

EGZERSİZİN METABOLİK VE HÜCRESEL ETKİLERİ

İnflamasyon, Adaptasyon ve
Terapötik Yaklaşımlar



Yazar: Sezgin HEPSERT

Editörler: Doç. Dr. Mevlüt GÖNEN
Doç. Dr. Mehmet Ali CEYHAN



EGZERSİZİN METABOLİK VE HÜCRESEL ETKİLERİ

İnflamasyon, Adaptasyon ve Terapötik Yaklaşımlar



Editörler

Doç.Dr. Mevlüt GÖNEN

Doç.Dr. Mehmet Ali CEYHAN



EGZERSİZİN METABOLİK VE HÜCRESEL ETKİLERİ

İnflamasyon, Adaptasyon ve Terapötik Yaklaşımlar

Editörler:

Doç.Dr. Mevlüt GÖNEN

Doç.Dr. Mehmet Ali CEYHAN



Genel Yayın Yönetmeni

Berkan Balpetek

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Duvar Design

Yayın Tarihi

2 Eylül, 2026

Yayıncı Sertifika No

49837

ISBN: 978-625-8936-63-6



© Duvar Yayınları

853 Sokak No: 13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

EGZERSİZİN METABOLİK VE HÜCRESEL ETKİLERİ

İnflamasyon, Adaptasyon ve Terapötik Yaklaşımlar



Editörler



Doç. Dr. Mevlüt GÖNEN

Bayburt Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi

ORCID: 0000-0002-9622-7001

mevlutgonen@bayburt.edu.tr



Doç. Dr. Mehmet Ali CEYHAN

Bayburt Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi

ORCID: 0000-0001-6207-8135

mehmetaliceyhan@bayburt.edu.tr



Kitapta yer alan bölümlerin bilimsel ve hukuki sorumluluğu ilgili bölüm yazarlarına aittir.
Editörler, eserin bilimsel ve editöryal koordinasyonundan sorumludur.



EGZERSİZİN METABOLİK VE HÜCRESEL ETKİLERİ

— İnflamasyon, Adaptasyon ve Terapötik Yaklaşımlar —



ÖNSÖZ

Fiziksel aktivite ve egzersiz, sağlığın korunması ve geliştirilmesinin yanı sıra birçok kronik hastalığın önlenmesi ve yönetiminde önemli bir yere sahiptir. Günümüzde egzersizin insan organizması üzerindeki etkileri yalnızca enerji harcaması, fiziksel uygunluk veya vücut kompozisyonundaki değişikliklerle açıklanamamakta; metabolik, hücresel ve moleküler düzeyde gerçekleşen çok yönlü adaptasyonlarla birlikte değerlendirilmektedir.

Egzersiz sırasında ortaya çıkan fizyolojik stres, organizmada geçici inflamatuvar ve oksidatif yanıtlar oluştururken, düzenli egzersiz uygulamaları zaman içerisinde metabolik ve hücresel düzeyde önemli uyum mekanizmalarının gelişmesini sağlamaktadır. Glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi, insülin duyarlılığının artırılması, mitokondriyal işlevlerin geliştirilmesi ve antioksidan savunma sistemlerinin güçlendirilmesi bu adaptasyonların başlıca örnekleri arasında yer almaktadır. Bu yönüyle egzersiz, yalnızca fiziksel performansın geliştirilmesine yönelik bir uygulama değil, aynı zamanda sağlığın korunması ve metabolik hastalıkların yönetiminde önemli bir destekleyici yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Bu kitap, egzersizin organizma üzerindeki etkilerini sistemik, metabolik ve hücresel süreçler arasındaki karşılıklı ilişkiler çerçevesinde ele almak amacıyla hazırlanmıştır. İlk bölümde egzersiz, inflamasyon ve metabolik adaptasyon arasındaki ilişkiler incelenmekte; devam eden bölümlerde egzersizin metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki rolü, glukoz ve lipid metabolizması, insülin duyarlılığı ve egzersiz reçetesi açısından değerlendirilmektedir. Ayrıca oksidatif stres, redoks dengesi, antioksidan savunma mekanizmaları ve egzersize bağlı hücresel adaptasyon süreçleri güncel bilimsel yaklaşımlar doğrultusunda ele alınmaktadır.

Eserin temel amacı; egzersiz fizyolojisi, spor bilimleri ve sağlık bilimleri alanlarında çalışan akademisyenler, araştırmacılar, lisans ve lisansüstü öğrenciler ile konuya ilgi duyan okuyucular için bilimsel temellere dayanan, bütüncül ve anlaşılır bir kaynak sunmaktır. Egzersizin koruyucu ve terapötik etkilerinin altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasının, hem bilimsel araştırmalara hem de uygulamaya yönelik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Bilimsel bilginin sürekli gelişen ve yenilenen yapısı göz önünde bulundurulduğunda, bu eserin egzersizin metabolik ve hücresel etkilerine ilişkin mevcut bilgi birikimini bir araya getiren ve gelecekte yapılacak çalışmalara katkı sunan bir kaynak olması hedeflenmiştir.

Kitabın hazırlanması sürecinde bilimsel bilgi üretimine katkıda bulunan araştırmacılara ve alan yazının gelişmesine katkı sağlayan tüm bilim insanlarına teşekkür ederiz.

Bu kitabın, egzersizin insan organizması üzerindeki çok yönlü etkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlaması ve okuyucular için yararlı bir bilimsel kaynak olması dileğiyle.

Sezgin HEPSERT
2026, Elazığ



Sezgin Hepsert

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
1. GİRİŞ	3
2. EGZERSİZ, İNFLAMASYON VE METABOLİK ADAPTASYON	8
2.1. İnflamasyonun Fizyolojik Temelleri	11
2.2. Egzersiz ve İnflamatuvar Yanıt	13
2.3. Egzersiz ve Metabolik Adaptasyon	14
2.4. Spor Performansı Açısından İnflamasyon.....	16
2.5. Sonuç.....	17
3. METABOLİK HASTALIKLARIN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİNDE EGZERSİZİN TERAPÖTİK ROLÜ	18
3.1. Egzersizin Glukoz Metabolizması Üzerindeki Etkileri	20
3.2. Egzersiz ve İnsülin Duyarlılığı	22
3.3. Egzersiz ve Lipid Metabolizması.....	24
3.4. Klinik Uygulamalar ve Egzersiz Reçetesi	25
3.5. Sonuç.....	27
4. EGZERSİZ, OKSİDATİF STRES VE HÜCRESEL ADAPTASYON MEKANİZMALARI	28
4.1. Oksidatif Stresin Fizyolojik Temelleri.....	29
4.2. Egzersiz ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişki	34
4.3. Egzersize Bağlı Hücresel Adaptasyon Mekanizmaları.....	39
5. SONUÇ	45
Kaynaklar.....	50



Sezgin Hepsert

1. GİRİŞ

Fiziksel aktivite ve egzersiz, insan sağlığının korunması ve geliştirilmesi açısından önemli bir yaşam tarzı bileşeni olmasıyla birlikte, organizmada çok sayıda fizyolojik, metabolik ve hücresel yanıtı aynı anda harekete geçiren güçlü bir biyolojik uyaran şeklinde nitelendirilmektedir (Yaman vd., 2026). Günümüzde egzersizin sağlık üzerindeki etkileri sadece enerji harcamasının artırılması, fiziksel uygunluğun geliştirilmesi veya vücut ağırlığının kontrol edilmesi üzerinden açıklanamamaktadır. Özellikle iskelet kası, karaciğer, adipoz doku, kardiyovasküler sistem ve bağışıklık sistemi arasındaki çok yönlü etkileşimleri içeren daha kapsamlı bir biyolojik bakış açısıyla ele alınması literatürde daha doğru bir karşılık bulmaktadır. Özellikle son yıllarda gerçekleştirilen moleküler ve çoklu-omik araştırmalar, egzersize verilen yanıtların hücresel enerji duyarlılığı, mitokondriyal



Sezgin Hepsert

fonksiyon, inflamasyon, immün düzenleme ve dokular arası iletişim gibi çok sayıda mekanizma yoluyla oluştuğunu ileri sürmektedir (Katz vd., 2025).

Fiziksel aktivitenin yetersizliği ve sedanter yaşam tarzı ise günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınmaktadır (Coşkuntürk, 2023). Dünya Sağlık Örgütü, düzenli fiziksel aktivitenin kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, tip 2 diyabet ve çeşitli kanser türleri başta olmak üzere birçok bulaşıcı olmayan hastalığın önlenmesi ve yönetiminde önemli katkılar sağladığını açıklamaktadır. Yetişkinler için haftalık 150–300 dakika orta şiddette veya 75–150 dakika yüksek şiddette aerobik fiziksel aktivitenin yanı sıra haftada en az iki gün kas kuvvetlendirici egzersizlerin gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Ayrıca, fiziksel aktivitenin herhangi bir miktarının hiç aktivite yapmamaktan kişi üzerinde daha faydalı olduğu ve bireylerin fiziksel kapasitelerine uygun şekilde aktivite düzeylerini kademeli olarak artırmaları gerektiği savunulmaktadır (World Health Organization [WHO], 2022).

Egzersiz sağlık üzerindeki olası etki mekanizmalarının daha kapsamlı anlaşılmasında metabolik sistemin merkezi bir konuma sahip olduğu görülmektedir. Obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyometabolik hastalıklar gibi kronik durumların gelişiminde insülin direnci, enerji dengesindeki bozulmalar, adipoz doku disfonksiyonu, mitokondriyal işlev bozukluğu ve kronik düşük dereceli inflamasyon gibi mekanizmalar birbirleriyle yakın ilişkide bulunmaktadır. Bu bağlamda metabolik hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde egzersiz, yalnızca enerji tüketimini artıran bir davranış değişikliği değil, metabolik dokularda yapısal ve fonksiyonel adaptasyonlar oluşturan önemli bir terapötik yaklaşım olarak nitelendirilmelidir. Güncel literatür, egzersiz eğitiminin iskelet kası, karaciğer ve adipoz dokuda oluşturduğu adaptasyonlar aracılığıyla metabolik homeostazı destekleyebildiğini ve obezite ile tip 2 diyabet gibi hastalıkların yönetimine katkı sağlayabildiğini göstermektedir (Jin vd., 2024).

Egzersiz ile metabolik sağlık arasındaki ilişkinin önemli bileşenlerinden biri de inflamatuvar süreçlerdir. Akut egzersiz, organizmada kontrollü ve geçici bir stres yanıtı oluştururken, kronik egzersiz uygulamaları uzun dönemde inflamatuvar yanıtın daha dengeli şekilde düzenlenmesine olanak sunabilmektedir. Bu durum egzersizin paradoksal olarak hem geçici bir fizyolojik stres oluşturmaları hem de düzenli uygulandığında kronik metabolik stresin olumsuz etkilerini azaltabilmesiyle ilişkilendirilebilmektedir. Özellikle kas kontraksiyonları esnasında



Sezgin Hepsert

meydana gelen moleküler sinyaller ve egzersize bağlı olarak farklı dokulardan salınan biyolojik araçlar, enerji metabolizması ile inflamatuvar süreçler arasındaki iletişimin düzenlenmesine aktif katkı sağlar. Bu kapsamda egzersiz anında salınan ve genel olarak “exerkine” olarak adlandırılan moleküllerin glukoz metabolizması, lipid metabolizması, immün yanıt ve kronik inflamasyon üzerinde etkili olabileceği savunulmaktadır (Zhou vd., 2024a).

Egzersizin metabolik ve inflamatuvar etkileri bir diğer bakış açısıyla hücresel enerji duyarlılığı ve sinyalizasyon mekanizmalarıyla yakın ilişkilidir. Egzersizle birlikte artan enerji gereksinimi, hücre içerisinde enerji durumunu algılayan moleküler sistemlerin aktive olmasına neden olmakta ve bu süreçte AMPK, PGC-1 α , mTOR ve MAPK gibi sinyal yolları çeşitli adaptif yanıtların oluşmasına katkı sağlamaktadır. Kronik egzersiz sonrasında oluşan bu moleküler değişiklikler; mitokondriyal biyogenez, oksidatif kapasitenin geliştirilmesi, glukoz kullanımının artırılması ve enerji metabolizmasının yeniden düzenlenmesi gibi süreçlerde etkili olmaktadır. Mevcut alan araştırmaları, akut egzersiz ile kronik egzersiz eğitiminin moleküler düzeyde farklı fakat birbirleriyle bağlantılı yanıtlar oluşturduğunu ve bu yanıtların uzun dönemde sağlık biyobelirteçleri üzerindeki koruyucu etkilerin temelini oluşturduğunu savunmaktadır (Katz vd., 2025).

Bu biyolojik süreçlerin bir diğer önemli bileşeni ise oksidatif-redoks dengedir. Egzersiz esnasında oksijen tüketiminin ve mitokondriyal enerji üretiminin artması, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşumunda geçici artışlara yol açabilmektedir. Böylece, bu moleküller sadece hücresel hasar oluşturan bileşenler olarak nitelendirilmemelidir. Kontrollü seviyelerde oluşan redoks değişimleri, hücresel sinyalizasyon ve egzersize bağlı adaptasyonların gelişiminde önemli olabilmektedir. Bu nedenle egzersiz sırasında oluşan oksidatif stres ile egzersizin uzun dönemli adaptif etkileri arasındaki ilişkinin anlaşılması, egzersiz fizyolojisinin güncel araştırma alanlarından birini oluşturmaktadır.

Egzersize bağlı adaptasyonların sistemik düzeyden hücresel düzeye kadar uzanan kompleks yapısı, fiziksel aktivitenin neden farklı hastalık grupları üzerinde koruyucu ve terapötik etkiler oluşturabildiğinin açıklanmasına katkı sağlamaktadır. Nitekim yakın dönem literatüründe egzersizin kronik bulaşıcı olmayan hastalıklardaki etkilerinin sadece kardiyorespiratuvar uygunluk veya vücut kompozisyonundaki değişikliklerle açıklanamayacağı; ek olarak hücresel enerji



Sezgin Hepsert

duyarlılığı, mitokondriyal biyogenez, inflamasyonun düzenlenmesi, myokin ve diğer egzersiz kaynaklı sinyaller ile dokular arası iletişim gibi mekanizmaların da bu etkilerde belirleyici olduğu ileri sürülmektedir (Esteves & Stanford., 2024).

Son yıllarda yürütülen klinik araştırmalar da egzersizin metabolik sağlık üzerindeki etkilerini destekler niteliktedir. Örneğin, 2025 yılında yayımlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde aerobik, direnç ve kombine egzersiz modellerinin metabolik sendromun farklı bileşenleri üzerinde olumlu değişiklikler oluşturabildiği bildirilmiştir. Özellikle kombine egzersiz uygulamalarının bazı metabolik göstergeler açısından daha geniş kapsamlı yararlar sağlayabileceği raporlanmıştır (Galván vd., 2025). Ek olarak 2024 yılında yayımlanan bir sistematik derleme ve meta-analiz, sedanter yetişkinlerde kombine egzersiz uygulamalarının glukoz metabolizması ve inflamatuvar belirteçler üzerinde olumlu etkiler oluşturabildiğini göstermiştir (Silva vd., 2024). Bu çerçevede egzersizin metabolik ve hücresel etkilerinin tek bir fizyolojik sistem üzerinden değerlendirilmesi yeterli olmamaktadır. Egzersiz; enerji metabolizması, inflamatuvar yanıt, oksidatif-redoks dengesi, mitokondriyal fonksiyon, hücresel sinyalizasyon ve dokular arası iletişim mekanizmalarının etkileşimini sağlayan bütüncül bir biyolojik uyarandır. İlgili etkileşimlerin anlaşılması, egzersizin hem sağlıklı bireylerde metabolik homeostazın korunmasındaki hem de kronik hasta popülasyonunda destekleyici ve terapötik bir yaklaşım olarak kullanılmasındaki biyolojik temellerin ortaya konulması açısından önemlidir.

Bu bağlamda kitabın temel amacı, egzersizin metabolik ve hücresel düzeyde oluşturduğu fizyolojik adaptasyonları; inflamatuvar yanıt, metabolik homeostaz, oksidatif-redoks dengesi ve hücresel sinyalizasyon mekanizmaları çerçevesinde kompleks bir bakış açısıyla ele almak ve bu mekanizmaların metabolik hastalıkların önlenmesi, yönetimi ve egzersize bağlı fizyolojik adaptasyonların anlaşılmasındaki önemini vurgulamaktır. Bu temel amaç doğrultusunda kitabın ilk bölümünde egzersiz, inflamasyon ve metabolik adaptasyon arasındaki karşılıklı etkileşimler ele alınmakta; akut ve kronik egzersize bağlı inflamatuvar yanıtların fizyolojik özellikleri ile metabolik adaptasyonların temel mekanizmaları detaylandırılmaktadır. İkinci bölümde egzersizin obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve ilişkili metabolik bozuklukların önlenmesi ve yönetimindeki terapötik rolü; glukoz ve lipid metabolizması, insülin duyarlılığı ve egzersiz reçetesi perspektifinden incelenmektedir. Üçüncü bölümde ise egzersiz esnasında



Sezgin Hepsert

meydana gelen oksidatif stres ve redoks değişimlerinin yanı sıra antioksidan savunma sistemleri, mitokondriyal adaptasyonlar ve hücresel sinyalizasyon mekanizmaları ele alınarak egzersizin moleküler ve hücresel temelleri incelenmektedir.

Bu doğrultuda kitap, egzersizin organizma üzerindeki etkilerini sistemik, metabolik ve hücresel düzeyleri birbirinden bağımsız süreçler olarak değil, birbirleriyle sürekli etkileşim halinde bulunan bütünleşik biyolojik mekanizmalar olarak değerlendirmeyi hedeflemektedir.



