

**YOĞUN EGZERSİZ STRESİ OLUŞTURULAN RATLARDA
MELATONİN VE ASKORBİK ASİDİN KANLARDA OLUŞAN
DNA HASARI VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİ**

Öztürk AĞIRBAŞ

Spor Sağlık Bilimleri Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Necip Fazıl KİŞHALI**

Doktora Tezi - 2013

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YOĞUN EGZERSİZ STRESİ OLUŞTURULAN
RATLARDA MELATONİN VE ASKORBİK ASİDİN
KASLARDA OLUŞAN DNA HASARI VE OKSİDATİF
STRES ÜZERİNE ETKİLERİ**

Öztürk AĞIRBAŞ

**Spor Sağlık Bilimleri Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Necip Fazıl KİŞHALI**

ERZURUM

2013

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SPOR SAĞLIK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

**YOĞUN EGZERSİZ STRESİ OLUŞTURULAN RATLARDA
MELATONİN VE ASKORBİK ASİDİN KASLARDA OLUŞAN DNA
HASARI VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİ**

Öztürk AĞIRBAŞ

Tez Savunma Tarihi : 15.03.2013

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Necip Fazıl KİSHALI (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof.Dr. Ahmet KIZILTUNÇ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof.Dr. Bünyami ÜNAL (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof.Dr. Mustafa GÜL (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Yrd.Doç.Dr. Mergül ÇOLAK (Erzincan Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

**Doktora Tezi
ERZURUM - 2013**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
TABLolar DİZİNİ.....	XIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Serbest Radikaller.....	5
2.1.1. Serbest Oksijen Radikalleri (Reaktif Oksijen Türleri).....	6
2.1.1.1. Süperoksit.....	6
2.1.1.2. Hidrojen Peroksit.....	6
2.1.1.3. Radikal Hidroksil	7
2.1.1.4. Singlet Oksijen.....	7
2.1.2. Serbest Radikallerin Hücrelerdeki Etkileri.....	7
2.1.3. Total Oksidatif Stres Durumu.....	9
2.2. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	9
2.2.1. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	10
2.2.1.1. Enzimatik Antioksidanlar.....	10
2.2.1.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	11
2.2.2. Total Antioksidan Durum.....	16
2.3. Oksidatif Stres.....	17
2.4. Egzersiz ve Fiziksel Aktivite.....	17

2.4.1. Stres ve Egzersiz Stresi.....	18
2.4.2. Egzersizde Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller.....	19
2.4.3. Egzersizde Antioksidan Aktivite.....	20
2.5. Nükleik Asitler	21
2.5.1. Ribonükleik Asit.....	22
2.5.2. Deoksiribo Nükleik Asit.....	22
2.5.2.1. DNA'nın Hücrede Bulunduğu Yerler.....	23
2.5.2.2. DNA'nın İşlevleri.....	23
2.5.3. Kromozomlar.....	25
2.5.4. DNA Hasarı ve Mutasyonlar.....	26
2.5.4.1. Oksidatif DNA Hasarı.....	27
3. MATERYAL VE METOT.....	31
3.1. Çalışma Grupları.....	31
3.2. Egzersiz Programı.....	32
3.3. Melatonin Takviyesi.....	33
3.4. Askorbik Asit Takviyesi.....	33
3.5. Kan Örneklerinin Alınması.....	33
3.6. Kas Doku Örneklerinin Alınması.....	34
3.7. TOS ve TAS Analizleri.....	34
3.8. 8-OHdG Analizi.....	35
3.9. Histolojik Analiz.....	35
3.10. Stereolojik Kas Fiberi Transeverse Alanı Ölçümü.....	36
3.11. Kullanılan Alet ve Cihazlar.....	36
3.12. İstatistiksel Analizler.....	37

4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
KAYNAKLAR.....	72
EKLER.....	106
EK-1: ÖZGEÇMİŞ.....	106
EK-2: SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL ONAY FORMU.....	107
EK-3: HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL ONAY FORMU.....	108

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans ve doktora eğitimim süresince desteğini her zaman hissettiğim kıymetli hocam Sayın Yrd.Doç.Dr. Necip Fazıl KİSHALI'ya,

Merhum Prof.Dr. Erdoğan BÜYÜKKASAP'a, tez çalışmalarım süresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen kıymetli hocalarım Prof.Dr. Ahmet KIZILTUNÇ, Prof.Dr. Bünyami ÜNAL, Prof.Dr. Mustafa GÜL, Yrd.Doç.Dr. Fatih KIYICI, Yrd.Doç.Dr. Seçkin ÖZKANLAR, Yrd.Doç.Dr. Adem KARA, Arş.Gör. Mustafa İLERİTÜRK'e (Atatürk Üniversitesi), Yrd.Doç.Dr. E. Ahmet TERZİOĞLU, Yrd.Doç.Dr. Mehmet AKTAŞ, Yrd.Doç.Dr. Hasan KILIÇGÜN, Yrd.Doç.Dr. Mergül ÇOLAK, Yrd.Doç.Dr. Eser AĞGÖN, Yrd.Doç.Dr. Yasin Mahmut YAKAR'a (Erzincan Üniversitesi),

Bu çalışmayı **2012/91** BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne, ATADEM ve ilgili laboratuvar personellerine,

Sonsuz desteklerinden dolayı annem, babam ve ağabeylerime,

Eşime ve biricik oğluma en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Öztürk AĞIRBAŞ

ÖZET

Yoğun Egzersiz Stresi Oluşturulan Ratlarda Melatonin ve Askorbik Asidin

Kaslarda Oluşan DNA Hasarı ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri

Amaç. Bu çalışmanın amacı, yoğun egzersiz stresi oluşturulan ratlarda, melatonin (MEL) ve askorbik asidin (AA) kaslarda oluşan DNA hasarı ve oksidatif stres üzerine etkilerini belirlemektir.

Materyal ve Metot. Çalışmada 30 adet 22 haftalık Sprague Dawley cinsi erkek sıçanlar sedanter, egzersiz, egzersiz+askorbik asit (AA), egzersiz+melatonin(MEL) ve egzersiz+AA+MEL olmak üzere 5 eşit gruba ayrıldı. 10 gün yoğun koşu egzersizleri (15 dk/gün, eğimsiz 20m/dk hız) uygulandıktan sonra kan ve kas örnekleri alındı. Kan örneklerinde total oksidatif stres (TOS), total antioksidan durum (TAS) ve 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) seviyeleri araştırıldı, kas örneklerinde ise histopatolojik testler yapıldı. İstatistiksel değerlendirmeler Kruskal Wallis-H ve Mann-Whitney-U testleri ile yapıldı.

Bulgular. Uygulanan egzersiz programı sonucunda egzersiz grubunun TOS değerinin sedanter gruba göre yüksek olduğu ($p<.01$), AA verilen grubun değerinin anlamlı olmamakla birlikte egzersiz grubundan düşük olduğu ($p>.05$) ve MEL takviye edilen grubun ise sedanter gruba göre daha yüksek TOS değerlerine sahip olduğu ($p<.05$) belirlenmiştir.

Egzersiz grubunun TAS değerlerinin sedanterlere göre yüksek olmasına rağmen aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>.05$), AA grubunda egzersiz grubundan daha yüksek TAS değerine sahip olduğu ($p<.05$) tespit edilmiştir. MEL grubunun TAS değerlerinin egzersiz grubundan istatistiksel açıdan farklılık göstermediği ($p>.05$) belirlenmiştir.

Egzersiz grubunun 8-OHdG değerlerinin sedanterlere göre yüksek olmasına rağmen anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>.05$). MEL verilen grupların 8-OHdG değerlerinin egzersiz grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu ($p<.05$), AA grubu ile egzersiz grubu arasında fark olmadığı ancak AA grubunun MEL grubundan düşük 8-OHdG değerlerine sahip olduğu görülmüştür ($p<.05$).

Egzersiz grubunun stereolojik kas fiberi çap alanlarının sedanterlerden yüksek olduğu ($p<.05$), AA grubunun ise egzersiz grubuna göre düşük olduğu ($p<.05$) tespit edilmiştir.

Sonuç. Egzersizin TOS seviyelerini artırdığı askorbik asidin bunu düşürdüğü, egzersiz ve askorbik asidin TAS seviyelerini artırdığı, melatoninin TOS ve TAS üzerinde etkisi olmadığı, egzersiz hem tek başına hem de melatonin takviyesiyle DNA hasarını artırdığı gözlendi. Histopatolojik değerlendirmede egzersiz stresi ile kas dejenerasyonun arttığı, melatonin ve askorbik asidin egzersiz stresi ile indüklenen oksidatif stresten kaynaklı kas hasarlarını azalttığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Askorbik Asit, DNA Hasarı, Egzersiz, Melatonin, Oksidatif Stres.

ABSTRACT

Effects of Melatonin and Ascorbic Acid on DNA Damage and Oxidative Stress

Emerging in Muscles in Rats on Which Intensive Exercise Stress Was Created

Aim. The aim of this study is to determine effects of melatonin and ascorbic acid on DNA damage and oxidative stress emerging in muscles in rats on which intensive exercise stress was created

Material and Method. In the present study, thirty Sprague Dawley type of male rats which are 22 weeks old were classified into 5 equal groups as Sedentary, Exercise, Exercise+Ascorbic Acid (AA), Exercise+Melatonin (MEL) and Exercise+AA+MEL. After a ten day intensive running exercise (15 m/day, straight 20 meters per minute velocity), blood and muscle samples were taken. In blood samples total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS) and 8- Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) levels were tested while in muscle samples histopathologic tests were made. Kruskal Wallis-H and Mann-Whitney-U tests were administered for statistical analysis.

Results. It was found that: TOS value was higher in exercise group compared with sedentary group ($p<0.01$); although it did not reach the statistical significance ($p>.05$), TOS value was lower in AA group compared with exercise group ($p<0.01$); however, TOS value was significantly higher in MEL supplemented group compared with the sedentary group ($p<.05$).

Although TAS value in exercise group was higher than the sedentary group, the difference was not statistically significant ($p>.05$). AA group had higher TAS value compared with exercise group ($p<.05$). However, TAS value of the MEL group did not differ with the TAS value of the exercise group ($p>.05$).

Although 8-OHdG value of the exercise group was higher compared with the sedentary group, the difference was not statistically significant ($p>.05$). 8-OHdG value of MEL group was significantly higher than the exercise group $p<.05$; there was no difference between AA and exercise groups, however, AA group had lower 8-OHdG value compared with MEL group ($p<.05$).

Stereological diameter of the muscle fibers in exercise group was higher than that of the sedentary group ($p<.05$), while it was found lower in AA group compared with exercise group ($p<.05$).

Conclusions. It was found that exercise increases TOS values while ascorbic acid decreases these values; exercise and ascorbic acid increase TAS values whereas melatonin has no effect on TOS and TAS values. Exercise has raised the level of DNA damage both on its own and with the adding of melatonin. In histopathological evaluation, it was clearly seen that muscle degeneration increased through exercise stress and melatonin and ascorbic acid decreased muscle damages from oxidative stress induced by exercise stress.

Key Words: Ascorbic Acid, DNA Damage, Exercise, Melatonin, Oxidative Stress.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

% VO₂ Max	: Maksimal oksijen kapasitesi
·OH	: Radikal hidroksil
μL	: Mikrolitre
μm²	: Mikro metrekare
μmol	: Mikromol
¹O₂	: Singlet oksijen
8-OHdG	: 8- Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin)
8-OHGua	: 8- Hidroksi guanin
A	: Adenin
AA	: Askorbik asit (Vitamin C)
APUD	: Amine precursor uptake and decarboxylation
ATP	: Adonozin trifosfat
C	: Sitozin
Ca	: Kalsiyum
CAT	: Katalaz
Cu	: Bakır
DNA	: Deoksiribonükleik asit
Fe⁺²	: Ferri demir
Fe⁺³	: Ferro demir
G	: Guanin
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: İndirgenmiş glutasyon
GSH-Px (GPx)	: Glutasyon peroksidaz

GST	: Glutatyon-s-transferazlar
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HOCl	: Hipoklorik asit
HPLC	: Yüksek basınç sıvı kromatografisi
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LOOH	: Lipidhidroperoksid
MEL	: Melatonin
MDA	: Malondialdehid
μmol H₂O₂ equiv/L	: Mikromol hidrojen peroksit-equivalent/litre
mmol trolox equiv/L	: Milimol trolox-equivalent/litre
mM	: Milimolar
Mn	: Mangan
MNL	: Mononükleer lökosit
mRNA	: Haberci ribonükleik asit
NO	: Nitrik Oksit
O₂	: Oksijen
O₂⁻	: Süperoksit
OH⁻	: Hidroksil
ONOO⁻	: Peroksinitrit
pg/ml	: Pikogram/mililitre
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
RNA	: Ribonükleik asit
ROT (ROS)	: Reaktif oksijen türleri
rRNA	: Ribozomal ribonükleik asit

SOD	: Süperoksit dizmutaz
T	: Timin
TAS	: Total antioksidan durum
TBA	: Tiobarbitürik asit
TBARS	: Tiobarbitürik asit reaktif maddeler
TOS	: Total oksidatif stres
tRNA	: Taşıyıcı ribonükleik asit
U	: Urasil
Zn	: Çinko

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Egzersize bağlı oksidatif stres ve serbest radikal oluşumu.....	20
Şekil 2.2. DNA'nın yapısı.....	23
Şekil 2.3. DNA replikasyonu.....	24
Şekil 2.4. Hücrelerde DNA, RNA ve proteinleri içeren bilgi akışı...	25
Şekil 2.5. Oksidatif DNA hasarının belirteci olan 8-OHdG.....	30
Şekil 3.1. Treadmill egzersizi uygulaması.....	33
Şekil 3.2. Kan ve kas örneklerinin alınması.....	34
Şekil 3.3. Stereolojik nucleator metodu ile kas fiberi transverse alan ölçümü görüntüsü.....	36
Şekil 4.1. Tüm gruplara ait vücut ağırlıkları ortalama değerleri.....	38
Şekil 4.2. Tüm gruplara ait TOS ortalama değerleri.....	39
Şekil 4.3. Tüm gruplara ait TAS ortalama değerleri.....	41
Şekil 4.4. Tüm gruplara ait 8-OHdG ortalama değerleri.....	43
Şekil 4.5. Tüm gruplara ait kas çapı ortalama değerleri	45
Şekil 4.6. Tüm gruplara ait kas dokusu histopatolojik görünümler...	47

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>		<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1.	Tüm gruplara ait vücut ağırlıkları ortalamaları.....	38
Tablo 4.2.	Tüm gruplara ait TOS ortalama değerleri.....	39
Tablo 4.3.	Tüm grupların TOS değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.4.	Tüm gruplara ait TAS ortalama değerleri.....	41
Tablo 4.5.	Tüm grupların TAS değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.6.	Tüm gruplara ait 8-OHdG ortalama değerleri.....	43
Tablo 4.7.	Tüm grupların 8-OHdG değerlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.8.	Tüm gruplara ait stereolojik kas fiberi çap alanları ortalama değerleri.....	45
Tablo 4.9.	Tüm grupların stereolojik kas fiberi çap alanlarının karşılaştırması.....	46
Tablo 4.10.	Tüm gruplara ait yarı kantitatif histopatolojik değerlendirme.....	48

1. GİRİŞ

Günümüzde spor ve sağlık birbirlerinin tamamlayıcısı olarak değerlendirilebilen kavramlardır. Şöyle ki sportif bir faaliyet yapabilmenin ön şartı sağlıklı olmak iken kimi zaman tedavi amaçlı kimi zaman ise var olan sağlıklı durumu korumak amaçlı olarak sportif faaliyetlerden faydalanılır. Söz konusu spor olunca akla ilk gelen kavramlar egzersiz ve fiziksel aktivitedir. Bu iki kavram kimi zaman aynı algılansa da egzersiz fiziksel aktivitenin bir parçası olarak görülebilir. Özer¹ egzersizi, “planlı yapılandırılmış, istemli, fiziksel uygunluğun bir ya da bir kaç unsurunu geliştirmeyi amaçlayan sürekli aktiviteler” olarak tanımlamıştır. Egzersizin tüm vücutta etkili olduğu özellikle solunum, dolaşım ve iskelet-kas sistemleri üzerindeki etkileri ön plana çıkmaktadır.

Serbest radikal oluşumunun ve oksidatif stresin ortaya çıkmasında birçok faktör rol oynar. Egzersiz bu faktörlerden yalnızca biridir. Tüm yararlı etkilerine rağmen, egzersiz bir stres durumudur. Egzersizde Oksijen (O₂) ihtiyacı artar, bunu karşılamak için solunum ve böylece alınan ve kullanılan O₂ miktarı da artar. Egzersizle birlikte O₂ tüketiminin artması egzersizde serbest radikal oluşumunun en önemli nedeni olarak görülmektedir. Bu nedenle aşırı fiziksel aktivite temel organ ve sistemlerde hasar oluşturabilir.² Bu konuda en etkili stres durumu, etken maddeleri serbest radikal olarak ifade edilen ve oksidatif stres olarak bilinen yapıdır. Çavdar ve ark.³ Serbest radikali, “atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş bir veya daha fazla tek elektron taşıyan moleküller” olarak ifade etmişlerdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere oksidan moleküller veya reaktif oksijen partikülleri de denmektedir.

İnsan vücudunda bütün hücrelere hiçbir zorlukla karşılaşmadan giren ve en çok kullanılan madde özelliğine sahip olan moleküler oksijen, yapısı itibarıyla radikal olmaya çok uygundur. Bu nedenle serbest radikal denilince aslında serbest oksijen

radikalleri, daha genel bir tanımlama ile reaktif oksijen türleri (ROT) akla gelmektedir.⁴ Serbest oksijen radikalleri enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünü olup yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddelerdir.⁵

Serbest radikaller organizmada pek çok yapıya zarar verecek özelliktedirler. Bu nedenle organizmanın bu zararlara karşı geliştirdiği ve antioksidan savunma olarak bilinen bir mekanizma mevcuttur. Antioksidan savunma sistemleri ile serbest radikaller bir denge içerisinde bulunurlar. Şayet bu denge serbest radikaller lehine bozulursa oksidatif stres olarak adlandırılan, hücre içi ya da hücre dışı hasarlara neden olan bir durum oluşur. Oksidatif stres protein, lipid, karbonhidrat gibi temel yapıların yanı sıra DNA'nın yapısında da hasara sebep olduğu pek çok araştırmada ortaya konulmuştur.

Serbest radikal olarak belirtilen maddeler, DNA'da bir takım hasarlar meydana getirebilir.⁶⁻⁸ DNA hasarı, genetik materyalin moleküler bütünlüğünde ekzojen veya endojen faktörlerin etkisiyle meydana gelen tüm değişiklikler olarak tanımlanmıştır. DNA'nın her bir parçası, serbest radikallerin saldırılarına karşı kolay bir hedeftir.⁹ Reaktif oksijen türlerinin neden olduğu 100 den fazla oksidatif DNA hasarı tanımlanmıştır.¹⁰ Radikallerin DNA ile etkileşimi sonucu en fazla miktarda oluşan ve en mutajenik DNA hasarı 8-hidroksi deoksiguanozindir (8-OHdG). 8-OHdG, hidroksil radikalının DNA bazlarından guaninin 8. karbonunu oksitlemesi ile oluşur. 8-OHdG, DNA replikasyonu sırasında sitozin yerine adeninle eşleşerek Guanin:Sitozin (G:C) → Timin:Adenin (T:A) mutasyonuna neden olur.¹¹

Düzenli yapılan egzersizlerde organizmanın doğal bir adaptasyonu olarak antioksidan mekanizmanın da güçlendiğini bildiren çalışmalar mevcuttur.^{12,13} Yani egzersiz hem serbest radikal oluşumuna sebep olan hem de buna karşılık antioksidan mekanizmayı destekleyen bir faktördür. Serbest radikallerin oluşumlarını engellemek ya da ortaya çıkan olumsuzlukları gidermek için var olan antioksidan mekanizma,

enzimatik ya da enzimatik olmayan farklı yapılarda birçok maddeden oluşmaktadır. Melatonin ve askorbik asit en etkili antioksidanlar arasında yer almaktadır. Egzersizden kaynaklı oksidatif stresle başa çıkmak için oksidatif stresin azaltılması ve antioksidan kapasitenin arttırılmasının gerekliliği vurgulanmış ve egzersiz yapan kişilere antioksidan takviye yapılmasının da faydalı olabileceğini belirtilmiştir.¹⁴

Melatonin, karanlıkta pineal bezden salgılanan, uyku, üreme, sirkadiyen ritim ve immünite gibi pek çok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan bir hormondur.^{15,16} Günün belirli saatlerinde salgılanmasından dolayı egzersizin yapıldığı saatler melatonin seviyeleri üzerinde etkili olabilmektedir. Egzersiz akut olarak melatonin seviyelerini değiştirmekte ve yine 12–24 saat sonra gece salgılanan melatonin seviyelerinin de değişmesine neden olmaktadır.¹⁷ Melatonin, en zararlı radikal olan hidroksil ($\text{OH}^\cdot$) radikalini ortadan kaldıran ve böylece lipid peroksidasyonunu engelleyen güçlü bir antioksidandır.¹⁸ Melatonin direkt serbest radikal süpürücüsü olarak, hem reaktif oksijen hem de reaktif nitrojen radikallerini detoksifiye eder. Ayrıca antioksidan savunma sistemlerinin aktivitesini de artırır.¹⁹

Vitamin C'nin ana maddesi olan askorbat, altı karbonlu bir laktondur ve pek çok memeli türünde karaciğerde glukozdan sentezlenir. Ancak insanda askorbik asidin (vitamin C) sentezlenmesi için esansiyel olan glukolakton oksidaz enzimi bulunmaz ve bu sebeple sentezi gerçekleşemez.^{20,21} Su bazlı ortamlarda geniş antioksidan kapasitesi ile vitamin C, lipid ortamların güçlü antioksidanı olan Vitamin E' nin antioksidan etkisini andıran bir rol üstlenerek kan ve diğer vücut sıvılarının primer antioksidan savunmasını gerçekleştirir. Askorbik asit, süperoksit ve hidroksil radikalleriyle reaksiyona girip onları temizleyen bir antioksidan olmasının yanı sıra tokoferoksil radikalinin tekrar tokoferole dönüşmesini sağlar. Bu esnada kendisi de dehidroaskorbata okside olur. Vitamin C yetersizliği durumlarında oluşan tokoferoksil radikalleri

tokoferole dönüşmek için glutatyon peroksidaz (GSH) ile reaksiyona girdiğinden hücredeki GSH miktarını azaltacaktır. Vitamin C'nin singlet oksijen süperoksit hidroksil, hidroperoksil, lipit peroksil ve lipit alkoksil radikallerini ortamdan temizleyerek antioksidan etkisini gösterdiği bilinmektedir. Lipit moleküllerinin oksidasyonu ile oluşturduğu lipit peroksitlerinin sulu ortamlarda çözünmesinin de vitamin C' nin antioksidan etkisiyle oluştuğu ileri sürülmektedir. Bazı biyolojik sistemlerde lipozomal metil linoat misellerinin oksidasyonunu baskılayan antioksidan aktivitenin de vitamin C' den oluştuğu söylenmektedir.²²

Egzersizin oluşturduğu stres durumunun farklı mekanizmalarda olumlu ya da olumsuz etkileri birçok araştırmacı tarafından temel problem olarak ele alınmaktadır. Egzersiz stresi ile ortaya çıkan serbest radikaller ve bunların etkileri de bu kapsamda değerlendirilmektedir. Bu temele dayalı olarak yapılan çalışmanın amacı, yoğun egzersiz stresi oluşturulan ratlarda melatonin ve askorbik asidin kaslarda oluşan DNA hasarı ve oksidatif stres üzerine etkilerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serbest Radikaller

Bağlarında bir veya birden çok eşlenmemiş elektron ihtiva eden molekül veya moleküler parçalar olarak tanımlanan serbest radikaller,²³⁻²⁷ insan ve hayvanlarda fizyolojik aktivitenin doğal sonucu olarak ortaya çıkan ürünlerdir.²² Serbest radikaller organizmalar tarafından hücre içinde mitokondriyal solunum zincirinde ya da hücre dışında özellikle de fagositler tarafından oluşturulur.²⁸ Bir serbest radikal 3 yolla ortaya çıkabilir;

1. Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu radikal oluşumuyla, (bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır)
2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesiyle,
3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesiyle oluşabilir.^{25,29}

Hücrelerde serbest radikallerin büyük bölümü elektron taşıma sisteminden elektron sızıntısı ile oluşur. Buna ilave olarak toksik maddeler tarafından da doğrudan veya antioksidan aktivite düşürülerek serbest radikal oluşturulur.²⁵

Serbest radikaller genellikle reaktif oksijen veya reaktif azot türleridir. Bunlar kendi aralarında radikal olanlar ya da olmayanlar şeklinde gruplandırılırlar. Radikal olan reaktif oksijen türleri; süperoksit, hidroksi, peroksi, alkoksi ve hidroperoksilerdir. Radikal olmayan reaktif oksijen türleri ise hidrojen peroksit, hipokloröz asit, hipobromöz asit, ozon ve singlet oksijendir. Radikal olan reaktif azot türleri; nitrik-oksit ve azot-dioksit, radikal olmayan reaktif azot türleri ise nitröz asit, nitrozil katyonu, nitroksi anyonu, diazot tetraoksit, peroksinitrit, peroksinitröz asit, nitronyum katyonu ve alkilperoksi nitritlerdir.³⁰

2.1.1. Serbest Oksijen Radikalleri (Reaktif Oksijen Türleri)

Canlılar için temel bir element olan oksijen, canlılığın sona erdirilmesinde de etkili faktörlerin başında gelir. Bu açıdan “iki yüzü keskin bıçak” olarak tanımlanabilen bir moleküldür.³¹ Oksijen canlıların yapısında yer almakla birlikte aerobik canlıların enerji metabolizması için de gereklidir. Oksijenin katıldığı ortamlarda bazı toksik ürünler de ortaya çıkabilir.^{26,31,32} Serbest radikaller ve oksijenin radikal olmayan türevleri birlikte reaktif oksijen türleri olarak adlandırılır.³³ Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan maddeler oksijenin kendisi, süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil radikali. ²⁵ Bu maddeler maruz kalınan süre ve miktara bağlı olarak hücre fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilerler.³⁴

2.1.1.1. Süperoksit ($O_2^{\cdot-}$)

Oksijen doğada moleküler olarak bulunan kararsız bir elementtir. Superoksit radikali oksijen molekülüne bir elektron transferi ile meydana gelir.^{25,35} Süperoksit bir serbest radikal olmakla birlikte, hidrojen peroksidin kaynağı ve geçiş metallerinin iyonlarının indirgeyicisi olmasından dolayı da önemlidir.²⁵

2.1.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Hidrojen peroksit aslında radikal bir molekül değildir. Ancak reaktif oksijen türleri içinde yer alır ve serbest radikal biyokimyasında önemli rol oynar. Moleküler oksijen çevresinde bulunan moleküllerden 2 elektron alarak veya süperoksitten bir elektron alarak peroksit'e dönüşür. Peroksit de 2 hidrojen alarak hidrojen peroksit'e çevrilir.²⁵ Hidrojen peroksit membrandan kolayca geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır. Lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidatif hasarının indüklenmesini engellemek için hızlıca hücreden elimine edilir.³⁶ Süperoksit ile kolaylıkla reaksiyona girerek hidroksil radikalini oluşturur.²⁵

2.1.1.3. Radikal Hidroksil ($\text{OH}^\bullet$)

Son derece reaktif bir oksidan radikali olup dokularda büyük hasara yol açar.³⁷ Hücre çekirdeğindeki membran bariyerleri kolayca geçmesi ve mutajenik olarak DNA'yı etkilemesinden dolayı en etkili radikaldir.³⁸ Hidrojen peroksidin geçiş metallerinin demir (Fe^{+2}) veya bakır (Cu^{+2}) varlığında fenton reaksiyonu ile indirgenerek oluşan hidroksil radikali suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması ile de meydana gelir.^{25,35}

2.1.1.4. Singlet Oksijen ($^1\text{O}_2$)

Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana gelmekle birlikte bu reaksiyonların başlamasına da sebep olan singlet oksijenin ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif O_2 molekülü olarak ifade edilir. Doymamış yağ asitleri ile tepkimeye girerek peroksil radikalinin oluşumuna ve lipid peroksidasyonun başlamasına sebep olabilir.²⁵

2.1.2. Serbest Radikallerin Hücrelerdeki Etkileri

Serbest radikallerin genel olarak membran lipidleri (lipid peroksidasyonu), proteinler, karbonhidratlar ile nükleik asitler ve DNA üzerinde etkili oldukları bilinmektedir.

