



T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ERKEK MARATON KOŞUCULARINDA VE TEMPOLU YÜRÜYÜŞ
YAPAN SPORCULARDA EGZERSİZ STRES TESTİ VE SERUM α -
CGRP'NİN KARDİOVASKÜLER STRES VE OKSİDATİF STRES
BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Şeyda Nur DAĞLI
DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şeniz DEMİRYÜREK

II. TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hakim ÇELİK

Gaziantep
2022



T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ERKEK MARATON KOŞUCULARINDA VE TEMPOLU YÜRÜYÜŞ
YAPAN SPORCULARDA EGZERSİZ STRES TESTİ VE SERUM α -
CGRP'NİN KARDİYOVASKÜLER STRES VE OKSİDATİF STRES
BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Şeyda Nur DAĞLI
DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şeniz DEMİRYÜREK

II. TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hakim ÇELİK

Gaziantep
2022

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

ERKEK MARATON KOŞUCULARINDA VE TEMPOLU YÜRÜYÜŞ YAPAN
SPORCULARDA EGZERSİZ STRES TESTİ VE SERUM α -CGRP'NİN
KARDİYOVASKÜLER STRES VE OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ İLE
İLİŞKİSİ

Şeyda Nur DAĞLI

Tez Savunma Tarihi: 14/01/2022

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu çalışmanın bir “Doktora” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Ramazan BAL
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Doktora” tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman
Prof. Dr. Şeniz DEMİRYÜREK

İkinci Danışman
Doç. Dr. Hakim ÇELİK

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Doktora” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmza

Prof. Dr. Şeniz DEMİRYÜREK
Prof. Dr. Tuncay DEMİRYÜREK
Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN
Doç. Dr. Yakup AKTAŞ
Dr. Öğr. Üyesi Tuba ÖZGÖÇER

TEŐEKKÖR

Doktora eğitimimin sonuna geldiğim şu sÖreğte buraya adı yazılacak biręok kişi bulunmaktadır. Tez danışmanım Prof. Dr. şeniz DEMİRYÖREK hocam başta olmak Özere, Harran Öniversitesinde birlikte gÖrev yaptığım ve bu tezin her aşamasında desteğini esirgemeyen ikinci danışmanım Doç Dr. Hakim çELİK hocama, bu sÖreğte manevi desteğini hiğbir zaman eksik etmeyen aileme, emeği geçen diğer tÖm hoca ve arkadaşlarıma sonsuz teőekkÖr ederim. Bu şalışma, Harran Öniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri KoordinatÖrlÖğÖ tarafından 20005 numaralı proje ile desteklenmiştir.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGE ve KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
RESİM LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Egzersiz.....	3
2.1.1. Egzersizin sınıflandırılması.....	4
2.1.2. Mekanik sınıflandırılma.....	4
2.1.3. Metabolik sınıflandırma.....	4
2.2. Serbest Radikaller.....	9
2.2.1. Reaktif Oksijen türleri.....	10
2.2.1.1. Endojen kaynaklı reaktif oksijen türleri	11
2.2.1.2. Eksojen kaynaklı reaktif oksijen türleri	12
2.2.1.3. Reaktif oksijen türlerinin biyolojik etkileri	12
2.3. Antioksidanlar.....	13
2.3.1. Endojen kaynaklı antioksidanlar.....	14
2.3.1.1. Enzimatik antioksidanlar.....	14
2.3.1.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar.....	17
2.3.2. Eksojen kaynaklı Antioksidanlar.....	18
2.3.2.1. Doğal eksojen kaynaklı antioksidanlar.....	18
2.3.2.2. Sentetik eksojen kaynaklı antioksidanlar.....	18
2.4. Oksidatif Stres.....	19
2.4.1. Oksidatif stresin sınıflandırılması.....	19
2.4.1.1. Zamana dayalı sınıflandırma.....	20
2.4.1.2. Yoğunluğa dayalı sınıflandırma.....	21
2.5. Egzersiz ve oksidatif stres.....	22

2.6. Egzersiz ve kardiyovasküler sistem.....	25
2.6.1. Egzersiz sırasında kardiyovasküler sistemde akut değişiklikler.....	26
2.6.2. Egzersiz sırasında kardiyovasküler sistemde kronik değişiklikler.....	27
2.6.3. Egzersizin kardiyovasküler sisteme olumlu etkisi.....	29
2.6.3.1. Ateroskleroz.....	29
2.6.3.2. Koroner arter hastalığı.....	29
2.6.3.3. Periferik arter hastalığı.....	29
2.6.3.4. Hipertansiyon.....	30
2.6.3.5. Kalp yetmezliği.....	30
2.6.4. Egzersizin kardiyovasküler sisteme olumsuz etkisi.....	30
2.7. Kardiyovasküler sistem ve oksidatif stres.....	32
2.7.1. Ateroskleroz ve oksidatif stres.....	32
2.7.2. Koroner arter hastalığı ve oksidatif stres.....	33
2.7.3. Periferik arter hastalığı ve oksidatif stres.....	33
2.7.4. Hipertansiyon ve oksidatif stres.....	33
2.7.5. Kalp yetmezliği ve oksidatif stres.....	34
2.8. Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP).....	35
2.8.1. α -CGRP ve kardiyovasküler sistem.....	39
2.8.2. α -CGRP ve oksidatif stres.....	41
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	44
3.1. Grupların oluşturulması.....	44
3.2. Bio İmpedans prametrelerinin ölçümü.....	44
3.3. Ekokardiyografi (EKO) ve Elektrokardiyogram (EKG) çekimi.....	45
3.4. Egzersiz stres testinin uygulaması ve VO_{2max} tayini.....	45
3.5. Örneklerin toplanması.....	46
3.6. Dinamik tiyol disülfid denge parametrelerinin tayini.....	47
3.7. Oksidatif stres parametrelerinin tayini.....	47
3.7.1. Protein karbonil tayini (PC).....	47
3.7.2. Malondialdehid tayini (MDA).....	47
3.7.3. Total Antioksidan kapasite tayini (TAS).....	48
3.7.4. Total oksidan kapasite tayini (TOS)	48
3.7.5. Oksidatif stres indeksi hesaplanması (OSİ).....	49
3.7.6. 8-İsoprostan tayini.....	49
3.7.7. İleri oksidasyon protein ürünleri tayini (AOPP).....	49

3.8. Biyokimyasal parametreler.....	50
3.8.1. Kreatinin tayini.....	50
3.8.2. Glomerüler filtrasyon hızı hesaplanması (GFR).....	50
3.8.2. Laktat dehidrogenaz tayini (LDH).....	50
3.8.3. Miyoglobin tayini.....	50
3.8.4. N-terminal pro B-tipi natriüretik peptid tayini (NTproBNP)	51
3.8.5. Troponin-I tayini.....	51
3.8.6. α -Kalsitonin geni ile ilişkili peptid tayini (α -CGRP).....	51
3.9. İstatistiksel analiz.....	52
4. BULGULAR	53
4.1. Demografik verilerin gruplar arası değerlendirilmesi.....	53
4.2. Bio İmpedans verilerinin gruplar arası değerlendirilmesi.....	54
4.3. Dinamik tiyol disülfid parametrelerinin gruplar arası değerlendirilmesi.....	57
4.4. Oksidatif stres parametrelerinin gruplar arası değerlendirilmesi.....	60
4.5. Biyokimyasal parametrelerin gruplar arası değerlendirilmesi.....	62
4.6. EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerdeki verilerin değerlendirilmesi	65
4.6.1. MM grubunda EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerdeki verilerin değerlendirilmesi.....	65
4.6.2. HDE grubu EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası verilerinin değerlendirilmesi	67
4.6.3. Kontrol grubu EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası verilerinin değerlendirilmesi	69
4.7. α -CGRP düzeyinin diğer biyokimyasal parametreler ile ilişkisi	71
4.7.1. MM grubunda α -CGRP düzeyinin diğer biyokimyasal parametreler ile ilişkisi.....	71
4.7.2. HDE grubunda α -CGRP düzeyinin diğer biyokimyasal parametreler ile ilişkisi.....	74
4.7.3. Kontrol grubunda α -CGRP düzeylerinin diğer biyokimyasal parametreler ile ilişkisi...77	
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	81
5.1. Maraton koşucularında α -CGRP.....	83
5.2. Maraton koşucularında oksidatif stres.....	84
5.3. Maraton koşucularında kardiyovasküler risk.....	86
5.4. Kısıtlılıklar	92
6. KAYNAKLAR	94
7. EKLER.....	118

8. ÖZGEÇMİŞ.....	119
------------------	-----



SİMGE ve KISALTMALAR

8-IsoP	8-izoprostan
aa	Aminoasit
AC	Adenilat siklaz
AC	Kol çevresi
ACSM	Amerikan Spor Hekimliği Koleji
AMC	Kol kas çevresi
AOPP	İleri Oksidasyon Protein Ürünleri
AT	Anaerobik eşik
ATP	Adenozin trifosfat
BCM	Vücut hücre kütlesi
BHA	Bütillenmiş hidroksianisol
BHT	Bütillenmiş hidroksitoluen
BMC	Kemik mineral içeriği
BMI	Vücut kitle indeksi
BOS	Bazal oksidatif stres
CAT	Katalaz
CGRP	Kalsitonin geni ile ilişkili peptid
DNA	Deoksiribonükleik asit
DNPH	2,4-dinitrofenilhidrazin
ECW/TBW	Hücre dışı sıvı/tüm vücut sıvısı oranı
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
EST	Egzersiz stres testi
ETZ	Elektron taşıma zinciri
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GPx	Glutasyon peroksidaz
GR	Glutasyon redüktaz
HDE	Hafif düzenli egzersiz yapan sporcu
IL-2	İnterlökin 2
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MDA	Malondialdehid

MM	Master maraton koşucusu
NADPH	Adenin dinükleotid fosfat
NO	Nitrik oksit
NOX	NADPH Oksidaz
NTproBNP	N-terminal pro B-tipi natriüretik peptid
OS	Oksidatif stres
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PC	Protein Karbonil
PKA	Protein kinaz A
PKG	Protein Kinaz G
PLA ₂	Fosfolipaz A ₂
RNS	Reaktif nitrojen türleri
ROMS	ROS ile bileşen etkileşimden kaynaklanan ürünler
ROS	Reaktif oksijen türleri
ROSISP	ROS'a duyarlı antioksidan parametreler
RSS	Reaktif kükürt türleri
sAMP	siklik Adenozin Monofosfat
sGMP	siklik Guanidin Monofosfat
-Sh	Sülfidril
SOD	Süperoksit dismutaz
SOS	Güçlü oksidatif stres
TAS	Total Antioksidan Kapasite
TBA	Tiyobarbitürik Asit
TOS	Total Oksidan Kapasite
VO _{2max}	Maksimum oksijen hacmi
VOS	Çok güçlü oksidatif stres
XO	Ksantin oksidaz

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Önerilen kardiyorespiratuar veya aerobik egzersiz düzeni.....	6
Şekil 2.2. Glutasyon peroksidaz ile glutasyon redüktazın GSH sentez metabolizma yolağına etkisi gösterilmiştir.....	16
Şekil 2.3. Oksidatif stres.....	19
Şekil 2.4. Oksidatif stresin zaman akışına dayalı şematik sunumu	20
Şekil 2.5. Oksidatif streslerin yoğunluğa dayalı sınıflandırmasının şematik sunumu	22
Şekil 2.6. İskelet kaslarının kasılmasındaki oksidan kaynakları	24
Şekil 2.7. CALC-1'den kalsitonin ve α -CGRP oluşumu.....	37
Şekil 2.8. CGRP gen dizilimi ve reseptör yapısı.....	38
Şekil 2.9. α - ve β -CGRP'nin amino asit dizilimleri ve farkları gösterilmiştir	38
Şekil 2.10. α -CGRP'nin neden olduğu vazodilatasyonda yer alan sinyal yolları.....	40
Şekil 2.11. CGRP'in shwann hücrelerinde oksidatif stres üzerine etkileri gösterilmiştir.....	43

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Fiziksel uygunluk düzeyini geliştirmek için aerobik (kardiyovasküler) egzersizler.....	7
Tablo 2.2. Antioksidanların sınıflandırılması.....	14
Tablo 4.1. MM, HDE ve kontrol gruplarında EST öncesi demografik verilerin karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.2. MM, HDE ve kontrol gruplarında EST öncesi bio impedans parametrelerinin karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.3. MM, HDE ve kontrol gruplarında EST öncesi alınan numunelerde Tiyol Disülfid parametreleri ve oranlarının karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.4. MM, HDE ve kontrol gruplarında EST sonrası alınan numunelerde Tiyol Disülfid parametreleri ve oranlarının karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.5. MM, HDE ve kontrol gruplarında EST 2 saat sonrası alınan numunelerde Tiyol Disülfid parametreleri ve oranlarının karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.6. EST öncesi MM, HDE ve kontrol gruplarında oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.7. EST sonrası MM, HDE ve kontrol gruplarında oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.8. EST 2 saat sonrası MM, HDE ve kontrol gruplarında oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.....	62
Tablo 4.9. EST öncesi MM, HDE ve kontrol gruplarında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	63
Tablo 4.10. EST sonrası MM, HDE ve kontrol gruplarında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	64
Tablo 4.11. EST 2 saat sonrası MM, HDE ve kontrol gruplarında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	65
Tablo 4.12. MM grubunda EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerdeki biyokimyasal verilerin karşılaştırılması.....	67
Tablo 4.13. HDE grubunda EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerdeki biyokimyasal verilerin karşılaştırılması.....	69

Tablo 4.14. Kontrol grubunda EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerdeki biyokimyasal verilerin karşılaştırılması.....	71
Tablo 4.15. MM grubunda EST öncesi α -CGRP düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki.....	72
Tablo 4.16. MM grubunda EST sonrası α -CGRP düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki.....	73
Tablo 4.17. MM grubunda EST 2 saat sonrası α -CGRP düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki.....	74
Tablo 4.18. HDE grubunun EST öncesi alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyleri arasındaki ilişki.....	75
Tablo 4.19. HDE grubunun EST sonrası alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyi arasındaki ilişki.....	76
Tablo 4.20. HDE grubunun EST 2 saat sonrası alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyi arasındaki ilişki.....	77
Tablo 4.21. Kontrol grubunda EST öncesi alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyi arasındaki ilişki.....	78
Tablo 4.22. Kontrol grubunda EST sonrası alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyi arasındaki ilişki.....	79
Tablo 4.23. Kontrol grubunda EST 2 saat sonrası alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyi arasındaki ilişki.....	80

RESİM LİSTESİ

Resim 3.1. Bio impedans cihazı ile vücut analizi.....	45
Resim 3.2. Katılımcılara Egzersiz Stres Testi uygulaması ve VO_{2max} ölçümü.....	46



ÖZET

ERKEK MARATON KOŞUCULARINDA VE TEMPOLU YÜRÜYÜŞ YAPAN SPORCULARDA EGZERSİZ STRES TESTİ VE SERUM α -CGRP'NİN KARDİYOVASKÜLER STRES VE OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ

Şeyda Nur DAĞLI

Doktora Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanları: Prof. Dr. Şeniz DEMİRYÜREK, Doç. Dr. Hakim ÇELİK

Ocak 2022, 119 Sayfa

Fiziksel egzersiz, kardiyorespiratuar zindeliği destekleyen, kardiyovasküler risk faktörlerini olumlu yönde etkileyen yaşam tarzı değişikliğidir. Ağır dayanıklılık egzersizlerinin ise olumlu sağlık etkilerine dair kanıtlar olmasına rağmen, kardiyopulmoner sisteme uygulanan baskı son derece yüksektir. α -CGRP çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve koruyucu bir etkisinin olduğu desteklenmiştir. Bu çalışmada maraton koşusu gibi ağır dayanıklılık egzersizi yapan bireylerde gelişen biyokimyasal stres belirteçlerinin α -CGRP ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya tam mesafeli (42km) mastır maraton koşucuları (n=18), düzenli orta şiddette egzersiz yapan sporcular (n=22) ve düzenli egzersiz yapmayan sedanter (n=19) bireyler dahil edilmiştir. Tüm gönüllülere egzersiz stres testi uygulanıp test öncesi, sonrası ve 2 saat sonrası kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örneklerinde kardiyovasküler risk, kas hasarı, oksidatif stres biyobelirteçleri ile α -CGRP düzeylerine bakılmıştır. Bulgulara göre egzersiz stres testi sonrası tüm gruplarda akut düzeyde α -CGRP ve bazı oksidatif stres parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür. Maraton koşucularında diğer gruplara kıyasla egzersiz stres testi sonrası PC anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Dinamik Tiyol Disülfid parametreleri maraton grubunda diğer gruplara kıyasla tiyoller lehine anlamlı olarak yüksek bulundu. Kas hasarı parametreleri MM grubunda diğer gruplara kıyasla daha düşük bulundu. Sonuç olarak maraton koşucularında her ne kadar kardiyopulmoner sisteme baskı uygulansa da gelişen kardiyovasküler adaptasyonlar, α -CGRP ve antioksidan tiyol gruplarının artması sonucu, oluşan biyokimyasal risk parametreleri ve oksidatif stresi dengeleyerek kardiyovasküler sistem patofizyolojisinde egzersizin faydaları daha önemli bir rol oynamaktadır.

Anahtar Sözcükler: α -CGRP, Dinamik-Tiyol Disülfid, Kardiyovasküler sistem, Maraton, Oksidatif stres

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF EXERCISE STRESS TEST AND SERUM α -CGRP WITH CARDIOVASCULAR STRESS AND OXIDATIVE STRESS MARKERS IN MALE MARATHON RUNNERS AND REGULAR MODERATE-INTENSITY EXERCISERS

Şeyda Nur DAĞLI

Doctoral Thesis, Department of Physiology

Supervisors: Prof. Dr. Şeniz DEMİRYÜREK, Doç. Dr. Hakim ÇELİK

January 2022, 119 Pages

Physical exercise is considered the mainstream of lifestyle change that support cardiorespiratory fitness and positively affect various cardiovascular risk factors. Although there is evidence that vigorous endurance exercise provides beneficial health effects, the stress placed on the cardiopulmonary system is extremely high. α -CGRP has been extensively studied in various cardiovascular diseases and has been supported to have a protective effect. In this study, it was aimed to examine the relationship between α -CGRP and biochemical stress markers developed in individuals who do heavy endurance exercises such as marathon running. Full-distance master marathon runners (n=18), regular moderate-intensity exercisers (n=22), and sedentary individuals (n=19) who did not do any sports were included in the study. Exercise stress test was applied to all volunteers and blood samples were taken. In blood samples, cardiovascular risk, muscle damage, oxidative stress biomarkers and α -CGRP levels were examined. As a result, after the exercise stress test, it was observed that acute α -CGRP level and some oxidative stress parameters increased significantly in all groups. Compared to the other groups, Protein-carbonyl was significantly higher after the exercise stress test in marathon runners. Dynamic thiol disulfide parameters were found to be significantly higher in the marathon group compared to the other groups in favor of thiols. Muscle damage parameters were found to be lower in the MM group compared to the other groups. As a result, although the cardiopulmonary system is under pressure in marathon runners, the benefits of exercise play more important role in the pathophysiology of the cardiovascular system by balancing biochemical risk parameters and oxidative stress that occur as a result of developing cardiovascular adaptations, increased α -CGRP and antioxidant thiol groups.

Keywords: α -CGRP, Cardiovascular system, Exercise stress test, Marathon, Oxidative stress

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fiziksel egzersiz, kardiyorespiratuvar zindeliği destekleyen; vücut ağırlığı, kan basıncı, lipit, glikoz metabolizması, kalp fonksiyonu ve endotel fonksiyon kompozisyonu gibi çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerini olumlu yönde etkileyen yaşam tarzı değişikliği ile farmakolojik olmayan tedavilerin ana akımı olarak kabul edilir (1, 2). Düzenli egzersiz kalpteki kılcal damarların sayısını arttırarak kollateral oluşumunu indüklemektedir. Bunun sonucunda koroner kanlanma ve iskemiye direnç artar (3). Antrenman veya egzersiz sırasında kas aktivitesinin artması, enerji üretimi için oksijen tüketimini ve mitokondriyal elektron taşıma zinciri aktivitesini arttırır, bu da yüksek miktarda reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile sonuçlanır (4). Bazı çalışmalar akut ve yoğun egzersizin oksijen tüketimi ile enerji harcaması sonucu ROS ve lipit peroksidasyonunu arttırdığını göstermiştir (5, 6). Bununla birlikte, başka birçok çalışma, düzenli ve orta şiddette fiziksel egzersiz, lipitler, proteinler ve DNA gibi biyomoleküllere oksidatif hasarı azaltabileceğini ayrıca enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların üretimini indükleyebileceğini göstermiştir (7-9). Ağır dayanıklılık egzersizlerinin sağlığa faydalı etkileri olduğuna dair kanıtlar olmasına rağmen; kardiyopulmoner sisteme uygulanan baskı son derece yüksektir. Uzun süreli aşırı dayanıklılık egzersizleri, özellikle sayıları sürekli artan orta yaşlı amatör koşucuların grubunda, olumsuz fonksiyonel ve morfolojik kardiyak adaptasyonlara neden olabilir (10). Egzersiz; kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarda tedavinin bir bölümünü oluştururken, maraton koşucularında yapılan birçok çalışmada kardiyovasküler hasar belirteçlerinde artış olduğu tespit edilmiştir (11-13). Oluşan kardiyovasküler hasarın oksidatif stresin artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Oksidatif stres; oksidanlar ve antioksidanlar arasında, ROS artması ve / veya organizmalardaki antioksidan savunma sistemlerinin azalmasından kaynaklanan bir dengesizliktir (14). ROS proteinler, lipitler ve DNA üzerinde güçlü oksidatif etkilere sahip olup çeşitli hücresel fonksiyonların bozulmasına neden olmaktadır (15). Bu nedenle oksidatif stresin; nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet, böbrek hastalıkları ve metabolik sendrom gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (15).

α -Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (α -CGRP), CGRP ailesinden düzenleyici bir nöropeptit olup kardiyovasküler fonksiyon regülasyonunda büyük aktiviteye sahiptir (16). Bilinen en güçlü vazodilatör olduğu, oksidatif stresi önlediği ve apoptozdan hücreleri koruduğu birçok çalışmalarda gösterilmiştir (17, 18). α -CGRP'nin kardiyovasküler rolü; hipertansiyon, miyokart enfarktüsü, iskemi-reperfüzyon kalp hasarı ve kalp yetmezliği dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve bütün çalışmaların sonucunda α -CGRP'nin kardiyovasküler koruyucu etkisinin olduğu desteklenmiştir (19, 20).

Toplumda artan obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar insanları egzersize yapmaya yönlendirmiştir. Uzmanlara danışarak bilinçli bir şekilde egzersiz yapmak gerekirken, çoğu kişi bir danışman olmadan bilinçsizce egzersiz yapmaktadır. İnsanlar vücutlarını yoracak şekilde uzun mesafeler yürüyerek egzersize başlayıp, istikrar sağlamadan birkaç gün içinde bu egzersizi bırakabilmektedirler. Çalışmamızda hem düzenli ağır egzersiz yapan hem de kontrolsüz yapılan ağır egzersizin insan sağlığına olumsuz etkisi araştırılmaktadır. Ağır egzersizin ilk sıralarında gelen maraton koşuları, son zamanlarda oldukça ilgi toplamaya başlamıştır. Toplu yapılan halk koşularında hiç spor yapmayan bireyler sağlıklı olma düşüncesiyle güncel hayatlarında hiç yapmadıkları kadar uzun ve ağır olan uzun mesafeleri koşmaya çalışmaktadırlar. Daha önce spor yapmayan bu kişilerde oksidatif stresin arttığı ve bu oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ağır egzersiz yapan maraton koşucuları, düzenli tempolu yürüyüş yapan sporcular ve sedanter yaşam sürdüren erkeklerde oluşması muhtemel kardiyovasküler stres ve oksidatif stres parametrelerinin α -CGRP ile akut ve kronik ilişkisini göstermeyi amaçladık. Ağır egzersiz sonucunda oluşabilecek oksidatif stres ve α -CGRP düzeylerinin kardiyovasküler hasar ile ilişkilerini inceledik. Bu farklı ve çok özgün bakış açısının gerek literatüre gerekse pratikte çok olumlu katkı yapacağını düşünmekteyiz. Kardiyovasküler sistemde oluşacak olası hasarların sebeplerine yeni öneriler eklenebilecek ve teşhis kolaylaştırılacaktır. Egzersiz kaynaklı oluşan hasarları engellemek üzere toplum bilinçlendirilecek, beslenme tavsiyelerinde bulunularak olası hasarlar önlenmeye çalışılacaktır. Vurgulanması gereken bir diğer noktada; hastalık oluşmadan gerekli koruyucu tedbirlerin alınmasıyla elde edilen ekonomik kazançların ülkemize sağlayacağı pozitif girdilerdir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Egzersiz

Fiziksel aktivite, iskelet kasları tarafından enerji harcayarak üretilen herhangi bir vücut hareketi olarak tanımlanır. Egzersiz ise; planlanan, yapılandırılan, tekrarlayan, fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla bileşenini geliştirmeyi veya sürdürmeyi amaçlayan fiziksel aktivitenin bir alt kategorisi olarak tanımlanır (21). Bu tanımlamalar sonucu fiziksel aktivite ile egzersiz birbirine karıştırılmamalıdır. Örneğin; bir kişi için işe hızlı bir yürüyüş sadece ulaşım amacına sahiptir ve bu nedenle egzersiz değildir, ancak başka bir kişi için aynı yürüyüşün adipoziteyi azaltma hedefi olabilir ve bu nedenle egzersiz olarak sınıflandırılabilir. Sadece fiziksel uygunluğu arttırmak amacıyla aktivite yapıldığında egzersiz teriminin kullanılması tavsiye edilir (22). Sedanter bireyler için egzersizdeki enerji tüketimi günlük enerji tüketiminin %25'ini, dayanıklılık sporcularında ise %50 ve daha fazlasını oluşturmaktadır (23). Bireyler egzersizi; kalp hastalıkları, kemik erimesi, diyabet, hipertansiyon, depresyon gibi kronik hastalıkları azaltmak veya hastalıklardan korunmak, obeziteyi azaltmak ve eğlence amaçları ile yapmaktadır (24). Sağlığı geliştirmek ve sürdürmek için günlük yaşam aktivitelerinin dışında düzenli bir egzersiz programı gereklidir. Bu egzersiz programları; aerobik, direnç, esneklik ve nöromotor gibi egzersizleri içerir ve bu programların çoğu erişkinler için kullanılır (25).

Egzersiz için gerekli olan basamaklar

Bir aerobik egzersiz planı aşağıda belirtildiği gibi 4 bölümden oluşmaktadır;

- 1. Isınma:** 5-10 dk hafif-orta şiddetli aerobik ve kassal dayanıklılık aktiviteleri içerir. İyi bir ısınma, kasların ve bağ dokusunun uzayabilirliğini, eklem hareket açıklığını ve kas aktivitesini artırır.
- 2. Ana devre (Kondisyonlama):** 20-60 dk aerobik, direnç, nöromotor ve spor aktivitelerini içerir.
- 3. Soğuma:** 5-10 dk hafif-orta şiddetli aerobik ve kassal dayanıklılık aktivitelerini içerir. Soğuma aşamasında ise, vücudun dinlenme seviyelerine dönmesine yardımcı olmak için egzersiz şiddeti kademeli olarak azaltılır ve ardından germe ve esnetme egzersizleri yapılır. Bu durum vücut ısısının dağılmasına yardımcı olur ve yüksek şiddetli egzersiz sırasında üretilen laktik asidin uzaklaştırılmasına yardımcı olur.

4. Germe egzersizleri: Isınma veya soğuma evresinden sonra en az 10 dk'lık germe egzersizlerini içerir (26).

2.1.1. Egzersiz sınıflandırılması

Egzersiz, tip ve yoğunluk dahil olmak üzere çeşitli değişkenlere göre kategorize edilebilir. Kas kasılması hem mekanik hem de metabolik özelliklere sahip olduğu için egzersiz; mekanik ve metabolik olarak sınıflandırılır (27).

2.1.1.1. Mekanik sınıflandırma

Mekanik sınıflandırma kas kasılmasının uzuv hareketi oluşturup oluşturmadığı ile ilgilidir. Hareket yok ise izometrik (aynı uzunlukta) veya statik egzersiz, hareket var ise izotonik (aynı gerginlik) veya dinamik egzersiz olarak adlandırılır. Ek olarak, kas kasılması ya eşmerkezli (kas lifinin kısalması) ya da eksantrik (kas lifinin uzaması) olabilir (27).

2.1.1.2. Metabolik sınıflandırma

Metabolik sınıflandırma, kasılma işlemi için gerekli olan enerjinin oksijen kullanarak veya oksijensiz sağlanmasını içerir. Aerobik (oksijen kullanılan) veya anaerobik (oksijensiz) işlemlerden oluşur. Çoğu aktivite hem statik hem de dinamik kasılmaların yanı sıra aerobik ve anaerobik metabolizmayı da içerir. Dolayısıyla, faaliyetler baskın özelliklerine göre sınıflandırılma eğilimindedir. Bir aktivitenin aerobik veya anaerobik olup olmadığı öncelikle egzersizin yoğunluğuna bağlıdır (27).

Bir egzersizin yoğunluğu hem mutlak hem de göreceli terimlerle tanımlanabilir. Mutlak terimlerle ifade etmek gerekirse yoğunluk; egzersizi gerçekleştirmek için gereken enerjideki artışın büyüklüğü veya kas kasılmasının ürettiği kuvvettir. Enerjideki artış, genellikle oksijen (O_2) birimlerinde ifade edilen; bir ısı veya enerji harcaması ölçüsüne (kJ) dönüştürülen oksijen alımındaki artış ölçülerek belirlenir. Kas kasılmasının kuvveti ise, ne kadar ağırlık hareket ettirildiği veya hareket ettirilemez bir nesneye uygulanan kuvvet ile ölçülür ve kg veya lb cinsinden ifade edilir. Göreceli terimlerle, faaliyetin yoğunluğu, etkinliği gerçekleştiren kişinin kapasitesi ile ilişkili olarak ifade edilir. Genellikle kişinin aerobik kapasitesi yani maksimum oksijen alımının yüzdesi veya VO_{2max} hesaplanarak yapılan egzersizin yoğunluğu belirlenir. Dinamik egzersiz sırasında kalp atış hızındaki artış ile O_2 alımındaki artış arasında doğrusal bir ilişki olduğu için, maksimum kalp atış hızı veya kalp atış hızı rezervi yüzdesi (maksimum

kalp atış hızı-dinlenme kalp atış hızı) egzersiz yoğunluğunun bir ifadesi olarak da kullanılır (22).

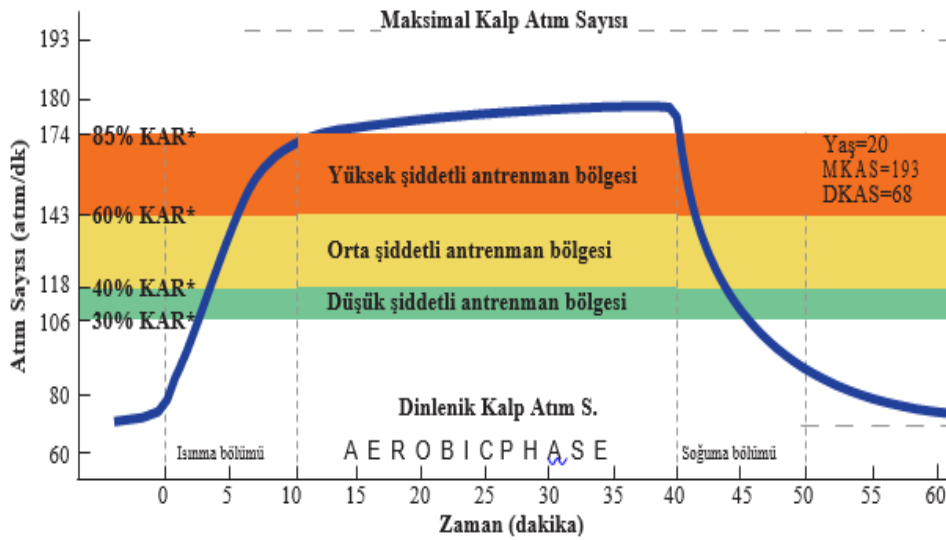
Kısa süreli yoğun egzersiz (Anaerobik)

Anaerobik egzersiz, kasılan kaslardaki enerji kaynağı olarak solunan oksijenin kullanımından bağımsız, çok kısa süreli yoğun egzersiz olarak tanımlanmıştır (28). Oksijen kullanılmadan hücreler glikoliz ve fermantasyon yolu ile ATP üretir. Bu işlem, aerobik karşılığına göre önemli ölçüde daha az ATP üretir ve laktik asit oluşumuna yol açar. Tipik olarak anaerobik düşünülen egzersizler hızlı kasılan kaslardan oluşur ve sprint, yüksek yoğunluklu aralıklı (interval) antrenmanı, güç kaldırma vb. içerir. Sürekli anaerobik metabolizma, diğer bir deyişle anaerobik egzersiz, laktat ve metabolik asidozda sürekli bir artışa neden olur. Bu geçiş noktası anaerobik eşik (AT) olarak adlandırılır (29). Anaerobik egzersizin ATP üretiminde ATP-kreatinfosfat sisteminin veya glikolizin baskın olması aktivite süresinin uzunluğuna bağlıdır. Örneğin 50 m koşuda veya futbolda tek bir hamlenin tamamlanması için ATP-kreatin fosfat sistemi kullanılır. 400 m'lik bir koşuda ise ATP kreatin fosfat, glikoliz ve aerobik metabolizmanın kombinasyonu kullanılır. ATP'nin çoğu glikoliz ile sentezlenir. 10 sn kadar süren tüm aktivitelerde gerekli ATP'nin neredeyse tümü ATP-kreatin fosfat sistemi ile sağlanabilir. Bundan daha uzun süren aktivitelerde glikoliz yolu kullanılmaya başlar. Bu iki sistem arasındaki geçiş keskin bir değişim değil kademeli olarak birinin aktivitesinin azalması ve diğerinin etkinliğindeki artış ile olur. Hemen hemen 2 dk'nın üzerindeki performansta ise üç enerji sistemi birlikte kullanılacağı için aerobik egzersiz sınıfına geçilmektedir (30).

Uzun süreli egzersiz (Aerobik)

Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM), vücudumuzdaki büyük kas gruplarının devamlı, düzenli ve dinamik olarak yaptıkları egzersizleri aerobik egzersiz olarak tanımlamıştır. Endurans (dayanıklılık), uzun süre iş yapabilme ve devam ettirebilme yeteneğidir (31). Aerobik sistem ise dayanıklılığı doğrudan etkilemektedir. Metabolik veya enerji üretme durumları “oksijen ile” anlamına gelen aerobik sistem ile ilgilidir. Yürüme, koşu/uzun mesafe koşusu, merdiven çıkma, bisiklete binme, dans etme ve yüzme gibi aktivitelerde büyük kas grupları devamlı, düzenli ve dinamik olarak çalıştıkları için maksimum oksijen tüketimine ihtiyaç duyarlar. O₂ kullanılan bu egzersizler aerobik egzersiz türlerine örnek olarak gösterilebilirler. Aerobik egzersiz

yaparken derin ve hızlı inspirasyon yapılır, kalp hızı ve debisi artar (Şekil 2.1). Metabolizmadaki bu hızlanmanın amacı karbonhidrat, aminoasit ve yağ asitlerinin O_2 ile parçalanması sonucu adenozin trifosfat (ATP) formunda enerjiyi üretmektir. Bu faaliyetlere en iyi şekilde, ACSM tarafından kardiyorespiratuvar sistemin O_2 sağlama kapasitesinin ve iskelet kaslarının O_2 kullanma kapasitesinin ürünü olarak tanımlanan ‘aerobik kapasite’ aracılığıyla erişilebilir (28). Aerobik kapasite için kriter ölçüsü, kademeli egzersiz ergometrisi, bir O_2 tüketim analizörü ile koşu bandı protokolleri veya matematiksel formüller aracılığıyla ölçülebilen maksimum oksijen tüketimidir (VO_2). Peak VO_2 değeri, Vaitkevicius tarafından gerçekleştirilen ve VO_{2max} 'ın diğer boyutlarla birlikte hesaplandığı bir çalışma ile değerlendirilebilir (32). Anaerobik egzersizde O_2 alımı genellikle orta uzunluktaki submaksimal egzersiz sırasında sağlanabilir. O_2 alımında artış iki şekilde olabilir; birincisi, sıcak-nemli bir ortamdaki uzun süreli egzersiz sonucu O_2 alımında yukarı doğru kaymaya neden olur, ikincisi; yüksek iş yükündeki maksimum oksijen volümünün (VO_{2max}) %75 den fazla devamlı egzersizde zamanla O_2 alımında yavaş bir yükselmeye sonuçlanır (33). Bu iki tip egzersizin her birinde oksijen volümü (VO_{2max}) deki yukarı kaymanın sebebi; vücut sıcaklığındaki arttığına ve daha az oranda da epinefrin/norepinefrin hormonlarının kandaki düzeylerinin artmasına bağlanabilir. Böylece metabolik hız artarak O_2 alımındaki artış ile sonuçlanır. Uzun süreli egzersiz sırasındaki yorgunluğun glukoz depolarının tükenmesi ve dehidrasyon nedeni ile olduğu bilinir (34).



Şekil 2.1. Önerilen kardiyorespiratuvar veya aerobik egzersiz düzeni (35)

KAR=Kalp Atım Rezervi, MKAS=Maksimum Kalp Atım Sayısı, DKAS=Dinamik Kalp Atım Sayısı

Aerobik egzersiz, kişinin kardiyorespiratuvar uygunluğunu korumak veya geliştirmek için yeterince yoğun ve uzun süren aktivite formlarını içerir (Tablo 2.1). Yürüme, koşma, yüzme, bisiklet, basketbol, futbol veya dans gibi aerobik aktiviteler, genellikle büyük kas gruplarının uzun süreli ritmik şekilde kullanılmasını gerektirir. Bunlar gibi aerobik aktiviteler ve kardiyorespiratuvar uygunluk arasındaki bağlantı, “aerobik kapasite” teriminin, kardiyorespiratuvar uygunluğa eşdeğer olduğunu gösterir. Teknik olarak aerobik egzersiz; sadece O₂ destekli metabolik enerji yollarının kullanıldığı ve birkaç dk’dan daha uzun süre devam ettirildiği herhangi bir aktiviteyi içerir (36).

Tablo 2.1. Fiziksel uygunluk düzeyini geliştirmek için aerobik (kardiyovasküler) egzersizler (37).

