**T.C.**
**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**
**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**
**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR

# SAĞLIKLI GENÇLERDE ORTA YOĞUNLUKLU ARALIKLI EGZERSİZİN VASKÜLER İŞLEVLER ÜZERİNE AKUT ETKİSİ

**(Yüksek Lisans Tezi)**

**Burcu ŞEN**

**Referans no: 10187750**

EDİRNE – 2020

**T.C.**
**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**
**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**
**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR

# SAĞLIKLI GENÇLERDE ORTA YOĞUNLUKLU ARALIKLI EGZERSİZİN VASKÜLER İŞLEVLER ÜZERİNE AKUT ETKİSİ

**(Yüksek Lisans Tezi)**

**Burcu ŞEN**

**Destekleyen Kurum: TÜBAP Proje No: 2018/100**

**Tez No:**

EDİRNE – 2020

**T. C.**

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü**

## ONAY

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde ve Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Burcu ŞEN tarafından tez başlığı " **Sağlıklı Gençlerde Orta Yoğunluklu Aralıklı Egzersizin Vasküler İşlevler Üzerine Akut Etkisi** " olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 06.01.2020 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından "**Yüksek Lisans Tezi**" olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR
JÜRİ BAŞKANI

Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU
JÜRİ ÜYESİ

Doç. Dr. Özgür KASIMAY ÇAKIR
JÜRİ ÜYESİ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Tammam SİPAHİ

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve danışmanım Sayın Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR'a ve öğretim üyeleri Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU'ya, Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK'e, Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA'ya, Prof. Dr. Necdet SÜT'e, Dr. Öğr. Üyesi Serdar SOLAK'a, her aşamasında emeği geçen Araş. Gör. Pınar TAYFUR'a, Araş. Gör. Muhammed Ali AYDIN'a, Nihayet FIRAT'a ve çalışmamda desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, projeme maddi destek sağlayan TÜBAP'a ve kıymetli aileme teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER


**GİRİŞ VE AMAÇ** ..... 1

**GENEL BİLGİLER** ..... 3

- **EGZERSİZİN ÖNEMİ VE YOĞUNLUĞU** ..... 3
- **EGZERSİZİN VASKÜLER ENDOTEL ÜZERİNE ETKİSİ** ..... 7
- **VASKÜLER ENDOTEL FONKSİYONU ETKİLEYEN BELİRTEÇLER** ..... 11
- **VASKÜLER İŞLEVE ADİPONEKTİNİN ETKİSİ** ..... 18
- **VASKÜLER İŞLEVE LEPTİNİN ETKİSİ** ..... 19
- **VASKÜLER ENDOTELİN AKIM ARACILI DİLATASYON İLE DEĞERLENDİRİLMESİ** ..... 20

**GEREÇ VE YÖNTEMLER** ..... 22

**BULGULAR** ..... 36

**TARTIŞMA** ..... 46

**SONUÇLAR** ..... 54

**ÖZET** ..... 55

**SUMMARY** ..... 57

**KAYNAKLAR** ..... 59

**ŞEKİLLER LİSTESİ** ..... 75

**ÖZGEÇMİŞ** ..... 77

**EKLER**

# SİMGE VE KISALTMALAR

| | | |
|---|---|---|
| **AdipoR1** | **:** | Adiponektin Reseptörü 1 |
| **AdipoR2** | **:** | Adiponektin Reseptörü 2 |
| **ANP** | **:** | Atrial Natriüretik Peptid |
| **ATP** | **:** | Adenozin Trifosfat |
| **BNP** | **:** | B tipi Natriüretik Peptid |
| **CNP** | **:** | C tipi Natriüretik Peptid |
| **cGMP** | **:** | Siklik Guanozin Monofosfat |
| **cGTP** | **:** | Siklik Guanozin Trifosfat |
| **eNOS** | **:** | Endotel Nitrik Oksit Sentaz |
| **ELISA** | **:** | Enzim Linked İmmun Sorbent Assay |
| **ET-1** | **:** | Endotelin-1 |
| **$ET_B$** | **:** | Endotelin-1 Reseptörü B |
| **$ET_A$** | **:** | Endotelin-1 Reseptörü A |
| **FMD** | **:** | Flow Mediated Dilatation |
| **HIIT** | **:** | High Intensty Interval Training |
| **NPR-A** | **:** | Natriüretik Peptid Reseptör A |

| | | |
|---|---|---|
| **NPR-B** | **:** | Natriüretik Peptid Reseptör B |
| **NPR-C** | **:** | Natriüretik Peptid Reseptör C |
| **NT-proANP** | **:** | N Terminal pro Atrial Natriüretik Peptid |
| **NT-proBNP** | **:** | N Terminal pro B tipi Natriüretik Peptid |
| **NT-proCNP** | **:** | N Terminal pro C tipi Natriüretik Peptid |
| **NO** | **:** | Nitrik Oksit |
| **ROS** | **:** | Reactive Oxygen Radicals |
| **$VO_2$ maks** | **:** | Maksimum Oksijen Tüketimi |
| **$VO_2$ pik** | **:** | Pik Oksijen Tüketimi |

# GİRİŞ VE AMAÇ

Modern yaşam koşulları dikkate alındığında egzersize ayrılan zaman kısıtlı olmakta, kişiler egzersizden en uygun şekilde yararlanmanın yollarını araştırmaktadır. Günümüzde bu nedenle vasküler ve metabolik açıdan faydalı olacak en uygun süre, sıklık, yoğunluk ve tipte egzersizlerin tanımlanmasına yönelik bilimsel çalışmalar önem taşımaktadır. Egzersiz yoğunluğu kişilerin cinsiyet, yaş, kilo, dinlenim kalp hızı dikkate alınarak elde edilen sportif performans değerlendirmeleri ile hesaplanmakta ve egzersiz reçetelendirmesinde kullanılmaktadır (1). Ayrıca laboratuvar ortamında yapılan performans değerlendirme yöntemleri ile belirlenen anaerobik eşik değeri, kişilerin yorgunluk düzeyini gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir. Anaerobik eşik, karbondioksitin yüksek oranda artmaya başladığı düzeydir ve orta yoğunluktaki egzersize karşılık gelmektedir (2). Vücudun egzersize vasküler adaptasyonunda, hafif yoğunluklu egzersizin düşük düzeyde bir etki oluşturduğu ancak orta yoğunluklu egzersiz sonrasında ise endotel fonksiyonunda belirgin iyileşmeler kaydedildiği belirtilmiştir (3). Egzersizin anaerobik eşiğin üstündeki yoğunluklarda yapılmasının egzersize bağlılığı olumsuz yönde etkilediği ve keyif alma durumunu azalttığı rapor edilmiştir (4). Aralıklı egzersiz uygulamalarının sürekli egzersize göre kişiler tarafından daha eğlenceli ya da keyif verici olduğu belirtilmiştir (5).

Egzersizin aralıklı yapıldığı çalışmalarda, uygulanan egzersizlerin yoğunlukları farklılık göstermektedir. Bu konuda yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (HIIT) uygulanarak yapılan çalışmalarda maksimum oksijen tüketiminin ($VO_2$ maks) % 85-90 gibi yoğunluklarda uygulandığı görülmüştür. Egzersizlerin yoğunluğunun $VO_2$ maks'ın % 50-75'i düzeyinde yapılan çalışmalar ise orta yoğunlukta egzersiz uygulamaları olarak belirtilmektedir (6, 7). HIIT

çalışmalarında kullanılan egzersiz protokolleri; 5 kez, 1 dakika aktivite 1 dakika dinlenme (8), 8 kez, 1 dakika aktivite 150 saniye dinlenme (9), 4 kez uygulanan 30 sn aktivite 4 dk dinlenme (10) gibi döngülerden oluşabilmektedir. Egzersiz sırasındaki dinlenme dönemlerinde kalp hızı, kan basıncı normale dönmekte, metabolik açıdan yeni adenozin trifosfat (ATP) yapımı sağlanmaktadır. Bu çalışmada anaerobik eşik düzeyinde yapılan aralıklı egzersizin ve aynı iş yükünü karşılayacak şekilde sürekli yapılan egzersizden farklı bir uyarı oluşturacağı hipotezinin test edilmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla vasküler endotel belirteçler olan N terminal pro atrial natriüretik peptid (NT-proANP), N terminal pro B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP), N terminal pro C tipi natriüretik peptid (NT-proCNP), endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) gibi vazodilatatörler ve endotelin-1 (ET-1) gibi vazokontriksiyon yaratan parametrelerin değerlendirilmesi, metabolik belirteç olarak kan leptin hormon düzeyi ve adiponektin düzeyindeki değişimin karşılaştırılması planlanmıştır.

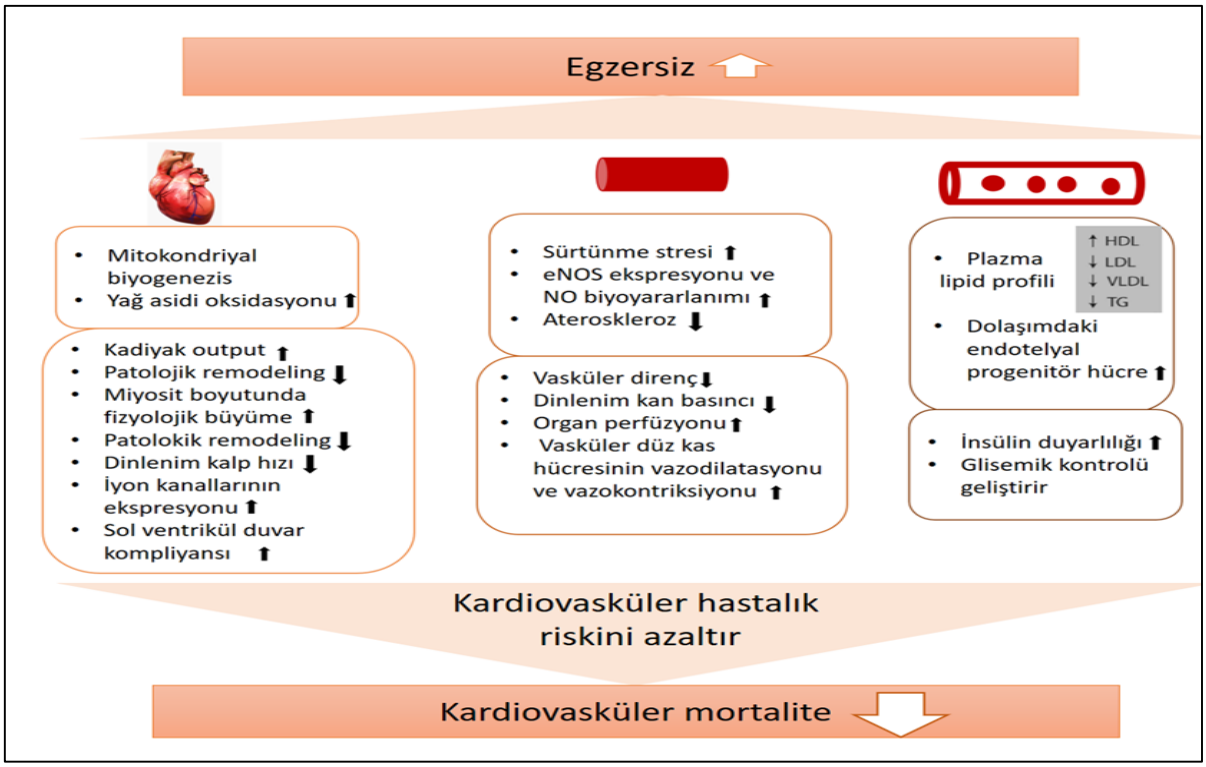
Vasküler işlev bozukluğuna bağlı sorunlar yetişkin yaşlarda ortaya çıkmasına rağmen bu bozukluklara neden olan sürecin yaşamın erken dönemlerinde başladığı bilinmektedir (11). Bu nedenle bu tez çalışmasının sağlıklı gençlerde yapılması planlanmıştır.

# GENEL BİLGİLER

## EGZERSİZİN ÖNEMİ VE YOĞUNLUĞU

Egzersiz, planlı, yapılandırılmış ve tekrarlanan bedensel hareketlerden oluşan fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla bileşenini geliştirmek veya korumak için yapılan fiziksel aktivitelerdir. Fizyolojik açıdan kas hareketi ve enerji harcanması sürecini içererek akut ve kronik değişiklikler meydana getirirler (12). Aerobik egzersiz sırasında birincil olarak aerobik enerji üreten sistemler kullanılmakta, bu tür egzersizler ayrıca kardiyorespiratuar dayanıklılığın arttırılmasında etkili olmaktadır. Anaerobik egzersiz ise anaerobik enerji üreten sistemleri kullanan, bu sistemlerin kapasitesinin arttırılmasını sağlayan egzersizlerdir (13).

Fiziksel egzersizin, dünya çapında ölümlerin önde gelen nedeni olan kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (14). Egzersiz yapmak; merkezi ve çevresel adaptasyonlarla maksimum oksijen tüketimini, iskelet kasında kılcal damar yoğunluğunu ve kanda laktat birikimi için bireyin egzersiz eşiğini arttırır. Aynı zamanda egzersiz miyokardın oksijen ihtiyacını, dakika ventilasyonunu azaltarak kardiovasküler ve solunum fonksiyonlarını geliştirir. Egzersizin istirahatte sistolik ve diyastolik basıncı, insülin ihtiyacı ve inflamasyonu azaltıcı etkisi, kardiovasküler hastalık riskinin azalmasında önem taşır (Şekil 1). Yüksek fiziksel aktivite düzeyi inme, koroner arter hastalıkları, kardiovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, diyabetes melitus, kolon ve meme kanseri için düşük insidans oranları ile ilişkilidir (15-18).




**Şekil 1. Egzersizin kardivasküler etkisi.** **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein; **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein; **TG:** Trigliserit; **VLDL**: Çok düşük dansiteli lipoprotein (18)**.**

Egzerizden yaralanmak için minimum yoğunluğun, bireyin kardiorespiratuar fonksiyonuna, sağlık durumuna, yaşına, fizyolojik farklılıklarına ve alışılmış fiziksel aktivite durumuna bağlı olarak değiştiği belirtilmektedir (19). Sağlıklı kişilerde egzersiz merkezi hemodinamik fonksiyonu, otonom sinir sistemi fonksiyonunu, periferik, vasküler kas fonksiyonunu ve submaksimal egzersiz kapasitesini etkiler (20). Egzersiz vasküler fonksiyonu ve antiaterojenik adaptasyonları uyaran arteriyel sürtünme stresini, nitrik oksit (NO) ve endotel aracılığıyla doğrudan etkilemektedir (21, 22).

Farklı egzersiz yoğunluk seviyelerini belirlemek için kullanılan yöntemlerde ve yoğunlukları isimlendirmede belirsizlik söz konusudur. Bu durumdan doğan karmaşıklık bulguların uyumunu zorlaştırmaktadır (23). Aynı cins ve aynı cinsiyetten olsalar bile, azami kapasitelerinin aynı yüzdesinde egzersiz yapan iki kişi arasında farklılık gösterebilecek altta yatan metabolik süreçler (aerobik ve anaerobik) arasındaki denge dikkate alınamamaktadır. Bireyler arasında egzersiz uyaranı için yeterli bir standardizasyon sağlanamamaktadır (24).

### Yüksek, Orta ve Hafif Yoğunluklu Egzersizler

Egzersiz yoğunlukları Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM) kılavuzuna göre beş kategoride sınıflandırılmaktadır. Tablo 1'de gösterildiği gibi; çok hafif, hafif, orta, güçlü ve maksimal olmak üzere egzersiz kategorilerine ayrılmaktadır (25).

**Tablo 1. Egzersizin yoğunluğunun sınıflandırması**

| Kategoriler | %$VO_2$ maks |
|---|---|
| Çok hafif | <37 |
| Hafif | 37–<45 |
| Orta | 46–<64 |
| Güçlü | 64–<91 |
| Maksimal | ≥91 |

**$VO_2$ maks:** Maksimum oksijen tüketimi (25).

Egzersizin orta yoğunlukta yapılması, aerobik metabolizmanın baskın enerji kaynağı olarak kullanıldığı ve fizyolojik bir sabit durum sürdürülebildiğinde laktat eşiğinin altında egzersiz yapma anlamına gelir (24). Sedanter kişilerin orta yoğunlukta egzersiz yapmasının daha güvenli olduğu ve orta yoğunlukta yapılan egzersizin yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir (26). Aynı zamanda orta yoğunlukta yapılan egzersizin kardiovasküler hastalık risk faktörlerini azalttığı belirtilmiştir. Özellikle sedanter bireyler için orta yoğunlukta yapılan aktivitelerin yüksek yoğunluklu aktivitelerden daha fazla devam etmesi de muhtemeldir. Yüksek yoğunluklu aktiviteler, aktivite sırasında artmış yaralanma riski, aktivitenin bırakılması veya akut kardiyak olaylar ile de ilişkilidir (15). Vasküler endotel fonksiyonun değerlendirilmesinde farklı egzersiz yoğunlukları kullanılarak yapılan çalışmalarda farklı fizyolojik veriler elde edilmiştir. Goto ve ark. (3) hafif yoğunluklu ($VO_2$ maks % 25) egzersizin sağlıklı bireylerde vasküler adaptasyon için gereken eşiğin altında kaldığını, orta yoğunluklu ($VO_2$ maks % 50) egzersiz sonrasında ise endotel fonksiyonda iyileşmeler kaydedildiğini, yüksek yoğunluklu ($VO_2$ maks % 75) egzersiz sonrasında ise oksidatif stresin artması ve inflamatuar yanıt düzeyindeki değişiklikler sebebiyle faydalı adaptasyonları azalttığını belirtmişlerdir. Bu bulgular neticesinde, uzun süreli yoğun (anaerobik) egzersizin, antioksidan seviyelerinde azalma ve reaktif oksijen türlerinde (ROS) artış ve NO biyoyararlanımında azalma ile sonuçlanan endotel bağımlı vazodilatasyona zarar verebileceği gösterilmiştir (3).

**Aralıklı ve Sürekli Egzersizler**

Sürekli egzersiz sabit durum egzersizi anlamına gelirken, aralıklı egzersiz daha düşük yoğunluklarda "geri kazanım" dönemlerinin serpiştirildiği belirli bir yoğunlukta egzersiz alanlarından oluşur. Bu egzersiz türü, aralık sayısı, aralık süresi, egzersiz aralığı yoğunluğu, toparlanma aralığı yoğunluğu ve iş oranı gibi birçok farklı şekilde uygulanabilir (5). Aralıklı egzersizin sürekli sabit durum egzersizinden daha eğlenceli olabileceğine dair kanıtlar da mevcuttur (27). Aralıklı egzersiz, tek bir egzersiz seansı sırasında egzersiz yoğunluğunun sabit aralıklarla değiştirilmesini içerir. Aralıkların süresi ve yoğunluğu, antrenman seansının hedeflerine ve bireyin fiziksel uygunluk seviyesine bağlı olarak değişebilir (19).

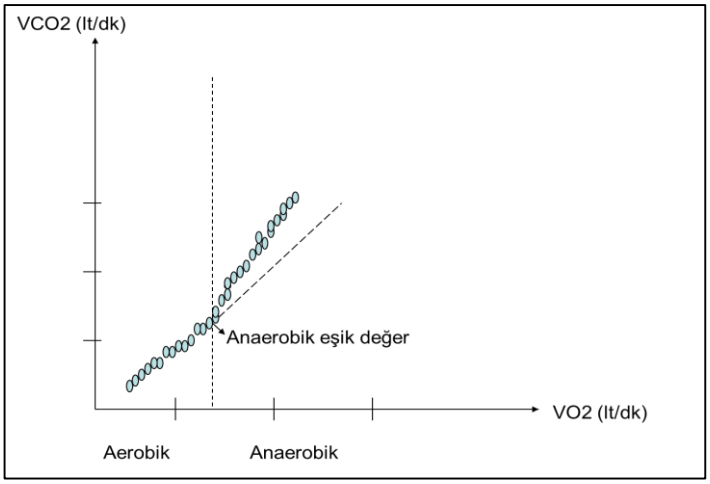
Egzersiz sırasında iskelet kası yorgunluğu, merkezi sinir sistemi fonksiyonundan miyozin aktivitesine kadar sayısız nedeni olan karmaşık süreçlerdir. Bununla birlikte, yoğun kas kasılmaları veya egzersiz sırasında laktat düzeyi artar. Artmış laktat üretimi, kas pH'ındaki düşüşten sorumludur, bu da bireylerde egzersiz intoleransını belirlemede rol oynayabilir (28). Aynı iş yükü ile yapılan aralıklı egzersiz, sürekli yapılan egzersiz ile karşılaştırıldığında, hem periferal kaslarda hem de hücre içi oksijen transport sistemlerinde anaerobik mekanizmaları daha az devreye soktuğu böylece daha az laktik asit birikimine yol açarak kaslarda submaksimal yüklenme ortaya çıkardığı belirtilmiştir. Sağlıklı genç bireylerde, kısa periyotlarla aralıklı egzersiz uygulaması, laktat üretiminin daha az olmasını sağlamaktadır (29).

**Egzersiz Performansının Bireysel Olarak Belirlenmesi ve Anaerobik Eşik**

Bireyin egzersiz kapasitesine göre düzenlenmiş orta yoğunluklu düzenli egzersiz programlarının, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini arttırmada güvenli ve etkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca kalp yetmezliği hastalarında da yaşam kalitesini artırabileceği gösterilmiştir (30, 31).

Anaerobik eşik terimi Wasserman ve McIlroy tarafından önerilmiştir (2). Anaerobik eşik etrafındaki bir yoğunlukta yapılan egzersiz orta yoğunluk olarak kabul edilirken, bu yoğunluğun altındaki egzersiz hafif, anaerobik eşiği aşarsa yoğun olarak kabul edilmektedir (32). Anaerobik eşik laktik asidozun meyadana geleceği, laktat/piruvat oranının artacağı, aerobik metabolizma ile enerji üretiminin yetersiz kalacağı, kapiller oksijen basıncının kritik düzeye düşeceği ve anaerobik metabolizmayla ATP üretiminin başladığı $VO_2$ değerini göstermektedir (33). Egzersiz yoğunluğunun artmasıyla oksijen yetersizliğinin başladığı noktada, ATP'nin yeniden sentezlenmesi anaerobik metabolizma ile desteklenir. Kas ve kanda laktik asit miktarı artar. Egzersiz testi iş yükü artırılarak yapıldığında anaerobik eşik değeri

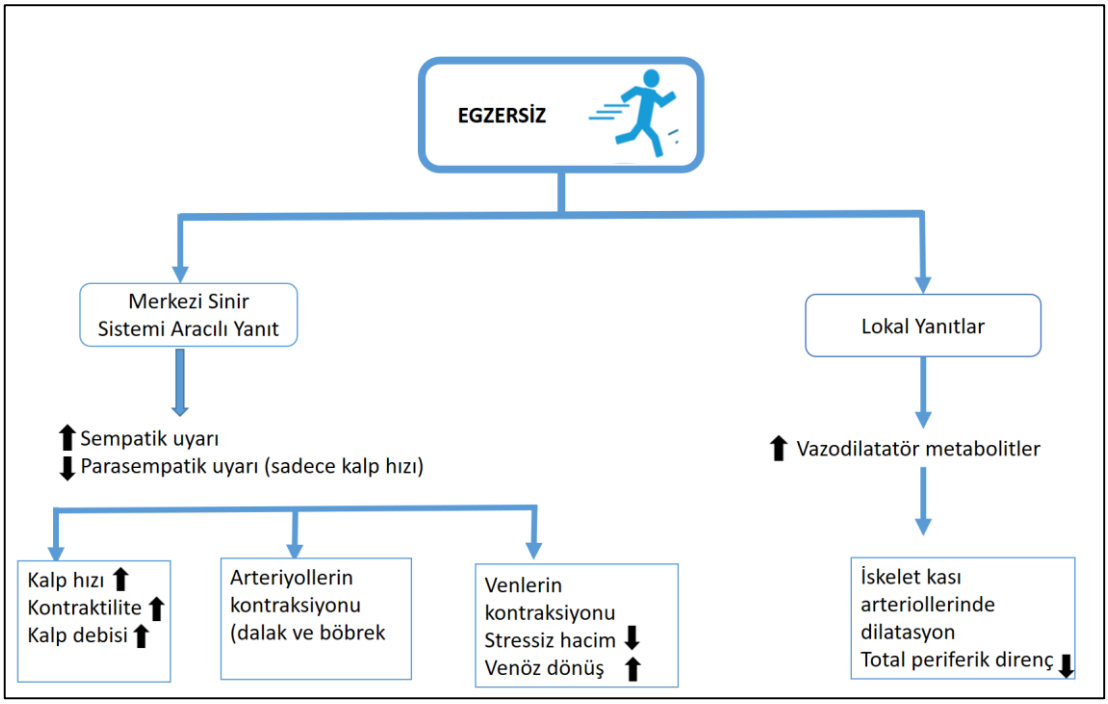
invazif olmayan gaz değişim yöntemleriyle belirlenirse "Anaerobik Eşik Değeri veya Ventilasyon Eşik Değeri" diye tanımlanır (Şekil 2). Laktat değeri belirlenerek ölçülürse "Laktat Birikim Eşik Değeri" tanımı kullanılmaktadır (34). Anaerobik eşik değerininin belirlenmesinde oksijen tüketimi ile nonlineer olarak ventilasyondaki artma düzeyi dikkate alınır. Yoğunluğu artan egzersiz testlerinde ventilasyon ile karbondioksit ve oksijen miktarında artış meydana getirir. Egzersiz süresi arttıkça, kasların iş yükü artar ve ventilasyon karbondioksit düzeyi, oksijen kullanımına yanıt olarak değil de, kan laktat düzeyinin artması sonucu yükselmeye başlar. Ventilasyon karbondioksit eğrisi, ventilasyon oksijen eğrisinden gittikçe uzaklaşır. Bu iki eğrinin birbirlerini kestiği noktaya "Anaerobik Eşik Değeri" denir (35).




**Şekil 2. Anaerobik eşik değeri.** **$VCO_2$:** Karbondioksit üretim miktarı; **$VO_2$:** Oksijen tüketim miktarı.

## EGZERSİZİN VASKÜLER ENDOTEL ÜZERİNE ETKİSİ

Egzersiz merkezi sinir sistemini etkiler ve yerel kontrol mekanizmaları yoluyla kardiovasküler etkiler oluşturur. Merkezi sinir sisteminin aktive olması özellikle sempatik aktivitede artış, parasempatik aktivitede ise bir düşüşe sebep olur. Sempatik aktivite kalp hızının ve atım hacminin artmasını dolayısıyla kalp debisinin artmasını sağlar (36). Egzersize bağlı doku düzeyinde oluşan yerel kontrol mekanizmaları, metabolik hızın artışı, adenozin, potasyum ve laktat gibi vazodilatatör metabolitlerin üretimi ile ilişkilidir. Bu metabolitler egzersiz yapan kasın arteriyollerine vazodilatasyon yaratmak için doğrudan etki eder. Kasın artan metabolik ihtiyacını karşılamak için arteriyollerin vazodilatasyonu kan akımının artmasıyla sonuçlanır (37). Egzersize kardiovasküler yanıtlar Şekil 3'te gösterilmiştir. Bölgesel kan akımının kontrolüne genel olarak bakıldığında, yerel ve humoral mekanizmalarla gerçekleştiği görülmektedir.