Hücre zarının yapısında bulunan lipidler serbest radikallerden en çok etkilenen biyomoleküllerdir.²⁵ Lipidlerin serbest radikaller tarafından yapılarının bozulmasına lipid peroksidasyonu denir. Lipid peroksidasyonu, hücre zarının fosfolipitlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan ve böylece membran lipidlerinin yapısını değiştirerek hücre yapı ve fonksiyonlarında hasara sebep olan biyokimyasal bir olaydır.²⁹ Lipid peroksidasyonu serbest radikaller tarafından başlatılan ve kendini devam ettiren (otokatalitik) bir zincir reaksiyondur. Bu nedenle hücre için çok zararlıdır.²⁵ Oluşan her bir lipid peroksiti komşu yağ asidine saldırmakta ve lipid

peroksit ürünleri oluşturmaktadır.³⁵ Lipid peroksidasyonunda rol oynayan en önemli serbest oksijen radikali, hidroksil radikalidir.³⁹ Peroksi radikali aldehydlerin oluşumuna sebep olabilir.²⁵ Aldehydler bilinen en toksik ürünlerdir. Lipid peroksidasyonu ile oluşan ürünlerin tiobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girmeleri sonucu malonildialdehit (MDA) oluşmaktadır. MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidlere veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etki gösterir.⁴⁰

Proteinler, serbest radikal hasarına duyarlı moleküller olmalarına rağmen lipidlere göre serbest radikallerden daha az etkilenirler.²⁵ Aminoasit dizilişlerine bağlı olarak serbest radikallerden etkilenen⁴¹ proteinlerdeki oksidatif hasar, aminoasit yan zincirlerinin oksidasyonuna ve polipeptidlerin parçalanmasına neden olur.⁴² Ayrıca, kan ve yapısal proteinleri okside edebilir ve proteinlerin daha basit moleküllere parçalanmasını sağlayan sistemi yavaşlatabilir.⁴³ Protein oksidasyonu, reaktif oksijen türleri (ROT) ($\text{OH}^\cdot$, H_2O_2 gibi) ile direkt veya oksidatif stresin sekonder ürünleri ile reaksiyonu sonucu indüklenen, proteinlerin kovalent modifikasyonu olarak tanımlanmaktadır.⁴⁴ Oksidasyon sırasında proteinlerin aminoasit kaybetmesi veya parçalanması, yapısal proteinlerin veya enzim fonksiyonlarının değişimine yol açar.⁴⁵ Protein ve aminoasit oksidasyonu, protein karbonil miktarını artırır.⁴⁶

Reaktif oksijen türlerinin karbonhidratlar üzerine de etkileri vardır. Monosakkaridlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehidler oluşur. Okzoaldehidler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilir ve aralarında çapraz bağlar oluşturabilirler.²⁵ Serbest radikallerin saldırıları sonucu polisakkaritlerin depolimerize olduğu bilinmektedir.³⁵

Serbest radikallerin nükleik asitler ve DNA üzerine etkileri ilgili bölümde ayrıntılı olarak verilmiştir. (Bkz: 2.5.4.1. Oksidatif DNA Hasarı)

2.1.3. Total Oksidatif Stres Durumu (TOS)

Lipit peroksitler kararsız bileşikler olup hızlıca bozulma eğilimindedirler ve kısa zincirli alkanlar, aldehitler gibi birçok farklı ürüne dönüşebilirler. Dolayısı ile oksidatif hasar belirlemek için genelde tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) ve sitotoksik aldehitlerin ölçümleri yapılır.⁴⁷ Bu maddeler içinde genellikle lipid peroksidasyon sonucunu gösteren ürünlerinden olan melandialdehit (MDA) hesaplanmaktadır.⁴⁸ Plazma ya da serumda MDA haricinde farklı oksidan maddelerde bulunmaktadır. Bunların miktarlarını tek tek ölçerek belirlemek mümkündür. Ancak bu işlemler zaman alan, pahalı ve komplike testler ile yapılmakta olduğundan tümünün miktarını ortaya koyan total oksidatif stres durumu (TOS) ölçümleri tercih edilmektedir.⁴⁹

2.2. Antioksidan Savunma Sistemleri

Organizmada reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için antioksidan savunma sistemi olarak adlandırılan savunma mekanizmaları mevcuttur. Antioksidanların etki mekanizmaları:

1- Serbest radikal oluşumunu önlemek için;

- a) Başlatıcı reaktif türevleri uzaklaştırıcı etki,
- b) Oksijeni uzaklaştırıcı ve konsantrasyonunu azaltıcı etki,
- c) Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırıcı etki.⁵⁰

2- Oluşan serbest radikalleri etkisiz hale getirmek için;

- a) Toplayıcı Etki: Serbest O₂ radikallerini tutuma ya da daha zayıf bir moleküle dönüştürme,
- b) Bastırıcı Etki: Serbest O₂ radikallerine bir Hidrojen iyonu aktararak etkilerini azaltmak ya da inaktif hale getirmek,

c) Onarıcı Etki: Okside proteinler proteolitik enzimler tarafından, membran lipidleri ise lipazlar, acil transferazlar ve peroksidazlar tarafından ortadan kaldırılmak,

d) Zincir Kırıcı Etki: Serbest O₂ radikallerini kendilerine bağlayıp devam edecek fonksiyonlarını engellemektir.^{25,50-52}

2.2.1. Antioksidanların Sınıflandırılması

Hücrelerin hem sıvı hem de membran kısmında bulunan antioksidan moleküller endojen (doğal) ve eksojen kaynaklı yapılar olup genellikle enzim ya da enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılmaktadırlar.^{25,53}

2.2.1.1. Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz, süperoksit radikalinin toksik etkilerine karşı koruyucu bir enzimdir. Yüksek oksijen kullanımı olan dokularda aktivitesi daha fazladır ve süperoksidin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar. İnsanlarda iki tipi mevcuttur. İlki sitozolde bulunan dimerik, bakır ve çinko ihtiva eden izomer (Cu-Zn SOD) ikincisi ise mitokondride bulunan tetramerik mangan (Mn) bulunduran (Mn SOD) izomerleridir. Süperoksit dismutazın %85'i ekstrasellüler sıvı ve sitoplazmada, %15'i ise mitokondride bulunmaktadır. Her iki SOD da aynı reaksiyonu katalize eder. Oksijen kullanımı yüksek olan dokularda SOD aktivitesi de yüksektir. Böylece lipid peroksidasyonu inhibe eder.^{25,51,54}

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px, GPx)

Glutasyon peroksidaz antioksidan enzimlerin en etkin olanıdır. Hücre içi hidroperoksitlerin yok edilmesinden sorumludur.^{25,55} Hidrojen peroksidi (H₂O₂) suya çevirerek methemoglobin oluşumunu engeller. Böylece membran lipidlerini ve hemoglobini oksidan strese karşı korur.^{56,57} Glutasyon glisin, sistein ve glutamattan oluşan bir tripeptittir. Yükseltgenmesinde glutasyon peroksidaz, indirgenmesinde

glutasyon redüktaz enzimi görev almaktadır.⁵⁸ Eğer GSH-Px miktarı azalırsa hidrojen peroksit artar ve hücrelerde hasarlar meydana gelir.²⁵ Solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin de zarar görmelerini engeller. Eritrositlerde de oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. Hücrelerde glutasyon (GSH) serbest veya proteine bağlı olarak bulunabilir.⁵⁹

Glutasyon-S-Transferazlar (GST)

Toksik metabolitlerle glutasyonun konjugasyonunu katalizleyen GST toksik metabolitlerin detoksifikasyonuna yol açar.⁶⁰ Hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı görevleri vardır.²⁵ Oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarında, hücre zarında aminoasitlerin taşınmasında rol oynar.⁶¹ Başta araşidonat ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipid peroksidlerine karşı bir defans mekanizması olarak görev yaparlar. Katalitik olarak yabancı maddeleri GSH'taki –SH grubu ile bağlayarak nötralize eder ve onları suda çözünür hale getirir.²⁵

Katalaz (CAT)

Elektron donörü ihtiyacı olmayan ve hidrojen peroksidi detoksifiye eden katalaz,⁶² hidrojen peroksit ve metil/etil hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşı etkilidir ancak büyük molekülü lipid hidroperoksitleri üzerinde etkisi yoktur.²⁵

Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimidir ve süperoksidi suya çevirir.²⁵

2.2.1.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Glutasyon (GSH)

Karaciğerde sentezlenen ve birçok dokuda yüksek düzeylerde bulunan glutasyon, glutamik asid (glutamat), sistein ve glisin aminoasitlerinden oluşan bir tripeptiddir. Serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek bu maddelerin oksidatif zararlarından hücreleri korur.^{25,63,64} Proteinlerdeki –SH gruplarını redükte halde tutarak

fonksiyonel protein ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşmesini önlemede de rol oynayan glutasyon, eritrositleri, lökositleri ve göz merceklelerini de oksidatif strese karşı korur.²⁵

Beta Karoten (A Vitamini)

Çoğu insanın vitaminleri enerji kaynağı olarak görmelerine rağmen birçok vitamin adonozin trifosfat (ATP) üretim reaksiyonlarında koenzim olarak görev almalarının yanında^{65,66} antioksidan koruma mekanizmasında da yer alırlar.⁶⁶ Antioksidan moleküller arasında bulunan Vitamin A (öncüsü β -karoten) insan sağlığı bakımından önemli etkiye sahiptir.⁶⁷ A vitamininin metabolik ön maddesi olan β -karoten, singlet oksijeni bastırma ve süperoksit radikalini temizlemenin yanında peroksi radikalleri ile doğrudan eşleşerek antioksidan etki gösterir.²⁵

Alfa Tokoferol (E Vitamini)

Sadece zarlarda aktif bir antioksidan olan vitamin E,⁶⁸ zincir kırıcı antioksidan olarak görev yapar ve serbest radikalleri etkisiz hale getirir.⁶⁹ Hücresel membran fosfolipidlerinde çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikallerin etkisinden koruyan çok güçlü bir antioksidan maddedir. Serbest radikalleri stabil hale getirerek peroksidasyon zincirini kırar ve bu olgu singlet oksijenin çoğunlukla hidroksil radikaline ya da süperoksit radikaline indirgenmesi ile gerçekleştirilir.^{25,70} Mitokondri ve mikrozomlar gibi zarlı yapılar bakımından zengin hücre fraksiyonlarında bulunur ve miyokard membranlarındaki miktarı da oldukça fazladır. E vitamininin en önemli depo yeri yağ dokusudur ve en fazla miktarda ise düşük yoğunluklu lipoproteinde (LDL) bulunur.²⁵

Askorbik Asit (C Vitamini)

Birçok fizyolojik fonksiyon için hayati önem taşıyan askorbik asit insanlarda sentezlenemediği için dışarıdan alınması zorunudur. Kollajenin sentezi, karnitinin

üretimi, tirozin yıkılım reaksiyonları, safra asidi oluşumu, adrenal kortekste steroid sentezi, adrenal sentezi, demir Emilimi ve antioksidan mekanizma için gereklidir.^{71,72} Suda eriyebilir, ince bağırsaktan kolayca emilir. Başta turuncgiller olmak üzere meyvelerde ve yeşil sebzelerde bol miktarda bulunur. Askorbik asit C vitamininin meyvelerde bulunan en baskın formudur. Vitamin C çoğu dokuda ve plazmada askorbat şeklinde bulunur.^{25,73} Yapı itibariyle en basit vitaminlerden biridir ve bir şeker asidinin laktonundan oluşur.⁷⁴ Isıtılarak ya da hava basıncıyla kolayca parçalanabilir.⁷⁵ Isıya dayanıksız olmasına rağmen dondurulmaya karşı dayanıklıdır. C vitamininin bilinen bütün fizyolojik ve biyokimyasal hareketleri, elektron donörü (verici) ve dolayısıyla indirgeyici ajan olmasındandır.⁷⁶

Oksidatif patlama sonucu reaktif moleküller çevreye yayılarak zarar verebilirler. Vitamin C bu reaktif maddelerin zararlı etkilerini engeller.²⁵ Sulu ortamlarda geniş antioksidan kapasitesi ile vitamin C, lipid ortamların güçlü antioksidanı olan Vitamin E'nin antioksidan etkisini andıran bir rol üstlenerek kan ve diğer vücut sıvılarının primer antioksidan savunmasını gerçekleştirir.^{3,77} Sulu fazda bulunmasına rağmen lipid peroksidasyonunu başlatıcı radikalleri temizleyerek lipidleri ve zarları da oksidan hasara karşı korur.^{64,77} Demirin Emiliminde enzimatik olmayan bir yol ile indirgeyici rolü vardır. Midede ferri demiri indirgeyerek fenton reaksiyonunda hidrojen peroksidi kolayca etkileşebilen ferro demire dönüştürür. Bu nedenle C vitamininin oksidan etkisi olduğu da görülmektedir. Yani süperoksit üretimine katkıda bulunur. Buna karşılık güçlü indirgeyici özelliğinden dolayı güçlü bir antioksidan maddedir. Süperoksit ve hidroksil radikallerini kolayca temizler.^{3,25,77}

Melatonin

Epifiz bez, beyinde bulunan önemli bir nöroendokrin organdır.⁷⁸ Melatonin, karanlıkta epifiz bezden salgılanan, uyku, üreme, sirkadiyen ritim ve immünite gibi pek

çok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan bir hormondur.^{15,16} Melatonin sentezinin sadece epifiz bezde olmadığı söylenebilir. Epifiz bezinin çıkarılması ile dolaşımdaki melatonin düzeyleri azalmakta ancak tamamen yok olmamaktadır.⁷⁹ Diffuz nöroendokrin sisteminin bir kısmı olan Amine Precursor Uptake and Decarboxylation (APUD) hücrelerinde ve gastrointestinal kanaldaki enterokromaffin hücrelerinde küçümsenmeyecek düzeyde melatonin sentezlenmektedir.⁸⁰ Bunların haricinde solunum yolları, karaciğer, böbrek, adrenal bezler, timus, tiroit, plasenta, mast hücreleri gibi nöroendokrin karakterde olmayan hücrelerde ve natural killer hücreler ile eozinofilik lökositlerde de melatonin tespit edilmiştir.⁸¹ İnsanlarda karanlık başladığında melatonin seviyesi yükselmeye başlar. Gece yarısından sonra (02.00-04.00) pik seviyesine ulaşır ve sonra giderek düşer.⁸² Salınımının gece yükselmesi sırasında yapılan egzersiz melatonin seviyelerini baskılamaktadır.^{83,84}

Melatoninin endokrin ve sirkadiyen ritm üzerine bilinen etkilerinden başka, in vivo ve in vitro antioksidan etkiye de sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Hem reaktif oksijen hem de reaktif nitrojen türlerini detoksifiye eden melatonin indirek olarak da dokularda antioksidan enzim kapasitesini uyarak antioksidatif savunma sistemlerinin aktivitesini artırır.^{19,85}

Melatonin lipofilik olduğundan dolayı hücrenin neredeyse bütün organellerine ve çekirdeğine ulaşabilir ve kan-beyin bariyerlerini de kolayca geçebilir. Böylece antioksidan olarak geniş bir alanda aktivitesini gerçekleştirmiş olur. Melatonin çok yüksek dozlarda ve uzun süre kullanılabildiği gibi toksik etkisi yoktur.²⁵

Melatoninin antioksidan olarak üç farklı etki şekli olduğu bildirilmiştir.⁸⁶

1. Direkt Antioksidan Etki: HO⁻, H₂O₂, O₂, HOCl (hipoklorik asit), NO (nitrik oksit), ONOO⁻ (peroksinitrit) gibi oksidatif strese yol açabilen serbest radikalleri detoksifiye eder,

2. Antioksidan Enzim Aracılı Etki: SOD, GPX, glutatyon redüktaz (GR), glukoz 6-fosfat dehidrojenaz ve glutamilsistein sentetaz gibi bazı antioksidan enzimlerin gen ekspresyonlarını ya da aktivitelerini artırır ve bu yolla oksidatif stresi baskılar,

3. Prooksidan Enzim Aracılı Etki: Bazı prooksidan enzimleri inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azaltır ve bu yolla da antioksidan sistemi destekler.⁸⁶

Melatonin DNA'yla birlikte membran lipidlerini ve muhtemel sitozolik proteinleri oksidatif hasara karşı korumada etkilidir.⁸⁷ Hücre çekirdeğine girebilme özelliği onun DNA'yı oksidatif hasardan koruması bakımından diğer antioksidanlara oranla çok daha etkili kılmıştır. Ayrıca kansere sebep olan safrol'un DNA üzerindeki olumsuz etkisini de önler.²⁵

Enzimatik Olmayan Diğer Antioksidanlar

a) Ürat: Plazma konsantrasyonunda hidroksil, süperoksit, peroksi radikalleri ile singlet oksijeni temizleyici ve C vitamininin oksidasyonunu engelleyici etkiye sahiptir.

b) Sistein: Süperoksit ve hidroksi radikallerinin toplayıcısıdır.

c) Albumin: Lipidhidroperoksid (LOOH) ve Hipoklorik asit (HOCl) radikallerinin toplayıcısıdır.

d) Bilirubin: Süperoksit ve hidroksil radikallerinin toplayıcısıdır.

e) Seruloplazmin: Ferro demiri (Fe^{2+}) ferri demire (Fe^{3+}) yükseltgeyerek fenton reaksiyonu ve böylece serbest radikal oluşumunu inhibe eder.

f) Transferrin ve Laktoferrin: Dolaşımdaki serbest demiri bağlarlar.

g) Ferritin: Dokudaki demiri bağlar.

h) Ebselen: Selenyumlu bir bileşiktir. Glutatyon peroksidaz aktivitesini güçlendirir. Ayrıca lipoksijenaz yolunu inhibe eder.²⁵

2.2.2. Total Antioksidan Durum (TAS)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, oluşan oksidatif strese karşı kompleks bir antioksidan sistemine sahiptir. Serbest radikallerin organizmanın farklı b6lgelerinde oluşması antioksidan maddelerinde t6m organizmaya dağıtılması gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu nedenle antioksidanların t6m v6cuda taşınmasında kanın çok 6nemli bir fonksiyonu vardır.^{88,89}

Genellikle sinerjist olarak çalışan antioksidanlar plazmada birbirleri ile etkileşim içinde bulunurlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu durum, glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferol6n yeniden aktifleşmesini sağlaması 6rneği ile açıklanabilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir.⁹⁰

Organizmayı serbest radikallerin etkilerinden korumakta g6revli olan antioksidanların 6l6m6 organizmanın herhangi bir antioksidan madde eksiki olup olmadikiını tespit etmekte 6nemlidir. Bu nedenle farklı maddelerin miktarını belirleyecek çeşitli 6l6m y6ntemleri geliştirilmiştir.

Bazı antioksidan molek6llerin d6zeylerini belirlemek değerli bilgiler verebilir. Ancak toplam antioksidan durumunun tayini, t6m antioksidanlar için genel bir g6sterge sağlar.⁹¹ Antioksidanların tek tek 6l6lmesi, çok zaman ve emek alan karmaşık y6ntemler gerektirir.⁴⁹ Total antioksidan durum ya da total antioksidan kapasite, plazma ve v6cut sıvılarında, i ya da dış kaynaklı olarak var olan antioksidanların t6m6n6n toplam eylemini ifade eder ve 6l6lebilir antioksidanların basit toplamından ziyade, birleşik bir parametredir.⁹² Total antioksidan kapasitenin 6l6m6, antioksidanların tek tek 6l6m6nden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu y6zden kandaki antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok, bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite 6l6m6 yaygınlaşmaktadır.⁹⁰ Geliştirilen

TAS ölçüm metoduyla enzimatik ve nonenzimatik antioksidanların durumu tespit edilebilmektedir. Son zamanlarda belirlenmiş ve geliştirilmiş olan total antioksidan cevap ölçüm metodu tüm antioksidanların toplam antioksidan özelliklerini yansıtabilmektedir.⁹³ Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmada bulunan bilirubin, transferin ve seruloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini ve serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlardan gelmektedir.⁹⁴

2.3. Oksidatif Stres

Organizma doğuştan kazandığı çok hassas bir donanımla vücuttaki fizyolojik aktivitenin doğal ürünü olan serbest radikalleri “oksidan-antioksidan denge” olarak tanımlanabilecek bir çizgide tutmaya çalışır.²² Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı arasındaki denge durumuna oksidatif denge de denilebilir.⁵³

Oksidatif stres, serbest radikal oluşumu ile organizmanın bunlara karşı korunma yeteneği olan antioksidan savunma mekanizmasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması olarak ifade edilebilir.^{95,96} Yani reaktif oksijen türlerinin aşırı birikmesiyle bunları inaktif hale getiren sistemin fizyolojik kapasitesini aştığı durumdur.^{42,97}

2.4. Egzersiz ve Fiziksel Aktivite

Gerek egzersiz gerekse fiziksel aktivite birçok kişi tarafından farklı şekillerde tanımlansalar da genel olarak aynı tanımlar her ikisi içinde geçerlidir. Zorba ve Saygın’a göre fiziksel aktivite, iskelet kaslarının kasılmasıyla vücudun hareketi sonucunda oluşan enerji harcamasıdır.⁹⁸ Çetin ve Flock egzersizi, morfolojik değişikliklere yol açmayan ve performans artışı hedefine yönelik hareket süreçlerinin sistematik olarak tekrarlanması,⁹⁹ Johnson ise iskelet kas aktivitesinde artış olarak tanımlanan ama kas aktivitesinden daha çok fizyolojik yanıt içeren ve diğer

sistemlerdeki değişiklikleri koordine eden bir süreç olarak tanımlamışlardır.¹⁰⁰ Egzersiz, fiziksel aktivitenin alt sınıfı olarak kabul edilir. Planlı yapılandırılmış, istemli, fiziksel uygunluğun bir ya da bir kaç unsurunu geliştirmeyi amaçlayan sürekli aktivitelerdir.¹ Yani kısaca fiziksel aktivite plansız, egzersiz ise planlı ve amaca uygundur.¹⁰¹ Kısaca sağlık, müsabaka, fiziksel uygunluk v.b. gibi bir amaca yönelik ve uygulaması önceden planlanmış fiziksel aktiviteleri egzersiz olarak nitelendirebiliriz.

2.4.1. Stres ve Egzersiz Stresi

Canlılığın devamı için organizma içeriden ya da dışarıdan gelecek olumsuz etkilerden zarar görmemek amacı ile bir tepki mekanizması ile çalışır. Bu olumsuz etkiler fiziksel ya da psikolojik olabilirler. İşte bu etkiler “stres” olarak ifade edilmektedir. Selye stresi, "vücuda yüklenilen herhangi bir özel olamayan isteme karşı, vücudun tepkisi" olarak tanımlamaktadır.¹⁰² Homeostatik sınırlar içinde biyolojik denge durumundaki insan varlığı iç ya da dış çevreden gelen bir stres uyandırıcının etkisiyle karşılaştığında fizyolojik veya psikolojik nitelikte bir savunmaya geçerek tepkiler verir.¹⁰³ Kehlet ve Holte strese yanıtı, çeşitli zararlı uyaranlar tarafından başlatılan ve bu uyarılara karşı vücudun homeostazisini sağlamayı amaçlayan bir seri otonom, nöroendokrin, metabolik ve immün yanıtların bir bütünü olarak ifade etmişlerdir.¹⁰⁴

Egzersiz bir fiziksel stres kaynağıdır.^{2,105,106} Vücudun karşılaştığı normal streslerden hiçbirini ağır egzersiz stresi kadar veya ona yakın olamaz. Ağır egzersiz uzun süreli devam ederse öldürücü bile olabilir. Spor fizyolojisinde başlıca sorun vücuda hangi sınırlara kadar stresin uygulanabileceğidir.¹⁰⁷ Aşırı fiziksel aktivite temel organ ve sistemlerde hasar oluşturabileceğinden dolayı egzersiz ile birlikte vücutta bu strese cevap verecek mekanizmalar da devreye girerler.

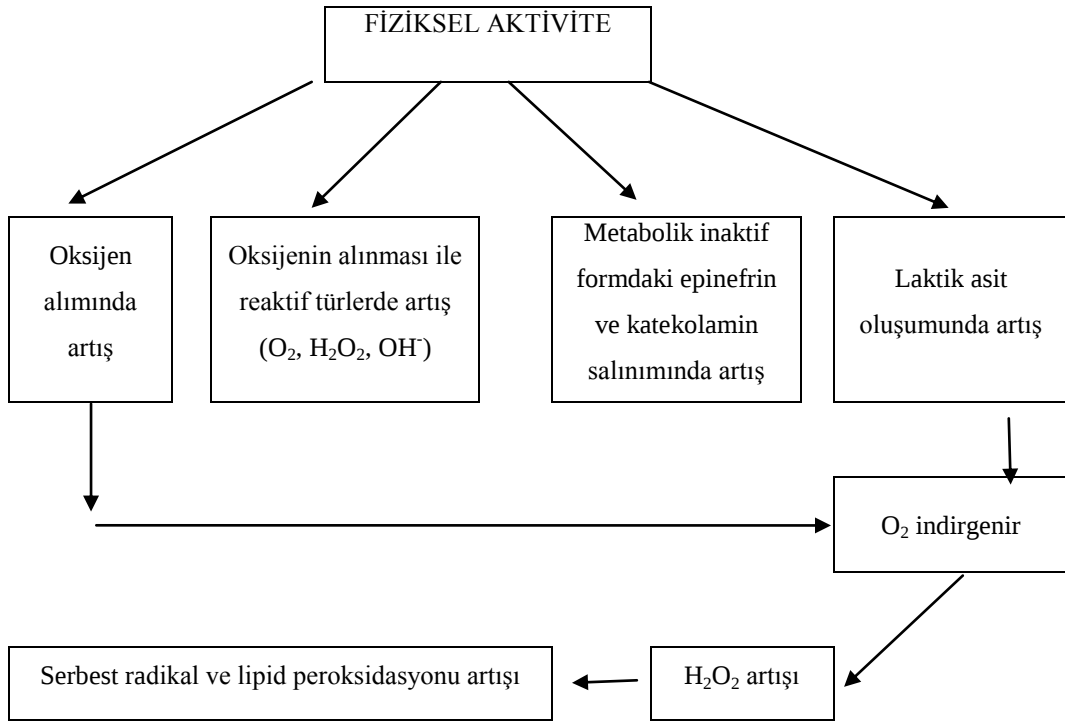
2.4.2. Egzersizde Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

Sportif çalışmalar ile beraber dokuların oksijen gereksinimi artar ve bununla birlikte vücuda alınan oksijenin de artması gerekir.¹⁰⁸ Kaslarda fiziksel egzersizle O₂ tüketimi % 35-40' lardan %95' lere artabilir.¹⁰⁹ Aerobik egzersiz sırasında O₂ tüketimi vücutta toplam 10-20 kat artarken, iskelet kasında 100-200 kat artmaktadır.¹¹⁰

Egzersizle birlikte artan oksijen miktarına paralel olarak organizmada reaktif oksijen türlerinin de artması beklenmektedir. Egzersiz sonucunda, reaktif oksijen türleri ve antioksidanlar arasında oksidatif stres olarak adlandırılan bir dengesizlik oluşur.¹¹¹ Egzersiz sırasında oluşabilecek oksidatif hasarın boyutu sadece serbest radikal üretimi ile değil aynı zamanda antioksidanların savunma kapasitesi tarafından da belirlenmektedir.¹¹²

Serbest radikallerin oluşumuna neden olan endojen faktörlerin başında egzersiz gelir. Özellikle yoğun egzersizle birlikte organizmada oksijen türevi radikallerin oluşumu artar. Mitokondride elektron transport zincirinde elektron akışının hızlanması ve elektron sızıntısı, şiddetli egzersizle birlikte hipoksi (oksijen yetersizliği) sonucu ksantin oksidaz aktivitesinin artması, katekolamin konsantrasyonundaki artışla birlikte otooksidasyonun artması, lokal inflamasyon, transferrinden demirin serbest hale geçmesi ve antioksidan tüketimi gibi faktörler radiksal oluşumunun artmasına sebep olmaktadır.^{113,114} Sportif yüklenmeler esnasında diğer bir serbest radikal üretim mekanizması da hemoglobin ve miyoglobinden kaynaklanır.¹¹⁵ Hemoglobin ve miyoglobinin otooksidasyonu sırasında serbest radikaller ortaya çıkar. Mitokondrial durumun aksine, hemoglobinlerden reaktif oksijen türlerinin üretimi, sportif yüklenmelere bağlı kapiller ve venöz kanda parsiyel oksijen basıncının zalmasıyla artabilir.¹¹⁶

Egzersizde serbest radikallerin potansiyel zararları egzersizin şiddetine bağlıdır. Fiziksel aktivitenin, şiddet ve süresiyle orantılı olarak metabolik süreçleri ve oksijen tüketimini artırarak daha fazla serbest radikal oluşumuna neden olabildiğini belirtilmiştir.^{16,33,117-119} Maksimal egzersizde süperoksit anyon radikaller (O_2^-) ve hidrojen peroksitin (H_2O_2) oldukça arttığı ve bunların dokuda lipid peroksidasyonuna, enzimlerin inaktivasyonuna, hücre zarı ve DNA'da değişikliklere neden olduğu görülmektedir.¹²⁰



Şekil 2.1: Egzersize bağlı oksidatif stres ve serbest radikal oluşumu.¹¹²

2.4.3. Egzersizde Antioksidan Aktivite

Düzenli egzersiz, akut egzersiz etkisiyle oluşan oksidatif stresi azaltmak için adaptasyona neden olabilir. Bu adaptasyon yeterli şiddet ve sürede tekrarlanan egzersizlerin biriken etkilerinin sonucu olarak meydana gelir. Yani aerobik antrenmanlar egzersizin neden olduğu oksidatif stresi baskılayanın yanında antioksidan

üretimini de uyarır.^{42,121} Belirli şiddette ve düzenli olarak yapılan egzersiz antioksidan savunmayı kuvvetlendirebilir,¹²²⁻¹²⁵ reaktif oksijen türlerinin neden olduğu lipid peroksidasyonuna karşı direnci artırır, oksidatif proteinleri ve DNA hasarını azaltır.¹²⁶ Yine düzenli yapılan fiziksel aktivitelerin süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırmak suretiyle oksidatif stresin zararlı etkilerini ortadan kaldırdığı bildirilmiştir.¹²⁷

Farklı egzersiz tiplerinin farklı seviyelerde oksidatif hasarla sonuçlandığı bilinmektedir. Akut egzersiz beyin koenzim-Q 10, karaciğer sistein, sistin ve kas askorbik asit seviyelerinde azalmaya, kalp GSH ve askorbik asit seviyelerinde artışa neden olur.¹²⁸

Egzersiz sırasında üretilen reaktif oksijen türlerine karşı ilk savunma hattını SOD, CAT ve MDA sağlandığından egzersizin direkt olarak bu enzimleri etkileyebileceği düşünülmektedir.¹²⁹

2.5. Nükleik Asitler

İlk olarak 1869 tarihinde Friedrich Miescher tarafından genetik bilgilerin taşıyıcısı olarak kanıtlanan ve “Nüklein” olarak adlandırılan, daha sonra 1889’da Richard Altmann tarafından “Nükleik Asit” olarak adlandırılan bu madde nükleotid dizilerinden oluşan makro moleküllerdir.¹³⁰ Bütün canlı hücrelerde ve virüslerde bulunurlar.¹³¹

Genetik bilgiler nükleik asitler içinde saklanır. Nükleik asitlerin RNA (ribonükleik asit) ve DNA (deoksiribonükleik asit) olmak üzere iki yapısal şekli vardır.^{130,132} Yapılarında fosfat, şeker ve dörder adet organik baz molekülleri üçlü birimler halinde bulunur. Bunlar; DNA’da Adenin (A), Timin (T), Guanin (G) ve Sitosin (C), RNA’da ise Adenin (A), Urasil (U), Guanin (G) ve Sitosin (C)’dir.

