

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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR

**EGZERSİZİN NATRİÜRETİK PEPTİT YANITI VE
ADİPONEKTİN ÜZERİNE ETKİLERİ**

(Doktora Tezi)

Referans no: 382436

Gülnur ÖZTÜRK

EDİRNE – 2010

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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR

**EGZERSİZİN NATRİÜRETİK PEPTİT YANITI VE
ADİPONEKTİN ÜZERİNE ETKİLERİ**

(Doktora Tezi)

Gülnur ÖZTÜRK

Destekleyen Kurum: TÜBAP 2010/68


Tez No:


EDİRNE – 2010


T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü


ONAY

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü FİZYOLOJİ Anabilim Dalı doktora programı çerçevesinde ve Doç.Dr. Selma Arzu VARDAR danışmanlığında doktora öğrencisi Gülnur ÖZTÜRK tarafından tez başlığı **“EGZERSİZİN NATRIÜRETİK PEPTİT YANITI VE ADİPONEKTİN ÜZERİNE ETKİLERİ”** olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı **01/09/2010** tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından **“Doktora Tezi”** olarak kabul edilmiştir.


Prof.Dr.Kadir KAYMAK
JÜRİ BAŞKANI


Prof.Dr.Berrak Ç. YEĞEN
ÜYE


Doç.Dr. Selma Arzu VARDAR
ÜYE


Doç.Dr. Gulay DURMUŞ ALTUN
ÜYE


Doç.Dr.Nurettin AYDOĞDU
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK
Enstitü Müdürü

TEŐEKKÜR

Doktora eğitimimdeki katkılarından dolayı Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kadir KAYMAK'a, tez danıŐmanım Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR'a, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK, Doç. Dr. Nurettin AYDOĞDU ve Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK'a, tez çalışmasının farklı aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Hakan KUNDURACILAR, Doç. Dr. Gülay ALTUN ve İbrahim KUTLUBAY'a, tez çalışmamın istatistiksel analizlerini gerçekleŐtiren Doç. Dr. Necdet SÜT'e ve Merkez Laboratuvarı'ndan sorumlu Hastane Müdür Yardımcısı Sayın Őentürk ÇİFTÇİ'ye teŐekkürü bir borç bilirim. Testler süresince beni yalnız bırakmayan ve yardımını esirgemeyen Dr. Oktay KAYA, Elif Ezgi GÜREL, Orkide PALABIYIK'a; ayrıca Fizyoloji Anabilim Dalı çalışanları Recep TAŐKIRAN ve Haldun ÖZÜAĞ'ya tüm çalışma süresince yalnız bırakmadıkları için teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
NATRIÜRETİK PEPTİT SİSTEMİ.....	4
ADİPONEKTİN	18
ANAEROBİK EGZERSİZ VE LAKTAT METABOLİZMASI	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
BULGULAR	30
TARTIŞMA.....	39
SONUÇLAR.....	46
ÖZET	47
SUMMARY	48
KAYNAKLAR	49
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	56
ÖZGEÇMİŞ	58
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Alanin amino transferaz
ANP	: Atrial natriüretik peptid
AST	: Aspartat amino transferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
ATP-CP	: Adenozin trifosfat-kreatin fosfat
BNP	: B-tipi natriüretik peptid
cGMP	: Siklik-guanozin monofosfat
CNP	: C-tipi natriüretik peptid
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DNP	: D-tipi natriüretik peptid
EDTA	: Etilen di-amin tetraasetat
EKG	: Elektrokardiyografi
HDL	: High density lipoprotein (yüksek dansiteli lipoprotein)
LDL	: Low-density lipoprotein (düşük dansiteli lipoprotein)
MCH	: Mean corpuscular hemoglobin (ortalama eritrosit hemoglobin miktarı)
MCHC	: Mean corpuscular hemoglobin concentration (ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu)
MCV	: Mean corpuscular volume (ortalama eritrosit hacmi)
mRNA	: Messenger RNA (Haberci ribonükleik asid)
NPR-A	: A tipi guanil siklaz reseptörü

- NPR-B** : B tipi guanil siklaz reseptörü
NPR-C : C tipi guanil siklaz reseptörü
NT-proBNP: N-terminal proBNP
Pro-BNP : Pro-B tipi natriüretik peptid
RBC : Red blood cell (kırmızı kan hücreleri)
RDW : Red cell distribution width (alyuvar dağılım genişliği)
SKB : Sistolik kan basıncı
TNF α : Tümör nekroz faktör-alfa
TO : Test öncesi
TS : Test sonrası
VKİ : Vücut kitle indeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyak natriüretik hormonlar olarak da adlandırılan natriüretik peptidler, atriyal natriüretik peptid (ANP), B-tipi natriüretik peptid (BNP), C-tipi natriüretik peptid (CNP), dendroaspis (D-tipi) natriüretik peptid (DNP) ve ürodilatinden oluşmaktadır. Bu peptidlerin yapısal ve biyolojik etkileri benzerlik göstermekte ancak sentez ve sekresyon özellikleri açısından ise bazı farklılıkları bulunmaktadır. Natriüretik peptidler kardiyovasküler sistem, vücut sıvıları ve elektrolit homeostasisinde güçlü fizyolojik etkiler göstermektedir. Natriüretik peptidlerin ortak özellikleri arasında diüretik, natriüretik, vazodilatör ve ventriküler miyosit kontraksiyonu üzerine inhibisyon yapıcı etkiler yer almaktadır (1). Ayrıca, immün yanıtta, organagenez, embriyogenez ve miyokardiyal hücrelerinin yeniden yapılanma sürecinde natriüretik peptidlerin rolü olduğu gösterilmiştir. Tüm bu etkiler birlikte ele alındığında, natriüretik peptidler endokrin, parakrin ve otokrin yollarla etki göstermekte ve sinir sistemi, endokrin sistem ve immünolojik sistem fonksiyonlarının bütünleştirici işlevsel yapısında yer alan bir faktör olarak etkili rol oynamaktadır (1).

Kalp atriyal kasının diüretik ve natriüretik etkili endokrin fonksiyonu ilk olarak de Bold ve ark. (2) tarafından 1981 yılında gösterilmiştir. Günümüzde, atriyal kalp kasındaki salgı granüllerinden salgılanan ANP'nin, natriüretik, diüretik, nöro-hormon sistemi üzerine inhibisyon ve kalp kası üzerinde antihipertrofik etkilerinin olduğu bilinmektedir (3). Sağ atriyumdan ANP salgısını artıran en önemli faktör sağ atriyum basıncının yükselmesidir. Egzersiz sağ atriyum basıncı ve kalp debisini artıran bir faktördür. Bu nedenle egzersize bağlı ANP düzeylerindeki değişimler çeşitli çalışmalarla incelenmiştir. Plazma ANP düzeyi egzersize bağlı artış göstermektedir (4-6).

Natriüretik peptid ailesinin diğeri bir üyesi olan BNP, ventriküler miyositlerde gerim reseptörlerinin uyarılmasına yanıt olarak ve ayrıca miyokardiyal iskemi ya da hasara bağlı salgılanır. Kronik kalp yetmezliği gibi patolojik süreçlerde artan plazma BNP konsantrasyonlarının sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve egzersiz kapasitesinin göstergesi olduğu bildirilmiştir (7). Kalp yetmezliği olan hastalarda BNP düzeyinin dinamik egzersize bağlı arttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (8,9).

Genç sporcularda yapılan bir çalışmada NT-proBNP ve BNP dağılımının fiziksel stresle zayıf bir korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir (10). Maraton koşucularında ve uzun süreli şiddetli egzersizde BNP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (11). Ayrıca, futbolcularda yapılan bir başka çalışmada ise sol ventrikül hipertrofisi ile kardiyak troponin C ve kan BNP düzeyleri arasında ilişki saptanmamış ve bu sporcu grubunda BNP düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur (12). Yukarıdaki çalışma bulguları arasındaki çelişki dikkate alındığında, BNP'nin fiziksel aktivite ile ilişkisinin açıklanabileceği farklı çalışmalara gereksinim olduğu görülmektedir.

Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar, natriüretik peptidlerin yağ doku hücreleri üzerine lipid mobilizasyonu ve lipoliz oluşturan metabolik etkileri olduğunu göstermiştir (13,14). ANP ve BNP, insan izole yağ hücrelerinde lipolizin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (15). Bu düzenleyici etkinin mekanizması incelendiğinde, ANP'nin plazma membranındaki A tipi guanil siklaz reseptörüne (NPR-A) bağlanarak hücre içi guanozin 3,5 siklik-guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini artırdığı ve hormona duyarlı lipazı aktive ederek lipoliz yapıcı etki sağladığı bildirilmiştir (16).

Egzersiz, natriüretik peptid düzeylerinde artışa neden olan ve dolayısıyla yağ dokusu üzerinde oluşan lipolitik etkiyi uyaran bir faktördür (17). Metabolik açıdan bakıldığında egzersiz aerobik ve anaerobik egzersiz olarak sınıflanabilir. Ayrıca egzersizin etkileri yapılan egzersizin yoğunluğu, tipi, süresi ya da sıklığına bağlı değişebilir. Bu nedenle aerobik ya da anaerobik ağırlıklı değişik egzersizlerin ya da yoğunluk, tip, süre, sıklık açısından farklı egzersiz süreçlerinin natriüretik peptidler ve yağ doku ilişkisindeki rolünün de farklı olabileceği düşünülebilir.

Lipolizin beta-adrenerjik uyarı ile kontrol edildiği dikkate alındığında, egzersize bağlı sempatoadrenal aktivite artışı yağ dokudaki lipolitik aktiviteyi sağlayan bir faktör olarak kabul edilmektedir (18). Bu nedenle egzersiz ve lipolitik aktivite ilişkisinin araştırılmasında yağ dokudan salgılanan adiponektin bir belirleyici olarak kullanılabilir. Ayrıca, yağ doku son yıllarda endokrin bir organ olarak tanımlanmaktadır (19). Farklı egzersiz tiplerinde, adiponektinin plazma düzeyinde görülen değişimin araştırılması önem taşımaktadır.

Adiponektin plazmada bol miktarda bulunan bir sitokin ve aynı zamanda bir hormondur. Rodentler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, adiponektinin iskelet kasını uyarak serbest yağ asidi alımını ve/veya oksidasyonunu uyardığı; bu şekilde plazma serbest yağ asidi klirensini düzenleyici etki ettiği bildirilmiştir (20,21).

Adiponektin ile ANP ve BNP arasındaki ilişki biraz daha karmaşık görünmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada adiponektin düzeyleri NT-proBNP düzeyleri ile pozitif ilişki içinde olduğu bildirilmiştir (22). Diğer yandan ekzojen ANP uygulanmasının da plazma adiponektin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (23). Bu tez çalışmasının amaçlarından ilki kısa süreli ve supramaksimal yüklenme sağlayacak düzeyde anaerobik egzersizin plazma ANP, BNP ve adiponektin düzeylerine etkilerinin incelenmesidir. Ayrıca bu etkide cinsiyet farklılığının rolü araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın bir diğer amacı, egzersize bağlı natriüretik peptidlerde görülen değişimin, plazma adiponektin düzeyi, egzersiz sonrası yüklenmenin göstergesi olan kan laktat düzeyi, egzersize bağlı hemokonsantrasyonun göstergesi olan hematokrit düzeyi ve kan basıncı düzeyleri ile ilişkisinin belirlenmesidir.

GENEL BİLGİLER

NATRIÜRETİK PEPTİD SİSTEMİ

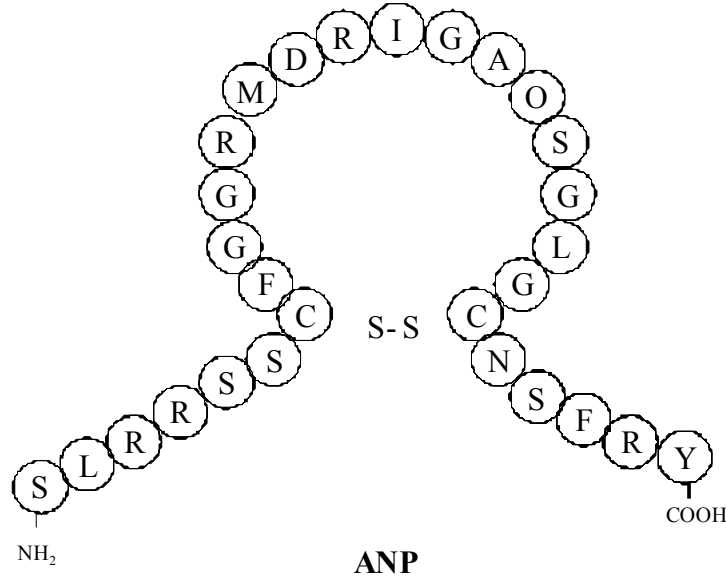
Kimyasal Yapı ve Genetik Özellikler

Natriüretik peptid sistemini oluşturan peptidler ANP, BNP, CNP, DNP ve ürodilatini içermektedir. Bu peptidlerin kimyasal yapısı sistein köprüleri ile bağlı peptid halkalarından oluşur (Şekil 1 ve 2). Evrimsel açıdan bakıldığında, bu halka yapısının tüm natriüretik peptidlerin yapısında korunmuş olmasının nedeni bu yapının spesifik reseptörlere bağlanmayı sağlamasından kaynaklanmaktadır (24).

Natriüretik peptidler 17 aminoasitten oluşan bir halka yapısına sahiptir. Bu halka yapısı tüm natriüretik peptidlerde korunmuştur. Natriüretik peptidlerde bulunan amino ve karboksi terminal aminoasit uçlarla sonlanan peptid zincirler ise ANP ve ürodilatin arasında benzer olup, BNP ve CNP'nin yapılarına göre farklılık göstermektedir. ANP ve ürodilatin aynı aminoasid zincir pozisyonuna sahiptir. Ancak ürodilatin, ek olarak N-terminal (NH₂) kısmında 4 aminoasid daha içermektedir (25).

