



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
AĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**AKUT SUBMAKSİMAL EGZERSİZİN  
TROMBOSİT AKTİVASYONU ÜZERİNE ETKİSİ VE  
NİTRİK OKSİDİN ROLÜ**

**Kutluhan ERTEKİN**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Gülriz ERSÖZ**

**2011- ANKARA**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AKUT SUBMAKSİMAL EGZERSİZİN  
TROMBOSİT AKTİVASYONU ÜZERİNE ETKİSİ VE  
NİTRİK OKSİDİN ROLÜ**

**Kutluhan ERTEKİN**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Gülriz ERSÖZ**

**2011- ANKARA**

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fizyoloji Yüksek Lisans Programı

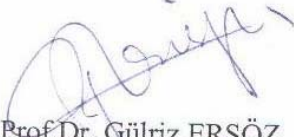
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Yüksek Lisans Tezi

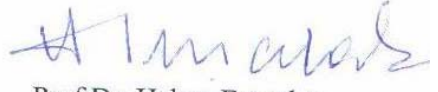
olarak kabul edilmiştir


Tez Savunma Tarihi: 27/06/2011

  
Prof.Dr. Metin Baştuğ  
Ankara Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
**Jüri Başkanı**

  
Prof.Dr. Gülriz ERSÖZ  
Ankara Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
**Tez Danışmanı**

  
Prof.Dr. Ali Murat  
Zergeroğlu  
Ankara Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
**Üye**

  
Prof.Dr. Hakan Fıçıcılar  
Ankara Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
**Üye**

  
Prof.Dr. Metehan Çiçek  
Ankara Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
**Üye**

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Önsöz	iii
Simge ve Kısaltmalar	v
Şekiller	vi
Çizelgeler	vii
<b>1.GİRİŞ</b>	1
1.1. Egzersiz ve Egzersiz Tipleri	2
1.2. Maksimal Oksijen Kullanımı	3
1.3. Egzersiz ve Fizyolojik Parametreler	4
1.4.Trombositler	8
1.5. Endotel Hücre Fonksiyonları ve Nitrik Oksit	15
1.6. Nitrik Oksit	17
<b>2.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	21
2.1. Denekler	21
2.2.Egzersiz	21
2.3. Astrand Rhyming Nomogramı	21
2.4. Kan örnekleri	23
2.5. Trombosit izolasyonu	23
2.6. Plazma NO ölçümleri	23
2.7. GPIIbIIIa ölçümleri	24
2.8. İstatistiksel analiz	24
<b>3. BULGULAR</b>	25
<b>4. TARTIŞMA</b>	29
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	34
<b>ÖZET</b>	36
<b>SUMMARY</b>	37
<b>KAYNAKLAR</b>	38
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	43

## Önsöz

Yüzlerce binlerce yıldır insanoğlu doğayla savaşında hayatta kalmak için bedenini kullandı. Fakat modern çağın insan hayatına getirdiği kolaylıklar insanı giderek hareketsizleştirdi ve organizmanın fonksiyonel kapasitelerini sınırladı.

Hareket etme insanoğlunun temel özelliklerinden olup iç ortam dengesinin değişimine yol açmaktadır. Bedensel hareketlerin bir şekli olan sportif egzersizler de bir çeşit fizyolojik streştir. Egzersiz sırasında oluşan stres koşulları daha sonra organizmanın karşılaşacağı daha ağır şartlar için bir önşartlanma modelidir.

Sağlıklı yaşamın sürdürülebilmesi için önerilebilecek uygun egzersiz protokollerin saptanması amacıyla, çeşitli süre ve şiddeteki egzersiz programlarının fizyolojik parametreler üzerine etkileri konusu halen araştırılmaktadır.

Sunulan çalışma ılımlı egzersizin trombosit fonksiyonları üzerine etkisi ve endotelin rolü konusunda tartışma ortamı oluşturmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın her aşamasında, karşılaştığım her sorunda tüm içtenliğiyle yardımını benden esirgemeyip hep yanımda olan sevgili hocam ve danışmanım, güzel insan Prof Dr. Gülriz Ersöz'e,

Tez boyunca yaşadığım birçok sorunda yardımcı olan Prof Dr.Metin Baştuğ'a,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bana kattıklarından dolayı hocalarım Prof.Dr. Emine Koç, Prof.Dr. Gülseli Yıldırım, Prof.Dr. Erhan Nalçacı, Prof.Dr. Hakan Fıçıcılar, Prof.Dr. Nezahat Zaloğlu, Prof.Dr. Canan Kalaycıoğlu, Prof.Dr. Metehan Çiçek, Prof.Dr. Ahmet Ergün, Doç.Dr. Serdar Yardımcı'ya,

Her türlü teknik sorunda yardımlarını esirgemeyen gülyüzlü Fizyoloji Anabilim Dalı çalışanları Fatma Durukan, Ahmet Özsuğu, Erdal Özkan, Selami Olpak ve İsmail Serbest'e,

Tez konusunda ve yüksek lisans eğitimim sırasında her zaman yanımda olan ebedi dostum Fırat Akat'a,

Değerli arkadaşlarım Korhan Büyüktürkoğlu ve İrem Alparslan'a,

Çalışma süresince karşılaştığım sorunlarda samimi ve yardımsever yaklaşımlarından ötürü değerli arkadaşlarım Ali Doğan Dursun ve Ercan Gencer'e,

Bana yılmamayı öğreten bir ömürlük misafirim, nişanlım Bilge Bulut ve değerli ailesine, iyi kötü her günümde bir an olsun benden maddi ve manevi her türlü desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen anne ve babama, teşekkür ederim.

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ACE</b>	Angiotensin converting enzim
<b>ADP</b>	Adenozin difosfat
<b>ATIII</b>	Antitrombin III
<b>ATP</b>	Adenozin trifosfat
<b>CAD</b>	Koroner arter hastalığı
<b>c-AMP</b>	Siklik adenozin monofosfat
<b>CD 62p</b>	p selektin
<b>CD39</b>	ectoADPaz
<b>c-GMP</b>	Siklik guanidin monofosfat
<b>ELAM</b>	Endotelial Lökosit Adezyon Molekülü
<b>eNOS</b>	Endotelial NOS
<b>GPIa-IIa</b>	Glikoprotein Ia-IIa
<b>GPIb-IX-V</b>	Glikoprotein Ib-IX-V
<b>GPIIbIIIa</b>	Glikoprotein IIbIIIa
<b>ICAM</b>	İntraselüler Adezyon Molekülü
<b>iNOS</b>	İndüklenebilir NOS
<b>MHCII</b>	Major histokompatibilite kompleks 2
<b>nNOS</b>	Nöronal NOS
<b>NO</b>	Nitrik oksit
<b>P<sub>CO<sub>2</sub></sub></b>	Kanda parsiyel karbondioksit basıncı
<b>PDKs</b>	Fosfotidilinositol bağımlı kinaz
<b>PGI<sub>2</sub></b>	Prostasiklin
<b>PI3K</b>	Fosfotidil 3 kinaz
<b>P<sub>O<sub>2</sub></sub></b>	Kanda parsiyel oksijen basıncı
<b>PPP</b>	Plateletten fakir plazma
<b>PRP</b>	Plateletten zengin plazma
<b>SD</b>	Standart sapma
<b>SIPA</b>	Makaslama kuvveti bağımlı trombosit agregasyonu
<b>TxA<sub>2</sub></b>	Tromboksan A2
<b>VCAM</b>	Vasküler Hücre Adezyon Molekülleri
<b>VO<sub>2</sub>max</b>	Maksimal oksijen kullanımı
<b>vWF</b>	von Willebrand factor

## Şekiller

Şeikl 1.1.	İlimli egzersizin ventilasyona, arteriyel gaz basınclarına ve $H^+$ konsantrasyonuna etkisi. Vander ve ark., (2003)	6
Şekil 1.2.	İlimli egzersizde ve dinlenme sırasında kadiak output'un dağılımı . Vander ve ark., (2003)	7
Şekil 1.3.	Diskoid formda bir trombosit hücresi (Batinelli ve ark., 2001).	9
Şekil 1.4.	a)Megakaryosit, b)Olgunlaşmamış hücre, c)Trombosit üreten olgunlaşmış hücre (Batinelli ve ark., 2001).	9
Şekil 1.5.	Trombositin hücre yapısı (Gencer, 2009).	10
Şekil 1.6.	Trombosit aktivasyonunun medyatörleri ve yolları (Vorchheimer ve ark., 1999).	11
Şekil 1.7.	Prostasiklin (PGI <sub>2</sub> ) ve Nitrik Oksit (NO) endotel hücresi tarafından üretilir ve trombosit agregasyonunu inhibe eder, bundan dolayı agregasyonun hasar bölgesi dışına yayılmasını engeller. Vander ve ark., (2003)	17
Şekil 1.8.	Vasküler kan basıncı kontrol sistemi (Harald ve Pontus, (2000)) (VSMC: Vascular smooth muscle cells)	19
Şekil 1.9.	Endotelde üretilen NO'nun trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu ve düz kas hücresine etkisi (Megson, 2000).	19
Şekil 1.10.	Siklooksijenazın prostoglandinler üzerine etkisi (Naesh, 2006)	20
Şekil 2.1.	Astrand Rhyming Nomogramı (Noonan ve Dean, 2000).	22
Şekil 3.1.	Deneklerin egzersiz öncesi ve sonrası GPIIb/IIIa değerleri	27
Şekil 3.2.	Deneklerin egzersiz öncesi ve sonrası NO değerleri	27



## Çizelgeler

Çizelge 1.1.	Orta şiddette dayanıklılık egzersizlerinde kardiyovasküler değişiklikler.	6
Çizelge 1.2.	Trombosit adezyon reseptörleri. Koca E. ve ark. (2007)	12
Çizelge 1.3.	Trombosit yoğun granülleri	13
Çizelge 1.4.	Trombosit $\alpha$ -granülleri	14
Çizelge 1.5.	Endotel hücrelerinden salınan maddeler	16
Çizelge 3.1.	Deneklerin yaş ve trombosit sayıları	25
Çizelge 3.2.	Deneklerin egzersiz öncesi, sonrası kalp atım hızı değerleri ve uygulanan egzersiz şiddetleri	26
Çizelge 3.3.	Deneklerin egzersiz öncesi ve sonrası NO ve GPIIb/IIIa değerleri	27

## 1. GİRİŞ

Sağlıklı yaşamın sürdürülmesi, başta iskemik kalp rahatsızlıkları olmak üzere çeşitli hastalıklardan korunma ve rehabilitasyon amacıyla çeşitli egzersiz programları yaygın olarak önerilmekte ve uygulanmaktadır (Açıkada ve Ergen, 1990). Sağlıklı yaşamın sürdürülebilmesi için önerilebilecek uygun egzersiz protokollerin saptanması amacıyla, çeşitli süre ve şiddetteki egzersiz programlarının fizyolojik parametreler üzerine etkileri konusu halen araştırılmaktadır. Trombositlerin koroner hastalığın oluşumundaki rolleri ortaya konulduğundan beri (Davies ve ark., 1986; Fitzgerald ve ark., 1986 ) akut ve düzenli egzersiz programlarının trombosit fonksiyonları üzerine etkisi önemli araştırma konularından biri olmuştur.

Trombosit fonksiyonları, protrombotik ve antitrombotik dinamik bir denge ve karşıt etkileri olan çeşitli faktörler tarafından düzenlenir. Endotel hücreleri salgıladıkları çeşitli mediatörler ile koagülasyonu, fibrinolizisi, damar tonusunu dolayısıyla kan akışı ve kan basıncını etkileyip çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynayan aktif hücrelerdir. Endotelden salınan, NO ve prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), vazodilatasyon ve trombosit agregasyonunun inhibisyonu ile antitrombotik etki gösterirler (Ware ve Heistad, 1993).

Sunulan çalışmada akut egzersizin trombosit aktivasyonuna etkileri çalışılmıştır. Sağlıklı yaşamın sürdürülmesi amacı ile önerilen egzersiz şiddetine yakın şiddette ılımlı egzersizin trombosit aktivasyonunu baskılayarak tromboembolik olayları engelleyebileceği hipotezinden yola çıkılmıştır. Bu amaçla akut egzersizden önce ve sonra trombosit aktivasyon göstergelerinden integrin ailesinden bir adezyon molekülü olan Glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) düzeyleri incelenmiştir. Egzersiz sırasında değişen dolaşım dinamikleri endotel fonksiyonları ve NO salınımını da etkilemektedir. NO'nun egzersiz ile baskılanan trombosit aktivasyonunda rolü olduğu varsayımı ile plazma NO düzeyleri ölçülmüştür.

### 1.1. Egzersiz ve Egzersiz Tipleri

Fiziksel egzersiz terimi genel olarak, aşağıdaki amaçlara ulaşmak üzere özel olarak planlanmış hareket formlarını belirtmek amacıyla kullanılmaktadır (Fıçıncılar ve ark, 2003). Bu amaçlar şunlardır:

- Fiziksel fonksiyonu belirli (amaçlanan) düzeyde devam ettirmek
- Fiziksel (kassal) fonksiyon kapasitelerini (kassal performansı) arttırmak
- Bu kapasitelerdeki bazı kayıpları yeniden kazanmak
- Önceki bazı kayıpları kompanse etmek üzere yeni fonksiyonel kapasiteleri geliştirmek

Kısaca, fiziksel egzersiz sağlıklı yaşam, sportif faaliyetler ve kassal performansı geliştirmek amacıyla yapılan hareketlerin tümünü ifade eder (Lippincott Williams&Wilkins, 2006). Egzersizler şiddet özelliklerine göre iki ana grupta toplanabilir:

- 1) Maksimal efor gerektiren, fakat çok kısa süre için gerçekleştirilebilen kısa süreli egzersizler.
- 2) Nispeten uzun bir zaman periyodu içinde sürdürülebilen, submaksimal bir efor gerektiren egzersizler.

Kısa süreli egzersizler; 100, 200, 400 ve 800 metre koşucularının yaptığı egzersiz tipi ile sadece 2-3 dakika devam ettirilebilen diğer kassal aktiviteleri kapsar. Bu tip aktivitede enerji üretiminde anaerobik sistemlerin kullanım oranları yüksektir.

Submaksimal şiddette 10 dakika veya daha uzun süre devam ettirilebilen egzersiz tipinde ise temel enerji üretim yolu aerobik sistemdir. Bu tip egzersizde anaerobik sistem sadece egzersizin başlangıcında, oksijen donanımı uygun düzeye ulaşmadan önce etkin olarak işe karışır. Ancak 2-3 dakika içinde oksijen donanımı egzersiz için yeterli enerjiyi sağlayacak düzeye ulaşır. Hiçbir zaman enerji yolları tek başlarına

tüm enerji gereksinimini karşılayacak şekilde davranmamakta, her zaman için aktivitenin şiddet ve süresine göre bu yolların değişik oranlarda katkısı bulunmaktadır (Ergen ve ark. 2002).

## 1.2. Maksimal Oksijen Kullanımı

Maksimal oksijen kullanımı ( $VO_2max$ ) iş yükündeki ya da egzersize katılan aktif kas kitlesindeki artışla belirli maksimal bir düzeye ulaşan ve daha fazla arttırılamayan oksijen kullanımını ifade eder. Bireye giderek artan şiddette bir iş yaptırıldığında kullandığı oksijen miktarı da linear bir şekilde artar ve belirli bir düzeye erişir, bu noktadan itibaren, iş yükü artsa bile oksijen kullanımı aynı kalır. Bu noktada kişinin kullandığı oksijen maksimaldir ve maksimal oksijen kullanımı ( $VO_2max$ ) ya da maksimal aerobik kapasite adını alır.  $VO_2max$  kullanımı fiziksel iş kapasitesi ile de sinonim olarak kullanılır (Rowel, 1990; Astrand ve Rodahl, 1986 ).