Nükleotidler DNA'nın yapısı dışında farklı görevlerde de bulunurlar. En çok bilinen nükleotid, kimyasal enerji taşıyıcısı olarak bilinen adenosin trifosfattır (ATP).¹³⁰

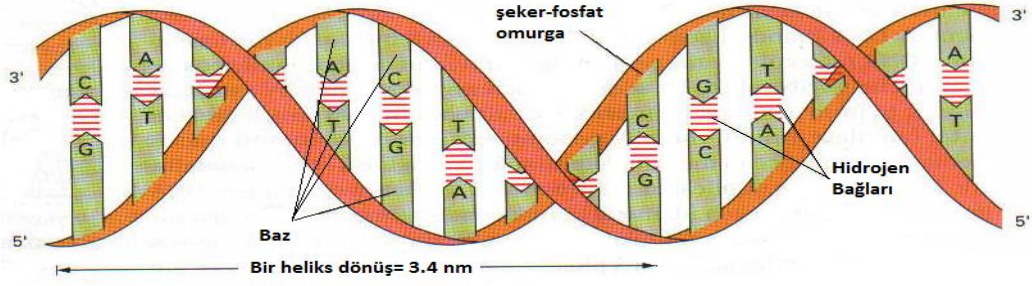
2.5.1. Ribonükleik Asit (RNA)

RNA'lar ribonükleotitlerin birbirine bağlanması ile meydana gelen tek zincirli nükleik asitlerdir. Boyları DNA'dan daha kısadır. Prokaryotik ve ökaryotik tüm hücrelerde bol miktarda bulunan RNA'nın üç türü vardır. Bunlar; haberci (messenger) RNA (mRNA), ribozomal RNA (rRNA) ve transfer (taşıyıcı) RNA (tRNA).¹³³ RNA bir çok önemli biyolojik olay için gereklidir. mRNA, protein sentezi için kalıplık eder, DNA'daki bilgiyi protein sentez yeri olan ribozomlara taşır, rRNA ribozomun en önemli kısımlarını oluşturur, stoplazmada serbest halde bulunan ve her amino asit için spesifik olan tRNA'lar ise protein sentezinde kullanılmak üzere amino asitleri kendilerine bağlayarak ribozomlara taşırlar.¹³⁴

2.5.2. Deoksiribonükleik Asit (DNA)

Genetik bilginin depeolandığı molekül olan¹³⁵ DNA'nın yapısı ilk olarak 1953 yılında Watson ve Crick tarafından açıklanmıştır. DNA'da yer alan ve ester bağları ile birbirine bağlanmış fosfat ve şeker moleküllerinin oluşturduğu ana yapı bir DNA ipliği (polimer- zincir) olarak kabul edilirse, DNA birbirine antiparalel uzayan ve iki iplikten oluşan heliks (yay ve sarmal) şeklinde kıvrılmış bir yapıya sahiptir.^{130,131}

Röntgen differaksiyon ve DNA kristal yapı araştırmalarında DNA'da A, B, C ve Z harfleri ile simgelen çeşitli yapıları görülmüştür. Watson ve Crick tarafından ortaya konan B yapısıdır. DNA'nın yapısında yer alan bazlar hidrojen bağları ile ikişerli olarak eşleşirler. Her zaman Adenin Timinle (A=T) iki hidrojen bağı ve Sitosinde Guaninle (C≡G) üç hidrojen bağı ile eşleşirler.¹³⁰



Şekil 2.2: DNA'nın yapısı

2.5.2.1. DNA'nın Hücrede Bulunduğu Yerler

Çekirdeksiz (Prokaryot) hücrelerde, özellikle bakterilerde DNA nükleoid olarak adlandırılan bir bölgede, yumak şeklinde sarılmış iplikçikler ya da sabun köpüğü şeklinde bulunur. Çekirdekli hücrelerde (Ökoryot) esas DNA çekirdeğin içinde farklı kromozomlarda tek tek DNA molekülleri şeklinde bulunur. Bunun yanı sıra Sitoplazmik DNA ve Mitokondriyal DNA'larda mevcuttur.¹³⁶

2.5.2.2. DNA'nın İşlevleri

Kalıtım materyali olarak DNA'nın işlevleri genetik kodun (bilgi) içerilmesi, kendini sentezleyebilme (replikasyon-eşleyebilme) ve protein sentezi (translasyon-heterosentez) olarak sıralanabilir.¹³⁰

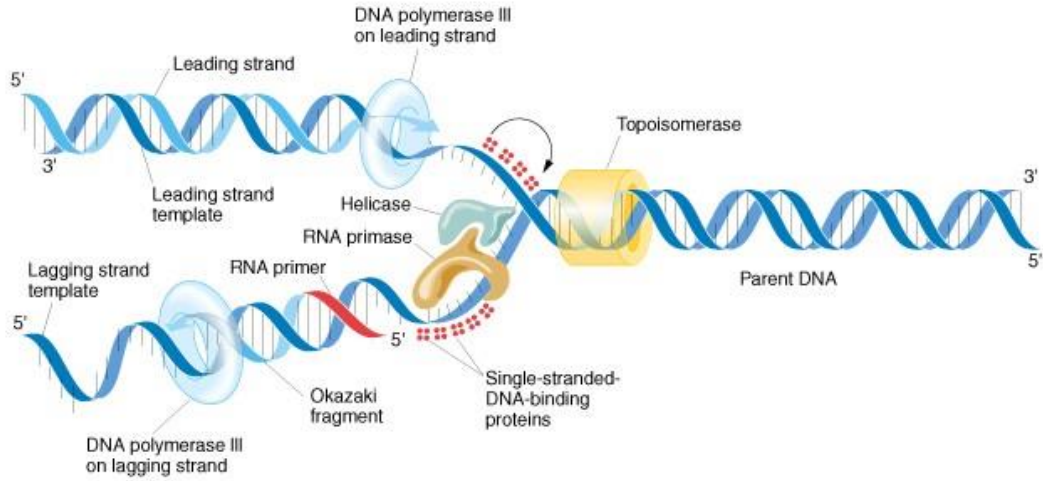
Genetik Kod (Şifre-Bilgi)

Gen, kalıtımın bilgi depo ünitesidir.¹³⁵ Bir bilginin protein sentezinde kullanılabilmesi için ribozomlara iletilmesi gerekir. Bunun için genetik bilgiyi nükleotid dizilişleri biçiminde barındıran bir mRNA molekülü sentezlenir ve bu olaya “Transkripsiyon” denir. mRNA kopyaladığı genetik bilgiyi sitoplazmaya iletir.¹³⁰ mRNA ribozomla birleşerek bilginin bir protein molekülü halinde çevrilmesini sağlar.¹³⁵ Genetik kod, DNA çift sarmalında nükleotid dizilişine göre şifrelenmiştir.¹³⁰ Harfler halinde betimlenen mRNA moleküllerini oluşturan ribonükleotit bazları kullanılarak, doğrusal olarak yazılır. Her kelime “Kodon” diye adlandırılan üç

ribonükleotit harfinden oluşur. Şifrede başla ve dur sinyalleri bulunur. Bazı kodonlar translasyonu başlatmak bazıları ise durdurmakla görevlidirler.¹³⁷ Genetik bilginin hücreden hücreye aktarılması mitoz bölünme ile olur. Hücre bölünme döngüsü olarak adlandırılan bir dizi tekrarlayan olaylar serisiyle büyüyüp çoğalırlar. Nesilden nesile aktarım ise mayoz bölünme sonucunda üretilen gametler (eşey hücreleri) aracılığı ile gerçekleşir.¹³⁰

DNA Replikasyonu

DNA Replikasyonu, bir DNA molekülünün kendini sentezleyerek ebeveyn moleküle benzer yeni bir moleküler kopyasını oluşturmasıdır.^{130,138,139} DNA replikasyon yaparken her iki kol birbirinden ayrılır ve her kol kendini tamamlayarak yeni bir zincir meydana getirir. Bu şekilde iki ayrı heliks ortaya çıkmış olur.¹³⁶

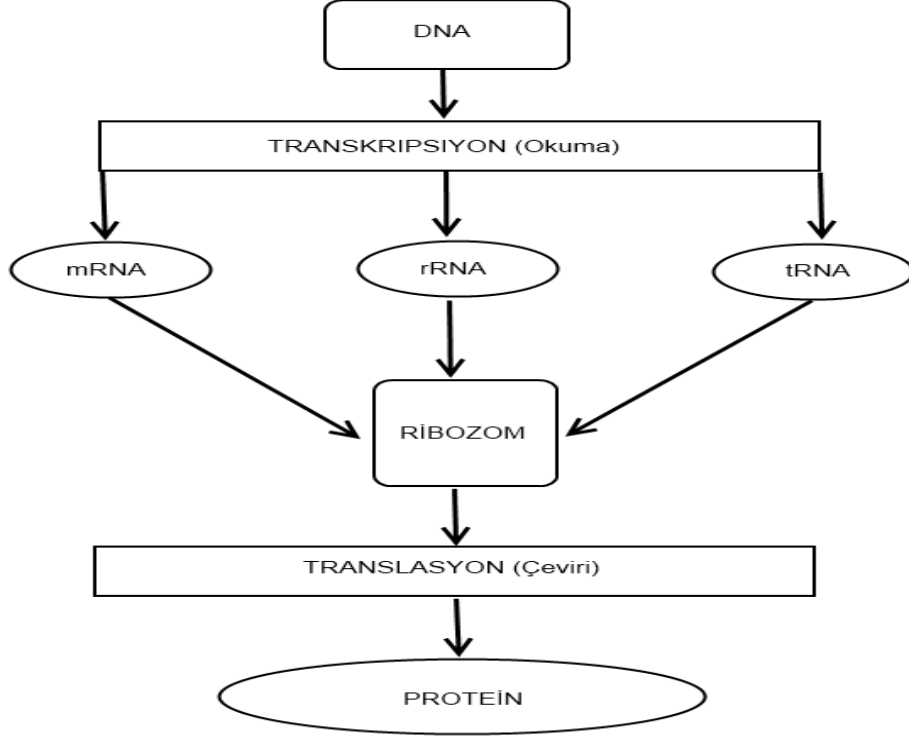


Şekil 2.3: DNA replikasyonu.

Protein Sentezi (Heterosentez)

Proteinler vücudun tüm yapısını oluştururlar. Hormonlar, enzimler, antikorlar ve kan molekülleri de protein yapılarıdır.¹⁴⁰ Bir canlının fizyolojik mekanizmalarını çalıştırıp yaşamını sürdürmesi protein sentezi ile olur.¹³⁰ Protein sentezinde DNA ve RNA birlikte rol alır. Protein sentezinde görevli üç önemli RNA vardır. Bunlar genetik bilgiyi kopyalayan ve sitoplazmada ribozomlara ileten mRNA, proteinler ile birleşerek

ribozomları oluşturan rRNA ve sitoplazmada proteinogen aminoasitlerini bağlayarak, ribozomlardaki protein sentezinde doğru pozisyona takılmalarını sağlayan tRNA'dır.¹³⁰ DNA'dan RNA, RNA'dan protein sentezlenir.¹³⁷ Genetiğin ana kuralı olarak bu işleme santral dogma denir.¹⁴¹



Şekil 2.4: Hücrelerde DNA, RNA ve proteinleri içeren bilgi akışı.¹³⁷

2.5.3 Kromozomlar

DNA ve buna bağlı proteinlerden oluşan kromatin, hücre bölünmesi sırasında kromozom denilen kısa, kalın büküntülü iplikler durumuna gelirler. Kromozomlar kalıtsal özellikleri hücreden hücreye aktarırlar.¹⁴² İlk defa 1840 yılında botanikçi Hofmeister tarafından görülmüş ve 1888 yılında Waldeyer tarafından “Kromozom” ismi verilmiştir.¹³⁶ Kromozomların sayıları ve boyutları her türün kendine özgüdür.^{130,136}

Bir kromozomun yapısında milyonlarca gen bulunur. Kalıtsal özellikler gen denilen bu yapılar tarafından belirlenir. Genler DNA'dır ve bütün hücre işlevlerini denetlerler.¹⁴²

2.5.4. DNA Hasarı ve Mutasyonlar

DNA kromozomlar içerisinde proteinlerle çevrilmesine rağmen, moleküler hareketlerden ya da dış koşullardan dolayı bozulmalar meydana gelir.¹³⁶ Bozulmalar eğer onarılamaz ise mutasyonlar meydana gelir. Mutasyon, canlı bir organizmanın genlerinin ve kromozomlarının sayısını veya yapısını etkileyen, kendiliğinden (spontan) ya da değişik maddeler tarafından (suni) oluşan değişikliklerdir.¹³⁹ Yani canlılarda gen rekombinasyonunun dışındaki nedenlerle meydana gelen kalıtsal değişikliklere mutasyon adı verilir. Mutasyon terimi geniş anlamda kromozom yapısı değişmelerini, kromozom sayısı değişimlerini ve genlerin yapısındaki fiziksel ve kimyasal değişimleri ifade etmektedir. Spontan mutasyonlar bütün hücrelerde meydana gelebilir. Suni (deneysel) mutasyonlar ise organizmanın mutajenik bir ajana veya bir mutajen maddeye maruz kalmasıyla oluşturulur. DNA molekülü bazı iç ve dış etkenlerin bozucu ve yıkıcı etkileriyle karşı karşıya kalabilmektedir. Spontan gen mutasyonlar; DNA kopyalama hataları, kopyalama sırasında oluşan çerçeve kayması (Frameshift) ve kimyasal değişimlerdir. Suni gen mutasyonlar ise radyasyon, kimyasal mutagenler (sigara, endüstriyel atıklar, gıda koruyucular v.b), baz analogları, baz değiştirici mutagenlerinitroz azot, alkilenmiş maddeler ve baz ekleyici-çıkarıcılarıdır. Kromozom mutasyonları ise kromozomun parçalarının yeniden düzenlenmesi, tek kromozomların sayısı ve kromozom gruplarında meydana gelen değişimlerdir.¹³⁵ Mutasyonlar gen ve genomdaki nükleotit değişiminin çeşitine ve yerine bağlı olarak organizmalar üzerinde etkilidir.¹⁴³

Zincirin bir tarafındaki harf veya parça kaybı, karşısındaki komplementeri tarafından özel bir enzim sistemiyle onarılır. Buna rejenerasyon denir.¹³⁶ Organizmalar mutasyonlara karşı hata-okuma (proofreading) ve yanlış eşleşme (mismatch) onarımı, replikasyon sonrası onarım (post-replication) ve SOS onarım sistemi, fotoreaktivasyon

onarımı, baz ve nükleotid kesip çıkarma (eksizyon) onarımı, insanlarda xeroderma pigmentosum ve nükleotid kesip çıkarma onarımı, ökaryotlarda çift-zincir kırık DNA onarım sistemleri kullanılır.¹⁴³ DNA zincirinin karşılıklı iki tarafında da mutasyon olarak adlandırılan bozulma olursa bunun onarımı imkânsızdır.^{136,144}

2.5.4.1. Oksidatif DNA Hasarı

DNA hasarı reaktif oksijen türleri ile indüklenen hücresel modifikasyonların en ciddi olduğu düşünülmektedir.³⁶ DNA'nın her bir parçası, serbest oksijen radikallerinin saldırılarına karşı kolay bir hedeftir.^{9,145,146} Reaktif oksijen türleri DNA ipliklerinin ayrılmasına sebep olur ve temel onarıma zarar verir.¹⁴⁷ Bu hasarların çok az bir kısmı doğal olarak meydana gelmektedir.¹⁴⁸ İnsan vücudunun her hücresinde DNA'nın günde 10^3 kez oksidatif hasara maruz kaldığı öne sürülmüştür.¹⁴⁹

Reaktif oksijen türleri normal oksidatif metabolizmanın bir parçası olmasının yanında aşırı üretildiklerinde DNA hasarına sebep olabilirler.^{149,150} Farklı ROT farklı yollardan DNA hasarlarına neden olurlar. DNA molekülü en çok hidroksil radikale karşı duyarlıdır.³⁵ Hidroksil radikali DNA'daki deoksiriboz ve dört bazdan herhangi birine bağlanarak farklı reaktif ürünlerin oluşmasına yol açar.^{25,41} Eğer hidroksil radikali DNA'nın yakınında meydana gelirse pürin ve pirimidin bazlarına atak yapar ve mutasyonlara sebep olur. Hidroksil radikali, nükleik asitlerde doymuş karbon atomlarından hidrojen çıkarır veya çift bağlara katılma tepkimeleri ile sonuçlanan tepkimelere girer.¹⁵¹ Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklı hidrojen peroksit, membranlardan kolayca geçerek hücre çekirdeğine ulaşır ve DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hücre ölümüne sebep olur.²⁵ Singlet oksijenin (1O_2) nükleik asitlerle tepkimeye girme yeteneği daha sınırlıdır.¹⁵¹ Singlet oksijen guanine spesifik bağlanarak hasar oluşturur.⁴¹ Süperoksit anyonu güçlü bir oksitleyici olduğundan guanin gibi yüksek elektron yüklü yoğunluklu bölgeler içeren moleküllerle daha kolay tepkimeye

girer.¹⁵¹ İyonize edici radyasyon kaynaklı serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve hücre ölümüne yol açarlar.^{25,152} Ayrıca, yüksek oksijen konsantrasyonu, otooksidasyona uğrayan kimyasallar (dihidroksifumarat, dopamin, L-DOPA, noradrenalin, adrenalin), ksantin oksidaz ve substratları DNA'da oksidatif hasar yapan başlıca etkenlerdir.¹⁴⁹

DNA'da oksidatif hasar ile ilk oluşan lezyon dal kırıklarıdır.¹⁵³ Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da, tek ve çift dal kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları, şeker hasarı veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanma olabilir.^{153,154}

DNA'da oksidatif hasarın oluşumu iki hipotez ile açıklanmıştır. Bunlar; "Fenton Kimyası Hipotezi" ve "Nükleaz Aktivasyonu Hipotezleridir". Fenton kimyası hipotezine göre OH⁻ radikalleri DNA'ya saldırarak hasar oluşturur. O₂ gibi H₂O₂'de doğrudan DNA'da hasar yapmaz. OH radikalinin DNA üzerine etkili olabilmesi için DNA'da veya çok yakınında oluşması gerekmektedir. Nükleaz aktivasyonu hipotezinde ise oksidatif stres, sitozolik Ca²⁺ iyon konsantrasyonunda büyük bir artışa neden olarak nukleusdaki Ca²⁺ bağımlı endonukleazları aktive etmekte ve DNA'nın fragmentasyonuna neden olmaktadır. Nükleaz aktivasyonu DNA bazlarında kimyasal değişikliklere neden olmamaktadır.¹⁵⁵

Oksidatif DNA hasarı, toksik etkenlere bağlı olarak, seviyesinde artış eğilimi olan, hücrel metabolizmanın kaçınılmaz bir sonucudur. 20'den fazla baz lezyonu tanımlanmış olmasına rağmen en dikkat çeken 8-oxo-2'deoxyguanosine'dir.¹⁵⁴

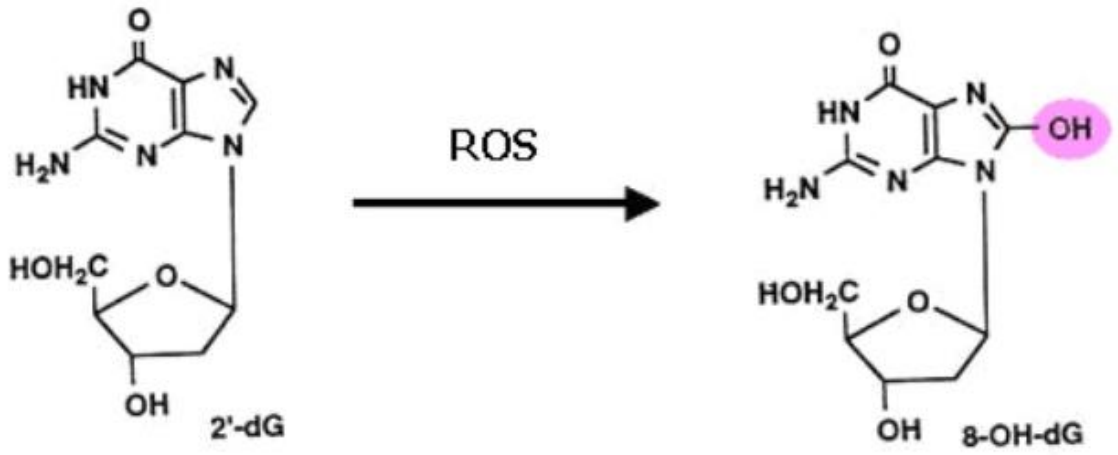
8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin (8-OHdG) Oluşumu ve Önemi

8-Hidroksi guanin (8-OHGua) deoksiriboz'a bağlanmış hali olarak bir modifiye nukleoziti olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG),¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ ekzonukleazlar olarak adlandırılan enzimlerin okside olmuş DNA'yı onardığında ekstrakte edilen bir baz modifikasyonudur. DNA oksidasyonunun bir göstergesi olan¹⁵⁹ 8-OHdG çok yaygın

olarak meydana gelen bir baz hasar ürünü olduğundan oksidatif DNA hasar indeksi olarak kabul edilmiştir.¹⁶⁰ Oksidasyonda bir hidroksil radikali, guanin molekülünün 8. pozisyonuna eklenir ve oksidasyonla değişikliğe uğratılmış DNA'nın serbest radikal lezyonlarından biri olan 8-OHdG oluşur.¹⁶¹ Oksitlenmiş DNA nükleozidi olan 8-OHdG, bilinen en iyi oksidatif DNA hasar ürünüdür.¹⁶²

Cu^{+2} iyonları DNA'da G-C'den zengin bölgelerde yüksek oranda bulunmasından dolayı oksidatif hasara en fazla maruz kalan baz guanindir.¹⁶³ Bu iyonların polianyonik karakterde olan DNA'nın özellikle guanin bazlarına yüksek afinite ile bağlandığını ve H_2O_2 ile etkileşime girerek DNA hasarını başlattığı bildirilmiştir. Oluşan hasar, vücuttaki onarım sistemi tarafından tamir edilir.^{164,165} Fakat ROT üretiminin artmış olduğu durumlarda kanda ve dokulardaki 8-OHGua miktarı yüksek oranda tespit edilebilir. Reaktif oksijen türlerinin üretiminin artmasına sebep olan tüm etkenler, 8-OHdG oluşumuna yani oksidatif DNA hasarına katkıda bulunur.^{153,154}

Guaninin oksidasyonu sonrasında oluşan 8-OHdG, özellikle idrar ve beyaz kan hücrelerinde görülür.¹⁶⁶ Oldukça düşük güvenilir metodlarla ölçülebildiğinden dolayı, analitik bakış açısı 8-OHdG ölçümü için çok önemlidir.^{167,168} Kan, idrar ve doku'da 8-OHGua'i ölçmeye yönelik olarak pek çok yöntem vardır. Bunların başlıcaları arasında HPLC, tek hücre jel elektroforezi (Comet assay), P post-labelling ve ELİSA'dır.^{9,155,169-171} 8-OHdG oldukça düşük miktarlardaki oksidatif DNA hasarını belirleyebilmekte ve yüksek basınç sıvı kromatografisi (HPLC) ve elektrokimyasal detektör sistemlerinde gösterilebilmektedir.¹⁷²



Şekil 2.5: Oksidatif DNA hasarının belirteci olan 8-Hydroxy-deoxyguanosine(8-OHdG)

3. MATERYAL VE METOT

Bu araştırma Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı (HADYEK) tarafından 26.10.2011 tarih ve 79 nolu kararı ile Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından 16.11.2011 tarih ve 2011.5.1/2 nolu kararı ile etik kurallara uygunluk bakımından onaylanmıştır.

Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından BAP-2012/91 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışmada erişkin 30 adet 22 haftalık Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan (rat) hassas terazi ile ağırlık ölçümleri yapıldıktan sonra ağırlıkça birbirlerine en yakın olacak şekilde 5 gruba ayrıldılar. Bu gruplar rastgele Sedanter, Egzersiz, Egzersiz+AA, Egzersiz+MEL ve Egzersiz+AA+MEL olarak ayrıldılar. Deneyler için gerekli 30 adet deney hayvanı Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanı Üretim ve Araştırma Merkezi'nden sağlandı ve sıçanlar uygun laboratuvar ortamında, 21⁰ C oda ısısında ve 12 saat aydınlık (7:00-19:00) ve 12 saat karanlık (19:00-7:00) döngüsünün uygulandığı ortamda çelik kafeslerde barındırıldı. Tüm sıçanlar her kafeste dört hayvan olacak şekilde, standart pelet yemlerine ve suya serbestçe erişebilecekleri konumda bulunduruldu. Deneyin sonunda hassas terazi ile ağırlık ölçümleri yeniden yapıldı.

Çalışma grupları;

(1) Sedanter: Egzersiz ve herhangi bir madde takviyesi yapılmayan grup,

(2) Egzersiz: Yalnız egzersiz stresine maruz bırakılan grup,

(3) Egzersiz+AA: 50 mg/kg gün askorbik asit ile birlikte egzersiz stresine maruz bırakılan grup,

(4) Egzersiz+MEL: 10 mg/kg gün melatonin ile birlikte egzersiz stresine maruz bırakılan grup,

(5) Egzersiz+AA+MEL: 50 µg/kg gün askorbik asit ve 10 mg/kg gün melatonin ile birlikte egzersiz stresine maruz bırakılan grup olarak belirlendi.