Sezgin Hepsert

2. EGZERSİZ, İNFLAMASYON VE METABOLİK ADAPTASYON

İnflamasyon, organizmanın enfeksiyon, doku hasarı veya metabolik stres gibi değişkenlik gösteren uyarıcılara karşı biyolojik olarak geliştirdiği kompleks bir savunma mekanizması şeklinde açıklanmaktadır. Bağışıklık sistemi tarafından organize edilen bu süreç, sitokinler, kemokinler ve çeşitli inflamatuvar mediatörlerin aktivasyonu ile birlikte seyretmektedir. Her ne kadar inflamasyon çoğunlukla patolojik süreçlerle ilişkili olsa da, fizyolojik koşullar altında inflamatuvar yanıt organizmada homeostatik dengenin korunmasında ve doku onarımının sağlanmasında önemli bir etki gücüne sahiptir. Özellikle metabolik hastalıklar, obezite ve sedanter yaşam stiliyle ilişkili kronik düşük dereceli inflamasyon, günümüzde halk sağlığı problemi arasında yüksek insidans aralığında yer almaktadır (El Assar vd., 2022; Yel vd diğ., 2024). Bu bağlamda düzenli olarak uygulanan fiziksel aktivite ve egzersizin inflamatuvar süreçler üzerindeki olası



Sezgin Hepsert

düzenleyici etkileri son yıllarda spor bilimleri ve egzersiz fizyolojisi alan yazınında yoğun şekilde araştırılan problemler arasında sayılmaktadır.

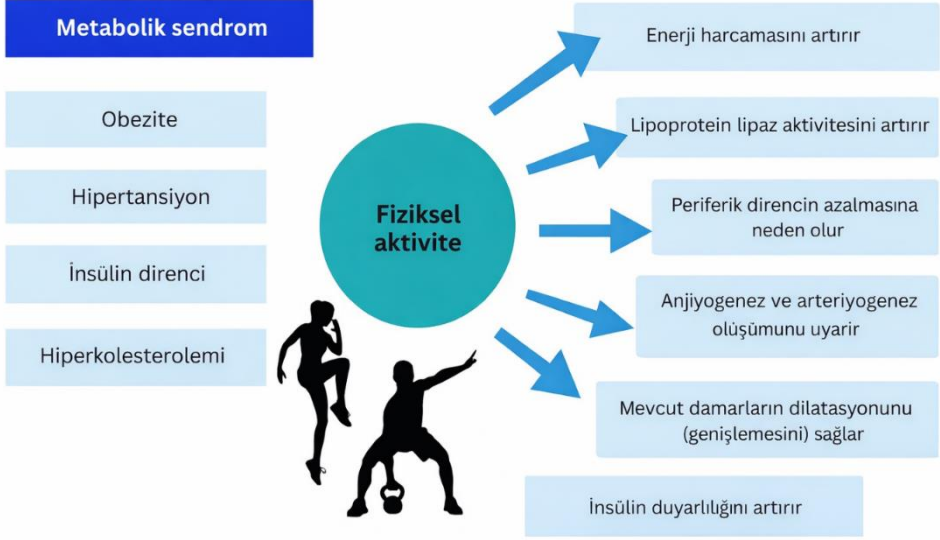
Egzersiz, organizmada metabolik ve fizyolojik stres oluşturan bir uyaran olarak değerlendirilmesine rağmen, düzenli aralıklarla uygulandığı zaman bağışıklık sistemi fonksiyonları ve inflamatuvar süreçlerde önemli adaptif değişimlerin oluşmasına katkı sunabilmektedir. Akut egzersiz esnasında kas dokusunda oluşan metabolik talepler, enerji üretim mekanizmalarının hızlanmasına ve buna bağlı olarak çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınımına zemin hazırlayabilmektedir. Ek olarak kronik egzersiz uygulamalarının inflamatuvar belirteçlerin düzenlenmesine yardımcı olduğu ve sistemik inflamasyonun azaltılmasında önemli rol oynadığı da ileri sürülmektedir. Özellikle düzenli şekilde gerçekleştirilen fiziksel aktivitenin oksidatif stres düzeyini azaltarak kas ve damar dokusunda inflamatuvar süreçlerin kontrol altına alınmasına yardımcı olduğu açıklanmaktadır (Petersen vd., 2005). Egzersizin inflamasyon üzerindeki olası etkisi sadece bağışıklık sistemi ile sınırlı değildir. Ayrıca metabolik süreçlerle de yakından ilişkisi bulunmaktadır. Özellikle obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların patogeneğinde kronik inflamasyonun önemli etki gücüne sahip olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda egzersiz uygulamaları, metabolik sağlık göstergelerinin iyileştirilmesi ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesi noktasında etkili bir strateji şeklinde değerlendirilmektedir. Nitekim gerçekleştirilen sistematik derleme ve meta-analiz araştırmaları, aerobik ve direnç egzersizlerinin kombine uygulanmasının glisemik kontrol, kardiyorespiratuvar uygunluk ve inflamatuvar belirteçler üzerinde olumlu etkiler oluşturduğunu savunmaktadır (Al-Mhanna vd., 2024). Benzer şekilde egzersiz ve diyet uygulamalarının kombine şekilde yürütülmesi kardiyometabolik sağlık üzerinde önemli iyileştirici etkiler sağlayabildiği ve özellikle obezite ile tip 2 diyabet hastalarında inflamatuvar yanıtın düzenlenmesine katkıda sunduğu raporlanmaktadır (Al-Mhanna vd., 2023).

Egzersizın inflamatuvar süreçler üzerindeki etkilerini sınanan deneysel araştırmalar, fiziksel aktivitenin sadece sistemik inflamasyon belirteçleri üzerinde değil ayrıca mRNA düzeyinde de önemli değişimlere yol açabildiğini göstermektedir. Özellikle egzersiz uygulamalarının metabolizma ve inflamasyon ile ilişkili genlerin ekspresyon seviyelerinde düzenleyici etkiler oluşturduğu ileri sürülmektedir. Streptozotosin ile indüklenen diyabet modelinde yürütülen



Sezgin Hepsert

deneysel araştırmada aerobik ve anaerobik egzersiz müdahalelerinin beyin dokusunda glukoz metabolizması, lipid metabolizması ve inflamasyon ile ilişkili gen ekspresyonu seviyelerinde anlamlı değişiklikler oluşturma potansiyeli taşıdığı bildirilmiştir (Kılıç vd., 2025). Mevcut bulgular egzersizin metabolik düzenleyici etkilerinin sadece periferik dokularla sınırlı olmadığını, ayrıca merkezi sinir sistemi düzeyinde de önemli biyolojik adaptasyonlara katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde kronik egzersiz müdahalelerinin metabolik ve inflamatuvar süreçler üzerindeki etkilerini sınavan deneysel araştırmalar, düzenli olarak uygulanan fiziksel aktivitenin obezite ile ilişkili inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde etkili olduğunu savunmaktadır. Obezite oluşturulan sıçan modellerinde gerçekleştirilen bir araştırmada kronik yüzme egzersizi programlarının metabolizma ve inflamasyon ile ilişkili genlerin ekspresyon seviyelerinde düzenleyici etkiler oluşturabildiği ve bu süreçte egzersizin metabolik homeostazın korunmasına katkı sağlayabileceği ifade edilmiştir (Hepsert vd., 2026). Bu tür araştırmalar egzersizin inflamasyon ve metabolik adaptasyon süreçleri üzerindeki moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına önemli katkılar sağlamaktadır.



Şekil 1. Fiziksel aktivitenin metabolik sendromun bileşenleri üzerindeki etkisinin özeti (Chomiuk vd., 2024).

Sonuç olarak egzersiz, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi ve metabolik adaptasyon süreçlerinin geliştirilmesinde önemli rol oynayan çok yönlü bir fizyolojik uyaran şeklinde değerlendirilmektedir. Akut egzersiz esnasında oluşan geçici inflamatuvar yanıtlar organizmanın adaptasyon mekanizmalarının bir parçası olarak ele alınırken, düzenli ve sistematik egzersiz uygulamaları kronik inflamasyonun azaltılmasına ve metabolik sağlığın iyileştirilmesine katkı sunabilmektedir. Bu bağlamda egzersiz, inflamasyon ve metabolik adaptasyon arasındaki ilişkilerin anlaşılması spor bilimleri, egzersiz fizyolojisi ve metabolik hastalıkların önlenmesi açısından önemli bir araştırma alanı olarak dikkat çekmektedir.

2.1. İnflamasyonun Fizyolojik Temelleri

İnflamasyon, organizmanın enfeksiyon, doku hasarı veya çeşitli biyolojik stres faktörlerine karşı geliştirdiği kompleks yapıya sahip bir savunma yanıtı şeklinde



Sezgin Hepsert

tanımlanmaktadır. Bağışıklık sistemi tarafından düzenlenen bu süreç, patojenlerin yok edilmesi, hasarlı dokuların temizlenmesi ve doku onarımının sağlanması gibi temel fizyolojik işlevleri yerine getirilmesinden sorumludur. İnflamatuar yanıt; immün hücrelerin aktivasyonu, sitokin ve kemokin salınımı, vasküler geçirgenlikte artış ve çeşitli hücresel sinyal yollarının aktivasyonu ile karakterize edilmektedir. Bu bağlamda inflamasyon, organizmanın homeostatik dengesinin korunmasında önemli bir biyolojik mekanizma şeklinde değerlendirilmektedir (Medzhitov, 2008; Furman vd., 2019). İnflamatuar süreçler genel itibarıyla akut ve kronik inflamasyon olmak üzere iki temel kategoride ele alınmaktadır. Akut inflamasyon, genel olarak kısa süreli ve koruyucu bir yanıt olup patojenlerin ortadan kaldırılması ve doku iyileşmesinin başlatılması amacıyla oluşmaktadır. Bu süreçte makrofajlar, nötrofiller ve diğer immün hücreler hızla aktif hale gelerek inflamatuvar mediatörlerin salınımını sağlamaktadır. Ayrıca inflamatuvar yanıtın kontrolsüz veya uzun süreli şekilde devam etmesi halinde kronik inflamasyon ortaya çıkabilmektedir. Kronik inflamasyon ise obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom gibi birçok metabolik hastalığın patogenezinin sorumlu olabilmektedir (Hotamisligil, 2017).

İnflamasyonun fizyolojik temellerinde sitokinler önemli bir yere sahiptir. Sitokinler, bağışıklık sistemi hücreleri tarafından salgılanır ve hücreler arası iletişimi sağlar. Bu moleküller genel olarak proinflamatuvar ve anti-inflamatuar sitokinler olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Proinflamatuvar sitokinler arasında tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi moleküller yer almakta olup bu sitokinler inflamatuvar yanıtın başlatılması ve sürdürülmesinde etkilidir. Buna karşın interlökin-10 (IL-10) ve interlökin-4 (IL-4) gibi anti-inflamatuar sitokinler inflamatuvar süreçlerin kontrol altına alınmasına ve bağışıklık yanıtının dengelenmesine de katkı sunmaktadır (Pedersen & Febbraio, 2012). Son yıllarda tamamlanan araştırmalar inflamasyonun sadece bağışıklık sistemi ile sınırlı kalmadığını, ayrıca metabolik süreçlerle de yakın ilişkisinin olduğunu ileri sürmektedir. Özellikle adipoz doku, kas dokusu ve karaciğer gibi metabolik olarak aktif dokuların çeşitli sitokinler ve adipokinler aracılığıyla inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde aktif olduğu belirtilmektedir. Bu durum inflamasyon ile metabolik homeostaz arasındaki karşılıklı etkileşimin anlaşılması bakımından önemli bir biyolojik çerçeve ihtiva etmektedir. Nitekim kronik düşük dereceli inflamasyonun obezite ve metabolik hastalıkların gelişiminde temel belirleyici faktörlerden biri olduğu savunulmaktadır (Gregor & Hotamisligil, 2011).



Sezgin Hepsert

Bu bağlamda inflamasyon, sadece patolojik bir süreç olarak değerlendirilmemelidir. Aynı zamanda organizmanın çevresel ve fizyolojik stres faktörlerine karşı geliştirdiği adaptif yanıt mekanizmalarının önemli bir bileşenidir. Özellikle fiziksel aktivite ve egzersiz gibi fizyolojik stres uyaranları, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi ve metabolik adaptasyon süreçlerinin gelişiminde etkilidir (Çakır 2025a, 2025b). Bu nedenle inflamasyonun fizyolojik temellerinin anlaşılması, egzersizin metabolik sağlık üzerindeki etkilerinin açıklanması açısından önemli bir bilimsel temel sunmaktadır.

2.2. Egzersiz ve İnflamatuvar Yanıt

Egzersiz, organizmada metabolik ve fizyolojik stres oluşturan bir uyaran olmasının yanında bağışıklık sistemi ve inflamatuvar süreçler üzerinde düzenleyici etkileri olan biyolojik bir etkidir. Fiziksel aktivite esnasında artan enerji ihtiyacı ve kas dokusunda meydana gelen mekanik yüklenme, çeşitli hücresel sinyal yollarının aktive olmasına yol açmaktadır. Bu süreçte özellikle enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynayan AMP-aktive protein kinaz (AMPK) gibi metabolik sensörlerin aktif hale gelmesi, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde kritik bir mekanizma olarak ele alınmaktadır. AMPK aktivasyonu, inflamatuvar sinyal yollarının baskılanmasına ve hücresel enerji homeostazının korunmasına katkı sunarak egzersizin anti-inflamatuvar etkilerinin gün yüzüne çıkmasına imkan sağlamaktadır (Sheng vd., 2025). Egzersize bağlı inflamatuvar yanıt çoğu zaman akut ve kronik gibi iki farklı şekilde ele alınmaktadır. Akut egzersiz uygulamaları esnasında kas dokusunda oluşan metabolik stres ve mekanik mikrohasarlar, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu ve çeşitli sitokinlerin kısa süreli olarak artış göstermesini etkileyebilmektedir. Bu süreç, doku onarımının başlatılması ve kas adaptasyonlarının gelişmesi bakımından fizyolojik bir yanıt şeklinde kabul görmektedir. Egzersiz sonrası periyotta inflamatuvar mediatörlerin kontrollü olarak artması, hücresel yenilenme süreçlerinin başlatılmasına ve kas dokusunun yeniden yapılanmasına yardımcı olmaktadır. Bu durum egzersize bağlı adaptasyonların gelişmesinde inflamatuvar süreçlerin önemli bir düzenleyici rol üstlendiğini açıklamaktadır (Flewwelling vd., 2025). Düzenli olarak uygulanan egzersiz müdahalelerinin kronik düzeyde inflamatuvar süreçler üzerinde baskılayıcı ve düzenleyici etkiler oluşturduğu da literatürde ileri sürülmektedir. Kronik egzersiz müdahalelerinin sistemik inflamasyon belirteçlerinde azalma ile ilişkili olduğu ve



Sezgin Hepsert

bağışıklık sistemi fonksiyonlarının daha dengeli olarak çalışmasına olanak tanıdığı ifade edilmektedir. Özellikle kronik inflamasyon ile ilişkili hastalıkların yönetiminde fiziksel aktivitenin önemli bir terapötik araç olarak değerlendirildiği bilinmektedir. Bu bağlamda egzersizin otoimmün hastalıklar, metabolik bozukluklar ve kronik inflamatuvar değişkenler üzerindeki etkilerini inceleyen araştırmalar, düzenli fiziksel aktivitenin inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde önemli rol oynadığını savunmaktadır (Luo vd., 2024). Egzersizin inflamatuvar süreçler üzerindeki etkisi sadece sportif performans yelpazesinde değil, ayrıca metabolik hastalıkların yönetimi açısından da önemli bir araştırma alanı olarak ele alınmaktadır. Özellikle metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) gibi metabolik bozukluklarda egzersizin inflamasyonu azaltıcı etkileriye sahip olduğu ve metabolik sağlığın iyileştirilmesine yardımcı olduğu bildirilmektedir. Egzersiz uygulamalarının insülin duyarlılığını artırması, yağ dokusu miktarını azaltması ve inflamatuvar mediatörlerin düzenlenmesine katkı sağlaması bu etkilerin temel mekanizmaları arasında sayılmaktadır (Keating vd., 2023).

Son yıllarda egzersizin inflamasyon üzerindeki etkileri sadece spor ve metabolizma alanlarında değil, ayrıca klinik uygulamalar kapsamında da ele alınmaktadır. Özellikle cerrahi öncesi dönemde uygulanan prehabilitasyon programları, bireylerin inflamatuvar yanıtlarını düzenleyerek operasyon sonrası iyileşme süreçlerine katkı sunabilmektedir. Bu yaklaşım egzersizin inflamatuvar süreçler üzerindeki düzenleyici etkilerinin klinik açıdan da önemli bir potansiyele sahip olduğunu ileri sürmektedir (Kammerer vd., 2025). Dolayısıyla egzersiz, sadece fiziksel performansı artıran bir araç olmakla kalmayıp, ek olarak inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde ve metabolik sağlığın korunmasında önemli bir biyolojik düzenleyici olarak nitelendirilebilmektedir.

2.3. Egzersiz ve Metabolik Adaptasyon

Egzersiz, organizmanın enerji metabolizması üzerinde önemli düzenleyici etkiler oluşturan fizyolojik bir uyarıcı olarak ele alınmaktadır. Egzersiz esnasında artan enerji gereksinimi, kas dokusunda çeşitli metabolik sinyal yollarının aktif hale gelmesini ve buna bağlı olarak hücresel düzeyde bir dizi adaptif yanıtın gelişmesine yol açmaktadır. Bu adaptasyonlar başta glukoz metabolizması, lipid oksidasyonu ve mitokondriyal fonksiyonlar olmak üzere birçok metabolik süreci barındırmaktadır. Özellikle düzenli olarak uygulanan egzersiz müdahalelerinin metabolik homeostazın korunmasına katkı sunduğu ve enerji üretim sistemlerinin



Sezgin Hepsert

daha etkin çalışmasını desteklediği açıklanmaktadır (Hawley vd., 2014). Egzersiz esnasında kas hücrelerinde artan enerji tüketimi, adenosin trifosfat (ATP) seviyelerinde azalma oluşturur. Buna bağlı olarak hücresel enerji sensörlerinin aktif hale gelmesine yol açabilir. Bu süreçte özellikle AMPK, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. AMPK aktivasyonu, glukoz alımının artırılmasına, yağ asidi oksidasyonunun hızlandırılmasına ve mitokondriyal biyogenez süreçlerinin desteklenmesine yardımcı olarak metabolik adaptasyonlara katkı sağlamaktadır. İlgili mekanizmalar, egzersizin metabolik hastalıkların önlenmesi ve yönetilmesindeki potansiyel etkilerinin daha kapsamlı çözümlenmesinde önemli bir biyolojik temel sunmaktadır (Egan & Zierath, 2013). Egzersize bağlı metabolik adaptasyonların önemli bir diğer yönü ise kas dokusunda gerçekleşen mitokondriyal adaptasyonlardır. Düzenli egzersiz müdahalelerinin mitokondri sayısı ve oksidatif kapasite üzerinde artış sağladığı, böylece kas hücrelerinin enerji üretim verimliliğini geliştirdiği ileri sürülmektedir. Mitokondriyal biyogenez olarak tanımlanan bu süreç, özellikle dayanıklılık egzersizlerine verilen fizyolojik yanıtın temel bileşenlerinden biridir. Mitokondri yoğunluğundaki artış, kas dokusunun oksidatif metabolizma kapasitesini artırarak egzersiz performansı ve metabolik sağlık üzerinde olumlu etkiler oluşturmaktadır (Holloszy, 2008). Egzersizin metabolik adaptasyonlar üzerindeki etkileri sadece hücresel enerji metabolizması ile sınırlı değildir. Ayrıca glukoz homeostazının düzenlenmesinde de önemli etkisi bulunmaktadır. Özellikle kas dokusunda glukoz taşıyıcı proteinlerin aktivasyonunda artışla beraber, egzersiz sırasında ve sonrasında periyotta glukoz alımını kolaylaştırmaktadır. Bu durum insülin duyarlılığının artmasını sağlayarak tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde egzersizin önemli bir yaşam tarzı müdahalesi olarak değerlendirilmesini düşündürmektedir (Stanford & Goodyear, 2014). Ayrıca fiziksel aktivite seviyesinin yetersiz olması metabolik hastalıkların gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak kabul görmektedir. Sedanter bireylerde enerji metabolizması, glukoz regülasyonu ve lipid metabolizması gibi fizyolojik süreçlerin olumsuz yönde etkilenebileceği açıklanmaktadır. Bu nedenle egzersiz, metabolik sağlığın korunması ve kronik hastalık riskinin azaltılması bakımından temel bir koruyucu faktör olarak nitelendirilmektedir (Booth vd., 2012). Bu bağlamda egzersize bağlı metabolik adaptasyonların anlaşılması, hem spor performansının geliştirilmesi



Sezgin Hepsert

hem de metabolik hastalıkların önlenmesi noktasında kıymetli bir bilimsel temel oluşturmaktadır.

