışıklık, enflamasyon ve yaralanma yanıtlarını etkiler. Önceki bir raporun bulgularına göre, protein sentezini inhibe edebilir ve protein yıkımını hızlandırabilir (111). Ayrıca, artan TNF- α seviyeleri, yaşlanma veya

diğer hastalıklar, özellikle kanser ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı tarafından tetiklenen iskelet kası protein kaybıyla yakından bağlantılıdır (112). TNF- α , çeşitli biyolojik işlevleri yerine getirmek için TNFR1 ve TNFR2 olmak üzere iki farklı hücre yüzeyi reseptörüne bağlanır. Ayrıca, önceki bulgulara göre, öncelikle TNFR1 reseptörü aracılığıyla kas proteini yıkımında rol oynar (113).

2.9. Curcumin

Polifenolik bir bileşik olan curcumin, düşük toksisite yarattığı gerekçesiyle günümüzde en çok araştırılan doğal ürünlerden biridir (114). Kimyasal yapısı itibarıyla polifenoller grubuna aittir (115). Yoğun sarı rengi nedeniyle doğal gıda renklendiricisi olarak da kullanılır (116). Günümüzde birçok hastalığın tedavisinde araştırılan Curcumin baharat olarak da uzun yıllardır kullanılmaktadır (117). Curcumin kaynağı, Asya'da, özellikle de Hindistan'da yetişen zencefil ailesinden bir bitki olan zerdeçaldır (*Curcuma longa*). Zerdeçal, aroması ve lezzeti nedeniyle genellikle baharat olarak da kullanılır (118,119). Curcumin, terapötik potansiyel sergileyen, yaygın olarak çalışılmış doğal bir bileşiktir. Curcumin anti-enflamatuar, antioksidan, antiviral, proapoptotik, kemopreventif, kemoterapötik, antinosiseptif, antiproliferatif, antiparazitik ve antimalaryal etkilere sahiptir ve yara iyileştirici bir ajan olarak kullanılır (120).

2.9.1. Curcumin'in Kimyasal Yapısı

Zerdeçal, Hindistan ve Güney Çin gibi Asya ülkelerinde yetişen bir bitkidir. Bu bitki gıda ve tıpta doğal bir renklendirici ve tatlandırıcı olarak kullanılır (121). Ayrıca, sindirim bozuklukları, romatoid artrit, karaciğer rahatsızlıkları gibi çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde de kullanılır (122). Zerdeçalın içeriğinde, polifenoller, steroller, diterpenler, seskiterpenler, triterpenoidler ve alkaloidler gibi 300'den fazla biyolojik olarak aktif bileşen bulunur (123). Curcuminoidler adı verilen polifenoller, curcumin (%60-70), demetoksicurcumin (%20-30) ve bisdemetoksicurcumin (%10-15) gibi

bileşikleri içerir (124). Curcumin, hidrofobik bir molekül olup, oksidasyon, nükleofilik katılma, hidroliz, degradasyon ve enzimatik reaksiyonlar gibi çeşitli biyolojik ve kimyasal reaksiyonlara uğrar (125). Curcumin adı 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenol)hepta-1,6-dien-3,5-dion moleküler formülü $C_{21}H_{20}O_6$ ağırlığı da 368,38 g/mol olup erime sıcaklığı farklı kaynaklara göre yaklaşık 173-183 °C aralığındadır (126,127).

Curcumin, kimyasal olarak diferuloylmetan olarak bilinen, hidrofobik bir yapıya sahip, bir polifenol bileşiğidir. Bu bileşiğin temel yapısı, üç fenil halkasıdır. Bu halkalar, iki fenil grubu arasında bir metan köprüsü ile birbirine bağlanmıştır. Curcumin, iki diferuloylmetan grubunu içeren bir diferuloylmetan türevidir. Curcuminin kimyasal yapısı, bir dizi fonksiyonel gruba sahiptir. En belirgin olanları arasında aldehit grubu (Ar-CHO), beta-diketon grubu (Ar-CO-CH₂-CO-Ar) ve metoksi grubu (Ar-OCH₃) bulunur gruplar (128). Bu gruplar, curcuminin biyolojik aktivitelerini belirleyen önemli kimyasal özellikler sağlamaktadır. Beta-diketon grubu, curcuminin karakteristik sarı rengini sağlar ve bu grubun yapıda bulunması, curcuminin antioksidan özelliklerini artırır. Aynı zamanda, aldehit grubu ve metoksi grubu gibi diğer fonksiyonel gruplar, curcuminin anti-inflamatuar, antikanser, antibakteriyel ve diğer biyolojik etkilerine katkıda bulunur (129).

Curcumin'in kimyasal yapısı, onu hem asidik hem de nötr pH'daki suda daha az çözünür hale getirir. Curcumin; alkali, asetik asit, aseton, kloroform, DMSO, etanol ve ketonda çözünür (126,130).

2.9.2. Curcumin Metabolizması

Curcuma longa'nın ana maddesi, hücre zarından kolayca geçebilen düşük moleküler ağırlıklı lipofilik bir molekül olan rizomdur (116,131). Curcumin'in farklı proteinlerle etkileşime girme yeteneği, çeşitli kronik hastalıklarla ilişkili çoklu hücrel sinyal yollarının seçici modülasyonunu kolaylaştırır (132). Transkripsiyon faktörleri, inflamasyon aracıları ve protein kinaz, redüktaz ve histon asetiltransferaz gibi enzimler

curcumin bağlanması için önemli moleküllerdir. Curcumin nörolojik bozukluklar, enflamatuvar hastalıklar, diyabet ve farklı kanser türleri gibi birçok hastalıkta güçlü bir epigenetik düzenleyicidir (133). Ayrıca, çeşitli proteazomal yolları modüle eder ve fosforilaz kinaz enziminin seçici inhibisyonu yoluyla glikojen metabolizmasını azaltır (120,134).

2.9.3. Curcumin'in Biyolojik Etkileri

Curcuminler çeşitli mekanizmalar aracılığıyla serbest radikalleri hedef alır. Ksantin oksidaz/hidrojenaz ve siklooksijenaz/lipoksijenaz gibi ROS üreten enzimlerin aktivasyonunu kısıtlayabilir, nötralizasyon reaksiyonu için SOD, CAT ve GSH enzimlerinin aktivitesini modüle edebilir ve ayrıca reaktif nitrojen ve oksijen türlerini temizleme yeteneğine sahip olabilir. Ek olarak, curcumin lipofilik bir moleküldür, bu da onu peroksil radikallerinin temizlenmesinde etkili kılar. Bu nedenle curcumin zincir kırıcı doğal bir ajan olarak da kullanılmaktadır (135).

Curcumin, serbest radikal üretimini engelleyerek antioksidan özellikler gösterir. Bir meta-analiz çalışması, curcumin takviyesinin oksidatif stres belirteçlerinde (SOD, CAT, GSH ve lipid peroksitler) önemli bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir (136). Ayrıca curcumin, inflamasyon süreçlerinde rol alan protein yanıtlarını azaltmıştır. Özellikle tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) aktivasyonunu engellemiş (137,138) ve inflamatuvar yanıtları güçlendiren nükleer faktör (NF- κ B) yolunu inhibe etmiştir (139). Bu şekilde oksidatif strese neden olan ROS'u nötralize etmiştir (139). Oksidatif stres ve inflamasyon, birçok kronik hastalıkta rol oynadığından, curcumin takviyesi çeşitli sağlık yararları sağlayabilir.

2.10. Egzersiz ve Curcumin

Curcumin, egzersiz sonrası kas hasarını azaltmada etkili olabilir. Siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu baskılayarak prostaglandin salınımını azaltması sayesinde curcumin, kas hasarını önlemede etkili olabilir (140). Kasın direncini aşan eksantrik kas kasılmaları, sarkolemmada deliklere ve sarkomerlerde hasara yol açarak membran geçirgenliğinin artmasına neden olur. Ayrıca COX-2 etkisi altında prostaglandin üretimi de vasküler aşırı geçirgenliğe yol açar. Egzersiz ve COX-2'nin prostaglandin üretimini arttırması, membran geçirgenliğinin artmasına, kas hasarını tetikleyerek kreatin kinazın interstisyel sıvıya ve ardından lenfatik sistem yoluyla dolaşıma salınmasına neden olur (141). Ancak curcumin tüketimi, bu süreci etkileyerek kas hasarını azaltabilir. Klinik çalışmalar, curcuminin membran geçirgenliğini etkileyen COX-2'yi baskıladığını ve hücre zarının yapısını değiştirerek, membran koruyucu bir etki gösterdiğini ileri sürmüştür (142). Curcumin ayrıca NF- κ B 'nin aktivasyonunu engelleyerek, Janus kinaz/sinyal dönüştürücüler ve transkripsiyon aktivatörleri (JAK/STAT) proteinlerinin aktivasyonunu ve fosforilasyonunu baskılayarak inflamasyonun azaltılmasına yardımcı olabilir. Hasarlı bölgede TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi enflamatuar belirteçleri serbest bırakan, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyalini inhibe etmektedir (143). Buna ek olarak, NF- κ B'nin azaltılması, nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2'nin (Nrf2) aktivasyonu yoluyla antioksidan yanıtların yükselmesine de yol açabilir(144). Nrf2, yaralanma ve enflamasyonun tetiklediği oksidatif hasara karşı koruma sağlayan antioksidan proteinlerin sentezini düzenler (145). Curcumin alımının, enflamasyonu azaltarak, yaralanma bölgesinde serbest bırakılan enflamatuar belirteçleri inhibe ettiği bildirilmiştir (146). Bununla birlikte curcumin, antioksidan yanıtları arttırarak oksidatif hasara karşı koruma sağlar. Bu etkileri aracılığıyla curcumin, egzersiz sonrası kas hasarını azaltmada destekleyici bir etken olabilir.

Epidemiyolojik çalışmalar, diyetle alınan curcuminin, anti-oksidan ve anti-enflamatuar aktiviteleri dolayısıyla yorgunluk ve kas hasarını önleme gibi fizyolojik işlevlerin belirli yönleri üzerindeki yararlı etkilerini doğrulamıştır (147–149). Dahası, artan kanıtlar curcuminin anti-oksidan aktivitesinin Nrf2 sinyal yolundaki düzenleme

kabiliyeti ile yüksek oranda ilişkili olduğunu desteklemektedir (150,151). Çok sayıda çalışma curcuminin anti-oksidan aktivite gösterdiğini öne sürmüştür, ancak az sayıda çalışma curcuminin Nrf2 yolunu aktive ederek egzersize bağlı yorgunluğu iyileştirebileceğini bildirmiştir (148,152,153).

2.11. Sirtuinler

Sirtuinler, adını Silent Information Regulator (sessiz bilgi düzenleyicisi) genlerinden alırlar.

Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) bağımlı protein deasetilazın bir üyesi olan Sirtuin-1 (SIRT1), anti-apoptoz, DNA hasarının onarımı, enerji metabolizması ve mitokondriyal fonksiyonun korunmasında önemli bir role sahiptir (154–156). SIRT1'in gen susturma, apoptoz, stres direnci, hücre proliferasyonunun düzenlenmesi, yaşlanma ve inflamasyon gibi birçok biyolojik aktivitesi olmakla birlikte SIRT1 beslenme düzeyinin de moleküler sensörü olarak görev yapar ve oksidatif strese karşı koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir (157). Ayrıca SIRT1'in beyinde oksidatif stresi etkilediği ve NF- κ B, IL-1, TNF- α ve IL-6 aktivasyonu ile inflamasyonu düzenlediği bildirilmiştir (158,159). SIRT1 düzeyinin, egzersize tepki olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (160).

Sirtuinin egzersiz ile olan ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, iskelet kası SIRT1 ve peroksisom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama koaktivatörü 1-alfa (PGC-1 α) protein ekspresyonlarının bazal koşullarda mitokondriyal oksidatif kapasite ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (160). Soleus kasındaki SIRT1 ve PGC-1 α protein ekspresyonları, akut dayanıklılık egzersizinden 18 ila 2 saat sonrasında artış gösterdiği bildirilmiş. SIRT1 protein ekspresyonunun 2 haftalık dayanıklılık antrenmanı ile mitokondriyal bileşenlere paralel olarak artış gösterdiği saptanmıştır. Soleus kasında yer alan hem PGC-1 α protein ekspresyonunun hem de mitokondriyal bileşenlerin dayanıklılık antrenmanı ile arttığı saptanmıştır. SIRT1'in dayanıklılık antrenmanı ile mitokondriyal biyogenezin adaptasyonunda önemli bir rol oynadığını ifade etmiştir.

SIRT1'in, egzersize bağılı mitokondriyal fonksiyonun iyileştirilmesini sağladığı, diyabetik farelerde karaciğer ve böbrek inflamasyonun azaltılmasına destek olduğu bildirilmiştir (161). Egzersiz sırasında iskelet kasları tarafından salınan laktatın, kan-beyin bariyerini geçtiği ve beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) indüklenmesine yol açtığı bilinmektedir. Bu mekanizma, laktat dolayısıyla ortaya çıkan SIRT1 aktivitesinin ve ifadesinin artışına bağlıdır ve bu da PGC1 α 'yı aktive eder (162). Bu bulgu, SIRT1'in egzersizle gelişmiş beyin fonksiyonuna dâhil olan mekanizmalardaki işlevini göstermektedir. İskelet kasları, vasküler sistem ve karaciğer ve böbrek gibi diğer organlar üzerinde daha önce açıklanan etkilere ek olarak, güncel bilgiler SIRT1'in egzersiz gelişimine yönelik çok yönlü pozitif etkileri üzerindeki etkin rolü olabileceğini düşündürmektedir (163).

Egzersiz, hücrel metabolizmada büyük değişikliklere ve NAD⁺:NADH oranlarının değişmesine neden olur. Ancak SIRT1'in aktivitesi sadece NAD⁺ seviyelerine bağılı değildir. SIRT1'in aktivitesindeki egzersiz aracılı artışlar sistemiktir ve birçok organda gözlenir. Düzenli egzersiz, nörodejeneratif hastalıkları olan hastalarda böbrek ve karaciğerdeki SIRT1 seviyelerini geri kazandırır ve bu nedenle hücrel metabolik süreçleri normalleştirir ve hastalıkların şiddetini azaltabilir. Dayanıklılık antrenmanı sırasında iskelet kasındaki SIRT1 ve PGC-1 α aktivitesindeki paralel artışlara ilişkin mevcut veriler nedensel bir ilişki olduğunu göstermemektedir. SIRT1'in aşırı ekspresyonu mitokondriyal biyogenezin artmasına neden olmamasına karşın, SIRT1 metabolik yolları kontrol ettiği için dayanıklılık antrenmanı için önemli bir adaptif proteindir. SIRT1 seviyeleri ayrıca myonükleus sayısını, nitrik oksit seviyelerini ve buna eşlik eden uydu hücre proliferasyonunu önemli ölçüde arttırmaktadır. SIRT1, kas onarımı ve hipertrofinin aktif bir düzenleyicisi olarak ortaya çıkmıştır. Düzenli egzersiz, yaşlanan iskelet kaslarını SIRT1 üzerinde güçlü uyarıcı etkilere sahip olduğu için kısmen gençleştirmektedir (164).

Tüketici egzersiz karaciğer hasarına da neden olabilir. Dört haftalık yüklenmeden sonra yorucu egzersiz yapılan sıçanların karaciğerlerinde dejenerasyon ve lenfositik

infiltrasyon tespit edilmiştir (165). SIRT1'in enerji metabolizması, apoptoz ve inflamasyon gibi birçok biyolojik süreçte rolü vardır (166).

Azalmış hepatik SIRT1 seviyelerinin, artmış MDA seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (101). SIRT1 oksidatif strese karşı koruyucu bir rol oynamaktadır. SIRT1, karaciğerde Nrf2 ve NF-kB gibi transkripsiyon faktörlerinin deasetilasyonu yoluyla oksidatif stresi önler. Karaciğerdeki SIRT1 eksikliği, serbest radikallerin oluşumunu artırır ve oksidatif strese neden olmaktadır (158). SIRT1 seviyeleri egzersiz uygulamalı çalışmalarda çelişkili sonuçlar içermektedir. Kronik karaciğer hastalığı olan sıçanlarda, uzun süreli egzersiz hasta gruba kıyasla SIRT1 seviyelerini arttırmıştır (167). Benzer şekilde, uzun süreli koşu bandı egzersizi, yaşlı sıçanlarda egzersiz yapmayan gruba kıyasla karaciğerde SIRT1 ekspresyonunu arttırmıştır (168). Öte yandan, tek başına koşu bandı egzersizi, yüksek yağla beslenen diyabetik sıçanlarda karaciğerdeki SIRT1 ekspresyonunda önemli değişikliklere neden olmamıştır (101,169).

Oksidatif stres seviyelerini azaltan etkili bir antioksidan olan curcumin, aynı zamanda çok sayıda enzimin aktivitesini düzenleyebilir (170). ROS oluşumunu azaltabilir, serbest radikalleri temizleyebilir ve ileri glikasyon son ürünleri ve lipid peroksidasyonunun güçlü bir inhibitörü olarak hareket edebilir. Curcumin, SIRT1 ve SIRT3'ün aktivatörü olarak, ancak SIRT2'nin inhibitörü olarak işlev görür. SIRT1 ve SIRT3 hücrelerde oksidatif stresi inhibe ederken, SIRT2 bunu tetikler (171). SIRT1, nitrik oksit sentaz ve ROS'un ekspresyonunu ve üretimini önler (172). SIRT1 öncelikle çekirdekte bulunur ve serbest radikal seviyelerini azaltarak antioksidan genleri (CAT ve SOD) düzenleyen Forkhead box O 3a (FOXO3a) protein transkripsiyon faktörlerini aktive eder (173,174).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, deneysel bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Aralık 2022 – Şubat 2024 tarihlerinde, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Deneysel Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiş ve Tablo.3'te araştırma takvimine ilişkin bilgi paylaşılmıştır.

Etik kurul onayı Haziran 2021'de alınmış; antrenman ve test protokolleri, biyokimyasal incelemeler ile istatistiksel analiz, Eylül 2023 – Şubat 2024 tarihleri arasında tamamlanmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Dişi Sprague-Dawley sıçanlar çalışmanın evrenini oluşturmaktadır. Örneklem olarak, 6 haftalık 30 dişi Sprague-Dawley sıçan çalışmada yer almaktadır.

3.4. Çalışma Materyali

Bu çalışmada 6 haftalık Sprague-Dawley dişi sıçanlar kullanılmıştır. Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırmalar Biriminde Sprague-Dawley sıçanlar bulunması ve literatürle uyumlu olması nedeniyle bu cins seçilmiştir.

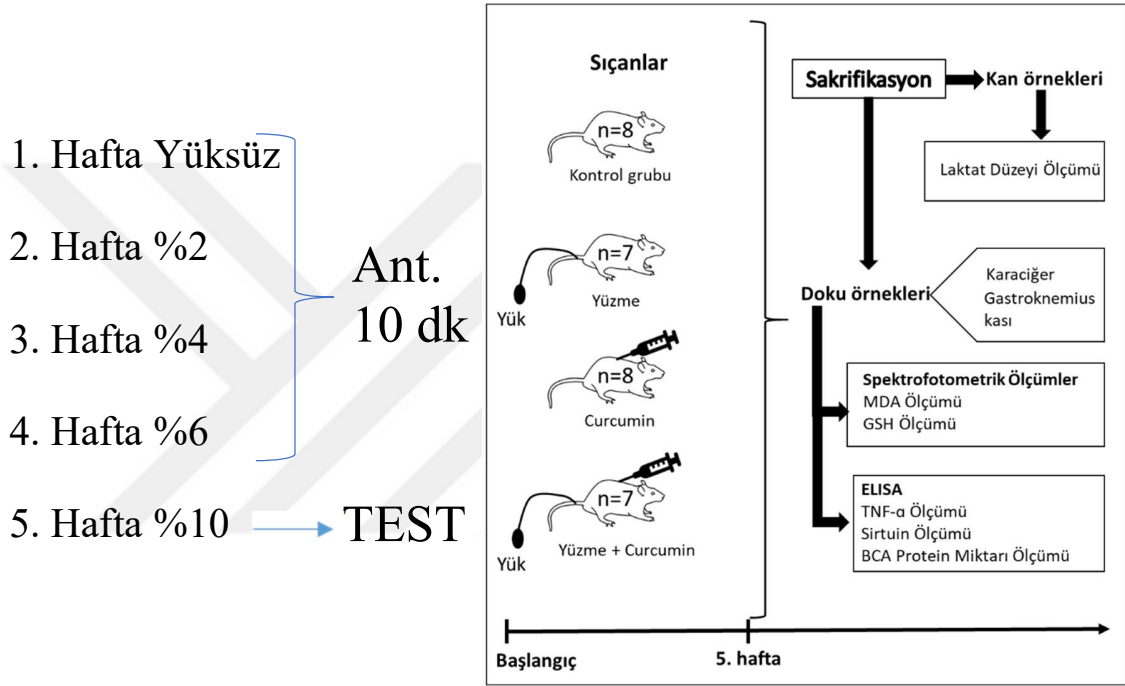
3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Araştırmanın bağımsız değişkeni ise curcumin ve egzersiz olup, bağımlı değişkenleri; deney hayvanlarındaki tükenme zamanları, kavrama kuvveti, sistemik

inflamasyon, laktat düzeyleri, karaciğer ve kas dokusunda inflamasyon ve oksidatif stresir.

3.6. Veri Toplama Araçları

Çalışmanın akış şeması, Şekil 2’de sunulmuştur.



Şekil 2. Proje akış şeması

Bu çalışma kapsamında, 6 haftalık Sprague-Dawley cinsi dişi sıçanlar kullanılmıştır. Deneyel Araştırmalar Birimi bünyesinde Sprague-Dawley cinsi sıçanların bulunması ve çalışma literatürü ile bu türün uyumlu olmasından dolayı bu cins seçilmiştir. Çalışmada yapılan tüm deneylerde Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’ndan alınan, 30/06/2021 tarihli 39/2021 protokol numaralı etik uygunluk onayı baz alınmıştır. Çalışmada sıçanlar; (I) kontrol, (II) curcumin, (III) yüze grubu ve (IV) yüze+curcumin grubu olmak üzere dört grup olarak incelenmiştir. Tüm hayvanlara deney sonlanana dek, birimizde, standart koşullarda (12 saat aydınlık/

12 saat karanlık ve 22 ± 1 °C ve %60 nem) bakılmıştır. Vücut ağırlığı ölçümü, tüm gruplarda haftalık olarak kayıt altına alınmıştır.

I. Grup: Kontrol grubu (n=7): Kontrol grubuna araştırma sonlanana dek bir girişim yapılmamıştır.

II. Grup: Curcumin grubu (CCM, n=8): Sıçanlara 5 hafta boyunca haftada 5 gün süresince curcumin verilmiştir.

III. Grup: Yüzme antrenman grubu (Y, n=7): Sıçanlara 1 hafta adaptasyon antrenmanı, 4 hafta boyunca haftada 5 gün yüzme antrenmanı ve çözücü (DMSO) uygulanmıştır.

IV. Grup: Yüzme antrenmanı ve Curcumin grubu (Y+CCM, n=8): Sıçanlara 1 hafta adaptasyon antrenmanı 4 hafta boyunca haftada 5 gün yüzme antrenmanı ve curcumin uygulanmıştır.

3.6.1. Curcumin Uygulaması

II ve IV. gruptaki sıçanlara 5 hafta süresince 50 mg/kg/g dozunda curcumin (C1386-10G, Sigma) intragastric gavaj yoluyla uygulanmıştır (175). Curcumin DMSO'da çözülmüştür. IV. gruptaki sıçanlara yüzme antrenmanından 1 saat önce curcumin uygulaması yapılmıştır. III. gruptaki sıçanlara eş hacimde çözücü (DMSO) intragastric gavaj yoluyla uygulanmıştır.

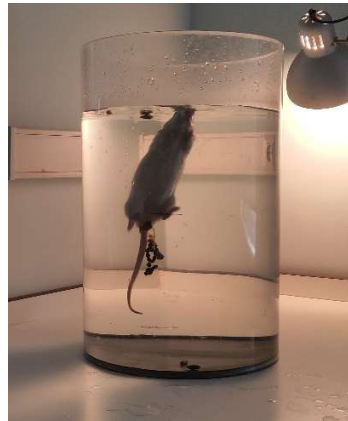
3.6.2. Yüzme Antrenmanı Uygulaması

III. ve IV. gruptaki sıçanlar için antrenmana adaptasyon için 1 haftalık adaptasyon antrenmanı uygulanmıştır. Adaptasyon antrenmanı kapsamında haftanın 5 günü antrenman olacak şekilde; 3 gün silindir bir fanus içinde ağırlıksız 10 dakika yüzme, 2 gün koşu bandında eğimsiz bir şekilde 10 m/dk hızında 10 dakika koşu uygulanmıştır (176). Çalışma kapsamında, vücut ağırlığının %10'u ağırlık ile gerçekleştirilecek olan tüketici yüzme testine adaptasyon amacıyla bir antrenman modellemesi geliştirilmiştir. Antrenman progresyonu olarak adaptasyon antrenmanlarını takiben 2, 3 ve 4. haftalarda

sırasıyla sıçanlara vücut ağırlığının %2, %4 ve %6'sı oranında yük kuyruktan bağlanarak 10 dakikalık yüzme antrenmanları uygulanmıştır (177). Kuyruğa bağlanan yük, tüm sıçanlar için kuyruk tabanına bağlanarak uygulanmıştır (178). 10 dakikalık yüzme antrenmanı süresi, yakın tarihli araştırmamız kapsamında elde edilen tükenme zamanları baz alınarak oluşturulmuştur (179). Son hafta sıçanlara vücut ağırlığının %10'u oranında yük ile tüketici yüzme testi 4 gün boyunca antrenman olarak uygulanmıştır (180). Son haftanın beşinci günde alınan tüketici yüzme süreleri, sıçanların tükenme süresi olarak kaydedilmiştir.

3.6.3. Tüketici Yüzme Testi

Sıçanlar, çapı 30 cm olan içi su ile doldurulmuş bir silindir içerisine tek tek alınmış, su seviyesi sıçanların dışarıya atlayamayacağı bir şekilde 50 cm olarak ayarlanmıştır. Silindirdeki su her test öncesinde değiştirilmiş ve sıcaklığı $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ olacak şekilde ayarlanmıştır (181–183). Sıçanlar yüzme testlerinde, Noldus Ethovision video kamera sistemi ile izlenerek, yüzmenin başlangıcından yorgunluğa bağlı batma noktasına kadar olan hareketlilik süresi (tırmanma ve yüzme davranışı dâhil) kaydedilmiştir. Tüketici yüzme testi, sıçanın fiziksel gücü tükendiğinde veya 10 saniyeden fazla yüzeye çıkamadığında sonlandırılmış ve süre kaydedilmiştir (184).



Şekil 3. Tüketici yüzme testi görseli

3.6.4. Kavrama Kuvveti Testi

Ön ayak ve tüm vücut olarak gerçekleştirilen kavrama kuvveti testi, deney hayvanlarının iskelet kası kuvvetini değerlendirmek amacıyla sıklıkla gerçekleştirilen bir testdir. Bu kuvvet testi, test esnasında sıçanların kuyruklarından tutularak, sıçanın ön ve arka ayaklarının ölçüm cihazına bağlı bir tel sistem üzerine yerleştirilmesiyle, sıçanın çekme davranışından ürettiği kuvvetin bu platform vasıtasıyla saptanmasını temel alan bir yöntemdir (185).

Test esnasında tel sisteminin bağlı olduğu bir dinamometre ile kas kuvveti saptanmıştır. Bu yöntemde sıçanlar test öncesinde kuyruklarından hafifçe çekilerek sınanmış ve sıçanların platforma uyguladıkları en yüksek çekiş kuvveti değeri kayıt altına alınmıştır. Bu testte her sıçanda aynı ölçüm 3 defa gerçekleştirilmiş ve istatistiksel analiz için 3 ölçümün ortalaması (186) kuvvet testi değeri olarak alınmıştır (187). Kavrama kuvveti testleri sakrifikasyon gününde, tüm gruptaki sıçanların test öncesi tartımı yapılarak gerçekleştirilmiştir.

3.6.5. Dokuların Elde Edilmesi

Deneylerin bitişi ile tüm sıçanlar hafif eter anestezisiyle sakrifiye edilip, kan alımını takiben karaciğer ve gastroknemius kası hızla çıkarılmıştır. Kanlar, plazması ayrıldıktan sonra biyokimyasal ölçümlere dek, -80°C’de muhafaza edilmiştir. Karaciğerin bir bölümü homojenize edildikten sonra biyokimyasal ölçümlere dek, -80°C’de muhafaza edilmiştir. Karaciğerin bir kısmı ve gastroknemius kasının bir bölümü %10 tamponlu formalin içerisine ayrılarak ışık mikroskopik incelemeleri yapılmıştır.

3.6.6. Biyokimyasal Değerlendirme

Plazma laktat düzeyi ölçümü Lactate Scout (EKF Diagnostics, Almanya) laktat ölçüm cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

İnflamasyonla ilişkili sitokinlerden TNF- α , ticari kit ile ELISA yöntemiyle ölçülmüştür.

Doku oksidatif hasar göstergesi olarak MDA ve antioksidan sistemlerden GSH düzeyi ticari kit ile spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçülmüştür.

SIRT1 seviyeleri, ticari kit ile ELISA yöntemiyle ölçülmüştür.

3.6.6.1. Laktat Düzeyi Ölçümü

Tüketici yüzme testlerinin hemen ardından yüzme ve yüzme+curcumin grupları kurban edilmış, kurbanasyon esnasında alınan kanlar Lactate Scout laktat ölçüm cihazı ile laktat stripleri aracılığıyla analiz edilmiş ve laboratuvar defterine veriler işlenmiştir. Curcumin ve kontrol gruplarında da kurbanasyon esnasında alınan kanlardaki laktat değerleri ölçülmüş ve kaydedilmiştir.

Enzimatik amperometrik yöntemle tarama gerçekleştiren ve portatif bir laktat ölçüm cihazı olan Lactate Scout, 15 saniye içerisinde tek kullanımlık test stripleri ile 0.5 μ L kadar kapiller kandan ölçüm yapabilmekte, 0.5-25.0 mmol aralığındaki laktat değerlerini yüksek güvenilirlikle ölçebilmektedir (188).

3.6.6.2. SIRT1 Ölçümü

SIRT1 düzeyi, Elabscience Rat SIRT (Sirtuin 1) ELISA Kit (Katalog numarası: E-EL-R1102, USA) kullanılarak ölçülmüştür.

Kitin duyarlılığı 0.1 ng/mL, ölçüm aralığı ise 0.16-10 ng/mL'dir. Kitler, aşağıdaki protokole uygun olarak kullanılmıştır.

- ELISA plağındaki ilk sütuna 100 μ l standart sıvı yerleştirilmiş ve diğer kuyucuklara da örnekler yerleştirilmiştir. Her kuyucuk içerisine, 100 μ l'lik örnek yerleştirilip plağın üstü kapatılmış, örnekler 37°C'de 90 dakika boyunca inkübasyona bırakılmıştır.

- 90 dakikalık inkübasyonun ardından kuyucuklarda bulunan solüsyon dökülmüş, her kuyucuk için 100 µl'lik biotin solüsyon eklenmiş ve plağın üstü kapatılarak, örnekler 37°C'de 60 dakika boyunca inkübasyona bırakılmıştır.
- 60 dakikalık inkübasyonun ardından kuyucuklarda bulunan solüsyon tekrar dökülmüş, her bir kuyucuk 350 µl'lik yıkama solüsyonuyla 3 defa yıkanmıştır.
- Plaktaki tüm kuyucuklar için 100 µl'lik HRP konjugat solüsyonu yerleştirilmiş ve plağın üstü plak filmiyle kapatılarak, örnekler 37°C'de, 30 dakika süresince inkübasyona bırakılmıştır.
- 30 dakikalık inkübasyonun ardından kuyucuklarda bulunan solüsyon tekrar dökülmüş, her bir kuyucuk 350 µl'lik yıkama solüsyonuyla 5 defa yıkanmıştır.
- Plaktaki tüm kuyucuklara, 90 µl'lik substrakt reaktifi yerleştirilmiştir. Plak, yeni bir plak filmiyle sarılarak, 37°C'de, 15 dakika boyunca inkübasyonda, plağın ışıktan korunması sağlanarak, bekletilmiştir.
- 15 dakikalık son inkübasyonun ardından her bir kuyucuğa 50 µl'lik reaksiyon durdurucu solüsyon eklenmiştir.
- Mikroplak okuyucu ELISA cihazında, absorbans ölçümleri 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiş ve konsantrasyon düzeyleri ng/mL olacak şekilde hesaplanmıştır.