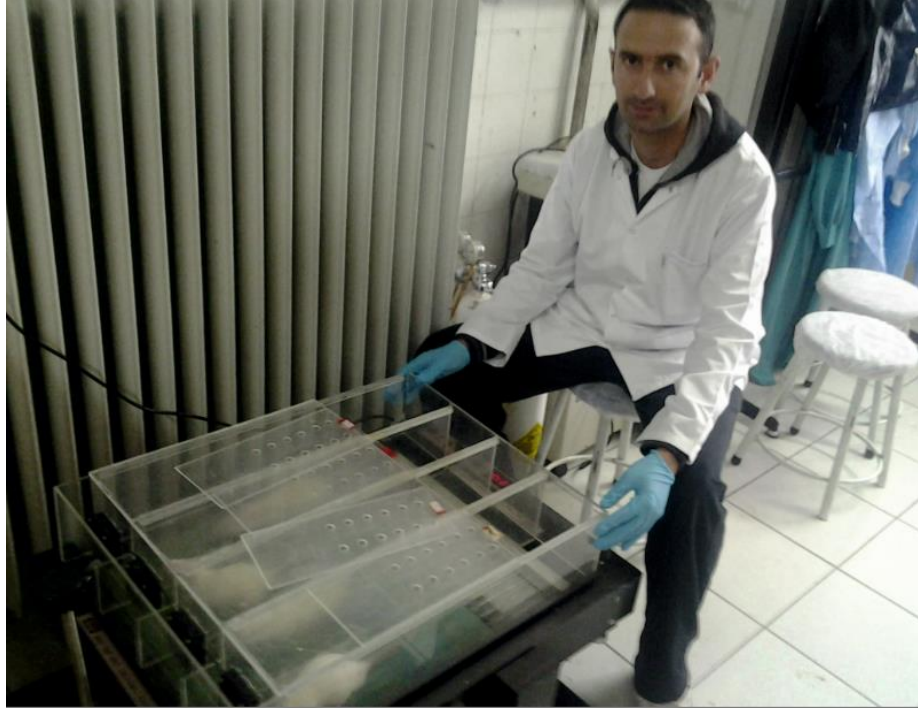
Enjeksiyondan kaynaklı bir stres farkı oluşmaması için tüm egzersiz grupları ve sedanter sıçanlara günlük intraperitoneal enjeksiyon tatbik edildi.

3.2. Egzersiz Programı

Uygulanan tüm egzersiz programlarında May TME 0804 TreadmillExerciser marka dört kulvarlı küçük deney hayvanı koşu bandı kullanılmıştır. Koşu bandı 0,1 km/saat adımlarla ayarlanabilir hız göstergesine, 1-6 kademe arası devamlı ya da istenildiğinde kullanılabilen elektrik şoku anahtarına ve -10° - +20° açılandırma sağlayacak mekanizmaya sahiptir.

Egzersiz uygulamaları sırasında elektrik şoku kullanılmamış ve havalandırma için koşu bandının fanı açık tutulmuştur. Her bir koşu sonrasında, koşu kayışı idrar ve dışkı artıklarından temizlenmiştir.

Sıçanlarda oksidatif stres oluşturmak için Gronowska-Senger, Górnicka ve Kotodziejska'nın¹⁷³ uyguladıkları egzersiz modeli kullanılmıştır. Bu modele göre sıçanlar 10 gün süreyle eğimsiz olarak 15 dk/gün ve 20m/dk hızda treadmill koşu egzersizi yapmaktadırlar Sıçanların koşu bandı ve egzersize adaptasyonunu sağlamak için çalışmadan önceki 5 gün boyunca günde 5 dk ve 10m/dk hızda hafif tempo koşu yaptırıldı. Diğer 10 gün ise günlük olarak yapılacak egzersiz süresinin 1/5'i (3 dk) oranında ve egzersiz şiddetinin 1/2'si (10m/dk) yüklenme hızında ısınma hareketleri yapıldıktan sonra 15 dk 20m/dk hızda sürekli koşular metodu uygulaması ve egzersiz süresinin 1/5'i (3 dk) oranında ve egzersiz şiddetinin 1/2'si (10m/dk) yüklenme hızında soğuma hareketleri uygulandı.



Şekil 3.1: Treadmill egzersizi uygulaması

3.3. Melatonin Takviyesi

Etanolde 50 mg/ml konsantrasyonunda çözdürülen kristal melatonin maddesi (Sigma St. Louis, MO, USA) serum fizyolojik ile dilue edilerek ml’de 2,5 mg olacak şekilde ayarlandı ve intraperitoneal 10 mg/kg doz olarak uygulandı.¹⁷⁴

3.4. Askorbik Asit Takviyesi

Serum fizyolojik ile çözdürülen askorbik asit (L-Ascorbic Acid / Sigma St. Louis, MO, USA), bir rat’ın günlük askorbik asit dozu olan 50 mg/kg¹⁷⁵ intraperitoneal olarak tatbik edildi.

3.5. Kan Örneklerinin Alınması

Sıçanlar son egzersizlerinin akabinde ksilazin ve ketamin anestezisine alındıktan sonra sağ göğüs duvarı kalp hizasında ensizyonla açıldı. Sağ ventrikül içine yerleştirilen enjektör ile tüm venöz kan çekildi.

TOS ve TAS analizleri için antikoagülanlı tüplere (Becton Dickinson Co. USA) yaklaşık 5 cc alınan kanlar soğutmalı santrifüj’de (Hettich 38R, Hettich Zentrifugen,

Tuttligen Germany) +4 °C’de 3500 rpm devirde 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplere alınarak analiz edileceği güne kadar –80 °C’de saklandı.

3.6. Kas Doku Örneklerinin Alınması

Sıçanların kan örneklerinin alımının akabinde sağ baldır (musculus gastrocnemius) kasından alınan örnekler porselen havanda sıvı azot kullanılarak parçalandıktan sonra 8-OHdG ölçümünün yapılacağı güne kadar petri kutularının içinde –80 °C’de saklandı.



Şekil 3.2: Kan ve kas örneklerinin alınması

3.7. TOS ve TAS Analizleri

TOS ve TAS analizlerini yapmak için –80 °C’de saklanan serum örnekleri çözünmeleri için kademeli olarak bir gece -20 °C’de bir gecede +4°C’de bekletilerek çözünmeleri sağlandı. Çözünen numuneler REL Assay Diagnostics (TAS Product

Code;RL0017, TOS Product Code; RL0024) kitlerinde yazan prosedürlere uygun olarak ELISA yöntemiyle çalışıldı.

3.8. 8-OHdG Analizi

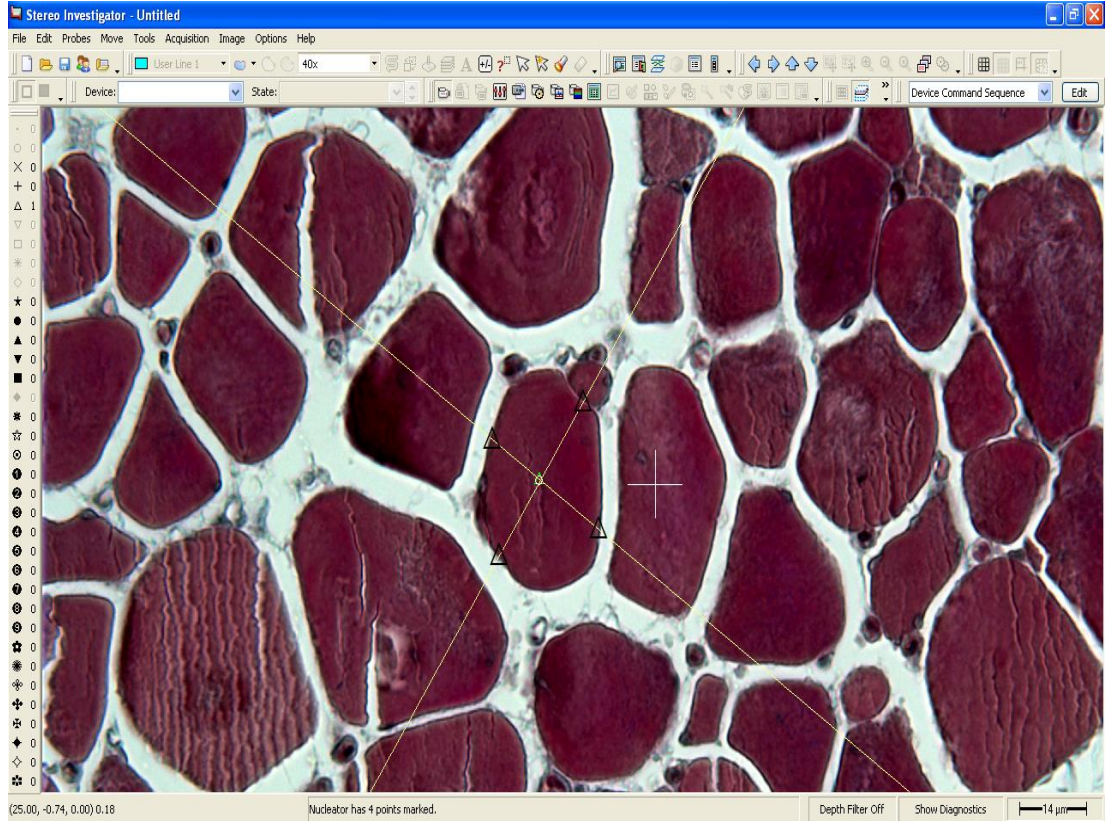
Çalışma günü -80°C 'den çıkarılan kas dokusu örneklerinden 25 mg tartılarak pH'sı 7,4 olan 1mM EDTA içeren 0,1 M'lık fosfat buffer'dan her doku örneği için 5 ml alınarak dokular homojenize edildi. Daha sonra homojenize yapılmış örnekler 1,000 x g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra örneklerin süpernatant kısımları alındı. Elde edilen bu süpernatantlar Vivantis GF-1 Tissue DNA Extraction (Catalog No: GF-TD-100) kitinin kullanım kitapçığında yazılan yönteme göre ekstraksiyonu yapıldı. Elde edilen numunelerden DNA'yı ayırmak için nuclease P1 (sigma N8630)'den her 100µg DNA için 1 unite Alkalen fosfataz ilave edildi. Eppendorf gödelere alınan örnekler 37°C 'de 30 dakika boyunca hot plate'de (Termo block, TDB-120, BIOSAN) inkübasyona bırakıldı. Daha sonra örnekler sıcak su banyosuna alınarak 10 dakika kaynatıldı ve hemen akabinde alınan numuneler -20°C 'ye atılarak donduruldu. Elde edilen numuneler Cayman 8-hydroxy-2-deoxy Guanosine ELISA Kit'de yazılan prosedüre göre katı faz sandwich ELISA yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar standart grafikten elde edilen formülden hesaplandı.

3.9. Histolojik Analiz

Ksilazin ve ketamin anestezisi ile uyutulan hayvanlar kanları alındıktan sonra sakrifiye edilerek musculus gastrocnemius kası alınarak histokimyasal ve stereolojik değerlendirmeler için %10'luk nötral tamponlu formaldehit solüsyonuna konuldu. Formaldehitte 72 saat süre ile dokuların fikzasyonu sağlandı. Fikse olan dokular dereceli alkol ve ksilol serilerinden geçirildikten sonra paraplastla bloklandı. Bloklardan alınan 5 mikronluk seri kesitlere organın genel yapısını belirlemek için Crossman tarafından modifiye edilen Mallory'nin üçlü boyaması uygulandı.

3.10. Stereolojik Kas Fiberi Transeverse Alanı Ölçümü

Çalışmada kas fiberinin transverse alanının ölçümü için paraplasta gömülen kas doku bloklarından 5 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Gruplarda her bir hayvana ait kas dokusundan seri kesitler halinde 7 preparat elde edildi. Elde edilen bu preparatlar stereolojik “Nucleator method ile kas fiberlerinin transverse alanları ölçüldü(Şekil 3.3.) Her bir kas dokusu fiberine ait transverse alan ölçümü stereo investigator sistemi nucleator metodu ile Dorph-Petersen’nin belirlediği yöntemler doğrultusunda hesaplandı.¹⁷⁶



Şekil 3.3: Stereolojik nucleator metodu ile kas fiberi transverse alan ölçümü görüntüsü.

3.11. Kullanılan Alet ve Cihazlar

- 1- May TME 0804 Treadmill Exerciser
- 2- Santrifuj(Hettich 38R, HettichZentrifugen, Tuttlingen, Germany)
- 3- Ultra Distile Su

- 4- Derin Dondurucu (Sanyo Ultra Low, SanyoElectricCo. Ltd. Japan)
- 5- Otomatik Pipet (Ependorf Research, Germany)
- 6- Karıştırıcı (HeidolphReax Top, Germany)
- 7- Plate Yıkayıcı (BIO-TEK Elx50, USA)
- 8- Elisa Microplate Reader (BIO-TEK μ Quant, USA)
- 9- RAT uyumlu TOS kiti (REL ASSAY 96'lık; R L0024)
- 10- RAT uyumlu TAS kiti (REL ASSAY 96'lık; RL0017)
- 11- RAT uyumlu 8-OHdG kiti (CAYMAN 96'lık KİT)
- 12- Edta'lı Deney Tüpü
- 13- Stereo Investigator ataçmanlı ışık mikroskop (Leica)
- 14- Mikrotom (Leica)

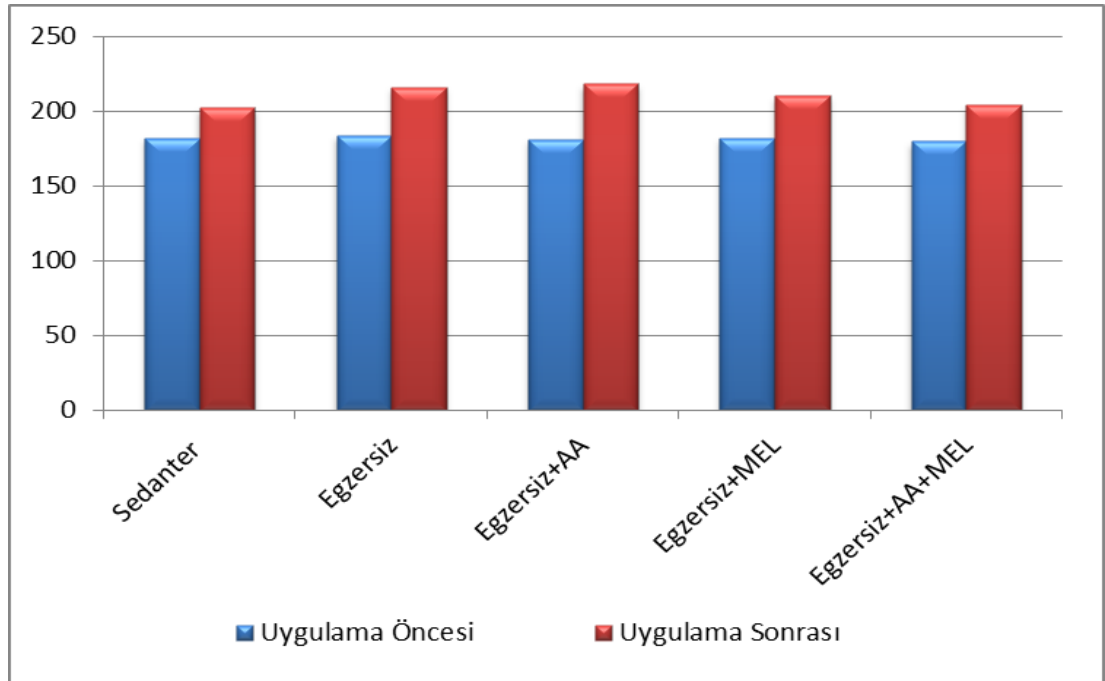
3.12. İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilere SPSS 19.0 for Windows istatistik paket programında tüm gruplara göre genel ortalama değerlerini belirlemek amacı ile tanımlayıcı istatistik uygulanmıştır. Tüm grupların TOS, TAS ve 8-OHdG değerleri için normallik analizi yapıldı. Verilerin normal dağılım göstermemeleri ve grup sayıları dikkate alınarak parametrik olmayan testler uygulandı. TOS, TAS, 8-OHdG ve kas dokusu stereolojik ölçüm değerlerini gruplar arası karşılaştırmak için Nonparametric-Kruskal Wallis-H testi ile istatistiksel anlamlılık tespit edilen çoklu gruplara ikili gruplar halinde Mann-Whitney-U testleri yapıldı.

4. BULGULAR

Tablo 4.1: Tüm gruplara ait vücut ağırlıkları ortalama değerleri (gr)

GRUPLAR	ÖLÇÜM	N	X	ss
Sedanter (1)	Uygulama Öncesi	6	182	4.577
	Uygulama Sonrası	6	202	16.289
Egzersiziz (2)	Uygulama Öncesi	6	184	3.904
	Uygulama Sonrası	6	216	8.199
Egzersiziz+AA (3)	Uygulama Öncesi	6	181	5.113
	Uygulama Sonrası	6	218	10.646
Egzersiziz+MEL (4)	Uygulama Öncesi	6	182	4.86
	Uygulama Sonrası	6	210	6.705
Egzersiziz+AA+MEL (5)	Uygulama Öncesi	6	180	4.914
	Uygulama Sonrası	6	204	10.374

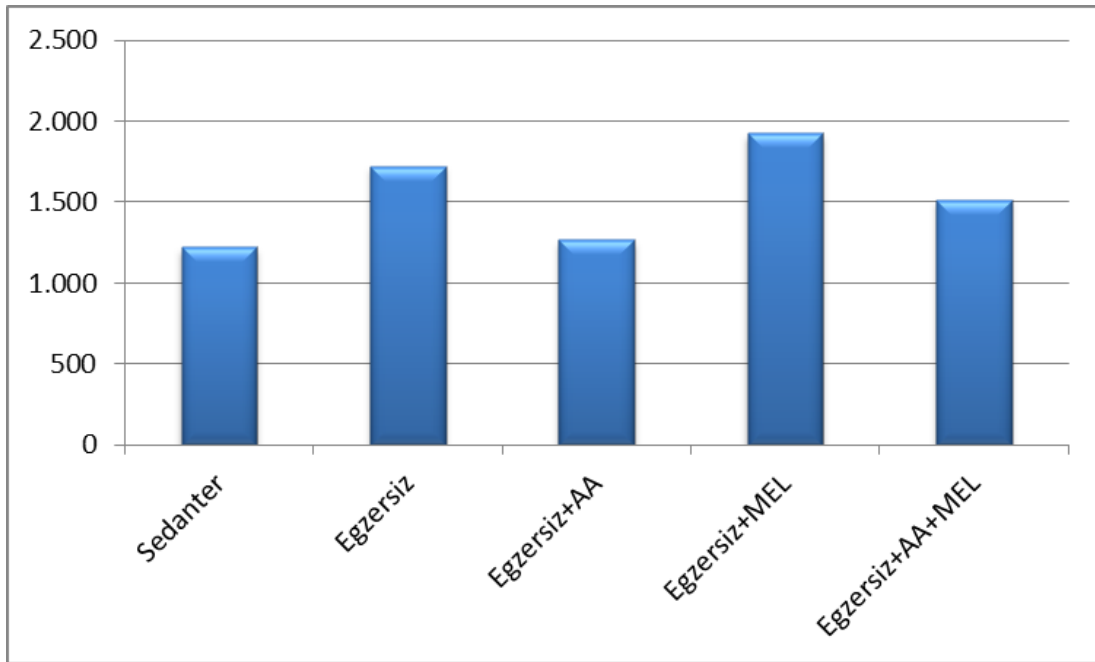


Şekil 4.1: Tüm gruplara ait vücut ağırlıkları ortalama değerleri (gr)

Tablo 4.2: Tüm gruplara ait TOS ortalama değerleri ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv/L)

Grup	N	X	ss
Sedanter	6	1.223	.244
Egzersiz	6	1.722	.256
Egzersiz+AA	6	1.268	.474
Egzersiz+MEL	6	1.925	.559
Egzersiz+AA+MEL	6	1.515	.168

Tablo 4.2. incelendiğinde Egzersiz+MEL grubunun TOS ortalama değerlerinin en yüksek olduğu, bunu sırasıyla egzersiz ve Egzersiz+AA+MEL gruplarının takip ettiği görülmektedir.



Şekil 4.2: Tüm gruplara ait TOS ortalama değerleri ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv/L)

Tablo 4.3: Tüm grupların TOS değerlerinin karşılaştırılması ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv/L)

Grup	N	Medyan	Mean Rank	X^2	P	Fark Olan Gruplar
Sedanter (1)	6	1.225	7.58			1-2**
Egzersiziz (2)	6	1.75	21.25			1-4**
Egzersiziz+AA (3)	6	1.16	11.33	12.508	.014*	1-5*
Egzersiziz+MEL (4)	6	1.705	22.42			4-5*
Egzersiziz+AA+MEL(5)	6	1.5	14.92			

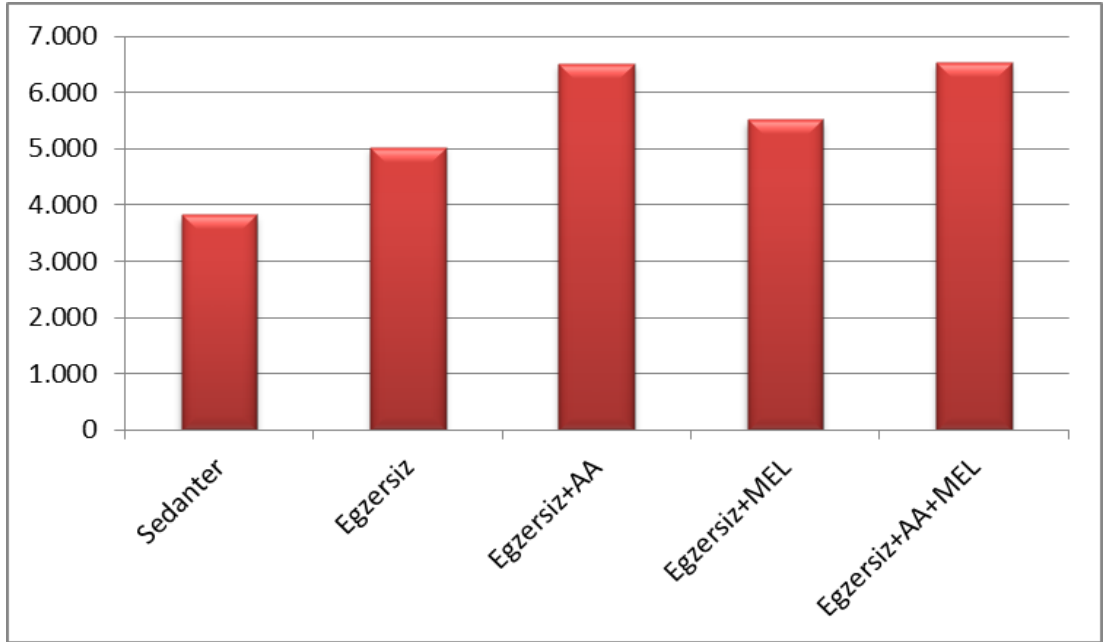
*P<.05 ** P<.01

Tablo 4.3'te TOS değerleri karşılaştırıldığında, Sedanter ile Egzersiziz (P<.01), Sedanter ile Egzersiziz+MEL (P<.01), Sedanter ile Egzersiziz+AA+MEL (P<.05) ve Egzersiziz+MEL ile Egzersiziz+AA+MEL (P<.05) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir.

Tablo 4.4: Tüm gruplara ait TAS ortalama değerleri (mmol Trolox Equiv/L)

Grup	N	X	ss
Sedanter	6	3.825	1.670
Egzersiz	6	5.030	1.040
Egzersiz+AA	6	6.522	1.164
Egzersiz+MEL	6	5.513	1.230
Egzersiz+AA+MEL	6	6.540	.796

Tablo 4.4'te Egzersiz+AA+MEL ve Egzersiz+AA gruplarının en yüksek TAS ortalama değerlerine sahip oldukları görülmektedir.



Şekil 4.3: Tüm gruplara ait TAS ortalama değerleri (mmol Trolox Equiv/L)

Tablo 4.5: Tüm grupların TAS değerlerinin karşılaştırılması (mmol Trolox Equiv/L)

Grup	N	Medyan	Mean Rank	X ²	P	Fark Olan Gruplar
Sedanter (1)	6	4.09	7.17			1-3**
Egzersiziz (2)	6	5.295	11.58			1-5**
Egzersiziz+AA (3)	6	6.245	22	13.753	.008**	2-3*
Egzersiziz+MEL (4)	6	5.38	14.25			2-5*
Egzersiziz+AA+MEL(5)	6	6.68	22.5			

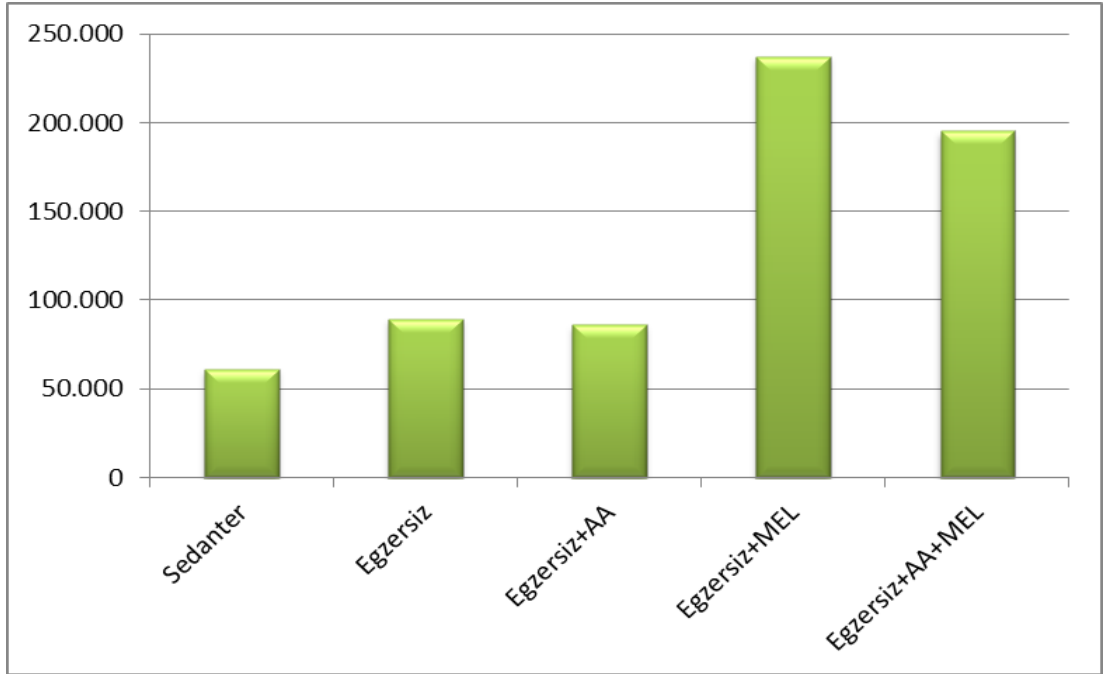
*P<.05 ** P<.01

Tablo 4.5'te TAS değerleri karşılaştırıldığında, Sedanter ile Egzersiziz+AA (P<.01), Sedanter ile Egzersiziz+AA+MEL (P<.01), Egzersiziz ile Egzersiziz+AA (P<.05) ve Egzersiziz ile Egzersiziz+AA+MEL (P<.05) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir.

Tablo 4.6: Tüm gruplara ait 8-OHdG ortalama değerleri (pg/ml)

Grup	N	X	ss
Sedanter	6	6.112	.737
Egzersiz	6	8.957	4.934
Egzersiz+AA	6	8.591	4.781
Egzersiz+MEL	6	23.734	6.444
Egzersiz+AA+MEL	6	19.542	2.952

Egzersiz+ MEL ve Egzersiz+AA+MEL gruplarının en yüksek 8-OHdG ortalama değerlerine sahip oldukları Tablo 4.6’da görölmektedir.



Şekil 4.4: Tüm gruplara ait 8-OHdG ortalama değerleri (pg/ml)

Tablo 4.7: Tüm grupların 8-OHdG değerlerinin karşılaştırılması (pg/ml)

Grup	N	Medyan	Mean Rank	X ²	P	Fark Olan Gruplar
Sedanter (1)	6	5.693	6.33			1-4*
Egzersiz (2)	6	7.149	9			1-5*
Egzersiz+AA (3)	6	9.786	8.17	17.891	.001**	2-4**
Egzersiz+MEL (4)	6	27.112	21.57			2-5*
Egzersiz+AA+MEL(5)	6	20.117	19.5			3-4**
						3-5**

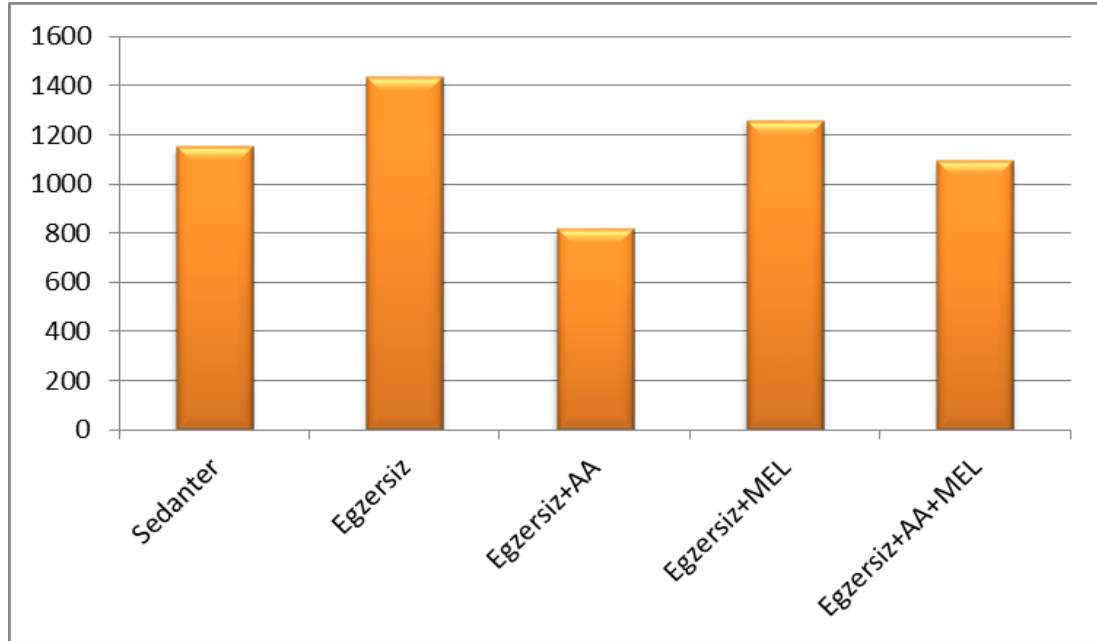
*P<.05 ** P<.01

Tablo 4.7’de 8-OHdG değerleri karşılaştırıldığında, Sedanter ile Egzersiz+MEL (P<.05), Sedanter ile Egzersiz+AA+MEL (P<.05), Egzersiz ile Egzersiz+MEL (P<.01), Egzersiz ile Egzersiz+AA+MEL (P<.05), Egzersiz+AA ile Egzersiz+MEL (P<.01) ve Egzersiz+AA ile Egzersiz+AA+MEL (P<.01) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir.