**Şekil 3. Egzersize kardiovasküler yanıtlar (36).**

**Kan Akımının Yerel Konrtolü**

Kan akımının yerel olarak kontrolü otoregülasyon, aktif hiperemi ve reaktif hiperemiye eşlik eden mekanizmalarla gerçekleştirilir.

Otoregülasyon; arteryel basınçtaki değişimlere rağmen bir organın kan akımının sabit olarak sürdürülmesidir. Örneğin, koroner arteriyollerin anlık telafi vazodilatasyonu ve koroner damarlarda direnç azalması sayesinde basıncın düşmesi ve buna karşın akımın sabit kalması otoregülasyon ile sağlanır.

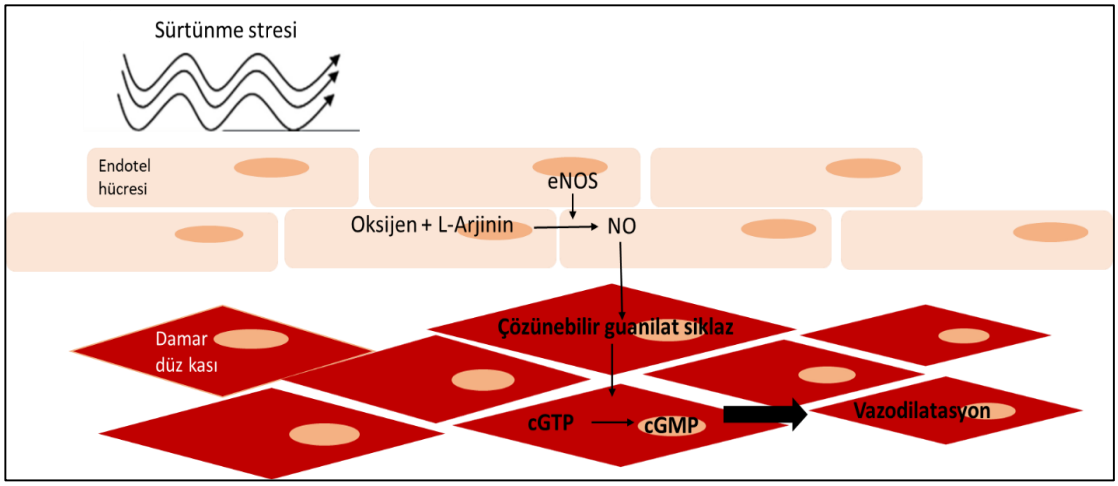
Aktif hiperemi ile ilgili mekanizma düşünüldüğünde ise, bir organın kan akımının artmasının organın metabolik aktivitesininde artışla sonuçlanması durumu söz konusudur. Bu sürece örnek olarak, egzersiz sonrasında iskelet kasının metabolik aktivitesinin artması sonucu bu talebi karşılamak için kasın kan akımının artması gösterilebilir. Bölgesel olarak metabolizma hızındaki egzersize bağlı artış, hücrelerin besin maddelerini tüketerek oldukça fazla miktarda vazodilatatör maddelerin serbestlenmesine sebep olur. Aktif doku yeni işlevini devam ettirebilmek için daha fazla besin maddesine ihtiyaç duyar.

Reaktif hiperemi açısından bakıldığında ise bir dokunun kan akımının belirli bir süre (saniye, dakika, saat) kesilmesi sonrasında yeniden kan akımı sağlandıktan sonra o bölgedeki kan akımı dört – yedi kat artar. Bir başka deyişle reaktif hiperemi, kan akımının kesilmesine yanıt veya tepki olarak kan akımında görülen artıştır. Bu durumun nedeni, kan akımı

kesildiğinde vazodilatasyonu sağlayan tüm faktörlerin harekete geçmesidir. Reaktif hiperemi döneminde kan akımında görülen artış, kan akımının kesilmesi sırasında meydana gelen oksijen yokluğunu geri ödemeye yetecek kadardır (36-38).

**Doku Kan Akımının Endotel Kaynaklı Gevşetici ve Kasıcı Faktörlerle Humoral Kontrolü**

Kan damarlarının iç yüzünde tek bir hücre tabakası olarak bulunan endotel hücreleri arterlerin kasılmasını ve gevşemesini sağlayan çeşitli maddeler sentezler (39). Endotel hücrelerinden serbestlenen NO güçlü bir vazodilatatördür. eNOS enzimi tarafından arjinin ve oksijenden inorganik nitratın indirgenmesi ile NO sentezlenir (Şekil 4). Meydana gelen NO vasküler düz kas hücrelerinde çözünebilir guanilat siklazı aktifleştirerek siklik guanozin trifosfatın (cGTP) siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürülmesini sağlamaktadır. Kan damarları üzerinde vazodilatatör yanıt oluşmasını sağlayan cGMP bağımlı protein kinazı aktifleştirir. Buna bağlı olarak damar düz kasında gevşeme meydana gelir (38, 40).




**Şekil 4. Endotel hücrelerinde vazodilatasyon. eNOS**: Endotel nitrik oksit sentaz; **NO:** Nitrik oksit; **cGTP:** Siklik guanozin trifosfat; **cGMP:** Siklik guanozin monofosfat (38).

Arterlerde ve arteriyollerde kanın akması esnasında, kanın damar duvarına visköz sürtünmesiyle endotel hücrelerinde sürtünme stresi meydana gelir. Ortaya çıkan sürtünme stresi endotel hücrelerine kan akımı yönüne baskı oluşturarak NO salınmasını önemli miktarda arttırmaktadır. Serbestlenen NO arter duvarında vazodilatasyona sebep olur (41).

Ayrıca kalbin atriyumlarından serbestlenen, bir hormon olarak görev yapan atrial natriüretik peptid (ANP) güçlü bir vazodilatatördür. Kan hacmini ve sodyum dengesini düzenleyerek kan basıncını etkilemektedir (37).

Endotelden ayrıca güçlü bir vazokonstriktör olan ET-1 serbestlenir. ET-1 çoğu damarda bulunur ve damarın hasarlanması sonucunda serbestlendiği miktar oldukça artmaktadır. ET-1 serbestlenmesini arttıran durum endotel hücresinin hasarıdır. Endotel hücresinin hasarlanması ile arterlerde meydana gelebilecek kanama durumlarında vazokonstriksiyon oluşturarak aşırı kanamayı engellemektedir (38). ET-1 seviyesindeki artış ve akım aracılı dilatasyonun (FMD) bozulması, NO biyoyararlanımının azalmasına ve risk faktörleri bulunduran bireylerde kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığında artmaya sebep olabilir (42).

**Endotel Fonksiyonu**

Endotel, kan damarının iç lümeninde bulunan, kimyasal ve mekanik uyaranları algılayan ve damar tonunu, trombozu, hücre yapışmasını, hücre çoğalmasını düzenleyen, vazodilatasyon ve vazokontriksiyon yaratan maddeleri serbest bırakarak yanıt veren hücre tabakasıdır (39). Endotel hücre disfonksiyonu, azalmış endotel aracılı vazodilatasyon, endotel hücre dönüşümü ve adezyon moleküllerinin, oksidatif stresin, endotel bariyerinin geçirgenlik özelliklerinin artmasıyla karakterizedir. Aterosklerozun ve vasküler risk faktörlerinin gelişmesine katkıda bulunabilen arterlerin normal endotel yapısındaki fonksiyonel değişiklikleri ifade eder (43, 44). Endotel, NO ve ROS arasındaki hassas dengeyi sağlamaktadır. Endotel hücrelerinde ROS konsantrasyonları homeostatik düzeyin üzerindeki bir değere yükselirse, vasküler NO sinyalleri bozulabilir ve vasküler inflamasyon ve proliferasyonla kendini gösteren endotel disfonksiyonuna neden olur (45). Zamanla, bu süreç ateroskleroza ve kardiyovasküler olaylara sebep olabilir. Endotel disfonksiyonunun oluşmasını engellemek için rutin fiziksel egzersiz evrensel olarak kardiyovasküler hastalık oluşmasını önleyici, terapötik tedavilerden biri olarak kabul edilir (46).

Egzersizin, endotel fonksiyonunu, egzersiz kapasitesini ve kardiyovasküler parametreleri iyileştirdiği bilinmektedir (47). Ayrıca egzersiz, nöro-humoral vazokonstriktörlerin salınımındaki azalma, düşük sempatik ton ve NO biyoyararlanımını arttıran pulsatil akışla ilişkili endotel mekanik sinyalizasyon ile dolaylı olarak ilişkilidir (48). FMD yanıtlarını da iyileştirebildiği bilinmektedir (49). Koroner arter ve hipertansiyon hastalığı olan bireylerde tek set yapılan HIIT antremanından sonra endotel fonksiyonunda iyileşme ve brakial arter çapında artış tespit edilmiştir (50). Egzersiz kardiovasküler hastalığı olan bireylerde klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin daha iyi kontrolünü ve yaşam kalitesini arttırır (51). Egzersiz sırasında endotel fonksiyonundaki iyileşme mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır, ancak düzenli aerobik egzersizin hücresel ROS'u azalttığı ve NO biyoyararlanımını arttırdığı düşünülmektedir. Egzersizin sürtünme stresini arttırmasıyla birlikte

hem ROS azalmakta hem de endotelde NO biyoyararlanımı artarak vasküler homeostaz iyileşmektedir (41). Ancak farklı olarak yüksek yoğunluklu sürekli aerobik egzersiz ROS artmasına neden olmaktadır. Bu artışın eNOS-NO eşleşmesine engel olarak endotel fonksiyonunu geliştirmediği de belirtilmiştir (52).

Egzersizin endotel fonksiyonunu geliştirmesinde eNOS aktivitesini artmasının önemi vurgulanmakla birlikte kısmende süperoksit dismutazların ve katalazın ekspresyonu ve aktivitesinin artmasının katkısı olduğu belirtilmiştir (44). Aynı zamanda düşük oksidatif stresin bu süreçte önemli olduğu belirtilmektedir. Bu değişiklikler, NO'yı nitro-tirosin oluşumuna yol açan peroksinitrite katabolize eden ROS'u azaltarak NO'nın biyolojik olarak kullanılabilirliğini arttırmaya yardımcı olmaktadır (53). Bununla birlikte fiziksel aktivitenin kardiovasküler hastalıklarının gelişimini nasıl önlediği konusunda mekanizmalar kesin olarak açıklanamamış olup belirsizliğini korumaktadır (54). Fizyolojik olarak, kalp, vücudun artan oksijen ihtiyacını karşılamak için kronik egzersizlere uyum sağlayabilir. Haftada üç saatin üzerinde egzersiz yapmak, belirgin olarak daha düşük bir dinlenme kalp atış hızı ile birlikte, daha yüksek bir maksimum oksijen alımıyla sonuçlanır (55).

## VASKÜLER ENDOTEL FONKSİYONU ETKİLEYEN BELİRTEÇLER

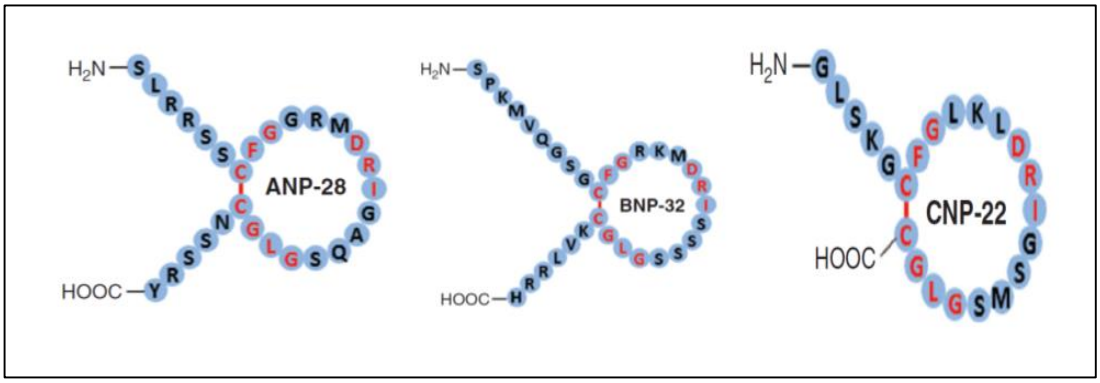
Bazal koşullar altında endotel, vazodilatasyon ve vazokontrüksiyon cevabını dengede tutar. Aynı zamanda sürtünme stresi, sıcaklık, transmural basınç, stres, nörohumoral tepkiler gibi dış uyarıcılara cevap verme kapasitesine sahiptir. NO aracılığıyla vazodilatasyon sağlanamadığı durumda, vazodilatör tepkinin sitokrom türevli faktörler, natüretik peptid ve prostasiklin ile oluştuğu düşünülmektedir (56).

### Vazodilatatör Belirteçler

### Natriüretik peptidler:

Yapısal olarak birbirleriyle ilişkili, vazodilatasyon, diüretik, natriüretik etkiler gibi çeşitli fonksiyonlara sahip hormonlardır. Natriüretik peptid ailesi; Atriyal natriüretik peptit, B tipi natriüretik peptit (BNP), C tipi natriüretik peptit (CNP), Ürodilatin ve Dendroaspis natriüretik peptit (DNP)' den oluşur (57). ANP, 1981'de Bold ve ark. (58) tarafından kalbin atriyumunda yapılan bir çalışma sonucu tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda natriüretik peptid ailesine 4 üye daha katılmıştır. Dolaşımdaki ANP ve BNP, çoğunlukla kalp tarafından salgılanır. CNP, özellikle kemik, beyin ve damarlarda bulunan parakrin habercilerdir. ANP sekresyonunun başlıca düzenleyicisi atriyal duvar stresidir. ANP ve BNP esas olarak kardiyak performans ve yeniden modellemenin düzenlenmesinde önemli rol oynar. CNP'ler ayrıca; sinir sistemi

gelişimi ve endotel fonksiyon için de önemlidir (59). DNP ise; Green Mamba yılanının (*Dendroaspis angusticeps*) zehirinden izole edilmiştir (60). Bilinen üç insan kardiyak natriüretik peptidine yapısal benzerlikleri olan 38 aminoasitli peptittir (61). Natriüretik peptitler sistein-sistein disülfit çapraz bağına sahip benzer bir yapısal konformasyonu paylaşır. Ancak, iki terminal amino asit zincirinin uzunluk ve amino asit kompozisyonu değişkenlik göstermektedir (Şekil 5). CNP karboksil treminal kuyruk içermez (59). Natriüretik peptidler dolaşımda serbestlenmeden önce ayrılan, yüksek bir moleküler ağırlığa sahip pro-hormon olarak bulunurlar (62). Bu hormonların ayrıca vasküler remodeling, antiproliferatif etkileri bulunmaktadır. Ayrıca renin-anjiyotensin-aldosteron sistemlerinin modülasyonu gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda da görev alırlar (63).

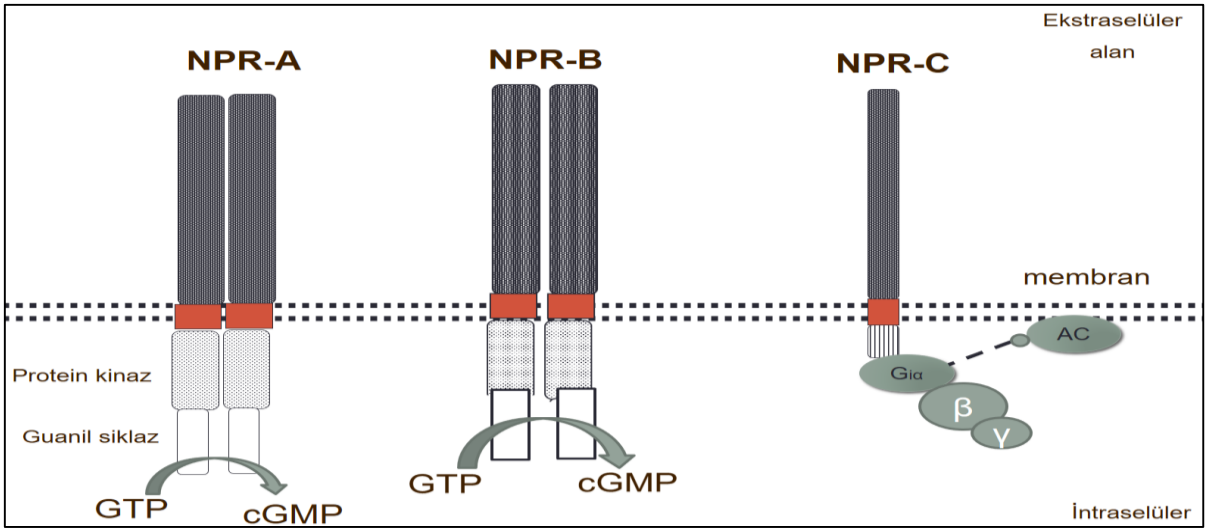



**Şekil 5. Natriüretik peptidlerin kimyasal yapısı. ANP:** Atrial natriüretik peptid; **BNP**: B tipi natriüretik peptid**; CNP**: C tipi natriüretik peptid **(59).**

Natriüretik sistem Şekil 6'da gösterildiği gibi, natriüretik peptid reseptörü-A (NPR-A veya guanilil siklaz-A), natriüretik peptid reseptörü-B (NPR-B veya guanilil siklaz-B) ve natriüretik peptid reseptörü-C (NPR-C veya klirens reseptörü) olmak üzere üç reseptörden oluşur (63, 64). Peptidlerin biyolojik etkilerine NPR-A ve NPR-B aracılık etmektedir. NPR-C ise esas olarak klirens reseptörü gibi davranır. Natriüretik peptitler, üç tip plazma membran reseptörlerinin hücre dışı alanlarına farklı afinitelerde bağlanma yoluyla etkilerini sergilerler. Reseptörler çok çeşitli dokularda bulunur. ANP ve BNP, reseptör NPR-A'ya bağlanırken, NPR-B sadece CNP için yüksek afinite gösterir. Üç prototipik natriüretik peptidin hepsi NPR-C'ye bağlanır (65, 66). NPR-A, bu peptitlerin etkilerinin çoğuna aracılık eden ANP ve BNP'nin ana reseptörüdür. ANP'nin böbrek ve kan basıncı düzenlemesiyle ilgili etkilerini gerçekleştirebilmesi için NPR-A reseptörünün aktif olması gereklidir. NPR-A, renal glomerüllerde ve medullada, renal arteriyollerde, adrenal zona glomerulosa, hipofiz, beyincik ve endotel hücrelerinde bol miktarda eksprese edilir ve kalp dahil diğer dokularda düşük

seviyelerde bulunur (67, 68). Homodimerik bir transmembran reseptörü olan NPR-B, CNP için birincil reseptördür (68). Natriüretik peptid reseptörü C'nin hücre dışı kısmı NPR-A ve NPR-B'ye benzeyen bir transmembran reseptörü olmakla birlikte, hücre içi guanil siklaz kısmını bulundurmamaktadır. NPR-C'nin ANP, BNP ve CNP'ler için afiniteleri genel olarak birbirine benzerdir. NPR-C'ye peptidlerin bağlanması, NPR-A ve NPR-B' ye göre daha az spesifiktir (69). Birçok sayıda in vitro çalışma, hücre içi alanın, adenilil siklaz aktivitesini önleyebildiği ve diğer hücre içi yolaklarla etkileşime girebildiğini göstermiştir. NPR-C'nin 37 amino asitlik hücre içi kısmı, adenilil siklaz aktivitesinin inhibe edilmesine ve inhibitör etkili bir G proteini aracılığıyla hücre içi cAMP seviyelerinin azalmasına aracılık eden bir Gi-aktivatör alanı içerir; 12 veya 17 amino asit içeren reseptörün sitoplazmik alanının daha küçük peptid fragmanlarının, bir PTX-duyarlı G (i) proteini yoluyla adenilil siklaz aktivitesini azalttığı düşünülmektedir (64, 70, 71).

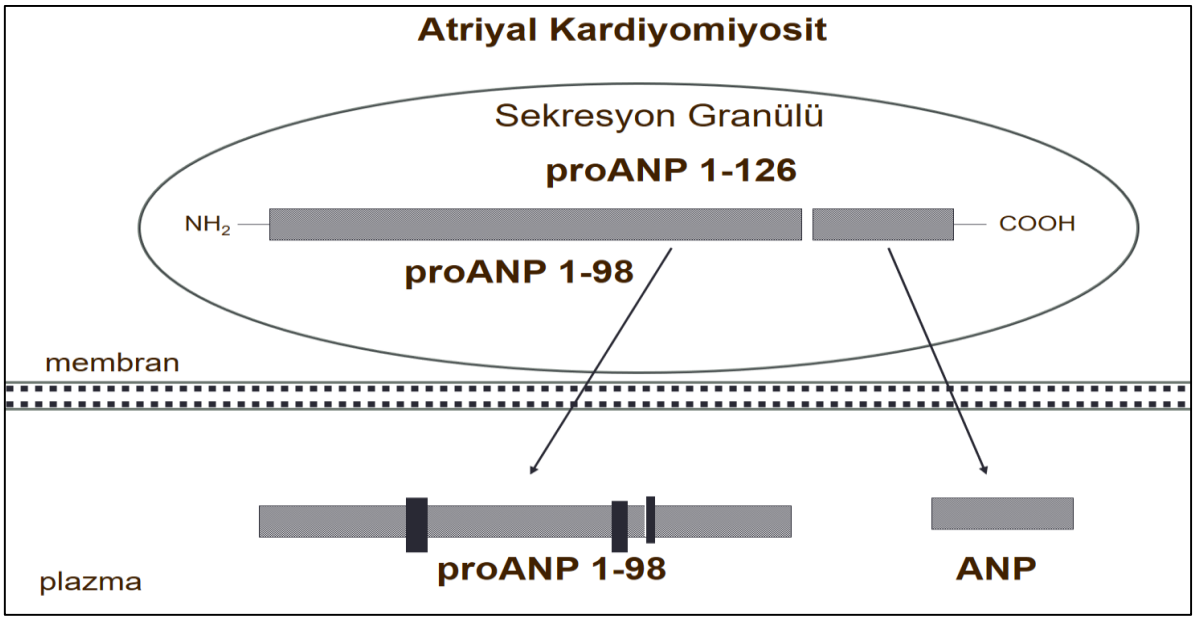
Sporcularda ve genç sağlıklı bireylerde, istirahat halindeki natriüretik peptid konsantrasyonlarının artmadığı ancak yorucu dayanıklılık egzersizinin natriüretik peptid sekresyonunu belirgin şekilde artırdığı belirtilmiştir. Ancak bu artışın miyokard iskemisi gibi kalp hastalıkları olan hastalarda tespit edildiği gibi miyokard hasarını temsil etmediği rapor edilmiştir (72).




**Şekil 6. Natriüretik peptid reseptörleri.** **NPR-A:** Natriüretik peptid reseptörü-A; **NPR-B:** Natriüretik peptid reseptörü-B; **NPR-C**: Natriüretik peptid reseptörü-C; **GTP:** Guanozin trifosfat**; cGMP:** Siklik guanozin monofosfat**.**

**Atrial natriüretik peptid:** Atrial kardiyomiyositlerde 126 aminoasitten oluşan bir prohormon olarak depolanır. ANP'nin prohormon hali granüllerde depolanır ve aktif olmayan terminal kısma ve biyolojik olarak aktif hormona ayrılır (Şekil 7). Büyük kısım amino-terminal

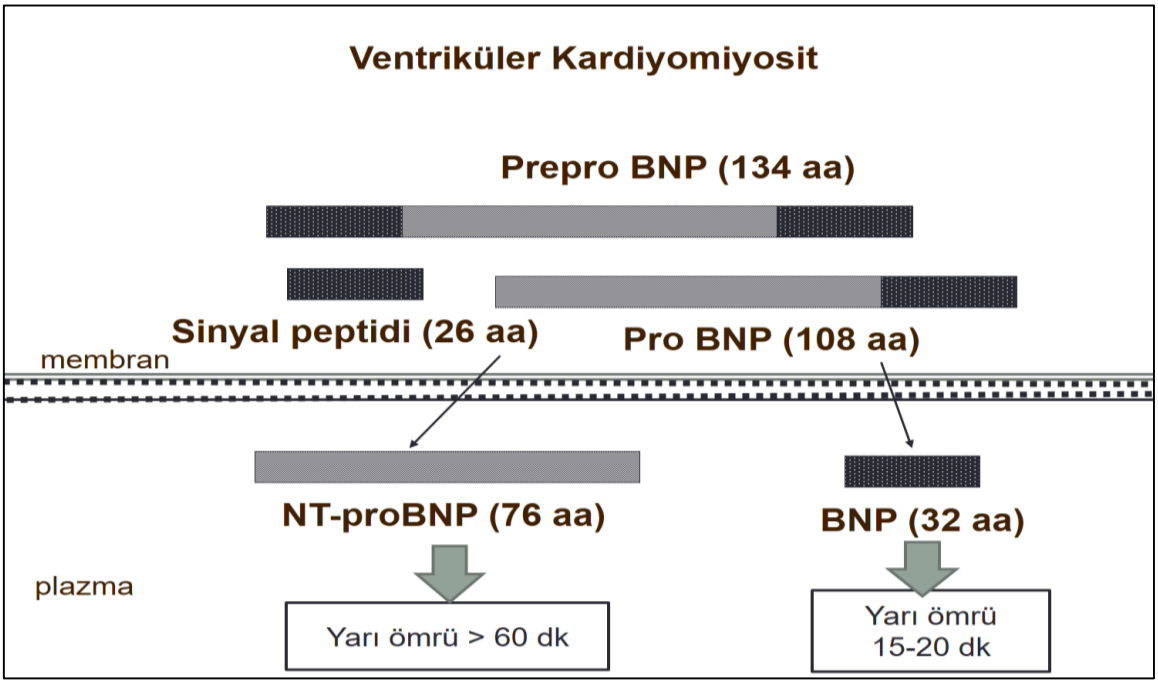
uç, küçük kısım karboksi-terminal uçtur (73). ANP'nin gen ekspresyonu en fazla atriyumda gerçekleşmektedir. Ventriküllerde ise oldukça az miktarlardadır (74). ANP'nin atriyumun gerilmesi ile sekresyonu protein kinaz C, hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ve G-proteinler ile düzenlenir. Aynı zamanda anjiyotensin II, katekolaminler, prostaglandinler ve endotelinler de dahil olmak üzere humoral maddeler tarafından da kontrol edilir (75). Sağlıklı insanlarda, ANP'nin plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 2-3 dakika arasındadır (76). ANP'nin vücut sıvısı kontrolü ile ilgili etkileri, hipotansiyon, santral renal hiperfiltrasyon, venöz basınçta azalma, diüretik/natriüretik, renin sistem inhibisyonu, sempatik ton inhibisyonu, aldosteron sekresyonunun inhibisyonu ve sıvı hacminin yeniden düzenlenmesini içerir (59). ANP egzersiz sırasında ve hemen sonrasında yükselir. Egzersiz sırasında atriyal natriüretik peptid salınımı için baskın uyarıcının atriyal basınçlardaki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir (77). ANP ve N-terminal parça dolaşıma egzositozla salgılanır. ANP'nin serbestlenmesi kardiyak duvar gerilimi yaratan egzersiz gibi durumlarda uyarılır (78).