2.4. Spor Performansı Açısından İnflamasyon

İnflamasyon spor bilimleri yelpazesinde ele alındığında inflamatuvar süreçler, egzersize bağlı fizyolojik adaptasyonların gelişiminde önemli bir yeri bulunmaktadır. Yoğun fiziksel aktivite esnasında kas dokusunda oluşan mekanik stres ve mikrohasarlar bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu tetikleyerek çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açmaktadır. Bu süreçte makrofajlar ve nötrofiller gibi bağışıklık hücreleri hasarlı bölgeye hareket ederek doku onarımını başlatmakta ve kas protein sentezinin artmasını sağlamaktadır. Dolayısıyla egzersize bağlı inflamatuvar yanıt, uygun seviyede gerçekleştiğinde kas dokusunun resentezini destekleyen ve spor performansının gelişimine katkı sunan fizyolojik bir mekanizma olarak nitelendirilmektedir (Peake vd., 2017). Ayrıca inflamatuvar yanıtın aşırı veya kronik düzeyde devam etmesi spor performansı üzerinde olumsuz etkiler meydana çıkarabilmektedir. Özellikle yüksek yoğunluklu ve uzun süreli antrenman dönemlerinde oluşan kronik inflamatuvar süreçler, kas dokusunda toparlanma süresinin uzamasına ve performans kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır. Uzun süreli inflamatuvar aktivasyonun kas yorgunluğu, bağışıklık sistemi fonksiyonlarında baskılanma ve sporcularda sakatlık riskinin artması gibi sonuçlarla ilişkili olduğu savunulmaktadır (Papacosta & Gleeson 2013). Spor performansı noktasında inflamasyonun bir diğer önemli boyutu ise toparlanma süreçleri ile olan bağlantısıdır. Egzersiz müdahalesi sonrası oluşan inflamatuvar yanıt, kas dokusunun yenilenmesi ve adaptif fizyolojik değişimlerin gelişmesi için gerekli bir biyolojik ortam oluşturmaktadır. Bu süreçte sitokinler, büyüme faktörleri ve çeşitli hücrelerel sinyal mekanizmaları kas dokusunda onarım ve yeniden yapılanma süreçlerine katkı sunmaktadır. (Nieman & Wentz, 2019).

Alan yazında, inflamatuvar süreçlerin sadece toparlanma ve kas adaptasyonları ile sınırlı olmayıp, ayrıca sporcuların genel performans kapasitesi ve antrenman toleransı üzerinde de etkili olduğu savunulmaktadır. Uygun planlanmış antrenman programlarının inflamatuvar yanıtı dengeli olarak düzenleyerek performans gelişiminde etkili olduğu açıklanmaktadır. Buna karşın aşırı antrenman yükü ve yetersiz toparlanma süreçlerinin kronik inflamatuvar yanıtı artırarak sporcularda performans düşüşü ile karakterize edilen aşırı antrenman sendromunun gelişmesine zemin hazırlayabileceği raporlanmaktadır (Simpson vd., 2020).



Sezgin Hepsert

2.5. Sonuç

Egzersiz fizyolojisi literatüründe stres, inflamasyon ve metabolik adaptasyon süreçleri birbiriyle yakından ilişkili biyolojik mekanizmalar şeklinde ele alınmaktadır. Egzersiz esnasında organizmada oluşan metabolik talepler, nöroendokrin ve bağışıklık sistemi yanıtlarını tetikleyerek çeşitli fizyolojik adaptasyonların gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Bu süreçte özellikle HPA eksen, otonom sinir sistemi ve inflamatuvar mekanizmalar egzersize verilen fizyolojik yanıtın düzenlenmesinde önemli yere sahiptir. Egzersizle birlikte oluşan kontrollü inflamatuvar yanıt, kas dokusunda onarım ve yeniden yapılanma süreçlerinin başlatarak metabolik adaptasyonu kolaylaştırmaktadır. Böylece uygulamalarının inflamatuvar kronik hastalık risklerinin azaltılabileceği savunulmaktadır.

Spor performansı açısından değerlendirildiğinde inflamatuvar yanıtın dengeli şekilde gerçekleşmesi performans gelişimi ve toparlanma süreçlerini de olumlu etkilemektedir. Buna karşın aşırı antrenman ve yetersiz toparlanma periyotları beraberinde artan inflamatuvar yanıtı getirerek performans düşüşüne neden olmaktadır. Bu bağlamda egzersiz, inflamasyon ve metabolik adaptasyon arasındaki etkileşimin doğru anlaşılması spor performansının geliştirilmesiyle birlikte metabolik sağlığın korunması bakımından da bilimsel bir temel sunmaktadır.



Sezgin Hepsert

3. METABOLİK HASTALIKLARIN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİNDE EGZERSİZİN TERAPÖTİK ROLÜ

Metabolik hastalıklar günümüzde küresel çapta halk sağlığını tehdit eden en önemli kronik hastalık grupları arasında sayılmaktadır. Özellikle obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve dislipidemi gibi metabolik bozuklukların insidansındaki artış; yaşam tarzı faktörleri, sedanter yaşan tercihleri ve enerji dengesindeki bozukluklar ile yakın bir şekilde ilişkilendirilmektedir. Bu bağlamda fiziksel aktivite ve egzersiz, hem metabolik hastalıkların önlenmesi hem de mevcut hastalıkların tedavi yönetiminde önemli bir terapötik yaklaşım olarak nitelendirilmektedir. Düzenli egzersizin glukoz metabolizması, lipid profili, inflamatuvar yanıt ve enerji homeostazı üzerinde çok yönlü düzenleyici etkiler oluşturduğu çeşitli araştırma bulgularınca ortaya konmuştur (Esteves & Stanford, 2024; Kanaley vd., 2022).



Sezgin Hepsert

Egzersiz, metabolik hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynayan insülin direnci, kronik düşük dereceli inflamasyon ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu gibi süreçlerin dengelenmesinde etkili bir yaşam tarzı müdahalesi şeklinde nitelendirilmektedir. Özellikle düzenli aralıklarla uygulanan fiziksel aktivitenin kas dokusunda glukoz alımını artırarak insülin duyarlılığını geliştirdiği ve bu doğrultuda glisemik kontrolün iyileştirilmesine katkı sunduğu bildirilmektedir. Amerikan Spor Hekimliği Koleji tarafından yayımlanan konsensüs raporuna göre, egzersizin tip 2 diyabetli bireylerde glukoz metabolizmasını düzenleyerek akut ve kronik dönemde metabolik kontrol üzerinde önemli faydalar sunduğu vurgulanmaktadır (Kanaley vd., 2022). Son yıllarda yürütülen randomize kontrollü araştırmalar, yapılandırılmış egzersiz programlarının insülin direnci üzerinde anlamlı seviyede iyileşme sağladığını ve kişilerin yaşam kalitelerini artırdığını göstermektedir. Örneğin, tip 2 diyabetli bireylerde uygulanan düzenli egzersiz müdahalelerinin insülin duyarlılığını artırarak metabolik kontrolün iyileştirilmesine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Amaravadi vd., 2024). Benzer şekilde uzun süreli takip araştırmalarında orta ve yüksek şiddette aerobik egzersizlerin obez bireylerde diyabet gelişme riskini önemli ölçüde azalttığı açıklanmıştır (Chen vd., 2023). Mevcut bulgular egzersizin metabolik hastalıkların önlenmesi açısından güçlü bir koruyucu etken olduğunu göstermektedir. Egzersizin metabolik sağlık üzerindeki etkileri sadece sistemik metabolik parametrelerle sınırlı değildir. Ayrıca moleküler düzeyde çeşitli biyolojik mekanizmaları da ikpsamaktadır. Deneysel hayvan modellerinde yürütülen araştırmalar, aerobik ve anaerobik egzersiz müdahalelerinin glukoz metabolizması, lipid metabolizması ve inflamasyonla ilişkili mRNA seviyelerinde önemli değişim oluşturma gücüne sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum egzersizin metabolik hastalıkların patogeneğinde rol oynayan moleküler yollar üzerinde düzenleyici etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir (Kılıç vd., 2025). Bununla birlikte egzersizin kardiyometabolik sağlık üzerindeki olumlu etkileri lipid metabolizması açısından da önem arz etmektedir. Sistematik derleme ve meta-analiz araştırmalarında düzenli olarka uygulanan egzersiz müdahalesinin total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserid düzeylerinde iyileşmeler sağladığı, buna karşılık yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeylerini artırarak kardiyovasküler risk faktörlerini azaltabileceği açıklamaktadır (Smart vd., 2025). Mevcut bulgular dahilinde, egzersizin metabolik hastalıkların önlenmesi ve

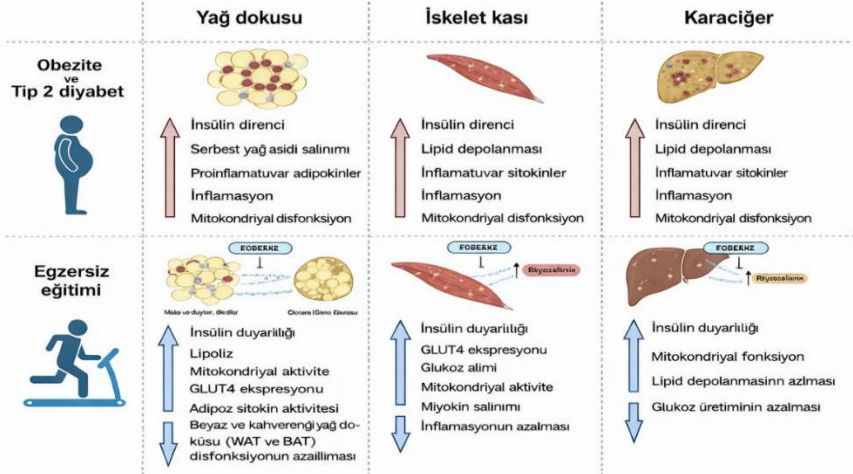


Sezgin Hepsert

tedavisinde çok yönlü fizyolojik adaptasyonlar sağlayan etkili bir terapötik strateji sunduğu anlaşılmaktadır.

Bu bağlamda egzersiz, metabolik hastalıkların gelişiminde rol oynayan fizyolojik ve moleküler mekanizmalar üzerinde düzenleyici etkiler oluşturarak hem koruyucu hem de tedavi edici potansiyel taşıyan önemli bir yaşam tarzı müdahalesi şeklinde nitelendirilmektedir. Sonuç olarak egzersizin metabolik sağlık üzerindeki etkilerinin anlaşılması, metabolik hastalıkların yönetiminde daha etkili müdahale stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Obezite ve tip 2 diyabetin veya egzersiz eğitiminin periferik dokularda metabolizma üzerindeki etkileri



Egzersiz, metabolik hastalıkların olumsuz etkileriyle mücadelede temel bir önleyici ve terapötik araçtır.

Şekil 2. Obezite ve tip 2 diyabetin periferik dokularda metabolizma üzerindeki etkileri ve egzersiz eğitiminin bu süreçler üzerindeki düzenleyici rolü. *Esteves ve Stanford (2024)'ten uyarlanmıştır.*

3.1. Egzersizin Glukoz Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Glukoz metabolizması, enerji homeostazının korunmasında merkezi bir öneme sahiptir. Özellikle iskelet kası, karaciğer ve adipoz doku arasındaki kompleks



Sezgin Hepsert

etkileşimler aracılığıyla düzenlenmektedir. Tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıklarda bu düzenleyici mekanizmalar bozulmakta olup beraberinde insülin direnci gelişmekte ve glisemik kontrol zayıflamaktadır. Bu bağlamda düzenli egzersiz programları, glukoz metabolizmasını iyileştiren en etkili yaşam tarzı müdahalelerinden biri şeklinde adlandırılmaktadır. Egzersiz esnasında kas dokusunda enerji ihtiyacındaki artış, glukoz kullanımının ve oksidatif metabolizmanın hızlanmasına yol açmakta ve bu sayede kan glukoz düzeylerinin düzenlenmesine katkı sunmaktadır.

Egzersizin glukoz metabolizmasındaki olası etkileri hem akut hem de kronik adaptasyonlar yoluyla oluşmaktadır. Akut egzersiz esnasında kas kontraksiyonları, insülin bağımsız mekanizmalar yoluyla glukoz taşıyıcı proteinlerin hücre membranına translokasyonunu artırarak kas hücrelerine glukoz girişini daha kolay hale getirmektedir. Uzun dönemli egzersiz eğitimi ise insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrolün iyileşmesine yardımcı olmaktadır. Özellikle tip 2 diyabetli bireylerde yürütülen araştırmalar, planlı ve sürekli egzersizin kan glukoz seviyelerinin düzenlenmesinde etkili olduğunu göstermektedir. Örneğin, normal VKİ skalasına sahip tip 2 diyabetli bireylerde gerçekleştirilen randomize kontrollü bir araştırmada direnç egzersizinin aerobik egzersize oranla glisemik kontrol ve vücut kompozisyonu üzerinde daha belirgin iyileşmeler sağladığı tespit edilmiştir (Kobayashi vd., 2023). Egzersizin metabolik etkileri sadece enerji tüketimi ve kas glukoz alımı ile sınırlı olmayıp, ayrıca çeşitli metabolitler ve biyokimyasal sinyaller vasıtasıyla da metabolik düzenlemeler oluşturmaktadır. Güncel araştırmalar egzersiz esnasında oluşan bazı metabolitlerin iştah düzenlenmesi, enerji dengesi ve metabolik fonksiyonlar üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda egzersizle indüklenen bazı metabolitlerin enerji alımını baskılayarak obezite ve metabolik bozuklukların gelişimini sınırlandırabileceği savunulmaktadır (Li vd., 2022). Ek olarak egzersizin glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinin bağırsak mikrobiyotası ile de ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır. Güncel araştırmalar, bağırsak mikrobiyomu ve metabolit profillerindeki değişimlerin glukoz kontrolü üzerinde önemli etkiler oluşturabileceğini raporlamaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri kapsamında uygulanan egzersiz ve diyet müdahalelerinin mikrobiyom-metabolom etkileşimlerini modüle ederek glisemik kontrolün iyileştirilmesinde etkili olduğu açıklanmaktadır (Wu vd., 2025). Uygulanan egzersizi türü, şiddeti ve süresi gibi özellikleri glukoz metabolizması üzerindeki etkilerin



Sezgin Hepsert

büyükliğini belirleyen önemli faktörler arasında sayılmaktadır. Aerobik egzersiz, direnç egzersizi ve yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz gibi farklı egzersiz müdahalelerinin glukoz metabolizması üzerindeki etkileri incelendiğinde, egzersiz türlerinin farklı fizyolojik adaptasyonlar oluşturduğu anlaşılmaktadır. Özellikle yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz protokollerinin tip 2 diyabetli hastalarda glukoz ve lipid metabolizmasını iyileştirdiği ve metabolik kontrol üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu çeşitli meta-analiz çalışmalarında ileri sürülmüştür (Feng vd., 2024). Bunun yanı sıra aerobik ve direnç egzersizinin kombine uygulanmasının vücut kompozisyonunu iyileştirdiği, viseral yağ dokusunu azalttığı ve metabolik fonksiyonları geliştirdiği de rapor edilmektedir (Waters vd., 2022).

Sonuç olarak egzersiz, glukoz metabolizmasını çok yönlü fizyolojik ve moleküler mekanizmalar vasıtasıyla düzenleyerek metabolik hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde önemli bir terapötik araç kimliği taşımaktadır. Kas dokusunda glukoz alımının artırılması, insülin duyarlılığının geliştirilmesi, enerji metabolizmasının düzenlenmesi ve metabolik sinyal yollarının modülasyonu gibi mekanizmalar egzersizin glisemik kontrol üzerindeki temel bileşenlerini yansıtmaktadır. Böylece düzenli egzersiz müdahalelerinin metabolik hastalıkların yönetiminde farmakolojik tedavilere tamamlayıcı bir yaklaşım sunduğu kabul edilmektedir.

3.2. Egzersiz ve İnsülin Duyarlılığı

İnsülin hassasiyeti, glukoz homeostazının devamı açısından kritik bir fizyolojik mekanizma olup başta iskelet kası, karaciğer ve adipöz dokular olmak üzere birçok metabolik dokuda insülinin etkilerine verilen biyolojik yanıtı temsil etmektedir. Bu mekanizmada oluşan bozulmalar ise insülin direnci olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direnci beraberinde tip 2 diyabet, obezite ve metabolik sendrom gibi metabolik hastalıkların gelişimini tetikleyen patofizyolojik faktörler arasında sayılmaktadır. Metabolik sendromun oluşum aşamasında sedanter yaşam tarzı, yüksek enerji alımı ve düşük fiziksel aktivite gibi faktörlerin önemli rol oynadığı açıklanmaktadır. Bu nedenle düzenli egzersiz müdahalelerinin metabolik risk faktörlerinin azaltılmasında ve insülin duyarlılığının geliştirilmesinde önemli bir yaşam tarzı faktörü olduğu açıklanmaktadır (Roberts vd., 2013).