Egzersiz Grubu	Egzersizin Tanımı	Önerilen	Örnekler
A	Minimal beceri ve fiziksel uygunluk düzeyi gerektiren dayanıklılık aktiviteleri	Tüm yetişkinler	Yürüyüş, bisiklet sürmek (yavaş), aqua aerobiks, dans (yavaş)
B	Minimal beceri gerektiren yüksek şiddetli dayanıklılık aktiviteleri	Düzenli egzersiz yapan ve/veya ortalama fiziksel uygunluk düzeyine sahip yetişkinler	Jog atmak, koşmak, kürek çekmek, aerobik, sabit bisiklet ile egzersiz, step egzersizleri, dans (hızlı)
C	Beceri gerektiren dayanıklılık aktiviteleri	Beceri ve/veya ortalama fiziksel uygunluk düzeyine sahip yetişkinler	Yüzme, kayak krosu, buz pateni
D	Rekreasyonel sporlar	Düzenli egzersiz yapan ve/veya ortalama fiziksel uygunluk düzeyine sahip yetişkinler	Raket sporlar, basketbol, futbol, kayak, doğa yürüyüşü

Amerikan Spor Hekimliği Koleji pozisyon belgesi (25) ve sonraki yayınlar (28), egzersiz reçetesinin aerobik egzersiz eğitimini tanımlamıştır: frekans (F), yoğunluk (I), zaman veya süre (T), tür veya mod (T), toplam hacim (V) ve ilerleme (P), aşağıda açıklandığı gibidir.

- F- Egzersiz sıklığı, kişinin haftada kaç kez egzersiz yaptığı anlamına gelir. Egzersiz yoğunluğu, kalp atış hızı, oksijen tüketimi (VO_2), algılanan efor olarak tanımlanabilir.
- T- Egzersiz zamanı (süresi), bir egzersiz seansının uzunluğunu ifade eder.
- T- Egzersiz türü (modu), aerobik egzersiz için yapılan gerçek aktiviteyi ifade eder.
- V- Toplam egzersiz hacmi, aerobik egzersizin sıklığı, yoğunluğu ve süresinin çarpımını ifade eder.
- P- Önerilen ilerleme hızı, katılımcının sağlık durumuna, fiziksel uygunluğuna, antrenman yanıtlarına ve egzersiz programı hedeflerine bağlıdır.

İlerleme, herhangi bir sıklığı, yoğunluğu, zamanı egzersiz türünü yükseltmekten oluşabilir. Amerikan Spor Hekimliği Koleji, önce aerobik egzersiz süresinin artırılmasını, ardından sıklık, yoğunluk veya zamandaki değişiklikler yoluyla egzersiz hacminin artırılmasını önerir (27).

Tempolu yürüyüş

Tempolu yürüyüş, herhangi bir obezite düzeyindeki hem erkekler hem de kadınlar için en popüler boş zamanlarda orta yoğunlukta fiziksel aktivitedir. Obeziteyi yönetmek ve yağ kütesini azaltmak için kullanılan bir yaşam tarzı parçası olarak seçilmesi en olası fiziksel aktivitedir (38). Orta yoğunluklu aktivite 3.0 ile 6.0 metabolik eşdeğer değerine sahip olarak tanımlanır. Yürümek için bu yaklaşık 4 ile 6.5 km/saat düz, sert zemin üzerinde bir hıza eşittir. Sağlıklı yetişkinlerde zindeliği geliştirmek için egzersizin miktarı ve kalitesi hakkındaki ACSM pozisyon raporu, aerobik ve diğer egzersiz eğitimi türleri için iyi tanınan ve yaygın olarak kabul edilen yönergeler sağlar (25). Amerikan Spor Hekimliği Koleji, pozisyon belgesinde, aerobik egzersiz için çoğu yetişkinin büyük kas grupları ve ritmik aktiviteler kullanarak haftada beş veya daha fazla gün, günde 30 dk veya daha uzun süre, toplam da 150 dk olmak üzere orta yoğunlukta kardiyo-solunum egzersizinin yapılmasını önermektedir. Haftada üç veya daha fazla gün, haftada toplam 75 dk daha uzun olmak üzere günde 20 dk daha uzun süreli şiddetli kardiyo-solunum egzersiz eğitimi; veya haftada 500 ile 1000 metabolik eşdeğer dk'lık toplam enerji harcaması elde etmek için gerçekleştirilen orta ve şiddetli yoğunluklu egzersizin bir kombinasyonudur (27).

Maraton koşusu

Marathon Savaşı'nda Maraton Ovası'ndan Atina'ya koşarak gelen bir ulaktan esinlenerek, 1896'da Atina'da düzenlenmiş ilk modern Olimpiyatlarda Maraton koşusu yapıldı. Maraton, atletizmde uzun mesafeli 42.195 m sert tabanlı yollarda yapılan mukavemet koşusudur. Maraton yarışı Olimpiyat Oyunları takvimine dahil edildiğinden beri her yıl organize edilen yarış sayısında ciddi artış gözlemlenmektedir. Aynı şekilde, 21. yüzyılda maratonlarda her cinsiyet, yaş ve performans düzeyinden katılımcı sayısı önemli ölçüde artmaktadır (39).

Uzun mesafe koşuları dayanıklılığa en fazla ihtiyaç duyulan koşu türüdür. Koşu performans; mutlak metabolik stres, çevre şartları, arazi, hız, koşulan mesafe ve koşu tekniğinin ekonomisi, vücut ölçüleri gibi koşullar tarafından belirlenir. Yüksek performans için, koşu mesafesi içerisindeki hız ve dayanıklılık seviyesi ile oluşum seviyesinin önemli yeri bulunmaktadır. Uzun mesafe koşularında en önemli prensip, kişideki enerjiyi çok az harcama ile uzun süre koşabilme gücünü geliştirmektir. Rahat yapılan her uzun mesafe koşusu, maksimal O_2 alma kapasitesini düzeltmeye, organların kuvveti ile metabolizmanın artırılmasına yardımcı olur (40). Aerobik eşiğin yüksek olması maraton koşusunda başarı için önemlidir. Bazı koşucularda koşu hızının artması sonucu aerobik kapasiteyle koşmaya devam edebileceği O_2 kalmadığı için anaerobik kapasiteye geçebilirken, aerobik kapasitesi yüksek olan koşucular bu kapasitede koşmaya devam edebilirler. Anaerobik kapasiteye geçen koşucunun kanda biriken laktik asit nedeni ile yorularak performansının düşmesi kaçınılmazdır (41). Bu durumdan kaçınmak için anaerobik eşiği yükseltmek için $(220 - \text{Yaş} \times (\%60 - \%80 \text{ arası})) = \text{Nabız formülü}$ kullanılarak uzun mesafe antrenmanları yapılabilir. Submaksimal egzersizde orta ve uzun mesafelerde maxVO_2 değeri, koşu ekonomisi, maxVO_2 'yi etkili kullanabilme ($\% \text{ maxVO}_2$ veya anaerobik eşik), kan laktat birikimi, laktat ve ventilasyon eşiği önemli kriterlerdir. Bu kriterler yüksek performanslı belirlerken kişinin fizyolojik özelliklerine göre değişiklik gösterebilmektedir (42).

2.2. Serbest Radikaller

Oksijen; yaşam için karbonhidrat, protein ve lipid katabolizması gibi biyolojik fonksiyonları yerine getirerek büyüme ve diğer aktivitelerde kullanılacak enerjiyi üretmek amacıyla gerekli temel bir unsurdur (43). Bununla birlikte, O_2 'nin canlı dokular için toksik bir ajan olarak eşdeğer bir rolü de keşfedilmiştir. Oksijen, kendi başına tehlikeli olmasa da, çeşitli serbest radikallerin sentezinde rol oynar (44). Serbest

radikaller, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren atom, molekül veya iyon türleri olarak tanımlanabilir (45). Bu maddeler, eşleşmemiş elektronu stabilize etmek için bir elektron bulmaya çalışırken diğer moleküllerle oldukça reaktiftir (46). Serbest radikaller genellikle geçicidir ve çevrelerindeki moleküllerle seçici olmayan bir şekilde reaksiyona girerler (47). En basit serbest radikal, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektronun bulunduğunu belirtmek için radikal noktanın (•) eklenmesiyle temsil edilir, tek bir eşleşmemiş elektron ve bir proton içeren hidrojen elementinin bir atomudur (46). Serbest radikaller diğer radikaller veya moleküller ile reaksiyona girdiğinde, yeni radikaller de oluşturabilirler. Azottan üretilen serbest radikallere reaktif nitrojen türleri (RNS) denir; nitrik oksit (NO•) nitrojen dioksit (NO₂•) ve peroksinitrit (ONOO⁻) başlıca RNS'lerdir. Kükürtten üretilen serbest radikallere reaktif kükürt türleri (RSS) denir; tiyol radikalleri (RS•) başlıca RSS'dir (48). Oksijenden üretilen radikallere ise reaktif oksijen türleri (ROS) denir ve canlı sistemlerinde üretilen serbest radikallerin en önemli sınıfını temsil eder (49).

2.2.1. Reaktif Oksijen türleri

ROS bir oksidan zincir reaksiyonunun başlatılmasına ve / veya yayılmasına katılan hem radikal hem de radikal olmayan türler dâhil olmak üzere tüm reaktif oksijen formlarını içeren kolektif bir terimdir (43, 44). ROS çeşitli kimyasal bileşiklerle reaksiyona girme özelliklerinden dolayı, sinyal iletimi ve enzimatik işlevlerde önemli rol oynarlar (3). Bunların bazıları protein fosforilasyonu, çeşitli transkripsiyonel faktörlerin aktivasyonu, apoptoz, bağışıklık ve farklılaşma gibi süreçlerin tümü uygun bir ROS üretimine bağlıdır. Bu yüzden hücre içerisindeki ROS üretiminin belirli bir seviyede tutulması gereklidir (45). Aslında, ROS vücudun bağışıklık sisteminde de önemli bir rol oynar, adaptif bağışıklığın oluşumuna katılır ve iç ortamın homeostazını korur (50). ROS hem endojen hem de eksojen kaynaklardan üretilirler. ROS üretimi yüksek miktarda arttığında proteinler, lipitler ve nükleik asitler gibi önemli hücresel yapılar üzerinde zararlı etkiler göstererek oksidatif strese neden olur (51). ROS'un bu yıkıcı etkilerinden korunmak ve herhangi bir doku hasarına neden olmadan serbest radikalleri uzaklaştırmak için, vücudumuzda ürettiğimiz veya dışarıdan besin yolu ile aldığımız bir grup bileşik ve enzim içeren antioksidan savunma sistemi oluşturulmuştur (52-54).

2.2.1.1. Endojen kaynaklı reaktif oksijen türleri

Endojen olarak ROS, bağışıklık hücresi aktivasyonu, aşırı egzersiz, mental stres, yaşlanma gibi durumların sonucunda üretilir (55). Biyolojik sistemler tarafından metabolik yan ürünler olarak üretilen ROS; özellikle mitokondri tarafından üretilir (56, 57). Potansiyel endojen kaynaklar mitokondri, sitokrom P450 metabolizması, peroksizomlar ve inflamatuvar hücre aktivasyonunu içerir (58). Süperoksit radikalleri, hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil ($OH^{\cdot}$), alkoksil ($RO^{\cdot}$), peroksil ($ROO^{\cdot}$) ve hidroperoksil ($ROOH^{\cdot}$) yaygın olarak tanımlanan reaktif oksijen türleridir (59).

Mitokondrinin önemli miktarda süperoksit radikalleri ve hidrojen peroksit ürettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (49). Süperoksit radikalleri otuz yıldan fazla bir süredir bilinmektedir ve bu radikalın en çok üretildiği yer mitokondri olarak gösterilmiştir (60). Mitokondri, mg protein başına dk'da yaklaşık 2-3 nmol süperoksit üretir ve her yerde bulunması, onun canlı organizmalarda bu radikalın en önemli fizyolojik kaynağı olduğunu gösterir (58). Mitokondriyal iç membranların her iki tarafında oluşan süperoksit radikalleri, başlangıçta hidrojen peroksit ve daha sonra Cu, Zn-SOD (SOD1, zarlar arası boşlukta lokalize) ve MnSOD (matrikste lokalize olan SOD2) tarafından suya dönüştürülerek detoksifiye edilir (49).

Hücrel ROS'un ek endojen kaynakları nötrofiller, eozinofiller ve makrofajlardır. Aktive makrofajlar O_2 alımında bir artış başlatır ve bu da süperoksit anyonu, nitrik oksit ve hidrojen peroksit dahil olmak üzere çeşitli ROS'lara yol açar (61). Sitokrom P450 ayrıca ROSların bir kaynağı olarak gösterilmiştir. Sitokrom P450 enzimlerinin indüksiyonu yolu ile, ROS'nin, özellikle süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit üretilmektedir (49).

Ayrıca mikrozomlar ve peroksizomlar da ROS kaynaklarıdır. Mikrozomlar, hiperoksi bölgelerinde *in vivo* üretilen %80 H_2O_2 konsantrasyonundan sorumludur (62). Peroksizomların ise fizyolojik koşullar altında H_2O_2 ürettiği, ancak $O_2^{\cdot-}$ üretmediği bilinmektedir. Karaciğer, genel H_2O_2 üretimine peroksizomal katkının önemli olduğu birincil organ olmasına rağmen, peroksizom içeren diğer organlar da bu H_2O_2 üreten mekanizmalara maruz kalmaktadır. Yağ asitlerinin peroksizomal oksidasyonu, son zamanlarda uzun süreli açlığın bir sonucu olarak potansiyel olarak önemli bir H_2O_2 üretimi kaynağı olarak kabul edilmiştir (49).

2.2.1.2. Eksojen kaynaklı reaktif oksijen türleri

Eksojen serbest radikal üretimi, çevresel kirliliğe, ağır metallere (Cd^{+2} , Hg^{+2} , Pb^{+2} , Fe^{+2} ve As^{+2}), bazı ilaçlara (siklosporin, takrolimus, gentamisin ve bleomisin), kimyasal çözücülere, pişirmeye (füme et), sigara dumanına, alkol ve radyasyona maruz kalmanın bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (43). Bu eksojen bileşikler vücuda girdiğinde parçalanırlar veya metabolize olurlar yan ürünler olarak serbest radikaller üretilir (43, 63, 64). Serbest radikaller düşük veya orta düzeylerde tutulduklarında insan sağlığı için çok önemlidir. Serbest radikaller ve oksidanlar fazla ise oksidatif stres olarak bilinen bir duruma yol açarlar; bu durum membranlar, lipidler, proteinler, lipoproteinler ve deoksiribonükleik asit (DNA) gibi çeşitli hücrel yapıları olumsuz yönde etkileyebilen zararlı bir süreçtir (63, 65). Organellerin ve hücrelerin içsel bir ROS temizleme kapasitesi olmasına rağmen, bunun mitokondri tarafından üretilen ROS miktarını temizlemeye yeterli olmadığını belirtmekte fayda vardır (66, 67). Hücreler, kendilerini ROS'un neden olduğu hücrel hasardan korumak için, esas olarak süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimatik ve enzimatik olmayan bileşenlere dayanan bir antioksidan savunma sistemi kullanırlar (68).

2.2.1.3. Reaktif oksijen türlerinin biyolojik etkileri

Lipit oksidasyonu

Serbest radikaller üretildiğinde hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitlerine saldırarak lipit peroksidasyonu adı verilen kimyasal reaksiyon zincirine yol açabilirler. Yağ asidi parçalandıkça hidrokarbon gazları (etan veya pentan) ve aldehitler oluşur (54). Lipit peroksidasyonu, serbest radikallerin hücre zarlarındaki lipidlerden elektron çıkardığı; DNA mutasyonları ve karsinogenez riskini arttıracı hücrel hasara yol açan; lipidlerin oksidatif bozulmasıdır. Malondialdehid (MDA) ve 8-izoprostan (8-IsoP), oksidatif stres aracılı lipit peroksidasyonunun iyi bilinen biyobelirteçleridir (69). Lipit peroksidasyon belirteçleri arasında süresi dolmuş pentan, lipit hidroperoksitler ve konjuge dienler de bulunur (54).

Protein oksidasyonu

ROS'lar, proteinler gibi makromoleküllere geri dönüşümsüz olarak zarar verebilir ve protein fonksiyonunun kalıcı olarak kaybına neden olabilir (70). Protein oksidasyonu, karbonillerdeki artışlar, triptofanın oksidasyonu, sülfidrillerdeki azalmalar ve disülfidlerin oluşumu dahil olmak üzere belirgin kimyasal değişiklikleri ifade eder.

Protein karboniller, protein oksidasyonunun ana ürünleri olarak kabul edilmiştir (71). Oksidasyon sırasında proteinler amino asitleri (aa) kaybedebilir veya parçalanabilir. Bu reaksiyonlar, proteinlerin yapısının değişmesine veya enzim fonksiyonlarının değişmesine yol açar. Protein oksidasyonu inflamasyon, fiziksel egzersiz veya iskemi reperfüzyonunun sonucu olabilir. Oksitlenmiş proteinler, aa'leri yeniden oluşturmak için katabolize edilir, ancak karbonil yan ürünleri bu sürece giremez (48). Bu nedenle, bir proteoliz inhibisyonu ve oksitlenmiş proteinlerin birikmesini indüklerler. ROS ayrıca, proteinlerin parçalandığı iki ana yol olan lizozomal sistemi ve proteazomları değiştirme yeteneğine de sahiptir (48).

DNA oksidasyonu

ROS'un DNA zinciri kopmalarına ve baz onarım hasarına neden olduğu bilinmektedir. DNA'nın her parçası ROS tarafından saldırıya açıktır. DNA onarım sistemi sürekli, ancak kapasitesi aşılabılır veya onarım süreçleri değiştirilebilir. Bu durumda DNA oksidasyonu; mutagenezi tetikleyebilir, kansere ve hücre yaşlanmasına önemli bir katkıda bulunabilir (48). Çalışmalar sonucunda sigara, kronik inflamasyon ve fiziksel egzersiz sonucu oluşan ROS nedeni ile DNA hasarı tespit edilmiştir (48).

2.3. Antioksidanlar

Terim olarak antioksidan, oksitlenebilir bir substratınla karşılaştırıldığında düşük konsantrasyonlarda mevcut olduğunda, o substratın oksidasyonunu önemli ölçüde geciktiren veya inhibe eden herhangi bir madde olarak tanımlanmaktadır (72). Ancak daha sonra oksidasyonu geciktiren, önleyen veya hedef moleküldeki oksidatif hasarı ortadan kaldıran şekilde tanımlanmıştır (73). İnsan vücudu, serbest radikallerin ve oksidatif stresin etkilerine karşı koymak için enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidana dayalı çeşitli endojen kaynakları üretir. Bunların yanı sıra, çoğunlukla diyet veya besin takviyesi yoluyla alınan hayvansal veya bitkisel kaynaklı ekzojen antioksidan moleküller de bulunmaktadır (74, 75) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Antioksidanların Sınıflandırılması (74-76).

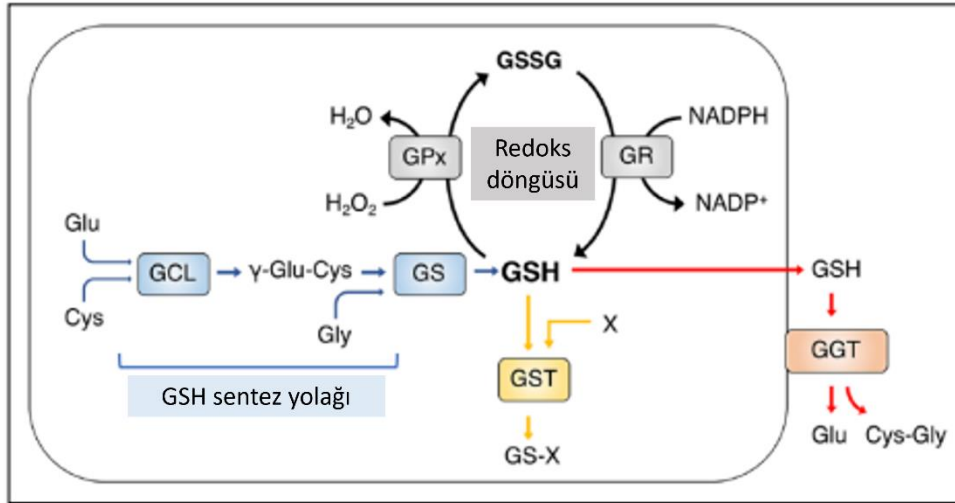
ANTIÖKSİDANLAR			
Endojen Kaynaklı		Eksojen Kaynaklı	
Enzimatik	Nonenzimatik	Doğal	Sentetik
Katalaz (CAT)	Glutasyon	Fenolik bileşikler	Bütillenmiş hidroksianisol (BHA)
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Melatonin	Fenolik asitler	Bütillenmiş hidroksitoluen (BHT)
Glutasyon redüktaz (GR)	Ürik asit	Flavonoidler	tert-bütillhidrokinon (TBHQ)
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Bilurubin	Flavonoller	Propil gallat (PG)
	Albümin	Karotenoidler	Oktil gallat (OG)
	Koenzim Q10	Likopen	
	Selenyum	β -kriptoksantin	
	α -lipoik asit	Trolokslar	
	Transferrin	Vitaminler	
	Seruloplazmin	Vb..	

2.3.1. Endojen kaynaklı antioksidanlar

2.3.1.1. Enzimatik antioksidanlar

Antioksidan enzimler katalaz (CAT), glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz ve süperoksit dismutaz (SOD) oksidatif toksik ara maddeleri metabolize eder ve optimum katalitik aktivite için selenyum, demir, bakır, çinko ve manganez gibi mikro besin kofaktörlerine ihtiyaç duyarlar (65). Katalaz, karakterize edilen ilk antioksidan enzimdir. Bu enzimler büyük ölçüde, hidrojen peroksit üretebilen enzimlerin çoğunu da içeren peroksizomlardaki hücrelerde bulunur. En büyük aktivite karaciğer ve eritrositlerde bulunur, ancak tüm dokularda bir miktar katalaz bulunmaktadır. Yapılarına ve işlevlerine göre üç tipe sınıflandırılır: tipik katalazlar, katalaz-peroksidazlar ve manganez katalazları. İlk iki tip enzim hem prostetik grupları içerirken, üçüncü tip katalaz hem olmayan manganez grupları içerir. Manganez katalaz hidrojen peroksit dismutasyon enzimidir ve aktif merkezinde bir ferrik proto-porfirin IX (yani hem b) ve kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) bulunan 62 kDa olan küçük alt birimlerden oluşur. Katalazlar, organik çözücüler ile işleme dirençli olan ve 3-amino-1,2,4-triazol tarafından inhibe edilen ve geniş bir optimum pH aralığı 5–10 olan glikoproteinlerdir. Katalazlar ağırlıklı olarak H_2O_2 'nin yüksek moleküler

aktivite ile O_2 ve H_2O 'ya dismutasyonunu katalize eder. Bu enzimatik reaksiyon sırasında, katalaz önce hipervalent bir demir ara maddesine oksitlenir, daha sonra ikinci bir H_2O_2 molekülü tarafından dinlenme durumuna geri indirgenir (77). Katalaz oldukça verimlidir; bir sn'de milyonlarca hidrojen peroksit molekülünü parçalayabilir. Enzim öncelikle peroksizomlarda bulunur, ancak memeli hücrelerinin mitokondrilerinde yoktur. Tek istisna, sıçanın kalbinde bulunan mitokondridir. Bu, hidrojen peroksitin su ve O_2 'ye parçalanmasının, memeli hücre mitokondrilerinde glutatyon peroksidaz olarak bilinen başka bir enzim tarafından gerçekleştirildiğini gösterir (78). Glutatyon Peroksidaz (GPx), hidrojen peroksitleri (H_2O_2) suya parçalayan önemli bir hücre içi enzimdir ve lipid peroksitleri, esas olarak mitokondride ve bazen sitozolde karşılık gelen alkollerine bağlar. Çoğu zaman, aktivitesi selenyum olarak bilinen bir mikro besin kofaktörüne bağlıdır. Bu nedenle GPx'e genellikle selenosistein peroksidaz denir. Enzim, lipid peroksidasyon sürecini inhibe etmede daha önemli bir rol oynar ve bu nedenle hücreleri oksidatif strese korur (78). Glutatyon redüktaz (GR) GSH sentezinde yer alan bir enzimdir. GSH sentezinin ilk aşamasında, glutamat (Glu), sistein (Cys) ile birleşerek glutamat-sistein ligaz (GCL) ile γ -glutamilsistein oluşturur. Daha sonra, GSH sentetaz (GS), GSH üretmek için bu dipeptidi glisin (Gly) ile birleştirir. GSH, oksitlenmiş dimer GSH disülfid (GSSG) üreten GSH peroksidaz (GPx) tarafından hidrojen peroksidi azaltmak için bir kofaktör olarak kullanılır. Daha sonra GSSG, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) kullanılarak GSH redüktaz (GR) tarafından GSH'ye indirgenir. Bu adımlar bir redoks döngüsü oluşturur. GSH S-transferaz (GST), GSH kullanarak lipid peroksidasyonunun peroksitleri ve karbonil içeren ürünlerini detoksifiye eder. GSH hücreden salındıktan sonra, ekto-enzim γ -glutamyltranspeptidaz (GGT), GSH'yi γ -glutamil amino asit ve sisteinil-glisin'e aktarır (79) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Glutatyon peroksidaz ile glutatyon redüktazın GSH sentez metabolizma yolağına etkisi gösterilmiştir (79).

Başlangıçta bir koruyucu protein olduğu düşünülen SOD, 1969'da hücre içi bir antioksidan olarak keşfedildi. McCord ve Fridovich, SOD homodimerinin iki aktif bölgesi içinde bağlanan Cu^+ redoks döngüsünün, sırasıyla oksidasyon ve indirgeme yoluyla O_2^- yi O_2 ve H_2O_2 'ye etkili bir şekilde dönüştürmesini sağladığını fark ettiler. Olgun, fonksiyonel süperoksit dismutaz (SOD1); nispeten küçük (32 kDa) homodimerik, mitokondriyal ve sitozolik süperoksit üretiminden kaynaklanan bazal oksidatif stres seviyelerini düzenlemekten sorumlu hücre içi bir antioksidan enzimdir. SOD1 yüksek sitozolik bolluğu ile SOD2 ve SOD3'ten ayrılır. Mitokondri içerisinde lokalize olan Mn süperoksit dismutaz (SOD2) ve ekstraselüler süperoksit dismutaz (SOD3) benzer şekilde Cu^{+2} ile Zn^{+2} 'yi bağlar ve ekstraselüler matrikse bağlanır. SOD1, nörotoksik uyarılara maruz kaldıktan sonra gen transkripsiyonunun başlatılması dahil ek sito-koruyucu yolları ve ROS içeren sinyal iletim yollarını modüle etme dahil fizyolojik rolleri kolaylaştırır. Buna karşılık SOD1, birçoğu hücre koruyucu fonksiyonlarının ortadan kaldırılmasından kaynaklanmayan çoklu moleküler sitotoksikite mekanizmalarında da rol oynar. Bu mekanizmalar aracılığıyla SOD1'in kalp yetmezliği, kanser, diyabet, Down sendromu, amiotrofik lateral skleroz (ALS) ve Parkinson hastalığı dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patolojisinde rol aldığı düşünülmektedir (80).

2.3.1.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar

Glutasyon, lipid peroksitler gibi ROS'ları doğrudan indirger ve ayrıca ksenobiyotik metabolizmasında önemli bir rol oynar. Karaciğerin ksenobiyotik maddelere maruz kalması, detoksifikasyon enzimlerinin, yani sitokrom P-450 karışık fonksiyonlu oksidazın yukarı regülasyonu yoluyla oksidatif reaksiyonlara neden olur. Bir kişi yüksek düzeyde ksenobiyotiklere maruz kaldığında, konjugasyon için (vücudun detoksifikasyon sürecinde önemli bir adım) daha fazla glutasyon kullanılır, bu da antioksidan olarak daha az kullanılabilir olmasını sağlar. Araştırmalar, glutasyon ve C vitamininin etkileşimli olarak serbest radikalleri söndürmek için çalıştığını ve birbirleri üzerinde koruyucu etkiye sahip olduklarını göstermektedir (81).

Melatonin (N-asetil-5-metoksi-triptamin), ağırlıklı olarak gece boyunca epifizde triptofan tarafından sentezlenen hormondur. Yaş ilerledikçe Melatonin'in gece üretimi azalır. Melatoninin serbest radikal temizleyici olarak ilk tanımlandığı 1993 yılından bu yana, DNA'yı serbest radikal hasarından koruma yeteneği çalışmalarla gösterilmiştir. Melatoninin *in vitro* olarak doğrudan $\text{OH}^\bullet$, H_2O_2 , singlet oksijeni ($\uparrow\text{O}_2^\bullet$) temizlediğine ve lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Aynı zamanda SOD, glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz ve katalaz dahil olmak üzere bir dizi antioksidan enzimi uyararak enzimatik antioksidanları aktive eder. Melatoninin mikrozomal membranları kararsızlaştırdığına ve böylece muhtemelen oksidatif hasara direnmelerine yardımcı olduğuna dair de çalışmalar bulunmaktadır. Aynı zamanda Melatoninin elektron taşıma zincirinin (ETZ) etkinliğini artırarak elektron sızıntısını ve serbest radikallerin oluşumunu azalttığı da gösterilmiştir. Melatoninin, hasarlı bir DNA ürünü olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin oluşumunu, bazı klasik antioksidanlardan (askorbat ve α -tokoferol) 60 ile 70 kat daha etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Böylece melatonin, hem reaktif O_2 'yi hem de RNS'leri detoksifiye etme yeteneği ile serbest radikallerin doğrudan, antioksidan enzimleri aktive ederek de dolaylı olarak antioksidan savunma sistemlerinin aktivitesini artırır (82).

Coenzim Q (CoQ, ubiquinol); lipozomlar, mitokondriler, mikrozomlar ve kan lipoproteinleri üzerinde yapılan çalışmalarda indirgenmiş formlarının etkili bir antioksidan olduğu ve lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Pentan prosedürü kullanılarak ekstrakte edilen partiküllere CoQ'nun eklenmesi, lipitin süksinat veya NADH ile indirgenmesinden sonra MDA oluşumunu azalttığı ve böylece CoQ'nun bir antioksidan olarak kapasitesini gösterdi. CoQH_2 'nin lipid peroksil radikallerini (LOO) doğrudan ortadan kaldırması da mümkündür. Endojen CoQ, proteinlerin

oksidasyondan korunmasında da önemli bir rol oynar. Süksinat ve antimon varlığında tüm CoQ düzeyi azalır çünkü solunum zincirindeki elektron akışını inhibe eder bu da protein oksidasyonunu etkin bir şekilde önler (83).

2.3.2. Eksojen kaynaklı antioksidanlar

2.3.2.1. Doğal eksojen kaynaklı antioksidanlar

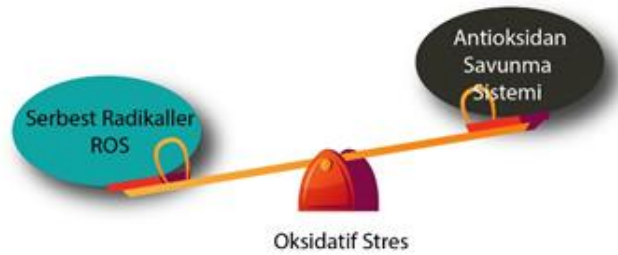
Doğal eksojen antioksidanların kaynakları; meyveler, sebzeler, tohumlar, kabuklu yemişler, yapraklar, dörmlü kökler ve kabuklar dahil olmak üzere bitkilerin tüm kısımlarında meydana gelebilen bitki fenolikleridir. Bitkiler, normal metabolik yollarında favonoidler, uçucu yağlar, alkaloidler, lignanlar, terpenler, terpenoidler, tokoferoller, fenolik asitler, fenolikler, peptitler, çok işlevli organik asitler gibi geniş bir ikincil metabolit repertuarı üretir. Bununla birlikte, doğal antioksidanların ana kaynakları öncelikle bitkilerin tüm kısımlarında oluşabilen bitki fenolikleridir (84). Diyet antioksidanlarının en belirgin temsilcileri C vitamini, tokoferoller, karotenoidler, likopen, β -kriptoksantin, trolokslar ve favonoidlerdir (85, 86). Diyetle, şu anda değerlendirilmesi zor olan bu çeşitli diyet bileşiklerinin sinerjik etkileri de olabilir. Aslında diyet, bileşenlerin birbirleri ile etkileşime girerek, bireysel bileşenlerin gerekli özellikleri olmayan etkilere yol açabileceği bir sinerjistik etki olarak düşünülebilir (87).

2.3.2.2. Sentetik eksojen kaynaklı antioksidanlar

Sentetik antioksidanlar, doğal antioksidanlarla karşılaştırmak ve gıdaya dahil edilmek üzere standart bir antioksidan aktivite ölçüm sistemine sahip olacak şekilde geliştirilmiştir. Çeşitli tedavilere dayanabilmeleri için yiyeceklere eklenirler ve gıdaların raf ömrünü de uzatmaktadır. Bazı çalışmalar aksini gösterse de, hemen hemen tüm işlenmiş gıda ürünleri, güvenli olduğu bildirilen sentetik antioksidanlara sahiptir (88). Bu sentetik antioksidanlar, katı ile sıvı yağların ve lipit içeren gıdaların işlenmesi, depolanması sırasında lipit oksidasyonunun başlamasını önlemek veya geciktirmek için ürünlere bilinçli olarak eklenir. Yaklaşık 70 yıldır gıda endüstrisi tarafından kullanılmaktadırlar (84). Gıda endüstrisinde en çok kullanılan sentetik antioksidanlar, bütillenmiş hidroksianisol (BHA), bütillenmiş hidroksitoluen (BHT), tert-bütillidrokinon (TBHQ), propil gallat (PG) ve oktil gallat (OG) gibi fenolik bileşiklerdir (89).

2.4. Oksidatif Stres

Oksidatif stres (OS) terimi, Helmut Sies'in bir önerisi olarak “prooksidan-antioksidan dengesinde birincinin lehine bir bozulma, potansiyel hasara yol açması” şeklinde 1985'te ortaya atılmıştır (90, 91). Helmut Sies tarafından serbest radikaller ve ROS oksidan olarak isimlendirilerek yeni tanımı “Oksidanlar ve antioksidanlar arasında, oksidanlar lehine, potansiyel olarak hasara yol açan bir dengesizlik, OS olarak adlandırılır” şeklinde güncelledi (73) (Şekil 2.3). Serbest radikaller ve ROS çok kısa ömürlü türler olduğu için, biriktirilemezler ve bu nedenle, yalnızca kararlı durum seviyeleri hakkında yorum yapılmalıdır. Aynı zamanda ROS ve serbest radikallerin yalnızca zararlı türler olmadığı, bir dizi fizyolojik homeostazis sürecine dahil oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle yeni OS tanımı: "Oksidatif stres, kararlı durum ROS konsantrasyonunun akut veya kronik olarak yükseldiği, hücresel metabolizmayı ve onun düzenlenmesini bozan, hücresel bileşenlere zarar veren bir durumdur" şeklinde yapılmıştır (92). Oksidatif stres, hücresel metabolik ve sinyal yollarını, özellikle ROS tabanlı olanları bozarak kararlı durum ROS seviyelerinin geçici veya uzun vadeli bir artışıdır. Sonuç olarak OS, ROS artışı dengelenmediği takdirde nekroz veya apoptoz yolu ile hücre ölümüne neden olabilecek oksidatif modifikasyonlardır (93). Bu nedenle OS'nin; kardiyovasküler sistem bozuklukları, diyabet, kanser ve metabolik sendrom gibi birçok hastalığın etyopatogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (15).



Şekil 2.3. Oksidatif stres.

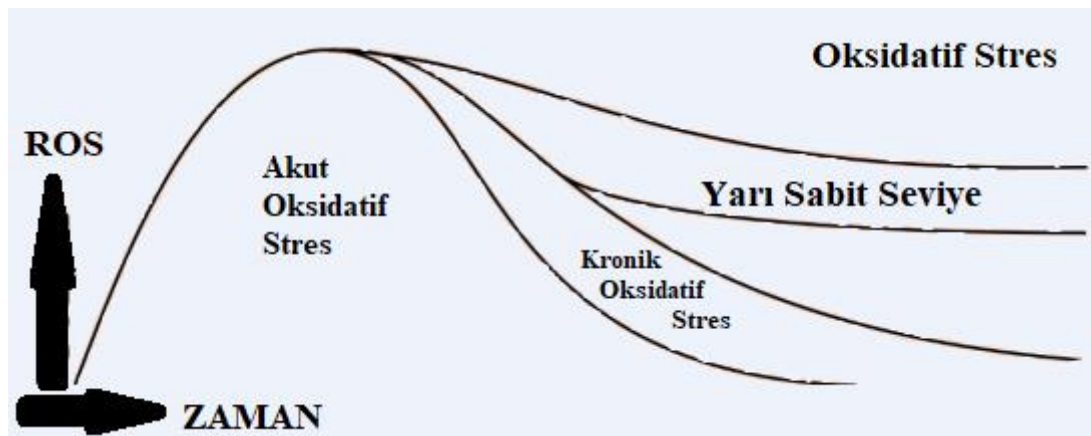
2.4.1. Oksidatif stresin sınıflandırılması

Oksidatif stresin sınıflandırılmasında ilk akla gelen ROS seviyeleridir. Fakat ROS seviyesini belirlemek çok karmaşık bir iştir. Doğal reaktiviteleri nedeniyle ROS seviyelerini *in vitro* veya *in vivo* olarak nicel ve doğrudan değerlendirmek için güvenilir bir teknik yoktur (94). ROS ile ilgili süreçlerin bu tür karmaşıklığı OS sınıflandırılması

için güvenli değildir. Bu nedenle, OS'in sınıflandırılması (1) zamana dayalı (geçici) (2) konsantrasyon/yoğunluk temelli olmak üzere iki sınıflandırılma yapılmıştır (93).

2.4.1.1. Zamana Dayalı Sınıflandırma

Normal koşullar altında, ROS seviyeleri, kararlı durum seviyesi olarak adlandırılan belirli bir aralıkta dalgalanır. Koşulların değişmesiyle (örneğin, harici bir oksitleyici uygulanması) ROS seviyeleri artabilir. Antioksidan savunmanın etkinliği yeterince yüksekse, ROS seviyeleri dakikalar içinde başlangıç aralığına dönebilir. Bu tür strese “akut oksidatif stres” adı verilmiştir. Akut OS’e yanıtın, ROS’u nötralize etmek için gen ekspresyonunun uyarılmasını gerektirmediği varsayılmaktadır. Birçok durumda canlı sistemler, ROS seviyelerinin artması nedeniyle tek bir OS indükleyici uygulamasıyla kolay/hızlı bir şekilde baş edemez; ROS’u temizlemek saatler, günler veya daha uzun zamanlar alır. Bu durumda oluşan stres "kronik oksidatif stres" olarak adlandırılmıştır ve genellikle stresle ilişkili çeşitli genlerin ekspresyonunu içerir. En az iki tür kronik OS vardır: (1) ROS seviyeleri normal kararlı durum ROS aralığının dışına çıktığında tekrar başlangıç durumuna dönmesi veya (2) ROS seviyesi, yarı-sabit olarak adlandırılan yeni bir yüksek seviyeye çıkıp orada sabitlenmesi. Hem akut hem de kronik OS’ler canlı organizmaları farklı şekilde etkileyebilir ve hücrelerde az veya çok önemli hasara neden olabilir. Sistem kontrolü yeniden kazanamazsa apoptoz veya nekroz yoluyla hücre ölümüne yol açabilir. Kararlı hal ROS konsantrasyonlarının başlangıç seviyesine göre azaldığının tersi durum “indirgeyici stres” olarak adlandırılmıştır (şekil 2.4.) (92, 93).