3.6.6.3. *TNF-α* Ölçümü

TNF-α düzeyi, Elabscience Rat TNF-α ELISA Kit (Katalog numarası: E-ELR0019, USA) kullanılarak ölçülmüştür.

Kitin duyarlılığı 46.88 pg/mL, ölçüm aralığı ise 78.13- 5000 pg/mL'dir. Kitler, aşağıdaki protokole uygun olarak kullanılmıştır.

- ELISA plağındaki ilk sütuna 100 µl standart sıvı yerleştirilmiş ve diğer kuyucuklara da örnekler yerleştirilmiştir. Her kuyucuk içerisine, 100 µl'lik örnek yerleştirilip plağın üstü kapatılmış, örnekler 37°C'de 90 dakika boyunca inkübasyona bırakılmıştır.
- 90 dakikalık inkübasyonun ardından kuyucuklarda bulunan solüsyon dökülmüş, her kuyucuk için 100 µl'lik biotin solüsyon eklenmiş ve plağın üstü kapatılarak, örnekler 37°C'de 60 dakika boyunca inkübasyona bırakılmıştır.
- 60 dakikalık inkübasyonun ardından kuyucuklarda bulunan solüsyon tekrar dökülmüş, her bir kuyucuk 350 µl'lik yıkama solüsyonuyla 3 defa yıkanmıştır.
- Plaktaki tüm kuyucuklar için 100 µl'lik HRP konjugat solüsyonu yerleştirilmiş ve plağın üstü plak filmiyle kapatılarak, örnekler 37°C'de, 30 dakika süresince inkübasyona bırakılmıştır.
- 30 dakikalık inkübasyonun ardından kuyucuklarda bulunan solüsyon tekrar dökülmüş, her bir kuyucuk 350 µl'lik yıkama solüsyonuyla 5 defa yıkanmıştır.
- Plaktaki tüm kuyucuklara, 90 µl'lik substrakt reaktifi yerleştirilmiştir. Plak, yeni bir plak filmiyle sarılarak, 37°C'de, 15 dakika boyunca inkübasyonda, plağın ışıktan korunması sağlanarak, bekletilmiştir.
- 15 dakikalık son inkübasyonun ardından her bir kuyucuğa 50 µl'lik reaksiyon durdurucu solüsyon eklenmiştir.
- Mikroplak okuyucu ELISA cihazında, absorbans ölçümleri 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiş ve konsantrasyon düzeyleri ng/mL olacak şekilde hesaplanmıştır.

3.6.6.4. MDA Ölçümü

MDA aktivitesi, MDA-586 Assay Kit (21044, OxisResearch, Portland, OR 97217-3935 U.S.A) kullanılarak ölçülmüştür.

MDA-586 yöntemi, 45°C sıcaklıkta MDA ile kromojenik bir reaktif olan N-metil-2-fenilindol (R1, NMPI) arasındaki reaksiyona dayanmaktadır. Bir MDA molekülü, stabil bir karbosiyanin boyası elde etmek amacıyla 2 NMPI molekülüyle reaksiyona girmektedir. MDA-586 yöntemi, MDA'ya özgü olup, 4-hidroksialkenaller, test koşullarında 586 nm'de önemli bir renk üretmemektedir. Reaksiyon hidroklorik asitle, 4-hidroksialkenallerin reaksiyonlarını daha da minimize etmek için, bir antioksidan olarak probukol ilavesi ile gerçekleştirilmektedir. Bu koşullarda, lipid peroksidasyonu gerçekleşen hücreler içerisinde, en sık üretilen 4-hidroksialkenal HNE'den, 586 nm'de minimal düzeyde absorbans bulunmaktadır.

MDA-586 testinden sağlanan MDA standart değeri baz alınarak, bir kalibrasyon eğrisi oluşturulmaktadır. MDA, 586 nm'de bilinmeyen absorbansı ve standart eğri aracılığıyla belirlenmektedir. Renkli numunelerde, boş bir numune çalıştırılmakta (NMPI hariç) ve 586 nm'deki herhangi bir absorbans, karbosiyanin boyasına göre mutlak absorbansı saptamak için, numune absorbansından çıkarılmaktadır.

Tüm reaktifler, standart ve örnekler, aşağıdaki protokole göre hazırlanmıştır.

- Her test tüpü içerisine, 10 µL'lik probukol eklenmiştir.
- Her test tüpü içerisine, 200 µL'lik örnek veya standart eklenmiştir.
- Her test tüpü içerisine, 640 µL'lik seyreltilmiş, R1 reaktifi eklenmiştir.
- Sonrasında her test tüpü vortekslenmiş ve 150 µL'lik R2 reaktifi, tüplere eklenmiştir.
- Tekrar vortekslenmiş olan tüpler, 45 °C'de 60 dakika boyunca inkübasyona bırakılmıştır.
- Tüm örnekler santrifüj edilerek (10 dk x 10.000 R.P.M.) şeffaf süpernatantlar küvete yerleştirilmiştir.
- Absorbansların ölçümü 586 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir.

3.6.6.5. GSH Ölçümü

GSH ölçümleri, BIOXYTECH GSH-400 (21011, OxisResearch, 1499 Rollins Road Burlingame, CA 94010 U.S.A) kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile gerçekleştirilmiştir.

GSH-400 yöntemi, iki aşamalı bir kimyasal reaksiyonu baz almaktadır. İlk aşama, R1 (4-kloro-1-metil-7-triflurometil-kinolinyum metilsülfat) reaktifi ile numunedeki her bir merkaptan (RSH) arasında, yer değiştirme ürünlerinin oluşmasını sağlamaktadır. İkinci aşama, alkali koşullarda gerçekleşen, bir β -eliminasyon reaksiyonudur. Bu reaksiyona, GSH ile elde edilen süstitüsyon ürününü spesifik olarak 400 nm'de maksimum absorbans dalga boyuna sahip bir kromoforik tiyona dönüştüren, reaktif R2 (% 30 NaOH) aracılık eder. GSH-400 yöntemi, glutasyonu bir örnekleme ve bir kolorimetrik ölçüm kullanımıyla dahi spesifik olarak test edebilmeyi sağlamaktadır. Protokol aşağıdaki şekliyle icra edilmiştir.

- 20 μ L'lik numune alınmış, tampon eklenerek 900 μ L'ye tamamlanmıştır.
- 50 μ L'lik R1 solüsyonu eklenerek vortekslenmiştir.
- 50 μ L'lik R2 solüsyonu eklenerek vortekslenmiştir.
- Karanlık ortamda, 25 ± 3 °C sıcaklıkta 10 dakika inkübasyon yapılmış, sonrasında absorbansların ölçümü 400 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir.

3.6.6.6. Total Protein Ölçümü

Total protein ölçümü, Pierce BCA Protein Assay Kit (23227, Thermo Scientific) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Thermo Scientific Pierce BCA Protein Test Kiti, toplam proteinin kolorimetrik tespiti ve miktar tayini için bisinkoninik aside (BCA) dayalı bir formülasyondur. Bu test alkali bir ortamda protein tarafından Cu^{2+} 'nin Cu^{1+} 'ya indirgeyerek, bisinkoninik asit

(BCA) ile bakır katyonunun (Cu^{1+}) oldukça hassas ve seçici kolorimetrik tespiti ile sağlanır. İlk adım, açık mavi bir kompleks oluşturmak için bakırın alkali bir ortamda protein ile şelasyonudur. Biuret reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyonda, üç veya daha fazla amino asit kalıntısı içeren peptitler, sodyum potasyum tartrat içeren alkali bir ortamda bakır iyonları ile renkli bir şelat kompleksi oluşturur. Renk geliştirme reaksiyonunun ikinci adımında BCA, birinci adımda oluşan indirgenmiş (bakırlı) katyon ile reaksiyona girer. Yoğun mor renkli reaksiyon ürünü, iki BCA molekülünün bir bakır iyon ile şelasyonundan kaynaklanır. BCA / bakır kompleksi suda çözünür ve artan protein konsantrasyonları ile 562 nm'de güçlü bir lineer absorbans sergiler. Kompleks, ilk reaksiyonun soluk mavi renginden yaklaşık 100 kat daha hassastır. Reaksiyon, proteinin amino asit dizisindeki dört amino asit kalıntısından (sistein, sistin, tirozin ve triptofan) güçlü bir şekilde etkilenir.

- Solüsyon A ve B 50:1 oranında karıştırılarak, çalışma solüsyonu oluşturulmuştur.
- Standart ve örneklerden 25 μL alınmış ve kuyucuklara aktarılmıştır.
- Ardından 200 μL çalışma solüsyonu aynı kuyucuklara eklenerek, plaklar filmle kapatılıp, 37 °C'de 30 dakika bekletilmiştir.
- Absorbansların ölçümü, 562 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir.
- Sonuçlar, 20 ile 2000 $\mu\text{g/mL}$ aralığında hazırlanan standartlarla oluşturulan, standart grafiğinden hesaplanarak saptanmıştır.

3.7. Araştırma Planı

Tablo 3. Araştırma Planı ve Takvimi

Projenin planlanması	Aralık 2020 - Mart 2021
Etik kurul onayı	Nisan 2021 - Temmuz 2021
Bap projesi girişi ve onayı	Şubat 2022 - Mayıs 2022
Sarflar ve analizler için malzemelerin alımı	Haziran 2022 - Şubat 2024
Curcumin ve tüketici egzersiz uygulaması	Haziran 2022 - Eylül 2022
Biyokimyasal incelemeler ve deney aşamaları	Nisan 2023 - Mayıs 2024
Bulguların değerlendirilmesi ve istatistiksel analiz	Mayıs 2024 - Haziran 2024
Tez ve yayın yazımı	Mart 2024 - Temmuz 2024

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Tüm veriler, ortalama $\pm$ standart hata şeklinde sunulmuştur. Grupların ortalama değerleri arasındaki farklılıklar, IBM SPSS 22.0 programında One-way ANOVA, Kruskal Wallis testi ve Post-hoc LSD testiyle değerlendirilmiştir. Parametrik olmayan ikili grup karşılaştırmalarında veriler, Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiş, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi esas alınmıştır.

3.9. Araştırmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız kapsamında kur farkına bağlı olarak bütçe yetersizliği dolayısıyla, gliojen kiti temin edilememiş ve glikojen ölçümü yapılamamıştır. Ayrıca alınacak olan sarfların tedarikinde yaşanan gecikmeler dolayısıyla tez yazımı da gecikmeye uğramıştır.

3.10. Etik Kurul Onayı

Bu araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından, 30.06.2021 tarihinde 39/2021 karar numarası ile başlığı “**Yüzme Antrenmanı Uygulanan Sıçanlarda Curcumin’in Karaciğer ve Kas Dokusu Üzerine Etkileri**” olacak şekilde etik onay verilerek, kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

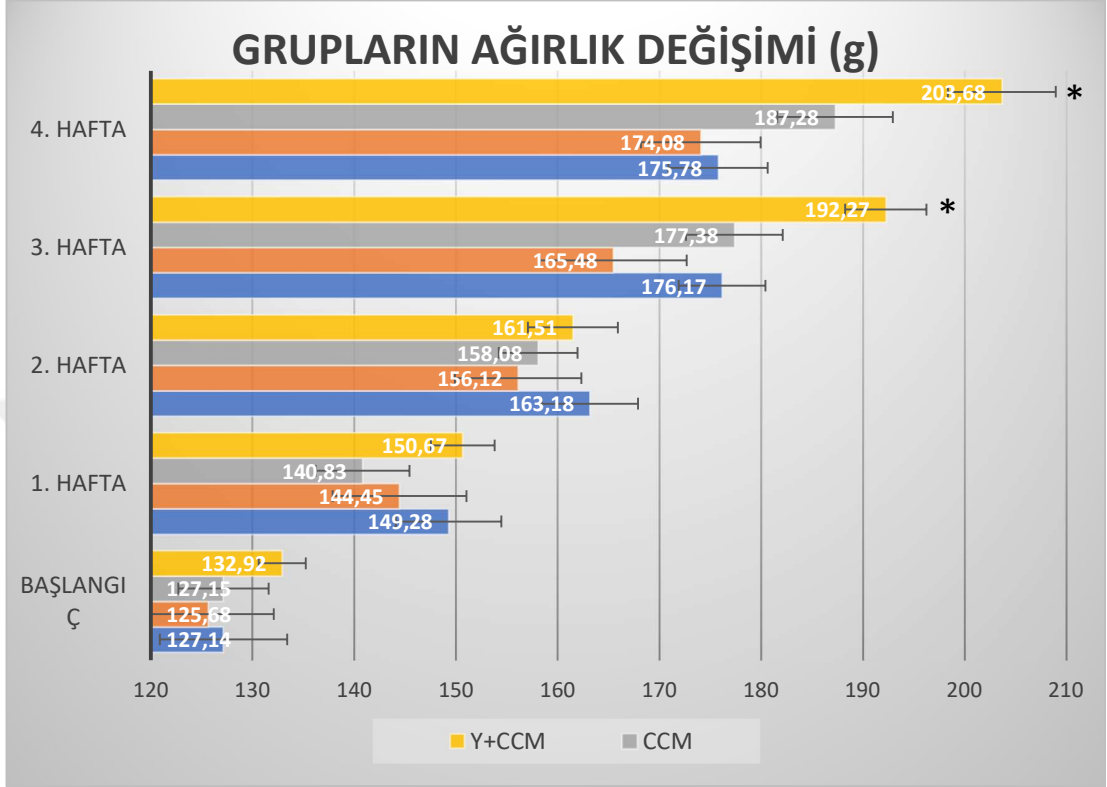
4.1. Grupların Vücut Ağırlığı Bulguları

Grupların başlangıç ağırlıkları ve ilk iki hafta ağırlıkları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p>0.05$). Üçüncü ve dördüncü haftalarda gruplarının ağırlıkları arasında anlamlı fark bulunduğu gözlemlendi (sırasıyla; $F(3,26)=4.49$, $p=0.011$ ve $F(3,26)=6.52$, $p=0.002$). Üçüncü hafta; Y+CCM grubu ile Kontrol, Yüzme ve CCM gruplarının ağırlıkları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; $p=0.036$, $p=0.001$ ve $p=0.044$). Y+CCM grubunun ağırlık ortalaması Kontrol, Yüzme ve CCM gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir. Dördüncü hafta; Y+CCM grubu ile Kontrol, Yüzme ve CCM gruplarının ağırlıkları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; $p=0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.038$). Y+CCM grubunun ağırlık ortalaması Kontrol, Yüzme ve CCM gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir. Grupların vücut ağırlığı değişim değerleri Tablo.4 ve Grafik.1’de sunulmuştur.

Tablo 4. Grupların ağırlık değişimi (g, ortalama $\pm$ standart hata)

Ağırlık	Başlangıç	1.hafta	2.hafta	3.hafta	4.hafta
Kontrol	127.14 $\pm$ 6.26	149.28 $\pm$ 5.20	163.18 $\pm$ 4.74	176.17 $\pm$ 4.26	175.78 $\pm$ 4.87
Yüzme	125.68 $\pm$ 6.41	144.45 $\pm$ 6.58	156.12 $\pm$ 6.23	165.48 $\pm$ 7.22	174.08 $\pm$ 5.89
CCM	127.15 $\pm$ 4.44	140.83 $\pm$ 4.61	158.08 $\pm$ 3.87	177.38 $\pm$ 4.76	187.28 $\pm$ 5.69
Y+CCM	132.92 $\pm$ 2.30	150.67 $\pm$ 3.14	161.51 $\pm$ 4.43	192.27 $\pm$ 4.01	203.68 $\pm$ 5.30
p (Kontrol vs Y+CCM)	>0.05	>0.05	>0.05	0.036	0.001
p (Yüzme vs Y+CCM)	>0.05	>0.05	>0.05	0.001	0.001
p (CCM vs Y+CCM)	>0.05	>0.05	>0.05	0.044	0.038

Grafik 1. Vucüt ağırlığı değişimi (g)



4.2. Grupların Kavrama Kuvveti Bulguları

Ön ayak kavrama kuvveti verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunduğu gözlemlendi ($F(3,26)=37.31$, $p<0.001$). Y+CCM grubu ile Kontrol, Yüzme ve CCM grupları arasında anlamlı fark vardır ($p<0.001$). Y+CCM grubunun kavrama kuvveti Kontrol, Yüzme ve CCM gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. CCM grubu ile Kontrol ve Yüzme grupları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; $p<0.001$ ve $p=0.001$). CCM grubunun kavrama kuvveti Kontrol ve Yüzme gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Relatif ön ayak kavrama kuvveti (Ön ayak kavrama kuvveti/ağırlık oranı) verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($F(3,26)=14.32$, $p<0.001$). Y+CCM grubu ile Kontrol ve Yüzme grupları arasında anlamlı fark vardır

($p<0.001$). Y+CCM grubunun relatif kavrama kuvveti Kontrol ve Yüzme gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. CCM grubu ile Kontrol ve Yüzme grupları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; $p<0.001$ ve $p=0.045$). CCM grubunun relatif kavrama kuvveti Kontrol ve Yüzme gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Dörtayak kavrama kuvveti verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunduğu gözlemlendi ($F(3,26)=21.37$, $p<0.001$). Y+CCM grubu ile Kontrol, Yüzme ve CCM grupları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.001$). Y+CCM grubunun kavrama kuvveti Kontrol, Yüzme ve CCM gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. CCM grubu ile Kontrol ve Yüzme grupları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; $p=0.002$ ve $p=0.005$). CCM grubunun kavrama kuvveti Kontrol ve Yüzme gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir.

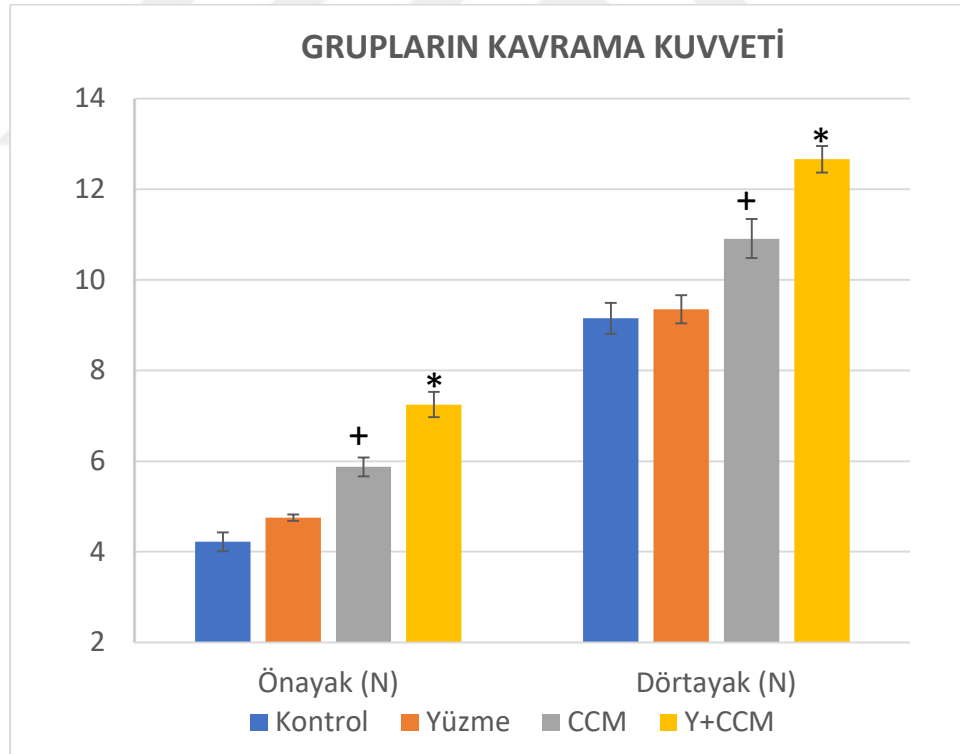
Relatif dörtayak kavrama kuvveti (Dörtayak kavrama kuvveti/ağırlık oranı) verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($F(3,26)=6.85$, $p=0.001$). Y+CCM grubu ile Kontrol ve Yüzme grupları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; $p<0.001$ ve $p=0.008$). Y+CCM grubunun relatif kavrama kuvveti Kontrol ve Yüzme gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. CCM grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı fark vardır ($p=0.005$). CCM grubunun relatif kavrama kuvveti Kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Grupların kavrama kuvveti verileri Tablo 5, Grafik 2 ve Grafik 3’de sunulmuştur.

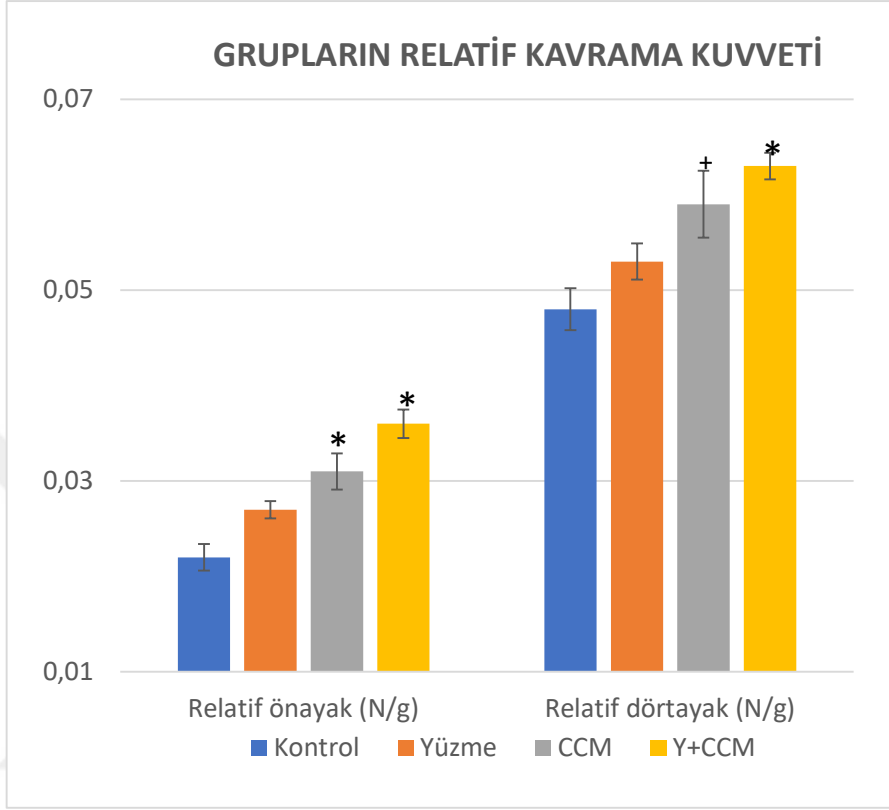
Tablo 5. Kavrama kuvveti verileri (ortalama $\pm$ standart hata)

Gruplar	Önayak (N)	Relatif önayak (N/g)	Dörtayak (N)	Relatif dörtayak (N/g)
Kontrol	4.22 $\pm$ 0.21	0.022 $\pm$ 0.0014	9.15 $\pm$ 0.34	0.048 $\pm$ 0.0022
Yüzme	4.75 $\pm$ 0.07	0.027 $\pm$ 0.0009	9.35 $\pm$ 0.31	0.053 $\pm$ 0.0019
CCM	5.87 $\pm$ 0.21	0.031 $\pm$ 0.0019	10.91 $\pm$ 0.43	0.059 $\pm$ 0.0035
Y+CCM	7.25 $\pm$ 0.28	0.036 $\pm$ 0.0015	12.66 $\pm$ 0.29	0.063 $\pm$ 0.0014
p (Kontrol vs Y+CCM)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
p (Yüzme vs Y+CCM)	<0.001	<0.001	<0.001	0.008
p (CCM vs Y+CCM)	<0.001	>0.05	0.001	>0.05
p (CCM vs Kontrol)	<0.001	<0.001	0.002	0.005
p (CCM vs Yüzme)	0.001	0.045	0.005	>0.05

Grafik 2. Grupların kavrama kuvveti (N)



Grafik 3. Grupların relatif kavrama kuvveti (N/g)



4.3. Grupların Tükenme Süresi Bulguları

Son deney günü yapılan tüketici yüzme testinde, Yüzme ve Y+CCM grupları arasında tükenme süreleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grupların tükenme süreleri Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Tükenme süreleri (s, ortalama $\pm$ standart hata)

Gruplar	Tükenme süresi (s)
Yüzme	184.27 $\pm$ 24.24
Y+CCM	145.75 $\pm$ 10.27
p	>0.05

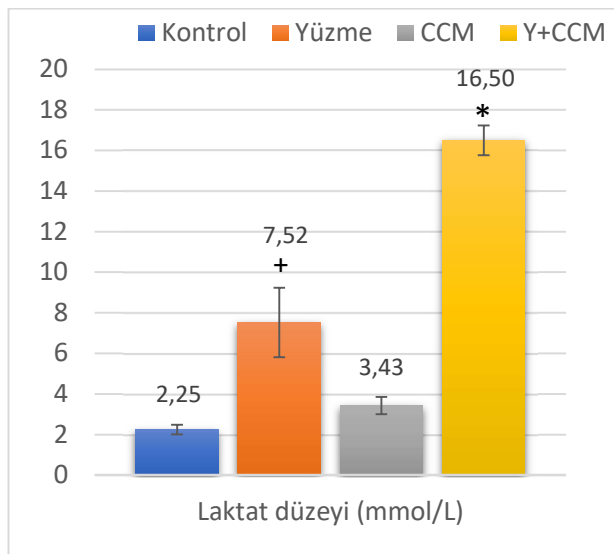
4.4. Grupların Laktat Düzeyi Bulguları

Grupların laktat seviyeleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunduğu gözlemlendi ($p < 0.001$). Y+CCM grubu ile Kontrol, Yüzme ve CCM grupları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; $p < 0.001$, $p = 0.027$ ve $p = 0.002$). Y+CCM grubunun laktat seviyeleri Kontrol, Yüzme ve CCM gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. Yüzme grubu ve Kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.026$). Yüzme grubunun laktat düzeyleri, Kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir. Grupların laktat düzeyi verileri Tablo 7 ve Grafik 4'te verilmiştir.

Tablo 7. Laktat düzeyleri (mmol/L, ortalama $\pm$ standart hata)

Gruplar	Laktat
Kontrol	2.25 ± 0.24
Yüzme	7.52 ± 1.71
CCM	3.43 ± 0.42
Y+CCM	16.50 ± 0.74
p (Kontrol vs Y+CCM)	<0.001
p (Yüzme vs Y+CCM)	0.027
p (CCM vs Y+CCM)	0.002
p (Kontrol vs Yüzme)	0.026

Grafik 4. Grupların laktat düzeyi (mmol/L)

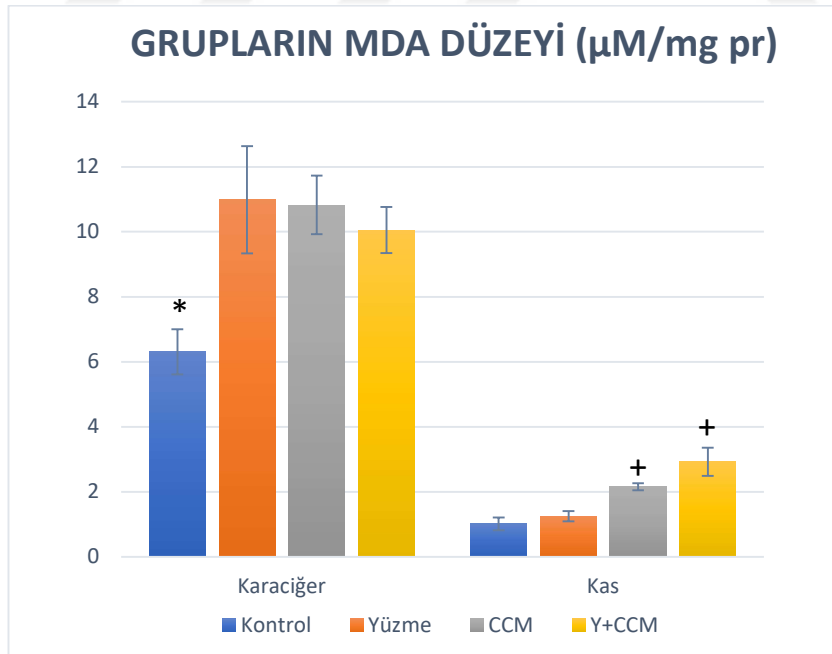


4.5. Grupların MDA Düzeyi Bulguları

Karaciğer dokusunda grupların MDA seviyeleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunduğu gözlemlendi ($F(3,26)=4.30$, $p=0.014$). Kontrol grubu ile Yüzme, CCM ve Y+CCM grupları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; $p=0.005$, $p=0.005$ ve $p=0.016$). Kontrol grubunun MDA seviyeleri, Yüzme, CCM ve Y+CCM gruplarına göre anlamlı olarak daha düşüktür.

Kas dokusunda grupların MDA seviyeleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunduğu gözlemlendi ($p<0.001$). CCM grubu ile Kontrol ve Yüzme grupları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; $p=0.004$, $p=0.02$). CCM grubunun MDA seviyeleri, Kontrol ve Yüzme gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. Y+CCM grubu ile Kontrol ve Yüzme grupları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.001$). Y+CCM grubunun MDA seviyeleri, Kontrol ve Yüzme gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. Grupların MDA düzeyi verileri Grafik 5'te verilmiştir.

Grafik 5. Grupların MDA düzeyleri ($\mu\text{M}/\text{mg}$ protein)

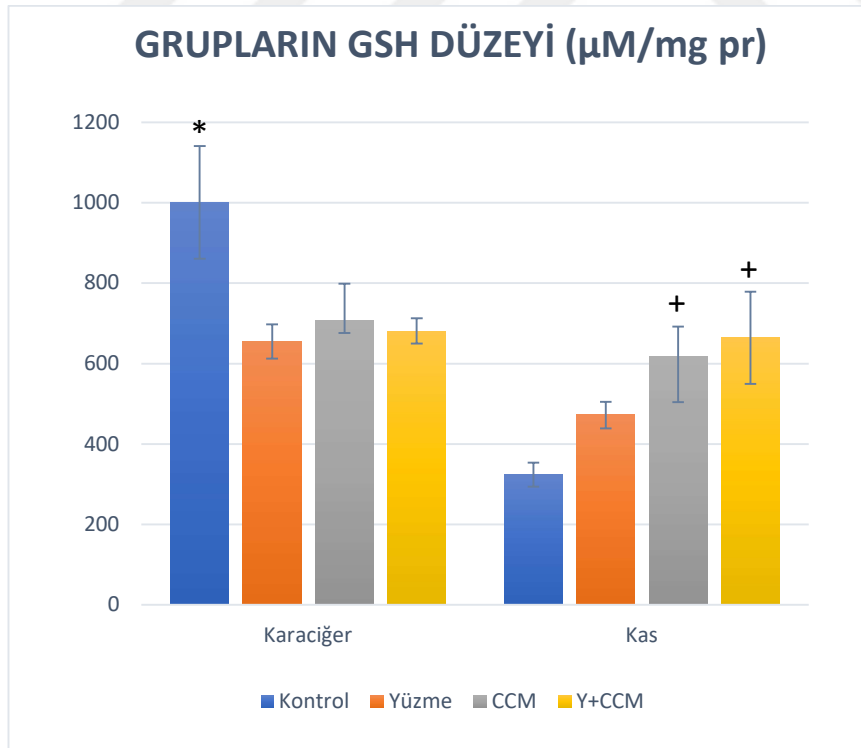


4.6. Grupların GSH Düzeyi Bulguları

Karaciğer dokusunda grupların GSH seviyeleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunduğu gözlemlendi ($F(3,26)=3.39$, $p=0.033$). Kontrol grubu ile Yüzme, CCM ve Y+CCM grupları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; $p=0.010$, $p=0.022$ ve $p=0.014$). Kontrol grubunun GSH seviyeleri, Yüzme, CCM ve Y+CCM gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. Yüzme, CCM ve Y+CCM grupları arasında GSH seviyelerinde anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kas dokusunda grupların GSH seviyeleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunduğu gözlemlendi ($p=0.023$). Kontrol grubu ile CCM ve Y+CCM grupları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; $p=0.006$ ve $p=0.008$). CCM ve Y+CCM gruplarının GSH seviyeleri, kontrol ve yüzme gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. Yüzme, CCM ve Y+CCM grupları arasında GSH seviyelerinde anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grafik 6. Grupların GSH düzeyleri ($\mu\text{M}/\text{mg}$ protein)



4.7. Grupların SIRT1 Düzeyi Bulguları

Karaciğer dokusunda grupların Sirtuin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunduğu gözlemlendi ($F(3,26)=4.88$, $p=0.008$). Kontrol grubu ile Yüzme ve Y+CCM grupları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; $p=0.019$ ve $p<0.001$). Kontrol grubunun Sirtuin seviyeleri, Yüzme ve Y+CCM gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. Yüzme, CCM ve Y+CCM grupları arasında Sirtuin seviyelerinde anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

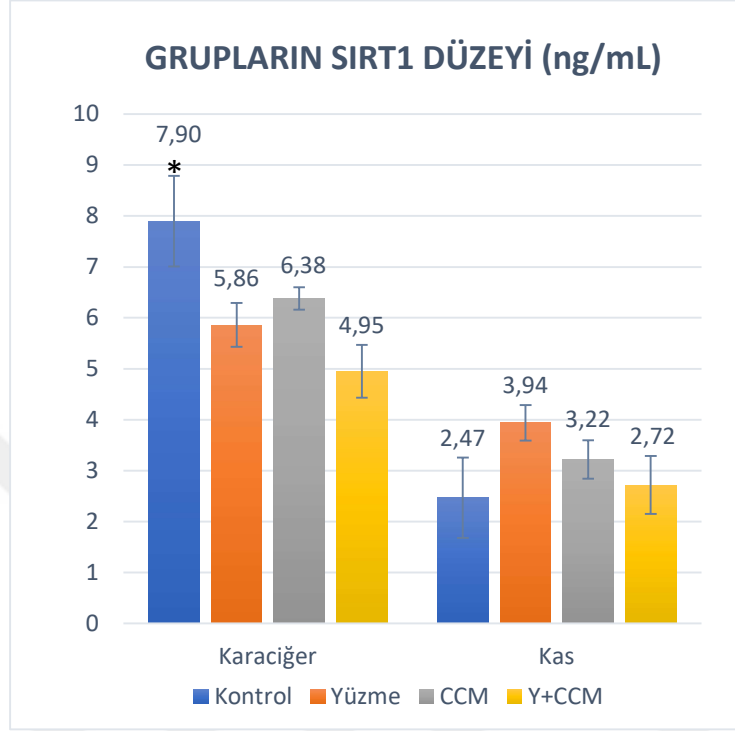
Kas dokusunda grupların Sirtuin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadığı gözlemlendi ($p>0.05$).