**Şekil 7. Atrial natriüretik peptidin salgılanması. ANP:** Atrial natriüretik peptid.

**B tipi natriüretik peptid:** İlk olarak Sudoh ve ark. (79) tarafından domuz beyni özlerinden izole edilmiş, 32 amino asit dizisine sahip peptittir (Şekil 8). BNP insan kalbinde olgun bir hormon olarak depolanır. Kardiyomiyositler, bir sinyal peptidine ve bir propeptide (proBNP; 108 amino asit) bölünen bir pre-propeptit (pre-proBNP; 134 amino asit) sentezler. Kardiyomiyositlerden salgılanması sırasında proBNP, C-terminal parçaya ve biyolojik olarak aktif olmayan N-terminal parçaya (NT-proBNP; 76 amino asit) karşılık gelen fizyolojik olarak

aktif BNP'ye (32 amino asit) ayrılır (80). BNP'nin ana salgı ve sentez yeri kardiyak dokuda bulunan ventriküler miyositlerdir. Ancak insanlarda BNP'nin atriyal doku konsantrasyonu, ventriküllerinkinden çok daha yüksek olmasına rağmen atrial ANP konsantrasyonundan düşüktür (81). Kalbin ventriküler atriyumlarından BNP'nin sürekli salınması, cinsiyetten bağımsız olarak ancak yaşla belirgin şekilde artan plazma konsantrasyonları üretir. Çeşitli kalp ve böbrek hastalıklarında plazma BNP düzeyinde büyük artışlar görülmektedir. Plazma BNP ve NT-proBNP, klinik uygulamada kalp yetmezliği tanısı ve prognozu için faydalı biyobelirteçler haline gelmiştir (59). Kalp yetmezliği olan hastalarda egzersizin BNP ve NT-proBNP üzerindeki etkilerini inceleyen araştırmalara göre aerobik ve direnç egzersizinin natriüretik peptidler üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu ve BNP seviyelerinin azaldığını rapor etmişlerdir (72).



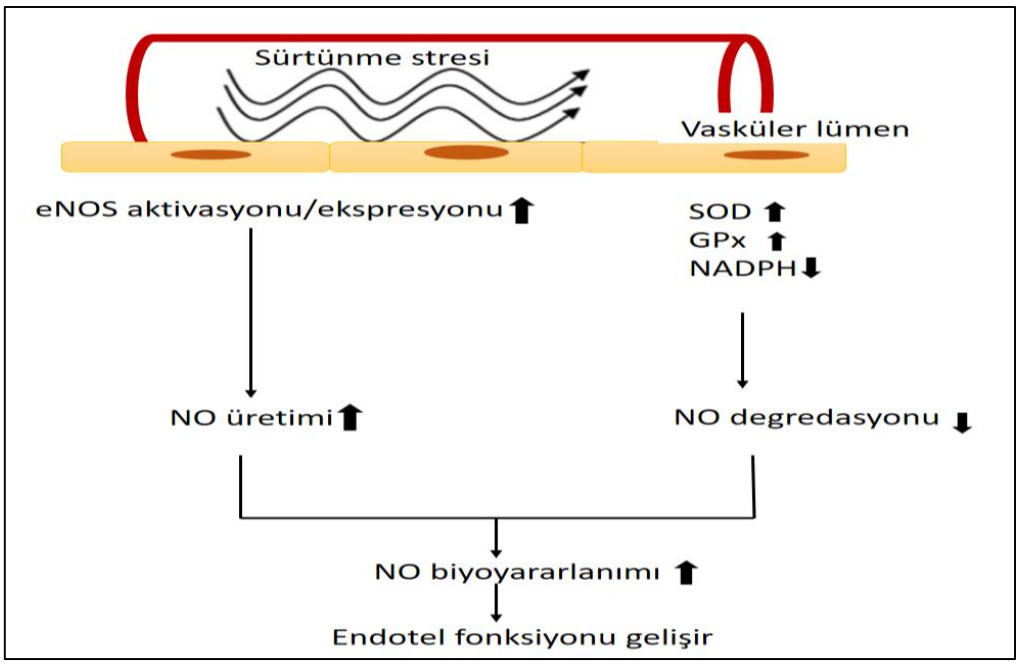

**Şekil 8. B tipi natriüretik peptidin salgılanması. BNP:** B tipi natriüretik peptid.

**C tipi natriüretik peptid:** İnsanlarda, CNP'yi kodlayan NPPC geni, kromozom 2'nin uzun koluna yerleştirilmiştir (59). 126 amino asitten oluşan pre-proCNP, geniş bir homolojiye sahip 23 amino asit sinyal peptidi içerir. proCNP'nin, CNP ve NT-proCNP'ye bölünmesi hücre içi gerçekleşir ve furin bu işlem için kritik bir enzimdir. Biyoaktif CNP'ler, aynı proCNP'den kaynaklanan ve dolayısıyla aynı halka yapılarını içeren 22 ve 53 amino asitten (CNP-22 ve CNP-53) oluşan iki form içerir. CNP-22'yi oluşturan ayrılmalar ardışık olarak meydana gelmekle birlikte, CNP-53, CNP-22'nin oluşturulduğu substrattır (82). Hiçbir CNP formu, ANP ve BNP'nin biyolojik aktivitesinin çoğu için gerekli olan C-terminali kuyruğuna sahip değildir.

CNP’nin her iki formu da ağırlıklı olarak otokrin ve parakrin tarzında etki eder ve konvektif taşınma sonrası sistemik etkiler yapan hormonlar yerine yerel düzenlemeye katkıda bulunurlar (59). İn vitro olarak yapılan çalışma sonucuna göre CNP, NPR-C aracılı sinyalleşme yoluyla arteriyel düz kas hücrelerini hiperpolarize eder ve spesifik koşullar altında endotel kaynaklı hiperpolarizasyonun bir aracısı olduğu düşünülmektedir (83). Bununla birlikte endotel hücrelerinde sentezlenen in vivo CNP'nin, arteriyel kan basıncının düzenlenmesinde rol oynadığı, akut vazodilatör etkilere aracılık ettiği bilinmektedir (59). CNP ve spesifik reseptörü NPR-B'nin kardiyovasküler sistem ve endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını gösteren birçok çalışma öne sürülmüştür (84).

**Nitrik oksit:** Endotel hücrelerinde amino asit olan L-arjinden, kalsiyum-kalmoduline bağımlı eNOS tarafından sürekli olarak üretilen lipitte çözünür bir gazdır (85). NO, kan akımındaki artışa yanıt olarak vasküler endotelyumdan salınan güçlü bir vazodilatördür. NO'nın aksine, ET-1 ise genellikle bozulmuş vasküler endotel fonksiyon ile ilişkili NO’in azalmasına katkıda bulunan bir vazokonstriktör moleküldür (86). NO sentezi ve endotelden salınım için temel fizyolojik uyarının reseptöre bağımlı olmayan bir mekanizma ile damar yüzeyinde akan kanın uygulamış olduğu sürtünme stresidir (87). Yapılan çalışmalar egzersizin eNOS protein ekspresyonu ve fosforilasyonunu arttırarak endotel fonksiyonunu iyileştirebileceğini göstermektedir. NO’in vazodilatör fonksiyonundaki artma sağlıklı bireylerde daha az görülebilmektedir. Egzersiz ile birlikte sürtünme stresi artmakta ve bunun sonucunda NO'nin biyoyararlanımı artmaktadır (88). eNOS’un çoğunlukla endotel hücrelerinde, kalp miyositlerinde, trombositlerde, nöronlarda, plasentada ve böbrek tübüler epitel hücrelerinde eksprese edildiği tespit edilmiştir (89). eNOS aktivitesi, hücre içi kalsiyum ve fosforilasyon seviyeleri ile düzenlenir. Vasküler endotel, insülin, leptin, bradikinin, noradrenalin, serotonin, vasküler endotel büyüme faktörü, ve sürtünme stresi gibi değişikliklere cevap verebilen iyon kanalları içerir. Belirli bir iyon kanalının açılması, hücre içi kalsiyumun yükselmesine neden olur ve bu da NO oluşturmak için eNOS'u aktive eder. Bununla birlikte, eNOS ayrıca fosforilasyon seviyesiyle de aktive edilebilir. Bu aktivasyon, enzimin birkaç serin (Ser), treonin (Thr) ve tirozin (Tyr) üzerinde fosforilasyonuna aracılık eder (89, 90). Ser1177'nin fosforilasyonu, redüktaz bölgesi içindeki elektron akışını uyarır ve enzimin kalsiyum duyarlılığını arttırır. Ser1177’nin fosforilasyonundan sürtünme streside sorumludur (91). Düzenli egzersiz, sürtünme stresine bağlı üretimi ve NO salınımını arttırır. Aynı zamanda, NO biyoyararlanımının artmasına sebep olan antioksidan savunma mekanizmalarının yukarı regülasyonuyla NO inaktivasyonunu azaltır (92). İnsanlarda, yüksek yoğunluklu tek set akut

egzersizin, FMD ile egzersizden hemen sonra değerlendirilmesi sonucu geçici endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (93). NO biyoyararlanımı, kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisinde önemli bir rol oynar ve endotel hücrelerinde azalması kesin olarak kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan endotel disfonksiyon ile ilişkilidir (94). Şekil 9'da gösterildiği gibi, egzersiz ile eNOS aktivitesinin artması, dolayısıyla NO üretiminin arttırılması ve antioksidan enzimlerin, superoksit dismutazın ve glutatyon peroksidazın artması ve lökositlerdeki nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-oksidaz aktivitesinin azalması, böylece NO bozulmasını azaltır endotel fonksiyonu gelişir (95).




**Şekil 9. Egzersizin endotel fonksiyonunu geliştirmesi. NO:** Nitrik oksit**; SOD:** superoksit dismutaz**; GPx:** Glutatyon peroksidaz**; NADPH:** Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-oksidaz (95).

Endotel sürekli olarak damar anatomisine ve kan akışının viskoz sürüklenmesine bağlı olarak büyüklük ve yönleri değişen hemodinamik kuvvetlere maruz kalır. Arteriyel duvarı etkileyen kan akımına bağlı kuvvetler dik ve paralel olmak üzere ikiye ayrılır. Bu şekilde endotel yüzeyinde kayma gerilimi uygulayan sürtünme kuvveti oluştururlar (96, 97). Bu süreç endotelden NO üretimi için önemli bir uyarıcıdır ayrıca vasküler yeniden şekillenme ve kan damarı oluşumunun uyarılmasında rol oynar (98). Vasküler laminer kayma gerilimi egzersiz sırasında artar ve eNOS, mRNA ve protein ekspresyon seviyeleri yükselir (92). Ayrıca, laminer sürtünme stresinin süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi diğer enzimleri de düzenleyebildiği bilinmektedir (99). Egzersiz nedeniyle oluşan laminer sürtünme stresinin baskın bir antioksidan etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (100).

### Vazokontrüktör Bir Belirteç Olan Endotelin-1

ET-1 domuz aort endotel hücrelerinde bulunan vazokonstrüktör bir molekül olarak tanımlanan, EDN1 geninin 21 amino asitlik peptid ürünüdür (101). ET-1, endotel hücreleri tarafından salgılanmaktadır. ET-1 spesifik reseptörleri olan $ET_A$ ve $ET_B$ aracılığı ile farklı etkiler göstermektedir. $ET_A$ reseptörleri aracılığı ile ağırlıklı olarak vasküler düz kas hücreleri üzerinde parakrin etki göstererek uzun süreli ve güçlü vazokonstriktif bir etkiye sebep olmaktadır. ET-1'in endotel hücrelerinde $ET_B$ reseptörlerine otokrin bağlanmasıyla ise NO'in salınımı yoluyla vazodilasyon yaratmaktadır. $ET_B$ reseptörleri ET-1'in dolaşımdan temizlenmesinde görev alır (102). ET-1 insan kardiyovasküler sistemindeki en güçlü vazokonstriktördür ve uzun süreli etkilere sahiptir. ET-1 vazokonstriksiyon, inflamasyon, vasküler ve kardiyak hipertrofi, kardiyovasküler hastalığın gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunur (103). Farklı yaş gruplarına sahip sağlıklı kadınların ventilatuar eşiklerinin % 80'inde yapmış oldukları düzenli aerobik egzersiz sonrasında ET-1 düzeyininin azaldığı bulunmuştur (104). İnsanlarda aerobik egzersizin NO üretiminde bir artışa ET-1 üretiminde bir azalmaya neden olduğu, bunun da kardiyovasküler sistem üzerinde vazodilatatör ve anti-aterosklerotik etkiler meydana getirdiği gösterilmiştir. Hücre kültürlerinde ANP'nin, ET-1 üretimini etkili bir şekilde azalttığı da bildirilmiştir (105).

## VASKÜLER İŞLEVE ADİPONEKTİNİN ETKİSİ

Adipoz doku insan vücudunda homeostazda önemli etkilere sahip birçok adipokini salgılayan endokrin bir organdır (106). Adiponektin, parakrin, otokrin, ve endokrin sinyalleme mekanizmaları yoluyla çeşitli dokuların spesifik reseptörlerine etki eden adipositler tarafından üretilen bir sitokindir. Ayrıca adiponektin, iskelet kası, karaciğer gibi glukoz ve lipid metabolizmasında yer alan periferik dokular üzerinde etki yaparak metabolik faaliyetlerde önemli bir patofizyolojik rol oynar (107). Kardiovasküler sistem üzerinde antioksidan, anti-enflamatuar, anti-apoptotik rollerinin yanı sıra endotel fonksiyonunu koruyucu (108) etkiye de sahiptir (109, 110). Peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama, adiposit farklılaşmasının ana düzenleyicisidir. İnsanlarda adiponektin ekspresyonunu ve salgılanmasını yukarı yönde düzenlemektedir (111). Biyolojik etkilerini entegral membran reseptörleri adiponektin reseptör 1 (AdipoR1) ve adiponektin reseptör 2 (AdipoR2) yoluyla gerçekleştirir. AdipoR1 reseptörleri aracılığıyla etki eden adiponektin, yağ asidi oksidasyonunu düzenlerken, insülin duyarlılaştırıcı özellikler uygulayan kalsiyum/kalmodulin bağımlı kinaz ve adenozin monofosfat ektive edici protein kinazı aktive etmek için hücre içi kalsiyum akışını teşvik eder. AdipoR2 reseptörleri aracılığı ile etki eden adiponektin, peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama ligandlarının

üretiminin artmasına neden olur (112). Ayrıca T-cadherin adiponektini bağlayan bir yüzey molekülüdür. Ancak T-cadherin için işlevsel bir hücre içi alan tanımlanamadığından, adiponektin reseptörü olarak davranıp davranamayacağı ve adiponektin bağlayıcı protein olarak hareket edip edemediği açık değildir (112). T cadherin, kardiyomiyositlerde, endotel hücrelerinde ve vasküler düz kas hücrelerinde eksprese edilir. Göç, proliferasyon ve sağ kalımı düzenlediği bildirilmiştir (113). Farelerde yapılan bir çalışmada adiponektinin kardiyoprotektif etkilerinin T-cadherinin varlığında gerçekleştiği gösterilmiştir (114). İnsan adipoz dokusunda yapılan bir çalışmada; ANP ve BNP'nin kardiyomiyositlerde adiponektin üretimini arttırdığı ortaya konmuştur (115). Adiponektinin büyük bir çoğunluğu adipositler tarafından üretilir ve en çok bulunan adipokindir (116). İnsanlarda adiponektin ekspresyonu ve salgısını tümor nekroz faktör α (117) ve C reaktif protein (118) gibi pro-enflamatuar moleküller ve bazı ROS'i negatif yönde etkilemektedir (119). Adiponektin ekspresyonu sirkadiyen bir ritim sergiler, dolaşımdaki seviyesi öğleden sonraki ilk saatlerde en yüksek düzeyine ulaşır (120). Ayrıca adiponektin düzeyi yorumlanırken altta yatan kardiovasküler hastalık ve enfeksiyon durumuna, BNP seviyelesine dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştir (109). Adiponektinin endotel hücrelerinde ve monositlerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Adiponektinin vazodilasyon aktivitesi, monosit yapışmasının yanı sıra ROS üretiminin inhibisyonu ile endotel fonksiyonunu etkiler (121). Endotel hücre kültürlerinde yapılan bir çalışma sonucunda elde edilen verilerde adiponektinin, kısmen PI3 kinaz/Akt aracılı fosforilasyon ile (122) eNOS aktivasyonunu ve dolayısıyla NO üretimini uyardığı gösterilmiştir (123). Adiponektin, obeziteye bağlı kalp hastalıklarının gelişmesine karşı koruyucu bir sitokindir. Aynı zamanda adipoz ile kardiyovasküler dokular arasında moleküler bir bağdır (106).

## VASKÜLER İŞLEVE LEPTİNİN ETKİSİ

Leptin, adipoz doku kütlesinin homeostatik kontrolünü sağlayan negatif geri bildirim döngüsünde afferent bir sinyal olarak işlev gören bir yağ dokusu hormonudur (124). Özellikle beyaz adipoz doku tarafından sentezlenir. Endokrin fonksiyonu düzenleme, enflamatuar ve immün yanıt oluşturma ve anjiyogenez dahil çeşitli fizyolojik ve metabolik fonksiyonlarda yer almaktadır. Ek olarak, leptin, D-glukoz ve yağ asitleri metabolizmasının modülasyonu nedeniyle insülin sentez ve yanıtında önemlidir. Ayrıca leptinin konsantrasyonu, yağ dokusu ile doğrudan orantılıdır (125). Leptinin, esas olarak adipositler tarafından üretildiği belirtilmiş olmasına rağmen kalpte de eksprese edildiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca insanlarda kalp yetmezliğinde lokal olarak leptinin aşırı ekspresyonu bildirilmiştir. Leptin reseptörleride

kardiyovasküler hücrelerde eksprese edilir ve leptinin, kardiyomiyosit hipertrofisini, endotel proliferasyonunu ve anjiyogenezi teşvik ettiği gösterilmiştir (126).

Serum leptin düzeyinin artması, inme, kronik kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüsü, koroner kalp hastalığı ve sol kalp hipertrofisi dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Leptinin, damarlar üzerinde doğrudan vazodilatör etkilere sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Leptin, endotel hücrelerinden NO salınımını uyarır ve aorttın gevşemesini sağlar (127).

## VASKÜLER ENDOTELİN AKIM ARACILI DİLATASYON İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Vasküler endotelde meydana gelen kan akışındaki artış sonucu sürtünme stresinin (*shear strees)* artmasına damarın gevşemeyle cevap verdiği endotel bağımlı bir süreç olarak tanımlanır. Bu fizyolojik cevap ilk olarak Scretzenmayer tarafından 1933 yılında tarif edilmiştir (128). FMD, asemptomatik ve kardiovasküler hastalığı olan bireylerde kardiovasküler olayları öngörmektedir. Endotel ve vasküler fonksiyonların fizyolojisini değiştiren mekanizmaların anlaşılmasını geliştirmek için kullanılan önemli bir yöntemdir (129). Günümüzde in vivo endotel fonksiyonunu incelemek için en yaygın olarak kullanılan teknik brakial arterin akış aracılı dilatasyonudur. Celermajer ve ark. ilk olarak 1992 yılında vasküler fonksiyonu değerlendirmek için non-invaziv ultrason temelli bu yöntemi kullanmışlardır (130, 131). FMD değeri, rekatif hiperemi sırasında taban çizgisi değerinden pik damar çapındaki yüzde değişim olarak ifade edilir (132). FMD ölçümü sırasında geçici bir süre kan akımının kesilmesiyle reaktif hiperemi oluşturulur. Bu durum kan akımında akut bir artışa ve vazodilatasyona sebep olur. Damarın uzun eksenine paralel olarak uygulanan bu kuvvet laminar akımda hiperemiyle sonuçlanır (133). Endotel fonksiyonu FMD ile uygun tekniklerle değerlendirildiğinde eNOS biyoyararlanımı hakkında önemli bilgiler vermektedir (134). FMD'ye ağırlıklı olarak NO aracılık etmektedir (135). Endotel, sürtünme stresindeki değişiklikleri algılayan, dilatatör faktörlerin salgılanmasını değiştiren mekanik bir transdüktördür (128). Endotel hücre membranı sürtünme stresine cevap olarak açılan, kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları gibi özel iyon kanalları içerirler (136-138). Potasyum kanalının açılmasıyla endotel hücresi hiperpolarize olur ve kalsiyum girişi için itici kuvvet oluşur. Kalsiyum endotel NO sentezini aktive eder. NO üretimi de FMD'ye sebep olur (139). Endotel hücresinde luminal mekanoreseptörler tarafından iletilen sürtünme stresi farklı yolla NO üretimini başlatır. Akut yanıt olarak iyon kanallarının açılmasıyla hücre içi kalsiyum seviyesinin artması, dakikalar sonra serin/treonin protein kinaz yoluyla eNOS'un aktivitesinin arttırılması, saatler sonra ise

eNOS geni transkripsiyonu aktive edilir ve NO oluşumunda sürekli artışlara neden olur (42, 140).

FMD sadece NO oluşumuna bağlı değildir. Vasküler düz kasın NO için duyarlılığına ve NO inaktivasyonuna da bağlıdır. Düzenli egzersiz yapmak eNOS'un yukarı regülasyonunu uyarır (141). eNOS'un endometin ile bloke edildiği farelerde, sürtünme stresine arterin dilatasyonla cevap verdiği gösterilmiştir. FMD'ye endotelden türetilmiş prostanoidlerin aracılık ettiği belirtilmiştir (142). Mikrodamarlarda ve hücre kültürlerinde yapılan çalışmalar sonucunda sürtünme stresinin artmasına karşılık olarak NO, prostaglandin (143), endotelin (144), endotelden türetilmiş hiperpolarize edici faktör (145), asetilkolin olmak üzere farklı faktörlerin etki ettiği rapor edilmiştir (146). Hücre dışı kalsiyum ve sodyumun azalmasıyla FMD de azalma meydana gelir (147), magnezyum ise FMD yanıtlarını iyileştirir (148). Aşırı kilolu ve obez yetişkinlerde yapılan bir meta analiz sonucuna göre; yüksek yoğunluklu egzersizin FMD'yi değiştirmediğini orta yoğunluklu egzersizin ise orta düzeyde etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca çalışmada egzersizin aşırı kilolu ve obez yetişkinlerde endotel fonksiyonun geliştirebildiğini ve egzersizin etkisinin, egzersizin farklı özelliklerine ve katılımcıların demografik özelliklerine bağlı olabileceği belirtilmiştir (149). Yapılan başka bir meta-analiz sonucuna göre ise FMD'de % 1'lik bir azalmanın ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalık riskinde % 8'lik bir artış ile sonuçlanabileceğini bildirmişlerdir (150).

# GEREÇ VE YÖNTEMLER

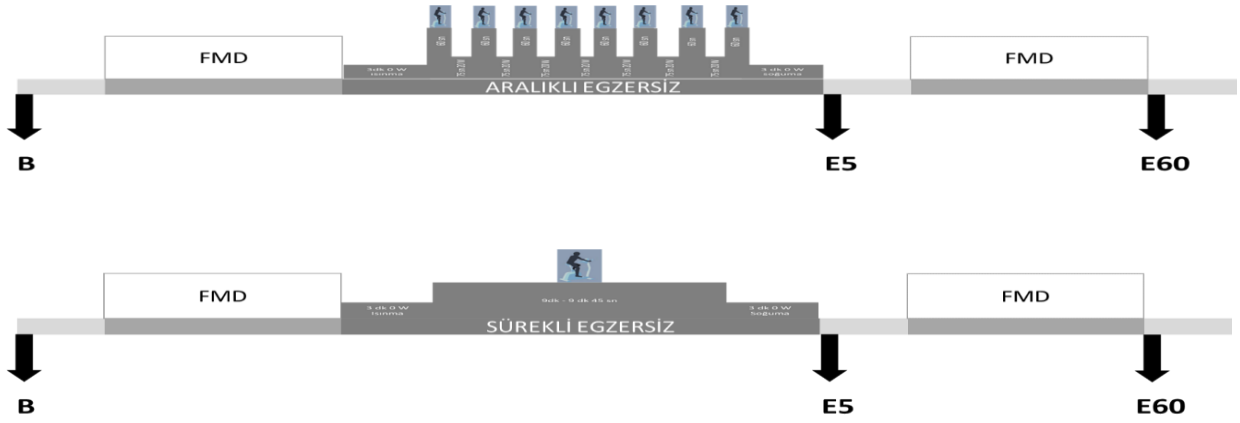
## ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışmaya 18-24 yaş arası sağlıklı, gönüllü 12 genç erişkin erkek katıldı. Gönüllü olmayı kabul eden katılımcılara öncelikle çalışmanın amacı ve çalışma süreci detaylı biçimde anlatıldı ve tıbbi özgeçmişleri alındı. Katılımcıların bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu deneysel süreç öncesinde incelemeleri istendi ve soru sormaları için yeterli süre tanındı. Gönüllü olmayı kabul eden tüm katılımcıların yazılı onamları alındı. Çalışmanın dışlama kriterleri olarak, aile öyküsünde (anne ya da babasında) 55 yaş altında geçirilmiş kalp hastalığı olması, elektrokardiyografik değerlendirmede herhangi bir patolojiye (aritmi, uzun QT intervali, aritmi,vb.) rastlanması, hipertansiyon, herhangi bir kalp hastalığı (hipertrofik kardiyomiyopati, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği vb.) belirtisi olması, kas iskelet sistemi hastalığı olması, kronik renal hastalık tanısı ya da şüphesi olması, sigara kullanılması veya düzenli ilaç kullanılması (antipsikotik, glukokortikoid, antihipertansif, bronkodilatatör vb.) kabul edildi.

Bu çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan TÜTF-BAEK 2018/111 onay tarih ve 05/22 karar numarası ile etik onay alınmıştır (Ek 1). Ayrıca bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (TÜBAP 2018-100). Çalışmanın deneysel aşamaları Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Spor Fizyolojisi Laboratuvarı'nda, görüntüleme aşamaları Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji Bölümünde gerçekleştirilmiştir.