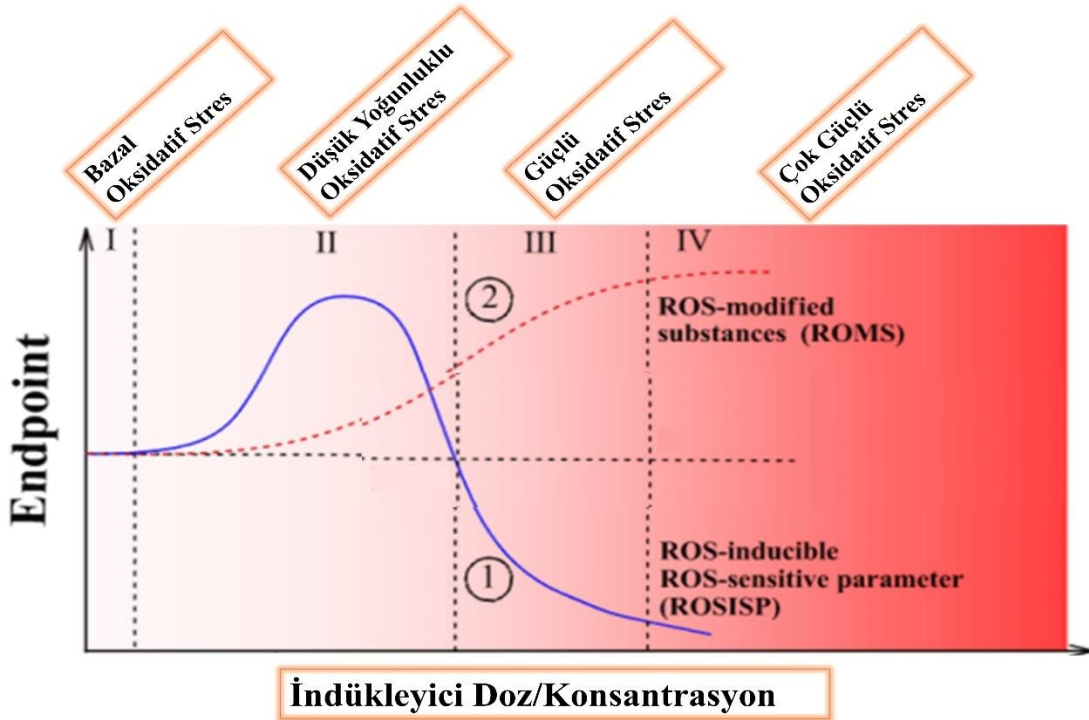
Şekil 2.4. Oksidatif stresin zaman akışına dayalı şematik sunumu (93).

2.4.1.2. Yoğunluğa dayalı sınıflandırma

Yoğunluğa dayalı OS sınıflandırması, indükleyicinin dozunu/yoğunluğunu/konsantrasyonunu sistemin biyolojik tepkileriyle ilişkilendirir. Bu durumda, fiziksel veya kimyasal faktörler veya bunların kombinasyonu olarak OS'i neyin tetiklediği önemli değildir. Önemli olan sonuçtur ve artan bir ROS kararlı durum seviyesidir. Yoğunluğa dayalı sınıflandırma yapabilmek için canlı organizmaların ölçülebilir iki parametresini değerlendirmek önemlidir. Bunlardan birincisi ROS ile indüklenebilir, ROS'a duyarlı antioksidan parametreler (ROSISP, Şekil 2.5, eğri 1) ve ikincisi ROS ile herhangi bir bileşen arasındaki etkileşimden kaynaklanan hücresel/hücre dışı ürünü içerir (ROMS, Şekil 2.5, eğri 2). İlk grup, ROSISP, antioksidan aktiviteleri duruma bağlı olarak ROS seviyelerinde orta derecede bir artışla, antioksidan enzim seviyelerini yukarı regüle edebilir (92) antioksidan enzimleri ROS tarafından inaktive edilebilir (95). İkinci grup, ROMS, ROS ile modifiye edilmiş lipitleri, proteinleri ve/veya nükleik asitleri içerebilir (96).

Bir indükleyicinin düşük doz veya konsantrasyonlarında ROSISP ile ROMS kontrol değerlerinden değişiklik göstermez ve beklenen bir OS indüksiyonuna rağmen, çok küçük değişikliklerin kaydedilme sınırlamaları nedeniyle ölçülen parametreler kantitatif olarak kanıtlanamaz. Bu nedenle bu bölgedeki stres “bazal oksidatif stres” (BOS) olarak adlandırılmıştır ve stres homeostazı korur (Şekil 2.5., bölge I). İndükleyicinin daha yüksek doz veya konsantrasyonlarına maruz kalma, ROMS ve ROSISP seviyelerinde kaydedilebilen değişikliklerle sonuçlanır. ROSISP ile ROMS giderek arttığından buna “düşük yoğunluklu oksidatif” denir ancak herhangi bir hasara neden olmayan yoğunluktadır (Şekil 2.5, bölge II). Bölge II'de ROSISP'nin iki fazlı davranışı görülmektedir; ilk aşamada, bir dereceye kadar ROS tarafından desteklenen aktivasyon ile up-regülasyonu ve ikinci aşamada, indükleyici tarafından kapsamlı inaktivasyon nedeniyle en aza indirilen ROSIPS ile sonuçlanır. ROSISP'nin başlangıç veya bölge I değerlerinden açıkça düşük olduğu, ROMS'un ise bölge I'den daha yüksek olduğu duruma “güçlü oksidatif stres” (SOS) denir ve bu stres hasara neden olur (Şekil 2.5, bölge III). Son olarak, indükleyicinin maksimum doz veya konsantrasyonlarında, “çok güçlü oksidatif stres” (VOS) olarak adlandırılan bir bölge IV vardır ve buradaki OS hasar ve hücre ölümüne neden olur. Bölge IV'te ROSISP, maksimum ROS kaynaklı inaktivasyon nedeniyle minimum değerlere ulaşırken ROMS, ROS tarafından değiştirilebilen hücresel substratların tükenmesi nedeniyle maksimum değerlere ulaşır (93) (Şekil 2.5).

Son zamanlarda H. Sies (97), H. Selye'nin Stres Teorisi'nin (98) unsurlarını uyarlamıştır. Oksidatif hasara neden olan aşırı dozdaki OS'yi ayırt etmek için "oksidatif östres"i "fizyolojik OS" ve "Oksidatif distres" ise "şiddetli (güçlü) OS'ye" karşılık gelir (96).



Şekil 2.5. Oksidatif streslerin yoğunluğa dayalı sınıflandırmasının şematik sunumu (93).

2.5. Egzersiz ve oksidatif stres

Düzenli fiziksel aktivite, bir çok hastalığın önlenmesi ve ilerlemesinin engellenmesine neden olduğu için sağlıklı bir yaşam tarzının hayati bir bileşenidir (99). Kardiyovasküler hastalık, kanser ve diyabet gibi önemli hastalıkların riskini azaltabilir ve nihayetinde bu hastalıklara bağlı ölümleri azaltabilir. Erişilebilirlik nedeniyle bireyler, hastalıkların önlenmesine ve fiziksel uygunlukta kademeli ilerlemeye yönelik yürüyüş yapmaya başlar (100). Oksidatif stres, serbest radikallerin üretimi ile bu reaktif ürünlerin detoksifikasyonu arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkar. Düzenli egzersiz, insanlarda serbest radikallerin üretimini büyük ölçüde artırırken, yoğun egzersiz, hücrel ve doku hasarına yol açabilir (9). Bununla birlikte, yoğun egzersiz, insan vücudunda serbest radikallerin üretimi ile antioksidanlar arasında bir dengesizliğe neden olabilir ve bu da OS'ye yol açabilir (9). Reaktif oksijen türlerinin üretimi ile

hücrelerin zararlı ara reaktifleri detoksifiye etme ve onları tamir etme yeteneği arasında bir dengesizlik olduğunda moleküler hasarlar ortaya çıkar (101, 102). Oluşan moleküler hasar; hücrelere, kaslara ve hayati organlara zarar verebilir. Serbest radikallerin egzersize bağlı negatif etkileri; aşırı serbest radikal üretim seviyesi, strese maruz kalma süresi, üretilen serbest radikallerin hücresel kökeni ve/veya çevresel faktörlerden kaynaklanabilir (103). Güvenli bir yoğunlukta ve sürede orta düzeyde, alışılmış ve düzenli planlanmış egzersiz, sağlıklı bir miktarda serbest radikal üretecek bu da artırılmış bir endojen antioksidan sisteme yol açacaktır. Bu durum, vücut sistemine sağlıklı adaptasyonlarla sonuçlanır ve OS ile bağlantılı hastalık risklerini azaltır (7).

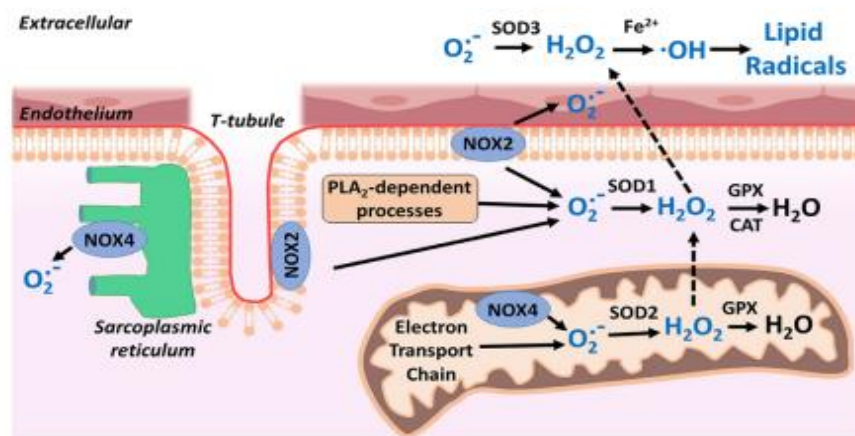
Yapılan bir çalışma, ilk olarak fiziksel aktivitenin artmış lipid peroksidasyonuna yol açtığını göstermiştir. O zamandan beri, hem hayvan hem de insan denekleri kullanan çok sayıda çalışma, fiziksel egzersizin serbest radikal üretimini arttırabileceği ve birkaç biyolojik molekülün (yani lipidler, proteinler, nükleik asitler) oksidasyonuna yol açabileceği hipotezini desteklemiştir (9). Kas liflerinde kasılma aktivitesi sırasında serbest radikal üretimi, mitokondriyal solunum nedeniyle O₂ tüketiminin artmasıyla ilişkilidir. Boveris ve ark. dinlenme koşulları altında toplam O₂ alımının yaklaşık %2'sinin süperoksit radikallerine dönüştürüldüğünü göstermiştir (104). Bu, mitokondriyal solunum zincirinin kompleks II ve III'ü arasındaki elektron transferinin yetersiz eşleşmesinden kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak, artan enerji taleplerini karşılamak için aktif kas yoluyla O₂ akışının dinlenme değerlerine kıyasla yaklaşık 100 kat artabileceğinden, egzersiz sırasında serbest radikal üretiminde dikkate değer bir artışın olabileceği gösterilmektedir (9).

Kasılma kaynaklı ROS oluşumu kas kuvveti üretiminin düzenlenmesinde rol oynar. Aynı zamanda ROS'un kas liflerinin kasılma kaynaklı adaptif tepkilerinin düzenlenmesinde de önemli bir fizyolojik işlevi olduğu gösterilmiştir (105). Kasılma için gerekli bazal seviyede ihtiyaç duyulan ROS tek seferlik yorucu yoğun egzersizlerde kontrol altına alınamayacak düzeyde arttığı için OS'ye yol açar (14). Aksine, aerobik veya anaerobik türünde orta ve düzenli bir fiziksel aktivitede ise, antioksidan savunma sisteminin artan regülasyonu sonucu oksidatif hasar önlenir (14, 106). Ultra maraton koşusu gibi aşırı yoğun antrenmanlar orta yoğunluktaki egzersizlere göre 10-20 kat daha fazla ROS üretimine neden olabilir (7). Orta düzeyde egzersiz, optimal ROS seviyesini azaltacak antioksidan seviyesini arttırabilirken; yüksek yoğunluklu egzersiz, maksimum hücresel adaptasyon sağlayarak ROS oluşumunu indükleyebilir (7).

Eksantrik kas kasılmaları, iskelet kasında en büyük OS'ye neden olan kasılmalardır

(107, 108). Kas hücrelerindeki mitokondri; nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), oksidaz (NOX), fosfolipaz A₂ (PLA₂), ksantin oksidaz (XO) ve lipoksijenaz gibi çok sayıda ROS ürettiği gösterilmiştir (Şekil 2.6). ROS'un kas dışı kaynaklardan da üretildiği gösterilmiştir. Örneğin yoğun fiziksel egzersiz nötrofillerin ve makrofajların ROS üretimi sonucu kas yaralanmalarına neden olmaktadır. Ayrıca, fiziksel aktivite ile indüklenen katekolaminlerin (adrenalin, noradrenalin, dopamin) salgılanmasının artması sonucunda da ROS oluşumu gözlenmiştir (107-110).

Sonuç olarak, vücudun fizyolojik fonksiyonlarının düzgün çalışması için serbest radikaller ve antioksidanlar arasında denge gereklidir. Serbest radikaller, vücudun antioksidan dengesini aşarsa, lipitleri, proteinleri ve DNA'yı olumsuz yönde etkiler (111), moleküler hasara ve hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olur (7). Egzersiz koşulunda, kararlı durum ROS seviyeleri hem ROS üretim hızı hem de ROS temizleme hızı tarafından belirlenir. Yani egzersiz sırasında ROS ve serbest radikal üretimi, antioksidan kapasiteye bağlı olarak hem olumlu hem de olumsuz fizyolojik etkilere sahip olabilir (112). Aşırı miktarda OS, daha fazla kas lezyonu insidansına ve erken ateroskleroz gelişimine de neden olabilir (113). Bu durum üst düzey sporcularda daha önemlidir çünkü futbol gibi günde 2-3 kez antrenman yapan bazı sporlarda potansiyel OS biriktirme riski vardır (14). Yapılan spor türünün OS derecesine etkisi konusu hala tartışılmaktadır. Belirtmek gerekir ki yüksek OS'ye bireyler arası tepki de değişiklik göstermektedir (112).



Şekil 2.6. İskelet kaslarının kasılmasındaki oksidan kaynakları (7). İskelet kaslarının kasılmasındaki antioksidan üretim bölgeleri veya ROS. CAT = katalaz; GPX = glutatyon peroksidaz; H₂O₂ = hidrojen peroksit; NOX = NADPH oksidaz; O₂⁻ = süperoksit; OH⁻ = hidroksil radikali; PLA₂ = fosfolipaz A₂; SOD = süperoksit dismutaz

2.6. Egzersiz ve kardiyovasküler sistem

Dünyada ölüm oranlarının başında kardiyovasküler kaynaklı hastalıklar gelmektedir. Yapılan çalışmalar egzersizin kalp ve damar hastalıklarından korunmada en önemli uygulamalardan biri olduğunu göstermektedir (114). Fiziksel egzersiz, kardiyorespiratuar zindeliği destekler ve kardiyovasküler hastalıklar için yaşam tarzı değişikliği ile farmakolojik olmayan tedavi yöntemi olarak kabul edilir (1, 2). Fiziksel egzersiz, vücut ağırlığı, kan basıncı, insülin duyarlılığı, lipit ve glikoz metabolizması, kalp fonksiyonu, endotel fonksiyon ve vücut yağ kompozisyonu gibi çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerini olumlu yönde etkileyebilir. Hareketsiz yaşam tarzının yanı sıra obezite ve diğer metabolik hastalıkların yaygınlığının giderek artmasıyla birlikte, orta yoğunlukta düzenli egzersizin kardiyovasküler sağlığa fayda sağladığı ve genel hastalık mortalitesini azalttığı belirtilmiştir (2, 115, 116). Egzersiz, koroner kalp hastalıkları ve kardiyomiyopatilerin prevalansının azaltılması, kardiyak rezerv kapasitesinin artırılması ve otonomik düzenleme gibi kardiyovasküler sistemde geniş bir yelpazede olumlu etkiler sunmaktadır (117).

Genel olarak egzersiz sonrası kardiyovasküler sistemde değişiklikler gerçekleşerek hipotansiyona neden olabildiği gösterilmiştir (118, 119). Orta süreli ve yoğunlukta tüm vücut dinamik egzersizini takiben, vasküler iletkenlikteki artışın (veya vasküler dirençteki azalmanın) büyüklüğü, kalp debisindeki yükselmelerden daha büyüktür, bu da vazodilatasyonun basıncı düşürmeye yönelik olduğu anlamına gelmektedir (120). Bununla birlikte, dik pozisyonda pasif toparlanma gibi durumlarda, bağımlı uzuvlarda kanın yerçekimsel göllenmesi karşısında kas pompasının kaybı venöz dönüşü, santral venöz basıncı ve kardiyak ön yükü azaltarak ciddi hipotansiyon ile sonuçlanabilir (121). Costa ve ark. 2018 yılında yapmış oldukları meta analiz çalışmalarının sonuçları, yüksek kan basıncının miyokardiyal damar tıkanıklığı, kalp krizi, periferik damar hastalığı, konjestif kalp yetersizliği ve son evre böbrek hastalıkları için risk faktörü olduğunu göstermiş olması göz önünde bulundurularak egzersiz sonrası oluşan hipotansiyon ile bu hastalıkların ilerlemesinin engellediği söylenebilir (122). Genel olarak kardiyovasküler düzenlemede ve hastalıkların önlenmesinde düşük ve orta şiddet yoğunlukta egzersizlerin tümü sağlığa faydalı olduğu fakat yoğun/aşırı egzersizin ise insan kalbine zarar verebileceği gösterilmiştir (115, 116, 123).

Sonuç olarak kardiyovasküler sistemin temel görevi O₂ ve besin maddelerini dokulara taşımak, dokularda oluşan karbondioksit ve atık maddelerini dokudan uzaklaştırmaktır. Egzersiz, çizgili kas aktivitelerini arttıran bir faaliyettir. Bu nedenle, kardiyovasküler

sistemin egzersiz sırasında çizgili kas dokularına normalden daha fazla besin ve O₂ taşınması gerekmektedir. Kardiyovasküler sistem bu görevi yerine getirebilmek için akut değişikliklere gider. Akut değişiklikler uzun süre sürdürülemez ve yorucudur. Sürekli ve düzenli egzersiz yapan kişinin vücudu, bu duruma uyum sağlamak için kardiyovasküler sistem adaptasyonları ile kronik değişikliklere gider (3).

2.6.1. Egzersiz sırasında kardiyovasküler sistemde akut değişiklikler

Egzersiz başladığında vücutta noradrenalin ve adrenalin salıverilmesi artar, vagal aktivite azalır, O₂ kullanımı ve karbondioksit üretimi artar, laktat birikimi olur ve kan pH'sı artar, vücuttaki glikojen depoları hızla azalırken, mitokondri aktivitesine bağlı olarak reaktif oksijen radikallerinde artış gözlenir. Bu değişiklikler sonucunda daha fazla kan akımına ihtiyaç duyulur (124). Kardiyovasküler sistem metabolik olayları dengeleyebilmek için akut değişikliklere gider. Bu akut değişiklikleri; kalp hızını, atım volümünü, kalp debisini, kan basıncını ve O₂ tüketimini kontrol ederek yapar. Egzersiz başladıktan sonra egzersizin şiddeti ile orantılı olarak kalp hızında artış gözlenir. Kalbin tek atışta vücuda gönderdiği kan miktarı olan atım volümü, egzersiz sırasında maksimal miktarın %60'ına kadar artış gösterir. Egzersiz sırasında vücut ısısı artar, ısıyı düşürmek için terleme mekanizmaları devreye girer. Terleme ile vücutta su kaybedildiği için kan volümünde azalma görülür (125). Kalp atım volümü ile kalp hızının çarpımı kalp debisine eşittir. Kalp atım volümü ve kalp hızı, egzersiz sırasında artmaktadır ve bu durumda kalp debisi de artmış olur. Egzersiz şiddeti ne kadar yoğun olur ise kalp debisi de doğru orantılı olarak artar (126). Arteryal kan basıncını ağırlıklı olarak kalp debisi ve total periferik direnç belirler. Periferik direnç, özellikle aerobik egzersiz sırasında azalmaktadır. Periferik direncin azaldığı durumda beta reseptörleri uyarılır, bu durum damarlarda vazodilatasyon ve prekapiller sfinkterlerin açılmasına ve vazodilatasyona neden olur. Aerobik egzersiz sırasında periferik direncin düşmesine rağmen kalp atım volümü arttığı için sistolik kan basıncı da artmaktadır. Periferik direncin azalması, diyastolik kan basıncını azaltabilir veya etkileme olmayada bilir. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarından ortalama arter basıncı hesaplandığı için, bu basınçlardaki değişiklikler ortalama arter basıncını da etkilemektedir. Genel olarak tüm egzersizlerde ortalama arter basıncının arttığı gözlemlenmiştir (127). Egzersiz sırasında enerji için kasların O₂ ihtiyacı artmaktadır, bu O₂ ihtiyacı kalp debisi arttırılarak giderilmektedir. Bu nedenle oksijene duyulan ihtiyaçtaki artış ile kalp debisindeki artış orantılıdır (128). Ek olarak, egzersiz, kardiyak işlevi desteklemek için otonomik işlevi uyartabilir.

Sempatik sisteme verilen kardiyak kronotropik ve inotropik cevaplar (β -adrenerjik cevap), egzersizde intrinsik miyojenik tonusun uyarılmasıyla birlikte kolaylaştırılabilir (129). Miyokardiyal fonksiyonun tonik kontrolünde parasempatik sistemin oldukça küçük bir rolü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır ve sempatik sinir liflerinden gelen norepinefrin egzersize cevap olarak baskın miyokardiyal düzenleyicidir (130). Norepinefrin, G proteinini ve adenilat siklazı uyarmak için β_1 reseptörüne bağlanır. Sonuç olarak, sAMP sitozolik boşlukta birikir ve hücre içi Ca^{2+} seviyelerinin yükselmesine ve daha yüksek kardiyak kontraktiliteye yol açar, bu da aşırı ise zararlı olabilir (131).

2.6.2. Egzersiz sırasında kardiyovasküler sistemde kronik değişiklikler

Vücut egzersiz sırasındaki ihtiyaçları karşılamak için akut değişikliklere gider. Fakat düzenli egzersiz yapan bireylerde bu akut değişiklikler kalp ve damar sistemine yük oluşturmaya başlar. Kalp ve damar sisteminde oluşan bu yükün patolojik bir duruma sebebiyet vermemesi için vücut adaptasyon sağlayarak kronik değişikliklere gitmektedir. Kronik değişikliklere egzersizin neden olduğu moleküler değişiklikler sebebiyet vermektedir (132). Egzersiz sırasında adrenalin/noradrenalin daha az salınır, egzersize bağlı ROS artışından dolayı antioksidan moleküller artar, proinflamatuvar adipokinler azalır, ısı-şok protein ekspresyonu artar, mitokondri adaptasyon sağlar, K_{ATP} kanallarında genel bir artış görülür, vasküler siklooksijenaz II ve uyarılabilir nitrik oksit sentetaz aktivasyonu sağlanması gibi moleküler değişikliklerle birlikte adaptif değişiklikler gerçekleşir. Gerçekleşen bu adaptif değişiklikler; egzersizin tipi, genetik, çevresel etmenler, fitness durumu, cinsiyet ve yaş gibi etkenlere de bağlıdır (132).

Düzenli egzersiz yapan bireylerde istirahat halindeyken kalp hızının azaldığı görülür. Bunun nedeni atım volümündeki artıştır. Egzersiz sırasında kalp debisi artarken istirahat halindeyken kalp debisi değişmez. Bu durumun sebebi egzersizle ulaşılan maksimum kalp hızı aynıyken kalp atım volümünün artmasıdır. Kalp atım volümünün artmasını sağlayan bir diğer neden gerilim artmasının neden olduğu kontraktilite artışıdır (Frank-Starling yasası) (3). İstirahatte ve düşük şiddetli egzersiz sırasında kalp hızı düşerek kalp debisinin sabit kalmasını sağlar (133). Aerobik egzersiz sırasında kalp atım volümünü arttırmak için kalbin daha çok kasılmasının sonucunda kalp kas lifleri uzar bu durumda kalpte eksantrik hipertrofi görülür. Eksantrik hipertrofi hem sağ hem de sol ventrikülde görülebilir (134). Kardiyak hipertrofinin adaptif yeniden şekillenme sürecinin bir parçası olduğu düşünülmektedir (135, 136). Kalp kütlesi, özellikle

ventrikül duvarındakiler (eksantrik hipertrofi), kalpteki metabolik ve moleküler değişikliklerin fizyolojik sonucu olarak artar (137). Hipertansiyon gibi patolojik durumlarda gözlenen hipertrofinin aksine, egzersizde gözlenen kardiyak hipertrofi, boyut olarak kardiyomiyosit büyümesine bağlı ayrılmış veya artmış miyokardiyal fonksiyon sonucu ventriküler hacmindeki artış ile karakterizedir. Ek olarak, bu fizyolojik hipertrofi, kardiyak fibroz ve nekroz gibi olumsuz kardiyak yeniden şekillenme özelliklerinin hiçbirini göstermez (138). Kalbin kasılma gücü, önyük ve artyük kontraktiletiyi arttıran temel nedenlerdir. Hipertrofinin hem eksantrik hem de konsantrik çeşitleri kontraktiletiyi artırır. Kalpteki önyükün artması ventrikül gerilimini artırarak Frank-Starlin mekanizması yolu ve artyükün azalması kontraktiletinin artmasına neden olur (3). İskelet kaslarının kılcal damarlarındaki adaptif değişiklikler ve kan basıncının azalması kronik dönemde periferik direnci azaltır. Düzenli sürekli egzersiz, kılcal damarlardaki sayıyı artırır. Bunun amacı O₂ ihtiyacını karşılamak üzere kaslardaki kanlanmayı arttırmak, periferik direnci azaltmak ve kalbin kontraktil kapasitesini arttırmaktır. (128). Düzenli ve sürekli egzersiz yapan bireylerde kılcal damarlardaki adaptasyonun yanı sıra direnç ve konduit arterlerin de çapı artar (139). Arter çapındaki artış vücut genelinde gerçekleşmektedir. Bu durum periferik direnci azaltarak kan basıncının düşmesinin yanı sıra daha önce fonksiyonlarında bozukluk görülen damarlarda iyileşme ve tekrar şekillenmeyi sağlar (134). Ek olarak, egzersizin neden olduğu aralıklı hemodinamik uyarılar, kardiyak debinin artmasına ve aterosklerozun azalmasına katkıda bulunan vasküler yapıyı ve işlevi de geliştirir (134). Egzersiz eğitimi muhtemelen endotel fonksiyonunu iyileştirmenin en iyi yoludur (140). Düzenli egzersizin kalpteki kılcal damar sayısında gösterdiği artış koroner kanlanmayı artırır ve bunun sonucunda iskemiye direnç de artmış olur. Düzenli ve sürekli yapılan egzersizin LDL-kolesterolü azaltırken, HDL-kolesterolü arttırdığı da görülmüştür (141). Egzersiz yapan bireylerde arter damarlarındaki artış ve kolesterol değerlerindeki azalış aterosklerozun önlenmesinin sebebini açıklamaktadır. Son olarak düzenli egzersiz yapan bireylerde kan volümü ve hemoglobin düzeylerinde artış da söz konusudur. Kan plazma volümündeki artıştan dolayı hemoglobin seviyesi artsa bile hemoglobin konsantrasyonu değişmemektedir (142).

2.6.3. Egzersizin kardiyovasküler sisteme olumlu etkisi

2.6.3.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, kısaca erken ve geç faz olarak ikiye ayrılabilen tüm kardiyovasküler risk faktörlerinin yönlendirdiği dinamik bir süreçtir. Enflamasyon, aterosklerotik süreci erken evrelerde başlatan ve son evrelerde bunu destekleyen ve sürdüren temel etkenlerden biridir (143). Ateroskleroz, subendotelyal lipoprotein retansiyonu, vasküler duvar enflamasyonu ve plak oluşumu sonucu ortaya çıkmaktadır. Aterosklerotik hastalığın oluşumunda; fiziksel, inflamatuvar, immünolojik, metabolik ve biyokimyasal gibi bir çok bileşen rol oynamaktadır (144). Egzersizin genel sağlık üzerindeki etkisi, kan basıncı, insülin duyarlılığı ve kilo kaybı gibi konularda büyük ölçüde faydalı olarak kabul edilmiştir. Egzersiz kardiyak ön koşullandırma, plak oluşumunun gerilemesi ve artan koroner kollateralizasyon gibi çeşitli mekanizmalar yolu ile ateroskleroza engellemesi öne sürülen birçok mekanizmadan birkaçıdır (8). Bu kardiyak koruyucu etkilerde yer alan ana mekanizma; egzersizin, hasarlı dokudan ROS temizleme yeteneğini arttırmasıdır (8). Egzersiz sonucu artmış koroner kollateralizasyon, egzersizin ateroskleroz üzerindeki yararlı etkileri için potansiyel bir mekanizma olduğunu göstermiştir (145). Her koroner arter, aorttan ayrılırken ilgili miyokart bölgesinde kanlanmayı sağlar. Ateroskleroz nedeniyle damar darlığı olması durumunda, iskemiye maruz kalır ve bazı durumlarda tam tıkanma nedeniyle enfarktüs ile sonuçlanabilir. Koroner kollateralizasyon, miyokardiyuma kan akışını arttırmasına bağlı olarak azalmış kan akımını düzenler böylece iskemik enfarktüs boyutunu azaltabilen arteriyollerini oluşturur (8).

2.6.3.2. Koroner arter hastalığı

Koroner aterosklerozlu hastalarda egzersiz eğitimi, büyük koroner kondüit ve direnç damarlarının endotel fonksiyonunu kısmen iyileştirir. Bu bulgu, egzersizin miyokard perfüzyonu üzerindeki olumlu etkilerinin aydınlatılması için bir yol ve stabil koroner arter hastalarında dayanıklılık eğitiminin terapötik potansiyelini gösterir (146).

2.6.3.3. Periferik arter hastalığı

Periferik arter hastalığının bir sonucu olan klodikasyon ağrısının çeşitli seviyelerine yönelik yapılan yürüme eğitiminin ağrıyı iyileştirdiği gösterilmiştir (147). Yine yapılan başka çalışmada, yapılandırılmış ev egzersiz programlarının periferik arter hastalarında

kısa vadede yürüme performansını ve fiziksel aktiviteyi iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir (148).

2.6.3.4. Hipertansiyon

Egzersiz, nörohormonal, vasküler ve yapısal değişikliklere neden olur ve bu durum hipertansif bireylerde kan basıncının düşmesini sağlar. Egzersizin kan basıncını düşürmesi sağlıklı bireylere göre hipertansif bireylerde daha yüksektir. Hipertansiyon hastalarında egzersiz, ilaç tedavisinden önce önerilen tedavi şeklidir (149).

2.6.3.5. Kalp yetmezliği

Artan insidans, yaşlanan nüfus ve akut kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki gelişmeler nedeniyle kalp yetmezliği prevalansı hızla artmaktadır. Kronik kalp yetmezliğinden etkilenen hastalar sürekli tekrarlayan hastaneye yatış ve bozulmuş yaşam kalitesine sahiptirler. Kardiyak rehabilitasyon; kalp yetmezliği hastalarında fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini iyileştirmede etkili olduğu kanıtlanmış kapsamlı bir müdahaledir. Kardiyak rehabilitasyonun bileşenlerinin arasında en temel olan ise egzersizdir (150). Kalp yetersizliğinin en belirgin semptomları dispne, yorgunluk ve egzersiz intoleransıdır. Kalp yetmezliğinin semptomları arasında egzersiz intoleransı olduğu için, tedavi yöntemleri arasında egzersiz ile egzersiz toleransını arttırmak yer almaktadır (151). Düzenli fiziksel aktivite; obeziteyi azaltma, LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerini düşürme, HDL kolesterol seviyesini artırma, kan basıncını düşürme, endotele bağlı vazodilatasyon ve fibrinolitik aktiviteyi artırmasından dolayı bir çok kardiyovasküler hastalığın ilerlemesini engellemektedir (152).

2.6.4. Egzersizin kardiyovasküler sisteme olumsuz etkisi

Düzenli egzersiz kardiyovasküler fonksiyona fayda sağlarken, yorucu egzersizin etkisine ilişkin olarak hala çok fazla belirsizlik mevcuttur (153). Bugüne kadar, çoğu çalışma, egzersizin faydalı olup olmadığının büyük ölçüde egzersizin sıklığına, yoğunluğuna ve süresine bağlı olduğunu varsaymıştır (154). Önerilen seviyelerin çok ötesinde yüksek düzeyde fiziksel egzersiz, önceden var olan kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda daha yüksek ölüm riskleri ile bağlantılıdır. Bununla birlikte, kardiyovasküler fayda sağlamak için ne kadar egzersiz yapılması gerektiği belirsiz ve

tartışmalıdır (155, 156). Orta düzeyde egzersizin kardiyovasküler risklerde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (157). Çok yoğun egzersizin ise zararlı olabileceği ve kardiyovasküler mortalite riskini arttırdığı öngörülmektedir (137). Dayanıklılık koşucularında yapılan çalışma sonuçları, 25 yıldan fazla bir sürede en az 25 maraton tamamlayan maratoncuların normalde daha şiddetli koroner arter kalsifikasyonuna ve kalsifiye koroner plağa sahip olduğunu göstermiştir (158). Yapılan başka bir araştırma yine çok yüksek düzeyde fiziksel aktivite sürdüren bireylerin koroner arter kalsifikasyonu geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (159). Benzer şekilde, Armstrong ve ark. Bir milyondan fazla kadını içeren geniş bir prospektif kohort bulgusu, yorucu günlük fiziksel aktivitenin çok daha yüksek koroner kalp hastalığı riskleri doğurabileceğini düşündürmektedir (160). Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, bireylere fiziksel egzersiz katılımı konusunda tavsiyelerde bulunurken genel fayda ile risk arasında tartma konusunda özel önlem alınmalıdır. Yoğun veya aşırı fiziksel egzersizi takiben bir dizi olumsuz kardiyovasküler olay meydana gelebilmektedir. Örneğin, egzersizin önceden koroner arter hastalığı olan kişilerde anjina pectoris, miyokard enfarktüsü, aritmiler ve ani ölümü hızlandırdığı bilinmektedir (115, 123, 161). Sürekli yoğun egzersizin kalpte ters elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmeye yol açabileceğini gösteren veriler de bulunmaktadır (162). Ayrıca yoğun egzersiz sonucunda oluşan; plazma katekolamin yanıtı, kronotropik yetersizlik, anormal sempatoadrenal ve otonomik fonksiyonlara daha düşük plazma epinefrin yanıtı göstererek olumsuz etkiler oluşturabilir. Sürekli katekolamin maruziyeti, β -adrenerjik reseptörlerin regülasyonunu azaltmayı tetikleyebilir, bu da egzersiz sırasında adenilat siklaz tepkisinin kaybolmasına ve kardiyak kasılmaya neden olabilir. β -adrenerjik reseptör-adenilat siklaz sinyal yolağı, miyokardiyal homeostazın sürdürülmesi için çok önemlidir (163). Benzer şekilde, β -adrenerjik reseptöre bağlı adenilat siklaza modifikasyonu da adenilat siklaz aktivitesini ve egzersiz kapasitesini azaltabilir. Bu nedenle egzersiz sırasında azalmış (veya bazen değişmemiş) miyokardiyal kasılma fonksiyonu, homeostatik bir durum için kardiyopulmoner sistemin kan ve O₂ ihtiyacını karşılayamaz. Egzersiz sırasında azalmış sol ventrikül kontraksiyonunun yanı sıra, diastolik fonksiyonda da bozulmalar kaydedilmiştir (163). Bir dizi mekanizma öne sürülmesine rağmen, istirahat ve egzersiz sırasında miyokardiyal fonksiyon kaybı, miyozin değişimi (V1 ila V3) ve kardiyak inhibitör protein troponin-I'nın fosforilasyonu gibi miyokardiyal değişikliklerle ilişkili olduğu görülmektedir (131).

Son olarak; özellikle yoğun veya uzun süreli egzersizin OS'e ve ardından moleküler düzeyde miyositlerde hasara neden olabileceği gösterilmiştir (161). Oksidatif stres, enerji gereksinimi ve mitokondri ile yakından bağlantılıdır. Oksidatif stresin düzeyine bağlı olarak hücre mitokondriyal disfonksiyonla başa çıkmak için mitofajiyi aktive edebilir (117, 164).

2.7. Kardiyovasküler sistem ve oksidatif stres

Reaktif oksijen türleri, hem yararlı hem de zararlı rollere sahip sinyal iletim yollarındaki hücre içi habercilerdir. ROS, mitokondriyal solunumun veya metabolizmanın bir yan ürünü olarak üretilir. Fizyolojik koşullar altında, düşük ROS üretimi seviyeleri, hücresel sinyalleşme ve işlevde önemli bir rol oynayan detoksifikasyonlarına eşdeğerdir. Patolojik durumlarda, özellikle ateroskleroz veya hipertansiyonda, ROS salınımı endojen antioksidan kapasiteyi aşarak hücre ölümüne yol açar (165). Kalpteki hücre ölümünün başlıca biçimleri, apoptoz ve nekroz olarak tanımlanan, belirgin şekilde düzenlenmiş iki moleküler yol ile olur. Farklılıklarına rağmen, her iki hücre ölüm yolu da hücre yüzeyi ölüm reseptörlerini uyararak veya mitokondri üzerindeki ROS ile kalsiyum aşırı yüklenmesi etkileri yoluyla aktive edilebilir (166, 167). Kardiyovasküler seviyelerde, OS miyokard enfarktüsü, iskemi/reperfüzyon veya kalp yetmezliği ile yüksek oranda ilişkilidir. Bu yüzden OS, kardiyovasküler sistem hastalıklarının temelini oluşturur ve terapötik müdahale için erken fırsat sunan bir araştırma konusudur (168).

2.7.1. Ateroskleroz ve oksidatif stres

Ateroskleroz, damarlarda kronik inflamatuvar reaksiyona neden olan multifaktöriyel bir hastalıktır. Arteriyal lümenin kalınlaşması ve daralmasından sorumlu olan düz kas hücrelerinin çoğalması sonucu arterlerin kalınlaşması ve sertleşmesidir. Bu hastalık çok tehlikelidir çünkü birkaç yıllık hasta için ileri evrelerde tromboz oluşması asemptomatiktir (169). Endotel disfonksiyonu meydana geldiğinde, endotelin I ve anjiyotensin II gibi aterojenik vazokonstriktör ajanlarda artış ile nitrik oksit ve bradikinin gibi antiaterojenik vazodilatör ajanların üretimi arasında bir dengesizliğe neden olur (170). Aterosklerozda aterom oluşumundaki en önemli risk faktörlerinden biri hiperkolesterolemidir. Bu arterleri tıkayabilir, hiperkolesterolemin oluşmasında serbest radikallerin baskın rolü vardır (169). Lipit peroksidasyonu, zarlardaki yağ asitlerinin oksidasyona uğrayabildiği ateroskleroz sürecinde merkezi bir rol oynar ve bunların tümü zarlardaki toksik etkilerden sorumlu olan peroksil radikalleri, yağlı

hidroperoksil ve aldehitlerin oluşumu ile damar duvarında bir zincir reaksiyonu başlatır (171). Aynı zamanda diyabet hastalarında da benzer durum gözlenir. Hipergliseminin kontrol edilememesi ROS artışına, ROS miktarındaki artış ise lipid peroksidasyonuna olan hassasiyeti ve sonuç olarak ateroskleroz insidansında artışa neden olur (172).

