

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI



**EGZERSİZLE BİRLİKTE UYGULANAN KARNOZİN
TAKVİYESİNİN ANJİYOGENEZLE İLGİLİ BAZI
BİYOBELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hüsne BOLAT

2025

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS

EGZERSİZLE BİRLİKTE UYGULANAN KARNOZİN
TAKVİYESİNİN ANJİYOGENEZLE İLGİLİ BAZI
BİYOBELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ

Tez Yazarı

Hüsne BOLAT

Danışman

Doç. Dr. Taner AKBULUT

Mayıs, 2025

ELAZIĞ

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY SAYFASI

Tez Başlığı:

Tez Yazarı:

Program/ Anabilim Dalı:

Tez Danışmanı:

İkinci Tez Danışmanı (varsa):

Tez İlk Teslim Tarihi: .../.../20...

Tez Savunma Tarihi: .../.../20...

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

Jüri Üyeleri

| | | |
|--------|-------------------|-------|
| Başkan | Unvan, Adı Soyadı | _____ |
| Üye | Unvan, Adı Soyadı | _____ |
| Üye | Unvan, Adı Soyadı | _____ |
| Üye | Unvan, Adı Soyadı | _____ |
| Üye | Unvan, Adı Soyadı | _____ |

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun/...../20..... tarihli toplantısında tescillenmiştir.

Unvan, Adı Soyadı

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Hüsne BOLAT

Mayıs, 2025

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimime öncülük ederek bilgilerinden faydalandığım, kıymetli ve saygı değer danışman hocam Doç. Dr. Taner AKBULUT' a minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Lisans eğitimi sürecimden bugüne kadar benden bilgi, birikim ve tecrübelerini eksik etmeyen, aynı projede yer almaktan mutluluk duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Vedat ÇINAR başta olmak üzere her zaman yanımda olan çok değerli Kenan BOZBAY ve Gökçe AVCU ve Arş. Gör. Emsal Çağla AVCU hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin biyokimyasal analizlerinin yürütülmesinde laboratuvar desteğinden dolayı Prof. Dr. Süleyman AYDIN'a teşekkür ederim.

Ayrıca ilkokuldan bu yana bütün eğitim öğretim hayatım boyunca bana rol model olan ve desteklerini üzerimden hiç esirgemeyen Sevgili Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenim Ejder NACAROĞLU' na, üniversite hayatım boyunca beden desteklerini esirgemeyen Fırat Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesinin değerli hocalarına çok teşekkür ederim.

Sonsuz teşekkür sunmayı borç bildiğim maddi ve manevi her koşulda beni destekleyen aileme ve arkadaşlarıma,

Tezimi BSY-24-03 proje numarası ile destekleyen Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) birimine teşekkür ederim.

Hüsne BOLAT

Mayıs, 2025

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-------------|
| ONAY SAYFASI | iii |
| ETİK BEYAN | iv |
| TEŞEKKÜR | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| TABLolar LİSTESİ | viii |
| ŞEKİL LİSTESİ | ix |
| KISALTMALAR LİSTESİ | x |
| 1. ÖZET | xi |
| 2. ABSTRACT | xiii |
| 3. GİRİŞ | 1 |
| 3.1. Egzersiz | 4 |
| 3.2. Egzersiz Türleri | 4 |
| 3.2.1. Aerobik Egzersiz | 5 |
| 3.2.2. Anaerobik Egzersiz | 5 |
| 3.2.3. Kuvvet Egzersizi | 5 |
| 3.2.4. Kombine Egzersiz | 6 |
| 3.3. Besinsel Ergojenik Destekler | 6 |
| 3.4. Karnozin | 7 |
| 3.4.1. Karnozinin Antioksidan Etkileri | 8 |
| 3.4.2. Karnozinin PH Tamponlama Etkileri | 9 |
| 3.4.3. Karnozin ve Egzersiz İlişkisi | 10 |
| 3.5. Anjiyogenez..... | 11 |
| 3.5.1. Anjiyogenez Mekanizması | 12 |
| 3.5.2. Anjiyogenez Türleri | 13 |
| 3.5.3. Patolojik Anjiyogenez | 13 |
| 3.5.4. Fizyolojik Anjiyogenez | 13 |
| 3.5.5. Anjiyogenez ve Egzersiz İlişkisi | 14 |
| 3.5.6. Anjiyogenezle İlgili Bazı Biyobelirteçler | 15 |
| 3.5.6.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF-A) | 15 |
| 3.5.6.2. Matriks Metalloproteinaz (MMP-9)..... | 16 |
| 3.5.6.3. Tümstatin | 17 |
| 3.5.6.4. Endostatin | 17 |
| 3.5.6.5. Hipoksi İle İndüklenebilir Faktör (HIF-1 α)..... | 18 |
| 3.5.6.6. Anjiyopoetin (ANG-1) | 19 |

| | |
|---|-----------|
| 4. GEREÇ VE YÖNTEM | 21 |
| 4.1. Araştırma Modeli..... | 21 |
| 4.2. Deney Hayvanlarının Barınma ve Beslenmeleri | 21 |
| 4.3. Deney Gruplarının Oluşturulması | 21 |
| 4.4. Karnozin Takviye Protokolü | 23 |
| 4.5. Treadmill Egzersiz Protokolü..... | 23 |
| 4.6. Deneyin Sonlandırılması ve Dokuların Alınması..... | 24 |
| 4.7. Biyokimyasal Analizler..... | 24 |
| 4.7.1. Doku Homojenatlarını Hazırlama Protokolü..... | 24 |
| 4.7.2. ELISA Protokolü..... | 25 |
| 4.8. İstatistiksel Analizler..... | 26 |
| 5. BULGULAR | 27 |
| 6. TARTIŞMA | 36 |
| 7. KAYNAKLAR | 44 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ | 56 |

TABLULAR LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Kalp ve Beyin Dokusunda HIF-1 α | 27 |
| Tablo 2. Kalp ve Beyin Dokusunda VEGF-A..... | 28 |
| Tablo 3. Kalp ve Beyin Dokusunda MMP-9 | 29 |
| Tablo 4. Kalp ve Beyin Dokusunda ANG-1 | 30 |
| Tablo 5. Kalp ve Beyin Dokusunda Tümstatin | 31 |
| Tablo 6. Kalp ve Beyin Dokusunda Endostatin | 32 |
| Tablo 7. Korelasyon Analizi | 33 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|----------------------------------|----|
| Şekil 1. Araştırma Tasarımı..... | 23 |
|----------------------------------|----|



KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|---------------------------------|---|
| AE | : Aerobik Egzersiz |
| AnE | : Anaerobik Egzersiz |
| ANG-1 | : Anjiyopoetin 1 |
| COM | :Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Antrenman ve Kuvvet Antrenman Kombinasyonu |
| FGN | : Fibroblast Büyüme Faktörü |
| HIF-1α | : Hipoksi İle İndüklenebilir Faktör 1 α |
| HIIT | : Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Antrenman |
| K | : Kontrol |
| Kr | : Karnozin |
| MICT | : Orta Yoğunluklu Sürekli Antrenman |
| MMP-9 | : Matriks Metalloproteinaz 9 |
| S | : Sham |
| TNF-A | : Tümör Nekroz Faktör Alfa |
| VEGF | : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü |

1. ÖZET

EGZERSİZLE BİRLİKTE UYGULANAN KARNOZİN TAKVİYESİNİN ANJİYOGENEZLE İLGİLİ BAZI BİYOBELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ

Anjiyogenez, doku onarımı ve vasküler adaptasyon için önemli bir süreç olup, egzersiz ve besin takviyeleriyle modüle edilebilmektedir. Bu araştırmada egzersiz ve karnozin takviyesinin kalp ve beyin dokusunda anjiyogenezle ilgili bazı biyobelirteçler (HIF-1 α , VEGF-A, MMP-9, ANG-1, Tümstatin ve Endostatin) üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı. Araştırmada 8-10 haftalık Sprague Dawley ırkı 49 adet erkek sıçanlar, kontrol (K), sham (S), karnozin (Kz), aerobik (AE), anaerobik (AnE), karnozin+aerobik (Kz+AE) ve karnozin+anaerobik (Kz+AnE) olmak üzere rastgele 7 gruba ayrıldı. Karnozin takviyesi (100 mg/kg/gün) 5 hafta boyunca haftada 5 gün oral gavaj yoluyla verildi. Egzersizler, aerobik (15 m/dk hızında ve 0° eğimde 30 dk) ve anaerobik (25 m/dk hızında ve 0° eğimde 30 dk) koşu bandı egzersiz protokolleri olarak uygulandı. 5 haftalık müdahale sonunda dekapite edilen sıçanlardan kalp ve beyin dokuları alındı. Elde edilen doku homojenatları ELISA yöntemiyle kit kataloğunda verilen çalışma yönergelerine uygun olarak analiz edildi. Kalp dokusunda HIF-1 α düzeyi, kontrol grubuna tüm gruplarda daha yüksekti ($p<0.05$). VEGF-A düzeyi, kontrol ve sham grubuna kıyasla tüm gruplarda daha yüksekti ($p<0.05$) ve Kz+AE grubu tüm gruplara göre en yüksekti ($p<0.05$). ANG-1 düzeyi, kontrol ve sham grubuna kıyasla AE, Kz+AE ve Kz+AnE gruplarında daha yüksekti ($p<0.05$). MMP-9, kontrol ve sham grubuna kıyasla tüm gruplarda daha düşüktü ($p<0.05$). Tümstatin ve endostatin kontrol grubuna kıyasla Kz, AE, AnE, Kz+AE ve Kz+AnE gruplarında daha düşüktü ($p<0.05$). Beyin dokusunda ise HIF-1 α , VEGF-A ve MMP-9 düzeyi gruplar arası anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$). ANG-1 ve tümstatin, kontrol ve sham grubuna kıyasla AE, Kz+AE ve Kz+AnE gruplarında daha yüksekti ($p<0.05$). Endostatin, kontrol

grubuna kıyasla tüm gruplarda daha yüksekti ($p<0.05$). Ayrıca HIF-1 α , VEGF-A ve ANG-1 arasında pozitif yönlü ilişkiler, bu parametrelerle MMP-9, endostatin ve tümstatin arasında ise negatif yönlü ilişkiler vardı. Bu çalışmanın sonuçları, ilk kez, karnozin takviyesiyle birleştirilen farklı egzersiz protokolünün, anjiyojenik ve antianjiyojenik faktörlerde bir değişikliğe neden olabileceğini gösterdi. Ayrıca kalp dokusunda oluşan yanıtların beyin dokusuna göre daha belirgin olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Anjiyogenez, Egzersiz, Karnozin

2. ABSTRACT

EFFECT OF CARNOSINE SUPPLEMENTATION WITH EXERCISE ON SOME BIOMARKERS RELATED TO ANGIOGENESIS

Angiogenesis is an important process for tissue repair and vascular adaptation and can be modulated by exercise and nutritional supplements. The aim of this study was to investigate the effects of exercise and carnosine supplementation on some biomarkers related to angiogenesis (HIF-1 α , VEGF-A, MMP-9, ANG-1, Tumstatin and Endostatin) in myocard and brain tissue. In the study, 49 male Sprague Dawley rats aged 8-10 weeks were randomly divided into 7 groups as control (K), sham (S), carnosine (Kz), aerobic (AE), anaerobic (AnE), carnosine+aerobic (Kz+AE) and carnosine+anaerobic (Kz+AnE). Carnosine supplement (100 mg/kg/day) was given by oral gavage 5 days a week for 5 weeks. The exercises were performed as aerobic (30 min at 15 m/min and 0° incline) and anaerobic (30 min at 25 m/min and 0° incline) treadmill exercise protocols. After 5 weeks of intervention, myocard and brain tissues were taken from decapitated rats. The obtained tissue homogenates were analysed by ELISA according to the instructions given in the kit catalogue. In cardiac tissue, HIF-1 α levels were higher in all groups compared to the control group ($p<0.05$). VEGF-A levels were higher in all groups compared to the control and sham groups ($p<0.05$), with the Kz+AE group being the highest among all groups ($p<0.05$). ANG-1 levels were higher in the AE, Kz+AE, and Kz+AnE groups compared to the control and sham groups ($p<0.05$). MMP-9 levels were lower in all groups compared to the control and sham groups ($p<0.05$). Tumstatin and endostatin levels were lower in the Kz, AE, AnE, Kz+AE, and Kz+AnE groups compared to the control group ($p<0.05$). In brain tissue, HIF-1 α , VEGF-A, and MMP-9 levels did not show significant differences between

groups ($p>0.05$). ANG-1 and tumstatin levels were higher in the AE, Kz+AE, and Kz+AnE groups compared to the control and sham groups ($p<0.05$). Endostatin levels were higher in all groups compared to the control group ($p<0.05$). Additionally, there were positive correlations between HIF-1 α , VEGF-A, and ANG-1, and negative correlations between these parameters and MMP-9, endostatin, and tumstatin. The results of this study, for the first time, indicate that the combination of carnosine supplementation and different exercise protocols may induce changes in angiogenic and anti-angiogenic factors. Furthermore, it can be stated that the responses observed in cardiac tissue were more pronounced than those in brain tissue.

Keywords: Angiogenesis, Exercise, Carnosin

3. GİRİŞ

Karnozin, beta-alanin ve histidin aminoasitlerinden oluşan bir dipeptidir ve özellikle kas dokusunda yüksek konsantrasyonlarda bulunur (Harris ve ark., 2006). Güçlü bir antioksidan işlevine sahip olan karnozin, oksidatif stresi azaltma yeteneği sayesinde hücrel sağlık ve atletik performans üzerinde olumlu etkiler sağlamaktadır. Aynı zamanda, karnozin, pH dengesini koruyarak kas yorgunluğunu geciktirir ve egzersiz sonrası toparlanmayı destekler. Bu özellikleri, karnozinin sporcu beslenmesinde önemli bir takviye olmasını sağlamaktadır (Sale ve ark., 2013).

Egzersiz sırasında artan kan akışı, anjiyogenik faktörlerin salınımını teşvik ederek, yeni damarların oluşumunu destekler (Fan ve ark., 2021; Murrant ve Sarelius, 2000). Büyüme ve gelişme için oldukça önemli bir süreç olarak bilinen anjiyogenez çok hücreli canlılarda var olan damarlardan yeni damarlar meydana gelmesi şeklinde tanımlanabilmektedir (Dudley ve Griffioen, 2023). Anjiyogenez bir süreç olmakla beraber bu süreç durağan olmayan karmaşık yapılardan oluşmaktadır. Anjiyogenez süreci, endotel hücrelerin aktif hale gelmesi, göçü, ilerlemesi, farklılaşması ve olgunlaşması gibi çoklu ve birbirlerini takip eden evrelere ayrılmaktadır (Francis ve Kushner, 2022). Endotel hücrelerin büyüyerek aktif hale gelmesinden VEGF, (Uccelli ve ak., 2019) büyüyen hücrelerin farklılaşmasından anjiyopoetinler (Ang'ler), (Babaei ve ark., 2003) ve farklılaşan hücrelerin zorunlu göçünden de matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) sorumludur (Bussolino ve ark., 1997). Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 (HIF-1) ise adaptasyon süreçlerinde yer alan düşük oksijen şartlarında hücrenin hayatta kalmasına yardımcı olmaktadır (Kutlu ve Yaylım., 2024). Tümstatin fizyolojik süreçlerin kontrollü gelişmesi ve ilerlemesinde hayati derecede önem taşırken (Folkman, 2004). Endostatinin, endotelial hücrelerde gen baskılanmasına

ve göçün sınırlandırılmasına sebep olduğu bilinmektedir (Shichiri ve Hirata., 2001). Bu moleküller anjiyogenez mekanizmasındaki büyüme faktörleri, inhibitörler ve anjiyogenez belirteçlerini ifade etmektedir. Sürecin sonunda anjiyogenez oluşumuna karar verebilmek için önemli hususlar olarak öne çıkmaktadırlar.

Yapılan araştırmalar incelendiğinde, egzersiz, karnozin ve anjiyogenez arasındaki ilişkiye doğrudan değinilmediği görülmektedir. Anjiyogenezi tetikleyen süreçlerden biri olan egzersizin, karnozin takviyesi ile bir arada uygulanması, anjiyogenezi etkileyen faktörlerin düzenlenmesine katkıda bulunabilir. Bu araştırma, egzersiz ve karnozin kombinasyonunun anjiyogenezle ilgili bazı biyobelirteçler (HIF-1 α , VEGF-A, MMP-9, ANG-1, Tümstatin, Endostatin) üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır.

Araştırmanın Problemi

Egzersizle birlikte uygulanan karnozin takviyesinin anjiyogenez ile ilgili bazı biyobelirteçler üzerine etkisi var mıdır? sorusu bu araştırmanın ana problem cümlesidir.

Alt problemler:

- Egzersizin VEGF-A, MMP-9, Tümstatin, Endostatin, HIF-1 α ve ANG-1 üzerine etkisi var mıdır?
- Karnozin takviyesinin VEGF-A, MMP-9, Tümstatin, Endostatin, HIF-1 α ve ANG-1 üzerine etkisi var mıdır?
- Karnozin ve egzersiz kombinasyonunun VEGF-A, MMP-9, Tümstatin, Endostatin, HIF-1 α ve ANG-1 üzerine etkisi var mıdır?
- VEGF-A, MMP-9, Tümstatin, Endostatin, HIF-1 α ve ANG-1 arasında ilişki var mıdır?

Araştırmanın Hipotezleri

H0: Karnozin, egzersiz ve karnozin egzersiz kombinasyonunun VEGF-A, MMP-9, Tümstatin, Endostatin, HIF-1 α ve ANG-1 üzerine etkisi yoktur.

H1: Karnozin, egzersiz ve karnozin egzersiz kombinasyonunun VEGF-A, MMP-9, Tümstatin, Endostatin, HIF-1 α ve ANG-1 üzerine etkisi vardır.