Tablo 4.8: Tüm gruplara ait stereolojik kas fiberi çap alanları ortalama değeri (μm^2)

Grup	N	X	ss
Sedanter	6	945.109	155.0124
Egzersiz	6	1434.513	202.579
Egzersiz+AA	6	817.531	166.574
Egzersiz+MEL	6	1258.733	111.775
Egzersiz+AA+MEL	6	1093.779	158.538

Tablo 4.8’de tüm gruplara ait stereolojik kas fiberi çap alanları ortalama değeri incelendiğinde Egzersiz grubunun en yüksek Egzersiz+AA grubunun ise en düşük değere sahip olduğu görülmektedir.



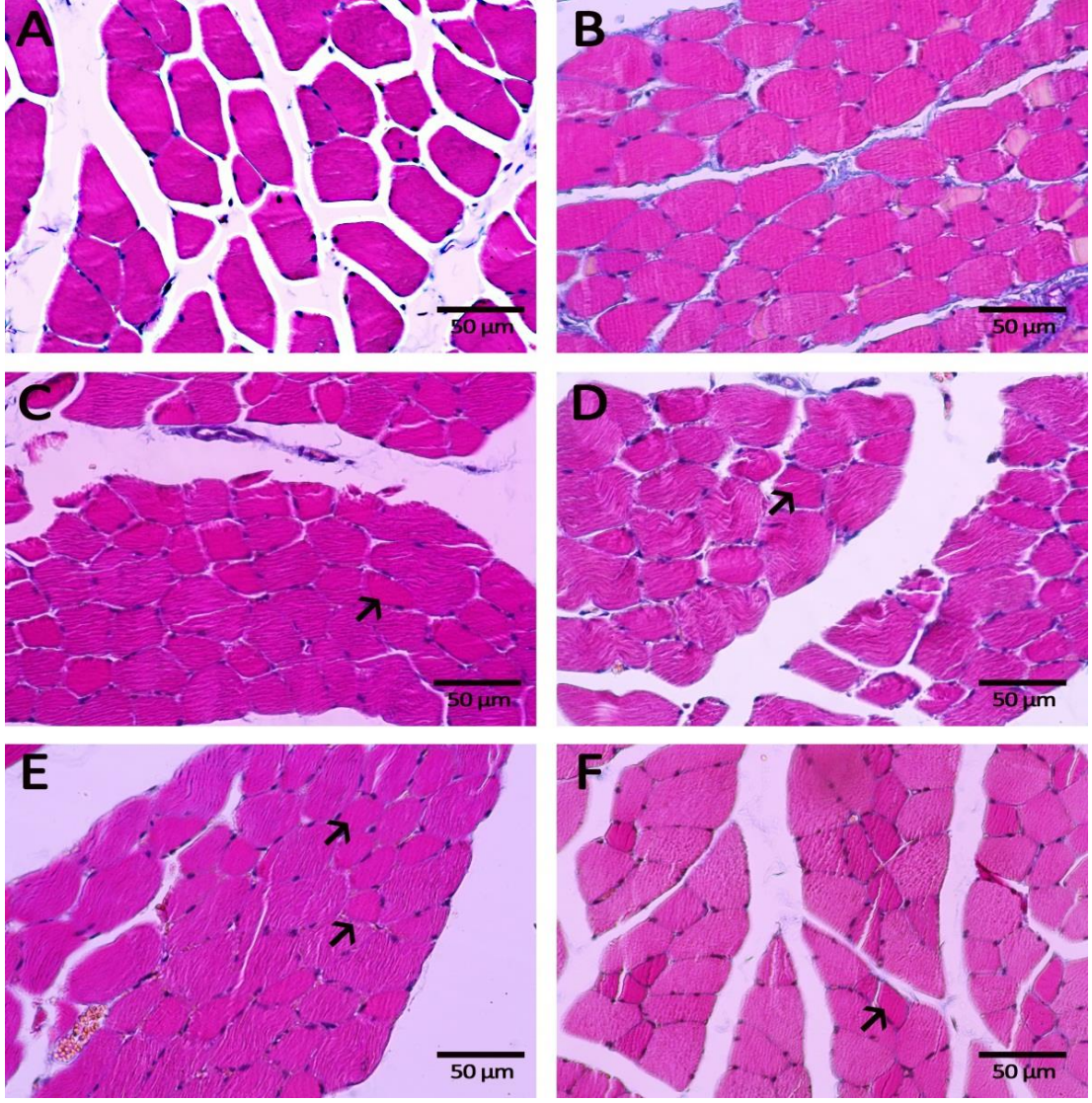
Şekil 4.5: Tüm gruplara ait kas çapı ortalama değeri (μm^2)

Tablo 4.9: Tüm grupların stereolojik kas fiberi çap alanlarının karşılaştırması (μm^2)

Grup	N	Medyan	Mean Rank	X^2	P	Fark Olan Gruplar
Sedanter (1)	6	998.419	5.67			1-2*
Egzersiz (2)	6	1409.962	17.5			1-4*
Egzersiz+AA (3)	6	798.656	3.5	14.787	.005**	2-3*
Egzersiz+MEL (4)	6	1210.086	13.8			2-5*
Egzersiz+AA+MEL(5)	6	1115.843	10			3-4**
						3-5*

*P<.05 ** P<.01

Tablo 4.9’da stereolojik kas fiberi çap alanları karşılaştırıldığında, Sedanter ile Egzersiz (P<.05), Sedanter ile Egzersiz+MEL (P<.05), Egzersiz ile Egzersiz+AA (P<.05), Egzersiz ile Egzersiz+AA+MEL (P<.05), Egzersiz+AA ile Egzersiz+MEL (P<.01) ve Egzersiz+AA ile Egzersiz+AA+MEL (P<.05) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir.



Şekil 4.6: Tüm gruplara ait kas dokusu histopatolojik görünüm

A: Sedanter,

B-C: Egzersiz,

D: Egzersiz+AA,

E: Egzersiz+MEL,

F: Egzersiz+AA+MEL, okbaşı; dejeneratif kas fiberi.

Tablo 4.10. Tüm gruplara ait yarı kantitatif histopatolojik değerlendirmeler

GRUPLAR	Dejeneratif kas fiber yoğunluğu	Hipertrofik fiber yoğunluğu	PMNL ve MNL hücre infiltrasyonu
Sedanter	-	+	-
Egzersiz	+++	+++	++
Egzersiz+AA	+	+	+
Egzersiz+MEL	++	++	++
Egzersiz+AA+MEL	+	+	++
-: Zayıf +: Düşük ++: Orta Şiddetli +++: Şiddetli			

Tüm gruplara ait histopatolojik bulguları ve yarı kantitatif değerlendirmeleri Şekil 4.6 ve Tablo 4.10'da sunulmuştur. Bu değerlendirmelerin gruplara göre karşılaştırmaları;

Sedanter grubu; kas doku fiberlerinin normal yapıda olduğu, çok az miktarda dejeneratif kas fiberlerine rastlanırken perimusyumda polimorfonükleer lökosit (PMNL) ve mononükleer lökosit (MNL) hücre infiltrasyonuna rastlanmadı.

Egzersiz grubu; kas dokusunda çok sayıda dejeneratif (açık pembe renkli) görünümlü fiberlere rastlanırken çok miktarda hipertrofik kas fiberleri belirlendi. Ayrıca perimisyum damarları çevrelerinde yer yer PMNL ve MNL hücre infiltrasyonuna rastlanıldı.

Egzersiz+AA grubu; kas dokusu içerisinde egzersiz stresine bağlı olarak oluşan kas fiberlerindeki dejenerasyonun, hipertrofik fiberlerin ve perimusyumda PMNL ve MNL hücre infiltrasyonun yoğunluğunun azaldığı belirlendi.

Egzersiz+MEL grubu; kas fiberlerinde meydana gelen ve egzersiz ile uyarılan fiber dejenerasyonu, hipertrofik fiber yoğunluğu ve PMNL ve MNL hücre infiltrasyonunun azaldığı belirlendi.

Egzersiz+AA+MEL grubu; kas fiberi dejenerasyonu ve hipertrofik kas fiberi yoğunluğunun azaldığı belirlenirken çok düşük miktarda PMNL ve MNL hücre infiltrasyonuna rastlandı.

5. TARTIŞMA

Egzersiz serbest oksijen radikallerinin üretimini artırarak oksidatif stres oluşturan bir stres kaynağı olduğu,¹⁷⁷⁻¹⁸⁰ bununla birlikte antioksidan enzim aktivitesini etkileyerek oksidatif strese karşı direnci geliştirdiği bilinmektedir. Oksijen tüketim hızı ve hücrel antioksidan sistemlerin varlığı, egzersiz sonucu meydana gelen oksidatif hasarın büyüklüğüne tesir eder.^{181,182} Yapılan birçok araştırmada egzersiz süresinin bu duruma etkileri ortaya konulmuştur. Akut egzersizler antioksidan enzim aktivitesini artırırken¹⁸³ kronik egzersizler oksidatif strese karşı direnci geliştirmekte^{45,184-186} ve oksidatif hasarın bazal seviyesini azalmaktadır.¹⁸³ Bunun yanında oksidatif stres proteinler, karbonhidratlar, yağlar ve DNA üzerinde hasara sebep olmaktadır. Melatonin ve askorbik asit en çok bilinen özelliklerinin yanında, antioksidan olarak ta oldukça etkili moleküllerdir ve oksidatif stresin kaynağı olan serbest radikallere karşı etkinlik göstererek organizmada oluşacak hasarları önlerler.²⁵

Yaptığımız çalışmanın amacı, yoğun egzersiz stresi oluşturulan sıçanlarda melatonin ve askorbik asidin kaslarda oluşan DNA hasarı ve oksidatif stres üzerine etkilerini belirlemektir.

Egzersiz TOS değerleri üzerine etkisi gruplar arası karşılaştırıldığında, Sedanter ile Egzersiz, Sedanter ile Egzersiz+MEL ve Sedanter ile Egzersiz+AA+MEL grupları arasında (Tablo 4.3.) egzersiz lehine anlamlı farklılıklar meydana geldiği görülmektedir.

Egzersiz süresince aerobik metabolizmada meydana gelen artış, oksidatif stresin muhtemel sebebidir.¹⁸⁷

Oksidatif stresin belirteçlerinden olan TOS ve TBARS (MDA) değerlerini gösteren çalışmalarda;

Balakrishnan ve Anuradha¹⁸⁸ 2-3 yıldır aktif spor yapan (haftalık 6 gün ve en az 1 saat/gün) 22-26 yaş arası 26 sporcu ve 27 sedanterin oksidatif stres ve antioksidan durumlarını karşılaştırdıkları araştırmada sporcuların TBARS değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Kahraman ve ark.¹⁸⁹ bayan güreşçi ve sedanterlerin oksidatif stres durumlarını karşılaştırdıkları araştırmada, ağır egzersiz yapan güreşçi grubunun TBARS değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu ve egzersizin oksidatif stresi artırdığını göstermişlerdir.

Thirumalai ve ark.¹⁹⁰ 5 gün yoğun ve tükenme egzersizi yapan sıçanların TBARS değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Güllü¹⁹¹ 10 dayanıklılık sporcusu ve 10 sedanter üzerinde yaptığı çalışmada maksimal akut egzersiz sonrası her iki grubun MDA değerlerinin de anlamlı düzeyde arttığını bildirmiştir.

Hekim¹⁹² sıçanlarda yaptığı 4 haftalık koşu egzersizi yapan sıçanların MDA değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu bildirmiştir.

Liu¹²⁸ sıçanlarda yaptığı 8 haftalık koşu egzersizi sonucunda yavaş kasılan kas liflerinde, hızlı kasılan kas liflerinde ve kalpte MDA seviyesinin arttığını belirtmiştir.

Davies ve ark.¹⁹³ sıçanlarda yaptığı çalışmada bitkinlik düzeyine kadar yaptırılan egzersizi hemen takiben gastroknemius, soleus ve plantaris kaslarındaki MDA içeriğinin %80 oranında arttığını bulmuşlardır.

Lovlin ve ark.¹⁹⁴ yapmış oldukları çalışmada %100 VO₂Max şiddetinde yapılan egzersizlerin MDA düzeyinde %26 oranında bir artışa neden olduğunu belirtmiştir.

Radak ve ark.¹⁹⁵ koşu bandında uyguladıkları tükenme egzersizi sonucunda ratlarda lipid peroksidasyon değerlerinde önemli artışlar olduğunu bildirmişlerdir.

Kürkçü ve ark.¹⁹⁶ en az ik yıldır düzenli olarak antrenman yapan 16 erkek taekwondo sporcusu ile sedanterlerin oksidatif stres değerlerini karşılaştırdıkları çalışmada sporcuların TOS değerinin sedanterlere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Morillas-Ruiz ve ark.¹⁹⁷ antrenmanlı 30 bisiklet sporcusu üzerinde yaptıkları araştırmada 90 dk. 70 %VO₂Max şiddetindeki efor testi sonucu oksidatif stresle birlikte kas hasarı meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Belviranlı ve ark.¹⁹⁸ ile Akıl ve ark.¹⁹⁹ yaptıkları çalışmalarda, akut egzersizin plazma MDA seviyesini yükselttiğini bildirmişlerdir.

Ramel ve ark.²⁰⁰ ile Özçelik ve ark.²⁰¹ kısa süreli egzersizlerin oksidatif strese sebep olduğunu bildirmişlerdir.

Civan ve ark.²⁰² 20 dakika mekik testi sonucu, bayan sporcuların lipid hidroperoksit seviyelerinde anlamlı artış meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Literatür incelendiğinde kısa süreli ya da akut yoğun egzersizlerin oksidatif stresi artırdığı ve literatürün bu çalışma sonuçlarını desteklediği görülmektedir. Bu çalışma ve literatürdeki sonuçların aksine bazı çalışmalarda akut egzersizlerin oksidatif strese etkisi olmadığı ya da azalttığı görülmektedir.

Aksu ve ark.²⁰³ yaptıkları çalışma sonucunda akut egzersizin rat beyinde (proferontal korteks, striatum ve hippocampus) oksidatif stres oluşturmadığını bildirmişlerdir. Bu sonuç serbest radikallerin farklı organlar üzerindeki etkilerinin de farklı olabileceğini göstermektedir.

Akut egzersizle birlikte oksidatif stres seviyelerinde meydana gelen artışların aksine düzenli ve uzun süreli uygulanan aerobik ve anaerobik (direnç) egzersizler adaptasyonlara sebep olmakta ve oksidatif stres seviyelerini azalmaktadır. Egzersizin

şiddet ve süresindeki artışa ters orantılı olarak oksidatif stres belirteçlerinde anlamlı düşüşler olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur.^{13,115,198,199,204-211}

Kıyıcı ve Kishali²¹² alp disiplini kayakçılarda 10x20 metre sürat egzersizi sonrası MDA seviyelerinde azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Sarıtaş ve ark.²¹³ 22 sağlıklı ve antrene erkek sporcu üzerinde yaptıkları çalışmada 12 dakika koşu egzersizi sonrası MDA seviyesinin anlamlı azaldığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmanın aksine ortaya çıkan bu sonuçların egzersiz protokolleri ya da ölçüm metodları farklılıklarına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Sedanter ile Egzersiz gruplarının TAS değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ancak egzersiz grubunun değerlerin oldukça yüksek olduğu görülmüştür. (Tablo 4.4. ve Tablo 4.5.) Bunun yanında Sedanter ile Egzersiz+AA+MEL grupları arasındaki anlamlı farklılık ayrıca Egzersiz ile Egzersiz+AA+MEL grupları arasında askorbik asit ve melatoninle birlikte egzersiz grubunun lehine olan TAS değeri yüksekliğinde (Tablo 4.5.) egzersizin etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Egzersizin antioksidan savunma üzerine etkilerini araştıran çalışmalara göre;

Kıyıcı ve Kishali²¹² alp disiplini kayakçılarda 10x20 metre sürat egzersizi sonrası SOD seviyelerinde artış meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Yamaner²¹⁴ futbolcular ile sedanterleri karşılaştırdığı çalışmada, amatör futbolcuların TAS değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir.

20 erkek milli sporcu üzerinde yapılan araştırmada akut sürat egzersizi sonucunda SOD değerinde anlamlı ve CAT değerlerinde anlamlı olmamakla birlikte artış olduğu belirtilmiştir.¹²

Fıçırcılar ve ark.²¹⁵ kısa süreli koşu bandı egzersizi sonrası ratlarda TAS değerlerinde anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir.

Çelik ve ark.²¹⁶ 18 erkek futbolcu üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda egzersizin SOD değerinde anlamlı ve CAT değerlerinde anlamlı olmamakla birlikte artış olduğunu belirtmiştir.

Alpay ve ark.²¹⁷ güreş müsabakası sonrasında, Child ve ark.²¹⁸ ise ekzantrik egzersiz sonucunda total antioksidan kapasite değerinde artış olduğunu bildirmişlerdir.

Aguilo ve ark.²¹⁹ yorucu dağ bisikleti egzersizinin CAT ve GR değerlerinde anlamlı artışa sebep olduğunu bildirmişlerdir.

Ruta ve ark.²²⁰ yaptıkları araştırmaya göre maksimal egzersiz, oksidatif stresin etkilerine karşı rol oynayan paraoksanaz enziminin aktivitesini artırdığı sonucuna ulaşmıştır.

Akut ya da kısa süreli egzersizlerle birlikte antioksidan parametrelerinde azalmaların olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur.

Watson ve ark.²²¹ 7 erkek sporcu ve 7 erkek sedanter ile 13 bayan sporcu ve 13 bayan sedanter üzerinde yaptıkları çalışmada sporcu erkeklerin plazma TAS seviyelerinin anlamlı düşük olduğunu, erkek ve bayan sporcu ile sedanterlerin askorbik asit, GSH-Px ve SOD değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Sarıtaş ve ark.²¹³ 22 sağlıklı ve antrene erkek sporcu üzerinde yaptıkları çalışmada 12 dakika koşu egzersizi sonrası SOD ve CAT seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Fıçırcılar ve ark.²²² ratlar üzerinde yaptıkları araştırmada yorucu akut egzersizin TAS değerini anlamlı derecede düşürdüğünü bildirmişlerdir.

Thirumalai ve ark.¹⁹⁰ 5 gün yoğun ve tükenme egzersizi yapan sıçanların SOD, CAT, GPx ve GST değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Kiran ve ark.²²³ ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada yüzme egzersizinin şiddetinin artmasıyla SOD seviyelerinde azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Yoğun egzersizler insan organizmasında serbest radikallerin oluşumuna neden olmakla birlikte düzenli yapılan egzersizler ile antioksidan savunma mekanizmalarında da belirgin bir direnç sağlanabilmektedir.¹⁹¹ Uzun süreli egzersizlerin antioksidan savunmaya etkilerini araştıran pek çok çalışmada ise;

Düzenli ve uzun süreli egzersiz antioksidan enzim aktivitelerini SOD, GSH-Px, CAT değerlerini arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.²²⁴⁻²²⁶

Kürkçü ve ark.¹⁹⁶ uzun süre düzenli antrenman yapan 16 erkek taekwondo sporcusu ile sedanterlerin oksidatif stres değerlerini karşılaştırdıkları çalışmada sporcuların total antioksidan kapasitelerinin sedanterlere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Carvalho ve ark.²²⁷ 60-80 yaşlarında 40 bayan üzerinde yaptıkları çalışmada 8 ay (60 dk/3 gün) süreyle çok bileşenli (ısınma, yürüme, açma-germe, dans, step v.b) orta şiddetli aerobik egzersizler sonucunda TAS, GR ve GPx değerlerinde anlamlı artış olduğunu tespit etmişlerdir.

Robertson ve ark.²²⁸ antrenmanlı bireylerin sedanter bireylerden daha yüksek eritrosit antioksidan enzim aktivitesi gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Leeuwenburgh ve Heinecke'nin¹⁸⁷ yaptıkları çalışmada egzersiz yaptırılan hayvanlarda yapmayanlara göre SOD ve GSH-Px değerleri önemli ölçüde yüksek bulunmuştur.

İnal ve ark.²²⁹ 19 erkek yüzücü üzerinde yapmış oldukları çalışmada egzersiz ile birlikte antioksidan savunma enzimlerinde artış bulmuşlardır.

Düzova ve ark.²⁰⁹ sıçanlarda kas ve eritrosit antioksidan enzim aktivitesi üzerine antrenman süre ve şiddetinin etkisini belirlemek amacı ile 13 hafta süreyle yaptıkları çalışmada orta düzeyde (30 dk/gün) egzersiz yapan sıçanlarda kontrol grubuna göre gastroknemius kası CAT aktivitesinde artış, orta (30 dk/gün) ve ağır (60 dk/gün) düzeyde egzersiz yapan sıçanların eritrosit total SOD ve GSH-Px aktivitelerinde kontrol grubuna göre artış olduğunu bildirmişlerdir.

Shin ve ark.²³⁰ 16 obez bayan üzerinde yaptıkları çalışmada, 6 ay süreyle 60% VO₂Max ve 80% VO₂Max şiddetlerinde yapılan aerobik egzersizlerin sonucunda her iki grubun SOD değerlerinde de anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir.

Burneiko ve ark.²³¹ ratlarda 8 hafta süreyle yaptıkları bir araştırmada haftada 2 gün ve haftada 5 gün egzersiz yapan sıçanlarda serum TAS seviyelerinde anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir.

Balakrishnan ve Anuradha aktif spor yapan (haftalık 6 gün ve en az 1 saat/gün) 22-26 yaş arası 26 sporcu ve 27 sedanterin oksidatif stres ve antioksidan durumlarını karşılaştırdıkları araştırmada sporcuların SOD değerinin anlamlı derecede yüksek, askorbik asit, glutatyon ve GSH-Px değerlerinin anlamlı derecede düşük, katalaz değerinde ise anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir.¹⁸⁸

Yapılan araştırmada elde edilen TAS sonuçlarındaki anlamlı olmamakla birlikte ortaya çıkan artışlar literatürle karşılaştırıldığında, akut ve kısa süreli egzersizler sonucu antioksidan savunma sistemi belirteçlerinde çalışmaya paralel olarak artışlar olduğunu gösteren çalışmalar bulunurken, aynı zamanda bu değerlerde anlamlı değişiklikler göstermeyen çalışmalarda mevcuttur. Literatür incelendiğinde uzun süreli ve düzenli olarak yapılan egzersizlerin ise antioksidan mekanizmayı güçlendirdiği görülmektedir. Akut veya kısa süreli egzersizlerin antioksidan belirteçlerinde artışlara sebep olabildiği ancak anlamlı artışların daha uzun süreli egzersizlerde ortaya çıktığı söylenebilir.

Çalışmamız TAS sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde kısa süreli egzersiz uygulamasının oksidatif stres düzeyini artırmanın yanında bu duruma adaptasyon sağlamak için antioksidan savunmayıda güçlendirdiğini ve ulaşılan sonuçların literatürle uyumlu olduğu düşünülmektedir.

Egzersizin 8-OHdG değerleri üzerine etkisi gruplar arası karşılaştırıldığında, Sedanter ve Egzersiz gruplarının 8-OHdG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen egzersiz grubu değerlerinin daha yüksek olduğu, Sedanter ile Egzersiz+MEL ve Sedanter ile Egzersiz+AA+MEL gruplarının 8-OHdG değerleri arasında egzersiz grupları lehine $P<0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmektedir.(Tablo 4.7.) Anlamlı farkın bulunduğu bu sonuçlarda egzersizden kaynaklı oksidatif stresin etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Egzersiz ve DNA hasarı ile ilgili olarak benzer sonuçlar ortaya koyan araştırmalarda;

Egzersizin DNA hasarı üzerine etkisi, egzersizin yoğunluğuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.²³² Yoğun aerobik egzersizler esnasında veya sonunda reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin artması sonucunda periferik kan hücrelerinde DNA hasarına neden olabilir.²³³ Deneysel çalışmalara göre, zorlayıcı egzersiz DNA hasarını indükler.²³⁴ Oksidatif DNA hasar belirteci olarak sıklıkla baz hasarlarının analizi yapılmaktadır. Cu^{+2} iyonları DNA'da G-C'den zengin bölgelerde yüksek oranda bulunduğu için oksidatif hasara en fazla maruz kalan baz guanindir. Bu nedenle en yaygın olarak ölçülen baz hasarı 8-OHdG olup oksidatif DNA hasarının belirteci olarak kabul edilir.^{163,235}

Paik ve ark.²³⁶ 8 hafta/3 gün/40 dakika süreyle $85\% \text{VO}_2\text{Max}$ şiddetinde yapılan aerobik egzersizler sonucunda lenfosit DNA hasarı meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Tsai ve ark.²³⁷ insanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, 7 günde toplam 42 km koşu (ortalama 3 saat/gün) egzersizinin akabinde 24 saat sonra DNA hasarında artış olduğunu bildirmişlerdir.

Hamid ve ark.²³⁸ 8 hafta süreyle günlük 30 dakika egzersiz yapan ratların sedanterlere göre DNA hasarının anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Orhan ve ark.¹⁵⁹ 18 orta derece antrene gönüllü erkek üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda, 70%VO₂Max şiddette 60 dk bisiklet ergonometri testi sonrası idrarda 8-OHdG salınımı anlamlı şekilde yükseldiğini ve MDA ile 8-OHdG arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Okamura ve ark.²³⁹ 8 günlük antrenmanlar sonucunda lenfosit 8-OHdG değerinde değişim olmamasına rağmen ürik 8-OHdG değerinde artış olduğunu bildirmişlerdir.

Tsakiris ve ark.²⁴⁰ antrene basketbolcularda akut yorucu egzersiz sonrası serum 8-OHdG değerlerinde anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir.

Tanimura ve ark.²⁴¹ 3 gün süreyle 75%MaxVO₂ şiddetinde günlük 1 saat yüksek yoğunluklu bisiklet egzersizi sonrasında genç antrenmansız erkeklerde lenfosit miktarında azalmaya ve lenfosit oksidatif DNA hasarında artış olduğunu bildirmişlerdir.

Morillas-Ruiz ve ark.²³⁵ en az 1 yıldır (20 saat/hafta) egzersiz yapan bisikletçiler üzerinde yaptıkları çalışmada çeşitli antioksidan maddelerden oluşan içecek takviyesinin oksidatif stres üzerine etkisi araştırmışlar, placebo grubunun 90 dk süreyle şiddeti artan bisiklet ergonometrisi egzersizi öncesi ve sonrası 8-OHdG değerlerinde anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir.

Allgayer ve ark.²⁴² orta şiddetli yapılan 2 haftalık kısa süreli egzersizler sonucunda idrarda 8-OHdG seviyelerinde anlamlı azalma, yüksek şiddetle yapılan egzersizler sonucunda ise anlamlı olmamakla beraber artış olduğunu bildirmişlerdir.

Nies ve ark.²⁴³ 10 atlet üzerinde yaptıkları çalışmada yarı maratondan 24 saat sonra, Hartmann ve ark.²⁴⁴ kısa mesafe triatlon (1.5 km yüzme, 40 km bisiklet ve 10 km koşu) sonrası lökosit(kandaki beyaz kürelerde) DNA hasarı oluştuğunu bildirmişlerdir.