Egzersiz esnasında kas dokusunda artan enerji ihtiyacı, glukoz kullanımının hızlanmasına ve kas hücrelerinde glukoz alımının artmasına yol açmaktadır. Kas kontraksiyonlarıyla birlikte gerçekleşen bu süreç büyük ölçüde insülin bağımsız mekanizmalar yoluyla gerçekleşmektedir. Özellikle kas kontraksiyonu sırasında



Sezgin Hepsert

aktifleşen hücresel sinyal yolları, glukoz taşıyıcı protein olan GLUT4'ün hücre membranına translokasyonunu artırarak kas hücrelerine glukoz girişini rahatlatmaktadır. Bu mekanizma egzersizin akut devrede glukoz kullanımını artıran önemli fizyolojik süreçlerinden biridir. Düzenli egzersiz eğitimi, kas dokusunda glukoz kullanım kapasitesinde artış oluşturarak uzun dönemde insülin duyarlılığının gelişmesini kolaylaştırmaktadır (Iaccarino vd., 2021). Egzersiz eğitimi beraberinde metabolik adaptasyonlar insülin sinyal yollarının daha etkili işlev görmesine zemin hazırlamaktadır. Düzenli fiziksel aktivite ile birlikte kas dokusunda mitokondriyal yoğunluğun artması, oksidatif kapasitenin gelişmesi ve glukoz metabolizmasında görev alan çeşitli enzimlerin aktivitesinin yükselmesi gibi fizyolojik değişimler gerçekleşmektedir. Bu adaptasyonlar sonucunda kas dokusu glukozu daha etkin kullanabilmekte ve insülin direnci azalma yaşanarak glisemik kontrol iyileşmektedir. Ayrıca egzersizle birlikte vücut kompozisyonunda oluşan değişiklikler, özellikle viseral yağ dokusunun azalması ve kas kütlesinin artması da insülin duyarlılığının iyileştirilmesini kolaylaştırmaktadır. (Roberts vd., 2013). Egzersizin insülin duyarlılığı üzerindeki etkileri farklı egzersiz türleri açısından ele alındığında aerobik egzersiz, direnç egzersizi ve yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz gibi farklı modellerin çeşitli metabolik adaptasyonları tetiklediği görülmektedir. Yapılan sistematik derleme ve meta-analiz araştırmaları, egzersiz müdahalelerinin hem sağlıklı bireylerde hem de metabolik hastalığı bulunan bireylerde insülin duyarlılığını anlamlı seviyede artırabildiğini raporlamaktadır (Conn vd., 2014). Benzer şekilde tip 2 diyabetli bireyleri kapsayan meta-analiz araştırmalarında egzersiz uygulamalarının insülin direncini azaltarak metabolik kontrol üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu ifade edilmektedir (Kumar vd., 2019). Ayrıca yürütülen güncel meta-analiz çalışmaları ise farklı egzersiz modellerinin insülin duyarlılığı üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmiştir. Bu araştırmalarda aerobik egzersiz, direnç egzersizi ve yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz gibi farklı egzersiz yaklaşımlarının insülin duyarlılığını geliştirmede etkili olduğu ve özellikle düzenli şekilde gerçekleştirilen egzersiz programlarının diyabet yönetiminde önemli bir tamamlayıcı tedavi yaklaşımı sunduğu belirtilmektedir (Pan vd., 2025). Mevcut bulgular egzersizin sadece enerji harcamasını artıran bir aktivite olmadığını, ayrıca metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli fizyolojik adaptasyonlar oluşturan güçlü bir terapötik araç olduğunu ileri sürmektedir.



Sezgin Hepsert

Sonuç olarak egzersiz, kas dokusunda glukoz alımını artırması, insülin sinyal yollarını düzenlemesi ve metabolik adaptasyonları desteklemesiyle birlikte insülin duyarlılığının geliştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda düzenli egzersiz uygulamalarının metabolik hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde farmakolojik tedavilere tamamlayıcı bir yaklaşım olarak değerlendirilmesi gerektiği ifade edilebilir.

3.3. Egzersiz ve Lipid Metabolizması

Lipid metabolizması, enerji üretimi ve metabolik homeostazın devamı açısından önemli biyokimyasal süreçleri barındırmaktadır. Özellikle trigliseridler, serbest yağ asitleri ve lipoproteinler enerji metabolizmasında temel substratlar arasında yer almakta ve bu bileşenlerin metabolik dengesi kardiyometabolik sağlık açısından büyük önem arz etmektedir. Metabolik hastalıklar, obezite ve tip 2 diyabet gibi durumlarda lipid metabolizmasının bozulduğu ve buna bağlı olarak dislipidemi, artmış viseral yağ birikimi ve kardiyovasküler risk faktörlerinin olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda egzersiz, lipid metabolizmasını düzenleyen ve kardiyometabolik risk faktörlerini azaltan önemli bir yaşam tarzı müdahalesidir (Muscella vd., 2020a).

Egzersizle birlikte enerji gereksiniminin artması, kas dokusunda enerji substratlarının kullanımında önemli değişikliklere zemin hazırlamaktadır. Özellikle orta ve uzun süreli aerobik egzersizlerde yağ asitleri önemli bir enerji kaynağı haline gelmekte ve yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin mobilizasyonun artış yaşanmaktadır. Bu süreçte lipoliz hızlanmakta ve dolaşımdaki serbest yağ asitleri kas dokusu tarafından enerji üretimi amacıyla kullanılmaktadır. Aerobik egzersiz esnasında yağ asidi oksidasyonunun artması, lipid metabolizmasının düzenlenmesine ve yağ dokusunun azaltılmasına katkı sağlayan önemli bir fizyolojik mekanizma olarak ele alınmaktadır (Muscella vd., 2020b). İskelet kası, egzersizle birlikte lipid metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. Kas dokusunda bulunan intramüsküler trigliserid depoları egzersizle enerji üretimi için kullanılabilir ve bu süreç özellikle dayanıklılık egzersizlerinde daha çok belirginleşmektedir. Kas dokusunda oluşan bu metabolik süreçler, yağ asidi taşınması, mitokondriyal oksidasyon ve enzimatik düzenlemeler gibi çeşitli biyokimyasal mekanizmalarla kontrol edilmektedir. Ayrıca düzenli egzersiz eğitimi sonucunda kas dokusunda yağ asidi oksidasyon kapasitesinin arttığı ve böylece lipid metabolizmasının daha etkin şekilde düzenlendiği açıklanmaktadır (Kiens,



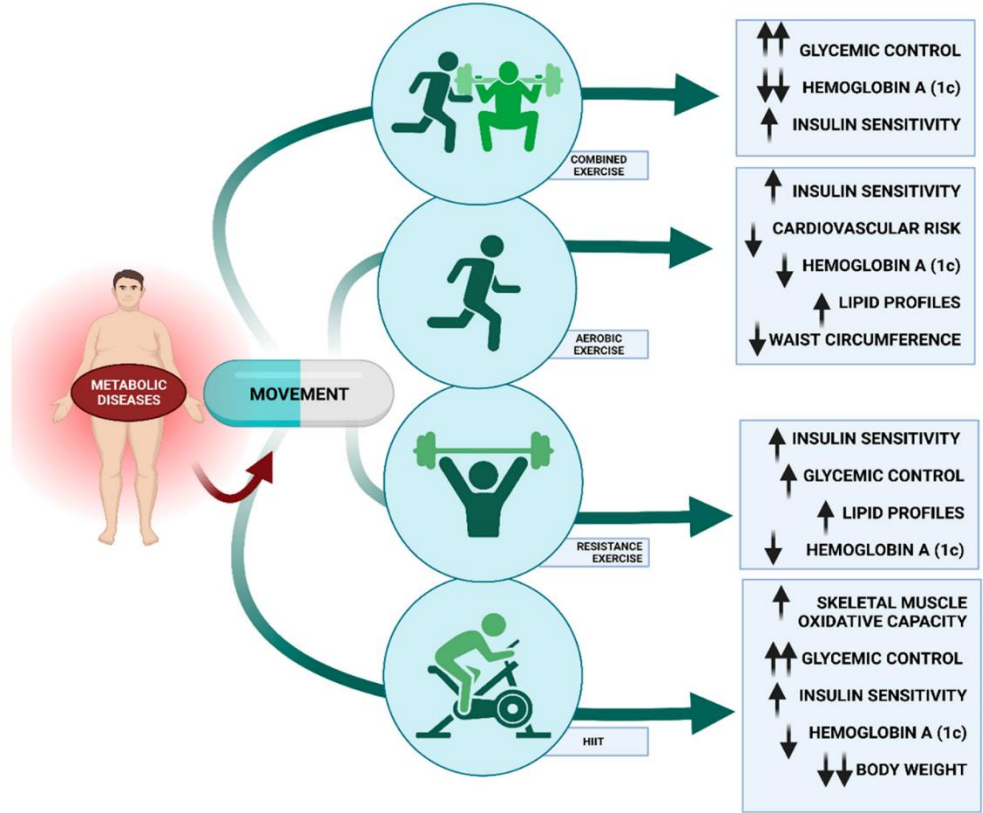
Sezgin Hepsert

2006). Egzersiz eğitimi ayrıca mitokondriyal fonksiyonların gelişmesine ve oksidatif kapasitenin artmasına yardımcı olmaktadır. Mitokondriyal biyogenezde oluşan artış, yağ asitlerinin oksidatif metabolizmasını destekleyerek enerji üretim süreçlerinin daha verimli gerçekleşmesine olanak sunmaktadır. Düzenli egzersiz müdahalelerinin mitokondriyal fonksiyonları iyileştirdiği ve lipid metabolizması üzerinde olumlu adaptasyonlar oluşturduğu çeşitli çalışmalar tarafından desteklenmiştir (Warren vd., 2020). Egzersizin lipid metabolizması üzerindeki olumlu etkileri sadece enerji üretimi ile sınırlı değildir. Ayrıca kan lipid profili üzerinde de önemli değişimler oluşmaktadır. Yapılan araştırmalar, düzenli aerobik egzersizin trigliserid ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerini azaltabileceğini, buna karşılık yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeylerini artırarak kardiyovasküler risk faktörlerini azaltabileceğini ileri sürmektedir. Özellikle metabolik hastalığı bulunan kişilerde gerçekleştirilen egzersiz programlarının lipid metabolizmasını düzenleyerek metabolik sağlık üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu savunulmaktadır (Chen vd., 2024).

Sonuç olarak egzersiz, yağ asidi oksidasyonunu artırması, mitokondriyal fonksiyonları geliştirmesi ve lipid profilini iyileştirmesiyle birlikte lipid metabolizmasının düzenlenmesinde katkı sağlamaktadır. Bu fizyolojik adaptasyonlar, egzersizin metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde etkili bir terapötik strateji olarak değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır.

3.4. Klinik Uygulamalar ve Egzersiz Reçetesi

Metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi noktasında egzersizin terapötik bir araç olarak kullanılması klinik uygulamalarda giderek daha fazla önem kazanmaya başlamıştır. Tip 2 diyabet, obezite ve metabolik sendrom gibi kronik hastalıkların yönetiminde egzersiz, farmakolojik tedavileri destekleyen temel yaşam tarzı müdahalelerinden biri olarak kabul görmektedir. Mevcut araştırmalar, düzenli fiziksel aktivitenin glisemik kontrolü iyileştirdiğini, insülin duyarlılığını artırdığını ve kardiyometabolik risk faktörlerini azaltarak hastalık progresyonunu yavaşlatabildiğini savunmaktadır (Colberg vd., 2016; Pedersen & Saltin, 2015).



Şekil 3. Hareket ve egzersiz yoluyla metabolik hastalıkların çeşitli göstergelerinde elde edilebilecek farklı iyileşmelerin açıklaması (Clemente-Suárez vd., 2023).

Egzersiz reçetesi planlama aşamasında bireyin yaşı, fiziksel uygunluk düzeyi ve mevcut hastalık durumu dikkate alınması gereken değişkenler arasında sayılmaktadır. Bu kapsamda egzersiz programları genellikle FITT prensibi (sıklık, şiddet, süre ve tür) doğrultusunda planlanmaktadır. Metabolik hastalığı bulunan bireyler için egzersizin haftada 3–5 gün şeklinde uygulanması, orta şiddette gerçekleştirilmesi ve haftalık toplam fiziksel aktivite süresinin en az 150 dakika olması önerilmektedir. Egzersiz türü olarak yürüyüş, bisiklet ve yüzme gibi aerobik aktivitelerin yanı sıra kas kuvvetini artırmaya yönelik direnç egzersizlerinin de programa dahil edilmesi savunulmaktadır (Riebe vd., 2018). Aerobik egzersizler glukoz metabolizmasını iyileştirerek insülin duyarlılığının artmasına katkı sunarken, direnç egzersizleri kas kütlesini artırarak glukoz kullanım kapasitesini



Sezgin Hepsert

geliştirebilmektedir. Bu bağlamda güncel egzersiz kılavuzlarında aerobik ve direnç egzersizlerinin kombine uygulamasının metabolik sağlık açısından daha güçlü adaptasyonlar oluşturabileceği ileri sürülmektedir (Sigal vd., 2007). Literatürde yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz uygulamalarının da metabolik hastalıkların yönetiminde etkili olabileceği bildirilmektedir. Bu egzersiz modeli kısa süreli yüksek yoğunluklu aktivite ile toparlanma dönemlerinin dönüşümlü uygulanmasını içermekte olup glukoz metabolizması ve kardiyorespiratuvar uygunluk üzerinde olumlu etkiler barındırmaktadır. Nitekim bu tür egzersiz programlarının özellikle kronik hastalığı bulunan bireylerde uzman gözetiminde uygulanması tavsiye edilmektedir (Weston vd., 2014).

Sonuç olarak sağlıklı bir düzlemde planlanan egzersiz reçetesi, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyerek metabolik sağlık üzerinde olumlu etkiler oluşturmakta ve kardiyometabolik risk faktörlerini azaltma potansiyeli taşımaktadır. Bu nedenle egzersizin klinik uygulamalarda farmakolojik tedavilere tamamlayıcı bir yaklaşım olarak değerlendirilmesi ve bireyselleştirilmiş egzersiz programlarının yaygınlaştırılması önem taşımaktadır.

3.5. Sonuç

Egzersiz, metabolik hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde çok yönlü fizyolojik ve moleküler adaptasyonlar oluşturan etkili bir yaşam tarzı müdahalesidir. Düzenli fiziksel aktivite; glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi, insülin duyarlılığının artırılması ve inflamatuvar süreçlerin kontrol altına alınması gibi mekanizmalar vasıtasıyla metabolik sağlığın iyileştirilmesine katkı sunmaktadır. Bununla birlikte egzersizin oluşturduğu metabolik adaptasyonlar, kardiyometabolik risk faktörlerinin azaltılmasına ve kronik hastalıkların ilerlemesinin yavaşlatılmasını desteklemektedir. Bu nedenle bireyin sağlık durumu ve fiziksel kapasitesi dikkate alınarak planlanan düzenli egzersiz programlarının, metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde farmakolojik yaklaşımlara tamamlayıcı önemli bir strateji olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanabilir.



Sezgin Hepsert

4. EGZERSİZ, OKSİDATİF STRES VE HÜCRESEL ADAPTASYON MEKANİZMALARI

Egzersiz, organizmada enerji gereksinimini artırarak başta iskelet kası olmak üzere birçok dokuda oksijen tüketimi, metabolik aktivite ve hücresel sinyal süreçlerinde önemli değişiklikler oluşturan fizyolojik bir stres uyaranıdır. Bu süreçte reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminde gerçekleşen geçici artış, uzun süre sadece hücresel hasarın bir göstergesi olarak değerlendirilmiş olsa da güncel yaklaşımlar ROS moleküllerinin ayrıca hücresel iletişim ve adaptasyon mekanizmalarında önemli bir rol taşıdığını savunmaktadır. Özellikle egzersizle oluşan kontrollü redoks değişimleri; antioksidan savunmanın güçlenmesi, mitokondriyal fonksiyonların geliştirilmesi, metabolik düzenlenme ve kas dokusunun egzersiz yüküne adaptasyon gibi çok sayıda uyum sürecini destekleyebilmektedir. Buna karşın egzersiz yükünün bireyin toparlanma kapasitesini aşması durumunda oksidan üretimi ile antioksidan savunma



Sezgin Hepsert

arasındaki dengenin bozulması, hücresel yapılarda oksidatif hasara ve performans kaybına yol açabilmektedir. Dolayısıyla egzersiz ve oksidatif stres arasındaki ilişki, sadece “zararlı oksidan üretimi” üzerinden değil, oksidatif uyarının dozu ve süresine bağlı olarak hücresel adaptasyonu destekleyebilen çift yönlü bir biyolojik süreç olarak incelenmelidir (Jackson., 2024).