H2: VEGF-A, MMP-9, Tümstatin, Endostatin, HIF-1 α ve ANG-1 arasında ilişki vardır.

Araştırmanın Varsayımları

- Araştırmada biyokimyasal analizler için kullanılan ELISA kitlerinin, ilgili parametreleri doğru ve güvenilir bir şekilde ölçtüğü varsayıldı.
- Araştırmada kullanılan deney hayvanlarının sağlıklı olduğu ve deney boyunca herhangi bir hastalık ya da anormal fizyolojik durum geliştirmediği varsayıldı.
- Araştırmada tüm gruplardaki hayvanların, başlangıçta benzer fizyolojik ve biyokimyasal özelliklere sahip olduğu varsayıldı.
- Araştırmada uygulanan egzersiz protokolleri ve karnozin takviyesinin diş faktörlerden (beslenme değişikliği, çevresel stres, vb.) minimum düzeyde etkilendiği varsayıldı.
- Araştırmada kalp ve beyin dokularından alınan örneklerin analizlerinin standardizasyonunun sağlandığı varsayıldı.

Araştırmanın Sınırlılıkları

- Araştırma Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlarla sınırlandırıldı.
- Araştırma yalnızca kalp ve beyin dokusundaki analizlerle sınırlandırıldı.
- Araştırmada analizler ELISA yöntemi ile sınırlandırıldı.

3.1. Egzersiz

Egzersiz, fiziksel uygunluğun en az bir bileşeninin (dayanıklılık, kassal uygunluk, esneklik, kardiyoreseptuar) korunmasını ve geliştirilmesini amaçlayan düzenli, planlanmış ve tekrarlı fiziksel aktiviteler bütünü olarak tanımlanabilmektedir (Özer, 2016) Egzersiz, vücudun hareket etmesini sağlayan birçok farklı fiziksel aktiviteyi içeren bir kavram olup organizmada birçok olumlu etki sağlar. Bu aktiviteler sayesinde vücudun stabilitesi ve kontrolü artar. Egzersiz, solunum sistemi işlevini arttırmanın yanı sıra kan basıncını ve kolesterolü azaltır (Lee ve ark., 2012). Solunum sisteminin yanı sıra egzersizin iskelet kas sistemi ve kalp-dolaşım sistemi üzerine de olumlu etkileri vardır (Ünal, 2018). Egzersiz, fiziksel dayanıklılığı arttırmanın yanı sıra kronik hastalıkların oluşmasına engel olabilir, kronik hastalıkların şiddetinin azaltmaya ve ilerleyişini yavaşlatmaya yardım edebilir (Demir ve Filiz, 2004). Egzersizin fiziksel etkilerinin yanı sıra psikolojik etkileri de bulunmaktadır. Başar (2018) tarafından yapılan araştırmada düzenli egzersiz yapan 120 kişi ile yapmayan 119 kişi karşılaştırılmış; düzenli egzersiz yapan bireylerin depresyon, mutluluk ve psikolojik iyi oluş puanlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiş ve düzenli egzersizin psikolojiyi olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir (Başar, 2018). Dolayısıyla egzersiz, bireylerin hem fiziksel hem de zihinsel sağlıklarını güçlendirerek daha sağlıklı ve dengeli bir yaşam sürmelerine katkı sağlar.

3.2. Egzersiz Türleri

Egzersiz; süresi, yoğunluğu, sıklığı ve şiddeti bakımından farklı türlere ayrılmaktadır.

3.2.1. Aerobik Egzersiz

Aerobik egzersiz, oksijen varlığında büyük kas kütlelerinin düşük tempolu, uzun süreli, ritmik ve devamlı aktivitesidir (Yıldız, 2012) Aerobik egzersizlere yürüme, koşma, bisiklet sürme, yüzme örnek olarak verilebilir (Linke ve Ussher, 2015). Aerobik egzersiz, aerobik sistemi ve kardiyorespiratuvar sistemi kullanarak bu sistemlerin verimliliğinin, dayanıklılığının ve kapasitelerinin artırılmasını sağlayan egzersiz türüdür (Özen ve Civil, 2020).

3.2.2. Anaerobik Egzersiz

Anaerobik egzersiz, maksimum kalp atım hızının %85- 90'ı arasında, yüksek şiddetli ve kısa süreli yapılan aktivitelerdir. Bu tür egzersizlerde kaslar enerjiyi oksijenin kullanılmadığı anaerobik mekanizmalar yoluyla elde eder. Anaerobik egzersizler, özellikle kasların güçlenmesi, kas kütlelerinin artırılması, hızın ve patlayıcı kuvvetin geliştirilmesi amacıyla tasarlanmıştır. Ağırlık kaldırma, sıçrama egzersizleri, yüksek şiddette kısa süreli yapılan interval egzersizler ve sprintler anaerobik egzersizlere örnektir (Patel ve ark., 2017).

3.2.3. Kuvvet Egzersizi

Kuvvet egzersizi, kuvvet, anaerobik dayanıklılık ve iskelet kas kütlesi oluşturmak için kas kasılma kuvvetine karşı direnç kullanılan egzersiz türüdür. Kuvvet egzersizlerinde genellikle kas kasılmasına karşı koymak için yerçekimini kullanır (Nouchi ve ark., 2012).

3.2.4. Kombine Egzersiz

Kombine egzersiz; kuvvetlendirme, aerobik, anaerobik ve germe gibi farklı egzersiz türlerinin uygun ve düzenli tekrarlarla birleştirilmesiyle oluşan bir egzersiz türü olarak tanımlanmaktadır (Zhao ve ark., 2017). Bu egzersiz, fiziksel ve ruhsal gücü temel alarak performans kapasitesini artırmak ve geliştirmek amacıyla uygulanan, fiziksel ve psikolojik yüklenmeleri içeren bir çalışma sürecidir.

3.3. Besinsel Ergojenik Destekler

Ergojenik destek, egzersiz ve performans kapasitesini artırabilen ve/veya antrenman adaptasyonlarını geliştirebilen herhangi bir antrenman yöntemi, mekanik cihaz, beslenme uygulaması, farmakolojik yöntem veya psikolojik tekniktir. Bunlar, bir bireyin egzersize hazırlanmasına, egzersizin verimliliğini arttırmasına ve/veya egzersiz sonrası toparlanmayı desteklemesine yardımcı olabilecek araçları içerir (Kreider ve ark., 2010).

Günümüzde beslenmenin antrenman ve atletik performansın iyileştirilmesine katkısına büyük ilgi gösterilmekte ve çeşitli besin takviyelerinin ergojenik değeri konusunda önemli tartışmalar yaşanmaktadır (Porrini ve Del Bo, 2016). Bazı takviyeler atletik performansı artırsa da, birçoğunun kanıtlanmış bir faydası yoktur ve olumsuz etkileri vardır (Arieli ve Lahav, 2016). Diyet takviyelerinin ergojenik olup olmadığını ve bireysel hedeflere ve gereksinimlere bağlı olarak nasıl kullanılması gerektiğini anlamak, beslenme müdahalelerinin başarısı için anahtardır (Abreu ve ark., 2023).

Beslenme ergojenik destek ürünleri ağızdan alınır; atletik performansını arttırmayı ve birey üzerinde zararlı etkilerden (yani, diğerlerinin yanı sıra aşırı yorgunluk, dehidratasyon ve fiziksel becerilerin kaybı) kaçınmayı amaçlayan besin bileşenleri içerir (Vicente-Salar ve ark., 2022). Piyasada, inflamatuvar yanıtın

düzenlenmesi, oksidatif stresin azaltılması, homeostazı sağlanması, sinyal yollarının adaptasyonu, yorgunluğun azaltılması veya aerobik ve anaerobik egzersiz performansının artırılması gibi amaçlar için kullanılan çok sayıda spor ergojenik diyet desteği bulunmaktadır (López-Torres ve ark., 2022). Karnozin, bu besinsel ergojenik destek ürünlerinden biridir.

3.4. Karnozin

Karnozin, β -alanin ile L-Histidin'in birleşiminden oluşan ve 1900'lü yıllarda keşfedilen ilk nöropeptid olarak bilinmektedir. Bu molekül, kas ve sinir dokusunda yaygın bir şekilde bulunur ve birçok fizyolojik süreçte kritik bir rol üstlenir. Özellikle, hücrel iletişim destekleyerek kas kasılmaları ve sinir iletimi gibi temel işlevlerin düzenlenmesine yardımcı olur. Ayrıca, Karnozinin nöroprotektif özellikleri sayesinde beyin ve omurilik sağlığını olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir (Fujii ve ark., 2003).

Karnozin, biyolojik yapıların hasar görmesini engeller veya zarar görmüş biyolojik yapıları onarır. Karnozin, dehidrogenaz, fosforilaz b, ATPaz gibi önemli enzimler ve enzim kompleksleri üzerinde koruyucu bir etki gösterir. Aynı zamanda hücrel işlevlerin düzenlenmesinde kritik rol oynayan bazı iyon pompalarının fonksiyonlarını da destekleyerek biyolojik sistemlerin bütünlüğünü korumaya yardımcı olmaktadır (Guiotto ve ark., 2005). Bu dipeptid, kasların enerji metabolizmasında önemli bir rol üstlenir ve hücrel stresle başa çıkmaya yardımcı olan antioksidan özelliklere sahiptir (Boldyrev ve ark., 2013). Karnozinin, iskelet kasındaki temel etkilerinden birinin laktik asidi nötralize eden önemli bir sitozolik tampon işlevi olduğu düşünülmektedir. Bu tamponlayıcı rolü, kas yorgunluğunu azaltmada ve kas performansını optimize etmede kritik bir öneme sahiptir (Aldini ve ark., 2005).

Karnozinin bu özelliklerine ek olarak, çeşitli fizyolojik faktörler üzerinde etkili olan önemli bir molekül olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında telomeraz aktivitesini artırarak hücrelerin gençlik sürelerini uzatması, ayrıca proteinlerin ısıya ve kimyasal strese karşı dayanıklılığını artırarak immünomodülatör özellikler göstermesi gibi etkileri yer almaktadır. Bunun yanı sıra, karnozin hücre içi metabolizmanın düzenlenmesine, glikolizin engellenmesine ve mitokondriyal aktivitenin (ATP üretiminin) iyileştirilmesine de önemli ölçüde katkı sağladığı ifade edilmektedir (Cesak ve ark., 2023).

3.4.1. Karnozinin Antioksidan Etkileri

Kastaki karnozin, pH tamponlama işlevinin yanı sıra, güçlü bir antioksidan olarak da işlev görmektedir ve kalsiyum iyonu (Ca^{2+}) duyarlılığını düzenleyerek kasların etkinliğini arttırmaya yardımcı olmaktadır. Bunun yanı sıra, uyarılma ve kasılma gibi çeşitli fizyolojik süreçlerin yönlendirilmesinde de önemli bir rol üstlenmektedir. Bu özellikleri sayesinde karnozin, kas fonksiyonlarını optimize ederek genel fiziksel performansın iyileştirilmesine ve geliştirilmesine katkıda bulunur (Smith ve ark., 2009).

Karnozin, serbest radikallerle doğrudan etkileşime geçerek onları etkisiz hale getirmektedir. Aynı zamanda lipid peroksidasyonunu önleyerek hücre zarlarının korunmasına yardımcı olur. Lipid peroksidasyonu, hücre zarındaki yağların oksidatif hasar görmesiyle ortaya çıkar ve bu durum hücre zarının yapısını bozarak hücre işlevlerini aksatabilir ve hücre ölümüne yol açabilir. Araştırmalarda karnozinin, bu süreci inhibe ederek hücre zarlarını korumaya yardımcı olduğu ortaya koyulmuştur (Boldyrev ve ark., 2013).

Karnozin, spor ve egzersiz performansında önemli bir role sahiptir. Özellikle, kas dokularında yüksek miktarda bulunan bu dipeptid, egzersiz sırasında ortaya çıkan oksidatif strese karşı koruyucu bir antioksidan olarak işlev görür. Egzersiz sırasında üretilen serbest radikaller, kas hücrelerine zarar verebilir ve kas yorgunluğuna neden olabilir. Karnozin bu zararlı maddeleri nötralize ederek kasların işlevini korur ve egzersiz performansını iyileştirir (Derave ve ark., 2010).

3.4.2. Karnozinin PH Tamponlama Etkileri

Karnozinin esas işlevi, kas içindeki artan hidrojen iyonlarını tamponlama yeteneği sayesinde asit-baz dengesinin korunmasına yardımcı olmaktır. Karnozin, kas dokusundaki fizikokimyasal tamponlarla birlikte pH değişimlerine karşı ilk savunma hattını oluşturmaktadır. Bu bağlamda, karnozinin yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında hücre içi bir tampon görevi üstlendiği ve kas karnozin seviyelerindeki artışların döngüsel dayanıklılığı, ventilasyon eşliğini yükselttiği ve yorgunluğun gecikmesine katkıda bulunduğu ifade edilmektedir (Mero ve ark., 2013).

Yoğun egzersiz sırasında, kaslarda laktik asit birikimi; pH seviyesinin düşmesine ve asiditenin yükselmesine sebep olur. Bu da kas yorgunluğu ve performansın azalmasına yol açabilir. Karnozin, kas hücrelerinde tampon görevi görerek asidik ortamı dengeler ve pH seviyesini sabit tutar. Bu, özellikle yüksek yoğunluklu egzersizlerde karnozinin dayanıklılığı artırıcı bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (Sale ve ark., 2010). Karnozin, pH dengesinin sağlanmasında etkili bir tampon sistemi olarak işlev görmektedir. Bu dipeptid, protonları bağlama özelliği ile asidik koşulların olumsuz etkilerini etkisizleştirme kapasitesine sahiptir. Ayrıca, karnozinin histidin yan zincirinin sağladığı tamponlama özellikleri de pH seviyesinin stabilize edilmesine katkıda bulunur. Bu mekanizmalar bir araya geldiğinde, karnozin hücre içindeki pH dengesini

sağlama işlevini önemli ölçüde destekler. Sonuç olarak, karnozin, asidik koşullarda etkili bir şekilde pH'ın kontrol edilmesine yardımcı olmaktadır. Bu pH tamponlama kapasitesindeki artış yorgunluğu geciktirerek egzersiz performansını artırır (Bex ve ark., 2015; Glenn ve ark., 2015).

3.4.3. Karnozin ve Egzersiz İlişkisi

Karnozinin, egzersiz sırasında çeşitli fizyolojik etkiler gösterebileceği ifade edilmektedir. Yüksek şiddetli aralıklı egzersizler sırasında, kanda biriken hidrojen iyonlarının, efor algısı üzerinde etkili olduğu ve bu durumun dolaylı olarak yorgunluğa neden olabileceği ifade edilmektedir. Bu noktada, kaslardaki karnozin seviyelerinin artırılmasının, yüksek yoğunluklu egzersizler esnasında anaerobik glikoliz süreci sonunda oluşan hidrojen iyonlarını tamponlayarak kas pH'ını düzenleme işlevi gördüğü belirtilmektedir. Sonuç olarak, karnozinin bu özellikleri, yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında kasların asidik ortamdan korunmasına yardımcı olur ve dayanıklılığı artırabilir. Ayrıca, karnozinin, bu tamponlama kapasitesinin, egzersiz sonrası toparlanma süreçlerini de hızlandırabileceği düşünülmektedir. Bu durum, karnozinin spor fizyolojisindeki önemini vurgulamaktadır (Bassinello ve ark., 2019).

Karnozin, çeşitli dokularda sentezlenmektedir. Bununla birlikte karnozinin, en yüksek konsantrasyonlarının iskelet kaslarında bulunduğu dikkat çekmektedir. Bu özellik, karnozinin kasların enerji metabolizması ve performansında önemli bir işlev üstlenmesine olanak tanımaktadır (Norberto ve ark., 2020). Karnozin, yavaş kasılan (tip I) kas lifleri ile kıyaslandığında, hızlı kasılan (tip II) kas liflerinde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu belirtilmektedir. Bu farklılık, karnozinin hızlı kas liflerinin enerji metabolizmasında kritik bir rol oynamasını sağlamaktadır. Ayrıca, hızlı kasılan kas lifleri, yüksek yoğunluklu fiziksel aktivitelerde daha fazla enerji

gereksinimine ihtiyaç duyduğundan, karnozinin bu kas tiplerinde daha belirgin etkiler gösterdiği düşünülmektedir. Dolayısıyla, karnozinin kas performansını artırıcı özellikleri, hızlı kas lifleri üzerinde daha fazla etkili olmaktadır (Abe, 2000).

Karnozinin spor performansına olan etkisi, beta-alanin takviyeleri ile doğrudan ilişkilidir. Beta-alanin, karnozin sentezinde gerekli bir bileşen olup, kaslardaki karnozin seviyesini artırmada yardımcı olur. Araştırmalar, beta-alanin takviyesi kullanan sporcuların dayanıklılıklarının ve güç performanslarının önemli ölçüde arttığını ortaya koymaktadır. Bu takviyeler, karnozin düzeyini yükselterek kasların asit tamponlama kapasitesini artırır ve böylece egzersiz sırasında yorgunluğun gecikmesine yardımcı olur (Baguet ve ark., 2010). Yoğun antrenman sonrasında ortaya çıkan kas hasarı ve iltihaplanma süreçlerinde karnozinin olumlu etkileri dikkat çekicidir. Karnozin, antioksidan özellikleri sayesinde kas hücrelerindeki hasarı minimize ederek iyileşme sürecini hızlandırabilir. Bu nedenle, yoğun antrenman programlarına sahip sporcuların toparlanma dönemlerinde karnozin düzeylerinin yüksek olması, kasların daha hızlı bir şekilde onarılmasına yardımcı olabilir (Everaert ve ark., 2013).