Natriüretik peptid sistemi bitkilerin ve hayvanların yapısında bulunmaktadır. Bu peptidler suda yaşayan elasmabranş türlerinden olan vertebralılardan insana kadar birçok memeli türünün kalp atriyumunda, ventriküllerinde ve beyinde bulunmaktadır (26). ANP ve BNP vertebralı canlıların özellikle beyin ve kalp gibi farklı organ sistemlerinde yer almakta ve solüt transportunu düzenleyici rol oynamaktadır (26,27). CNP ise parakrin etkili bir natriüretik peptid olup özellikle beyin ve perifer dokularda yer almaktadır (26). Natriüretik peptidler arasında ANP ve CNP'nin yapısı oldukça iyi korunmuştur. Türler arasındaki

farklılık belirgin değildir. BNP'nin yapısı ise memeli türleri arasında farklılık gösterebilmektedir (28).



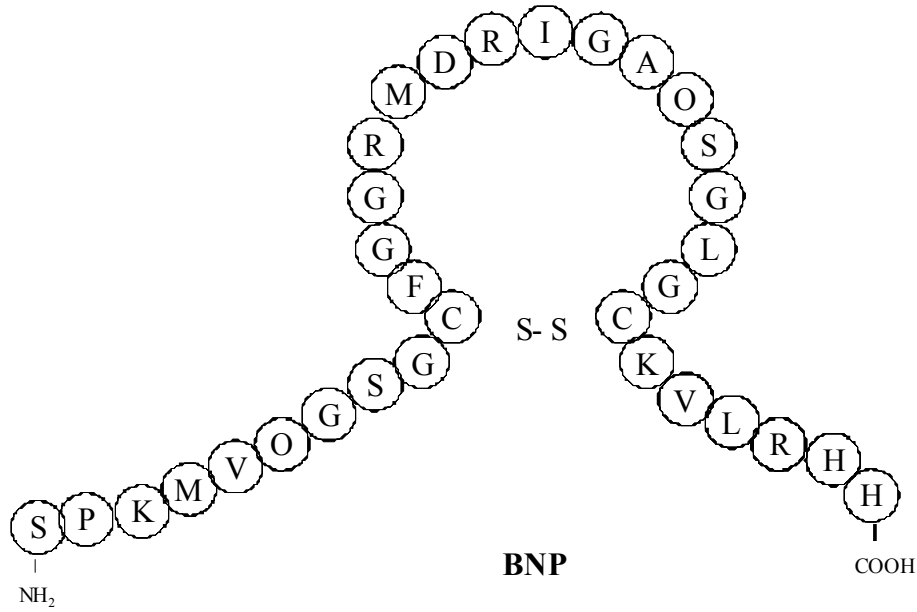
Şekil 1. Atriyal natriüretik peptidin yapısı

Genetik kodlama özellikleri açısından bakıldığında, ANP'yi kodlayan genler NPPA ve BNP'yi kodlayan genler NPPB olarak adlandırılmaktadır. NPPA ve NPPB insanda kromozom 1 geni üzerinde ve farede kromozom 4 geni üzerinde yer almaktadır (29). NPPA ve NPPB'nin her ikisi de yapısında üç ekzon ve iki intron içermektedir. NPPA geni aracılığı ile oluşan taşıyıcı ribonükleik asid (mRNA)'den, 153 aminoasid içeren ANP prekürsörü peptid oluşur. NPPB geninin oluşumunda rol oynadığı B tipi natriüretik peptid prekürsörü ise 134 aminoasidden oluşur (30). NPPA ve NPBB genleri kalpte daha fazla bulunmakla birlikte kemik iligi, dalak, beyin, timus, iskelet kası, karaciğer, pankreas, böbrek ve akciğer gibi birçok farklı organın yapısında yer almaktadır (28).

İnsan 2. kromozomu üzerinde CNP geni bulunmaktadır. Bu gen iki ekzon ve bir intron içermektedir. CNP geninin kodladığı mRNA 126 aminoasidden oluşan C tipi natriüretik peptid prekürsörünü oluşturur (31).

Natriüretik peptid geninin kodladığı prekürsör hormon dizileri, pre-pro-hormon olarak isimlendirilir. Pre-pro-hormon yapısı daha sonra pro-hormona dönüşür. Bu dönüşüm sırasında

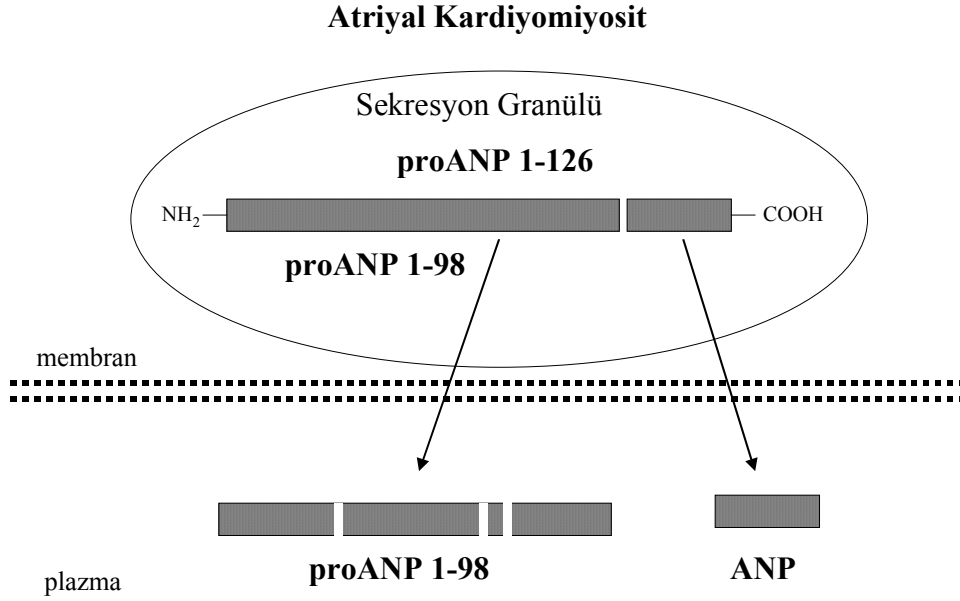
oluşan proteolitik ayrılma ile N-terminal hidrofobik sinyal peptid (NH₂) yapısını içeren pro-hormon oluşur (28).



Şekil 2. B-tipi natriüretik peptidin yapısı

Pro-hormon ANP, 126 aminoasid içeren bir peptid olarak depolanır (Şekil 3). ANP₁₋₁₂₆ ya da γ ANP olarak da isimlendirilir. Hücrede hormon salgılanması için uygun sinyal oluştuğunda proANP₁₋₁₂₆, NH₂ terminal fragmanının bulunduğu kısımdan pro-ANP₁₋₉₈ şekline dönüşür. Bu yapı NT-proANP olarak da adlandırılır. ANP₁₋₁₂₆'nın COOH-terminal peptidi içeren kısmı ANP₉₆₋₁₂₆ olarak adlandırılmaktadır. Bu kısmın biyolojik olarak aktif hormon ANP'yi oluşturduğu düşünülmektedir (28).

İnsan BNP genleri tarafından kodlanan preproBNP, 134 aminoasidden oluşan bir peptid yapısıdır. PreproBNP, 26 aminoasid içeren bir sinyall peptid kısmı içerir (Şekil 4). Bu kısım dışında kalan bölüm 108 aminoasidden oluşan BNP₁₋₁₀₈ ya da proBNP olarak isimlendirilir (30). Salgılanmadan önce proteolitik enzimler tarafından iki ayrı peptid yapıya parçalanır. Bunlar proBNP₁₋₇₆ ve NT-proBNP olarak isimlendirilen kısım ile aktif BNP hormonunu oluşturan ve 32 aminoasidden oluşan proBNP₇₇₋₁₀₈ ya da BNP kısmıdır (30).



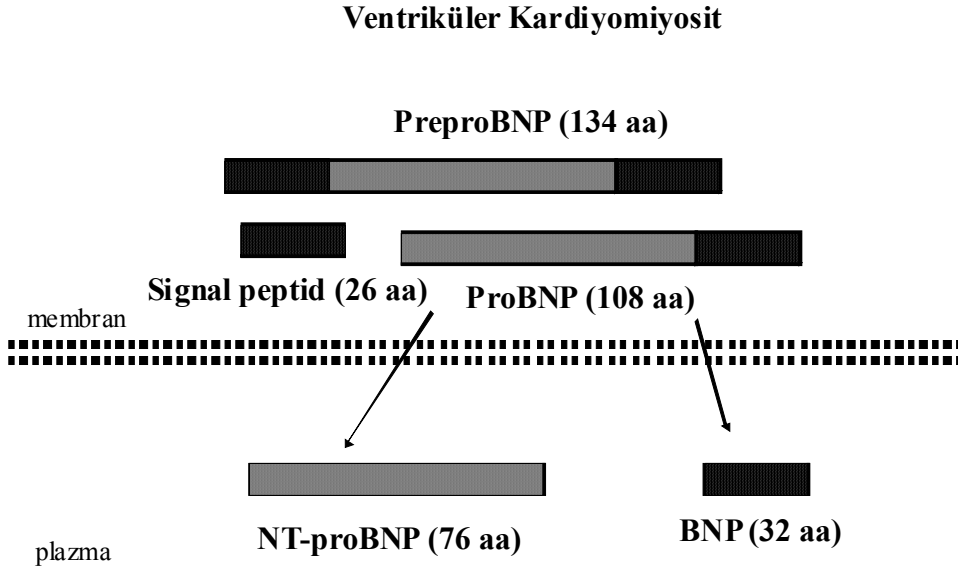
Şekil 3. Atriyal natriüretik peptidin sentez ve salgılanması

Sentez, Sekresyon ve Dolaşımdaki Düzeyleri

Natriüretik hormon ailesinin başlıca ürünleri olan ANP ve BNP'nin başlıca sentez ve salgı yeri kardiyak dokuda yer alan miyositlerdir. Genel olarak bakıldığında, ANP atriyal miyositlerden BNP ise ventriküler miyositlerden salgılanır. İnsan ANP'si 28 aminoasitten oluşan bir peptid olarak sentezlenir. ANP'yi oluşturan pre-pro-hormon yapı proteolitik etkiler sonucu prohormona dönüşür. Atriyal salgı granüllerinde ilk depolanan şekil de bu pro-hormon yapıdır. Pro-ANP'den oluşan N-terminal fragmanı ve biyolojik olarak aktif kısmı oluşturan ANP₉₉₋₁₂₆ yapısının her ikisi de dolaşıma egzozitozla salgılanır. Normal şartlar altında, ventriküldeki ANP gen ekspresyonu çok düşük düzeydedir (Atriyumun yaklaşık %7'si). Ancak kalp yetmezliği ve sol ventrikül hipertrofisi gibi patolojik koşullarda ANP mRNA düzeyi artar. ANP salınımı, fiziksel egzersiz gibi kardiyak duvar gerimi ile uyarılır (25).

Peptid yapılı bir hormon olan ANP'nin salgı işlevi diğer peptid yapılı hormonların salgı özellikleri ile benzerlikler gösterir. ANP salgısının üç farklı mekanizma ile meydana gelebileceği bildirilmiştir (28,29). Bunlardan ilkinde göre, ANP salgısı bir takım etkilere bağlı kontrollü sekresyon (regulated secretion) şeklinde meydana gelebilir. Bu durumda bir faktörün uyarısı ile ANP içeren depo granüller boşalır ve aynı zamanda salgı yapan endokrin hücreler uyarılarak hormonun biyosentezi de başlar. Konstutitif sekresyon (constitutive

secretion) yolunda ise ANP salgısı, uyarı olmadan pasif difüzyonla gerçekleşir. Atriyal kardiyomiyositlerde görülen klatriin kaplı veziküller, konstitutif sekresyon yoluyla hormon salgılanmasının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (29). Üçüncü bir salgı yolunun ise konstitutif benzeri yol (constitutive-like pathway) olduğu belirtilmiştir.



Şekil 4. B-tipi natriüretik peptidin sentez ve salgılanması

ANP sekresyonunun önemli bir kısmı özellikle düzenlenen salgı şeklinde ve bazı düzenleyici faktörlerin uyarımı sonucunda oluşmaktadır. Bu durum diğer natriüretik peptidler için de geçerlidir. Az miktarda hormon ise salgı granüllerinden konstitutif yolla pasif difüzyon şeklinde salgılanmaktadır. Siklohegzimid ile oluşturulan protein sentez inhibisyonu ANP sekresyonunu azaltmıştır. Bu durumda bazal ANP sekresyonunun yeni sentezlenen ANP düzeyine bağımlı olduğu ileri sürülmüştür (29). Bundan başka, bazal sekresyonun bağlı olduğu diğer bir faktör ise depolanan hormonun kendisidir. Yeni sentezlenen ANP'nin %60'ının depolandığı, %40'ının ise herhangi bir uyarı oluşmaksızın salgılandığı bildirilmiştir (29).

Deneysel çalışmalara göre, atriyal miyositlerden ANP sekresyonunu etkileyen ve düzenlenen sekresyon süreci oluşturan en az iki tip faktör söz konusudur (29). Bunlardan biri gerimle uyarılan ve pertusis toksinine duyarlı sekresyondur. Diğeri ise Gq-aracılı ve pertusis toksinine duyarlı olmayan sekresyondur. Bazal ANP sekresyonunun, pertusis toksinine duyarlı olmayan tiptekine benzer olduğu bildirilmiştir. In vivo çalışma sonuçlarına göre, ANP

sekresyonundaki ana mekanizmanın santral venöz dönüşteki değişime bağlı olduğu kabul edilmektedir (28). Buna göre akut ekstrasellüler volüm ekspansiyonuna bağlı olarak venöz dönüş artışı oluşmakta, takiben atriyal kastaki gerim ANP sekresyonunu uyarmaktadır. Bir diğer tip uyarı ise konjestif kalp yetmezliğinde görülen hemodinamik ve nöroendokrin değişikliklere bağlı oluşan ANP sekresyonudur (29). Sağlıklı kişilerde uyarana bağlı ANP sekresyonunun kaynaklandığı başlıca organ kalp ve başlıca hücreler atriyal miyositlerdir. Akut atriyal gerime bağlı olarak ANP depoları boşalır ve ANP düzeyinde hızlı bir artış oluşur (28).