**Çalışmanın Deneysel Tasarımı**

Bu çalışmada yer alan tüm katılımcılar deneysel süreç boyunca egzersiz fizyolojisi laboratuvarını üç kez ziyaret ettiler. Egzersiz protokolü ve ölçümler Şekil 10'da gösterilmiştir. Katılımcıların ilk ziyaretlerinde, egzersiz testi sırasında güvenliklerini sağlayabilmek ve çalışma sonuçlarını değerlendirmede farklılık oluşmasını önlemek için anamnez ve fizik muayeneleri yapıldı. Katılımcıların antrenman durumu veya sedanter olup olmadıkları bir sporcu değerlendirme formu yardımıyla belirlendi. Sporcu değerlendirme formuna göre ortalama olarak katılımcılar haftada en az 4 gün 4 saat spor yapmaktaydı. Kardiopulmoner egzersiz testi öncesinde antropometrik (boy, kilo, vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut ağırlığı, total vücut suyu) ve hemodinamik ölçümler (kan basıncı ve nabız ölçümü) yapıldı. Boy ölçümü ayakta ve ayakkabıları çıkarıldıktan sonra belirlendi (stadiometer, Seca 220, Hamburg, Germany). Kilo, vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut ağırlığı biyoempedans yöntemi ile ölçüldü (Tanita BC-418MA, Tokyo, Japan). Katılımcıların ilk ziyaret gününde istirahat kan basıncı ve nabız ölçümü yapıldı. Sonrasında tüm katılımcılara pik oksijen tüketimi ($VO_2$ pik) ve anaerobik eşik belirlenmesi için kardiopulmoner egzersiz testi uygulandı. Katılımcıların ikinci ziyaretlerinde orta yoğunluklu aralıklı egzersiz, üçüncü ziyaretlerinde ise orta yoğunluklu sürekli egzersiz yapmaları sağlandı. Sürekli ve aralıklı egzersizlerin yoğunluğu kardiopulmoner egzersiz testi sonucuna göre belirlenen anaerobik eşik değerinde her katılımcı için ayrı ayrı belirlendi. Katılımcılardan aralıklı ve sürekli egzersizlerin öncesinde ve egzersiz bittikten sonra 5 dakika ve 60 dakika sonra olmak üzere üç kez venöz kan örnekleri toplandı. Tüm katılımcılara her iki egzersiz protokolü öncesi istirahat durumunda ve egzersiz bittikten sonraki 30. dakikada FMD değerlendirmesi yapıldı.




**Şekil 10. Egzersiz protokolü ve ölçümler. B:** Bazal; **E5:** Egzersizden sonraki 5. dakikada ikinci kan örneği; **E60:** Egzersiz sonrası 60. dakikada üçüncü kan örneği; **FMD:** Akım aracılı dilatasyon.

**Pik Oksijen Tüketimi ve Anaerobik Eşiğin Belirlenmesi**

Katılımcıların pik oksijen tüketim düzeyi ve anaerobik eşik değerleri metabolik analizör (Cortex Metalyzer 3B, Leipzig, Almanya) kullanılarak belirlendi. Kardiyopulmoner egzersiz testi süresinin 8-12 dakika arasında tutulmasını sağlamak amacıyla, test protokolünde 2 dk'da bir iş yükünün 25 Watt (W) arttığı bir protokol uygulandı (151). Anaerobik eşik V-slope metoduna göre belirlendi (152). Belirlenen anaerobik eşik değeri kullanılarak egzersizlerin yoğunluğu tespit edildi.

Kardiyovasküler egzersiz testi sırasında katılımcılar bir maske yardımıyla soluk alıp verdiler. Test sırasında 12 derivasyonlu gerçek zamanlı elektrokardiyografi monitörü (Norav PC ECG 1200-HR-T, Wiesbaden, Almanya) ile tüm katılımcılar izlendi. Her test öncesinde ortamın nem oranı ve sıcaklığı kayıt edildi ve gaz analizörü atmosfer havası % 15 $O_2$, % 5 $CO_2$ karışım gazı kullanılarak kalibre edildi. Ventilasyon hacmini ölçmede kullanılan kalibrasyon ise 3 litrelik standard kalibrasyon şırıngası ile yapıldı. Kardiyopulmoner egzersiz testi esnasında EKG, solunum ve gaz analizleri ile ilgili değişkenler her nefeste (bread by bread) ölçülerek kayıt edildi. Yazılım tarafından monitörize edilen veriler test süresince sürekli olarak izlendi. Test süresince kan basıncı, egzersize uyarlanmış bir monitörle (Tango Stres Testi BP Monitörü; Suntech Medical Instruments, Raleigh, North Carolina) düzenli olarak ölçüldü.

Kişiye testi istediği anda sonlandırabileceği ve sonlandırması için yapması gerekenler ayrıntıları ile anlatıldı. Test sırasında katılımcıların maksimal efor kapasitesine ulaşmalarını sağlayabilmek amacıyla sözel motivasyon sağlandı. Kardiyopulmoner egzersiz testi sırasında elde edilen $CO_2$ ve $O_2$ parsiyel basınçlarının ölçülüyor olması dakikada kullanılan oksijen miktarı ($VO_2$ mL/dak ya da mL/dak/kg olarak), üretilen karbondioksit miktarı ($VCO_2$ mL/dak ya da mL/dak/kg olarak) hesaplanabilmektedir. Birim zamanda çıkartılan $CO_2$ ile kullanılan $O_2$ oranı egzersiz sırasında kullanılan metabolitler ile metabolik yol hakkında bilgi vermektedir. Böylelikle katılımcıların anaerobik eşikleri ve pik oksijen alımları saptandı. Kardiyopumoner egzersiz testinde, kişinin efor kapasitesinin azalmaya başlamasının yanında standart test sonlandırma kriterleri esas alındı.

Maksimum oksijen kullanım kapasitesi belirleme kriteri olarak

1- Artan iş yüküne bağlı olarak $VO_2$ düzeyinde plato görülmesi

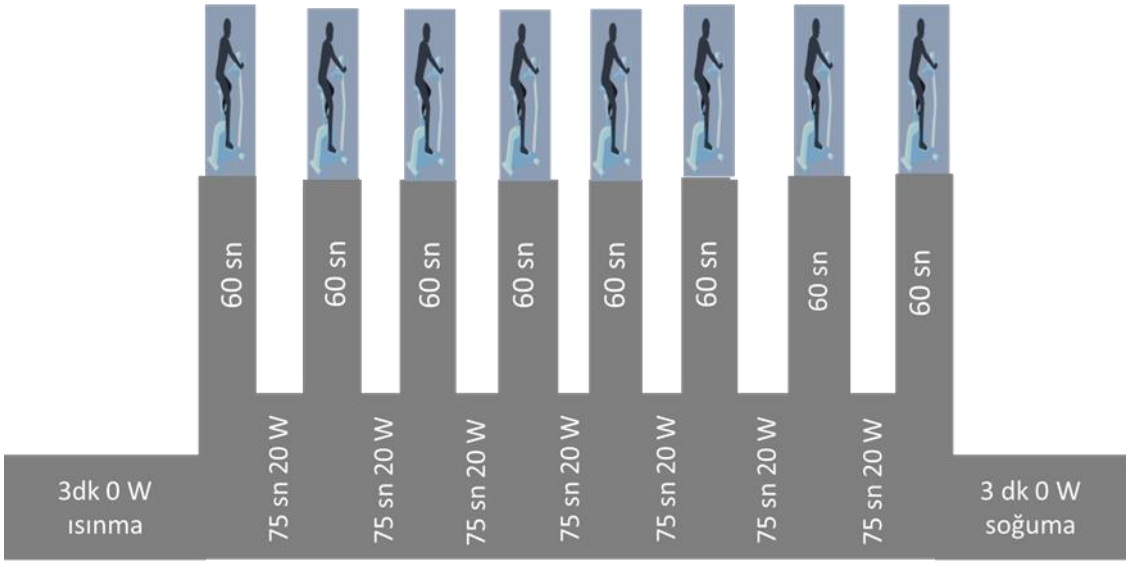
2- Maksimal respiratuvar değişim değerinin 1.1 in üzerinde olması

3- Maksimal kalp atım hızı (220-yaş) düzeyinin % 90'ına erişilmesi kabul edildi.

Tüm katılımcılardan yukarıdaki üç kriterden ikisini karşılaması beklendi.

**Orta Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz Protokolü**

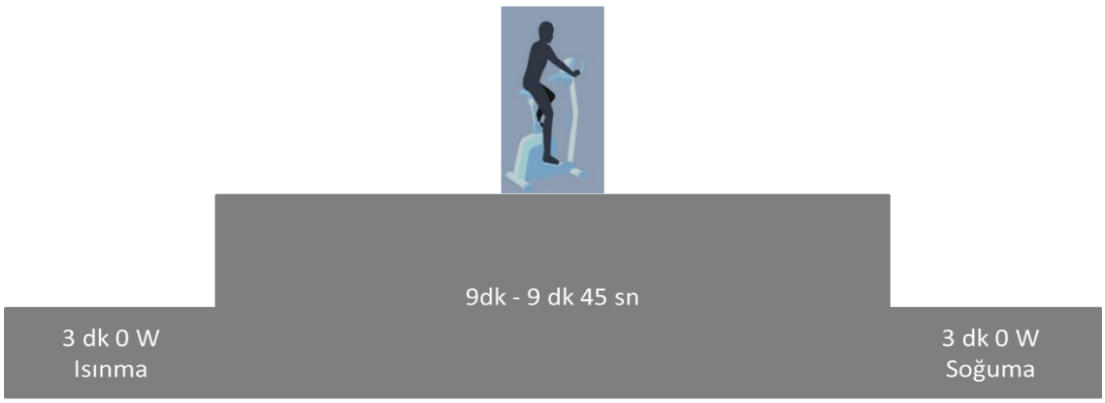
Spor fizyolojisi laboratuvarında bisiklet ergometre (Lode corival cpet, Netherlands) kullanılarak yapıldı. Egzersiz sırasında katılımcılardan kısa kollu ve rahat hareket edebilecekleri giysiler giymesi istendi. Katılımcılar için, $VO_2$ pik değerine göre uygun orta yoğunluklu egzersiz programının iş yükü belirlendi. Daha önce yapılan bir çalışmada maksimal gücün % 90'ı düzeyinde 1 dk'lık 8 yüklenmeden oluşan yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz uygulanmıştır (11). Bu çalışmada ise benzer aralıkta ancak orta yoğunlukta egzersiz programı kullanılmıştır. Katılımcılardan egzersiz sırasında 3 dk 0 Watt'ta ısınmayı takiben, 60 saniye 8 yüklenme, 75 saniye 20 Watt dinlenme periyotlarından oluşan bir egzersiz yapmaları istendi (60 sn aktivite, 75 sn aktif dinlenme döngülü). Bu belirtilen bölüm bir seansı oluşturdu (Şekil 11). Sekiz yüklenme tamamlandıktan sonra algılanan efor derecesini belirlemek için BORG skala skoru soruldu. Bu skala bireylerin egzersizin zorluk derecelerini kendilerinin belirlediği subjektif bir yöntemdir. Borg skalası 1970 yılında Gunnar Borg tarafından geliştirilmiştir (153). Skalada algılanan eforun zorluk derecelerine karşılık gelen ifadeler bulunmaktadır. Bu skala ile algılanan zorluk derecesi düzeyinin aerobik egzersizler için güvenilir ve geçerli olduğu bulunmuştur. Çalışmada Borg skalasının 1982 yılında geliştirilmiş olan yeni versiyonu BORG-CR 10 kullanılmıştır (154). Bu versiyonda zorluk değerleri 0'dan 10'a kadar olacak şekilde gösterilmiştir.




**Şekil 11. Orta yoğunluklu aralıklı egzersiz protokolü. W:** Watt.

**Orta Yoğunluklu Sürekli Egzersiz Protokolü**

Her katılımcı için anaerobik eşiğe göre belirlenen aralıklı egzersizdeki yoğunluğa eşdeğer olarak, orta yoğunluklu sürekli egzersizin yoğunluğu ve süresi belirlendi. Sürekli egzersizin süresi ve yoğunluğu (8 yüklenme x anaerobik eşik x süre) + (7 dinlenme x 20 Watt x süre)/ anaerobik eşik) şeklinde formülüze edildi. Belirlenen sürekli egzersiz süresince, katılımcılardan bu yüke karşı bisiklette pedal çevirmeleri istendi. Katılımcılara yüklenme periyodundan önce ve sonra üçer dakikalık ısınma ve soğuma (0 Watt) periyotları uygulandı. Tüm katılımcılar için sürekli egzersizin süresi en az 9 dk, en fazla 9 dk 45 sn arasında belirlendi (Şekil 12).




**Şekil 12. Orta yoğunluklu sürekli yüklenmeli egzersiz. W**: Watt.

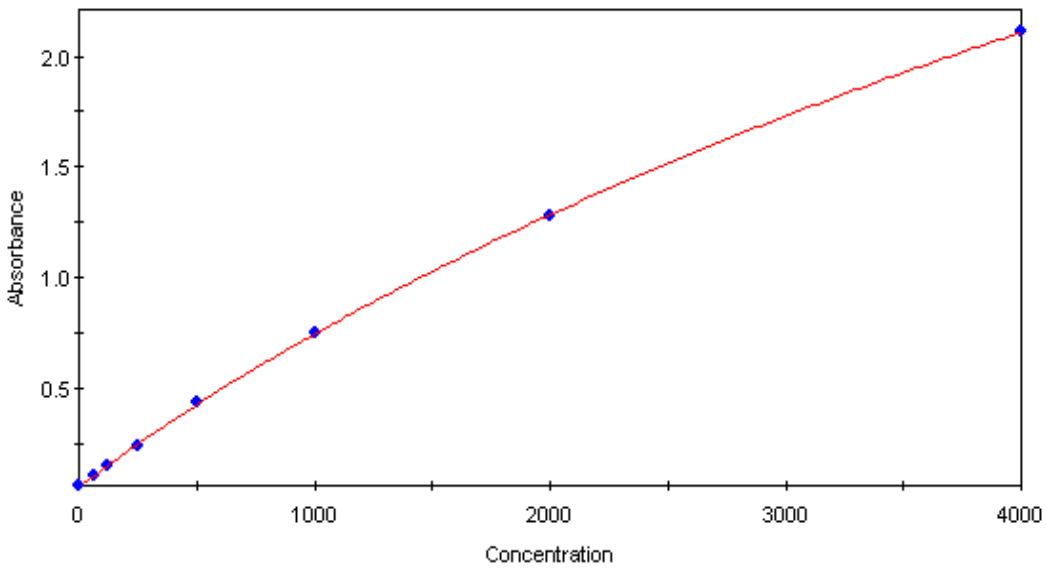
**Biyokimyasal Ölçümler**

Bu çalışmada venöz kan örnekleri antekübital vene yerleştirilen kanül aracılığıyla toplandı. İkinci ve üçüncü kan örneklerinin toplanması sırasında kanülde biriken kan atıldıktan sonra gerekli kan örnekleri alındı. Her iki egzersiz protokolü için de kanül tüm katılımcıların aynı koluna yerleştirildi. Katılımcılardan alınan vasküler ve metabolik parametreleri belirlemek için venöz kan örnekleri kullanıldı. Kanların bir kısmı soğuk santrifüje konularak dakikada 3000 devirle, 15 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum ependorf tüplere konularak –80°C'de muhafaza edildi.

Kan örneklerinin bir kısmı ise tam kan sayımı, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), trigliserid, kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HLD) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL), glukoz, insülin, potasyum, kalsiyum ve laktat parametrelerinin belirlenmesi için merkez laboratuvarda analiz edildi.

**NT-proANP Düzeyinin Ölçülmesi**

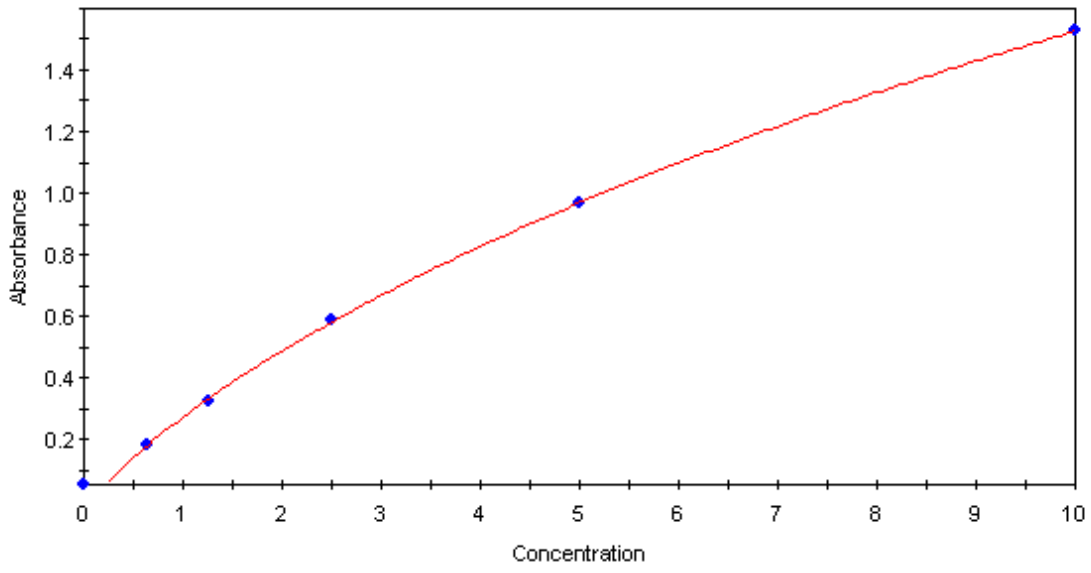
Serum örneklerinde NT-proANP düzeyinin değerlendirilmesi enzim linked immun sorbent assay (ELISA) yöntemi ile kit kullanılarak (Elabscience Cat. No: E-EL-H1848) yapıldı. Çalışma öncesinde -80°C'de muhafaza edilen serum örnekleri ve ayrıca kit prosedürüne uygun olarak muhafaza edilen tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Kit prosedüründe belirtildiği gibi serum örnekleri önce 1:1 kat dilue edildi. Serum ve standartlar hazırlanarak ilgili kuyucuklara 100 µL pipetlendi ve 37°C'de 90 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından kuyucuklardaki fazla çözelti uzaklaştırıldı ve kit prosedüründe belirtildiği üzere 100 kat dilüe edilen biotinlenmiş antikor 100 µL hacminde örnek ve standartlar olmak üzere tüm kuyucuklara pipetlendi, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 60 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından laboratuvarımızda bulunan otomatik plaka yıkama cihazı ile kitte belirtilen koşullarda 3 kez yıkama yapıldı. Prosedürde belirtildiği gibi 100 kat dilüe edilen HRP-Konjugat antikoru her kuyucuğa 100 µL olacak şekilde pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 30 dk inkübe edildi. Ardından otomatik plaka temizleyici ile kitte belirtilen koşullarda 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamanın ardından 90 µL substrat solüsyonu pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 15 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm'de ELISA reader cihazında absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 13'te verilmiştir.




**Şekil 13. NT-proANP düzeyinin standart çalışması regresyon grafiği**

**NT-proBNP Düzeyinin Ölçülmesi**

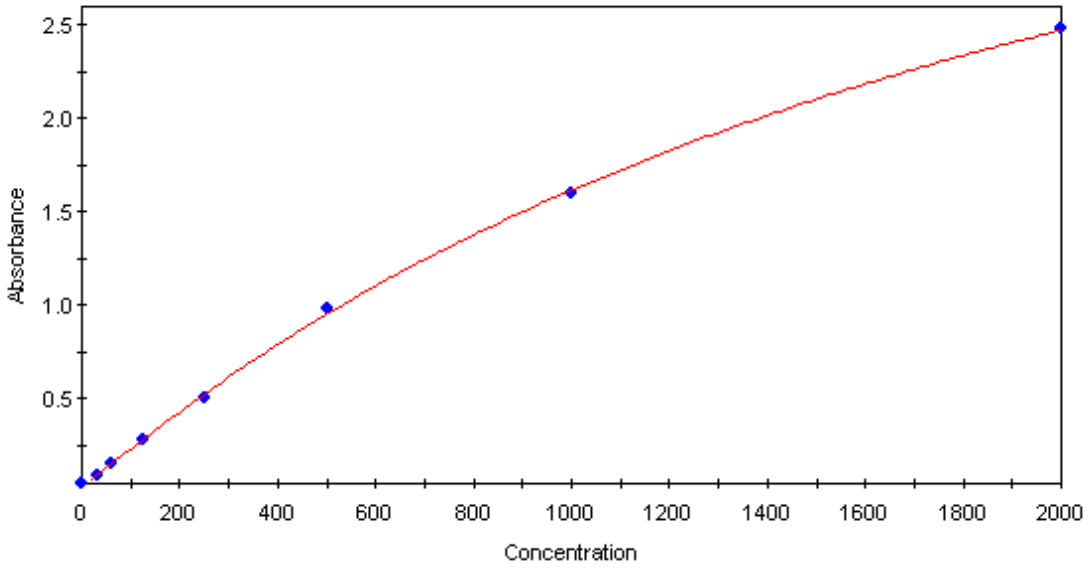
Serum örneklerinde NT-proBNP düzeyinin değerlendirilmesi ELISA yöntemi ile kit kullanılarak (Elabscience Cat. No: E E-EL-H0902) yapıldı. Çalışma öncesinde -80°C'de muhafaza edilen serum örnekleri ve ayrıca kit prosedürüne uygun olarak muhafaza edilen tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Kit prosedüründe belirtildiği gibi serum örnekleri önce 1:1 kat dilue edildi. Serum ve standartlar hazırlanarak ilgili kuyucuklara 100 µL pipetlendi ve 37°C'de 90 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından kuyucuklardaki fazla çözelti uzaklaştırıldı ve kit prosedüründe belirtildiği üzere 100 kat dilüe edilen biotinlenmiş antikor 100 µL hacminde örnek ve standartlar olmak üzere tüm kuyucuklara pipetlendi, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 60 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından laboratuvarımızda bulunan otomatik plaka yıkama cihazı ile kitte belirtilen koşullarda 3 kez yıkama yapıldı. Prosedürde belirtildiği gibi 100 kat dilüe edilen HRP-Konjugat antikoru her kuyucuğa 100 µL olacak şekilde pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 30 dk inkübe edildi. Ardından otomatik plaka temizleyici ile kitte belirtilen koşullarda 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamanın ardından 90 µL substrat solüsyonu pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 15 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm'de ELISA reader cihazında absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 14'te verilmiştir.




**Şekil 14. NT-proBNP düzeyinin standart çalışması regresyon grafiği**

**NT-proCNP Düzeyinin Ölçülmesi**

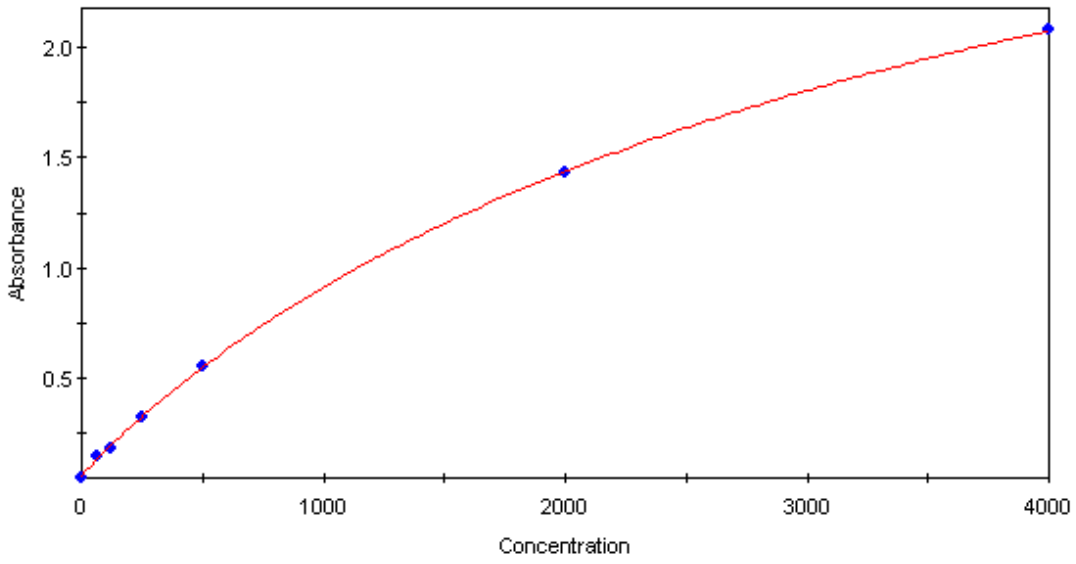
Serum örneklerinde NT-proCNP düzeyinin değerlendirilmesi ELISA yöntemi ile kit kullanılarak (Elabscience Cat. No: E-EL-H2538) yapıldı. Çalışma öncesinde -80°C'de muhafaza edilen serum örnekleri ve ayrıca kit prosedürüne uygun olarak muhafaza edilen tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Kit prosedüründe belirtildiği gibi serum örnekleri önce 1:1 kat dilue edildi. Serum ve standartlar hazırlanarak ilgili kuyucuklara 100 µL pipetlendi ve 37°C'de 90 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından kuyucuklardaki fazla çözelti uzaklaştırıldı ve kit prosedüründe belirtildiği üzere 100 kat dilüe edilen biotinlenmiş antikor 100 µL hacminde örnek ve standartlar olmak üzere tüm kuyucuklara pipetlendi, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 60 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından laboratuvarımızda bulunan otomatik plaka yıkama cihazı ile kitte belirtilen koşullarda 3 kez yıkama yapıldı. Prosedürde belirtildiği gibi 100 kat dilüe edilen HRP-Konjugat antikoru her kuyucuğa 100 µL olacak şekilde pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 30 dk inkübe edildi. Ardından otomatik plaka temizleyici ile kitte belirtilen koşullarda 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamanın ardından 90 µL substrat solüsyonu pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 15 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm'de ELISA reader cihazında absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 15'te verilmiştir.




**Şekil 15. NT-proCNP düzeyinin standart çalışması regresyon grafiği**

**Endotel Nitrik Oksit Sentaz Aktivitesinin Ölçülmesi**

Serum örneklerinde eNOS aktivitesinin değerlendirilmesi ELISA yöntemi ile kit kullanılarak (Elabscience Cat. No: E-EL-H0755) yapıldı. Çalışma öncesinde -80°C'de muhafaza edilen serum örnekleri ve ayrıca kit prosedürüne uygun olarak muhafaza edilen tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Kit prosedüründe belirtilen örnek ve standartlar hazırlanarak ilgili kuyucuklara 100 µL pipetlendi ve 37°C'de 90 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından kuyucuklardaki fazla çözelti uzaklaştırıldı ve kit prosedüründe belirtildiği üzere 100 kat dilüe edilen biotinlenmiş antikor 100 µL hacminde örnek ve standartlar olmak üzere tüm kuyucuklara pipetlendi, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 60 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından laboratuvarımızda bulunan otomatik plaka yıkama cihazı ile kitte belirtilen koşullarda 3 kez yıkama yapıldı. Prosedürde belirtildiği gibi 100 kat dilüe edilen HRP-Konjugat antikoru her kuyucuğa 100 µL olacak şekilde pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 30 dk inkübe edildi. Ardından otomatik plaka temizleyici ile kitte belirtilen koşullarda 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamanın ardından 90 µL substrat solüsyonu pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 15 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm'de ELISA reader cihazında absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 16'da verilmiştir.