3.5. Anjiyogenez

Kan damarları organların ihtiyaç duyduğu madde değişimini sağlayan ağ sistemi olarak ifade edilebilmektedir (Augustin ve Koh, 2017). Kılcal damarlar, kan damarlarının en küçük birimleri olup, temel görevleri hücrelere oksijen taşımaktır. Bunun yanı sıra, buldukları ortamın ihtiyaçlarına göre filizlenme yoluyla yeniden oluşabilirler (Gillich ve ark., 2020). Fizyolojik olarak iyi veya kötü sonuçlar doğuran birçok durum, yara iyileşmesi, menstrual siklus ve tümör hücrelerinin büyümesi gibi birçok durum, bu filizlenme ışığında gerçekleşmektedir. Bu filizlenme olayı, anjiyogenez olarak adlandırılmaktadır (DiPietro, 2016). Anjiyogenez hali hazırda var olan kan damarlarından yeni kılcal damarlar filizlenmesi ve oluşmasını ifade etmektedir

(Hamutoğlu ve Önder, 2017). Bu olay çeşitli hücreler ve faktörler tarafından özenle düzenlenen canlı ve bir o kadar da karmaşık bir fizyolojik süreçtir (Carmeliet ve Jain, 2011).

3.5.1. Anjiyogenez Mekanizması

Anjiyogenez başlatan ve devam ettiren durumlar oldukça fazla ve karmaşık bir süreçtir. Anjiyogenezin düzenlenme basamakları pek çok düzenleyici proteinin ve büyüme faktörünün kontrolü altında gerçekleşmektedir (Haroon ve ark., 1999; Larionova ve ark., 2021). Proanjiyogenik sitokinler ve büyüme faktörleri; fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), anjiyopoyetinler, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve perisitler, inflamatuvar hücreler (mast hücreleri, makrofajlar), keratinositler veya tümör hücreleri tarafından oluşturulan ve salınan anjiyogeninlerdir. Bu faktörlerden bazıları endotelial hücreler üzerindeki alıcılara bağlanarak hücre çoğalması ve hücre göçünü indüklemek üzere direkt etki ederken, bazıları lokal stromal veya inflamatuvar hücreler üzerine etki ederek anjiyogenez olayının gerçekleşmesi için uyarılarda bulunmaktadır. Bu uyarıların artışı anjiyogenez başlatmaktadır (Rundhaug, 2005).

Yeni damar oluşumu (anjiyogenez), çeşitli uyarıların artmasıyla başlar. Bu süreç, bazal membranın proteolitik enzimler tarafından yıkılmasıyla endotel hücrelerinin aktifleşmesiyle devam eder. Aktifleşen hücreler, bölünerek göç eder, tübüller oluşturur ve olgunlaşır. Son olarak, damar stabilizasyonu gerçekleşir ve damar sınırları yeniden şekillenir (Konukoğlu ve Turhan, 2014).

3.5.2. Anjiyogenez Türleri

Kan damarlarının oluşumu farklı şekillerde karşımıza çıkmaktadır. Bu farklı oluşumlar anjiyogenezin farklı türlerinin olduğunu göstermektedir. Bu oluşum şekillerine bakacak olursak;

- a. Filizlenen Anjiyogenez:** Filizlerin (uç hücrelerin) oluşumunu ve büyümesini içeren bir süreç olan filizlenen anjiyogenez, mevcut damarların veya yeni oluşan filizlerin birleşmesiyle gerçekleşen anjiyogenezi ifade eder (Hillen ve Griffioen, 2007).
- b. İntususeptif Anjiyogenez:** Hali hazırda var olan bir damarın ikiye ayrılarak yeni damarlanmanın oluşumu olarak bilinmektedir (Lugano ve ark., 2020).
- c. Koalesan Anjiyogenez:** İntususeptif anjiyogenezin tersi olarak bilinen, kılcal damarların birleşerek daha büyük kan damarları oluşturan anjiyogenez şekli olarak ifade edilebilmektedir (Nitzsche ve ark., 2022).

Anjiyogenez, vücutta doğal olarak ortaya çıkan bir süreç olup bazı durumlarda patolojik olarak gözlemlenirken bazı durumlarda da fizyolojik olabilmektedir (Konukoğlu ve Turhan, 2014).

3.5.3. Patolojik Anjiyogenez

Patolojik anjiyogenez; inflamasyon, diyabetik retinopati, tümör oluşumu, damar sertliği gibi çeşitli olaylarda görülebilmektedir (Risau, 1997).

3.5.4. Fizyolojik Anjiyogenez

Anjiyogenez büyüme çağında gerçekleşen fizyolojik bir süreçtir. Çok yavaşlamış olmakla birlikte, fizyolojik anjiyogenez yetişkinlerde de devam eder ve yara iyileşmesi, menstrual siklus ve gebelik sırasında görülür (Carmeliet, 2003). Bu süreç, mezodermal kökenli hücrelerden endotel hücrelerinin farklılaşması ve endotel hücrelerinden tübül

(damar) oluşumunu kapsar. Anjiyogenez sırasında, endotel hücrelerinin aktifleşmesiyle birlikte birçok birbirini tetikleyen olay gerçekleşir. Bu olaylar, endotel hücrelerinin çoğalması, çoğalan hücrelerin göçü, göç eden hücrelerin ekstraselüler matrikse yayılması, bazal membranların parçalanması ve kapiller lümen oluşumunu içerir (Risau, 1997). Bu olaylar sonucunda embriyogenez, yara iyileşmesi, ovulasyon ve menstruasyon gibi birçok süreç meydana gelmektedir.

3.5.5. Anjiyogenez ve Egzersiz İlişkisi

Egzersiz anjiyogenezi tetikleyen süreçlerden biridir (Fan ve ark., 2021). Egzersiz sırasında, aktif kas liflerini saran kan damarlarındaki kan akışı hızlanır ve bu durum yeni kan damarlarının oluşumunu tetikler (Murrant ve Sarelius, 2000). Egzersizden sonra kılcal damar artışı da meydana gelir (Bloor, 2005). Kas kılcallanmasındaki bu yükseliş egzersize özel bir uyum olarak görülmekte ve aslında bu artışın kasın metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için egzersiz anında besin alımı ve iletimi, oksijen ihtiyacı gibi durumların ortaya çıkmasından kaynaklı olduğu bildirilmektedir (Egan ve Zierath, 2013). İhtiyaca dayalı artan kas kılcal yoğunluğu, oksijen difüzyonu ve besin alış verişi için yüzey alanını arttırıp toksit atık ürünlerin ortamdan daha hızlı uzaklaştırılmasına olanak sağlayarak doku ve kan arasındaki alışverişi hızlandırmaktadır (Gorski ve De Bock, 2019).

Tryfonos ve ark. (2021) egzersizin kalp kasında anjiyogenezi destekleyerek kılcal damar yoğunluğunu arttırabileceğini bildirmiştir. Morland ve ark. (2017) ise aerobik antrenmanlardan sonra beyindeki VEGF seviyelerinin ve kapiller yoğunluğunun önemli ölçüde artabileceğini belirtmiştir.

3.5.6. Anjiyogenezle İlgili Bazı Biyobelirteçler

Anjiyogenez süreci, endotel hücrelerin aktif hale gelmesi, göçü, ilerlemesi, farklılaşması ve olgunlaşması gibi çoklu ve birbirlerini takip eden evrelere ayrılmaktadır (Francis ve Kushner, 2022). Endotel hücrelerin büyüyerek aktif hale gelmesinden VEGF, (Uccelli ve ark., 2019) büyüyen hücrelerin farklılaşmasından anjiyopoetinler (Ang'ler), (Babaei ve ark., 2003) ve farklılaşan hücrelerin zorunlu göçünden de matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) sorumludur (Bussolino ve ark., 1997). Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 (HIF-1) ise adaptasyon süreçlerinde yer alan düşük oksijen şartlarında hücrenin hayatta kalmasına yardımcı olmaktadır (Yfantis ve ark., 2023). Tümstatin fizyolojik süreçlerin kontrollü gelişmesi ve ilerlemesinde hayati derecede önem taşıırken (Folkman, 2004) endostatinin, endotel hücrelerde gen baskılanmasına ve göçün sınırlandırılmasına sebep olduğu bilinmektedir (Shichiri ve Hirata, 2001).

3.5.6.1. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF-A)

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), endotel hücrelerin büyümesinde, çoğalmasında ve göçünde, anjiyogenez, vaskülogenez ve damar geçirgenliğinin düzenlenmesinde önemli rol oynayan etkili bir uyarıcı protein olarak bilinmektedir (Özgökçe ve ark., 2023). VEGF proteini, VEGF geni tarafından kodlanmakta ve farklı formları bulunmaktadır (Cuzziol ve ark., 2020). Bu formlar; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGFD, VEGF-E, VEGF-F ve plasenta büyüme faktörü (PGF) ile birlikte yedi tane olarak bilinmektedir (Ye ve ark., 2021). Bunlar arasında VEGF-A geninin farklı izoformları da bulunmaktadır (Vural, 2018). VEGF-A geni patolojik ve fizyolojik anjiyogenezde oldukça kritik bir uyarıcı faktördür (Naik ve ark., 2012). VEGF-A geninin, anjiyogenez üzerindeki önemli etkilerinin yanı sıra, vücut hücrelerindeki

metabolik faaliyetleri düzenlemede oldukça önemli bir yeri vardır. VEGF-A geninin damarlar üzerinde oluşturduğu bu düzenleyici etki sportif performansa da katkı sağlamaktadır (Kahya, 2023). Egzersiz esnasında vücut hücrelerinin egzersize bağlı artan metabolik ihtiyacı, dokular üzerinde bir takım düzensizlik ve dengesizlikler oluşturmaktadır. Bu düzensizlikler vücuttaki yumuşak dokularda önemli etkilere sahiptir. Bu amaçla VEGF-A geninin ön çapraz bağ kopuklarında ve kronik aşıl tendonipatisin de kritik görevleri olduğu bilinmektedir (Brazier ve ark., 2019). VEGF-A geninin damar sistemi üzerindeki düzenleyici etkisi, kollejen dokulara yeterince oksijen gitmesine olanak tanıyarak dokuların beslenmesini sağlamak ve beslenen yumuşak dokuların yaralanma düzeylerinin indirgenmesi aynı zamanda antrenman performansının artırılması açısından oldukça önemli olduğu belirtilmektedir (Lulińska-Kuklik ve ark., 2019). VEGF, iskelet kası da dâhil olmak üzere birçok insan dokusunda bulunmaktadır. Aerobik egzersizler sırasında, VEGF'in anjiyogenik bir tepki verdiği gözlemlenmiştir (Prior ve ark., 2006). Aerobik antrenmanlar sayesinde anjiyogenez olarak adlandırılan ve var olan kan damarlarından yeni kan damarları meydana gelmesi olayı iskelet kaslarının antrenmana uyumunu arttırmak açısından oldukça önemlidir. Egzersize bağlı gerçekleşen anjiyogenez, oksijenin difüzyonunu sağlanması için mevcut kılcal damar yüzeyini genişleterek aerobik kapasiteyi arttırmaya yardımcı olmaktadır (Kraus ve ark., 2004). Güç/kuvvet ve dayanıklılık sporları yapan 16 birey ile spor yapmayan 8 bireyi içeren çalışmalarında VEGF-A geninin anjiyogenezini arttırmada önemli bir düzenleyici olduğunu bildirmişlerdir (Bizjak ve ark., 2021).

3.5.6.2. Matriks Metalloproteinaz (MMP-9)

Matriks metalloproteinazlar, çinko metalloproteinazların astasin element ailesi olarak ifade edilen oldukça fazla dağılımlı bir protein ailesinin üyeleri olarak bilinmektedirler. Başka bir deyimle matriks metalloproteinazlar, bazal membran ve

ekstrasellüler matriks bileşenlerinin yıkımından sorumlu çinko ve kalsiyum bağımlı bir endopeptidaz enzim grubu olarak ifade edilebilmektedir (Manenti ve ark., 2003). Bu enzim grubunun üyeleri; hücrelerin çoğalması, migrasyonu ve farklılaşması ile anjiyogenez, hücre yayılımı, yara iyileşmesi, inflamasyon gibi pek çok patolojik ve fizyolojik süreçte önemli ölçüde etkiye sahiptirler (Kasnak, 2023). İnsanlarda MMP ailesi yapısal ve işlevsel özelliklerine göre jelatinazlar, kollajenazlar, stromelizinler, heterojenöz ve diğer bir alt grup membran tip olmak üzere 5 grup altında incelenmektedirler (Brew ve ark., 2000). MMP enzim ailesi kendi içinde 5 farklı grup ve bu 5 farklı grupta toplamda 24 üyeden oluşmaktadır. MMP'ler, kendi içlerinde 5 farklı gruba ayrılırlar da yapısal olarak incelendiklerinde ortak özelliklere sahip oldukları görülmektedir (Aktaş, 2023).

3.5.6.3. Tümstatin

Tümstatin tip IV kollajenin $\alpha 3$ zincirinin parçalanmış bir parçası olarak bilinir ve umut verici bir endojen anjiyogenez inhibitörü olarak da tanımlanmaktadır (Maeshima ve ark., 2000). Tümstatin çoğalan endotel hücrelerin programlı bir şekilde ölümlerini destekleyerek tümör karşıtı olarak bilinmektedir (Hamano ve Kalluri, 2005). Tümstatinin anjiyogenez oluşumuna karşı var olan yeteneği, endostatin ile kıyaslandığı zaman on kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (Yang ve ark., 2010).

3.5.6.4. Endostatin

Endostatin, anjiyogenez üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip en çok araştırılan peptitlerden birini oluşturur. Bu peptit, birçok damar hastalıklarına karşı gösterdiği etkinin yanı sıra güçlü bir anjiyogenez inhibitörü olarak tanınan bir ekstrasellüler matris

proteini olarak bilinmektedir (Li ve ark., 2018). Endostatin, kolajen XVIII'in 20 kDa'lık bir C-terminal parçasıdır. Endostatinin, endotel hücrelerin çoğalmasını kendine özgü bir şekilde inhibe ederek, anjiyogenezi ve tümör büyümesini önemli ölçüde yavaşlatarak engellemeye çalıştığı belirtilmiştir (Shichiri ve Hirata, 2001; Wang ve ark., 2016). Endostatinin, proteinleri parçalayarak anjiyogenez sürecinde endotel hücrelerinin göçünü ve invazyonunu kolaylaştıran matris metalloproteinazların (MMP'ler), özellikle de MMP-2, MMP-9 ve MMP-13'ün etkisini azalttığı bildirilmiştir (Deryugina ve Quigley, 2015). Ek olarak VEGFA ve HIF1' i etkileyerek vasküler endotel tüp oluşumun baskılamakta ve hücrelerin göçünü yavaşlatmaktadır (Özgökçe ve ark., 2023).

3.5.6.5. Hipoksi İle İndüklenebilir Faktör (HIF-1 α)

Hipoksik koşullar anjiyogenez için potansiyel bir uyarıcı olarak görev yapmaktadır (Qing ve ark., 2017). Hipoksi VEGF'nin yukarı regülasyonunu indüklediğinde, oksijen temini sağlamak için hipoksiye duyarlı faktör (HIF) sinyalleşmesinin ek aktivasyonu ile anjiyogenez başlatılır (Carmeliet ve ark., 1998). Hipoksi, tümör anjiyogenezini yönlendiren birincil faktörlerden biridir ve hipoksik hücrelerden VEGF ve diğer anjiyogenez uyarıcılarının ekspresyonunun artmasına neden olmaktadır (Dor ve ark., 2001). Hipoksiye karşı oluşan sinyal iletim yanıtında transkripsiyon faktörü olan hipoksi ile indüklenen faktörler (HIF-1, HIF-2 ve HIF-3) görev almaktadır (Aydoğan Türkoğlu ve ark., 2021). Araştırmalar, kasta ki bölgesel hipoksinin ortaya çıkmasının egzersiz sırasında kas içindeki oksijen basıncında ki düşüşten kaynaklı olduğu bildirilmektedir (Döring ve ark., 2010). Memeli hücrelerinde oksijen dengesi gen aktarım faktörü, hipoksi indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) ile düzenlenmektedir. HIF-1, oksijen ve besinlerin hücrelere verilmesinde rol oynayan

düşük oksijen yoksunluğunda (anjyogenez, glukoz metabolizması, glikoz taşınması, vazomotor kontrol ve eritropoiezde yer alan genler dahi) etkilenen hücrelerin ihtiyacını karşılamak için hücre uyumunu sağlayan genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir (Cieszczyk ve ark., 2011). HIF-1'in yaralanma sonrası doku iyileşmesinde önemli katkıları vardır. Bu süreçte damarlaşmayı artırarak dokulara giden kan miktarını artırır; yangısal hücrelerin dokuya göçünü sağlayarak, doku metaloproteazlarının etkisiyle hücre göçünü teşvik eder; ayrıca çok yönlü erişkin tip kök hücreleri yara bölgesine getirerek epitel iyileşmesi ve yangısal sürecin zaman içinde baskılanmasında etkili bir rol oynar (Xu ve ark., 2019).

3.5.6.6. Anjiyopoetin (ANG-1)

Birçok proanjyogenik büyüme faktörü arasında, anjiyopoetin-1 (ANG-1) çok önemli bir yere sahiptir. Çünkü son derece sistemli bir biçimde anjiyogenez ve endotel hücre bağlantılarının arttırılması yoluyla belirgin bir şekilde damarların yeniden şekillenmesini tetikleyebilmektedir (Koh, 2013). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve anjiyopoetinler damar gelişim sürecinde ortaklaşa hareket etmektedirler (Klopper ve ark., 2016). Endotel hücrelerin büyümesi ve damar oluşumunda öncelikli olarak VEGF görev alırken daha sonrasında damarın yeniden şekillenmesi, farklılaşması ve stabilizasyonunda anjiyopoetinler görev almaktadır (Eklund ve Saharinen, 2013). ANG-1, küçük kan damarlarının fonksiyonlarını geri yükleyerek oluşabilecek komplikasyonları geciktirmeye yardımcı olurken, durgun damar yapısının sağ kalması ve bazı yetişkin kök hücrelerinin stabilizasyonunu koruyabilmektedir (Hoier ve ark., 2012). ANG-1, damardaki sızıntıyı baskılamakla beraber, aynı zamanda endotel hücreler ile uzlaşarak endotel hücrelerin filizlenmesini ve

matriks metalloproteinazları tetikleyerek anjiyogenezi uyarmaktadır (Kim ve ark., 2000). Thurston ve ark. (2000) anjiyopietin-1'in anlık olarak uygulandığı zaman yetişkin damar sistemini sızıntıdan koruduğu sonucuna varmışlardır.