BNP sekresyonunun düzenlenmesi ile ilgili bilgiler ise BNP'yi kodlayan genler ve insanda, sıçanda ve domuzda cDNA'nın incelenmesi sonucunda artış göstermiştir. Bu şekilde BNP genini etkileyen sinyal yolağı ve düzenleyici elementler açığa kavuşmaya başlamıştır. Kardiyak genleri uyarıcı faktörler olan GATA, MCAT ve AP-1, bazal ve uyarı ile oluşan BNP sekresyonu artışına katkıda bulunan elementlerdir (30). BNP gen yanıtında rol alan diğer element ise kalsiyumdur. Kalsiyum, T hücre ile aktive olan nükleer faktör (NF-AT) yolağını uyararak BNP sekresyonunu etkilemektedir. Ayrıca troid hormonları ve mekanik gerim diğer salgı uyarıcı faktörlerdir (30).

Çeşitli dokularda BNP düzeyleri incelenmiştir. BNP'nin büyük kısmının ventrikülden sentezlenmesine rağmen atriyum dokusundaki BNP düzeyinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (30). Atriyal ve ventrikül hücre kültürleri ile yapılan çalışmalarda 1-2 günlük yavru sıçanlarda BNP mRNA düzeyleri Northern blot analizi ile incelenmiş ve ventrikül hücrelerine göre atriyum hücrelerindeki BNP mRNA düzeylerinin hafifçe daha yüksek olduğu saptanmıştır (32). Yetişkin sıçanlarda yapılan incelemede ise atriyum dokusundaki BNP mRNA düzeyleri ventrikül dokusundan 3 kat daha yüksek bulunmuştur (33). Ayrıca, BNP mRNA beyin, akciğer ve aortada bulunmakla birlikte düzeyinin atriyal dokunun ancak %1'i kadar olduğu belirtilmektedir. Benzer şekilde insanda da atriyal BNP ve BNP mRNA düzeylerinin ventriküllerden daha fazla oranda bulunduğu bildirilmiştir (30). Ventrikül dokusunun ağırlığı da dikkate alındığı takdirde, salgılanan BNP'nin %70'i ventrikülden kaynaklanmakta, patofizyolojik koşullarda bu düzey %88'e ulaşmaktadır. İnsandaki kalp dışı BNP kaynaklarına otopsi ile bakıldığında ise az miktarda salgılanmakla beraber akciğer, böbrek, adrenal bezin BNP kaynağı olduğu bildirilmiştir (34). Bu çalışmalardan elde edilen bulgulara göre, BNP gen ekspresyonunun tüm memeli canlı kalplerinde bulunduğu ancak ekstrakardiyak BNP ekspresyonunun az miktarda ve türlere spesifik olduğu belirtilmiştir (30).

Biyolojik özellikleri bakımından BNP ve ANP benzerlikler göstermektedir. ANP'ye benzer şekilde BNP düzeyleri de egzersiz süresince artış göstermektedir. Ancak, yapılan

çalışmalarda birbirinden oldukça farklı egzersiz protokolleri ve farklı denek grupları kullanıldığı için sonuçların birarada yorumlanmasında tutarsızlıklar da görülmektedir. Sağlıklı bireylerde farklı egzersiz tiplerinde yapılan ANP ve BNP düzeylerinin ölçümleri ile ilgili çalışmaların bir özeti Tablo 1’de verilmiştir (11,35-40).

Tablo 1. Sağlıklı bireylerde farklı egzersiz tiplerinde natriüretik peptid değişimlerini araştıran bazı çalışmaların özeti

Kaynak	Yaş Ort. (yıl)	N	Cinsiyet (K/E)	Egzersiz tipi	Ölçümler	Natriüretik Peptid Sonuçları
Onuoha (1998)	71,1	10	(10/0)	%30 ve %50 sabit yüklü koşu bandı	ANP, BNP	ANP ↑, BNP→
Barletta (1998)	30,0	8	(0/8)	Yük artışı bisiklet ergometresi	ANP, BNP	ANP↑, BNP↑
Ohba (2001)	46,2	10	(0/10)	100 Km ultramaraton	ANP, BNP	ANP↑, BNP↑
Huang (2002)	25,0	23	(0/23)	Bruce protokolü ile koşu bandı	BNP	BNP↑
Scharhag (2005)	40	105	(13/92)	Maraton, 100 Km ultramaraton, dağ bisikleti maratonu	NT-proBNP	NT-proBNP↑
Vogelsang (2006)	23,4	11	(0/11)	Kol, bacak, kol + bacak egzersizleri	ANP, BNP	Kol + bacak egzersizinde ANP↑, BNP↑ ancak sadece kol egzersizi ile ANP→
Ströhle (2006)	26,1	10	(2/8)	30 dak %70 VO ₂ maks’ta koşu bandı egzersizi	ANP	ANP↑

ANP: Atriyal natriüretik peptid, **BNP:** B-tipi natriüretik peptid.

Duvar gerilimi dışında kalp dokusundan natriüretik peptidlerin salgılanmasına yol açan önemli bir diğer uyarıcı da hipoksidir. Kalp kası hücrelerinin hipoksiye maruz kalması hem ANP hem de BNP sentezini ve salgılanmasını arttırmaktadır (41,42). Hipoksinin natriüretik peptidlerin sentezini arttırmasına yol açan birkaç mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar arasında doğrudan promoter aktivitesini arttırarak gen ifadesini uyarmak, hipoksiye bağlı hücre içi asidoza bağlı olarak ekstrasellüler sodyum akışı ve sodyum/kalsiyum değişimi ve protein kinaz C aktivasyonu da sayılabilir. Duvar gerilimi ve hipoksi dışında natriüretik

hormonların üretimini ve salgılanmasını etkileyen faktörler arasında anjiyotensin II, endotelin I, adrenerjik ajanlar, kortikosteroidler, büyüme hormonu, tiroid hormonları ve çeşitli sitokinler sayılabilir. Bunlar arasında endotelin ve anjiyotensin II en kuvvetli uyaranlar olarak düşünülmektedir (28).

Erişkin memelilerin sağlıklı ventrikül miyositlerinde yapılan elektron mikroskopi çalışmaları başlangıçta salgı granülleri göstermemiştir. Ancak kalp hastalığı olan hastalardan cerrahi sırasında toplanan ventrikül miyokard örneklerinde bazı araştırmacılar tarafından salgı granülleri gösterilmiştir (43). BNP ilk defa 1988 yılında domuz beyininden izole edilen bir peptiddir (44). Biyolojik aktivitesinin ANP'ye benzediği belirlenince beyin natriüretik peptidi ya da B-tipi natriüretik peptid olarak adlandırılmıştır. Kısa süre içinde BNP'nin asıl kaynağının kalp ventrikülleri olduğu gösterilmiştir (45). Dikkati çeken bir diğer nokta da kronik uyarının BNP'de daha büyük miktarda artışa yol açmasıdır.

ANP ve BNP salgılanması bir birliktelik göstermesine rağmen doğrudan ventrikülleri etkileyen hastalık durumlarında bu iki hormonun salgılanma oranları değişmektedir. Dolaşımdaki BNP/ANP oranı sağlıklı bireylerde 0,5 civarında iken ileri evre kalp yetmezliğinde 3 civarına gelmektedir (28). New York Kalp Birliği'nin kalp yetersizliği sınıflandırmasına göre gruplandırılmış hastalarda yapılan bir çalışmanın bu yöndeki bulguları Tablo 2'de verilmiştir.

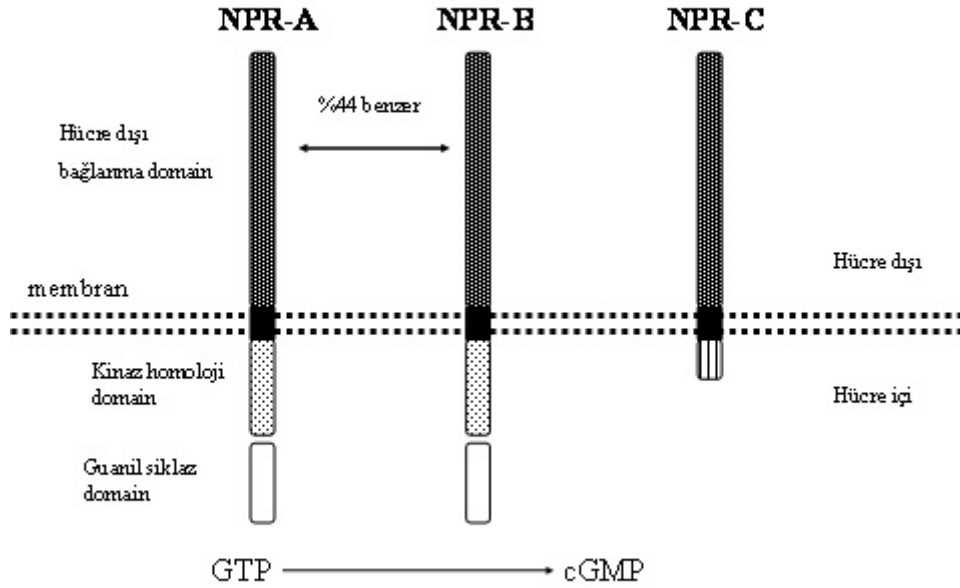
Tablo 2. Ventrikülleri etkileyen hastalık durumunda B-tipi natriüretik peptiddin atriyal natriüretik peptide oranı (30)

Gruplar	ANP		BNP		Molar Oran
	Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan	
Sağlıklı Grup (n=292)	17,9±10,7	15,8	10,4±8,9	8,0	0,52
Evre I KY (n=33)	52,3±43,9	36,9	62,2±92,7	29,9	1,06
Evre II KY (n=132)	100,9±95,6	68,6	195,5±251,4	130,2	1,72
Evre III KY (n=80)	175,7±124,5	155,4	445,9±377,5	353,5	2,26
Evre IV KY (n=31)	205,5±156,5	259,3	621,8±592,2	390,0	2,70

KY: Kalp yetersizliği; **ANP:** Atriyal Natriüretik Peptid; **BNP:** Beyin Natriüretik Peptid.

Natriüretik Peptid Reseptörleri

Natriüretik peptid reseptörleri sınıflandığında üç alt tipe ayrıldığı görülmektedir (Şekil 5). Bunlardan ilk ikisi NPR-A ve NPR-B reseptörleri adını alır. NPR-A ve NPR-B'nin kardiyovasküler sistemde kardiyak atriyum ve ventriküllerde ayrıca aorta, periferik damar yapıları, akciğer, böbrekler, deri, kan hücrelerinden trombositler ve presinaptik sempatik liflerde bulunduğu bildirilmiştir (46). Ayrıca bulunduğu yere göre NPR-A daha çok büyük kan damarlarında, NPR-B ise santral sinir sisteminde yer almaktadır.



Şekil 5. Natriüretik peptid reseptörleri

NPR-A ve NPR-B reseptörleri (ya da GC-A ve GC-B olarak isimlendirilir) ile partikül şeklindeki guanil siklaz aktivitesi uyarılır. NPR-A ve NPR-B membranda guanil siklaza bağlanarak etki eden bir diğer molekül olan nitrik oksitle benzer etki mekanizmasına sahip gibi görünmekle birlikte, nitrik oksit solübl guanil siklaza bağlanarak, NPR-A ve NPR-B ise partikül şeklindeki guanil siklaza bağlanarak etki etmektedir (46). Bir üçüncü reseptör alt tipi ise NPR-C'dir. Bu reseptör ayrıca klirens reseptörü olarak da adlandırılmaktadır. (47)

NPR-A, NPR-1 geni tarafından kodlanır. NPR-B, NPR-2 geni tarafından kodlanır. NPR-2 geninin ayrıca Ia ve Ib alt tipleri bulunmaktadır. NPR-C'yi kodlayan gen ise NPR-3 genidir. NPR-A ve NPR-B biyolojik aktivasyonlarını guanil siklaz üzerinden gerçekleştirmesine rağmen NPR-C etkisini guanil siklaz üzerinden yapmamaktadır. NPR-C'nin etkisini, guanin

nükleotid regülatör protein inhibisyonu yoluyla, adenil siklaz inhibisyonu ve fosfolipaz C aktivasyonu meydana getirerek gerçekleştirmektedir (47).

ANP/BNP ve CNP'nin guanil siklaz reseptörleri özelliği gösteren natriüretik peptid reseptörlerini uyarması ile guazin trifosfatın ikincil haberci olan siklik 3',5'-guazin monofosfat (cGMP)'a dönüştürülmesi sağlanır. NPR-A'nın yapısı tek bir natriüretik peptid reseptörü üzerinden gösterildiğinde (Şekil 5) bir hücre dışı bağlanma alanı (extracellular ligand-binding domain) ve hücre içi bağlanma bölgesinden oluşur. NPR-A ve NPR-B'nin hücre dışı bağlanma bölgelerinde bulunan protein yapılarının %44 oranında aynı olduğu saptanmıştır (48).

Hücre içi bağlanma bölgesi ise, kinaz homoloji domaini (kinase homology domain) ve guanil siklaz homoloji domain (guanylyl cyclase domain) olmak üzere iki farklı aminoasit zincir yapısından oluşmaktadır (48). Bu bölgenin uyarılması ile fosforilasyon aktivitesi göstermekte olan hücre defosforile olmakta ve aynı zamanda desensitasyon özelliği kazanmaktadır. Hücre içi bağlanma bölgesi böylece guanil siklaz aktivasyonunu regüle etmekte ve reseptör duyarlılığını düzenlemektedir. Hücre içi bağlanma bölgesindeki kinaz homoloji domainin fonksiyonu tam olarak açığa kavuşmuş değildir. Bu kısmın muhtemelen adenosin trifosfat (ATP) molekülünün bağlandığı ve guanil siklaz homoloji domain kalıntısı içeren ancak kinaz aktivitesi göstermeyen kısım olduğu belirtilmektedir (28). Guanil siklaz homoloji domain ise cGMP için katalitik aktivite gösteren kısımdır.

Natriüretik peptid reseptörlerinden NPR-A ve NPR-B'nin uyarılması ile hücre içinde oluşan cGMP bir kısım düzenleyici enzimleri etkilemektedir. Bu enzimler arasında cGMP ile düzenlenen fosfodiesteraz (cGMP regulated phosphodiesterases), protein kinaz tip I ve protein kinaz tip II gibi cGMP'ye bağımlı protein kinazlar (cGMP-dependent protein kinase) ve cGMP ile uyarılan iyon kanalları sayılabilir.