Fick prensibine göre (Ganong, 1999) bir maddenin bir organ ya da organizma tarafından birim zamanda kullanılan miktarı, o maddenin arteriyel kan düzeyi ile venöz kan düzeyi arasındaki farkının kan akımı ile çarpımı şeklinde ifade edilir. Bu prensip dokular tarafından tüketilen maddelerin tek kaynağının arteriyel kan olduğu bütün durumlarda uygulanabilir. Buna göre  $VO_2max$  kullanımını Fick eşitliğinden yararlanarak ifade etmek mümkündür (Rowell, 1990). (Denklem 1.1)

### Denklem 1.1. Fick eşitliği

$$VO_2max = \text{Maksimal kalp atım hızı} \times \text{Maksimal atım volümü} \times \text{Maksimal A- V farkı}$$

Görüldüğü gibi  $VO_2max$ , kardiyovasküler ve solunum sistemlerinin dokulara kan ve oksijen taşıma kapasitesi ile dokuların oksijen kullanma kapasitesinin bir göstergesidir (Rowell, 1990; Brooks ve Fahey, 1985; Saltin, 1989).

VO<sub>2</sub>max saptanmasının egzersiz fizyolojisinde önemli bir yeri vardır. Bireylerin performanslarını saptamak ve takip etmek amacıyla sık kullanılan bir parametredir. Aerobik güç dayanıklılık sporlarında performansa etkili en önemli faktördür ve VO<sub>2</sub> max ile ılımlı şiddette bir eforu sürdürebilme yeteneği arasında yüksek bağımlılık vardır (Astrand ve Rodahl, 1986; Brooks ve Fahey, 1985). Öte yandan VO<sub>2</sub>max, direkt olarak ölçülmesi zor ve pahalı bir parametredir. Çok sayıda denek üzerinde yapılan yoğun çalışmalar ve geniş istatistiksel analizlerle VO<sub>2</sub>max ile kalbin atım hızı, atım hacmi ve kan basıncı arasında yakın bir korelasyon bulunduğu anlaşılmış, bazı yöntemler ve formüller geliştirilerek aerobik kapasitenin indirekt metodlarla ölçümü sağlanmıştır (Astrand ve Rodahl; 1986, Jones, 1988). Bu ölçümlerin içinde en kolay yapılabilir olanı kalp hızının saptanması olduğundan geliştirilen yöntemlerin çoğunda bu faktör esas alınmıştır. Böylece yoğunluğu belli egzersizlerle kalp atım hızı arasındaki ilişki incelenerek kondisyon derecesini belirlemek mümkün olmuştur.

### **1.3. Egzersiz ve Fizyolojik Parametreler**

Egzersiz sırasında kas dokusunun artan oksijen gereksinimini karşılamak üzere dolaşım solunum sisteminin duruma fizyolojik bir uyum göstermesi doğaldır. Dokuların oksijen gereksinimi arttıkça buna paralel bir şekilde solunum sisteminin organizmaya soktuğu oksijen miktarı ve oksijenin kalp-dolaşım sistemi aracılığıyla dokulara taşınması da artar (Brooks ve Fahey, 1985). Artış belirli bir noktaya kadar linear bir şekilde gerçekleşir, bu noktadan sonra organizmaya daha fazla oksijen sokulması ile aynı düzeyde taşıma olmaz. Çünkü dolaşım sisteminin dokulara taşıyabileceği maksimal oksijen miktarı bireye göre değişmekle beraber sınırlıdır. Bu nedenle sportif performansın sınırlayıcısı normal koşullarda dolaşım sistemidir (Akgün, 1989; Adams, 1991; Jones, 1988).

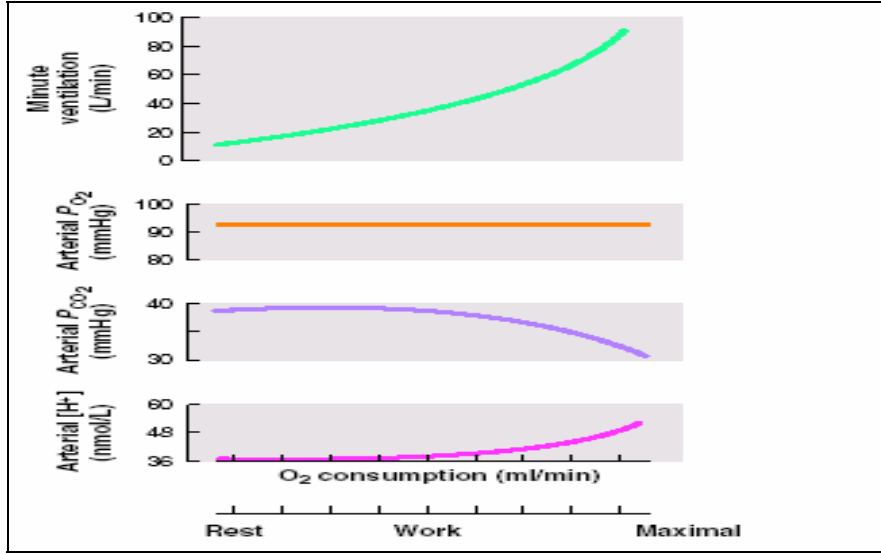
Bireyin oksijen kullanımı arttıkça solunum dakika hacmi de artar. Solunum dakika hacmindeki artma hem soluk hacminin hem de solunum frekansının artması ile sağlanır (Akgün, 1989; Astrand ve Rodahl, 1986). Egzersiz sırasında solunum

regülasyonunda sorumlu mekanizmalar tartışmalıdır ve çok sayıda faktörün birlikte rol oynadığı ileri sürülmektedir. (West, 1991) Egzersizden hemen önce serebral korteksten gelen uyarılar ile ventilasyonda çok hafif bir artış olur. Eklem reseptörlerinden kaynaklanan afferent impulslar aracılığı ile egzersiz esnasında önce çok hızlı artış söz konusudur. Orta derecede bir egzersizde ventilasyon artışı büyük ölçüde solunum derinliğindeki artışa bağlıdır. Hızlı artışı takiben submaksimal egzersizde ventilasyondaki yükselme yavaş yavaş devam eder ve kararlı dengeye ulaşır. Maksimal egzersizde ise ventilasyonun yavaş artışı sürekli, egzersiz sona erinceye kadar sürer (Şekil 1.1.) (CO<sub>2</sub> in kimyasal etkisi, kimyasal stimulus). Egzersiz sonrasında solunum sıklığı O<sub>2</sub> borcu ödeninceye kadar bazal düzeye inmez. Bu da 90 dakika gibi uzun bir zaman alabilir. Egzersizden sonra ventilasyonu uyaran normal veya düşük arteriyel P<sub>CO<sub>2</sub></sub>, veya normal veya yüksek olan arteriyel P<sub>O<sub>2</sub></sub> olmayıp bunların yerine laktik asidemiye bağlı olarak artmış arteriyel H<sup>+</sup> derişimidir (Ganong, 1999).

Akciğer alveollerinde dinlenimde O<sub>2</sub> diffüzyon kapasitesi 20–25 ml/dk/mmHg, CO<sub>2</sub> diffüzyon kapasitesi 400 ml/dk/mmHg iken, maksimal egzersiz sırasında O<sub>2</sub> diffüzyon kapasitesi 400'e, CO<sub>2</sub> diffüzyon kapasitesi 1200'e çıkar. Bunun nedeni dolaşımın artması ve alveollerin iyi havalanmasıdır. (Akgün, 1989; Fox ve ark., 1998; Astrand ve Rodahl, 1986; Brooks ve Fahey, 1985)

Egzersiz sırasında azami O<sub>2</sub> alımı, egzersiz yapan kastaki mitokondrilere O<sub>2</sub> taşınımının hızı ile sınırlıdır. Bu sınırlama normalde akciğerlerden eksik O<sub>2</sub> alınımına bağlı değildir. En şiddetli egzersizlerde dahi arteriyel kandaki hemoglobinin doygun haldedir (Ganong, 1999).

Egzersiz sırasında kasılan kaslar daha fazla O<sub>2</sub> kullanır. Doku P<sub>O<sub>2</sub></sub>'sinde ve venöz kanda P<sub>O<sub>2</sub></sub>, 0'a yakın değerlere düşer. Kandan dokuya geçen O<sub>2</sub> miktarı artar. Kasılan kasta kapiller yatak genişlediğinden ve daha önce kapalı halde bulunan pek çok kapiller açıldığından kandan doku hücrelerine olan ortalama mesafe büyük ölçüde azalır; bu da O<sub>2</sub>'in kandan hücreye girişini kolaylaştırır (Ganong, 1999).



**Şekil 1.1.** İlimli egzersizin ventilasyona, arteriyel gaz basınçlarına ve  $H^+$  konsantrasyonuna etkisi. Vander ve ark., (2003)

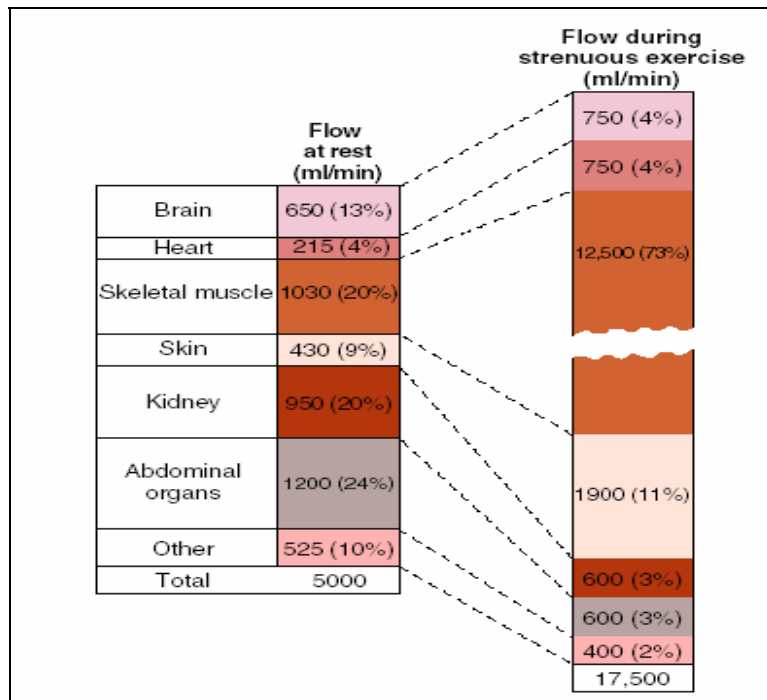
**Çizelge 1.1.** Orta şiddette dayanıklılık egzersizlerinde kardiyovasküler değişiklikler

Kalp Debisi	Artar	Kalp hızı ve atım hacmi beraber yükselir
Kalp Hızı	Artar	Sinoatrial düğümdeki sempatik sinir aktivasyonunda artış, parasempatik sinir aktivasyonunda azalış
Atım Hacmi	Artar	Ventriküler miyokardiumda sempatik sinir aktivasyonuna bağlı kontraktilite artışı; Ventrikül diastol sonu hacmindeki artış aynı zamanda Frank Starling mekanizmasına bağlı olarak atım hacmini de arttırır.
Toplam Periferik Direnç	Azalır	Kalp ve iskelet kaslarındaki direnç düşüşü, vasküler yatakdaki direnç artışından daha fazladır.
Ortalama Arteriyel Basınç	Artar	Kalp debisindeki artış, toplam periferik dirençteki azalıştan daha fazladır.
Nabız Basıncı	Artar	Atım hacmi ve atım hacminin ejeksiyon hızı artar
Diyastol Sonu Hacim	Artar	Doluş zamanı kalp hızı nedeniyle düşer fakat venöz dönüş faktöleriyle bu durum kompanse edilir-venokonstriksiyon (iskelet kaslarının pompalama etkisi, inspratuvar hareketlerdeki artış)

Ventrikül diastol sonu hacmi, ventrikül önündeki basınç yükü, miyokard kontraktilitesi, kalp hızı, ventrikül kontraksiyonunun sinerjisi ve ventriküllerin

gerilebilme yetenekleri üzerine etkili çok sayıda faktör, egzersiz sırasında kalbin atım volümü dolayısıyla kalp debisi üzerine etkilidir (Astrand ve Rodahl, 1986; Brooks ve Fahey, 1985). (Çizelge 1.1.)

İlımlı egzersiz sırasında kardiak outputta meydana gelen artış böbrekler ve abdominal organlar hariç bütün organ ve dokularda görülür. Bu artıştan en fazla etkilenen doku ise iskelet kaslarıdır. (Şekil 1.2.)



**Şekil 1.2.** İlımlı egzersizde ve dinlenme sırasında kardiak output'un dağılımı. Vander ve ark., (2003)

Egzersiz sırasında atım hacmini dolayısıyla kalp debisini arttıran önemli faktörlerin başında kasta gelişen vazodilatasyon gelir (Guyton, 2006).

Vazodilatasyon sonucu damar direncindeki azalma, çok büyük miktarda kanın venlere akışını sağlayarak kalbe venöz dönüşü ve Frank-Starling mekanizması ile kalp debisini artırır (Akgün, 1989; Guyton, 2006).

Egzersize kalp ve dolaşım sisteminin uyumunda sempatik sinir sistemi aktivitesi önemli bir role sahiptir. Sempatik vazokonstriktör sinir lifleri norepinefrin salgılar.



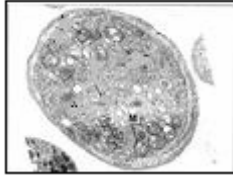
En üst düzeyde uyarıldıklarında istirahatteki kasların kan akımını normalin yarısı ile üçte birine kadar azaltabilirler. Bu vazokonstriksiyon, normal hatta yüksek bir arteriyel basıncın sürdürülmesinin gerektiği dolaşım şokunda ve diğer stres dönemlerinde fizyolojik açıdan önemlidir. Sempatik vazokonstriktör sinir uçlarından salgılanan norepinefrine ek olarak, yoğun egzersiz sırasında iki böbreküstü bezinin medullalarından da büyük miktarda norepinefrin ve daha da fazla epinefrin dolaşıma salgılanır. Dolaşımdaki norepinefrin, kas damarları üzerinde vazokonstriktör etki gösterir (Guyton, 2006). Sempatik stimülasyon kalbin frekansını ve kontraksiyon gücünü arttırarak kalp debisini arttırır (Astran ve Rodahl, 1986; Brooks ve Fahey, 1985).

Dinlenme sırasında bazı kas kapillerinde kan akımı çok azdır ya da hiç görülmez. Ancak yoğun egzersiz sırasında tüm kapiller açılır. İstirahatteki kapillerin açılması, oksijen ve diğer besinlerin kapillerden kas liflerine difüze olmaları gereken uzaklığı azaltarak oksijenin ve besinlerin kandan difüze olabileceği kapiller yüzey alanının bazen iki ila üç katına artmasına katkıda bulunur (Guyton, 2006).