4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu (FUHADYEEK) tarafından 09.01.2024 tarihli ve 01-06 oturum sayılı etik kurul izni ile onaylandı. Çalışma; BSY-24-03 proje numarası ile Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) birimi tarafından desteklendi.

4.1. Araştırma Modeli

Bu çalışma, son test kontrol gruplu deneysel araştırma desenli bir model kullanılarak yürütüldü.

4.2. Deney Hayvanlarının Barınma ve Beslenmeleri

Çalışma, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde (FÜDAM) yürütüldü. Deney hayvanlarının barınmaları çalışma süresince veteriner hekim kontrolünde, özel hazırlanmış kafeslerde, standart koşullarda (22-25°C sıcaklık ve % 55±5 nem), 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsünde sağlandı. Deney hayvanlarının beslenmeleri ad libitum olarak 8 mm standart rat pelet yemleri ve içme suları ise cam biberonlar ile sağlandı.

4.3. Deney Gruplarının Oluşturulması

Araştırma için 49 adet sıçan, her grupta 7 adet sıçan olacak şekilde basit randomizasyona göre 7 farklı gruba ayrıldı. Analizler esnasında verisi sağlıklı bir şekilde elde edilen 45 hayvan örneği ile araştırma tamamlandı.

Kontrol Grubu (K: n=6): Standart diyetle beslendi ve herhangi bir işlem yapılmadı.

Sham Grubu (S: n=6): Standart diyetle beslendi ve 5 hafta boyunca haftada 5 gün günlük oral gavaj yoluyla 1 cc serum fizyolojik (%0.9 NaCl) verildi.

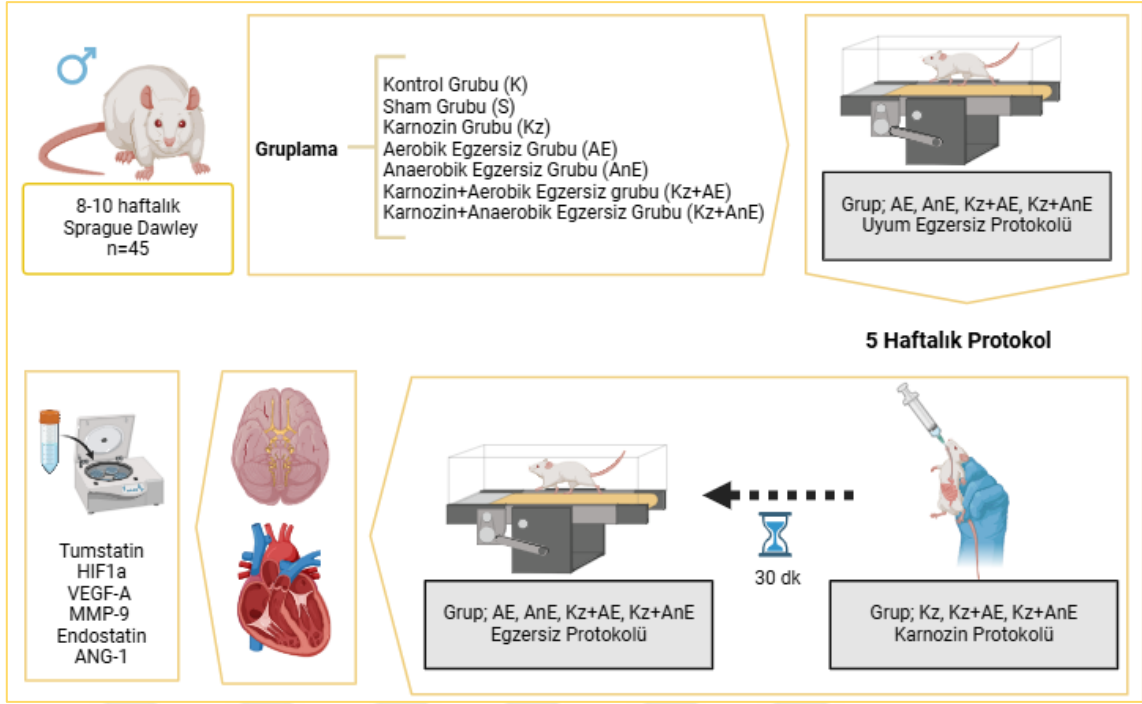
Karnozin Grubu (Kz: n=6): Standart diyetle beslendi ve 5 hafta boyunca haftada 5 gün oral gavaj yoluyla 100 mg/kg/gün karnozin takviyesi 1 cc serum fizyolojik (%0.9 NaCl) içinde verildi.

Aerobik Egzersiz Grubu (AE: n=6): Standart diyetle beslendi ve 5 hafta boyunca haftada 5 gün 15 m/dk hızında ve 0° eğimde 30 dk egzersiz uygulandı.

Anaerobik Egzersiz Grubu (AnE: n=7): Standart diyetle beslendi ve 5 hafta boyunca haftada 5 gün 25 m/dk hızında ve 0° eğimde 30 dk egzersiz uygulandı.

Karnozin+Aerobik Egzersiz Grubu (Kz+AE: n=7): Standart diyetle beslendi, 5 hafta boyunca haftada 5 gün oral gavaj yoluyla 100 mg/kg/gün karnozin takviyesi 1 cc serum fizyolojik (%0.9 NaCl) içinde verildi ve 15 m/dk hızında ve 0° eğimde 30 dk egzersiz uygulandı.

Karnozin Grubu+Anaerobik Egzersiz (Kz+AnE: n=7): Standart diyetle beslendi, 5 hafta boyunca haftada 5 gün oral gavaj yoluyla 100 mg/kg/gün karnozin takviyesi 1 cc serum fizyolojik (%0.9 NaCl) içinde verildi ve 25 m/dk hızında ve 0° eğimde 30 dk egzersiz uygulandı.



Şekil 1. Araştırma Tasarımı

4.4. Karnozin Takviye Protokolü

Karnozin (%99.9 saflık), 100 mg/kg/gün olacak şekilde 1cc serum fizyolojik (%0.9 NaCl) içerisinde çözünerek oral gavaj yoluyla verildi (Aydın ve ark., 2015; Hegazy ve ark., 2022). Karnozin takviyesi, 5 hafta boyunca haftada 5 gün egzersiz uygulamasından 30 dk önce uygulandı. Karnozin takviyesi, hafta içi her gün saat 08:30-10:30 saatleri arasında uygulandı.

4.5. Treadmill Egzersiz Protokolü

Egzersiz protokolü olarak, Soya ve ark. (2007) tarafından belirlenen, sıçanlar üzerinde koşu bandı stresini en aza indiren koşu bandı egzersiz versiyonu benimsendi (Soya ve ark., 2007). Bu doğrultuda egzersiz yoğunluğu, 15 m/dk hızında ve 0° eğimde 30 dk aerobik egzersiz ve 25 m/dk hızında ve 0° eğimde 30 dk anaerobik egzersiz olacak şekilde koşu bandı (KN-73; Natsume Seisakusho Co., Ltd., Tokyo, Japan) egzersiz protokolü oluşturuldu (Soya ve ark., 2007). Egzersiz gruplarındaki tüm

sıçanlar, koşu bandı ve egzersiz protokolüne uyum için ilk haftayı aynı hazırlık protokolünü (10 m/dk hızında ve 0° eğimde 30 dk koşu bandı egzersizi) uyguladı. Daha sonra egzersiz gruplarında 5 hafta boyunca haftada 5 gün aerobik ve anaerobik egzersiz protokolleri uygulandı. Egzersizler hafta içi her gün saat 09:00-11:00 saatleri arasında uygulandı.

4.6. Deneyin Sonlandırılması ve Dokuların Alınması

5 haftalık müdahale (egzersiz ve karnozin) protokolünün tamamlanmasından 24 saat sonra dekapite edilen sıçanlardan kalp ve beyin dokuları alındı. Bu doku örnekleri ELISA yöntemi ile çalışabilmek için -80 °C’de muhafaza edildi.

4.7. Biyokimyasal Analizler

4.7.1. Doku Homojenatlarını Hazırlama Protokolü

Kalp kası ve beyin dokularında biyokimyasal analizlerin yapılması için -80 °C’de muhafaza edilen kalp kası ve beyin dokuları çıkartıldı. Dokular çözüldükten sonra dokularda bulunan kalıntıları uzaklaştırmak için fosfat tampon solüsyonu ile yıkandı. Her gruptaki her bir doku örneğinden doku numuneleri steril bistüri ile kesildi ve hassas terazide 50 mg tartıldı. Daha önceden numaralandırılan her ependorfa 50 mg doku ile birlikte 3.2 mm çaplı 4-5 tane doku homojenizatör boncuğu (500 gr) ve 450 µl PBS eklendi. Homojenize için hazır olan mikrosantrifüj tüplerinin ağzları kapatılarak homojenizatörün (Bullet Blender, USA) içerisine yerleştirildi. Doku örnekleri homojenizasyon cihazında 5 dakika 8 şiddetinde homojenize edildi. Elde edilen süpernatant tabaka başka bir ependorf tüpe aktarılacak akabinde 4000 RPM’de +4 °C’lik soğutmalı santrifüjde (Beckman Coulter, Allegra® X-30 model) tekrar homojenize edildi. Yapılan işlemin ardından elde edilen süpernatant tabaka başka bir ependorf tüpe aktarıldı ve ELISA analizinde kullanıldı (Aydın, 2015).

4.7.2. ELISA Protokolü

Elde edilen doku homojenatları ELISA yöntemiyle kit kataloğunda verilen çalışma yönergelerine uygun olarak analiz edildi. ELISA analizinde; plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) marka, absorban okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 (Awareness Technology Instruments, USA) marka ekipmanlar kullanıldı.

VEGF-A seviyeleri, 201-11-5123 (Sunred Biological Technology Co., Ltd., Shanghai, CHINA) katalog numaralı kit kataloğunda verilen çalışma yönergelerine uygun olarak analiz edilmiştir. Rat VEGF-A ELISA kitinin ölçüm aralığı 2 ng/L-600 ng/L, sensitivitesi 1.775 ng/L.

MMP-9 seviyeleri, 201-11-0322 (Sunred Biological Technology Co., Ltd., Shanghai, CHINA) katalog numaralı kit kataloğunda verilen çalışma yönergelerine uygun olarak analiz edilmiştir. Rat MMP-9 ELISA kitinin ölçüm aralığı 1 ng/ml-300 ng/ml, sensitivitesi 0.813 ng/ml.

Tumstatin seviyeleri, 201-11-3007 (Sunred Biological Technology Co., Ltd., Shanghai, CHINA) katalog numaralı kit kataloğunda verilen çalışma yönergelerine uygun olarak analiz edilmiştir. Rat tumstatin ELISA kitinin ölçüm aralığı 0.1 ng/mL-30 ng/mL, sensitivitesi 0.078 ng/mL.

Endostatin seviyeleri, 201-11-0468 (Sunred Biological Technology Co., Ltd., Shanghai, CHINA) katalog numaralı kit kataloğunda verilen çalışma yönergelerine uygun olarak analiz edilmiştir. Rat endostatin ELISA kitinin ölçüm aralığı 0.08 ng/ml-20 ng/ml, sensitivitesi 0.071 ng/ml, Intra-Assay: CV<9%, Inter-Assay: CV<11%.

HIF-1 α seviyeleri, 201-11-1371 (Sunred Biological Technology Co., Ltd., Shanghai, CHINA) katalog numaralı kit kataloğunda verilen çalışma yönergelerine

uygun olarak analiz edilmiştir. Rat HIF-1A ELISA kitinin ölçüm aralığı 15 ng/L-4000 ng/L, sensitivitesi 13.125 ng/L, Intra-Assay: CV<10%, Inter-Assay: CV<12%.

ANG-1 seviyeleri, 201-11-0668 (Sunred Biological Technology Co., Ltd., Shanghai, CHINA) katalog numaralı kit katalogunda verilen çalışma yönergelerine uygun olarak analiz edilmiştir. Rat ANG-1 ELISA kitinin ölçüm aralığı 0.5 ng/ml-60 ng/ml, sensitivitesi 0.286 ng/ml.

4.8. İstatistiksel Analizler

İstatistik analizler SPSS programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada, verilerin normal dağılımlarını sınamak için normallik analizleri (histogram, basıklık ve çarpıklık, Shapiro wilk,) yapıldı ve verilerin normal dağılım gösterdiği belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmalar için One Way ANOVA testi, gruplar arasında ortaya çıkan farklılıkların hangi gruplardan kaynaklandığını saptayabilmek için Post-Hoc testlerinden LSD testi yapıldı. Anlamlılık düzeyleri tüm testler için $p<0,05$ olarak kabul edildi. Ayrıca etki büyüklüklerinin değerlendirilmesi için eta kare (η^2) hesaplandı. Etki büyüklüklerinin yorumlanmasında Cohen'in (1988) küçük (0,0099), orta (0,0588) ve büyük etki (0,1379) sınıflaması dikkate alındı.

5. BULGULAR

Tablo 1. Kalp ve Beyin Dokusunda HIF-1 α

| Doku | Grup | Ortalama \pm Ss | F | p | η^2 |
|-------------|---------------------------------|----------------------|-------|--------|----------|
| Kalp(ng/L) | Kontrol ^c | 648.38 \pm 104.88 | 9.575 | 0.001* | 0.602 |
| | Sham ^b | 970.88 \pm 73.34 | | | |
| | Karnozin ^{ab} | 1061.14 \pm 131.89 | | | |
| | Aerobik ^{ab} | 1110.96 \pm 177.64 | | | |
| | Anaerobik ^b | 999.61 \pm 157.58 | | | |
| | Karnozin+Aerobik ^{ab} | 1139.65 \pm 191.52 | | | |
| | Karnozin+Anaerobik ^a | 1193.46 \pm 134.48 | | | |
| Beyin(ng/L) | Kontrol | 911.53 \pm 60.08 | 1.633 | 0.166 | - |
| | Sham | 1001.25 \pm 77.74 | | | |
| | Karnozin | 1004.26 \pm 107.82 | | | |
| | Aerobik | 1132.08 \pm 168.71 | | | |
| | Anaerobik | 1104.77 \pm 160.71 | | | |
| | Karnozin+Aerobik | 1105.45 \pm 170.55 | | | |
| | Karnozin+Anaerobik | 1025.05 \pm 221.02 | | | |

Ss: Standart sapma, * $p<0.05$, η^2 : eta kare, a,b,c: aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında farklılık vardır.

Tablo 1’de kalp ve beyin dokusundaki HIF-1 α düzeyleri gösterilmiştir. Kalp dokusunda gruplar arasında HIF-1 α düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($p<0.05$) tespit edilmiştir. Tüm grupların kontrol grubuna göre farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0.05$). Ayrıca karnozin+anaerobik egzersiz grubu ile anaerobik egzersiz grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bu farklılıklara neden olan gruplar etki büyüklüğü açısından değerlendirildiğinde, HIF-1 α düzeylerinde büyük bir etkiye ($\eta^2=.602$) sahip olduğu görülmüştür. Beyin dokusunda ise gruplar arasında HIF-1 α düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ($p>0.05$) tespit edilmiştir.

Tablo 2. Kalp ve Beyin Dokusunda VEGF-A

| Doku | Grup | Ortalama±Ss | F | p | η^2 |
|--------------|---------------------------------|--------------|--------|--------|----------|
| Kalp (ng/L) | Kontrol ^a | 83.43±4.40 | 11.554 | 0.000* | 0.646 |
| | Sham ^a | 86.62±6.02 | | | |
| | Karnozin ^a | 92.64±3.53 | | | |
| | Aerobik ^b | 103.47±6.01 | | | |
| | Anaerobik ^b | 93.56 ±9.87 | | | |
| | Karnozin+Aerobik ^c | 112.44±12.43 | | | |
| | Karnozin+Anaerobik ^b | 99.96±4.28 | | | |
| Beyin (ng/L) | Kontrol | 101.46±7.62 | 1.859 | 0.114 | - |
| | Sham | 105.28±16.93 | | | |
| | Karnozin | 105.27±4.87 | | | |
| | Aerobik | 116.77±17.80 | | | |
| | Anaerobik | 106.96±10.74 | | | |
| | Karnozin+Aerobik | 118.18±10.00 | | | |
| | Karnozin+Anaerobik | 112.57±7.00 | | | |

Ss: Standart sapma, * $p<0.05$, η^2 : eta kare, a,b,c: aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında farklılık vardır.

Tablo 2’de kalp ve beyin dokusundaki VEGF-A düzeyleri gösterilmiştir. Kalp dokusunda gruplar arasında VEGF-A düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($p<0.05$) tespit edilmiştir. Tüm grupların kontrol ve sham grubuna göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0.05$). Ayrıca, karnozin+aerobik egzersiz grubu tüm gruplara göre anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0.05$). Bu farklılıklara neden olan gruplar etki büyüklüğü açısından değerlendirildiğinde VEGF-A düzeylerinde büyük bir etkiye ($\eta^2=0.646$) sahip olduğu görülmüştür. Beyin dokusunda gruplar arasında VEGF-A düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ($p>0.05$) tespit edilmiştir.