Natriüretik peptidlerin etkilerini oluşturduğu diğer reseptör ise NPR-C'dir. Bu reseptörü aynı zamanda GC-C olarak adlandırmak doğru bir yaklaşım olmayabilir. Çünkü GC-C spesifik bir guanilin peptid reseptörü olup aynı zamanda yapısal olarak *Escherichia coli* enterotoksinine benzer özellik göstermektedir. NPR-C'nin *Escherichia coli* enterotoksinine benzerliğinin %55 oranında olduğu bildirilmiştir (48). Natriüretik peptid reseptörlerinin üçüncüsü olan NPR-C'nin hücre içi yapısı, 37 aminoasit içeren çok kısa bir sitoplazmik bölgeden oluşur (47). Bu bölge diğer natriüretik peptid reseptörlerinin hücre içi domain yapıları ile benzerlik göstermez. Ancak bu reseptörün hücre dışı yapıları NPR-A ve NPR-B ile %30 oranında aynı özellik göstermektedir (48). NPR-C'nin fizyolojik önemi tam olarak açığa kavuşmuş olmasa da Maack ve ark. (49) bu reseptörün ANP'yi dolaşımdan temizleme

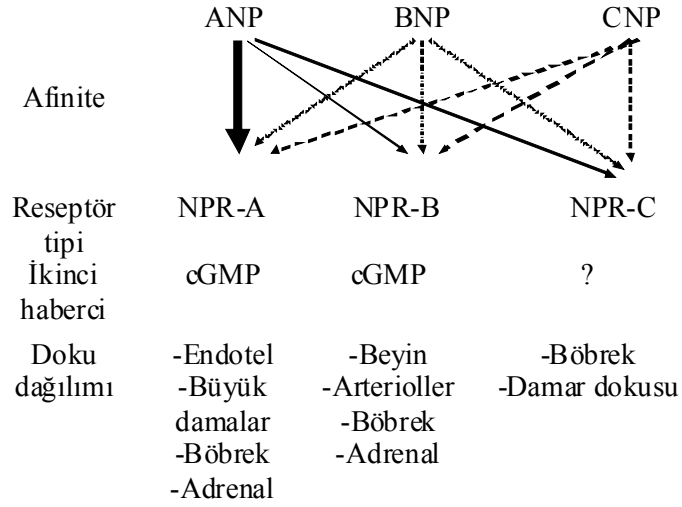
rolüne sahip olduğunu ya da depolanmış olan ANP'nin yavaş bir şekilde salınmasını sağlayıcı işlev gördüğünü bildirmişlerdir. Bu reseptör vasküler dokuda fazla oranda bulunmaktadır. Varlığı, ANP etkisine bağlı kan basıncı düşmesinden kaynaklanabilecek tehlikeli durumlara karşı koruyucu bir mekanizma olarak düşünülebilir. NPR-C etkisini cGMP'den farklı bir ikinci haberci sistemini uyararak sağlamaktadır. NPR-C'nin çeşitli dokularda cAMP üretimini inhibe ederek, aortik düz kas hücrelerinde fosfoinositol yolunu aktive ederek etkili olması bu farklı sistemlere gösterilen örneklerdir (47,48). NPR-C'nin özellikle endotel hücre duvarında bulunduğu ve vasküler dokudaki bazı parakrin etkileri düzenleyici rol oynadığı hipotezi ileri sürülmüştür (28,47).

Natriüretik peptid reseptörlerinin incelenmesi amacıyla insan doku kültürleri üzerinde yapılan çalışmalar ANP ve BNP'nin her ikisinin de NPR-A'yı etkin bir şekilde uyardığını göstermiştir. Ancak yine de BNP'nin etkisi ANP'ye göre yaklaşık 10 kat daha az güçlüdür (48).

CNP'nin etkinliği NPR-A'nın fazla miktarda bulunduğu hücrelerde incelendiğinde, hücre içi cGMP'nin belirgin artış göstermediği belirtilmiştir. CNP, NPR-B'nin fazla olduğu hücrelerde enzimatik aktiviteyi etkili bir şekilde uyarmaktadır. Eğer çok yüksek ve fizyolojik konsantrasyonun üzerinde kullanılmadıysa, ANP ve BNP'nin her ikisi de NPR-B'nin fazla olduğu hücrelerde CNP kadar fazla etki göstermemektedir (Şekil 6). Ayrıca CNP, yüksek konsantrasyonlarda bile NPR-A'ya etkin bir şekilde bağlanmamaktadır. ANP, BNP ve CNP gibi üç natriüretik hormon da NPR-C'ye yüksek oranda afinite göstermektedir. Bu durum, NPR-C'nin dolaşımdaki natriüretik hormonları düzenleyen bir "hormonal tampon sistemi" olarak tanımlanmasına neden olmuştur (48).

Natriüretik Peptidlerin Etkileri ve Etki Mekanizmaları

Natriüretik peptidlerin reseptörleri vücudun birçok farklı yerinde bulunmaktadır. Bu nedenle etkilerini belli bir organ ya da sisteme yönelik olmak yerine, tüm vücutta gösteren hormonlardır. Kardiyak natriüretik peptidler biyolojik etkilerini endokrin, otokrin ve parakrin yollarla göstermektedir. Natriüretik peptidlerin fizyolojik etkilerine genel olarak bakıldığında özellikle kardiyovasküler sistem, vücut sıvılarının düzenlenmesi ve elektrolit homeostasisinin sağlanması açısından önem taşıdıkları görülmektedir. Son yıllarda ilgi çeken bir diğer konu ise immünite üzerine olan etkileridir.



Şekil 6. Natriüretik peptid reseptörlerinin ikinci habercileri ve vücuttaki dağılımı

Natriüretik peptidlerin kardiyovasküler sistem, vücut sıvılarının düzenlenmesi ve elektrolit homeostasisi üzerine olan etkileri benzer mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşiyor olabilir. Bu sistemler üzerine etkilerin oluşmasında sempatik sinir sistemi, renin anjiyotensin sistemi, vazopresin-antidiüretik hormon sisteminin inhibisyonu ve ayrıca endotelinler, sitokinler ve büyüme faktörlerinin etkili olduğu belirtilmektedir. Natriüretik peptidlerin yukarıda bahsedilen sistemler üzerine nitrik oksit, bazı prostaglandinler ve bradikinin gibi vazodilatör peptidlerle birlikte etki gösterdiği belirtilmektedir (50).

Kardiyak natriüretik peptidler, kardiyovasküler sistem üzerinde güçlü etkiler oluşturmaktadır. Böylece kalp debisi ve kan basıncının endojen ve eksojen uyarılara yanıtını sıkı bir şekilde kontrol etmektedir. Bu kontrolü natriüretik, diüretik ve vazodilatör etkilerle sağlamaktadır. Sağlıklı kişilerde ANP infüzyonunun myokardiyal relaksasyon hızını artırarak diyastolik fonksiyonu düzenlediği gösterilmiştir (51). Ayrıca, natriüretik peptidler ventrikül miyosit kontraksiyonu üzerine inhibe edici etkiler meydana getirmektedir. Bu etki cGMP sinyal yolağı üzerinden gerçekleşmektedir (1). Ayrıca natriüretik peptidler miyokardiyumun yeniden yapılanması (remodelling) ve inflamatuvar süreçlerinde de rol oynamaktadır. Deney hayvanlarında izole arterler üzerinde yapılan çalışmalara göre ANP'nin koroner arterleri genişlettiği bildirilmiştir (52). Ancak insanda yapılan çalışmalara göre, koroner arter ve koroner kan akımı üzerine BNP'nin etkisi tam açığa kavuşmamıştır (53).

Renin anjiotensin sisteminin doğal antagonistleri olarak rol oynayan ANP ve BNP, böbrek toplayıcı kanallarında sodyum geri emilimini inhibe ederek natriürez mekanizması oluşturur. Ayrıca Pro-ANP prostaglandin salınımını uyarır. Bu etki, iç medüller toplayıcı kanallarda ATP'ye duyarlı sodyum değişimini durdurarak natriürezi indirekt olarak uyaran bir ek mekanizma oluşturur. Bundan başka ANP, preglomerüler vazodilatasyon ve post glomerüler vazokonstriksiyon oluşturarak glomerüler filtrasyon hızını artırır ve renal hemodinamik üzerine etki gösterir. Bu şekilde diürez mekanizmasında rol oynar. Sağlıklı kişilere ANP ve BNP infüzyonu idrar akım hızı ve sodyum atılımını doza bağımlı şekilde arttırmakta ve renin salgısını inhibe etmektedir (54).

Patofizyolojik açıdan bakıldığında, natriüretik peptidlerin birçok hastalık süreciyle ilgili olduğu görülmektedir. Bazı hastalıklarda kan düzeylerinde artış bazılarında ise azalma saptanmıştır. Natriüretik peptid düzeyinde değişim saptanan hastalıklar arasında kalp yetmezliği, akut ve kronik solunumsal hastalıklar, endokrin ve metabolik hastalıklar, karaciğer sirozu, renal yetmezlik, septik şok, kardiyak travma, iskemik nekroz gibi hastalık süreçleri sayılabilir (28). Konjestif kalp yetmezliğinde BNP, nefronun distal kısmına etki ederek natriüretik peptid yanıtının bozulmasına neden olmaktadır (55).

Son yıllarda natriüretik peptidlerin hem kazanılmış hem de doğal immünette rol oynadığına dair veriler bulunmaktadır. Natriüretik peptidlerin bu etkisi diğer başka etkilerinden bağımsız olarak meydana gelebilir. Bu durum tek gen tarafından oluşturulan veya sahip olunan birden fazla etki anlamı taşır ve "pleiotropik etki" olarak adlandırılır. Natriüretik peptidlerin, immün sistem üzerine önemli düzenleyici etkiler göstermeleri pleiotropik etki olarak tanımlanmaktadır (56).

İmmün hücreler olan makrofajlar, dentritik hücreler ve T hücrelerinde natriüretik peptid reseptörleri bulunmaktadır. Natriüretik peptidlerden ANP özellikle fagositik aktiviteyi arttırmaktadır. ANP doğal immünite yanıtını makrofaj aktivasyonunun farklı safhalarını etkileyerek sağlamaktadır. Ayrıca nitrik oksid sentaz inhibitörleri, siklooksigenaz-2, tümör nekroz faktör- α sentezini inhibe ederek, proinflamatuvar mediatörlerin üretimini azalttığı belirtilmektedir. ANP, tümör nekroz faktör- α ile indüklenen endotelial permeabiliteyi ve inflamatuvar hücre adezyonunu önlemektedir. Timopoez ve T hücre maturasyonu üzerine etkisini antijen sunan hücreler olan dentritik hücrelerin işlevlerinde değişikliğe neden olarak sağlamaktadır. Böylece yardımcı hücrelerden TH1 ve TH2 arasındaki dengeyi düzenleyici rol oynamaktadır (28).

Natriüretik peptidlerden ANP'nin çevresel antijenlerle uyarılan erken immün yanıtta önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir. Özellikle C-terminal prohormon ANP

bronkodilatator özellikler göstermektedir ve dentritik hücreleri TH2 yanıtı oluşturmak için uyarmaktadır. Böylece natriüretik peptidlerin astma oluşumu ve kontrolünde rol oynayabileceği ve allerjen ile indüklenen immün yanıtı düzenleyebileceği ileri sürülmüştür (57).

Natriüretik peptidlerin oluşturduğu bir diğer etki de organogenez ve embriyogenez üzerinedir (58-60). ANP'nin organogenez ve embriyogenezde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Fetal dolaşımdaki ANP düzeyi yetişkindekinden daha yüksektir. Ayrıca fetal ventriküllerde BNP'den daha çok ANP olduğu belirlenmiştir (60). Bu nedenle ventriküler hipertrofi ve embriyogenezde ANP'nin önemli rolü olabilir. Ayrıca ANP'nin plasental kan damarlarına vazodilatör etki ederek fetus kan akımını düzenlemesi de söz konusudur (58). Natriüretik peptid sistemi kemik gelişimi üzerinde de etki göstermektedir. Natriüretik peptidler bir organizmanın döllenmesiyle başlayarak kesin şeklini alana kadar gelişme evresi olarak tanımlanan ontogenesiste ve organizmanın sinirsel gelişiminde rol oynamaktadır. Natriüretik peptidler en erken gelişim aşamasında olan nöral hücrelerde tespit edilmiştir. İlginç bir özellik olarak, kemik ve beyin gelişiminde CNP ve CNP'nin özellikle etkisini daha belirgin olarak gösterdiği bilinen C tipi reseptörler (NPR-C)'in daha belirgin etkili olduğu bildirilmiştir (59).

Natriüretik Peptidlerin Metabolizması

Natriüretik peptidler kalpten dolaşıma salgılandıktan sonra iki ana yolla metabolize olurlar. Birinci yol bir membrana bağlı endopeptidaz enzimi ile parçalanma, ikinci yol ise reseptör aracılı hücrel alım (uptake)'dir. Natriüretik hormonların ve pro-hormon yıkım ürünlerinin dolaşımdaki yarılanma ömürleri birbirinden oldukça farklılıklar göstermektedir. ANP'nin sağlıklı erişkin bireylerde plazma yarılanma ömrü yaklaşık 4-6 dakikadır. Sağ atriüme salgılanan ANP'nin hemen hemen yarısı dolaşımdaki ilk geçişinde periferik dokular tarafından alınır. Diğer bir deyişle ANP salgılandıktan sonra hızla dağılır ve metabolize olur; dolaşımdaki düzeyleri geniş varyasyonlar gösterir. Pro-ANP'den ayrılan N-Terminal parçası NT-proANP ise ortalama 40-50 dakika plazma yarılanma ömrüne sahiptir. Dolaşımdaki BNP düzeyleri ise ANP'ye göre çok daha stabildir. BNP'nin plazma yarılanma ömrü sağlıklı erişkin bireylerde 13-20 dakika civarındadır. Pro-BNP'nin diğer parçalanma ürünü NT-proBNP ise 60-120 dakika plazma yarılanma ömrüne sahiptir (28).

Dolaşımdaki natriüretik hormon düzeyleri çeşitli fizyolojik faktörler (yaş, cinsiyet, vücut postürü, egzersiz), yeme alışkanlıkları (özellikle sodyum alımı), çeşitli hastalık durumları (kalp yetmezliği, akut koroner sendromlar, tiroid hormonu bozuklukları,

hiperaldosteronizm), ve ilaç kullanımı (kortikosteroidler, tiroid hormonları, diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri) tarafından etkilenmektedir.