2.7.2. Koroner arter hastalığı ve oksidatif stres

Koroner arter hastalığının ana sebebi endotel disfonksiyonudur. Endotel disfonksiyonun oluşumunda ise ROS ve artan OS'in rolü büyük önem taşır. ROS üretimi ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengesizlik lipid peroksidasyonuna neden olur. Bu durum hem metabolik hem de aterosklerotik hastalıklarda vasküler hasara yol açar. Endotelyal disfonksiyonun birincil nedenini OS'in verdiği moleküler hasar temsil eder (173).

2.7.3. Periferik arter hastalığı ve oksidatif stres

Son on yılda periferik arter hastalığı (PAH) prevalans artışı gözlemlenmiştir. Periferik arter hastalığı şu anda kardiyovasküler hastalıklar arasında ölümlerin üçüncü en yaygın nedeni iken, ilk iki sırada koroner kalp hastalıkları ve inme bulunmaktadır (174). Periferik arter hastalığı esas olarak alt ekstremité arterlerinin aterosklerotik daralması ile tanımlanırken, özellikle baldır kası alanında atrofi, baldır kası yağ infiltrasyonunda artış, fibrozis, metabolik ve hücresel anormallikler dahil olmak üzere önemli patolojiler ile ilişkilidir (175). Alt ekstremité iskemisine maruz kalan; alt ekstremité iskelet kasında mitokondriyal anormallikler gösterilmiştir. Ekstremité iskelet kasının iskemi ve reperfüzyonu, daha büyük mitokondriyal disfonksiyon, artan OS ve azaltılmış elektron taşıma zinciri kompleksi ile ilişkilendirilmiştir (176). Baldır kasının tekrarlayan iskemi-reperfüzyon epizodları yoluyla OS'ye maruz kalması, PAH olan kişilerde yüksek bir oranda DNA hasarının oluşmasına sebebiyet verir ve potansiyel olarak hastalarda mitokondri sayısını ve aktivitesini azaltabilir (175).

2.7.4. Hipertansiyon ve oksidatif stres

Hipertansiyon, kan basıncında artış, endotelyal disfonksiyon ve vasküler yeniden şekillenme ile ilişkilidir. Oksidatif stresin hipertansiyon gelişimindeki rolü iyi bilinmektedir. Hipertansiyon; dengesiz ROS, nitrik oksit biyoyararlanımında azalma ve metalloproteinazların aktivasyonu başta olmak üzere çeşitli zararlı etkilere neden olur. Ek olarak, ROS lipidler, proteinler ve DNA ile doğrudan reaksiyona girerek hipertansiyon ile ilişkili doku hasarına da katkıda bulunabilir (177). Artan OS'nin

hipertansiyona neden olduğu gibi, farklı patolojilerle oluşan hipertansiyon da OS'in artmasına sebebiyet vermektedir (178).

Hipertansif hastalardan ekstrakte edilen lenfoblastlarda ve uyarılmış mononükleer hücrelerde artan NOX bağımlı süperoksit anyon seviyeleri görülmüştür. Hipertansif hastaların dirençli arterlerindeki düz kas hücrelerinde artmış ROS üretimi ve NOX upregülasyonu bulunmuştur (177). Ayrıca, p22phox'u (CYBA) kodlayan insan geninin C242T polimorfizminin; esansiyel hipertansiyon, NOX aracılı OS ve endotel hasarı ile ilişkili olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (179).

2.7.5. Kalp yetmezliği ve oksidatif stres

Miyokard enfarktüsü, hipertansiyon, kalp kapak defektleri, diyabet, ateroskleroz ve farklı kardiyomiyopati türleri gibi çeşitli patolojik durumlara bağlı kalp yetmezliği, her zaman kalp hipertrofisi ile ilişkilidir (180). Katekolaminler, anjiyotensin II ve endotelinler dahil olmak üzere birçok vazoaaktif hormonun dolaşımdaki seviyeleri patolojik koşullar altında yükseldiğinden, bu vazoaaktif hormonların hem kardiyak hipertrofi hem de kalp yetmezliği gelişiminde rol oynadığı çalışmalarda gösterilmiştir (181). Patolojik uyarıların ilk aşamalarında bu hormonlar, ilgili reseptör bağımlı sinyal iletim sistemleri aracılığıyla hareket ederek ventriküler duvar geriliminde bir artışa neden olur ve kardiyak hipertrofi gelişimi ile sonuçlanır (181). Başlangıç aşamalarında oluşan bazı oksiradikaller, hipertrofik sürecin redoks bağımlı aktivasyonunda da yer alırlar, ancak bunlar, hipertrofik kalpte artan antioksidan içeriği ile hızla uzaklaştırılırlar. Aslında, kardiyak hipertrofi; kardiyovasküler homeostazı sağlamak amacı ile adaptif bir süreç olarak kabul edilir (182). Bununla birlikte, hipertrofik bir kalbin, uzun süre boyunca patolojik uyarılara bağlı olarak dolaşımda yüksek seviyelerde hormonlara maruz kalması, kardiyak fonksiyon bozukluğu ve karmaşık bir dizi mekanizmayı içeren kalp yetmezliğinin gelişmesine neden olur (183). Fonksiyonel hipoksi, metabolik düzensizlikler, mitokondriyal elektron taşınmasının ayrılması ve inflamasyon gibi farklı kardiyovasküler anormalliklerin, hipertrofik kalp yetmezliğinde OS ürettiği gösterilmiştir (180). Ek olarak, katekolaminlerin monoamin oksidaz tarafından oksidasyonu; ayrıca anjiyotensin II ve endotelin tarafından NOX aktivasyonu uzun süre OS oluşumuna neden olur (184-186). Oksidatif stresin; metallomatriks proteazları aktive ettiği, kardiyak yeniden şekillenme ve kalp fonksiyon bozukluğunun indüklenmesi için hücre dışı matris proteinlerini bozduğu da bilinmektedir (187). Oksidatif stres, kardiyak interstisyumdaki makrofajların aktivasyonuna, farklı

sitokinlerin salınımına ve bunun sonucunda miyokardiyal inflamasyona neden olur. Miyokardiyal inflamasyonda; apoptoz, nekroz ve fibrozisi indükleyerek kalpte kardiyomiyosit kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Bu gözlemler, kısa bir süre için düşük miktarda oksiradikal oluşumunun, kardiyak hipertrofi gelişimi ile ilişkili redoks duyarlı mekanizmaları aktive edebileceği görüşünü desteklemektedir (184, 188, 189).

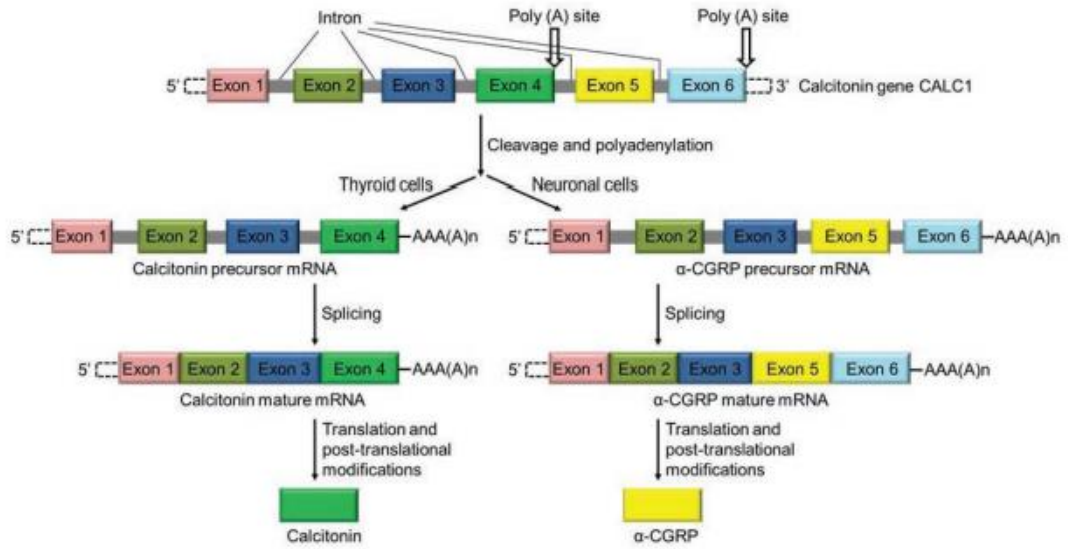
2.8. Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP)

Kalsitonin, serum Ca^{+2} artışa yanıt olarak tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinden salgılanan bir peptid hormondur. Kalsitonin peptid ailesi, kalsitonin ile yapısal olarak ilişkili ve ortak reseptörler aracılığıyla sinyal vermesine rağmen; farklı dokularda eksprese edilen, farklı sinyallere yanıt veren bir dizi peptid hormonunu içerir (190). Sıçan kalsitonin üreten medüller tiroid karsinom hattı üzerinde yapılan bir çalışmada, Rosenfeld ve ark. düşük kalsitonin üretimine veya hiç üretmemesiyle birlikte, sitoplazmada kalsitonin mRNA'sından daha büyük yeni bir mRNA türünün olduğunu gösterdi (191). Daha ileri araştırmalar, kalsitonin geni CALCA'nın iki alternatif mRNA türünü, kalsitonin ve CGRP kodladığını ve bu alternatif eklemenin, CGRP sentezine geçen hücre hatlarında kalsitonin ekspresyonundaki düşüşten sorumlu olduğunu belirledi. Kalsitonin geninden kopyalanan mRNA, tiroid C hücrelerinde kalsitonin hormonunun üretilmesini sağlarken, nöronal dokuda; nöropeptid CGRP'yi kodlayan mRNA'yı üretir (190). CGRP, inflamatuvar süreçlerde, ağrıda, yara iyileşmesinde rol oynar. Aynı zamanda CGRP hafif bir hipokalsemik etkiye de sahiptir. CGRP, gastrik asit sekresyonunu inhibe etmenin yanı sıra bir büyüme faktörü olarak da hareket eder (192).

Kalsitonin genine alternatif eklemeler, CGRP olarak adlandırılan 37 aa'lı bir peptid üretir. İki izoformda (α - ve β -CGRP) bulunan peptid hem merkezi hem de periferik sinir sistemlerinde immün reaktivite sağlar. CGRP, çeşitli doku ve organlar üzerinde özellikle vazodilatasyon sağlar (193). CGRP aynı zamanda nosisepsiyon veya ağrı algısının işlenmesinde rol oynar. Yapılan bir çalışmada *Staphylococcus aureus* akciğer enfeksiyonlu bir fare modelinde, duysal sinirlerden salınan CGRP'nin, pulmoner bağışıklık tepkilerini baskıladığı gösterilmiştir (194). Yakın zamanda yapılan başka çalışmalarda, helmantik akciğer enfeksiyonu, alerjik astım ve gıda allerjisinde interleukin 2 (IL-2) aracılı tip 2 immün yanıtların baskılanmasında CGRP'nin rolü olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmalarda, CGRP'nin nörotransmitter nöromedin U'nun IL-2'ler üzerindeki etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir. Spesifik olarak, CGRP'nin ILC₂

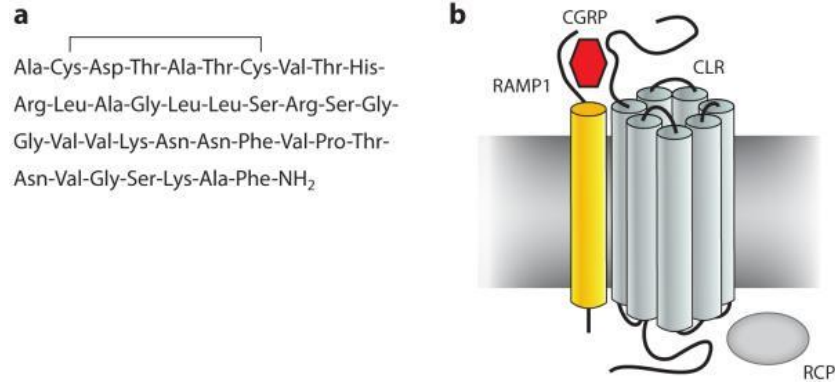
proliferasyonunu ve ayrıca sAMP sinyalleme yoluyla tip 2 inflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunu baskıladığı bulunmuştur. Hücre bazında, CGRP, IL-13'ü baskımlarken IL 5'i indükler. Bu veriler, bağırsakta ve akciğerlerde tip 2 adaptif bağışıklık tepkilerine göre CGRP'nin antienflamatuvar etkilerini göstermektedir (195-197). Li ve ark. CGRP'nin NOS'u düzenleyerek kemiğin mineralizasyonu ve yeniden şekillenmesi üzerinde olumlu etkisi olduğunu bulmuşlardır (198). Zhang ve ark. ise CGRP'nin kemik metabolizmasına katıldığını ve daha hızlı kırık iyileşmesini desteklediğini öne sürmüşlerdir (199). Ayrıca, başka bir çalışmada, CGRP'nin proliferasyon kadar osteojenik farklılaşmayı da desteklediği gösterilmiştir (200). Önerilen çeşitli mekanizmalara rağmen, CGRP'nin osteojenik bir nörotransmitter olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (201). CGRP içeren sinir lifleri deride de bol miktarda bulunur. Deri içinde, CGRP lifleri Langerhans hücreleri ile yakından ilişkilidir. Hücrelerin CGRP'ye maruz kalması, Th1 tipi bağışıklık için antijen görülmesini engellerken Th2 yanıtını artırır (193). Bununla birlikte, derideki TRPV1+ nöronlarından CGRP salınması, ilgili yolları devreye sokarak doku savunmasını arttırdığı da gösterilmiştir (194).

Ortak gen olan *CALC-I*den kalsitonin ve α -CGRP sentezini gösteren şematik diyagram şekil 2.7 de verilmiştir. Kalsitonin geni *CALC-I*, Tiroid C hücrelerinde ekson 4 içeren *CALC-I* gen ürünü kalsitonini oluştururken, ekson 5 ve 6 içeren *CALC-I* gen ürünü duyu nöronlarında α -CGRP'yi oluşturur. Peptid α -CGRP, 2 ve 7 pozisyonları arasında bir disülfid köprüsü ve C-terminalinde bir fenilalanin amid içeren 37 aa'ten oluşan tek bir polipeptittir. α -CGRP, merkezi ve periferik sinir sistemlerinin belirli bölgelerinde, özellikle dorsal kök ganglionunun duyu nöronlarında sentezlenir (18).



Şekil 2.7. CALC-1'den kalsitonin ve α -CGRP oluşumu (18).

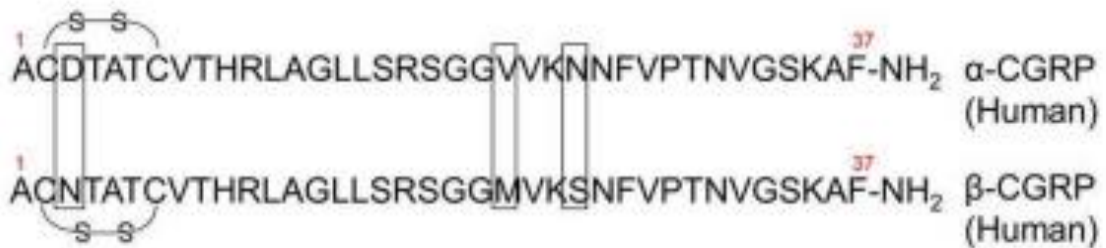
Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptid, çok fonksiyonlu bir nöropeptittir. CGRP immünoreaktivitesi; kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemde aktivite sağlayan merkezi ve periferik sinir sisteminin ayrı bölgelerinde tanımlanmıştır. CGRP'nin kardiyovasküler sistemi düzenlediği, nörojenik inflamasyona aracılık ettiği ve nosiseptif uyarıyı modüle ettiği bilinmektedir (202, 203). CGRP'nin yapısı, N-terminal disülfid bağı ve amidlenmiş C terminali olan 37 aa'lı bir peptittir. N-terminal disülfid bağı ve amidlenmiş C terminali; her iki bölge de reseptör aktivasyonu için gereklidir. Peptid, nükleer manyetik rezonans spektrumlarına dayalı olarak, 8-18 aa artıkları arasında amfifilik α -sarmal yapıya sahiptir (Şekil 2.8). Bu yapı CGRP ailesinin bilinen 6 alt üyesi olan; kalsitonin, α - ve β -CGRP, amilin, adrenomedullin ve adrenomedullin 2'de de mevcuttur. Bu peptidler bazı biyolojik aktiviteleri ortak yürütürler fakat genellikle farklı işlevlere ve modellere sahiptirler (203, 204).



Şekil 2.8. CGRP gen dizilimi ve reseptör yapısı (209).

a) Amidlenmiş bir C terminali ve N-terminal disülfid bağı olan α -CGRP dizisi. b) Üç alt birim içeren CGRP reseptör kompleksi: CLR, RAMP1 ve RCP. Kısaltmalar: CGRP, kalsitonin geni ile ilişkili peptid; CLR, kalsitonin benzeri reseptör; RAMP1, reseptör aktivitesini değiştiren protein 1; RCP, reseptör bileşen proteini (205).

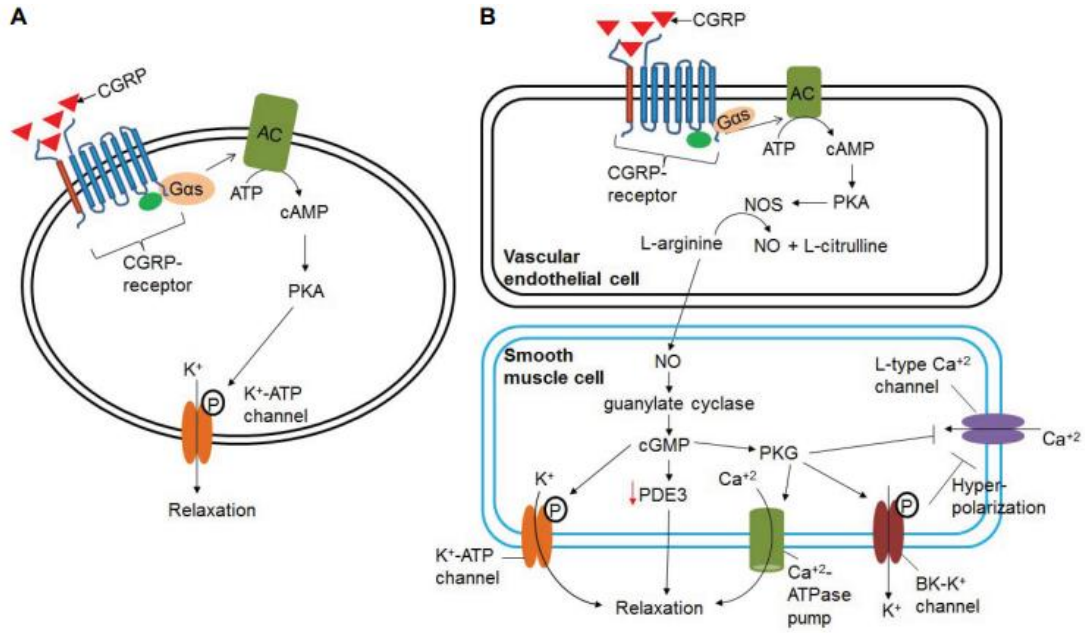
CGRP'nin belirgin homologu β -CGRP olarak adlandırılır. Bununla birlikte, β -CGRP, insanlarda kromozom 11 üzerinde bulunan ayrı bir *CALC-II* geninden kodlanır ve üretilir (18). β -CGRP esas olarak bağırsak, hipofiz bezi ve T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinde eksprese edilir. α - ve β -CGRP'ler, cys2 ve cys7'de bir disülfid köprüsüne (-S-S-) ve C-terminalinde amidlenmiş fenilalanin'e sahiptir. CGRP'nin her iki formu da %90'dan fazla homolojiyi paylaşır ve 3, 22 ve 25 pozisyonlarında üç aa ile farklılık gösterir (Şekil 2.9). CGRP izoformlarının biyolojik etkisi benzerdir; ayrıca α - ve β -CGRP'ler insanlarda sırasıyla belirgin hemodinamik ve gastrik etkiler gösterir. β -CGRP ile karşılaştırıldığında, α -CGRP kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde belirgin şekilde daha fazla aktiviteye sahiptir (206).



Şekil 2.9. α - ve β -CGRP'nin amino asit dizilimleri ve farkları gösterilmiştir (18).

2.8.1. α -CGRP ve kardiyovasküler sistem

α -CGRP; asetilkolin, P maddesi ve 5-hidroksitriptaminden ~1000 kat daha güçlü olmasıyla birlikte bugüne kadar bilinen en güçlü vazodilatördür. α -CGRP'nin koronerler dahil olmak üzere birçok vasküler yatağı genişlettiği gösterilmiştir (192). İnsanlarda pozitif kronotropik, inotropik ve pro-hipertrofik etkilere sahiptir. α -CGRP'nin inotropik aktivitesine sAMP/PKA veya PKC sinyal yolları aracılık eder. Ek olarak, α -CGRP uygulaması, normotansif ve hipertansif hayvanlarda ve insanlarda kan basıncını düşürdüğü görülmüştür. Kan basıncının düşmesi α -CGRP aracılı, periferik arterlerin genişlemesinden kaynaklanır. α -CGRP'nin neden olduğu vazodilatasyonda yer alan sinyal yollarından NO- ve endotelden bağımsız yolda; α -CGRP'nin reseptörü CLR'ye bağlanması, G-proteinine bağlı adenilat siklaz (AC) yoluyla hücre içi cAMP seviyesini artırır. Artan sAMP seviyesi, protein kinaz A'yı (PKA) aktive eder ve bu da K^+_{ATP} kanallarını fosforile ederek açar ve böylece vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesi sağlanır (Şekil 2.10.-A). α -CGRP NO- ve endotel bağımlı vazodilatasyonunda; α -CGRP reseptörleri aracılığıyla Gas-adenilat siklaz-cAMP-PKA yolu üzerinden eNOS enzimini aktive ederek endotel hücrelerinde NO sentezini artırır. NO endotel hücrelerinden düz kas hücrelerine serbestçe difüze olur ve guanilat siklazı aktive ederek hücre içi sGMP seviyesini artırır. Bu olaylar, K_{ATP} kanalını aktive ederek fosforile eder ve düz kas hücrelerinin gevşemesine yol açar (Şekil 2.10.-B). sGMP'nin ayrıca sGMP'ye bağlı protein kinaz G (PKG), fosfodiesterazlar (PDE'ler) ve sGMP kapılı iyon kanalları aracılığıyla vazodilatasyon yaptığı da bildirilmiştir. NO/sGMP/PKG sinyal yolu potasyumu BK-K kanalından hücre içine aktarır, plazma zarının hiperpolarizasyonunu destekler ve böylece L-tipi Ca^{+2} kanalları yoluyla Ca^{+2} akışını azaltır. PKG ayrıca hücre içi Ca^{+2} 'mu plazma zarı Ca^{+2} -ATPaz pompasından dışarı aktarabilir. Bu da düz kas hücrelerinin kasılma durumunu azaltır (18).



Şekil 2.10. α -CGRP'nin neden olduğu vazodilatasyonda yer alan sinyal yolları (18).

Yapılan birkaç çalışma, vasküler duvar sinir uçları tarafından salınan CGRP'nin lokal vazodilatör etkisinin, periferik direncin düzenlenmesine katkısı olduğunu bildirmiştir. CGRP bir kez serbest bırakıldığında, belirli reseptörler aracılığıyla etki eder; bir kısmı duysal uçlar tarafından alınır, bir kısmı metabolize edilir ve geri kalanı kan akışıyla taşınır (16). Dolaşımdaki CGRP konsantrasyonu pikomolar aralıktadır ve intravenöz olarak enjekte edildiğinde CGRP etkileri hızla etkisini gösterir. Serebral kan damarları, ciddi ölçüde vazodilatasyon sağlayan CGRP üreten nöronlar tarafından geniş ölçüde innerve edilir. Bu gözlem, migren ve serebrovasküler hasarlar gibi patolojilerde CGRP'nin rolüne olan ilgiyi uyandırmış ve yeni terapötik olanaklara yol açmıştır (192). Kalpte CGRP, kalp atımını ve kontraktilesini artırır. Ayrıca koroner vazodilatasyon sağlar (16). Ek olarak, vasküler duvarda bir büyüme faktörü olarak CGRP'nin ikili bir rolü olduğu bildirilmiştir; yapılan bir çalışmada göbek bağındaki arter endotel hücrelerinde bir büyüme faktörü olarak görev yaptığı gösterilmiştir. Ancak vasküler düz kas büyümesini de inhibe ettiği görülmüştür. Bu durum, CGRP'nin vazodilatör etkisinin yanı sıra, aterogeneizde intimal proliferasyonunun kontrolü gibi başka yararlı kardiyovasküler etkileri olabileceğini de düşündürmektedir (16, 192).

α -CGRP, koroner kan damarlarının perivasküler tabakasında miyokard boyunca miyofibril demetleri arasında bulunan duyu sinirlerde büyük yoğun veziküller içinde depo edilir. Bu dağılım, kalpteki kan basıncı, iskemi ve sitotoksik stresteki değişiklikleri

algılamak ve bunlara yanıt vermek için mükemmel bir şekilde konumlanmalarını sağlar. Bu nedenle, CGRP aracılığıyla uygulanan duyu sinirlerinin efferent işlevi, hipertansiyon ve kalp yetmezliğine yanıt olarak mevcut olan miyokardiyal yeniden şekillenme ve işlev bozukluğuna karşı koruyucu bir işlev sağlayabilir (18). Yapılan çalışmalar, α -CGRP'nin kalp yetmezliğine karşı kalpkoruyucu aktivitesini göstermiştir (20, 207). Kalp yetmezliği olan bireylerde yüksek plazma α -CGRP ve CGRP reseptörü seviyeleri gözlemlenmiştir. α -CGRP'nin akut intravenöz infüzyonu, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyak fonksiyonel parametreleri önemli ölçüde iyileştirdiği de görülmüştür. Dolaşımdaki α -CGRP seviyeleri kalp yetmezliğinin ilk ve orta evrelerinde yükselir, ancak kalp yetmezliği ilerledikçe önemli ölçüde seviyelerinin düştüğü görülmüştür. Ayrıca α -CGRP, izoprenaline bağlı bir kalp yetmezliği modelinde kardiyak hipertrofiye karşı koruma sağladığı da görülmüştür (207).

Akut miyokard enfarktüsünü takiben, insan plazması ve sinirlerinde artan immünoreaktif α -CGRP seviyeleri tespit edilmiştir (208). Miyokardiyal iskemi, sıçandan izole edilmiş kalplerde α -CGRP salınımında belirgin bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. α -CGRP'nin salınımı, protonlar, bradikinin ve prostaglandinler tarafından uyarılarak TRPV1 reseptörünün aktivasyonu ile indüklenir (209). Çalışmalar, α -CGRP'nin miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarını önemli ölçüde engellediğini göstermiştir (210). Yapılan başka bir çalışmada α -CGRP üretimi inhibe edilen farelerde iskemi/reperfüzyon hasarı oluşturulması sonrasında, kalplerinde kreatin kinaz ve MDA seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmalar, α -CGRP'nin inhibe edilmesinin, artan OS ve inflamasyon nedeniyle kalbi iskemi/reperfüzyon hasarına karşı daha savunmasız hale getirdiğini göstermektedir (18).

2.8.2. α -CGRP ve oksidatif stres

Oksidatif stres, trigeminal gangliyonda artan CGRP seviyelerini tetikler. Yapılan çalışmalarda OS'yi arttıran gliseril trinitratın infüzyonu; sıçan beynindeki trigeminal gangliyonlarda CGRP-immünopozitif hücrelerin sayısında önemli bir artışa neden olmuştur (17, 211). Ek olarak, yayılan depresyon OS üretir ve trigeminal gangliyonlarda CGRP protein ekspresyonunu indükler (212). *Ex vivo* trigeminal gangliyon çalışmaları, OS'teki artışın, CGRP geni ve peptid ekspresyonundaki artışla ilişkili olduğunu ve bir antioksidan ile tedavi edilerek inhibe edilebileceğini de göstermektedir (213).

TRP kanallarının; ROS tarafından aktive edildiği, OS'ye duyarlı olduğu, inflamatuvar yanıt üzerinde olumsuz etkisi ve CGRP salgılayabildiği bilinmektedir (214, 215). Yapılan çalışmalar ROS'un CGRP üretimini doğrudan arttırabileceği ve dolayısıyla immün tepkisini düzenleyebileceği görüşünü desteklemektedir (216). Yapılan başka bir çalışmada uzun süreli dibütil fitalata maruz kalma, astım benzeri semptomlara uyumlu olan semptomlar sonucu OS düzeylerinde önemli bir artışla sonuçlanmıştır ve devamında Melatonin ile tedavi yapılmıştır. Melatonin uygulamasında sadece OS ve CGRP düzeylerini değil, aynı zamanda astım semptomları da iyileştiği görülmüştür. Bu gözlemler, dibütil fitalatın, OS'nin aracılık ettiği CGRP ekspresyonunu artırarak astım benzeri patolojiyi şiddetlendirdiğini göstermektedir (217).

Bir glikoz/glikoz oksidaz sistemi tarafından indüklenen OS, kültürlenmiş vasküler düz kas hücrelerinin canlılığını doza bağlı olarak azaltmıştır. 0.2 IU/ml serbest radikal üreten karışıma maruz kalan hücrelerin %40'ında hücre ölümü indüklenmiştir. Yapılan analizler bu hücre kaybından apoptozun sorumlu olduğunu göstermiştir. Hücrelerin 108 M CGRP ile tedavisi, OS'nin zarar verici etkisini önemli ölçüde azaltmıştır. Hücre canlılığının; CGRP tedavisi olmayan grupta %60, CGRP ile tedavi edilen grupta ise %80 olduğu gösterilmiştir. Yapılan analizler CGRP'nin apoptoz yolunun başlamasını engellediğini göstermiştir (218).

Yapılan başka bir çalışmada tam uzunluktaki CGRP cDNA'sı (Lenti-CGRP) izole edildikten sonra Schwann hücrelerine transfekte edilmiştir. CGRP'nin lentivirüs aracılı aşırı ekspresyonunun; Schwann hücrelerinde yüksek glikozun toksisitesini azalttığı gösterilmiştir. Lenti-CGRP, yüksek glikoza maruz kalmış Schwann hücrelerindeki hücre canlılığını %49 oranında iyileştirmiş, ancak etki geçici bulunmuştur. Lenti-CGRP aracılı etki, süperoksit içeriğinin azalması, SOD seviyelerinin yükselmesi, MDA ve NOX1'in azalması ile ilişkilendirilmiştir. Bu, CGRP'nin aşırı ekspresyonunun Schwann hücrelerinde yüksek glikozdan kaynaklanan OS'e karşı koruma sağlayabileceğini göstermiştir. Yüksek glikoz ile uyarılan Schwann hücrelerinde aşırı ROS gösterildi (219). Ayrıca, CGRP'nin beyinde, kalpte ve pankreasta SOD ekspresyonunu desteklediği de gösterilmiştir (219, 220). Bu sonuçlar, yüksek glikozda, OS'nin inhibe edilmesinin, CGRP'nin faydalı etkisinin altında yatan olası bir mekanizma olduğunu göstermektedir (219) (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. CGRP'in shwann h relerinde oksidatif stres üzerine etkileri gösterilmiştir (219).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Grupların oluşturulması

Çalışmaya Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 16.12.2019 tarihli 19/07/06 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Yaş ortalamaları 49.94 ± 7.12 BMI 24.26 ± 2.71 olan 18 tam mesafeli master maraton koşucusu (MM grubu), yaş ortalaması 47.41 ± 5.47 BMI 26.75 ± 2.30 olan 22 hafif düzenli egzersiz yapan sporcu (HDE grubu) ve yaş ortalaması 45.39 ± 5.97 BMI 27.11 ± 2.72 olan 19 düzenli egzersiz yapmayan sedanter (kontrol grubu) olmak üzere toplam 59 erkek gönüllü katılımcı çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş yazılı onam formu alındı. Katılımcıların kilo, boy, yaş, spor yaşı, spor sıklığı, spor şiddeti, en son ne zaman spor yaptığı, uyku süresi, kırmızı et tüketimi, beyaz et tüketimi, yumurta tüketimi, meyve-sebze tüketimi, balık tüketimi, sıvı tüketimleri sorgulandı ve gruplar arasında farklılık olmamasına dikkat edildi. Ayrıca katılımcılar sigara kullanmayan ve kronik hastalığı olmayan gönüllüler arasından seçildi.

3.2. Bio İmpedans parametrelerinin ölçümü

Biospace Inbody 720 vücut analiz cihazı (United Kingdom) kullanılarak tüm katılımcıların; kilo, vücut kitle indeksi, hücre içi su, hücre dışı su, protein, mineral, osseöz, yağ, yağ oranı, iskelet kası, visceral yağ, bel/kalça oranı, sağ kol, sol kol, gövde, sağ bacak, sol bacak, obezite derecesi, kol çevresi (AC), kol kas çevresi (AMC), vücut hücre kütlesi (BCM), kemik mineral içeriği (BMC), boyun çevresi, karın çevresi, göğüs çevresi, kalça çevresi, bazal metabolizma hızı, sağ uyluk çevresi, sol uyluk çevresi, hücre dışı sıvı/tüm vücut sıvısı oranı (ECW/TBW) ve fitness skorları ölçüldü (Resim 3.1). Her segment için 6 farklı frekansta olmak üzere toplam 31 impedans değer ve her segment için 3 farklı frekansta olmak üzere toplam 15 frekans değer ölçülerek raporlandı (221).



Resim 3.1. Bio impedans cihazı ile vücut analizi.

3.3. Ekokardiyografi (EKO) ve Elektrokardiyogram (EKG) çekimi

EKG ve EKO kardiyovasküler hastalıkları tespit etmek için en etkili yöntemler olmaya devam etmektedir (222). Yüzey EKG'sinin detaylı değerlendirilmesi hekimlere önemli klinik bilgiler sağlamaktadır. Ayrıca, kardiyovasküler hastalık gelişmeden önce yüzey EKG'sinde birçok değişiklik görülebilir. Egzersiz stres testi sırasında özellikle gelişebilecek istenmeyen kardiyak olaylar (aritmi, senkop, ani kalp durması vb.) önlemek için EKO yapılması önerilir. Bu nedenle gönüllü katılımcılarda kardiyovasküler hastalıkları dışlamak için EKO ve EKG çekimleri uygulandı. Spor yapan bireylerde özellikle sol ventrikül hipertrofisi ve çıkış yolu obstrüksiyonu en başta gelen sebeplerindendir. Patolojik durum tespit edilirse egzersiz stres testi yapılması uygun görülmez.

3.4. Egzersiz stres testinin uygulaması ve VO_{2max} tayini

Egzersiz stres testi (EST) ve VO_{2max} ölçümleri bir döngü ergometresi (SanaBike450F, Ergosana GMBH, Bitz, Almanya) ve bir ergospirometre (Ergo 100 PFT Sistemi, Tıbbi Elektronik Yapı Ar-Ge, Brüksel, Belçika) ile gerçekleştirildi. EST'den önce tüm gönüllü katılımcılara 15 dk süresince ısınma hareketleri yaptırıldı. EST'nin uygulanmasında bisiklet pedalının yükü 50 W ile başlatıldı ve dk'da 25 W arttırılarak

egzersiz sürdürüldü (Resim 3.2). Egzersiz boyunca pedalların 60 rpm’de çevrilmesi sağlandı. Oksijen alımı her nefeste ölçüldü ve sistem her testten önce standartlaştırılmış gazlarla kalibre edildi. Denekler yorgunluk hissettiğinde veya pedalların dönme hızı 50 rpm’in altına düştüğünde EST sona erdirildi ve VO_{2max} değerleri kaydedildi (223, 224).



Resim 3.2. Katılımcılara egzersiz stres testi uygulaması ve VO_{2max} ölçümü.

3.5. Örneklerin Toplanması

Gönüllülerden 8 saatlik gece açlığı sonrasında venöz kan örnekleri alındı. EST öncesi hemogram değerleri ölçülmek için bir tüp venöz kan alınarak taze kanda tam kan ölçümleri yapıldı. Oksidatif stres ve diğer biyokimyasal parametrelerin düzeylerine bakılmak üzere EST öncesi, EST sonrasında ve EST 2 saat sonrası olmak üzere toplam üç kez venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri 1500(x)g de 10 dk santrifüj edildikten sonra serumları ayrılarak çalışma zamanına kadar -86 °C’lik derin dondurucuda saklandı.

3.6. Dinamik tiyol disülfid denge parametrelerinin tayini

Tiyoller, hücredeki herhangi bir OS durumunun gelişmesinde ve önlenmesinde kritik bir rolü olan, sülfidril (-Sh) grubu içeren ve merkaptanlar olarak bilinen organik bileşik sınıfıdır (225). Reaktif oksijen türlerini ve diğer serbest radikalleri enzimatik ve enzimatik olmayan mekanizmalar ile ortadan kaldırırlar. Aynı zamanda antioksidan savunma sisteminin önemli bir bileşenidir (226). Serum örneklerindeki Dinamik Tiyol Disülfid denge parametreleri, Erel ve Neselioğlu tarafından geliştirilmiş, otomatik ölçüm tekniği kullanılarak incelendi. Kısaca, serum nativ tiyol ve total tiyol seviyeleri Cobas c501 (Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana, ABD) kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. Bir disülfid bağının indirgenmesi iki farklı tiyol grubu oluşturduğundan, dinamik disülfid bağlarının düzeyi, toplam tiyol ile nativ tiyol arasındaki farkın yarısı olarak hesaplandı (225). Total tiyol, Nativ tiyol ve Disülfid sonuçları $\mu\text{mol/L}$ olarak ifade edildi. EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası disülfid/total tiyol, disülfid/nativ tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranları yüzde olarak hesaplandı (225, 227).

3.7. Oksidatif stres parametrelerinin tayini

3.7.1. Protein karbonil tayini (PC)

Protein karbonilasyonu, ROS'lar tarafından teşvik edilebilen bir tür protein oksidasyonudur. Genellikle, 2,4-dinitrofenilhidrazin (DNPH) ile hidrazonlar oluşturmak üzere reaksiyona girebilen reaktif ketonlar veya aldehitler oluşturan bir işlemi ifade eder. Diğer aa'lerin yanı sıra lizin, arjinin, prolin ve treonin kalıntılarının yan zincirlerinin "birincil protein karbonilasyonu" reaksiyonunda doğrudan oksidasyonu, DNPH ile saptanabilir protein ürünleri üretir (228). Bu çalışmadaki protein karbonil düzeyleri, DNPH reaksiyonu ile manuel olarak analiz edildi. Analiz, protein hidrazon oluşturmak için DNPH ile protein karbonil arasındaki reaksiyonun spektrofotometrik tespiti ile yapıldı. Karbonil içeriği nmol/mg protein olarak belirlendi. Toplam protein ölçümleri ise Thermo Scientific $\mu\text{Drop Plate}$ kullanılarak ölçüldü (229).