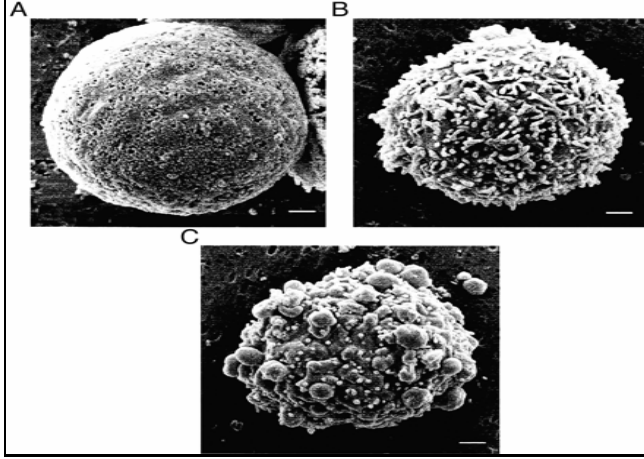
Scalzi ve ark., (1987) değişik şiddetlerde fiziksel aktivite uygulanarak yapılan çalışmalarında plazma kaybı sonucu hemokonsantrasyon değişikliklerinden ötürü hematokrit değerlerinde artış saptanmıştır. Ayrıca ılımlı şiddette egzersiz ile eritrosit, lökosit sayısında önemli artış gözlenmiştir. Ayrıca trombosit sayısında kısa süreli geçici artışlar gözlenmiştir (Ersöz, 1997).

#### **1.4. Trombositler**

Trombositler çapları 2-4  $\mu\text{m}$  olan granüllü cisimlerdir. Dolaşımdaki kanda  $\mu\text{L}$ ' de 140.000-400.000 kadar bulunurlar ve yarı ömürleri yaklaşık 4 gündür. Kemik iliğinde bulunan megakaryositlerin, sitoplazmalarının, küçük fragmanlara ayrılması ile trombositler oluşur (Ganong, 1999; Koca ve ark., 2007; Williams ve ark.,1991). Şekil 1.3-1.4.

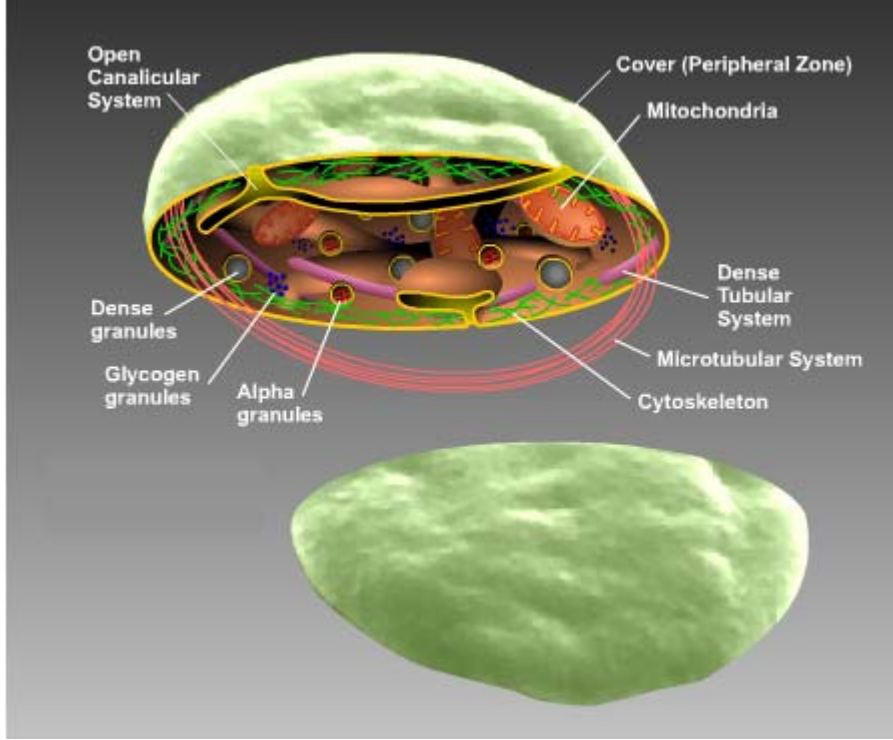


**Şekil 1.3.** Diskoid formda bir trombosit hücresi (Batinelli ve ark., 2001).



**Şekil 1.4.** a)Megakaryosit, b)Olgunlaşmamış hücre, c)Trombosit üreten olgunlaşmış hücre (Batinelli ve ark., 2001).

Trombositlerin kabaca yapısal üç katmandan oluştuğu söylenebilir (Şekil 1.5). Bunlar, en dışta bulunan periferel katman; protein, glikoprotein ve mukopolisakkaritlerden oluşan glikokaliks tabaka; bipolar fosfolipid tabakadan oluşan hücre membranı, hücre membranının invajinasyonu ile şekillenmiş açık kanalikular sistem; Ortada sıvı-jel katman, mikroflamentler, trombositlerin şeklini korumasını sağlayan çevresel mikrotübüller, düz endoplazmik retikulumdan türeyen kalsiyum, prostaglandin ve tromboksan havuzu oluşturan yoğun tübüler sistem; İçte organel katman, platelet spesifik proteinleri (platelet factor 4,  $\beta$  thromboglobulin, platelet-derived growth factor), koagulasyon sistem proteinleri fibrinojen, factor V, von Willebrand factor (vWF), fibrinolitik sistem proteinleri,  $\alpha$ 2-antiplasmin, plazminojen ve fibronektin ve albüminden oluşan alfa granüller; ADP, ATP, GTP, GDP, kalsiyum iyonu, serotonin taşıyan yoğun granüller; mitokondiriler, lizozomlar, peroksizomları kapsar (Khawtalkar, 2006).



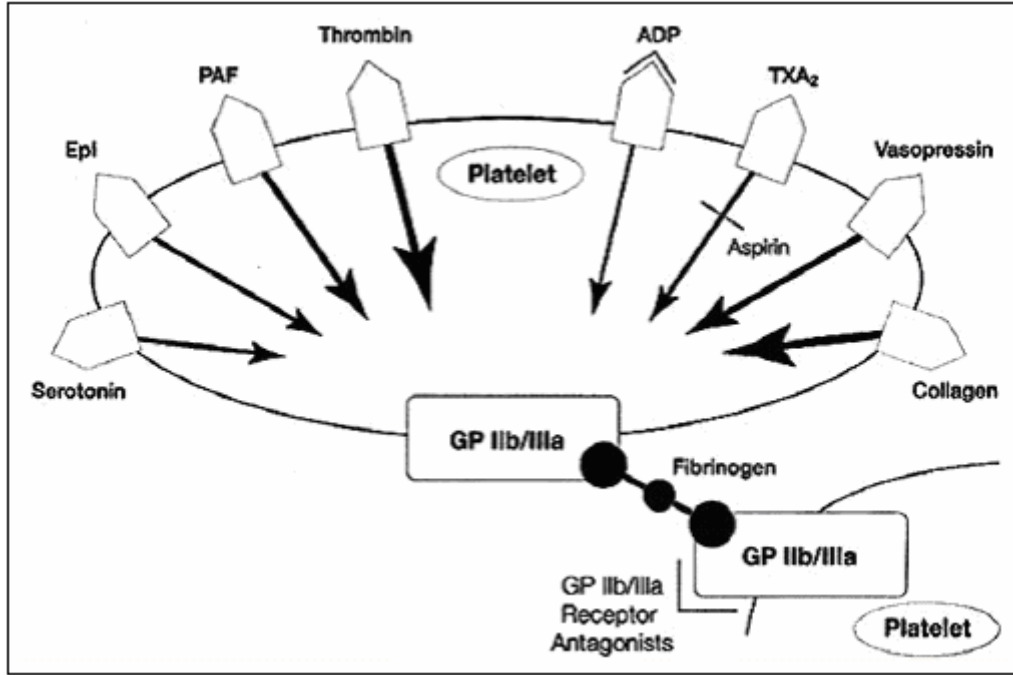
Şekil 1.5. Trombositin hücre yapısı (Gencer, 2009).

Trombosit hücre membranı, aktivasyon için önemli olan integral glikoproteinler içerir (Ersöz, 1997). Bunlardan:

- GPIb-IX-V, vWF bağımlı subendotelyal adezyona aracılık eder.
- GPIIb/IIIa, fibrinojenle bağlanmaya ve agregasyona neden olur. Aynı zamanda vWF, fibronektin, fibrinojen, vWF, vitronektin, tromboplastin için reseptör görevi görür.
- GPIa-IIa, kollajen için aktif, yapısal bir reseptördür, aynı zamanda trombositlerin vWF den bağımsız adezyonuna aracılık eder (Ersöz, 1997).

Trombositlerin başlıca işlevi hemostazisin sağlanmasıdır. Damar duvarının zedelenmesi ile hasar bölgesinde tıkaç oluştururlar. Hasarı takip eden milisaniyeler içinde trombositler, damar bütünlüğünün bozulması ve endotel tabakasının zedelenmesi ile açığa çıkan subendotelyal kollajene adhere olurlar. Hücrenin kollajene adezyonu vWF aracılığı ile gerçekleşir. vWF, kollajen ve trombosit membranında bulunan spesifik reseptörlerine bağlanarak ikisi arasında köprü oluşturur. Adezyon hücreyi aktive ederek bir seri reaksiyonu tetikler. Birçok

fizyolojik agonist; kollajen, laminin, fibronektin gibi matriks komponentleri, epinefrin, vazopressin gibi hormonlar, trombin gibi hasar sırasında oluşan maddeler, aktif trombositlerden salınan tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), ADP bu reaksiyonları başlatır (Şekil 1.6)



Şekil 1.6. Trombosit aktivasyonunun medyatörleri ve yolları (Vorcheimer ve ark., 1999).

Aktif trombositler diskoid formdan sferik forma dönüşürler ve hücre yüzeyinde filopotlar oluşur. Membran yüzeyindeki fibrinojen reseptörü fibrinojenin bağlanmasına uygun hale gelir. Trombositler birbirlerine fibrinojen köprüleri ile bağlanarak agrege olurlar. Bu aşamada trombosit agregasyonu geri dönüşümü olabilen (reversible) ve primer agregasyon adını alır. Trombositlerde granül sekresyonu ve membranda serbestleşen araşidonik asitten TxA<sub>2</sub> oluşması ile trombosit agregasyonu geri dönüşümsüz (irreversible) hale gelir (Ersöz, 1997).

Trombosit agonistleri, trombosit membranından penetre olamaz. Membran yüzeyinde uygun bölgelere bağlanarak trombositleri uyarırlar (Çizelge 1.2).

**Çizelge 1.2.** Trombosit adezyon reseptörleri. Koca E. ve ark. (2007).

<b>Ligand</b>	<b>Reseptör</b>
Kollajen	GPIa/IIa, GPIIb/IIIa, GPIV
Fibrinojen	GPIIb/IIIa
Fibronektin	GPIc/IIa, GPIIb/IIIa
Trombospondin	Vitronektin reseptörü, GPIV
Vitronektin	Vitronektin reseptörü, GPIIb/IIIa
von Willebrand faktörü	GPIb/IX, GPIIb/IIIa
Laminin	GPIc/IIa

Agonist-reseptör kompleksinin aktive ettiği G proteinler, hücre içi ikincil habercilerin oluşumunda rol oynayan bazı enzimlerin aktivasyonuna yol açar. Trombositlerin aktivasyonunda iki hücre içi yol önemli rol oynar:

- i) Fosfotidil inositlerin (IP) fosfolipaz C (PLC) enzimi ile inositol trifosfat (IP<sub>3</sub>) ve diaçilgliserole (DAG) hidrolizi. IP<sub>3</sub> sitozolik Ca<sup>2+</sup> düzeyini artırırken, DAG, protein kinaz C'yi (PKC) aktive ederek bazı spesifik proteinlerin fosforilasyonuna yol açar.
- ii) Membran fosfolipitlerinden fosfolipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) ile araşidonik asit serbestleşmesi ve TxA<sub>2</sub> oluşumu. TxA<sub>2</sub> trombosit membranı üzerindeki reseptörüne bağlanarak trombosit aktivasyonuna yol açar (Ersöz, 1997).

Hücrede yer alan diğer ikincil haberciler siklik adenzin monofosfat (c-AMP) ve siklik guanidin monofosfat (c-GMP), trombosit fonksiyonlarını baskılar (Ersöz, 1997).

Adezyon yapmış ve agregasyona başlamış trombositler değişik maddeler salarak diğer trombositler, kan hücreleri ve vasküler hücreleri uyarır ya da inhibe ederler. Trombosit sekresyon ürünleri, meydana gelmiş olan trombusun mekanik özelliklerini değiştirebilir; pıhtılaşma sistemini, hücre adezyonunu ve vasküler hücrelerin çoğalmasını etkileyebilirler (Koca ve ark., 2007; Ersöz, 1997).

Yoğun cisimler ve trombosit membranı hızlı salınan ve kısa etkili bir grup mediatörün kaynağıdır (Ersöz ve Yakaryılmaz, 2002). Yoğun cisimler içinde diğer trombositleri etkileyerek ortama çeken ADP, diğer kan hücreleri için agonist etkisi olan ATP ve vasküler tonusu etkileyen serotonin gibi biyojenik aminler bulunur. Yoğun cisimler divalan katyonlar yönünden de zengindir (Koca ve ark., 2007). Ayrıca yoğun cisimler  $\alpha$ -granüllerden 10 kat daha fazladır (Reed G.L, 2007). (Çizelge 1.3)

**Çizelge 1.3.** Trombosit yoğun granülleri

<b>Yoğun granüler içerik</b>	
İyonlar	Ca <sup>+2</sup> , Mg <sup>+2</sup> , P, pirofosfat
Nükleotidler	ATP, GTP, ADP, GDP
Membran proteinleri	CD63 (granulofizin)
Transmitterler	Serotonin

Trombosit  $\alpha$ -granülleri çeşitli peptidler içerir. Bunlar; fibrinojen, fibronektin, vWF, vitronektin gibi adeziv proteinlerin yanısıra, damar duvarı hücrelerinin gen ekspresyon paternlerini ve büyümelerini modüle eden araçlardır (Ersöz, 2002). (Çizelge 1.4)

**Çizelge 1.4.** Trombosit  $\alpha$ -granülleri

<b><math>\alpha</math>-granülleri içerik</b>	
Adezyon molekülleri	P- seletin, vWF, trombospondin, fibrinojen, integrin $\alpha$ IIb $\beta$ 3, integrin $\alpha$ v $\beta$ 3, fibronektin
Kemokinler	Platelet basic protein, platelet faktör 4 ve onun tipleri (CXCL4) ve $\beta$ -thromboglobulin, CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP3), CCL 17, CXCL1 (growth-regulated oncogene- $\alpha$ ), CXCL5 (ENA-78), CXCL8 (IL-8)
Koagülasyon yolağında yer alan proteinler	FV, multimerin; FVIII
Fibrinolitik yolakta yer alan proteinler	$\alpha$ 2- Makroglobulin, plazminojen, plazminojen aktivatör inhibitörü
Büyüme ve anjiogenez	b-FBF, EGF, HGF, IGF-1, TGF- $\beta$ , VEGF a ve C, PDGF
İmmünolojik moleküller	$\beta$ 1H Globulin, faktör D, c1 inhibitör, IgG
Diğer proteinler	Albumin, $\alpha$ 1- antitripsin, Gas6, histidinden zengin glikoprotein, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen, osteonektin proteaz neksin II (amilodi beta protein öncüsü)

Trombosit agregasyon ve sekresyonu vasküler zedelenme bölgesinde hemostazı sürdürmek için zorunludur. Ancak uygunsuz trombosit aktivasyonu geri dönüşsüz zedelenme nedeni olabilir. Trombozun engellenmesinde önemli rol oynayan mekanizmalar:

- Trombositlerin agonistlerle minimal ilişki kurması
- Trombositin agoniste cevabında sınırlama
- Agonist reseptör aktivitesinde sınırlama
- Trombosit aktivasyonunda negatif feedback
- Normal koşullarda trombositlerin aktivasyonunun baskılanması (Ersöz, 2002).