Grupların SIRT1 düzeyi verileri Tablo 8 ve Grafik 7’de verilmiştir.

Tablo 8. Grupların SIRT1 düzeyleri (ng/mL)

Gruplar	Karaciğer	Kas
Kontrol	7.90 ± 0.89	2.47 ± 0.79
Yüzme	5.86 ± 0.43	3.94 ± 0.35
CCM	6.38 ± 0.22	3.22 ± 0.38
Y+CCM	4.95 ± 0.52	2.72 ± 0.57
p (Kontrol vs Y+CCM)	<0.001	>0.05
p (Kontrol vs Yüzme)	0.019	>0.05

Grafik 7. Grupların SIRT1 düzeyi ($\mu\text{M}/\text{mg}$ protein)



4.8. Grupların TNF- α Düzeyi Bulguları

Karaciğer dokusunda grupların TNF- α seviyeleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunduğu gözlemlendi ($F(3,26)=7.51$, $p<0.001$). Yüzme grubu ile Kontrol, CCM ve Y+CCM grupları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; $p=0.035$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Yüzme grubunun TNF- α seviyeleri, Kontrol, CCM ve Y+CCM gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. Kontrol, CCM ve Y+CCM grupları arasında TNF- α seviyelerinde anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

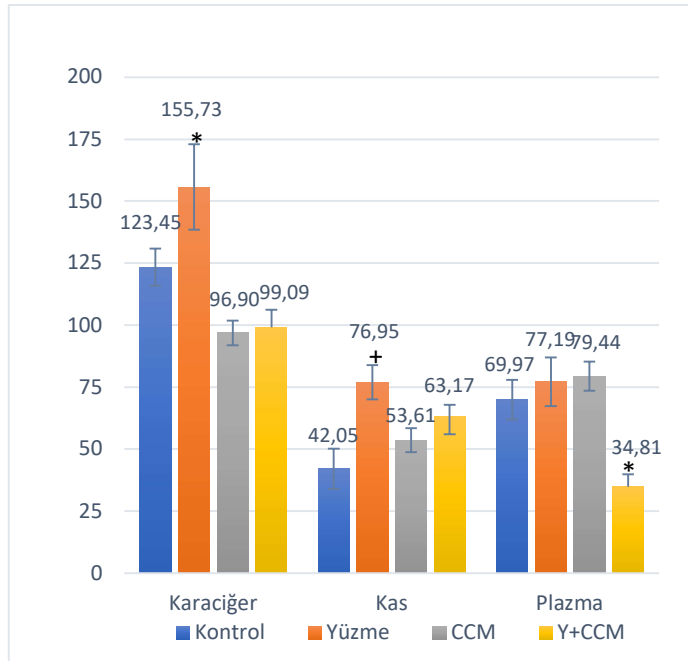
Kas dokusunda grupların TNF- α seviyeleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunduğu gözlemlendi ($F(3,26)=5.42$, $p=0.005$). Yüzme grubu ile Kontrol ve CCM grupları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; $p<0.001$ ve $p=0.013$). Yüzme grubunun TNF- α seviyeleri, Kontrol ve CCM gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. CCM ve Y+CCM grupları arasında TNF- α seviyelerinde anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Plazmada grupların TNF- α seviyeleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunduğu gözlemlendi ($F(3,26)=8.69$, $p<0.001$). Y+CCM grubu ile Kontrol, Yüzme ve CCM grupları arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla; $p=0.002$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Y+CCM grubunun TNF- α seviyeleri, Kontrol, Yüzme ve CCM gruplarına göre anlamlı olarak daha düşüktür. Grupların SIRT1 düzeyi verileri Tablo 9 ve Grafik 8’de verilmiştir.

Tablo 9. TNF- α düzeyleri (ng/mL)

Gruplar	Karaciğer	Kas	Plazma
Kontrol	123.45 $\pm$ 7.48	42.05 $\pm$ 8.11	69.97 $\pm$ 7.97
Yüzme	155.73 $\pm$ 17.23	76.95 $\pm$ 6.93	77.19 $\pm$ 9.82
CCM	96.90 $\pm$ 5.00	53.61 $\pm$ 4.89	79.44 $\pm$ 5.91
Y+CCM	99.09 $\pm$ 7.18	63.17 $\pm$ 4.75	34.81 $\pm$ 5.09
p (Kontrol vs Yüzme)	0.035	<0.001	>0.05
p (CCM vs Yüzme)	<0.001	0.013	>0.05
p (Y+CCM vs Yüzme)	<0.001	>0.05	<0.001
p (Y+CCM vs Kontrol)	>0.05	0.023	0.002

Grafik 8. Grupların TNF- α düzeyi (ng/mL)



5. TARTIŞMA

Günümüzde yüzme, dayanıklılık sporlarının ana formlarından biridir. Dayanıklılık egzersizleri genellikle vücudun ana kas gruplarını içermekte ve belirli bir ritimle uzun süre devam edebilmektedir. Uzayan egzersiz süresi, yüksek enerji tüketimi, egzersizde aralık olmaması, bununla birlikte küçük egzersiz yoğunluğu ile karakterizedir. Egzersiz için gereken enerji esas olarak aerobik yollardan temin edildiğinden ve egzersiz yükü ile oksijen tüketimi doğrusal bir ilişki gösterdiğinden, enerji metabolizması açısından dayanıklılık egzersizi aerobik egzersiz kategorisine aittir. Aerobik egzersiz olarak yüzme, sıçanlar ve fareler için doğuştan gelen bir özelliktir. Diğer egzersiz yöntemleriyle karşılaştırıldığında, sıçanlar ve fareler yüzme eğitimi sırasında daha az dış uyarım alırlar ve egzersiz yapmamaya karşı daha az dirençlidirler. Bu nedenle, egzersize bağlı yorgunluk sürecini yüzerek simüle etmek sıçanlara yönelik olarak daha doğal ve uygun olmaktadır (43). Ayrıca sıçanlarda aşırı antrenmanın etkisini elde etmek için, egzersiz programının yükünü arttırmak, genellikle yüzme antrenmanının egzersize bağlı yorgunluk modelini oluşturmak için kullanılır (43).

Yüzme, küçük laboratuvar hayvanları için daha ucuz ve daha az ekipman gerektiren bir egzersiz protokolüdür. Ayrıca yüzme egzersiz modelleri, koşu bandı veya tekerlek benzeri düzeneklerde yaşanan ayak yaralanmaları veya elektrik uyarımları gibi durumları içeriğinde barındırmadığı ve diğer testlere oranla travmatik durumlara yol açma olasılığı en az olduğundan, sıçanlar için daha uygun bir egzersiz modelidir. Sıçanlarda doğal bir davranış olan yüzme, en az düzeyde mekanik stres yarattığından da tercih edilmektedir (189).

Dişi sıçanlar, erkek sıçanlara göre oksidatif strese karşı daha iyi korunduğundan çalışmamız kapsamında dişi sıçanlar ile egzersiz protokollerinin sınanması amaçlanmıştır (190). Dişi sıçanların tüketici protokollerde erkek sıçanlara oranla daha geç tükendiğini ve dişi sıçanların metabolik bakımdan daha spesifik tepkiler oluşturabileceğini sunan bazı çalışmalar bulunmaktadır (191–193). Çalışmamız kapsamında dişi sıçanların su içerisinde kronik antrenman adaptasyonlarını sınamak ve tükenme zamanlarını uzatabilmeyi veya toparlanma süreçlerini hızlandırabilmeyi amaçladık.

5.1. Vücut Ağırlığı

Çalışmamız dâhilinde 6 haftalık dişi Sprague-Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Tüm sıçanların vücut ağırlıkları, başlangıç ve ilk iki haftalık dilimde sabit ve benzer bir artış gösterirken 3 ve 4. haftalarda oluşan vücut ağırlıklarında gruplar arasında farklılıklar gözlemlenmiştir. Yüzme+curcumin grubunda, diğer gruplara oranla 3. ve 4. haftalarda anlamlı olarak daha yüksek vücut ağırlığı saptanmıştır.

6 haftalık yüzme antrenmanının uygulandığı bir çalışmada kontrol grubunda, antrenman yapan gruba oranla, 6 hafta sonunda vücut ağırlığında önemli bir artış gözlemlenmiştir (66). Bu çalışmada 180-250 gr aralığında olan erkek Wistar sıçanları kullanılmış ve 6 haftalık yüzme egzersizleri boyunca özellikle egzersiz grubunda vücut ağırlığı değişikliği saptanmamış.

8 haftalık Wistar cinsi erkek sıçanlara uygulanan 6 haftalık koşu temelli antrenman protokolü ve günlük 100 mg/kg dozajında curcumin alımının gerçekleştiği bir çalışmada curcumin ve egzersizin 6 hafta süresince vücut ağırlığında anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (149).

Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlarda nane esansiyel yağının etkilerinin sınındığı bir araştırmada, sıçanlara vücut ağırlığının yaklaşık olarak %3'ü düzeyinde yük ile 14 gün boyunca günlük 90 dk olacak şekilde yüzme antrenmanı uygulanmış, çalışma sonunda vücut ağırlığının %5'i ağırlık ile tükenme testi uygulanmıştır (186). 14 günlük yüklenme süresi sonunda sadece yüzme egzersizi yapan gruptaki vücut ağırlığı değişimi kontrol grubuna oranla daha düşük saptanmıştır.

10 haftalık Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlarda yürütülen bir çalışmada sıçanlara 14 gün boyunca, vücut ağırlıkları ile oranlanarak, 100 mg/kg dozunda curcumin verilmiştir. 14 günün sonunda vücut ağırlığı değişimleri bakımından curcumin ve kontrol grupları arasında benzer değişimler gözlemlenmiştir (194).

Çalışmamız kapsamındaki kullanmış olduğumuz sıçan grubu gelişim döneminde olduğundan fiziksel farklılıklar saptanmış olabilir. Cinsiyetler arasında curcumin alımı

farklılık yaratabilir. Progresif antrenman modeli ile alınan curcumin, dişi sıçanlarda kilo kaybından ziyade, koruyucu bir etki yaratarak kilo alımını indüklemiş olabilir. Fiziksel gelişim ve antrenman yükünün sürekli artışı birlikte gerçekleştiğinde dişi sıçanlarda kilo alımını tetiklemiş olabilir. Artan egzersiz şiddeti ile curcumin, dişi sıçanlarda gelişim döneminde farklı fizyolojik yolları etkilemiş ve farklı homeostatik yanıtlar oluşturarak kilo alımını arttırmış olabilir. Şiddetli egzersiz ve curcumin beslenme alışkanlıklarını da arttırmış olabilir. Bu etki egzersizden çok curcumin etkisi ile gerçekleşmiş olabilir. Zira curcumin grubu, yüzme grubuna oranla niceliksel anlamda daha fazla vücut ağırlığı artışı ortaya koymuştur.

İleri araştırmalarda curcumin alımının progresif egzersiz modelleri ile birlikte vücut ağırlığında bir artışa sebebiyet verip-vermeyeceğinin sorgulanması, varsa bu artışın doku boyutunda kas, yağ kütlesi olarak diğer çıktılar ile birlikte sınanması, egzersize yönelik curcumin etkinliğinin daha kapsamlı verilerine ulaşılmasını sağlayacaktır.

5.2. Kavrama Kuvveti

Vücut ağırlığı artışı ile paralel olarak curcumin+yüzme grubunda ve curcumin grubunda ön ayak ve tüm vücut kuvveti bakımından üretilen kuvvet değerleri de artış göstermiştir. Bu nedenle vücut ağırlığı baz alınarak kuvvet verileri relatif olarak da çevrilmiştir. Ayrıca su içinde dikey hareket esnasındaki ön ayakların etkisini de sınamak için hem ön ayak hem de dört ayak (tüm vücut) ile kuvvet sınanmıştır.

Relatif ön ayak kuvveti bakımından curcumin alan gruplar yüzme ve kontrol grubuna oranla daha yüksek kuvvet üretmiştir. Curcumin ve curcumin+yüzme grubu arasında relatif ön ayak kuvveti bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Relatif tüm vücut kuvveti bakımından, curcumin alan gruplar kontrol grubuna oranla daha yüksek kuvvet üretmiştir. Ayrıca curcumin+yüzme grubu, yüzme grubuna oranla daha yüksek relatif tüm vücut kuvveti sergilemiştir.

Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlarda nane esansiyel yağının etkilerinin sınındığı bir araştırmada, sıçanlara vücut ağırlığının yaklaşık olarak %3'ü düzeyinde yük ile 14 gün boyunca günlük 90 dk olacak şekilde yüzme antrenmanı uygulanmış, çalışma sonunda sıçanların kavrama kuvveti ölçülmüştür (186). 14 günlük yüklenme süresi sonunda kontrol grubu ile sadece yüzme egzersizi yapan grup arasında kavrama kuvveti bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Farklı dozlarda curcumin takviyesi ile relatif ön ayak kuvvetinin sınındığı bir araştırmada (148), 12,3 ml/kg ile 61,5 ml/kg aralığında 3 farklı doz curcumin uygulanmış olup, farelerde alınan curcumin düzeyi arttıkça relatif ön ayak kuvveti de artış göstermiştir.

Curcumin takviyesinin, tüketici yüzme egzersizine tabi tutulan kemirgenlerde kavrama kuvvetini arttırdığı gösterilmiştir. Curcumin takviyesinin, fiziksel bir zorluktan sonra farelerde kavrama kuvvetini doza bağlı olarak arttırdığı saptanmıştır (148). Benzer şekilde, başka bir çalışmada farklı dozlarda nano-kabarcık curcumin ekstresi takviyesi verilen farelerde, kontrole kıyasla daha yüksek relatif ön ayak kavrama kuvvetinin saptandığı bildirmiştir (195). Curcuminin nöromüsküler işlevi iyileştirebileceği ve egzersiz performansına katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Bu etki, curcuminin yorgunluk önleyici özelliklerini de içeren çok işlevli biyoaktivitelerinden kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte, özellikle sıçanlar üzerindeki curcumin alımının kuvvet üzerinde doğrudan etkileri ele alınmamış olup, bu bulguları sıçan modellerinde doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız dâhilindeki antrenman modellerinde kuvvet artışı saptanmış ancak farklı dozlarda curcumin takviyesi kuvvet performansı üzerindeki farklı etkiler gösterebilir. Farklı cins ve cinsiyetler üzerinde yürütülecek curcumin takviyesi ve antrenman kombinasyonlarında farklı sonuçlar elde edilebilir, değişkenler üzerinde farklı etkiler gözlemlenebilir.

Kavrama kuvveti bakımından curcumin alan gruplar diğer gruplara oranla daha yüksek değerler ortaya koymuştur. Curcumin ve antrenman dışı sıçanlarda kilo alımını tetiklemesine karşın, ağırlık artışı ile gelen kuvvet kazancından bağımsız olarak relatif kuvveti de arttırmaktadır. Literatürde curcumin alımı ile kuvvet artışı arasında paralel

sonuçlar da olmasına karşın, farklı doz ve farklı antrenmanlar ile birleştirildiğinde farklı etkiler oluşabilir. Cinsiyete özgü farklılıklar curcumin ve progresif antrenmanlar ile değişkenlik gösterebilir.

5.3. Tükenme Zamanı

Tükenme zamanı bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık ölçülmemiştir. Ancak sayısal anlamda yüzme grubu, yüzme+curcumin grubuna kıyasla daha yüksek tükenme zamanı ortaya koymuştur.

Wistar cinsi erkek sıçanlarda karaciğer adaptasyonlarının sınıandığı bir çalışma kapsamında 6 hafta boyunca haftanın 5 günü, egzersiz grubuna 60 dk %5 vücut ağırlığı ile yüzme, kontrol grubuna ise aynı dönemde 30 dk ağırlıksız yüzme protokolü uygulanmıştır. 6 haftalık antrenman döneminden sonra sırasıyla 96, 168 ve 240 saat sonra gruplara 3 adet vücut ağırlığının %13'ü oranında yük ile tüketici bir yüzme testi gerçekleştirilmiştir. Tüm tüketici testlerde, egzersiz yapan gruplarda, kontrol gruplarına oranla anlamlı olarak daha yüksek tükenme zamanı ölçülmüştür (66).

Wistar cinsi erkek sıçanlarda ibuprofen alımının egzersize bağlı yorgunluk üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada egzersiz gruplarına 6 hafta boyunca, haftanın 5 günü, günlük 60 dk, vücut ağırlığının %5'i kadar yük ile yüzme antrenmanı uygulanmış. Kontrol grupları ise 6 hafta boyunca, haftanın 5 günü, günlük 30 dk yüksüz olarak yüzme gerçekleştirmiştir. 6 haftalık antrenman döneminden sonra sırasıyla 96, 168 ve 240 saat sonra gruplara 3 adet vücut ağırlığının %13'ü oranında yük ile tüketici bir yüzme testi gerçekleştirilmiştir. Tüm tüketici testlerde, egzersiz yapan gruplarda, kontrol gruplarına oranla anlamlı olarak daha yüksek tükenme zamanı ölçülmüştür (196).

Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlarda nane esansiyel yağının etkilerinin sınıandığı bir araştırmada, sıçanlara vücut ağırlığının yaklaşık olarak %3'ü düzeyinde yük ile 14 gün boyunca günlük 90 dk olacak şekilde yüzme antrenmanı uygulanmış, çalışma sonunda vücut ağırlığının %5'i ağırlık ile tükenme testi uygulanmıştır (186). Çalışma

kapsamında sadece yüzme egzersizi yapan grup vücut ağırlığının %5'indeki yük ile gerçekleştirilen yüzme testinde kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha geç tükenme göstermiştir.

Wistar cinsi erkek sıçanlara uygulanan 6 haftalık koşu temelli antrenman protokolü ve günlük 100 mg/kg dozajında curcumin türevi uygulamanın gerçekleştiği bir çalışma dâhilinde, egzersiz+curcumin ve egzersiz grubu sadece curcumin ve kontrol grubuna oranla daha geç tükenme göstermiştir (149).

Erkek fareler üzerinde 5 hafta boyunca yürütülen, farelere 4 hafta boyunca 50, 100 ve 200 mg/kg dozajında curcumin verilerek gerçekleştirilen bir çalışma kapsamında curcumin verilen gruplar %5 vücut ağırlığı ile gerçekleştirilen tüketici yüzme testinde kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde daha geç tükenme göstermiştir. Özellikle 100 mg/kg curcumin verilen grup kontrol grubuna oranla %273,5 oranında daha geç tükenmiştir (153).

Farklı dozlarda curcumin takviyesi ile tükenme zamanının sınıandığı bir araştırmada (148), 12,3 ml/kg (düşük doz), 24,6 ml/kg (orta doz) ve 61,5 ml/kg (yüksek doz) aralığında 3 farklı dozajda curcumin uygulanan farelerde, curcumin alan gruplarda tükenme süresi kontrol düzeyine oranla sırasıyla 1,98 kat, 2,17 kat ve 2,22 kat artış göstermiştir.

Tükenme zamanı testlerinde curcumin alımının etkisinin sınılanması ve düzenli antrenman yapılması cins ve cinsiyetler arasında farklı tepkiler doğurabilir. Çalışmamız kapsamında tüketici testleri yapan grupların tamamı yüzme antrenmanlarına maruz kalmış bulunmaktadır. Vücut ağırlığının %10 oranına tekabül eden yük ile gerçekleştirilen tükenme testi sadece yüzme ve yüzme+curcumin grubuna uyarlanmış, antrenman yapan grupların yüzme performansı sınılanmıştır. Tükenme testleri ve curcumin tüketimini ele aldığımızda, çalışmamız dışı sıçanlar üzerinde yük temelli progresif antrenman modelleri ve curcumin takviyesinin tükenme zamanına olan etkisinin sınılandığı özgün bir araştırmadır. Litaretürde yer alan çalışmalar sıklıkla sadece yüzme antrenmanı veya sadece egzersiz modeli içermekte olup kademeli gelişimi seyreden çalışmamız curcumin

alımını ile birlikte diğer çalışmalara oranla yöntemsel olarak farklılıklar içermektedir. Bu farklılıklar, literatüre oranla alınan farklı sonuçlara etki etmiş olabilir.

Artan kilo alımına sıçanlar adaptasyon gösterememiş ve egzersiz modellemesi vücut ağırlığı temelli yürütüldüğünden curcumin alımının vücut ağırlığı artışında yarattığı etki ile %10 vücut ağırlığında, curcumin alan grup daha kısa sürede tükenmiş olabilir.

Ayrıca ağırlıksız yüzme sıçanlarda oldukça uzun süre devam edilebilen bir aktivite olup, sıçanlar bazal koşullara yakın bir durumda yüzme becerisini sürdürebilmektedir. Sıçanlarda yüzme egzersizinin yoğunluğunu ve sıçanların performansını sınamak ve uygun yüklenme yapabilmek amacıyla vücut ağırlığı baz alınarak belirli oranlarda ağırlıklar sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yüklenmelerden en yaygın olanı, ağırlığın sıçan kuyruğuna bağlanarak uygulanmasıdır (178). Sıçan kuyruğuna bağlanan ağırlık ile ilgili olarak en önemli husus ağırlığın kuyruğa konumlandırılmasıdır. Kuyruktaki ağırlık hayvanı suya batıracak ya da sürekli yüzmesini engelleyecek düzeyde olmamalıdır. Sıçan vücut ağırlığının %2'sine eşit bir ağırlık, kuyruk ucundan yaklaşık 5 cm uzağa bağlandığında $\dot{V}O_2$ maks'ın %80-95'ine tekabül ederken, vücut ağırlığının %4'ü oranında bir ağırlık kuyruk tabanına takıldığında $\dot{V}O_2$ maks'ın sadece %65-70'ine tekabül etmektedir (197,198). Bu nedenle, ağırlığın kuyruğun ucuna daha yakın yerleştirilmesinin yüzme biyomekaniğini değiştirerek mekanik verimliliği azalttığı ve $\dot{V}O_2$ maks'ın daha üst düzeylerinde yük yarattığı görülmektedir (178). Tükenme testlerinde ağırlığın bağlandığı nokta kısıtlı çalışmada net olarak sunulmuştur. Bu yönüyle de çalışmamız ve diğer çalışmalar arasında farklılıklar oluşmuş olabilir.

5.4. Laktat Düzeyi

Sıçanların laktat düzeyleri incelendiğinde yüzme+curcumin grubu diğer gruplara oranla en yüksek laktat düzeyini göstermiştir.

Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlarda nane esansiyel yağının etkilerinin sınındığı bir araştırmada, sıçanlara vücut ağırlığının yaklaşık olarak %3'ü düzeyinde yük

ile 14 gün boyunca günlük 90 dk olacak şekilde yüzme antrenmanı uygulanmış, çalışma sonunda vücut ağırlığının %5'i ağırlık ile tükenme testi uygulanmıştır (186). Çalışma kapsamında sadece yüzme egzersizi yapan gruptan elde edilen serum laktat düzeyi kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Wistar cinsi erkek sıçanlarda karaciğer adaptasyonlarının sınıandığı bir çalışma kapsamında 6 hafta boyunca haftanın 5 günü, egzersiz grubuna 60 dk %5 vücut ağırlığı ile yüzme, kontrol grubuna aynı dönemde 30 dk ağırlıksız yüzme protokolü uygulanmıştır. Antrenman döneminin 24 saat sonrasında uygulanan kademeli olarak artan bir iş yükü protokolünde, kan laktat konsantrasyonunun hem egzersiz yapan hem de kontrol grubunda kademeli olarak arttığı, ancak egzersiz grubundaki artışın kontrol grubuna kıyasla daha düşük laktat konsantrasyonları ortaya çıkardığı saptanmıştır (66).

Wistar cinsi erkek sıçanlarda ibuprofen alımının egzersize bağlı yorgunluk üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada egzersiz gruplarına 6 hafta boyunca, haftanın 5 günü, günlük 60 dk, vücut ağırlığının %5'i kadar yük ile yüzme antrenmanı uygulanmış. Kontrol grupları ise 6 hafta boyunca, haftanın 5 günü, günlük 30 dk yüksüz olarak yüzme gerçekleştirmiştir. 6 haftalık antrenman döneminden 24 saat sonra gruplara 3 dakikalık ve testler arasında 1 dk dinlenme olacak şekilde vücut ağırlığının %-5-7-9'u olan yükler ile yüzme testi uygulanmıştır. Test öncesinde, dinlenme aralarında ve testin sonunda sıçanların laktat düzeyleri ölçülmüştür. Tüm 3 dakikalık yüzme testlerinde, egzersiz yapan grupta, kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha düşük laktat düzeyi ölçülmüştür (196).

Wistar cinsi erkek sıçanlara uygulanan 6 haftalık koşu temelli antrenman protokolü ve günlük 100 mg/kg dozajında curcumin türevi uygulamasının gerçekleştiği bir çalışma dâhilinde, sıçanların kas laktat düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Tükenme testi sonrasında, en düşük laktat düzeyini curcumin+egzersiz grubu göstermiştir. Egzersiz grubunda, curcumin ve kontrol grubuna oranla daha düşük laktat düzeyleri saptanmıştır (149).

Erkek fareler üzerinde 5 hafta boyunca yürütülen, farelere 4 hafta boyunca 50, 100 ve 200 mg/kg dozajında curcumin verilerek gerçekleştirilen bir çalışma kapsamında curcumin verilen gruplar %5 vücut ağırlığı ile tüketici yüzme testi sonrasında sakrifiye edilmiş ve laktat düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma kapsamında curcumin alan gruplar, curcumin almayan sadece yüzme testi yapan gruba oranla tüketici yüzme testinden sonra daha düşük laktat düzeyi göstermiştir (153).

Wistar cinsi erkek sıçanlara 28 gün boyunca 50 mg/kg dozajında curcumin uygulanan bir çalışmada, son gün ağırlıksız yüzme testi uygulanmış ve laktat düzeyi bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar ölçülmüştür. Sadece yüzme testi uygulanan grup ve DMSO verilerek yüzme testi uygulanan grup diğer gruplara oranla en yüksek laktat düzeylerini sergilemiştir. Curcumin verilerek test uygulanan grupta, DMSO, curcumin ve kontrol gruplarına oranla daha yüksek laktat düzeyi ölçülmüştür. DMSO, curcumin ve kontrol gruplarında ölçülen laktat düzeyleri birbirine benzer ve diğer gruplara oranla en düşük seviyede ölçülmüştür (199).

Farklı dozlarda curcumin takviyesi ile tükenme zamanı sonrasında laktat düzeyinin sınındığı bir araştırmada (148), 12,3 ml/kg (düşük doz), 24,6 ml/kg (orta doz) ve 61,5 ml/kg (yüksek doz) aralığında 3 farklı dozajda curcumin uygulanan farelerde, curcumin alan gruplarda laktat düzeyi kontrol düzeyine oranla sırasıyla %33,5, %36,7 ve %40,5 daha düşük ölçülmüştür.

Sprague-Dawley cinsi dişi sıçanlara, önceki çalışmamızda vücut ağırlığının %7'si kadar olan yük ile 5 gün boyunca tüketici yüzme testi uygulanmıştır. Çalışmamız kapsamında, tüketici yüzme egzersizi yapan grupta, kontrol grubuna oranla, anlamlı olarak, daha yüksek laktat düzeyleri saptanmıştır (179).

Tüketici egzersiz sonrasında curcumin+yüzme grubunun metabolik olarak bir asidoz yaşadığı ve egzersizde daha erken bir tükenme sergilediği açıktır. Ayrıca yüzme grubu kontrol grubuna oranla daha yüksek bir laktat seviyesine sahiptir. Curcumin tek başına kontrol grubundan farksız bir laktat düzeyi ortaya koyarken, yüzme ile birlikte ele alındığında, yüzme+curcumin grubunda önemli ölçüde yüksek bir laktat düzeyi açığa

çıkarmıştır. Bu durum curcumin alımının anerobik aktiviteye ilişkin varsa bir etkinliğine işaret ediyor olabilir. İleri araştırmalarda curcumin alımının anaerobik hareketlilik ve hareket hızı gibi kavramlarla sınılanması curcumin alımı ve etkilerine yönelik olarak yeni kanıtlar sunabilir.

Laktat düzeyi ölçümünün performansın hemen ardından sağlanması elde edilen verinin egzersiz performansındaki düzeye daha yakın bir yükseklikte olmasını sağlayacaktır. Sıçanlar üzerinde farklı zaman dilimlerinde alınan laktat düzeyi ölçümleri sıçanların laktat düzeyleri üzerinde farklı sonuçlara sebep olabilir. Tüketici testin sonrasındaki 60 dk ve üzeri bir döngüde kan alımının gerçekleştirilmesi anerobik yollarındaki metabolitlerin ciddi oranda uzaklaştırılmasını sağlayacak ve toparlanma sürecindeki laktat düzeyine yakın sonuçlar yansıtacaktır. Toparlanma sürecinde curcumin alan gruplar, almayan gruplara oranla belirli bir zaman döngüsünden sonra, daha hızlı bazal koşullara yaklaşabilir.

Laktat düzeyi ve curcumin alımına yönelik olarak, akut egzersiz farklı bir etki yaratabilir. Akut olarak laktat düzeyini sınavan araştırmalar ile kronik bir yüklenme içeren çalışmamız yöntemsel farklılıklar içermektedir. Ayrıca su sıcaklığı sıçanların yüzme performansında farklı etkiler yaratabilir. İncelenen çalışmalarda çalışmamıza göre farklı derecelerdeki su sıcaklıklarında yüzme testleri gerçekleştirilmiştir. Bu da çalışmalar ile çalışmamız arasındaki laktat düzeyine etki edebilecek farklılıklardan biridir. Bazı çalışmalar kapsamında laktat ölçümü yüksüz bir tükenme testi ile gerçekleştirilmiş olduğundan çalışmamızla arasında farklı enerji sistemleri devreye girmiş olabilir. Tek egzersiz modeli olarak kullanılan yüzme tükenme testleri, adaptasyon uygulanmadan gerçekleştirildiğinde sıçanlarda, değişen ortam temelli stres oluşturmuş olabilir.

5.5. MDA Düzeyi

Karaciğerde kontrol grubunda MDA seviyesi diğer gruplara oranla daha düşüktür. Kas dokuda ise curcumin alan gruplar kontrol ve yüzme gruplarına oranla daha yüksek MDA seviyesi göstermiştir. Curcumin, egzersiz gibi MDA düzeyini arttıran bir etki

göstermiştir. Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonuna etki eden serbest radikallerin ürünü olan çoklu doymamış yağ asidi peroksitlerinin bozunma ürünüdür. MDA içeriği, serbest radikallerin etkinliğinin şiddetini ve hücrelerdeki hasarı yansıtabilir (43).