ADİPONEKTİN

Adiponektin yağ dokusundan izole edilmiş hidrofilik bir proteindir. Adipoz doku hücrelerinden kana salınan bir hormon olarak nitelenen bu protein aynı zamanda Acrp30 (21), adipoQ (61), apM-1(62) ve GBP28 (63,64) olarak da tanımlanmıştır. Adiponektin kollajen VIII, kollajen X, kompleman faktör C1q ve TNF α ile yüksek oranda yapısal homoloji göstermektedir (65). Adiponektinin fizyolojik önemi ve etkinliği konusunda çalışma sayıları son yıllarda artış göstermiştir. Bu zamana kadar yapılan deneysel çalışmalarda bu adipokininin insülin hormonunun etkilerini düzenleyici rolü en önemli etkisi olarak görülmektedir. Adiponektin ayrıca antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkiler göstermektedir (66).

Diğer adipokinlerden farklı olarak adiponektin düzeyinin obezite ve obezite ile ilişkili ko-morbid süreçlerde azaldığı gösterilmiştir. Obez kişilerin adiponektin düzeylerinin zayıf kişilerden önemli oranda daha az olduğu saptanmıştır (67). Plazma adiponektin konsantrasyonu ve/veya adiponektin ekspresyonunun farklı hastalıklardaki düzeyleri çeşitli çalışmalarla incelenmiştir. Bu çalışma bulgularına göre obezite ve inflamatuvar hastalık süreçlerinde plazma adiponektin düzeyleri düşüktür (66). Kardiyovasküler hastalıklar plazma adiponektin düzeylerinin düşük olduğu hastalıklar arasında yer almaktadır (68). İnsanlarda kan adiponektin düzeylerinin düşük olması kardiyovasküler olay gelişme riskini arttırdığı bildirilmektedir (69). Adiponektin ayrıca miyokard infarktüsü sonrası sistolik disfonksiyon gelişimine karşı koruyucu etki göstermiştir (70). İleri yaştaki kalp yetmezliği hastalarında serum adiponektin düzeylerinin artmış olduğu saptanmış ve kardiyovasküler hastalıkta mortalite artışı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (71).

Metabolik süreçler açısından bakıldığında, 274 aminoasitten oluşan bir protein olan adiponektinin plazma düzeyinin, insülin direnci olan kişilerde düşük olduğu ve egzersizin adiponektin düzeyini artırdığı bildirilmiştir (72). Deneysel hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda adiponektin düzeyinin artırılmasının insülin direncini azalttığı ve kan glukoz düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır (73).

Egzersizin adiponektin düzeyine etkisini inceleyen çalışmalar gerek sağlıklı kişilerde gerekse hastalık süreçlerinde nonfarmakolojik bir etki ile egzersizin metabolik ve kardiyovasküler süreçlerdeki etkinliğini araştırmaya yöneliktir. Uzun süreli aerobik egzersizin

plazma adiponektin konsantrasyonu üzerine etkisi çeşitli çalışmalarla incelenmiştir. Bu çalışmalardan önemli bir kısmında plazma adiponektin düzeylerinde dikkate değer bir değişim olmadığı saptanmıştır (74,75). Numao ve ark. (76)'nın çalışmasında sağlıklı erkeklerde, akut aerobik egzersiz sırasında ve sonrasında adiponektin düzeylerinde değişim saptanmadığı bildirilmiştir. Ancak yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak, bir haftalık bir sürede yapılan 2-3 hafif ve orta düzeyde egzersiz periyodu sonrasında, plazma adiponektin düzeylerinde önemli artış olduğu da rapor edilmiştir (72).

ANAEROBİK EGZERSİZ VE LAKTAT METABOLİZMASI

Vücudumuzda enerji gereksinimini arttıran önemli faktörlerden birisi de fiziksel aktivite veya egzersizdir. Dinlenim değerlerine göre karşılaştırıldığında 100 m koşu, yüzme gibi kısa süreli fakat yüksek şiddette egzersiz tipleri aktif kaslardan enerji çıkışını dinlenimin 120 katına kadar arttırabilir. Daha düşük şiddette fakat uzun süreli egzersizlerde ise tüm vücudun enerji gereksinimi dinlenim düzeylerine göre 20-30 katına çıkar. Farklı enerji transfer sistemlerinin enerji ihtiyacını karşılamaya katkısı bu nedenle egzersizin şiddetine ve süresine bağlı olarak belirgin şekilde değişir. Bu nedenle yüksek şiddette, kısa süreli egzersiz tipi, diğer bir deyişle supramaksimal düzeyde anaerobik egzersizin incelenmesi önem taşımaktadır (77).

Anaerobik Egzersiz

Enerji üretiminde oksijenin çok az ya da hiç olmadığı, kısa süreli yüksek şiddetli aktiviteler içeren egzersizlerdir. Bu aktiviteler içinde ağırlık kaldırma, yüksek atlama, kısa süreli hızlı koşular ve disk atma gibi sporlar sayılabilir (77).

Anaerobik Güç

Güç, belirli bir zaman diliminde meydana getirilebilen iştir. Anaerobik güç ise bir ünite zamanda (bir dakikada) anaerobik yoldan yani adenozin trifosfat-kreatin fosfat (ATP-CP) enerji kaynağını kullanarak oluşturulan iştir (77). ATP-CP enerji kaynağını kullanabilme yeteneğinin fazlalığı oranında anaerobik güç de yüksek olur (78). Çeşitli spor dallarında anaerobik gücün işe girme oranı farklıdır. Bu nedenle anaerobik gücün de bazı spor dallarında geliştirilmesi gerekir. Anaerobik gücü geliştiren antrenman, aerobik gücü geliştirenden farklıdır. Anaerobik kapasiteyi arttıran antrenmanlarda fizyolojik prensip kısa süreli maksimal (10-20 saniye civarında koşulan 100-200 m koşular) eforlar yapmaktır. Bu tip antrenmanlar

bitkin hale getirici tiptedirler ve aralarında yeterince uzun dinlenme periyodları bulunması gerekir. Anaerobik antrenman, aerobik antrenmana oranla daha yorucu bir antrenman şeklidir (77).

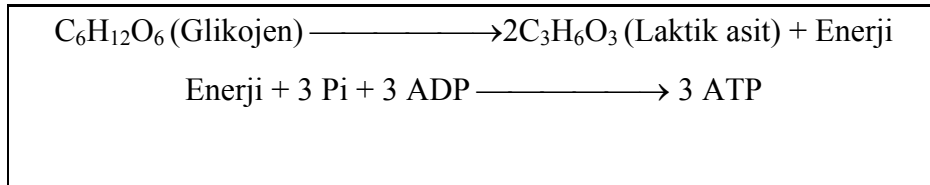
Anaerobik gücü etkileyen faktörler:

1. Kas liflerindeki adenozin trifosfat (ATP) üretim hızı
2. Kas glikojenin başlangıç düzeyi
3. Laktik asidin yüksek düzeylerini tolere edebilme yeteneği
4. Düşük intrasellüler asiditenin tolere edilebilme kapasitesi
5. Kişinin antrenman düzeyi
6. İskelet kas liflerinin dağılımı
7. Kardiyorespiratuvar sistemin oksijen taşınması ve kullanımındaki etkinliği

Egzersizde Enerji Sistemleri

İnsan organizmasında yaşam fonksiyonlarını yerine getirebilmek için enerji açığa çıkaran kimyasal reaksiyonlar (metabolizma) gerçekleşmektedir. Hemen hemen tüm vücut hücrelerinde enerji oluşumu ATP molekülü aracılığı ile olmaktadır. Hücre içerisinde depo halde bulunan ATP miktarı sınırlı olup kişinin günlük aktivitelerinin şiddetine ve süresine bağlı olarak devamlı bir şekilde yenilenmektedir (79). ATP'nin yeniden sentezlenmesi için gerekli enerji aerobik ve/veya anaerobik metabolizma ile sağlanmaktadır. Bu metabolik sistemler fosfokreatin-kreatin sistemi (fosfojen sistemi), glikojen-laktik asit sistemi ve aerobik sistemi (Şekil 7) kapsamaktadır (79).

Fosfokreatin-kreatin sistemi: Fosfokreatin yüksek enerji bağı içeren bir kimyasal bileşiktir. Bu bileşik kreatin ve fosfat iyonlarına ayrılabilir ve bu sırada büyük miktarda enerji serbestlenir. Fosfokreatinin her molekülünde 10.300 kalori varken ATP'de 7300 kalori vardır. Bu nedenle fosfokreatin ATP'nin yüksek enerjili bağlarının yenilenmesi için gerekli enerjiyi kolayca sağlayabilir. Kasların çoğunda ATP'nin iki-dört katı kadar fosfokreatin bulunur (80).

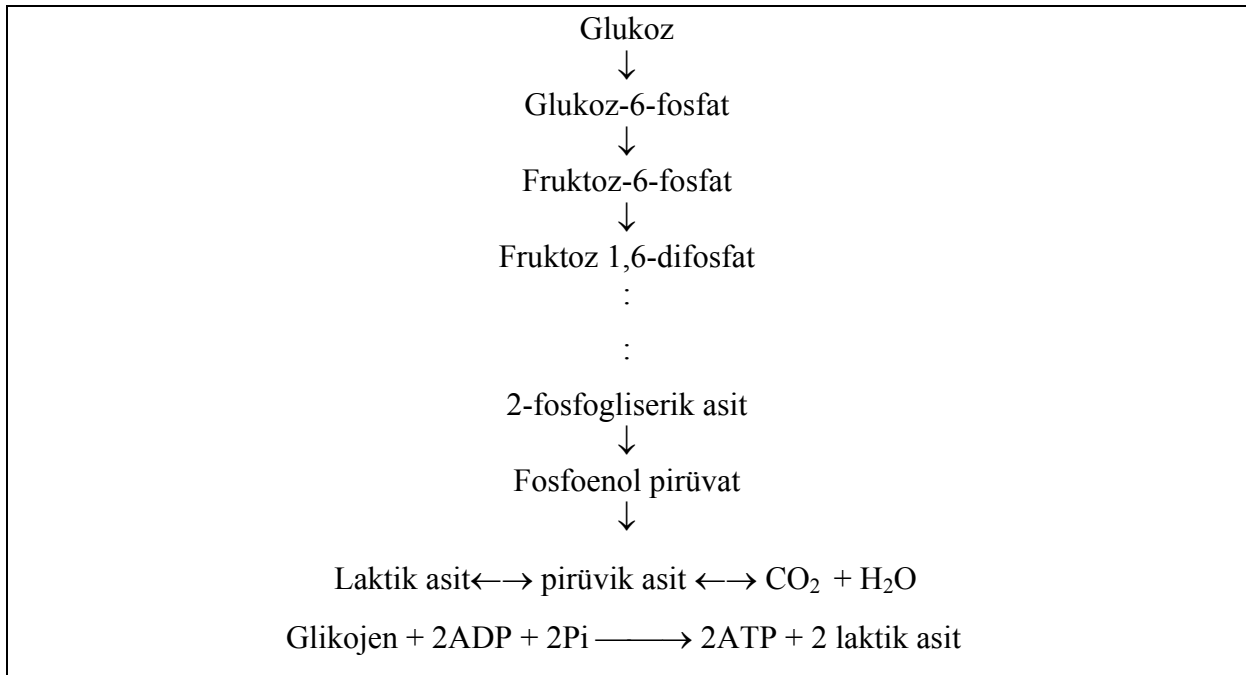


Şekil 7. Laktik asit sistemi

Fosfokreatinden ATP'ye enerji transferinin özelliği, saniyenin küçük bir bölümü içerisinde gerçekleşmesidir. Bu nedenle kas fosfokreatininde depo edilen bütün enerji, ATP'deki enerji gibi kas kasılmasında hızlı bir şekilde kullanılabilir.

Hücredeki ATP ile fosfokreatin birlikteliğine fosfojen enerji sistemi adı verilir. Bu sistem 8-10 sn süreli (100 metre koşusu için yeterli olabilecek) en yüksek kas gücünü sağlayabilir. Böylece fosfojen sisteminin enerjisi, kısa süreli patlayıcı kas gücü için kullanılır (81,82).

Glikojen-laktik asit sistemi: Şiddetli egzersizin sürdürülebilmesi için yüksek enerjili fosfatların yeniden sentezlenmesinin yüksek hızda gerçekleşmesi gerekir. Şiddetli egzersiz süresince ADP'yi fosforlayacak enerji esas olarak depolanmış kas glikojeninden anaerobik glikoliz yoluyla gelir. Sonuçta laktat oluşur. Bir şekilde anaerobik glikoliz zaman kazandırır (Şekil 8). Ama yine de fosfojen sistem kadar hızlı değildir; ancak yarısı kadar hızda işler. En uygun koşullarda glikojen-laktik asit sistemi fosfojen sistemin sağladığı 8-10 saniyeye ek olarak, 1,3-1,6 dakikalık en yüksek kas aktivitesini sağlarsa da kas gücü bir miktar azalır (80).



Şekil 8. Glikoliz Reaksiyonları (79,80).

Kalp kası laktik asidi pirüvik aside çevirerek enerji için kullanma yeteneğine sahiptir. Bu olay büyük ölçüde ağır egzersiz sırasında, iskelet kaslarından kana büyük miktarda laktik asit serbestlendiği zaman gerçekleşir. Daha sonra bunlar kalp tarafından fazladan enerji kaynağı olarak kullanılır (80).

Aerobik sistem: Glikozun oksijenle yakılarak karbondioksite kadar indirgenmesine ve bu yolla ATP kazanımına oksidatif fosforilasyon denir. Bu süreç en ekonomik süreç olmasına karşın, nispeten yavaş olduğundan, ancak artan bir yüklenme sürecinde önem kazanır. Aerobik enerji kazanımı esnasında, sitrik asit devresi olarak tanımlanan indirgenme süreci yoluyla mitokondrilerdeki karbonhidratların ve yağ asitlerinin hidrojeni alınır. Hidrojen ATP'nin yeniden eski haline getirilmesi için gerekli enerjiyi verir (83).

Kan Laktat Düzeyi ve Önemi

Kanda laktat (laktik asit) ölçümü, fizyolojik araştırmalarda, spor fizyolojisinde performansın değerlendirilmesinde, antrenmanın takip edilmesinde ve yönlendirilmesinde, kalp hastalarının egzersiz programlarının düzenlenmesinde ve klinikte kritik durumdaki hastaların takip edilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (78).