Kollajenle ilişki normal dolaşım koşullarında endotel hücre bariyeri ile engellenmektedir. Endotel hücrelerinde üretilen PGI<sub>2</sub> ve NO trombositlerde cAMP ve cGMP düzeylerini artırır. Bunlar sitozolik Ca<sup>+2</sup> konsantrasyonunda sıkı kontrolü sağlayan mekanizmalardır. Yüzeyde yeni tanımlanmış ektoADPaz (CD39) ADP ile aktivasyonu önler. Trombosit ve trombin arasındaki uzamış temas, ATIII, proteaz

nexin I gibi doğal inhibitörlerle ve kan akışı ile olan dilusyonla temizleme ile sınırlandırılır. TxA<sub>2</sub>'nin etkisi kısa yarı ömrüyle, reseptör aktivitesi, fosforilasyon ve klirensle sınırlıdır (Ersöz, 2002).

### **1.5. Endotel Hücre Fonksiyonları ve Nitrik Oksit**

Normal endotel bütün damar düz kaslarında bulunan, damar duvarını kaplayan ince bir skuamoz epitel tabakasıdır. Yüzeyindeki glikoproteinler ile glikozaminoglikanların negatif yük kazandırdığı endotel hücreler, birçok hücrel ve hormonal moleküllerle etkileşim içinde olduklarından çok sayıda reseptör taşımaktadırlar. Endotel hücreleri morfolojik yapıları ve stratejik anatomik yerleşimleri sayesinde vasküler düz kas hücreleri ile kan dolaşımının bileşenleri arasında (trombosit, monosit, enzimler, hormonlar v.b) seçici “geçirgen” bir bariyer oluşturur. Endotel dokularla kan arasında seçici bariyer oluşturmasının yanısıra hemostazisde de çok önemli işlevleri olan bir dokudur. Endotel hücreleri salgıladıkları mediatörler ile koagülasyonu, fibrinolizisi, damar tonusunu dolayısıyla kan akışı ve kan basıncını etkileyip çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynayan aktif hücrelerdir (Gencer, 2009; Torun ve Bayram, 2004; Aker, 2010). Endotel hücrelerinin fonksiyonları şunlardır:

- 1) Dolaşım ve damar duvarı arasında selektif geçirgen bir bariyer oluştururlar.
- 2) Dolaşımda nontrombojenik bir yüzey işlevi görürler. Trombosit agregasyonunu ve trombozisi önleme görevleri vardır
- 3) Çeşitli vazoaaktif maddeler yaparlar. Gevşetici ve kasıcı maddeler salarak vasküler tonusun düzenlenmesine katkı sağlarlar.
- 4) Damar düz kas hücresi proliferasyon ve migrasyonunu düzenlerler.
- 5) Koagülasyon ve fibrinolitik olaylarda modülatör rol oynar.
- 6) Endotel hücrelerinin inflamatuvar ve metabolik işlevleri de önemlidir (Gencer, 2009; Torun ve Bayram, 2004; Aker, 2010).



Bariyer oluşumunda endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı birimlerinin rolü büyüktür. Sıkı bağlantı birimleri ve gerilim liflerinin yanısıra endotel hücrelerinin kendileri de vezikül transportunu düzenleyerek bariyer oluşturmaktadır (Born ve Schwartz, 1997).

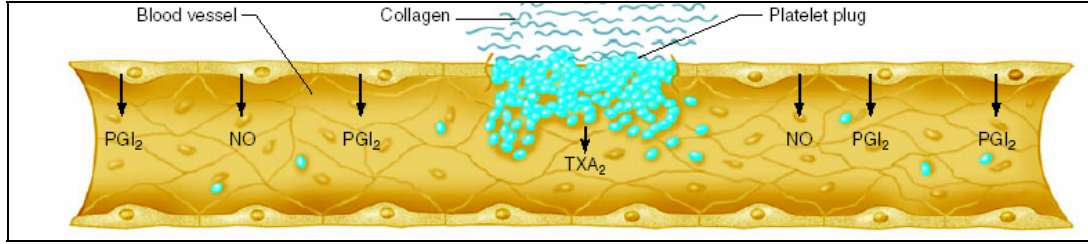
Endotel hücresi, bulunduğu yere göre değişik yapı ve etkiye sahip hemostaz-vazoaktivite-immün reaksiyon ve iltihabi olaylarda rol alan çok sayıda mediatörün sentezlenip salgılandığı yerdir (Gencer, 2009) (Çizelge 1.5).

**Çizelge 1.5.** Endotel hücrelerinden salınan maddeler (Torun ve Bayram, 2004)

Vasokonstriktörler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angiotensin converting enzim (ACE)</li> <li>• Endotelinler (ET-1, ET-2, ET-3)</li> <li>• Angiotensin II</li> <li>• Tromboksan A2</li> <li>• Asetil kolin, araşidonik asit, PGH2, trombin, nikotin</li> </ul>	
Vasodilatatörler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nitrikoksit (NO=EDRF)</li> <li>• Adrenomedüllin</li> <li>• Endotelium derived hiperpolarizing faktörler</li> <li>• Prostatiklin (PGI2)</li> <li>• Bradikinin, asetilkolin, serotonin, histamin, substance P</li> </ul>	
Antitrombotik (homeostaz) maddeler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombomodülin</li> <li>• Doku plazminojen aktivatör (t-PA)</li> <li>• Plazminojen aktivatör inhibitör tip I (PAI-1)</li> </ul>	
Büyüme modülatör/ mediatörleri	Büyüme promotörleri	PDGF, Basic FGF, IGF-1, IL-1, Endotelin, AII
	Büyüme inhibitörleri	Heparin sülfat, TGF- $\alpha$ , NO, Bradikinin, Prostatiklin
İnflamatuvar mediatörler	Adezyon Molekülleri	Endotelial Lökosit Adezyon Molekülü (ELAM) İntraselüler Adezyon Molekülü (ICAM) Vasküler Hücre Adezyon Molekülleri (VCAM)
	Antijenler	Major histokompatibilite kompleks 2 (MHCII)

Endotel hücreleri kuvvetli bir trombosit antiagreganı ve vazodilatatör olan PGI2'yi ve NO'yu sentezler ve salgırlarlar (Şekil 3.2) Prostatiklinler, trombosit membranındaki reseptörlere bağlanarak adenilat siklazı uyarıp trombosit cAMP seviyesini yükseltir. cAMP düzeyindeki bu artış trombosit şekil değişikliğini,

agregasyonu ve von Willebrand faktörüne bağlanmayı, başka bir deyişle trombüs oluşumunu engeller. Endotel hücrelerinde prostasiklin sentezini arttıran birçok etken vardır. Bunlara örnek olarak histamin, bradikinin, HDL, tripsin, trombin, hipoksi ve anjiyotensin II sayılabilir (Gencer, 2009; Schini ve Vanhoutte, 1994).



**Şekil 1.7.** Prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ve Nitrik Oksit (NO) endotel hücresi tarafından üretilirler ve trombosit agregasyonunu inhibe ederler, bundan dolayı agregasyonun hasar bölgesi dışına yayılmasını engellerler. Vander ve ark., (2003)

### 1.6. Nitrik Oksit (NO)

NO eşleşmiş elektronu bulunan iki atomlu yüksek reaktivitede bir gazdır. NO, endotel kaynaklı düz kas relaksasyonu, trombosit agregasyonunun inhibisyonu başta olmak üzere birçok fizyolojik olayda işlev görmektedir. Nitrik oksit, oteroid, hücre içi haberci, parakrin madde ya da hormon olarak fonksiyon gösterebilir (Torun ve Bayram, 2004; Ganong, 1999; Aker, 2010; Vander ve ark., 2003).

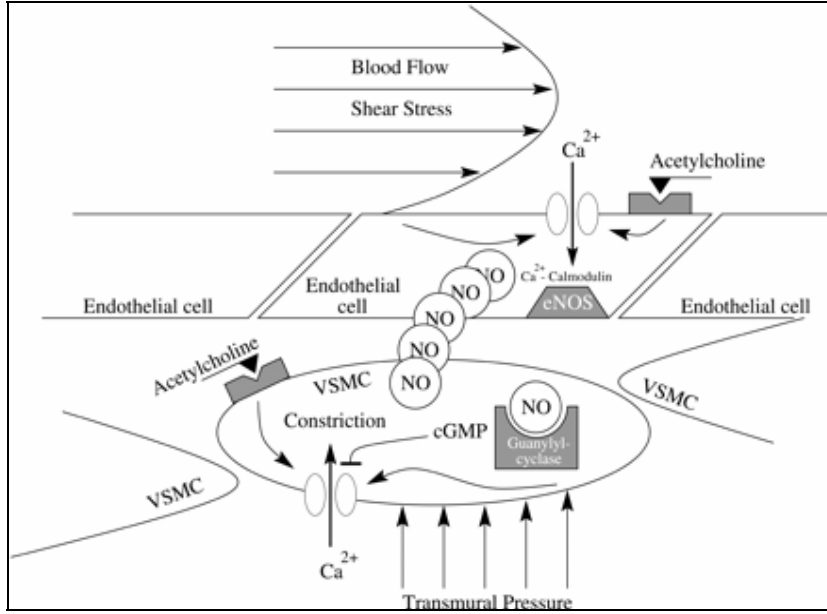
NO, düz kas endotel hücresi ve diğer birçok memeli hücresinde L-arjinin amino asidinin, guanido nitrojeninin, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile oksitlenmesi ile sentezlenir. NOS'un üç ayrı tipi bilinmektedir; 1) Endotel hücrelerde bulunan endotel NOS (eNOS). Kalsiyum bağımlı bir enzimdir, bu enzim intraselüler kalsiyum konsantrasyonunun yükselmesiyle aktive olur. 2) Nöronlarda ve iskelet kasında bulunan nöronal NOS (nNOS). Bu enzim de kalsiyuma bağımlılık gösterir. 3) Makrofajlarda bulunup, bakteriyel endotoksinler ve iltihabi sitokinler tarafından uyarılan indüklenebilir NOS (iNOS). iNOS kalsiyuma bağımlılık göstermez.

NO, hücre membranlarını kolayca geçebilen, tek nitrojen ve tek oksijen atomunun birleşmesiyle oluşan kimyasal bir yapıya sahiptir ve bir ekstra elektron içermektedir. Bu nedenle kimyasal olarak yüksek düzeyde rekativite gösterir (Gencer, 2009; Morris ve Biliar, 1994).

NO, insanlarda demir metabolizmasının kontrolü, transkripsiyon faktör aktivasyonu, deoksinükleotid sentezi, trombosit ve nötrofil adezyonu, mide, bağırsak, uterus ve kalp kontraksiyonu, penis ereksiyonu, damar tonusunun ayarlanması, immünite gibi birçok olayda rol oynar (Gencer, 2009).

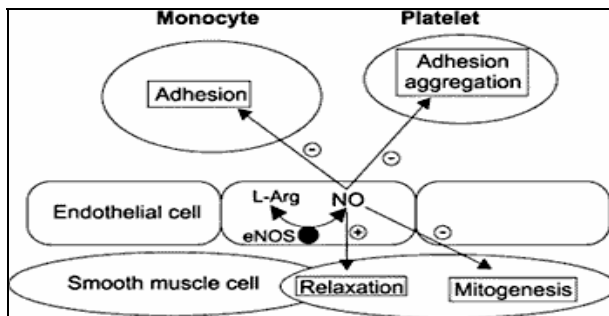
NO'nun etkilerinin çoğu, çözülebilir bir enzim olan guanozin 3',5'- siklik monofosfat (cGMP) üreten guanilat siklaz aracılığı ile olmaktadır. cGMP'nin yükselmesi hücre içi serbest kalsiyum düzeylerinin azalmasına yol açan bir dizi olayı başlatır. Sonuç olarak NO'nun biyolojik etkileri hücre içi kalsiyum düzeylerini etkileyen herhangi bir maddeye bağımlıdır.

eNOS'un birinci rolü, çeşitli organlarda damar tonusunun fizyolojik olarak düzenlenmesinde katkıda bulunmasıdır. Arterler içinden hızla akan kanın damar duvarına yaptığı sürtünme, endotel hücreleri üzerinde sürtünme stresi adı verilen olaya neden olur. Meydana gelen stres endotel hücrelerine akım yönünde baskı uygulayarak nitrik oksit serbestlenmesini önemli miktarda artırır. (Şekil 3.3) NO arteriyel duvarı gevşeterek dilatasyona neden olur. Böylece, kan basıncının ayarlanmasında ve kan akımının dağılımında rol alır. Makaslama kuvvetindeki artışın NO düzeyi artışına neden olduğu bilinmektedir. Makaslama kuvveti ile endotelial iskelet yeniden düzenlenir. Bu da fosfotidil 3 kinaz (PI3K) aktivasyonuna ve PIP<sub>2</sub>'den PIP<sub>3</sub> oluşumuna yol açar. Artan PIP<sub>3</sub> inaktif kinaz Akt/PKB'nin membrana translokasyonunu başlatır, fosfotidilinositol bağımlı kinaz (PDKs) fosforile olur. Aktif Akt/PKB, PI3K'dan ayrılır, eNOS'un fosforilasyonu sonucu NO artışı gerçekleşir (Gencer, 2009). NO'nun bazal salınımı arterlerde venlere göre daha belirgindir. NO salınımı çeşitli reseptörlere bağımlı (asetilkolin, bradikinin, histamin, adenin nükleotidleri ve serotonin) ve reseptörden bağımsız agonistler (serbest yağ asitleri) tarafından uyarılabilir (Gencer, 2009; Guyton ve Hall, 2006).



**Şekil 1.8.** Vasküler kan basıncı kontrol sistemi (Harald ve Pontus, (2000)) (VSMC: Vascular smooth muscle cells)

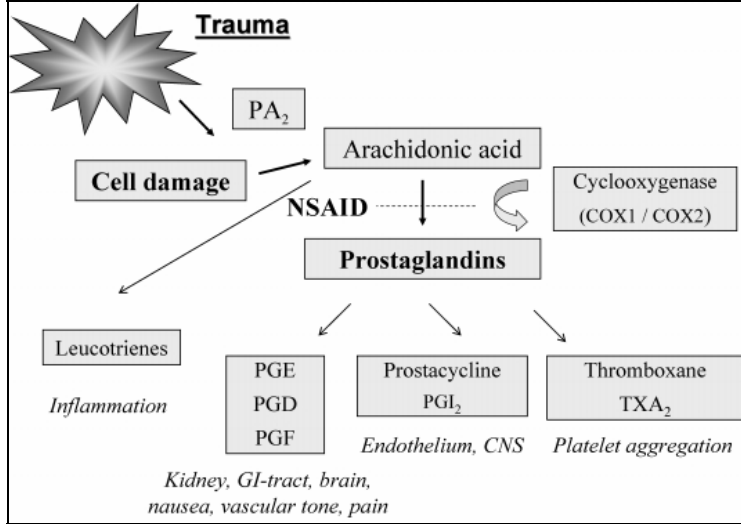
eNOS'un ikinci önemli rolü trombosit ve lökositler üzerindeki etkileridir. NO, cGMP artışı ile trombosit agregasyonunu, adezyonunu ve aktivasyonunu azaltır. Prostaglandin ve NO, trombosit agregasyonunu inhibe etmek ve disagregasyona aracılık etmek açısından sinerjistik olarak hareket eder. Prostaglandinden farklı olarak NO trombosit adezyonunu da inhibe eder. Trombositlerde üretilen NO, intresek negatif feedback mekanizması gibi çalışarak trombosit aktivasyonlarını inhibe eder (Gencer, 2009; Rodomski ve ark., 1990).



**Şekil 1.9.** Endotelde üretilen NO'nun trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu ve düz kas hücrelerine etkisi (Megson, 2000).