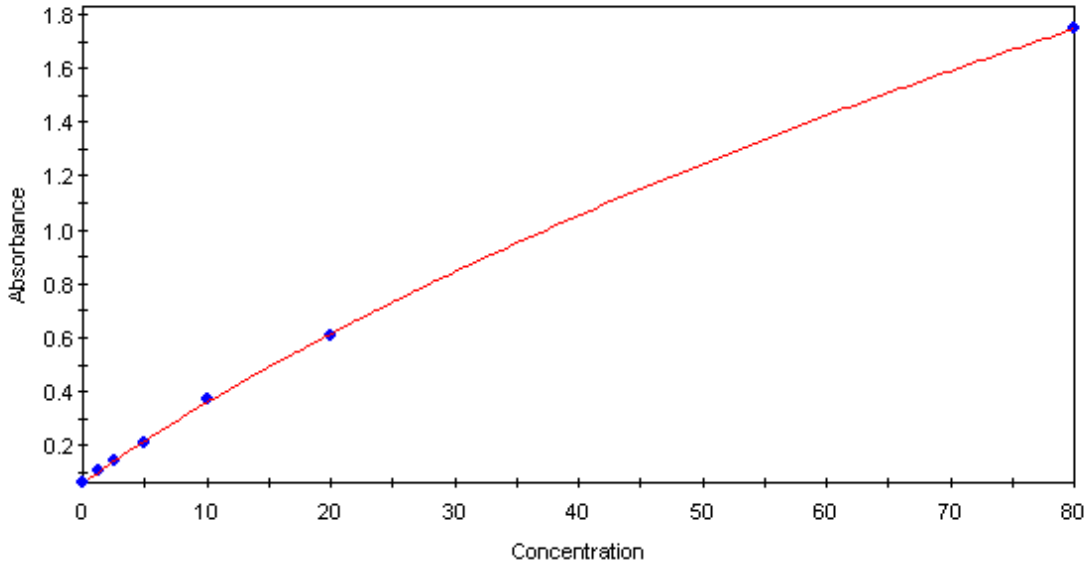



**Şekil 16. eNOS aktivitesinin standart çalışması regresyon grafiği**

**Endotelin-1 Düzeyinin Ölçülmesi**

Serum örneklerinde ET-1 düzeyinin değerlendirilmesi ELISA yöntemi ile kit kullanılarak (Elabscience Cat. No: E-EL-H0064) yapıldı. Çalışma öncesinde -80°C'de

muhafaza edilen serum örnekleri ve ayrıca kit prosedürüne uygun olarak muhafaza edilen tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Kit prosedüründe belirtilen örnek ve standartlar hazırlanarak ilgili kuyucuklara 100 µL pipetlendi ve 37°C'de 90 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından kuyucuklardaki fazla çözelti uzaklaştırıldı ve kit prosedüründe belirtildiği üzere 100 kat dilüe edilen biotinlenmiş antikor 100 µL hacminde örnek ve standartlar olmak üzere tüm kuyucuklara pipetlendi, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 60 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından laboratuvarımızda bulunan otomatik plaka yıkama cihazı ile kitte belirtilen koşullarda 3 kez yıkama yapıldı. Prosedürde belirtildiği gibi 100 kat dilüe edilen HRP-Konjugat antikoru her kuyucuğa 100 µL olacak şekilde pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 30 dk inkübe edildi. Ardından otomatik plaka temizleyici ile kitte belirtilen koşullarda 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamanın ardından 90 µL substrat solüsyonu pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 15 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm'de ELISA reader cihazında absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 17'de verilmiştir.

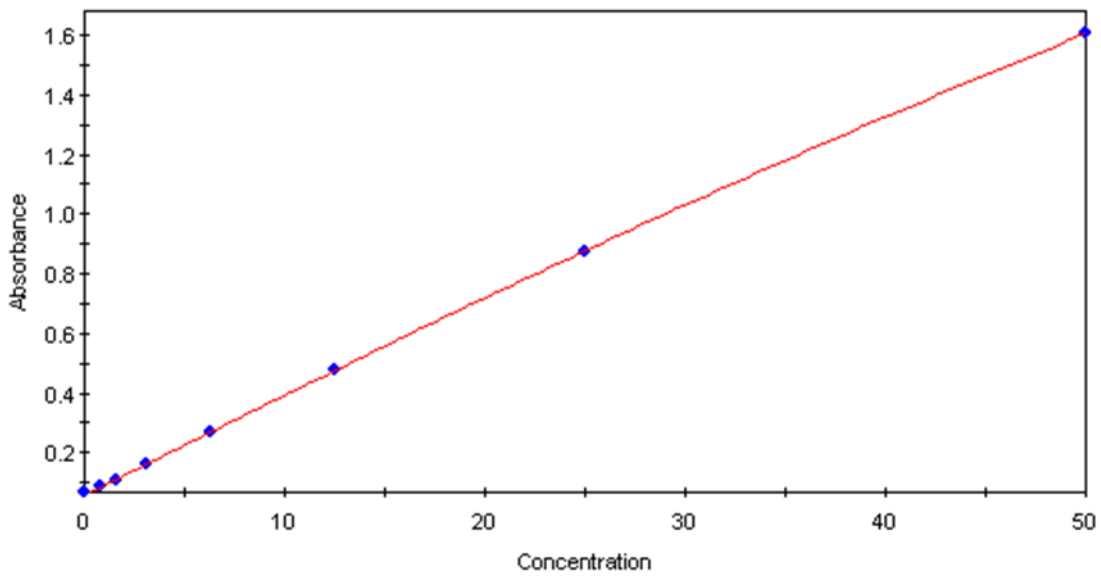



**Şekil 17. Endotelin-1 düzeyinin standart çalışması regresyon grafiği**

**Adiponektin Düzeyinin Ölçülmesi**

Serum örneklerinde Adiponektin düzeyinin değerlendirilmesi ELISA yöntemi ile kit kullanılarak (Elabscience Cat. No: E-EL-H0004) yapıldı. Çalışma öncesinde -80°C'de muhafaza edilen serum örnekleri ve ayrıca kit prosedürüne uygun olarak muhafaza edilen tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Kit prosedüründe belirtildiği gibi serum örnekleri önce

1:10000 kat dilue edildi. Serum ve standartlar hazırlanarak ilgili kuyucuklara 100 µL pipetlendi ve 37°C'de 90 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından kuyucuklardaki fazla çözelti uzaklaştırıldı ve kit prosedüründe belirtildiği üzere 100 kat dilüe edilen biotinlenmiş antikor 100 µL hacminde örnek ve standartlar olmak üzere tüm kuyucuklara pipetlendi, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 60 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından laboratuvarımızda bulunan otomatik plaka yıkama cihazı ile kitte belirtilen koşullarda 3 kez yıkama yapıldı. Prosedürde belirtildiği gibi 100 kat dilüe edilen HRP-Konjugat antikoru her kuyucuğa 100 µL olacak şekilde pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 30 dk inkübe edildi. Ardından otomatik plaka temizleyici ile kitte belirtilen koşullarda 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamanın ardından 90 µL substrat solüsyonu pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 15 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm'de ELISA reader cihazında absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 18'de verilmiştir.

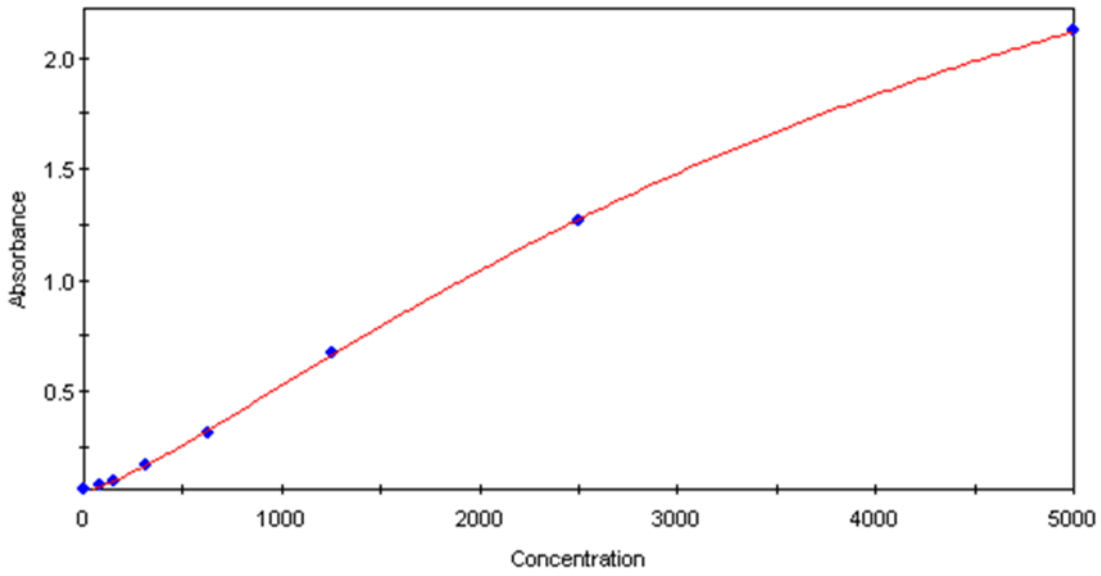



**Şekil 18. Adiponektin düzeyinin standart çalışma regresyon grafiği**

**Leptin Düzeyinin Ölçülmesi**

Serum örneklerinde Leptin düzeyinin değerlendirilmesi ELISA yöntemi ile kit kullanılarak (Cat. No: E-EL-H0113) yapıldı. Çalışma öncesinde -80°C'de muhafaza edilen serum örnekleri ve ayrıca kit prosedürüne uygun olarak muhafaza edilen tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Kit prosedüründe belirtilen örnek ve standartlar hazırlanarak ilgili kuyucuklara 100 µL pipetlendi ve 37°C'de 90 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından

kuyucuklardaki fazla çözelti uzaklaştırıldı ve kit prosedüründe belirtildiği üzere 100 kat dilüe edilen biotinlenmiş antikor 100 µL hacminde örnek ve standartlar olmak üzere tüm kuyucuklara pipetlendi, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 60 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından laboratuvarımızda bulunan otomatik plaka yıkama cihazı ile kitte belirtilen koşullarda 3 kez yıkama yapıldı. Prosedürde belirtildiği gibi 100 kat dilüe edilen HRP-Konjugat antikoru her kuyucuğa 100 µL olacak şekilde pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 30 dk inkübe edildi. Ardından otomatik plaka temizleyici ile kitte belirtilen koşullarda 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamanın ardından 90 µL substrat solüsyonu pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 15 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm'de ELISA reader cihazında absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 19'da verilmiştir.




**Şekil 19. Leptin düzeyinin standart çalışması regresyon grafiği**

**Endotel Fonksiyonunun Akım Aracılı Dilatasyon ile Değerlendirilmesi**

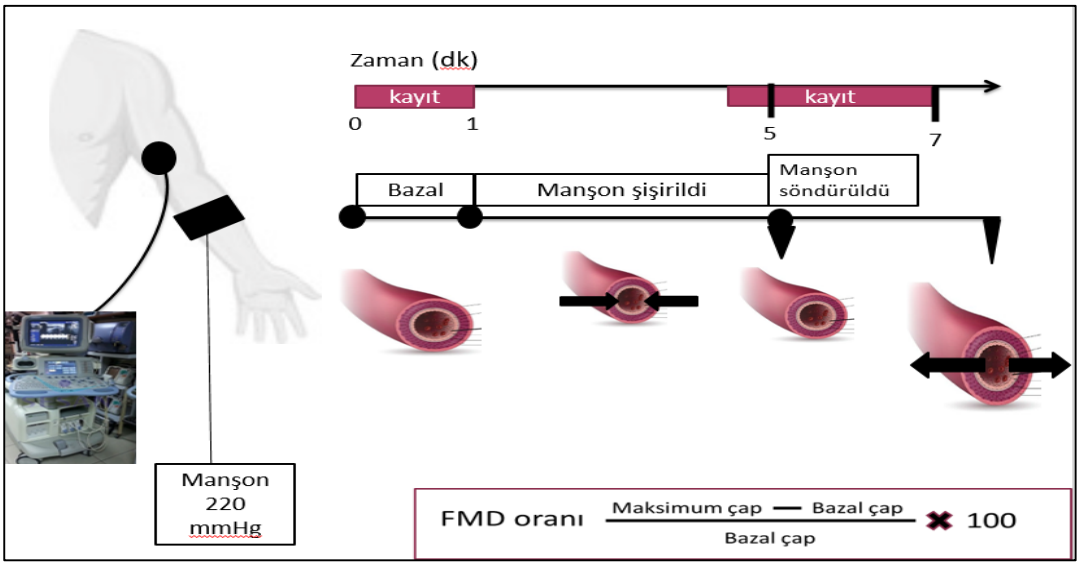
Katılımcıların vasküler endotel fonksiyonlarını değerlendirmek için FMD yöntemi kullanıldı. Görüntüleme işlemi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda, deneyimli bir radyolog tarafından gerçekleştirildi.

FMD ölçümleri yüksek çözünürlük ultrasonografi cihazında (Toshiba Aplio 500 Tokyo, Japonya) 14 MHz'lik yüzeyel prob kullanılarak gerçekleştirildi. Ultrason probu kubital fossa düzeyinde brakial arteri mümkün olan en uzun düzlemde gösterecek şekilde yerleştirildi. Eş zamanlı olarak alınan gri skala ve spektral doppler bulguları harici bir bilgisayar üzerine

görüntü olarak kaydedildi. Spektral incelemede işaretleyici damarın tam ortasında yer alacak şekilde yerleştirildi ve insonasyon açısı 60 derece olacak şekilde ayarlandı. Tüm hastaların görüntüleme işlemi aynı radyolog tarafından kör olarak yapıldı. Brakiyal arter FMD yöntemiyle endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi ve verilerin analiz edilmesinde standart kılavuzlar kullanıldı (42, 155).

Görüntüleme öncesi hastaların oda ısısında yaklaşık 20 dakika dinlenmesi sağlandı. Brakiyal arter görüntüleri alınırken önce bazal kayıtlar alındı. Bazal brakiyal arter çapı 1 dakika boyunca kaydedildi. Daha sonra tansiyon aletinin manşonu ön kol distaline yerleştirildi ve manşon 220 mmHg'da şişirilerek brakiyal arterin 4 dakika süreyle kan akımının kesilmesi sağlandı. Manşon indirilmeden son 30. saniyede görüntü kaydedilmeye başlandı ve 2 dakika daha kayıt işlemi devam etti (Şekil 20). Tüm görüntülemeler sağ koldan yapıldı. Manşon pozisyonu olarak ön kol seçilmiştir. Yapılan çalışmalarda manşon pozisyonu olarak ön kolun seçilmesinin NO biyoyararlanımını arttırdığı belirtilmiştir (156). Elde edilen görüntüler bir video kaydedici tarafından bilgisayara aktarılmıştır. Otomatik bir kenar algılama sistemi (FMD Studio sistemi, Klinik Fizyoloji Enstitüsü, Ulusal Araştırma Konseyi, Pisa, İtalya) kullanılarak, taban çizgisinin üzerindeki çapta maksimum yüzde artışı (ilk dakika boyunca alınan kayıtların ortalaması) olarak hesaplandı. Bazal çap için 1 dakika boyunca elde edilen görüntülerin ortalaması alındı. Maksimum çap için manşon açıldıktan sonraki 0-90 saniyeleri arasındaki çapın ortalaması alınarak hesaplandı (157). FMD % için [(maksimum çap-bazal çap)/bazal çap x 100] ve FMD mm için (maksimum çap - bazal çap) kılavuzlarda belirtildiği gibi hesaplandı.

Tüm ölçümler standart olarak günün aynı saatinde yapılmıştır. Katılımcılar değerlendirmeden 8 saat öncesine kadar kafein ve alkol içeren yiyecek ve içeceklerden, sigaradan, en az 6 saat öncesine kadar yüksek yağlı besinler tüketilmesinden kaçınmışlardır (158, 159). Akut sempatik sinir sisteminin aktive edilmesi FMD'yi etkileyebileceğinden (160), ultrasonik görüntüleme katılımcılar en az 20 dk dinlendikten sonra supin pozisyonunda, sıcaklık kontrollü, loş, sessiz, sakin bir odada yapılmıştır (161). Oral antioksidan takviyesinin (C vitamini ve E Vitamini) dolaşımdaki serbest radikalleri azalttığı (162) ayrıca askorbik asidin intra-arteryel uygulamasının FMD'yi arttırdığı gösterilmiştir (163). Bu sebeple bütün katılımcılara vitamin desteği alıp almadığı sorgulandı.




**Şekil 20. Akım aracılı dilatasyon prosedürü.**

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada verilerin analizinde SPSS 20.0 paket programı (Lisans No:10240642) kullanılmıştır. Bulguların istatistiksel analizleri ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Örneklem büyüklüğü, orta yoğunlukta sürekli ve aralıklı egzersiz için adiponektin düzeyi dikkate alınarak güç analizi ile belirlendi (d=0.8 ve α=0.05). Orta yoğunlukta önce aralıklı daha sonra sürekli egzersiz programını uygulayanlar arasında NT-proANP, NT-proBNP, NT-proCNP, eNOS, adiponektin, leptin düzeylerinin normal dağılıma uygunlukları tek örneklem Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Katılımcıların aralıklı ve sürekli egzersizlere ilişkin egzersiz öncesi ve sonrası 5. ve 60. dakikalarda olmak üzere üç farklı zamanda biyokimyasal ölçüm sonuçlarına ait ve FMD değerlendirmesine ait verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon sign rank testi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

# BULGULAR

Bu çalışmada yer alan katılımcıların ortalama yaş, boy, kilo, total vücut suyu, serbest yağ kütlesi, yağ yüzdesi ve vücut kitle indeksi (BMI) değerleri Tablo 2'de belirtilmiştir. Ayrıca katılımcıların egzersiz testleri öncesi incelenen glukoz, insülin, kreatinin, üre, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kolesterol, trigliserid, kalsiyum, potasyum, hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), düzeyleri ve hemodinamik ölçümleri Tablo 3'te belirtilmiştir.

**Tablo 2. Katılımcıların demografik ve antropometrik özellikleri**

| **Parametreler** | **(n=12)**<br>**(Ort±SD)** |
|---|---|
| **Demografik** | |
| Yaş, yıl | 22,0 ± 1,5 |
| **Antropometrik** | |
| Kilo, kg | 71,9 ± 8,6 |
| Boy, cm | 177,3 ± 7,9 |
| BMI, kg/cm² | 22,8 ± 1,8 |
| Total vücut suyu, kg | 46,2 ± 4,2 |
| Serbest yağ kütlesi, kg | 63,2 ± 5,8 |
| Yağ, % | 11,6 ± 5,7 |

**BMI:** Vücut kitle indeksi.

**Tablo 3. Katılımcıların egzersiz öncesi hemotolojik, biyokimyasal ve hemodinamik ölçümleri**

| **Parametreler** | **(n=12) (Ort±SD)** |
|---|---|
| **Hemotolojik ölçümler** | |
| Hemoglobin (gr/dl) | 14,7 ± 0,9 |
| Hemotokrit (%) | 43,8 ± 2,9 |
| Eritrosit (uL) | 4,9 ± 0,3 |
| Lökosit (uL) | 6,2 ± 1,0 |
| **Biyokimyasal ölçümler** | |
| Glukoz (mg/dl) | 84,0 ± 8,7 |
| İnsülin (uIU/ml) | 13,0 ± 8,4 |
| Kolestrol (mg/dl) | 157,2 ± 30,6 |
| HDL (mg/dl) | 45,8 ± 11,1 |
| LDL (mg/dl) | 97,2 ± 21,1 |
| Trigliserid (mg/dl) | 139,8 ± 79,0 |
| ALT (U/L) | 20,1 ± 12,8 |
| AST (U/L) | 21,5 ± 7,2 |
| Kalsiyum (mg/dl) | 9,6 ± 0,5 |
| Potasyum (mmol/L) | 4,3 ± 0,5 |
| **Hemodinamik ölçümler** | |
| SKB (mmHg) | 115,8 ± 7,0 |
| DKB (mmHg) | 75,0 ± 5,2 |
| Nabız (/ dakika) | 74,5 ± 7,0 |

**HDL**: Yüksek dansiteli lipoprotein; **LDL**: Düşük dansiteli lipoprotein; **ALT**: Alanin aminotransferaz; **AST**: Aspartat aminotransferaz; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB:** Diastolik kan basıncı.

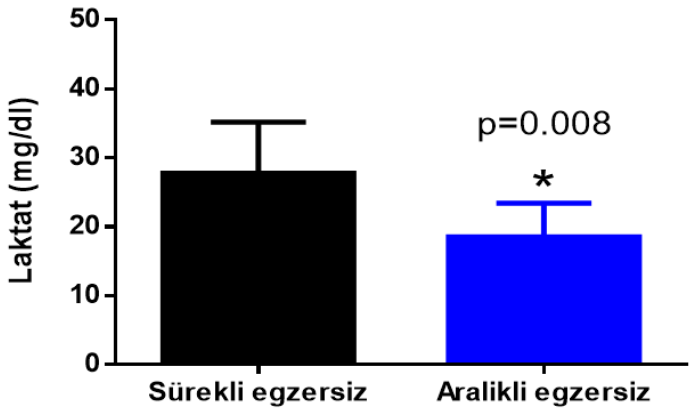
Çalışmadaki tüm katılımcıların egzersiz öncesi pik oksijen tüketiminin ve anaerobik eşiğin belirlenmesi için yapılan kardiopulmoner egzersiz testi sonuçları Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4. Kardiopulmoner egzersiz testi ve performans özellikleri**

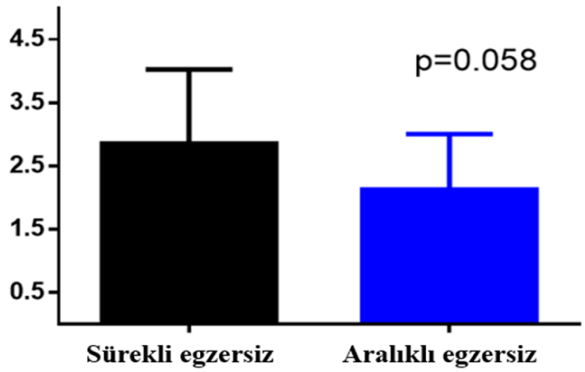
| Parametreler | (n=12) (Ort±SD) |
|---|---|
| Pik $VO_2$ (L/dk) | 2,3 ± 0,3 |
| Pik $VO_2$ (mL/dk/kg) | 33,4 ± 5,9 |
| Pik Kalp Hızı | 172,8 ± 11,2 |
| Pik Kalp Hızı (%) | 86,2 ± 6,0 |
| Pik iş yükü | 195,4 ± 25,9 |
| Anaerobik Eşik (L/dk) | 1,5 ± 0,2 |
| Anaerobik Eşik (%) | 47,3 ± 5,8 |
| Anaerobik Eşik (W) | 124,1 ± 15,7 |

**Pik $VO_2$**: Pik maksimum oksijen tüketimi; **W**: Watt.

Şekil 21'de katılımcıların aralıklı ve sürekli egzersiz sonrasındaki kan laktat düzeyi değişimi görülmektedir. Aralıklı egzersize göre sürekli egzersizde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (p=0.008). Şekil 22'de belirtildiği gibi algılanan eforun derecesini belirlemek için katılımcılara aralıklı ve sürekli egzersiz sonrasında sorulan BORG skala skoru istatistiksel olarak anlamlılığa yakın düzeyde bulunmuştur (p=0.058).




**Şekil 21. Laktat değişim düzeyi**




**Şekil 22. BORG skala skoru**

Çalışmada orta yoğunluklu aralıklı ve sürekli egzersizlerin bazal, egzersiz sonrası 5.dakika ve egzersiz sonrası 60. dakikada hemotolojik verileri karşılaştırılmış ve lökosit, eritrosit, hemoglobin, hemotokrit değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Bu çalışmada katılımcıların hemotolojik değerlerinin bazal eritrosit düzeyi hariç, aralıklı ve sürekli egzersiz uygulaması sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişim göstermediği saptandı. Ayrıca aralıklı egzersizin hemotolojik ölçümleri sırasında bir katılımcının kan örnekleri analiz edilememiştir. Çalışmada aralıklı ve sürekli egzersiz uygulaması sonrasında elde edilen hematolojik değerlerin normal sınırlar arasında olduğu görülmüştür.

**Tablo 5. Aralıklı ve sürekli egzersizin hemotolojik ölçümlerine ait veriler**

| Parametreler | | Aralıklı egzersiz (n=11) (Ort±SD) | Sürekli egzersiz (n=12) (Ort±SD) | p |
|---|---|---|---|---|
| **Lökosit (uL)** | **B** | 6,29 ± 1,04 | 6,19 ± 1,47 | 0,349 |
| | **E5** | 6,29 ± 0,97 | 6,61 ± 1,55 | 0,423 |
| | **E60** | 6,70 ± 1,10 | 6,65 ± 1,65 | 0,965 |
| **Eritrosit (uL)** | **B** | 4,97 ± 0,39 | 4,87 ± 0,31 | 0,033 |
| | **E5** | 5,11 ± 0,49 | 5,00 ± 0,32 | 0,230 |
| | **E60** | 4,94 ± 0,41 | 4,89 ± 0,32 | 0,374 |
| **Hemoglobin (gr/dl)** | **B** | 14,79 ± 0,92 | 14,52 ± 0,64 | 0,075 |
| | **E5** | 15,17 ± 1,35 | 14,78 ± 0,61 | 0,413 |
| | **E60** | 14,75 ± 0,92 | 14,49 ± 0,60 | 0,108 |
| **Hemotokrit (%)** | **B** | 43,80 ± 2,90 | 43,24 ± 1,68 | 0,247 |
| | **E5** | 45,28 ± 4,34 | 44,35 ± 1,71 | 0,534 |
| | **E60** | 43,34 ± 2,96 | 43,09 ± 1,82 | 0,624 |

**B:** Bazal; **E5:** Egzersiz sonrası 5. dakika; **E60:** Egzersiz sonrası 60. dakika.

Çalışmada orta yoğunluklu aralıklı ve sürekli egzersizlerin bazal, egzersiz sonrası 5.dakika ve egzersiz sonrası 60. dakikada biyokimyasal verileri karşılaştırılmış ve glukoz, insülin, trigliserit, kolestrol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL); düşük dansiteli lipoprotein (LDL), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kalsiyum ve potasyuma ait veriler Tablo 6'da gösterilmiştir. Bu çalışmada katılımcıların LDL değeri hariç biyokimyasal parametrelerinde aralıklı ve sürekli egzersiz uygulaması sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişim göstermediği saptandı. LDL nin bazal değerinde aralıklı ve sürekli egzersizler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Çalışmada aralıklı ve sürekli egzersiz uygulaması sonrasında elde edilen biyokimyasal değerlerin normal sınırlar arasında olduğu görülmüştür.