Poulsen ve ark.²⁴⁵ günlük 8-11 saat kuvvetli egzersizler 30 gün sonunda, Miyata ve ark.²⁴⁶ 2 gün ultramaraton (40-90 km) sonunda, Radak ve ark.²⁴⁷ 4 gün süpermaraton (93 km, 120 km, 56 km, 59 km) sonunda, Sumida ve ark.²⁴⁸ 10 uzun mesafe koşucusunun 8 günlük 30 ± 6 km koşu egzersizlerinin sonunda idrarda 8-OHdG değerlerinde artış meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Egzersiz süresine bağlı olarak DNA hasar onarım mekanizmalarında olumlu değişimler meydana geldiği ve buna bağlı olarak DNA hasarında anlamlı azalmalar olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur.

Goon ve ark.²⁴⁹ uzun süreli Tai Chi egzersizi yapan bireylerde sedanterlere göre daha düşük oranda DNA hasarı olduğunu bildirmişlerdir.

Düzenli güreş antrenmanları yapan sporculardan elde edilen bulgulara göre; 8-OHdG değeri sedanter bireylere göre daha düşük olarak ve anlamlı bulunmuştur.²⁵⁰

Radák ve ark.²⁴⁷ şiddetli bir program uyguladıkları sporcuların 8-OHdG içeriğinin başlangıçta anlamlı bir artış gösterdiğini ancak program sonunda azalmaya başladığını bildirmişlerdir.

Parisea ve ark.²²⁵ 15 yaşlı bayan üzerinde 14 hafta süreyle uyguladıkları günaıklılık egzersizleri sonucunda idrarda 8-OHdG miktarında anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Pala ve Savucu²⁵¹ Türkiye Büyük Erkekler Boks Millî Takımından toplam 29 sporcu üzerinde yaptıkları araştırmada 8 haftalık kamp süresince yapılan egzersizler sonucunda, kamp öncesi ve sonrası serum 8-OHdG değerlerinde azalma meydana geldiğine ancak bu azalmanın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

Asami ve ark.²⁵² sporcuların kan 8-OHdG değerlerini sedanterlerin değerleri ile karşılaştırdığı araştırma sonucunda sporcuların değerlerinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Sarıtaş ve ark.²¹³ 22 sağlıklı ve antrene erkek sporcu üzerinde yaptıkları çalışmada 12 dakika koşu egzersizi sonrası 8-OHdG seviyesinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Demirbağ ve ark.²⁵³ 113 sağlıklı antrenmansız bireyler üzerinde yaptıkları bir çalışmada tradmill efor testi öncesi ve sonrası DNA hasarında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Pala ve Savucu²⁵¹ elit boksörler üzerinde yaptıkları araştırmada, 8 haftalık hazırlık kampı sonucu 8-OHdG seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Shin ve ark.²³⁰ 16 obez bayan üzerinde yaptıkları çalışmada, 6 ay süreyle 60% VO₂ max ve 80% VO₂ max şiddetlerinde yapılan aerobik egzersizlerin, her iki grubunda telomerlerinde (kromozomların uç bölgesi anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığını bildirmişlerdir.

Bloomer ve Fisher-Wellman²⁵⁴ egzersiz yapan ve sedanter bireylerin dinlenik durumda 8-OHdG seviyelerinde cinsiyet ya da antrene olma durumlarına göre anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Literatür ile çalışma sonucu karşılaştırıldığında genel olarak paralellik göstermekteydi. Yinede egzersizlerin türleri, şiddetleri ve sürelerine göre farklı sonuçlar da ortaya koyabileceği görülmektedir. Wagner ve ark.²⁵⁵ göre egzersizin DNA üzerine etkisini açıklayabilmek için daha fazla çalışma yapılması ve yüksek şiddette egzersizler sonucunda DNA'nın stabil konumunu sürdürebilme mekanizmalarını anlayabilmek için de egzersiz öncesi, süresi ve sonrasında genlere bakılması gereklidir.

Askorbik asidin TOS değerleri üzerine etkisini belirlemek amacı ile yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda Sedanter ile Egzersiz+AA, Egzersiz ile Egzersiz+AA, Egzersiz+AA ile Egzersiz+MEL grupları arasında anlamlı fark olmasa da AA gruplarının TOS değerlerinin daha düşük olduğu (Tablo 4.2. ve Tablo 4.3.) ve Egzersiz+MEL ile Egzersiz+AA+MEL (Tablo 4.3.) grupları arasında askorbik asit gruplarının TOS değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu görölmektedir. Bu sonuçlara bağlı olarak askorbik asidin egzersizden kaynaklı TOS artışı baskıladığı düşünölmektedir. Bu çalışma sonuçlarına paralel sonuçlar ortaya koyan çalışmalarda;

Ferreti ve ark.²⁵⁶ hemodiyaliz hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada 6 ay süreyle C vitamini takviyesinin lipid peroksidasyon seviyesini anlamlı derecede azalttığını belirtmişlerdir.

Zerin ve ark.²⁵⁷ ratlar üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda, hem plazma hem de kolonda asetik asitle oluşturulan oksidatif stresle artan TOS değerini askorbik asidin anlamlı olarak düşürdüğünü bildirmişlerdir.

Özer ve Gönöl²⁵⁸ ratlar üzerinde yaptıkları araştırmada, diyabetle birlikte karaciğer MDA seviyesinide artış meydana geldiğini buna karşılık askorbik asit uygulamasının bu artışı baskıladığını bildirmişlerdir.

Kaminski ve Boal,²⁵⁹ baldır kaslarında eksantrik egzersiz öncesi 3 gün süreyle 3 gr/gün askorbik asit uygulanan grubun placebo grubuna göre ağrı şiddetinin daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Karataş ve ark.²⁶⁰ diyabet hastalarını sağlıklı bireylerle karşılaştırdıkları çalışmada hastaların MDA değerlerinin yüksek buna karşılık C vitamini değerlerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum C vitamininin ortaya çıkan oksidatif stresle başa çıkmaya çalıştığı dolayısı ile böyle bir stres ortamında C vitaminin azaldığının göstergesi olabilir.

Tauler ve ark.²⁶¹ 16 dayanıklılık spocusunun orta-uzun mesafe koşu egzersizi sonrası, C vitamini takviyesi yapılan grubun plazma askorbat seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, ürik asit ve laktat dehidrojenaz değerlerinin ise kontrol grubunda daha yüksek olduğu ve bu durumun C vitaminin egzersizden kaynaklı oksidatif strese karşı savunmada önemli bir rol oynamasından kaynaklandığını bildirmişlerdir.

Literatürde bu çalışma sonucunun aksini ifade eden bir çalışmada; Coşkun ve ark.²⁶² 6,5 hafta kronik treadmill egzersizinden sonra sıçanların beyin TBARS seviyelerinde önemli bir değişiklik olmadığını, antrenman periyodu esnasında C vitamini takviyesi yapılan sıçanlarda beyin TBARS seviyelerinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Bryant ve ark.²⁶³ da C vitamini takviyesi yapılan erkek antrene bisikletçilerin hem dinlenik hem de akut egzersizde plazma MDA seviyeleri yüksekti. Bu çalışma dahil yapılan bir çok çalışmada akut yada kısa süreli egzersizin oksidatif stresör faktörlerden biri olduğunu ve özellikle plazma TBARS (MDA) düzeylerini artırdığını ancak egzersizin süre ve şiddetiyle ilişkili olarak bu değerlerdeki artışların tersine dönebildiği sonuçlarına ulaşılmaktadır. Bunun yanı sıra egzersizin farklı organlarda farklı etkileri olabileceği de aşîkârdır. C vitamininin kendisi doğal bir antioksidan madde olduğundan dolayı oksidatif strese sebep olabileceği yanlış bir düşünce olabilir.

Askorbik asidin TAS değerleri üzerine etkisini belirlemek amacıyla yapılan karşılaştırmada, Sedanter ile Egzersiz+AA ve Egzersiz ile Egzersiz+AA (Tablo 4.5.) grupları arasında askorbik asit grupları lehine istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Bunun yanında Egzersiz+MEL ile Egzersiz+AA+MEL (Tablo 4.5.) grupları arasındaki karşılaştırmada ise askorbik asit grubunun TAS değerlerinin yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca Egzersiz+AA ile Egzersiz+MEL (Tablo 4.5.) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

olmadığı ancak askorbik asit gruplarının TAS değerlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir.

Ordenez ve ark.²⁶⁴ özel olimpiyatlara katılan zihinsel engelli sporculara 6 hafta C ve E vitaminleri takviyesiyle birlikte orta şiddete yakın düşük yoğunlukta aerobik egzersizler uyguladıktan sonra TAS değerinin anlamlı arttığını bildirmişlerdir.

Zerin ve ark.²⁵⁷ ratlar üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda, hem plazma hem de kolonda asetik asitle oluşturulan oksidatif stresle azalan TAS değerini askorbik asidin anlamlı olarak artırdığını bildirmişlerdir.

Alessio ve ark.²⁶⁵ vitamin takviyesiyle antioksidan enzim aktivitelerinde artışlar olduğunu bildirmişlerdir.

Cholewa ve ark.²⁶⁶ C vitamini takviyesi yapılan basketbolcularda, maksimal egzersiz sonrası kandaki C vitamini konsantrasyonunda anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir.

C vitamininin bir antioksidan madde olması nedeni ile takviyesi halinde organizmada bulunan miktarı artmakta buna bağlı olarak ta TAS seviyesi yükselmektedir. Literatürde verilen sonuçlar çalışmamızı genel olarak desteklemektedir. Ancak egzersiz ve buna bağlı olarak ortaya çıkan stres durumunda C vitaminin değerlerinde azalma ya da takviye ile birlikte anlamlı değişim olmaması da görülebilir. Nitekim yapılan bazı çalışmalarda;

Schröder ve ark.²⁶⁷ elit basketbolcularda yoğun fiziksel aktivitelerin yaşandığı müsabaka döneminde 32 gün süreyle A, E ve C vitaminlerinden oluşan kombine bir takviye uyguladıktan sonra egzersizden kaynaklı oksidatif stres durumunun etkisi ile C vitamini konsantrasyonunda anlamlı azalma olduğunu tespit etmişlerdir.

Askorbik asidin 8-OHdG değerleri üzerine etkisini belirlemek amacı ile yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda Sedanter ile Egzersiz+AA, Egzersiz ile Egzersiz+AA ve

Egzersiz+MEL ile Egzersiz+AA+MEL gruplarının 8-OHdG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. (Tablo 4.7.)  alışmanın sonuçları değerlendirildiğinde askorbik asidin DNA hasarı belirteci olan 8-OHdG değerlerinin baskılandırılmasında ya da azaltılmasında bir etksi olmadığı görülmektedir. Bu çalışmaya paralel sonuçlar veren araştırmalarda;

Umegaki ve ark.²⁶⁸ ratlar üzerinde yaptıkları bir araştırmada, kısa süreli akut treadmill egzersizi sonucunda plazma askorbik asit seviyesinde ve beyaz kan hücrelerinde 8-OHdG değerlerinde anlamlı artış olduğunu, kaslarda ise 8-OHdG değerlerinde anlamlı bir değişim olmadığını bildirmişlerdir.

Huang ve ark.²⁶⁹ sigara kullanmayan yetişkinlerde 2 ay süreyle vitamin C takviyesinin,  riner 8-OHdG ile ölçülen oksidatif DNA hasarı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir.

C vitamininin tatbik edilen miktarlarına göre de farklı sonuçlar ortaya çıktığı görülmektedir. C vitamini takviye süresi ve miktarı ile DNA hasarı arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarda, sigara kullanmayan bireylerde 6 hafta 500 mg/gün AA takviyesi 8-oxodG seviyesini azaltırken,²⁷⁰ 4 hafta aynı doz takviyesi sonucunda bir etki gözlenmemiştir.²⁷¹ 12 hafta 260 mg/gün AA takviyesi 8-oxodG seviyesini azaltırken,²⁷² 6 hafta aynı doz takviyesi sonucunda bir etki gözlenmemiştir.²⁷³

Oksidatif DNA hasarı mutasyon, kansere sebep olma ve yaşlanma süreçleri bakımından önemli olabilir. 8-OHdG düzeyleri üzerine antioksidan takviyesinin yararlı etkileri olabilir. Ancak antioksidan vitaminlerin oksidatif DNA hasarını azaltabileceği ilk önce akla gelmesine rağmen, bu konu üzerine insan çalışmalarından elde edilen bulgular yetersiz ya da tutarsızdırlar.^{269,274}

İnsanlar üzerinde yapılan birçok araştırmada da yüksek dozda C vitamini takviyesinin, DNA hasarının önemli bir nedeni olduğu bildirilmiştir.^{269,275-278}

C vitamininin geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonunu teşvik eder ve böylece oksidatif DNA hasarına sebep olan ROT üretimini artırır.²⁷⁹ Cai ve ark.²⁸⁰ C vitamininin bakırın varlığında yada yokluğunda birbirine zıt yönlü (olumlu-olumsuz) iki etkisi olduğunu bildirmişlerdir. C vitamininin yüksek konsantrasyonu radyasyonla başlatılan DNA hasarını artırabilir,²⁸¹ düşük konsantrasyonları ise H₂O₂ tarafından indükte edilen DNA hasarını önleyebilir.²⁸²

Awodele ve ark.²⁸³ fareler üzerinde gerçekleştirdikleri bir araştırmada rifampicin ile indükte ettikleri oksidatif DNA hasarına karşı C vitaminin olumlu etkisi olduğunu bildirmişlerdir.

Melatoninin TOS değerleri üzerine etkisini belirlemek amacı ile yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda Egzersiz ile Egzersiz+MEL, Egzersiz ile Egzersiz+AA+MEL (Tablo 4.3.) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ve melatoninin TOS değerlerini sınırlamada herhangi bir etki göstermediği sonucuna ulaşılmıştır. Melatonin ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda;

řıktar¹⁶ normal oda sıcaklığında (23 °C) 4 haftalık egzersizler sonrası egzersizle birlikte melatonin uyguladığı ratların MDA değerlerinin egzersiz grubunun değerlerinden anlamlı olarak düşük bildirmiştir.

Sıçanlara 60 dakikalık treadmill egzersizine tabi tutulmadan 30 dakika önce kg başına 1 mg melatonin verilmesi kaslarda akut egzersiz nedeniyle oluşan oksidatif hasara karşı MEL'in potansiyel koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermiştir.²⁸⁴

Literatürde egzersiz ile birlikte melatonin konsantrasyonlarında artma, azalma ya da sabit kalma şeklinde farklı bulgular rapor edilmiştir. Bu çelişkili sonuçlara egzersiz zamanının gün içindeki ve ışıklandırma şartlarındaki farklılıklarına bağlı olmasına yanında cinsiyet ve yaşın etkileyici faktörler olması muhtemel olduğu bildirilmiştir.²⁸⁵

Yüzme egzersizinin sıçanlarda karaciğer ve iskelet kasları üzerinde oksidatif strese yol açtığı ancak melatoninin özellikle kasta oksidatif strese karşı kısmi koruma sağladığı belirtilmiştir.⁸⁵

Maldonado ve ark.²⁸⁶ 16 aktif futbolcu üzerinde yaptıkları çalışmada, 15 ve 60 dakikalık akut bisiklet egzersizleri sonucu kontrol grubunun plazma MDA seviyelerinin anlamlı derecede arttığını buna karşılık egzersizden 30 dk önce 6 mg melatonin takviyesi yapılan sporcularda MDA seviyelerindeki artışın anlamlı derecede baskılandığını bildirmişlerdir.

Koç ve ark.²⁸⁷ rat karaciğerinde ışın tedavisiyle oluşan oksidatif hasarda melatoninin, artan MDA değerini anlamlı olarak düşürdüğünü bildirmişlerdir.

Karşlıoğlu ve ark.²⁸⁸ ratlarda ışın tedavisiyle oluşan kataract hasarında melatoninin, artan MDA değerini anlamlı olarak düşürdüğünü bildirmişlerdir.

Literatür incelendiği zaman yapılan pek çok çalışmada, melatoninin bilinen antioksidan etkisinden kaynaklı olarak oksidatif stres belirteci olarak bilinen MDA'nın egzersizle arttığı, buna karşılık melatonin takviyesinin bu MDA seviyesini azalttığı görülmektedir. Bu çalışmada ortaya çıkan sonuç ile literatür karşılaştırıldığı zaman ortaya çıkan farklılığın sebepleri olarak; egzersizin oksidatif strese karşı adaptasyon sağlamaya çalışması ile ilişkili olarak egzersiz sürelerinin farklı olması, melatonin takviyesinin uygulama saatleri ve miktarları arasındaki farklılıklar görülebilir.

Melatoninin TAS değerleri üzerine etkisini belirlemek amacı ile yapılan gruplar arası karşılaştırmada, Sedanter ile Egzersiz+MEL, Egzersiz ile Egzersiz+MEL ve Egzersiz+AA ile Egzersiz+AA+MEL (Tablo 4.5.) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı yinede melatonin uygulanan grubun TAS değerlerinin yüksek olduğu görülmektedir. Melatonin uygulaması ile antioksidan savunma mekanizmasında meydana gelen değişiklikleri inceleyen çalışmalarda;

Maldonado ve ark.²⁸⁶ 16 aktif futbolcu üzerinde yaptıkları çalışmada, 15 ve 60 dakikalık akut bisiklet egzersizleri sonucu kontrol grubunun plazma TAS seviyelerinin anlamlı derecede düştüğünü buna karşılık egzersizden 30 dk önce 6 mg melatonin takviyesi yapılan sporcularda TAS seviyelerindeki azalmanın anlamlı derecede tersine döndürüldüğünü bildirmişlerdir.

Koç ve ark.²⁸⁷ rat karaciğerinde ışın tedavisiyle oluşan oksidatif hasarda melatoninin, azalan SOD ve GSH değerlerini anlamlı olarak artırdığını bildirmişlerdir.

Karşlıoğlu ve ark.²⁸⁸ ratlarda ışın tedavisiyle oluşan kataract hasarında melatoninin, azalan SOD ve GSH değerlerini anlamlı olarak artırdığını bildirmişlerdir.

Harmandaro Eren²⁸⁹ yaptığı çalışmada melatoninin hem hafif hem de ağır egzersizde beyin dokusunda, ağır egzersizde karaciğerde ve plazmada bir antioksidan enzim olan SOD aktivitesini artırdığını belirtmiştir.

Sener ve ark.²⁹⁰ kronik böbrek yetmezliği etkisiyle oluşan oksidatif hasarda plazmada meydana gelen MDA artışıyla birlikte görülen SOD, CAT, GP_x aktivitelerindeki azalmayı melatonin uygulamasının tersine çevirdiğini bildirmişlerdir.

Literatürde melatonin antioksidan kapasite ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda, melatoninin birçok antioksidan enzimlerin aktivitesini artırdığı görülmektedir. Bu çalışma sonucunda melatoninle birlikte TAS değerinde meydana gelen artışın anlamlı olmamasına rağmen bu durumun literatürle desteklendiği düşünülmektedir.

Melatoninin 8-OHdG değerleri üzerine etkisini belirlemek amacı ile yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda Egzersiz ile Egzersiz+MEL, Egzersiz ile Egzersiz+AA+MEL, Egzersiz+AA ile Egzersiz+MEL, Egzersiz+AA ile Egzersiz+AA+MEL ve gruplarının 8-OHdG değerleri arasında melatonin bulunan gruplar lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu görülmektedir. (Tablo 4.7.)

Bu çalışmaya paralel olarak, Martínez-Alfarro ve ark.²⁹¹ ratlar üzerinde yaptıkları bir araştırmada, yüksek dozlarda (50-100 mg/kg/gün) melatoninin verilmesiyle kan GSH düzeyleri düşürülmesine rağmen, DNA onarımını bozma ve hücrelerin normal ölümünü tetiklediği için DNA hasarı üzerinde yararlı bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmanın aksine melatoninin güçlü bir antioksidan olması nedeni ile oksidatif strese bağlı DNA hasarlarının önlenmesinde etkisinin olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Kara ve ark.²⁹² deneysel periodontit oluşturdukları ratlarda melatoninin 8-OHdG seviyesinde anlamlı azalma meydana getirdiğini bildirmişlerdir.

Ündeğer ve ark.²⁹³ radyasyon tedavisi uyguladıkları ratların beyinlerinde DNA hasarının anlamlı derecede arttığını, tedavi öncesi 100 mg/kg melatonin takviyesinin DNA iplik kırılmalarında anlamlı azalmalara sebep olduğunu bildirmişlerdir.

Melatonin hidrojen peroksidi inaktif hale getirdiği için koruyucu bir rol oynar. Bu yüzden DNA hasarı üzerine melatoninin yararlı etkisi en az iki yönü olabilir. Bunlar; DNA hasarının oluşmasını önlemek ve tamir etmektir.²⁹⁴

DNA hasarlarının oluşum nedenleri, antioksidan maddelerin bu hasar durumlarını önlemede etkinlikleri, bu maddelerin kullanım miktarlarına göre yapılan farklı araştırmalara dayalı olarak değişik sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Literatür incelendiği zaman bu çalışmanın sonuçlarının aksine, genel olarak farklı sebeplerden kaynaklanan DNA hasarları üzerinde, melatoninin koruyucu etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Literatür ile ortaya çıkan bu farklılığın sebebi olarak, melatoninin kullanım miktarı, süresi ve uygulama saatinin etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Histopatolojik analizlerde, egzersiz stresi oluşturulan hayvanlara ait kas dokularında dejeneratif kas fiberinin arttığı buna bağlı olarak PMNL ve MNL hücre

infiltrasyonunada rastlandı. Askorbik asit ve/veya melatonin uygulanan gruplarda ise bu kas dejenerasyonu ve PMNL ile MNL hücre infiltrasyonunun azaldığı belirlendi. Antioksidan uygulaması ile stres durumunda meydana gelen hasarların önlendiği yapılan birçok çalışmada rapor edilmiştir.^{193,295,296} Birçok çalışmada egzersiz stresi oluşumuyla beraber oksidatif stresin arttığı ve bu yolla radyoaktif oksijen türleri üretiminin uyarıldığı belirlenmiştir. Dokuda radyoaktif oksijen türleri artışıyla beraber hücrel hasarların oluştuğu bilinmektedir.¹⁹³ Melatonin ve askorbik asit gibi güçlü antioksidan maddelerin uygulaması ile oksidatif stres aracılı kas hasarının önlendiği belirlenirken, bu bulgular literatürle paralellik göstermektedir.

Stereolojik analizlerin değerlendirilmesinde, egzersiz uygulaması ile kaslarda önemli bir çap artışı belirlenirken melatonin ve/veya askorbik asit uygulaması ile kas fiberlerinde meydana gelen çap artışının azaldığı belirlenmiştir. Bu bulguların histopatolojik değerlendirme korelasyonu ile çap artışı belirlenen gruplarda kas fiber dejenerasyonun artmış olduğu tespit edildi. Hücrelerde meydana gelen dejenerasyonla beraber kas fiber hipertrofisinin de oluştuğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda çalışmamız bulgularına benzer olarak kas fiberi dejenerasyonun uyarıldığı durumlarda fiber hipertrofisin tetiklendiği rapor edilmiştir.²⁹⁷ Stereolojik bulgularda belirlenen kas çap artışı oksidatif stresin indüklediği kas dejenerasyonu ile oluşabileceği sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada egzersiz stresine bağlı olarak oksidatif stresin arttığı ve buna bağlı olarak kaslarda DNA hasarı olduğu belirlendi. Egzersiz ile birlikte AA uygulamasının DNA hasarını önemli bir oranda azalttığı bunun aksine melatoninin DNA hasarını arttırdığı belirlendi.

Egzersiz stresinin tetiklendiği durumlarda baskılanan antioksidan savunma sisteminin dışardan antioksidan uygulaması ile dengelenebileceği ve bunun doğal sonucu olarak oksidatif stresin azaldığı birçok çalışma sonucunda ortaya koyulmuştur.

Bu çalışma sonucunda kısa süreli egzersizle birlikte oksidatif stres artarken antioksidan savunmanın da güçlendiği tespit edilmiştir. Yapılan çalışma sonuçları genel olarak;

- Egzersizin TOS değerini artırdığı, TAS ve 8-OHdG değerini anlamlı olmamakla birlikte artırdığı,
- Egzersizle birlikte askorbik asidin TOS değerini düşürdüğü, TAS değerini artırdığı ve 8-OHdG değerini ise anlamlı olmamakla birlikte azalttığı,
- Egzersizle birlikte melatonin TOS ve TAS değerleri üzerinde herhangi etkisi olmadığı, 8-OHdG değerini ise artırdığı,
- Egzersiz stresine maruz kalan kas hücrelerinde dejenerasyon, kas fiberi hipertrofisi ve yangı hücrelerinin bulunduğu, egzersiz ile birlikte kaslarda tetiklenen histopatolojiler üzerine askorbik asit ve melatonin uygulamasının etkili olduğu,
- Egzersiz ile birlikte kas fiber transverse alanının arttığı, bu artışın kas fiberlerinde meydana gelen dejenerasyona bağlı olarak geliştiği ve bunun önlenmesinde askorbik asit ve melatonin'nin engelleyici bir etkiye sahip olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Bu çalışmanın verileri kısa süreli yoğun egzersiz stresi sonucunda elde edilmiştir. Egzersizin yoğunluk ve sürelerine göre DNA üzerindeki etkilerinin farklılıkları, yeni araştırmalar için konu teşkil etmektedir. Elde edilen sonuçlar ışığında şu öneriler ortaya koyulmuştur.

- Bu çalışmada uygulanan egzersiz protokolünden farklı egzersiz protokolleri ile konunun araştırılması,
- Genç ratlar üzerinde yapılan bu çalışmaya paralel daha olgun ya da yaşlı denekler üzerinde çalışmalar yapılması,
- Egzersizle birlikte askorbik asit ve melatonininden farklı antioksidan maddelerin DNA hasarı üzerindeki etkilerinin araştırılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Özer K. *Antropometri: Sporda Morfolojik Planlama*. İstanbul, Kazancı Matbaacılık, 1993
2. Mastorakos G, Pavlatou M, Kandarakis E, Chrousos CP. Exercise and the stress system. *Hormones (Athens, Greece)*, 2005, 4:73-89.
3. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 1997, 3: 92-95.
4. Akyol Ö. Şizofrenide oksidatif stres. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2004,5:15-25.
5. Zempleni J, Dakshinamurti K. *Nutrients and Cell Signaling (Oxidative Stres and Disease)*. Taylor and Francis, 2005.
6. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1993, 57:7155-7255.
7. De Boer J, Hoeijmakers J. Nucleotide excision repair and human syndromes. *Carcinogenesis*, 2000, 21: 453-460.
8. Kulaksız G, Sancar A. Nükleotid Eksizyon Onarımı ve Kanseri. *Türk Biyokimya Dergisi*, 2007, 32:104-111.
9. Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez H. Free Radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radical Biolog and Medicine*, 2002, 32:1102-1115.
10. Balajee AS, Bohr VA. Genomic heterogeneity of nucleotide excision repair. *An International Journal of Functional and Evolutionary Genomics*, 2000, 250:15-30.
11. Cheng KC, Cahill DS, Kasai H, Nishimura S, Loeb LA. 8-Hydroxyguanine an abundant form of oxidative DNA damage, causes G→T and A→C substitutions. *The Journal of Biological Chemistry*, 1992, 267:166-172.

12. Kıyıcı F. Alp Disiplini Kayakçılarında Sürat Egzersizleri Sonrası Serum Süperoksit Dismutaz, Katalaz ve Malondialdehit Düzeylerinin İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2006.
13. Revan S. Farklı Dayanıklılık Antrenmanlarının Oksidatif Stres Oluşumu ve Antioksidan Düzeyleri Üzerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2007.
14. Alpay CB. Elit Güreşçilerde Kekik Çayı Yüklemesinin Serbest Radikal Formasyonu ve Antioksidan Sisteme Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2007.
15. Yazıcı C, Köse K. Melatonin: karanlığın antioksidan gücü. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2004,13:56-65.
16. Şıktar E. Farklı Oda Sıcaklıklarında Uzun Süre Egzersiz Yaptırılan Ratlarda Melatonin ve Isı Stresinin Serbest Radikal ve Antioksidan Düzeylerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2008.
17. Van Cauter E, Sturis J, Byrne MM, Blackman JD, Scherberg NH, Leproult R, Refetoff S, Van Reeth O. Preliminary studies on the immediate phase-shifting effects of light and exercise on the human circadian clock. *Journal of Biological Rhythms*, 1993, 8:99-108.
18. Turgut M, Baka M, Yurtseven M. Pineal gland'dan salgılanan bir nörohormon olan melatoninin etkileri. *Arşiv*, 2002, 11:453-470.
19. Anisimov VN. Effects of exogenous melatonin. a review, *Toxicol Pathology*, 2003,31:589-603.