Ayrıca NO'nun siklooksijenaz aktivitesini arttırdığı da bilinmektedir. (Dawson ve Sneyder, 1994) Siklooksijenaz prostoglandin, tromboksan A<sub>2</sub> ve prostasiklinlerin biyosentezinde önemli bir enzimidir. NO artışı siklooksijenaz aktivitesini arttırarak

prostaglandin, tromboksan A<sub>2</sub> ve prostasiklin artışına neden olur (Salvemini ve ark., 1993) (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. Siklooksijenazın prostaglandinler üzerine etkisi (Naesh, 2006)

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Denekler

Çalışmaya 18 ile 25 ( $22,6 \pm 4$  yıl) yaşları arasında, sağlıklı, sedanter 19 erkek gönüllü alındı. Çalışmaya ait Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu Formu ektedir (EK 2). Gönüllülerin bilgilendirildiği ve onayının alındığını gösteren belge gönüllüler tarafından okunup imzalandı (EK 1). Deneklerin sigara alışkanlıklarının olmaması ve son iki hafta içinde trombosit fonksiyonlarını etkilediği bilinen bir ajana maruz kalmamış olmasına özen gösterildi. Çalışmaya başlamadan önce katılımcıların solunum fonksiyon testi, EKG, kalp atım sayısı, kan basıncı kontrolü yapıldı.

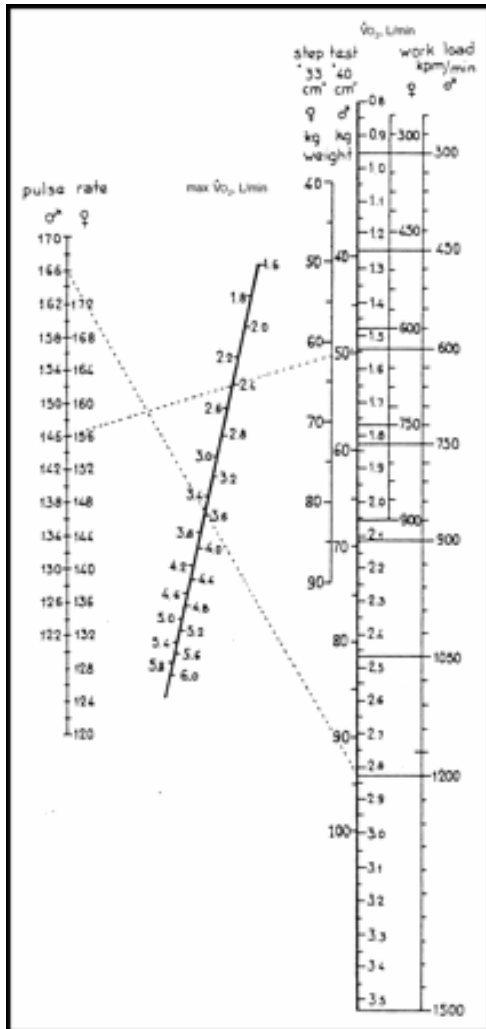
### 2.2. Egzersiz

Bireylerin  $VO_2$ max kapasiteleri Astrand-Rhyming nomogramı kullanılarak indirekt yöntemle hesaplandı. Monarc Alt Ekstremita Ergometresi ile 3 dakika ısınma (boş pedal çevirme) üzerine 15 dk uygulandı, Polar Sport Tester PE3000 aracılığıyla 5 saniyede bir kalp hızı kaydedildi. Kalp hızı maksimal oksijen tüketim kapasitesinin %60'ının kullanılacağı düzeyde tutuldu. (%60  $VO_2$  max). Bisiklete uygun yük konularak ve pedal devir sayısı düzenlenerek egzersiz şiddeti (kg x dakika devir sayısı) ayarlandı. Uygulanan şiddet watt cinsinden kaydedildi. Testler hafif bir kahvaltıdan 2 saat sonra, sabah 9:00-11:00 saatleri arasında gerçekleştirildi.

### 2.3. Astrand Rhyming Nomogramı

Efor yoğunluğu ile kalp hızı veya oksijen kullanımı arasındaki linear ilişkiyi yararlanarak submaksimal verilerden  $VO_2$ max'ı tahmin etmek için geliştirilen bir yöntemdir. Sağlıklı yetişkinlerde en sık kullanılan indirekt  $VO_2$ max ölçüm

protokollerinden biridir. Bisiklet ergometresi, koşu bandı, hatta step kullanılarak uygulanabilir (Legge ve Banister, 1986). Bu çalışmada Astrand-Rhyming Nomogramı ile  $VO_2$ max belirlenirken kişiye 6 dakika süren, kalp atım sayısını dakikada 120-170 arasında tutan submaksimal bir efor uygulanır. Kalp atım sayısı belirli bir düzeye erişip sabitlenince kaydedilir. Bu değere karşılık gelen  $VO_2$ max değerleri bulunur (Astrand ve Rhyming, 1954).  $VO_2$ max değeri dakikada litre ve ml cinsinden kullanılan toplam oksijen miktarı olarak verilebildiği gibi daha doğru ve karşılaştırılabilir bir birim olarak, vücut ağırlığının kilogramı başına düşen  $VO_2$ max miktarı şeklinde de ( $ml.kg^{-1}.dk^{-1}$ ) ifade edilmektedir (Astrand ve Rodahl, 1986, Jones, 1988, Akgün, 1989).



Şekil 2.11. Astrand Rhyming Nomogramı (Noonan ve Dean, 2000).

## 2.4.Kan örnekleri

Egzersiz günü, gönüllülerden egzersiz öncesi ve hemen egzersiz sonrası alınan kan örnekleri, 1:9 (antikoagülan:kan) oranında %3.8 sodyum sitrat içeren silikonize tüplere alındı (10ml). Deneklerin lökosit, eritrosit, trombosit ve lenfosit sayıları ile hemoglobin ve hematokrit değerleri, Beckman-Coulter HMX tam kan sayımı cihazı ile belirlendi. Lökosit, eritrosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit değerleri normal olmayan denekler çalışma dışı bırakıldı.

## 2.5. Trombosit İzolasyonu

Gönüllülerden egzersiz öncesi ve hemen egzersiz sonrası alınan kan örnekleri, 1:9 (antikoagülan:kan) oranında %3.8 sodyum sitrat içeren silikonize tüplere alındı. Kan örnekleri 500rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek trombosit zengin plazma (PRP) elde edildi, PRP -80°C de trombosit GPIIb/IIIa düzeyinin ölçümü için 1µM PGI<sub>2</sub> eklenerek saklandı. PRP ayrıldıktan sonra kalan kan 15 dakika 1500rpm'de santrifüj edildi trombosit fakir plazma (PPP) elde edilerek plazma NO düzeyleri ölçümü için -80°C de saklandı.

## 2.6. Plazma Nitrik Oksit Ölçümleri

PPP, 0.3 M (12 gr/l) NaOH ve %5 (ağırlık/hacim) ZnSO<sub>4</sub> ile deproteinize edilip 2000g devirde 15dk santrifüj edildi. Süpernatantlar ölçümlerde kullanılmak üzere ayrıldı. NADPH ve FAD varlığında nitratın nitrite çevirimi nitrat redüktaz enzimi tarafından katalizlenen Griess reaksiyonu ile olmaktadır ( $\text{NO}_3^- + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{NO}_2^- + \text{NADPH} + \text{H}_2\text{O}$ ). Nitrat seviyeleri aspergillus türlerinden elde edilen nitrat redüktaz enzimi içeren hazır ticari Nitrate / Nitrite Colorimetric Assay Kitleri (Cayman Chemical – Katalog No: 780001) kullanılarak ölçüldü. Kitler, mikropalak okuyucu spektrofotometrede 540 nm dalga boyunda okundu. Sonuçlar µM olarak hesaplandı.



## 2.7. Plazma Glikoprotein IIb/IIIa Ölçümleri

PRP, Assaymax Human Glycoprotein IIb/IIIa ELISA kiti içinden çıkan Mix (EIA) diluent ile 1/200 oranında seyreltildi. Glikoprotein seviyeleri kantitatif sandviç elisa yöntemi kullanılarak ticari Assaymax Human Glycoprotein IIb/IIIa ELISA (Assaypro Katalog No: EG1060-1) kiti ile ölçüldü. Kitler mikropalak okuyucu spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okundu. Sonuçlar ng/ml cinsinden hesaplandı.

## 2.8. İstatistiksel Analizler

Egzersiz öncesi ve sonrası plazma NO değerleri paired t testi uygulanarak analiz edildi. Egzersiz öncesi ve sonrası GPIIb/IIIa düzeylerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi uygulandı. NO ve GPIIb/IIIa değerleri arasında egzersiz öncesi ve sonrası korelasyon Spearman's korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (Windows sürüm 15.0) programı ile yapıldı.  $p \leq 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma ( $X \pm SD$ ) olarak verildi.

### 3. BULGULAR

Deneklerin yaşları, trombosit sayıları Çizelge 3.1.'de verilmiştir.

**Çizelge 3.1.** Deneklerin yaş ve trombosit sayıları (plt)

Sıra	Yaş (yıl)	Plt ( $\times 10^3/\text{ml}$ )
1	18	225
2	18	235
3	20	190
4	25	230
5	21	178
6	25	234
7	20	248
8	20	213
9	25	205
10	25	257
11	25	189
12	25	206
13	18	140
14	25	314
15	25	140
16	25	267
17	25	398
18	21	140
19	25	269

Deneklerin egzersiz öncesi, sonrası kalp atım hızı değerleri ve deneklere uygulanan egzersiz şiddeti Çizelge 3.2.'de verilmiştir

**Çizelge 3.2.** Deneklerin egzersiz öncesi, sonrası kalp atım hızı değerleri ve deneklere uygulanan egzersiz şiddetleri

Sıra (denek)	Egzersiz öncesi kalp atım hızı/dakika	Egzersiz sonrası kalp atım hızı/dakika	Egzersiz Şiddeti (Watt)
1	77	143	84W
2	85	130	93W
3	90	146	82W
4	72	155	75W
5	100	165	72W
6	82	145	80W
7	85	163	73W
8	79	159	75W
9	92	145	80W
10	93	149	80W
11	65	116	99W
12	72	126	92W
13	82	155	75W
14	83	165	73W
15	90	164	71W
16	88	166	71W
17	73	151	77W
18	78	150	76W
19	84	166	69W

Çalışmamızda, %60 VO<sub>2</sub> max şiddetinde egzersiz öncesi ve sonrası alınan örneklerde, plazma NO seviyelerinin normal dağılım gösterdiği gözlemlendi. Egzersiz öncesi ve sonrası NO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05) (Şekil 3.2).

%60 VO<sub>2</sub> max şiddetinde egzersiz öncesi ve sonrası alınan örneklerde, GPIIbIIIa düzeylerinin normal dağılım göstermediği gözlemlendi. GPIIbIIIa egzersiz sonrası değerlerinin egzersiz öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü gözlemlendi (p=0,024) (Şekil 3.1).

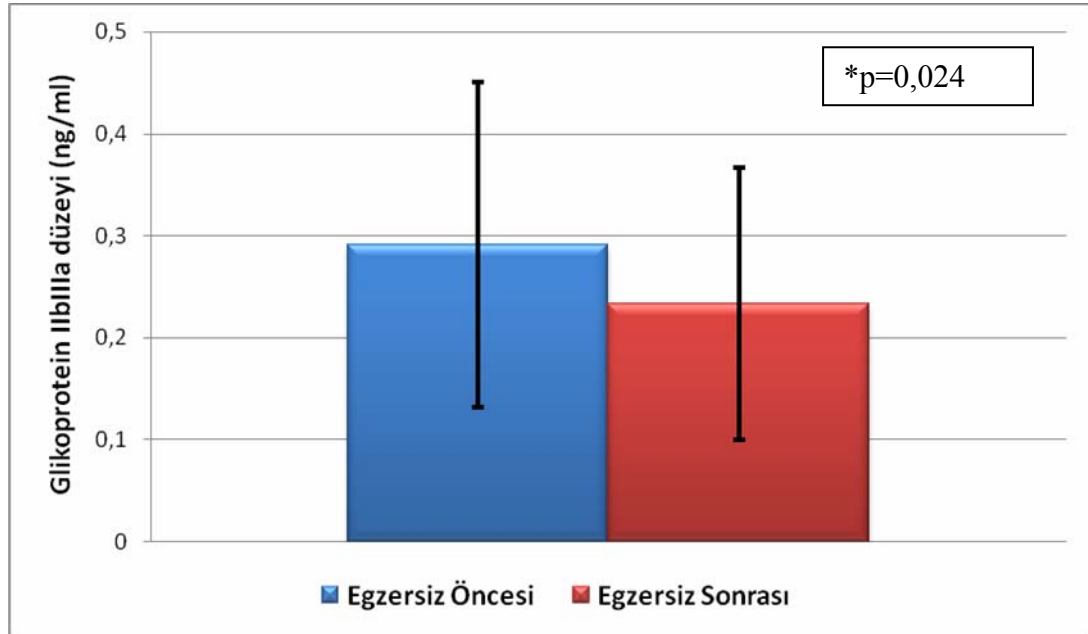
Egzersiz öncesi ve sonrası GPIIbIIIa, NO değerleri Çizelge 3.2.'de verilmiştir.

**Çizelge 3.3.** Deneklerin egzersiz öncesi ve sonrası NO ve GPIIbIIIa değerleri

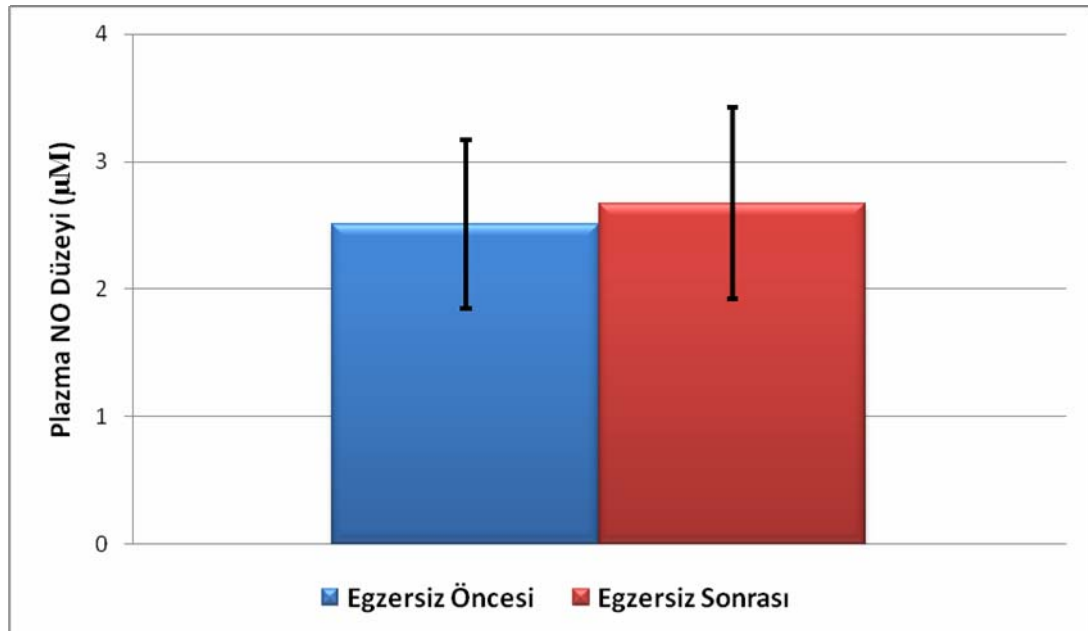
Sıra (denek)	NO ÖNCE ( $\mu\text{M}$ )	NO SONRA ( $\mu\text{M}$ )	GPIIbIIIa ÖNCE (ng/ml)	GPIIbIIIa SONRA (ng/ml)
1	2,340	2,716	0,224	0,084
2	3,390	3,920	0,366	0,293
3	2,699	2,196	0,228	0,290
4	2,000	1,440	0,360	0,465
5	2,147	1,967	0,355	0,283
6	1,911	2,000	0,553	0,385
7	2,440	3,077	0,429	0,216
8	1,978	1,918	0,509	0,425
9	2,757	2,696	0,588	0,372
10	2,300	3,240	0,104	0,086
11	1,740	4,000	0,098	0,118
12	3,500	2,920	0,163	0,164
13	1,609	1,909	0,169	0,079
14	1,962	2,227	0,173	0,055
15	3,833	4,050	0,172	0,191
16	2,292	2,816	0,147	0,118
17	2,347	2,936	0,498	0,377
18	2,765	2,198	0,207	0,322
19	3,677	2,520	0,194	0,106

Çalışmamızda egzersiz öncesi ve sonrası plazma NO değerleri ile GPIIbIIIa değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi. (Egzersiz öncesi  $r=0,051$ ,  $p=0,836$ ; Egzersiz sonrası  $r=-0,279$ ,  $p=0,247$ )

Ortalama trombositlerin sayısı  $231\pm 62$ , egzersiz öncesi ortalama NO değeri  $2,50\pm 0,66 \mu\text{M}$ , egzersiz sonrası ortalama NO değeri  $2,67\pm 0,75 \mu\text{M}$ , egzersiz öncesi ortalama GPIIbIIIa değeri  $0,291\pm 0,159 \text{ ng/ml}$ , egzersiz sonrası ortalama GPIIbIIIa değeri  $0,233\pm 0,133 \text{ ng/ml}$  olarak bulundu.