Wistar cinsi erkek sıçanlar üzerinde yürütülen bir çalışmada, sıçanlara 5 günlük koşu bandı adaptasyon protokolü sonrasında akut olarak iki farklı koşu bandı testi uygulanmıştır. Akut egzersiz olarak, 60 dk boyunca 10m/dk hızda %5 eğim ile koşu uygulanırken, akut tüketici egzersiz olarak 25m/dk hızda tükenmeye dek koşu uygulanmış ve ardından sıçanlar kurbanı edilmiştir. Karaciğer MDA değerleri bakımından en yüksek değer akut tüketici egzersizde saptanırken, kontrol ve akut egzersiz gruplarının MDA düzeyleri arasında bir farklılık saptanmamıştır (101).

Wistar cinsi erkek sıçanlara uygulanan 6 haftalık koşu temelli antrenman protokolü ve günlük 100 mg/kg dozajında curcumin türevi uygulamasının gerçekleştiği bir çalışma dâhilinde, sıçanların kas MDA düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Tükenme testi sonrasında, en düşük MDA düzeyini curcumin+test grubu gösterirken, egzersiz ve curcumin gruplarında da kontrol grubuna göre daha düşük MDA düzeyleri saptanmıştır (149).

Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlarda nane esansiyel yağının etkilerinin sınındığı bir araştırmada, sıçanlara vücut ağırlığının yaklaşık olarak %3'ü düzeyinde yük ile 14 gün boyunca günlük 90 dk olacak şekilde yüzme antrenmanı uygulanmış, çalışma sonunda vücut ağırlığının %5'i ağırlık ile tükenme testi uygulanmıştır (186). Çalışma kapsamında sadece yüzme egzersizi yapan gruptaki kas MDA düzeyi kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Wistar cinsi erkek sıçanlara 20 gün boyunca, günlük 200 mg/kg dozajında verilen curcumin takviyesinden sonra kas ve kan MDA düzeyleri bakımından koşu bandında egzersiz yapan veya sadece curcumin alan gruplarda kontrol grubuna oranla herhangi bir farklılık saptanmamıştır (147). Çalışma kapsamında curcuminin kan ve kas örneklerindeki MDA seviyelerini önemli ölçüde etkilemediği, ancak eksantrik egzersizle sıçanların karaciğer dokusundaki MDA seviyelerinin azaldığına atıfta bulunmuşlardır (200).

Sprague-Dawley cinsi sıçanlar üzerinde vücut ağırlığının %5'i yük ile 10 günlük yüzme tükenme testi ve yüzme testi sonrasında 7 günlük toparlanma sürecinin sınındığı bir araştırmada, dişi ve erkek sıçanların MDA düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı farklılıklar ölçülmüştür. Çalışma sonuçlarına göre dişi sıçanlardaki en yüksek MDA düzeyi tüketici egzersizin hemen ardından ölçülen grupta, ardından tüketici egzersizden sonra 7 günlük dinlenim grubunda ve en düşük değer de kontrol grubunda saptanmıştır. Erkek sıçanlarda dişilere göre daha yüksek MDA değerleri saptanmıştır. Erkek sıçanlarda tüketici egzersiz grubu en yüksek MDA düzeyini göstermiş, kontrol ve dinlenim grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (190).

Erişkin sıçanlara 12 gün boyunca 300 mg/kg dozajında curcumin uygulanan bir çalışmada, curcumin uygulanan grupta, kontrol grubuna oranla MDA seviyeleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (201).

Erkek fareler üzerinde 5 hafta boyunca yürütülen, farelere 4 hafta boyunca 50, 100 ve 200 mg/kg dozajında curcumin verilerek gerçekleştirilen bir çalışma kapsamında curcumin verilen gruplar %5 vücut ağırlığı ile tüketici yüzme testi sonrasında sakrifiye edilmiş ve MDA düzeyleri ölçülmüştür. MDA düzeyi sadece yüzme testi yapan ve curcumin almayan grupta %119 oranında artış göstermiştir. Curcumin alan gruplarda sadece yüzme testi yapan gruba oranla anlamlı olarak daha düşük MDA seviyesi ölçülmüştür. Ayrıca 200 mg/kg dozunda curcumin verilen grupta, test yapmayan grup ile benzer düzeyde MDA, SOD, CAT ve glutatyon peroksidaz düzeyleri saptanmıştır (153).

Wistar cinsi erkek sıçanlarda curcumin katkılı whey proteinin koruyucu etkilerinin sınındığı bir çalışmada 4 hafta boyunca çalışma gruplarına besinsel takviye verilmiş ve son hafta tüketici egzersiz yapılacak gruplardaki sıçanlara vücut ağırlığının %5'i oranında yük ile akut yüzme testi gerçekleştirilmiştir. Test sonuçlarına göre standart diyet uygulanan kontrol grubunda, diğer gruplara oranla en yüksek MDA düzeyi saptanmıştır. Standart diyet uygulayıp akut yüzme testine maruz kalan grupta, curcumin grubu ve curcumin+yüzme testi grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek MDA düzeyi saptanmıştır. Curcumin+yüzme testi grubu ve sadece curcumin alan grup arasında MDA düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (202).

Sprague-Dawley cinsi dişi sıçanlarda kronik yorgunluğun etkilerinin sınıandığı bir çalışmada sıçanlara tüketicici egzersiz modeli olarak 10 gün boyunca vücut ağırlığının %5'i ile tüketicici yüzme testi uygulanmıştır. Testler kapsamında tüketicici yüzme grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek serum MDA düzeyleri saptanmıştır (203).

Wistar cinsi erkek sıçanlara 28 gün boyunca 50 mg/kg dozajında curcumin uygulanan bir çalışmada, son gün ağırlıksız yüzme testi uygulanmış ve serum MDA düzeyi bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar ölçülmüştür. Sadece yüzme testi uygulanan grup ve DMSO verilerek test uygulanan grup diğer gruplara oranla en yüksek serum MDA düzeylerini sergilemiştir. DMSO, curcumin ve kontrol gruplarında llen MDA düzeyleri birbirine benzer ve en düşük MDA seviyesi kontrol grubunda saptanmıştır (199).

Sprague-Dawley cinsi dişi sıçanlara, önceki çalışmamızda vücut ağırlığının %7'si kadar olan yk ile 5 gün boyunca tüketicici yüzme testi uygulanmıştır. Çalışmamız kapsamında, tüketicici yüzme egzersizi yapan grupta, hem karaciğer MDA düzeyinde hem de kas MDA düzeyinde, kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek değerler saptanmıştır (179).

Tüketicici egzersiz bağlamında curcumin takviyesinin sıçanlarda MDA seviyeleri üzerinde farklı etkileri olduğu bildirilmiştir. Curcumin'in MDA seviyeleri üzerindeki etkisi dokuya özgü olabilir. Bu etkiler egzersiz türünden ve uygulanan curcumin formundan etkilenebilir. Curcumin takviyesini takiben tükenme testlerine geçmeden önce daha uzun bir adaptasyon süreci vermek gerekebilir. Curcumin karaciğerde bir oksidatif strese ve toksisiteye sebebiyet veriyor olabilir. Bu toksisite egzersiz benzeri bir etki yaratarak ilk etapta homeostatik mekanizmayı zayıflatarak sonrasında daha güçlü bir anti-oksidan sistem yaratıyor olabilir. Bunun için daha uzun soluklu veya daha uzun aralıklarla tekrarlanacak bir araştırma dizaynı oluşturulabilir. Test edilmeden önce curcumin alımını takiben bir ara verilip, dokuların adaptasyonu için ekstra zaman verilerek çalışma icra edilebilir. Kronik egzersiz ve curcumin takviyesinin pozitif etkilerini görmek için egzersizin şiddetini sabitlemek veya testlere geçmeden önce bir adaptasyon veya dinlenim vermek gerekebilir.

5.6. GSH Düzeyi

Karaciğerde kontrol grubunda GSH seviyesi diğer gruplara oranla daha yüksektir. Kas dokuda ise curcumin alan gruplar kontrol ve yüzme gruplarına oranla daha yüksek GSH seviyesi göstermiştir.

Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlarda nane esansiyel yağının etkilerinin sınındığı bir araştırmada, sıçanlara vücut ağırlığının yaklaşık olarak %3'ü düzeyinde yük ile 14 gün boyunca günlük 90 dk olacak şekilde yüzme antrenmanı uygulanmış, çalışma sonunda vücut ağırlığının %5'i ağırlık ile tükenme testi uygulanmıştır (186). Çalışma kapsamında sadece yüzme egzersizi yapan gruptaki karaciğer GSH düzeyi kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Wistar cinsi erkek sıçanlar üzerinde yürütülen bir çalışmada, sıçanlara 5 günlük koşu bandı adaptasyon protokolü sonrasında akut olarak iki farklı koşu bandı testi uygulanmıştır. Akut egzersiz olarak, 60 dk boyunca 10m/dk hızda %5 eğim ile koşu uygulanırken, akut tüketici egzersiz olarak 25m/dk hızda tükenmeye dek koşu uygulanmış ve ardından sıçanlar sakrifiye edilmiştir. Çalışma kapsamında karaciğer GSH değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (101).

Wistar cinsi erkek sıçanlara uygulanan 6 haftalık koşu temelli antrenman protokolü ve günlük 100 mg/kg dozajında curcumin türevi uygulamasının gerçekleştiği bir çalışma dâhilinde, sıçanların kas GSH düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Tükenme testi sonrasında, en yüksek GSH düzeyini curcumin+egzersiz grubu göstermiştir. Egzersiz ve curcumin gruplarında, curcumin+egzersiz grubuna oranla daha düşük, kontrol grubuna oranla daha yüksek GSH düzeyleri saptanmıştır (149).

Wistar cinsi erkek sıçanlarda karaciğer adaptasyonlarının sınındığı bir çalışma kapsamında 6 hafta boyunca haftanın 5 günü, egzersiz grubuna 60 dk %5 vücut ağırlığı ile yüzme, kontrol grubuna aynı dönemde 30 dk ağırlıksız yüzme protokolü uygulanmıştır. 6 haftalık antrenman dönemi sonrasında tüm gruplara farklı zaman dilimlerinde vücut ağırlığının %13'ü ile tüketici yüzme testleri uygulanmış ve GSH düzeyi saptanmıştır. 6

haftalık antrenman dönemi sonrasında ve tükenme testleri sonrasında egzersiz yapan grupların GSH düzeyi kontrol gruplarına oranla anlamlı düzeyde daha yüksek ölçülmüştür (66).

Sprague-Dawley cinsi sıçanlar üzerinde vücut ağırlığının %5'i yük ile 10 günlük yüzme tükenme testi ve yüzme testi sonrasında 7 günlük toparlanma sürecinin sınındığı bir araştırmada, dişi ve erkek sıçanların GSH düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı farklılıklar ölçülmüştür. Çalışma sonuçlarına göre dişi sıçanlardaki kontrol grubu ve tüketici egzersizden sonra 7 günlük dinlenim grubunun GSH düzeyleri birbirine benzer olup, tüketici egzersizin hemen ardından ölçülen gruptaki GSH düzeyi ise kontrol ve dinlenim grubuna oranla daha düşük ölçülmüştür. Erkek sıçanlarda dişilere göre daha yüksek GSH değerleri saptanmıştır. Erkek sıçanlarda en yüksek GSH değeri kontrol grubunda, ardından dinlenim grubunda ve en düşük değer de tüketici egzersiz sonrası grupta ölçülmüştür (190).

Wistar cinsi erkek sıçanlara 20 gün boyunca, günlük 200 mg/kg dozajında verilen curcumin takviyesinden sonra kas, kan ve karaciğerde GSH düzeyleri bakımından koşu bandında egzersiz yapan veya sadece curcumin alan gruplarda kontrol grubuna oranla herhangi bir farklılık saptanmamıştır (147). Çalışma kapsamında yazarlar, curcuminin kas hasarı üzerindeki koruyucu etkisinin, oksidatif stres ve antioksidan sistemlerden bağımsız olabileceğini öne sürmüştür (147).

Wistar cinsi erkek sıçanlara 28 gün boyunca 50 mg/kg dozajında curcumin uygulanan bir çalışmada, son gün ağırlıksız yüzme testi uygulanmış ve serum GSH düzeyi bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar ölçülmüştür. Yüzme testi uygulanarak curcumin verilen grupta, diğer gruplara oranla en yüksek serum GSH düzeyi ölçülmüştür. Ardından DMSO+test grubu ve sadece test grubu birbirleri ile benzer ve diğer gruplara göre ikinci en yüksek GSH düzeyini göstermiştir. Çalışma kapsamında ölçülen gruplar, serum GSH düzeyleri bakımından curcumin, kontrol ve DMSO+kontrol gruplarında sırasıyla azalma göstermiştir. En düşük GSH düzeyi DMSO+kontrol grubunda saptanmış ancak kontrol grubu ile arasında farklılık saptanmamıştır (199).

Sprague-Dawley cinsi dişi sıçanlara, önceki çalışmamızda vücut ağırlığının %7'si kadar olan yük ile 5 gün boyunca tüketici yüzme testi uygulanmıştır. Çalışmamız kapsamında, tüketici yüzme egzersizi yapan grupta, kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek karaciğer GSH düzeyi saptanmıştır. Kas GSH düzeyi bakımından, yüzme ile kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (179).

Tüketici egzersize paralel olarak kas dokuda oksidatif stres belirteçlerine cevaben antioksidan sistemlerin artması, bir antioksidan sistem olarak da GSH düzeylerinin artması beklenmektedir. Karaciğerde azalan GSH, toksinlerin detoksifikasyonunda bir gerilemeye işaret ederken, kasta artan GSH oksidatif strese karşı güçlenen bir sistemin göstergesidir. Bu iki tezat durum, curcumin alımının karaciğerde dokuya özgü etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız kapsamında verilen curcumin tek başına egzersize benzer bir etki gösterirken, egzersiz de tek başına kontrole benzer seviyede GSH üretememiştir. Bu durum tüketici egzersizin yarattığı akut bir etki olabilir. Bu duruma ilişkin olarak dinlenim sonrası süreçlerde karaciğer GSH düzeyinin incelenmesi, toparlanma sonrası süreçte GSH hakkında daha detaylı verilerin oluşturulmasını sağlayacaktır. Çalışma modelimiz daha ılıman bir forma getirildiğinde kontrol düzeyine yakın GSH sonuçları elde edilebilir. Ayrıca Karaciğer GSH düzeyini arttırabilecek yeni antrenman tasarımlarını üretmek, sportif performansın fizyolojik kazanımları için oldukça elzemdir.

5.7. SIRT1 Düzeyi

Karaciğer SIRT1 düzeyi, kontrol grubunda yüzme+curcumin ve yüzme gruplarına oranla daha yüksektir. Kas SIRT1 düzeyi bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Wistar sıçanlarına progresif olarak 6 hafta boyunca, haftanın 5 günü, günlük 30 dakikalık bir koşu antrenmanı modelini uygulamayı içeren bir çalışmada, antrenman yapan grubun karaciğer SIRT1 düzeyi, kontrol grubuna oranla daha yüksek saptanmıştır (204).

Wistar cinsi erkek sıçanlar üzerinde yürütülen bir çalışmada, sıçanlara 5 günlük koşu bandı adaptasyon protokolü sonrasında akut olarak iki farklı koşu bandı testi uygulanmıştır. Akut egzersiz olarak, 60 dk boyunca 10m/dk hızda %5 eğim ile koşu uygulanırken, akut tüketici egzersiz olarak 25m/dk hızda tükenmeye dek koşu uygulanmış ve ardından sıçanlar sakrifiye edilmiştir. Karaciğer SIRT1 değerleri bakımından en düşük değer tüketici egzersizde saptanırken, akut egzersiz grubu tüketici egzersiz grubuna oranla yüksek, ancak kontrol grubuna oranla daha düşük SIRT1 düzeyi göstermiştir (101).

Wistar cinsi erkek sıçanlar üzerinde yürütülen bir çalışmada 6 hafta boyunca günlük 100 mg/kg dozunda verilen bir curcumin türevinin koşu bandında kronik egzersiz modellemesi ile etkinliği sınanmış. Egzersiz yapan ve curcumin alan gruplar, SIRT1 düzeyi bakımından kontrol ve egzersiz gruplarına kıyasla daha yüksek değerler ortaya koymuştur. (149).

Curcumin ve egzersiz kombinasyonu karaciğerde tüketici egzersiz koşulları da baz alındığında, oksidatif stresi ve inflamasyonu arttırmış ve bu nedenle kontrol grubu dışındaki gruplarda daha düşük SIRT1 düzeyi saptanmış olabilir. İleride yapılacak araştırmalar için daha ılıman egzersiz modelleri kullanılarak bazal düzeydeki SIRT1 düzeyi korunabilir ve aerobik yolların da etkisi ile (205,206) daha yüksek SIRT1 düzeyleri ölçülebilir. Tüketici egzersiz modelinin homeostatik kazanımlarını sağlamak ve toparlanma bakımından bazal düzeye yakın dönüşler yaşanması adına daha uzun dinlenme zamanları verilerek, tüketici yüzmenin SIRT1 düzeyine olan farklı etkileri de saptanabilir.

5.8. TNF- α Düzeyi

Karaciğer TNF- α düzeyi, yüzme grubunda diğer gruplara oranla daha yüksektir. Kas dokuda ise yüzme grubunda, kontrol ve curcumin gruplarına oranla daha yüksek ölçülmüştür. Plazmada ise yüzme+curcumin grubunda diğer gruplara oranla daha düşük bir TNF- α düzeyi saptanmıştır.

Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlarda kronik yorgunluğun sitokinler üzerindeki etkisinin sınındığı bir çalışmada; sıçanlara ilk 3 günü adaptasyon olarak, 18 gün boyunca vücut ağırlığının %5'i kadar yük ile her gün tükenme testi uygulanmıştır. 21 günlük tükenme protokolü sonrasında, egzersiz grubunda ölçülen TNF- α düzeyi kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (207).

Wistar cinsi erkek sıçanlarda curcumin katkılı whey proteinin koruyucu etkilerinin sınındığı bir çalışmada 4 hafta boyunca çalışma gruplarına besinsel takviye verilmiş ve son hafta tüketici egzersiz yapılan gruptaki sıçanlara vücut ağırlığının %5'i oranında yük ile akut yüzme testi gerçekleştirilmiştir. Test sonuçlarına göre standart diyet uygulanıp yüzme testine maruz kalan grup, sadece curcumin alan ve curcumin alıp, yüzme testi yapılan gruplara oranla anlamlı olarak en yüksek TNF- α gen ekspresyonu düzeyini göstermiştir. Curcumin+yüzme testi grubu ve sadece curcumin alan grup arasında TNF- α gen ekspresyonu düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (202).

Wistar cinsi erkek sıçanlar üzerinde yürütülen bir çalışmada, antrenman grubunda 3 hafta boyunca vücut ağırlığının %5'i yük ile tükenene dek yüzme antrenman modeli uygulanmış olup, antrenman grubunun TNF- α seviyelerinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (208). Bu çalışmada %5 sabit yük ile egzersiz modeli oluşturulmasına karşın, sıçanların tartımı haftalık olarak yapılmak yerine ilk hafta alınan değerler yük tayini için kullanılmıştır.

Fareler üzerinde yürütülen bir çalışmada yokuş aşağı koşu egzersizinden 3 gün önce farelere curcumin uygulanmıştır (200). Curcumin alan farelerde egzersizden sonraki 24 ve 72. saatlerde ölçülen kreatin kinaz, TNF- α ve IL-6 seviyelerinde azalma görülmüştür.

Sprague-Dawley cinsi dişi sıçanlara, önceki çalışmamızda vücut ağırlığının %7'si kadar olan yük ile 5 gün boyunca tüketici yüzme testi uygulanmıştır. Çalışmamız kapsamında, tüketici yüzme egzersizi yapan grupta, kontrol grubuna oranla, anlamlı olarak, daha yüksek TNF- α düzeyi saptanmıştır (179).

Çalışmamız kapsamında yüzme+curcumin grubunun kan plazmasında ölçülen düşük TNF- α düzeyi, düzenli egzersizin bir sonucu olmasına karşın, yüzme+curcumin grubunun kan laktatında ölçülen yüksek değerlerle birlikte curcuminin (belki de tüketici egzersizdeki laktat artışında etkili) ergolitik bir etki göstererek, TNF- α üretimini baskılamış olabileceğini düşündürmektedir. Plazma TNF- α düzeyleri genellikle çeşitli dokulardan salınan TNF- α 'nın dolaşımdaki seviyesini yansıtır. Karaciğer ve kas ise kendi içlerinde TNF- α üretebilirler. Egzersiz ile birlikte curcumin, plazma TNF- α düzeyinde egzersiz etkilerini arttırarak, diğer gruplara oranla farklılık yaratmış olabilir. Kas dokuda ise egzersiz temelli olarak yüzme antrenmanı uygulanan gruplarda diğer gruplara oranla daha yüksek TNF- α düzeyleri saptanmıştır. Karaciğerde TNF- α , inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde ve metabolizmanın kontrolünde önemli bir rol oynadığından artan laktat düzeyine, plazma boyutunda TNF- α artışı ile cevap veremese de karaciğerde bir yanıt oluşturmuş olabilir. Ayrıca curcumin TNF- α üretimi bakımından, karaciğerde ve kasta bazal düzeye benzer etkilerin sürdürülebilmesine destek gösteriyorken, plazma düzeyinde TNF- α üretimini sınırlayabilir, baskılayabilir. Düzenli egzersiz ve curcumin alımının tüketici egzersiz testindeki TNF- α üretimine yönelik etkileri sadece plazma düzeyinde görülüyor olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız kapsamında özellikle curcumin ve egzersiz grubunda ciddi bir asidoza girildiği saptanmış olup, bu farkın önceki sunulan verilere kıyasla cinsiyetler arasındaki farklılıklar veya alınan curcumin dozajından kaynaklı farklılıklardan dolayı olabileceği varsayılmaktadır. Çalışmamızda dönemsel olarak artan bir egzersiz modellemesi yürütülmüş olup, artan yüke adaptasyon sürecinden kaynaklı farklılıklar da ortaya çıkmış olabilir.

Curcumin alımının artan şiddetteki antrenman modellemeleri ile birlikte yürütülmesi ve faydalı etkilerinin görülmesi için daha yüksek bir curcumin dozuna ve toparlanma dönemlerinde (209) (egzersiz sonrası) daha sık tüketime ihtiyaç duyulabileceği düşünülmektedir (210). Çalışmamız kapsamında oluşan bu negatif durumu inhibe etmek ve curcumin alımının yaratacağı kazanımları sağlamak adına ilk yaklaşım curcumin dozunu arttırmak olabilir.

Tüketici egzersizin hormon dengesini etkilediği ve hem erkek hem de dişi sıçanlarda oksidatif strese ve ardından hücre zarı hasarına neden olduğu bilinmektedir. Dişiler erkeklere kıyasla oksidatif stresten biraz daha iyi korunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda dişi sıçanlardaki curcumin etkinliği sınanmıştır. Ancak bununla birlikte, tüketici egzersize maruz kalan erkek ve dişi sıçanların, oksidatif stres belirteçlerinde benzer değişiklikler gösterdiği de bildirilmiştir (190).

Curcumin alımının çok sayıda faydalı etkisine rağmen, toksisite yaratabileceğine ilişkin bazı raporlar da bulunmaktadır (211). Curcumin alımının sıçanlarda ülser, hiperplazi ve ön mide, çekum, kolonda iltihaplanma vakalarını arttırabileceği bildirilmiştir (212). Curcumin ve türevlerinin doza bağlı olarak karaciğer hasarlarına yol açabileceği (213–215) özellikle yüksek doz alımında fare ve sıçanlar üzerinde hepatotoksik etkilere neden olabileceğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (214,216). Çalışmamız dâhilinde minimal bir ihtimal olsa da curcumin alımı bir toksisite yaratmış olabilir. Bu ihtimali kısıtlı kılan durum, günümüzde curcumin alımının sıçanlar üzerinde toksik

etkilerinden ziyade koruyucu etkilerinin olduğunu savunan ciddi oranda araştırmanın bulunmasıdır (217–219). Zerdeçal ve curcumin alımı hayvanlarda akut olarak toksik olmamasına karşın bazı farelerde belirli dozlarda karaciğer ağırlığı ve karaciğer dokularında değişiklikler görülmüştür. Ancak zerdeçal ve curcumin, standartlaştırılmış toz halde veya ekstrakt olarak hayvanlara oral yolla uygulandığında önemli bir toksik etki yaratmamıştır (220).

Vücut ağırlığının %5'inden daha yüksek iş yükleri genellikle maksimal egzersiz kapasitesi testlerinin değerlendirilmesi (48,221,222) veya egzersiz yoğunluklarının akut etkilerinin karşılaştırılması için kullanılmaktadır (223). Sıçanlarda %5 ve üzerindeki ağırlıklarda su sıcaklığındaki artış ile birlikte sabit iş yükünde dahi daha yüksek laktat düzeyi oluşmaktadır (224). Bu durum da şiddete ek olarak asidozu tetikleyerek tükenme zamanını kısaltmaktadır. Ayrıca 20 derece suda yapılan çalışmalar, sıçanlarda hipotermik etkiyi tetiklemektedir (221). 30 derecelik su sıcaklığı tükenme performansı için uygun gibi görünse de daha yüksek yüklerde artan şiddet ile beraber laktat üretimini tetikleyen mekanizmalar aktif olabilir. Özellikle 25 ve 30 derece aralığındaki sıcaklıklarda yüksek şiddet testlerin sınanması, gelecek çalışmalar için tüketici egzersizdeki yüke bağlı su sıcaklıkları için bir referans oluşturabilir. Hipotermik etkinin yaratacağı zorluklar %5 ve üzeri ağırlıklardaki yüksek şiddetli egzersizlerde inhibe olabilir. İleriki çalışmalarda 30 derece yakınındaki sıcaklıklarda, özellikle yüksek şiddetli tüketici testlerde daha yüksek tükenme performansı oluşturulabilir.

Dikey hareketlilik mesafelerinin zamansal olarak saptanması gruplar arasındaki anaerobik aktivite farklılıklarına atıfta bulunabilir. Curcumin ile birlikte antrenman yapan grubun; kuvvet verileri ve laktat düzeylerinin diğer gruplara göre daha fazla ancak tükenme zamanlarının daha düşük olması gruplar arasındaki anaerobik aktivite farkını göstermektedir. Aerobik aktivitelerden ziyade curcumin, anaerobik yolları daha yüksek performans ile kullanma durumu yaratıyor olabilir. Curcumin, stres temelli olarak veya daha fazla motor ünite summasyonu ile ilk hareketi daha hızlı başlatarak dokularda daha erken asidoza girme durumuna sebebiyet veriyor olabilir. Bu durumun kassal mı stres temelli mi olduğu daha kısa süreli, daha yüksek ağırlıklar ile oluşturulacak araştırma

tasarımları sınanabilir. Curcumin alımının kassal boyutta bir değişim veya gelişim yaratıp yaratmadığı da ileri araştırmalarda elektriksel düzeyde sınanabilir. Ayrıca curcuminin; kullanmış olduğumuz dozajı bakımından dişi sıçanlarda performans ile negatif etki göstermiş olduğundan, ileri araştırmalarda farklı cins, cinsiyet ve yaş gruplarında farklı dozajlarda sınanması gerekmektedir.

Tüm bunlara ek olarak sıçanlarda tüketici yüzme testi sonuçlarından elde edilen veriler, antrenman uygulama durumuna, uygulanan antrenmanın şiddetine, suyun sıcaklığına, test ve antrenman öncesi ve sonrasında alınan takviyelerin dozajı ve zamanlamasına, gerçekleştirilecek olan tüketici testlerin zamanına, tüketici testlerdeki yük miktarına göre değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle ileriki çalışmalarda bu değişkenlerin etki düzeyi de saptanarak, sportif performansın fizyolojik temelleri ve hücressel boyuttaki etkinliği adına daha fazla veriye ulaşılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Chang Q, Miao X, Ju X, Zhu L, Huang C, Huang T, vd. Effects of pulse current on endurance exercise and its anti-fatigue properties in the hepatic tissue of trained rats. *PLoS One*. 2013;8(10):e75093.
2. Liu L, Wu X, Zhang B, Yang W, Li D, Dong Y, vd. Protective effects of tea polyphenols on exhaustive exercise-induced fatigue, inflammation and tissue damage. *Food & nutrition research*. 2017;61(1):1333390.
3. Narkhede AN, Jagtap SD, Nirmal PS, Giramkar SA, Nagarkar BE, Kulkarni OP, vd. Anti-fatigue effect of Amarkand on endurance exercise capacity in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2015;16:1-7.
4. Forte LD, Rodrigues NA, Cordeiro AV, de Fante T, Simino LA, Torsoni AS, vd. Periodized versus non-periodized swimming training with equal total training load: Physiological, molecular and performance adaptations in Wistar rats. *PloS one*. 2020;15(9):e0239876.
5. Yang DK, Lee SJ, Adam GO, Kim SJ. *Aralia continentalis kitagawa* extract attenuates the fatigue induced by exhaustive exercise through inhibition of oxidative stress. *Antioxidants*. 2020;9(5):379.
6. Shin IS, Kim DH, Jang EY, Kim HY, Yoo HS. Anti-fatigue properties of cultivated wild ginseng distilled extract and its active component panaxydol in rats. *Journal of pharmacopuncture*. 2019;22(2):68.
7. Zamanian M, Hajizadeh M, Shamsizadeh A, Moemenzadeh M, Amirteimouri M, Elshiekh M, vd. Effects of naringin on physical fatigue and serum MMP-9 concentration in female rats. *Pharmaceutical biology*. 2017;55(1):423-7.
8. Chen CY, Yuen HM, Lin CC, Hsu CC, Bernard JR, Chen LN, vd. Anti-fatigue Effects of Santé Premium Silver Perch Essence on Exhaustive Swimming Exercise Performance in Rats. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:651972.
9. Eldomiaty MA, Elayat A, Ali S, Algaidi S, Elnaggar M. Beneficial effects of voluntary over forced exercise on skeletal muscle structure and myokines' expression. *Folia Morphologica*. 2020;79(2):350-8.
10. Wilken R, Veena MS, Wang MB, Srivatsan ES. Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Molecular cancer*. 2011;10(1):1-19.
11. Ataie A, Sabetkasaei M, Haghparast A, Moghaddam AH, Ataie R, Moghaddam SN. An investigation of the neuroprotective effects of Curcumin in a model of Homocysteine-induced oxidative stress in the rat's brain. *Daru: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*. 2010;18(2):128.

12. Farkhondeh T, Samarghandian S, Pourbagher-Shahri AM, Sedaghat M. The impact of curcumin and its modified formulations on Alzheimer's disease. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(10):16953-65.
13. Amalraj A, Pius A, Gopi S, Gopi S. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives—A review. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2017;7(2):205-33.
14. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2017;57(13):2889-95.
15. Menon VP, Sudheer AR. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease. 2007;105-25.
16. Suryanarayana P, Satyanarayana A, Balakrishna N, Kumar PU, Reddy GB. Effect of turmeric and curcumin on oxidative stress and antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rat. *Medical Science Monitor*. 2007;13(12):BR286-92.
17. Sweeney HL, Department DWH. Muscle contraction. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;23(C):1-13.
18. Trovato FM, Imbesi R, Conway N, Castrogiovanni P. Morphological and functional aspects of human skeletal muscle. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*. 2016;1(3):289-302.
19. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(3):475-82.
20. Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcified tissue international*. 2015;96:183-95.
21. Katch VL, McArdle WD, Katch FI. *Essentials of Exercise Physiology* [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. Erişim adresi: <https://books.google.com.tr/books?id=4r97QgAACAAJ>
22. Porcari J, Bryant C, Comana F. *Exercise physiology*. FA Davis; 2015.
23. Kenney WL, Wilmore JH, Costil DL. *Spor ve Egzersiz Fizyolojisi*. Ankara, Spor Yayınevi ve Kitabevi, Emsal Matbaa Ofset. 2021;
24. Maughan RJ, Gleeson M. *The biochemical basis of sports performance*. Oxford University Press, USA; 2010.
25. Sullivan SM, Pittman RN. Relationship between mitochondrial volume density and capillarity in hamster muscles. *Am J Physiol*. 1987;252(1 Pt 2):H149-155.
26. Widrick JJ, Stelzer JE, Shoepe TC, Garner DP. Functional properties of human muscle fibers after short-term resistance exercise training. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;283(2):R408-416.