Tablo 3. Kalp ve Beyin Dokusunda MMP-9

| Doku | Grup | Ortalama±Ss | F | p | η^2 |
|---------------|---------------------------------|-------------|-------|--------|----------|
| Kalp (ng/ml) | Kontrol ^a | 83.28±5.52 | 4.158 | 0.003* | 0.396 |
| | Sham ^a | 82.39±4.52 | | | |
| | Karnozin ^b | 76.91±4.03 | | | |
| | Aerobik ^b | 74.74 ±3.47 | | | |
| | Anaerobik ^b | 77.44±4.63 | | | |
| | Karnozin+Aerobik ^b | 73.16±2.89 | | | |
| | Karnozin+Anaerobik ^b | 75.08±6.87 | | | |
| Beyin (ng/ml) | Kontrol | 82.65±7.41 | 1.914 | 0.104 | - |
| | Sham | 81.48±3.88 | | | |
| | Karnozin | 76.50±6.67 | | | |
| | Aerobik | 74.55±7.17 | | | |
| | Anaerobik | 77.16±7.71 | | | |
| | Karnozin+Aerobik | 72.77±6.95 | | | |
| | Karnozin+Anaerobik | 75.83±3.30 | | | |

Ss: Standart sapma, * $p<0.05$, η^2 : eta kare, a,b,c: aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında farklılık vardır.

Tablo 3'de kalp ve beyin dokusundaki MMP9 düzeyleri gösterilmiştir. Kalp dokusunda gruplar arasında MMP-9 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($p<0.05$) tespit edilmiştir. Tüm grupların kontrol ve sham grubuna göre farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0.05$). Bu farklılıklara neden olan grup etki büyüklüğü açısından değerlendirildiğinde MMP-9 düzeylerinde büyük bir etkiye ($\eta^2=0.396$) sahip olduğu görülmüştür. Beyin dokusunda gruplar arasında MMP-9 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ($p>0.05$) tespit edilmiştir.

Tablo 4. Kalp ve Beyin Dokusunda ANG-1

| | Gruplar | Ortalama±Ss | F | p | η² |
|--------------------------|----------------------------------|--------------------|----------|----------|----------------------|
| Kalp (ng/ml) | Kontrol ^a | 39.09±7.40 | | | |
| | Sham ^a | 37.14±4.40 | | | |
| | Karnozin ^{ab} | 42.54±4.94 | | | |
| | Aerobik ^{ab} | 46.55±4.98 | 3.966 | 0.004* | 0.385 |
| | Anaerobik ^{ab} | 45.10±7.06 | | | |
| | Karnozin+Aerobik ^b | 47.78±2.95 | | | |
| | Karnozin+Anaerobik ^b | 48.95±6.34 | | | |
| Beyin (ng/ml) | Kontrol ^a | 44.20±3.54 | | | |
| | Sham ^a | 44.67±4.08 | | | |
| | Karnozin ^{ab} | 46.71±3.54 | | | |
| | Aerobik ^{ab} | 49.77±4.95 | 2.729 | 0.027* | 0.307 |
| | Anaerobik ^{ab} | 47.86±3.71 | | | |
| | Karnozin+Aerobik ^b | 50.96±3.32 | | | |
| | Karnozin+Anaerobik ^{ab} | 49.12±3.24 | | | |

Ss: Standart sapma, * $p<0,05$, η^2 : eta kare, a,b,c: aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında farklılık vardır

Tablo 4’de kalp ve beyin dokusundaki ANG-1 düzeyleri gösterilmiştir. Kalp dokusunda gruplar arasında ANG-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($p<0.05$) tespit edilmiştir. Kontrol ve sham grubuna kıyasla aerobik egzersiz, karnozin+aerobik egzersiz ve karnozin+anerobik egzersiz grupları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0.05$). Bu farklılıklara neden olan gruplar etki büyüklüğü açısından değerlendirildiğinde ANG-1 düzeylerinde büyük bir etkiye ($\eta^2=0.385$) sahip olduğu görülmüştür. Beyin dokusunda ise gruplar arasında ANG-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($p<0.05$) tespit edilmiştir. Kontrol ve sham grubuna kıyasla aerobik egzersiz, karnozin+aerobik egzersiz ve karnozin+anerobik egzersiz grupları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0.05$). Bu farklılıklara neden olan gruplar etki büyüklüğü açısından değerlendirildiğinde ANG-1 düzeylerinde büyük bir etkiye ($\eta^2=0.307$) sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 5. Kalp ve Beyin Dokusunda Tümstatin

| Doku | Grup | Ortalama±Ss | F | p | η ² |
|--------------|---------------------------------|-------------|-------|--------|----------------|
| Kalp (ng/mL) | Kontrol ^a | 6.02±0.60 | 4.910 | 0.001* | 0.437 |
| | Sham ^{ab} | 5.71±0.57 | | | |
| | Karnozin ^b | 5.40±0.77 | | | |
| | Aerobik ^c | 4.82 ±0.34 | | | |
| | Anaerobik ^b | 5.36±0.64 | | | |
| | Karnozin+Aerobik ^c | 4.64±0.29 | | | |
| | Karnozin+Anaerobik ^b | 5.30±0.41 | | | |
| Beyin(ng/mL) | Kontrol ^a | 6.56±0.62 | 2.382 | 0.048* | 0.279 |
| | Sham ^a | 6.47±0.52 | | | |
| | Karnozin ^{ab} | 6.11±0.63 | | | |
| | Aerobik ^b | 5.80±0.28 | | | |
| | Anaerobik ^{ab} | 6.15±0.45 | | | |
| | Karnozin+Aerobik ^b | 5.56±0.88 | | | |
| | Karnozin+Anaerobik ^b | 5.80±0.55 | | | |

Ss: Standart sapma, * $p<0.05$, η²: eta kare, a,b,c: aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında farklılık vardır.

Tablo 5’de kalp ve beyin dokusundaki tümstatin düzeyleri gösterilmiştir. Kalp dokusunda gruplar arasında tümstatin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($p<0.05$) tespit edilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla karnozin, aerobik egzersiz, anaerobik egzersiz, karnozin+aerobik egzersiz ve karnozin+ anaerobik egzersiz grupları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0.05$). Ayrıca tüm gruplara kıyasla aerobik egzersiz ve karnozin+aerobik egzersiz grupları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0.05$). Bu farklılıklara neden olan gruplar etki büyüklüğü açısından değerlendirildiğinde tümstatin düzeylerinde büyük bir etkiye ($\eta^2=0.437$) sahip olduğu görülmüştür. Beyin dokusunda gruplar arasında tümstatin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($p<0.05$) tespit edilmiştir. Kontrol ve sham grubuna kıyasla aerobik egzersiz, karnozin+aerobik egzersiz ve karnozin+anaerobik egzersiz gruplarının kontrol ve sham grubuna göre farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0.05$). Bu farklılığın karnozin+aerobik egzersiz grubundan kaynaklandığı belirlenmiştir ($p<0.05$). Bu farklılıklara neden olan gruplar etki

büyüklüğü açısından değerlendirildiğinde tümsatin düzeylerinde büyük bir etkiye ($\eta^2=0.279$) sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 6. Kalp ve Beyin Dokusunda Endostatin

| Doku | Gruplar | Ortalama±Ss | F | p | η^2 |
|------------------|----------------------------------|-------------|-------|--------|----------|
| Kalp (ng/ml) | Kontrol ^a | 8.84±0.73 | 2.504 | 0.039* | 0.283 |
| | Sham ^{ab} | 8.52±0.56 | | | |
| | Karnozin ^{bc} | 8.26±0.36 | | | |
| | Aerobik ^c | 7.68 ±0.70 | | | |
| | Anaerobik ^{bc} | 7.96±0.75 | | | |
| | Karnozin+Aerobik ^c | 7.60±0.85 | | | |
| | Karnozin+Anaerobik ^{bc} | 7.84±0.89 | | | |
| Beyin (ng/ml) | Kontrol ^a | 9.02±0.84 | 7.024 | 0.001* | 0.533 |
| | Sham ^a | 8.72±0.69 | | | |
| | Karnozin ^b | 7.84±0.50 | | | |
| | Aerobik ^b | 7.82±0.76 | | | |
| | Anaerobik ^b | 8.06±0.28 | | | |
| | Karnozin+Aerobik ^b | 7.18±0.41 | | | |
| | Karnozin+Anaerobik ^b | 7.16±0.89 | | | |

Ss: Standart sapma, * $p<0.05$, η^2 : eta kare, a,b,c: aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında farklılık vardır.

Tablo 6’da kalp ve beyin dokusundaki endostatin düzeyleri gösterilmiştir. Kalp dokusunda gruplar arasında endostatin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($p<0.05$) tespit edilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla karnozin, aerobik egzersiz, anaerobik egzersiz, karnozin+anaerobik egzersiz ve karnozin+aerobik egzersiz grupları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0.05$). Bu farklılıklara neden olan grup etki büyüklüğü açısından değerlendirildiğinde endostatin düzeylerinde büyük bir etkiye ($\eta^2=0.283$) sahip olduğu görülmüştür. Beyin dokusunda gruplar arasında endostatin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($p<0.05$) tespit edilmiştir. Tüm grupların kontrol ve sham grubuna göre farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0.05$). Bu farklılıklara neden olan gruplar etki büyüklüğü açısından değerlendirildiğinde endostatin düzeylerinde büyük bir etkiye ($\eta^2=0.533$) sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 7. Korelasyon Analizi

| Alt Boyutlar | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|--|---|----------|----------|----------|---------|---------|---------|--------|---------|---|
| Kalp VEGF-A (1) | r | 1 | | | | | | | | |
| | p | | | | | | | | | |
| Kalp MMP-9 (2) | r | -0.450** | 1 | | | | | | | |
| | p | 0.002 | | | | | | | | |
| Kalp Tümsatin (3) | r | -0.503** | 0.641** | 1 | | | | | | |
| | p | 0.000 | 0.000 | | | | | | | |
| Kalp Endostatin (4) | r | -0.341* | 0.451** | 0.316* | 1 | | | | | |
| | p | 0.022 | 0.002 | 0.034 | | | | | | |
| Kalp HIF-1α (5) | r | 0.446** | -0.400** | -0.436** | -0.327* | 1 | | | | |
| | p | 0.002 | 0.006 | 0.003 | 0.028 | | | | | |
| Kalp ANG-1(6) | r | 0.309* | -0.290 | -0.270 | -0.248 | 0.327* | 1 | | | |
| | p | 0.039 | 0.053 | 0.073 | 0.101 | 0.028 | | | | |
| Beyin VEGF-A (7) | r | 0.332* | -0.376* | -0.446** | -0.270 | 0.164 | 0.394** | 1 | | |
| | p | 0.028 | 0.012 | 0.002 | 0.076 | 0.288 | .008 | | | |
| Beyin MMP-9 (8) | r | -0.253 | 0.204 | 0.362* | 0.161 | -0.313 | -0.318* | -0.253 | 1 | |
| | p | 0.107 | 0.195 | 0.017 | 0.272 | 0.044 | 0.039 | 0.097 | | |
| Beyin Tümsatin (9) | r | -0.272 | 0.085 | 0.247 | 0.103 | -0.363* | -0.363* | -0.072 | 0.388** | 1 |
| | p | | | | | | | | | |

*Anlamli ilişki $p<0.05$ ** Anlamli ilişki $p<0.01$

Tablo 7’de kalp ve beyin dokularında VEGF-A, MMP-9, tümstatin, endostatin, HIF-1 α ve ANG-1 değişkenleri arasındaki korelasyon analizi verilmiştir.

Kalp dokusunda korelasyon analizine göre;

VEGF-A değişkeni ile MMP-9 ($r = -0.450$ ve $p < 0.01$), tümstatin ($r = -0.503$ ve $p < 0.01$) ve endostatin ($r = -0.341$ ve $p < 0.05$) değişkenleri arasında negatif, HIF-1 α ($r = 0.446$ ve $p < 0.01$) ve ANG-1 ($r = 0.309$ ve $p < 0.05$) değişkenleri arasında ise pozitif yönlü anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. MMP-9 ile tümstatin ($r = 0.641$ ve $p < 0.01$) ve endostatin ($r = 0.451$ ve $p < 0.01$) arasında pozitif, HIF-1 α ($r = -0.400$ ve $p < 0.01$) ile de negatif yönlü anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Tümstatin değişkeni ile endostatin ($r = 0.316$ ve $p < 0.05$) arasında pozitif, HIF-1 α değişkeni ile negatif yönlü anlamlı bir ilişki görülmüştür ($r = -0.436$ ve $p < 0.01$). HIF-1 α değişkeni ile endostatin arasında ($r = -0.327$ ve $p < 0.05$) negatif, ANG1 değişkeni ile arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki görülmüştür ($r = 0.327$ ve $p < 0.05$).

Beyin dokusunda korelasyon analizine göre;

VEGF-A değişkeni ile endostatin arasında ($r = -0.368$ ve $p < 0.05$) negatif, HIF-1 α ($r = 0.298$ ve $p < 0.05$) değişkeni ile pozitif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir. MMP-9 değişkeni ile tümstatin ($r = 0.388$ ve $p < 0.01$) ve endostatin ($r = 0.470$ ve $p < 0.01$) pozitif, HIF-1 α ($r = -0.428$ ve $p < 0.01$) ve ANG-1 ($r = -0.326$ ve $p < 0.05$) değişkeni ile negatif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir. ANG-1 değişkeni ile tümstatin ($r = -0.433$ ve $p < 0.01$) ve endostatin ($r = -0.516$ ve $p < 0.01$) değişkenleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki görülmüştür.

Kalp ve beyin dokusunda korelasyon analizine göre;

Kalp VEGF-A ile beyin VEGF-A ($r = 0.332$ ve $p < 0.05$), beyin HIF-1 α ($r = 0.302$ ve $p < 0.05$) ve beyin ANG-1 ($r = 0.356$ ve $p < 0.05$) değişkenleri arasında pozitif,

beyin endostatin ($r = -0.466$ ve $p < 0.01$) değişkeni ile negatif yönlü anlamlı bir ilişki görülmüştür. Kalp MMP-9 ile beyin VEGF-A ($r = -0.376$ ve $p < 0.05$) arasında negatif, beyin endostatin değişkeni arasında ise pozitif ($r = 0.522$ ve $p < 0.01$) anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Kalp Tümstatin ile beyin VEGF-A ($r = -0.446$ ve $p < 0.01$) ve beyin ANG-1 ($r = -0.463$ ve $p < 0.01$) değişkenleri arasında negatif, beyin MMP-9 ($r = 0.357$ ve $p < 0.05$) ve beyin endostatin ($r = 0.617$ ve $p < 0.01$) değişkenleri arasında ise pozitif yönlü anlamlı bir ilişki görülmüştür. Kalp endostatin değişkeni ile beyin endostatin ($r = 0.475$ ve $p < 0.01$) arasında pozitif, beyin HIF-1 α ($r = -0.387$ ve $p < 0.01$) ve beyin ANG-1 ($r = -0.300$ ve $p < 0.05$) değişkenleri arasında ise negatif yönlü anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Kalp HIF-1 α değişkeni ile beyin tümstatin ($r = -0.363$ ve $p < 0.05$) ve beyin endostatin ($r = -0.467$ ve $p < 0.01$) arasında negatif, beyin ANG-1 ($r = 0.367$ ve $p < 0.05$) arasında ise pozitif yönlü anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Kalp ANG-1 değişkeni ile beyin VEGF-A ($r = 0.394$ ve $p < 0.01$) ve beyin HIF-1 α ($r = 0.317$ ve $p < 0.05$) arasında pozitif, beyin MMP-9 ($r = -0.326$ ve $p < 0.05$), beyin tümstatin ($r = -0.363$ ve $p < 0.05$) ve beyin endostatin ($r = -0.426$ ve $p < 0.01$) değişkenleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

6. TARTIŞMA

Bu araştırmada egzersiz ve karnozin takviyesinin anjiyogenezle ilgili bazı biyobelirteçler (HIF-1 α , VEGF-A, MMP-9, ANG-1, Tümstatin ve Endostatin) zerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırmanın ana bulguları; kalp dokusunda HIF-1 α , VEGF-A, MMP-9, ANG-1, Tümstatin ve Endostatin düzeyleri üzerine egzersiz ve karnozin uygulamasının etkisi olduğunu göstermiştir. Ayrıca beyin dokusunda ANG-1, tümstatin, endostatin düzeyleri üzerinde egzersiz ve karnozin uygulamasının etkisi olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları, ilk kez, karnozin takviyesiyle birleştirilen farklı egzersiz protokollerinin, anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörlerde bir değişikliğe neden olacağı gösterilmiştir.