Egzersiz sırasında kandaki laktatın hareketi sağlayan kaslarda oluşarak kanda birikmesi ile metabolize olması arasındaki dengenin bozulması kandaki laktat seviyesinin yükselmesine yol açar. Başlıca laktat metabolize eden bölgeler karaciğer, beyin ve egzersize girmeyen kaslar olarak bilinir (84).

Kan laktat değeri alınan kanın venöz veya arteryel kan olmasına göre değişir. Genelde egzersize katılmayan ekstremiteden kan alınır. Kan örnekleri yaygın olarak kol arterleri veya venlerinden, kulak memesinden ve parmak ucundan alınmaktadır (78). Dokular tarafından laktat alınıp, metabolize edildiği için; arteryel kan laktat miktarı, venöz kan laktat miktarından yüksek bulunur. Bu nedenle arteryel kan örneği tercih edilmesine rağmen uygulamada venöz kan örneği daha çok kullanılmaktadır. Kan laktatı, egzersiz bittikten yaklaşık olarak 2 dakikadan sonra maksimuma yükselmiştir ve toparlanmanın 2. dakikasından sonra alınması uygundur (84).

Normal koşullarda istirahatte 100 cc kanda laktat 5-20 mg/dl veya 0.5-2.2 mmol/l'tir. Semptomlarla sınırlı, yükü kademeli artan egzersiz testinde, kan laktat seviyesindeki yükselme, kişinin motivasyonu, kondisyon seviyesi gibi birkaç faktörden etkilenir. Düşük yoğunluklu egzersizde bile kan laktatının dereceli olarak yükseldiği görülür. İyi motive edilmiş kişilerde, kan laktat seviyesinin 40-100 mg/dl (4.4-11.0 mmol/l)'ye kadar yükselmesi beklenir. Çok iyi motive edilmiş ve kas yorgunluğunu iyi tolere edebilen kişilerde ise egzersiz sonu laktat seviyeleri çok yüksek bulunabilir (85). Semptomlarla sınırlanmış yükü kademeli olarak artan egzersizde, kan laktatında anlamlı artışların görülememesi anormaldir. Olası açıklamalar, kişide motivasyon eksikliği örneğin suboptimal bir efor göstermesi, egzersizi sınırlayan nonmetabolik nedenler ve bir hastalık olabilir. Kan laktatının beklenmeyen

maksimum değerlere yükselmesi anormaldir ve bu ciddi kardiyovasküler anormallikleri ve ATP yenilenmesinde hücre enerji metabolizmasının yetersiz kaldığını gösterir (84).

Wingate Testi

Wingate testi, bisiklet ergometresinde supramaksimal şiddette 30 saniye süren bir performans testidir. Bu test İsrail’de Wingate Beden Eğitimi ve Spor Enstitüsü’nde 1970’lerde geliştirilmiştir. Ayalon (1974) tarafından anaerobik performansı ölçmek üzere sunulmasından bu yana hem anaerobik performansın ölçülmesinde hem de supramaksimal düzeyde egzersiz yanıtlarını değerlendirmede kullanılmaktadır (86). Wingate anaerobik testinin genellikle kabul edilen performans parametreleri zirve güç (peak power), ortalama güç (mean power), ve yorgunluk indeksidir. Zirve güç, herhangi bir 5 saniyelik dönemde gösterilen ortalama güç olarak alınan en yüksek mekanik güçtür. Ortalama güç ise altı adet 5 saniyelik segment süresince sürdürülen ortalama güçtür. Yorgunluk indeksi, test süresince güçteki azalma miktarının zirve gücün yüzdesi olarak ifade edilmesidir (87). Geleneksel yük artışı (incremental work-load) bisiklet ergometresi testinde toplam kas kütesinin %60’ının egzersize ve güç çıktısına (power output) katkıda bulunduğu kabul edilmektedir (88). Diğer yandan Wingate testi süresince yüksek pedal direncine karşı yine yüksek hızda pedal çevirmek gerektiği için sadece bacak kasları değil, gövde ve kol kasları da güç çıktısına belirgin şekilde katkıda bulunmaktadır. Bundan dolayı, Wingate testi süresince aktif kas kütesinin, toplam kas kütesinin %60-85’i arasında olduğu ileri sürülmektedir (89).

Wingate testi süresince aktif kaslar, enerji gereksinimini çeşitli enerji kaynaklarından sağlar. Testin ilk 5 saniyesi süresince anaerobik alaktik sistem olarak adlandırılan fosfokreatin sistemi, enerjiyi sağlayan ana kaynaktır. Testin 5. ve 10. saniyeleri arasında glikoliz hızı maksimuma ulaşarak anaerobik laktik asid metabolizması baskın hale geçer ve bu baskınlık, testin sonlarına kadar devam eder. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda Wingate testi süresince oksijen tüketimi ölçülmüş ve testin ne kadar anaerobik olduğu sorgulanmıştır. Beneke ve ark. (2002)’nin yaptığı çalışmada testin ilerlemesi ile birlikte oksijen tüketiminin arttığı ve testin sonunda maksimal oksijen tüketiminin %60’ı ile %80’i civarında bir oksijen tüketimi olduğu gösterilmiştir. Buradan yapılan hesaplamayla, aerobik enerji metabolizmasının yaklaşık %24 civarında katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (89).

Wingate testinin yapılabilmesi için bir bisiklet ergometresi ve pedal sayılarının sayıldığı ve güç hesaplamalarının yapıldığı bir bilgisayar programı kullanılır. Wingate testinde elde edilen ortalama güç ve zirve güç değerleri iki ayrı faktörden etkilenir. Bunlar pedala frenleme yapan ağırlık ve pedal çevirme sayılarıdır. Bisikletin kefesine konulan ağırlık testi yapılacak

kişinin vücut ağırlığı kilogramı başına 75 g olarak hesaplanır. Bu yük, 4,41 joule/pedal dönüşü/kg vücut ağırlığı kadar bir işe eşittir (90). Yükün belirlenmesi genç ve antrenmansız bireylere dayanmaktadır ve 75 g/kg yük, Wingate Enstitüsü'nün önerdiği yükür. Sporcularda, özellikle yüksek güç gerektiren spor dallarında yarışan atletlerde en yüksek ortalama güç değerlerinin ortaya çıkarılabilmesi için sıklıkla yük 100 g/kg vücut ağırlığına (hatta bazen 120 g/kg vücut ağırlığına) çıkarılır (81). Sporcu olmayan erkek yetişkinler için 90 g/kg, kadınlar için 86 g/kg yükün uygun olduğu bildirilmektedir (86). Test ölçümlerini etkileyen bir diğer faktörün pedal çevirme sayısı olduğu yukarıda belirtilmişti. Daha önceleri 5 saniyelik pedal çevirme sayıları kullanılırken, bunun yeterince hassas değerlendirme sağlamadığı ortaya konulmuş ve teknolojinin gelişimi ile de her saniyedeki pedal çevirme sayılarını gösteren sistemler geliştirilmiştir. Bu bakımdan pedalların üzerinde ayak bağlarının olması metodolojik bir öneme sahiptir. Test öncesinde ayak bağlarının doğru bağlanması ile test sonuçlarının %5-12 daha iyi çıktığı gösterilmiştir (91,92).

Çeşitli çalışmalarda Wingate testinin farklı koşullarda tekrar edilebilirliği de incelenmiştir. İklimin ve çevre koşullarının test sonuçlarına etkisinin araştırıldığı çalışmalarda sıcak ve nemli ortamlarda alınan sonuçların farklı olmadığı ancak soğukta yapılan testlerde güç değerlerinin azaldığı bildirilmiştir (92). Tüm eforun ortaya konulduğu bu tip egzersizlerde motivasyon da performansı etkileyebilir. Ödül ya da ceza gibi emosyonel faktörlere dayanan motivasyonların performansı arttırabildiği düşünülmektedir. Yine de araştırmacılar bu testi yaparken, gönüllüleri konuşarak ve tezahürat yoluyla cesaretlendirmeyi ve pozitif motivasyon sağlamayı tercih etmektedirler. Test öncesinde ısınma dönemi geçirilmesi de teknik bakımdan önemli bir konudur ve test sonuçlarını etkileyebilir. Standart olarak tercih edilen, test öncesinde 5 dakika süreyle 50 W yüke karşı pedal çevirmedir. Ayrıca bu ısınma periyodunun 3. dakikası ile 5. dakikası bitiminde son 3 saniyelik kısımlarında hızlanarak, maksimum bir test için alıştırma yapılması tercih edilir. Daha sonra 10 dakika dinlendirme sonunda kişi, teste alınır (89). Testte yorulmanın ana nedeni enerji kaynaklarının tükenmesi değildir. Test sonunda yapılan kas biyopsilerinde ATP ve kreatin fosfat düzeylerinin düştüğü ancak tamamen tükenmediği gösterilmiştir. Glikolize bağlı pH düşmesi giderek artan şekilde glikoliz hızını kısıtlar ve anaerobik laktik asid metabolizması aracılığıyla güç çıkışını azaltır. Bu bakımdan kas içi asidozun kısa süreli yüksek şiddette egzersiz için önemli bir kısıtlayıcı faktör olduğu düşünülmektedir (89).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Etik Kurulu tarafından yapılan değerlendirme sonucunda 22.01.2009 tarihinde TÛTFEK 2009/15 protokol numarası ile toplantı gündemine alınmış ve 02/09 numaralı karar ve oybirliği ile etik açıdan onaylanmıştır (Ek-1). Ayrıca Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelerini Destekleme programı kapsamında TÛBAP 2009/68 numara ile desteklenmiştir.

Çalışma Grubu

Çalışma grubunu 18 – 24 yaş arası sağlıklı, 31 genç erişkin gönüllü (15 erkek, 16 kız) oluşturdu. Çalışmaya dahil etme kriterleri arasında anamnez ve fizik muayene bulgularının normal olması, elektrokardiyografik değerlendirmelerde herhangi bir patoloji (aritmî, uzun QT intervalı vb) saptanmamış olması, kalp hastalıkları bakımından negatif aile öyküsü yer aldı. Çalışma öncesinde tüm katılımcılara çalışma ile ilgili bilgilendirme yapıldıktan sonra sordukları sorular yanıtladı ve tümünden yazılı bilgilendirilmiş olur alındı. Dışlama kriterleri arasında hipertansiyon, daha önceden tanısı konulmuş herhangi bir kalp hastalığı (hipertrofik kardiyomiopati, aritmî, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği vb), kas iskelet sistemi hastalığı, böbrek ve karaciğer yetmezliğini gösterir biyokimyasal bir bozukluk, periferik arter hastalığı (klaudikasyon bulguları ve/veya periferik nabızların alınamaması), kronik renal hastalık tanısı ya da şüphesi, dislipidemi (trigliserid>300 mg/dl) yer aldı. Ayrıca düzenli ilaç kullanımı da (antipsikotik, glukokortikoid, antihipertansif, bronkodilatör vb) dışlama kriterleri arasında bulunuyordu.

Çalışma Öncesi Bazal Ölçüm ve Değerlendirmeler

Egzersiz testine başlamadan önce katılımcıların ayrıntılı ön incelemesi yapıldı. Egzersiz testi sırasında güvenliklerini sağlayabilmek ve çalışma sonuçlarını değerlendirmede farklılık oluşmasını önlemek için katılımcıların anamnez, fizik muayeneleri ve laboratuvar testleri yapıldı.

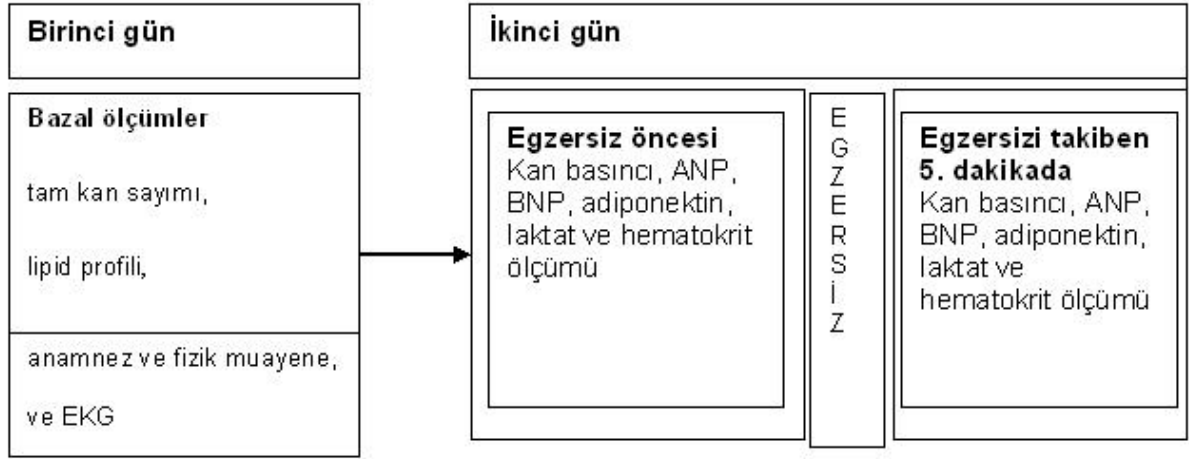
Alınan kan örneklerinden tam kan sayımı, açlık kan şekeri (AKŞ), üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), trigliserid, kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HLD) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerine bakıldı.

Araştırmaya katılacak gönüllülerin egzersizin hemen öncesinde istirahat kan basıncı ölçüldü. İstirahat EKG'si çekildi, boy ve kiloları belirlendi. Egzersiz için dikkat edilmesi gereken hususlar konusunda katılımcılar bilgilendirildi.