27. Malisoux L, Francaux M, Nielens H, Theisen D. Stretch-shortening cycle exercises: an effective training paradigm to enhance power output of human single muscle fibers. *J Appl Physiol* (1985). 2006;100(3):771-9.
28. Karp JR. Muscle fiber types and training. *Strength & Conditioning Journal*. 2001;23(5):21.
29. Schoenfeld B. Repetitions and muscle hypertrophy. *Strength & Conditioning Journal*. 2000;22(6):67.
30. Taylor AW, Essén B, Saltin B. Myosin ATPase in skeletal muscle of healthy men. *Acta Physiol Scand*. 1974;91(4):568-70.
31. Wilson JM, Loenneke JP, Jo E, Wilson GJ, Zourdos MC, Kim JS. The Effects of Endurance, Strength, and Power Training on Muscle Fiber Type Shifting. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2012;26(6):1724-9.
32. Açıkgöz O. İskelet-Sinir-Kas ve Gastrointestinal Fizyolojinin Dinamikleri. İçinde: İleri Egzersiz Fizyolojisi. Ankara: Hipokrat Kitabevi; 2018. s. 25-49.
33. OBE FWD. Sports training principles: an introduction to sports science. Bloomsbury Publishing; 2014.
34. Açıkada C. Antrenman. İçinde: Spor Bilimlerine Giriş. 2. bs Ankara: Spor Yayınevi ve Kitabevi; 2017. s. 175-214.
35. Bassan NM, César TE, Denadai BS, Greco CC. Relationship between fatigue and changes in swim technique during an exhaustive swim exercise. *International journal of sports physiology and performance*. 2016;11(1):33-9.
36. Toussaint HM, Hollander AP. Energetics of competitive swimming. Implications for training programmes. *Sports Med*. 1994;18(6):384-405.
37. Rodríguez FA, Mader A. Energy systems in swimming. *World Book of Swimming From Science to Performance* New York: Nova. 2011;225-40.
38. Lahart IM, Metsios GS. Chronic physiological effects of swim training interventions in non-elite swimmers: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*. 2018;48:337-59.
39. Bíró M, Révész L, Hidvégi P. Swimming. Eszterházy Károly Catholic University: EKC Líceum Press; 2015.
40. Maglischo EW. Swimming fastest. *Human kinetics*; 2003.
41. Cerqueira É, Marinho DA, Neiva HP, Lourenço O. Inflammatory effects of high and moderate intensity exercise—a systematic review. *Frontiers in physiology*. 2020;10:489354.
42. Suzuki K, Tominaga T, Ruhee RT, Ma S. Characterization and modulation of systemic inflammatory response to exhaustive exercise in relation to oxidative stress. *Antioxidants*. 2020;9(5):401.

43. Yan K, Gao H, Liu X, Zhao Z, Gao B, Zhang L. Establishment and identification of an animal model of long-term exercise-induced fatigue. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:915937.
44. Costanzo LS. *Fizyoloji*. 6. bs. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. 516 s.
45. Mastorakos G, Pavlatou M. Exercise as a stress model and the interplay between the hypothalamus-pituitary-adrenal and the hypothalamus-pituitary-thyroid axes. *Hormone and Metabolic Research*. 2005;37(09):577-84.
46. Hoene M, Franken H, Fritsche L, Lehmann R, Pohl AK, Häring HU, vd. Activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signalling pathway in the liver of mice is related to plasma glucose levels after acute exercise. *Diabetologia*. 2010;53:1131-41.
47. Malaguti M, Angeloni C, Garatachea N, Baldini M, Leoncini E, Collado PS, vd. Sulforaphane treatment protects skeletal muscle against damage induced by exhaustive exercise in rats. *Journal of Applied Physiology*. 2009;107(4):1028-36.
48. Gobatto CA, De Mello MAR, Sibuya CY, De Azevedo JRM, Dos Santos LA, Kokubun E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2001;130(1):21-7.
49. Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochemical and biophysical research communications*. 1982;107(4):1198-205.
50. Gomez-Cabrera MC, Viña J, Ji LL. Interplay of oxidants and antioxidants during exercise: implications for muscle health. *The Physician and sportsmedicine*. 2009;37(4):116-23.
51. Alessio HM, Hagerman AE, Fulkerson BK, Ambrose J, RICE RE, WILEY RL. Generation of reactive oxygen species after exhaustive aerobic and isometric exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2000;32(9):1576-81.
52. Fogarty MC, Hughes CM, Burke G, Brown JC, Trinick TR, Duly E, vd. Exercise-induced lipid peroxidation: implications for deoxyribonucleic acid damage and systemic free radical generation. *Environmental and molecular mutagenesis*. 2011;52(1):35-42.
53. Çakır B, Kasımay Ö, Kolgazi M, Ersoy Y, Ercan F, Yeğen BÇ. Stress-induced multiple organ damage in rats is ameliorated by the antioxidant and anxiolytic effects of regular exercise. *Cell biochemistry and function*. 2010;28(6):469-79.
54. Veneroso C, Tuñón MJ, González-Gallego J, Collado PS. Melatonin reduces cardiac inflammatory injury induced by acute exercise. *Journal of pineal research*. 2009;47(2):184-91.
55. Hoene M, Weigert C. The stress response of the liver to physical exercise. *Exercise immunology review*. 2010;16.

56. Gul M, Laaksonen DE, Atalay M, Vider L, Hänninen O. Effects of endurance training on tissue glutathione homeostasis and lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2002;12(3):163-70.
57. Huang CC, Tsai SC, Lin WT. Potential ergogenic effects of l-arginine against oxidative and inflammatory stress induced by acute exercise in aging rats. *Experimental Gerontology*. 2008;43(6):571-7.
58. Villa J, Almar M, Collado P, Llamazares E, González-Gallego J. Impairment of Bile Secretion Induced by Exhaustive Exercise in the Rat. *Int J Sports Med*. 1993;14(04):179-84.
59. Korivi M, Hou CW, Huang CY, Lee SD, Hsu MF, Yu SH, vd. Ginsenoside-Rg1 Protects the Liver against Exhaustive Exercise-Induced Oxidative Stress in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012;2012:1-8.
60. Liu J, Yeo HC, Övervik-Douki E, Hagen T, Doniger SJ, Chu DW, vd. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *Journal of Applied Physiology*. 2000;89(1):21-8.
61. Leeuwenburgh C, Ji LL. Glutathione Depletion in Rested and Exercised Mice: Biochemical Consequence and Adaptation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1995;316(2):941-9.
62. Lew H, Pyke S, Quintanilha A. Changes in the glutathione status of plasma, liver and muscle following exhaustive exercise in rats. *FEBS Letters*. 1985;185(2):262-6.
63. Rasmussen UF, Krstrup P, Bangsbo J, Rasmussen HN. The effect of high-intensity exhaustive exercise studied in isolated mitochondria from human skeletal muscle. *Pflügers Arch - Eur J Physiol*. 2001;443(2):180-7.
64. Radák Z, Young Chung H, Naito H, Takahashi R, Jin Jung K, Kim H, vd. Age-associated increases in oxidative stress and nuclear transcription factor κ B activation are attenuated in rat liver by regular exercise. *FASEB j*. 2004;18(6):749-50.
65. Willis WT, Jackman MR. Mitochondrial function during heavy exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26(11):1347-53.
66. Lima FD, Stamm DN, Della-Pace ID, Dobrachinski F, De Carvalho NR, Royes LFF, vd. Swimming Training Induces Liver Mitochondrial Adaptations to Oxidative Stress in Rats Submitted to Repeated Exhaustive Swimming Bouts. Sastre J, editor. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e55668.
67. Trefts E, Williams AS, Wasserman DH. Exercise and the regulation of hepatic metabolism. *Progress in molecular biology and translational science*. 2015;135:203-25.
68. Hu C, Hoene M, Plomgaard P, Hansen JS, Zhao X, Li J, vd. Muscle-liver substrate fluxes in exercising humans and potential effects on hepatic metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(4):1196-209.

69. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell metabolism*. 2017;25(2):262-84.
70. Liu ZQ. Bridging free radical chemistry with drug discovery: A promising way for finding novel drugs efficiently. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;189:112020.
71. Commoner B, Townsend J, Pake GE. Free radicals in biological materials. *Nature*. 1954;174(4432):689-91.
72. Zhao S, Zang G, Zhang Y, Liu H, Wang N, Cai S, vd. Recent advances of electrochemical sensors for detecting and monitoring ROS/RNS. *Biosensors and Bioelectronics*. 2021;179:113052.
73. Zhu L, Luo M, Zhang Y, Fang F, Li M, An F, vd. Free radical as a double-edged sword in disease: Deriving strategic opportunities for nanotherapeutics. *Coordination Chemistry Reviews*. 2023;475:214875.
74. Paşaoğlu H, Günay M, Paşaoğlu Ö, Keskin K. Egzersiz Biyokimyası Spor, Egzersiz, Sağlık: İnsan Performansının Biyokimyasal Temelleri. 2019.
75. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological reviews*. 2008;88(4):1243-76.
76. Liochev SI. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free radical biology and medicine*. 2013;60:1-4.
77. Radak Z, Zhao Z, Koltai E, Ohno H, Atalay M. Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxidants & redox signaling*. 2013;18(10):1208-46.
78. Morales-Alamo D, Calbet JAL. Free radicals and sprint exercise in humans. *Free radical research*. 2014;48(1):30-42.
79. Powers SK. Can antioxidants protect against disuse muscle atrophy? *Sports Medicine*. 2014;44:155-65.
80. Chen M, Wang Y, Deng S, Lian Z, Yu K. Skeletal muscle oxidative stress and inflammation in aging: Focus on antioxidant and anti-inflammatory therapy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10:964130.
81. Silva KAS, Dong J, Dong Y, Dong Y, Schor N, Twardy DJ, vd. Inhibition of Stat3 activation suppresses caspase-3 and the ubiquitin-proteasome system, leading to preservation of muscle mass in cancer cachexia. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(17):11177-87.
82. Koyu A, Naziroglu M, Ozguner F, Ramazan Yilmaz H, Uz E, Cesur G. Caffeic acid phenethyl ester modulates 1800 MHz microwave-induced oxidative stress in rat liver. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2005;24(2):135-42.

83. Kivrak EG, Yurt KK, Kaplan AA, Alkan I, Altun G. Effects of electromagnetic fields exposure on the antioxidant defense system. *Journal of microscopy and ultrastructure*. 2017;5(4):167-76.
84. Moradpour R, Shokri M, Abedian S, Amiri FT. The protective effect of melatonin on liver damage induced by mobile phone radiation in mice model. *International Journal of Radiation Research*. 2020;18(1):133-41.
85. Rezaee S, Barari A, Ahmadi M. Effect of eight weeks aerobic training on the levels of antioxidant enzymes in the heart tissue of type 2 diabetic rats. 2020.
86. Farzanegi P, Abbaszadeh H, Farokhi F, Rahmati-Ahmadabad S, Hosseini SA, Ahmad A, vd. Attenuated renal and hepatic cells apoptosis following swimming exercise supplemented with garlic extract in old rats. *Clinical Interventions in Aging*. 2020;1409-18.
87. Okudan N, Belviranli M. Effects of exercise training on hepatic oxidative stress and antioxidant status in aged rats. *Archives of physiology and biochemistry*. 2016;122(4):180-5.
88. Amiri H, Shabkhiz F, Pournemati P, Quchan AHSK, Fard RZ. Swimming exercise reduces oxidative stress and liver damage indices of male rats exposed to electromagnetic radiation. *Life Sciences*. 2023;317:121461.
89. Rahaman MdM, Hossain R, Herrera-Bravo J, Islam MT, Atolani O, Adeyemi OS, vd. Natural antioxidants from some fruits, seeds, foods, natural products, and associated health benefits: An update. *Food Science & Nutrition*. 2023;11(4):1657-70.
90. Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J*. 2015;15(1):71.
91. Nikolaidis MG, Kerksick CM, Lamprecht M, McAnulty SR. Does Vitamin C and E Supplementation Impair the Favorable Adaptations of Regular Exercise? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012;2012:1-11.
92. Powers SK, Sollandek KJ, Wiggs MP. Endurance exercise and antioxidant supplementation: sense or nonsense?-Part 1. *Sport Sci Exch*. 2014;27(137):1-4.
93. Martemucci G, Costagliola C, Mariano M, D'andrea L, Napolitano P, D'Alessandro AG. Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. *Oxygen*. 2022;2(2):48-78.
94. Neubauer O, Yfanti C. Antioxidants in Athlete's Basic Nutrition: Considerations towards a Guideline for the Intake of Vitamin C and Vitamin E. İçinde: Lamprecht M, editör. *Antioxidants in Sport Nutrition* [Internet]. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299049/>
95. Higgins M, Izadi A, Kaviani M. Antioxidants and Exercise Performance: With a Focus on Vitamin E and C Supplementation. *IJERPH*. 2020;17(22):8452.

96. Kehrer JP, Klotz LO. Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for Health. *Critical Reviews in Toxicology*. 2015;45(9):765-98.
97. Di Meo S, Venditti P. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020:1-32.
98. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
99. Sindhi V, Gupta V, Sharma K, Bhatnagar S, Kumari R, Dhaka N. Potential applications of antioxidants – A review. *Journal of Pharmacy Research*. 2013;7(9):828-35.
100. Banerjee AK, Mandal A, Chanda D, Chakraborti S. Oxidant, antioxidant and physical exercise. *Molecular and cellular biochemistry*. 2003;253:307-12.
101. Aksu I, Kiray M, Gencoglu C, Tas A, Acikgoz O. The effects of subtoxic dose of acetaminophen combined with exercise on the liver of rats. *Physiol Res*. 2023;72(3):383-92.
102. Ying J, Cen X, Yu P. Effects of Eccentric Exercise on Skeletal Muscle Injury: From An Ultrastructure Aspect: A Review. *Physical Activity and Health*. 2021;5(1):15-20.
103. Osório Alves J, Matta Pereira L, Cabral Coutinho do Rêgo Monteiro I, Pontes Dos Santos LH, Soares Marreiros Ferraz A, Carneiro Loureiro AC, vd. Strenuous Acute Exercise Induces Slow and Fast Twitch-Dependent NADPH Oxidase Expression in Rat Skeletal Muscle. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(1):57.
104. Cheng AJ, Yamada T, Rassier DE, Andersson DC, Westerblad H, Lanner JT. Reactive oxygen/nitrogen species and contractile function in skeletal muscle during fatigue and recovery. *The Journal of Physiology*. 2016;594(18):5149-60.
105. Wang F, Wang X, Liu Y, Zhang Z. Effects of Exercise-Induced ROS on the Pathophysiological Functions of Skeletal Muscle. Wu Y, editör. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021:1-5.
106. Joyner MJ, Casey DP. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev*. 2015;95(2):549-601.
107. Ascensão A, Rebelo A, Oliveira E, Marques F, Pereira L, Magalhães J. Biochemical impact of a soccer match - analysis of oxidative stress and muscle damage markers throughout recovery. *Clin Biochem*. 2008;41(10-11):841-51.
108. Close GL, Ashton T, McArdle A, Maclaren DPM. The emerging role of free radicals in delayed onset muscle soreness and contraction-induced muscle injury. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2005;142(3):257-66.

109. Skorski S, Mujika I, Bosquet L, Meeusen R, Coutts AJ, Meyer T. The temporal relationship between exercise, recovery processes, and changes in performance. *International Journal of Sports Physiology and Performance*. 2019;14(8):1015-21.
110. Paschalis V, Theodorou AA, Margaritelis NV, Kyparos A, Nikolaidis MG. N-acetylcysteine supplementation increases exercise performance and reduces oxidative stress only in individuals with low levels of glutathione. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018;115:288-97.
111. Webster JM, Kempen LJAP, Hardy RS, Langen RCJ. Inflammation and Skeletal Muscle Wasting During Cachexia. *Front Physiol*. 2020;11:597675.
112. Zhou J, Liu B, Liang C, Li Y, Song YH. Cytokine Signaling in Skeletal Muscle Wasting. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2016;27(5):335-47.
113. Wajant H, Scheurich P. TNFR1-induced activation of the classical NF- κ B pathway. *The FEBS Journal*. 2011;278(6):862-76.
114. Tabanelli R, Brogi S, Calderone V. Improving Curcumin Bioavailability: Current Strategies and Future Perspectives. *Pharmaceutics*. 2021;13(10):1715.
115. Den Hartogh DJ, Gabriel A, Tsiani E. Antidiabetic Properties of Curcumin II: Evidence from In Vivo Studies. *Nutrients*. 2019;12(1):58.
116. Hosseini A, Hosseinzadeh H. Antidotal or protective effects of *Curcuma longa* (turmeric) and its active ingredient, curcumin, against natural and chemical toxicities: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;99:411-21.
117. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods*. 2017;6(10):92.
118. Róžański G, Kujawski S, Newton JL, Zalewski P, Słomko J. Curcumin and Biochemical Parameters in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)—A Review. *Nutrients*. 2021;13(8):2654.
119. Jabczyk M, Nowak J, Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzińska B. Curcumin in Metabolic Health and Disease. *Nutrients*. 2021;13(12):4440.
120. Urošević M, Nikolić L, Gajić I, Nikolić V, Dinić A, Miljković V. Curcumin: Biological Activities and Modern Pharmaceutical Forms. *Antibiotics*. 2022;11(2):135.
121. Dosoky N, Setzer W. Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils of *Curcuma* Species. *Nutrients*. 2018;10(9):1196.
122. Sharifi-Rad J, Rayess YE, Rizk AA, Sadaka C, Zgheib R, Zam W, vd. Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. *Front Pharmacol*. 2020;11:01021.
123. Prasad S, Aggarwal BB. Turmeric, the Golden Spice: From Traditional Medicine to Modern Medicine. İçinde: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editörler. *Herbal Medicine:*

Biomolecular and Clinical Aspects [Internet]. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92752/>

124. Priyadarsini K. The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent. *Molecules*. 2014;19(12):20091-112.
125. Akram M, Shahab-Uddin AA, Usmanhane K, Hannan A, Mohiuddin E, Asif M. Curcuma longa and curcumin: a review article. *Rom J Biol Plant Biol*. 2010;55(2):65-70.
126. Sohn SI, Priya A, Balasubramaniam B, Muthuramalingam P, Sivasankar C, Selvaraj A, vd. Biomedical Applications and Bioavailability of Curcumin—An Updated Overview. *Pharmaceutics*. 2021;13(12):2102.
127. Araujo CAC, Leon LL. Biological activities of Curcuma longa L. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2001;96:723-8.
128. Karthikeyan A, Senthil N, Min T. Nanocurcumin: A promising candidate for therapeutic applications. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:529594.
129. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The essential medicinal chemistry of curcumin: miniperspective. *Journal of medicinal chemistry*. 2017;60(5):1620-37.
130. Mošovská S, Petakova P, Kaliňák M, Mikulajova A. Antioxidant properties of curcuminoids isolated from L. *Acta Chimica Slovaca*. 2016;9(2):130-5.
131. Toden S, Goel A. The Holy Grail of Curcumin and its Efficacy in Various Diseases: Is Bioavailability Truly a Big Concern? *J Restor Med*. 2017;6(1):27-36.
132. Hassan F ul, Rehman MS ur, Khan MS, Ali MA, Javed A, Nawaz A, vd. Curcumin as an Alternative Epigenetic Modulator: Mechanism of Action and Potential Effects. *Front Genet*. 2019;10:514.
133. Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and Cancer. *Nutrients*. 2019;11(10):2376.
134. Heng M. Phosphorylase kinase inhibition therapy in burns and scalds. *BioDiscovery*. 2017;20:e11207.
135. Chaudhary P, Janmeda P, Docea AO, Yeskaliyeva B, Abdull Razis AF, Modu B, vd. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Front Chem*. 2023;11:1158198.
136. Sahebkar A, Serban MC, Ursoniu S, Banach M. Effect of curcuminoids on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of functional foods*. 2015;18:898-909.
137. Anthwal A, Thakur BK, Rawat MSM, Rawat DS, Tyagi AK, Aggarwal BB. Synthesis, Characterization and *In Vitro* Anticancer Activity of C-5 Curcumin Analogues with Potential to Inhibit TNF- α -Induced NF- κ B Activation. *BioMed Research International*. 2014;2014:1-10.

138. Rathore S, Mukim M, Sharma P, Devi S, Nagar JC, Khalid M. Curcumin: A review for health benefits. *Int J Res Rev.* 2020;7(1):273-90.
139. González-Ramos R, Van Langendonck A, Defrère S, Lousse JC, Colette S, Devoto L, vd. Involvement of the nuclear factor- κ B pathway in the pathogenesis of endometriosis. *Fertility and Sterility.* 2010;94(6):1985-94.
140. Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin: the Indian solid gold. The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease. 2007;1-75.
141. Moriyuki K, Sekiguchi F, Matsubara K, Nishikawa H, Kawabata A. Curcumin Inhibits the Proteinase-Activated Receptor-2–Triggered Prostaglandin E2 Production by Suppressing Cyclooxygenase-2 Upregulation and Akt-Dependent Activation of Nuclear Factor- κ B in Human Lung Epithelial Cells. *J Pharmacol Sci.* 2010;114(2):225-9.
142. Barry J, Fritz M, Brender JR, Smith PE, Lee DK, Ramamoorthy A. Determining the effects of lipophilic drugs on membrane structure by solid-state NMR spectroscopy: the case of the antioxidant curcumin. *Journal of the American Chemical Society.* 2009;131(12):4490-8.
143. Kahkhaie KR, Mirhosseini A, Aliabadi A, Mohammadi A, Mousavi MJ, Haftcheshmeh SM, vd. Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system. *Inflammopharmacol.* 2019;27(5):885-900.
144. Noorafshan A, Ashkani-Esfahani S. A Review of Therapeutic Effects of Curcumin. *Current Pharmaceutical Design.* 2013;19(11):2032-46.
145. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, vd. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1098-107.
146. Nanavati K, Rutherford-Markwick K, Lee SJ, Bishop NC, Ali A. Effect of curcumin supplementation on exercise-induced muscle damage: a narrative review. *European Journal of Nutrition.* 2022;61(8):3835-55.
147. Boz I, Belviranli M, Okudan N. Curcumin Modulates Muscle Damage but not Oxidative Stress and Antioxidant Defense Following Eccentric Exercise in Rats. *Int J Vitam Nutr Res.* 2014;84(3-4):163-72.
148. Huang WC, Chiu WC, Chuang HL, Tang DW, Lee ZM, Wei L, vd. Effect of curcumin supplementation on physiological fatigue and physical performance in mice. *Nutrients.* 2015;7(2):905-21.
149. Sahin K, Pala R, Tuzcu M, Ozdemir O, Orhan C, Sahin N, vd. Curcumin prevents muscle damage by regulating NF- κ B and Nrf2 pathways and improves performance: an in vivo model. *Journal of inflammation research.* 2016;147-54.

150. Peng X, Dai C, Liu Q, Li J, Qiu J. Curcumin Attenuates on Carbon Tetrachloride-Induced Acute Liver Injury in Mice via Modulation of the Nrf2/HO-1 and TGF- β 1/Smad3 Pathway. *Molecules*. 2018;23(1):215.
151. Soetikno V, Sari FR, Lakshmanan AP, Arumugam S, Harima M, Suzuki K, vd. Curcumin alleviates oxidative stress, inflammation, and renal fibrosis in remnant kidney through the Nrf2-keap1 pathway. *Molecular Nutrition Food Res*. 2013;57(9):1649-59.
152. Wafi AM, Hong J, Rudebush TL, Yu L, Hackfort B, Wang H, vd. Curcumin improves exercise performance of mice with coronary artery ligation-induced HFrEF: Nrf2 and antioxidant mechanisms in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2019;126(2):477-86.
153. Chen Y, Wang J, Jing Z, Ordovas JM, Wang J, Shen L. Anti-fatigue and anti-oxidant effects of curcumin supplementation in exhaustive swimming mice via Nrf2/Keap1 signal pathway. *Current Research in Food Science*. 2022;5:1148-57.
154. Jiang W, Zhang X, Hao J, Shen J, Fang J, Dong W, vd. SIRT1 protects against apoptosis by promoting autophagy in degenerative human disc nucleus pulposus cells. *Sci Rep*. 2014;4:7456.
155. Lu G, Li J, Zhang H, Zhao X, Yan LJ, Yang X. Role and Possible Mechanisms of Sirt1 in Depression. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018:1-6.
156. Jiao F, Gong Z. The Beneficial Roles of SIRT1 in Neuroinflammation-Related Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020:1-19.
157. Hwang J woong, Yao H, Caito S, Sundar IK, Rahman I. Redox regulation of SIRT1 in inflammation and cellular senescence. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013;61:95-110.
158. Singh V, Ubaid S. Role of Silent Information Regulator 1 (SIRT1) in Regulating Oxidative Stress and Inflammation. *Inflammation*. 2020;43(5):1589-98.
159. Dönmez F. Kronik öngörülmeven stres depresyon modelinde hipokampal nöronlarda erken yaşam stresinin, ketamin ve fluoksetin tedavilerinin sırt1, MİRNA-34A, NLRP3 yolağı ve BDNF, NR2 düzeyleri üzerine etkisi. [Isparta]: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2021.
160. Suwa M, Nakano H, Radak Z, Kumagai S. Endurance exercise increases the SIRT1 and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α protein expressions in rat skeletal muscle. *Metabolism*. 2008;57(7):986-98.
161. Liu HW, Kao HH, Wu CH. Exercise training upregulates SIRT1 to attenuate inflammation and metabolic dysfunction in kidney and liver of diabetic db/db mice. *Nutr Metab (Lond)*. 2019;16:22.
162. El Hayek L, Khalifeh M, Zibara V, Abi Assaad R, Emmanuel N, Karnib N, vd. Lactate Mediates the Effects of Exercise on Learning and Memory through SIRT1-

- Dependent Activation of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *J Neurosci*. 2019;39(13):2369-82.
163. Pardo PS, Boriek AM. SIRT1 Regulation in Ageing and Obesity. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2020;188:111249.
 164. Radak Z, Suzuki K, Posa A, Petrovszky Z, Koltai E, Boldogh I. The systemic role of SIRT1 in exercise mediated adaptation. *Redox Biology*. 2020;35:101467.
 165. Vale AF, Ferreira HH, Benetti EJ, Rebelo ACS, Figueiredo ACR, Barbosa EC, vd. Antioxidant effect of the pequi oil (*Caryocar brasiliense*) on the hepatic tissue of rats trained by exhaustive swimming exercises. *Braz J Biol*. 2019;79(2):257-62.
 166. Sirotkin AV, Dekanová P, Harrath AH. FSH, oxytocin and IGF-I regulate the expression of sirtuin 1 in porcine ovarian granulosa cells. *Physiol Res*. 2020;69(3):461-6.
 167. John A, Howarth FC, Raza H. Exercise alleviates diabetic complications by inhibiting oxidative stress-mediated signaling cascade and mitochondrial metabolic stress in GK diabetic rat tissues. *Front Physiol*. 2022;13:1052608.
 168. Bayod S, Del Valle J, Lalanza JF, Sanchez-Roige S, de Luxán-Delgado B, Coto-Montes A, vd. Long-term physical exercise induces changes in sirtuin 1 pathway and oxidative parameters in adult rat tissues. *Exp Gerontol*. 2012;47(12):925-35.
 169. Davari F, Alimanesh Z, Alimanesh Z, Salehi O, Hosseini SA. Effect of training and crocin supplementation on mitochondrial biogenesis and redox-sensitive transcription factors in liver tissue of type 2 diabetic rats. *Arch Physiol Biochem*. 2022;128(5):1215-20.
 170. Jakubczyk K, Drużga A, Katarzyna J, Skonieczna-Żydecka K. Antioxidant potential of curcumin-A meta-analysis of randomized clinical trials. *Antioxidants*. 2020;9(11):1092.
 171. Alizadeh M, Kheirouri S. Curcumin reduces malondialdehyde and improves antioxidants in humans with diseased conditions: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *BioMedicine*. 2019;9(4).
 172. Lee JH, Song MY, Song EK, Kim EK, Moon WS, Han MK, vd. Overexpression of SIRT1 protects pancreatic β -cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor- κ B signaling pathway. *Diabetes*. 2009;58(2):344-51.
 173. Lai L, Yan L, Gao S, Hu CL, Ge H, Davidow A, vd. Type 5 adenylyl cyclase increases oxidative stress by transcriptional regulation of manganese superoxide dismutase via the SIRT1/FoxO3a pathway. *Circulation*. 2013;127(16):1692-701.
 174. Ballester P, Cerdá B, Arcusa R, García-Muñoz AM, Marhuenda J, Zafrilla P. Antioxidant Activity in Extracts from Zingiberaceae Family: Cardamom, Turmeric, and Ginger. *Molecules*. 2023;28(10):4024.
 175. Shirpoor M, Tofghi A, Shirpoor A, Pourjabali M, Chodari L. Effect of moderate exercises and curcumin on hepatic transcriptional factors associated with lipid

- metabolism and steatosis in elderly male rat. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2021;16(3):294.
176. Lu J, Feng X, Zhang H, Wei Y, Yang Y, Tian Y, vd. Maresin-1 suppresses IL-1 β -induced MMP-13 secretion by activating the PI3K/AKT pathway and inhibiting the NF- κ B pathway in synovioblasts of an osteoarthritis rat model with treadmill exercise. *Connective Tissue Research*. 2021;62(5):508-18.
 177. Petiz LL, Girardi CS, Bortolin RC, Kunzler A, Gasparotto J, Rabelo TK, vd. Vitamin A oral supplementation induces oxidative stress and suppresses IL-10 and HSP70 in skeletal muscle of trained rats. *Nutrients*. 2017;9(4):353.
 178. Poole DC, Copp SW, Colburn TD, Craig JC, Allen DL, Sturek M, vd. Guidelines for animal exercise and training protocols for cardiovascular studies. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020;318(5):H1100-38.
 179. Senturk A, Dalkiran B, Acikgoz B, Aksu I, Acikgoz O, Kiray M. The effects of bee venom on liver and skeletal muscle in exhaustive swimming rats. *Biologia Futura*. 2022;73(2):237-44.
 180. Chang WCW, Yen CC, Cheng CP, Wu YT, Hsu MC. Chinese herbal decoction (Danggui Buxue Tang) supplementation augments physical performance and facilitates physiological adaptations in swimming rats. *Pharmaceutical Biology*. 2020;58(1):545-52.
 181. Zhou Y, Wu Q, Yu W, Ye F, Cao Y, Akan OD, vd. Gastrodin ameliorates exercise-induced fatigue via modulating Nrf2 pathway and inhibiting inflammation in mice. *Food Bioscience*. 2023;51:102262.
 182. Qi B, Liu L, Zhang H, Zhou G xin, Wang S, Duan X zheng, vd. Anti-fatigue effects of proteins isolated from *Panax quinquefolium*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014;153(2):430-4.
 183. Lamou B, Taiwe GS, Hamadou A, Houllray J, Atour MM, Tan PV. Antioxidant and antifatigue properties of the aqueous extract of *Moringa oleifera* in rats subjected to forced swimming endurance test. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.
 184. Zabihi M, Askarian F, Hekmatimoghaddam S, Zabihi MS, Vahidi F. Combination of atorvastatin and gemfibrozil plus physical activity: an animal model of statin/fibrate-induced myopathy. *Somatosensory & Motor Research*. 2021;38(1):90-4.
 185. Takeshita H, Yamamoto K, Nozato S, Inagaki T, Tsuchimochi H, Shirai M, vd. Modified forelimb grip strength test detects aging-associated physiological decline in skeletal muscle function in male mice. *Scientific Reports*. 2017;7:1-9.
 186. Zhang W, Shi R, Gao T, Hu Y, Zhou J, Li C, vd. Repeated Inhalation of Peppermint Essential Oil Improves Exercise Performance in Endurance-Trained Rats. *Nutrients*. 2023;15(11):2480.

187. Meyer OA, Tilson HA, Byrd WC, Riley MT. A method for the routine assessment of fore- and hindlimb grip strength of rats and mice. *Neurobehav Toxicol.* 1979;1(3):233-6.
188. Kaya HI, Cetin C, Doguc Kumbul D, Serbest MO, Erdogan A. Validity and Reliability Study of Two Different Portable Electro–Enzymatic Lactate Analysers. *TurkJSportsMed.* 2020;55(2):138-47.
189. Kiran TR, Subramanyam MVV, Devi SA. Swim exercise training and adaptations in the antioxidant defense system of myocardium of old rats: relationship to swim intensity and duration. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology.* 2004;137(2):187-96.
190. Zhou W, Zeng G, Lyu C, Kou F, Zhang S, Wei H. The Effect of Exhaustive Exercise on Plasma Metabolic Profiles of Male and Female Rats. *J Sports Sci Med.* 2019;18(2):253-63.
191. Lalanza JF, Sanchez-Roige S, Cigarroa I, Gagliano H, Fuentes S, Armario A, vd. Long-term moderate treadmill exercise promotes stress-coping strategies in male and female rats. *Sci Rep.* 2015;5:16166.
192. Brown DA, Johnson MS, Armstrong CJ, Lynch JM, Caruso NM, Ehlers LB, vd. Short-term treadmill running in the rat: what kind of stressor is it? *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(6):1979-85.
193. Estruel-Amades S, Camps-Bossacoma M, Massot-Cladera M, Pérez-Cano FJ, Castell M. Alterations in the innate immune system due to exhausting exercise in intensively trained rats. *Sci Rep.* 2020;10(1):967.
194. Damiano S, Andretta E, Longobardi C, Prisco F, Paciello O, Squillacioti C, vd. Effects of Curcumin on the Renal Toxicity Induced by Ochratoxin A in Rats. *Antioxidants.* 2020;9(4):332.
195. Chen YM, Chiu WC, Chiu YS, Li T, Sung HC, Hsiao CY. Supplementation of nano-bubble curcumin extract improves gut microbiota composition and exercise performance in mice. *Food & function.* 2020;11(4):3574-84.
196. Lima FD, Stamm DN, Della Pace ID, Ribeiro LR, Rambo LM, Bresciani G, vd. Ibuprofen intake increases exercise time to exhaustion: A possible role for preventing exercise-induced fatigue. *Scandinavian Med Sci Sports.* 2016;26(10):1160-70.
197. Musch TI, Ghaul MR, Tranchitella V, Zelis R. Skeletal muscle glycogen depletion during submaximal exercise in rats with chronic heart failure. *Basic research in cardiology.* 1990;85:606-18.
198. McARDLE WD, Montoye HJ. Reliability of exhaustive swimming in the laboratory rat. *Journal of applied physiology.* 1966;21(4):1431-4.