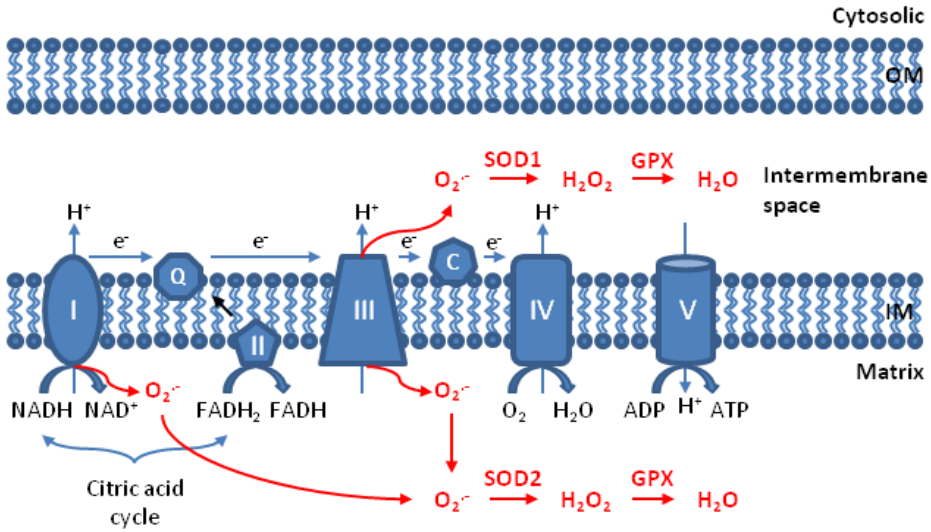
4.1. Oksidatif Stresin Fizyolojik Temelleri

Oksidatif stres, hücresel seviyede oksidan moleküllerin oluşumu ile bu moleküllerin kontrol altına alınmasını sağlayan antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşan dinamik bir biyolojik süreçtir. Uzun yıllar boyunca oksidatif stres, ağırlıklı olarak reaktif oksijen türlerinin (reactive oxygen species, ROS) hücresel yapılarda oluşturduğu hasar üzerinden açıklanmıştır. Bununla birlikte günümüzde redoks biyolojisine ilişkin gelişen bilgiler, ROS moleküllerinin sadece hücresel hasara neden olan ürünler olmadığını ve uygun miktarlarda ve uygun hücresel bölmelerde üretildiklerinde hücreler arası ve hücre içi iletişimde görev alan önemli sinyal molekülleri olduğunu ileri sürmektedir. Böylece oksidatif stresin değerlendirilmesinde sadece ROS miktarındaki artışa değil, ROS üretiminin süresine, lokalizasyonuna, biyolojik hedeflerine ve hücrenin antioksidan kapasitesine de dikkat edilmesi önem taşımaktadır (Meng & Su., 2024).

Reaktif oksijen türleri, normal hücresel metabolizmanın doğal bir sonucu olarak meydana gelmektedir. Süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($\bullet OH$) biyolojik sistemlerde en fazla üzerinde durulan ROS molekülleri arasında sayılmaktadır. Bunların yanı sıra reaktif azot türleri (reactive nitrogen species, RNS) de hücresel redoks dengesinin önemli bileşenlerinden biridir. ROS ve RNS üretimi; mitokondriyal elektron taşıma zinciri, NADPH oksidazlar, ksantin oksidaz, nitrik oksit sentaz ve çeşitli hücresel oksidazlar aracılığıyla oluşabilmektedir. Özellikle metabolik olarak aktif dokularda enerji üretiminin yüksek olması, oksidatif ve redoks süreçlerinin hücresel fonksiyonlarla yakın ilişki içerisinde bulunmasına yol açmaktadır (Henriquez-Olguin vd., 2023).

Mitokondriler, hücresel enerji üretiminin merkezinde yer almaları nedeniyle ROS biyolojisinde özel bir öneme sahiptir. Oksidatif fosforilasyon sırasında elektronların elektron taşıma zincirindeki komplekslerden tamamen verimli

biçimde aktarılmamasını takiben belirli miktarda süperoksit ortaya çıkabilmektedir. Ek olarak mitokondrilerin ROS üretimi sadece zararlı bir yan ürün olarak nitelendirilmemelidir. Mitokondri kaynaklı redoks sinyalleri, hücresel enerji durumunun algılanması ve metabolik adaptasyonların düzenlenmesi noktasında önem taşımaktadır. Dolayısıyla mitokondriyal ROS üretiminin biyolojik etkisi, ortaya çıkan molekülün miktarı kadar üretildiği koşullara ve hücrenin bu sinyali nasıl işlediğine bağlıdır (Sies & Jones., 2020) (Şekil 4).



Şekil 4. Mitokondriyal Elektron Taşıma Zincirinde ROS Oluşumu ve Redoks Sinyalleşmesi (Sena & Chandel., 2012).

Hücrelerin ROS üretimini kontrol altında tutabilmesi için güçlü bir antioksidan savunma sistemi bulunmaktadır. İlgili savunma sistemi genel itibarıyla enzimatik ve non-enzimatik mekanizmalardan oluşmaktadır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) en önemli enzimatik antioksidanlar arasında sayılmaktadır. SOD, süperoksit anyonunun hidrojen peroksit'e dönüştürülmesini katalizlerken; katalaz ve GPx hidrojen peroksitin daha az reaktif ürünlere dönüştürülmesine yardımcı olmaktadır. Glutatyon (GSH), ürik asit, bilirubin ve bazı vitaminler gibi non-enzimatik antioksidan bileşenler ise hücresel redoks dengesinin sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır. Mevcut sistemlerin kombine çalışma eğilimi, hücre içerisinde ROS düzeyinin tamamen ortadan kaldırılmasını değil, fizyolojik sınırlar içerisinde tutulmasına yol açmaktadır.



Sezgin Hepsert

(Powers vd., 2024a). Bu noktada önemli olan, antioksidan savunmanın temel amacının hücrede bulunan bütün ROS moleküllerini yok etmek olmadığıdır. Çünkü ROS'un tamamen ortadan kaldırılması da normal hücresel sinyalleşme mekanizmalarını olumsuz yansılarda bulunabilir. Özellikle hidrojen peroksit, uygun konsantrasyonlarda redoks duyarlı proteinlerin aktivitesini değiştirebilmekte ve hücresel sinyal yollarının düzenlenmesine katkıda sağlamaktadır. Böylece güncel redoks biyolojisinde kontrollü ROS oluşumu ile hücresel adaptasyonu destekleyen durumlar oksidatif östres, aşırı oksidan yükün hücresel hasara yol açtığı durumlar ise oksidatif distress şeklinde birbirinden farklılaşmaktadır (Sies., 2017). Bu ayrıma özellikle egzersiz fizyolojisinin anlaşılması açısından dikkat edilmelidir. Çünkü egzersizle birlikte oluşan ROS artışının doğrudan hücresel hasar anlamına geldiği şeklindeki geleneksel yaklaşım günümüzde yeterli görülmemektedir. Kontrollü ve geçici ROS üretimi, hücrenin çevresel değişiklikleri algılamasına ve buna uygun adaptif yanıt geliştirmesine yardımcı olabilmektedir. Buna karşın oksidan üretiminin uzun süre boyunca yüksek kalması veya antioksidan savunmanın yetersiz olması durumunda protein, lipid ve nükleik asitlerde oksidatif modifikasyonlar oluşabilmektedir. Dolayısıyla oksidatif stresin biyolojik sonucu, oksidan üretimi ile antioksidan savunma arasındaki ilişkinin niteliğine bağlıdır (McKeegan vd., 2021).

Oksidatif stresin hücresel düzeydeki en önemli sonuçlarından biri lipid peroksidasyonudur. Özellikle hücre membranlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitleri oksidatif saldırıya karşı hassas olup ROS artışı lipid peroksidasyonunun hızlanmasına yol açabilmektedir. Böylece hücre membranının yapısal ve fonksiyonel özellikleri değişebilmekte, ayrıca lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan ikincil ürünler hücre içerisinde yeni oksidatif reaksiyonları tetikleyebilmektedir. Proteinler de oksidatif modifikasyonlara duyarlı biyomoleküller arasında sayılmaktadır. Protein oksidasyonu, enzim aktivitesinin değişmesine, proteinlerin yapısal bütünlüğünün bozulmasına ve hücresel sinyal mekanizmalarının etkilenmesine neden olabilmektedir. Benzer şekilde DNA ve RNA moleküllerinde oluşan oksidatif değişiklikler genetik materyalin bütünlüğünü ve hücresel işlevleri etkileyebilmektedir (Davison & McClean., 2022). Ayrıca hücreler oksidatif değişikliklere karşı sadece pasif bir savunma sergilememektedir. Redoks dengesindeki değişiklikler, hücrenin kendi savunma mekanizmalarını harekete geçiren bir sinyal olarak da hareket edebilmektedir. Bu noktada nükleer



Sezgin Hepsert

faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2 (Nrf2) önemli bir düzenleyici mekanizma olarak dikkat çekmektedir. Nrf2, hücresel stres yanıtı ve antioksidan savunmada görev alan çok sayıda genin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Normal koşullarda Nrf2, Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) tarafından kontrol edilmekte ve hücre içerisinde sürekli olarak yıkıma yönlendirilmektedir. Oksidatif veya elektrofilik uyarıların artışıyla paralel olarak Keap1'in yapısında meydana gelen değişiklikler Nrf2'nin serbestleşmesine ve çekirdeğe taşınmasına olanak sunmaktadır. Çekirdeğe ulaşan Nrf2, antioxidant response element (ARE) bölgeleri üzerinden antioksidan ve sitoprotektif genlerin ekspresyonunu artışla sonuçlanmaktadır (Powers vd., 2024b). Nrf2 aracılı bu yanıt, oksidatif stres ile hücre adaptasyon arasındaki ilişkinin anlaşılması açısından önem taşımaktadır. Çünkü hücre, oksidatif yükte meydana gelen kontrollü artışı sadece bir tehdit olarak algılamamakta; beraberinde savunma kapasitesini geliştirmek için bir uyarı olarak da kullanabilmektedir. Antioksidan enzimlerin üretimindeki artış, glutatyon metabolizmasının desteklenmesi ve çeşitli sitoprotektif proteinlerin ekspresyonunun uyarılması bu adaptif yanıtın temel sonuçları arasında bulunmaktadır. Özellikle egzersiz alanındaki güncel çalışmalar, kronik fiziksel aktivitenin iskelet kasında Nrf2 aktivasyonu aracılığıyla antioksidan savunma kapasitesinin geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini raporlamaktadır (Powers vd., 2024a).

Oksidatif stresin fizyolojik temelleri değerlendirilirken bir diğer önemli kavram da redoks homeostazıdır. Redoks homeostazı, hücre içerisinde oksidasyon ve indirgenme reaksiyonlarının kontrollü biçimde sürdürülmesini temsil etmektedir. Bu denge, metabolik faaliyetlerin devamı kadar hücresel sinyalizasyon açısından da önem taşımaktadır. Hücre içerisindeki redoks ortamının aşırı indirgenmiş veya aşırı okside hale gelmesi, proteinlerin fonksiyonlarını ve çeşitli sinyal yollarının aktivitesini farklılaştırabilmektedir. Bu bağlamda sağlıklı hücrelerde amaç tamamen “oksidasyondan arınmış” bir ortam oluşturmak değil, oksidatif ve antioksidatif süreçlerin fizyolojik sınırlar içerisinde tutulmasını sağlamaktır (Sies., 2017). Bu perspektif, oksidatif stresin metabolik süreçlerle olan ilişkisini de açıklamaktadır. Enerji üretiminin arttığı koşullarda oksidatif metabolizma hızlanmakta ve buna paralel olarak redoks sinyalleşmesinde değişiklikler oluşabilmektedir. Özellikle iskelet kası gibi enerji tüketiminin yüksek olduğu dokularda redoks sinyalleri; glukoz kullanımı, mitokondriyal fonksiyon, protein sentezi ve hücresel stres yanıtlarıyla etkileşim oluşabilmektedir. Egzersizle



Sezgin Hepsert

meydana gelen metabolik değişikliklerin sadece enerji üretimini artırmakla kalmayıp hücre içerisinde yeni adaptif sinyal ağlarını harekete geçirmesinin temelinde bu karşılıklı etkileşim yer almaktadır (García-Giménez vd., 2024).

Son yıllardaki yürütülen araştırma bulguları, özellikle iskelet kasında ROS'un hücresel adaptasyonların önemli düzenleyicilerinden biri olabileceğini göstermektedir. Akut egzersiz sırasında oluşan geçici ROS artışı; AMPK, MAPK, Nrf2 ve PGC-1 α gibi çeşitli sinyal mekanizmalarını etkileyerek glukoz kullanımının artırılması, mitokondriyal biyogenezin desteklenmesi ve antioksidan savunmanın güçlendirilmesi gibi adaptif sonuçlara katkıda bulunabilmektedir. Böylece egzersiz sonrasında oluşan oksidatif yanıtın değerlendirilmesinde sadece oksidatif hasar belirteçlerine odaklanmak, biyolojik sürecin tamamının anlaşılmasına ket vurabilmektedir (Wang vd., 2021).

Bu çerçevede oksidatif stres, organizmanın fizyolojik kapasitesini aşan kontrolsüz bir oksidan yük ile sınırlı bir kavram olarak varsayılmamalıdır. Güncel yaklaşım, ROS üretiminin hem hücresel hasar hem de adaptasyon süreçlerinde aktif olabileceğini ortaya koymaktadır. Düşük ve kontrollü oksidatif uyarılar hücresel savunma mekanizmalarını harekete geçirerek organizmanın daha sonraki streslere karşı dayanıklılığını artırabilirken, uzun süreli ve aşırı oksidatif yük hücresel yapıların bütünlüğünü bozabilmektedir. Bu ikili yapı, özellikle egzersiz gibi fizyolojik stres oluşturan müdahalelerin neden hem oksidatif stres üretilip hem de uzun vadede antioksidan kapasiteyi geliştirebildiğini açıklayan temel biyolojik çerçeveyi temsil etmektedir (Meng & Su., 2024).

Sonuç olarak oksidatif stres; ROS üretimi, antioksidan savunma, redoks sinyalleşmesi ve hücresel adaptasyonların bir arada değerlendirilmesini gerektiren çok boyutlu bir süreçtir. Hücresel düzeyde ROS üretiminin tamamen ortadan kaldırılması yerine, bu moleküllerin fizyolojik sınırlar içerisinde tutulması ve gerektiğinde adaptif sinyal olarak kullanılabilmesi daha doğru bir biyolojik yaklaşım sunmaktadır. Antioksidan enzimler ve Nrf2 gibi redoks duyarlı mekanizmalar bu dengenin korunmasında merkezi rol üstlenmektedir. Bu temel fizyolojik çerçeve, egzersiz anında gerçekleşen oksidatif yanıtın ve düzenli egzersizin bu yanıt üzerinde gerçekleştirdiği adaptasyonların anlaşılması noktasında önemli bir başlangıç noktası oluşturmaktadır.



Sezgin Hepsert

4.2. Egzersiz ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişki

Egzersiz sırasında artan enerji gereksinimi ve metabolik aktivite, özellikle iskelet kasında oksijen kullanımının belirgin şekilde yükselmesine yol açmaktadır. Oksijen tüketiminde yaşanan artışla beraber ROS üretiminde de geçici bir yükselme meydana gelebilmektedir. ROS oluşumu egzersize bağlı hücresel hasarın temel nedenlerinden biri olarak uzun yıllar değerlendirilmiş olsa da günümüzde bu yaklaşımın tek başına yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Özellikle düşük ve orta düzeyde gerçekleşen ROS üretiminin, hücresel sinyal mekanizmalarını aktifleştirerek egzersize uyum süreçlerine destek olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle egzersiz sırasında oluşan oksidatif değişikliklerin organizma açısından sadece zararlı bir süreç olarak değil, ayrıca fizyolojik adaptasyonların başlatılmasına katkı sağlayan bir uyarıcı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (Zhou vd., 2024b).

Egzersize bağlı ROS üretiminin temel kaynakları arasında mitokondriyal elektron taşıma zinciri, NADPH oksidaz enzimleri, ksantin oksidaz ve diğer oksidatif enzim sistemleri yer almaktadır. Özellikle kas kontraksiyonlarında mitokondriyal metabolizmanın hızlanması, süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit gibi reaktif moleküllerin oluşumunu tetikleyebilmektedir. Ek olarak bu moleküllerin miktarı, hücre içindeki lokalizasyonu ve maruz kalınan süre egzersize verilen biyolojik yanıtın niteliğini belirleyen önemli faktörler bir tanesidir. Hidrojen peroksit, diğer bazı ROS moleküllerine kıyasla daha uzun ömürlü olması ve hücresel sinyal mekanizmalarında görev alabilmesi nedeniyle egzersize bağlı redoks düzenlenmesinde önem taşımaktadır. Güncel araştırmalar, kas kontraksiyonları sırasında oluşan ROS'un çeşitli redoks-duyarlı proteinleri etkileyerek hücresel adaptasyon süreçlerini başlatabileceğini raporlamaktadır (Powers vd., 2024b).

Akut egzersizle oluşan oksidatif stresin düzeyi, uygulanan egzersizin şiddeti, süresi, egzersiz türü ve bireyin antrenman geçmişi gibi birçok parametreye göre şekillenebilmektedir. Özellikle yüksek şiddetli ve uzun süreli egzersizlerde oksijen tüketiminin belirgin şekilde artış göstermesi, ROS üretiminin antioksidan savunma kapasitesini geçici olarak aşmasına yol açmaktadır. Bu tarz durumlarda lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve hücresel membran bütünlüğünde bozulma gibi oksidatif hasar göstergelerinde artış görülebilmektedir. Ayrıca akut dönemde gerçekleşen bu değişikliklerin tamamının olumsuz olarak değerlendirilmesi doğru değildir. Kontrollü düzeydeki oksidatif uyarı, organizmanın



Sezgin Hepsert

antioksidan savunma sistemlerini harekete geçirerek sonraki egzersizlere karşı daha güçlü bir hücresel yanıt geliştirmesine yardımcı olabilmektedir. Dolayısıyla egzersizin oluşturduğu oksidatif stresin biyolojik sonucu, stresin büyüklüğü ile organizmanın mevcut adaptasyon kapasitesi arasındaki denge tarafından belirlenmektedir (Powers vd., 2020a).

Düzenli egzersiz gerçekleştirildiğinde ise oksidatif stres yanıtının akut egzersizden farklı bir karakter kazandığı görülmektedir. Tek bir egzersiz seansında ROS üretiminde gerçekleşen artışa karşılık, kronik seviyede gerçekleştirilen egzersiz eğitimi antioksidan savunma kapasitesinin gelişmesini sağlayabilmektedir. Düzenli egzersizle birlikte süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinde gerçekleşen artışlar, hücrelerin oksidan yükü daha etkili şekilde başa çıkmasına yardımcı olmaktadır. Bu adaptasyonun zemininde egzersiz sırasında oluşan kontrollü redoks değişimlerinin hücresel sinyal yollarını aktive etmesi bulunmaktadır. Özellikle Nrf2 aracılı transkripsiyonel yanıtın, egzersiz sonrasında antioksidan proteinlerin sentezlenmesinde önemli bir mekanizma olduğu bildirilmektedir (Powers vd., 2024b).