3.7.2. Malondialdehid Tayini (MDA)

ROS oldukça reaktiftir ve proteinler, DNA ve çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar) gibi lipidler dahil olmak üzere çeşitli biyomolekül sınıflarına yakın çevrelerine saldırır. PUFA araşidonik asit ROS'lar ile etkileşime girerek sonunda MDA, 4-hidroksi-2-nonenal (HNE) ve F2-izoprostanlar gibi diğer reaksiyon ürünlerini oluşturmak üzere peroksitlenir. ROS'un lipidlerle özel reaksiyonu genellikle "lipit peroksidasyonu" olarak

bilinir. MDA, HNE ve F2-izoprostanlar, OS'in, yani lipid peroksidasyonunun yaygın olarak kabul edilen biyobelirteçleridir (230). MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) reaktivitesi ile ölçümü, lipid peroksidasyonunu değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Serum MDA düzeyleri, Deaper ve Hadley'in geliştirmiş oldukları yöntem minör düzeyde modifiye edilerek ölçüldü. Serum ve doymuş bir TBA reaktifi çözeltisi, kaynar su banyosunda 15 dk boyunca pH 1.5'te ısıtıldı. Soğutulduktan sonra süpernatantın absorbansı 532 nm'de spektrofotometrik (Thermo Scientific Varioscan Lux, ABD) ölçüldü. MDA-TBA kompleksinin bu dalga boyundaki molar ekstinksiyon katsayısından ($1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) faydalanılarak, nmol/ ml cinsinden MDA konsantrasyonları hesaplandı (231).

3.7.3. Total antioksidan kapasite tayini (TAS)

Farklı oksidanların ve antioksidanların alınan örnekteki konsantrasyonları laboratuvarlarda tek tek ölçülebilir, ancak bu ölçümler maddi gideri yüksek, yorucu, zaman alıcı, karmaşık teknikler gerektirir ve toplam etkiyi vermeyebilir. Bu yüzden bir örneğin toplam oksidan ve toplam antioksidan kapasitelerinin ölçülmesi daha önemli olup birçok çalışmada total oksidan ve total antioksidan seviyelerine bakılmıştır (232, 233). TAS tayini Erel yöntemine göre bir mikro-plaka okuyucu (Varioscan Lux, Thermo Scientific, ABD) kullanılarak yapıldı. Bu yöntemde fenton reaksiyonunda, demir iyonu çözeltisi ile hidrojen peroksit çözeltisinin karıştırılmasıyla hidroksil radikali üretildi. Reaktif-1'de bulunan demir iyon çözeltisi, reaktif-2'de bulunan hidrojen peroksit çözeltisi ile karıştırıldı. Bu karışımda, hidroksil radikali tarafından üretilen kahverengi renkli dianisidinil radikal katyonu gibi radikaller oluşturuldu. Oluşan hidroksil radikalının başlattığı güçlü serbest radikal reaksiyonlarına karşı numunenin antioksidatif etkisi ölçüldü. Bu analiz Trolox ile kalibre edildi ve Trolox eşdeğeri (mmol Trolox Equiv/L) olarak ifade edildi (232).

3.7.4. Total oksidan kapasite tayini (TOS)

TOS tayini Erel yöntemine göre bir mikro-plaka okuyucu (Varioscan Lux, Thermo Scientific, ABD) kullanılarak yapıldı. Numunede bulunan oksidanlar, ferröz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyonuna oksitler. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri tarafından güçlendirilir. Ferrik iyon, asidik bir ortamda ksilenol orange ile renkli bir komplekse dönüştürülür. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan toplam

oksidan molekül miktarı ile ilişkilidir. Bu analiz H₂O₂ ile kalibre edildi ve H₂O₂ eşdeğeri (μmol H₂O₂ Equiv/L) olarak ifade edildi (233).

3.7.5. Oksidatif stres indeksi hesaplanması (OSİ)

Oksidatif stresin önemli bir göstergesi olan OSI'nin hesaplanması için öncelikle TOS ve TAS seviyeleri belirlendi. Daha sonra OS indeksi şu formüle göre hesaplandı: OSI (rasgele birimler) = TOS (μmol H₂O₂ eşdeğeri/L) /TAS (μmol Trolox eşdeğeri/L) × 100 (234).

3.7.6. 8-İsoprostan tayini

8-İsoprostan, siklooksijenazın etkisinden bağımsız olarak araşidonik asidin serbest radikal peroksidasyonu ile oluşturulan bir grup kararlı PGF₂ izomeri olan F₂-izoprostanlara ait en iyi karakterize edilen bileşiktir. Bu nedenle 8-izoprostan oksidatif hasarın patofizyolojisini araştırmak için ideal bir belirteç olarak kabul edilmiştir (235). Serum 8-izoprostan seviyeleri Elabscience marka Human 8-epi-PGF₂α (8-epi-Prostaglandin F₂ Alpha) ELİZA kiti (Lot No.7KJWW8D3BU, Houston, Teksas) kullanılarak ölçüldü. Ölçümler kitin içinden çıkan protokole uygun bir şekilde gerçekleştirildi. Özetle, önce kitin içerisinden çıkan 96 kuyucuklu mikrolakanın kuyucuklarına 50 μl örnek ve 50 μl standartlar eklendi, ardından üzerlerine 100 μl biyotinli antikor eklendi ve 45 dk 37 °C'de inkübe edildi. Daha sonra yıkama çözeltisi ile 3 kez yıkama işlemi uygulandı. Mikrolakanın tüm kuyucuklarına 100 μl HRP konjugatı eklenerek, 30 dk 37 °C'de inkübe edildi. Tekrar yıkama çözeltisi ile 5 defa yıkama işlemi yapıldı. Devamında yine mikrolakanın tüm kuyucuklarına 90 μl substrat eklenerek 15 dk 37 °C' de inkübe edildi. Son olarak kuyucuklara 50 μl stop solüsyonu eklenerek absorpsanlar 450 nm dalga boyunda spektrofotometre cihazı (Thermo Scientific Varioscan Lux, ABD) ile ölçüldü. Sonuçlar kit prosedürüne uygun olarak hesaplandı ve birimi pg/mL olarak ifade edildi.

3.7.7. İleri oksidasyon protein ürünleri (AOPP)

Hücre içi protein oksidasyonu, proteinin yanlış katlanmasından, protein agregasyonundan, ayrıca farklı insan hastalıklarına yol açan translasyon sonrası modifikasyonlardan sorumludur. Bu nedenle, protein oksidasyonu alanındaki araştırmalara öncülük etmek, yeni tedavilerin keşfi için faydalı olabilir (236). Serum AOPP düzeyleri BT LAB marka Human Advanced Oxidation Protein Products ELİZA

kiti (Cat No. E1266Hu, China) kullanılarak ölçüldü. Ölçümler kitin içinden çıkan protokole uygun bir şekilde gerçekleştirildi. Özetle, önce kitin içerisinden çıkan 96 kuyucuklu mikrolakanın kuyucuklarına 50 µl standartlar, 40 µl serum yüklendi ardından sadece serumların üzerine 10 µl biyotinli antikor eklendi. Daha sonra mikrolakanın tüm kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP konjugatı eklenerek 60 dk 37 °C de inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkandı. Sonra solüsyon A ve B substratları 50 µl mikrolakadaki tüm kuyucuklara eklenerek 10 dk 37 °C karanlıkta inkübe edildi. Son olarak 50 µl stop solüsyonu yine mikrolakadaki her kuyucuğa eklenerek reaksiyon durduruldu. AOPP düzeyini belirleyebilmek için 450 nm dalga boyunda absorbans değerleri spektrofotometre cihazında (Thermo Scientefic Varioscan Lux, ABD) ölçüldü. Sonuçlar kit prosedürüne uygun olarak hesaplandı ve birimi ng/mL olarak ifade edildi.

3.8. Biyokimyasal Parametreler

3.8.1. Kreatinin tayini

Bir kas hasarı parametresi olan kreatinin (237), rutin biyokimya analizöründe çalışıldı. Beckmann Coulter marka kit (lot: 2640, Ireland) kullanılarak Beckman Coulter AU5800 (US) cihazında yapıldı ve sonuçlar mg/dL olarak ifade edildi.

3.8.2. Glomerüler filtrasyon hızı hesaplanması (GFR)

MDRD formülü kullanılarak GFR hesaplandı. $GFR = 186 \times (SKr)^{-1.154} \times (Yaş)^{-0.203}$ formülü kullanılarak hesaplama yapıldı sonuçlar ml/dk/1,73m² olarak ifade edildi (238).

3.8.2. Laktat dehidrogenaz tayini (LDH)

Bir kas hasarı parametresi olan LDH (12), rutin biyokimya analizöründe çalışıldı. Beckmann Coulter marka kit (lot:2564, Ireland) kullanılarak Beckman Coulter AU5800 (US) cihazında yapıldı ve sonuçlar U/L olarak ifade edildi.

3.8.3. Miyogloblin tayini

Gönüllülerden alınan serumlardaki kas hasarını belirlemek için miyogloblin (12) düzeyi ölçüldü. Ölçümde Elabscience marka Human MYO ELİZA kiti (Lot No: PQR3KP52KF, Houston, Teksas) kullanıldı. Elisa kitin içerisinden çıkan 96 kuyucuklu mikrolakanın kuyucuklarına 100 µl serum ve standartlar eklenerek 90 dk 37 °C'de inkübe edildi. Devamında mikrolakadaki sıvı dökülerek mikrolakadaki tüm

kuyucuklara 100 µl biyotinli antikor/antijen eklendi ve 1 saat 37 °C’de inkübe edildi. Daha sonra yıkama çözeltisi ile 3 kez yıkandı. Devamında mikrolakadaki tüm kuyucuklara 100 µl HRP konjugatı eklendi ve 30 dk 37 °C’de inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tekrar yıkama çözeltisi ile 5 kez yıkandıktan sonra mikrolakadaki tüm kuyucuklara 90 µl substrat eklenerek 15 dk 37 °C’ de inkübe edildi. Son olarak 50 µl stop solüsyonu yine mikrolakadaki her kuyucuğa eklenerek reaksiyonlar durduruldu. Absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda spektrofotometre cihazında (Thermo Scientific Varioscan Lux, ABD) ölçüldü. Sonuçlar kit prosedürüne uygun olarak hesaplandı ve birimi ng/mL olarak ifade edildi.

3.8.4. N-terminal pro B-tipi natriüretik peptid Tayini (NTproBNP)

Bir kalp yetmezliği biyobelirteci olan NTproBNP (239), immünolojik yöntemle çalışıldı. RADIOMETER marka (lot:19126) kit kullanılarak Radiknet AQT 90 Flex (Danimarka) cihazında ölçüldü ve sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi.

3.8.5. Troponin-I tayini

Bir kalp kas hasarı biyobelirteci olan Troponin-I (240), immünolojik yöntemle çalışıldı. SIMENS Healthineers Atellica marka (lot:75394054) kit kullanılarak Siemens Atellica (German) cihazında yapıldı ve sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi.

3.8.6. α-Kalsitonin geni ile ilişkili peptid tayini (α-CGRP)

Serumlardaki kalsitonin geni ile ilişkili peptid (α-CGRP) düzeyini tayin edebilmek için Elabscience marka Human CGRP1 ELİZA kiti (Lot No. 48V1ANHJXY, Houston, Tekas) kullanıldı (206). Kitin içerisinde çıkan 96 kuyucuklu mikrolakanın kuyucuklarına 100 µl örnek ve standartlar eklendikten sonra 90 dk 37 °C’de inkübe edildi. Daha sonra mikrolakadaki sıvı dökülerek 100 µl biyotinlenmiş antikor/antijen eklenerek 1 saat 37 °C’de inkübe edildi. İnkübasyon sonrası mikrolaka yıkama çözeltisi ile 3 kez yıkandı ve mikrolakadaki tüm kuyucuklara 100 µl HRP konjugatı eklenerek 30 dk 37 °C’de inkübe edildi. Tekrar yıkama çözeltisi ile 5 kez yıkandıktan sonra mikrolakadaki tüm kuyucuklara 90 µl substrat eklenerek 15 dk 37 °C’ de inkübe edildi. Son olarak stop solüsyonu 50 µl mikrolakadaki her kuyucuğa eklenerek kuyucuklardaki reaksiyonlar durduruldu. Absorbans değerlerini ölçmek için 450 nm dalga boyunda spektrofotometre cihazında (Thermo Scientific Varioscan Lux, ABD)

okutma yapıldı. Sonuçlar kit prosedürüne uygun olarak hesaplandı ve birimi pg/mL olarak ifade edildi.

3.9. İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel hesaplamalar Statistical Package for the Social Sciences for Windows sürüm 25 yazılımı (SPSS ver. 25.0, IBM Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Dağılımın normalliğini test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, normal dağılım göstermeyenler veriler median (IQR) şeklinde yazıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin gruplar arası çoklu karşılaştırmalar için Kruskal Wallis-H Testi, grup içi ikili karşılaştırmalarında ise Bonferoni düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılan verilerdeki gruplar arası çoklu karşılaştırmalar için one way ANOVA kullanılırken grup içi ikili karşılaştırmalar için Tukey HSD testi kullanıldı. Zamana göre çoklu karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan veriler için Tekrarlı ölçümler varyans analizi bu verilerin grup içi karşılaştırmalarında LSD analizi, normal dağılıma uymayan zamana göre gruplar arası çoklu karşılaştırmalar için ise Friedman analizi ve bu verilerin grup içi karşılaştırmaları için Bonferoni düzeltmesi kullanıldı. CGRP'nin diğer biyokimyasal analizler ile korelasyonunda normal dağılım gösteren veriler için Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Spearman's rho analizleri yapıldı. Bütün analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik verilerin gruplar arası değerlendirilmesi

Gönüllülerin demografik verileri Tablo 4.1’de sunulmuştur. Çalışmanın popülasyonu 18 master maraton koşucusu (MM), 22 hafif düzenli egzersiz yapan sporcu (HDE) ve 19 düzenli spor yapmayan sedanter (kontrol) olmak üzere toplam 59 kişiden oluşmaktadır. Çalışmaya katılan tüm gönüllüler erkek ve yaşları 36-65 yaş arasındadır. MM, HDE ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Vücut kitle indeksi (BMI) ise MM grubunda HDE ve kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunurken ($p=0.01$; $p=0.04$; sırasıyla) HDE ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Yine MM grubunda VO_{2max} seviyeleri HDE ve kontrol gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.024$). Spor yaşı, HDE grubunda MM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekken spor sıklığı, MM grubunda HDE grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.02$; $p=0.001$; sırasıyla). Grupların uyku süreleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Demografik bilgilerin beslenme ile ilgili verilerine bakıldığında sıvı tüketimi MM grubunda HDE ve kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde düşük bulunurken ($p=0.03$; $p=0.015$; sırasıyla), HDE ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Sıvı tüketimi dışında beslenme ile ilgili verilerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.1. MM, HDE ve kontrol gruplarında demografik verilerin karşılaştırılması

Değişkenler	MM (n=18)	HDE (n=22)	Kontrol (n=19)	p
BMI (kg/m ²)	24,26 ± 2,71 ^{a,b}	26,75 ± 2,30	27,11 ± 2,72	0,002
Yaş (yıl)	49,94 ± 7,12	47,41 ± 5,47	45,39 ± 5,97	0,063
VO ₂ maks (l/min)	4,27 ± 1,05 ^{a,b}	2,83 ± 0,74	2,77 ± 0,72	<0,001
Spor yaşı (yıl)	14,17 ± 9,81 ^a	22,64 ± 13,71		0,034
Spor sıklığı (gün/hafta)	6,00 (1,00) ^a	4,00 (2,00)		<0,001
Spor şiddeti (sa/gün)	90,00 (45,00)	90,00 (30,00)		0,908
En son ne zaman spor yaptığı (gün)	1,00 (1,00)	1,00 (1,00)		0,068
Uyku süresi (sa/gün)	6,00 (2,25)	7,00 (2,00)	7,00 (1,25)	0,089
Kırmızı et tüketimi (gr/hafta)	3,00 (2,00) ^a	2,00 (1,00)	2,00 (1,50)	0,147
Beyaz et tüketimi (gr/hafta)	2,00 (2,25)	1,50 (1,00)	2,50 (3,00)	0,214
Yumurta tüketimi (gr/hafta)	5,00 (4,25)	5,50 (4,00)	4,00 (4,25)	0,893
Meyve-Sebze tüketimi (gr/hafta)	7,00 (3,00)	6,00 (4,00)	7,00 (0,00)	0,048
Balık tüketimi (gr/hafta)	0,50 (1,00)	0,00 (1,00)	0,50 (1,00)	0,424
Sıvı tüketimi (lt/gün)	2,00 (1,25) ^{a,b}	3,00 (1,13)	3,00 (1,13)	0,030

a=MM ile HDE arasında, b=MM ile kontrol arasında, c= HDE ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ifade etmektedir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (IQR) şeklinde ifade edildi. MM: Master Maraton Grubu HDE: Hafif Düzenli Egzersiz Grubu BMI: vücut kitle indeksi

4.2. Bio İmpedans verilerinin gruplar arası değerlendirilmesi

Bio İmpedans parametrelerinin gruplar arası istatistiksel analizi Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalara bakıldığında yağ ağırlığı ve yağ oranı MM grubunda HDE ve kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (Yağ ağırlığı için sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$; yağ oranı için sırasıyla, $p=0.001$, $p<0.001$). Fakat bu değerler HDE grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$; hepsi için). Viseral yağ genişliği de yine aynı şekilde MM grubunda HDE ve kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p=0.002$, $p<0.001$; sırasıyla). HDE grubunda ise kontrol grubuna kıyasla viseral yağ genişliği düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Verilerden kalça çevresi ve bel/kalça oranı MM grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p=0.010$, $p<0.001$; sırasıyla) fakat diğer gruplar arasında bu verilerde istatistiksel

olarak anlamlı bir farkı görülmedi ($p>0.05$; hepsi için). Bio impedansın diğer parametrelerinden ECW/TBW oranı, AC ve AMC ölçüleri MM grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.002$; sırasıyla). Boyun ve göğüs çevresi ise MM grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde ince bulundu ($p<0.001$, $p=0.001$; sırasıyla). Karın çevresine bakıldığında MM grubunda HDE ve kontrol gruplarına kıyasla anlamlı ölçüde ince bulundu ($p=0.005$, $p<0.001$; sırasıyla). Bio impedans ölçümlere dayanarak cihazın verdiği fitness skoru MM grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek çıkarken ($p=0.004$), HDE grubuna kıyasla yüksek olmasına rağmen anlamlılık bulunmadı ($p>0.05$). Son olarak obezite derecesi MM grubunda HDE ve kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük çıktı ($p=0.009$, $p=0.004$; sırasıyla).

Tablo 4.2. MM, HDE ve kontrol gruplarında EST öncesi bio impedans parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	MM (n=18)	HDE (n=22)	Kontrol (n=19)	p
Hücre İçi Su (lt)	27,50 (4,60)	27,35 (4,58)	28,30 (3,40)	0,761
Hücre Dışı Su (lt)	16,50 (3,20)	16,80 (2,77)	17,30 (2,80)	0,298
Protein (kg)	11,90 (1,95)	11,85 (1,97)	12,20 (1,50)	0,743
Mineral (kg)	3,99 (0,83)	3,93 (0,74)	4,06 (0,74)	0,877
Osseöz (gr/cm ²)	3,26 (0,72)	3,22 (0,61)	3,32 (0,65)	0,886
Yağ (kg)	12,04 ± 5,23 ^{a,b}	19,87 ± 5,92	20,92 ± 6,10	<0,001
Yağ oranı (%)	16,10 (7,70) ^{a,b}	22,75 (7,07)	24,80 (6,80)	<0,001
İskelet kas (kg)	33,90 (6,00)	33,65 (5,93)	34,90 (4,50)	0,768
Viseral yağ (cm)	68,90 (43,45) ^{a,b}	115,60 (45,35)	142,10 (55,60)	<0,001
Bel/Kalça Oranı	0,87 (0,05) ^a	0,91 (0,03)	0,93 (0,05)	<0,001
Sağ Kol (kg)	3,50 (0,58)	3,47 (0,65)	3,80 (0,56)	0,060
Sol Kol (kg)	3,49 (0,51)	3,46 (0,67)	3,74 (0,68)	0,081
Gövde (kg)	27,30 (2,95)	27,30 (2,95)	28,80 (3,30)	0,060
Sağ Bacak (kg)	8,52 (1,68)	9,11 (1,55)	9,55 (1,71)	0,462
Sol Bacak (kg)	9,41 ± 1,06	9,78 ± 1,24	9,88 ± 1,26	0,663
Obezite derecesi (%)	109,35 ± 12,75 ^{a,b}	121,05 ± 10,41	122,68 ± 12,44	0,002
AC (cm)	31,52 ± 2,42 ^{a,b}	31,81 ± 1,77	34,48 ± 2,47	<0,001
AMC (cm)	27,86 ± 1,53 ^b	28,90 ± 1,32	29,82 ± 2,05	0,002
BCM (kg)	39,50 (6,50)	39,20 (6,47)	40,50 (4,90)	0,777
BMC (kg)	3,26 (0,72)	3,22 (0,61)	3,32 (0,65)	0,886
Boyun (cm)	37,89 ± 1,74 ^{a,b}	39,65 ± 1,64	41,08 ± 2,18	<0,001
Karın (cm)	82,31 ± 6,91 ^{a,b}	89,75 ± 6,41	92,07 ± 7,44	<0,001
Göğüs (cm)	98,95 ± 4,87 ^{a,b}	103,10 ± 4,21	105,59 ± 6,12	=0,001
Kalça (cm)	93,50 (7,65) ^{a,b}	99,20 (6,13)	99,00 (5,60)	0,005
BMH (kcal)	1668,00 (230,00)	1664,00 (214,50)	1706,00 (179,00)	0,652
Sağ Uyluk Çevresi (cm)	51,80 (4,75)	55,35 (2,60)	54,40 (5,20)	0,255
Sol Uyluk Çevresi (cm)	51,90 (4,55)	55,05 (2,90)	54,00 (4,70)	0,202
ECW/TBW Oranı	0,37 (0,01) ^b	0,38 (0,01)	0,38 (0,01)	<0,001
Fitness Skoru	82,00 (4,50) ^{a,b}	79,00 (11,00)	75,00 (6,00)	0,003

a=MM ile HDE arasında, b=MM ile kontrol arasında, c= HDE ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ifade etmektedir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (IQR) şeklinde ifade edildi. MM: Master Maraton Grubu HDE: Hafif Düzenli Egzersiz Grubu BMI: vücut kitle indeksi. MM: Master maraton grubu HDE: Hafif

düzenli egzersiz grubu AC: kol çevresi, AMC: kol kas çevresi, BCM: vücut hücre kütlesi, BMC: kemik mineral içeriği, BMH: Bazal metabolizma hızı, ECW/TBW: hücre dışı sıvı/tüm vücut sıvısı.

4.3. Dinamik tiyol disülfid parametrelerinin gruplar arası değerlendirilmesi

Dinamik Tiyol Disülfid parametrelerinin gruplar arası istatistiksel analizi EST öncesi verileri Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Native tiyol ve total tiyol EST öncesi alınan kanlarda MM grubunda belirgin oranda yüksek çıkmasına rağmen; tüm grupların kıyaslanması sonucu $p>0.05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Disülfid konsantrasyonlarının kıyaslamasında ise MM grubunda HDE ile kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük görüldü ($p<0.001$: hepsi için). HDE grubu ile kontrol grubu arasında ise anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ölçülen Dinamik Tiyol Disülfid parametrelerinin oranlarından Disülfid/Nativ tiyol ve Disülfid/Total tiyol oranlarının MM grubunda HDE ile kontrol gruplarına kıyasla anlamlı düşüş bulundu ($p<0.001$; hepsi için). Fakat HDE ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Son olarak Nativ tiyol/Total tiyol oranı diğer oranların aksine MM grubunda HDE ve kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek görülürken ($p<0.001$; hepsi için). Yine HDE ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.3. MM, HDE ve kontrol gruplarında EST öncesi alınan numunelerde Tiyol Disülfid parametreleri ve oranlarının karşılaştırılması

Değişkenler	MM (n=18)	HDE (n=22)	Kontrol (n=19)	p
Nativ Tiyol ($\mu\text{mol/l}$)	372,64 $\pm$ 39,46	338,85 $\pm$ 55,44	330,79 $\pm$ 41,66	0,040
Total Tiyol ($\mu\text{mol/l}$)	400,18 $\pm$ 42,21	377,65 $\pm$ 59,04	370,28 $\pm$ 42,88	0,245
Disülfid ($\mu\text{mol/l}$)	13,77 $\pm$ 2,77 ^{a,b}	19,40 $\pm$ 3,48	19,75 $\pm$ 3,28	<0,001
Disülfid/Nativtiyol (%)	3,70 $\pm$ 0,70 ^{a,b}	5,82 $\pm$ 1,10	6,05 $\pm$ 1,21	<0,001
Disülfid/Totaltiyol (%)	3,44 $\pm$ 0,61 ^{a,b}	5,20 $\pm$ 88,20	5,38 $\pm$ 0,97	<0,001
NativTiyol/Totaltiyol (%)	93,12 $\pm$ 1,22 ^{a,b}	89,60 $\pm$ 1,76	89,25 $\pm$ 1,94	<0,001

a=MM ile HDE arasında, b=MM ile kontrol arasında, c= HDE ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ifade etmektedir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (IQR) şeklinde ifade edildi. MM: Master maraton grubu HDE: Hafif düzenli egzersiz grubu

Dinamik Tiyol Disülfid parametrelerin gruplar arası istatistiksel analizi EST sonrası verileri Tablo 4.4'te gösterilmiştir. EST sonrası alınan numunelerin gruplar arası istatistiksel analizinde native tiyol düzeyi MM grubunda HDE grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ($p=0.07$). MM ile kontrol arası ve HDE ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Total tiyol konsantrasyonlarına baktığımızda MM grubunda HDE grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlenirken ($p=0.043$); diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Disülfid konsantrasyonu ise nativ ve total tiyollerin tam tersi olarak MM grubunda HDE ve kontrol gruplarına kıyasla anlamlı bir düşme olduğu bulundu ($p<0.001$; hepsi için). HDE ile kontrol grupları arasında ise anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ölçülen Dinamik Tiyol Disülfid parametrelerinin oranlarından Disülfid/Nativ tiyol ve Disülfid/Total tiyol oranlarının MM grubunda HDE ile kontrol gruplarına kıyasla anlamlı düşme bulundu ($p<0.001$; hepsi için). Fakat HDE ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktur ($p>0.05$). Son olarak Nativ tiyol/Total tiyol oranı diğer oranların aksine MM grubunda HDE ile kontrol gruplarına kıyasla anlamlı ölçüde artış görülürken ($p<0.001$; hepsi için), HDE ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.4. MM, HDE ve kontrol gruplarında EST sonrası alınan numunelerde Tiyol Disülfid parametreleri ve oranlarının karşılaştırılması

Değişkenler	MM (n=18)	HDE (n=22)	Kontrol (n=19)	p
Nativ Tiyol ($\mu\text{mol/l}$)	438,79 $\pm$ 45,47 ^a	383,16 $\pm$ 66,57	396,57 $\pm$ 48,42	0,009
Total Tiyol ($\mu\text{mol/l}$)	470,12 $\pm$ 47,33 ^a	425,20 $\pm$ 67,75	443,17 $\pm$ 51,73	0,055
Disülfid ($\mu\text{mol/l}$)	15,66 $\pm$ 2,67 ^{a,b}	21,02 $\pm$ 3,31	23,30 $\pm$ 5,54	<0,001
Disülfid/Nativtiyol (%)	3,59 $\pm$ 0,59 ^{a,b}	5,65 $\pm$ 1,33	5,91 $\pm$ 1,47	<0,001
Disülfid/Totaltiyol (%)	3,31 (0,57) ^{a,b}	5,06 (1,49)	5,59 (1,24)	=0,001
NativTiyol/Totaltiyol (%)	93,39 (1,16) ^{a,b}	89,89 (2,98)	88,82 (2,49)	<0,001

a=MM ile HDE arasında, b=MM ile kontrol arasında, c= HDE ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ifade etmektedir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (IQR) şeklinde ifade edildi. MM: Master maraton grubu
HDE: Hafif düzenli egzersiz grubu

Dinamik Tiyo Disüfit parametrelerin gruplar arası istatistiksel analizi EST 2 saat sonrası verileri Tablo 4.5'te gösterilmiştir. EST 2 saat sonrası alınan numunelerin gruplar arası istatistiksel analizinde nativ tiyo düzeyi MM grubunda HDE grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p=0.027$); diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p>0.05$). Total tiyo konsantrasyonu kıyaslanmasında ise gruplar arası istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmadı ($p>0.05$). Disüfit konsantrasyonunun analizinde MM grubunda HDE ve kontrol gruplarına kıyasla anlamlı ölçüde düşme bulunurken ($p=0.027$, $p<0.001$; sırasıyla) HDE ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ölçülen Dinamik Tiyo Disüfit parametrelerinin oranlarından Disüfit/Nativ tiyo ve Disüfit/Total tiyo oranlarının MM grubunda HDE ile kontrol gruplara kıyasla anlamlı ölçüde düşüş bulundu ($p<0.001$). Fakat HDE ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p>0.05$). Son olarak Nativ tiyo/Total tiyo oranı diğer oranların aksine MM grubunda HDE ve kontrol grubun kıyasla anlamlı ölçüde artış görülürken ($p=0.001$, $p<0.001$; sırasıyla), HDE ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.5. MM, HDE ve kontrol gruplarında EST 2 saat sonrası alınan numunelerde Tiyo Disüfit parametreleri ve oranlarının karşılaştırılması

Değişkenler	MM (n=18)	HDE (n=22)	Kontrol (n=19)	p
Nativ Tiyo ($\mu\text{mol/l}$)	372,55 $\pm$ 46,38 ^a	330,62 $\pm$ 56,98	347,39 $\pm$ 43,27	0,036
Total Tiyo ($\mu\text{mol/l}$)	402,95 $\pm$ 46,87	366,72 $\pm$ 61,50	386,64 $\pm$ 45,45	0,096
Disüfit ($\mu\text{mol/l}$)	15,20 $\pm$ 2,68 ^{a,b}	18,05 $\pm$ 3,73	19,63 $\pm$ 3,55	=0,001
Disüfit/Nativtiyo (%)	4,14 $\pm$ 0,89 ^{a,b}	5,52 $\pm$ 0,98	5,70 $\pm$ 1,10	<0,001
Disüfit/Totaltiyo (%)	3,63 (0,94) ^{a,b}	4,74 (1,60)	4,82 (1,30)	<0,001
Nativ tiyo/Total tiyo (%)	92,74 (1,89) ^{a,b}	90,54 (3,20)	90,36 (2,59)	<0,001

a=MM ile HDE arasında, b=MM ile kontrol arasında, c= HDE ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ifade etmektedir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (IQR) şeklinde ifade edildi. MM: Master maraton grubu
HDE: Hafif düzenli egzersiz grubu

4.4. Oksidatif stres parametrelerinin gruplar arası değerlendirilmesi

Oksidatif stres parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında, EST öncesi alınan numunelerdeki istatistiksel analiz verileri Tablo 4.6’da gösterilmiştir. EST öncesi alınan örneklerde TAS, TOS, 8-izoprostan ve AOPP seviyelerinde gruplar arası kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). MDA seviyelerine baktığımızda MM grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü ($p=0.005$) fakat diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Yine aynı şekilde PC seviyeleri MM grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p=0.020$), ancak diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tablo 4.6. EST öncesi MM, HDE ve kontrol gruplarında oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	MM (n=18)	HDE (n=22)	Kontrol (n=19)	p
TAS (mmol/L)	1,49 ± 0,18	1,18 ± 0,18	1,26 ± 0,33	0,350
TOS (μmol/L)	8,05 (4,77)	5,07 (1,67)	6,24 (3,43)	0,833
OSİ (%)	1,77 (0,91)	2,03 (1,02)	1,68 (0,91)	0,493
8-İzoprostan (pg/mL)	139,74 ± 25,20	151,70 ± 13,66	203,93 ± 47,05	0,391
AOPP (ng/ml)	6,17 (8,56)	2,82 (10,50)	4,27 (17,05)	0,122
MDA (nmol/ml)	8,27 (2,57) ^a	17,24 (34,98)	9,05 (5,54)	0,007
PC (nm/mg)	7,18 (9,87) ^b	18,31 (15,97)	17,16 (32,83)	0,022

a=MM ile HDE arasında, b=MM ile kontrol arasında, c= HDE ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ifade etmektedir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (IQR) şeklinde ifade edildi. MM: Master maraton grubu HDE: Hafif düzenli egzersiz grubu TAS: Total antioksidan kapasite TOS: Total oksidan kapasite OSİ: Oksidatif stres indeksi AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri MDA: Malondialdehid PC: Protein karbonil

Oksidatif stres parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında, EST sonrası alınan numunelerdeki istatistiksel analiz verileri Tablo 4.7’de gösterilmiştir. EST sonrası alınan numunelerdeki TAS, TOS, 8-izoprostan, AOPP ve MDA parametrelerinde gruplar arası kıyaslama sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Fakat PC seviyeleri MM grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düştüğü ($p=0.012$) ancak diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tablo 4.7. EST sonrası MM, HDE ve kontrol gruplarında oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	MM (n=18)	HDE (n=22)	Kontrol (n=19)	p
TAS (mmol/L)	1,19 (0,20)	1,51 (0,36)	1,22 (0,18)	0,778
TOS (μmol/L)	6,93 ± 0,83	7,72 ± 4,93	7,25 ± 1,84	0,119
OSİ (%)	1,77 (0,63)	1,54 (0,79)	1,70 (0,90)	0,208
8-İzoprostan (pg/mL)	117,74 ± 18,23	179,64 ± 25,78	169,39 ± 68,65	0,945
AOPP (ng/ml)	7,61 (5,64)	3,93 (21,07)	5,56 (9,85)	0,354
MDA (nmol/ml)	10,45 (3,04)	10,22 (11,08)	9,20 (4,68)	0,404
PC (nm/mg)	25,64 (88,66) ^b	26,40 (21,59)	11,61 (10,49)	0,011

a=MM ile HDE arasında, b=MM ile kontrol arasında, c= HDE ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ifade etmektedir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (IQR) şeklinde ifade edildi. MM: Master maraton grubu HDE: Hafif düzenli egzersiz grubu TAS: Total Antioksidan Kapasite TOS: Total oksidan kapasite OSİ: Oksidatif stres indeksi AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri MDA: Malondialdehid PC: Protein karbonil

Oksidatif stres parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında, EST 2 saat sonrası alınan numunelerdeki istatistiksel analiz verileri Tablo 2.8’de gösterilmiştir. EST 2 saat sonrası alınan örneklerde gruplar arası istatistiksel analizde TOS, 8-izoprostan, AOPP ve PC seviyelerinde anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). TAS konsantrasyonu MM grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p=0.039$). MDA düzeyi ise HDE grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu ($p=0.005$).