199. Yılmaz T. Tükenme egzersizi yaptırılan ratlara uygulanan kurkumin takviyesinin antioksidan parametreler ve laktat düzeylerine etkisinin incelenmesi. [Kütahya]: Dumlupınar Üniversitesi; 2016.
200. Davis JM, Murphy EA, Carmichael MD, Zielinski MR, Groschwitz CM, Brown AS, vd. Curcumin effects on inflammation and performance recovery following eccentric exercise-induced muscle damage. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2007;292(6):R2168-73.
201. Türker C. Erişkin ratlarda kurkumin takviyesinin karaciğer dokusunun oksidan/antioksidandurumu üzerine etkilerinin incelenmesi. [Burdur]: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi; 2018.
202. Rosignoli Da Conceição A, Dias KA, Michelin Santana Pereira S, Saraiva LC, Alves Oliveira L, Gomes De Souza EC, vd. Protective effects of whey protein concentrate admixture of curcumin on metabolic control, inflammation and oxidative stress in Wistar rats submitted to exhaustive exercise. *Br J Nutr*. 2022;127(4):526-39.
203. Wang Y, Zhou W, Lyu C, Li Q, Kou F, Jiang M, vd. Metabolomics study on the intervention effect of Radix Salviae Miltiorrhizae extract in exercise-induced exhaustion rat using gas chromatography coupled to mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 2021;1178:122805.
204. Şenbakar K. Kronik egzersiz uygulanan ratlarda krom pikolinatın karaciğer metabolizması üzerine etkisi. [Elazığ]: Fırat Üniversitesi; 2019.
205. Mounier R, Théret M, Lantier L, Foretz M, Viollet B. Expanding roles for AMPK in skeletal muscle plasticity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2015;26(6):275-86.
206. Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, Lagouge M, Noriega L, Milne JC, vd. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature*. 2009;458(7241):1056-60.
207. Shui L, Yi RN, Wu YJ, Bai SM, Si Q, Bo A gula, vd. Effects of Mongolian Warm Acupuncture on iNOS/NO and Inflammatory Cytokines in the Hippocampus of Chronic Fatigue Rats. *Front Integr Neurosci*. 2020;13:78.
208. Li T ge, Shui L, Ge D yu, Pu R, Bai S mei, Lu J, vd. Moxibustion Reduces Inflammatory Response in the Hippocampus of a Chronic Exercise-Induced Fatigue Rat. *Front Integr Neurosci*. 2019;13:48.
209. Tanabe Y, Maeda S, Akazawa N, Zempo-Miyaki A, Choi Y, Ra SG, vd. Attenuation of indirect markers of eccentric exercise-induced muscle damage by curcumin. *Eur J Appl Physiol*. 2015;115(9):1949-57.
210. El-Saadony MT, Yang T, Korma SA, Sitohy M, Abd El-Mageed TA, Selim S, vd. Impacts of turmeric and its principal bioactive curcumin on human health: Pharmaceutical, medicinal, and food applications: A comprehensive review. *Front Nutr*. 2023;9:1040259.

211. Burgos-Morón E, Calderón-Montaña JM, Salvador J, Robles A, López-Lázaro M. The dark side of curcumin. *Int J Cancer*. 2010;126(7):1771-5.
212. Rukoyatkina N, Shpakova V, Sudnitsyna J, Panteleev M, Makhoul S, Gambaryan S, vd. Curcumin at Low Doses Potentiates and at High Doses Inhibits ABT-737-Induced Platelet Apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5405.
213. Babu PS, Srinivasan K. Hypolipidemic action of curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*) in streptozotocin induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem*. 1997;166(1-2):169-75.
214. Kandarkar SV, Sawant SS, Ingle AD, Deshpande SS, Maru GB. Subchronic oral hepatotoxicity of turmeric in mice--histopathological and ultrastructural studies. *Indian J Exp Biol*. 1998;36(7):675-9.
215. Balaji S, Chempakam B. Toxicity prediction of compounds from turmeric (*Curcuma longa* L). *Food Chem Toxicol*. 2010;48(10):2951-9.
216. Deshpande SS, Lalitha VS, Ingle AD, Raste AS, Gadre SG, Maru GB. Subchronic oral toxicity of turmeric and ethanolic turmeric extract in female mice and rats. *Toxicology Letters*. 1998;95(3):183-93.
217. Fan L, Zhang Z. Therapeutic potential of curcumin on the cognitive decline in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024;397(7):4499-509.
218. Guo J, Li Z, Yao Y, Fang L, Yu M, Wang Z. Curcumin in the treatment of inflammation and oxidative stress responses in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2024;15:1380353.
219. Manikanta K, Paul M, Sandesha VD, Mahalingam SS, Ramesh TN, Harishkumar K, vd. Oxidative Stress-Induced Platelet Apoptosis/Activation: Alleviation by Purified Curcumin via ASK1-JNK/p-38 Pathway. *Biochemistry (Mosc)*. 2024;89(3):417-30.
220. Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytother Res*. 2018;32(6):985-95.
221. Jones JH. Resource book for the design of animal exercise protocols. *American Journal of Veterinary Research*. 2007;68(6):583-583.
222. Dos Santos AB, Domanski E, Sulzbacher MM, Basso EGP, Goettems-Fiorin PB, Frizzo MN, vd. Incremental Swimming Exercise Test: A Protocol to Evaluate Physical Performance in Rats. *Journal of Exercise Physiology Online*. 2018;21(4).
223. Schöler CM, Marques CV, Da Silva GS, Heck TG, de Oliveira Junior LP, Homem de Bittencourt PI. Modulation of rat monocyte/macrophage innate functions by increasing intensities of swimming exercise is associated with heat shock protein status. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2016;421:111-25.
224. Kostriky IM, Basso RDB, Dos Santos AB, Sulzbacher MM, Goettems-Fiorin PB, Frizzo MN, vd. Effects of Water Temperature on Blood Lactate Concentration in

Swimming Exercise Rat Model. Journal of Exercise Physiology Online.
2021;24(3):13-21.



8. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



Gündem No/Toplantı No/Yıl : 01/02/2021
Toplantı Tarihi : 24 Şubat 2021

Sayın, Prof.Dr.Müge KIRAY
DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

43/2020 Protokol No'lu; yürütücüsü olduğunuz "Zorlu yüzmeye uygulanan sıçanlarda Arı Zehrinin karaciğer ve kas dokusu üzerine etkileri" isimli; Aşkın ŞENTÜRK, Osman AÇIKGOZ, İlkay AKSU, Bahar DEMİRBAŞ ve Burcu AÇIKGOZ'un araştırmacı olduğu 28 adet dişi Sprague-Dawley kullanılacak projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.

Gündem No/Toplantı No/Yıl : 01/10/2021

Toplantı Tarihi : 30 Haziran 2021

Sayın, Prof. Dr. Müge KİRAY
DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

39/2021 Protokol No'lu; Yürütücüsü olduğunuz "Yüzme Antrenmanı Uygulanan Sıçanlarda Curcumin'in Karaciğer Ve Kas Dokusu Üzerine Etkileri " isimli, Aşkın ŞENTÜRK, Osman AÇIKGÖZ, İlkey AKSU, Bahar DALKIRAN, Burcu AÇIKGÖZ'ün araştırmacı olduğu, 28 adet Sprague-Dawley yetişkin dişi sıçan talep edilen projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.

EK-2: ÖZGEÇMİŞ

AŞKIN ŞENTÜRK

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

08 Ağustos 2018 - Şu Anda (5 yıl 11 ay)
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, EGZERSİZ FİZYOLOJİSİ (DR)
Diploma Numarası: -

01 Eylül 2015 - 07 Mart 2018 (2 yıl 7 ay)
Yüksek Lisans, Tezli Program, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, EGZERSİZ FİZYOLOJİSİ (YL) (TEZLİ)
Diploma Numarası: 201801868
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.52 / 4.0

15 Eylül 2011 - 04 Haziran 2015 (3 yıl 9 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ÖĞRETMENLİĞİ BÖLÜMÜ, BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR
ÖĞRETMENLİĞİ PR.
Diploma Numarası: 201503016
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.19 / 4.0

Deneyim / İşyeri Bilgileri

Mart 2021 - Şu Anda (3 yıl 4 ay) (Tam Zamanlı)
ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ, KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ SPOR BİLİMLERİ FAKÜLTESİ
ANTRENÖRLÜK EĞİTİMİ BÖLÜMÜ ANTRENÖRLÜK EĞİTİMİ ANABİLİM DALI

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: Orta)

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanları

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanı Bilgileri

Sosyal ve Beşeri Bilimler -- Eğitim -- Spor Bilimleri ve Teknolojisi

Sosyal ve Beşeri Bilimler -- Eğitim -- Beden Eğitimi ve Spor -- Spor Sağlık Bilimleri

Sosyal ve Beşeri Bilimler -- Eğitim -- Beden Eğitimi ve Spor -- Antrenörlük

Sağlık Bilimleri -- Tıp -- Temel Tıp Bilimleri -- Fizyoloji -- Spor Fizyolojisi

Anahtar Kelimeler

Spor Bilimleri
Spor Fizyolojisi
Yüzme Performansı
Antrenman Bilimi

Ar-Ge Yetkinlik

Kitaplar

A. ŞENTÜRK, Uzun Kulvar ve Kısa Kulvar Yüzme Performansındaki Farklılıkların İncelenmesi, Değişen Dünyada Farklı Konularla Spor Bilimleri - 2(57 - 64), ISBN: 978-625-396-190-9, Çizgi Kitabevi, Kitapta Bölüm.

A. ŞENTÜRK, Yüzücülerde Uygulanan Su İçi Direnç Antrenmanlarının İncelenmesi, Her Yönüyle Hareket ve Antrenman Araştırmaları(41 - 51), ISBN: 978-605-196-946-6, Çizgi Kitabevi, Kitapta Bölüm.

A. F. YAPAR, B. MERİÇ BİNGÜL & A. ŞENTÜRK, Kadın Voleybolcularda Antrenman Yüklü Takibi, Her Yönüyle Hareket ve Antrenman Araştırmaları(31 - 40), ISBN: 978-605-196-946-6, Çizgi Kitabevi, Kitapta Bölüm.

A. ŞENTÜRK, Yüzme Branşındaki İndirekt VO₂maks Testlerinin İncelenmesi, Her Yönüyle Hareket ve Antrenman Araştırmaları - 2(34 - 46), ISBN: 978-625-396-194-7, Çizgi Kitabevi, Kitapta Bölüm.

A. ŞENTÜRK, Yüzücülerde Müsabaka Döneminde Beslenme Stratejileri, Spor Bilimleri Alanında Akademik Değerlendirmeler-B(134 - 150), ISBN: 978-625-6643-02-4, Duvar Yayınları, Kitapta Bölüm.

A. ŞENTÜRK, Eklem Hareket Genişliği Ölçüm Yöntemleri ve Yüzme Performansı Üzerine Etkileri, Spor Bilimlerinde Akademik Araştırmalar-18(107 - 115), ISBN: 978-625-8261-91-2, Duvar Yayınları, Kitapta Bölüm.

A. ŞENTÜRK, Yüzme Branşında Müsabaka Öncesi Güncel Isınma Yaklaşımları, Spor Bilimlerinde Güncel Konular ve Yaklaşımlar-2(45 - 58), ISBN: 978-605-196-733-2, Çizgi Kitabevi, Kitapta Bölüm.

Makaleler

A. ŞENTÜRK, B. AÇIKGÖZ, B. DALKIRAN, İ. AKSU, A. KIRAY, O. AÇIKGÖZ & M. KIRAY, Curcumin Increases BDNF and VEGF Levels in the Prefrontal Cortex but not in the Hippocampus in Adolescent Rats Undergoing Exhausting Swimming Exercise, Optimum Science Journal, 2024, 3023-817X, 1, 2.

A. ŞENTÜRK, B. DALKIRAN, B. AÇIKGÖZ, İ. AKSU, O. AÇIKGÖZ & M. KIRAY, The effects of bee venom on liver and skeletal muscle in exhaustive swimming rats, BIOLOGIA FUTURA, 2022, 2676-8615, 73, 2, 244.

Bildiriler

B. TOLUN & A. ŞENTÜRK, Farklı Dinlenme Aralıklarının Sprint Koşu Performansı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi, Sözlü Sunum, 15. ULUSAL SPOR BİLİMLERİ ÖĞRENCİ KONGRESİ, 08 Mayıs 2023, 09 Mayıs 2023, 74 - 75.

A. ŞENTÜRK, B. TOLUN & B. MERİÇ BİNGÜL, The Effect Of Hand Grip Strength On Sprint Swimming Performance In Young Swimmers, Sözlü Sunum, UNION OF THIRACE UNIVERSITIES V. INTERNATIONAL HEALTH SCIENCES CONGRESS 2022, 01 Aralık 2022, 02 Aralık 2022, 1 - 317.

A. ŞENTÜRK, B. DALKIRAN, B. AÇIKGÖZ, İ. AKSU, O. AÇIKGÖZ & M. KIRAY, Tüketici Yüzme Egzersizi Uygulanan Sıçanlarda An Zehrinin Etkileri, Sözlü Sunum, 5. Uluslararası Sağlıklı Yaşam Kongresi, 27 Nisan 2021, 28 Nisan 2021.

A. ŞENTÜRK, E. GÜNAY & C. Ş. BEDİZ, Algılanan Zorluk Derecesinin Yaş Grubu Yüzücülerinde Antrenman Şiddetinin Belirlenmesinde Kullanımı, Sözlü Sunum, 15. Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi, 15 Kasım 2017, 18 Kasım 2017.

F. KILINÇ, E. GÜNAY, A. ŞENTÜRK & G. ÖZEN, Adölesan Dönemi Yüzücülerinin Birim Antrenmanda Uygulanan İnterval Antrenmanların Nabız Ve Oksijen Saturasyonu Düzeylerinin İncelenmesi, Poster Sunumu, 16. Spor Hekimliği Kongresi, 02 Nisan 2017, 05 Nisan 2017.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Görev	ARDEB	BİDEB	BİLİM TOPLUM	ÜİDB	TEYDEB	Toplam
Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	0	0	0	0	0	0
Moderatorluk Sayısı	0	0	0	0	0	0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	0	0	0	0	0	0
Raportörlük Sayısı	0	0	0	0	0	0
Katılmadığı Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	0	0	0	0	0	0

EK-3: ORPHEUS KAPSAMINDA YAPILAN YAYINLAR



SÖZEL ÖZET METİNLER

TÜKETİCİ YÜZME EGZERİSİZİ UYGULANAN SIÇANLARDA ARI ZEHRİNİN ETKİLERİ

Aşkın ŞENTÜRK, Bahar DALKIRAN, Burcu AÇIKGÖZ, İlkay AKSU, Osman AÇIKGÖZ,
Müge KIRAY

Türkiye

Öz: Bu çalışma, arı zehrinin tüketici yüzme egzersizine bağlı oksidatif stres ve tükenme süresi üzerine etkilerini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Çalışmada, yetişkin Sprague Dawley dişi sıçanlar; Kontrol (K, n=6), Yüzme egzersizi (Y, n=7), Arı zehri (AZ, n=7) ve Yüzme egzersizi+ Arı zehri (YAZ, n=7) olarak dört gruba ayrıldı. AZ ve YAZ gruplarına 5 gün, egzersizden bir saat önce arı zehri (1 mg/kg/g, subkutan) uygulandı. Y ve YAZ gruplarına 5 gün, vücut ağırlıklarının %7'si oranında yükle tükeninceye kadar zorlu yüzme egzersizi yaptırıldı. Plazma laktat düzeyleri Lactate Scout cihazı ile ölçüldü. Karaciğer ve gastrocnemius kas dokularında oksidatif hasar göstergesi olarak Malondialdehit (MDA) ve Glutasyon (GSH) düzeyleri ölçüldü. Veriler, SPSS.25 programında one-way ANOVA post-hoc LSD testi ile değerlendirildi. İkili grup karşılaştırmaları için bağımsız gruplarda t testi uygulandı, p<0.05 anlamlılık düzeyi esas alındı. Tükenme süreleri karşılaştırıldığında, AZ grubunun Y grubuna göre daha çabuk tükenildiği gözlemlendi (p<0.05). Laktat seviyeleri, iki grup arasında anlamlı fark göstermedi (p>0.05). Karaciğer MDA seviyeleri Y grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. AZ grubunda diğer gruplara göre MDA seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Kas MDA seviyeleri Y, AZ ve YAZ gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Karaciğer GSH seviyeleri Y, AZ ve YAZ gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Kas GSH seviyeleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Sonuç olarak, sıçanlarda tüketici egzersiz öncesinde uygulanan arı zehrinin laktat düzeylerini baskılamadığı, yorgunluğu geciktirmediği ve antioksidan kapasiteyi artırmadığı gözlemlenmiştir. İleri araştırmalara yönelik, farklı doz ve zamanlarda uygulanan arı zehri, tüketici egzersiz üzerine farklı etkiler gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: Arı Zehri, Tüketici Yüzme Egzersizi, Oksidatif Hasar



Web of Science™ Search Askin Senturk ▾

Search > Results for the effects of be... > Suggested Results > Results for the effects of bee venom on liver and skeletal muscle in exhausti...

1 result from Web of Science Core Collection for: Analyze Results Citation Report Create Alert

the effects of bee venom on liver and skeletal muscle in exhaustive swimming rats (Topic) Search

[+ Add Keywords](#)

Publications You may also like... Copy query link

Refine results

Search within results... Q

Quick Filters

None of the results contain data in this field.

Publication Years v

☐ Show Final Publication Year

☐ 2022 1

☐ 0/1 [Add To Marked List](#) [Export ▾](#) Sort by: Relevance ▾ < 1 of 1 >

☐ 1 **The effects of bee venom on liver and skeletal muscle in exhaustive swimming rats**

[Senturk, A; Dalkiran, B; \(-\); Kiray, M](#)

Jun 2022 | BIOLOGIA FUTURA ▾ 73 (2) , pp.237-244

Oxidative damage and proinflammatory cytokines are involved in exhaustive exercise-induced fatigue. This study aimed to investigate the effects of bee venom, a natural toxin, on fatigue and tissue damage in rats that underwent forced swimming exercise. Rats were divided into four groups: control, ... [Show more](#)

[Full Text at Publisher](#) ...

1
Citation
36
References
[Related records \(?\)](#)

BIOLOGIA FUTURA

Publisher name: SPRINGER HEIDELBERG

Journal Impact Factor™

1.8

2023

1.8

Five Year

JCR Category	Category Rank	Category Quartile
BIOLOGY <i>in SCIE edition</i>	58/109	Q3

Source: Journal Citation Reports 2023. [Learn more](#)

Journal Citation Indicator™ i

0.37

2023

0.37

2022

JCI Category	Category Rank	Category Quartile
BIOLOGY <i>in SCIE edition</i>	72/109	Q3



The effects of bee venom on liver and skeletal muscle in exhaustive swimming rats

Askin Senturk^{1,2} · Bahar Dalkiran^{1,2} · Burcu Acikgoz^{1,2} · Ilkay Aksu¹ · Osman Acikgoz¹ · Muge Kiray¹

Received: 18 August 2021 / Accepted: 24 February 2022 / Published online: 15 March 2022
© Akadémiai Kiadó Zrt. 2022

Abstract

Oxidative damage and proinflammatory cytokines are involved in exhaustive exercise-induced fatigue. This study aimed to investigate the effects of bee venom, a natural toxin, on fatigue and tissue damage in rats that underwent forced swimming exercise. Rats were divided into four groups: control, swimming exercise (SE), bee venom (BV) and swimming exercise + bee venom (SE + BV). SE and SE + BV groups were subjected to forced swimming (load of 7% body weight) for 5 days. BV and SE + BV groups were injected with 1 mg/kg BV subcutaneously. Swimming time, blood lactate and TNF- α levels, MDA and GSH levels in liver and gastrocnemius muscle were evaluated. Swimming time was shorter in SE + BV group than SE group. There was no difference in lactate levels between SE and SE + BV groups. MDA and GSH levels were increased in SE, BV and SE + BV groups. TNF- α levels were increased in BV group compared to control and SE groups. Our study demonstrated that BV administration before exhaustive exercise in rats did not provide anti-fatigue effect. Additionally, BV did not show anti-inflammatory activity and had different effects on antioxidant capacity at tissue level. Further research might explore the effects of different doses and durations of BV on exhaustive exercise.

Keywords Exhaustive exercise · Oxidative stress · Inflammation · Liver · Skeletal muscle

Introduction

Although regular physical exercise reduces the risk of developing many chronic diseases, excessive or exhaustive exercise can lead to fatigue or impaired performance. Excessive exercise, can lead to the tissue damage and oxidative stress. The use of carbohydrates, the main energy source used in exercise, is affected by the intensity and duration of the exercise. Glycogen stored in muscle and liver is used as carbohydrate in exhaustive exercise. The consumption of energy sources such as glycogen during exercise causes physical fatigue (Chang et al. 2013; Liu et al. 2017). Moderate exercise has beneficial effects on body health, but exhaustive exercise can lead the oxidative damage by increasing free radical production (Yang et al. 2020). Malondialdehyde (MDA) is used as an indicator of oxidative stress in tissues.

Studies have shown that exhaustive exercise increases MDA levels in muscle and liver tissues (Pala et al. 2018; Lin et al. 2018). Endogen antioxidants such as glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD) enzymes or nonenzymatic antioxidant glutathione (GSH) protect tissues from free radical damage (Açikel Elmas et al. 2020; Chang et al. 2020). Exhaustive exercise has shown to reduce GSH levels in the liver (Steckling et al. 2020).

Inflammatory response also plays an important role in exhaustive exercise-induced fatigue. Acute intense exercise has shown to cause an increase in plasma cytokine levels such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) or interleukin-10 (IL-10) in rats and humans (Liu et al. 2017; Casuso et al. 2018). Natural nutritional compounds can be effective in preventing fatigue and tissue damage due to intense exercise. While some natural compounds show positive effects with their antioxidant and anti-inflammatory properties, some compounds may be ineffective (Pala et al. 2018; Koshinaka et al. 2020). The improving effects of natural supplements with intense exercise and accompanying tissue damage may vary with the duration of the exercise, the dose of the supplement administered, and the duration of administration.

✉ Muge Kiray
muge.kiray@deu.edu.tr

¹ Department of Physiology, Medical Faculty, Dokuz Eylül University, Balçova, İzmir 35330, Turkey

² Graduate School of Health Sciences, Dokuz Eylül University, Balçova, İzmir 35330, Turkey

Bee venom (BV) is a therapeutic agent that consists of natural toxins and has been used in the treatment of many diseases in traditional Chinese medicine. BV consists of venom peptides including melittin, enzymes (phospholipase A2, hyaluronidase, acid phosphoesterase, lysophospholipase), active amines (histamine, dopamine, norepinephrine, serotonin) and other active substances (Gu et al. 2018; Kocyigit et al. 2019; Meligi et al. 2020). BV treatment performs by various methods such as apitherapy and apipuncture (Hellner et al. 2008; Yoon et al. 2009). Studies show that BV has anti-inflammatory, analgesic, anti-arthritis and antioxidant effects (Ahmed et al. 2017; Zhang et al. 2018; An et al. 2018; Hanafi et al. 2018). Its inducing effect on apoptosis and necrosis in tumor cells makes BV a potential alternative medicine agent in cancer treatment (Son et al. 2007; Oršolić 2012; Gajski and Garaj-Vrhovac 2013). BV supplement showed antioxidant effects in rats with hepatotoxicity and non-alcoholic steatohepatitis (Meligi et al. 2020; Abd El-Haleim 2020).

The aim of this study is to investigate the effects of BV on exhaustion time due to fatigue, and tissue damage in liver and skeletal muscles in rats that underwent forced swimming exercise. Previous studies have reported that BV has antioxidant, anti-inflammatory and anticancer properties, but there is no information about its effects on exhaustive exercise-induced fatigue. Blood lactate and TNF- α levels; levels of MDA and GSH in the liver and gastrocnemius muscle of rats were investigated.

Materials and methods

Animals

All experiments were performed in accordance with the guidelines provided by the Experimental Animal Laboratory and approved by the Ethics Committee of the Dokuz Eylül University Medical Faculty, Turkey (approval number: 43/2020). Rats were kept under temperature and humidity-controlled conditions at a 12 h light/dark cycle. Female Sprague–Dawley rats at 6 weeks of age, weighing 236 ± 21 g were used in this study. BV (whole venom of *Apis mellifera*) was purchased from Denizli Association of Beekeepers (Denizli, Turkey) and was stored at -20 °C. BV was dissolved in 0.5 mL of physiological saline before use. Rats were divided into four groups:

Group I: Control group (C, $n = 12$); sedentary group with no swimming exercise.

Group II: Swimming exercise group (SE, $n = 12$); rats were injected with physiological saline and submitted to forced swimming exercise until they were exhausted with an additional load of 7% of their body weight.

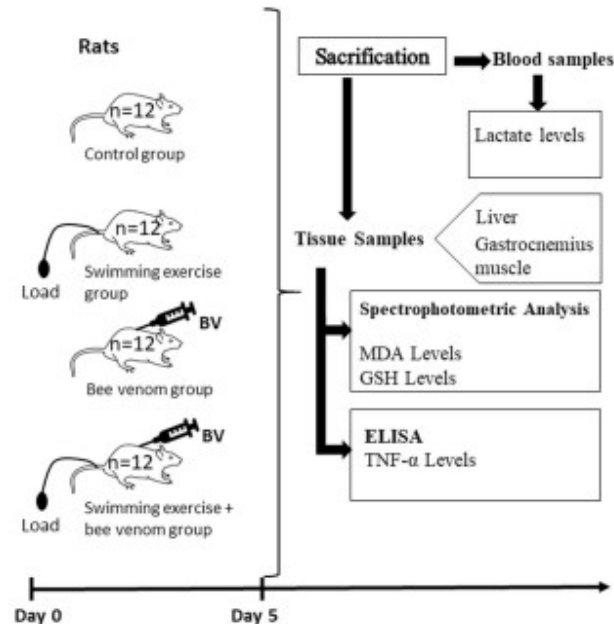
Group III: Bee venom group (BV, $n = 12$); rats were injected with 1 mg/kg BV subcutaneously for 5 days with no swimming exercise (Ahmed et al. 2017).

Group IV: Swimming exercise and BV group (SE + BV, $n = 12$); rats were injected with 1 mg/kg BV subcutaneously 1 h before swimming exercise and submitted to forced swimming exercise until they were exhausted with an additional load of 7% of their body weight for 5 days.

The rats in SE and SE + BV groups submitted to consecutive five-forced swimming exercise until they were exhausted with an additional lead block of 7% of their body weight attached to their tails. One day before the exhausted exercises, rats were conditioned to water by keeping them in a swimming tank for 15 min. Each rat swam individually in a water-filled clear plexiglas cylinder (30 cm in width). The water was filled to 40 cm in depth (with a temperature of 25 ± 2 °C) to force animals to swim and prevent them from jumping out. Forced swimming exercise was repeated five times every 24 h. All the exercise tests were recorded and analyzed by the Noldus Ethovision XT video-tracking system. The duration of mobility (including climbing and swimming behavior) from the beginning of swimming to the submersion due to fatigue had been recorded. Exhaustion time had terminated when the rat's physical strength is exhausted and failed to return to surface to breathe within 10 s (Shin et al. 2019). Rats in Control and BV groups were transported to the exercise room and handled in a similar manner without placing them in the tank. After last swimming exercise rats were sacrificed; blood, liver and gastrocnemius muscle tissue samples were taken (Fig. 1. The scheme of the experiment). Blood lactate levels were measured immediately after the blood collection. Tissue samples were stored -80 °C for biochemical evaluations.

Biochemical estimations

At the end of the study, all rats were sacrificed and blood, liver and gastrocnemius muscle samples were removed for biochemical estimations. Tissue samples were weighed after cleaning with physiological saline solution and homogenized (10%, w/v) with phosphate buffer (PBS, pH7.4) using an ultrasonic homogenizer (Bandelin Sonopuls, Germany). The homogenates were centrifuged at $10,000 \times g$ for 20 min at 4 °C. The supernatant was stored at -80 °C for the measurement of MDA and GSH levels. To examine MDA levels in liver and gastrocnemius muscle tissues, MDA were measured spectrophotometrically using the Bioxytech MDA-586 (Oxis International, USA) commercial kit. The method of the kit is based on the reaction of MDA with a chromogenic reagent at 45 °C. MDA values were determined from the standard curve by measuring the absorbance at 586 nm. Results were expressed as $\mu\text{M}/\text{mg}$ protein.

Fig. 1 The scheme of the experiment

GSH levels in tissues were measured by spectrophotometer (T80 PG, instruments, UK) using GSH-420 commercial kit (Oxis International, USA). The method of the kit is based on the formation of chromophoric thione. The oxidizing glutathione is converted into a reduced form by adding reducing agent to the buffer-mixed supernatant. Chromophoric thione was formed by adding chromogen and increasing the pH value. GSH concentration was determined by measuring the absorbance at 420 nm. Results were expressed as $\mu\text{M}/\text{mg}$ protein. For the measurement of tissue protein levels, Pierce BCA Protein Assay Kit (23,227, Thermo Scientific, Illinois, USA) was used. Serum TNF- α levels were measured using a plate reader (BioTek ELx800, US) with commercial kit (Cat. No: E-EL-R0019, Elabscience, USA) as recommended by the manufacturer. Serum lactate levels were measured using portable lactate scout (EKF Diagnostics, USA).

Statistical analysis

All data were presented as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM). Data analyses were carried out using the SPSS 24.0 (IBM Inc., IL, USA) for Windows software. A repeated measures one-way analysis of variance (ANOVA) post-hoc

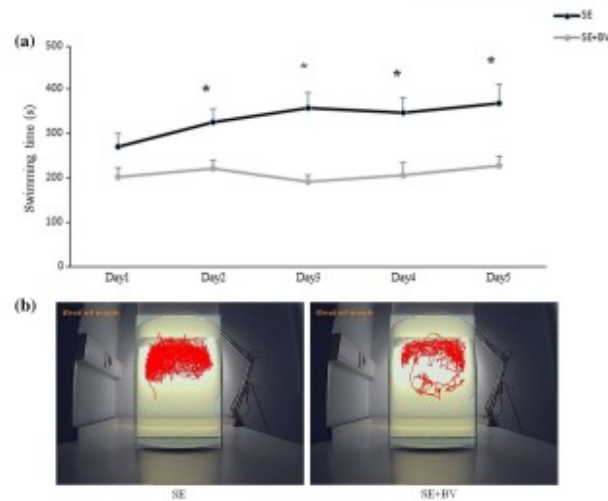
LSD test for within-subjects effects was performed to determine if the mean swimming times and swimming speeds in rats differed between five swimming exercise. Swimming times and swimming speeds were evaluated using the independent-samples *t*-test. Biochemical estimations were evaluated using one-way analysis of variance (ANOVA) post-hoc LSD test. The values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

BV does not increase forced swimming exercise duration during exhaustive swimming

The mean values of exhaustive swimming time results are shown in Fig. 2A. A repeated measures ANOVA revealed that there was a significant difference in exhaustive swimming time between five swimming exercise in SE rats ($F(4,44) = 3.92, p = 0.008$). There was a significant difference in exhaustive swimming time between SE rats on day1 versus day2 ($p = 0.011$), day1 versus day3 ($p = 0.005$), day1 versus day4 ($p = 0.011$) and day1 versus day5 ($p = 0.001$). There

Fig. 2 **A** Forced swimming time of rats. Data are means $\pm$ SEM. * $p < 0.05$ compared to Swimming exercise + Bee venom (SE + BV) group. **B** The movement trajectories of the rats in the SE and SE + BV groups. SE: Swimming exercise; SE + BV: Swimming exercise + Bee venom



was not a significant difference in exhaustive swimming time in SE + BV rats ($F(4,44) = 1.23$, $p = 0.312$). A two-sample t -test was performed to compare exhaustive swimming time in SE and SE + BV groups. There was a significant difference in exhaustive swimming time; the total swimming duration of the SE + BV group was significantly shorter than the SE group on the 2nd ($t(22) = 3.07$, $p = 0.006$), 3rd ($t(22) = 4.40$, $p < 0.001$), 4th ($t(22) = 3.27$, $p = 0.003$) and 5th days ($t(22) = 2.99$, $p = 0.007$). We found that BV reduced total swimming time and impaired exhaustive swimming performance. The movement trajectories of the rats in the SE and SE + BV groups during exhaustive swimming are shown in Fig. 2B.