Bu çalışmada egzersiz öncesi dinlenme durumunda ve egzersizden hemen sonraki dönemde (5. dakikada), olmak üzere iki kez alınan kan örneklerinden ANP, BNP, adiponektin, laktat ve hematokrit ölçümü yapıldı (Şekil 9). Egzersizin yapılacağı gün, katılımcılardan egzersiz öncesi dinlenme ANP, BNP ve adiponektin düzeylerini belirlemek üzere venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)'lı tüplere en az 2 cc olacak şekilde alındı. Daha sonra soğuk santrifüje konularak dakikada 3000 devirle 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan plazma ependorf tüplere konularak -80°C'de muhafaza edildi. Muhafaza edilen plazmalardan ANP ölçümü alpha (1-28) radioimmünoeassay (RIA) kit (Phoenix Pharmaceuticals, RK-005-06) kullanılarak, BNP ölçümleri BNP (1-46) RIA kiti (Phoenix Pharmaceuticals, RK-011-24) kullanılarak incelenmiştir. Plazma adiponektin ölçümleri ise Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile Adiponectin (Human) ELISA kit (Phoenix Pharmaceuticals, EK-ADI-01) kullanılarak ölçüldü.

Kan laktat düzeyine egzersiz testinin öncesi ve hemen sonrasında olacak şekilde spor fiziyojji laboratuvarında kapiller kan örneklerinden bakıldı. Laktat düzeyi portatif laktat analizörü (Accutrend Plus) kullanılarak ölçüldü. Supramaksimal egzersiz testi (30 sn Wingate testi), bisiklet ergometresi (Monark 894-E) ile yapıldı.

Egzersizden önce ve hemen sonra 5. dakikada kişilerin nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı takibi otomatik kan basıncı monitörü (BP 3BTO-A Microlife) kullanılarak yapıldı.



Şekil 9: Çalışma protokolü

Supramaksimal Egzersiz Testi

Katılımcılara egzersiz testinden önce bisiklette 5 dakika ısınma egzersizi yaptırıldı. Ardından anaerobik egzersiz, bisiklet ergometresinde (Monark 894-E) Wingate test protokolüne göre yapıldı. Wingate testi, birçok laboratuvarında hem anaerobik performansın ölçülmesinde hem de supramaksimal egzersize olan cevapların izlenmesinde kullanılmaktadır (78,86,87,92). Wingate testi, 30 saniye süre ile sabit bir yüke karşı maksimal hızda bisiklet ergometresinde pedal çevirmeyi gerektirir. Test sırasında yetişkinlerde; genelde 75 g/kg'lık, vücut ağırlığı yükle ve 30 sn süreyle maksimum güç harcanarak pedal çevrilmektedir. Bu çalışmada aynı düzeyde yüklenme ile test yapıldı. Optimal ısınma için 5 dakika ısınma yapıldı. Psikolojik ve motor adaptasyonu sağlamak için ısınma, bisiklet ergometresinde yapıldı. Isınmadan sonra denekler bu süreçte oluşabilecek yorgunluğu atmak için 3-5 dakika dinlendirildi. Daha sonra, başla komutu ile denek, mümkün olan en hızlı şekilde sabit yüke karşı pedal çevirdi. Uygulanacak sabit yük, en yüksek mekanik gücü sağlayacak şekilde önceden belirlendi. 30 saniye süresince her beş saniyedeki pedal dönüş sayıları tesbit edildi. Denekler test süresince sözlü olarak motive edildi. Bu testin sonunda anaerobik performans zirve güç, ortalama güç ve minimum güç ile ifade edildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler bilgisayar programına aktarıldı ve AXA507C777706FAN3 seri numaralı STATISTICA AXA 7.1 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Tüm sayısal veriler ortalama±standart sapma olarak belirtildi. Egzersiz testi öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerin

karşılaştırmasında parametrik değişkenler için eşlendirilmiş t-testi, non-parametrik değişkenler için Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. Cinsiyete göre farklılıkların belirlenmesi amacıyla yapılan erkek ve kız grubu karşılaştırmalarında parametrik değişkenler için t-testi, non-parametrik değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Test öncesi ve test sonrası değişimlerin erkek grubunda ve kız grubunda farklılığının olup olmadığını belirlemek amacıyla ise tek-değişkenli varyans analizi yapıldı ve sonuçlar %95 güven aralığı ile grafik şeklinde verildi. Katılımcılarda ölçülen hormonal ve hemodinamik değerlerde görülen değişimlerin incelenmesi amacıyla Spearman korelasyon testi uygulandı. Tüm testler için anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışma grubunu 16 kız ve 15 erkek gönüllü oluşturmuştur. Çalışmaya gönüllü olarak katılan 31 kişinin egzersiz testi öncesinde demografik ve antropometrik özellikleri incelenmiş ve Tablo 3'te verilmiştir. Katılımcıların egzersiz testi öncesindeki biyokimyasal özellikleri incelenmiş ve Tablo 4'te verilmiştir. Çalışmaya katılan tüm deneklerin vücut kitle indeksi değerleri normal sınırlar içinde bulunmuştur. Ayrıca AKŞ, üre, kreatinin, karaciğer enzimleri (ALT, AST), trigliserid, kolesterol, HLD ve LDL düzeyleri fizyolojik normal sınırlar içinde bulundu. Çalışmaya dahil edilen deneklerin anamnez, fizik muayeneleri normal bulundu.

Tablo 3. Çalışma grubunun egzersiz öncesi belirlenen demografik ve antropometrik özellikleri

	Çalışma Grubu (n = 31) ort±SD	Kız Grubu (n= 16) ort±SD	Erkek Grubu (n = 15) ort±SD
Demografik özellikler			
Yaş (yıl)	20,7 ± 1,7	19,9 ± 1,3	21,5 ± 1,8*
Antropometrik özellikler			
Boy (m)	1,70 ± 0,07	1,66 ± 0,05	1,75 ± 0,05***
Kilo (kg)	65,2 ± 12,4	56,2 ± 4,7	74,8 ± 10,8***
VKİ (kg/m²)	22,1 ± 2,9	20,3 ± 1,6	24,1 ± 2,7***

Kız Grubu ve Erkek Grubu karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda t-testi sonuçları için anlamlılık düzeyleri: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; E: erkek; K: kız; VKİ: vücut kitle indeksi.

Tablo 4. Çalışma grubunun egzersiz öncesi kan biyokimyası değerleri

	Çalışma Grubu (n = 31) ort±SD	Kız Grubu (n = 16) ort±SD	Erkek Grubu (n = 15) ort±SD
Açlık kan şekeri (mg/dl)	88,4 ± 15,5	80,9 ± 13,0	96,5 ± 14,2**
Üre (mg/dl)	19,6 ± 4,9	16,7 ± 3,2	22,8 ± 4,6***
Kreatinin (mg/dl)	0,7 ± 0,1	0,67 ± 0,06	0,87 ± 0,08***
ALT (U/L)	22,1 ± 17,0	16,3 ± 6,4	28,2 ± 22,2
AST (U/L)	27,3 ± 13,5	23,3 ± 4,6	31,7 ± 18,1
Trigliserid (mg/dl)	97,1 ± 60,0	78,3 ± 47,8	117,2 ± 66,7
Kolesterol (mg/dl)	162,5 ± 32,1	165,0 ± 34,6	159,8 ± 30,2
HDL(mg/dl)	50,5 ± 16,2	61,0 ± 11,9	39,3 ± 12,3***
LDL (mg/dl)	92,7 ± 25,0	88,4 ± 28,0	97,3 ± 21,2

Kız Grubu ve Erkek Grubu karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda t-testi sonuçları için anlamlılık düzeyleri:

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; **ALT**: Alanin Aminotransferaz; **AST**: Aspartat Aminotransferaz; **HDL**:

Yüksek Dansiteli Lipoprotein; **LDL**: Düşük Dansiteli Lipoprotein.

Çalışmaya katılan tüm deneklere egzersiz amacıyla supramaksimal egzersiz testi (Wingate Anaerobik Testi) yaptırıldı. Bu test sonucunda zirve güç, ortalama güç, minimum güç ve güç düşüşü değerleri bulundu. Çalışma grubunun supramaksimal egzersiz testi (Wingate) sonuçları Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Çalışma grubunun supramaksimal egzersiz testi sonuçları

Wingate parametreleri	Çalışma Grubu (n = 31) ort±SD	Kız Grubu (n = 16) ort±SD	Erkek Grubu (n = 15) ort±SD
Zirve güç (W)	660,3 ± 206,5	482,8 ± 81,7	837,9 ± 118,9***
Zirve güç (W/kg)	9,89 ± 1,92	8,54 ± 1,38	11,25 ± 1,35***
Ortalama güç (W)	468,3 ± 148,9	343,0 ± 56,8	593,6 ± 95,4***
Ortalama güç (W/kg)	6,98 ± 1,20	6,03 ± 0,67	7,93 ± 0,77***
Minimum güç (W)	272,1 ± 113,7	193,0 ± 72,3	351,1 ± 90,2***
Minimum güç (W/kg)	4,08 ± 1,36	3,52 ± 1,54	4,64 ± 0,87**

Kız Grubu ve Erkek Grubu karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi sonuçları için anlamlılık düzeyleri: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; **W**: Watt.

Çalışmada supramaksimal egzersiz testi öncesi ve egzersizden hemen sonraki ilk 5 dakikalık dönemde alınan kan örneklerinden akyuvar ve alyuvar parametreleri ölçülmüş ve egzersiz testine bağlı değişimler incelenmiştir. Bu ölçüm parametrelerinin sonuçları Tablo 6’da yer almaktadır. Kan parametrelerinin çoğunda artış yönünde değişiklikler görülmüştür.

Tablo 6. Çalışma grubunun supramaksimal egzersiz testi öncesi ve sonrası kan sayımı sonuçları

Kan sayımı parametreleri	Tüm Çalışma Grubu (n = 31)		P değeri
	Test Öncesi ort±SD	Test Sonrası ort±SD	
Akyuvar Parametreleri			
WBC (mm³)	7,113 ± 2,091	11,128 ± 1,823	0,001
Nötrofil (%)	60,3 ± 8,2	52,1 ± 7,9	0,001
Nötrofil (mm³)	4,39 ± 1,84	5,82 ± 1,49	0,001
Lenfosit (%)	29,3 ± 7,5	37,0 ± 7,2	0,001
Lenfosit (mm³)	1,997 ± 0,440	4,093 ± 0,922	0,001
Monosit (%)	7,3 ± 2,0	8,0 ± 1,6	0,042
Monosit (mm³)	0,516 ± 0,173	0,879 ± 0,163	0,001
Eozinofil (%)	2,3 ± 1,8	2,3 ± 1,6	0,499
Eozinofil (mm³)	0,158 ± 0,128	0,272 ± 0,190	0,001
Bazofil (%)	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,048
Bazofil (mm³)	0,03 ± 0,04	0,06 ± 0,04	0,034
Alyuvar Parametreleri			
RBC (mm³)	4,791,600 ± 502,000	5,063,100 ± 516,760	0,001
Hemoglobin (g/dl)	14,1 ± 1,6	14,9 ± 1,6	0,001
Hematokrit (%)	41,5 ± 4,1	43,6 ± 6,3	0,012
MCV	86,9 ± 4,6	87,7 ± 4,7	0,125
MCH	29,6 ± 1,9	29,6 ± 2,0	0,752
MCHC	34,0 ± 0,9	33,7 ± 0,8	0,172
RDW	13,2 ± 1,0	13,3 ± 1,1	0,192
Trombosit (mm³)	292,260 ± 62,417	292,100 ± 73,280	0,053

RBC: Red blood cell (kırmızı kan hücreleri); **MCV:** Mean corpuscular volume (ortalama eritrosit hacmi); **MCH:** Mean corpuscular hemoglobin (ortalama eritrosit hemoglobin miktarı); **MCHC:** Mean corpuscular hemoglobin concentration (ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu); **RDW:** Red cell distribution width (alyuvar dağılım genişliği).

Çalışmada uygulanan supramaksimal egzersiz testi öncesi ve sonrası meydana gelen kan laktat düzeyi, plazma ANP, BNP ve adiponektin düzeyi değişiklikleri, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile nabız değişiklikleri Tablo 7’de verilmiştir. Laktat düzeylerindeki artış, egzersizle ulaşılmak istenen supramaksimal düzeye ulaşıldığını destekler niteliktedir. Gönüllülerin anaerobik düzeyde egzersiz performansı gösterdiklerini doğrulamaktadır. Çalışmanın ana eksenini oluşturan ANP ve BNP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler elde edilememiştir. Diğer yandan adiponektin düzeylerinde supramaksimal egzersizle birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış görülmüştür (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışma grubunun supramaksimal egzersiz testi öncesi ve sonrası kan laktatı, atriyal natriüretik peptid, B-tipi natriüretik peptid ölçüm sonuçları ve hemodinamik değişiklikleri

	Tüm Çalışma Grubu (N = 31)		P değeri
	Test Öncesi ort±SD	Test Sonrası ort±SD	
Biyokimyasal ölçümler			
Laktat (mmol/l)	2,34 ± 1,16	9,74 ± 2,78	0,001
ANP (pg/ml)	60,09 ± 64,35	54,64 ± 68,25	0,796
BNP (pg/ml)	109,40 ± 44,22	106,38 ± 47,16	0,877
Adiponektin (µg/ml)	17,45 ± 4,70	31,29 ± 5,16	0,001
Hemodinamik ölçümler			
SKB (mmHg)	119,9 ± 9,6	143,8 ± 25,4	0,004
DKB (mmHg)	67,3 ± 6,0	68,5 ± 8,0	0,589
Nabız (/dak)	79 ± 12	118 ± 13	0,001

SKB: sistolik kan basıncı; DKB: diastolik kan basıncı; ANP: atriyal natriüretik peptid; BNP: Beyin natriüretik peptid; p değerleri Wilcoxon testinden elde edilmiştir.

Tablo 8’de egzersizle birlikte görülen kan sayımı sonuçları kız ve erkek gruplarda karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Kız grubu ve erkek grubu şeklinde alt gruplar halinde incelendiği zaman da yine egzersize bağlı olarak hemen hemen tüm kan sayımı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar meydana gelmiştir.

Çalışmada uygulanan supramaksimal egzersiz testi ile birlikte meydana gelen hemodinamik değişiklikler ve biyokimyasal değişiklikler kız ve erkek gruplarında karşılaştırmalı olarak Tablo 9’da verilmiştir. Kız ve erkek şeklinde alt grup analizinde elde edilen veriler, grubun tümü ile yapılan analizlerden farklılık göstermemiştir. ANP ve BNP düzeylerinde 30 saniyelik supramaksimal egzersiz yüklemesi ile istatistiksel bakımdan anlamlı farklılık elde edilememiştir. Laktat düzeylerinin hem kızlarda hem de erkeklerde, anaerobik yüklenmeyi yansıtacak şekilde artış gösterdiği dikkati çekmiştir. Hemodinamik değişimlere bakıldığında sistolik kan basınçlarında anlamlı yükselme görülürken diastolik kan basınçları benzer düzeyde seyretmiştir.