Egzersiz ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin önemli bir diğer boyutu, egzersiz türlerinin oluşturduğu farklı redoks yansımalarıdır. Aerobik egzersizlerde oksijen tüketiminin uzun süre yüksek düzeyde devam etmesi, özellikle mitokondriyal ROS üretiminin ön plana çıkmasına yol açmaktadır. Dayanıklılık egzersizlerine düzenli şekilde devam edilmesi ise mitokondriyal kapasitenin ve antioksidan savunma sistemlerinin gelişmesine katkı sunmaktadır. Direnç egzersizlerinde ise kas kontraksiyonlarının oluşturduğu mekanik yük, lokal metabolik değişiklikler ve kan akımındaki dalgalanmalar ROS üretimini etkileyebilmektedir. Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizlerde ise kısa süreli yüksek metabolik stres dönemleri nedeniyle ROS üretiminde belirgin ancak geçici değişiklikler oluşmaktadır. Bu nedenle egzersiz türünün yanı sıra egzersizin yoğunluk ve süresi de oksidatif stres yanıtının nitelendirilmesi noktasında dikkate alınması gereken temel değişkenlerdir (Zhou vd., 2024a).

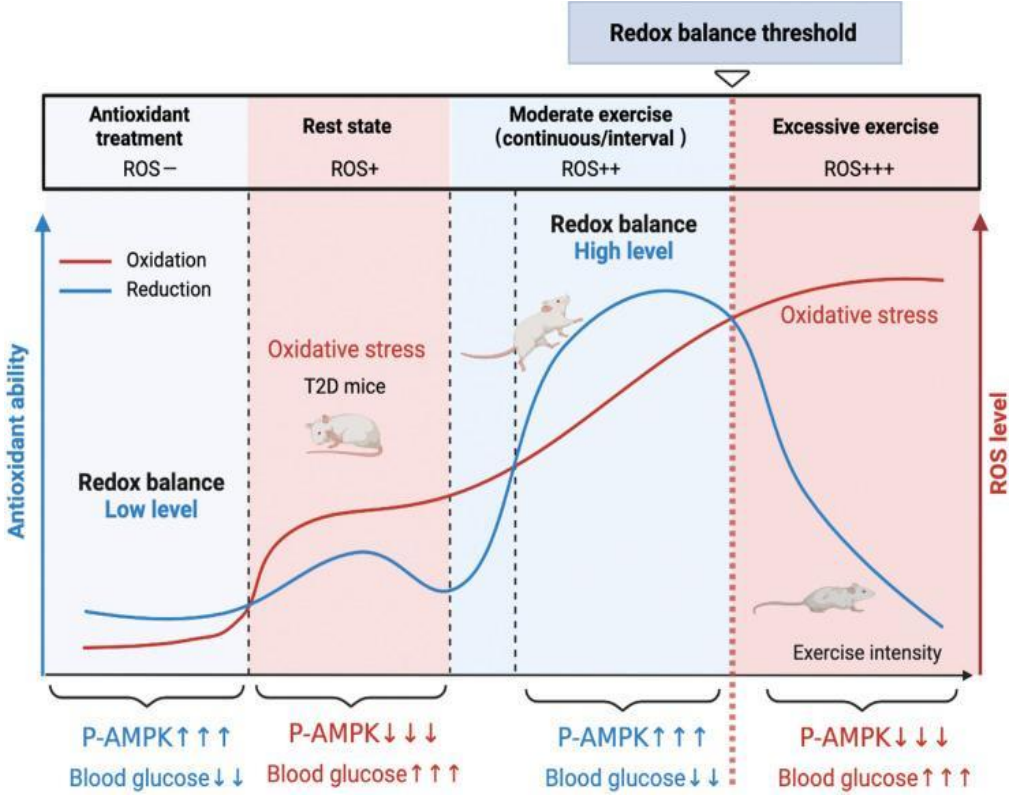
Egzersizle birlikte oluşan ROS'un önemli bir kısmı hücresel redoks sinyallemede görev almaktadır. Redoks sinyallemesi, oksidatif değişikliklerin belirli proteinler ve sinyal yolları vasıtasıyla hücresel yanıt oluşturmaları şeklinde



Sezgin Hepsert

açıklanabilir. Bu süreçte ROS molekülleri, proteinlerin oksidasyona duyarlı bölgelerini etkileyerek hücresel fonksiyonların düzenlenmesini tetikleyebilir. Özellikle hidrojen peroksitin kontrollü şekilde artması, kas hücrelerinde antioksidan savunma, mitokondriyal biyogenez ve metabolik adaptasyonla ilişkili sinyal mekanizmalarının aktif hale gelmesinde yardımcı olmaktadır. Bu doğrultuda egzersiz sırasında oluşan ROS'un tamamen ortadan kaldırılması, teorik olarak egzersizin oluşturduğu bazı olumlu adaptasyonların da zayıflamasına yol açar. Güncel literatür, ROS'un egzersiz adaptasyonunda yalnızca bir yan ürün değil, aynı zamanda hücresel yanıtın düzenlenmesinde görev alan biyolojik bir sinyal olduğunu giderek daha güçlü biçimde ortaya koymaktadır (Gomez-Cabrera vd., 2008).

Bu noktada oksidatif stres ile egzersize bağlı adaptasyon arasındaki ilişkiyi açıklamak için hormesis kavramına dikkat etmek gerekmektedir. Hormesis, düşük veya orta düzeydeki bir stres uyaranının organizmada koruyucu ve adaptif yanıtları tetiklemesine karşın, aynı stresin yüksek düzeylerde uygulanmasının hücresel hasara yol açabilmesi şeklinde açıklanan biyolojik bir kavramdır. Egzersiz de bu açıdan hormetik özellik taşıyan fizyolojik bir stres uyaranı olarak kabul edilebilir. Egzersizle oluşan kontrollü oksidatif uyarı, antioksidan savunmanın güçlenmesi, mitokondriyal fonksiyonların geliştirilmesi ve hücresel stres yanıtlarının düzenlenmesi gibi olumlu adaptasyonları destekleyebilmektedir. Buna karşın aşırı egzersiz yükü ve yetersiz toparlanma, oksidatif stresin kronikleşmesine ve hücresel hasarın artmasına yol açabilmektedir. Dolayısıyla egzersizle ilişkili oksidatif stresin yararlı veya zararlı olarak değerlendirilmesi, büyük ölçüde uygulanan stresin dozuna ve bireyin toparlanma kapasitesine bağlıdır (Goh vd., 2023).



Şekil 5. Egzersiz sırasında oluşan reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (RONS) düzeyine bağlı olarak adaptif ve oksidatif stres yanıtlarının gelişimi. (Margaritelis ve ark. 2022).

Şekil 4'te görüldüğü üzere, egzersiz esnasında oluşan RONS düzeyindeki geçici ve kontrollü artış, hücrel savunma mekanizmalarının aktive edilmesini ve fizyolojik adaptasyonların gelişmesini destekleyebilmektedir. Buna karşılık RONS üretiminin antioksidan savunma kapasitesini aşacak düzeye ulaşması, redoks homeostazının bozulmasına ve oksidatif stresin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu sebeple egzersize bağlı oksidatif yanıtın biyolojik etkisi, sadece ROS üretiminin varlığıyla değil, oluşan stresin düzeyi ile organizmanın adaptasyon kapasitesi arasındaki denge durumuyla açıklanmalıdır.

Kronik egzersiz eğitiminin oluşturduğu adaptasyonlar sadece antioksidan enzimlerin artışı ile sınırlı kalmamaktadır. Düzenli gerçekleştirilen fiziksel aktivite,



Sezgin Hepsert

mitokondriyal biyogenez, kas liflerinin resentezi, damarlaşma ve enerji metabolizmasının düzenlenmesi gibi çok sayıda hücresel süreci tetikleyebilmektedir. Özellikle redoks sinyal yollarının aktivasyonu, egzersize bağlı kas adaptasyonlarının farklı basamaklarında rol oynayabilmektedir. Bu kapsamda egzersiz sırasında oluşan ROS sinyallerinin mitokondriyal biyogenez ve kas dokusunun resenteziyle ilişkili moleküler yolları desteklediği bildirilmektedir. Bu sayede düzenli egzersiz sonucunda kas dokusunun hem oksidatif kapasitesi hem de oksidan stresle başa çıkabilme kapasitesi gelişmektedir (Zhou vd., 2024a).

Bununla birlikte egzersiz sonrası oluşan oksidatif stresin seviyesi kişiden kişiye farklılaşabilmektedir. Antrenman durumu, yaş, beslenme, uyku, çevresel koşullar, egzersiz geçmişi ve mevcut sağlık durumu oksidatif yanıtın büyüklüğünü etkileyebilen faktörler arasındadır. Sedanter kişilerde aynı egzersiz yükü daha belirgin bir oksidatif stres yanıtı oluşturabilirken, antrene bireylerde gelişmiş antioksidan kapasite nedeniyle bu yanıt daha kontrollü gerçekleşebilmektedir. Bu durum, egzersiz programlarının sadece egzersizin türü ve süresi açısından değil, bireyin mevcut fizyolojik kapasitesi dikkate alınarak planlanmasının önemini ortaya koymaktadır.

Oksidatif stresin egzersiz performansı noktasında değerlendirilmesinde de benzer bir çift yönlü ilişki yer almaktadır. Kontrollü düzeydeki ROS üretimi kas kontraksiyonlarının devamlılığı ve adaptif sinyal mekanizmalarının aktivasyonu açısından gerekli olurken, aşırı oksidatif yük kas proteinlerinin, membran lipidlerinin ve diğer hücresel yapıların zarar görmesine yol açabilir. Sonuçla kas yorgunluğu, toparlanmanın gecikmesi ve performans kapasitesinde azalma meydana gelebilir. Özellikle yoğun antrenman dönemlerinde yeterli toparlanmanın sağlanamaması, oksidatif stresin birikmesine ve egzersize verilen adaptif yanıtın olumsuz yönde etkilenmesine zemin hazırlar. Bu nedenle performans gelişimi noktasında temel hedef, oksidatif stresini tamamen ortadan kaldırmak olmaktan ziyade, egzersiz uyarısının oluşturduğu redoks değişimlerinin adaptasyonu destekleyecek eşikte tutulmasını sağlamaktır (Nikolaidis vd., 2012).

Sonuç olarak egzersiz ve oksidatif stres arasındaki ilişki, basit bir neden-sonuç ilişkisinden daha karmaşık bir biyolojik yapı özelliği göstermektedir. Egzersize tepki olarak oluşan ROS üretimi belirli bir düzeyde hücresel stres oluşturarak antioksidan savunma ve metabolik adaptasyon mekanizmalarını harekete geçirmekte, kronik egzersiz ise bu yanıtların daha etkili şekilde yönetilmesini



Sezgin Hepsert

kolaylaştırmaktadır. Buna karşın egzersiz yükünün aşırı artması veya toparlanma süresinin yetersiz kalması durumunda oksidatif stres hücresel hasar ve performans kaybı ile ilişkilendirilebilmektedir. Bu nedenle egzersizin oksidatif stres üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde egzersizin şiddeti, süresi, türü ve bireysel özellikler birlikte ele alınmalıdır. Güncel yaklaşım doğrultusunda ROS, yalnızca hücreye zarar veren moleküller olarak değil, uygun miktar ve süre içerisinde egzersize bağlı fizyolojik adaptasyonların gelişimini yönlendiren önemli hücresel sinyal araçlarından biri olarak kabul edilmektedir.

4.3. Egzersize Bağlı Hücresel Adaptasyon Mekanizmaları

Egzersize karşı verilen hücresel yanıt, sadece egzersiz anında artan enerji gereksiniminin karşılanmasına yönelik geçici bir değişim olarak değerlendirilmemektedir. Tek bir egzersiz müdahalesi sırasında oluşan metabolik, mekanik ve redoks temelli uyarılar; hücre içerisinde farklı sinyal yollarının aktif hale gelmesi ve gen ekspresyonunun yeniden düzenlenmesini tetikleyebilmektedir. Bu akut yanıtların düzenli egzersiz müdahaleleriyle tekrarlanması sonucunda ise kas dokusunda mitokondriyal kapasitenin artması, antioksidan savunmanın güçlenmesi, metabolik substrat kullanımının iyileşmesi ve hücresel streslere karşı toleransın gelişmesi gibi daha kalıcı adaptasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Dolayısıyla egzersizle ilişkili hücresel adaptasyon, tek bir biyokimyasal yoldan ziyade birbirleriyle etkileşim halinde çalışan çok sayıda sinyal mekanizmasının ortak ürünüdür. Güncel literatürde bu süreçte özellikle Nrf2, AMPK, PGC-1 α ve MAPK gibi redoks ve enerji duyarlı sinyal düzenleyicilerinin aktif rol oynadığı açıklanmaktadır (Zhou vd., 2024b).

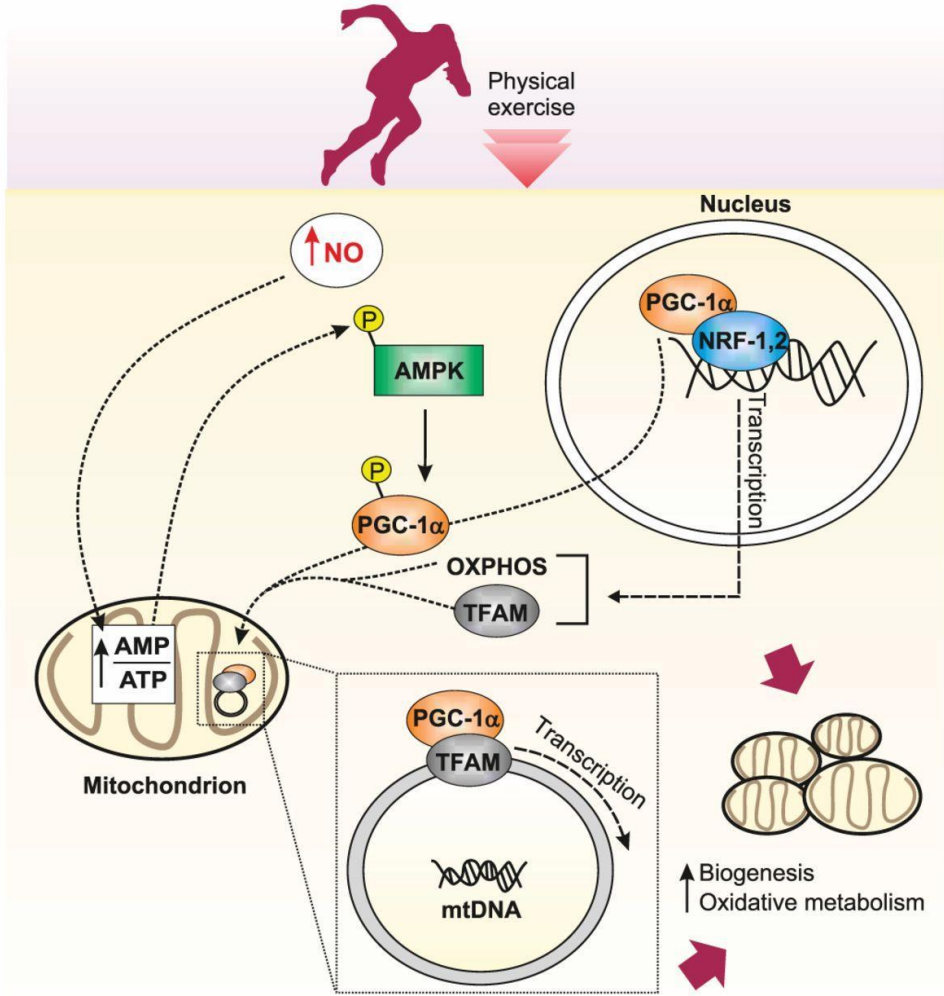
Egzersizle oluşan reaktif oksijen ve nitrojen türleri bu adaptasyon sürecinin önemli tetikleyicileri arasında sayılmaktadır. Daha önce yalnızca hücresel yapılara zarar veren moleküller olarak değerlendirilen ROS ve RNS'nin, fizyolojik düzeylerde üretildiklerinde hücre içi sinyal iletiminde görev alan biyolojik araçlar olduğu gün yüzüne çıkmıştır. Özellikle iskelet kasında egzersize bağlı redoks değişiklikleri, çeşitli transkripsiyon faktörlerinin ve protein kinazların aktivasyonunu etkileyerek hücrenin daha sonraki egzersiz streslerine hazırlanmasına kolaylaştırmaktadır. Böylece egzersiz anında gerçekleşen kontrollü oksidatif değişiklikler, doğrudan bir hasar göstergesi olarak değerlendirilmek yerine hücresel adaptasyonu başlatan uyarılardan biri olarak ele alınmalıdır (Ji vd., 2006).



Sezgin Hepsert

Bu mekanizmaların en dikkat çekici örneklerinden biri Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) sinyal yolağıdır. Nrf2, hücrel redoks dengesinin korunmasında görev alan çok sayıda genin ekspresyonunu düzenleyen temel transkripsiyon faktörler arasında sayılmaktadır. İstirahat şartlarında Nrf2, Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) tarafından sitoplazmada tutulurken, egzersiz anında oluşan redoks değişiklikleri Keap1–Nrf2 etkileşimini değiştirerek Nrf2'nin çekirdeğe taşınmasını kolaylaştırabilmektedir. Çekirdeğe ulaşan Nrf2, antioksidan yanıt elementlerine bağlanarak süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, peroksiredoksin ve diğer sitoprotektif sistemlerle ilişkili genlerin ekspresyonunu tetikleyebilmektedir. Bu sayede akut egzersiz sırasında oluşan oksidatif uyarı, takip eden dönemde hücrenin antioksidan savunma kapasitesinin geliştirilmesine katkı sunabilmektedir (Yamada vd., 2026).

Nrf2'nin egzersize bağlı adaptasyondaki rolü, yalnızca antioksidan enzimlerin artırılmasıyla sınırlı kalmamaktadır. İnsan popülasyonunda gerçekleştirilen güncel araştırma bulguları Nrf2 sinyalinin metabolizma, mitokondriyal fonksiyon, inflamasyon, hücrel korunma ve egzersiz performansı ile ilişkili daha geniş bir biyolojik ağın parçası olduğu savunmaktadır. Özellikle iskelet kasında egzersizle ortaya çıkan ROS artışının Nrf2 sinyalini uyarabildiği ve düzenli egzersiz sonucunda antioksidan kapasitenin güçlenmesine katkıda bulunduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle Nrf2, egzersizin oluşturduğu geçici redoks stresini uzun dönemli hücrel adaptasyona dönüştüren önemli mekanizmalardan biri olarak değerlendirilebilir (Martinez-Canton vd., 2024).