Şekil 3.1. Deneklerin (n=19) egzersiz öncesi ve sonrası GP IIb/IIIa değerleri (Ort.±SD)



Şekil 3.2. Deneklerin (n=19) egzersiz öncesi ve sonrası plazma NO değerleri (Ort.±SD)

#### 4. TARTIŞMA

Sunulan çalışmada sağlıklı sedanterlerde, akut submaksimal egzersizin trombosit aktivasyonuna üzerine etkisi ve endotelin rolünün in vitro koşullarda ortaya konması amaçlanmıştır. Trombosit aktivasyonu değerlendirmesinde, aktivasyon göstergelerinden integrin ailesinden bir adezyon molekülü olan GPIIbIIIa seviyesi saptanmıştır. Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacı ile plazma NO düzeyleri ölçülmüştür.

Her iki parametrenin ölçümü de ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Bu teknik, belirli bir antijeni bulup ona tutunabilen, spesifik bir antikora dayanmaktadır. Antijen-antikor arasındaki bu ilişki başka bir antikorun tanımlanmasında kullanılabilir. Bir enzim katılarak antijen-antikor reaksiyonunun katalizlenmesi sağlanır. Katalizlenen tepkime sırasında daha önce renksiz olan substrat (kromogen) renkli forma dönüşür. ELISA, RIA ve benzeri yöntemlere göre radyoaktif madde içermediği ve dolayısıyla radyoaktif maddeye temas olasılığı olmadığı için daha sağlıklı bir yöntemdir.

%60 VO<sub>2</sub>max şiddetinde 15 dakika süre ile yaptırılan orta şiddette bisiklet egzersizinde, egzersiz öncesi ve hemen egzersiz sonrası bakılan NO değerlerinde önemli bir değişim gözlenmezken ( $p>0,05$ ), GPIIbIIIa seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gözlenmiştir ( $p=0,024$ ).

Trombositlerin ateroskleroz patogeneğinde önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Trombositlerin fiziksel egzersiz ve antrenmana yanıtı dikkat çeken konulardan biridir. Uygulanan egzersiz tipi, şiddeti ve süresine bağlı olarak trombositler üzerine etkinin değiştiği gösterilmiştir. Drygas (1988) maksimal oksijen tüketim kapasitesinin %50 si (%50 VO<sub>2</sub>max) şiddetinde, 5x30sn süreli orta şiddette egzersiz ile şiddetli uzun süreli (1,5–3 w/kg yük ile 60sn süren) ve tüketici (180w ile başlayarak her 60-90 saniyede 30w artırarak) olmak üzere üç ayrı şiddette egzersiz

protokolünün trombosit sayısı, agregasyonu, trombositlerden salınan trombosit faktör 4 (PF4) düzeyi üzerine etkisini araştırmıştır. İlimli egzersizin, trombosit sayısı ve fonksiyonlarını değiştirmediği, uzun süreli egzersiz ile trombosit sayısının arttığı, tüketici egzersiz ile PF4 düzeyinin arttığı saptanmıştır.

Wang ve ark. da (1994) benzer şekilde şiddetli (3 dk'da bir 20 – 40 w yük artırarak tükeninceye kadar) egzersiz ile sağlıklı bireyler ve anjina pektorisli hastalarda trombosit adezyon ve agregasyonunun arttığını göstermişlerdir. %55 VO<sub>2</sub>max şiddetinde 30 dk süreli egzersiz sonrası sağlıklı bireylerde trombosit adezyonu ve agregasyonunun baskılandığı gösterilmiştir.

Akut egzersizin trombosit fonksiyonları üzerine etkisinin kesin mekanizması ve düzenleyici yolları tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Plazma katekolaminlerinin artışı,  $\alpha$ -adrenerjik reseptörlerin performanslarının değişimi, trombosit sayısındaki artış, PGI<sub>2</sub>/TxA<sub>2</sub> dengesizliği, trombositlerin NO ve PGI<sub>2</sub> sensitizasyonundaki değişiklikler, plazma lipoprotein profilinin değişimi, oksidatif stres ve antioksidan mekanizmalardaki değişimlerde, makaslama kuvvetindeki artış nedeniyle plazma NO seviyelerindeki artış da trombositlerin egzersize verdiği yanıtı muhtemelen role sahiptir.

Trombositin kollajen, vWf gibi ekstraselüler matriks komponentleri ile teması ve ADP, trombin gibi uyarıcı agonistlerin ortaya çıkması trombosit aktivasyonunun tetiklenmesi için gereklidir. Aktivasyonla beraber GPIIb/IIIa, iç-dış (inside out) sinyalizasyon olarak bilinen süreç yoluyla, yapısal değişikliklere uğrar. Bu değişim ligandların, özellikle fibrinojen ve vWF ile yüksek afinite ile etkileşimine olanak sağlar, trombositlerin yayılmasına ve agregasyonuna yol açar. GPIIb/IIIa ile tetiklenen sinyaller bir dizi moleküler ve hücresel olayları başlatır; hücre iskeleti reorganizasyonu, geniş trombosit agregatlarının formasyonu ve stabilizasyonu, sekresyon, prokoagülan yüzeyin gelişimi ve pıhtı retraksiyonu gibi ligand bağlanma sonrası temel olayları tetikleyebilir. Ligand-GPIIb/IIIa kompleksinden çıkan sinyaller dış-ıç sinyalizasyon olarak tanımlanır. Primer reverzible agregasyon iç-dış

sinyalizasyona bağımlıdır, sekonder irreversible agregasyon ise dış-iç sinyalizasyona bağımlıdır (Gencer, 2009).

GPIIbIIIa reseptörleri ve CD62p (p selektin) sadece trombosit aktivasyonunda eksprese olurlar (Lindemann ve ark., 1999). Lindemann ve ark. (1999) koronar arter hastalıklı (CAD) kişilerde submaksimal bisiklet egzersizinin GPIIbIIIa ve CD62p üzerine etkisini araştırmışlar, flow sitometri ile yaptıkları ilk ölçümlerde hem GP IibIIIa hemde CD62p nin egzersiz sonrasında CAD'lı kişilerde düştüğünü, kontrol grubunda değişmediğini göstermişlerdir. Aynı örnekleri trombin ile indükleyip baktıklarında ise CAD'lı kişilerde ciddi bir artış gözlemişlerdir. Bu çalışmadaki metodolojik farklılık, kan örneklerinin egzersiz bitimini takiben 20 dakikalık lık bir dinlenme sonrası alınması olabilir.

Aurigemma.ve ark. (2007) tarafından CAD'lı 26 hastada egzersiz ile trombosit aktivitesi ve trombosit reseptör aktivitesi arasındaki ilişkiyi incelenmiştir. Egzersiz protokolü olarak Bruce kullanılmıştır. Bu protokol, koşu bandı üzerinde giderek artan tempo ve eğimle seyredip kişinin tükenmesiyle sona erer. Maksimal kapasiteli bir aerobik egzersizdir. Kan örnekleri egzersizin hemen sonrasında alınmış ve flow sitometride değerlendirilmiştir. Çalışmada CAD'lı hastaların GPIIbIIIa seviyelerinde önemli derecede artış gözlenmiş, CD62p ve CD41 düzeyleri bazı hastalarda çok yüksek çıkarken bazı hastalarda değişme olmamıştır. CD62p ve CD41 düzeylerinde bir homojenizasyon görülmemiştir Bu çalışmadaki bulgular şunu göstermiştir: Şiddetli egzersiz sonrası trombosit aktivasyonunun asıl göstergesi GPIIbIIIa'dır fakat mekanizmalar açık değildir. Bizim çalışmamızda gösterdiğimiz GPIIbIIIa düşüşü sağlıklı endotel kökenli olabilir.

Makaslama kuvveti ile indüklenebilen trombosit agregasyonu (SIPA) arteriyal trombozda önemli bir yer tutar (Holme ve ark., 1997). Wang (2004) sedanter, genç, erkek deneklerle yaptığı çalışmada 3 dakikada bir 20-30W artışla tükeninceye kadar devam eden bir egzersiz protokolü uygulamıştır. Flow sitometri ile yaptığı ölçümlerde, kuvvetli egzersizin, GPIIbIIIa seviyelerini yüksek makaslama kuvveti nedeniyle yükselttiğini gözlemiştir. Düşük makaslama kuvvetlerinde ise GPIIbIIIa



seviyeleri artış gösterirken C 62p seviyelerinde önemli bir değişiklik olmamıştır. Vischer ve Wollheim (1997) yüksek makaslama kuvvetinin adrenalin düzeyi artışına neden olduğu, adrenalin artışının hem endotelden vWF sentez artışına hem de  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörlerin performansının artışına neden olduğu gözlemiştir. Wang ve Cheng (1999) yüksek makaslama kuvvetinin fibrinojen ve fibrinojen reseptör (GPIIb/IIIa kompleks) miktarının artışına neden olduğunu gözlemiştir.

Egzersiz adrenalin düzeyini arttırarak trombosit fonksiyonlarını arttırdığı öne sürülmektedir (Drygas, 1988, Bottechia ve ark., 1997). Ancak adrenalin düzeyleri ile trombosit agregasyonu arasında korelasyon olmadığını ve adrenalin artışının trombosit agregasyonunu arttıracak düzeylerde olmadığını gösteren yayınlar da vardır (Siess ve ark., 1982).

Davies, (1985) çalışmasında egzersiz ve makaslama kuvveti artışı ile önemli bir vazodilatatör ve antiagregan olan NO'da artış olduğunu göstermiştir. Ancak Sakita ve ark., (1997) tarafından yapılan çalışmada egzersizin trombositlerde NO duyarlılığını azalttığı bildirilmektedir. Ayrıca bu bulgulardan yola çıkılarak kişinin endotel fonksiyonları normale egzersiz sırasında trombosit agregasyon artışının ılımlı olduğunu ileri sürmüştür. Artan NO'nun süperoksidin ( $O_2^-$ ) agregan etkisini kompanse ettiğini ancak endotel disfonksiyonu durumunda kompensatuvar NO salınımının yetersiz olduğunu vurgulanmıştır. Eğer kişi sedanter ise SOD aktivitesinin düşük olduğu,  $O_2$  konsantrasyonunun yüksek olduğu ve NO etkinliğinin azaldığı da öne sürülmektedir (Sakita ve ark., 1997). Di Massimo ve ark.'nın (2004) sigara içmeyen, genç, sedanter bireyler üzerine yaptığı çalışmada, plazma NO seviyesi şiddetli egzersiz sonrasında artış gösterirken, trombosit içi NO düzeylerinde artış beklenirken düşüş görülmüştür. Çalışmamızda benzer yaş grubu ve sedanter erkek gönüllülerin katılımıyla yaptığımız orta derece şiddette egzersiz uygulaması sonrasında plazma NO seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmedi. Tozzi ve ark.'nın araştırmasında akut, şiddetli egzersizin ve orta derecede egzersizin plazma NO düzeylerindeki değişimi ise şöyle bulunmuş; Şiddetli egzersiz sonrası plazma NO düzeylerinde büyük bir artış olduğu bunun da düşen süperoksit dismutaz enzim miktarına bağlanabileceği gibi bir sonuç çıkarılmıştır.

Sonuç olarak egzersize nitrik oksit yanıtı, egzersiz şiddeti ve bireylere göre değişmektedir. Şiddetli egzersiz ya da endotel hasarı ile giden hastalıklarda (örn. CAD) nitrik oksit düzeyinde artış gözlenmiştir. Bu artış, oluşan oksidan stresi kompanse etmeye yönelik olabilir. Bizim çalışmamızda endotel hasarı olmayan sağlıklı genç bireylerde orta şiddette egzersiz ile nitrik oksit düzeyi değişmemiştir.

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sağlıklı sedanterlerde, %60 VO<sub>2</sub>max şiddetinde 15 dakika süre ile yaptırılan orta şiddette bisiklet egzersizinin, trombosit GPIIb/IIIa seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme oluşturduğu görülmüştür. Uygulanan farklı egzersiz protokollerinin trombosit aktivasyonunu farklı etkilediği bilinmektedir. Araştırmanın sonucu, literatürdeki şiddetli egzersiz ile trombosit fonksiyon artışı, ılımlı, orta şiddette egzersiz ile trombosit fonksiyonlarında değişme olmaması ya da baskılanması bulguları ile uyumludur.

Egzersizin trombositler üzerine etkisinde birçok faktörün rolü araştırılmıştır. Endotel ve ürünlerinin trombositler üzerine etkisi trombosit fonksiyonlarının regülasyonunda önemlidir. Endotel kökenli NO, trombositleri baskılamaktadır.

Sunulan çalışmada endotel fonksiyon göstergesi olarak ölçülen plazma NO düzeyinin egzersiz ile değişmediği gözlenmiştir. Literatürde NO yanıtının egzersiz şiddeti ile değiştiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda endotel hasarı olmayan sağlıklı genç bireylerde orta şiddette egzersiz ile nitrik oksit düzeyi değişmemiştir. Plazma NO düzeyi ile GPIIb/IIIa düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Uygulanan egzersiz ile trombosit aktivasyonunda görülen inhibisyon, NO ile açıklanamamıştır. Bu inhibisyonu açıklamaya yönelik olası diğer faktörleri araştıran (örn. PGI<sub>2</sub>) ileri çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmalarda trombosit fonksiyon ve aktivasyonunu değerlendirmek, daha hassas sonuçlar elde edebilmek için daha ileri tekniklerin (örn. Cytoflowmeter) kullanılması ile daha ayrıntılı sonuçlar elde edilebilir.

Egzersiz ile ilgili çalışmalar, akut egzersizin etkilerinin yaşa, cinsiyete, sağlıklı veya hasta olma durumuna, egzersizin süresine ve egzersizin şiddetine göre değiştiğini

göstermektedir. Egzersizin trombositler üzerine etkilerinin değerlendirilmesinin yukarıda sıralanan koşullar dikkate alınarak yapılması gerekmektedir.

Etkili faktörlerin çeşitliliği, sonuçların farklılığı, sağlıklı bir yaşamın sürdürülebilmesi için egzersiz protokollerinin kişiye özel düzenlenmesi gerekliliğini göstermektedir.