Tablo 4.8. EST 2 saat sonrası MM, HDE ve kontrol gruplarında oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	MM (n=18)	HDE (n=22)	Kontrol (n=19)	p
TAS (mmol/L)	1,29 (0,18) ^b	1,46 (0,40)	1,47 (0,27)	0,031
TOS (μmol/L)	5,85 ± 1,09	6,35 ± 0,93	6,76 ± 2,91	0,052
OSİ (%)	2,25 (0,73)	1,93 (1,14)	2,21 (0,83)	0,805
8-İzoprostan (pg/mL)	142,51 ± 8,54	194,47 ± 43,63	181,00 ± 62,43	0,882
AOPP (ng/ml)	3,40 (5,26)	3,03 (16,41)	4,80 (3,05)	0,639
MDA (nmol/ml)	12,32 (6,71)	12,17 (11,27) ^c	8,42 (4,13)	0,007
PC (nm/mg)	16,14 (36,08)	9,26 (3,48)	12,30 (21,91)	0,246

a=MM ile HDE arasında, b=MM ile kontrol arasında, c= HDE ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ifade etmektedir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (IQR) şeklinde ifade edildi. MM: Master maraton grubu HDE: Hafif düzenli egzersiz grubu TAS: Total Antioksidan Kapasite TOS: Total oksidan kapasite OSİ: Oksidatif stres indeksi AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri MDA: Malondialdehid PC: Protein karbonil

4.5. Biyokimyasal parametrelerin gruplar arası değerlendirilmesi

Biyokimyasal parametrelerin gruplar arası istatistiksel analizlerinde EST öncesi verileri Tablo 4.9’da verilmiştir. CGRP, Miyogloblin ve NT proBNP seviyelerinde EST öncesi alınan numunelerde gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık görülmedi ($p>0.05$). LDH düzeyi MM grubunda HDE grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p<0.043$). Kreatinin düzeyine bakıldığında HDE grubunda MM grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunurken ($p=0.003$), diğer gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Troponin-I seviyesi kontrol grubunda HDE grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p=0.041$) MM ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). GFR ise MM grubunda HDE grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulunurken ($p=0.008$), diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.9. EST öncesi MM, HDE ve kontrol gruplarında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Değişkeler	MM (n=18)	HDE (n=22)	Kontrol (n=19)	p
CGRP (pg/mL)	87,70 ± 55,00	75,91 ± 35,81	147,19 ± 104,48	0,077
Miyogloblin (ng/mL)	51,87 ± 11,40	39,75 ± 4,75	40,93 ± 7,50	0,307
Kreatinin (mg/dL)	0,82 ± 0,09 ^a	0,90 ± 0,11	0,85 ± 0,11	0,003
LDH (U/L)	179,20 ± 41,00 ^a	195,50 ± 31,01	187,11 ± 34,38	0,054
NTproBNP (pg/mL)	50,60 (24,10)	47,80 (22,83)	23,70 (59,40)	0,599
Troponin-I (ng/mL)	0,01 (33,44)	0,001 (0,89) ^c	0,00 (0,00)	0,033
GFR (ml/dk/1,73m ²)	106,96 ± 13,79 ^a	96,31 ± 12,61	105,62 ± 16,70	0,007

a=MM ile HDE arasında, b=MM ile kontrol arasında, c= HDE ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ifade etmektedir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (IQR) şeklinde ifade edildi. MM: Master maraton grubu HDE: Hafif düzenli egzersiz grubu CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit, LDH: Laktat dehidrogenaz, NT proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit, GFR: Glomerül filtrasyon hızı

Biyokimyasal parametrelerin gruplar arası istatistiksel analizlerinde EST sonrası verileri Tablo 4.10'da verilmiştir. EST sonrası alınan örneklerdeki CGRP, miyogloblin, LDH, NT proBNP ve Troponin-I konsantrasyonları gruplar arası kıyaslandığında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Kreatinin düzeyi MM grubunda HDE grubuna kıyasla daha düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı çıkarken ($p=0.008$) diğer grupların kıyaslanmasında anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). GFR ise MM grubunda HDE grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken ($p=0.033$), diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.10. EST sonrası MM, HDE ve kontrol gruplarında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Değişkenler	MM (n=18)	HDE (n=22)	Kontrol (n=19)	p
CGRP (pg/mL)	143,50 (131,86)	104,18 (123,32)	109,05 (173,85)	0,294
Miyogloblin (ng/mL)	44,28 ± 8,45	39,93 ± 5,71	37,31 ± 9,67	0,101
Kreatinin (mg/dL)	0,87 ± 0,07 ^a	0,99 ± 0,13	0,91 ± 0,11	0,009
LDH (U/L)	199,00 ± 40,69	218,33 ± 31,65	206,44 ± 46,62	0,098
NTproBNP (pg/mL)	62,10 (27,45)	51,35 (34,45)	29,60 (69,90)	0,809
Troponin-I (ng/mL)	0,02 (39,66)	0,00 (0,85)	0,00 (0,01)	0,125
GFR (ml/dk/1,73m ²)	98,18 ± 8,16 ^a	86,57 ± 12,68	97,88 ± 13,73	0,023

a=MM ile HDE arasında, b=MM ile kontrol arasında, c= HDE ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ifade etmektedir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (IQR) şeklinde ifade edildi. MM: Master maraton grubu HDE: Hafif düzenli egzersiz grubu CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit, LDH: Laktat dehidrogenaz, NT proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit, GFR: Glomerül filtrasyon hızı

Biyokimyasal parametrelerin gruplar arası istatistiksel analizlerinde EST 2 saat sonrası verileri Tablo 4.11’de verilmiştir. EST 2 saat sonrası CGRP, miyogloblin, LDH, NT proBNP ve Troponin-I seviyeleri gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Kreatinin konsantrasyonu MM grubunda HDE grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunurken ($p=0.009$), diğer gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). GFR ise MM grubu HDE grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken ($p=0.031$), diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.11. EST 2 saat sonrası MM, HDE ve kontrol gruplarında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Değişkenler	MM (n=18)	HDE (n=22)	Kontrol (n=19)	p
CGRP (pg/mL)	107,75 (142,19)	69,08 (90,82)	70,90 (178,83)	0,626
Miyogloblin (ng/mL)	36,76 (14,33)	47,17 (6,97)	39,60 (16,96)	0,111
Kreatinin (mg/dL)	0,81 ± 0,08 ^a	0,89 ± 0,13	0,85 ± 0,11	0,012
LDH (U/L)	176,80 ± 38,61	192,00 ± 27,59	185,33 ± 38,97	0,244
NT proBNP (pg/mL)	52,70 (25,65)	52,10 (40,52)	32,80 (70,85)	0,650
Troponin-I (ng/mL)	0,01 (35,40)	0,00 (1,05)	0,00 (0,00)	0,167
GFR (ml/dk/1,73m ²)	107,32 ± 12,20 ^a	97,69 ± 14,86	106,22 ± 15,70	0,037

a=MM ile HDE arasında, b=MM ile kontrol arasında, c= HDE ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ifade etmektedir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (IQR) şeklinde ifade edildi. MM: Master maraton grubu HDE: Hafif düzenli egzersiz grubu CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit, LDH: Laktat dehidrogenaz, NT proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit, GFR: Glomerul filtrasyon hızı

4.6. EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerdeki verilerin değerlendirilmesi

4.6.1. MM grubunda EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerdeki verilerin değerlendirilmesi

MM grubunun EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerdeki karşılaştırma verileri Tablo 4.12’te verilmiştir. TAS, TOS, miyogloblin ve troponin-I düzeyleri; EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası alınan örnekler arasında anlamlı bir fark göstermedi ($p>0.05$). 8-izoprostan düzeyi ise EST sonrası alınan numunelerde EST öncesi ve EST 2 saat sonra alınan örneklerle göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p=0.027$, $p=0.037$; sırasıyla). AOPP düzeyi de EST 2 saat sonrası alınan örneklerde EST öncesi ve EST sonrası alınan örneklerle kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p=0.008$, $p=0.008$; sırasıyla). MDA seviyesine bakıldığında MM grubunda EST öncesi alınan numuneler de EST sonrası ve EST 2 saat sonrası alınan numunelerden daha düşükken sadece EST 2 saat sonra alınan numuneler ile aralarında anlamlı bir fark bulundu ($p=0.004$). PC düzeyinin EST öncesi alınan numunelerde EST sonrası alınan numuneler göre anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü ($p=0.017$). CGRP seviyesine bakıldığında EST sonrası alınan numunelerde EST öncesi alınan numunelere göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p=0.002$). NT

proBNP ise EST öncesi alınan numunelerde EST sonrası ve EST 2 saat sonrası alınan numunelere göre anlamlı ölçüde düştüğü görüldü ($p=0.048$, $p=0.009$; sırasıyla). Kreatinin düzeyinin kıyaslanmasında EST sonrası alınan numunelerde EST öncesi ve EST 2 saat sonrası alınan numunelere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış olduğu görüldü ($p=0.001$, $p<0.001$; sırasıyla). LDH seviyesinde yine kreatinin ile aynı şekilde EST sonrası alınan numunelerde EST öncesi ve EST 2 saat sonrası alınan numunelere göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$; sırasıyla). GFR ye baktığımızda kreatinin ve LDH'ya ters olarak EST sonrası alınan numunelerde EST öncesi ve EST 2 saat sonrası alınan numunelere kıyasla anlamlı ölçüde düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$, $p<0.001$; sırasıyla).

MM grubunda Dinamik Tiyol Disülfid Denge parametre ve oranlarının kıyaslamalarında nativ tiyol düzeyi EST sonrası alınan örneklerde EST öncesi ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerle kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek çıktığı görüldü ($p<0.001$; hepsi için). Yine aynı şekilde Total tiyol seviyesinde de EST sonrası alınan örneklerde EST öncesi ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerle göre anlamlı ölçüde artış olduğu görüldü ($p<0.001$, $p<0.001$; sırasıyla). Disülfid düzeyi EST öncesi alınan numunelerde EST sonrası ve EST 2 saat sonrası alınan örnekler ile kıyaslandığında anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü ($p=0.031$, $p=0.047$; sırasıyla). Dinamik Tiyol Disülfid Denge parametrelerinin oranlanması sonucu elde edilen Disülfid/Nativ tiyol, Disülfid/Total tiyol ve Nativ tiyol/Total tiyol verilerinin EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası karşılaştırılmaları sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.12. MM grubunda EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerdeki biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

Değişkenler	EST Öncesi	EST Sonrası	EST 2 Saat Sonrası	p
TAS (mmol/L)	1,43 (0,35)	1,19 (0,20)	1,29 (0,18)	0,062
TOS (μmol/L)	8,05 (4,77)	6,96 (1,45)	5,71 (1,99)	0,77
8-İzoprostan (pg/mL)	139,74 ± 25,20 ^a	117,74 ± 18,23 ^c	142,51 ± 8,54	0,057
AOPP (ng/ml)	6,17 (8,56) ^b	7,61 (5,64) ^c	3,40 (5,26)	0,002
MDA (nmol/ml)	8,27 (2,57) ^b	10,45 (3,04)	12,32 (6,71)	0,006
PC (nm/mg)	7,18 (9,87) ^a	25,64 (88,66)	16,14 (36,08)	0,020
CGRP (pg/mL)	64,27 (99,68) ^a	143,50 (131,86)	107,75 (142,19)	0,002
NTproBNP (pg/mL)	50,60 (24,10)	62,10 (27,45)	52,70 (25,65)	0,302
Troponin-I (ng/mL)	0,01 (33,44)	0,02 (39,66)	0,01 (35,40)	0,269
Miyogloblin (ng/mL)	47,19 (21,14)	43,06 (15,36)	36,76 (14,33)	0,211
Kreatinin (mg/dL)	0,82 ± 0,09 ^a	0,87 ± 0,07 ^c	0,81 ± 0,08	<0,001
LDH (U/L)	179,20 ± 41,00 ^a	199,00 ± 40,69 ^c	176,80 ± 38,61	<0,001
GFR (ml/dk/1,73m ²)	106,96 ± 13,79 ^a	98,18 ± 8,16 ^c	107,32 ± 12,20	<0,001
Nativ Tiyol (μmol/l)	372,64 ± 39,46 ^a	438,79 ± 45,47 ^c	372,55 ± 46,38	<0,001
Total Tiyol (μmol/l)	400,18 ± 42,21 ^a	470,12 ± 47,33 ^c	402,95 ± 46,87	<0,001
Disülfid (μmol/l)	13,77 ± 2,77 ^{a,b}	15,66 ± 2,67	15,20 ± 2,68	0,085
Disülfid/NativTiyol (%)	3,70 ± 0,70	3,59 ± 0,59	4,14 ± 0,89	0,083
Disülfid/TotalTiyol (%)	3,44 (1,00)	3,31 (,57)	3,63 (,94)	0,141
NativTiyol/Totaltiyol (%)	93,13 (2,00)	93,39 (1,16)	92,74 (1,89)	0,141

a= EST öncesi ile EST sonrası arasında, b=EST öncesi ile EST 2 saat sonra arasında, c= EST sonrası ile EST 2 saat sonrası arasında anlamlı fark olduğunu ifade etmektedir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama± standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (IQR) şeklinde ifade edildi. EST: Egzersiz stres testi, NT proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit, LDH: Laktat dehidrogenaz, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite, AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri, MDA: Malondialdehid, PC: Protein karbonil CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit

4.6.2. HDE grubu EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası verilerinin değerlendirilmesi

HDE grubunun EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası karşılaştırma verileri Tablo 4.13'te verilmiştir. TAS, TOS, 8-izoprostan, AOPP, MDA, miyogloblin, troponin-I ve NT proBNP düzeyleri; EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası alınan örnekler arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). PC

düzeyinin kıyaslamasında EST 2 saat sonrası alınan numunelerde EST sonrası alınan numunelere kıyasla anlamlı ölçüde düşük olduğu bulundu ($p=0.040$). EST öncesi alınan numunelerdeki CGRP düzeyi EST sonrası ve EST 2 saat sonrası alınan numunelere kıyasla anlamlı ölçüde düşük çıkarken EST sonrası alınan numunelerdeki CGRP düzeyi ise EST 2 saat sonrası alınan numunelere kıyasla anlamlı ölçüde yüksek çıktı ($p=0.034$; $p=0.017$ $p<0.001$; sırasıyla). Kreatinin düzeyi EST sonrası alınan örneklerde EST öncesi ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerle göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$; sırasıyla). LDH seviyesi de kreatininle aynı şekilde EST sonrası alınan örneklerde EST öncesi ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerle göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$; sırasıyla). GFR ise LDH ve kreatinine ters olarak EST sonrası alınan örneklerde EST öncesi ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerle göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulundu ($p<0.001$ ve $p=0.001$; sırasıyla).

HDE grubunda Dinamik Tiyol Disülfid Denge parametrelerinin ve oranlarının kıyaslamalarına bakıldığında nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyi EST öncesi alınan örneklerin EST sonrası alınan örneklerle kıyasla anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü (Nativ tiyol ve total tiyol için $p<0.001$, disülfid için $p=0.039$). Nativ tiyol, total tiyol ve disülfid seviyesi EST sonrası alınan örneklerde EST 2 saat sonrası alınan örneklerle kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulundu (Nativ tiyol ve total tiyol için $p<0.001$, disülfid için $p=0.003$). Nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri EST öncesi ve EST 2 saat sonrası alınan örnekler arasında kıyaslandığında ise anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Disülfid/Nativ tiyol, Disülfid/Total tiyol ve Nativ tiyol/Total tiyol oranlarına bakıldığında EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.13. HDE grubunda EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerdeki biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

Değişkenler	EST Öncesi	EST Sonrası	EST 2 Saat Sonrası	p
TAS (mmol/L)	1,17 (0,33)	1,51 (0,36)	1,46 (0,40)	0,287
TOS (μmol/L)	5,07 (1,67)	6,33 (6,74)	6,48 (1,43)	0,428
8-İzoprostan (pg/mL)	151,70 ± 13,66	179,64 ± 25,78	194,47 ± 43,63	0,254
AOPP (ng/ml)	2,82 (10,50)	3,93 (21,07)	3,03 (16,41)	0,565
MDA (nmol/ml)	17,24 (34,98)	10,22 (11,08)	12,17 (11,27)	0,311
PC (nm/mg)	18,31 (15,97)	26,40 (21,59) ^c	9,26 (3,48)	0,47
CGRP (pg/mL)	73,31 (65,64) ^{a,b}	143,50 (131,86) ^c	107,75 (142,19)	<0,001
NTproBNP (pg/mL)	47,80 (22,83)	51,35 (34,45)	52,10 (40,52)	0,022
Troponin-I (ng/mL)	0,001 (0,89)	0,00 (0,85)	0,00 (1,05)	0,727
Miyoglobin (ng/mL)	38,92 (7,68)	41,20 (9,71)	47,17 (6,97)	0,405
Kreatinin (mg/dL)	0,90 ± 0,11 ^a	0,99 ± 0,13 ^c	0,89 ± 0,13	<0,001
LDH (U/L)	195,50 ± 31,01 ^a	218,33 ± 31,65 ^c	192,00 ± 27,59	<0,001
GFR (ml/dk/1,73m ²)	96,31 ± 12,61 ^a	86,57 ± 12,68 ^c	97,69 ± 14,86	<0,001
Nativ Tiyol (μmol/l)	338,86 ± 55,44 ^a	383,16 ± 66,57 ^c	330,62 ± 56,98	<0,001
Total Tiyol (μmol/l)	377,65 ± 59,04 ^a	425,20 ± 67,75 ^c	366,72 ± 61,50	<0,001
Disülfid (μmol/l)	19,40 ± 3,48 ^a	21,02 ± 3,31 ^c	18,05 ± 3,73	0,007
Disülfid/NativTiyol (%)	5,82 ± 1,10	5,65 ± 1,33	5,52 ± 0,98	0,542
Disülfid/TotalTiyol (%)	3,44 (1,00)	5,06 (1,49)	4,74 (1,60)	0,727
NativTiyol/Totaltiyol (%)	93,13 (2,00)	89,89 (2,98)	90,54 (3,20)	0,727

a= EST öncesi ile EST sonrası arasında, b=EST öncesi ile EST 2 saat sonra arasında, c= EST sonrası ile EST 2 saat sonrası arasında anlamlı fark olduğunu ifade etmektedir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama± standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (IQR) şeklinde ifade edildi. EST: Egzersiz stres testi, FBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit, LDH: Laktat dehidrogenaz, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite, AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri, MDA: Malondialdehid, PC: Protein karbonil CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit

4.6.3. Kontrol grubu EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası verilerinin değerlendirilmesi

Kontrol grubunun EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası karşılaştırma verileri Tablo 4.14'te verilmiştir. TOS, 8-izoprostan, AOPP, MDA, PC, miyoglobin, troponin-I ve NT proBNP düzeyleri; EST öncesi, sonrası ve 2 saat sonrası alınan örnekler arasında anlamlı bir fark göstermedi ($p>0.05$). TAS konsantrasyonu EST 2 saat sonra alınan

numunelerde, EST öncesi ve EST sonrası alınan numunelere kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p=0.001$, $p=0.004$; sırasıyla). CGRP konsantrasyonuna bakıldığında EST 2 saat sonrası alınan örneklerde EST öncesi ve sonrası alınan örneklerle kıyasla anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p=0.006$, $p<0.001$; sırasıyla). Kreatinin düzeyi EST sonrası alınan örneklerde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde EST öncesi ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerle göre daha yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$; sırasıyla). LDH seviyeleri de kreatininle aynı şekilde EST sonrası alınan örneklerde EST öncesi ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerle göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$; sırasıyla). GFR ise LDH ve kreatinin aksine EST sonrası alınan örnekler EST öncesi ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerle kıyasla anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p<0.001$, $p=0.001$; sırasıyla).

Kontrol grubunda Dinamik Tiyol Disülfid Denge parametrelerinin ve oranlarının EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası kıyaslamalarına bakıldığında nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri EST öncesi alınan örneklerde EST sonrası alınan örneklerle kıyasla anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü (Nativ tiyol ve total tiyol için $p<0.001$, disülfid için $p=0.026$). Bu parametrelerin EST sonrası alınan örneklerde EST 2 saat sonrası alınan örneklerle kıyasla anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü (Nativ tiyol ve total tiyol için $p<0.001$, disülfid için $p=0.021$) fakat EST öncesi alınan numuneler ile EST 2 saat sonra alınan numuneler aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Disülfid/Nativ tiyol, Disülfid/Total tiyol ve Nativ tiyol/Total tiyol oranının EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası kıyaslamaları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.14. Kontrol grubunda EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası alınan örneklerdeki biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

Değişkenler	EST Öncesi	EST Sonrası	EST 2 Saat Sonrası	p
TAS (mmol/L)	1,19 (0,38) ^b	1,22 (0,18) ^c	1,47 (0,27)	<0,001
TOS (μmol/L)	6,24 (3,43)	6,89 (3,13)	6,00 (4,85)	0,949
8-İzoprostan (pg/mL)	203,93 ± 47,05	169,39 ± 68,65	181,00 ± 62,43	0,941
AOPP (ng/ml)	4,27 (17,05)	5,56 (9,85)	4,80 (3,05)	0,564
MDA (nmol/ml)	9,05 (5,54)	9,20 (4,68)	8,42 (4,13)	1,00
PC (nm/mg)	17,16 (32,83)	11,61 (10,49)	12,30 (21,91)	0,193
CGRP (pg/mL)	103,20 (186,11) ^a	109,05 (173,85) ^c	70,90 (178,83)	<0,001
NT proBNP (pg/mL)	23,70 (59,40)	29,60 (69,90)	32,80 (70,85)	0,055
Troponin-I (ng/mL)	0,00 (0,00)	0,00 (0,01)	0,00 (0,00)	0,111
Miyoglobin (ng/mL)	40,61 (12,86)	38,02 (10,21)	39,60 (16,96)	0,196
Kreatinin (mg/dL)	0,85 ± 0,11 ^a	0,91 ± 0,11 ^c	0,85 ± 0,11	<0,001
LDH (U/L)	187,11 ± 34,38 ^a	206,44 ± 46,62 ^c	185,33 ± 38,97	<0,001
GFR (ml/dk/1,73m ²)	105,62 ± 16,70 ^a	97,88 ± 13,73 ^c	106,22 ± 15,70	<0,001
Nativ Tiyol (μmol/l)	330,79 ± 41,65 ^a	396,57 ± 48,42 ^c	347,39 ± 43,27	<0,001
Total Tiyol (μmol/l)	370,28 ± 42,88 ^a	443,17 ± 51,73 ^c	386,64 ± 45,45	<0,001
Disülfit (μmol/l)	19,75 ± 3,28 ^a	23,30 ± 5,54 ^c	19,63 ± 3,55	0,012
Disülfit/NativTiyol (%)	6,05 ± 1,21	5,91 ± 1,47	5,70 ± 1,10	0,867
Disülfit/TotalTiyol (%)	5,34 (1,10)	5,59 (1,24)	4,82 (1,30)	0,504
NativTiyol/Totaltiyol (%)	89,33 (2,19)	88,82 (2,49)	90,36 (2,59)	0,504

a= EST öncesi ile EST sonrası arasında, b=EST öncesi ile EST 2 saat sonra arasında, c= EST sonrası ile EST 2 saat sonrası arasında anlamlı fark olduğunu ifade etmektedir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama± standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (IQR) şeklinde ifade edildi. EST: Egzersiz stres testi, NT proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit, LDH: Laktat dehidrogenaz, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite, AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri, MDA: Malondialdehid, PC: Protein karbonil CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit

4.7. α-CGRP düzeyinin diğer biyokimyasal parametreler ile ilişkisi

4.7.1. MM Grubunda α-CGRP düzeyinin diğer biyokimyasal parametreler ile ilişkisi

MM grubunda EST öncesi biyokimyasal parametreler ile α-CGRP düzeyi arasındaki ilişki düzeyleri arasındaki korelasyon analizi Tablo 4.15'te verilmiştir. Yapılan analiz

sonucunda EST öncesi alınan örneklerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.15. MM grubunda EST öncesi α -CGRP düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki.

Değişkenler	CGRP	
	EST öncesi	
	r / rho	p
NT proBNP	-0,266	0,286
Troponin-I	0,171	0,497
Miyogloblin	-0,36	0,888
Kreatinin	-0,105	0,722
LDH	0,075	0,767
GFR	0,151	0,608
TAS	0,050	0,849
TOS	-0,154	0,542
8-İzoprostan	-0,156	0,537
AOPP	0,108	0,669
MDA	0,139	0,636
PC	-0,064	0,829
Nativ Tiyo	0,344	0,162
Total Tiyo	0,341	0,166
Disülfit	0,149	0,554
Disülfit/NativTiyo	-0,015	0,952
Disülfit/TotalTiyo	-0,011	0,964
NativTiyo/Totaltiyo	0,010	0,969

EST: Egzersiz stres testi, NT proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit, LDH: Laktat dehidrogenaz, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite, AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri, MDA: Malondialdehid, PC: Protein karbonil CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit

MM grubunda EST sonrası biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyleri arasındaki korelasyon analizi Tablo 4.16’da verilmiştir. Yapılan analiz sonucunda EST öncesi alınan örneklerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.16. MM grubunda EST sonrası α -CGRP düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki.

Değişkenler	CGRP	
	EST sonrası	
	r / rho	p
NT proBNP	-0,099	0,696
Troponin-I	0,343	0,163
Miyoglobin	0,307	0,216
Kreatinin	-0,134	0,648
LDH	0,211	0,400
GFR	0,90	0,760
TAS	0,154	0,585
TOS	0,089	0,744
8-İzoprostan	-0,268	0,282
AOPP	0,038	0,880
MDA	-0,429	0,143
PC	0,531	0,075
Nativ Tiyo	0,252	0,313
Total Tiyo	0,239	0,339
Disüfit	-0,024	0,924
Disüfit/NativTiyo	-0,178	0,480
Disüfit/TotalTiyo	-0,041	0,871
NativTiyo/Totaltiyo	0,044	0,861

EST: Egzersiz stres testi, NT proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit, LDH: Laktat dehidrogenaz, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite, AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri, MDA: Malondialdehid, PC: Protein karbonil CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit

MM grubunda EST 2 saat sonrası biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyleri arasındaki korelasyon analizi Tablo 4.17’de verilmiştir. Yapılan analiz sonucunda EST öncesi alınan örneklerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.17. MM grubunda EST 2 saat sonrası α -CGRP düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki.

Değişkenler	CGRP	
	EST 2 saat sonrası	
	r / rho	p
NT proBNP	-0,103	0,684
Troponin-I	0,131	0,605
Miyogloblin	-0,032	0,900
Kreatinin	-0,190	0,498
LDH	0,271	0,277
GFR	0,119	0,673
TAS	0,422	0,092
TOS	-0,277	0,282
8-İzoprostan	-0,418	0,084
AOPP	-0,207	0,409
MDA	0,464	0,294
PC	-0,196	0,503
Nativ Tiyo	0,169	0,502
Total Tiyo	0,144	0,570
Disülfid	-0,209	0,405
Disülfid/NativTiyo	-0,254	0,310
Disülfid/TotalTiyo	-0,176	0,486
NativTiyo/Totaltiyo	0,162	0,521

EST: Egzersiz stres testi, NT proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit, LDH: Laktat dehidrogenaz, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite, AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri, MDA: Malondialdehid, PC: Protein karbonil CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit

4.7.2. HDE grubunda α -CGRP düzeyinin diğer biyokimyasal parametreler ile ilişkisi

HDE grubunun EST öncesi alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyi arasındaki korelasyon analizi Tablo 4.18’de verildi. Parametrelerden AOPP düzeyi ile EST öncesi α -CGRP düzeyi arasında istatistiksel anlamlılık bulundu ve bu anlamlılık negatif yöndedir ($\rho=-0.483$, $p=0.027$). Yapılan analiz sonucunda α -

CGRP ile başka bir biyokimyasal parametre arasında istatistiksel bir anlamlılık görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.18. HDE grubunun EST öncesi alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyleri arasındaki ilişki

Değişkenler	CGRP	
	EST öncesi	
	r / rho	p
NT proBNP	0,157	0,484
Troponin-I	0,070	0,756
Miyogloblin	-0,324	0,152
Kreatinin	0,094	0,678
LDH	-0,086	0,704
GFR	-0,068	0,765
TAS	0,371	0,089
TOS	0,316	0,152
8-İzoprostan	-0,289	0,204
AOPP	-0,483	0,027
MDA	0,479	0,162
PC	-0,135	0,549
Nativ Tiyol	0,317	0,151
Total Tiyol	0,320	0,146
Disülfid	0,196	0,383
Disülfid/NativTiyol	-0,186	0,408
Disülfid/TotalTiyol	-0,179	0,425
NativTiyol/Totaltiyol	179	0,425

EST: Egzersiz stres testi, NT proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit, LDH: Laktat dehidrogenaz, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite, AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri, MDA: Malondialdehid, PC: Protein karbonil CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit

HDE grubunun EST sonrası alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyi arasındaki korelasyon analizi Tablo 4.19’da verilmiştir. Yapılan analiz sonucunda α -CGRP ile biyokimyasal parametre arasında istatistiksel bir anlamlılık görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.19. HDE grubunun EST sonrası alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyi arasındaki ilişki

Değişkenler	CGRP	
	EST sonrası	
	r / rho	p
NT proBNP	0,339	0,133
Troponin-I	-0,282	0,215
Miyoglobin	-0,039	0,871
Kreatinin	-0,022	0,925
LDH	0,021	0,928
GFR	-0,039	0,868
TAS	-0,024	0,918
TOS	-0,175	0,449
8-İzoprostan	0,128	0,592
AOPP	0,154	0,516
MDA	-0,383	0,308
PC	-0,306	0,202
Nativ Tiylol	0,193	0,402
Total Tiylol	0,191	0,408
Disülfid	0,023	0,922
Disülfid/NativTiylol	-0,217	0,346
Disülfid/TotalTiylol	-0,069	0,767
NativTiylol/Totaltiylol	0,069	0,767

EST: Egzersiz stres testi, NT proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit, LDH: Laktat dehidrogenaz, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite, AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri, MDA: Malondialdehid, PC: Protein karbonil CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit

HDE grubunun EST 2 saat sonrası alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyi arasındaki korelasyon analizi Tablo 4.20’de verilmiştir. Yapılan analiz sonucunda α -CGRP ile biyokimyasal parametre arasında istatistiksel bir anlamlılık görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.20. HDE grubunun EST 2 saat sonrası alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyi arasındaki ilişki

Değişkenler	CGRP	
	EST 2 saat sonrası	
	r / rho	P
NT proBNP	0,412	0,071
Troponin-I	0,182	0,430
Miyogloblin	-0,047	0,845
Kreatinin	0,117	0,614
LDH	-0,046	0,842
GFR	-0,139	0,547
TAS	-0,078	0,743
TOS	-0,151	0,526
8-İzoprostan	-0,128	0,590
AOPP	0,128	0,591
MDA	-0,006	0,987
PC	-0,258	0,286
Nativ Tiyo	0,354	0,116
Total Tiyo	0,339	0,133
Disüfit	0,090	0,698
Disüfit/NativTiyo	-0,259	0,257
Disüfit/TotalTiyo	-0,318	0,161
NativTiyo/Totaltiyo	0,318	0,161

EST: Egzersiz stres testi, NT proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit, LDH: Laktat dehidrogenaz, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite, AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri, MDA: Malondialdehid, PC: Protein karbonil CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit

4.7.3. Kontrol grubunda α -CGRP düzeylerinin diğer biyokimyasal parametreler ile korelasyon analizi

Kontrol grubunda EST öncesi alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyi arasındaki korelasyon analizi Tablo 4.21’de verilmiştir. EST öncesi alınan numunelerdeki NT proBNP düzeyi ile α -CGRP düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel bir anlamlılık bulundu ($\rho=0.508$, $p=0.026$). Yapılan korelasyon sonucunda

EST öncesi alınan örneklerdeki miyogloblin düzeyi ile α -CGRP düzeyi arasında negatif yönde anlamlılık görüldü ($r=-0.475$, $p=0.040$).

Tablo 4.21. Kontrol grubunda EST öncesi alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyi arasındaki ilişki

Değişkenler	CGRP	
	EST öncesi	
	r / rho	p
NT proBNP	0,508	0,026
Troponin-I	-0,179	0,464
Miyogloblin	-0,475	0,040
Kreatinin	-0,315	0,188
LDH	0,122	0,648
GFR	0,247	0,308
TAS	0,032	0,897
TOS	-0,067	0,786
8-İzoprostan	0,168	0,492
AOPP	0,026	0,915
MDA	0,109	0,666
PC	-0,548	0,019
Nativ Tiyo	0,309	0,198
Total Tiyo	0,357	0,134
Disüfit	0,327	0,172
Disüfit/NativTiyo	0,070	0,775
Disüfit/TotalTiyo	0,074	0,764
NativTiyo/Totaltiyo	-0,072	0,768

EST: Egzersiz stres testi, NT proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit, LDH: Laktat dehidrogenaz, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite, AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri, MDA: Malondialdehid, PC: Protein karbonil CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit

Kontrol grubunda EST sonrası alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyi arasındaki korelasyon analizi Tablo 4.22’te verilmiştir. EST sonrası alınan örneklerdeki miyogloblin düzeyi α -CGRP düzeyi ile arasında negatif yönde ($r=-0.638$, $p=0.003$) istatistiksel bir anlamlılık bulundu.

Tablo 4.22. Kontrol grubunda EST sonrası alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyi arasındaki ilişki

Değişkenler	CGRP	
	EST sonrası	
	r / rho	p
NT proBNP	0,437	0,061
Troponin-I	0,133	0,586
Miyoglobin	-0,638	0,003
Kreatinin	-0,190	0,436
LDH	0,280	0,246
GFR	0,109	0,656
TAS	0,137	0,576
TOS	-0,008	0,973
8-İzoprostan	-0,104	0,673
AOPP	0,249	0,304
MDA	-0,296	0,219
PC	-0,154	0,528
Nativ Tiyol	0,425	0,070
Total Tiyol	0,348	0,144
Disülfit	-0,254	0,294
Disülfit/NativTiyol	-0,377	0,111
Disülfit/TotalTiyol	-0,442	0,058
NativTiyol/Totaltiyol	0,442	0,058

EST: Egzersiz stres testi, NT proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit, LDH: Laktat dehidrogenaz, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite, AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri, MDA: Malondialdehid, PC: Protein karbonil CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit

Kontrol grubunda EST 2 saat sonrası alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyi arasındaki korelasyon analizi Tablo 4.23'te verilmiştir. EST 2 saat sonrasında alınan örneklerdeki 8-izoprostan düzeyi ile α -CGRP düzeyi ile arasında pozitif yönde anlamlılık görüldü ($r=0.456$, $p=0.050$).

Tablo 4.23. Kontrol grubunda EST 2 saat sonrası alınan numunelerdeki biyokimyasal parametreler ile α -CGRP düzeyi arasındaki ilişki

Değişkenler	CGRP	
	EST 2 saat sonrası	
	r / rho	p
NT proBNP	0,413	0,078
Troponin-I	-0,089	0,717
Miyoglobin	-0,215	0,377
Kreatinin	-0,225	0,353
LDH	0,105	0,668
GFR	0,149	0,544
TAS	-0,045	0,856
TOS	-0,301	0,211
8-İzoprostan	0,456	0,050
AOPP	0,409	0,082
MDA	0,467	0,174
PC	-0,439	0,068
Nativ Tiyol	0,109	0,656
Total Tiyol	0,143	0,560
Disülfid	0,253	0,297
Disülfid/NativTiyol	0,173	0,480
Disülfid/TotalTiyol	0,134	0,584
NativTiyol/Totaltiyol	-0,134	0,584

EST: Egzersiz stres testi, NT proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit, LDH: Laktat dehidrogenaz, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, TAS: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan kapasite, AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri, MDA: Malondialdehid, PC: Protein karbonil CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptit

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Obezite ve fazla kilo; hipertansiyon, diyabetes mellitus, osteoartrit, obstrüktif uyku apnesi ve koroner arter hastalığı gibi çok çeşitli tıbbi durumlarla bağlantılıdır. Yağ miktarının ve visseral yağlanmanın fazla olması damar sertleşmesine sebebiyet vererek ateroskleroza da destekler (241). Düzenli yapılan egzersizlerin sonucunda vücuttaki yağ ağırlığı ve viseral yağ düzeyleri azaltılarak; aterosklerozun engellenmesi, yaşlanmanın geciktirilmesi uzun süreli dayanıklılık egzersizlerinin arteriyel vasküler sertlik üzerindeki olumlu etkileri de dahil olmak üzere vasküler sistemin yapısal adaptasyonlarını indüklediğine dair çalışmalar bulunmaktadır (242, 243). MM grubu, HDE grubu ve kontrol gruplarına uyguladığımız bio impedans sonucunda yağ, yağ oranı ve visseral yağ düzeyleri maraton koşucularında diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Bu bilgilere paralel olarak obezite derecesi MM grubunda en düşük bulunmuştur. Bio impedans verilerinin analizi sonucu hesaplanan fitness skoru MM grubunda diğer gruplara kıyasla en yüksek olduğu da gösterilmiştir. Bu bilgiler bize dayanıklılık egzersizi olan maraton koşusu yapan bireylerde yağ, yağ oranı ve visseral yağ düzeylerinin azaltılarak kardiyovasküler risk oluşumunun azaltıldığını göstermektedir.

Ağır dayanıklılık egzersizinin faydalı sağlık etkileri sağladığı görülmesine rağmen, kardiyopulmoner sisteme uygulanan baskı son derece yüksektir. Uzun süreli aşırı dayanıklılık egzersizleri, özellikle sayıları sürekli artan orta yaşlı amatör maraton koşucuları kohortunda, olumsuz fonksiyonel ve morfolojik kardiyak adaptasyonlara neden olabilir. Bu nedenle, aşırı yüksek dozlarda ve yoğunluklarda egzersiz yapan bu sporcular, kardiyovasküler komplikasyon riskinin potansiyel olarak arttığının farkında olmalıdır. Giderek popüler hale gelen maraton koşuları; “halk maratonu” şeklinde isimlendirilerek daha fazla kesime hitap ederek spor yapmayan bireylerin kontrolsüz olarak bu koşulara katıldıkları da görülmektedir. Yapılan çalışmalar ağır egzersizin ve akut egzersizin OS’i arttırdığını göstermektedir. Yoğun OS’in hücre inflamasyonuna ve apoptoza neden olarak; koroner arter hastalığı, ateroskleroz, periferik arter hastalığı, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler patofizyolojisinin temelini oluşturduğu da bilinmektedir (244). Biz bu çalışmada ağır dayanıklılık egzersizi yapan bireylerde ve hiç spor yapmayan bireylerde kardiyovasküler sistem hastalıkları üzerine

olumlu etkileri olan CGRP düzeyinin, egzersiz sonucu OS'ten kaynaklı oluşabilecek kardiyovasküler risk ile ilişkisini ortaya koyduk. Yaptığımız çalışma sonucunda akut egzersizin; bireylerdeki egzersiz geçmişine bakmaksızın serum α -CGRP ve OS düzeylerinde artışa neden olduğunu gördük. Akut egzersiz sonucu artan α -CGRP düzeylerinin; artan OS'in yıkıcı etkilerinden kalp ve vasküler sistemi koruduğunu düşünmekteyiz. Düzenli yoğun ve ağır egzersizin kronik düzeyde pozitif etkileri olduğu düşünülse de akut düzeyde daha fazla protein, lipid oksidasyonunun ve risk biyobelirteçlerinin arttığı görülmüştür. Ayrıca hiç spor yapmayan bireylerde akut egzersiz sonrası artan OS spor geçmişi olan bireylerden daha uzun süre dolaşımda etkin olduğu görülmüş ve bu durumda kontrolsüz egzersizinde OS'in yıkıcı etkilerini arttırabileceği düşünülmüştür. Bunların yanı sıra MM koşucularında α -CGRP düzeylerinin ve tiyol disülfid dengesinin tiyoller lehine kayması sonucunda oluşabilecek kardiyovasküler riskin engellendiği kanaatindeyiz.

Ağır egzersiz yapan bireylerde, düzenli orta şiddetli egzersiz yapan bireylere kıyasla daha fazla stres biyobelirteçleri görüldüğü için, daha fazla kardiyovasküler risk taşıdıkları söylenebilir. Gruplar arası α -CGRP düzeyleri hakkında anlamlı bir fark olmadığının görülmesi ise; bireylerdeki egzersiz geçmişleri ve yapılan egzersiz şiddeti; α -CGRP düzeyini değiştirmedigini göstermiştir. Akut egzersiz sonrasında ise; yoğun ağır egzersiz yapan bireylerde, düzenli orta şiddette egzersiz yapan bireylere kıyasla daha fazla risk biyobelirteçlerinin arttığı görülse de α -CGRP düzeylerinin de artması koruma mekanizmasının devreye girdiği düşünülerek egzersizden 2 saat sonra her iki grupta da risk biyobelirteçlerinin normal düzeylerine döndüğü görülmektedir. Bireylerin egzersiz geçmişleri, düzenli egzersiz yapıp yapmadıkları veya yapılan egzersizin şiddeti farketmeksizin akut egzersiz sonrası α -CGRP düzeyleri artarak oluşan OS'in zararlı etkilerinden kalp ve damarları korumaya yönelik hareket ettiği düşünülmektedir. Hiç spor yapmayan sedanter bireylerde ise akut egzersiz 2 saat sonrasında α -CGRP ve TAS düzeylerinin yüksek kalmaya devam ettiği görülmüştür. Spor geçmişi olmayan bireyler, akut egzersiz sonrası daha uzun süre OS'e maruz kaldığı için kardiyovasküler hastalıkların oluşma riskinin daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Bu durum bize egzersiz yoğun ve ağır olsa da önemli olan bu egzersizlerin düzenli yapılması gerektiği sonucuna ulaştırmıştır. TAS ile α -CGRP düzeyinin fazla olması, α -CGRP'nin akut egzersiz sonrası antioksidan gibi çalıştığının bir göstergesi olabilir. Aynı zamanda maraton koşucularında tiyol düzeylerinin artıp, disülfid düzeylerinin de ciddi oranda azalması dinamik tiyol disülfid dengesinin antioksidan savunma mekanizması olarak

çalıştığını göstermiştir. Ağır ve yoğun egzersiz ile düzensiz yapılan egzersizlerin kardiyovasküler risk ve OS parametrelerinde artışa neden olduğu görülse de artan α -CGRP düzeyi ve antioksidan savunma mekanizması olarak çalışan dinamik tiyol disülfid homeostazisi sayesinde bu risk parametrelerinin azaltılarak oluşabilecek kardiyovasküler patolojilerin önleniği düşüncesindeyiz.