Verilerimize göre, kalpte VEGF-A kontrol ve sham grubuna göre tüm gruplarda daha yüksekti. En belirgin ve anlamlı yüksek VEGF-A düzeyleri ise karnozin takviyesi ile birlikte aerobik egzersiz uygulanan grupta gözlenmiştir. Bu sonuçlar, aerobik egzersizin VEGF-A düzeylerini artırmada daha etkili olabileceğini ve bu etkinin karnozin takviyesi ile sinerjik bir şekilde güçlenebileceğini göstermektedir. Karnozin takviyesi, antioksidan ve antiinflamatuvar etkileriyle anjiyogenik yanıtları destekleyebilir. Keykhaee ve ark. (2023) diyabetik ayak ülserinin rejenerasyonunda karnozin ile kombine edilen hidrojel uygulamasının kontrol grubuna kıyasla iltihabı etkili bir şekilde azaltabildiği ve anjiyogenezisi önemli ölçüde artırabildiği gösterilmiştir. Takviye ve egzersiz kombinasyonu yapılan başka bir çalışmada Dariushnejad ve ark. (2023) sodyum bütirat ile kombine edilen gönüllü egzersizin, kardiyak dokuda VEGF-A ifadesini artırdığı ve farklı mekanizmalar aracılığıyla sinerjik olarak tip 2 diyabetli kardiyak anjiyogenezini iyileştirebileceğini göstermektedir. Song ve ark. (2024) tarafından yapılan sistematik inceleme ve meta analizde egzersiz türüne göre

VEGF düzeylerinde artış olabileceği belirtilmektedir. Pourheydar ve ark. (2020) kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü oluşturan kalp kasındaki kapiller yoğunluğun yaş arttıkça azaldığını ancak egzersiz ile birlikte anjiyogenezle ilişkili bazı biyobelirteçlerin yeniden hareketlenmesine imkan verildiğinde bir pro-anjiyojenik faktör olan VEGF-A salınım miktarının artacağını belirtmiştir. Araştırmalarında 7 haftalık koşu bandı egzersiz (17 m/dk hız) protokolünün yaşlı sıçanların kalp dokusundaki VEGF-A protein düzeylerini hareketsiz yaşlı grubuna göre anlamlı bir şekilde artırdığını göstermiştir. Yazdani ve ark. (2020) 8 haftalık yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (HIIT) ve orta yoğunluklu sürekli antrenmanın (MICT) diyabetik sıçanlarda miyokardiyal anjiyojenik faktörler üzerine etkisini incelemiştir. Araştırmalarında diyabetli hayvanların sol kalp dokusunda önemli bir kolajen birikimi olduğunu, diyabet grubunda kontrol grubuna kıyasla kalp lifi kesit alanında önemli bir artış ve kılcal yoğunlukta bir azalma olduğunu göstermiştir. Ancak, MICT protokolü bu değişiklikleri tersine çevirmiş ve kalp fibrozunu azaltmıştır. Ayrıca diyabet indüksiyonunun pro-anjiyojenik faktörleri azalttığını ve anti-anjiyojenik faktörleri artırdığını bildirmiştir. Bu bulgular farklı egzersiz protokollerinin kalpte VEGF-A düzeyini artış yönlü düzenleyebileceğine dair bulgularımızı desteklemektedir.

Araştırmamızda, beyin dokusunda VEGF-A düzeylerinin anlamlı olmasa da kontrol grubuna kıyasla aerobik egzersiz ve karnozin + aerobik egzersiz gruplarında daha yüksektir. Araştırmalara orta yoğunluklu egzersiz inflamasyonu azalttığını ve nörojenezi artırdığını, yüksek yoğunluklu egzersizin ise perilezyonel alan ve striatumda anjiyogenezisi artırdığını göstermektedir (Austin ve ark., 2014). Rezaei ve ark., (2018) 8 haftalık orta düzeyde sürekli egzersizin ve yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin iskemik felce karşı ön koşullandırmada farklılık gösterip göstermediğini incelemiş ve her iki protokolün de felç sonrası nörolojik eksikliğe ve

doku hasarına karşı dikkate değer bir koruma sağladığını göstermiştir. Fakat HIIT gruplarındaki hayvanların beyinleri daha yüksek kortikal VEGF-A seviyeleri göstermiştir. Yüksek yoğunluklu protokollerle ön koşullandırmanın, VEGF sinyallemesini başlatmak ve felç sonuçlarını hafifletmek için sürekli orta düzeyde egzersizden daha iyi olabileceği sonucuna varmışlardır.

Araştırmamızda beyindeki HIF-1 α düzeyi tüm gruplarda benzer bulunmuş, ancak egzersiz gruplarında anlamlı olmasa daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Kalpte ise HIF-1 α düzeyi düzeyi kontrol grubuna göre tüm gruplarda daha yüksekti. Bununla birlikte kalpteki HIF-1 α karnozin+anaerobik egzersiz grubunda anaerobik egzersiz grubuna göre daha yüksekti. Bu karnozin ile kombine edilen anaerobik egzersizin kalpte HIF-1 α üzerindeki sinerjistik etkisini göstermektedir. Dornbos ve ark. (2013) beyinde HIF-1 α 'nın 3 haftalık koşu bandı egzersiz (30 m/dk hız) protokolünün ardından arttığını göstermiş ve iskemi öncesi egzersizin, iskemi/reperfüzyon hasarında metabolik bozukluğu iyileştirerek beyin hasarını azalttığı bildirilmiştir. Tian ve ark. (2020) farelerde 8 haftalık orta yoğunluklu koşu bandı egzersizin kardiyak dokularda VEGF ve HIF-1 α seviyelerinin artmasına ve kalp mikrovasküler yoğunluğunun korunmasına yol açtığını ve bunun miyokardiyal anjiyogenezi desteklediğini belirtmiştir. Abe ve ark. (2015) yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanların (HIIT), HIF-1 α protein seviyelerinin ve hedef genlerin ifadesinin gastroknemius kaslarında akut bir HIIT seansından 3 saat sonra yükseldiğini ve benzer şekilde uzun süreli HIIT'in gastroknemius kaslarında bazal HIF-1 α seviyelerini ve glikolitik kapasiteyi artırdığını göstermiştir. Pramkratok ve ark. (2022) hipoksi altında uygulanan 6 haftalık sprint antrenmanının kas deoksijenasyonunu ve anjiyogenez belirteçlerini artırarak aerobik performansı artırdığını göstermiştir. 6 hafta sonunda serum HIF-1 α ve VEGF seviyelerinin arttığı belirtilmiştir. Bu araştırma

bulguları, egzersizin HIF-1 α düzeylerini artırdığını ve bunun anjiyogenezi destekleyici bir mekanizma olarak rol oynayabileceğini göstermektedir.

Bulgularımıza göre kalpte ANG1 düzeyi kontrol ve sham grubuna göre aerobik egzersiz, karnozin+aerobik egzersiz ve karnozin+anerobik egzersiz gruplarında daha yüksekti. Beyinde ANG1 düzeyi ise kontrol ve sham grubuna kıyasla aerobik egzersiz, karnozin+aerobik egzersiz ve karnozin+anerobik egzersiz gruplarında daha yüksekti. Zheng ve ark., (2011) serebral iskemiden sonra 2 haftalık koşu bandı egzersizinin beyinde ANG1 ekspresyonunu artırdığını göstermiştir. Tryfonos ve ark. (2021) kronik kalp yetmezliği olan hastalarda 3 aylık yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (HIIT) ve HIIT ile kuvvet antrenmanı (COM) kombinasyonu olan egzersiz protokollerinin iskelet kasındaki anjiyogenezele ilişkili faktörlerin ekspresyonu üzerindeki etkilerini incelemiştir. 3 aylık protokol sonrası VEGF ve HIF-1 α ekspresyonlarında önemli bir artış olduğunu ancak gruplar arasında bu artışta anlamlı bir farklılığın olmadığını bildirmektedir. Hem HIIT'in hem de kuvvet antrenmanı ile kombine HIIT'in, kalp yetmezliği olan hastalarının iskelet kaslarındaki anjiyojenik faktörlerin ifade profilini benzer şekilde geliştirdiği ifade edilmiştir. Jang ve ark. (2016) makaralı egzersiz makineleri kullanılarak yapılan kombine açık kinetik zincir ve kapalı kinetik zincir antrenmanlarının anjiyogeneze faktörleri üzerindeki etkilerini araştırmıştır. 20 erkek üniversite öğrencisiyle 8 hafta boyunca yaptıkları kombine çalışmada; VEGF ve ANG1 düzeyinin önemli oranında arttığı bildirilmiştir. Dolayısıyla egzersiz müdahaleleri ile ANG1 düzeyindeki anlamlı artışlar egzersizin anjiyogenezi destekleyici etkileri olabileceğini göstermektedir.

Araştırmamız, 4 haftalık müdahalelerin (karnozin ve egzersiz) beyin dokusunda MMP-9 düzeylerini etkilemediğini ancak kalpte MMP-9 düzeyinin kontrol grubuna kıyasla tüm gruplarda daha düşük olduğunu göstermektedir. Kalpteki bulgularımızı

destekler nitelikte Ma ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada 4 haftalık aerobik koşu bandı (10 m/dk hız) egzersiz protokolü ve direnç egzersiz protokolünün miyokard enfarktüsü geçiren farelerde kardiyak disfonksiyon ve fibrozu önemli ölçüde hafiflettiği, antioksidan kapasiteyi artırdığı, hücre apoptozunu azalttığı gösterilmiştir. Bu kardiyoprotektif etkiler ile birlikte her iki egzersiz protokolünün enfarktüsli kalpte MMP-9'un protein ekspresyonlarını aşağı yönlü düzenlediği gösterilmiştir. Araştırmalar MMP-9'un egzersizle modülasyonu konusunda farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Todorovic ve ark. (2021) 4 haftalık aerobik egzersiz protokolünün (20 m/dk hız) ve homosistein uygulamasının kalp dokusunda MMP-9 aktivitesine etkisini incelemiş ve pasif gruplarda MMP-9 düzeyinin aktif gruplara (homosistein egzersiz grubu ve kontrol egzersiz grubu) kıyasla çok düşük olduğunu göstermiştir. Nishijima ve ark. (2015) düzenli egzersizin kemirgenlerin hipokampusünde çeşitli yapısal değişikliklere neden olduğunu bildirmiştir. Nishijima ve ark. (2015) araştırmalarında hafif (10 m/dak) veya orta (25 m/dak) yoğunlukta bir akut koşu bandı egzersizi sonrasında (0, 6 ve 12 saat sonra) sıçan hipokampusündeki MMP-9'un proteolitik aktivitesindeki değişiklikleri incelemişlerdir. MMP-9 aktivitesinin kontrol grubuna göre hafif koşu bandı egzersizinden 12 saat sonra önemli ölçüde arttığını ve orta (25 m/dak) yoğunluktaki egzersizde ise anlamlı olmasada artış yönlü olduğunu göstermiştir. Araştırma bulgularındaki farklılıklar deneysel modeller, egzersiz protokolleri ve ek müdahaleler arasındaki değişkenlerden kaynaklanabilir.

Araştırmamızda, kalpte endostatin düzeyinin kontrol grubuna kıyasla karnozin, aerobik egzersiz, anaerobik egzersiz, karnozin+anaerobik egzersiz ve karnozin+aerobik egzersiz gruplarında daha düşük olduğu görülmüştür. Beyinde ise kontrol ve sham grubuna kıyasla tüm gruplarda daha düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgular karnozin ve egzersiz kombinasyonunun sinerjistik bir etki göstererek endostatini etkili bir şekilde

modüle ettiğini gösterir. Endostatin, VEGF ifadesini ve anjiyogenezi güçlü bir şekilde inhibe eden bir proteindir (Méndez-Valdés ve ark., 2023). Banaei ve ark. (2020) 8 haftalık yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanın ve berberin takviyesinin miyokardiyal iskemik-reperfüzyon hasarı geçiren sıçanların miyokardında fark edilebilir bir azalmaya rağmen endostatin seviyelerindeki fark gruplar arasında anlamlı olmadığını göstermiştir. Endostatinin yüksek serum düzeylerinin her ne kadar çeşitli patolojik durumlarla ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Gouya ve ark., 2014; Kanbay ve ark., 2016). Bununla birlikte, bazı çalışmalar egzersizin serum endostatin düzeylerini artırabileceğini göstermiştir. Bireysel tepkilerdeki farklılıklara rağmen, genel eğilim, kısa süreli yüksek yoğunluklu egzersiz nöbetlerinin, zindelik seviyesi ve egzersiz özellikleri gibi faktörlerden etkilenebilecek endostatin seviyelerini geçici olarak yükselttiğini göstermektedir (Shah, 2022). Kon ve ark. (2021) Sistemik hipoksi altında direnç egzersizine anjiyojenik düzenleyicilerin yanıtlarını incelemek üzere 12 sağlıklı erkek üzerinde yaptıkları çalışmada katılımcılar normoksi altında direnç egzersizi ve hipoksik bir jeneratör kullanılarak sistemik hipoksi altında direnç egzersizlerine tabi tutulmuşlardır. Bu egzersizler sonucunda her iki protokolde de serum ve endostatin konsantrasyonlarının egzersiz öncesi değerlere kıyasla egzersizlerden sonra önemli ölçüde arttığı bildirilmektedir. Bulgularımızla farklılık gösteren bu durum egzersizin süresi ve şiddeti gibi metodolojik değişkenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Tümstatinin, vasküler endotel hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü baskılayarak anjiyogenezi anjiyogenezi önemli ölçüde inhibe ettiği belirtilmektedir (Bao ve ark., 2022 ; Li ve ark., 2017). Dolayısıyla tümstatin düzeylerinin azalması anjiyogenezi destekleyici bir yanıt olarak yorumlanabilir. Verilerimize göre kalp ve beyin dokusundaki tümstatin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla müdahale gruplarında düşük düzeydedir. Bununla birlikte, tümstatinin egzersiz modülasyonuna dair kalp ve beyin

dokusunda yapılmış araştırmaların oldukça sınırlı olduğu gör÷lmektedir. Yasul ve ark. (2025) aerobik egzersiz, anaerobik egzersiz ve Q₁₀ takviyesinin tümstatin üzerine etkisini incelemiş ve sonuçlar kontrol grubuna göre kalp tümstatin düzeyleri aerobik egzersiz, Q₁₀ ile kombine edilen aerobik egzersiz ve Q₁₀ ile kombine edilen anaerobik egzersiz gruplarında anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir. Mevcut araştırmamızı destekler nitelikte bu bulgular, egzersiz ve bazı takviyelerin tümstatin düzeylerini modüle edebileceğini göstermektedir fakat tümstatinin beyin ve kalp üzerindeki rolünü daha iyi anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca HIF-1 α , VEGF-A ve ANG-1 arasında pozitif yönlü ilişkiler, bu parametrelerle MMP-9, endostatin ve tümstatin arasında ise negatif yönlü ilişkiler vardı. Bu sonuç anjiyogenez mekanizmasının oluşumunda önemli göstergeler olarak kabul edilen bu parametreler arasındaki ilişkiler araştırmanın anjiyogenezi tetikleme açısından önemli bir sonuç sunmaktadır.

Sonuç olarak, mevcut araştırma karnozin takviyesi ve aerobik/anaerobik egzersiz türlerinin kalp ve beyin dokusunda anjiyogenezle ilişkili biyomarkerler üzerindeki etkilerini göstermiştir. Karnozin ve egzersiz müdahaleleri ile VEGF-A, ANG-1 ve HIF-1 α seviyelerindeki artış ve özellikle karnozin ve aerobik egzersiz kombinasyonun sinerjist etkisinin anjiyogenezi destekleyici etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte MMP-9, endostatin, tümstatin düzeylerinin karnozin ve egzersiz müdahaleleri ile azalış yönlü modülasyonu bu düşüncüyü desteklemektedir. Ayrıca HIF-1 α , VEGF-A ve ANG-1 arasında pozitif yönlü ilişkiler, bu parametrelerle MMP-9, endostatin ve tümstatin arasında ise negatif yönlü ilişkiler vardı. Bu bulgular, egzersiz protokollerinin ve besin takviyelerinin nörolojik ve kardiyovasküler adaptasyonlar üzerindeki rollerini anlamaya yönelik önemli bir katkı sunmaktadır.

Bu çalışmada, karnozin takviyesi ve egzersizin anjiyogenez biyomarkırları üzerindeki etkilerini gösterse de bu sinerjik etkinin moleküler mekanizmaları daha derinlemesine araştırılmalıdır. Vasküler adaptasyonlar ve anjiyogenez süreçleri üzerinde farklı anjiyojenik ve antianjiyogenik faktörler incelenebilir. Bu alışma, deney hayvanları üzerinde yapılmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan benzer çalışmalar, sonuçların genellenebilirliğini test etmek ve bu iki müdahalenin klinik uygulamalarda nasıl kullanılabileceği hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir. Araştırmamızda sağlıklı hayvanlar üzerinde bir müdahale protokolü söz konusu olup farklı deneysel modellerde (diyabet vs.) karnosin ve egzersiz kombinasyonunun etkileri üzerine araştırmalar yapılabilir. Bu, müdahalenin klinik potansiyelini daha da ortaya koyabilir.