## ÖZET

### **Akut Submaksimal Egzersizin Trombosit Aktivasyonu Üzerine Etkisi ve Nitrik Oksidin Rolü**

Trombositlerin ateroskleroz patogenezindeki rollerinden dolayı fiziksel egzersizin trombositler üzerindeki etkisi ilgi çekmektedir. Daha önceki çeşitli çalışmalarda değişik şiddette akut egzersiz protokollerinin trombositleri farklı şekilde etkilediği gösterilmiştir. Akut egzersizin trombosit fonksiyonları üzerine etkisinin kesin mekanizmaları ve düzenleyici yolları tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Plazma katekolaminlerinin artışı,  $\alpha$ -adrenerjik reseptörlerin performanslarının değişimi, trombosit sayısındaki artış, PGI<sub>2</sub>/TxA<sub>2</sub> dengesi, trombositlerin NO ve PGI<sub>2</sub> sensitizasyonundaki değişiklikler, plazma lipoprotein profilinin değişimi, oksidatif stres ve antioksidan mekanizmalardaki değişimlerde, makaslama kuvvetindeki artış nedeniyle artan plazma NO seviyelerindeki değişim de muhtemelen trombositlerin egzersize verdiği yanıtta dahildir. Sunulan çalışmada akut submaksimal egzersizin trombosit aktivasyonu üzerine etkisi ve NO rolünün açıklanması hedeflenmiştir.

Çalışmaya 19 erkek, sedanter, sağlıklı gönüllü katıldı (18-25), gönüllüler sigara içmeyen kişilerden seçildi. Katılımcıların egzersizden önce, son 2 hafta içerisinde trombosit fonksiyonlarını etkileyen bir ilaç kullanmamalarına özen gösterildi. Gönüllüler 15 dakikalık %60 VO<sub>2</sub>max şiddetinde bisiklet egzersizine tabi tutuldu. Egzersiz öncesi ve hemen sonrası alınan kan örneklerinden trombosit GPIIb/IIIa ve plazma NO seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Trombosit GPIIb/IIIa seviyeleri egzersiz protokolü sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. (p=0.024). Egzersiz öncesi ve sonrası plazma NO seviyelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi (p>0.05). Plazma NO düzeyi ile GPIIb/IIIa düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Sunulan çalışmada egzersiz protokolü sonrası trombosit aktivasyonunun inhibisyonu gözlenirken plazma NO seviyelerinde artış gözlenmedi. GPIIb/IIIa ve plazma NO seviyeleri arasında kesin bir ilişki bulunamadı. Egzersiz sırasında çeşitli medyatörlerin trombositleri inhibe veya aktive ettiği bilindiğinden egzersiz sırasındaki bu aktivasyon ve inhibisyon dengesinin detaylı bir şekilde çalışılması gerektiği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Egzersiz, Nitrik oksit, Trombosit.

## SUMMARY

### **The Effect of Submaximal Acute Exercise on Platelet Activation and The role of Nitric Oxide**

The key role of platelets in the pathogenesis of atherosclerosis prompted considerable interest on the effect of physical exercise on platelets. The studies have shown that various intensities of acute exercise affect platelets differently. The exact mechanisms and the regulatory pathways concerned in the effect of acute exercise on platelet function are not completely understood. Increase in plasma levels of catecholamines, change in the performance of  $\alpha$ -adrenergic receptors, increase in platelet count, PGI<sub>2</sub>/TxA<sub>2</sub> imbalance, impaired sensivity of platelets to PGI<sub>2</sub> and NO, changes in plasma lipoprotein profile, oxidative stress and changes in antioxidant status are mechanisms probably involve in exercise-induced platelet responses. Shear induced nitric oxide (NO) release has been suggested a probable mechanism that involves in exercise-induced platelet responses. In the present study we aimed to examine the effect of submaximal exercise on platelet activation and the role of NO.

Nineteen healthy, sedentary male volunteers (aged 18-25), all were non-smokers and none had taken medication within the preceding two weeks and the course of the test. Volunteers performed 15 minutes of cycling exercise at a workload that increased their heart rate to 60% of maximal. Platelet glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) as a marker of platelet activation and plasma nitric oxide (NO) were evaluated by enzyme-linked immunassay before and immediately after the exercise. Platelet GPIIb/IIIa significantly decreased after the exercise protocol ( $p=0.024$ ). No significant difference was found between plasma NO levels measured before and after the exercise.

The exercise protocol performed in the present study has inhibited the platelet activation since NO levels did not increase. We found no clear-cut relationship between platelet GPIIb/IIIa and plasma NO. Since various mediators can activate or inhibit platelets, the balance between platelet activating and inhibiting systems during exercise are needed to be examined.

**Key Words:** Exercise, nitric oxide, platelet.

## KAYNAKLAR

- Açıkada C, Ergen E. (1990). Sağlık için spor. In: Bilim ve Spor. Ankara:Büro-Tek Ofset, s.:173 -176
- Adams W.C. (1991). Foundations of physical education, Exercise, and Sport Sciences, Lea&Febriger, Printed in the U.S.A. , s.:80-126
- Aker A: Epitel Doku ve Endotel. Erişim: [http://tippedu.cumhuriyet.edu.tr/tippedu.cumhuriyet.edu.tr/Donem2/I.Komite\(DokuKomitesi\)/Biyokimya](http://tippedu.cumhuriyet.edu.tr/tippedu.cumhuriyet.edu.tr/Donem2/I.Komite(DokuKomitesi)/Biyokimya). Erişim tarihi: 15.04.2010
- Akgün N. (1989). Egzersiz Fizyolojisi. cilt 1, 3.Baskı, Ankara: Gökçe ofset matbacılık.
- Astrand P.O., Rhyming I.A. (1954). Nomogramfor calculation aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during submaximal work. *J Appl Physiol.* : 7:218
- Astrand P.O. , Rodahl K. (1986). Body fluids, blood and circulation. Textbook of Work Physiology : Physiological basis of exercise, 3. Edition, McGraw-Hill Book Company, Printed in the U.S.A., s.: 127-208
- Astrand P.O. , Rodahl K. (1986). Respiration. Textbook of Work Physiology : Physiological basis of exercise, 3. Edition, McGraw-Hill Book Company, Printed in the U.S.A., s.:295-353
- Astrand P.O. , Rodahl K. (1986). Respiration. Textbook of Work Physiology : Physiological basis of exercise, 3. Edition, McGraw-Hill Book Company, Printed in the U.S.A., s.: 209-72
- Astrand P.O. , Rodahl K. (1986). Respiration. Textbook of Work Physiology : Physical training, 3. Edition, McGraw-Hill Book Company, Printed in the U.S.A., s.: 412-85
- Astrand P.O. , Rodahl K. (1986). The Muscle and Its Contraction. Textbook of Work Physiology : Physiological basis of exercise, 3. Edition, McGraw-Hill Book Company, Printed in the U.S.A., s.: 12-53
- Astrand P.O. , Rodahl K. (1986). Evaluation physical work capacity on the basis of tests. Textbook of Work Physiology : 3. Edition, McGraw-Hill Book Company, Printed in the U.S.A., s.: 354-87
- Aurigemma C., Fattorossi, A., Sestito A., Sgueglia, G. A., Farnetti, S., Buzzonetti, A., Infusino, F., Landolfi R., Scambia, G., Crea, F., Lanza, G. A. (2007). Relationship between changes in platelet reactivity and changes in platelet receptor expression induced by physical exercise *Thrombosis Research:* 120: 901–909
- Battinelli, E., Willoughby, S. R., Foxall, T., Valeri, C. R. and Loscalzo, J. (2001). Induction of platelet formation from megakaryocytoid cells by nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of Science: USA* 98: 14458-14463 Erişim: (<http://people.eku.edu/ritchisong/301notes4.htm>). Erişim tarihi: 04.10. 2010
- Bode – Boger S. M., Boger R. H., Schroder E.P., Frolic J.C. (1994) Exercise increases systemic nitric oxide production in men. *J Cardivasc Risk* :1:173 - 178
- Born G.V.R., Schwartz C.J. (1997). Vascular endothelium: Physiology Pathology and Therapeutic Opportunities. Stuttgart, Schattauer.
- Bottechia D., Fantin, B., G. P. & Martino, R. (1997). Response of platelets to prolonged physical exercise. *J Sports Med:* 27: 276 – 284
- Brooks G.A., Fahey T.D. (1985). Cardiovasculer dynamics during exercise. Exercise Physiology :Human Bioenergetics and Its applications, MacMillian Published Company, Printed in the U.S.A., s.: 313 – 41
- Brooks G.A. , Fahey T.D. (1985). The how of ventilation. Exercise Physiology :Human Bioenergetics and Its applications, MacMillian Published Company, Printed in the U.S.A., s.: 239 – 70

- Brooks G.A. , Fahey T.D. (1985). The why of pulmonary ventilation. Exercise Physiology :Human Bioenergetics and Its applications, MacMillian Published Company, Printed in the U.S.A. , s.: 221 – 37
- Brooks G.A. , Fahey T.D. (1985) :Ventilation asa limiting factor in aerobic performance. Exercise Physiology :Human Bioenergetics and Its applications, MacMillian Published Company, Printed in the U.S.A. , s.: 271 – 87
- Cardinal, D.C., Flower, R.J. (1980). The Electronic Aggregometer: A Novel Device For Assesing Platelet Behaviour İn Blood. *J Pharmacol Met*: 3: 135-158
- Carter J. W., Ready A.E., Singroy S., Duta E&Gerrard J., M. (1989). The effect of exercise on bleeding time and local production of prostacyclin and thrpmbpxane. *Eur J Physiol*: 59: 355 – 359
- Davies M., Thomas A.C., Knapman P.A., Hangartner J.R. (1986). Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angine suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation*: 73: 418 – 27
- Davies P. F. (1995). Flow mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev*: 75: 519 – 560
- De Scalzi M., Cinelli P., De Leonardis V. (1987). Response of some haemocoagulatory and haemoheological variebles to maximal exercise in sedantary and active subjects. *J int Med Res*: 15:361-367
- Di Massimo C., Scarpelli P., Tozzi-Ciancarelli M.G. (2004). Possible involvement of oxidative stress in exercise-mediated platelet activation. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*: 30: 313–316
- Doğan T.(2007). : Kaslar hakkında genel bilgiler. Fonksiyonel Anatomi; Ekstremiteler ve Sırt Bölgesi. 4.baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği. s.: 20-39
- Drygas W.K., (1988). Changes in blood platelet function, coagulation and fibrinolytic activity in response to moderate, exhaustive and prolonged exercise. *Int J Sports Med*: 8: 67 – 72
- Ergen E., Zergeroglu A.M. (2002). Değişik ortam koşullarında Egzersiz. Egzersiz Fizyolojisi Ders Kitabı. (Ed. Ergen E). Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
- Ergen E., Zergeroglu A.M. (2002).Enerji üretimi ve spor aktiviteleri. Egzersiz Fizyolojisi Ders Kitabı. (Ed. Ergen E). Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
- Ersöz G. (1997). Trombosit Aktivasyonu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. Cilt 50. 3:163-172
- Ersöz G. (1997). Submaksimal egzersizin trombosit fonksiyonları üzerine etkisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*: Cilt: 50. 2: 97-100
- Ersöz G. (2002). Trombosit ve Nötrofiller Arasında Fonksiyonel Etkileşimin İn Vitro Koşullarda İncelenmesi. T.F.B.D. 28. Ulusal kongresi
- Fıçırcılar, H., Zergeroğlu, M.A., Tekin D., Ersöz, G., (2003). The effects of acute exercise on plasma antioxidant status and platelet response. *Thrombosis Research*. 111: 267-271
- Fıçırcılar H. (1991). Sedanterlerde ve antremanlı bireylerde submaksimal egzersizin eritrosit süperoksit dismutaz ve katalaz enzim aktiviteleri üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi. Ankara Üniv. Tıp Fakültesi.
- Fitzgerald D.J., Roy L., Catella F., Fitzgerald G.A. (1986). Platelet activation in unstable coronary disease. *N Eng J Med*: 315:983-6.
- Fox E.L., Bowers R.W., Foss M.L. (1998). Physiological effects of physical training. The Physiological basis of physical education and athletics, 4.Edition, W.B. Saunders Company printed in the U.S.A . s.:323-74
- Fox E.L., Bowers R.W. , Foss M.L. (1998). Pulmoner ventilation. The Physiological basis of physical education and athletics , 4.Edition, W.B. Saunders Company printed in the U.S.A. s.: 204-23
- Ganong W.F. (1999). Tıbbi Fizyoloji: Bir pompa olarak kalp19.Baskı, Barış Kitabevi. s.: 595-608



- Ganong W.F. (1999). Tıbbi Fizyoloji: Sağlık ve hastalıkta kardiyovasküler homeostaz 19.Baskı, Barış Kitabevi. s.: 665-69
- Ganong W.F. (1999). Tıbbi Fizyoloji: Sağlık ve hastalıkta solunumsal ayarlamalar 19.Baskı, Barış Kitabevi s.: 720-23
- Ganong W.F. (1999). Tıbbi Fizyoloji: Vücutta dolaşan Sıvılar; Trombositler, 19.Baskı, Barış Kitabevi s.: 544-60
- Ganong W.F. (1999). Tıbbi Fizyoloji: Kardiyovasküler Düzenleyici mekanizmalar ; Endotel Tarafından Salınan Maddeler, 19.Baskı, Barış Kitabevi s.: 627-30
- Gencer E. (2009). Yenidoğanlarda Trombosit Fonksiyonları ve Endotel İlişkisi. s.: 8 Uzmanlık Tezi. Ankara Üniv. Tıp Fakültesi
- Gencer E. (2009). Yenidoğanlarda Trombosit Fonksiyonları ve Endotel İlişkisi. s.: 53-57 Uzmanlık Tezi. Ankara Üniv. Tıp Fakültesi
- Gencer E. (2009). Yenidoğanlarda Trombosit Fonksiyonları ve Endotel İlişkisi. s.: 75-93 Uzmanlık Tezi. Ankara Üniv. Tıp Fakültesi
- Gencer E. (2009). Yenidoğanlarda Trombosit Fonksiyonları ve Endotel İlişkisi. s.: 45-48 Uzmanlık Tezi. Ankara Üniv. Tıp Fakültesi
- Guyton A.C. Hall J.E. (2006). Tıbbi Fizyoloji: Egzersizde kas kan akımı ve kalp debisi, 11. Baskı , Nobel matbacılık, s.: 246-49
- Guyton A.C. , Hall J.E. (2006). Tıbbi Fizyoloji: Dolaşım; Kan akımının dokular tarafından yerel ve hümorale kontrolü, 11. Baskı , Nobel matbacılık, s.:199-201
- Guyton A.C. , Hall J.E. (2006). Tıbbi Fizyoloji: İskelet kasını kasılması , 11. Baskı , Nobel matbacılık, s.: 80-83
- Guyton A.C. , Hall J.E. (2006). Tıbbi Fizyoloji: Spor fizyolojisi; Atletik antrenmanın kaslar ve kas performansına etkisi , 11. Baskı , Nobel matbacılık, s.: 1060-63
- Guyton A.C. , Hall J.E. (2006). Tıbbi Fizyoloji: Spor fizyolojisi;Egzersizde kasın metabolik sistemleri, 11. Baskı , Nobel matbacılık, s.: 1056-60
- Guyton A.C. , Hall J.E. (2006) : Tıbbi Fizyoloji: Zar fizyolojisi: Sinir ve kas , 11. Baskı , Nobel matbacılık, s.: 74-77
- Guyton A.C. , Hall J.E. (2006). Tıbbi Fizyoloji: Solunumun düzenlenmesi, Egzersizde solunumun düzenlenmesi , 11. Baskı , Nobel matbacılık, s.: 520-21
- Guyton A.C. (2006). Tıbbi Fizyoloji: Kalp debisi, venöz dönüş ve bunların düzenlenmesi., 11. Baskı , Nobel matbacılık, s.: 232-35
- Holme P.A., Orvim U., Hamers M.J., Solum N.O., Brosstad F.R., Barstad R.M., Sakariassen K.S. (1997). Shear-induced platelet activation and platelet microparticle formation at blood flow conditions as in arteries with a severe stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 646–53
- Jones N.L. (1988). Approaches to clinical exercise testing. Clinical exercise testing, 3. Edition, W.B. Saunders Company, Made in the U.S.A. , s.: 123-34
- Jones N.L. (1988). Physiology of exercise . Clinical exercise testing, 3. Edition, W.B. Saunders Company, Made in the U.S.A. , s.: 13-73
- Kalyon T.A. (1990). Sporcu Sağlığı ve Spor Sakatlıkları. Spor Hekimliği. Ankara. s.: 7-108
- Khawtarkar M.S. (2006 ). Essential of Haematology: Platelets, 1. Edition, Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd., New Delhi. s.: 36-52
- Koca E., İ.C. Haznedaroğlu, Y. Büyükaşık (2007). Trombosit Aktivasyonu; *Türk Kardiyoloji Dergisi*: Cilt 10, 2:82 – 90
- Koca E., Haznedaroğlu İ.C., Büyükaşık Y. (2007). Trombosit aktivasyonu *Engl J Med*: 328:628-635.
- Lee K.W., Lip G.Y.H. (2003). Effect of lifestyle on hemostasis, fibrinolysis and platelet reactivity. *Arch Intern Med*: 163: 2368–92
- Legge B.J., Banister E.W. (1986). The Astrand-Rhyming nomogram revisited. *J Appl Physiol*: 61: 1203-9