5.1. Maraton koşucularında α -CGRP

Fiziksel egzersiz ve α -CGRP arasındaki ilk ilişki Wyon ve arkadaşları tarafından yaklaşık 21 yıl önce araştırılmıştır. Çalışmada bir hayvan modelinde, fiziksel egzersizin α -CGRP biyolojisi üzerindeki kısa ve uzun vadeli etkilerine bakılmıştır. Koşu bandında bir saatlik koşma sonrası idrar, beyin omurilik sıvısı ve kan serumlarında α -CGRP konsantrasyonunun önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (245). Parnow ve ark. dayanıklılık ve direnç eğitiminin α -CGRP üzerindeki etkisini araştırmış; sıçanların kas ve siyatik sinirlerindeki ekspresyonlarını incelemiştir. Her iki egzersiz formundan sonra, soleus ve tibialis anterior kaslarında α -CGRP ekspresyonlarının önemli ölçüde arttığı bulunmuştur (246). Daha sonraki bir çalışmada, aynı yazar ekibi Wistar sıçanlarının trigeminal sinirinde; dayanıklılık, direnç ve kuvvet antrenmanının α -CGRP düzeyi üzerine etkisini araştırmıştır. İlginç bir şekilde, trigeminal sinir gangliyonundaki α -CGRP seviyeleri, kuvvet antrenmanından sonra önemli ölçüde arttı, ancak hem dayanıklılık hem de direnç antrenmanından sonra artmadığı görülmüştür (247). Jonhagen ve ark. insanlarda yaptıkları çalışmada, akut eksantrik egzersize maruz kalan sekiz kişide kuadriseps kasının distal kısmının mikrodializi ile toplanan α -CGRP düzeyini ölçmüşlerdir. Tüm mikrodializ numunelerinde α -CGRP değerinin sürekli arttığı bulundu ve konsantrasyonun üç güne kadar da yüksek kaldığı görüldü (248). Tarperi ve ark. yaptığı başka bir çalışmada 48 amatör yarı maraton koşucularında, koşu sonrası α -CGRP seviyelerinde yükselme olduğunu gösterilmiştir (249). Yaptığımız çalışma bu çalışmaların sonuçları ile ele alındığında paralel sonuçlar gösterdiği; EST sonrası tüm gruplarda α -CGRP düzeylerinin yükseldiği görüldü. Bu artış 2 saat sonra MM ve kontrol grubunda normal düzeylere döndüğü görülürken, HDE grubunda EST öncesine göre hala anlamlı düzeyde yüksek kaldığı saptanmıştır. Bu durum akut egzersizin; bireylerdeki egzersiz geçmişine bakmaksızın serum α -CGRP düzeylerinde artışa neden olduğunun bir göstergesidir. Egzersizin kronik etkisini incelemek için EST öncesi alınan örneklerin gruplar arası kıyaslamalarına bakıldığında ise; HDE grubunda düşük, MM grubunda orta ve kontrol grubunda ise en yüksek α -CGRP düzeyleri

gözlenirken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum bize egzersiz geçmişini olan bireylerde dinlenme halindeyken α -CGRP düzeyinde herhangi bir farkın olmadığını göstermektedir. α -CGRP'nin akut egzersiz sonrası oluşabilecek risk parametrelerine karşı koruyucu bir etki göstermek için düzeylerinin arttığı sonucuna varılabilir.

5.2. Maraton koşucularında oksidatif stres

Fiziksel olarak aktif bir yaşam tarzının OS'i nasıl azalttığına dair bilimsel kanıtlar güçlüdür (250). Bu azalma, zayıflatılmış hücresel yaşlanmadan, artan insülin duyarlılığından, lipid profili düzenlemesinden ve endotelial disfonksiyonun azalmasından sorumlu mekanizmalardan biri olabilir (251-253). Aslında, OS durumunun genellikle sporcularda sedanter bireylere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, birkaç çalışma ayrıca, aerobik ve anaerobik egzersizin akut ve ağır egzersizin, serbest radikallerin aşırı üretimini ve dolayısıyla OS'te artışa neden olduğunu ileri sürmüştür (254). Bu etki egzersiz moduna, hacme, yoğunluğa, antrenman düzeyine, yaşa, cinsiyete veya beslenme durumuna göre değişiklik göstermektedir (102, 254, 255). Çalışmamızda gruplar arası OS parametrelerinin EST öncesi karşılaştırılmalarına bakıldığında; EST öncesi MM grubunda MDA ve PC düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür. Bu da bize diğer çalışmalarla paralel bir sonuç olan; düzenli egzersiz yapan bireylerde hiç spor yapmayan bireylere kıyasla daha düşük OS düzeyinin olduğunu gösterir. Düzenli egzersiz yapan bireylerde; lipid ile protein oksidasyonunu gösteren MDA ile PC düzeylerindeki azalış kronik düzeyde; hücresel yaşlanmayı geciktirme, endotelial disfonksiyonlarında azalma, lipid profili düzenlenmesi gibi koruyucu etkilerinin olabileceği söylenebilir. Ancak EST sonrası PC düzeyi MM grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve son olarak HDE grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farkın görülmemesi bize; akut egzersiz sonrası OS artışının, yoğun ve ağır egzersiz yapan bireylerde orta ve hafif egzersiz yapan bireylere göre daha fazla gelişebileceğini göstermiştir. Düzenli yoğun ve ağır egzersizin kronik düzeyde pozitif etkileri olduğu düşünülse de akut düzeyde OS düzeyindeki artış tehlikeli olabilir. Yoğun egzersiz yapan bireylerde akut egzersiz sonrası oluşan OS'in zararlı etkilerinden korunmak için egzersiz öncesi antioksidan takviyesi almaları önerilir. Son olarak, EST 2 saat sonrasında TAS kontrol grubunda MM grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda ise akut egzersizden 2 saat sonra hiç egzersiz yapmayan bireylerde ağır egzersiz yapan bireylere kıyasla OS'in

fazla olması; egzersizin ağır, orta ve hafif olması fark etmeksizin OS'ten korucu etkisinin olduğundan da söz edebiliriz.

MM grubu, HDE grubu ve kontrol grupları arasında EST öncesi, EST sonrası ve EST 2 saat sonrası α -CGRP düzeylerinde anlamlı fark görülmemesi; gruplar arasında artmış olan OS'in α -CGRP'yi etkilemediğini göstermektedir. Ancak her grupta akut egzersiz sonucunda α -CGRP düzeylerinin arttığı bulgusu, α -CGRP düzeyinin artışı bireylerde egzersiz geçmişine bağlı olmadığının bir göstergesidir. Ağır egzersiz, hafif egzersiz ve hiç egzersiz yapmayan bireylerde akut egzersiz sonucu α -CGRP ve OS düzeyinin arttığı görülmüş olmasına rağmen gruplar arasında kıyas edildiğinde α -CGRP düzeyinde bir fark görülmezken OS değerleri farklı çıkmıştır. Oksidatif stres, α -CGRP seviyelerini de artırır (256) olgusu göz önünde bulundurulursa ya oluşan OS'in seviyesi α -CGRP'yi etkileyebilecek boyutta olmadığı için ya da antioksidanlar ile bu OS'in dengelenmesi sonucu α -CGRP'nin artmadığı düşünüle bilinir. Bu konuda daha ayrıntılı araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Akut egzersizin OS'i arttırdığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bununla birlikte, düzenli egzersiz, hücreleri OS'in zararlı etkilerinden korumak ve vücudun artan ROS üretimi ile başa çıkmasını sağlamak için antioksidan kapasitede bazı arttırıcı değişikliklere yol açar (257). Fitnes grubu, sedanter grubu ve obez grupları üzerine yapılan başka bir çalışmada dinamik tiyol disülfid homeostazisi araştırılmıştır. Bunun sonucunda tiyol düzeyleri fitness grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Egzersizin akut etkisi sonucu oluşan OS'e karşı vücudun bir antioksidan tepkisi olarak toplam tiyol havuzunun genişlemesiyle sonuçlandığı gösterilmiştir. Bu, düzenli egzersizin dinamik tiyol-disülfid homeostazında uyarlamalara neden olduğunu göstermektedir. Çalışmanın sonuçları, daha yüksek toplam tiyol ve disülfid düzeylerinin, düzenli egzersiz yapan bireylerde tiyol-disülfid homeostazının bariz ayırt edici özellikleri olduğunu göstermektedir (258). Bu çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamız sonucunda akut egzersiz sonucu tüm gruplarda nativ tiyol düzeyinin arttığı disülfid düzeyinin ise düştüğü görüldü. Akut egzersiz sonucu oluşan OS'i dengelemek için geliştirilen dinamik diyol disülfid antioksidan mekanizmasının aktifleştığının bir göstergesi olmuştur. Gruplar arası kıyaslama yapıldığında EST öncesinde, EST sonrasında ve EST 2 saat sonrasındaki verilerin hepsi paralel ilerleyerek; Nativ tiyol düzeyi MM grubunda HDE grubuna kıyasla daha yüksek olduğu, Disülfid seviyesinin MM grubunda HDE ve kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu, Dilfit/Nativtiyol ve Disülfid/Totaltiyol oranlarının MM grubunda HDE ve kontrol gruplarına kıyasla daha

düşük olduğu ve son olarak Nativ tiyol/Total tiyol oranının MM grubunda HDE ile kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu görüldü. Bulguların hepsi birbirini destekler ve diğer çalışmalarla uyumlu olacak şekilde; yoğun ve ağır egzersiz yapan maraton koşucularında diğer gruplara kıyasla daha fazla oluşan OS'i önlemek için antioksidan savunma sistemini artırıcı dinamik tiyol-disülfid homeostazisine daha çok ihtiyaç duyduğunun bir göstergesi olmuştur. Bu yüzden maraton koşucularında daha düşük disülfid miktarına karşılık artan nativ tiyol düzeyleri görülmüştür. Maraton koşucularında Disülfid/Nativ tiyol ve Disülfid/Total tiyol oranlarının düşmesi ile Nativ tiyol/Total tiyol oranının artması da dinamik tiyol disülfid antioksidan sistemin maraton koşucularında diğer gruplara kıyasla daha aktif olduğunun bir göstergesidir.

Sonuç olarak; akut egzersiz bireyin egzersiz geçmişine bakmadan OS'e neden olur. Akut egzersiz sonucunda OS ile α -CGRP düzeyleri tüm gruplarda artış göstermiştir. Gruplar arası kıyaslama sonucunda ise; ağır ve yoğun egzersiz yapan bireylerde protein ve lipid oksidasyonu daha fazla düzeylerde görülmüş ve dinamik tiyol disülfid antioksidan sisteminin daha aktif kullanıldığı gösterilmiştir. Düzenli hafif ve orta şiddetli fiziksel egzersiz; vücut ağırlığı, kan basıncı, insülin duyarlılığı, lipid ve glikoz metabolizması, kalp fonksiyonu, endotel fonksiyon ve vücut yağ kompozisyonu gibi çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerini olumlu yönde etkilerken (2, 115, 116); ağır ve şiddetli egzersiz yapan maraton koşucularında diğer gruplara kıyasla daha fazla protein ve lipid oksidasyonunun görülmesi bu mekanizmaların tam tersi çalışmasına sebebiyet vererek çeşitli hastalık patofizyolojisine temel oluşturabileceği özellikle kardiyovasküler risk oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

5.3. Maraton koşucularında kardiyovasküler risk

Çok sayıda çalışma, bir maraton koşusu sırasında ve/veya sonrasında miyokard hasarını potansiyel olarak gösteren serolojik belirteçlerde klinik olarak anlamlı artışlar bildirmiştir (11-13). Bununla birlikte, son bulgular, yüksek kardiyak biyobelirteçlerin 24 saatlik bir süre içinde normal değerlere gerilediğini göstermiştir. Bu nedenle, bu biyobelirteçlerdeki artış olumsuz klinik sonuçlar olmaksızın kardiyak miyositlerdeki geçici ve geri dönüşümlü değişikliklerin bir sonucu olabilir (11, 259, 260). Bununla birlikte, miyokardiyal troponin ve NT proBNP salınımının karmaşıklığı dikkate alındığında, bu kardiyak biyobelirteçlerdeki artışların biyokimyasal mekanizmalarını aydınlatmak için daha ileri deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır. Biz de bu çalışmada maraton koşucularına EST uygulayarak EST öncesi, sonrası ve 2 saat sonrası alınan kan

örneklerinde; troponin-I ve NT proBNP gibi kardiyak hasarı gösteren biyobelirteçlerin değişimlerini inceledik. MM, HDE ve kontrol gruplarında EST öncesi, sonrası ve 2 saat sonrası troponin-I ve NT proBNP düzeylerinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu parametrelerin gruplar arası kıyaslamasına bakıldığında 8 saatlik açlık sonrası alınan örneklerdeki troponin-I düzeyinin kontrol grubunda en düşük olduğu görüldü. NT proBNP düzeyinde ise anlamlı farklılık görülmedi. EST uygulandıktan sonra ve 2 saat sonra alınan örneklerdeki troponin-I ve NT proBNP düzeylerinde fark gözlenmedi. Yapılan bir çalışmada Maraton ve ultra maraton arasında Borg ölçeğine göre algılanan egzersiz yoğunluğunda anlamlı bir fark olmamasına rağmen, maraton sırasında ortalama tempo önemli ölçüde daha yüksekti (261). Bu yüzden maraton ve ultra maraton ağır ve yoğun egzersiz olarak düşünülse de maratona kıyasla, ultra maraton koşan bireylerde daha yüksek troponin-I ve NT proBNP seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkiliydi. Bu sonuç; yaptığımız çalışma sonucunda maraton koşucularında Troponin-I ve NT proBNP'nin diğer gruplar ile farklılık göstermemesini açıklayabilir. Kardiyovasküler risk biyobelirteçlerinde yükselmenin olmamasının bir başka sebebi de; başka çalışmalarda maraton koşusu sonucu örnekler toplanırken, biz çalışmamızda bisiklet ergometresinde EST uyguladık. Her ne kadar EST yoğun ve stres verici bir uygulama olsa da vücudu 42 km koşacak kadar etkilememiş olmasından dolayı kardiyovasküler stres belirteçlerini çok değiştirmemiş olabilir. Maraton koşucularında risk parametrelerinin artmamasının başka bir nedeni değişen kardiyovasküler adaptasyonlar sonucu engellenmiş olabileceği de düşünülebilir. Uzun süreli dayanıklılık egzersizlerinin arteriyel vasküler sertlik üzerindeki olumlu etkiler de dahil olmak üzere vasküler sistemin faydalı fonksiyonel ve yapısal adaptasyonlarını indüklediğine dair yeterli kanıtlar mevcuttur (242, 243). Çünkü yüksek performanslı dayanıklılık sporcularıyla ilgili Green ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, dayanıklılık sporcularının arter duvar kalınlığında azalma ile genişlemiş arterlere sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Periferik direnç arterleri ile ilgili olarak, orta yaşlı dayanıklılık antrenmanlı sporcular, asetilkolin aracılı vazodilatasyonda iyileşme gösterdi ve bu da yazarlara göre atletik antrenmanın yaşlanmanın damar sistemi üzerindeki etkilerini geciktirebileceğini düşündürdü (262). Bu konudaki çok çelişkili verilerin olması, dayanıklılık egzersizi olarak kabul edilen maraton koşucularında gelişebilecek kardiyovasküler riskin oldukça tartışmalı bir konu olmaya devam edeceğini düşündürmektedir.

Yaptığımız çalışmada kas hasarını ve böbrek fonksiyon belirteçleri olan miyogloblin, kreatinin, LDH ve GFR düzeylerine de bakılmış gruplar kendi içerisinde ve birbirleri arasında kıyaslanma yapılmıştır. MM grubunda EST sonrası kreatinin ve LDH düzeylerinin arttığı, GFR'nin ise azaldığı görülmüştür. HDE ve kontrol gruplarında da MM grubu ile benzer sonuçlar görülmüştür. Grupların hepsinde EST 2 saat sonrası kreatinin, LDH ve GFR düzeylerinin normale döndüğü görülmüştür. Grupların birbirleri ile kıyaslanması sonucunda ise, LDH ve miyogloblin düzeylerinde gruplar arası fark gözlenmezken; EST öncesi, sonrası ve 2 saat sonrası olmak üzere tüm zaman dilimlerinde MM grubunda HDE grubuna kıyasla kreatinin düzeyi düşükken GFR daha yüksek bulundu. Yapılan başka bir çalışmada eğlence kulübünden toplanan 21 yaş üstü gönüllü bireylere kontrollü, kapalı ortamda koşu bandı ile 21 km'lik bir koşu tamamlatılarak egzersizin Troponin-T, NT-proBNP, kreatinin ve GFR üzerine etkilerini değerlendirilmiştir. Uygulanan egzersiz troponin-T, NT-proBNP, kreatinin de geri dönüşümlü artış ve GFR'de geri dönüşümlü azalmaya yol açtığı görülmüştür. Bu çalışmanın sonucu ile çalışmamızın sonucu orantılı olarak EST sonrası tüm gruplarda kreatinin düzeyinde artış, GFR ise azalış göstermiş ve 2 saat sonra normal düzeylere döndüğü görülmüştür (263). Dayanıklılık egzersizini takiben böbrek yetmezliğine ilişkin kanıtlar olmasına rağmen çalışmamızın sonucunda MM grubunda HDE grubuna kıyasla daha düşük kreatinin daha yüksek GFR olması bu görüşü çürütmektedir veya tam mesafeli maraton koşusunun ultra maraton koşuları gibi ağır ve yoğun egzersiz grubuna girmediğinin bir göstergesi de olabilir. Serum kreatininin; kreatinin metabolik bir ürünü olduğu bu nedenle iskelet kası boyutu ve aktivitesi nedeniyle bir dereceye kadar yükselebileceği bilinmektedir (264). Akut egzersiz sonrası kreatinin yükselmesi ve GFR'nin azalmasını bu bilgi açıklamaktadır. Gruplar arası kıyaslama sonucunda MM grubunda kreatinin HDE grubuna göre daha düşük olması, maraton koşucularında gelişen kronik adaptasyonların bir sonucu olabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan bir çalışma doğal α -CGRP'nin sürekli uygulamasının, aşırı basınç yüklenmesine bağlı kalp yetmezliğinde kardiyokoruyucu olup olmadığını ortaya koymaktı. Basınç aşırı yüklenmesine bağlı kalp yetmezliği geliştirilen farelere uzun süreli doğal α -CGRP uygulanmasının; olumsuz kardiyak yeniden şekillenmeyi ve işlev bozukluğunu önlediği, OS, apoptoz ve sol ventrikül fibroz artışını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Yine başka çalışmalarda α -CGRP agonist analogunun abdominal aort daralması olan kemirgenlere uygulanmasıyla da olumlu sonuçların alınması α -CGRP'nin kardiyovasküler korucu bir etkisinin olduğunu desteklemektedir (18). α -CGRP'nin

kardiyovasküler rolü; normal kardiyovasküler fonksiyonda, deneysel hipertansiyon, miyokart enfarktüsü, iskemik-reperfüzyon kalp hasarı ve kalp yetmezliği dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda da kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve bütün çalışmaların sonucunda α -CGRP'nin kardiyovasküler koruyucu etkisinin olduğunu desteklemiştir (19, 20, 207). Çalışmamızın sonucunda MM grubunda EST sonrası 8-izoprostan, AOPP, MDA, PC, kreatinin ve LDH seviyelerinde artış görülmüştür. Oksidatif stres ve kas hasarı biyobelirteçlerinin artışı egzersiz sonrası hücre bütünlüğünün bozulması, apoptoz ve inflamasyon gibi etkenleri beraberinde getirebileceği düşünülürken; α -CGRP düzeyinin de egzersiz sonrası artması bu risk biyobelirteçlerinin negatif etkilerini ortadan kaldırmaya yönelik hareket ettiğini düşündürmektedir. HDE grubunda EST sonrası OS parametrelerinden sadece PC düzeyinin artmış olması; MM grubunda daha fazla risk geliştiğinin göstergesi olmaktadır. Yine HDE grubunda da EST sonrası CGRP düzeyinin artması PC oluşum karşı bir koruma mekanizmasından kaynaklanmış olabilir. Kontrol grubunda da EST sonrası α -CGRP düzeyi artmıştır fakat EST 2 saat sonrası TAS düzeyi en yüksek seviyesini göstermiştir. Bu durumda hiç spor yapmayan bireylerin akut egzersiz sonrası OS'e daha uzun süre maruz kaldıklarını göstermektedir. Çalışmamızda gruplar arası kıyaslama yaptığımız zaman EST öncesinde MM grubunda HDE grubuna kıyasla daha fazla troponin-I ve MDA düzeylerinin olduğu görülmüştür. Bu durum ağır egzersiz yapan bireylerde risk biyobelirteçlerinin daha fazla olmasından dolayı daha fazla kardiyovasküler risk taşıdıklarını göstermektedir.

Sonuç olarak, ağır egzersiz yapan bireylerde düzenli orta şiddetli egzersiz yapan bireylere kıyasla daha fazla stres biyobelirteçleri görüldüğü için, daha fazla kardiyovasküler risk taşıdıkları söylenebilir. Gruplar arası α -CGRP düzeyleri hakkında anlamlı bir fark olmadığının görülmesi; bireylerdeki egzersiz geçmişleri ve yapılan egzersiz şiddetinin; α -CGRP düzeyini değiştirmediğini göstermiştir. Akut egzersiz sonrasında ise; yoğun ağır egzersiz yapan bireylerde, düzenli orta şiddette egzersiz yapan bireylere kıyasla daha fazla risk biyobelirteçlerinin arttığı görülse de α -CGRP düzeylerinin artması koruma mekanizmasını devreye soktuğu düşünülerek egzersizden 2 saat sonra her iki grupta da risk biyobelirteçlerinin normal düzeylerine döndüğü görülmektedir. Bireylerin egzersiz geçmişleri, düzenli egzersiz yapıp yapmadıkları veya yapılan egzersizin şiddeti farketmeksizin akut egzersiz sonrası α -CGRP düzeyleri artarak oluşan OS'in zararlı etkilerinden kalp ve vasküler sistemi korumaya yönelik hareket ettiği düşünülmektedir. Hiç spor yapmayan sedanter bireylerde ise akut egzersiz

sonrası α -CGRP düzeyi artmış olsa da egzersizden 2 saat sonrasında TAS ve α -CGRP düzeylerinin yüksek kalması daha fazla OS'e maruz kaldığı için kardiyovasküler hastalıkların oluşma riskinin daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Egzersiz yoğun ve ağır olsa da önemli olan bu egzersizlerin düzenli yapılmasıdır. TAS düzeyinin yüksek kalmasına bağlı olarak α -CGRP düzeyinin de yüksek kalması; OS'in kalp ve vasküler sisteme verebileceği yıkıcı etkilerden korunmak için α -CGRP düzeylerini arttırmış olabileceği kanaatindeyiz. Bu durumda α -CGRP'nin dolaşımında antioksidan rolü hakkında daha fazla çalışmalar yapılarak aydınlatılması gerekmektedir.

α -CGRP düzeyleri ile biyokimyasal risk biyobelirteçleri arasında yapılan korelasyon analizleri sonucunda EST öncesi, sonrası ve 2 saat sonrası MM grubunda ve HDE grubunda bir anlamlılık saptanmamıştır. EST öncesi kontrol grubunda NTproBNP ile α -CGRP arasında pozitif, Miyogloblin ile α -CGRP arasında negatif, PC ile α -CGRP arasında negatif korelasyon olduğu görüldü. Bu durum bize NTproBNP düzeyi artarken α -CGRP düzeyinin de arttığını gösterir. Aynı zamanda α -CGRP artarken PC ile Miyogloblin düzeylerinin azaldığını göstermektedir. Spor geçmiş olan bireylerde kronik durumda rutin bir denge varken spor geçmişi olmayan bireylerin rutin hayatlarında biyokimyasal risk biyobelirteçleri arasında sürekli bir dalgalanmaların olduğu görülmektedir. Bunun sonucunda egzersizin kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etkisi yorumlanabilir. Ayrıca kardiyovasküler risk parametresi olarak bilinen NTproBNP ile α -CGRP'nin pozitif korelasyonunun olması NTproBNP'nin α -CGRP indükleyicisi olarak kabul edilmesini destekleyebilir. Kas hasarı parametrelerinden Miyogloblin ve OS parametrelerinden PC ile negatif korelasyonunun olması ise α -CGRP düzeyi arttıkça bu parametreleri azalttığı, bu parametrelerin vücuda verebileceği hasar karşısında; α -CGRP'nin antioksidan savunma sistemi gibi çalışmasına yönelik hareket ettiği düşünülebilir. EST sonrasında ise Miyogloblin ile α -CGRP arasında negatif korelasyon görüldü. Bir önceki durum ile paralel düşünülerek akut egzersiz sonrasında oluşan kas hasarı parametrelerini azaltmak için α -CGRP düzeyinin arttığı düşünülebilir. Egzersizden 2 saat geçmiş olmasına rağmen protein oksidasyon ürünü olan PC ile α -CGRP arasında negatif korelasyon görülmesi α -CGRP'nin akut egzersiz sonrası oluşan OS'i uzun süre azaltmaya çalıştığının bir göstergesidir. Yapılan birçok çalışma ile paralel şekilde egzersizin kardiyovasküler sistem üzerine yapıcı ve olumlu sonuçlarını α -CGRP'nin antioksidan savunma sistemi gibi çalışması üzerinden yaptığı bizim çalışmamızla da desteklenmiştir. Risk parametreleri ile α -CGRP arasında denge spor geçmişi olan bireyler arasında net bir şekilde görülürken spor geçmişi olmayan

bireyler arasında gerek egzersiz öncesi gerekse egzersiz sonrası devam etmektedir. Çünkü egzersizin α -CGRP üzerinden kalp ve damarları OS'ten koruma mekanizması egzersiz geçmişli olan bireylerde daha kolaylaşmaktadır. Yaptığımız çalışma α -CGRP'nin antioksidan olarak koruyucu mekanizmasının hangi egzersizin hangi şiddetle yapıldığından ziyade sürekli ve düzenli olduğu zaman aktif olduğunu da göstermektedir. Tiyol-disülfid homeostazındaki bir sapma, bazı patofizyolojik oluşumların ilerlemesinde bir biyobelirteç olarak önemli bir rol oynayabilir. Tiyol-disülfid homeostazındaki bir bozulmanın, akut miyokard enfarktüsü için öngörücü bir biyobelirteç olabileceği ortaya çıkmıştır (265). Ayrıca plazma sistein/glutasyon (Cys/GSH) düzeyi kardiyovasküler hastalıklarda ölüm riski ile pozitif ilişkilidir (266). Ayrıca, tiyol-disülfid homeostazındaki bir düzensizliğin Alzheimer hastalığı, parkinsonizm, romatoid artrit, böbrek hastalıkları ve diabetes mellitus gibi bazı hastalıkların patofizyolojik ilerlemesi ile ilişkili olduğu da tahmin edilmektedir (267). Yaptığımız çalışma sonucunda MM, HDE ve kontrol gruplarının tümünde akut egzersiz sonrası nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeylerinin arttığı görülmüştür. Fakat yüzde oranlar değişmemiştir. Bu durum bize akut egzersiz durumunda bireylerde dinamik tiyol disülfid homeostazisinin dengede olduğunu; disülfid düzeyinin artışı, tiyol düzeylerini arttırarak dengede tuttuğunu göstermektedir. Ancak gruplar arasında kıyas yapıldığında; EST öncesi MM grubunda diğer gruplara kıyasla nativ tiyolün yüksek, disülfid düzeylerinin düşük bunun sonucunda oranların tiyoller lehine artışı görülmüştür. Ağır ve şiddetli egzersiz yapan bireylerde gelişebilecek kardiyovasküler riskin bu kişilerde dinamik tiyol disülfid homeostazisini alternatif antioksidan savunma sistemi ile dengelendiğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Yapılan çalışmalar sonucunda; yüksek kan akışına bağlı maraton koşusu gibi yoğun dayanıklılık egzersiz tarafından indüklenen inflamatuvar sitokinler ve vasküler OS'teki artışın kardiyovasküler hastalıkların temelini oluşturabileceği görülmüştür (268, 269). Biz de yaptığımız çalışmanın sonucunda ağır ve yoğun egzersizin kardiyovasküler risk ve OS parametrelerinde artışa neden olduğu görülse de artan α -CGRP düzeyi ve antioksidan savunma mekanizması olarak kullanılan dinamik tiyol disülfid homeostazisi sayesinde yoğun OS'in ve risk parametrelerinin azaltılarak oluşabilecek hücre inflamasyonu ve apoptozu durdurur. Oluşabilecek inflamasyon ve apoptozun durdurulması ile koroner arter hastalığı, ateroskleroz, periferik arter hastalığı, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler patolojilerin önlenmesi de düşünülmektedir.

5.4. Kısıtlılıklar

Çalışmamızın sonucunda VO_{2max} düzeylerine bakılmış ve sonucunda MM grubu diğer gruplardan daha yüksek dayanıklılık gösterdiği görülse de HDE ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Gönüllülerin çalışma koşulları incelendiğinde kontrol grubundaki bireylerin vücut dayanıklılığı gerektiren mesleklerde çalıştıkları görülmüştür. Mesleki çalışma şartları sonucunda kontrol grubunun dayanıklılığının arttığı düşünüldüğü için HDE grubu ile yakın sonuçların çıkması olası bulunmuştur. Daha sonra yapılacak çalışmalarda gönüllülerin meslekleri de değerlendirilerek çalışmaya dahil edilme kriterleri oluşturulması çalışmanın sonuçlarının daha sağlıklı olmasını sağlayacağı düşünülmektedir.

Çalışma MM grubuna EST uygulanarak sonuçlar incelenmiştir. Devamında bu gruptaki gönüllülerin tam mesafeli maraton koşusu yaptıktan sonra da kan örnekleri alınarak biyobelirteçlerin karşılaştırılması bize maraton koşucu sonrası oluşabilecek kardiyovasküler risk biyobelirteçleri hakkında daha fazla bilgi verebileceğini düşünmekteyiz. Yapacağımız ileriki çalışmalarda uzun mesafe koşu sonucu bu parametrelerin değişiklikleri incelenecektir.

Yaptığımız çalışmada akut egzersiz sonucu OS ve α -CGRP düzeylerinin arttığı görülmüştür. Baktığımız OS ve antioksidan parametreler ile α -CGRP'nin bir korelasyonu görülmemiştir. Çalışmanın devamında farklı parametreler çalışarak α -CGRP'nin ilişkisi olduğu parametreler daha net bir şekilde ortaya koyulabilir. Özellikle antioksidan ve vazodilatör etkisi ile kardiyovasküler sistemde önemli rol oynayan nitrik oksit (NO) düzeyine de bakılarak egzersiz sonucu NO ile α -CGRP'nin de ilişkisi ortaya koyulabilir.

Ağır dayanıklılık egzersizlerinin yararlı sağlık etkilerinde artış sağladığına dair kanıtlar olmasına rağmen, kardiyopulmoner sisteme uygulanan baskı son derece yüksektir. Uzun süreli yoğun egzersizlerin, özellikle sürekli büyüyen orta yaşlı amatör koşucular kohortunda, olumsuz fonksiyonel ve morfolojik kardiyak adaptasyonlara neden olabilir. Bu nedenle, yüksek yoğunluklarda egzersiz yapan bu sporcular, kardiyovasküler komplikasyon riskinin potansiyel olarak arttığının farkında olmalıdır. Yoğun ve uzun süreli tam mesafeli bir maraton koşmak, özellikle orta yaşlı ve yaşlı sporcular için klinik önemi belirsiz olan ve tartışmalı bir konu olan yüksek kardiyovasküler zorlanma ile sonuçlanmaktadır. Bununla birlikte, düzensiz yapılan egzersizler sonucunda da vücut daha fazla OS'e maruz kalarak kardiyovasküler komplikasyon risklerinin olabileceğini düşünmekteyiz. maraton koşusu gibi yoğun dayanıklılık egzersizlerin ve düzensiz

yapılan egzersizlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki akut ve uzun süreli etkilerini derinlemesine anlamak için risk altındaki bireyleri belirlemek ve bireyselleştirilmiş eğitim önerileri geliştirmek için daha ileri çalışmalar yapılmalıdır. Son olarak; ağır ve yoğun dayanıklılık egzersizleri yapan bireylerin rutin sağlık kontrollerini yaptırmaları ve egzersize başlamadan önce antioksidan savunma sistemini destekleyici takviyeler almaları önerilmektedir.



6. KAYNAKLAR

1. Mee-Inta O, Zhao Z-W, Kuo Y-M. Physical exercise inhibits inflammation and microglial activation. *Cells*. 2019;8(7):691.
2. Pinckard K, Baskin KK, Stanford KI. Effects of exercise to improve cardiovascular health. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2019;6:69.
3. Uzun M. Kardiyovasküler sistem ve egzersiz. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2016;7(Sup 2):48-53.
4. Vincent HK, Vincent KR, Bourguignon C, Braith RW. Obesity and postexercise oxidative stress in older women. *Medicine & science in sports & exercise*. 2005;37(2):213-219.
5. Kruk J, Duchnik E. Oxidative stress and skin diseases: possible role of physical activity. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(2):561-568.
6. Emami SR, Jafari M, Haghshenas R, Ravasi A. Impact of eight weeks endurance training on biochemical parameters and obesity-induced oxidative stress in high fat diet-fed rats. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*. 2016;20(1):29.
7. Powers SK, Deminice R, Ozdemir M, Yoshihara T, Bomkamp MP, Hyatt H. Exercise-induced oxidative stress: friend or foe? *Journal of sport and health science*. 2020;9(5):415-425.
8. Chacon D, Fiani B. A Review of Mechanisms on the Beneficial Effect of Exercise on Atherosclerosis. *Cureus*. 2020;12(11); e11641.
9. Sukri NM. Does vitamin C minimise exercise-induced oxidative stress? *Sport Sciences for Health*. 2021; 17:505–533.
10. Predel H-G. Marathon run: cardiovascular adaptation and cardiovascular risk. *European heart journal*. 2014;35(44):3091-3098.
11. Scharhag J, Urhausen A, Schneider G, Herrmann M, Schumacher K, Haschke M, et al. Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increases in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance athletes. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2006;13(3):388-397.
12. Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. *Medicine and science in sports and exercise*. 2006;38(4):623.

13. Kim JH, Malhotra R, Chiampas G, d'Hemecourt P, Troyanos C, Cianca J, Smith RN, Wang TJ, Roberts WO, Thompson PD and Baggish AL, Cardiac arrest during long-distance running races. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(2):130-140.
14. Perrone MA, Iellamo F, Donatucci B, Caminiti G, Lombardo M. Oxidative stress, redox state and antioxidant supplementation in physical exercise and professional sports: A brief review. *Acta Medica*. 2020;36:1245.
15. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*. 2015;97:55-74.
16. Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology, and therapeutic potentials. *Endocrine reviews*. 1996;17(5):533-85.
17. Dieterle A, Fischer MJ, Link AS, Neuhuber WL, Messlinger K. Increase in CGRP- and nNOS-immunoreactive neurons in the rat trigeminal ganglion after infusion of an NO donor. *Cephalalgia*. 2011;31(1):31-42.
18. Kumar A, Potts JD, DiPette DJ. Protective role of α -calcitonin gene-related peptide in cardiovascular diseases. *Frontiers in physiology*. 2019;10:821.
19. Huang R, Karve A, Shah I, Bowers MC, DiPette DJ, Supowit SC, et al. Deletion of the mouse α -calcitonin gene-related peptide gene increases the vulnerability of the heart to ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2008;294(3):H1291-H7.
20. Li J, Levick SP, DiPette DJ, Janicki JS, Supowit SC. Alpha-calcitonin gene-related peptide is protective against pressure overload-induced heart failure. *Regulatory peptides*. 2013;185:20-28.
21. https://www.who.int/health-topics/physical-activity#tab=tab_1. Son Erişim Tarihi:01.02.2022.
22. Haskell WL, Kiernan M. Methodologic issues in measuring physical activity and physical fitness when evaluating the role of dietary supplements for physically active people. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(2):541S-50S.
23. Bouchard C, Wolfarth B, Rivera MA, Gagnon J, Simoneau JA. Genetic determinants of endurance performance. *Endurance in sport*. 2000:223-42.
24. Willis JD, Campbell LF. *Exercise psychology*: Human Kinetics Publishers; 1992.
25. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, Nieman, DC., Swain DP. Quantity and quality of exercise for developing and

- maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine & Science In Sports & Exercise*; 2011; 0195-9131/11/4307-1334/0.
26. Riebe, D., Ehrman, J. K., Liguori, G., Magal, M., & American College of Sports Medicine (Eds.). (2018). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Wolters Kluwer.
 27. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Góes SM, Boden C, Foulds JAH. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(6).
 28. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. *Current sports medicine reports*. 2013;12(4):215-217.
 29. Wasserman K. The anaerobic threshold: definition, physiological significance and identification. *Advances in cardiology*. 1986;35:1-23.
 30. Günay M, Tamer K, Cicioğlu H. *Spor Fizyolojisi ve Performans Ölçümü*. Gazi Kitabevi, Ankara, 2013.
 31. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(9):e002495.
 32. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993;88(4):1456-1462.
 33. Morrow JR, Pivarnik JM. *Simulated Exercise Physiology Laboratories*: ERIC; 1989.
 34. Hambrecht RP, Schuler GC, Muth T, Grunze MF, Marburger CT, Niebauer J, Methfessel SM, Kübler V. Greater diagnostic sensitivity of treadmill versus cycle exercise testing of asymptomatic men with coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 1992;70(2):141-146.
 35. Hoeger WW, Hoeger SA, Hoeger CI, Fawson AL. *Lifetime physical fitness and wellness*: Cengage Learning; 2018.
 36. US Department of Health and Human Services 2018. p. 4.
 37. Pescatello LS, Riebe D, Thompson PD. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.

38. Mabire L, Mani R, Liu L, Mulligan H, Baxter D. The influence of age, sex and body mass index on the effectiveness of brisk walking for obesity management in adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Physical Activity and Health*. 2017;14(5):389-407.
39. García Manso JM, Martínez Patiño MJ, de la Paz Arencibia L, Valverde Esteve T. Tactical behavior of high level male marathon runners. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2021;31(3):521-528.
40. Greene LS, Pate R. Training young distance runners: *Human Kinetics*; 2014; 155.
41. Çiloğlu F. Angiotensin Converting Enzim (Ace) Gen Polimorfizminin Uzun Mesafe Koşucuları, Sprinter, Futbolcular Ve Sedenter Populasyonda Karşılaştırılması: Marmara Üniversitesi (Turkey); ProQuest Dissertations Publishing, 2001. 28564072.
42. Karahan M. Karnitin Alımının 1500 m Koşu Performansı ve Kan Laktat Seviyesine Etkisi. Ankara: GÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi. 2002.
43. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
44. Sachdeva M, Karan M, Singh T, Dhingra S. Oxidants and antioxidants in complementary and alternative medicine: A review. *Spatula DD*. 2014;4(1):1-16.
45. Rajendran P, Nandakumar N, Rengarajan T, Palaniswami R, Gnanadhas EN, Lakshminarasiah U, et al. Antioxidants and human diseases. *Clinica chimica acta*. 2014;436:332-347.
46. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*. 2008;4(2):89.
47. Wang X-Q, Wang W, Peng M, Zhang X-Z. Free radicals for cancer theranostics. *Biomaterials*. 2021;266:120474.
48. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress. *Sports medicine*. 2006;36(4):327-358.
49. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*. 2006;160(1):1-40.
50. Yang Z, Min Z, Yu B. Reactive oxygen species and immune regulation. *International Reviews of Immunology*. 2020;39(6):292-298.