7. KAYNAKLAR

- Abe, H. (2000). Role of histidine-related compounds as intracellular proton buffering constituents in vertebrate muscle. *Biochemistry C/C Of Biokhimiia*, 65(7), 757-765.
- Abe, T., Kitaoka, Y., Kikuchi, D. M., Takeda, K., Numata, O., & Takemasa, T. (2015). High-intensity interval training-induced metabolic adaptation coupled with an increase in Hif-1 α and glycolytic protein expression. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 119(11), 1297–1302. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00499.2015>
- Abreu, R., Oliveira, C. B., Costa, J. A., Brito, J., & Teixeira, V. H. (2023). Effects of dietary supplements on athletic performance in elite soccer players: a systematic review. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 20(1), 2236060. <https://doi.org/10.1080/15502783.2023.2236060>
- Aktaş, H. (2023). Matriks metalloproteinaz 14 geninin TGF- β sitokini ile düzenlenmesi (Master's thesis, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Aldini, G., Facino, R. M., Beretta, G., & Carini, M. (2005). Carnosine and related dipeptides as quenchers of reactive carbonyl species: from structural studies to therapeutic perspectives. *Biofactors*, 24(1-4), 77-87. <https://content.iospress.com/articles/biofactors/bio00785>
- Arieli, R., & Lahav, Y. (2016). Ergogenic sport supplements for athletes. *Harefuah*, 155(6), 370-3. PMID: 27544991
- Augustin, H. G., & Koh, G. Y. (2017). Organotypic vasculature: From descriptive heterogeneity to functional pathophysiology. *Science (New York, N.Y.)*, 357(6353), eaal2379. <https://doi.org/10.1126/science.aal2379>
- Austin, M. W., Ploughman, M., Glynn, L., & Corbett, D. (2014). Aerobic exercise effects on neuroprotection and brain repair following stroke: a systematic review and perspective. *Neuroscience research*, 87, 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2014.06.007>
- Aydin, S. (2015). A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*, 72, 4-15. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.04.012>
- Aydin, S., Ogeturk, M., Kuloglu, T., Kavakli, A., & Aydin, S. (2015). Effect of carnosine supplementation on apoptosis and irislin, total oxidant and antioxidants levels in the serum, liver and lung tissues in rats exposed to formaldehyde inhalation. *Peptides*, 64, 14-23. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.11.008>
- Aydoğan Türkoğlu, S., Poyrazlı, F., Babacan, D., Köçkar, F. (2021). Hipoksi ve Kanser. Doğa ve Uygulamalı Bilimlerde İleri Araştırma Dergisi, 7(3), 450-463. <https://doi.org/10.28979/jarnas.930938>

- Babaei, S., Teichert-Kuliszewska, K., Zhang, Q., Jones, N., Dumont, D. J., & Stewart, D. J. (2003). Angiogenic actions of angiopoietin-1 require endothelium-derived nitric oxide. *The American journal of pathology*, 162(6), 1927–1936. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64326-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64326-X)
- Baguet, A., Bourgois, J., Vanhee, L., Achten, E., & Derave, W. (2010). Important role of muscle carnosine in rowing performance. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 109(4), 1096–1101. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00141.2010>
- Banaei, P., Nazem, F., Nazari, A., & Arjomand, A. (2020). Preconditioning effect of high-intensity interval training (HIIT) and Berberine supplementation on the gene expression of angiogenesis regulators and Caspase-3 protein in the rats with myocardial ischemia-reperfusion (IR) injury. *BioMed Research International*, 2020(1), 4104965. <https://doi.org/10.1155/2020/4104965>
- Bao, F., Liu, M., Gai, W., Hua, Y., Li, J., Han, C., Zai, Z., Li, J., & Hua, Z. (2022). Bacteria-mediated tumor-targeted delivery of tumstatin (54-132) significantly suppresses tumor growth in mouse model by inhibiting angiogenesis and promoting apoptosis. *Frontiers of medicine*, 16(6), 873–882. <https://doi.org/10.1007/s11684-022-0925-2>
- Bassinello, D., de Salles Painelli, V., Dolan, E., Lixandrão, M., Cajueiro, M., de Capitani, M., Saunders, B., Satişi, C., Artioli, G. G., & Roschel, H. (2019). Beta-alanine supplementation improves isometric, but not isotonic or isokinetic strength endurance in recreationally strength-trained young men. *Amino Acids*, 51, 27-37. <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2593-8>
- Başar, S. (2018). Düzenli egzersizin depresyon, mutluluk ve psikolojik iyi oluş üzerine etkisi. *İnönü Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 5(3), 25-34.
- Bex, T., Chung, W., Baguet, A., Achten, E. & Derave, W. (2015). Exercise training and beta-alanine-induced muscle carnosine loading. *Frontiers in Nutrition*, 7(2), 13. <https://doi.org/10.3389/fnut.2015.00013>.
- Bizjak, D. A., Zügel, M., Treff, G., Winkert, K., Jerg, A., Hudemann, J., Mooren, F. C., Krüger, K., Nieß, A., & Steinacker, J. M. (2021). Effects of training status and exercise mode on global gene expression in skeletal muscle. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12578. <https://doi.org/10.3390/ijms222212578>
- Bloor, C. M. (2005). Angiogenesis During Exercise and Training. *Angiogenesis*, 8 (3), 263-271 <https://doi.org/10.1007/s10456-005-9013-x>
- Boldyrev, A. A., Aldini, G., & Derave, W. (2013). Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiological reviews*. , 93, 1803–1845. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2012>
- Brazier, J., Antrobus, M., Stebbings, G.K., Day, S.H., Heffernan, S.M., Cross, M.J., & Williams, A.G. (2019). Tendon and ligament injuries in elite rugby: The potential genetic influence. *Sports*, 7(6), 138. <https://doi.org/10.3390/sports7060138>

- Brew, K., Dinakarpanian, D., & Nagase, H. (2000). Metalloproteinazların doku inhibitörleri: evrim, yapı ve fonksiyon. *Biochimica ve biophysica acta*, 1477(1-2), 267–283. [https://doi.org/10.1016/s0167-4838\(99\)00279-4](https://doi.org/10.1016/s0167-4838(99)00279-4)
- Bussolino, F., Mantovani, A., & Persico, G. (1997). Molecular mechanisms of blood vessel formation. *Trends in biochemical sciences*, 22(7), 256. [https://doi.org/10.1016/s0968-0004\(97\)01074-8](https://doi.org/10.1016/s0968-0004(97)01074-8)
- Carmeliet, P. ve Jain, R. K. (2011). Molecular Mechanisms and Clinical Applications of Angiogenesis, *Nature*, 473 (7347), 298-307. <https://doi.org/10.1038/nature10144>
- Carmeliet P. (2003). Angiogenesis in health and disease. *Nature medicine*, 9(6), 653–660. <https://doi.org/10.1038/nm0603-653>
- Carmeliet, P., Dor, Y., Herbert, J. M., Fukumura, D., Brusselmans, K., Dewerchin, M., Neeman, M., Bono, F., Abramovitch, R., Maxwell, P., Koch, C. J., Ratcliffe, P., Moons, L., Jain, R. K., Collen, D., & Keshert, E. (1998). Role of HIF-1alpha in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. *Nature*, 394(6692), 485–490. <https://doi.org/10.1038/28867>
- Cesak, O., Vostalova, J., Vidlar, A., Bastlova, P., & Student Jr, V. (2023). Carnosine and beta-alanine supplementation in human medicine: narrative review and critical assessment. *Nutrients*, 15(7), 1770. <https://doi.org/10.3390/nul5071770>
- Cieszczyk, P., Eider, J., Arczewska, A., Ostanek, M., Leonska-Duniec, A., Sawczyn, S., & Sygit, K. (2011). The HIF1A gene Pro582Ser polymorphism in polish power-orientated athletes. *Biology of sport*, 28(2), 111. <https://doi.org/10.5604/945117>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd edn. Á/L: Erbaum Press, Hillsdale, NJ, USA.
- Cuzziol, C. I., Castanhole-Nunes, M. M. U., Pavarino, E. C., & Goloni-Bertollo, E. M. (2020). MicroRNAs as regulators of VEGFA and NFE2L2 in cancer. *Gene*, 759, 144994. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144994>
- Dornbos III, D., Zwagerman, N., Guo, M., Ding, J. Y., Peng, C., Esmail, F., ... & Ding, Y. (2013). Preischemic exercise reduces brain damage by ameliorating metabolic disorder in ischemia/reperfusion injury. *Journal of neuroscience research*, 91(6), 818-827. <https://doi.org/10.1002/jnr.23203>
- Dariushnejad, H., Pirzeh, L., Roshanravan, N., & Ghorbanzadeh, V. (2023). Sodium butyrate and voluntary exercise through activating VEGF-A downstream signaling pathway improve heart angiogenesis in type 2 diabetes. *Microvascular Research*, 147, 104475. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2023.104475>
- Demir, M., & Filiz, K. (2004). Spor egzersizlerinin insan organizması üzerindeki etkileri. *Ahi Evran Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi*, 5(2), 109-114.

- Derave, W., Everaert, I., Beeckman, S., & Baguet, A. (2010). Muscle carnosine metabolism and β -alanine supplementation in relation to exercise and training. *Sports medicine*, 40(3), 247-263. <https://doi.org/10.2165/11530310-000000000-00000>
- Deryugina, E. I., & Quigley, J. P. (2015). Tumor angiogenesis: MMP-mediated induction of intravasation- and metastasis-sustaining neovasculature. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*, 44-46, 94-112. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.04.004>
- DiPietro L. A. (2016). Angiogenesis and wound repair: when enough is enough. *Journal of leukocyte biology*, 100(5), 979-984. <https://doi.org/10.1189/jlb.4MR0316-102R>
- Dor, Y., Porat, R., & Keshet, E. (2001). Vascular endothelial growth factor and vascular adjustments to perturbations in oxygen homeostasis. *American journal of physiology. Cell physiology*, 280(6), C1367-C1374. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.280.6.C1367>
- Döring, F., Onur, S., Fischer, A., Boulay, M. R., Pérusse, L., Rankinen, T., Raurama. R., Wolfarth, B., & Bouchard, C. (2010). A common haplotype and the Pro582Ser polymorphism of the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1A) gene in elite endurance athletes. *Journal of Applied Physiology*, 108(6), 1497-1500. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01165.2009>
- Dudley, A. C., & Griffioen, A. W. (2023). Pathological angiogenesis: mechanisms and therapeutic strategies. *Angiogenesis*, 26(3), 313-347. <https://doi.org/10.1007/s10456-023-09876-7>
- Egan, B., & Zierath, J. R. (2013). Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell metabolism*, 17(2), 162-184. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.012>
- Eklund, L., & Saharinen, P. (2013). Angiopoietin signaling in the vasculature. *Experimental cell research*, 319(9), 1271-1280. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2013.03.011>
- Everaert, I., Stegen, S., Vanheel, B., Taes, Y., & Derave, W. (2013). Everaert, I., Stegen, S., Vanheel, B., Taes, Y., & Derave, W. (2013). Effect of beta-alanine and carnosine supplementation on muscle contractility in mice. *Medicine and science in sports and exercise*, 45(1), 43-51. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31826cdb68>
- Fan, Z., Turiel, G., Ardicoglu, R., Ghobrial, M., Masschelein, E., Kocijan, T., Zhang, J., Tan, G., Fitzgerald, G., Gorski, T., Alvarado-Diaz, A., Gilardoni, P., Adams, C. M., Ghesquière, B., & De Bock, K. (2021). Exercise-induced angiogenesis is dependent on metabolically primed ATF3/4⁺ endothelial cells. *Cell metabolism*, 33(9), 1793-1807. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.07.015>
- Folkman, J. (2004). Endogenous angiogenesis inhibitors. *Apmis*, 112(7-8), 496-507. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2004.apm11207-0809.x>
- Francis, C. R., & Kushner, E. J. (2022). Trafficking in blood vessel development. *Angiogenesis*, 25(3), 291-305. <https://doi.org/10.1007/s10456-022-09838-5>

- Fujii, T., Takaoka, M., Muraoka, T., Kurata, H., Tsuruoka, N., Ono, H., Kiso, Y., Tanaka, T., & Matsumura, Y. (2003). Preventive effect of L-carnosine on ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rats. *European journal of pharmacology*, 474(2-3), 261-267. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)02079-X](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)02079-X)
- Gillich, A., Zhang, F., Farmer, C. G., Travaglini, K. J., Tan, S. Y., Gu, M., Zhou, B., Feinstein, J. A., Krasnow, M. A., & Metzger, R. J. (2020). Capillary cell-type specialization in the alveolus. *Nature*, 586(7831), 785–789. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2822-7>
- Glenn, J.M., Gray, M., Stewart, R., Moyen, N.E., Kavouras, S.A., DiBrezo, R., Turner, R. & Baum, J. (2015). Incremental effects of 28 days of beta-alanine supplementation on high-intensity cycling performance and blood lactate in masters female cyclists. *Amino Acids*, 47(12), 2593–600. <https://doi.org/10.1007/s00726-015-2050-x>
- Gorski, T., & De Bock, K. (2019). Metabolic regulation of exercise-induced angiogenesis. *Vascular Biology*, 1(1), H1-H8. <https://doi.org/10.1530/VB-19-0008>
- Gouya, G., Siller-Matula, J. M., Fritzer-Szekeres, M., Neuhold, S., Storaka, A., Neuhofer, L. M., ... & Wolzt, M. (2014). Association of endostatin with mortality in patients with chronic heart failure. *European Journal of Clinical Investigation*, 44(2), 125-135. <https://doi.org/10.1111/eci.12197>
- Guiotto, A., Calderan, A., Ruzza, P., & Borin, G. (2005). Carnosine and carnosine-related antioxidants: a review. *Current medicinal chemistry*, 12(20), 2293–2315. <https://doi.org/10.2174/0929867054864796>
- Hamano, Y., & Kalluri, R. (2005). Tumstatin, the NC1 domain of alpha3 chain of type IV collagen, is an endogenous inhibitor of pathological angiogenesis and suppresses tumor growth. *Biochemical and biophysical research communications*, 333(2), 292–298. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.05.130>
- Hamutoğlu, R., & Önder, O. (2017). Fizyolojik ve patolojik koşullarda anjiyogenezin rolü. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi*, 2(2), 56-62. doi: [10.5606/fng.transplantasyon.2017.010](https://doi.org/10.5606/fng.transplantasyon.2017.010)
- Haroon, Z. A., Peters, K. G., Greenberg, C. S., & Dewhirst, M. W. (1999). Angiogenesis and oxygen transport in solid tumors. In *Antiangiogenic agents in cancer therapy* (pp. 3-21). Totowa, NJ: Humana Press.
- Harris, R. C., Tallon, M. J., Dunnett, M., Boobis, L., Coakley, J., Kim, H. J., Fallowfield, J. L., Hill, C. A., Sale, C., & Wise, J. A. (2006). The absorption of orally supplied beta-alanine and its effect on muscle carnosine synthesis in human vastus lateralis. *Amino acids*, 30(3), 279–289. <https://doi.org/10.1007/s00726-006-0299-9>
- Hegazy, M. A., Abdelmonsif, D. A., Zeitoun, T. M., El-Sayed, N. S., & Samy, D. M. (2022). Swimming exercise versus L-carnosine supplementation for Alzheimer’s dementia in rats: Implication of

- circulating and hippocampal FNDC5/irisin. *Journal of physiology and biochemistry*, 78(1), 109-124. <https://doi.org/10.1007/s13105-021-00845-6>
- Hillen, F., & Griffioen, A. W. (2007). Tumour vascularization: sprouting angiogenesis and beyond. *Cancer metastasis reviews*, 26(3-4), 489–502. <https://doi.org/10.1007/s10555-007-9094-7>
- Hoier, B., Nordsborg, N., Andersen, S., Jensen, L., Nybo, L., Bangsbo, J., & Hellsten, Y. (2012). Pro- and anti-angiogenic factors in human skeletal muscle in response to acute exercise and training. *The Journal of physiology*, 590(3), 595–606. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.216135>
- Jang, K. S., Kang, S., Woo, S. H., Bae, J. Y., & Shin, K. O. (2016). Effects of combined open kinetic chain and closed kinetic chain training using pulley exercise machines on muscle strength and angiogenesis factors. *Journal of physical therapy science*, 28(3), 960–966. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.960>
- Kahya, S. (2023). Sporda Damar Mekanizmasını Etkileyen Genetik Faktörler: Geleneksel Derleme. *Turkiye Klinikleri Journal of Sports Sciences*, 15(2).
- Kanbay, M., Afsar, B., Sırıopol, D., Unal, H. U., Karaman, M., Sağlam, M., ... & Yılmaz, M. I. (2016). Endostatin in chronic kidney disease: associations with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events and survival. *European Journal of Internal Medicine*, 33, 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.06.033>
- Kasnak, G. (2023). Bağ Dokusu Yıkımı ve Matriks Metalloproteinazlar. *Turkiye Klinikleri Periodontology-Special Topics*, 9(1), 65-74. <https://doi.org/10.5336/sportsci.2022-94433>
- Keykhaee, M., Rahimifard, M., Najafi, A., Baeceri, M., Abdollahi, M., Mottaghtalab, F., Farokhi, M., & Khoobi, M. (2023). Alginate/gum arabic-based biomimetic hydrogel enriched with immobilized nerve growth factor and carnosine improves diabetic wound regeneration. *Carbohydrate polymers*, 321, 121179. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.121179>
- Kim, I., Kim, H. G., Moon, S. O., Chae, S. W., So, J. N., Koh, K. N., Ahn, B. C., & Koh, G. Y. (2000). Angiopoietin-1 induces endothelial cell sprouting through the activation of focal adhesion kinase and plasmin secretion. *Circulation research*, 86(9), 952–959. <https://doi.org/10.1161/01.res.86.9.952>
- Kloepper, J., Riedemann, L., Amoozgar, Z., Seano, G., Susek, K., Yu, V., Dalvie, N., Amelung, R. L., Datta, M., Song, J. W., Askoxylakis, V., Taylor, J. W., Lu-Emerson, C., Batista, A., Kirkpatrick, N. D., Jung, K., Snuderl, M., Muzikansky, A., Stubenrauch, K. G., Krieter, O., ... Jain, R. K. (2016). Ang-2/VEGF bispecific antibody reprograms macrophages and resident microglia to anti-tumor phenotype and prolongs glioblastoma survival. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(16), 4476–4481. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525360113>
- Koh, G.Y. (2013). Vasküler rejenerasyonda anjiyopietin-1'in orkestral etkileri. *Moleküler uptaki eğilimler*, 19 (1), 31-39. <https://doi.org/10.101/j.molmed.2012.10.010>