- Lindemann S., Klingel B., Fisch A., Meyer J. and Darius H. (1999). Increased Platelet Sensitivity toward Platelet Inhibitors during Physical Exercise in Patients with Coronary Artery Disease. *Thrombosis Research*: 93: 51–59
- Lippincott Williams&Wilkins, (2006). ACSM's Advanced Exercise Physiology, The Language of Exercise, American College of Sports Medicine, Baltimore, s.:1-9
- Megson I.L. (2000). Nitric oxide donor drugs. Erişim: [http:// journals.prous.com](http://journals.prous.com). Erişim tarihi: 02. 12. 2011
- Morris S.M., Biliar T.R., (1994) New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol*, 266, s.: 829-39
- Naesh O. (2006). Back to the future: postoperative pain management beyond COX-2 inhibitors. *Medical Association*, Vol 119 No 1242. Erişim: [nzma.org.nz](http://nzma.org.nz). Erişim tarihi: 02. 06. 2011
- Noonan V., Dean E. (2000). Submaximal Exercise Testing. *Clinical Application and Interpretation Physical Therapy*: Vol. 80 8: 782-807
- Osterud, B. (1997). A global view on the role of monocyts and platelets in atherogenesis. *Thromb Res* 57:685-695
- Piret A., Niset G., Depiesse E., Wyns W., Boeynaems J., Poortmans J.&Degre, S. (1990). Increased platelet aggregability and prostacyclin biosynthesis induced by intense physical exercise. *Thromb Res* 57: 685 – 695
- Plow E.F., Ginsberg M.H. (2000). The Molecular Basis for Platelet Function. In *Hematology Basic Principles and Practice*. Eds Hoffman R., Benz, E.J., Shattil, S.J., Furie, B., Cohen, H.J., Silberstein, L.E., McGlave, 3. Edition, Churchill Livingstone, USA, s.: 1741-52
- Rao G.H.R., White J.G. (1989). Influence of Phospholipase A<sub>2</sub> on Human Blood Platelet Alpha Adrenergic Receptor Function. *Thromb Res*: 53: 427-34
- Reed G.L., (2007). Platelet Secretion, Platelets, Editor Alan D. Michelson, London, U.K., Second Edition, s.:309-18
- Rodomski MW, Palmer RMJ, Mondaca S. (1990) Characterisation of the L-arginin nitric oxide pathway in human platelets. *Br J Pharmacol*: 101: s.: 325-28
- Rowel L.B. (1990) : Exercise physiology. Principles of physiology, Edited by Berne R.M., Levy M.N. , The C.V. Mosby Company , Chapter 46 , s.: 1-29
- Sakita, S., Kishi, Y & Numano, F. (1997). Acute vigorous exercise attenuates sensitivity of platelets to nitric oxide. *Thromb Res* 87 (5): 461 - 471
- Saltin B. (1989). Oxygen Transport during Exercise: Role of the cardiovascular system. Biological effects of physical activity, Edited by William R.S. , Wallace A.G. , Human kinetic publishers, Printed in the U.S.A. , s.: 3-24
- Salvemini D., Misko T.P., Masferrer J.L., Seibert K., Cunie M.G., Needleman P. (1993). Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 7240-44
- Schini V.B., Vanhoutte P.M. (1994) Endothelium-derived vasoactive factors. In *Thrombosis and Hemorage*. Ed: Jlosca 20, I Scahafer Blackwell Scientific Publications, Oxford, s.: 349-67
- Sestito A., Maccallini A., Sgueglia G.A., Infusino F., Larosa C., Aurigemma C., et al. (2005) Platelet reactivity in response to mental stress in syndrome X and in stable or unstable coronary artery disease. *Thromb Res*: 116: 25–31
- Siess W., Lorenz R., Roth P. & Weber P.C. (1982). Plasma catecholamines, platelet aggregation and associated Tx promotion after physical exercise, smoking or NE infusion. *Circulation* 66 (1):44 – 48
- Stauss H.M., Persson P.B. (2000) Role of Nitric Oxide in Buffering Short-Term Blood Pressure Fluctuations *News in Physiological Sciences* Vol. 15, 5:229-233
- Stormorken H.& Sakariassen K.S. (1997). Hemostatic risk factors in arterial thrombosis and atherosclerosis: the thrombin – fibrin and platelet – vWF axis. *Thromb Res*: 88:1 – 25
- T.M. Dawson and S.H. Snyder (1994). Gases as Biological Messengers: Nitric Oxide and Carbon Monoxide in the Brain *The journal of Neuroscience*: 14(9): 5147-59

- Torun E., Bayram F. (2004). Endokrin Bir Organ Olarak Endotel ve Endotelin Hipertansiyondaki Rolü. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 26 (3): 126-131
- Tozzi M.G. - Ciancarelli M., P.C. Di. Massimo (2002) Influence of acute exercise on human platelet responsiveness: possible involvement of exercise – induced oxidative stress. *European Journal of Applied Physiology*, Volume 86, 3: 266-272
- Vander et al's. (2003). Human Physiology: Muscle, Human Physiology The Mechanism of Body function , 9. Edition, The McGraw-Hill Companies, s.: 272-282
- Vander et al's. (2003). Human Physiology: Muscle, Human Physiology The Mechanism of Body function , 9. Edition, The McGraw-Hill Companies, s.: 467-502
- Vander et al's. (2003). Human Physiology:Cardiovascular Physiology, Blood Cells, Blood Coagulation: Clot Formation, 9. Edition, The McGraw-Hill Companies, s.: 456-462
- Vander et al's (2003). Human Physiology:Cardiovascular Physiology, Exercise, 9. Edition, The McGraw-Hill Companies, s.:438
- Vischer U.M., Wollheim C.B. (1997). Epinephrine induces von Willebrand factor release from cultured endothelial cells: involvement of cyclic AMP-dependent signalling in exocytosis. *Thromb Haemost*: 77:1182–88
- Vorchheimer D.A., Badimon J.J., Fuster V. (1999). Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in cardiovascular disease. *JAMA*: 281:1407-14
- Wallen N.H., Held C., Rohnqvist N., Hjemdahl P. (1997). Effects of mental and physical stress on platelet function in patients with stable angina pectoris and healthy controls. *Eur Heart J* 18: 807–15
- Wang J., Jen, C.J., Kug, H., Lin, L., Hsiue, T&Chen, H. (1994). Different effects of strenuous exercise on platelet function in men. *Circulation* 90:2877-2885
- Wang J.S., Cheng L-J. (1999). The effect of strenuous acute exercise on  $\alpha$ 2-adrenergic agonist-potentiated platelet activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:1559–1565
- Wang J.S. (2004). Intense exercise increases shear-induced platelet aggregation in men through enhancement of von Willbrand factor binding, glycoproteinIIb/IIIa activation, and P-selectin expression on platelets *Eur J Appl Physiol*: 91: 741–47
- Ware J.A., Heistad D.D. (1993). Platelet-Endothelium interactions. *N Engl J Med*, 328: 628-635
- West J.B. (1991). Control of ventilation. Best and Taylor's Physiological Basis of medical practise, Edited by West J.B. , 12.Edition, William&Wilkins, Made in the U.S.A. , s.:579 – 87
- Williams W., Beutler E., Erslew A., Lichtman M. (1991). Platelet morphology and function. In Heamatology, 4. Edition, McGraw-Hill Book Company, U.S.A. s.:1172
- Wu X., Brüne B., Von Appen F., Ullrich V. (1992). Efflux of cyclic GMP from activated human platelets. *Mol Pharmacol*: 43: 564-68

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı: Kutluhan

Soyadı: Ertekin

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara / 1985

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Tecili (Şubat 2012)

İletişim adresi ve telefonu: İnönü mahallesi, 1777. cadde, 1774.sokak, 4/24

Altinkent sitesi, Batıkent/Ankara

### II- Eğitimi

Ankara Üniversitesi Biyoloji Bölümü 2003-2008

Kayabayazıtöğlü Lisesi 1998-2002

Orhan Eren İlköğretim Okulu 1993-1998

Kent Koop. İlköğretim Okulu 1992-1993

Arjantin İlköğretim Okulu 1991-1992

Yabancı Dili: İngilizce

### III- Ünvanı: Biyolog

IV- Mesleki Deneyimi: Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi

2008-2011

V- Üye olduğu bilimsel kuruluşlar: -

VI- Bilimsel ilgi alanları: -

VII- Bilimsel Etkinlikleri:

Aldığı burslar: -

Ödüller: -

Projeleri: -

Verdiği konferans ya da seminer: Lökosit migrasyonunda adezyon molekülleri  
(Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Bölümü)

Katıldığı paneller (panelist olarak): -

VIII- Diğer Bilgiler:

Eğitim programı haricinde katıldığı kurslar veya eğitim seminerleri: -

Diğer Üyelikler:-

## EK- 1

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Submaksimal (orta şiddette) egzersizin trombosit (kan pulcukları) işlevleri üzerine etkisi ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi akut submaksimal egzersizin trombosit aktivasyonu üzerine etkisi: nitrik oksidin rolüdür.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Egzersiz ve antrenmanın, kanamanın durdurulması ve dolaşım sisteminin düzenlenmesinde önemli role sahip trombositleri etkilediği bilinmektedir. Bu araştırmanın amacı akut egzersizin trombosit fonksiyonları üzerine olan etkilerini, akut egzersiz öncesi ve sonrası olmak üzere karşılaştırılarak değerlendirmektir. Egzersiz sırasında değişen dolaşım dinamikleri endotel fonksiyonları ve nitrik oksit (NO) salınımını da etkilemektedir. Egzersiz ile trombosit aktivasyonunda oluşacak değişikliklerde endotelin (damar epiteli) rolünü araştırmak amacı ile NO düzeyleri de değerlendirilecektir.

Araştırma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilecektir. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Prof.Dr Gülriz Ersöz veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz, muayenede EKG çekilecektir, kan basıncı ölçümleri yapılacaktır, solunum fonksiyon testi (zorlu vital kapasite ölçümü) yapılacaktır ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Muayene ve egzersiz iki farklı gün yapılacaktır. Egzersiz Monarc Alt Ekstremitte Ergometresi ile 3 dakika boş pedal çevirme üzerine 15 dakika uygulanacaktır, kalp hızı maksimal oksijen tüketim kapasitesinin %60'nın kullanılacağı düzeyde tutulacaktır. (%60 VO<sub>2</sub> max). Egzersizden önce başka bir gün %60 VO<sub>2</sub> max' ı kullanacağınız yükü belirlemek amacı ile 100 watt yükü (50 devir/dakika x 2kg direnç) 6 dk boyunca bisiklet çevirmeniz istenecektir ve buna karşılık kalp atım sayınızdaki değişimler saptanacaktır. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için egzersiz öncesi ve egzersiz sonunda kolunuzdan 10 ml (1 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda trombosit sayısı, nitrik oksit, glikoprotein IIb/IIIa gibi maddelerin miktarı ölçülecektir. Ayrıca egzersiz öncesinde, egzersiz sırasında ve egzersiz sonrasında kalp ritmi izlenerek kaydedilecektir. Egzersizler günün aynı saatinde, hafif bir kahvaltıdan 2 saat sonra yapılacaktır.

**Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:** 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.

Size ve sosyal güvenlik kurumunuza herhangi bir mali yük getirmeyecektir.

Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır. Herhangi bir sorun olduğunda Prof.Dr.Gülriiz Ersöz (05356441924) ve Kutluhan Ertekin'i (05063352035) günün herhangi bir saati arayabilirsiniz. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir. Verileriniz ve kimliğiniz gizlenecektir.

Sayın Prof.Dr. Gülriiz Ersöz tarafından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında herhangi bir sorunuz olduğunda; herhangi bir saatte, Dr Gülriiz Ersöz (05356441924) ve Kutluhan Ertekin(05063352035) arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

## EK- 2

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU  
DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Morfoloji Binası 06100 Sıhırye/Ankara
TELEFON	0312 310 30 10/227
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut submaksimal egzersizin trombosit aktivasyonu üzerine etkisi: nitrik oksidin rolü		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Gülriş Ersöz		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoloji		
	KOORDİNATÖRÜN UNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ			
	BAŞVURULAN DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	

ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
	FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
	FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>	
	BE/BY	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER	<input type="checkbox"/>	DİĞER İSE BELİRTİNİZ:

ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İLAC DİŐİ ARAŞTIRMA <input type="checkbox"/>	Belirtiniz:
	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>
	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11.10.2010	V2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğeri <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŐURÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğeri <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GONÜLLÜ OLUR FORMU	11.10.2010	V3	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğeri <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğeri <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER	<input type="checkbox"/>	

29 Nisan 2010

Binyamin KARATAŞOĞLU  
A.Ö. Tıp Fakültesi  
Personel İşleri  
Akademik Büro Bafı

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:17-370</b>	<b>Tarih: 25 Ekim 2010</b>
	Prof.Dr.Gülriz Ersöz'ün sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

**DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ**

<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ve SOP
<b>DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Mehmet MELLİ</b>	
<b>DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ÜYELERİ</b>	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mehmet Melli	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Ahmet Demirkazık	Tıbbi Onkoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Ajlan Tükün	Tıbbi Genetik	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İzinli
Prof.Dr.Nuhan Puralı	Biyofizik	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Derste
Prof.Dr.H.Serdar Öztürk	Tıbbi Biyokimya	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Bülent Gümüşel	Eczacı-Öğr.Üyesi	Hacettepe Üni. Ecz. Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.H.Serap Sivri	Çocuk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Muharrem Özen	Avukat-Öğr.Üyesi	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Banu Çakır	Halk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Öğr.Gör.Dr.Volkan Kavas	Deontoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Gülsüm Aslan	Sağlık Mes. Dışı- Emekli	-----	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>

\* :Araştırma ile İlişki

\*\* :Toplantıda Bulunma

29 Ekim 2010

Binyan KARATAŞOĞLU  
A.Ş. Tıp Fakültesi  
Personel İşleri  
Akademik Büro Şefi