Şekil 5. Dayanıklılık egzersizine bağlı reaktif oksijen türlerinin PGC-1α aracılı mitokondriyal adaptasyon üzerindeki rolü (Powers vd., 2024a).

Şekil 5'te görüldüğü üzere, egzersizle birlikte ortaya çıkan ROS üretimi hücresel düzeyde yalnızca oksidatif yükün artmasına neden olan bir süreç olarak kalmamaktadır. Ayrıca AMPK, CaMK, p38 MAPK ve Nrf2 gibi redoks ve enerji duyarlı sinyal mekanizmalarını aktive ederek PGC-1α aracılı mitokondriyal adaptasyonların gelişimine katkı sunmaktadır. Bu mekanizmaların düzenli egzersiz



Sezgin Hepsert

uygulamaları sırasında tekrarlanması, iskelet kasının oksidatif kapasitesinin ve enerji üretim yeteneğinin geliştirilmesine yardımcı olmaktadır (Powers vd., 2024a).

Egzersize bağlı hücresel adaptasyonların bir diğer önemli bileşeni mitokondriyal biyogenezdir. Özellikle dayanıklılık egzersizlerinde artış gösteren enerji gereksinimi, kas hücrelerinin oksidatif enerji üretim kapasitesinin geliştirilmesini koştulamaktadır. Bu süreçte AMPK ve PGC-1 α arasındaki etkileşim önemli bir yer tutmaktadır. Egzersizle birlikte enerji durumundaki değişiklikler AMPK aktivitesini artırabilir ve bu durum PGC-1 α üzerinden mitokondriyal biyogenezle ilişkili genlerin düzenlenmesine katkı sağlayabilir. Sonuç olarak düzenli egzersiz, mitokondriyal içerik ve oksidatif fosforilasyon kapasitesinin gelişmesine, enerji üretiminin daha etkin hale gelmesine ve kas dokusunun egzersiz yüküne daha iyi uyum sağlamasına katkıda bulunabilir (Jäger vd., 2007).

Bu adaptasyon süreci dayanıklılık egzersizleriyle sınırlı olmayıp, direnç egzersizleri de kas dokusunda mitokondriyal yapı ve fonksiyon üzerinde anlamlı değişiklikler oluşturma gücüne sahiptir. Güncel araştırma bulguları, direnç ve dayanıklılık egzersizlerinin farklı hücresel sinyal yollarını ön plana çıkarmasına rağmen her iki egzersiz modelinin de mitokondriyal resentezine katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Direnç egzersizinde kas protein sentezi ve hipertrofiyle ilişkili mTOR sinyali daha belirgin hale gelirken, dayanıklılık egzersizinde PGC-1 α aracılı mitokondriyal adaptasyon daha fazla dikkat çekmektedir. Bununla birlikte bu yolların birbirinden tamamen bağımsız olmadığı ve egzersiz türüne, şiddetine, süresine ve bireyin antrenman geçmişine bağlı olarak birbirleriyle etkileşim içerisinde çalıştıkları kabul görmektedir (Zhao vd., 2024).

Egzersize bağlı hücresel adaptasyonların önemli sonuçları arasında antioksidan savunma sisteminin güç kazanması yer almaktadır. Kronik egzersiz müdahalesi ardından süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve peroksiredoksin gibi antioksidan savunma mekanizmalarının kapasitesinde artış meydana oluşabilmektedir. Bu durum, egzersizin her seferinde daha fazla oksidatif hasara yol açtığı anlamına gelmemekte olup; aksine organizmanın oksidatif yüklerle baş etme kapasitesinin zaman içerisinde geliştiğini temsil etmektedir. Başka bir deyişle düzenli egzersiz, hücreyi oksidatif stresten tamamen uzaklaştırmak yerine, fizyolojik düzeydeki redoks uyarılarına karşı daha güçlü ve kontrollü bir yanıt geliştirmesine yardımcı etmektedir (Ristow & Schmeisser., 2014).



Sezgin Hepsert

Bu açıdan egzersizin oksidatif değişiklikleri ne denli tetikleyeceği dozu ve zamanlamasına bağlı olmaktadır. Çok düşük seviyedeki redoks uyarılarının adaptif sinyalleşmeyi yeterince aktive edemeyebileceği, buna karşın aşırı ve uzun süreli oksidatif yükün hücresel yapılarda hasara yol açabileceği ileri sürülmektedir. Dolayısıyla fizyolojik egzersiz yanıtında temel unsur, ROS üretimi ile antioksidan savunma arasındaki dengenin korunmasıdır. Düzenli egzersiz bu dengeyi organizmanın lehine yeniden düzenleyerek hücresel stres toleransının artmasına aracılık edebilir. Bu yaklaşım, egzersizin neden uzun vadede metabolik sağlık, kas fonksiyonu ve genel fizyolojik kapasite üzerinde koruyucu etkiler oluşturabildiğini açıklayan önemli biyolojik yaklaşımlardan birini oluşturmaktadır (Halliwell & Gutteridge., 2015).

Hücre adaptasyonlarının bir başka boyutu ise egzersiz koşullarına bağlı olarak gerçekleşen metabolik esnekliğin ve substrat kullanım kapasitesinin gelişmesidir. Düzenli egzersizle birlikte kas hücreleri glukoz ve yağ asitlerini daha etkin kullanabilir hale gelmekte, mitokondriyal oksidatif kapasite artış göstermekte ve enerji üretim süreçleri daha ekonomik bir yapıya bürünmektedir. Bu değişiklikler yalnızca sportif performans açısından değil, insülin duyarlılığı ve metabolik homeostaz açısından da önem arz etmektedir. Egzersize bağlı akut sinyallerin haftalar ve aylar boyunca tekrarlanması, hücre düzeyindeki geçici yanıtların yapısal ve fonksiyonel adaptasyonlara dönüşmesini sağlamaktadır (Furrer & Handschin., 2024).

Sonuç olarak egzersize bağlı hücre adaptasyonları, organizmanın fiziksel yüklenmeye karşı kendisini yeniden düzenleme kapasitesinin bir yansıması niteliği taşımaktadır. Egzersiz müdahalesiyle meydana gelen kontrollü redoks değişiklikleri; Nrf2, AMPK ve PGC-1 α gibi sinyal düzenleyicilerini etkileyerek antioksidan savunmanın güçlenmesine, mitokondriyal kapasitenin geliştirilmesine ve enerji metabolizmasının daha etkin hale gelmesine katkı sunmaktadır. Böylece egzersiz kaynaklı ROS üretimi, tek başına zararlı bir süreç olarak değerlendirilmemelidir; uygun dozda ve kontrollü olduğunda hücre adaptasyonu başlatan fizyolojik bir sinyal olarak incelenmelidir. Düzenli egzersiz sonucunda ortaya çıkan bu adaptif yanıtlar, hücrenin sonraki streslere karşı dayanıklılığını artırırken aynı zamanda metabolik ve fonksiyonel kapasitenin korunmasına da katkı sağlamaktadır. Böylece oksidatif stres ile hücre adaptasyonu arasındaki



Sezgin Hepsert

ilişki, egzersizin hem performans artırıcı hem de sağlığı destekleyici etkilerinin altında bulunan temel biyolojik mekanizmalardan biri haline gelmektedir.



Sezgin Hepsert

5. SONUÇ

Egzersiz, insan organizmasının çevresel ve fizyolojik streslere karşı verdiği yanıtların şekillenmesinde önemli rol oynayan, kompleks bir biyolojik uyaran olarak ele alınmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite sadece fiziksel uygunluk düzeyinin geliştirilmesini katkı sağlayan bir davranış biçimi olarak kalmayıp; aynı zamanda metabolik, inflamatuvar, oksidatif ve hücrel süreçleri birlikte etkileyen kapsamlı bir fizyolojik müdahale niteliği taşımaktadır. Bu kitap bölümünde egzersizin inflamasyon, metabolik adaptasyon, metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi, oksidatif stres ve hücrel adaptasyon mekanizmaları üzerindeki etkileri bütüncül bir bakış açısıyla ele alınmıştır. Ortaya konulan bilgiler, egzersize verilen yanıtların tek bir fizyolojik sistem üzerinden açıklanamayacağını ve egzersizin



Sezgin Hepsert

organizmada birbirleriyle sürekli etkileşim içerisinde bulunan çok sayıda biyolojik mekanizmayı harekete geçirdiğini göstermektedir.

İnflamasyon açısından incelendiğinde egzersizin etkilerinin egzersiz şiddeti, süresi, türü, sıklığı ve bireyin fizyolojik özelliklerine bağlı olarak değişebildiği vurgulanmaktadır. Akut egzersiz sırasında oluşan geçici inflamatuvar yanıt, ilk bakışta olumsuz bir biyolojik süreç gibi değerlendirilse de, uygun düzeyde gerçekleştiğinde doku onarımı, yeniden yapılanma ve fizyolojik adaptasyonların başlatılmasında önemli bir işlev yürütmektedir. Buna karşılık uzun süreli sedanter yaşam, metabolik bozukluklar ve yetersiz toparlanma ile ilişkili kronik düşük dereceli inflamasyon, organizmanın homeostatik dengesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Düzenli olarak gerçekleştirilen egzersiz ise inflamatuvar yanıtın daha kontrollü bir biçimde düzenlenmesine, kronik inflamatuvar yükün azaltılmasına ve metabolik homeostazın korunmasına katkı sunabilmektedir. Bu bağlamda egzersiz ve inflamasyon arasındaki ilişki, basit biçimde “egzersiz inflamasyonu azaltır” şeklinde açıklanamayacak kadar dinamik bir yapıya sahiptir. Önemli olan, inflamatuvar yanıtın uygun zamanda ve uygun düzeyde ortaya çıkması ve sonrasında organizmanın homeostatik dengeye yeniden ulaşabilmesidir.

Egzersizin metabolik adaptasyon üzerindeki etkileri ise özellikle glukoz ve lipid metabolizması, insülin duyarlılığı ve enerji homeostazı üzerinden belirlenmektedir. Fiziksel aktivite sırasında artan enerji ihtiyacı, kas hücrelerinde glukoz kullanımının ve yağ asidi oksidasyonunun hızlanmasına yol açarken, düzenli egzersiz uygulamalarının tekrarlanması bu akut yanıtların uzun dönemli adaptasyonlara dönüşmesine neden olmaktadır. İskelet kasında GLUT4 aracılı glukoz alımının artması, insülin sinyalizasyonunun daha etkin hale gelmesi, mitokondriyal kapasitenin geliştirilmesi ve yağ asidi kullanımının iyileştirilmesi bu adaptasyonların temel bileşenleri arasında yer almaktadır. Bu sayede egzersiz, yalnızca egzersiz sırasında enerji harcamasını artıran bir aktivite olmaktan çıkarak, organizmanın enerji kullanım biçimini uzun vadede yeniden düzenleyen önemli bir fizyolojik müdahale niteliği kazanmaktadır.

Bu metabolik adaptasyonlar, egzersizin obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve dislipidemi gibi kronik hastalıkların önlenmesi ve yönetimindeki önemini de vurgu yapmaktadır. Metabolik hastalıkların gelişiminde insülin direnci, visceral yağlanma, kronik inflamasyon, bozulmuş lipid metabolizması ve mitokondriyal fonksiyon bozuklukları birbirleriyle ilişkili süreçler olarak ortaya



Sezgin Hepsert

çıkılmaktadır. Egzersiz ise bu mekanizmaların birden fazlasını aynı anda etkileyebilme yetisine sahiptir. Düzenli fiziksel aktivitenin insülin duyarlılığını geliştirmesi, glisemik kontrolü desteklemesi, lipid profilini iyileştirmesi, vücut kompozisyonunu düzenlemesi ve kardiyometabolik risk faktörlerini azaltması, egzersizin metabolik hastalıkların yönetimindeki terapötik değerini meydana çıkarmaktadır. Ayrıca egzersiz, farmakolojik tedavilerin yerine geçen tek başına bir yaklaşım olarak değil, bireyin klinik özelliklerine göre yapılandırılmış kapsamlı bir tedavi ve yaşam tarzı programının önemli bir bileşeni olarak değerlendirilmelidir.

Egzersizin etkilerinin anlaşılmasında oksidatif stres ve redoks biyolojisi de önemli bir yere sahiptir. Fiziksel aktiviteyle enerji üretiminin artması ve metabolik gereksinimlerin yükselmesi sonucunda reaktif oksijen türlerinin üretiminde geçici artış gerçekleşebilmektedir. Bu durum uzun süre yalnızca oksidatif hasarla ilişkilendirilmiş olsa da güncel yaklaşım, fizyolojik düzeylerdeki ROS üretiminin hücrel sinyal mekanizmalarının düzenlenmesinde önemli bir işlev üstlenebileceğini ileri sürmektedir. Dolayısıyla ROS, uygun düzeylerde bulunduğu hücrel adaptasyonun başlamasına katkı sağlayan biyolojik sinyaller arasında değerlendirilebilmektedir. Buna karşılık ROS üretiminin kontrolsüz biçimde artması ve antioksidan savunma kapasitesinin aşılması oksidatif stresin oluşmasına ve hücrel yapıların zarar görmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle egzersizin oksidatif stres üzerindeki etkisi, ROS üretimi ile antioksidan savunma arasındaki dinamik denge çerçevesinde ele alınmalıdır.

Bu noktada egzersiz ile hücrel adaptasyon arasındaki ilişki, kitabın temel yaklaşımlarından biri olarak öne çıkmaktadır. Egzersiz sırasında meydana gelen metabolik ve redoks değişiklikleri, AMPK, Nrf2, PGC-1 α ve diğer hücrel sinyal mekanizmalarını etkileyerek organizmanın daha sonraki streslere karşı uyum kapasitesini geliştirebilmektedir. Özellikle mitokondriyal biyogenez, antioksidan savunmanın güçlenmesi, enerji metabolizmasının yeniden düzenlenmesi ve metabolik esnekliğin geliştirilmesi, düzenli egzersizin hücrel düzeyde meydana getirdiği başlıca adaptasyonlar arasında değerlendirilmektedir. Bu durum, egzersizle birlikte baş gösteren fizyolojik stresin uzun vadede organizmanın daha güçlü ve daha etkin bir şekilde çalışmasına nasıl katkı sağlayabildiğini betimlemektedir.



Sezgin Hepsert

Ek olarak egzersizin olumlu etkilerinin ortaya çıkmasında “doz” kavramının önemli olduğu unutulmamalıdır. Egzersiz organizma için yararlı bir uyarıcı kimliğine sahip olmakla birlikte, uygulanan yükün bireyin kapasitesini aşması durumunda adaptif yanıtın yerini aşırı stres ve toparlanma sorunları alabilmektedir. Egzersizin türü, şiddeti, süresi, sıklığı ve toparlanma dönemlerinin bireyin özelliklerine göre düzenlenmesi bu nedenle büyük önem taşımaktadır. Özellikle metabolik veya kronik hastalığı bulunan bireylerde egzersiz reçetesinin bireyselleştirilmesi, güvenliğin sağlanması ve uzun dönemli uyumun sürdürülebilmesi açısından temel bir gerekliliktir. Bu yaklaşım, egzersizin yalnızca “daha fazla hareket” şeklinde değil, doğru dozda uygulanan yapılandırılmış bir fizyolojik müdahale olarak ele alınmasını gerekli kılmaktadır.

Genel olarak değerlendirildiğinde inflamasyon, metabolik adaptasyon, oksidatif stres ve hücresel yanıtlar birbirinden bağımsız süreçler değildir. Aksine bu mekanizmalar egzersize verilen fizyolojik yanıt içerisinde sürekli olarak birbirleriyle etkileşim içerisinde. Fiziksel aktivite, enerji gereksinimi metabolik sinyal mekanizmalarını aktive ederken, oluşan redoks değişiklikleri hücresel savunma sistemlerini uyarabilmekte; buna eşlik eden inflamatuvar yanıt ise doku yenilenmesi ve adaptasyon süreçlerini kolaylaştırabilmektedir. Düzenli olarak gerçekleştirilen egzersiz müdahalelerinin tekrarlanması sonucunda bu akut yanıtlar daha kalıcı metabolik ve hücresel adaptasyonlara dönüşmektedir. Böylece organizmanın enerji üretme kapasitesi, stres toleransı, metabolik esnekliği ve homeostatik kontrol mekanizmaları geliştirilebilmektedir.

Sonuç olarak egzersiz, insan sağlığının korunması ve geliştirilmesinde sadece fiziksel performansı artıran bir araç olarak nitelendirilmekle kalmayıp, organizmanın biyolojik işleyişini çok sayıda düzeyde düzenleyen güçlü bir fizyolojik müdahale olarak da ele alınmalıdır. İnflamatuvar yanıtların dengelenmesi, metabolik fonksiyonların iyileştirilmesi, oksidatif stresin kontrol edilmesi ve hücresel adaptasyon kapasitesinin geliştirilmesi, egzersizin sağlık üzerindeki çok yönlü etkilerinin temelini oluşturmaktadır. Bu nedenle gelecekteki araştırmalarda egzersizin etkilerinin yalnızca tek bir biyobelirteç veya fizyolojik değişken üzerinden değil; metabolik, inflamatuvar, redoks ve moleküler yanıtların birlikte değerlendirildiği bütüncül modeller üzerinden incelenmesi önem taşımaktadır. Böyle bir yaklaşım, egzersizin hem spor performansının geliştirilmesinde hem de



Sezgin Hepsert

kronik metabolik hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde daha etkili, güvenli ve kişiselleştirilmiş stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.



Sezgin Hepsert

Kaynaklar

- Al-Mhanna, S. B., Batrakoulis, A., Ghazali, W. S. W., Mohamed, M., Aldayel, A., Alhussain, M. H., ... & Rojas-Valverde, D. (2024). Effects of combined aerobic and resistance training on glycemic control, blood pressure, inflammation, cardiorespiratory fitness and quality of life in patients with type 2 diabetes and overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 12, e17525.
- Al-Mhanna, S. B., Rocha-Rodriguesc, S., Mohamed, M., Batrakoulis, A., Aldhahi, M. I., Afolabi, H. A., ... & Badicu, G. (2023). Effects of combined aerobic exercise and diet on cardiometabolic health in patients with obesity and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 15(1), 165.
- Amaravadi, S. K., Maiya, G. A., K, V., & Shastry, B. A. (2024). Effectiveness of structured exercise program on insulin resistance and quality of life in type 2 diabetes mellitus–A randomized controlled trial. *PLoS One*, 19(5), e0302831.