51. Wu JQ, Kosten TR, Zhang XY. Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;46:200-206.
52. Sedelnikova OA, Redon CE, Dickey JS, Nakamura AJ, Georgakilas AG, Bonner WM. Role of oxidatively induced DNA lesions in human pathogenesis. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2010;704(1-3):152-159.
53. Cui K, Luo X, Xu K, Murthy MV. Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2004;28(5):771-799.
54. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*. 2003;189(1-2):41-54.
55. Hameister R, Kaur C, Dheen ST, Lohmann CH, Singh G. Reactive oxygen/nitrogen species (ROS/RNS) and oxidative stress in arthroplasty. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2020;108(5):2073-2087.
56. Sato H, Shibata M, Shimizu T, Shibata S, Toriumi H, Ebine T, et al. Differential cellular localization of antioxidant enzymes in the trigeminal ganglion. *Neuroscience*. 2013;248:345-358.
57. Navarro-Yepes J, Zavala-Flores L, Anandhan A, Wang F, Skotak M, Chandra N, et al. Antioxidant gene therapy against neuronal cell death. *Pharmacology & Therapeutics*. 2014;142(2):206-230.
58. Inoue M, Sato EF, Nishikawa M, Park A-M, Kira Y, Imada I, Utsumi K. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Current medicinal chemistry*. 2003;10(23):2495-2505.
59. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*. 2015;30(1):11-26.
60. Loschen G, Flohe L, Chance B. Respiratory chain linked H₂O₂ production in pigeon heart mitochondria. *FEBS letters*. 1971;18(2):261-264.
61. Conner EM, Grisham MB. Inflammation, free radicals, and antioxidants. *Nutrition*. 1996;12(4):274-277.
62. Gupta M, Dobashi K, Greene EL, Orak JK, Singh I. Studies on hepatic injury and antioxidant enzyme activities in rat subcellular organelles following in vivo

- ischemia and reperfusion. *The Cellular Basis of Cardiovascular Function in Health and Disease*: Springer; 1997. p. 337-347.
63. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*. 2002;82(1):47-95.
 64. Nishida N, Arizumi T, Takita M, Kitai S, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Ueshima K, Sakurai T, Kudo M. Reactive oxygen species induce epigenetic instability through the formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in human hepatocarcinogenesis. *Digestive Diseases*. 2013;31(5-6):459-466.
 65. Young I, Woodside J. Antioxidants in health and disease. *Journal of clinical pathology*. 2001;54(3):176-186.
 66. Hansen JM, Go Y-M, Jones DP. Nuclear and mitochondrial compartmentation of oxidative stress and redox signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2006;46:215-34.
 67. Glasauer A, Chandel NS. Targeting antioxidants for cancer therapy. *Biochemical pharmacology*. 2014;92(1):90-101.
 68. Deponte M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2013;1830(5):3217-3266.
 69. Bardhan R, Heaton K, Davis M, Chen P, Dickinson DA, Lungu CT. A cross sectional study evaluating psychosocial job stress and health risk in emergency department nurses. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(18):3243.
 70. Al-Mshhdani BA, Grounds MD, Arthur PG, Terrill JR. A Blood Biomarker for Duchenne Muscular Dystrophy Shows That Oxidation State of Albumin Correlates with Protein Oxidation and Damage in Mdx Muscle. *Antioxidants*. 2021;10(8):1241.
 71. Li Y, Xue C, Quan W, Qin F, Wang Z, He Z, et al. Assessment the influence of salt and polyphosphate on protein oxidation and N ϵ -(carboxymethyl) lysine and N ϵ -(carboxyethyl) lysine formation in roasted beef patties. *Meat Science*. 2021;177:108489.
 72. Halliwell B, Gutteridge J. The definition and measurement of antioxidants in biological systems. *Free radical biology & medicine*. 1995;18(1):125-126.
 73. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration*. 1997;82(2):291-295.

74. Sen S, Chakraborty R. The role of antioxidants in human health. Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy: ACS Publications; 2011. p. 1-37.
75. Aydemir B, Sarı EK. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. Kocatepe Veterinary Journal. 2009;2(2):56-60.
76. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. Archives of toxicology. 2020;94(3):651-715.
77. Galasso M, Gambino S, Romanelli MG, Donadelli M, Scupoli MT. Browsing the oldest antioxidant enzyme: catalase and its multiple regulation in cancer. Free Radical Biology and Medicine. 2021;172: 264-272.
78. Ighodaro O, Akinloye O. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. Alexandria journal of medicine. 2018;54(4):287-293.
79. Tsugawa S, Noda Y, Tarumi R, Mimura Y, Yoshida K, Iwata Y, et al. Glutathione levels and activities of glutathione metabolism enzymes in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Journal of Psychopharmacology. 2019;33(10):1199-214.
80. Trist BG, Hilton JB, Hare DJ, Crouch PJ, Double KL. Superoxide Dismutase 1 in Health and Disease: How a Frontline Antioxidant Becomes Neurotoxic. Angewandte Chemie International Edition. 2021;60(17):9215-9246.
81. Slattery ML, Jacobs Jr D, Dyer A, Benson J, Hilner J, Caan B. Dietary antioxidants and plasma lipids: the CARDIA Study. Journal of the American College of Nutrition. 1995;14(6):635-642.
82. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA, Anisimov SV, Vesnushkin GM, Vinogradova IA. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics. 2006;1757(5-6):573-589.
83. Bentinger M, Brismar K, Dallner G. The antioxidant role of coenzyme Q. Mitochondrion. 2007;7:S41-S50.
84. Shahidi F, Ambigaipalan P. Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects–A review. Journal of functional foods. 2015;18:820-897.
85. Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants. The American journal of clinical nutrition. 1995;62(6):1315S-21S.

86. Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free radical biology and medicine*. 1996;20(7):933-956.
87. Diplock A, Charuleux J-L, Crozier-Willi G, Kok F, Rice-Evans C, Roberfroid M, et al. Functional food science and defence against reactive oxidative species. *British journal of nutrition*. 1998;80(S1):S77-S112.
88. Carocho M, Ferreira IC. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food and chemical toxicology*. 2013;51:15-25.
89. Gülçin I. Antioxidant activity of food constituents: an overview. *Archives of toxicology*. 2012;86(3):345-391.
90. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. *Annual review of biochemistry*. 2017;86:715-748.
91. Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM. Oxidative stress indexes for diagnosis of health or disease in humans. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019.
92. Lushchak VI. Adaptive response to oxidative stress: Bacteria, fungi, plants and animals. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 2011;153(2):175-190.
93. Lushchak VI, Storey KB. Oxidative stress concept updated: Definitions, classifications, and regulatory pathways implicated. *EXCLI journal*. 2021;20:956.
94. Arteel GE. Leveraging oxidative stress questions in vivo: Implications and limitations. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2016;595:40-45.
95. Riethmüller M, Burger N, Bauer G. Singlet oxygen treatment of tumor cells triggers extracellular singlet oxygen generation, catalase inactivation and reactivation of intercellular apoptosis-inducing signaling. *Redox biology*. 2015;6:157-68.
96. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-biological interactions*. 2014;224:164-175.
97. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox biology*. 2017;11:613-619.
98. Selye H. Stress without distress. Philadelphia. 1974.

99. Reiner M, Niermann C, Jekauc D, Woll A. Long-term health benefits of physical activity—a systematic review of longitudinal studies. *BMC public health*. 2013;13(1):1-9.
100. Parker L, Trewin A, Levinger I, Shaw CS, Stepto NK. Exercise-intensity dependent alterations in plasma redox status do not reflect skeletal muscle redox-sensitive protein signaling. *Journal of science and medicine in sport*. 2018;21(4):416-421.
101. Funes L, Carrera-Quintanar L, Cerdán-Calero M, Ferrer MD, Drobnic F, Pons A, et al. Effect of lemon verbena supplementation on muscular damage markers, proinflammatory cytokines release and neutrophils' oxidative stress in chronic exercise. *European journal of applied physiology*. 2011;111(4):695-705.
102. Braakhuis AJ, Hopkins WG. Impact of dietary antioxidants on sport performance: a review. *Sports Medicine*. 2015;45(7):939-955.
103. Mason S, Wadley GD. Skeletal muscle reactive oxygen species: a target of good cop/bad cop for exercise and disease. *Redox Report*. 2014;19(3):97-106.
104. Boveris A, Oshino N, Chance B. The cellular production of hydrogen peroxide. *Biochemical Journal*. 1972;128(3):617-630.
105. Powers SK, Nelson WB, Hudson MB. Exercise-induced oxidative stress in humans: cause and consequences. *Free Radical Biology and Medicine*. 2011;51(5):942-950.
106. Hadžović-Džuvo A, Valjevac A, Lepara O, Pjanić S, Hadžimuratović A, Mekić A. Oxidative stress status in elite athletes engaged in different sport disciplines. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2014;14(2):56.
107. Bradley PS, Di Mascio M, Peart D, Olsen P, Sheldon B. High-intensity activity profiles of elite soccer players at different performance levels. *The journal of strength & conditioning research*. 2010;24(9):2343-2351.
108. Akenhead R, Harley JA, Twedde SP. Examining the external training load of an English Premier League football team with special reference to acceleration. *Journal of strength and conditioning research*. 2016;30(9):2424-2432.
109. Donatucci B, Sbardella D, Tundo G, Casasco M, Di Daniele N, Rogliani P, Marini S. Antioxidant supplement and sports. *Medicina dello sport*. 2015;68(3):359-366.
110. Peternelj T-T, Coombes JS. Antioxidant supplementation during exercise training. *Sports medicine*. 2011;41(12):1043-1069.

111. Kozakowska M, Pietraszek-Gremplewicz K, Jozkowicz A, Dulak J. The role of oxidative stress in skeletal muscle injury and regeneration: focus on antioxidant enzymes. *Journal of muscle research and cell motility*. 2015;36(6):377-393.
112. Kawamura T, Muraoka I. Exercise-induced oxidative stress and the effects of antioxidant intake from a physiological viewpoint. *Antioxidants*. 2018;7(9):119.
113. Tousoulis D, Psaltopoulou T, Androulakis E, Papageorgiou N, Papaioannou S, Oikonomou E, et al. Oxidative stress and early atherosclerosis: novel antioxidant treatment. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2015;29(1):75-88.
114. Çabuk Rk, Çayır H, Yıldız M, Tuğba O, Cincioğlu G, Adanur O, Yıldırım K. Egzersizin fizyolojik sistemler üzerine etkileri: Sistematik Derleme. *Helal Yaşam Tıbbi Dergisi*. 2020;2(1):21-38.
115. Bernardo BC, Ooi JY, Weeks KL, Patterson NL, McMullen JR. Understanding key mechanisms of exercise-induced cardiac protection to mitigate disease: current knowledge and emerging concepts. *Physiological reviews*. 2018;98(1):419-475.
116. Luan X, Tian X, Zhang H, Huang R, Li N, Chen P, et al. Exercise as a prescription for patients with various diseases. *Journal of sport and health science*. 2019;8(5):422-441.
117. Wu NN, Tian H, Chen P, Wang D, Ren J, Zhang Y. Physical exercise and selective autophagy: benefit and risk on cardiovascular health. *Cells*. 2019;8(11):1436.
118. Brito L, Queiroz A, Forjaz C. Influence of population and exercise protocol characteristics on hemodynamic determinants of post-aerobic exercise hypotension. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2014;47:626-636.
119. MacDonald JR. Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. *Journal of human hypertension*. 2002;16(4):225-236.
120. Halliwill JR. Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. *Exercise and sport sciences reviews*. 2001;29(2):65-70.
121. Halliwill JR, Minson CT, Joyner MJ. Effect of systemic nitric oxide synthase inhibition on postexercise hypotension in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2000;89(5):1830-1836.
122. Costa EC, Hay JL, Kehler DS, Boreskie KF, Arora RC, Umpierre D, Szwajcer A, Duhamel T. Effects of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on blood pressure in adults with pre-to established hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Sports Medicine*. 2018;48(9):2127-2142.

123. Eijssvogels TM, Fernandez AB, Thompson PD. Are there deleterious cardiac effects of acute and chronic endurance exercise? *Physiological reviews*. 2016;96(1):99-125.
124. Myers J. Applications of cardiopulmonary exercise testing in the management of cardiovascular and pulmonary disease. *International journal of sports medicine*. 2005;26(S 1):S49-S55.
125. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Essentials of exercise physiology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2006; Chapter 3; 430-448.
126. Plowman S, Smith D. Cardiovascular responses to exercise. Chapter 13. Plowman SA, Smith DL, *Exercise Physiology for Health, Fitness and Performance 2nd Ed* Philadelphia: Walters-Kluver Publishing. 2013:351-382.
127. DeMers D, Wachs D. Physiology, mean arterial pressure. *StatPearls* [Internet]. 2020.
128. Manley AF. *Physical activity and health: A report of the Surgeon General*. 1996.
129. Bellavere F, Cacciatori V, Bacchi E, Gemma M, Raimondo D, Negri C, Thomaseth K, Muggeo M, Bonora E, Moghetti P. Effects of aerobic or resistance exercise training on cardiovascular autonomic function of subjects with type 2 diabetes: A pilot study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018;28(3):226-233.
130. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *Journal of the American College of cardiology*. 2009;54(5):375-385.
131. Li S, Culver B, Ren J. Benefit and risk of exercise on myocardial function in diabetes. *Pharmacological research*. 2003;48(2):127-132.
132. Golbidi S, Laher I. Exercise and the cardiovascular system. *Cardiology research and practice*. 2012;2012.
133. Scharhag J, Schneider G, Urhausen A, Rochette V, Kramann B, Kindermann W. Athlete's heart: right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging. *Journal of the American college of cardiology*. 2002;40(10):1856-1863.
134. Green HJ, Jones LL, Painter DC. Effects of short-term training on cardiac function during prolonged exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 1990;22(4):488-493.

135. Wang S, Ren J. Obesity paradox in aging: from prevalence to pathophysiology. *Progress in cardiovascular diseases*. 2018;61(2):182-189.
136. Ceylan AF, Wang S, Kandadi MR, Chen J, Hua Y, Pei Z, et al. Cardiomyocyte-specific knockout of endothelin receptor a attenuates obesity cardiomyopathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2018;1864(10):3339-3352.
137. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018;5:135.
138. Platt C, Houstis N, Rosenzweig A. Using exercise to measure and modify cardiac function. *Cell metabolism*. 2015;21(2):227-236.
139. Prior BM, Lloyd PG, Yang H, Terjung RL. Exercise-induced vascular remodeling. *Exercise and sport sciences reviews*. 2003;31(1):26-33.
140. Wang C, Redgrave J, Shafizadeh M, Majid A, Kilner K, Ali AN. Aerobic exercise interventions reduce blood pressure in patients after stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2019;53(24):1515-1525.
141. Marques LR, Diniz TA, Antunes BM, Rossi FE, Caperuto EC, Lira FS, Gonçalves DC. Reverse cholesterol transport: molecular mechanisms and the non-medical approach to enhance HDL cholesterol. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:526.
142. Schmidt W, Prommer N. Effects of various training modalities on blood volume. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2008;18:57-69.
143. Testa C, Lorenzo A, Parlato A, D'Ambrosio G, Merolla A, Pacileo M, Iannuzzo G, Gentile M, Nugara C, Sarullo FM, Gregorio C, D'Andrea A, Vigorito C, Venturrini E, Giallauria F. Exercise for slowing the progression of atherosclerotic process: effects on inflammatory markers. *Panminerva Medica*. 2021, 63(2):122-132.
144. Santos LP, Umpierre D. Exercise, cardiovascular health, and risk factors for atherosclerosis: a narrative review on these complex relationships and caveats of literature. *Frontiers in physiology*. 2020;11.
145. Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ. The coronary circulation in exercise training. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2012;302(1):H10-H23.
146. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(7):454-460.

147. Parmenter BJ, Dieberg G, Phipps G, Smart NA. Exercise training for health-related quality of life in peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Vascular Medicine*. 2015;20(1):30-40.
148. Golledge J, Singh T, Alahakoon C, Pinchbeck J, Yip L, Moxon J, Morris D. Meta-analysis of clinical trials examining the benefit of structured home exercise in patients with peripheral artery disease. *Journal of British Surgery*. 2019;106(4):319-331.
149. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. Exercise and hypertension. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2004;36(3):533-553.
150. Passantino A, Dalla Vecchia LA, Corrà U, Scalvini S, Pistono M, Bussotti M, Gambarin FI, Scrutinio D, La Rovere MT. The future of exercise-based cardiac rehabilitation for patients with heart failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8.
151. Uzun M. Kardiyak rehabilitasyonda hasta eğitimi ve egzersiz. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2007;7(3);298.
152. Yeşil P, Altıok M. Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve kontrolünde fiziksel aktivitenin önemi. *Türk Kardiyoloji Derneği Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi*. 2012;3(3):39-48.
153. Palmer KK, Chinn KM, Robinson LE. The effect of the CHAMP intervention on fundamental motor skills and outdoor physical activity in preschoolers. *Journal of Sport and Health Science*. 2019;8(2):98-105.
154. Wilson MG, Ellison GM, Cable NT. Basic science behind the cardiovascular benefits of exercise. *British journal of sports medicine*. 2016;50(2):93-99.
155. Eijssvogels TM, Thompson PD. Exercise is medicine: at any dose? *Jama*. 2015;314(18):1915-1916.
156. Lee D-c, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(5):472-481.
157. Sharman JE, La Gerche A, Coombes JS. Exercise and cardiovascular risk in patients with hypertension. *American journal of hypertension*. 2015;28(2):147-58.
158. Roberts WO, Schwartz RS, Garberich RF, Carlson S, Knickelbine T, Schwartz JG, et al. Fifty men, 3510 marathons, cardiac risk factors, and coronary artery calcium scores. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(12):2369-2373.

159. Laddu DR, Rana JS, Murillo R, Sorel ME, Quesenberry Jr CP, Allen NB, Gabriel KP, Carnethon MR, Liu K, Reis JP, Lloyd-Jones D, Carr J, Sidney S. editors. 25-year physical activity trajectories and development of subclinical coronary artery disease as measured by coronary artery calcium: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. Mayo Clinic Proceedings; 2017: Elsevier.
160. Armstrong ME, Green J, Reeves GK, Beral V, Cairns BJ. Frequent physical activity may not reduce vascular disease risk as much as moderate activity: large prospective study of women in the United Kingdom. *Circulation*. 2015;131(8):721-729.
161. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological reviews*. 2008;88(4):1243-1276.
162. Sharma S, Merghani A, Mont L. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *European heart journal*. 2015;36(23):1445-1453.
163. Rehsia NS, Dhalla NS. Mechanisms of the beneficial effects of beta-adrenoceptor antagonists in congestive heart failure. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2010;15(4):e86.
164. Wang S, Guo W, Ren J. Stress signaling in paraquat-induced target organ toxicity. *React Oxyg Species*. 2016;1(2):131-140.
165. Dubois-Deruy E, Peugnet V, Turkieh A, Pinet F. Oxidative stress in cardiovascular diseases. *Antioxidants*. 2020;9(9):864.
166. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell*. 2004;116(2):205-219.
167. Whelan RS, Kaplinskiy V, Kitsis RN. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance. *Annual review of physiology*. 2010;72:19-44.
168. Sack MN, Fyhrquist FY, Saijonmaa OJ, Fuster V, Kovacic JC. Basic biology of oxidative stress and the cardiovascular system: part 1 of a 3-part series. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(2):196-211.
169. Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology*. 2006;13(3):129-142.

170. Guerra YH, Gómez AR, Reinante JV, Silva IM, Hernández CMM. Influence of free radicals in the origin of atherosclerosis. *Revista de Enfermedades no Transmisibles Finlay*. 2020;10(2):170-178.
171. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative stress in atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*. 2017;19(11):1-11.
172. Hamamcioglu AC. Diyabette Oksidatif Stres ve Antioksidanların Rolü. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*. 2017;1(1):7-13.
173. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):3850.
174. Juchniewicz H, Lubkowska A. Oxygen-ozone (O₂-O₃) therapy in peripheral arterial disease (PAD): A review study. *Therapeutics and clinical risk management*. 2020;16:579.
175. McDermott MM, Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Kosmac K, Leeuwenburgh C, Peterson CA, et al. Skeletal muscle pathology in peripheral artery disease: a brief review. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2020;40(11):2577-2585.
176. Weiss DJ, Casale GP, Koutakis P, Nella AA, Swanson SA, Zhu Z, et al. Oxidative damage and myofiber degeneration in the gastrocnemius of patients with peripheral arterial disease. *Journal of translational medicine*. 2013;11(1):1-10.
177. Pinheiro LC, Oliveira-Paula GH. Sources and effects of oxidative stress in hypertension. *Current hypertension reviews*. 2020;16(3):166-180.
178. Parıldar Z, Parıldar M, Kabaroğlu C, Turgan N, Mutaf I, Memiş A, Erdener S. Renovasküler hipertansiyonda endovasküler tedavinin glutatyon enzimleri üzerine etkisi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2003;1:41-46.
179. Moreno MU, San José G, Fortuño A, Beloqui Ó, Díez J, Zalba G. The C242T CYBA polymorphism of NADPH oxidase is associated with essential hypertension. *Journal of hypertension*. 2006;24(7):1299-1306.
180. Shah AK, Bhullar SK, Elimban V, Dhalla NS. Oxidative Stress as A Mechanism for Functional Alterations in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *Antioxidants*. 2021;10(6):931.
181. Tarazi R, Sen S, Saragoca M, Khairallah P. The multifactorial role of catecholamines in hypertensive cardiac hypertrophy. *European heart journal*. 1982;3(suppl_A):103-110.

182. Maillet M, Van Berlo JH, Molkentin JD. Molecular basis of physiological heart growth: fundamental concepts and new players. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2013;14(1):38-48.
183. Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2016;97:245-262.
184. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *Journal of hypertension*. 2000;18(6):655-673.
185. Dhalla NS, Saini-Chohan HK, Rodriguez-Leyva D, Elimban V, Dent MR, Tappia PS. Subcellular remodelling may induce cardiac dysfunction in congestive heart failure. *Cardiovascular research*. 2009;81(3):429-438.
186. Ramachandra CJ, Cong S, Chan X, Yap EP, Yu F, Hausenloy DJ. Oxidative stress in cardiac hypertrophy: From molecular mechanisms to novel therapeutic targets. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021;166:297-312.
187. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiological reviews*. 2007;87(4):1285-1342.
188. Bartekova M, Radosinska J, Jelemensky M, Dhalla NS. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart failure reviews*. 2018;23(5):733-758.
189. Milinković I, Polovina M, Simeunović DS, Ašanin M, Seferović PM. Oxidative stress and inflammation in heart failure: The best is yet to come. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2020.
190. Naot D, Musson DS, Cornish J. The activity of peptides of the calcitonin family in bone. *Physiological reviews*. 2019;99(1):781-805.
191. Rosenfeld MG, Amara SG, Roos BA, Ong ES, Evans RM. Altered expression of the calcitonin gene associated with RNA polymorphism. *Nature*. 1981;290(5801):63-65.
192. Márquez-Rodas I, Longo F, Rothlin R, Balfagón G. Pathophysiology and therapeutic possibilities of calcitonin gene-related peptide in hypertension. *Journal of physiology and biochemistry*. 2006;62(1):45-56.
193. Moattari CR, Granstein RD. Neuropeptides and neurohormones in immune, inflammatory and cellular responses to ultraviolet radiation. *Acta Physiologica*. 2021;232(1):e13644.

194. Chen C-S, Barnoud C, Scheiermann C. Peripheral neurotransmitters in the immune system. *Current Opinion in Physiology*. 2021;19:73-79.
195. Xu H, Ding J, Porter CB, Wallrapp A, Tabaka M, Ma S, et al. Transcriptional atlas of intestinal immune cells reveals that neuropeptide α -CGRP modulates group 2 innate lymphoid cell responses. *Immunity*. 2019;51(4):696-708. e9.
196. Nagashima H, Mahlaköiv T, Shih HY, Davis FP, Meylan F, Huang Y, Harrison OJ, Yao C, Mikami Y, Urban JF, Caron KM, Belkaid Y, Kanno Y, Artis D, O'shea JJ. Neuropeptide CGRP limits group 2 innate lymphoid cell responses and constrains type 2 inflammation. *Immunity*. 2019;51(4):682-95. e6.
197. Wallrapp A, Burkett PR, Riesenfeld SJ, Kim S-J, Christian E, Abdulnour R-EE, et al. Calcitonin gene-related peptide negatively regulates alarmin-driven type 2 innate lymphoid cell responses. *Immunity*. 2019;51(4):709-23. e6.
198. Li Y, Tan Y, Zhang G, Yang B, Zhang J. Effects of calcitonin gene-related peptide on the expression and activity of nitric oxide synthase during mandibular bone healing in rabbits: an experimental study. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2009;67(2):273-279.
199. Zhang D, Zhang P, Wang Y, Han N, Tang C, Jiang B. The influence of brain injury or peripheral nerve injury on calcitonin gene-related peptide concentration variation and fractures healing process. *Artificial cells, blood substitutes, and biotechnology*. 2009;37(2):85-91.
200. Tian G, Zhang G, Tan Y-h. Calcitonin gene-related peptide stimulates BMP-2 expression and the differentiation of human osteoblast-like cells in vitro. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2013;34(11):1467-1474.
201. Tang P, Duan C, Wang Z, Wang C, Meng G, Lin K, et al. NPY and CGRP inhibitor influence on ERK pathway and macrophage aggregation during fracture healing. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;41(4):1457-1467.
202. Raddant AC, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert reviews in molecular medicine*. 2011;13.
203. Lajtha A, Galoyan A, Besedovsky H. *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology: neuroimmunology*: Springer Science & Business Media; 2007.
204. Poyner DR, Sexton PM, Marshall I, Smith DM, Quirion R, Born W, Muff R, Fischer JA, Foord SM. *International Union of Pharmacology. XXXII. The*

- mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors. *Pharmacological reviews*. 2002;54(2):233-246.
205. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2015;55:533-552.
206. Russell FA, King R, Smillie S-J, Kodji X, Brain S. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiological reviews*. 2014;94(4):1099-1142.
207. Li J-Z, Peng J, Xiao L, Zhang Y-S, Liao M-C, Li X-H, et al. Reversal of isoprenaline-induced cardiac remodeling by rutaecarpine via stimulation of calcitonin gene-related peptide production. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2010;88(10):949-959.
208. Roudenok V, Gutjar L, Antipova V, Rogov Y. Expression of vasoactive intestinal polypeptide and calcitonin gene-related peptide in human stellate ganglia after acute myocardial infarction. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2001;183(4):341-344.
209. Strecker T, Reeh PW, Weyand M, Messlinger K. Release of calcitonin gene-related peptide from the isolated mouse heart: methodological validation of a new model. *Neuropeptides*. 2006;40(2):107-113.
210. Wolfrum S, Nienstedt J, Heidbreder M, Schneider K, Dominiak P, Dendorfer A. Calcitonin gene related peptide mediates cardioprotection by remote preconditioning. *Regulatory peptides*. 2005;127(1-3):217-224.
211. Li Y, Cao J, Hopke PK, Holub RF, Jiang T. The discovery of the metallic particles of groundwater from the Dongshengmiao polymetallic deposit, Inner Mongolia, and their prospecting significance. *Journal of Geochemical Exploration*. 2016;161:49-61.
212. Chen SM, Shen H, Zhang T, Huang X, Liu XQ, Guo SY, et al. Dectin-1 plays an important role in host defense against systemic *Candida glabrata* infection. *Virulence*. 2017;8(8):1643-1656.
213. Raddant AC, Russo AF. Reactive oxygen species induce procalcitonin expression in trigeminal ganglia glia. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2014;54(3):472-484.
214. Benemei S, Fusi C, Trevisan G, Geppetti P. The TRPA1 channel in migraine mechanism and treatment. *British journal of pharmacology*. 2014;171(10):2552-2567.

215. Nassini R, Materazzi S, Benemei S, Geppetti P. The TRPA1 channel in inflammatory and neuropathic pain and migraine. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, Vol 167. 2014:1-43.
216. Jiang L, Ma D, Grubb BD, Wang M. ROS/TRPA1/CGRP signaling mediates cortical spreading depression. *The journal of headache and pain*. 2019;20(1):1-12.
217. Zhou S, Han M, Ren Y, Yang X, Duan L, Zeng Y, Li J. Dibutyl phthalate aggravated asthma-like symptoms through oxidative stress and increasing calcitonin gene-related peptide release. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2020;199:110740.
218. Schaeffer C V. Calcitonin gene-related peptide partly protects cultured smooth muscle cells from apoptosis induced by an oxidative stress via activation of ERK1/2 MAPK. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1(643):123.
219. Wu Y, Hao G-m, He J, Lv T-t, Wang H-l, Mao Y-q, et al. Lentivirus mediated over expression of CGRP inhibited oxidative stress in Schwann cell line. *Neuroscience letters*. 2015;598:52-58.
220. Yang-bai F, Fang H, De-qin G. The effects of CGRP on the activities of superoxide dismutase and nitric oxide synthase and the content of malondialdehyde in the rat model of whole cerebral ischemia/reperfusion. *Acta Academiae Medicinae Xuzhou*. 2003;3.
221. Gadekar T, Dudeja P, Basu I, Vashisht S, Mukherji S. Correlation of visceral body fat with waist-hip ratio, waist circumference and body mass index in healthy adults: A cross sectional study. *medical journal armed forces india*. 2020;76(1):41-46.
222. Tascanov MB, Havlioglu S, Tanriverdi Z, Gungoren F, Altiparmak İH. Effect of noise on the electrocardiographic parameters. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2021: 94:1397–1403.
223. Özdal M. Influence of an eight-week core strength training program on respiratory muscle fatigue following incremental exercise. *Isokinetics and Exercise Science*. 2016;24(3):225-230.
224. Özdal M, Bostanci Ö. Influence of inspiratory muscle warm-up on aerobic performance during incremental exercise. *Isokinetics and Exercise Science*. 2018;26(3):167-173.

225. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel Ö, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine*. 2016;51(1):47-51.
226. Kayacan Y, Yazar H, Kisa EC, Ghojebegloo BE. A novel biomarker explaining the role of oxidative stress in exercise and l-tyrosine supplementation: thiol/disulphide homeostasis. *Archives of physiology and biochemistry*. 2018;124(3):232-6.
227. Ateş İ, Ozkayar N, Altay M, Yilmaz FM, Topçuoğlu C, Alışık M, Erel Ö, Dede F. Is disulphide/thiol ratio related to blood pressure in masked hypertension? Clinical and experimental hypertension. 2016;38(2):150-154.
228. Suzuki YJ, Carini M, Butterfield DA. Protein carbonylation. *Antioxidants & redox signaling*. 2010;12(3):323-325.
229. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz A-G, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in enzymology*. 1990;186:464-478.
230. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical biochemistry*. 2017;524:13-30.
231. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid Peroxidation. *Methods in enzymology*. 1990;186:421-431.
232. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*. 2004;37(4):277-285.
233. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-1111.
234. Altindag O, Erel O, Soran N, Celik H, Selek S. Total oxidative/anti-oxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. *Rheumatology international*. 2008;28(4):317-321.
235. Montuschi P, Corradi M, Ciabattini G, Nightingale J, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(1):216-220.
236. Ahmad S, Khan H, Shahab U, Rehman S, Rafi Z, Khan MY, Ansari A, Siddiqui Z, Ashraf JM, Abdullah SMS, Habib S, Uddin M. Protein oxidation: an overview of

- metabolism of sulphur containing amino acid, cysteine. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2017;9:71-87.
237. Patel SS, Molnar MZ, Tayek JA, Ix JH, Noori N, Benner D, et al. Serum creatinine as a marker of muscle mass in chronic kidney disease: results of a cross-sectional study and review of literature. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2013;4(1):19-29.
 238. Smith M, Moran P, Ward M, Davison J. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2008;115(1):109-112.
 239. Yurtdaş M, Özcan İT, Çamsar A, Çiçek D, Tamer L, Cin VG, Döven O, Seyis AS, Akkuş MN. NT-Pro-BNP levels and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2012;99:1115-1122.
 240. Katrukha I. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Moscow)*. 2013;78(13):1447-1465.
 241. Okay DM, Jackson PV, Marcinkiewicz M, Papino MN. Exercise and obesity. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2009;36(2):379-393.
 242. Whyte J, Harold Laughlin M. The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. *Acta physiologica*. 2010;199(4):441-450.
 243. Schmidt-Trucksäss A, Weisser B. Vascular aging, arterial hypertension and physical activity. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2011;136(46):2367-2371.
 244. Knechtle B, Nikolaidis PT. Physiology and pathophysiology in ultra-marathon running. *Frontiers in physiology*. 2018;9:634.
 245. Wyon Y, Hammar M, Theodorsson E, Lundeberg T. Effects of physical activity and acupuncture on calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in different parts of the rat brain and in cerebrospinal fluid, serum and urine. *Acta physiologica scandinavica*. 1998;162(4):517-522.
 246. Parnow A, Gharakhanlou R, Gorginkaraji Z, Rajabi S, Eslami R, Hedayati M, Mahdian R. Effects of endurance and resistance training on calcitonin gene-related peptide and acetylcholine receptor at slow and fast twitch skeletal muscles and sciatic nerve in male wistar rats. *International journal of peptides*. 2012;2012.
 247. Parnow AH, Gharakhanlou R, Eslami R. Effects of physical activity on calcitonin gene-related peptide content at trigeminal ganglion nerve in wistar rats. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2012;22(90):25-31.

248. Jonhagen S, Ackermann P, Saartok T, Renstrom P. Calcitonin gene related peptide and neuropeptide Y in skeletal muscle after eccentric exercise: a microdialysis study. *British journal of sports medicine*. 2006;40(3):264-267.
249. Tarperi C, Sanchis-Gomar F, Montagnana M, Danese E, Salvagno GL, Gelati M, et al. Effects of endurance exercise on serum concentration of calcitonin gene-related peptide (CGRP): a potential link between exercise intensity and headache. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(10):1707-1712.
250. de Sousa CV, Sales MM, Rosa TS, Lewis JE, de Andrade RV, Simoes HG. The antioxidant effect of exercise: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*. 2017;47(2):277-293.
251. Puterman E, Lin J, Blackburn E, O'donovan A, Adler N, Epel E. The power of exercise: buffering the effect of chronic stress on telomere length. *PloS one*. 2010;5(5):e10837.
252. Gordon B, Chen S, Durstine JL. The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond. *Current sports medicine reports*. 2014;13(4):253-259.
253. Roque FR, Hernanz R, Salaices M, Briones AM. Exercise training and cardiometabolic diseases: focus on the vascular system. *Current hypertension reports*. 2013;15(3):204-214.
254. Pingitore A, Lima GPP, Mastorci F, Quinones A, Iervasi G, Vassalle C. Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition*. 2015;31(7-8):916-922.
255. Panza VSP, Diefenthaler F, da Silva EL. Benefits of dietary phytochemical supplementation on eccentric exercise-induced muscle damage: is including antioxidants enough? *Nutrition*. 2015;31(9):1072-1082.
256. Won L, Kraig RP. Insulin-like growth factor-1 inhibits nitroglycerin-induced trigeminal activation of oxidative stress, calcitonin gene-related peptide and c-Fos expression. *Neuroscience letters*. 2021;751:135809.
257. Teixeira de Lemos E, Oliveira J, Páscoa Pinheiro J, Reis F. Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: benefits in type 2 diabetes mellitus. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2012;2012:74,545.
258. Gol M, Özkaya B, Yildirim C, Bal R. Regular exercise, overweight/obesity and sedentary lifestyle cause adaptive changes in thiol–disulfide homeostasis. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2019;91 (02); e20180547.

259. Knebel F, Schimke I, Schroeckh S, Peters H, Eddicks S, Schattke S, Brechtel L, Lock J, Wernecke KD, Dreger H, Grubitz S, Schmidt J, Baumann G, Borges AC. Myocardial function in older male amateur marathon runners: assessment by tissue Doppler echocardiography, speckle tracking, and cardiac biomarkers. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(7):803-809.
260. Wilson M, O'Hanlon R, Prasad S, Oxborough D, Godfrey R, Alpendurada F, Smith G, Wong J, Basavarajaiah S, Sharma S, Nevill A, Gaze D, George K, Whyte G. Biological markers of cardiac damage are not related to measures of cardiac systolic and diastolic function using cardiovascular magnetic resonance and echocardiography after an acute bout of prolonged endurance exercise. *British journal of sports medicine*. 2011;45(10):780-784.
261. Wegberger C, Tscharre M, Haller PM, Piackova E, Vujasin I, Gomiscek A, Tentzeris I, Freynhofer MK, Jager B, Wojta J, Huber K. Impact of ultra-marathon and marathon on biomarkers of myocyte necrosis and cardiac congestion: a prospective observational study. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(11):1366-1373.
262. Green DJ, Spence A, Rowley N, Thijssen DH, Naylor LH. Vascular adaptation in athletes: is there an 'athlete's artery'? *Experimental physiology*. 2012;97(3):295-304.
263. Yeo TJ, Ling LH, Lam CSP, Chong JPC, Liew OW, Teo ZL, Gong L, Richards AM, Chan MY. Cardiac and renal biomarkers in recreational runners following a 21 km treadmill run. *Clinical Cardiology*. 2020;43(12):1443-1449.
264. McCullough PA, Chinnaiyan KM, Gallagher MJ, Colar JM, Geddes T, Gold JM, Trivax JE. Changes in renal markers and acute kidney injury after marathon running. *Nephrology*. 2011;16(2):194-199.
265. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, Erel O, Ornek E. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *The American journal of emergency medicine*. 2015;33(11):1567-1571.
266. Patel RS, Ghasemzadeh N, Eapen DJ, Sher S, Arshad S, Ko YA, veledar E, Samady H, Zafari AM, Sperling L, Vaccarino V, Jones DP, Quyyumi AA. Novel biomarker of oxidative stress is associated with risk of death in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2016;133(4):361-369.

267. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry*. 2014;47(18):326-332.
268. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Liu Q, Kurakake S, Okamura N, Kumae T, Umeda T, Sugawara K. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses. *Medicine & science in sports & exercise*. 2003;35(2):348-355.
269. Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovascular research*. 2005;67(2):187-197.



7. EKLER

HARRAN ÜNİVERSİTESİ	
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI	
TARİH	: 16.12.2019
OTURUM	: 07
SAAT	: 13. ³⁰

19/07/06	Karar: Üniversitemiz Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Hakim ÇELİK'in yürütücüsü olduğu "Erkek Maraton Koşucularında ve Tempolu Yürüyüş Yapan Sporcularda Egzersiz Stres Testi ve Serum a-CGRP'nin Kardiyovasküler Stres ve Oksidatif Stres Belirteçleri İle İlişkisi" başlıklı çalışmaya Etik Kurul Onayı verilmesine Oy çokluğu / oybirliğiyle ile karar verilmiştir. ASLIĞİBİDİR Prof. Dr. Mehmet Ali EREN Kurul Başkanı
----------	--

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı soyadı	Şeyda Nur DAĞLI
Görevi	Araştırma görevlisi
Görev yeri	Harran Üniversitesi/Tıp Fakültesi/Temel Tıp Bilimleri Bölümü/Fizyoloji Anabilim Dalı
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi Rize Fen-Edebiyat Fakültesi/Biyoloji Pr.
Lisans yılı	2005-2010
Y. lisans	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi/Temel Tıp Bilimleri Bölümü/Fizyoloji Anabilim Dalı
Y. Lisans yılı	2010-2012
Y. Lisans tez konusu	Diyabetik nefropati modeli oluşturulmuş sıçanlarda <i>Bongardia Chrysogonum</i> 'un etkisinin incelenmesi
Doktora	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi/Temel Tıp Bilimleri Bölümü/Fizyoloji Anabilim Dalı
Doktora yılı	2013-2022