**Tablo 6. Aralıklı ve sürekli egzersizin biyokimyasal ölçümlerine ait veriler**

| Parametreler | | Aralıklı egzersiz (n=12) (Ort±SD) | Sürekli egzersiz (n=12) (Ort±SD) | p |
|---|---|---|---|---|
| **Glukoz (mg/dl)** | **B** | 84,08 ± 8,74 | 83,42 ± 10,75 | 0,875 |
| | **E5** | 90,17 ± 7,12 | 83,00 ± 8,53 | 0,068 |
| | **E60** | 88,17 ± 6,57 | 86,42 ± 10,50 | 0,388 |
| **İnsülin (uIU/ml)** | **B** | 13,03 ± 8,46 | 11,04 ± 7,66 | 0,754 |
| | **E5** | 8,35 ± 4,60 | 8,53 ± 5,45 | 0,754 |
| | **E60** | 6,11 ± 4,51 | 5,67 ± 6,08 | 0,583 |
| **Trigliserit (mg/dl)** | **B** | 139,83 ± 79,07 | 111,00 ± 39,57 | 0,272 |
| | **E5** | 127,42 ± 66,73 | 104,25 ± 38,28 | 0,583 |
| | **E60** | 113,58 ± 50,67 | 93,83 ± 30,75 | 0,182 |
| **Kolestrol (mg/dl)** | **B** | 157,25 ± 30,60 | 155,58 ± 36,81 | 0,681 |
| | **E5** | 161,58 ± 31,38 | 158,75 ± 33,96 | 1,000 |
| | **E60** | 156,25 ± 30,25 | 154,42 ± 31,38 | 0,563 |
| **HDL (mg/dl)** | **B** | 45,83 ± 11,15 | 44,42 ± 8,39 | 0,503 |
| | **E5** | 47,58 ± 11,37 | 47,00 ± 7,64 | 0,688 |
| | **E60** | 46,50 ± 10,74 | 45,00 ± 6,84 | 0,476 |
| **LDL (mg/dl)** | **B** | 97,25 ± 21,106 | 90,75 ± 25,84 | 0,049 |
| | **E5** | 98,25 ± 19,236 | 91,83 ± 24,10 | 0,182 |
| | **E60** | 95,33 ± 19,294 | 90,83 ± 24,24 | 0,182 |
| **Kalsiyum (mg/dl)** | **B** | 9,61 ± 0,56 | 9,59 ± 0,33 | 0,529 |
| | **E5** | 9,98 ± 0,32 | 9,78 ± 0,30 | 0,073 |
| | **E60** | 9,92 ± 0,38 | 9,64 ± 0,26 | 0,055 |
| **Potasyum (mmol/L)** | **B** | 4,39 ± 0,57 | 4,15 ± 0,28 | 0,153 |
| | **E5** | 4,38 ± 0,37 | 4,38 ± 0,25 | 0,759 |
| | **E60** | 4,35 ± 0,35 | 4,36 ± 0,29 | 0,823 |

**HDL**: Yüksek dansiteli lipoprotein; **LDL**: Düşük dansiteli lipoprotein, **B:** Bazal, **E5:** Egzersiz sonrası 5. dakika **E60:** Egzersiz sonrası 60. dakika.

Bu çalışmada aralıklı ve sürekli egzersizin vasküler belirteçlere etkisine ait veriler Tablo 7'de verilmiştir. Aralıklı ve sürekli egzersiz arasında eNOS aktivitesi, ET-1, NT-proANP, NT-proBNP, NT-proCNP, adiponektin ve leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Ancak leptinin bazal düzeyinde aralıklı ve sürekli egzersiz arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır.

**Tablo 7. Aralıklı ve sürekli egzersizin vasküler belirteçlere etkisine ait veriler**

| **Parametreler** | | **Aralıklı egzersiz (n=12) (Ort±SD)** | **Sürekli egzersiz (n=12) (Ort±SD)** | **p** |
|---|---|---|---|---|
| **eNOS aktivitesi (pg/mL)** | **B** | 244,03 ± 185,30 | 309,00 ± 164,88 | 0,182 |
| | **E5** | 242,38 ± 203,03 | 273,57 ± 144,90 | 0,583 |
| | **E60** | 198,38 ± 139,61 | 333,49 ± 205,01 | 0,099 |
| **Endotelin 1 (pg/mL)** | **B** | 16,76 ± 11,11 | 15,88 ± 10,30 | 0,583 |
| | **E5** | 20,80 ± 14,94 | 17,76 ± 12,34 | 0,248 |
| | **E60** | 20,66 ± 20,86 | 15,88 ± 9,89 | 0,155 |
| **NT-proANP (pg/mL)** | **B** | 1615,69 ± 797,20 | 1609,38 ± 848,71 | 0,754 |
| | **E5** | 1667,47 ± 866,37 | 1612,61 ± 794,61 | 0,583 |
| | **E60** | 1640,48 ± 832,58 | 1523,71 ± 731,36 | 0,530 |
| **NT-proBNP (ng/mL)** | **B** | 0,59 ± 0,22 | 0,51 ± 0,08 | 0,272 |
| | **E5** | 0,56 ± 0,15 | 0,56 ± 0,21 | 0,158 |
| | **E60** | 0,55 ± 0,15 | 0,58 ± 0,38 | 0,937 |
| **NT-proCNP (pg/mL)** | **B** | 333,88 ± 857,08 | 347,68 ± 858,57 | 0,158 |
| | **E5** | 311,09 ± 786,79 | 297,39 ± 637,23 | 0,347 |
| | **E60** | 302,05 ± 778,64 | 332,55 ± 758,52 | 0,209 |
| **Adiponektin (ng/mL)** | **B** | 212,05 ± 203,75 | 176,97 ± 102,42 | 0,814 |
| | **E5** | 180,32 ± 86,62 | 211,37 ± 114,13 | 0,347 |
| | **E60** | 165,69 ± 56,75 | 182,58 ± 80,80 | 0,272 |
| **Leptin (pg/mL)** | **B** | 1013,73 ± 387,54 | 1557,26 ± 163,27 | 0,019 |
| | **E5** | 970,24±1261,81 | 1788,37 ± 2795,39 | 0,272 |
| | **E60** | 1141,74 ±1671,93 | 1538,24 ± 478,21 | 1,000 |

**B;** Bazal; **E5:** Egzersiz sonrası 5. dakika; **E60:** Egzersiz sonrası 60. dakika.

.

Çalışma grubunda orta yoğunluklu aralıklı egzersiz sırasında incelenen vasküler parametreleri bazal, egzersiz sonrası 5. dakika, egzersiz sonrası 60. dakikaya ait zamana bağlı değişim verileri Tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8. Orta yoğunluklu aralıklı egzersizde vasküler parametrelerin zamana bağlı değişimi**

| **(n=12) (Ort±SD)** | **Aralıklı egzersiz** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **B** | **E5** | **E60** | **p** |
| **eNOS aktivitesi (pg/mL)** | 244,03 ± 185,30 | 242,38 ± 203,03 | 198,38 ± 139,61 | E5-B= 0,937<br>E60-B=0,084 |
| **Endotelin 1 (pg/mL)** | 16,76 ± 11,11 | 20,80 ± 14,94 | 20,66 ± 20,86 | E5-B= 0,050<br>E60-B=0,583 |
| **NT-proANP (pg/mL)** | 1615,69 ± 797,20 | 1667,47 ± 866,37 | 1640,48 ± 832,58 | E5-B=0,308<br>E60-B=0,959 |
| **NT-proBNP (ng/mL)** | 0,59 ± 0,22 | 0,56 ± 0,15 | 0,55 ± 0,15 | E5-B= 0,374<br>E60-B=0,583 |
| **NT-proCNP (pg/mL)** | 333,88 ± 857,08 | 311,09 ± 786,79 | 302,05 ± 778,64 | E5-B= 0,534<br>E60-B=0,091 |
| **Adiponektin (ng/mL)** | 212,05 ± 203,75 | 180,32 ± 86,62 | 165,69 ± 56,75 | E5-B= 0,875<br>E60-B=0,937 |
| **Leptin (pg/mL)** | 1013,73 ± 1387,54 | 970,24 ± 1261,81 | 141,74 ± 1671,93 | E5-B= 0,530<br>E60-B=0,239 |

**B;** Bazal; **E5:** Egzersiz sonrası 5. dakika; **E60:** Egzersiz sonrası 60. dakika.

Çalışma grubunda orta yoğunluklu sürekli egzersiz sırasında incelenen vasküler parametreleri bazal, egzersiz sonrası 5. dakika, egzersiz sonrası 60. dakikaya ait zamana bağlı değişim verileri Tablo 9'da verilmiştir. Aralıklı ve sürekli egzersiz, egzersizin 5. dakikası, egzersizin 60. dakikası ve bazal değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı zamansal değişim farklılığı bulunamamıştır.

**Tablo 9. Orta yoğunluklu sürekli egzersizin zamana bağlı değişimine ait veriler**

| | Sürekli egzersiz | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **B** | **E5** | **E60** | **p** |
| **eNOS aktivitesi (pg/mL)** | 309,00 ± 164,88 | 273,57 ± 144,90 | 333,49 ± 205,01 | E5-B= 0,388<br>E60-B=0,638 |
| **Endotelin 1 (pg/mL)** | 15,88 ± 10,30 | 17,76 ± 12,34 | 15,88 ± 9,89 | E5-B= 0,272<br>E60-B=0,875 |
| **NT-proANP (pg/mL)** | 1609,38 ± 848,71 | 1612,61 ± 794,61 | 1523,71 ± 731,36 | E5-B= 0,937<br>E60-B=0,530 |
| **NT-proBNP (ng/mL)** | 0,51 ± 0,08 | 0,56 ± 0,21 | 0,58 ± 0,38 | E5-B= 0,878<br>E60-B=0,477 |
| **NT-proCNP (pg/mL)** | 347,68 ± 858,57 | 297,39 ± 637,23 | 332,55 ± 758,52 | E5-B=0,638<br>E60-B=0,754 |
| **Adiponektin (ng/mL)** | 176,97 ± 102,42 | 211,37 ± 114,13 | 182,58 ± 80,80 | E5-B= 0,754<br>E60-B=0,814 |
| **Leptin (pg/mL)** | 1557,26±2163,27 | 1788,37±2795,39 | 1538,24±2478,21 | E5-B= 0,388<br>E60-B=0,875 |

**B;** Bazal; **E5:** Egzersiz sonrası 5. dakika; **E60:** Egzersiz sonrası 60. dakika.

FMD yöntemi aralıklı ve sürekli egzersiz için öncesinde ve sonrasında değerlendirildi ve veriler % ve mm olarak Tablo 10'da sunuldu. Çalışma bulgularına göre egzersizler arasında FMD verilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı.

**Tablo 10. Aralıklı ve sürekli egzersiz öncesi ve sonrasında akım aracılı dilatasyon düzeylerinin karşılaştırılması**

| | Aralıklı egzersiz | | |
|---|---|---|---|
| | **EÖ** | **ES** | **p** |
| **FMD (%)** | 9,62 ± 7,57 | 12,12 ± 14,22 | ES-EÖ=0,754 |
| **FMD (mm)** | 0,38 ± 0,32 | 0,45 ± 0,53 | ES-EÖ=0,875 |
| | **Sürekli egzersiz** | | |
| | **EÖ** | **ES** | **p** |
| **FMD (%)** | 6,26 ± 7,99 | 13,32 ± 14,29 | ES-EÖ=0,158 |
| **FMD (mm)** | 0,25 ± 0,32 | 0,54 ± 0,64 | ES-EÖ=0,272 |

**FMD:** Akım aracılı dilatasyon**; EÖ:** Egzersiz öncesi; **ES:** Egzersiz sonrası**.**

# TARTIŞMA

Bu çalışma bulguları sağlıklı kişilerde tek set uygulanan orta düzeyde aralıklı ve sürekli egzersizin FMD yanıtında, vasküler endotel fonksiyonu etkileyen belirteçler olan, eNOS, ET-1, natriüretik peptidler, adiponektin ve leptin düzeylerinde belirgin değişim oluşturmak için yeterli bir uyaran oluşturmadığını göstermektedir. Çalışma bulguları anaerobik eşik düzeyinde tek set yapılan aralıklı egzersizin aynı iş yükünde yapılan sürekli egzersizden farklı bir uyaran oluşturacağı hipotezinin kabul edilebilir olmadığı yönündedir.

Literatürde aralıklı ve sürekli egzersizin etkilerini karşılaştıran çalışmalarda genellikle farklı yoğunlukta egzersizlerin kullanıldığı görülmüştür. Özellikle son yıllarda egzersizin aralıklı uygulanmasının kardiorespiratuvar etkinliği arttırdığı (164), diyabetli hastalarda endotel fonksiyonunda daha fazla iyileşme sağladığı (165) belirtilmiştir. Ancak yukarıdaki çalışmalarda aralıklı ve sürekli egzersizler karşılaştırılırken genelde farklı yoğunluklarda (HIIT ve orta yoğunluklu sürekli) protokoller oluşturulmuştur. Bizim çalışmamızda ise aralıklı ve sürekli egzersizin yoğunlukları her katılımcı için bireysel olarak belirlediğimiz anaerobik eşik düzeyinde tutulmuştur. Anaerobik eşik değeri, aerobik kapasite düzeyinin önemli göstergelerinden biridir. Sporcuların antrenman yoğunluğununun ve programlarının düzenlenmesinde anaerobik eşik düzeyinden yararlanılmaktadır (34). Bu çalışmada aralıklı egzersizin vasküler endotel fonksiyon üzerindeki etkisini sürekli egzersizle karşılaştırmak için katılımcılar tarafından gerçekleştirilen ortalama yoğunluk kişiye özel olarak ve anaerobik eşik düzeyinde belirlenmiştir.

Tordi ve ark. (166) egzersizin arteriyal sertlik üzerindeki akut etkilerini belirlemek amacıyla aynı ortalama kalp hızında yapılan aralıklı ve sürekli egzersizi karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda aralıklı egzersizin alt ekstremitede nabız dalga hızını sürekli egzersize

göre önemli ölçüde azalttığını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda yoğunlukları anaerobik eşiğe göre belirlenmiş aralıklı ve sürekli egzersizin vasküler endotel etkilerini karşılaştırdığımızda, endotel fonksiyonu değerlendirmek için kullandığımız FMD yanıtlarında farklılık tespit edemedik. Bu durumun sebebinin oluşturmuş olduğumuz egzersiz modelinin yoğunluğunun orta düzeyin alt sınırında kalmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmada aralıklı ve sürekli uygulanan egzersizin vasküler endotel fonksiyon açısından önemli iki belirteç olan ET-1 ve NO düzeylerine akut etkilerini inceledik. Vasküler endotel hücreleri, ET-1 ve NO gibi vazoaktif maddeler üreterek vasküler aktivitenin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. ET-1, vasküler endotel hücreleri tarafından üretilen güçlü bir vazokonstriktör peptittir. Ayrıca, ET-1 vasküler düz kas hücrelerinde güçlü proliferatif aktiviteye sahiptir. Çalışma bulgularımız ET-1 ve NO'in uygulanan egzersiz sonrasında akut değişim göstermediği yönündedir. Daha önceki çalışmalara göre, egzersiz vasküler endotel hücrelerinin işlevini sırasıyla vazodilatatör ve vazokonstrüktör etki oluşturarak arttırmaktadır (104). Meada ve ark. (105) tarafından sağlıklı genç erkeklerde 8 hafta boyunca bisiklet ergometresinde yapılan aerobik egzersizin ET-1 düzeyini azalttığı, NO düzeyini ise arttırdığı bulunmuştur. Ancak NO düzeyindeki artma ve ET-1 düzeyindeki azalma 8 hafta sonunda egzersizin sonlandırmasıyla bazal değerine geri dönmüştür. Böylece insanlarda yapılan çalışma sonuçlarına göre düzenli aerobik egzersizin eNOS'u arttırdığı, bu durumun da NO sentez ve salınımında artış ile sonuçlandığı görülmektedir. Bu tez çalışmasında NO etkisini değerlendirmek amacıyla eNOS aktivitesini inceledik. Çalışmamızda ET-1 ve eNOS düzeyleri aralıklı ve sürekli egzersizler sonrasında akut olarak değerlendirilmiş olup belirgin bir değişiklik bulunamamıştır. Bu durum egzersizin orta yoğunlukta yapılmasının yanı sıra tek set yapılmış olmasından da kaynaklanmış olabilir. Literatürde tek set uygulanan egzersiz sonrası ET-1 yanıtının incelendiği farklı çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bir kısmında egzersize akut ET-1 yanıtının artış şeklinde olduğu bildirilmiştir. Boeno ark. (167) orta yaşlı sedanter erkeklerde tek set yüksek ve orta yoğunluklarda yapılan direnç egzersizinin hemen sonrasında ve 60. dakikada alınan kan örneklerinde yüksek yoğunluklu direnç egzersizi sonrasında ET-1 konsantrasyonunun arttığını tespit etmişlerdir. McClean ve ark. (168) ise hafif ($VO_2$ maks'ın %55) orta ($VO_2$ maks'ın %75) ve yüksek ($VO_2$ maks'ın %100) yoğunluklarda egzersizlerin endotel fonksiyonu üzerine etkilerini karşılaştırdığı çalışmalarında, orta yoğunluklu egzersiz sonrasında ET-1 konsantrasyonunda bir değişiklik gözlemezken, yüksek yoğunluklu egzersizin hafif egzersize göre ET-1 konsantrasyonunu daha fazla azalttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmaların bulguları dikkate alındığında, farklı yoğunluklarda tek set uygulanan akut egzersiz ET-1 konsantrasyonunda farklı değişimler yaratmış olması dikkate

alınmalıdır. Bu nedenle bizim çalışmamızda egzersizin yoğunluğu kişilerin anaerobik eşik düzeyine göre belirlendi (% 47,3±5,8 Ort±SD). Bu yoğunluk Amerikan Spor Hekimliği Koleji'nin egzersiz sınıflandırmasına göre orta yoğunluğa karşılık gelmektedir (25). Çalışma bulgularına göre orta yoğunluktaki aerobik egzersiz kanda ET-1 düzeyinde belirgin akut değişim oluşturmamıştır.

Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinde FMD yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Kardiovasküler hastalık riski hakkında önemli bilgiler verir (129). Sedanter yetişkinlerde yapılan bir meta-analiz sonucuna göre farklı türlerdeki egzersizin (direnç, aerobik ve kombine) endotel fonksiyonunu geliştirdiği gösterilmiştir. Ancak FMD kullanılarak yapılan çalışma sonuçlarına göre vasküler endotel fonksiyonu iyileştirmek için en uygun yoğunluk, tip ve egzersiz süresinin ne olduğu konusu tartışmalıdır (169). Yine de genel olarak çalışmalarda yüksek yoğunluklu egzersizin FMD'yi orta yoğunluklu egzersizden daha fazla artırdığı gösterilmiştir. Bu durumun sebebi olarak yüksek yoğunluklu egzersizin daha fazla sürtünme stresine sebep olacağı ve dolayısıyla daha fazla NO aktivasyonu ile sonuçlandığı belirtilmektedir (95). Ancak bu konuda farklı görüşler ve bulgular da bulunmaktadır. Örneğin, Phillips ve ark. (170) yüksek yoğunluklu akut egzersizin sedanter bireylerde FMD'yi önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir.

Bu zamana kadar FMD uygulanarak aralıklı ve sürekli egzersizin incelendiği çalışmalar sağlıklı ya da hastalık sürecindeki kişiler üzerinde yapılmıştır. Wisloff ve ark. (171) kalp yetmezliği olan hastalarda farklı yoğunluklarda yapılan aerobik aralıklı egzersiz ile orta yoğunlukta sürekli egzersizi karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada aerobik aralıklı egzersizin sürekli egzersize göre endotel fonksiyonunu daha fazla geliştirdiği bildirilmiş, fakat aynı zamanda ET-1 düzeyinde bir değişim saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda ise katılımcılarımız fiziksel olarak aktif ve sağlıklı bireylerdi, endotel fonksiyonunda anlamlı bir değişiklik bu sebeple tespit edilememiş olabilir. ET-1 düzeyinin değişmemesi ise Wisloff ve ark.'nın (171) çalışmasındaki bulgularla benzerdir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Ninette ve ark.(172) tek bir sprint şeklinde yapılan aralıklı egzersizin sağlıklı genç erişkin kadın ve erkeklerde FMD'yi değiştirmediğini bildirmişlerdir. Green ve ark. (173) egzersiz sonrası FMD'de bir değişiklik olmamasının hatta bir azalmanın mevcut olmasının " yanıtsız " olarak nitelenmemesi gerektiğini önermişlerdir.

Bizim çalışmamızda aralıklı egzersiz modelimiz 1 dakika süren 8 yüklenmeden, 75 saniye süren 7 dinlenme periyodundan oluşmuştur. Daha önce Bond ve ark. (11) tarafından aynı sayıda ve sürede, dinlenme ve yüklenme aralıkları uygulanarak yüksek yoğunluklu egzersize adolesan bireylerde akut FMD yanıtı değerlendirilmiş ve yüksek yoğunluklu egzersiz sonrası

FMD'de artış tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda oluşturmuş olduğumuz yoğunluk FMD'de değişiklik yaratmak için yeterli sürtünme stresi meydana getirmemiş olabilir. Çünkü endotel fonksiyonunun altında yatan temel fizyolojik uyarıcı, kanın endotel üzerindeki sürtünme kuvvetidir (174).

Egzersiz çeşitli mekanizmalar kullanarak endotel fonksiyonunu iyileştirmeye katkıda bulunur. Bu mekanizmalar arasında en çok dikkati çeken egzersizin NO biyoyararlanımını arttırmasıdır (175). Ayrıca egzersizin vasküler rejenerasyon ve anjiyogeneze katkıda bulunabilecek endotel progenitör hücrelerin sayısını arttırdığı da bilinmektedir (176). Egzersizin vasküler endotel fonksiyona etkisini noninvazif bir yöntem olan FMD ile değerlendirirken (130) aynı zamanda güçlü bir vazodilatatör olan ve FMD'nin ana mediatöri olan NO'de birçok çalışmada incelenmiştir (135). Obez yetişkinlerde 8 hafta boyunca süren HIIT ve orta yoğunluklu sürekli egzersiz programının endotel fonksiyonuna FMD ve NO aracılı etkisi karşılaştırılmıştır. HIIT egzersizi 10x1( maksimum kalp hızının % 90-95 1dk yüklenme, 25-50 Watt'ta 1 dakika dinlenme) aralıktan oluşmuştur. Orta yoğunluklu sürekli egzersiz ise maksimum kalp hızının % 70-75'inde 30 dakika olacak şekilde düzenlenmiştir. Çalışma sonucunda HIIT egzersizinin FMD'yi daha fazla arttırdığı belirtilmiştir. Yukarıdaki çalışmalarda NO düzeyinde bir değişiklik tespit edilmemiştir (177). Bu nedenle FMD'deki değişimin kısmen NO-bağımsız mekanizmalar yoluyla meydana gelebileceği düşünülmektedir. Çünkü FMD'de arterin oklüzyonundan sonra kan akımının yeniden sağlanmasıyla birlikte reaktif hiperemi meydana gelmektedir. Bu süreçte çeşitli vazodilatatör maddeler serbestlenmektedir ve FMD'ye, NO'ten başka mediatörlerin de aracılık ettiği belirtilmiştir (133, 142).

Natriüretik peptidler özellikle atriyum, ventrikül, beyin, kemik ve endotel hücrelerinde eksprese edilen, başlıca vazodilatasyon, kardiyak yeniden modellenme, diüretik ve natriüretik etkileri olan peptidlerdir (59). Egzersizin sistemik dolaşımdaki natriüretik peptidler üzerine etkileri daha önceki çalışmalarda araştırılmıştır. Peres ve ark. (178) orta yaşlı bireylerde aralıklı ve sürekli egzersizin ANP ve NO yanıtlarına etkisinin farklı olup olmadığını ve arteriyel sertliği nabız dalga hızı ile incelemişler ve nabız dalga hızının aralıklı egzersiz sonrasında daha fazla azalma ile sonuçlandığını belirtmişlerdir. Aralıklı egzersiz protokolü, maksimum kalp atım hızının % 60-70'inde 4 dakikalık aktif dinlenme ve ardından maksimum kalp atım hızının % 90-100'ünde 1 dakikalık yüklenmeden oluşan toplam 5 dakikalık 9 ardışık periyodu içermektedir. Sürekli egzersiz protokolü için ise aralıklı egzersiz sırasında kaydedilen ortalama kalp hızında 45 dakika bisiklette pedal çevirmişlerdir. Peres ve ark.'nın (178) bulguları, bizim çalışmamıza benzer şekilde ANP ve NO düzeylerinde, aralıklı ve sürekli egzersizler arasında

farklılık olmadığını göstermiştir. Çalışmamızda uygulanan egzersiz protokolü anaerobik eşik düzeyinde olup, Peres ve ark.'nın (178) çalışmasına göre daha fazla sayıda dinlenme ve yüklenme aralıklarından oluşmuştur ve sağlıklı genç yaş grubuna uygulanmıştır. Çalışmamızda natriüretik hormon düzeylerinin incelenmesinde ANP, BNP ve CNP için N-terminal formları kullanılmış ve bu şekilde natriüretik peptid hormonlarının yarılanma ömrü açısından daha stabil bir formunun değerlendirlimesi amaçlanmıştır. Bu zamana kadarki çalışma sonuçları ve bizim çalışmamızda elde edilen bulgular dikkate alındığında, natriüretik peptidlerin kandaki düzeylerinin incelenmesi aralıklı ve sürekli egzersizler arasında farklılığı göstermede yeterli bir belirteç gibi görünmemektedir.