Sezgin Hepsert

- Booth, F. W., Roberts, C. K., & Laye, M. J. (2011). Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive physiology*, 2(2), 1143-1211.
- Chen, K., Wang, Y., Li, D., Li, J., Huang, Y., Huang, M., & Ma, H. (2024). Impact of diverse aerobic exercise plans on glycemic control, lipid levels, and functional activity in stroke patients with type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1389538.
- Chen, Y., Chen, Z., Pan, L., Ma, Z. M., Zhang, H., Li, X. J., & Li, X. (2023). Effect of moderate and vigorous aerobic exercise on incident diabetes in adults with obesity: a 10-year follow-up of a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 183(3), 272-275.
- Chomiuk, T., Niezgod, N., Mamcarz, A., & Śliż, D. (2024). Physical activity in metabolic syndrome. *Frontiers in physiology*, 15, 1365761.
- Clemente-Suárez, V. J., Martín-Rodríguez, A., Redondo-Flórez, L., López-Mora, C., Yáñez-Sepúlveda, R., & Tornero-Aguilera, J. F. (2023). New insights and potential therapeutic interventions in metabolic diseases. *International journal of molecular sciences*, 24(13), 10672.
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., ... & Tate, D. F. (2016). Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 39(11), 2065.
- Conn, V. S., Koopman, R. J., Ruppar, T. M., Phillips, L. J., Mehr, D. R., & Hafda, A. R. (2014). Insulin sensitivity following exercise interventions: systematic review and meta-analysis of outcomes among healthy adults. *Journal of primary care & community health*, 5(3), 211-222.
- Coşkuntürk, O. S., Kurcan, K., Yel, K., & Güzel, S. (2023). Teknolojik Gelişmelerin Hareketsiz Yaşama ve Çocuklarda Psiko-Motor Gelişime Etkileri. *Dede Korkut Spor Bilimleri Dergisi*, 1(1), 48-59. <https://izlik.org/JA24BU27KE>
- Çakır, Z., Çatıktaş, F., Türkmen, M., Şengönül, A., Yaman, M., Öktem, T., Gönen, M., Güzel, S., & Yel, K. (2025a). Preservice teachers' attitudes toward pedagogical humour: The role of physical activity, sociodemographic factors, and academic discipline. *BMC Psychology*, 13, 1423. <https://doi.org/10.1186/s40359-025-03751-4>
- Çakır, Z., Erbaş, Ü., Gönen, M. A., Ceyhan, M., Öktem, T., Kul, M., Dilek, A.N., & Güzel, S. (2025b). Examination of trauma levels and earthquake stress coping strategies of university students who exercise and do not exercise after an earthquake. *BMC Psychology*, 13, 867. <https://doi.org/10.1186/s40359-025-03108-x>
- Davison, G. W., & McClean, C. (2022). Oxidative stress and exercise. *Antioxidants*, 11(5), 840.
- Egan, B., & Zierath, J. R. (2013). Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metabolism*, 17(2), 162-184.



Sezgin Hepsert

- El Assar, M., Álvarez-Bustos, A., Sosa, P., Angulo, J., & Rodríguez-Mañas, L. (2022). Effect of physical activity/exercise on oxidative stress and inflammation in muscle and vascular aging. *International journal of molecular sciences*, 23(15), 8713.
- Esteves, J. V., & Stanford, K. I. (2024). Exercise as a tool to mitigate metabolic disease. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 327(3), C587-C598.
- Feng, J., Zhang, Q., Chen, B., Chen, J., Wang, W., Hu, Y., ... & Huang, H. (2024). Effects of high-intensity intermittent exercise on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1360998.
- Flewelling, L. D., Hannaian, S. J., Cao, V., Chaillou, T., Churchward-Venne, T. A., & Cheng, A. J. (2025). What are the potential mechanisms of fatigue-induced skeletal muscle hypertrophy with low-load resistance exercise training?. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 328(3), C1001-C1014.
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., ... & Slavich, G. M. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature medicine*, 25(12), 1822-1832.
- Furrer, R., & Handschin, C. (2024). Molecular aspects of the exercise response and training adaptation in skeletal muscle. *Free Radical Biology and Medicine*, 223, 53-68.
- Galván, B., Enriquez del Castillo, L. A., Flores, L. A., Quintana-Mendias, E., Torres-Rojo, F. I., Villegas-Balderrama, C. V., & Cervantes-Hernández, N. (2025). Effectiveness of physical exercise on indicators of metabolic syndrome in adults: A systematic review with meta-analysis of clinical trials. *Journal of functional morphology and kinesiology*, 10(3), 244.
- García-Giménez, J. L., Cánovas-Cervera, I., & Pallardó, F. V. (2024). Oxidative stress and metabolism meet epigenetic modulation in physical exercise. *Free Radical Biology and Medicine*, 213, 123-137.
- Goh, J., Wong, E., Soh, J., Maier, A. B., & Kennedy, B. K. (2023). Targeting the molecular & cellular pillars of human aging with exercise. *The FEBS journal*, 290(3), 649-668.
- Gomez-Cabrera, M. C., Domenech, E., Romagnoli, M., Arduini, A., Borrás, C., Pallardo, F. V., ... & Viña, J. (2008). Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance. *The American journal of clinical nutrition*, 87(1), 142-149.
- Gregor, M. F., & Hotamisligil, G. S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual review of immunology*, 29(1), 415-445.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press.
- Hawley, J. A., Hargreaves, M., Joyner, M. J., & Zierath, J. R. (2014). Integrative biology of exercise. *Cell*, 159(4), 738-749.



Sezgin Hepsert

- Henriquez-Olguin, C., Meneses-Valdes, R., Kritsiligkou, P., & Fuentes-Lemus, E. (2023). From workout to molecular switches: How does skeletal muscle produce, sense, and transduce subcellular redox signals?. *Free Radical Biology and Medicine*, 209, 355-365.
- Hepsert, S., Dalkılıç, L. K., Özdemir, E., Aydın, İ., Ugurlu, F. M., Dalkılıç, S., ... & Kılıç, Y. (2026). Effects of chronic swimming exercise and cannabidiol on metabolic and inflammatory gene expression in obese rats. *BMC sports science, medicine & rehabilitation*. Mar 6. doi: 10.1186/s13102-026-01635-7. Epub ahead of print. PMID: 41787558.
- Holloszy, J. O. (2011). Regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 expression by exercise. *Comprehensive Physiology*, 1(2), 921-940.
- Hotamisligil, G. S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 542(7640), 177-185.
- https://www.who.int/teams/health-promotion/physical-activity/global-status-report-on-physical-activity-2022?utm_source Erişim Tarihi: 05.06.2026
- Iaccarino, G., Franco, D., Sorriento, D., Strisciuglio, T., Barbato, E., & Morisco, C. (2021). Modulation of insulin sensitivity by exercise training: implications for cardiovascular prevention. *Journal of cardiovascular translational research*, 14(2), 256-270.
- Jackson, M. J. (2024). Exercise-induced adaptations to homeostasis of reactive oxygen species in skeletal muscle. *Free Radical Biology and Medicine*, 225, 494-500.
- Jäger, S., Handschin, C., St.-Pierre, J., & Spiegelman, B. M. (2007). AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 α . *Proceedings of the national academy of sciences*, 104(29), 12017-12022.
- Ji, L. L., Gomez-Cabrera, M. C., & Vina, J. (2006). Exercise and hormesis: activation of cellular antioxidant signaling pathway. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1067(1), 425-435.
- Jin, L., Diaz-Canestro, C., Wang, Y., Tse, M. A., & Xu, A. (2024). Exerkines and cardiometabolic benefits of exercise: from bench to clinic. *EMBO Molecular Medicine*, 16(3), 432-444.
- Kammerer, T., Mahú, I., & Schier, R. (2025). Prehabilitation and inflammation. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 81(4), 234-244.
- Kanaley, J. A., Colberg, S. R., Corcoran, M. H., Malin, S. K., Rodriguez, N. R., Crespo, C. J., ... & Zierath, J. R. (2022). Exercise/physical activity in individuals with type 2 diabetes: a consensus statement from the American College of Sports Medicine. *Medicine and science in sports and exercise*, 54(2), 353.
- Katz, D. H., Lindholm, M. E., & Ashley, E. A. (2025). Charting the molecular terrain of exercise: energetics, exerkines, and the future of multiomic mapping. *Physiology*, 40(2), 185-202.
- Keating, S. E., Sabag, A., Hallsworth, K., Hickman, I. J., Macdonald, G. A., Stine, J. G., ... & Johnson, N. A. (2023). Exercise in the management of metabolic-associated fatty liver disease



Sezgin Hepsert

- (MAFLD) in adults: A position statement from exercise and sport science Australia. *Sports Medicine*, 53(12), 2347-2371.
- Kılıç, Y., Dalkılıç, S., Kadioğlu Dalkılıç, L., Özdemir, E., Uğurlu, F. M., Pala, R., ... & Ayılğan, E. (2025). Effects of aerobic and anaerobic exercise on glucose, lipid, and inflammation-related gene expression in the brain tissue of streptozotocin-induced diabetic rat model. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 17(1), 324.
- Kılıç, Y., Dalkılıç, S., Kadioğlu Dalkılıç, L., Özdemir, E., Uğurlu, F. M., Pala, R., ... & Ayılğan, E. (2025). Effects of aerobic and anaerobic exercise on glucose, lipid, and inflammation-related gene expression in the brain tissue of streptozotocin-induced diabetic rat model. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 17(1), 324.
- Kiens, B. (2006). Skeletal muscle lipid metabolism in exercise and insulin resistance. *Physiological reviews*.
- Kobayashi, Y., Long, J., Dan, S., Johannsen, N. M., Talamoa, R., Raghuram, S., ... & Palaniappan, L. (2023). Strength training is more effective than aerobic exercise for improving glycaemic control and body composition in people with normal-weight type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 66(10), 1897-1907.
- Kumar, A. S., Maiya, A. G., Shastri, B. A., Vaishali, K., Ravishankar, N., Hazari, A., ... & Jadhav, R. (2019). Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 62(2), 98-103.
- Li, V. L., He, Y., Contrepois, K., Liu, H., Kim, J. T., Wiggenghorn, A. L., ... & Long, J. Z. (2022). An exercise-inducible metabolite that suppresses feeding and obesity. *Nature*, 606(7915), 785-790.
- Luo, B., Xiang, D., Ji, X., Chen, X., Li, R., Zhang, S., ... & Chen, P. (2024). The anti-inflammatory effects of exercise on autoimmune diseases: A 20-year systematic review. *Journal of sport and health science*, 13(3), 353-367.
- Martinez-Canton, M., Galvan-Alvarez, V., Martin-Rincon, M., Calbet, J. A., & Gallego-Selles, A. (2024). Unlocking peak performance: The role of Nrf2 in enhancing exercise outcomes and training adaptation in humans. *Free Radical Biology and Medicine*, 224, 168-181.
- McKeegan, K., Mason, S. A., Trewin, A. J., Keske, M. A., Wadley, G. D., Della Gatta, P. A., ... & Parker, L. (2021). Reactive oxygen species in exercise and insulin resistance: Working towards personalized antioxidant treatment. *Redox Biology*, 44, 102005.
- Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428-435.
- Meng, Q., & Su, C. H. (2024). The impact of physical exercise on oxidative and nitrosative stress: balancing the benefits and risks. *Antioxidants*, 13(5), 573.
- Muscella, A., Stefàno, E., & Marsigliante, S. (2020). The effects of exercise training on lipid metabolism and coronary heart disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*.



Sezgin Hepsert

- Muscella, A., Stefàno, E., Lunetti, P., Capobianco, L., & Marsigliante, S. (2020). The regulation of fat metabolism during aerobic exercise. *Biomolecules*, 10(12), 1699.
- Nieman, D. C., & Wentz, L. M. (2019). The compelling link between physical activity and the body's defense system. *Journal of sport and health science*, 8(3), 201-217.
- Nikolaidis, M. G., Kyparos, A., Spanou, C., Paschalis, V., Theodorou, A. A., & Vrabas, I. S. (2012). Redox biology of exercise: an integrative and comparative consideration of some overlooked issues. *Journal of Experimental Biology*, 215(10), 1615-1625.
- Pan, Y., Wang, P., Yue, C., & Liu, C. (2025). Effect of nine different exercise interventions on insulin sensitivity in diabetic patients: a systematic review and mesh meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 16, 1409474.
- Papacosta, E., & Gleeson, M. (2013). Effects of intensified training and taper on immune function. *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte*, 27(01), 159-176.
- Peake, J. M., Neubauer, O., Della Gatta, P. A., & Nosaka, K. (2017). Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. *Journal of applied physiology*, 122(3), 559-570.
- Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(8), 457-465.
- Pedersen, B. K., & Saltin, B. (2015). Exercise as medicine—evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 25, 1-72.
- Petersen, A. M. W., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology*, 98(4), 1154-1162.
- Powers, S. K., Deminice, R., Ozdemir, M., Yoshihara, T., Bomkamp, M. P., & Hyatt, H. (2020). Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe?. *Journal of sport and health science*, 9(5), 415-425.
- Powers, S. K., Lategan-Potgieter, R., & Goldstein, E. (2024a). Exercise-induced Nrf2 activation increases antioxidant defenses in skeletal muscles. *Free Radical Biology and Medicine*, 224, 470-478.
- Powers, S. K., Radak, Z., Ji, L. L., & Jackson, M. (2024b). Reactive oxygen species promote endurance exercise-induced adaptations in skeletal muscles. *Journal of sport and health science*, 13(6), 780-792.
- Riebe, D., Ehrman, J. K., Liguori, G., & Magal, M. (2018). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. American College of Sports Medicine.
- Ristow, M., & Schmeisser, K. (2014). Mitohormesis: promoting health and lifespan by increased levels of reactive oxygen species (ROS). *Dose-response*, 12(2), dose-response.



Sezgin Hepsert

- Roberts, C. K., Hevener, A. L., & Barnard, R. J. (2013). Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Comprehensive physiology*, 3(1), 1-58.
- Sena, L. A., & Chandel, N. S. (2012). Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Molecular cell*, 48(2), 158-167.
- Sheng, Z., Luo, Q., Liu, X., & Yang, X. (2025). Bioactives and exercise synergize to modulate AMPK and inflammation. *Frontiers in Immunology*, 16, 1670379.
- Sies, H. (2017). Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox biology*, 11, 613-619.
- Sies, H., & Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature reviews Molecular cell biology*, 21(7), 363-383.
- Sigal, R. J., Kenny, G. P., Boulé, N. G., Wells, G. A., Prud'homme, D., Fortier, M., ... & Jaffey, J. (2007). Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 147(6), 357-369.
- Silva, F. M., Duarte-Mendes, P., Teixeira, A. M., Soares, C. M., & Ferreira, J. P. (2024). The effects of combined exercise training on glucose metabolism and inflammatory markers in sedentary adults: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 14(1), 1936.
- Simpson, R. J., Campbell, J. P., Gleeson, M., Krüger, K., Nieman, D. C., Pyne, D. B., ... & Walsh, N. P. (2020). Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection?. *Exercise immunology review*, 26, 8-22.
- Smart, N. A., Downes, D., Van Der Touw, T., Hada, S., Dieberg, G., Pearson, M. J., ... & Goodman, S. P. (2025). The effect of exercise training on blood lipids: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 55(1), 67-78.
- Stanford, K. I., & Goodyear, L. J. (2014). Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Advances in physiology education*, 38(4), 308-314.
- Wang, F., Wang, X., Liu, Y., & Zhang, Z. (2021). Effects of exercise-induced ROS on the pathophysiological functions of skeletal muscle. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021(1), 3846122.
- Warren, J. L., Hunter, G. R., Gower, B. A., Bamman, M. M., Windham, S. T., Moellering, D. R., & Fisher, G. (2020). Exercise effects on mitochondrial function and lipid metabolism during energy balance. *Medicine and science in sports and exercise*, 52(4), 827.
- Waters, D. L., Aguirre, L., Gurney, B., Sinacore, D. R., Fowler, K., Gregori, G., ... & Villareal, D. T. (2022). Effect of aerobic or resistance exercise, or both, on intermuscular and visceral fat and physical and metabolic function in older adults with obesity while dieting. *The Journals of Gerontology: Series A*, 77(1), 131-139.



Sezgin Hepsert

- Weston, M., Taylor, K. L., Batterham, A. M., & Hopkins, W. G. (2014). Effects of low-volume high-intensity interval training (HIT) on fitness in adults: a meta-analysis of controlled and non-controlled trials. *Sports medicine*, 44(7), 1005-1017.
- Wu, H., Lv, B., Zhi, L., Shao, Y., Liu, X., Mitteregger, M., ... & Bäckhed, F. (2025). Microbiome-metabolome dynamics associated with impaired glucose control and responses to lifestyle changes. *Nature Medicine*, 31(7), 2222-2231.
- Yamada, M., Iwata, M., Ito, H., Warabi, E., Oishi, H., Lira, V. A., & Okutsu, M. (2026). Exercise enhances antioxidant protein levels in oxidative skeletal muscle via IL-1 β . *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 330(1), R35-R45.
- Yaman, M. S., Çakır, Z., Çatıkkaş, F., Türkmen, M., Şengönül, A., Gönen, M., Öktem, T., Güzel, S., & Yel, K. (2026). Physical activity, technology use, and AI anxiety among university students: Associations with academic integrity attitudes. *SAGE Open*, 16(3), 21582440261482059. <https://doi.org/10.1177/21582440261482059>
- Yel, K., Şencan, D., Güzel, S., & Erkılıç, A. O. (2024). Physical activity, nutrition, and healthy living. *International Journal of Health, Exercise, and Sport Sciences (IJOSS)*, 1(3), 15-28. <https://www.ijoss.org/Archive/ijoss-Volume1-issue3-02.pdf>
- Zhao, Y. C., & Gao, B. H. (2024). Integrative effects of resistance training and endurance training on mitochondrial remodeling in skeletal muscle. *European journal of applied physiology*, 124(10), 2851-2865.
- Zhou, N., Gong, L., Zhang, E., & Wang, X. (2024a). Exploring exercise-driven exerkines: unraveling the regulation of metabolism and inflammation. *PeerJ*, 12, e17267.
- Zhou, Y., Zhang, X., Baker, J. S., Davison, G. W., & Yan, X. (2024b). Redox signaling and skeletal muscle adaptation during aerobic exercise. *Iscience*, 27(5).