20. Nishikimi M, Fukuyama R, Minoshima S, Shimizu N, Yagi K. Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulonogamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. *The Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269:13685–13688.
21. Nishikimi M, Yagi K. Biochemistry and molecular biology of ascorbic acid biosynthesis. *Sub-cellular Biochemistry*, 1996, 25:17–39.
22. Dündar Y, Aslan R. Oksidan-antioksidan denge ve korunmasında vitaminlerin rolü. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 1999, 9:1-39.
23. Slater TF, Cheeseman KH, Davies MJ, Proudfoot K, Xin W. Free radical mechanisms in relation to tissue injury. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 1987, 46:1-12.
24. Kehler JP, Smith CV. *Free Radicals in Biology: Sources, Reactivities, and Roles in the Etiology of Human Diseases*. In Frei B. (Editör). Natural Antioxidants in Human Health and Disease. San Diego, CA. Academic Press, 1994:25-62.
25. Akkuş İ. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*, Konya, Mimoza Yayınları, 1995:1-75.
26. Günay M, Cicioğlu İ. *Spor Fizyolojisi*, 1. Baskı. Ankara, Gazi Kitabevi, 2001:52,343.
27. Özgöçmen S. Romatizmal Hastalıklarda Oksidatif Stresin Rolü *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 2007, 53:33-35.
28. Tamer L, Polat G, Eskandarı G, Ercan B, Atik U. Serbest radikaller. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2000,1:52-58.
29. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free Radicals in Biology and Medicine*. New York, USA, Oxford University Press, 2000:534–537.

30. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress relationship with exercise and training. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 2006, 36: 327-358.
31. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2002, 33:110-118.
32. Ergen E, Demirel H, Güner R, Turnagöl H, Başoğlu S, Zergeroğlu AM, Ülkar B. *Egzersiz Fizyolojisi Ders Kitabı*, 1. Baskı. Ankara, Nobel Yayın Dağıtım, 2002:43.
33. Tav RÇ. Diyabetli Sıçanlarda Koenzim Q10 ve Alfa Lipoik Asit Desteklerinin Egzersizle Oluşan Lipit Peroksidasyonu ve Antioksidan Durum Üzerine Etkileri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi, 2008.
34. Battal A, Baykal Y, Erikçi S, Sağlam K, Ünal T, Kocabalkan F, Aydın A, Işşimer A. Serbest radikal temizleyici süperoksit dismutaz enziminin ve serum, bakır, çinko, selenyum düzeylerinin diabetes mellitus'un kronik komplikasyonları ile ilişkisi. *GATA Bülteni*, 1995, 37:218-222.
35. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biological reactions. *Mayo Clinic Proceedings*, 1988, 63:381-389.
36. Tekcan M. Oksidatif stres-antioksidan sistemler ve testis. *Androloji Bülteni*, 2009, 37:131-136.
37. Korycka-Dahl MB, Richardson T. Activated oxygen species and oxidation of food constituents. *CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1978, 10:209-241.
38. Parke DV. *Nutritional Antioxidants and Disease Prevention; Mechanism of Action*. In: Antioxidants in Human Health and Disease, Basu TK, Temple NJ, Garg ML. (Editors). UK: CABI Publishing, 1999.
39. Yagi K. Lipid peroxides and human diseases. *Chemistry and Physics of Lipids*, 1987, 45:337-351

40. Van Bebber IP, Boekholz WK, Goris RJ, Schillings PH, Dinges HP, Bahrami S, Redl H, Schlag G. Neutrophil function and lipid peroxidation in a rat model of multiple organ failure. *The Journal of Surgical Research*, 1989, 47:471–475.
41. Oberley LW, Oberley TD. *Free radicals, Aging and Degenaratif Diseases*. New York, Alan R Liss, 1986:325-371.
42. Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic exercise and oxidative stress. a review, *Canadian Journal of Applied Physiology*, 2004, 29:245-263.
43. Szweda PA, Friguet B, Szweda LI. Proteolysis free radicals and aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 2002, 33: 29–36.
44. Shacter E. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metabolism Reviews*, 2000, 32:307-326.
45. Radak Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Ohno H, Sasvari M, Nyakas C. Goto, S. The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins and DNA in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcomes. *Free Radical Biology and Medicine*, 1999, 27: 69–74.
46. Levine RL. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging and disease, *Free Radical Biology and Medicine*, 2002, 32:790- 796.
47. Meagher EA, Fitzgerald GA. Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations. *Free Radical Biology and Medicine*, 2000, 28;1745-1750.
48. Eken A. Rat Kan ve Doku Örneklerinde Oksidatif Stres Parametreleri. İçinde: Yücel O, Genç O. (Editörler). *Küçük Deney Hayvanlarından Rat*, Ankara, Journal of Clinical and Analytical Medicine Kitap Serisi, 2012: 69-73.
49. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 2004, 37:277-285.

50. Gutteridge JM, Halliwell B. *Antioxidants in Nutrition, Health and Disease*. New York, Oxford University Press, 1994.
51. Marzatico F, Cafe C. Oxygen radicals and other toxic metabolites as key mediators of the central nerveus system tissue injury. *Functional Neurology*, 1993, 8:51–66.
52. Dikme R. Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Oluşan Oksidatif Stres ve DNA Hasarının Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. Şanlıurfa: Harran Üniversitesi, 2007.
53. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stress. *Türk Biyokimya Dergisi, Turkish Journal of Biochemistry*, 2006, 31: 51–56.
54. Erden M. Serbest radikaller. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 1992, 12: 201-7.
55. Armstrong DA. *Methods in Molecular Biology*. Toronto, Humana Pres, 1998.
56. Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlioğlu M, Başpınar N, Tiftik AM. *Biyokimya*, 1. Baskı. Konya, Konya Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi, 1998.
57. Akkuş İ, Kalak S, Vural H, Çağlayan O, Menekşe E, Can G, Durmuş B. Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin C levels of patients with type II diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta*. 1996, 244: 221-227.
58. Kraus RJ, Ganther E. Reaction of cyanide with glutathione peroxidase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1980, 96: 1116–1122.
59. Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clinica Chimica Acta; ,International Journal of Clinical Chemistry*, 2003, 333: 19-39.
60. Van Haaften RI, Evelo CT, Penders J, Eijnwachter MP, Haenen GR, Bast A. Inhibition of human glutathione S-transferase P1-1 by tocopherols and alpha-tocopherol derivatives. *Biochimica at Biophysica Acta*, 2001, 1548: 23-28.

61. Stryer L. Biochemistry, Stanford University, New York. WH Freeman and Company, 1994.
62. Vaisberg CN, Jelezarsky LV, Dishlianova B, Chaushev TA. Activity, substrate detection and immunolocalization of glutathione peroxidase (GPx) in bovine reproductive organs and semen. *Theriogenology*, 2005, 64:416-428.
63. Frei B. *Natural Antioxidants in Human Health and Disease*. San Diego, Academic Press, 1994.
64. Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim*, 1998,11:342-346.
65. Bingöl G. *Vitaminler ve Enzimler*, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, Ders Kitabı Serisi No: 46, 1977:5.
66. Smolin LA. Grosvenor MB. *Healty Eating, A Guide to Nutrition, Basic Nutrition*, Second Edition. New York, Chelsea House Publishers. 2011:111-126.
67. Gökpinar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y. Algal antioksidanlar. *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi*, 2006, 23: 85-89.
68. Gutteridge JM. Lipid Peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*, 1995, 41:1819-1828.
69. LeBlanc KE. Beta-Carotene and Exercise Performance: Effects on Race Performance Oxidative Stress and Maximal Oxygen Consumption. The Department of Kinesiology. United States Baton Rouge: Louisiana State University, 1998.
70. Jialal I. Fuller CJ. Oxidized LDL and antioxidants. *Clinical Cardiology*, 1993, 16:16-19.
71. Adam B. *Temel Biyokimya*. Ankara, Nobel Yayın Dağıtım, 2000: 69.
72. Antonio J, Kalman D, Stout JR, Greenwood M, Willoughby DS, Haff GG. *Essentials of Sports Nutrition and Supplements*, Totowa, NJ, USA, Humana Press, 2008: 318.

73. Cordenunsi BR, Genovese MI, Nascimento JRO, Hassimotto NMA, Santos RJ, Lajolo FM. Effects of temperature on the chemical composition and antioxidant activity of three strawberry cultivars. *Food Chemistry*, 2005, 91:113–121.
74. Keha EE, Küfrevioğlu Öİ. *Biyokimya*, 2. Baskı. Erzurum, Aktif Yayınevi, 2000:235.
75. Benerdot D. *Advanced Sports Nutrition*, 2. Edition. USA, Human Kinetics, 2006:47.
76. Demirayak ID. Egzersiz Yapan Sıçanlarda Oksidatif Stres ve Paraoksonaz Enzimi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. Denizli: Pamukkale Üniversitesi, 2007.
77. Niki E. Vitamin C as an antioxidant. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 1991,64:1-30.
78. Keleştimur H. İnsanda pineal bezin fonksiyonları. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1996, 10:141-147.
79. Manev H, Uz T, Kharlamov A, Joo YY. Increased brain damage after stroke or excitotoxic seizures in melatonin-deficient rats. *FASEB Journal*, 1996, 10:1546-1551.
80. Bubenik GA, Pang SF. The role of serotonin and melatonin in gastrointestinal physiology: ontogeny, regulation of food intake and mutual serotonin-melatonin feedback. *Journal of Pineal Research*, 1994, 16: 91-99.
81. Kvetnoy I, Sandvik AK, Waldum HL. The diffuse neuroendocrine system and extrapineal melatonin. *Journal of Molecular Endocrinology*, 1997, 18:1-3.
82. Brzezinski A. Mechanisms of disease: melatonin in humans. *The New England Journal of Medicine*, 1997, 336:186-95.
83. Monteleone P, Maj M, Fusco M, Orazzo C, Kemali D. Physical exercise at night blunts the nocturnal increase of plasma melatonin levels in healthy humans. *Life Sciences*, 1990, 47:1989-1995.

- 84.** Buxton OM, L'Hermite-Baleriaux M, Hirschfeld U, Cauter E. Acute and delayed effects of exercise on human melatonin secretion. *Journal of Biological Rhythms*, 1997, 12:568-574.
- 85.** Hara M, Mitsushi A, Suzuki T, Reiter RJ. Tissue changes in glutathione metabolism and lipid peroxidation induced by swimming are partially prevented by melatonin. *Pharmacology and Toxicology*, 1996, 78:308-312.
- 86.** Beyer CE, Steketee JD, Saphier D. Antioxidant properties of melatonin-an emerging mystery. *Biochemistry Pharmacology*, 1998, 56: 1265-72.
- 87.** Reiter R, Tang L, Garcia JJ, Muñoz-Hoyos A. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sciences*, 1997, 60:2255-2271.
- 88.** Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radical Biology and Medicine*, 2000, 29:1106-1114.
- 89.** Minnet C. Çocukluk Çağında B12 Vitamini Eksikliğinin Oksidan-Antioksidan Sistem ve DNA Hasarı ile İlişkisi. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi, 2006.
- 90.** Romay C, Pascual C, Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 1996, 29:175-183.
- 91.** Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, Van Kammen DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 1998, 32:1-8.
- 92.** Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool?, *Redox Report; Communications in Free Radical Research*, 2004, 9:145-152.

- 93.** Işık A, Selek Ş. Total antioxidant response and oxidative stress in patients with behçet's disease. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2006; 20:415-421.
- 94.** Stocker R. Antioxidant activities of bile pigments. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2004;6: 841-849.
- 95.** Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *Journal of the American Oil Chemists' Society JAOCS*, 1998, 75:199-212.
- 96.** Öztürk K. Serbest Radikal Temizleyici Madde İçeren Nanopartiküler Taşıyıcı Sistemlerin Tasarımı ve Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Programı. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2010.
- 97.** Opara EC, Abdel-Rahman E, Soliman S, Kamel WA, Souka S, Lowe JE. Depletion of total antioksidan status capacity in type II diabetes. *Metabolism*; 1999, 48:1414-1417.
- 98.** Zorba E. Saygın Ö. *Fiziksel Aktivite ve Fiziksel Uygunluk*, 2.Baskı. İstanbul, İnceler Ofset, 2009: 1.
- 99.** Çetin N, Flock T. *Sporda Performans Kontrolü*. Ankara, Setma, 1996.
- http://tr.wikipedia.org/wiki/Nükleik_asit Erişim Tarihi: 19.10.2012
- 100.** Johnson LR. *Essential Medical Physiology, Chapter 63 Exercise*, 3. Edition. Elsevier Academic Press, 2003.
- 101.** Bıyıklı T. Vücut İmgesinin ve Özel Spor Salonlarının Egzersize Başlama ve Devam Etme Motivasyonu Üzerine Etkisi. Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2007.
- 102.** Selye H. *The Stress of Life*. 16. Baskı. New York, USA: McGraw-Hill. 1956.
- 103.** Şanlı T. Hemşirelikte Kişilerarası İlişkileri Etkileyen Temel Kavramlar. İçinde: Velioglu P, Pektekin Ç. (Editörler). *Hemşirelikte Kişilerarası İlişkiler*, Eskişehir, Açıkoğretim Fakültesi Yayınları, 1993: 48–84.

- 104.** Kehlet H, Holte K. Effect of post-operative analgesia on surgical outcome. *British Journal of Anaesthesia*, 2001, 87:62-72.
- 105.** Christmas TJ, Rode J, Chapple CR, Milroy EJ, Turner-Warwick RT. Nevre fibre proliferation in interstitial cystitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1990,416: 447-451.
- 106.** Black VL, Ness JT, Robbins TM. Effects of oxytocin and prolactin on stress-induced bladder hypersensitivity in female rats. *Journal of Pain*, 2009, 10: 1065-1072.
- 107.** Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, Elsevier, 2006.
- 108.** Günay M, Tamer K, Cicioğlu İ. *Spor Fizyolojisi ve Performans Ölçümü*. Ankara, Gazi Kitabevi, 2006.
- 109.** Akgün N. *Egzersiz ve Solunum Sistemi. Egzersiz Fizyolojisi*, 3. Baskı. Cilt 1, Ankara, Gökçe Ofset Matbaacılık, 1996.
- 110.** Keul J, Doll E, Koppler D. *Oxidative Energy Supply*. In: Energy Metabolism of Human Muscle, Jokl E (Editör). Basel, Karger, 1972:17–22
- 111.** Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 2003, 189:41–54.
- 112.** Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Experimental Biology and Medicine*, 1999, 222:283-292.
- 113.** Deaton CM, Marlin DJ. Exercise-associated oxidative stress. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 2003, 2: 278-91.
- 114.** Şıktar E. Hipertermik ve Hipotermik Su Sıcaklıklarında Yorucu Yüzme Egzersizi Yaptırılan Ratlarda L-Karnitin ve Termal Stresin Serbest Radikal ve Antioksidan Düzeylerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2008.

- 115.** Cooper CE, Vollaard NBJ, Choueiri T, Wilson MT. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 2002, 30:280-285.
- 116.** Vollaard NBJ, Shearman JP, Cooper CE. Exercise Induced oxidative stress: myths, realities and physiological relevance. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 2005, 35:1045-1062.
- 117.** Pereira B, Costa Rosa LFB, Safi DA, Medeiros MHG, Curi R, Bechara EJH. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in muscle and lymphoid organs of sedentary and exercise-trained rats. *Physiology and Behavior*, 1994, 56:1095–1099.
- 118.** Çolakoğlu S, Kırkalı G, Çolakoğlu M, Örmən M, Akan P. Egzersizde E vitamini desteğinin oksidan stres ve dayanıklılık üzerine etkileri. *Klinik Gelişim*, 1998, 11:412-415.
- 119.** Palmer FM, Nieman DC, Henson DA, McAnulty SR, McAnulty L, Swick NS, Utter AC, Vinci DM, Morrow JD. Influence of vitamin C supplementation on oxidative and salivary IgA changes following an ultramarathon. *European Journal of Applied Physiology*, 2003, 89:100–107.
- 120.** Skinner JS, Corbin CB, Landers DM, Martin PE, Wells CL. *Future Directions in Exercise and Sport Science Research*. Champaign, Illipnis, Human Kinetics Book, 1989:151-161.
- 121.** Quindry JC, Stone WL, King J, Broeder CE. The effects of acute exercise on neutrophils and plasma oxidative stress. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2003,35:1139–1145.
- 122.** Kim JD, Yu BP, McCarter RJM, Lee SY, Herlihy, JT. Exercise and diet modulate cardiac lipid peroxidation and antioxidant defenses. *Free Radical Biology and Medicine*, 1996, 20:83-88.

123. Vasankari TJ, Kujala UM, Vasankari TM, Vuorimaa T, Ahotupa M. Effects of acute prolonged exercise on serum and LDL oxidation and antioxidant defence, *Free Radical Biology and Medicine*, 1997, 22:509-513.
124. Çelik KA. Akut Egzersizin Futbolcularda Antioksidan Sistem Parametrelerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Spor Sağlık Bilimleri Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi, 2001.
125. Finaud J, Scislowski V, Lac G, Durand D, Vidalin H, Robert A, Filaire E. Antioxidant status and oxidative stress in professional rugby players: evolution throughout a season. *International Journal of Sports Medicine*, 2006, 27: 87-93.
126. Radak Z, Taylor AW, Sasvari M, Ohno H, Horkay B, Furesz J, Gaal D, Kanel T. Telomerase activity is not altered by regular strenuous exercise in skeletal muscle or by sarcoma in liver of rats. *Redox Report; Communications in Free Radical Research*, 2001, 6:99–103.
127. Greathouse KL, Samuels M, DiMarco NM, Criswell DS. Effects of increased dietary fat and exercise on skeletal muscle lipid peroxidation and antioxidant capacity in male rats. *European Journal of Nutrition*, 2005, 44: 429-35.
128. Liu J, Yeo HC, Overvik-Douki E, Hagen T, Doniger SJ, Chyu DW, Brooks GA, Ames BN. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md)*, 2000, 89:21-8.
129. Selçuk M. Sedanterler ile Kuzey Disiplini Yapan Antrene Bireylerde Programlı Aerobik ve Anaerobik Egzersizlerin Bazı Antioksidan Profiller Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 2003.
130. Yüce S, Bilgen G, Demir İ. *Genetik*, 1. Baskı. Ankara, Nobel Yayın Dağıtım, 2010: 15-81.

131. http://tr.wikipedia.org/wiki/Deoksiribonukleik_asit Erişim Tarihi: 19.10.2012
132. <http://www.androloji.info/DNA.php#nukleotidler> Erişim Tarihi: 19.10.2012
133. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwel VW. *Harper's Biochemistry*, 25. Edition. New York: McGraw Hill, Appleton and Lange, 2000: 780-786.
134. <http://tr.wikipedia.org/wiki/RNA#Yap.C4.B1s.C4.B1> Erişim Tarihi: 22.10.2012
135. Yıldırım A. Kandemir N. Karadağ Y. Sakin MA. *Genetik*, 2. Baskı. Ankara, Nobel Yayın Dağıtım, 2010: 2-191.
136. Demirsoy A. *Kalıtım ve Evrim*, 13. Baskı. Ankara, Meteksan A.Ş., 2005: 206-358.
137. Öğüş A. DNA Yapısı ve Analizi. İçinde: Öner C, Sümer S, Öner R, Öğüş A, Açık L. (Çeviri Editörleri). *Genetik Kavramlar*, Concepts of Genetics, 8. Edition. Klug WS, Cummings MR, Spencer AS. 1. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 2009:231-307
138. <http://science.v-barker.org/DNA-replication/> Erişim Tarihi: 22.10.2012
139. Dökmeçi İ. *Tıp Dilinde Yeni Cep Sözlüğü*, 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2012:616.
140. <http://www.genetikbilimi.com/genbilim/protein.htm>. Erişim Tarihi: 22.10.2012
141. Sümer S. DNA Yapısı ve Analizi. İçinde: Öner C, Sümer S, Öner R, Öğüş A, Açık L (Çeviri Editörleri). *Genetik Kavramlar*, Concepts of Genetics 8th Edition. Klug WS, Cummings MR, Spencer AS. 1. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 2009: 5.
142. Hatiboğlu MT. *Anatomi ve Fizyoloji*, 15. Baskı. Ankara, Hatiboğlu Basım ve Yayımlar San. Tic. Ltd. Şti., Alp Ofset, 2009:23-24.
143. Bağcı H. DNA Yapısı ve Analizi, İçinde: Öner C, Sümer S, Öner R, Öğüş A, Açık L (Çeviri Editörleri). *Genetik Kavramlar*, Concepts of Genetics, 8th Edition. Klug WS, Cummings MR, Spencer AS. 1. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 2009:361-381.
144. Bohr V. DNA repair fine structure and its relations to genomic instability. *Carcinogenesis*, 1995, 16: 2885-2892.

- 145.** Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, 1993, 49:481-93.
- 146.** Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause or consequence?. *Lancet*, 1994, 344:721-4.
- 147.** Wallace SS. Biological consequences of free radical- damaged DNA bases. *Free Radical Biology and Medicine*, 2002, 33:1-14.
- 148.** Fenn WO, Gerschman R, Gilbert DL, Terwilliger DE, Cothran FV. Mutagenic effects of high oxygen tensions on escherichia coli. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 1957, 43:1027-1032.
- 149.** Halliwell B, Gutteridge JM. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3. Edition. London, Oxford University Press. Inc., 1999.
- 150.** Dal-Pizzol F, Klamt F, Benfato MS, Bernard EA, Moreira JC. Retinol supplementation induces oxidative stress and modulates antioxidant enzyme activities in rat sertoli cells. *Free Radical Research*, 2001, 34:395–404.
- 151.** Halliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet*, 1984, 1:1396-1397.
- 152.** Basaga HS. Biochemical aspects of free radicals. *Biochemistry Cell Biology*, 1990, 68: 989-98.
- 153.** Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays*, 2004, 26: 533-542.
- 154.** Cooke MS, Evans MD, Dizdaroğlu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *The Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2003, 17: 1195-1214.
- 155.** Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Letters*, 1991, 281:9-19.

- 156.** Halliwell B. Establishing the significance and optimal intake of dietary antioxidants: the biomarker concept. *Nutrition Reviews*, 1999, 57:104-113.
- 157.** Calderón-Garcidueñas L, Wen-Wang L, Zhang YJ, Rodriguez-Alcaraz A, Osnaya N, Villarreal-Calderón A, Santella RM. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a major mutagenic oxidative DNA lesion, and DNA strand breaks in nasal respiratory epithelium of children exposed to urban pollution. *Environ Health Perspect*, 1999, 107:469-474.
- 158.** Shigenaga MK, Ames BN. Assay for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. A biomarker of in vivo oxidative DNA damage. *Free Radical Biology and Medicine*, 1991; 10: 211-216.
- 159.** Orhan H. Holland BV. Krab B. Moeken J. Vermeulen NPE. Hollander P. Meerman JHN. Evaluation of a multi-parameter biomarker set for oxidative damage in man: increased urinary excretion of lipid, protein and DNA oxidation products after one hour of exercise. *Free Radical Research*, 2004; 38:1269–1279.
- 160.** Dizdaroglu M. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin, *Mutation Research*, 1992, 275:331-342.
- 161.** Altuntaş İ. Otoimmün Tiroid Hastalığının Tanı ve Takibinde Oksidatif DNA Hasar Belirleyicisi 8-OHdG'nin Önemi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, 2007.
- 162.** Beckman KB, Ames BN. Oxidative decay of DNA. *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272:19633–6.
- 163.** Burçak G, Andican G. Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi- Cerrahpasa Journal of Medicine.*, 2004, 35:159-169.
- 164.** Grollman AP, Moriya M. Mutagenesis by 8-oxoguanine: an enemy within. *Trends in Genetics*, 1993, 9:246-249.

- 165.** Cooke MS, Evans MD, Lunec J. Urinary analysis of oxidative DNA damage lessons from lesions. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia*, 2002, 137: 239–256.
- 166.** Wu LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clinica Chimica Acta: International Journal of Clinical Chemistry*, 2004, 339: 1–9.
- 167.** Knasmüller S, Nersesyan A, Misík M, Gerner C, Mikulits W, Ehrlich V, Hoelzl C, Szakmary A, Wagner KH. *Use of conventional and omics based methods for health claims of dietary antioxidants: a critical overview. The British journal of Nutrition*, 2008, 99:3–52.
- 168.** Cooke MS, Olinski R, Loft S. Measurement and meaning of oxidatively modified DNA lesions in urine. *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prevention*, 2008, 17: 3-14.
- 169.** Nakae D, Mizumoto Y, Kobayashi E, Noguchi O, Konishi Y. Improved genomic/nuclear DNA extraction for 8-hydroxydeoxyguanosine analysis of small amounts of rat liver tissue. *Cancer Letters*, 1995; 97: 233-239.
- 170.** Collins AR, Dusinska M, Gedik CM, Stetina R. Oxidative damage to DNA. Do we have a reliable biomarker?. *Environmental Health Perspectives*, 1996, 104-13: 465-469.
- 171.** Lunec J, Holloway KA, Cooke MS, Faux S, Griffiths HR, Evans MD. Urinary 8-oxo-2'-deoxyguanosine redox regulation of DNA repair in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 2002, 33:875-85.
- 172.** Chen SS, Huang WJ, Chang LS, Wei YH. J Urol. 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine in Leukocyte DNA of Spermatic Vein as a Biomarker of Oxidative Stress in Patients with Varicocele. *The Journal of Urology*, 2004, 172: 1418–1421.

173. Gronowska-Senger A, Górnicka M, Kotodziejska K. Tocopherol acetate vs. oxidative stress induced by physical exercise in rats. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 2009, 59:263-269.
174. Holmes SW, Sugden D. Effects of melatonin on sleep and neurochemistry in the rat. *British Journal of Pharmacology*, 1982, 76: 95–101.
175. Siegenberg D, Baynes RD, Bothwell TH, Macfarlane BJ, Lamparelli RD, Car NG, MacPhail P, Schmidt U, Tal A, Mayet F. Ascorbic acid prevents the dose-dependent inhibitory effects of polyphenols and phytates on nonheme-iron absorption. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1991, 53, 537-541.
176. Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. Stereological analysis of the mediodorsal thalamic nucleus in schizophrenia: volume, neuron number, and cell types. *The Journal of Comparative Neurology*, 2004;472:449-462.
177. Sumida S, Tanaka K, Kitao H, Nakadomo F. Exercise-induced lipid peroxidation and leakage of enzymes before and after vitamin E supplementation. *The International Journal of Biochemistry*, 1989, 21:835-838.
178. Marzatico F, Pansarasa O, Bertorelli L, Somenzini L, Della Vale G. Blood free radical antioxidant enzymes and lipid peroxides following long-distance and lactacidemic performances in highly trained aerobic and sprint athletes. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 1997, 37: 235-239.
179. Aslan R, Şekeroglu MR, Tarakçıoglu M, Bayıroğlu F, Meral İ. Effect of acute and regular exercise on antioxidative enzymes, tissue damage markers and membran lipid peroxidation of erythrocytes in sedentary students. *Turk Journals of Medical Sciences*, 1998, 28:411-414.
180. Evans WJ. Vitamin E, vitamin C, and exercise. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2000, 72:647-652.

- 181.** Quintanilha AT, Packer L. Vitamin E, physical exercise and tissue oxidative damage. *Ciba Foundation Symposium*, 1983, 101:56-69.
- 182.** Novelli GP, Bracciotti G, Falsini S. Spin-trappers and vitamin E prolong endurance to muscle fatigue in mice. *Free Radical Biology and Medicine*, 1990; 8:9-13.
- 183.** Radak, Z, Taylor A, W, Ohno H, Goto S. Adaptation to exercise induced oxidative stress: from muscle to brain. *Exercise Immunology Review*, 2001, 7:90-107.
- 184.** Radak Z, Sasvari M, Nyakas C, Pucsok J, Nakamoto H, Goto S. Exercise preconditioning against hydrogen peroxide induced oxidative damage in proteins of rat myocardium. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2000, 376:248–251.
- 185.** Adlard PA, Cotman CW. Voluntary exercise protects against stress induced decreases in brain-derived neurotrophic factor protein expression. *Neuroscience*, 2004, 124:985–992.
- 186.** Ushio-Fukai M, Alexander RW. Reactive oxygen species as mediators of angiogenesis signaling: role of NAD(P)H oxidase. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2004, 264:85–97.
- 187.** Leeuwenburgh C, Heinecke JW. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Current Medicinal Chemistry*, 2001, 8:829-838.
- 188.** Balakrishnan SD, Anuradha CV. Exercise, Depletion of antioxidants and antioxidant manipulation. *Cell Biochemistry and Function*, 1998, 16:269-275.
- 189.** Kahraman A, Çakar H, Vurmaz A, Gürsoy F, Koçak S, Serteser M. Ağır egzersizin oksidatif stres üzerindeki etkisi, *Afyon Kocatepe Üniversitesi, Kocatepe Tıp Dergisi*, 2003, 2:33-38.
- 190.** Thirumalai T, Viviyar Therasa S, Elumalai EK, David E. Intense and exhaustive exercise induce oxidative stress in skeletal muscle, *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2011, 63-66.