Egzersize natriüretik peptid yanıtı değerlendirilirken farklı tipteki egzersizlerin yanıtları incelenmiştir. Barlette ve ark. (179) ANP ve BNP düzeylerini iki farklı egzersiz ile değerlendirmiş ve ANP ve BNP düzeylerinin kol ergometresine göre bisiklet egzersizi sonrasında daha yüksek düzeylerde olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlara göre bisiklet egzersizinin ANP ve BNP düzeylerini arttırıcı yönde etkilediğini düşündürmektedir. Başka bir çalışmada ise, Ströhle ve ark. (180) 30 dakika koşu bandı egzersizi yaptırmışlar ve ANP düzeyinde artış tespit etmişlerdir. Ancak ANP düzeyindeki artışın egzersizin sebep olduğu anksiyete nedeniyle oluştuğunu, ANP düzeyleri ile anksiyete değerlendirmesinin korele olduğunu belirtmişlerdir. Laboratuarımızda Karakuşoğlu ve ark. (181) tarafından yapılan daha önceki çalışmada 30 sn süreli supramaksimal bisiklet egzersizi sonrasında ANP düzeyleri değerlendirilmiştir. ANP düzeyinin bazal değere göre egzersiz sonrasında yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Öztürk ve ark. (182) tarafından sağlıklı genç erişkinlerde bisiklet ergometresinde 30 saniye süreli supramaksimal egzersiz testi sonrasında alınan kan örneklerinde bazal değere göre BNP düzeyinin değişmediği görülmüştür. Temür ve ark. (183) tarafından genç sağlıklı fiziksel olarak aktif olan ve olmayan bireylerde supramaksimal bisiklet egzersizi sonrasında NT-proCNP düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada ise fiziksel olarak aktif bireylerde NT-proCNP düzeyi egzersizi takiben incelendiğinde yüksek bulunmuştur. Huang ve ark.'nın (184) yapmış olduğu çalışmada ise sağlıklı genç erkeklerde standart Bruce protokolü kullanarak egzersizin hemen sonrasında ve belirli aralıklarla 48. saate kadar kan örnekleri almışlardır. BNP düzeyinin egzersizin hemen sonrasında alınan kan örneklerinde yüksek bulunduğu ancak sonraki 1. saatte bazal değerine düştüğü ve 48 saat boyunca değişiklik gözlenmediği rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızın bulgularına göre aralıklı ve sürekli egzersiz sonrasında NT-proANP, NT-proBNP ve NT-proCNP düzeyinde bir değişiklik saptamadık. Bu durumu egzersizin yoğunluğunun etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz. Egzersiz sonrası bir saatlik dönemdeki vasküler belirteçler 5. dakika ve 60. dakikada alınan kan örneklerinde

incelendi. ANP'nin atriyal miyositlerden salgılanması için en önemli uyaranın atriyumun gerilmesi olmakla birlikte bu uyarının yoğunluğu, egzersiz sonrası bir saatlik dönemde ANP ve BNP düzeylerini etkilememiş gibi gözükmektedir. Ayrıca çalışmamızda uygulanan yaklaşık 25 dakikalık egzersiz periyodu, natriüretik peptid düzeyindeki değişim için yeterli süre ve yoğunluğu sağlamamış olabilir. Daha önceki bir çalışmada; maraton, 100 km'lik ultramaton ve dağ bisikleti maratonunu içeren üç farklı dayanıklılık egzersizinin ardından 105 sağlıklı atlette NT-proBNP düzeyleri araştırılmış ve egzersizlerin hemen sonrasında NT-proBNP seviyelerinin arttığı, egzersizin 3 saat sonrasında ise 81 sporcunun NT-proBNP düzeylerinin üst referans sınırını aştığı rapor edilmiştir (72). Egzersiz sırasında ve sonrasındaki BNP düzeyindeki bu artışın miyokardiyal hasardan kaynaklanmadığı, sitoprotektif ve büyümeyi düzenleyici etkilerden kaynaklanmış olabileceği öne sürülmüştür.

Literatürde vasküler endotel hücrelerinden ET-1'in, CNP'nin bazal salımını modüle etmek için parakrin/otokrin şekilde hareket ettiğini gösteren kanıtlar mevcuttur (185). Bu çalışmada güçlü bir vazokonsrüktör peptid olan ET-1 ile endotel hücrelerinde vazodilatasyonda rol oynayan CNP düzeyleri incelenmiş ancak egzersize bağlı anlamlı bir değişim saptanamamıştır. Bu durumun çalışmaya dahil edilen grubun vasküler fonksiyonları normal olan sağlıklı genç erişkin bireylerden oluşması nedeniyle meydana geldiğini düşünmekteyiz. Literatürde vasküler endotel disfonksiyonu olan kişiler üzerinde ET-1 ve CNP düzeylerinin incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Orta yaşlı glukoz toleransı bozulmuş hastalarda 24 hafta boyunca direnç ve yürüme egzersizi yapılmıştır. Egzersiz yoğunluğu kalp hızının % 60-70'i arasında gerçekleşmiş ve endotel fonksiyonu değerlendirmek için ET-1 ve CNP düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre ET-1 düzeyinde azalma CNP düzeyinde ise artış tespit edilmiş olup, uzun süreli yapılan orta yoğunluktaki egzersiz programlarının endotel fonksiyonunu geliştirebileceği belirtilmiştir (186).

Bu çalışmada ayrıca kardiovasküler sistem ve endotel fonksiyonda koruyucu etkisi olan adiponektin düzeyi değerlendirildi (108). Kremar ve ark. (187) genç sağlıklı bireyde aralıklı ve sürekli egzersiz sonrasında adiponektin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Aralıklı egzersiz protokolü $VO_2$ maks'ın % 60-75-90-100 olmak üzere dört farklı yoğunluktan oluşturulmuştur. Sürekli egzersiz için ise $VO_2$ maks'ın % 79'unda 30 dakika süren bir egzersiz protokolü kullanılmıştır. Her iki egzersiz sonrasında alınan kan örnekleri incelendiğinde adiponektin düzeyinde belirgin bir değişim saptanamamıştır. Ayrıca Numao ve ark. (188) sağlıklı genç erkeklerde yüksek moleküler ağırlıktaki adiponektin düzeyini akut olarak değerlendirmişlerdir. $VO_2$ pik'in % 50' si düzeyinde orta yoğunlukta 60 dakika boyunca bisiklette pedal çevirme ve 30 dakika dinlenme döngüsünden oluşan bir egzersiz protokolü oluşturmuşlardır. Egzersiz

süresince ve egzersizden sonraki 30. dakikada kan örnekleri alınmış ve adiponektin düzeyinde belirgin değişiklik saptanmamıştır. Yukarıdaki çalışma bulgularına benzer şekilde biz de çalışmamızda adiponektin düzeyinin değişmediğini saptadık. Literatür ve çalışma bulgularımız birlikte değerlendirildiğinde adiponektinin orta yoğunlukta egzersiz sonrası belirgin akut değişim oluşturmadığını düşündürmektedir. Başka bir çalışmada ise 10 hafta boyunca haftada 4-5 gün olacak şekilde $VO_2$ maks'ın % 55-70'i arasında aerobik tempolu ve hafif tempolu yürüme egzersizi sonrası kilolu erkeklerde adiponektin değişimi değerlendirilmiştir. Kilo değişimi olmaksızın bir haftalık süre içinde adiponektin düzeyinde önemli bir artış olduğu bildirilmiştir (189). Bu durumda adiponektin düzeyindeki değişimin tek set egzersiz uygulamasında değil, uzun süreli antreman ile değişebileceği düşünülebilir.

Bu çalışmada adiponektin düzeyine ek olarak leptin düzeyinin aralıklı ve sürekli egzersiz sonrasındaki değişimi karşılaştırılmıştır. Wiwecek ve ark. (190) fiziksel olarak aktif kadın ve erkeklerde tek set 20 saniye süren anaerobik bir egzersiz protokolü sonrasında adiponektin düzeyinde kadın ve erkeklerde anlamlı bir değişiklik bulamamış olmalarına rağmen leptin düzeyinin kadınlarda azaldığını tespit etmişlerdir. Çalışma bulgularımıza göre ise erkek gönüllülerde tek set uygulanan orta yoğunluktaki egzersizin leptin düzeyini etkilemediği görülmüştür. Ayrıca leptin genç sağlıklı erkeklerde 24 hafta boyunca düşük yoğunlukla süren antreman programı süresince belirli aralıklarla incelenmiştir (191). Çalışma sonucuna göre uzun süren antreman programı ile vücut yağ kütlesi değişmiş olmasına rağmen leptin düzeyinde bir değişiklik tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları sağlıklı erkeklerde yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde leptin düzeyinde sürekli ve aralıklı egzersizin belirgin değişime yol açmadığını göstermiştir.

Çalışmamızda aralıklı ve sürekli egzersizler sonrasında almış olduğumuz kan örneklerinde, incelenen laktat düzeyinin aralıklı egzersizde istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Litaretürde aralıklı egzersizin, hem periferal kaslarda hem de hücre içi oksijen transport sistemlerinde anaerobik mekanizmaları daha az kullanarak daha az laktik asit birikimine yol açtığı belirtilmiştir (29). Kan laktat düzeyinin sürekli egzersize göre daha az olmasının egzersiz yapmakta zorluk yaşayan kişiler için uyumu kolaylaştıran bir faktör olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın kısıtlılık oluşturan bazı yönleri bulunmaktadır. Çalışmamıza menstürasyona bağlı hormonal değişimin etkisini ortadan kaldırmak için sadece erkek gönüllüler dahil edilmiştir. Bu açıdan elde ettiğimiz bulgular kadın bireylerde geçerli olmayabilir. Bizim çalışma bulgularımız hastalık sürecinde endotel disfonksiyonu olan bireylerde orta yoğunluklu aralıklı ve sürekli egzersizin etkilerini açıklamakta yeterli

olmayabilir. Bu konuda yapılacak ileri araştırmalar yararlı olabilir. Ayrıca endotel fonksiyonu açısından kardiovasküler hastalık riski olan sağlıklı bireyler de yapılacak çalışmalar yararlı olabilir. Son olarak yaptığımız biyokimyasal ölçümleri venöz kan örneklerinde gerçekleştirdik aynı ölçümlerin doku örneklerinde de yapılması egzersize bağlı dokuda oluşan değişimlerin ve mekanizmaların açığa çıkarılmasında yol gösterici olabilir.

Sonuç olarak; bu çalışmada tek set uygulanan sürekli ve aralıklı egzersiz karşılaştırıldığında vasküler endotel fonksiyon belirteçleri ve FMD açısından belirgin farklılık saptanmamıştır. Ancak kan laktat düzeyinin sürekli egzersize göre daha az olması, egzersiz yapmakta zorluk yaşayan kişiler için aralıklı egzersizin uyumu kolaylaştıran bir faktör olabileceğini göstermektedir.

# SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yaptığımız çalışmamızda sağlıklı genç erişkin bireylerde tek set uyguladığımız orta yoğunlukta aralıklı ve sürekli egzersizin vasküler belirteçler olan eNOS aktivitesi, ET-1, NT-proANP, NT-proBNP, NT-proCNP düzeylerine metabolik ve kardioprotektif etkiler oluşturan adiponektin ve leptin düzeylerine akut etkileri karşılaştırılmıştır. Ayrıca vasküler endotel fonksiyon açısından egzersizler arasındaki farkı göstermek için ultrason temelli FMD yönteminden yararlanılmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Aralıklı ve sürekli egzersiz sonrasında üç farklı zamanlarda almış olduğumuz kan örneklerinden eNOS aktivitesi, ET-1, NT-proANP, NT-proBNP, NT-proCNP, adiponektin, leptin düzeylerinde egzersizler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmanın bulguları kişiye özel olarak anaerobik eşik düzeyinde oluşturduğumuz egzersiz protokolünün vasküler endotel belirteçlerde bir değişim yaratmak için yeterli bir uyarı oluşturmadığını düşündürmektedir. Ayrıca egzersizin tek set uygulanmasının bu belirteçlerde değişim oluşturmak için yeterli olmadığını düşündürmektedir.

2. Aralıklı ve sürekli egzersizin öncesinde ve sonrasında yapılan FMD değerlendirmesine göre egzersizler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

3. Sürekli egzersize göre, aralıklı egzersiz sonrasındaki kan laktat düzeyindeki konsantrasyonun az olması ise aralıklı egzersizin, egzersiz yapmakta güçlük yaşayan bireyler için uyumu ve devamlılığı kolaylaştıran bir faktör olabileceğini göstermektedir.

# ÖZET

Farklı yoğunlukta yapılan egzersizlerin vasküler endotel fonksiyonuna etkisi araştırılmış olmasına rağmen egzersizin aralıklı uygulanmasının etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı anaerobik eşik düzeyinde yapılan ve kısa dinlenme periyodları içeren aralıklı egzersiz ile sürekli yapılan egzersizin vasküler endotel fonksiyonuna etkisinin karşılaştırılmasıdır.

Fiziksel olarak aktif 18-24 yaş arası sağlıklı erkeklerde (n=12) etik onay sonrası pik oksijen tüketimi ($VO_2$ pik) her solukta analizle incelendi. Anaerobik eşik düzeyleri dikkate alınarak, bisiklet ergometrede 1 dakikalık 8 yüklenme ve 75 saniye dinlenme periyodlarından oluşan aralıklı egzersiz planlandı ve aynı iş yükünde sabit yüklenmeli egzersiz uygulaması belirlendi. Bir hafta ara ile yapılan iki egzersiz uygulamasının hemen sonrasında venöz kan laktat düzeyleri ölçüldü. Her iki egzersiz öncesi ve sonrası 5. ve 60. dakikalarda elde edilen serumlarda eNOS aktivitesi, ET-1, NT-proANP, NT-proBNP, NT-proCNP, adiponektin ve leptin düzeyleri ELISA yöntemi ile incelendi. Ayrıca egzersizlerin öncesinde ve 30 dakika sonrasında brakial arterde FMD incelemesi yapıldı. Örneklem büyüklüğü, orta yoğunlukta sabit ve aralıklı egzersiz için adiponektin düzeyi dikkate alınarak güç analizi ile belirlendi ($d=0.8$ ve $\alpha=0.05$). İstatistiksel karşılaştırmalar için Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanıldı.

Katılımcı grubun ortalama $VO_2$ pik (33,42 ± 5,9 ml/dk/kg) ve anaerobik eşik düzeyleri (% 47,33 ± 5,85) belirlendi. Sürekli egzersiz sonrası kan laktat düzeyinin aralıklı egzersizden yüksek olduğu saptandı (sırasıyla 27,76 ± 7,43 mg/dl, 18,54 ± 4,87 mg/dl; $p<0,05$). Aralıklı ve sürekli egzersizler öncesi ve sonrası eNOS aktivitesi, ET-1, NT-proANP, NT-proBNP, NT-proCNP, adiponektin ve leptin düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanamadı

(p>0,05). Her iki egzersiz sonrası FMD yanıtında anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla % 7,05 ± 15,11; % 2,49 ± 16,24; p>0,05). Kan laktat düzeyinde sürekli egzersizdeki artış dikkate alındığında, dinlenme periyodları egzersiz yapmakta zorluk yaşayan kişiler için uyumu kolaylaştıran bir faktör olabilir. Ancak bu çalışma bulguları, sağlıklı erkeklerde anaerobik eşik düzeyinde yapılan aralıklı ya da sürekli egzersizin endotel fonksiyonu açısından belirgin akut değişime neden olan uyarı oluşturmadığını düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Anaerobik eşik, aralıklı egzersiz, FMD, vasküler fonksiyon

# ACUTE EFFECTS OF MODERATE INTENSITY INTERVAL EXERCISE ON VASCULAR FUNCTION IN HEALTHY YOUNGS

## SUMMARY

Since the effect of different intensity exercise is known but the intermittent exercise effect on vascular endothelial function is unknown clearly. The aim of this study was to compare the vascular endothelial function of intermittent exercise which contains short resting intervals applied at the anaerobic threshold levels with continuous exercise.

Peak oxygen consumption ($VO_2$ peak) was determined by analysis at breath by breath in physically active 18-24 years old healthy men (n=12). Intermittent exercise consisting of 1 minute long 8 loads and 75 second rest periods is described on the bicycle ergometer and the duration of the continuous exercise at the same workload was determined. After 2 exercise bouts with 1-week break in between, venous blood lactate levels were measured immediately. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS), endothelin-1, NT-proANP, NT-proBNP, NT-proCNP, adiponectin and leptin levels were measured by ELISA in serum obtained at 5 and 60 minutes after each exercise. Brachial artery flow-mediated dilation (FMD) was measured at baseline and at 30 minutes after exercises. Sample size was calculated according to differences of adiponectin in moderate intensity, intermittent and continuous exercise, with power analysis($d=0.8$ and $\alpha=0.05$).Wilcoxon Signed Ranks Test was used for statistical comparisons.

Mean $VO_2$ peak (33.42 ± 5.9ml/min/kg) and anaerobic threshold levels (47.33 ± 5.85 %) of the participants were determined. Blood lactate levels of continuous exercise were found

to be higher than intermittent exercise (27.76 ± 7.43 mg/dl, 18.54 ± 4.87 mg/dl; $p<0.05$, respectively). There was no difference in FMD response after both exercises (7.05 ± 15.11 %; 2.49 ± 16.24 % $p>0.05$, respectively). Endothelin-1, eNOS activity, NT-proANP, NT-proBNP, NT-proCNP, adiponectin and leptin levels weren't different before and after in intermittent and continuous exercises ($p>0.05$).

Considering the increase in blood lactate levels in continuous exercise, resting periods can be a factor that facilitates adaptation for individuals who feel difficulty in exercising. However, according to the results of this study intermittent or continuous exercise at the anaerobic threshold level in healthy men may not seem to produce a significant acute change in endothelial function.

**Keywords**: Anaerobic threshold, intermittent exercise, FMD, vascular function

# KAYNAKLAR


1. Ardic F. Exercise prescription. Turkish J Phys Med and Rehab 2014;60:S1-S8.

2. Wasserman K, McIlroy MB. Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. Am J Cardiol 1964;14(6):844-52.

3. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. Circulation 2003;108(5):530-5.

4. Ekkekakis P, Hall EE, Petruzzello SJ. The relationship between exercise intensity and affective responses demystified: to crack the 40-year-old nut, replace the 40-year-old nutcracker! Ann Behav Med 2008;35(2):136-49.

5. Kilpatrick MW, Greeley SJ, Collins LH. The impact of continuous and interval cycle exercise on affect and enjoyment. Res Q Exerc Sport 2015;86(3):244-51.

6. Hannan AL, Hing W, Simas V, Climstein M, Coombes JS, Jayasinghe R, et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training within cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. Open Access J Sports Med 2018;9:17.

7 Nie J, Zhang H, Kong Z, George K, Little JP, Tong TK, et al. Impact of high- intensity interval training and moderate- intensity continuous training on resting and postexercise cardiac troponin T concentration. Exp Physiol 2018;103(3):370-80.

8. Lira FS, dos Santos T, Caldeira RS, Inoue DS, Panissa VL, Cabral-Santos C, et al. Short-term high-and moderate-intensity training modifies inflammatory and metabolic factors in response to acute exercise. Front Physiol 2017;8:856.

9. Roxburgh BH, Nolan PB, Weatherwax RM, Dalleck LC. Is moderate intensity exercise training combined with high intensity interval training more effective at improving cardiorespiratory fitness than moderate intensity exercise training alone? J Sports Sci & Med 2014;13(3):702

10. Vardar SA, Karaca A, Güldiken S, Palabıyık O, Süt N, Demir AM. High-intensity interval training acutely alters plasma adipokine levels in young overweight/obese women. Arch Physiol Biochem 2018;124(2):149-55.

11. Bond B, Hind S, Williams CA, Barker AR. The Acute Effect of Exercise Intensity on Vascular Function in Adolescents. Med Sci Sports Exerc 2015;47(12):2628-35.

12. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Rep 1985;100(2):126-31.

13. Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. Physiology of sport and exercise: Human kinetics; 5th edition, 2015;122-123p.

14. Golbidi S, Laher I. Exercise and the cardiovascular system. Cardiol Res Pract 2012;2012:210852.

15. Johnson JM, Ballin SD. Surgeon General's report on physical activity and health is hailed as a historic step toward a healthier nation. Circulation 1996;94(9):2045-.

16. Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A: executive summary. Nutr Rev 2009;67(2):114-20.

17. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. Med Sci Sports Exerc 2007;39(8):1435-45.

18. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. Front Cardiovasc Med 2018;5:135.

19. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci Sports Exerc 2011;43(7):1334-59.

20. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2013;128(8):873-934.

21. Mark DB, Naylor CD, Hlatky MA, Califf RM, Topol EJ, Granger CB, et al. Use of medical resources and quality of life after acute myocardial infarction in Canada and the United States. N Engl J Med 1994;331(17):1130-5.

22. Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Lambrew CT, et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993). Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. Circulation 1994;90(4):2103-14.

23. Mann T, Lamberts RP, Lambert MI. Methods of prescribing relative exercise intensity: physiological and practical considerations. Sports Med 2013;43(7):613-25.

24. Ekkekakis P, Hall EE, Petruzzello SJ. Variation and homogeneity in affective responses to physical activity of varying intensities: an alternative perspective on dose–response based on evolutionary considerations. J Sports Sci 2005;23(5):477-500.

25. Pescatello LS, Riebe D, Thompson PD. American College of Sports Medicine. Health related physical fitness testing and interpretation. In ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 9th edition, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014;165p.

26. Faff J. Physical activity, physical fitness, and longevity. Biol Sport 2004;21(1):3-24.

27. Bartlett JD, Close GL, MacLaren DP, Gregson W, Drust B, Morton JP. High-intensity interval running is perceived to be more enjoyable than moderate-intensity continuous exercise: implications for exercise adherence. J Sports Sci 2011;29(6):547-53.

28. Debold EP, Fitts RH, Sundberg CW, Nosek TM. Muscle Fatigue from the Perspective of a Single Crossbridge. Med Sci Sports Exerc 2016;48(11):2270-80.

29. Astrand PO Rodahl K eds. Textbook of Work Physiology. New York: McGraw-Hill 1996;412-76.

30. Collaborative E. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). Bmj 2004;328(7433):189.

31. Rees K, Taylor RR, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. Cochrane database Syt Rev 2004(3):CD003331.

32. Svedahl K, MacIntosh BR. Anaerobic threshold: the concept and methods of measurement. Can J Appl Physiol 2003;28(2):299-323.

33. Bylund-Fellenius AC, Walker PM, Elander A, Holm S, Holm J, Scherstén T. Energy metabolism in relation to oxygen partial pressure in human skeletal muscle during exercise. Biochem J 1981;200(2):247-55.

34. Yıldız SA. Aerobik ve anaerobik kapasitenin anlamı nedir. Solunum dergisi 2012;14(1):1-8.

35. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. 4. edt. Essentials of exercise physiology: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 292-293 p.

36. Costanzo LS. Fizyoloji:In: Öztürk L,editör. Hipokrat Kitapevi, 2018. 173-180 p.

37. Eric P. Wıdmaier HR, Kevın T. Strang. Vander'in İnsan Fizyolojisi: In: Özgünen T, editör. Güneş Kitabevi; 2013. 392-395 p.

38. Guyton AC, Hall JE. Tibbi Fizyoloji. In: Yegen BÇ, editor. Istanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2013. 203-209 p.

39. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation 2007;115(10):1285-95.

40. Janssens SP, Shimouchi A, Quertermous T, Bloch D, Bloch K. Cloning and expression of a cDNA encoding human endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase. J Biol Chem 1992;267(21):14519-22.

41. Durand MJ, Gutterman DD. Exercise and vascular function: how much is too much? Can J Physiol Pharmacol 2014;92(7):551-7.

42. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011;300(1):H2-12.

43. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23(2):168-75.

44. Laughlin MH, Newcomer SC, Bender SB. Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. J Appl Physiol 2008;104(3):588-600.

45. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. Pflugers Arch 2010;459(6):923-39.

46. Naci H, Ioannidis JP. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. Bmj 2013;347:f5577.

47. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol 2016;67(1):1-12.

48. Green DJ, Rowley N, Spence A, Carter H, Whyte G, George K, et al. Why isn't flow-mediated dilation enhanced in athletes. Med Sci Sports Exerc 2013;45(1):75-82.

49. Walther C, Gielen S, Hambrecht R. The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans. Exerc Sport Sci 2004;32(4):129-34.

50. Currie KD, McKelvie RS, MacDonald MJ. Brachial artery endothelial responses during early recovery from an exercise bout in patients with coronary artery disease. Bio Med Res Int 2014;2014:591918.

51. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training. Eur Heart J 2010;31(16):1967-74.

52. Battault S, Singh F, Gayrard S, Zoll J, Reboul C, Meyer G. Endothelial function does not improve with high-intensity continuous exercise training in SHR: implications of eNOS uncoupling. Hypertens Res 2016;39(2):70.

53. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Exercise and the coronary circulation-alterations and adaptations in coronary artery disease. Prog Cardiovasc Dis 2006;48(4):270-84.

54. Schuttler D, Clauss S, Weckbach LT, Brunner S. Molecular Mechanisms of Cardiac Remodeling and Regeneration in Physical Exercise. Cells 2019;8(10).

55. Fagard R. Athlete's heart. Heart 2003;89(12):1455-61.

56. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. Global Cardiol Sci Pract 2014;2014(3):43.

57. Stryjewski PJ, Nessler B, Cubera K, Nessler J. [Natriuretic peptides. History of discovery, chemical structure, mechanism of action and the removal routes. Basis of diagnostic and therapeutic use. Przegl Lek 2013;70(7):463-7.

58. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci 1981;28(1):89-94.

59. Bie P. Natriuretic Peptides and Normal Body Fluid Regulation. Compr Physiol 2018;8(3):1211-49.

60. Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (Dendroaspis angusticeps). J Biol Chem 1992;15;267(20):13928-32.

61. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. Eur J Heart Fail 2004;15;6(3):261-8.

62. Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. J Lab Clin Med 1999;134(5):437-44.

63. Chopra S, Cherian D, Verghese PP, Jacob JJ. Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. Indian J Endocrinol Metab 2013;17(1):83-90.

64. Anand-Srivastava MB. Natriuretic peptide receptor-C signaling and regulation. Peptides 2005;26(6):1044-59.

65. Koller K, Goeddel D. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. Circulation 1992;86(4):1081-8.

66. Lowe DG, Chang M-S, Hellmiss R, Chen E, Singh S, Garbers D, et al. Human atrial natriuretic peptide receptor defines a new paradigm for second messenger signal transduction. EMBO J 1989;8(5):1377-84

67. Wilcox JN, Augustine A, Goeddel DV, Lowe DG. Differential regional expression of three natriuretic peptide receptor genes within primate tissues. Mol Cell Biol 1991;11(7):3454-62.

68. Kuhn M. Molecular Physiology of Membrane Guanylyl Cyclase Receptors. Physiol Rev 2016;96(2):751-804.

69. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. Endocrinology 1992;130(1):229-39.

70. Rose RA, Giles WR. Natriuretic peptide C receptor signalling in the heart and vasculature. J Physiol 2008;586(2):353-66.

71. Pagano M, Anand-Srivastava MB. Cytoplasmic domain of natriuretic peptide receptor C constitutes Gi activator sequences that inhibit adenylyl cyclase activity. J Biol Chem 2001;276(25):22064-70.

72. Hamasaki H. The effects of exercise on natriuretic peptides in individuals without heart failure. Sports 2016;4(2):32.

73. Vesely DL, Douglass MA, Dietz JR, Gower Jr WR, McCormick MT, Rodriguez-Paz G, et al. Three peptides from the atrial natriuretic factor prohormone amino terminus lower blood pressure and produce diuresis, natriuresis, and/or kaliuresis in humans. Circulation 1994;90(3):1129-40

74. Ogawa Y, Itoh H, Nakao K. Molecular biology and biochemistry of natriuretic peptide family. Clin Exp Pharmacol Physiol 1995;22(1):49-53.