There was not a significant difference in swimming speeds between the SE and SE + BV groups during exhaustive swimming on day1 ($t(22) = -1.40$, $p = 0.173$), day2 ($t(22) = -1.18$, $p = 0.249$), day3 ($t(22) = -1.98$, $p = 0.059$), day4 ($t(22) = -1.85$, $p = 0.078$) and day5 ($t(22) = -2.04$, $p = 0.053$) (Table 1).

Table 1 Swimming speeds of the rats (means $\pm$ SEM)

Group	n	Swimming speed (cm/s)				
		Day1	Day2	Day3	Day4	Day5
SE	12	8.43 $\pm$ 0.28	8.87 $\pm$ 0.43	8.37 $\pm$ 0.28	8.10 $\pm$ 0.30	8.18 $\pm$ 0.24
SE + BV	12	9.03 $\pm$ 0.32	9.46 $\pm$ 0.24	9.34 $\pm$ 0.39	8.83 $\pm$ 0.24	8.85 $\pm$ 0.21
p		NS	NS	NS	NS	NS

SE, Swimming exercise; SE + BV, Swimming exercise + Bee venom; n, number of rats; SEM, standard error of the mean; NS, not significant

Biochemical analyses

Effect of BV on oxidative status

BV did not attenuate MDA levels induced by exhaustive swimming A one-way ANOVA revealed that there was a statistically significant difference in MDA levels in liver tissue between groups ($F(3,44) = [5.75]$, $p = 0.002$). The MDA levels of the SE group in liver tissues were significantly higher than the Control group ($p = 0.040$, 95% CI = [0.01, 0.40]) (Fig. 3A). In the BV group, the MDA levels of the liver tissues were significantly higher than Control, SE and SE + BV groups ($p < 0.001$, 95% CI = [0.20, 0.59], $p = 0.040$, 95% CI = [0.01, 0.39] and $p = 0.025$, 95% CI = [0.02, 0.41], respectively). On the other hand, there was no significant difference in liver MDA levels between SE and SE + BV groups ($p = 0.773$).

The MDA levels in muscle tissues were significantly different between groups ($F(3,44) = [7.63]$, $p < 0.001$).

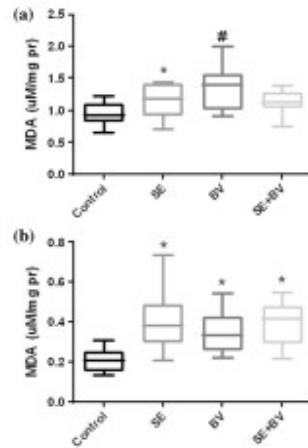


Fig. 3 MDA levels in rat liver (3A) and skeletal muscle (3B). Data presented as box (median) and whiskers (interquartile interval) diagram. Figure 3A; * $p < 0.05$ compared to control group. # $p < 0.05$ compared to Control, Swimming exercise (SE) and Swimming exercise + Bee venom (SE + BV) groups. Figure 3B; * $p < 0.05$ compared to Control group

The MDA levels in muscle tissues of SE, BV and SE + BV groups were significantly higher than Control group ($p = 0.001$, 95% CI = [0.08, 0.30], $p = 0.011$, 95% C.I. = [0.03, 0.24] and $p < 0.001$, 95% CI = [0.12, 0.34], respectively) (Fig. 3B). No significant difference was found in the muscle MDA levels between the SE and SE + BV groups, similar to the results of the liver MDA levels ($p = 0.460$). Therefore, we found that BV administration before swimming exercise had no effect on MDA levels in both liver and muscle tissues.

Effects of BV on tissue GSH levels A one-way ANOVA revealed that there was a statistically significant difference in liver tissue GSH levels between groups ($F(3,44) = [3.71]$, $p = 0.018$). The GSH levels in liver tissues of the SE, BV, and SE + BV groups were significantly higher compared with to the Control group ($p = 0.040$, 95% CI = [0.13, 75.81], $p = 0.016$, 95% CI = [9.30, 84.99] and $p = 0.003$, 95% CI = [21.34, 97.03], respectively) (Fig. 4A). It was found that there was no significant difference in liver GSH levels between the SE and SE + BV groups ($p = 0.265$).

A one-way ANOVA revealed that there was not a statistically significant difference in muscle tissue GSH levels between groups ($F(3,44) = [1.10]$, $p = 0.356$). It can be said that swimming exercise and BV have no effect on the muscle

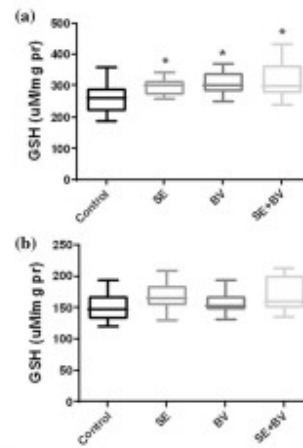


Fig. 4 GSH levels in rat livers (4A) and skeletal muscle (4B). Data presented as box (median) and whiskers (interquartile interval) diagram. Figure 4A; * $p < 0.05$ compared to Control group

GSH levels since there was no significant difference in muscle tissue GSH levels between groups (Fig. 4B).

BV did not suppress exhaustive swimming-induced inflammation

A one-way ANOVA revealed that there was a statistically significant difference in the TNF- α levels between groups ($F(3,20) = [23.79]$, $p < 0.001$). The TNF- α levels in the SE group were elevated compared to the Control group ($p = 0.026$, 95% CI = [74.75, 232.2]). The TNF- α levels in the BV group were significantly higher than Control and SE groups ($p < 0.001$, 95% CI = [225.72, 383.17] and $p = 0.012$, 95% CI = [72.24, 229.69], respectively). There was no significant difference in the TNF- α levels between the SE and SE + BV groups ($p = 0.056$). We found that BV administration before exhaustive swimming exercise enhanced the immune response rather than a preventive effect on inflammation (Fig. 5).

Effect of BV on lactate levels

A one-way ANOVA revealed that there was a statistically significant difference in lactate levels between groups that do and do not exhaustive swimming ($F(3,44) = [74.54]$, $p < 0.001$). The lactate levels were significantly elevated after exhaustive swimming in the SE group compared to

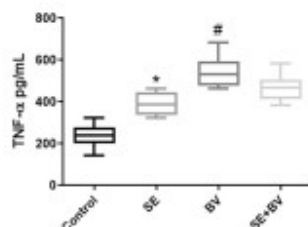


Fig. 5 TNF- α levels measured by ELISA in rats. Data presented as box (median) and whiskers (interquartile interval) diagram. * $p=0.026$ compared to Control group. # $p<0.05$ compared to Control and Swimming exercise (SE) groups

Table 2 Lactate levels of the rats (mean $\pm$ SEM)

Group	n	Lactate (mmol/L)
Control	12	3.73 $\pm$ 0.69
SE	12	19.40 $\pm$ 1.66*
BV	12	5.91 $\pm$ 0.93
SE + BV	12	22.51 $\pm$ 0.80*

SE, Swimming exercise BV, Bee venom SE + BV, Swimming exercise + Bee venom; n, number of rats; SEM, standard error of the mean; * $p<0.001$, significantly different from the Control and BV groups

the Control and BV groups ($p<0.001$, 95% CI = [12.55, 18.79] and $p<0.001$, 95% C.I. = [10.37, 16.60], respectively) (Table 2). The lactate levels in SE + BV group were significantly elevated after exhaustive swimming compared to the Control and BV groups ($p<0.001$, 95% CI = [15.66, 21.89] and $p<0.001$, 95% CI = [13.48, 19.71], respectively) (Table 2). No significant difference was found in the lactate levels between the SE and SE + BV groups ($p=0.051$). Therefore, we found that BV administration could not improve exercise capacity and impaired exhaustive swimming performance.

Discussion

In this study, the effects of BV on rat liver and skeletal muscles that underwent forced swimming exercise were evaluated using fatigue markers and biochemical parameters. The findings of the study showed that exhaustive swimming exercise lead the oxidative and inflammatory changes in rat tissues. Results showed that BV treatment did not improved the exhaustive exercise-induced fatigue. Furthermore, results suggested that BV had no inhibitory effect on exercise-induced oxidative stress and inflammation. Previous studies reported that BV has antioxidant, anti-inflammatory and

anticancer properties, but there is no information about its effects on exhaustive exercise-induced fatigue.

Exhaustive swimming time and blood lactate levels were used as indicators of exercise-induced fatigue. During intense exercise, the blood lactate level increases due to the increase in lactate production and accumulation in active muscles (Yang et al. 2020). Our results showed that forced swimming exercise with additional loading of 7% bodyweight increased blood lactate levels compared to sedentary control and BV groups. Blood lactate levels did not differ between SE and SE + BV supplemented groups. In this study, BV administration impaired exhaustive swimming performance. Results showed that BV was not able to improve the exercise capacity. Since BV cannot alter metabolic energy pathways and cannot reduce lactate levels it cannot prevent muscle fatigue, and therefore exhaustion time in SE + BV group shortened compared to SE group. There are no studies in the literature showing the relationship between BV supplementation and exercise-induced fatigue. The effectiveness of different doses of BV can be evaluated by changing the duration of exercise and the weight loaded.

Concerning oxidative stress and antioxidant defense system, the liver and skeletal muscle MDA levels were significantly elevated in SE group rats. Furthermore, we observed that MDA levels increased in BV group. Increased oxygen use in exhaustive exercise increases free radical formation and consequently causes lipid peroxidation and oxidative stress (Pala et al. 2018). Previous studies have reported increased MDA levels in liver and muscle tissues after exercise (Xu et al. 2012; Altinoz et al. 2016). There are conflicting data on the effect of BV on MDA levels. While some studies report that BV induces oxidative stress, some studies have reported that it has an antioxidant effect (Gajski et al. 2012; El-Aarag et al. 2019; Meligi et al. 2020). GSH is an important antioxidant molecule for cells. Endogenous activation of the GSH system during exercise is an adaptive state that prevents free radical formation (Akil et al. 2015). In the present study, while the GSH levels were significantly increased in the liver of SE, BV and SE + BV groups, there was no significant difference in the muscle. These findings suggest that the responses to oxidative stress induced by forced swimming exercise in the liver and gastrocnemius muscle tissues are different, and BV administration at the given dose does not reduce the oxidative damage caused by exhaustive exercise in rats. Lima et al. reported that increased GSH content and reduced/oxidized (GSH/GSSG) ratio, increase in superoxide dismutase activity and decreased lipid peroxidation in liver mitochondria in swimming-trained rats. It was suggested that liver mitochondria adapted to an enhanced antioxidant system after swimming training (Lima et al. 2013). It was reported that non-alcoholic fatty liver rats treated with BV did not show a significant improvement in serum and hepatic GSH levels,

but GSH levels were high at the highest BV dose (0.1 mg/kg). Similarly, serum and hepatic GSH/GSSG ratio was significantly higher in non-alcoholic fatty liver rats treated with the highest dose of BV (0.1 mg/kg) compared to untreated rats (Hanafi et al. 2018). The effect of BV on oxidative stress and the antioxidant system should not be restricted to MDA and GSH parameters. Therefore, oxidant-antioxidant status can be evaluated with other parameters, such as glutathione peroxidase and reduced/oxidized (GSH/GSSG) ratio.

Proinflammatory cytokines are involved in exhaustive exercise-induced fatigue. Especially weight-loaded exhaustive exercise increases the serum and brain levels of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α (Li et al. 2019; Shui et al. 2020). Results of this study showed increased levels of TNF- α in SE group when compared to control, suggesting induced inflammatory pathways. The increase in TNF- α observed in BV and SE + BV groups indicates that BV influenced the immune response. Previous studies show that BV has an anti-inflammatory effect in chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis or non-alcoholic fatty liver disease (Hanafi et al. 2018; Tekeoglu et al. 2020). The findings indicated that the applied dose of BV had no preventive effect on inflammation when administered in exhaustive swimming. There are no studies showing the effects of BV on inflammatory response in exhaustive exercise. In further studies, the effects of BV on inflammation at different doses can be evaluated. The effects of BV on the levels of cytokines in the liver and muscle can also be evaluated together with circulating cytokines to determine inflammatory tissue damage.

In an *in vitro* study on human peripheral blood lymphocytes, the effects of high concentration BV on DNA and cells were investigated. According to the results of the study, it has been shown that high doses of BV can cause cellular instability (Garaj-Vrhovac and Gajski 2009). In another study on lymphocytes lower cell viability, morphological cell changes, cytogenotoxicity and predominantly necrotic cell death were shown in lymphocytes after treatment of lymphocytes with BV. Since BV is a mixture of different active compounds, their toxic effects were largely attributed to the small protein Melittin, which makes up about 50% of dry venom. Phospholipase A2, whose activity is enhanced by Melittin, and Apamine, another peptide found in all bee venom. These results provide an insight into the effects of BV on cell structure that may be relevant for therapeutic purposes (Gajski and Garaj-Vrhovac 2011). In the study on exposure to Melittin on lymphocytes, it was observed that Melittin induced cell and genome instability, ROS formation and an increase in MDA level. In addition, Melittin has been reported to reduce GSH levels at the highest concentration tested (5 mg/ml), which differed significantly from controls. This effect has been shown to be more pronounced after 24 h of exposure. They showed

that, together with DNA damaging effects and increased Phospholipase-C activity, Melittin acts through increased lipid peroxidation and plays a role in the genotoxic activity of oxidative stress (Gajski et al. 2016). If BV is to be used for potential therapeutic purposes, further research is needed considering its mechanism of action and toxicity to cells.

Conclusion for future biology

In conclusion, our study demonstrated that BV administration for 5 days 1 mg/kg before exhaustive exercise in rats did not enhance exhaustion time and did not suppress lactate levels. Additionally, BV did not show anti-inflammatory activity and had different effects on antioxidant capacity at the tissue level. For further research, BV applied at different doses and duration may have different effects on exhaustive exercise. It is recommended that in the application of BV, the dosage should be precisely controlled to achieve the best therapeutic effect without adverse effects on the tissues.

Authors' contributions AS and MK designed the study. AS, BD and BA performed the *in vivo* study. MK, BD and BA performed the biochemical analysis. IA and OA analyzed the data. MK, IA and OA wrote the manuscript.

Funding No funding was received for conducting this study.

Data availability Not applicable.

Code availability Not applicable.

Declarations

Conflict of interest The authors have no conflict of interest.

Ethical approval All experiments were performed in accordance with the guidelines provided by the Experimental Animal Laboratory and approved by the Ethics Committee of the Dokuz Eylül University Medical Faculty, Turkey (approval number: 43/2020). All experimental procedures were appropriate to the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of National Institutes of Health (USA).

References

- Abd El-Haleim EA (2020) Molecular study on the potential protective effects of bee venom against fructose-induced nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Pharmacology* 105(11–12):692–704
- Açikel Elmas M, Atay N, Bingöl Özakınar Ö, Arbak S, Koşgazi M, Şener G, Ercan F (2020) Morphological evaluation of the effects of exercise on high-fat-diet-induced liver damage in rats. *Turk J Gastroenterol* 31(9):626–632
- Ahmed O, Fahim H, Mahmoud A, Eman Ahmed EA (2017) Bee venom and hesperidin effectively mitigate complete Freund's adjuvant-induced arthritis via immunomodulation and enhancement of antioxidant defense system. *Arch Rheumatol* 33(2):198–212

- Akıl M, Gurbuz U, Bicer M, Halifeoglu I, Baltacı AK, Mogulkoc R (2015) Selenium prevents lipid peroxidation in liver and lung tissues of rats in acute swimming exercise. *Bratisl Lek Listy* 116(4):233–235. https://doi.org/10.4149/bll_2015_045 (PMID: 25773950)
- Altınöz E, Özmen T, Öner Z, Elbe H, Erdemli ME, Bağ HG (2016) Saffron (its active constituent, crocin) supplementation attenuates lipid peroxidation and protects against tissue injury. *Bratisl Lek Listy* 117(7):381–387. https://doi.org/10.4149/bll_2016_075 (PMID: 27546539)
- An HJ, Kim JY, Kim WH, Gwon MG, Gu HM, Jeon MJ, Han SM, Pak SC, Lee CK, Park IS, Park KK (2018) Therapeutic effects of bevenom and its major component, melittin, on atopic dermatitis in vivo and in vitro. *Br J Pharmacol* 175(23):4310–4324
- Casuso RA, Aragón-Vela J, Huertas JR, Ruiz-Ariza A, Martínez-López EJ (2018) Comparison of the inflammatory and stress response between sprint interval swimming and running. *Scand J Med Sci Sports* 28(4):1371–1378
- Chang Q, Miao X, Ju X, Zhu L, Huang C, Huang T, Zuo X, Gao C (2013) Effects of pulse current on endurance exercise and its anti-fatigue properties in the hepatic tissue of trained rats. *PLoS One* 8(10):e75093
- Chang CC, Chen CW, Owaga E, Lee WT, Liu TN, Hsieh RH (2020) Mangosteen concentrate drink supplementation promotes antioxidant status and lactate clearance in rats after exercise. *Nutrients* 12(5):1447
- El-Aarag B, Magdy M, AlAjmi MF, Khalifa SAM, El-Seedi HR (2019) Melittin exerts beneficial effects on paraquat-induced lung injuries in mice by modifying oxidative stress and apoptosis. *Molecules* 24(8):1498. <https://doi.org/10.3390/molecules24081498> (PMID: 30995821; PMID: PMC6514788)
- Gajski G, Garaj-Vrhovac V (2011) Bee venom induced cytogenetic damage and decreased cell viability in human white blood cells after treatment in vitro: a multi-biomarker approach. *Environ Toxicol Pharmacol* 32(2):201–211
- Gajski G, Garaj-Vrhovac V (2013) Melittin: a lytic peptide with anticancer properties. *Environ Toxicol Pharmacol* 36(2):697–705
- Gajski G, Domijan AM, Garaj-Vrhovac V (2012) Alterations of GSH and MDA levels and their association with bee venom-induced DNA damage in human peripheral blood leukocytes. *Environ Mol Mutagen* 53(6):469–477. <https://doi.org/10.1002/em.21708> (Epub 2012 Jun 25 PMID: 22730252)
- Gajski G, Domijan AM, Žegura B, Štern A, Gerić M, Novak Jovanović I, Vrhovac I, Madunić J, Breljak D, Filipić M, Garaj-Vrhovac V (2016) Melittin induced cytogenetic damage, oxidative stress and changes in gene expression in human peripheral blood lymphocytes. *Toxicol* 110:56–67
- Garaj-Vrhovac V, Gajski G (2009) Evaluation of the cytogenetic status of human lymphocytes after exposure to a high concentration of bee venom in vitro. *Arch Hig Rada Toksikol* 60(1):27–34
- Gu H, Kim WH, An HJ, Kim JY, Gwon MG, Han SM, Leem J, Park KK (2018) Therapeutic effects of bee venom on experimental atopic dermatitis. *Mol Med Rep* 18(4):3711–3718
- Hanafi MY, Zaher ELM, El-Adely SEM, Sakr A, Ghobashi AHM, Hemly MH, Kazem AH, Kamel MA (2018) The therapeutic effects of bee venom on some metabolic and antioxidant parameters associated with HFD-induced non-alcoholic fatty liver in rats. *Exp Ther Med* 15(6):5991–5999
- Hellner M, Winter D, von Georgi R, Münsstedt K (2008) Apitherapy: usage and experience in german beekeepers. *Evid Based Compl Alternat Med* 5(4):475–479
- Kocuyigit A, Güler EM, Kaleli S (2019) Anti-inflammatory and antioxidant properties of honey bee venom on Freund's Complete Adjuvant-induced arthritis model in rats. *Toxicol* 161:4–11
- Koshinaka K, Honda A, Masuda H, Sato A (2020) Effect of quercetin treatment on mitochondrial biogenesis and exercise-induced amp-activated protein kinase activation in rat skeletal muscle. *Nutrients* 12(3):729
- Li TG, Shui L, Ge DY, Pu R, Bai SM, Lu J, Chen YS (2019) Moxibustion reduces inflammatory response in the hippocampus of a chronic exercise-induced fatigue rat. *Front Integr Neurosci* 20(13):48. <https://doi.org/10.3389/fnint.2019.00048> (PMID: 31616260; PMID: PMC6763602)
- Lima FD, Stamm DN, Della-Pace ID, Dobrachinski F, de Carvalho NR, Royes LFF, Soares FA, Rocha JB, González-Gallego J, Bresciani G (2013) Swimming training induces liver mitochondrial adaptations to oxidative stress in rats submitted to repeated exhaustive swimming bouts. *PLoS One* 8(2):e55668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055668>
- Lin TC, Wang SH, Huang CC, Lai YC, Song TY, Tsai MS (2018) Anti-fatigue, antioxidant and anti-inflammatory effects of eucalyptus oil aromatherapy in swimming-exercised rats. *Chin J Physiol* 61(5):257–265
- Liu L, Wu X, Zhang B, Yang W, Li D, Dong Y, Yin Y, Chen Q (2017) Protective effects of tea polyphenols on exhaustive exercise-induced fatigue, inflammation and tissue damage. *Food Nutr Res* 61(1):1333390
- Meligi NM, Ismail SA, Tawfik NS (2020) Protective effects of honey and bevenom against lipopolysaccharide and carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity and lipid peroxidation in rats. *Toxicol Res (Camb)* 9(5):693–705
- Orsolic N (2012) Bee venom in cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev* 31(1–2):173–194
- Pala R, Genç E, Tuzcu M, Orhan C, Sahin N, Er B, Cinar V, Sahin K (2018) L-Carnitine supplementation increases expression of PPAR-γ and glucose transporters in skeletal muscle of chronically and acutely exercised rats. *Cell Mol Biol* 64(1):1–6
- Shin IS, Kim DH, Jang EY, Kim HY, Yoo HS (2019) Anti-fatigue properties of cultivated wild ginseng distilled extract and its active component panaxydol in rats. *J Pharm* 22(2):68–74
- Shui L, Yi RN, Wu YJ, Bai SM, Si Q, Bo AG, Wuyun GR, Si LG, Chen YS, Lu J (2020) Effects of mongolian warm acupuncture on iNOS/NO and inflammatory cytokines in the hippocampus of chronic fatigue rats. *Front Integr Neurosci* 31(13):78. <https://doi.org/10.3389/fnint.2019.00078> (PMID: 32082125; PMID: PMC7006054)
- Son DJ, Lee JW, Lee YH, Song HS, Lee CK, Hong JT (2007) Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacol Ther* 115(2):246–270
- Steckling FM, Lima FD, Farinha JB, Rosa PC, Royes LFF, Caevas MJ, Bresciani G, Soares FA, González-Gallego J, Barcelos RP (2020) Diclofenac attenuates inflammation through TLR4 pathway and improves exercise performance after exhaustive swimming. *Scand J Med Sci Sports* 30(2):264–271
- Tekeoğlu İ, Akdoğan M, Çelik İ (2020) Investigation of anti-inflammatory effects of bee venom in experimentally induced adjuvant arthritis. *Reumatologia* 58(5):265–271
- Xu J, Li Y (2012) Effects of salidroside on exhaustive exercise-induced oxidative stress in rats. *Mol Med Rep* 6(5):1195–1198. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.1060> (Epub 2012 Sep 3 PMID: 22948446)
- Yang DK, Lee SJ, Adam GO, Kim SJ (2020) Aralia continentalis kinsaw extract attenuates the fatigue induced by exhaustive exercise through inhibition of oxidative stress. *Antioxidants (Basel)* 9(5):379
- Yoon SY, Roh DH, Kwon YB, Kim HW, Seo HS, Han HJ, Lee HJ, Beltz AJ, Lee JH (2009) Acupoint stimulation with diluted bee venom (apipuncture) potentiates the analgesic effect of intrathecal clonidine in the rodent formalin test and in a neuropathic pain model. *J Pain* 10(3):253–263
- Zhang S, Liu Y, Ye Y, Wang XR, Lin LT, Xiao LY, Zhou P, Shi GX, Liu CZ (2018) Bee venom therapy: potential mechanisms and therapeutic applications. *Toxicol* 148:64–73

← → ↻ 🔍 optimumscience.org/index.php/pub/indexing 🔍 ☆ 📄 📁 📄 📄 📄

Register Log

OPS Optimum Science Journal

Home Issues ▾ Author Guidelines ▾ Reviewer Guideline Editorial Team About ▾ Contact 🔍 Search

Home / Indexing

Indexing






Make a Submission

Announcements

The first issue was published
June 1, 2024

Article submission start date
November 21, 2023

Keywords





Optimum
Science
Journal

Optimum Science Journal

Journal homepage: <https://optimumsjournal.org>



Acceptance Letter

Dear Authors (Askin Senturk^{1,2}, Burcu Acikgoz^{1,2}, Bahar Dalkiran^{1,2}, Ilkay Aksu¹, Arac Kiray³, Osman Acikgoz¹, Muge Kiray^{1,*}),

We have now completed the review of your revised manuscript "Curcumin Increases BDNF and VEGF Levels in the Prefrontal Cortex but not in the Hippocampus in Adolescent Rats Undergoing Exhausting Swimming Exercise" with code #OPS+Journal_11_210424 by the editorial team. I am let you know that *this manuscript has been accepted for publication in OPS Journal (May 28, 2024)*. Your manuscript is tentatively scheduled to be published in the 2nd issue of this year. Congratulations on your fine work.

Your manuscript has been sent to the printing department, and in the coming days you should be receiving the author's galley proofs.

Best Regards,

Prof. Dr. Orhan KARAMUSTAFAOĞLU
Editor-in-Chief of OPS Journal

¹ Department of Physiology, Dokuz Eylul University Medical Faculty, Izmir, Türkiye

² Health Sciences Institute, Dokuz Eylul University, Izmir, Türkiye

³ Department of Anatomy, Dokuz Eylul University Medical Faculty, Izmir, Türkiye

* Corresponding Author: mugekiray@deu.edu.tr



Optimum
Science
Journal

Optimum Science Journal

Journal homepage: <https://optimumscience.org>



Original Research Article

Curcumin Increases BDNF and VEGF Levels in the Prefrontal Cortex but not in the Hippocampus in Adolescent Rats Undergoing Exhausting Swimming Exercise

Askin Senturk , Burcu Acikgoz , Bahar Dalkiran , Ilkay Aksu , Ahmet Kiray , Osman Acikgoz
Muge Kiray *

Dokuz Eylul University, Izmir, Türkiye

ARTICLE INFO

Received 21 April 2024

Accepted 28 May 2024

Available Online 01 December 2024

Keywords:

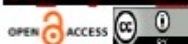
Keyword_1 Neurotrophic factors

Keyword_2 exhaustive exercise

Keyword_3 brain

ABSTRACT

Physical exercise during adolescence affects brain functions for a long time, extending into adulthood. This study was aimed to examine the effect of curcumin supplementation on Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in the brain in adolescent rats subjected to weight-loaded forced swimming exercise. Female Sprague-Dawley rats at 6 weeks of age were randomly assigned to four groups: control, swimming exercised (SE), curcumin (CCM) and swimming exercised+curcumin (SE+CCM). After 1 week of adaptation training, SE and SE+CCM groups were given weight-loaded swimming exercise 5 days a week for 4 weeks. Curcumin was administered to rats in CCM SE+CCM groups via intragastric gavage at a dose of 50 mg/kg/d for 5 weeks. Prefrontal cortex and hippocampus BDNF and VEGF levels, and immunoreactivities were evaluated. BDNF levels of the SE group were significantly lower than the control and SE+CCM groups in the prefrontal cortex. VEGF levels of the SE group were significantly lower than the CCM and SE+CCM groups in the prefrontal cortex. VEGF values of the control group was increased compared to the SE and SE+CCM groups in the hippocampus. BDNF and VEGF immunoreactivities of the SE group were significantly lower than the control, CCM and SE+CCM groups. Our study show that curcumin supplementation reduces the inhibitory effect of exhaustive swimming exercise on the neurotrophic factors in the brain. The underlining mechanism of the effect of curcumin is related to BDNF and VEGF levels.



To cite this article: Senturk, A., Acikgoz, B., Dalkiran, B., Aksu, I., Kiray, A., Acikgoz, O., Kiray, M. (2024). Curcumin increases BDNF and VEGF levels in the prefrontal cortex but not in the hippocampus in adolescent rats undergoing exhausting swimming exercise. *Optimum Science Journal*, 2, pp-pp. <http://doi.org/00.00000>

* Corresponding Author:

E-ISSN: 3023-817X • 2024 HASON Publishing

1. Introduction

Physical exercise contributes markedly to physical and mental health and reduces the risk of cardiovascular and metabolic diseases. However, long-term and intense exercise can cause fatigue through different mechanisms such as depletion of energy resources, oxidative stress or changes in cytokine balance. Fatigue can cause changes that limit motor skill performance and lead to a decrease in physical and mental functions (Liu et al., 2017; Chang et al., 2013). In studies examining the effects of exhausting swimming exercise on the brain, rodent models were used with loads varying between 2-10% of the body and applied for variable periods of time. It has been found that exercise-induced fatigue may cause inflammation (Li et al., 2019) besides the damages such as apoptosis and impairment of synaptic plasticity in the hippocampus (Ding et al., 2015). It has also been shown that exhaustive swimming exercise may cause brain damage due to mitochondrial functions, neuroinflammation, apoptosis, and disruption of neurotransmitter balance and, accordingly, neurobehavioral impairment (Peng et al., 2021).

Although the cognitive effects of fatigue due to excessive exercise depend on multiple factors, changes in the levels of neurotransmitters and neurotrophic factors may be involved in the etiology (Kim et al., 2022). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a neurotrophin that plays an important role in processes such as neuroplasticity, learning and memory. Regular exercise mediates the positive effects of exercise on cognitive functions by increasing BDNF levels in the brain. BDNF levels decrease in processes such as neurodegenerative diseases and aging (Leger et al. 2024; Bathina & Das, 2015). Additionally, high corticosterone reduces BDNF expression in the frontal cortex and hippocampus (HP). Forced exercise can cause stress, increasing corticosterone levels and causing a decrease in BDNF levels (Rostami, Haghparast, & Eysazmiliang, 2021). Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a cytokine that provides angiogenesis and also functions as a neurotrophic factor. VEGF facilitates neurogenesis in the brain and has a neuroprotective effect by inhibiting apoptosis. It also plays a role in the learning and memory process by contributing to synaptic plasticity. In cases of increased stress, VEGF expression, like BDNF, also decreases (Nowacka & Obuchowicz, 2012; Sun & Guo, 2005). In a study examining the effects of regular swimming exercise depending on the duration-intensity, a cerebral infarction rat model was used. The study showed that the moderate duration of swimming exercise, rather than short or long duration, can improve neurocognitive function by increasing hippocampal BDNF and VEGF levels (Song et al. 2019). It has been shown that cognitive impairment seen in a rat model of vascular dementia can be ameliorated by increased BDNF expression levels in the cerebral cortex and hippocampus due to high-intensity interval training (Guo et al. 2023). A similar study has found that aerobic exercise at different intensities may improve cognitive functions by increasing BDNF expression levels in the brain in an Alzheimer's disease-induced rat model, and high-intensity aerobic exercise was the most effective method (Lee et al., 2023).

Curcuma longa (turmeric) is a plant native to India and widely grown in Southeast Asia. Curcumin is the active component of turmeric. It is responsible for the plant's yellow color and many of turmeric's therapeutic effects. Curcumin has antioxidant, anti-inflammatory and anti-proliferative activities. It also has neuroprotectant and tumor-preventing effects (Assi et al., 2023; Yildiran, Macit, & Özata 2020; Wilken et al., 2011). Since BDNF is associated

with energy homeostasis, exercise and nutritional supplement use may have a positive effect on cognitive functions by regulating BDNF levels (Gomez-Pinilla & Gomez, 2011). Physical exercise performed during adolescence has positive effects on brain functions until adulthood. Changes in brain development continue throughout adolescence. Forced exercise during this period may cause stress, change the levels of neurotrophic factors, and brain development may be negatively affected (Rostami, Haghighparast, & Fayazmilani, 2021). There are limited studies showing that curcumin, together with treadmill exercise, has a positive effect on cognitive functions and regulates BDNF levels in neurotoxicity models (Sokouti, Mohajeri, & Nourazar, 2022; Hosseinzadeh, Roshan, & Mahjoub, 2013). It has been shown that 8 weeks of curcumin administration in aged rats increased BDNF and VEGF levels in the brain (Cheriki, Habibian, & Moosavi, 2024). The effect of curcumin administration in combination with forced swimming exercise on BDNF and VEGF levels in the brain is unclear. This study was aimed to examine the effect of curcumin supplementation on BDNF and VEGF levels in the brain in adolescent rats subjected to weight-loaded forced swimming exercise.