- Kon, M., Ikeda, T., Homma, T., & Suzuki, Y. (2021). Responses of Angiogenic Regulators to Resistance Exercise Under Systemic Hypoxia. *Journal of strength and conditioning research*, 35(2), 436–441. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002695>
- Konukoğlu, D., & Turhan, M. (2014). Anjiyogenezin Temel Moleküler Mekanizmaları Ve Tümör Anjiyogenezi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 36(1), 42-48.
- Kraus, R. M., Stallings III, H. W., Yeager, R. C., & Gavin, T. P. (2004). Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *Journal of applied physiology*, 96(4), 1445-1450. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01031.2003>
- Kreider, R. B., Wilborn, C. D., Taylor, L., Campbell, B., Almada, A. L., Collins, R., Cooke, M., Earnest, C. P., Greenwood, M., Kalman, D. S., Kerksick, Ç. M., Kleiner, S. M., Leutholtz, B., Lopez, H., Lowery, L. M., Mendel, R., Smith, A., Spano, M., Wildman, R., ... Antonio, J. (2010). ISSN exercise & sport nutrition review: research & recommendations. *Journal Of The International Society Of Sports Nutrition*, 7, 1-43. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-7-7>
- Kutlu, N. O., & Yaylım, İ. (2024). Hipoksi-İndüklenebilir Faktör-1 Alfa'nın Doğası ve İnsan Biyolojisindeki Rolü. *Yeni Yüzyıl Journal of Medical Sciences*, 5(2), 48-55. <https://doi.org/10.46629/JMS.2024.145>
- Larionova, I., Kazakova, E., Gerashchenko, T., & Kzhyshkowska, J. (2021). New Angiogenic Regulators Produced by TAMs: Perspective for Targeting Tumor Angiogenesis. *Cancers*, 13(13), 3253. <https://doi.org/10.3390/cancers13133253>
- Lee, I. M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., & Katzmarzyk, P. T. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The lancet*, 380(9838), 219-229. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61031-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61031-9)
- Li, C., Guan, X., Sun, B., Ma, M., Wang, P., & Gai, X. (2017). Vector-mediated Tum-5 expression in neovascular endothelial cells for treating hepatocellular carcinoma. *Experimental and therapeutic medicine*, 13(4), 1521–1525. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4127>
- Li, T., Kang, G., Wang, T., & Huang, H. (2018). Tumor angiogenesis and anti-angiogenic gene therapy for cancer. *Oncology letters*, 16(1), 687–702. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8733>
- Linke, S. E., & Ussher, M. (2015). Exercise-based treatments for substance use disorders: evidence, theory, and practicality. *The American Journal Of Drug And Alcohol Abuse*, 41(1), 7-15. <https://doi.org/10.3109/00952990.2014.976708>
- López-Torres, O., Rodríguez-Longobardo, C., Capel-Escoriza, R., & Fernández-Elías, V. E. (2022). Ergogenic aids to improve physical performance in female athletes: a systematic review with meta-analysis. *Nutrients*, 15(1),81. <https://doi.org/10.3390/nu15010081>

- Lugano, R., Ramachandran, M., & Dimberg, A. (2020). Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 77(9), 1745–1770. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03351-7>
- Lulińska-Kuklik, E., Leźnicka, K., Humińska-Lisowska, K., Moska, W., Michałowska-Sawczyn, M., Ossowski, Z., Maculewicz, E., Ciężczyk, P., Kaczmarczyk, M., Ratkowski, W., Ficek, K., Zmijewski, P., & Leońska-Duniec, A. (2019). The *VEGFA* gene and anterior cruciate ligament rupture risk in the Caucasian population. *Biology of sport*, 36(1), 3–8. <https://doi.org/10.5114/biolsport.2018.78902>
- Ma, Y., Kuang, Y., Bo, W., Liang, Q., Zhu, W., Cai, M., & Tian, Z. (2021). Exercise Training Alleviates Cardiac Fibrosis through Increasing Fibroblast Growth Factor 21 and Regulating TGF- β 1-Smad2/3-MMP2/9 Signaling in Mice with Myocardial Infarction. *International journal of molecular sciences*, 22(22), 12341. <https://doi.org/10.3390/ijms222212341>
- Maeshima, Y., Colorado, P. C., Torre, A., Holthaus, K. A., Grunkemeyer, J. A., Ericksen, M. B., Hopfer, H., Xiao, Y., Stillman, I. E., & Kalluri, R. (2000). Distinct antitumor properties of a type IV collagen domain derived from basement membrane. *The Journal of biological chemistry*, 275(28), 21340–21348. <https://doi.org/10.1074/jbc.M001956200>
- Manenti, L., Paganoni, P., Floriani, I., Landoni, F., Torri, V., Buda, A., Taraboletti, G., Labianca, R., Belotti, D., & Giavazzi, R. (2003). Expression levels of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2 in the plasma of patients with ovarian carcinoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 39(13), 1948–1956. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(03\)00427-1](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(03)00427-1)
- Méndez-Valdés, G., Gómez-Hevia, F., Lillo-Moya, J., González-Fernández, T., Abelli, J., Cereceda-Cornejo, A., ... & Rodrigo, R. (2023). Endostatin and cancer therapy: a novel potential alternative to anti-VEGF monoclonal antibodies. *Biomedicines*, 11(3), 718.. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030718>
- Mero, A. A., Hirvonen, P., Saarela, J., Hulmi, J. J., Hoffman, J. R., & Stout, J. R. (2013). Effect of sodium bicarbonate and beta-alanine supplementation on maximal sprint swimming. *Journal of the international society of sports nutrition*, 10, 1-9. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-10-52>
- Morland, C., Andersson, K. A., Haugen, Ø. P., Hadzic, A., Kleppa, L., Gille, A., Rinholm, J. E., Palibrk, V., Diget, E.H., Kennedy, L.H., Çalındı, T., Hennestad, E., Moldestad, Z., Cai, Y., Alishverişleri, M., Offermann, S., Vervaeke, K., Bjoras, M., Wisloff, U., ... Bergersen, L. H. (2017). Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nature communications*, 8(1), 15557. <https://doi.org/10.1038/ncomms15557>
- Murrant, C. L., & Sarelius, I. H. (2000). Coupling of muscle metabolism and muscle blood flow in capillary units during contraction. *Acta Physiologica Scandinavica*, 168(4), 531-541. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201x.2000.00706.x>

- Naik, N. A., Bhat, I. A., Afroze, D., Rasool, R., Mir, H., Andrabi, S. I., Shah, S., Siddiqi, M. A., & Shah, Z. A. (2012). Vascular endothelial growth factor a gene (vegfa) polymorphisms and expression of vegfa gene in lung cancer patients of kashmir valley (india). *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 33(3), 833–839. <https://doi.org/10.1007/s13277-011-0306-y>
- Nishijima, T., Kawakami, M., & Kita, I. (2015). A bout of treadmill exercise increases matrix metalloproteinase-9 activity in the rat hippocampus. *Neuroscience Letters*, 594, 144-149. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.03.063>
- Nitzsche, B., Rong, W. W., Goede, A., Hoffmann, B., Scarpa, F., Kuebler, W. M., Secomb, T. W., & Pries, A. R. (2022). Coalescent angiogenesis-evidence for a novel concept of vascular network maturation. *Angiogenesis*, 25(1), 35–45. <https://doi.org/10.1007/s10456-021-09824-3>
- Norberto, M. S., Barbieri, R. A., Bertucci, D. R., Gobbi, R. B., Campos, E. Z., Zagatto, A. M., De Freitas, E.C., & Papoti, M. (2020). Beta alanine supplementation effects on metabolic contribution and swimming performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 17(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s12970-020-00365-6>
- Nouchi, R., Taki, Y., Takeuchi, H., Hashizume, H., Nozawa, T., Sekiguchi, A., & Kawashima, R. (2012). Beneficial effects of short-term combination exercise training on diverse cognitive functions in healthy older people: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 13, 1-10. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-13-200>
- Özen, G., & Civil, T. (2020). Sporun Kavramsal Temelleri-5. *Efe Akdemi Yayıncılık*.
- Özer, K. (2016) Fiziksel Uygunluk. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
- Özgökçe, Ç., Öcal, A., & Ermiş, I. S. (2023). Expression of NF-κB and VEGF in normal placenta and placenta previa patients. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 32(3), 297-306. <https://doi.org/10.17219/acem/154858>
- Patel, H., Alkhwam, H., Madanieh, R., Shah, N., Kosmas, C. E., & Vittorio, T. J. (2017). Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World Journal Of Cardiology*, 9(2), 134. <https://doi.org/10.4330/wjc.v9.i2.134>
- Porrini, M., & Del Bo', C. (2016). Ergogenic aids and supplements. *Sports Endocrinology*, 47, 128-152. <https://doi.org/10.1159/000445176>
- Pourheydar, B., Biabanghard, A., Azari, R., Khalaji, N., & Chodari, L. (2020). Exercise improves aging-related decreased angiogenesis through modulating VEGF-A, TSP-1 and p-NF-Kb protein levels in myocardiocytes. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 12(2), 129. <https://doi.org/10.34172/jcvtr.2020.21>
- Pramkratok, W., Songsupap, T. ve Yimlamai, T. (2022). Repeated sprint training under hypoxia improves aerobic performance and repeated sprint ability by enhancing muscle deoxygenation and markers

- of angiogenesis in rugby sevens. *Eur J Appl Physiol* 122, 611–622
<https://doi.org/10.1007/s00421-021-04861-8>
- Prior, S. J., Hagberg, J. M., Paton, C. M., Douglass, L. W., Brown, M. D., McLenithan, J. C., & Roth, S. M. (2006). DNA sequence variation in the promoter region of the VEGF gene impacts VEGF gene expression and maximal oxygen consumption. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 290(5), H1848-H1855. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01033.2005>
- Rezaei, R., Nasoohi, S., Haghparast, A., Khodaghali, F., Bigdeli, M. R., & Nourshahi, M. (2018). High intensity exercise preconditioning provides differential protection against brain injury following experimental stroke. *Life sciences*, 207, 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.03.007>
- Risau, W. (1997). Mechanisms of angiogenesis. *Nature*, 386(6626), 671-674.
<https://doi.org/10.1038/386671a0>
- Rundhaug J. E. (2005). Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *Journal of cellular and molecular medicine*, 9(2), 267–285. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2005.tb00355.x>
- Sale, C., Artioli, G. G., Gualano, B., Saunders, B., & Harris, R. C. (2010). Carnosine: from exercise performance to health. *Amino Acids*, 39(2), 321-339. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-10-52>
- Sale, C., Artioli, G. G., Gualano, B., Saunders, B., Hobson, R. M., & Harris, R. C. (2013). Carnosine: from exercise performance to health. *Amino acids*, 44, 1477-1491. <https://doi.org/10.1007/s00726-013-1476-2>
- Shah, I., Arif, T., & Ali, I. (2022). The Effects of High Intensity Exercise to Exhaustion on the Concentrations of Endostatin and VEGF in Plasma: Effects of Exercise on Endostatin and VEGF concentrations. *Pakistan BioMedical Journal*, 329-335. <https://doi.org/10.54393/pbmj.v5i6.590>
- Shichiri, M., & Hirata, Y. (2001). Antiangiogenesis signals by endostatin. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 15(6), 1044–1053. <https://doi.org/10.1096/fj.99-1083com>
- Smith, A. E., Ay, Ü. R., Kendall, K. L., Graef, J. L., Lockwood, C. M., Walter, A. A., Beck, T. W., Cramer, J. T., & Stout, J. R. (2009). The effects of beta-alanine supplementation and high-intensity interval training on neuromuscular fatigue and muscle function. *European journal of applied physiology*, 105,357-363. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0911-7>
- Song, B. X., Azhar, L., Koo, G. K. Y., Marzolini, S., Gallagher, D., Swardfager, W., Chen, C., Ba, J., Herrmann, N., & Lanctôt, K. L. (2024). The effect of exercise on blood concentrations of angiogenesis markers in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of aging*, 135, 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2023.12.004>
- Soya, H., Mukai, A., Deocaris, C. C., Ohiwa, N., Chang, H., Nishijima, T., ... & Saito, T. (2007). Threshold-like pattern of neuronal activation in the hypothalamus during treadmill running:

- establishment of a minimum running stress (MRS) rat model. *Neuroscience research*, 58(4), 341-348. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2007.04.004>
- Thurston, G., Rudge, J. S., Ioffe, E., Zhou, H., Ross, L., Croll, S. D., Glazer, N., Holash, J., McDonald, D.M., & Yancopoulos, G. D. (2000). Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. *Nature medicine*, 6(4), 460-463. <https://doi.org/10.1038/74725>
- Tian, X., Zhou, N., Yuan, J., Lu, L., Zhang, Q., Wei, M., ... & Yuan, L. (2020). Heat shock transcription factor 1 regulates exercise-induced myocardial angiogenesis after pressure overload via HIF-1 α /VEGF pathway. *Journal of cellular and molecular medicine*, 24(3), 2178-2188. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14872>
- Todorovic, D., Stojanovic, M., Medic, A., Gopcevic, K., Mutavdzin, S., Stankovic, S., & Djuric, D. (2021). Four Weeks of Aerobic Training Affects Cardiac Tissue Matrix Metalloproteinase, Lactate Dehydrogenase and Malate Dehydrogenase Enzymes Activities, and Hepatorenal Biomarkers in Experimental Hyperhomocysteinemia in Rats. *International journal of molecular sciences*, 22(13), 6792. <https://doi.org/10.3390/ijms22136792>
- Tryfonos, A., Tzanis, G., Pitsolis, T., Karatzanos, E., Koutsilieris, M., Nanas, S., & Philippou, A. (2021). Exercise Training Enhances Angiogenesis-Related Gene Responses in Skeletal Muscle of Patients with Chronic Heart Failure. *Cells*, 10(8), 1915. <https://doi.org/10.3390/cells10081915>
- Uccelli, A., Wolff, T., Valente, P., Di Maggio, N., Pellegrino, M., Gürke, L., & Gianni-Barrera, R. (2019). Vascular endothelial growth factor biology for regenerative angiogenesis. *Swiss medical weekly*, 149(0304), w20011-w20011. <https://doi.org/10.4414/smww.2019.20011>
- Ünal, M. (2018). Alzheimer hastalarında egzersiz uygulamaları. *Alzheimer'a Dair Her Şey. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi*, 139-70.
- Vural, P. (2018). Fizyolojik ve patolojik anjiogeneizde vasküler endotelial büyüme faktörünün rolü. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 16(1), 53-62.
- Vicente-Salar, N., Fuster-Muñoz, E., & Martínez-Rodríguez, A. (2022). Nutritional ergogenic aids in combat sports: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 14(13), 2588. <https://doi.org/10.3390/nu14132588>
- Yang, Y. P., Xu, C. X., Hou, G. S., Xin, J. X., Wang, W., & Liu, X. X. (2010). Effects of eukaryotic expression plasmid encoding human tumstatin gene on endothelial cells in vitro. *Chinese medical journal*, 123(16), 2269–2273. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.01.021>
- Yasul, Y., Akçınar, F., Çınar, V., Akbulut, T., Aydemir, İ., Yalçın, M. H., ... & Aydın, S. (2025). Moderate/High-Intensity Exercise and Coenzyme Q10 Supplementation May Reduce Tumstatin and Improve the Lipid Dynamics and Body Mass in Rats. *Applied Sciences*, 15(5), 2618. <https://doi.org/10.3390/app15052618>

- Yazdani, F., Shahidi, F., & Karimi, P. (2020). The effect of 8 weeks of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on cardiac angiogenesis factor in diabetic male rats. *Journal of physiology and biochemistry*, 76(2), 291–299. <https://doi.org/10.1007/s13105-020-00733-5>
- Ye, X., Gaucher, J. F., Vidal, M., & Broussy, S. (2021). A structural overview of vascular endothelial growth factors pharmacological ligands: from macromolecules to designed peptidomimetics. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(22), 6759. <https://doi.org/10.3390/molecules26226759>
- Yfantis, A., Mylonis, I., Chachami, G., Nikolaidis, M., Amoutzias, G.D., Paraskeva, E. & Simos, G. (2023). Transcriptional response to hypoxia: the role of HIF-1-associated co-regulators. *Cells*, 12(5), 798. <https://doi.org/10.3390/cells12050798>
- Yıldız, S. A. (2012). Aerobik ve anaerobik kapasitenin anlamı nedir. *Solunum Dergisi*, 14(1), 1-8. https://jag.journalagent.com/eurasianjapulmonol/pdfs/SOLUNUM_14_SUP_1_1_8.pdf
- Zheng, Q., Zhu, D., Bai, Y., Wu, Y., Jia, J., & Hu, Y. (2011). Exercise improves recovery after ischemic brain injury by inducing the expression of angiopoietin-1 and Tie-2 in rats. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 224(3), 221-228. <https://doi.org/10.1620/tjem.224.221>
- Zhao, R., Zhang, M., & Zhang, Q. (2017). The effectiveness OF combined exercise interventions FOR preventing postmenopausal bone loss: a systematic review AND meta-ANALYSIS. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*, 47(4), 241–251. <https://doi.org/10.2519/jospt.2017.6969>
- Wang, L., Xu, G. L., Gao, K., Wilkinson, J., Zhang, F., Yu, L., Liu, C. Y., Yu, C. F., Wang, W. B., Li, M., Chen, W., Fan, F., Cong, M., & Wang, J. Z. (2016). Development of a robust reporter-based assay for the bioactivity determination of anti-VEGF therapeutic antibodies. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 125, 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.03.042>
- Xu, W., Xu, R., Li, Z., Wang, Y., & Hu, R. (2019). Hypoxia changes chemotaxis behaviour of mesenchymal stem cells via HIF-1 α signalling. *Journal of cellular and molecular medicine*, 23(3), 1899-1907. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14091>
- Qing, L., Lei, P., Liu, H., Xie, J., Wang, L., Wen, T., & Hu, Y. (2017). Expression of hypoxia-inducible factor-1 α in synovial fluid and articular cartilage is associated with disease severity in knee osteoarthritis. *Experimental and therapeutic medicine*, 13(1), 63-68. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3940>

8. ÖZGEÇMİŞ

| | |
|--|---|
| Adı Soyadı: Hüsne BOLAT | |
| Program/Anabilim Dalı: Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı | |
| Eğitim Bilgileri | |
| Lisans: Fırat Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği, 2018-2022 | |
| Yüksek Lisans: Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, 2023-2025 | |
| Araştırma Deneyimi | |
| 1 | Word, Exel, SPSS |
| İş Deneyimi | |
| 1 | 2023-...: Beden Eğitimi ve Spor Öğretmeni |
| Akademik Eserler Listesi | |
| No | Yazar(lar), Tarih, Eser Adı, Eser künyesi |
| 1 | Bolat, H., Bozbay, K., Akbulut, T. (2024). Egzersiz ve mikrobiyota arasındaki etkileşimin incelenmesi: Literatür taraması. 2.Uluslararası Sağlık Ve Spor Bilimleri Kongresi- Şubat 2024, Bursa, Türkiye |
| 2 | Akbulut, T., Bolat, H., Çınar,V., Aydın, S., Bozbay, K., Avcu, E.Ç. (2024). Egzersizle Birlikte Uygulanan Karnozin Takviyesinin Anjiyogenez İle İlgili Bazı Biyobeliteçler Üzerine Etkisi. Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP-BSY-24-03). |