75. Dietz JR. Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium. Cardiovasc Res 2005;68(1):8-17.

76. Clerico A, Iervasi G. Alterations in metabolic clearance of atrial natriuretic peptides in heart failure: how do they relate to the resistance to atrial natriuretic peptides? J Card Fail 1995;1(4):323-8.

77. Freund BJ, Wade CE, Claybaugh JR. Effects of exercise on atrial natriuretic factor. Release mechanisms and implications for fluid homeostasis. Sports Med 1988;6(6):364-77.

78. Silver MA. The natriuretic peptide system: kidney and cardiovascular effects. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006;15(1):14-21.

79. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature 1988;332(6159):78.

80. Clerico A, Emdin M. Natriuretic peptides: the hormones of the heart. Springer Science; Italy: 2007; p.28-30.

81. LaPointe MC. Molecular regulation of the brain natriuretic peptide gene. Peptides 2005;26(6):944-56.

82. Wu C, Wu F, Pan J, Morser J, Wu Q. Furin-mediated processing of Pro-C-type natriuretic peptide. J Biol Chem 2003;278(28):25847-52.

83. Sandow SL, Tare M. C-type natriuretic peptide: a new endothelium-derived hyperpolarizing factor? Trends Pharmacol Sci 2007;28(2):61-7.

84. Passino C, Del Ry S, Severino S, Gabutti A, Prontera C, Clerico A, Giannessi D, Emdin M. C-type natriuretic peptide expression in patients with chronic heart failure: effects of aerobic training. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2008 A;15(2):168-72.

85. Palmer RM, Rees DD, Ashton DS, Moncada S. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. Biochem Biophys Res Commun 1988;153(3):1251-6.

86. Iglarz M, Clozel M. Mechanisms of ET-1-induced endothelial dysfunction. J Cardiovasc Pharmacol 2007;50(6):621-8.

87. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. Am J Physiol 1986;250(6 Pt 2):H1145-9.

88. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. J Physiol 2004;561(Pt 1):1-25.

89. Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. Eur Heart J 2012;33(7):829-37, 37a-37d.

90. Fleming I, Busse R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003;284(1):R1-12.

91. Wu PR, Chen BR, Hsieh CC, Lin WC, Wu KK, Hwu Y, Chen PF. The N-terminal portion of autoinhibitory element modulates human endothelial nitric-oxide synthase activity through coordinated controls of phosphorylation at Thr495 and Ser1177. Biosci Rep 2014;34(4).

92. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. Sports Med 2009;39(10):797-812.

93. Birk GK, Dawson EA, Batterham AM, Atkinson G, Cable T, Thijssen DH, Green DJ. Effects of exercise intensity on flow mediated dilation in healthy humans. Int J Sports Med 2013;34(5):409-14.

94. Fernandes T, Gomes-Gatto CV, Pereira NP, Alayafi YR, das Neves VJ, Oliveira EM. NO Signaling in the Cardiovascular System and Exercise. Adv Exp Med Biol 2017;1000:211-245.

95. Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, Oliveira J. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? Int J Cardiol 2010;141(3):214-21.

96. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. Physiol Rev 1995;75(3):519-60.

97. Noris M, Morigi M, Donadelli R, Aiello S, Foppolo M, Todeschini M, Orisio S, Remuzzi G, Remuzzi A. Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells is modulated by flow conditions. Circ Res 1995;76(4):536-43.

98. Resnick N, Yahav H, Shay-Salit A, Shushy M, Schubert S, Zilberman LC, Wofovitz E. Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse. Prog Biophys Mol Biol 2003;81(3):177-99.

99. Tao J, Yang Z, Wang JM, Wang LC, Luo CF, Tang AL, Dong YG, Ma H. Shear stress increases Cu/Zn SOD activity and mRNA expression in human endothelial progenitor cells. J Hum Hypertens 2007;21(5):353-8.

100. Paravicini TM, Touyz RM. Redox signaling in hypertension. Cardiovasc Res 2006;71(2):247-58.

101. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988;332(6163):411-5.

102. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. Endothelin. Pharmacol Rev 2016;68(2):357-418.

103. Dhaun N, Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics. Nat Rev Cardiol 2019;16(8):491-502.

104. Maeda S, Tanabe T, Miyauchi T, Otsuki T, Sugawara J, Iemitsu M, Kuno S, Ajisaka R, Yamaguchi I, Matsuda M. Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women. J Appl Physiol (1985) 2003;95(1):336-41.

105. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. Life Sci 2001;69(9):1005-16.

106. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol 2011;11(2):85-97.

107. Anaszewicz M, Wawrzenczyk A, Czerniak B, Banas W, Socha E, Lis K, et al. High leptin and low blood adiponectin, TNF-alpha and irisin blood concentrations as factors linking obesity with the risk of atrial fibrillation among inpatients with cardiovascular disorders. Kardiol Pol 2019;77(11):1055-1061

108. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(6):2563-8.

109. Woodward L, Akoumianakis I, Antoniades C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease. Br J Pharmacol 2017;174(22):4007-20.

110. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. Endocr rev 2005;26(3):439-51.

111. Margaritis M, Antonopoulos AS, Digby J, Lee R, Reilly S, Coutinho P, et al. Interactions between vascular wall and perivascular adipose tissue reveal novel roles for adiponectin in the regulation of endothelial nitric oxide synthase function in human vessels. Circulation 2013;127(22):2209-21.

112. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014;28(1):15-23.

113. Resink TJ, Philippova M, Joshi MB, Kyriakakis E, Erne P. Cadherins and cardiovascular disease. Swiss Med Wkly 2009;139(9-10):122-34.

114. Denzel MS, Scimia MC, Zumstein PM, Walsh K, Ruiz-Lozano P, Ranscht B. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. J Clin Invest 2010;120(12):4342-52.

115. Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, Asano Y, Ogai A, et al. Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2009;53(22):2070-7.

116. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun 1999;257(1):79-83.

117. Wang B, Jenkins JR, Trayhurn P. Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: integrated response to TNF-alpha. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005;288(4):E731-40.

118. Yuan G, Jia J, Di L, Zhou L, Dong S, Ye J, et al. Effects of C-reactive protein on adipokines genes expression in 3T3-L1 adipocytes. Biochem Biophys Res Commun 2012;424(3):462-8.

119. Kamigaki M, Sakaue S, Tsujino I, Ohira H, Ikeda D, Itoh N, et al. Oxidative stress provokes atherogenic changes in adipokine gene expression in 3T3-L1 adipocytes. Biochem Biophys Res Commun 2006;339(2):624-32.

120. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors. Nat Rev Endocrinol 2014;10(8):466-75.

121. Ebrahimi-Mamaeghani M, Mohammadi S, Arefhosseini SR, Fallah P, Bazi Z. Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease. Vasc Health Ris Manag 2015;11:55-70.

122. Cao Y, Tao L, Yuan Y, Jiao X, Lau WB, Wang Y, Christopher T, Lopez B, Chan L, Goldstein B, Ma XL. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved. J Mol Cell Cardiol 2009;46(3):413-9.

123. Hattori Y, Suzuki M, Hattori S, Kasai K. Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelial cells. Diabetologia 2003;46(11):1543-9.

124. Friedman J. The long road to leptin. J Clin Invest 2016;126(12):4727-4734.

125. Subiabre M, Villalobos-Labra R, Silva L, Fuentes G, Toledo F, Sobrevia L. Role of insulin, adenosine, and adipokine receptors in the foetoplacental vascular dysfunction in gestational diabetes mellitus. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2019;165370.

126. Gogiraju R, Hubert A, Fahrer J, Straub BK, Brandt M, Wenzel P, Münzel T, Konstantinides S, Hasenfuss G, Schäfer K. Endothelial Leptin Receptor Deletion Promotes Cardiac Autophagy and Angiogenesis Following Pressure Overload by Suppressing Akt/mTOR Signaling. Circ Heart Fail 2019;12(1):e005622.

127. Tune JD, Considine RV. Effects of leptin on cardiovascular physiology. J Am Soc Hypertens 2007;1(4):231-41.

128. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? Chest 2005;127(6):2254-63.

129. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. Hypertension 2010;55(5):1075-85.

130. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340(8828):1111-5.

131. Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. Am J Cardiol 1998;82(12):1535-9, a7-8.

132. Silber HA, Ouyang P, Bluemke DA, Gupta SN, Foo TK, Lima JA. Why is flow-mediated dilation dependent on arterial size? Assessment of the shear stimulus using phase-contrast magnetic resonance imaging. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;288(2):H822-8.

133. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. J Am Coll Cardiol 1996;28(7):1652-60.

134. Green D. Point: Flow-mediated dilation does reflect nitric oxide-mediated endothelial function. J Appl Physiol (1985) 2005;99(3):1233-4; discussion 1237-8.

135. Doshi SN, Naka KK, Payne N, Jones CJ, Ashton M, Lewis MJ, et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. Clin Sci (Lond) 2001;101(6):629-35.

136. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K+ current in vascular endothelial cells. Nature 1988;331(6152):168-70.

137. Miura H, Wachtel RE, Liu Y, Loberiza FR, Jr., Saito T, Miura M, et al. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca(2+)-activated K(+) channels. Circulation 2001;103(15):1992-8.

138. Cooke JP, Rossitch E Jr, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. J Clin Invest 1991;88(5):1663-71.

139. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. Hypertension 1986;8(1):37-44.

140. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. Nature 1999;399(6736):601-5.

141. Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. J Clin İnvest 2000;105(11):1631-9.

142. Sun D, Huang A, Smith CJ, Stackpole CJ, Connetta JA, Shesely EG, Koller A, Kaley G. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilation in eNOS knockout mice. Circ Res 1999;85(3):288-93.

143. Koller A, Sun D, Kaley G. Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow- and viscosity-induced dilation of arterioles in vitro. Circ Res 1993;72(6):1276-84.

144. Kuchan MJ, Frangos JA. Shear stress regulates endothelin-1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells. Am J Physiol 1993;264(1Pt 2):H150-6.

145. Busse R, Edwards G, Félétou M, Fleming I, Vanhoutte PM, Weston AH. EDHF: bringing the concepts together. Trends Pharmacol Sci 2002;23(8):374-80.

146. Martin CM, Beltran-Del-Rio A, Albrecht A, Lorenz RR, Joyner MJ. Local cholinergic mechanisms mediate nitric oxide-dependent flow-induced vasorelaxation in vitro. Am J Physiol 1996;270(2 Pt 2):H442-6.

147. Shechter M, Sharir M, Labrador MJ, Forrester J, Silver B, Bairey Merz CN. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. Circulation 2000;102(19):2353-8.

148. Bevan JA. Flow regulation of vascular tone. Its sensitivity to changes in sodium and calcium. Hypertension 1993;22(3):273-81.

149. Son Y, Kim K, Jeon S, Kang M, Lee S, Park Y. Effect of Exercise Intervention on Flow-Mediated Dilation in Overweight and Obese Adults: Meta-Analysis. Int J Vasc Med 2017;2017:7532702.

150. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. Int J Cardiovasc Imaging 2010;26(6):631-40.

151. Schaeffer MR, Mendonca CT, Levangie MC, Andersen RE, Taivassalo T, Jensen D. Physiological mechanisms of sex differences in exertional dyspnoea: role of neural respiratory motor drive. Exp Physiol 2014;99(2):427-41.

152. Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. Circulation 1990;81(1 Suppl):II14-30.

153. Ayşe K, Hazır T, Ergene E. Step ve aerobik egzersizlerinde borg skalasının güvenirliği ve geçerliği. Spor Bilimleri Dergisi 1996;7(4):4-12.

154. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982;14(5):377-81.

155. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002;39(2):257-65.

156. Donald AE, Halcox JP, Charakida M, Storry C, Wallace SM, Cole TJ, et al. Methodological approaches to optimize reproducibility and power in clinical studies of flow-mediated dilation. J Am Coll Cardiol 2008;51(20):1959-64.

157. Black MA, Cable NT, Thijssen DH, Green DJ. Importance of measuring the time course of flow-mediated dilatation in humans. Hypertension 2008;51(2):203-10.

158. Padilla J, Harris RA, Fly AD, Rink LD, Wallace JP. The effect of acute exercise on endothelial function following a high-fat meal. Eur J Appl Physiol 2006;98(3):256-62.

159. ter Avest E, Holewijn S, Stalenhoef AF, de Graaf J. Variation in non-invasive measurements of vascular function in healthy volunteers during daytime. Clin Sci (Lond) 2005;108(5):425-31.

160. Hijmering ML, Stroes ES, Olijhoek J, Hutten BA, Blankestijn PJ, Rabelink TJ. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. J Am Coll Cardiol 2002;39(4):683-8.

161. Widlansky ME, Vita JA, Keyes MJ, Larson MG, Hamburg NM, Levy D, Mitchell GF, Osypiuk EW, Vasan RS, Benjamin EJ. Relation of season and temperature to endothelium dependent flow-mediated vasodilation in subjects without clinical evidence of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). Am J Cardiol 2007;100(3):518-23.

162. Richardson RS, Donato AJ, Uberoi A, Wray DW, Lawrenson L, Nishiyama S, Bailey DM. Exercise-induced brachial artery vasodilation: role of free radicals. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007;292(3):H1516-22.

163. Eskurza I, Monahan KD, Robinson JA, Seals DR. Effect of acute and chronic ascorbic acid on flow-mediated dilatation with sedentary and physically active human ageing. J Physiol 2004;556(Pt 1):315-24.

164. Schaun GZ, Alberton CL, Ribeiro DO, Pinto SS. Acute effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training sessions on cardiorespiratory parameters in healthy young men. Eur J Appl Physiol 2017;117(7):1437-44.

165. Afousi AG, Gaeini A, Alvar YM, Aboutaleb N. Effectiveness of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on endothelial function of arteries in type-2 diabetes patients; a randomized double blind clinical trial. Journal of Medical Physiology. 2016;1(1):2-9.

166. Tordi N, Mourot L, Colin E, Regnard J. Intermittent versus constant aerobic exercise: effects on arterial stiffness. Eur J Appl Physiol 2010;108(4):801-9.

167. Boeno FP, Farinha JB, Ramis TR, Macedo RCO, Rodrigues-Krause J, do Nascimento Queiroz J, Lopez P, Pinto RS, Reischak-Oliveira A. Effects of a Single Session of High- and Moderate-Intensity Resistance Exercise on Endothelial Function of Middle-Aged Sedentary Men. Front Physiol 2019;10:777.

168. McClean C, Harris RA, Brown M, Brown JC, Davison GW. Effects of exercise intensity on postexercise endothelial function and oxidative stress. Oxid Med Cell Longev 2015;2015:723679.

169. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Oggioni C, Jakovljevic DG, et al. Exercise modalities and endothelial function: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. Sports Med 2015;45(2):279-96.

170. Phillips SA, Das E, Wang J, Pritchard K, Gutterman DD. Resistance and aerobic exercise protects against acute endothelial impairment induced by a single exposure to hypertension during exertion. J Appl Physiol (Bethesda, Md : 1985) 2011;110(4):1013-20.

171. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. Circulation 2007;115(24):3086-94.

172. Shenouda N, Skelly LE, Gibala MJ, MacDonald MJ. Brachial artery endothelial function is unchanged after acute sprint interval exercise in sedentary men and women. Exp Physiol 2018;103(7):968-75.

173. Green DJ, Eijsvogels T, Bouts YM, Maiorana AJ, Naylor LH, Scholten RR, et al. Exercise training and artery function in humans: nonresponse and its relationship to cardiovascular risk factors. Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985) 2014;117(4):345-52.

174. Green DJ, Hopman MT, Padilla J, Laughlin MH, Thijssen DH. Vascular Adaptation to Exercise in Humans: Role of Hemodynamic Stimuli. Physiol Rev 2017;97(2):495-528.

175. Gielen S, Schuler G, Adams V. Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. Circulation 2010;122(12):1221-38.

176. Ribeiro F, Ribeiro IP, Alves AJ, do Céu Monteiro M, Oliveira NL, Oliveira J, Amado F, Remião F, Duarte JA. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in cardiovascular disease: a systematic review. Am J Phys Med Rehabil 2013;92(11):1020-30.

177. Sawyer BJ, Tucker WJ, Bhammar DM, Ryder JR, Sweazea KL, Gaesser GA. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on endothelial function and cardiometabolic risk markers in obese adults. J Appl Physiol (Bethesda, Md:1985) 2016;121(1):279-88.

178. Peres D, Mourot L, Menetrier A, Bouhaddi M, Degano B, Regnard J, et al. Intermittent versus constant aerobic exercise in middle-aged males: acute effects on arterial stiffness and factors influencing the changes. Eur J Appl Physiol 2018;118(8):1625-33.

179. Barletta G, Stefani L, Del Bene R, Fronzaroli C, Vecchiarino S, Lazzeri C, Fantini F, La Villa G. Effects of exercise on natriuretic peptides and cardiac function in man. Int J Cardiol 1998;65(3):217-25.

180. Strohle A, Feller C, Strasburger CJ, Heinz A, Dimeo F. Anxiety modulation by the heart? Aerobic exercise and atrial natriuretic peptide. Psychoneuroendocrinology 2006;31(9):1127-30.

181. Karakuşoğlu Ö, Vardar SA, Kunduracilar H, Süt N. Effects of short duration supramaximal exercise on plasma atrial natriuretic peptide concentrations in healthy subjects. Turkiye Klinikleri J Sports Sci 2010;2(1):1-6.

182. Öztürk G, Kaya O, Gürel EE, Palabiyik O, Kunduracilar H, Süt N, et al. Acute supramaximal exercise-induced adiponectin increase in healthy volunteers: Involvement of natriuretic peptides. Adipobiology 2017;8:39-46.

183. Akseki Temür H, Vardar SA, Demir M, Palabıyık O, Karaca A, Guksu Z, Ortanca A, Süt N. The alteration of NTproCNP plasma levels following anaerobic exercise in physically active young men. Anatol J Cardiol 2015 Feb;15(2):97-102.

184. Huang WS, Lee MS, Perng HW, Yang SP, Kuo SW, Chang HD. Circulating brain natriuretic peptide values in healthy men before and after exercise. Metabolism 2002;51(11):1423-6.

185. Evans JJ, Youssef AH, Yandle TG, Lewis LK, Nicholls MG. Effects of endothelin-1 on release of adrenomedullin and C-type natriuretic peptide from individual human vascular endothelial cells. J Endocrinol 2002;175(1):225-32.

186. Liu Y, Li J, Zhang Z, Tang Y, Chen Z, Wang Z. Effects of exercise intervention on vascular endothelium functions of patients with impaired glucose tolerance during prediabetes mellitus. Exp Ther M 2013;5(6):1559-65.

187. Kraemer RR, Aboudehen KS, Carruth AK, Durand RT, Acevedo EO, Hebert EP, et al. Adiponectin responses to continuous and progressively intense intermittent exercise. Med Sci Sports Exerc 2003;35(8):1320-5.

188. Numao S, Suzuki M, Matsuo T, Nomata Y, Nakata Y, Tanaka K. Effects of acute aerobic exercise on high-molecular-weight adiponectin. Med Sci Sports Exerc 2008;40(7):1271-6.

189. Kriketos AD, Gan SK, Poynten AM, Furler SM, Chisholm DJ, Campbell LV. Exercise increases adiponectin levels and insulin sensitivity in humans. Diabetes care 2004;27(2):629-30.

190. Wiecek M, Szymura J, Maciejczyk M, Kantorowicz M, Szygula Z. Acute Anaerobic Exercise Affects the Secretion of Asprosin, Irisin, and Other Cytokines - A Comparison Between Sexes. Front Physiol 2018;9:1782.

191. Jürimäe J, Purge P, Jürimäe T. Effect of prolonged training period on plasma adiponectin in elite male rowers. Horm Metab Res 2007;39(7):519-23.

# ŞEKİLLER LİSTESİ

**ŞEKİLLER**

**Şekil 1.** Egzersizin kardivasküler etkisi. ..... **4**
**Şekil 2.** Anaerobik eşik değeri. ..... **7**
**Şekil 3.** Egzersize kardiovasküler yanıtlar . ..... **8**
**Şekil 4.** Endotel hücrelerinde vazodilatasyon. ..... **9**
**Şekil 5.** Natriüretik peptidlerin kimyasal yapısı. ..... **12**
**Şekil 6.** Natriüretik peptid reseptörleri. ..... **13**
**Şekil 7.** Atrial natriüretik peptidin salgılanması. ..... **14**
**Şekil 8.** Beyin natriüretik peptidin salgılanması**.** ..... **15**
**Şekil 9.** Egzersizin endotel fonksiyonunu geliştirmesi. ..... **17**
**Şekil 10.** Egzersiz protokolü ve ölçümler. ..... **23**
**Şekil 11.** Orta yoğunluklu aralıklı egzersiz protokolü.**.** ..... **25**
**Şekil 12.** Orta yoğunluklu sürekli yüklenmeli egzersiz. ..... **26**
**Şekil 13.** NT-proANP düzeyinin standart çalışması regresyon grafiği ..... **27**
**Şekil 14.** NT-proBNP düzeyinin standart çalışması regresyon grafiği ..... **28**
**Şekil 15.** NT-proCNP düzeyinin standart çalışması regresyon grafiği ..... **29**
**Şekil 16.** eNOS aktivitesinin standart çalışması regresyon grafiği ..... **30**
**Şekil 17.** Endotelin-1 düzeyinin standart çalışması regresyon grafiği ..... **31**
**Şekil 18.** Adiponektin düzeyinin standart çalışma regresyon grafiği ..... **32**
**Şekil 19**. Leptin düzeyinin standart çalışması regresyon grafiği ..... **33**
**Şekil 20.** Akım aracılı dilatasyon prosedürü. ..... **35**
**Şekil 21.** Laktat değişim düzeyi ..... **38**
**Şekil 22.** BORG skala skoru ..... **39**

**TABLOLAR**

**Tablo 1.** Egzersizin yoğunluğunun sınıflandırması ..... 5
**Tablo 2.** Katılımcıların egzersiz öncesi demografik ve antropometrik özellikleri ..... 36
**Tablo 3.** Katılımcıların egzersiz öncesi hemotolojik, biyokimyasal ve hemodinamik ölçümleri ..... 37
**Tablo 4.** Kardiopulmoner egzersiz testi ve performans özellikleri ..... 38
**Tablo 5.** Aralıklı ve sürekli egzersizin hemotolojik ölçümlerine ait veriler ..... 40
**Tablo 6.** Aralıklı ve sürekli egzersizin biyokimyasal ölçümlerine ait veriler ..... 41
**Tablo 7.** Aralıklı ve sürekli egzersizin vasküler belirteçlere etkisine ait veriler ..... 42
**Tablo 8.** Orta yoğunluklu aralıklı egzersizde vasküler parametrelerin zamana bağlı değişimi ..... 43
**Tablo 9.** Orta yoğunluklu sürekli egzersizin zamana bağlı değişimine ait veriler ..... 44
**Tablo 10.** Aralıklı ve sürekli egzersiz öncesi ve sonrasında akım aracılı dilatasyon düzeylerinin karşılaştırılması ..... 45

# ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Edirne'nin Enez ilçesinde doğdum. Lise eğitimimi 2008 yılında Keşan Sağlık Meslek Lisesi'nde, ön lisans eğitimimi Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Ambulans ve Acil Bakım Teknikerliği bölümünde 2010 yılında, lisans eğitimimi 2013 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik bölümünde tamamladım. 2016 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisansıma başladım. Edirne Merkez 2'Nolu Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonunda 2011'den 2018 yılına kadar, 2018 Haziran ayından itibaren Ambulans ve Acil Bakım Teknikeri olarak Edirne Havsa 1'Nolu Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonunda çalışmaktayım.

**ESERLER**

**Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:**

**Şen B,** Solak S, Tayfur P, Aydoğdu N, Süt N, Vardar SA. Sağlıklı Genç Erkeklerde Anaerobik Eşik Düzeyinde Yapılan Aralıklı Egzersizin Vasküler İşleve Akut Etkisi. Acta Physiol 2019, 227 (suppl 722) DEC19 (Kasım 2019).

Tayfur P, **Şen B**, Vardar SA. İstemli dönen tekerlek aktivitesinin erkek sıçanların sıvı alımı üzerine etkisi. Acta Physiol 2019, 227 (suppl 722) DEC19 (Kasım 2019).

Kızıl Gül T, Öztürk G, Kaya O, **Şen B**, Memi G, Öztürk L. Müziğin Zaman Algısı Üzerine Etkisi. Acta Physiol 2019, 227 (suppl 722) DEC19 (Kasım 2019).

# EKLER

**EK-1**

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**
**BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ** | PROTOKOL KODU | TÜTF-BAEK 2018/111 | |
| | PROTOKOL ADI | Sağlıklı Gençlerde Orta Yoğunluklu Aralıklı Egzersizin Vasküler İşlevler Üzerine Akut Etkisi | |
| | SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI | Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR | |
| | ARAŞTIRMA MERKEZİ | | |
| | DESTEKLEYİCİ | | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | Tek Merkez Ulusal | Çok Merkez Uluslararası |

| | |
|---|---|
| **KARAR BİLGİLERİ** | **Karar No: 05/22** **Tarih:19.03.2018**<br>Fakültemiz Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans Öğrencisi Burcu ŞEN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir. |
| **ETİK KURUL BİLGİLERİ** | |
| **ÇALIŞMA ESASI** | Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi |

ÜYELER

| Ünvan/Ad/ Soyadı | Uzmanlık Dalı | Kurumu | Cinsiyeti | İlişki(*) | Katılım (**) | İmza |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D | K | E H | E H | |
| Dr. Öğr. Üyesi Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı | Ruh Sağlığı ve Hastalıkları | T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D. | K | E (H) | (E) H | |
| Dr. Öğr. Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye | Tıbbi Farmakoloji. | T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D | K | E (H) | (E) H | |
| Dr. Öğr. Üyesi F. Nesrin TURAN Üye | Biyoistatistik | T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D. | K | E (H) | (E) H | |
| Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye | Tıbbi Genetik | T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D. | E | E (H) | (E) H | |
| Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye | İç Hastalıkları | T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D. | E | E (H) | (E) H | |
| Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye | Fizyoloji | T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D. | E | E (H) | (E) H | |
| Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye | Kardiyoloji | T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D. | E | E H | E H | |
| Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye | Halk Sağlığı | T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D. | E | E H | E H | |
| Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye | Kadın Hastalıkları ve Doğum | T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. | E | E H | E H | |
| Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye | Anestezi ve Reanimasyon | T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D. | K | E H | (E) H | |
| Prof. Dr. Atakan SEZER Üye | Genel Cerrahi | T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D. | E | E H | E H | |
| Avukat Gönül ÜSTÜN Üye | | T.Ü. Rektörlüğü | K | E H | E H | |
| Emekli Öğretmen Sınan SEÇKİN Üye | | Serbest Üye | E | E H | E H | |

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.