2. Material and Method / Methodology

2.1. Animals

This study was approved by the Ethics Committee of Dokuz Eylül University Faculty of Medicine (approval number: 39/2021). All experiments were performed in accordance with the rules provided by the Experimental Animals Laboratory. Rats were maintained on a 12-hour light/dark cycle under temperature- and humidity-controlled conditions. In the study of Cheriki et al. (2024) considering the effect of curcumin on BDNF and VEGF levels in the brain in rats, the sample size of animals in the groups was determined based on a power of 85% and a p value of 0.05 using the G* power program (3.1.9.4). Female Sprague-Dawley rats at 6 weeks of age were randomly assigned to four groups:

Group I: Control (C, n=7); sedentary group with no swimming exercise.

Group II: Swimming Exercised (SE, n=7); after 1 week of adaptation training, rats were given swimming exercise 5 days a week for 4 weeks.

Group III: Curcumin (CCM, n=8); rats were given curcumin 5 days a week for 5 weeks and did not exercise.

Group IV: Swimming Exercised and CCM group (SE+CCM, n=8); rats were given swimming exercise and curcumin 5 days a week for 5 weeks.

Curcumin (C1386-10G, Sigma) was administered to rats in CCM group and SE+CCM group via intragastric gavage at a dose of 50 mg/kg/d for 5 weeks (Shirpoor et al. 2021). Curcumin was dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO). Curcumin was applied to the rats in SE+CCM group one hour before exercise. An equal volume of DMSO was administered to the rats in the groups control and SE via intragastric gavage.

Adaptation training was applied to rats in groups SE and SE+CCM in the first week. Adaptation exercises consisting of 10-minute sessions of swimming without weights for 3 days, and treadmill application at a speed of 10 m/min for 2 days without incline. In the 2nd, 3rd and 4th weeks, the rats were subjected to 10-minute swimming exercises with a

load of 2%, 4% and 6% of their body weight, respectively (Petiz et al., 2017). In the last week, the rats were made to swim with an additional load of 10% of their body weight until they were exhausted.

The swimming exercise was performed in a cylindrical tank filled with water with a diameter of 30 cm. The water level in the tank was adjusted so that the rats could not jump out and had to swim (40 cm). The temperature of the water was kept at $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Rats were monitored with the Noldus Ethovision XT video-tracking system during exercise. The total climbing and swimming behavior times until the rats were exhausted were recorded. It was accepted as exhaustion if the rats submerge into water due to fatigue and remained under water for 10 seconds (Shin et al. 2019). Control and CCM rats were kept in the exercise area without being placed in the water tank. All rats were sacrificed after the final exhaustive swimming exercise. Brain tissue samples were taken quickly (Fig.1. Experimental study design).

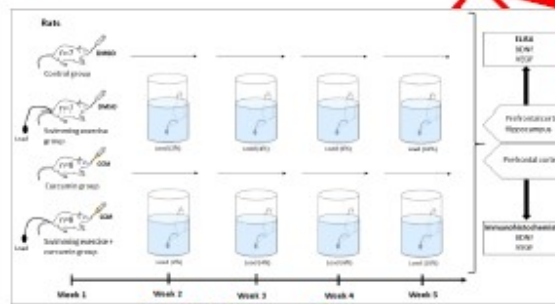


Figure 1. Experimental study design

2.2. Biochemical Estimations

After all rats were sacrificed under light ether anesthesia, brain tissues were taken. Half of the brain tissues of all rats were used for enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) measurements and the other part for light microscopic examination. Prefrontal cortex (PFC) and HP tissues, which are brain regions associated with cognitive functions, were dissected on a cold surface and kept at -80°C until ELISA measurements were made.

Tissue BDNF and VEGF levels were determined using a plate reader (BioTek ELx800, Vermont, USA) according to the kit instructions (E0476Ra (BDNF), BT Lab, China and E0940Ra (VEGF), BT Lab, China, respectively). The test principle applied in the kits is Sandwich enzyme immunoassay. For the measurement of tissue protein levels, Pierce BCA Protein Assay Kit (23227, Thermo Scientific, Illinois, USA) was used. PFC and HP tissues were homogenized in buffer (1:9) and supernatant was obtained by centrifugation for 20 min at $5000 \times g$ at 4°C . To determine BDNF and VEGF levels, $40 \mu\text{l}$ sample was added to an antibody-coated 96-well plate and then $10 \mu\text{l}$ biotinylated antibody were added. Streptavidin-HRP of $50 \mu\text{l}$ was added into wells and kept at 37°C for 60 minutes. Then, chromogen A and B ($50 \mu\text{l}$ each) were applied and incubated for 10 min at 37°C in the dark. The optical density was measured at 450 nm and the concentrations of BDNF and VEGF were calculated using standard curve regression method.

2.3. Immunohistochemistry

The brain tissues were kept in 10% formalin in phosphate buffer for 24 h. After the routine histological processions, paraffin blocks were prepared. 5 µm thick sections were taken from paraffin blocks using a microtome (Finesse ME+, Thermo Scientific). The coronal sections were obtained from the PFC corresponding approximately to plates 9 and 11, in the rat atlas of Paxinos and Watson. The sections were kept at 60°C overnight and then deparaffinized in xylene and rehydrated. Tissue endogenous peroxidase activity was inhibited by applying the hydrogen peroxide block for 10 minutes. The sections were then incubated with a protein block (IHC Detection Kit ab64299, Abcam, USA) for 10 minutes at room temperature. After overnight incubation of the primary antibody at 4°C (1:200, bs-49891 (BDNF) and bs-0279R (VEGF), Bioss Antibodies, USA), the sections were kept in biotin for 10 minutes. Negative controls were obtained by omitting the primary antibody. The secondary antibody was bound with streptavidin peroxidase. Then, the antibody-biotin-streptavidin peroxidase complex was visualized with Diaminobenzidine (DAB) chromogen. To counterstain the sections, Hematoxylin was used. Antibody reactivity levels were evaluated utilizing a light microscopic image analysis system comprising a microscope (Olympus CX-41) and a video camera (Olympus DP25), operated with CellSens Entry 1.7 software (Olympus, Pennsylvania, USA). Immunoreactivity for BDNF and VEGF was evaluated semi-quantitatively in three sections from each sample and graded from 0 to 4; 0; no obvious staining, 1; low, 2; moderate, 3; high and 4; severe staining (Goyal et al.2015). Immunohistochemical scoring was performed by a blinded investigator.

2.4. Statistics

The results were expressed as mean ± standard error of the mean (SEM). Statistics were performed utilizing SPSS 27.0 (IBM Inc., IL, USA). Group differences in normally distributed values were assessed using the one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the post-hoc LSD test. The Kruskal-Wallis test was employed for non-normally distributed data. Significance values were adjusted for multiple comparisons with Bonferroni correction. Statistically significance was defined as $p < 0.05$.

3. Results and Discussions

3.1. Results

The mean BDNF levels of all groups are shown in Fig. 2. When the BDNF levels of the groups were compared in the PFC, a significant difference was observed between groups ($F(3,26)=4.00$, $p=0.018$). There is a significant difference between the control and the SE rats ($p=0.015$). BDNF levels of the control are significantly higher than the SE rats. There is a significant difference between the SE and the SE+CCM rats ($p=0.006$). BDNF values of the SE rats were significantly decreased compared to the SE+CCM rats. There is no significant difference between groups in BDNF levels in the HP ($p>0.05$).

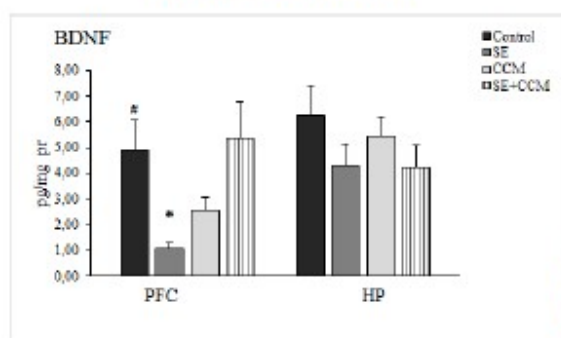


Figure 2. BDNF levels of rats. [#]Significantly different from SE+CCM group. ^{*}Significantly different from SE group.

The mean VEGF levels of all groups are shown in Fig. 3. When the VEGF levels of the groups were compared in the PFC, a significant difference was observed between groups ($F(3,26)=4.95$, $p=0.004$). There is a significant difference between the control and the SE rats ($p=0.003$). VEGF levels of the control group are significantly higher than the SE group. There is a significant difference between the SE rats and the CCM and SE+CCM groups ($p=0.011$ and $p<0.001$, respectively). VEGF values of the SE rats were significantly lower than the CCM and SE+CCM rats. There is a significant difference between groups in VEGF levels in the HP ($F(3,26)=4.35$, $p=0.013$). VEGF levels of the control group are significantly higher than the SE and SE+CCM groups ($p=0.005$ and $p=0.004$, respectively). There is no significant difference between VEGF levels of the SE and SE+CCM groups ($p>0.005$).

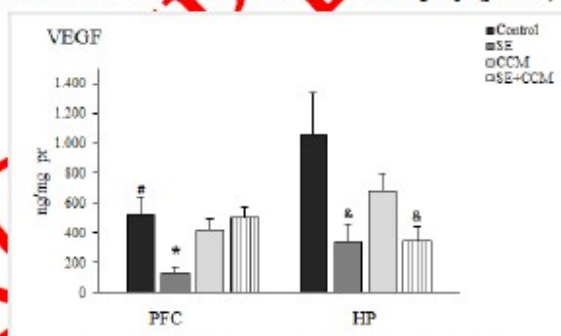


Figure 3. VEGF levels of rats. [#]Significantly different from CCM and SE+CCM group. ^{*}Significantly different from SE group. [#]Significantly different from control group.

Comparing the BDNF and VEGF immunoreactivity in the PFC region showed a significant difference between groups (Fig.4, $F(3,16)=3.90$, $p=0.029$ and $F(3,16)=4.63$, $p=0.016$, respectively). Significant difference was found between the SE rats and the control, CCM and SE+CCM groups ($p=0.008$, $p=0.019$ and $p=0.019$, respectively). BDNF immunoreactivity of the SE rats was significantly lower than the other groups. VEGF immunoreactivity of the SE group was significantly lower than the control, CCM and SE+CCM groups ($p=0.040$, $p=0.003$ and $p=0.016$,

respectively). Light microscopic images of BDNF and VEGF immunohistochemistry are presented in Fig.5 and Fig.6. In the SE group, the expression of BDNF and VEGF was observed to be decreased compared to other groups.

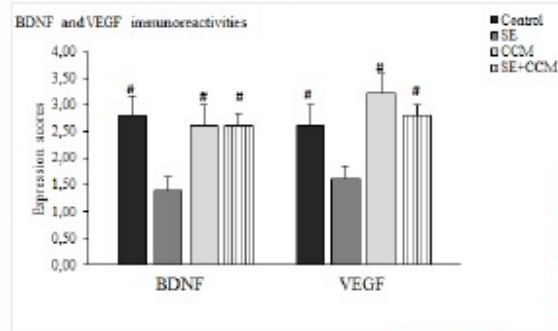


Figure 4. BDNF and VEGF immunoreactivities of rats. *Significantly different from SE group.

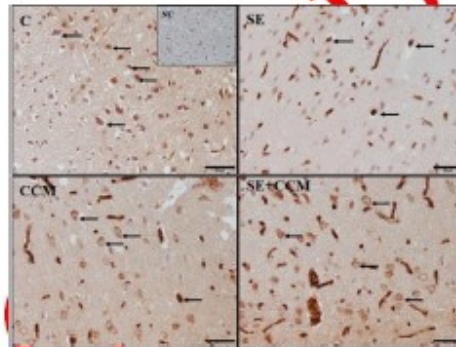


Figure 5. Immunostaining of rat brains with BDNF antibody. Black arrows: immunopositive cells (inset: NC; negative control). C: Control, SE: Swimming Exercised, CCM: Curcumin, SE+CCM: Swimming Exercised + Curcumin.

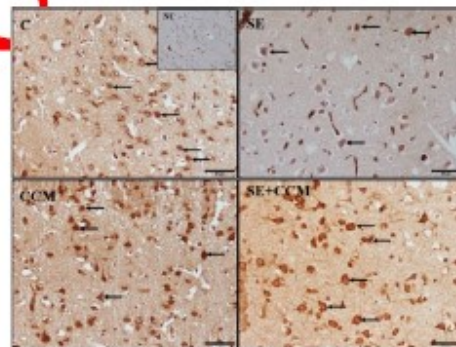


Figure 6. Immunostaining of rat brains with VEGF antibody. Black arrows: immunopositive cells (inset: NC; negative control). C: Control, SE: Swimming Exercised, CCM: Curcumin, SE+CCM: Swimming Exercised + Curcumin.

3.2. Discussion

In this study, we examined the effects of curcumin on adolescent rat brain BDNF and VEGF levels that underwent exhaustive swimming exercise. The results of the study show that weight-loaded forced swimming exercise reduces BDNF and VEGF levels in the PFC and VEGF levels in the HP. Results showed that curcumin with exhaustive exercise significantly increased PFC BDNF and VEGF levels and no increased in HP. Previous studies have shown that curcumin has a neuroprotective effect and protects cognitive functions, but there is not any information about its modulating actions on exhaustive exercise-dependent change in BDNF and VEGF levels.

In our study, neurotrophic factor BDNF in the PFC, but not in the HP, were found to be significantly lower in the SE group than in the other groups. Lou et al. showed that there is a change in BDNF expression depending on exercise intensity. It has been shown that after 1 week of treadmill exercise in juvenile rats, BDNF expression in the HP increased in the low intensity exercise group and decreased in the high intensity exercise group (Lou et al., 2008). BDNF levels in the brain decrease in situations that cause stress, such as exhaustive forced exercise. It has been reported that BDNF immunoreactivity was reduced in the PFC and dentate gyrus in rats developed as a depression model (Algaiddi et al., 2019). Serum BDNF levels in trained men who exercise regularly were found to be significantly lower than in sedentary subjects (Nofuji et al., 2008). According to our study, exhaustive exercise-induced decrease in BDNF levels can be rescued by curcumin. In ovariectomized adult rats, curcumin supplementation has been shown to increase BDNF expression in the limbic system (Abd-Rabo et al., 2019). Curcumin supplementation along with treadmill exercise or swimming exercise improved BDNF levels in the HP in rats with neurotoxicity (Feizolahi et al., 2019; Dabidi et al., 2013). In our study, the results suggest that curcumin combined with exercise may have a neuroprotective effect on the PFC tissue by increasing the neurotrophic protein BDNF. Failure to change BDNF protein levels in HP with curcumin treatment may be related to treatment duration or dose.

VEGF is among the growth factors and is a regulator in many signaling pathways such as angiogenesis and neurogenesis. In our study, VEGF levels were significantly lower in the PFC and the HP of rats subjected to exhaustive swimming exercise compared to the control group. VEGF levels have contradictory results in studies involving exercise. It has been shown that 8 weeks of treadmill exercise in ovariectomized female rats increases VEGF expression in the brain (Yoon et al., 2023). Zadeh et al. (2023) showed that while BDNF levels were not affected in the HP of rats that underwent treadmill exercise for two weeks, VEGF levels increased. On the other hand, it was observed that VEGF levels in the HP did not change in adult rats that underwent swimming exercise for 4 weeks (Jiang et al., 2014). Our data demonstrated that curcumin with exercise increased VEGF levels in the PFC, but not in the HP. Previous studies have reported the antidepressant effect of curcumin and its relationship with BDNF, but the relationship of curcumin administration with exhaustive exercise to VEGF is unclear (Abd-Rabo et al., 2019). Krupa et al. showed that nanocurcumin treatment did not have a significant effect on VEGF expression in rats with spinal cord injury (Krupa et al., 2019). It has been shown that two-week curcumin treatment in mice modeled with vascular dementia increases VEGF expression in the cerebral cortex (Zhang et al., 2021).

4. Conclusions

We showed that curcumin supplementation reduces the inhibitory effect of exhaustive swimming exercise on the neurotrophic factors in the prefrontal cortex and hippocampus regions in this study. The mechanism underlying the effect of curcumin in this study can be explained, at least partially, regarding the levels of BDNF and VEGF. Further studies will be revealing to demonstrate the effects of curcumin supplementation combined with exercise during adolescence.

Acknowledgment

This study was funded by the Dokuz Eylül University Scientific Research Foundation (BAP), Grant no: TDK-2022-2646.

Declaration of Competing Interest and Ethics

The authors declare no conflict of interest. This research study complies with research publishing ethics. The scientific and legal responsibility for manuscripts published in OPS Journal belongs to the authors.

References

- Abd-Rabo, M. M., Georgy, G. S., Saied, N. M., & Hassan, W. A. (2019). Involvement of the serotonergic system and neuroplasticity in the antidepressant effect of curcumin in ovariectomized rats: Comparison with oestradiol and fluoxetine. *Phytotherapy Research*, 33(2), 387–396. <https://doi.org/10.1002/ptr.6232>
- Algaidi, S. A., Eldomiaty, M. A., Elbastwisy, Y. M., Almasry, S. M., Desouky, M. K., & Elnaggar, A. M. (2019). Effect of voluntary running on expression of myokines in brains of rats with depression. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 33, 2058738419833533. <https://doi.org/10.1177/2058738419833533>
- Assi, A. A., Farrag, M. M. Y., Badary, D. M., Allam, E. A. H., & Nicola, M. A. (2023). Protective effects of curcumin and Ginkgo biloba extract combination on a new model of Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology*, 31(3), 1449–1464. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01164-6>
- Bathina, S., & Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of Medical Science*, 11(6), 1164–1178. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>
- Chang, Q., Miao, X., Ju, X., Zhu, L., Huang, C., Huang, T., Zuo, X., & Gao, C. (2013). Effects of pulse current on endurance exercise and its anti-fatigue properties in the hepatic tissue of trained rats. *PloS ONE*, 8(10), e75093. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075093>
- Cheriki, M., Habibian, M., & Moosavi, S. J. (2024). Curcumin attenuates brain aging by reducing apoptosis and oxidative stress. *Metabolic Brain Disease*, <https://doi.org/10.1007/s11011-023-01326-z>
- Dabidi, R. V., Hosseinzadeh, S., Mahjoub, S., Hosseinzadeh, M., & Myers, J. (2013). Endurance exercise training and diferuloyl methane supplement: changes in neurotrophic factor and oxidative stress induced by lead in rat brain. *Biology of Sport*, 30(1), 41–46. <https://doi.org/10.5604/20831862.1029820>

- Ding, Y., Xie, L., Chang, C. Q., Chen, Z. M., & Ai, H. (2015). Activation of γ -aminobutyric Acid (A) Receptor Protects Hippocampus from Intense Exercise-induced Synapses Damage and Apoptosis in Rats. *Chinese Medical Journal*, 128(17), 2330-2339. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.163392>
- Feizolahi, F., Azarbayjani, M. A., Nasehi, M., Peeri, M., & Zarrindast, M. R. (2019). The combination of swimming and curcumin consumption may improve spatial memory recovery after binge ethanol drinking. *Physiology & Behavior*, 207, 139-150. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.03.018>
- Gomez-Pinilla, F., & Gomez, A. G. (2011). The influence of dietary factors in central nervous system plasticity and injury recovery. *PM&R*, 3, S111-S116. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.03.001>
- Guo, C., Yao, Y., Ma, C., Wang, Z. (2023). High-intensity interval training improves cognitive impairment of vascular dementia rats by up-regulating expression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus. *NeuroReport*, 34(8), 411-418. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001603>
- Hosseinizadeh, S., Roshan, V. D., & Mahjoub, S. (2013). Continuous exercise training and curcumin attenuate changes in brain-derived neurotrophic factor and oxidative stress induced by lead acetate in the hippocampus of male rats. *Pharmaceutical Biology*, 51(2), 240-245. <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.717230>
- Jiang, P., Dang, R. L., Li, H. D., Zhang, L. H., Zhu, W. Y., Xue, Y., & Tang, M. M. (2014). The impacts of swimming exercise on hippocampal expression of neurotrophic factors in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Article ID 729827. <https://doi.org/10.1155/2014/729827>
- Kim, M. J., Zhang, T., Kim, K. N., Bae, G. W., Yoon, S. M., Yue, Y., Wu, X., & Park, S. (2022). Alleviation of cognitive and physical fatigue with enzymatic porcine placenta hydrolysate intake through reducing oxidative stress and inflammation in intensely exercised rats. *Biology*, 11(12), 1739. <https://doi.org/10.3390/biology11121739>
- Krupa, P., Svobodova, B., Dubisova, J., Kubinova, S., Jendelova, P., & Machova Urdzikova, L. (2019). Nano-formulated curcumin (Lipodisq™) modulates the local inflammatory response, reduces glial scar and preserves the white matter after spinal cord injury in rats. *Neuropharmacology*, 155, 54-64. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.05.018>
- Lee, D. Y., Im, S. C., Kang, N. Y., & Kim, K. (2023). Analysis of effect of intensity of aerobic exercise on cognitive and motor functions and neurotrophic factor expression patterns in an Alzheimer's disease rat model. *Journal of Personalized Medicine*, 13(11), 1622. <https://doi.org/10.3390/jpm13111622>
- Leger, C., Quirié, A., Méloux, A., Fontanier, E., Chaney, R., Basset, C., Lemaire, S., Garnier, P., & Prigent-Tessier, A. (2024). Impact of exercise intensity on cerebral BDNF levels: Role of FNDC5/Irisin. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 1213. <https://doi.org/10.3390/ijms25021213>
- Li, T. G., Shui, L., Ge, D. Y., Pu, R., Bai, S. M., Lu, J., & Chen, Y. S. (2019). Moxibustion reduces inflammatory response in the hippocampus of a chronic exercise-induced fatigue rat. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 13, 48. <https://doi.org/10.3389/fnint.2019.00048>
- Liu, L., Wu, X., Zhang, B., Yang, W., Li, D., Dong, Y., Yin, Y., & Chen, Q. (2017). Protective effects of tea polyphenols on exhaustive exercise-induced fatigue, inflammation and tissue damage. *Food & Nutrition Research*, 61(1), 1333390. <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1333390>

- Lou, S. J., Liu, J. Y., Chang, H., & Chen, P. J. (2008). Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. *Brain Research*, 1210, 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.02.080>
- Nofuji, Y., Suwa, M., Moriyama, Y., Nakano, H., Ichimiya, A., Nishichi, R., Sasaki, H., Radak, Z., & Kumagai, S. (2008). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in trained men. *Neuroscience Letters*, 437(1), 29-32. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.057>
- Nowacka, M. M., & Obuchowicz, E. (2012). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the central nervous system: a new element in the neurotrophic hypothesis of antidepressant drug action. *Neuropeptides*, 46(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.neup.2011.05.005>
- Peng, G., Zheng, H., Wu, C., Wu, C., Ma, X., Xiong, J., Hou, J., Zhang, L., Yang, L., & Pan, H. (2021). Intranasal administration of DHED protects against exhaustive exercise-induced brain injury in rats. *Brain Research*, 1772, 147665. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147665>
- Petiz, L. L., Girardi, C. S., Bortolin, R. C., Kunzler, A., Gasparotto, J., Rabelo, T. K., Matté, C., Moreira, J. C., & Gelain, D. P. (2017). Vitamin A oral supplementation induces oxidative stress and suppresses IL-10 and HSP70 in skeletal muscle of trained rats. *Nutrients*, 9(4), 353. <https://doi.org/10.3390/nu9040353>
- Rostami, S., Haghighparast, A., & Fayazmilani, R. (2021). The downstream effects of forced exercise training and voluntary physical activity in an enriched environment on hippocampal plasticity in preadolescent rats. *Brain Research*, 1759, 147373. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147373>
- Shin, I. S., Kim, D. H., Jang, E. Y., Kim, H. Y., & Yoo, H. S. (2019). Anti-fatigue properties of cultivated wild ginseng distilled extract and its active component panaxydol in rats. *Journal of Pharmacopuncture*, 22(2), 68-74. <https://doi.org/10.3831/KPI.2019.22.008>
- Shirpoor, M., Tofighi, A., Shirpoor, A., Pourjabali, M., & Chodari, L. (2021). Effect of moderate exercises and curcumin on hepatic transcriptional factors associated with lipid metabolism and steatosis in elderly male rat. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 16(3), 294-304. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.314828>
- Sokouti, H., Mohajeri, D., & Nourazar, M. A. (2022). 6-Hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rat model of Parkinson's disease: Is reversed via anti-oxidative activities of curcumin and aerobic exercise therapy. *Physiological Research*, 71(4), 551-560. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934929>
- Song, M. K., Kim, E. J., Kim, J. H., Park, H. K., & Lee, S. G. (2019). Effect of regular swimming exercise to duration-intensity on neurocognitive function in cerebral infarction rat model. *Neurological Research*, 41(1), 37-44. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1524087>
- Sun, F. Y., & Guo, X. (2005). Molecular and cellular mechanisms of neuroprotection by vascular endothelial growth factor. *Journal of Neuroscience Research*, 79(1-2), 180-184. <https://doi.org/10.1002/jnr.20321>
- Uysal, N., Kiray, M., Sisman, A. R., Camsari, U. M., Gencoglu, C., Baykara, B., Cetinkaya, C., & Aksu, I. (2015). Effects of voluntary and involuntary exercise on cognitive functions, and VEGF and BDNF levels in adolescent rats. *Biotechnic & Histochemistry*, 90(1), 55-68. <https://doi.org/10.3109/10520295.2014.946968>
- Wilken, R., Veena, M. S., Wang, M. B., & Srivatsan, E. S. (2011). Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Molecular Cancer*, 10, 12. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-12>

- Yildiran, H., Macit, M. S., & Özata Uyar, G. (2020). New approach to peripheral nerve injury: Nutritional therapy. *Nutritional Neuroscience*, 23(10), 744-755. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1554322>
- Yoon, E. J., Jeong, J., Yoon, E., & Park, D. (2023). The effects of treadmill exercise on brain angiogenesis in ovariectomized rats. *Physiological Reports*, 11(21), 1-9. <https://doi.org/10.14814/phyv2.15864>
- Zadeh, H. J., Roholamini, Z., Aminizadeh, S., & Deh-Ahmadi, M. A. (2023). Endurance training and MitoQ supplementation improve spatial memory, VEGF expression, and neurogenic factors in hippocampal tissue of rats. *Journal of Clinical and Translational Research*, 9(1), 1-7. <http://dx.doi.org/10.18053/jctres.09.202301.001>
- Zhang, R., Zhao, T., Zheng, B., Zhang, Y., Li, X., Zhang, F., Cen, J., & Duan, S. (2021). Curcumin derivative Cur20 attenuated cerebral ischemic injury by antioxidant effect and HIF-1 α /VEGF/TFEB-activated angiogenesis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 648107. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.648107>

Spor ve Rekreasyon Araştırmaları Dergisi

Dergi Değiştir

≡ MENU

DergiAdı: Spor ve Rekreasyon Araştırmaları Dergisi Yazar Paneli 1514673

Bazanyla oluşturuldu.

Ayrıntılar

Birincil Dil: Türkçe

Kısa Başlık (tr)

Egzersiz ve Curcumin

Öz (tr)

Bu çalışmanın amacı yüzme antrenmanı uygulanan sıçanlarda Curcumin'in sistemik inflamasyon, laktil düzeyleri, karaciğer ve kas dokularında inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerini ve Sirtuin1 (SIRT1) düzeyleri ile ilişkisini incelemektir. Çalışmada 6 haftalık Sprague-Dawley dişi sıçanlar; I: kontrol, II: curcumin (CCM), III: yüzme (Y) ve IV: yüzme+curcumin (Y+CCM) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. II ve IV. gruptaki sıçanlara 5 hafta süreince 50 mg/kg/g dozunda CCM intragastrik gavyaj yoluyla uygulandı. III. ve IV. gruptaki sıçanlara 3 gün süreince 10 dakika yüzme, 2 gün kuru bandında eğitimli 10 m/dk hızda 10 dakika kuru olarak adapteleyen antrenmanı uygulandı. Ardından 2, 3 ve 4. haftalarda sırasıyla sıçanlara vücut ağırlığının %2, %4 ve %6'sı oranında yük kuyruktan bağlanarak 10 dakikalık yüzme antrenmanları uygulandı. Son hafta %20'ü oranında yük ile tüketilid yüzme testi uygulandı, beşinci günde önce kavrama kuvveti testi yapıldı, ardından alınan tüketilid yüzme süreleri, tüketim süreleri olarak kaydedildi. Kan, karaciğer ve gastrocnemius kası alınarak ölçümler gerçekleştirildi. Y+CCM grubunun kavrama kuvveti kontrol, Yüzme ve CCM gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti, CCM grubunun kavrama kuvveti kontrol ve Yüzme gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti bulundu. Yüzme ve Y+CCM grupları arasında tüketim süreleri bakımından anlamlı fark gözlemlendi. Y+CCM grubunun laktil seviyeleri kontrol, Yüzme ve CCM gruplarına göre daha yüksekti bulundu. Malondialdehid (MDA) seviyeleri karaciğerde kontrol grubunda, Yüzme, CCM ve Y+CCM gruplarına göre daha düşüktü, kas dokusunda CCM ve Y+CCM gruplarında kontrol ve Yüzme gruplarına göre daha yüksekti bulundu. Glutatyon (GSH) seviyeleri karaciğerde kontrol grubunda diğer gruplara göre daha yüksekti, kas dokusunda CCM ve Y+CCM gruplarında kontrol ve Yüzme gruplarına göre daha yüksekti bulundu. Karaciğerde kontrol grubunun SIRT1 seviyeleri, Yüzme ve Y+CCM gruplarına göre daha yüksekti bulundu. TNF- α seviyeleri Yüzme grubunda kontrole göre daha yüksekti, Y+CCM grubunda Yüzme grubuna göre daha düşüktü bulundu. Sonuç olarak tüketilid egzersiz modelinde CCM destekli SIRT1 seviyelerini etkilemeden karnitin oksidasyon etili ve antiinflamatuvar etili göstermektedir.

Anahtar Kelimeler (tr)

Curcumin, egzersiz, oksidatif stres, Tümör nekroz faktör- α , Sirtuin1

Ek Bilgiler

Makaleyi Geri Çek

Bu eser [Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası Lisansı](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) ile lisanslanmıştır.OZSUM ACADEMIC PUBLISHER © 2024 [İletişim](#)[Türkçe](#) // [İngilizce](#) //

[Dergipark] Yeni Bildiriminiz var / You have new notification



Gelen Kutusu x



16:08 (30 dakika önce)



DergiPark
AKADEMİK

Yüzme Antrenmanı Uygulanan Sıçanlarda Curcumin'in Karaciğer ve Kas Dokusu Üzerine Etkileri başlıklı makaleniz dergiye gönderilmiştir.
Your article titled **Yüzme Antrenmanı Uygulanan Sıçanlarda Curcumin'in Karaciğer ve Kas Dokusu Üzerine Etkileri** has been sent to the journal.

dergipark.org.tr/tr/journal/1478/submission/me/authorships

Postalarda arayın



1.589 ileti dizisinden 3.



SRAD-1514673 Gönderim onayı

Gelen Kutusu x



11 Tem Per 16:48 (17 saat önce)



Sayın Müge Kiray, Aşkın Şentürk, Burcu Açıkgoz, Bahar Dalkıran,
İlkay Aksu, Amaç Kiray & Osman Açıkgoz,

"Yüzme Antrenmanı Uygulanan Sıçanlarda Curcumin'in Karaciğer ve Kas
Dokusu Üzerine Etkileri" başlıklı gönderiniz SRA Dergi Ofisi'ne
ulaşmıştır. Aşağıdaki makale numarası atandı: 1514673.

Gönderiniz şimdi SRAD'nin yönergelerine uygun olduğundan emin olmak
için teknik bir kontrolden geçecek. Uygunsa, ön inceleme için bir
Editöre atanacaktır.

<https://dergipark.org.tr/srad>

Çalışmanızı SRAD'ye gönderdiğiniz için teşekkür ederiz.

KATKI

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından TDK-2022-2646 proje numarası ile desteklenmiştir.