- 191.** Güllü E. Sedanterlerde ve Dayanıklılık Sporcularında Maksimal ve Submaksimal Egzersiz Sonrası Oluşan Oksidan Stres ve Antioksidan Düzeylerinin Karşılaştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2007.
- 192.** Hekim K. Egzersizde Oksidatif Stres ve Siyalik Asit Düzeyleri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Denizli: Pamukkale Üniversitesi, 2008.
- 193.** Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L. Free Radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1982,107:1198-1205.
- 194.** Lovlin R, Cottle W, Pyke I, Kavanagh M, Belcastro AN. Are indices of free radical damage related to exercise intensity. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 1987, 56: 313-316.
- 195.** Radak Z, Asano K, Inoue M, Kizaki T, Oh-Ishi S, Suzuki K, Taniguchi N, Ohno H. Superoxide dismutase derivative reduces oxidative damage in skeletal muscle of rats during exhaustive exercise. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md)*, 1995,79:129–135.
- 196.** Kürkcü R, Çakmak A, Zeyrek D. Taekwondo antrenmanlarının çocuklarda oksidatif stres üzerine etkisi, *Erciyes Tıp Dergisi/Erciyes Medical Journal*,2012, 34:7-9.
- 197.** Morillas-Ruiz JM, Villegas Garcı JA, Lo'pezb FJ, Vidal-Guevarac ML Zafrillaa P. Effects of polyphenolic antioxidants on exercise-induced oxidative stress. *Clinical Nutrition*, 2006, 25:444–453.

- 198.** Belviranlı M. Üzüm Çekirdeği Ekstresinin Sıçanlarda Akut ve Düzenli Egzersizin Neden Olduğu Oksidatif Hasar ve Antioksidan Savunma Üzerine Etkileri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi, 2009.
- 199.** Akıl M. Akut Yüzme Egzersizi Yaptırılan Ratlarda Selenyum Uygulamasının Lipit Peroksidasyonu ve Laktat Düzeylerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi, 2009.
- 200.** Ramel A, Wagner KH, Elmadfa I. Plasma antioxidants and lipid oxidation after submaximal resistance exercise in men. *European Journal of Nutrition*, 2004, 43:2-6.
- 201.** Özçelik O, Karataş F. Şiddeti düzenli olarak artan işe karşı yapılan egzersizin obezlerde serum malondialdehid ve vitamin A, E, C düzeyleri üzerine olan etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (FUSABİL)*, 2008, 22:337-341.
- 202.** Civan A, Keçeci T, Çakmakçı E. The effects of ginseng and exercise applications in sedentary individuals in women athletes on lipid hydroperoxide and nitric oxide. *Ovidius University Annals, Series Physical Education and Sport/Science, Movement and Health*, 2010, 2:774-777.
- 203.** Aksu İ, Topcu A, Çamsarı UM, Acıkgöz O. Effect of acute and chronic exercise on oxidant-antioxidant equilibrium in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. *Neuroscience Letters*, 2009, 452:281-285.
- 204.** Miyazaki H, Oh-ishi S, Ookawara T, Kizaki T, Ha S, Haga S, Ji LL. Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise. *European Journal of Applied Physiology*, 2001, 84: 1-6.
- 205.** Vincent KR, Vincent HK, Braith RW, Lennon SL, Lowenthal DT. Resistance exercise training attenuates exercise induced lipid peroxidation in the elderly. *European Journal of Applied Physiology*, 2002, 87:416-423.

- 206.** Vincent HK, Bourguignon C, Vincent KR. Resistance training lowers exercise induced oxidative stress and homocysteine levels in overweight and obese older adults. *Obesity (Silver Spring, Md)*, 2006, 14:1921-1930.
- 207.** Joo M, Maehata E, Tetsuo A, Akiko I, Murai F, Noboru M. The relationship between exercise-induced oxidative stress and the menstrual cycle. *European Journal of Applied Physiology*, 2004, 93: 82-86.
- 208.** Fatouros IG, Jamurtas AZ, Villiotou V, Pouliopoulou S, Fotinakis P, Taxildaris K, Deliconstantinos G. Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining. *Medicine and Science in Sports and Exercise (American College of Sports Medicine)*, 2004, 36:2065-2072.
- 209.** Düzova H, Emre MH, Karakoç Y, Bay Karabulut A, Yılmaz Z, Gürsul C, Yoloğlu S. Orta ve yüksek düzeyde treadmill egzersizinin sıçanların kas ve eritrosit oksidan/antioksidan sistemine etkisi, *Journal of Inonu University Medical Faculty*, 2006, 13:1-5.
- 210.** Şinoforoğlu T. Akut ve Düzenli Antrenmanın Hentbolcularda Oksidatif Stres Üzerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2007.
- 211.** Çakır-Atabek H, Demir S, Pınarbaşı RD, Gündüz N. Effects of different resistance training intensity on indices of oxidative stress. *Journal of Strength and Conditioning Research (National Strength and Conditioning Association)*, 2010, 24: 2491-2497.
- 212.** Kıyıcı F, Kışalı NF. Alp Disiplini kayakçılarında sürat egzersizleri sonrası kan antioksidan düzeylerinin incelenmesi, *Atatürk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi (ATABESBD)*, 2010; 12 :1-9.

- 213.** Sarıtaş N, Uyanık F, Hamucu Z, Çoksevim B. Effects of acute twelve two minute run test on oxidative stress and antioxidant enzyme activities. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2011, 5:1218-1222.
- 214.** Yamaner F. Oxidative predictors and lipoproteins in male soccer players. *rk Journal of Medical Science*, 2010; 40 :427-434.
- 215.** Fıçıcılar H, Zergeroğlu AM, Ersöz G, Erdoğan A, Özdemir S, Tekin D. The effects of short-term training on platelet functions and total antioxidant capacity in rats. *Physiological Research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*, 2006, 55: 151-156.
- 216.** Çelik A, Varol R, Onat T, Dağdelen Y, Tugay F. Akut egzersizin futbolcularda antioksidan sistem parametrelerine etkisi, *Spormetre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 2007, :167-172.
- 217.** Alpay CB, Hazar S, Güzel NA, Gönenç A, Gökdemir K, Gürsoy R. Güreş müsabakasının oksidan stres ve total antioksidan kapasiteye akut etkisi, *Atatürk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi (ATABESBD)*, 2007, 9:40-50.
- 218.** Child R, Brown S, Day S, Donnelly A, Roper H, Saxton J. Changes in indices of antioxidant status, lipid peroxidation and inflammation in human skeletal muscle after eccentric muscle actions. *Clinical Science (London)*, 1999, 96:105-115.
- 219.** Aguilo A, Tauler P, Fuentespina E, Tur JA, Cordova A, Pons A. Antioxidant response to oxidative stress induced by exhaustive exercise. *Physiology and Behavior*, 2005; 84:1-7.
- 220.** Ruta B, Otocka-Kmiecikb A. Nowakc D. Kujawa J. Antiatherosclerotic effect of exercise on the antioxidant properties of paraoxonase - a preliminary examination. *Polish Annals of Medicine*, 201, 19:84-88.

221. Watson TA, MacDonald-Wicks LK, Garg ML. Oxidative Stress and antioxidants in athletes undertaking regular exercise training. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 2005, 15:131-146.
222. Fıçıcılar H, Zergeroğlu AM, Tekin D, Ersöz G. The effects of acute exercise on plasma antioxidant status and platelet response. *Thrombosis Research*, 2003, 111:267-271.
223. 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)*, 2004,137:187–196.
224. Elosua R, Molina L, Fito M, Arquer A, Sanchez-Quesada JL, Covas MI, Ordoñez-Llanos J, Marrugat J. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. *Atherosclerosis*, 2003, 167: 327-334.
225. Parise G. Phillips SM. Kaczor JJ. Tarnopolsky MA. Antioxidant enzyme activity is up-regulated after unilateral resistance exercise training in older adults. *Free Radical Biology and Medicine*, 2005; 39: 289-295.
226. Kostaropoulos IA. Nikolaidis MG. Jamurtas AZ. Ikonomou GV. Makrygiannis V. Papadopoulos G. Kouretas D. Comparison of the blood redox status between long distance and short distance runners. *Physiological research/Academia Scientiarum Bohemoslovaca*, 2006, 55: 611-616.
227. Carvalho J, Marques E, Ascensao A, Magalhaes J, Marques F, Mota J. Multicomponent exercise program improves blood lipid profile and antioxidant capacity in older women. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2010, 51:1-5.

- 228.** Robertson JD, Maughan RJ, Duthie GG, Morrice PC. Increased blood antioxidant systems of runners in response to training load. *Clinical Science (London, England)*, 1991, 80:611-618.
- 229.** İnal M, Akyüz F, Turgut A, Getsfrid WM. Effect of aerobic and anaerobic metabolism on free radical generation swimmers. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2001, 33:564-567.
- 230.** Shin YA, Lee JH, Song W, Jun TW. Exercise training improves the antioxidant enzyme activity with no changes of telomere length, *Mechanisms of Ageing and Development*, 2008,129:254–260.
- 231.** Burneiko RCM, Diniz YS, Galhardi CM, Rodrigues HG, Ebaid GMX, Faine LA, Padovani CR, Cicogna AC, Novelli ELB. Interaction of hypercaloric diet and physical exercise on lipid profile, oxidative stress and antioxidant defenses. *Food and Chemical Toxicology*, 2006, 44:1167–1172.
- 232.** Van Remmen H, Hamilton ML, Richardson A. Oxidative damage to DNA and aging. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 2003, 31:149-153.
- 233.** Poulsen, HE, Weimann A, Loft S. Methods to detect DNA damage by free radicals: relation to exercise. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 1999, 58:1007-1014.
- 234.** Mastaloudis A, Leonard SW, Traber MG. Oxidative stress in athletes during extreme endurance exercise. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001, 31: 911–922.
- 235.** Morillas-Ruiz J. Zafrilla P. Almar M. Cuevas M.J. Lopez F.J. Abellan P. Villegas J.A. Gonzalez-Gallego J. The effects of an antioxidant-supplemented beverage on exercise-induced oxidative stress: results from a placebo-controlled double-blind study in cyclists. *European Journal of Applied Physiology*, 2005, 95: 543–549.

- 236.** Paik IY, Jin CH, Jin HE, Kim YII, Cho SY, Roh HT, Suh AR, Suh SH. Effects of the nadph oxidase p22phox c242t polymorphism on endurance exercise performance and oxidative DNA damage in response to aerobic exercise training. *Molecules and Cells*, 2009, 27:557-562.
- 237.** Tsai K, Hsu TG, Hsu KM, Cheng H, Liu TY, Hsu CF, Kong CW. Oxidative DNA damage in human peripheral leukocytes induced by massive aerobic exercise. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001, 31:1465-1472.
- 238.** Hamid NAA, Hasrul MA, Ruzanna RJ, Ibrahim IA, Baruah PS, Mazlan M, Yusof YAM, Ngah WZW. Effect of vitamin E (Tri E®) on antioxidant enzymes and DNA damage in rats following eight weeks exercise. *Nutrition Journal*, 2011, 10:1-7.
- 239.** Okamura K, Doi T, Hamada K, Sakurai M, Yoshioka Y, Mitsuzono R, Migita T, Sumida S, Sugawa-Katayama Y. Effect of repeated exercise on urinary 8-hydroxy-deoxyguanosine excretion in humans. *Free Radical Research*, 1997, 26:507–514.
- 240.** Tsakiris S, Parthimos T, Parthimos N, Tsakiris T, Schulpis KH. The beneficial effect of l-cysteine supplementation on DNA oxidation induced by forced training. *Pharmacological Research*, 2006, 53:386–390.
- 241.** Tanimura Y, Shimizu K, Tanabe K, Kono I, Ajisaka R. Effects of three consecutive gūns exercise on lymphocyte DNA damage in young men. *European Journal of Applied Physiology*, 2010, 110:307–314.
- 242.** Allgayer H, Owen RW, Nair J, Spiegelhalter B, Streit J, Reichel C, Bartsch H. Short-termmoderate exercise programs reduce oxidative DNA damage as determined by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry in patients with colorectal carcinoma following primary treatment. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2008, 43: 971-978.

- 243.** Niess AM, Baumann M, Roecker K, Horstmann T, Mayer F, Dickhuth HH. Effects of intensive endurance exercise on DNA damage in leucocytes. *The Journal of Sport Medicine and Physical Fitness*, 1998, 38: 111–115.
- 244.** Hartmann A, Pfuhler S, Dennog C, Germadnik D, Pilger A, Speit G. Exercise-induced DNA effects in human leukocytes are not accompanied by increased formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine or induction of micronuclei. *Free Radical Biology and Medicine*, 1998, 24:245–251.
- 245.** Poulsen HE, Loft S, Vistisen K. Extreme exercise and oxidative DNA modification. *Journal of Sports Sciences*. 1996, 14: 343–346.
- 246.** Miyata M, Kasai H, Kawai K, Yamada N, Tokudome M, Ichikawa H, Goto C, Tokudome Y, Kuriki K, Hoshino H, Shibata K, Suzuki S, Kobayashi M, Goto H, Ikeda M, Otsuka T, Tokudome S. Changes of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine levels during a two-day ultramarathon race period in Japanese non-professional runners. *International Journal of Sports Medicine*, 2008, 29: 27–33.
- 247.** Radák Z, Pucsuk J, Boros S, Jösfai L, Taylor AW. Changes in urine 8-hydroxydeoxyguanosine levels of super-marathon runners during a four-day race period. *Life Sciences*. 2000, 6: 6: 1763–1767.
- 248.** Sumida S, Okamura K, Doi T, Sakurai M, Yoshioka Y, Sugawa-Katayama Y. No influence of a single bout of exercise on urinary excretion of 8-hydroxy-deoxyguanosine in humans. *Biochemistry and Molecular Biology International*, 1997, 42: 601–609.
- 249.** Goon JA, Noor Aini AH, Musalmah M, Yasmin Anum MY, Wan Ngah WZ. Long term tai chi exercise reduced DNA damage and increased lymphocyte apoptosis and proliferation in older adults. *The Medical Journal of Malaysia*, 2008, 63: 319-324.

250. Hamurcu Z, Sarıtaş N, Baskol G, Akpınar N. Effect of wrestling exercise on oxidative DNA damage, nitric oxide level and paraoxonase activity in adolescent boys. *Pediatric Exercise Science*, 2010, 22: 8-60.
251. Pala R, Savucu Y. Boks Milli takımının avrupa şampiyonasına hazırlık kampları süresince bazı fiziksel ve oksidatif stres parametrelerinin incelenmesi. *Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi (FUSABİL)*, 2011, 25:115-120.
252. Asami S, Hirano T, Yamaguchi R, Itoh H, Kasai H. Reduction of 8-hydroxyguanine in human leukocyte DNA by physical exercise. *Free Radical Research*, 1998; 29:581-584.
253. Demirbağ R, Yılmaz R, Güzel S, Çelik H, Koçyigit A, Özcan E. Effects of treadmill exercise test on oxidative/antioxidative parameters and DNA damage. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 2006; 6:135-140.
254. Bloomer RJ, Fisher-Wellman KH. Blood oxidative stress biomarkers: influence of sex, training status, and dietary intake. *Gender Medicine*, 2008, 5:218-228.
255. Wagner KH, Reichhold S, Neubauer O. Impact of endurance and ultraendurance exercise on DNA damage. *Annals of the New York Academy of Sciences Issue: Nutrition and Physical Activity in Aging, Obesity, and Cancer*, 2011, 1229:115–123.
256. Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Pallotta G. Lipid peroxidation in hemodialysis patients: effect of vitamin C supplementation. *Clinical Biochemistry*, 2008, 41:381-386.
257. Zerin M, Karakılçık AZ, Bitiren M, Musa D, Özgönül A, Selek Ş, Nazlıgül Y, Uzunköy A. Vitamin C modulates oxidative stress-induced colitis in rats. *Turk Journal of Medical Science*, 2010, 40 : 871-879.
258. Özer Ç, Gönül B. Diyabetik sıçanlarda askorbik asit uygulamasının karaciğerde oksidan olaylara etkisi, *Gazi Tıp Dergisi/Gazi Medical Journal*, 2006, 17:196-199.

- 259.** Kaminski M, Boal R. An effect of ascorbic acid on delayed-onset muscle soreness. *Pain*, 1992, 50:317-321.
- 260.** Karataş F, Halifeoğlu İ, Karatepe M, Konar V, Canatan H, Çolak R. Evaluation of changes in levels of serum selenium, MDA and antioxidant vitamins (A, E, C) in diabetic patients *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (FUSABİL)*, 2006, 20:391–395.
- 261.** Tauler P, Aguilo A, Gimeno I, Fuentespina E, Tu JA, Pons A. Influence of vitamin C diet supplementation on endogenous antioxidant defenses during exhaustive exercise. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, 2003, 446:658-664.
- 262.** Coşkun S, Gönül B, Güzel NA. Balabanlı B. The effects of vitamin C supplementation on oxidative stress and antioxidant content in the brains of chronically exercised rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2005, 280:135-148.
- 263.** Bryant RJ, Ryder J, Martino P, Kim J, Craig BW. Effects of vitamin E and C supplementation either alone or in combination on exercise-induced lipid peroxidation in trained cyclists. *Journal of Strength and Conditioning Research (National Strength and Conditioning Association)*, 2003, 17:792–800.
- 264.** Ordonez FJ, Rosety M, Rosety I, Bernardi M, Diaz A, Rosety MA, Rosety-Rodriguez M. 6-Week protocol based on exercise and supplementation improved total antioxidant status in athletes with mental retardation from special olympics. *77th Congress of the European Atherosclerosis Society, Poster Sessions, Istanbul, Turkey*, 2008.
- 265.** Alessio HM, Goldfarb AH, Cao G. Exercise-induced oxidative stress before and after vitamin C supplementation. *International Journal of Sport Nutrition*, 1997; 7:1-9.

- 266.** Cholewa J, Poprzecki S, Zajac A, Waskiewicz Z. The influence of vitamin C on blood oxidative stress parameters in basketball players in response to maximal exercise. *Science and Sports*, 2008, 23:176-182.
- 267.** Schröder H, Navarro E, Tramullas A, Mora J, Galiano D. Nutrition antioxidant status and oxidative stress in professional basketball players: effects of a three compound antioxidative supplement. *International Journal of Sports Medicine*, 2000, 21:146-150.
- 268.** Umegaki K, Daohua P, Sugisawa A, Kimura M, Higuchi M. Influence of one bout of vigorous exercise on ascorbic acid in plasma and oxidative damage to DNA in blood cells and muscle in untrained rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2000, 11:401–407.
- 269.** Huang HY, Helzlsouer KJ, Appel LJ. The effects of vitamin C and vitamin E on oxidative DNA damage: results from a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2000, 9:647-652.
- 270.** Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J. Vitamin C exhibits prooxidant properties. *Nature*, 1998, 392:559.
- 271.** Lee BM, Lee SK, Kim HS. Inhibition of oxidative DNA damage, 8-ohdg, and carbonyl contents in smokers treated with antioxidants (vitamin E, vitamin C, beta-carotene, and red ginseng). *Cancer Letters*, 1998, 132: 219–227.
- 272.** Rehman A, Collis CS, Yang M, Kelly M, Diplock AT, Halliwell B, Rice-Evans C. The effect of iron and vitamin C co-supplementation on oxidative damage to DNA in healthy volunteers. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1998, 246:293-298.

273. Proteggente AR, Rehman A, Halliwell B, Rice-Evans CA. Potential problems of ascorbate and iron supplementation: pro-oxidant effect in vivo?. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, 277:535–540.
274. Priem H, Loft S, Nyyssonen K, Salonen JT, Poulsen HE. No effect of supplementation with vitamin E, ascorbic acid or coenzyme q10 on oxidative DNA damage estimated by 8-oxo-7,8-dihydro-2' deoxyguanosine excretion in smokers. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1997, 65:503–507.
275. Vojdani A, Bazargan M, Vojdani E, Wright J. New evidence for antioxidant properties of vitamin C. *Cancer Detection and Prevention*, 2000, 24:508-523.
276. Brennan LA, Morris GM, Wasson GR, Hannigan BM, Barrett VA. Effect of vitamin C or Vitamin E supplementation on basal and H₂O₂-induced DNA damage in human lymphocytes. *The British Journal of Nutrition*, 2000, 84: 195-202.
277. Schneider M, Diener K, Engelhart K, Zankl H, Tronner WE, Biesalski HK. Protective effects of vitamin C and e on the number of micronuclei in lymphocytes in smokers and their role in ascorbate free radical formation in plasma. *Free Radical Research*, 2001, 34:209-219.
278. Proteggente AR, England TG, Rice-Evans CA, Halliwell B. Iron supplementation and oxidative damage to DNA in healthy individuals with a high plasma ascorbate. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2001, 288:245-251.
279. Gille G, Sigler K. Oxidative stress and living cells. *Folia Microbiologica*, 1995, 40:131-152.
280. Cai L, Koropatnick J, Cherian MG. Roles of vitamin C in radiation-induced DNA damage in presence and absence of copper. *Chemico-Biological Interactions*, 2001, 137:75–88.

281. Konopacka M, Widel M, Rzeszowska-Wolny J. Modifying effect of vitamins c, e and beta-carotene against gamma-ray-induced DNA damage in mouse cells. *Mutation Research*, 1998, 417:85-94.
282. Nikolic B, Stanojevic J, Vukovic-Gacic B, Simic D, Knezevic-Vukcevic J. The effects of vitamin C on oxidative DNA damage and mutagenesis, *Food Technology. Biotechnology*. 2006, 44:449–456.
283. Awodole O, Olayemi SO, Alimba CG, Egbejiogu C, Akintonwa A. Protective effect of vitamin C and or vitamin E on micronuclei induction by rifampicin in mice. *Tanzania Journal of Health Research*, 2010, 12:1-7.
284. Alonso M, Collado PS, González-Gallego. Melatonin inhibits the expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase and nuclear factor kappa B activation in rat skeletal muscle. *Journal of Pineal Research*, 2006, 41: 8-14.
285. Atkinson G, Drust B, Reilly T, Waterhouse J. The relevance of melatonin to sports medicine and science. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 2003, 33:809-831.
286. Maldonado MD, Manfredi M, Ribas-Serna J, Garcia-Moreno H, Calvo JR. Melatonin administrated immediately before an intense exercise reverses oxidative stress, improves immunological defenses and lipid metabolism in football players. *Physiology and Behavior*, 2012, 105:1099–1103.
287. Koç M, Taysi S, Büyükokuroğlu ME, Bakan N. Melatonin protects rat liver against irradiation-induced oxidative injury. *Journal of Radiation Research*, 2003, 44:211-215.
288. Karşlıoğlu I, Ertekin MV, Taysi S, Koçer I, Sezen O, Gepdiremen A, Koç M, Bakan N. Radioprotective effects of melatonin on radiation-induced cataract. *Journal of Radiation Research*, 2005, 46:277-282.

- 289.** Harmandaro Eren S. Sıçanlarda Melatonin Desteğinin Akut (Hafif ve Ağır) Egzersizle Çeşitli Dokularda Oluşan Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Durum Üzerine Etkileri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi, 2008.
- 290.** Şener G, Paskaloglu K, Toklu H, Kapucu C, Ayanoglu Dulger G, Kacmaz A, Sakarcı A. Melatonin ameliorates chronic renal failure-induced oxidative organ damage in rats. *Journal of Pineal Research*, 2004, 36:232-241.
- 291.** Martínez-Alfaroa M, Hernández-Cortésa D, Wrobel K, Cruz-Jiménez G, Rivera-Leyva JC, Pina-Zentella RM, Trejoc AC. Effect of melatonin administration on DNA damage and repair responses in lymphocytes of rats subchronically exposed to lead. *Mutation Research*, 2012, 742:37-42.
- 292.** Kara A, Akman S, Ozkanlar S, Tozoglu U, Kalkan Y, Canakci CF, Tozoglu S. Immune modulatory and antioxidant effects of melatonin in experimental periodontitis in rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 2013, 55:21–26.
- 293.** Ündeğer Ü, Giray B, Zorlu AF, Öge K, Baçaran N. Protective effects of melatonin on the ionizing radiation induced DNA damage in the rat brain. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2004, 55:379-384.
- 294.** Sliwinski T, Rozej W, Morawiec-Bajda A, Morawiec Z, Reiter R, Blasiak J. Protective action of melatonin against oxidative DNA damage-chemical inactivation versus base-excision repair. *Mutation Research*, 2007, 634:220–227.
- 295.** Reid MB, Haack KE, Franchek KM, Valberg PA, Kobzik L, West MS. Reactive oxygen in skeletal muscle. I. Intracellular oxidant kinetics and fatigue in vitro. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md)*, 1992, 73:1797–1804.

- 296.** Tiidus PM, Pushkarenko J, Houston ME. Lack of antioxidant adaptation to short-term aerobic training in human muscle. *The American Journal of Physiology*, 1996, 271: 832–836.
- 297.** Seynnes OR, de Boer M, Narici MV. Early skeletal muscle hypertrophy and architectural changes in response to high-intensity resistance training. *Journal of Applied Physiology*, 2007, 102:368-373.

EKLER

EK-1: ÖZGEÇMİŞ

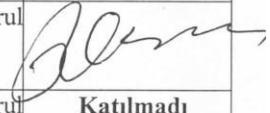
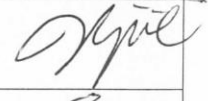
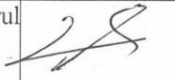
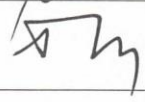
KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	Öztürk AĞIRBAŞ
Doğum Tarihi	09 Şubat 1981
Doğum Yeri	Artvin
Medeni Hali	Evli, 1 Çocuk Babası
Uyruğu	T.C
Adres	Erzincan Üniversitesi Eğitim Fakültesi Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği Bölümü, Yalnızbağ Yerleşkesi, ERZİNCAN
Tel	0505 831 36 42
E-mail	oagirbas@erzincan.edu.tr / oagirbas@hotmail.com
EĞİTİM	
Lisans	Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği Bölümü
Yüksek Lisans	Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi Ana Bilim Dalı
Doktora	Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Spor Sağlık Bilimleri Ana Bilim Dalı
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	KPDS 59 / 5 Aralık 2010
ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR	
Türkiye Kayak Federasyonu	İl Hakemliği
İLGİ ALANLARI	
Sportif	Basketbol, Kayak, Satranç
Kültürel	Bilgisayar

EK-2: SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL ONAY FORMU

“2011. 5.1 /2 “SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL KARARI 16.11.2011

5/ -2- Enstitümüz Spor Sağlık Bilimleri Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Öztürk AĞIRBAŞ' ın “ Yoğun Egzersiz Stresi Oluşturulan Ratlarda Melatonin ve Askorbik Asitin Kaslarda Oluşan DNA Hasarı ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri” tez konusu görüşüldü;

İlgilinin tez konusunun etik değerlere uygun olduğu mevcudun oybirliği ile,

ADI SOYADI	GÖREVİ	İMZA
Prof.Dr.Türkan PASİNLİOĞLU	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkanı	
Prof. Dr. Funda BAYINDIR	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkan Yardımcısı	Katılmadı
Prof. Dr. İsmail CEYLAN	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Prof. Dr. Mustafa ATASEVER	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	Katılmadı
Prof. Dr. Zekeriya AKTÜRK	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Prof. Dr. H. İnci GÜL	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Doç. Dr. Hakan USLU	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Doç.Dr. Abdulkadir YILDIRIM	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Yrd. Doç. Dr. İlhan ŞEN	Raportör	

EK-3: HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : B.30.2.ATA.0.23.85-126
Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.

26.10.2011
ERZURUM

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR YÜKSEKOKULU MÜDÜRLÜĞÜNE

25240 – Kampus / ERZURUM

İlgi : 20.10.2011 tarih ve B.30.2.ATA.0.Y1.71.00/644 sayılı yazı.

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Müdürlüğünüz Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Necip Fazıl KİSHALI'nın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının, Biyokimya ve Histoloji Laboratuvarlarında yürütülecek olan “Yoğun Egzersiz Stresi Oluşturulan Ratlarda Melatonin ve Askorbik Asitin Kaslarda Oluşan DNA Hasarı ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri” başlıklı araştırma çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 26.10.2011 tarih ve 10 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 79 no'lu kararı ile araştırmanın Etik Kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.


Prof. Dr. Mustafa ATASEVER
Başkan

Toplantı Tarihi : 26.10.2011

Toplantı Sayısı : 10

KARAR NO : 79- Atatürk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu Müdürlüğü, Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Necip Fazıl KİSHALI'nın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının, Biyokimya ve Histoloji Laboratuvarlarında yürütülecek olan “Yoğun Egzersiz Stresi Oluşturulan Ratlarda Melatonin ve Askorbik Asitin Kaslarda Oluşan DNA Hasarı ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri” başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu Müdürlüğünün 20.10.2011 tarih ve B.30.2.ATA.0.Y1.71.00/644 sayılı yazıları ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; (Yönergenin 5/f maddesi gereğince, Prof.Dr. Bünyami ÜNAL oylamaya katılmadı). karar verildi.

Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı. 25240 – Kampus/ERZURUM
Telefon : 0-442-236 08 80 Fax : 0-442-236 08 81 e-mail: hadyek@atauni.edu.tr