Tablo 8. Çalışma grubunun kız ve erkek gruplarda karşılaştırmalı olarak egzersiz testi öncesi ve sonrası kan sayımı sonuçları

	Kız Grubu (n=16) ort±SD		Erkek Grubu (n=15) ort±SD	
	Test Öncesi	Test Sonrası	Test Öncesi	Test Sonrası
Akyuvar Parametreleri				
WBC (mm³)	7,113±1,542	11,180±1,648***	7,113±2,612	11,071±2,056***
Nötrofil (%)	62,3±8,1	54,5±9,2***	58,1±8,0	49,4±5,3**
Nötrofil (mm³)	4,48±1,37	6,14±1,56***	4,29±2,28	5,49±1,38***
Lenfosit (%)	28,2±7,7	35,3±8,5***	30,4±7,3	38,7±5,3**
Lenfosit (mm³)	1,96±0,53	3,94±1,02***	2,02±0,33	4,25±0,80***
Monosit (%)	6,9±1,9	7,7±1,7*	7,8±2,1	8,3±1,4
Monosit (mm³)	0,48±0,15	0,85±0,16***	0,54±0,18	0,90±0,16***
Eozinofil (%)	1,84±1,32	1,83±1,26	2,93±2,11	2,94±1,93
Eozinofil (mm³)	0,11±0,07	0,21±0,12***	0,20±0,16	0,33±0,23**
Bazofil (%)	0,6±0,6	0,5±0,1*	0,5±0,2	0,5±0,1
Bazofil (mm³)	0,02±0,04	0,06±0,05*	0,03±0,04	0,06±0,05*
Alyuvar Parametreleri				
RBC (mm³)	4,448±0,461	4,700±0,465***	5,158±0,186	5,452±0,163***
Hemoglobin (g/dl)	12,8±0,8	13,5±0,7***	15,5±0,7	16,4±0,8***
Hematokrit (%)	38,2±2,6	39,3±5,8*	45,1±1,8	48,3±2,2***
MCV	86,4±6,1	86,9±6,1	87,5±2,3	88,6±2,5**
MCH	29,0±2,4	29,0±2,5	30,2±1,0	30,1±0,9
MCHC	33,6±0,8	33,4±0,9	34,5±0,8	34,0±0,6*
RDW	13,5±1,3	13,6±1,4	12,9±0,4	13,0±0,4
Tromb (mm³)	251±62	290±90	226±61	293±52**

Kız Grubu ve Erkek Grubunda test öncesi ve sonrası karşılaştırmaları Wilcoxon testi ile yapıldı, anlamlılık düzeyleri: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001. **RBC**: Red blood cell (kırmızı kan hücreleri); **MCV**: Mean corpuscular volume (ortalama eritrosit hacmi); **MCH**: Mean corpuscular hemoglobin (ortalama eritrosit hemoglobin miktarı); **MCHC**: Mean corpuscular hemoglobin concentration (ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu); **RDW**: Red cell distribution width (alyuvar dağılım genişliği).

Bu çalışmada ANP ve BNP düzeylerinde 30 saniyelik supramaksimal egzersiz yüklemesi ile istatistiksel bakımdan anlamlı farklılık elde edilememiştir. Bu çalışmada ayrıca plazma ANP, BNP, adiponektin düzeyleri, sistolik, ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı, kan hematokrit ve laktat değişimleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. Yukarıdaki parametrelerdeki değişimlerin korelasyon incelemelerinde sistolik kan basıncı ile diyastolik kan basıncı değişimleri arasında orta düzeyde korelasyon mevcuttu (p=0,02; r=0,41). Ayrıca nabız ile diyastolik kan basıncı değişimleri arasında korelasyon saptandı (p=0,04; r=0,37). Son olarak da laktat ile nabız değişimlerine bakıldığında orta düzeyde korelasyon tespit edildi (p=0,01; r=0,43). ANP, BNP, adiponektin düzeylerindeki değişimler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

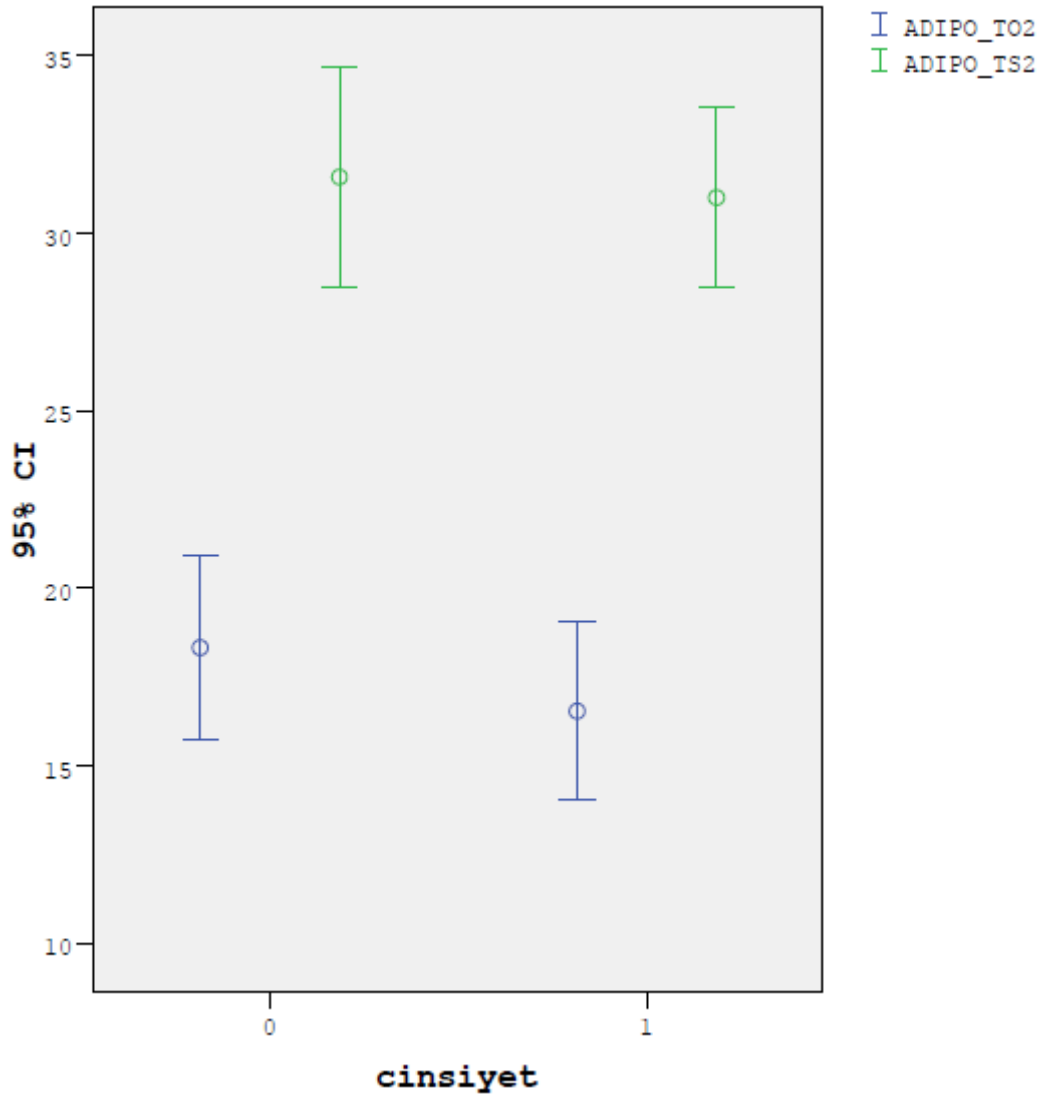
Tablo 9. Çalışma grubunun egzersiz testi öncesi ve sonrası kız ve erkek alt gruplarında karşılaştırmalı olarak kan laktatı, atriyal natriüretik peptid, B-tipi natriüretik peptid ölçüm sonuçları ve hemodinamik değişiklikleri

	Kız Grubu (n=16)		Erkek Grubu (n=15)	
	ort±SD		ort±SD	
	Test Öncesi	Test Sonrası	Test Öncesi	Test Sonrası
Biyokimyasal ölçüm				
Laktat (mmol/l)	2,22±0,57	8,58±2,16***	2,46±1,56	10,90±2,91***
ANP (pg/ml)	83,41±75,12	86,85±83,21	35,22±39,29	20,27±10,56
BNP (pg/ml)	111,71±43,00	116,90±53,42	106,93±46,87	95,16±38,05
Adiponektin (µg/ml)	18,31±4,85	31,57±5,80***	16,52±4,53	30,99±4,56***
Hemodinamik ölçüm				
SKB (mmHg)	114,4±7,6	126,5±11,5*	125,4±8,4	161,1±23,8***
DKB (mmHg)	66,0±4,8	67,8±6,6	68,6±6,9	69,2±9,3
Nabız (/dak)	82±15	116±11***	76±9	119±15***

SKB: sistolik kan basıncı; **DKB:** diastolik kan basıncı; **ANP:** atriyal natriüretik peptid; **BNP:** Beyin natriüretik peptid. P değerleri Wilcoxon testinden elde edilmiştir. Kız Grubu ve Erkek Grubunda test öncesi ve sonrası karşılaştırmaları Wilcoxon testi ile yapıldı, anlamlılık düzeyleri: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Laktat düzeylerinin hem kızlarda hem de erkeklerde, anaerobik yüklenmeyi yansıttığı şekilde artış gösterdiği dikkati çekmiştir. Hemodinamik değişimlere bakıldığında sistolik kan basınçlarında anlamlı yükselme görülürken diyastolik kan basınçları benzer düzeyde seyretmiştir.

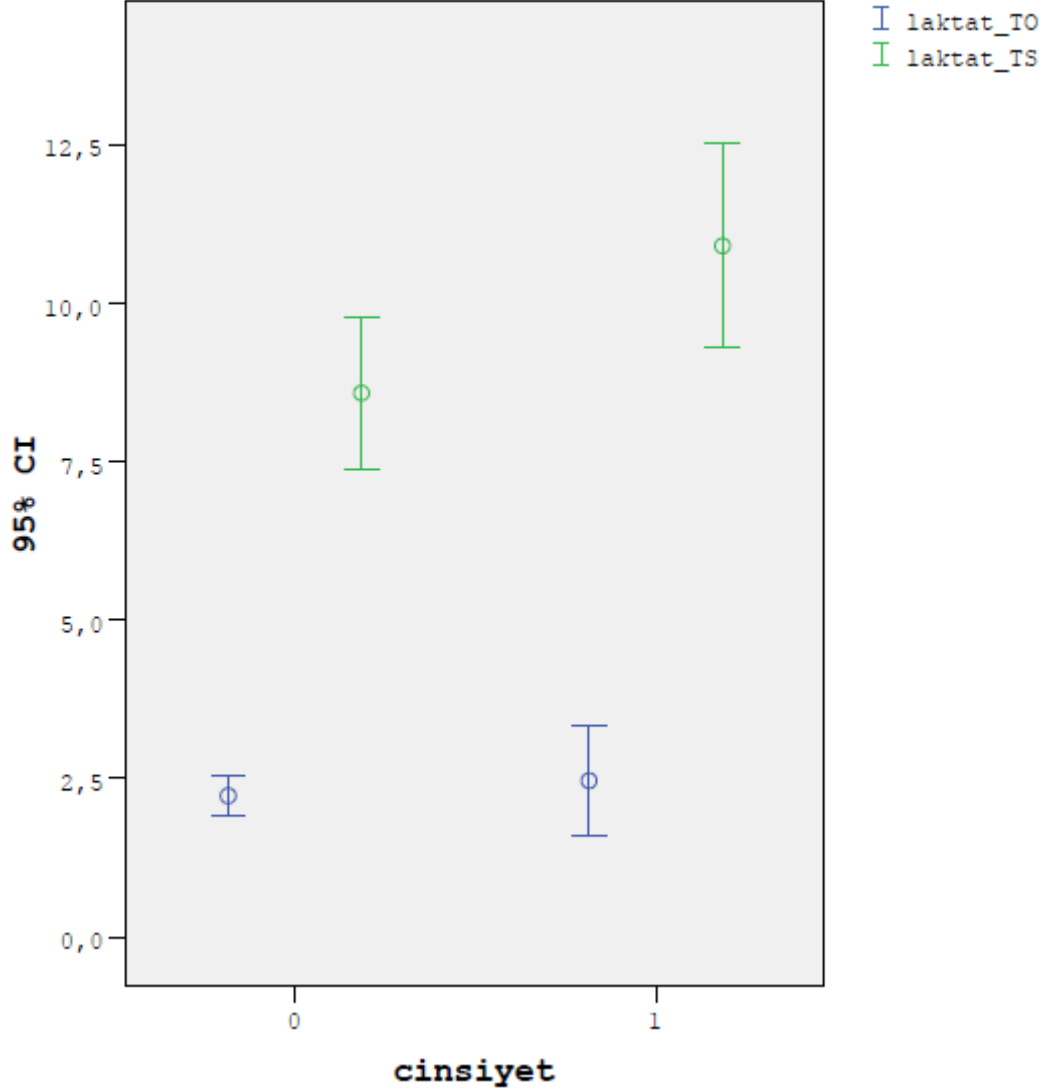
Cinsiyete bağlı değişiklikleri daha detaylı analiz edebilmek amacıyla kız ve erkek gruplarında egzersiz öncesi ve sonrası değişim eğilimleri karşılaştırıldı. Şekil 10'da adiponektin düzeylerindeki değişim trendi görülmektedir. Bu grafik, adiponektin düzeylerindeki değişimlerin herhangi bir karıştırıcı faktör etkisi ile değil, fakat doğrudan egzersiz etkisiyle ortaya çıktığını kuvvetle desteklemektedir.



Şekil 10. Erkek ve kız gruplarında egzersiz testi öncesi ve sonrasında adiponektin düzeylerindeki değişim eğilimi (%95 güven aralığı ile verilmiştir).

TO: test öncesi; **TS:** test sonrası; **CI:** güven aralığı; **0=** kadın; **1=** erkek.

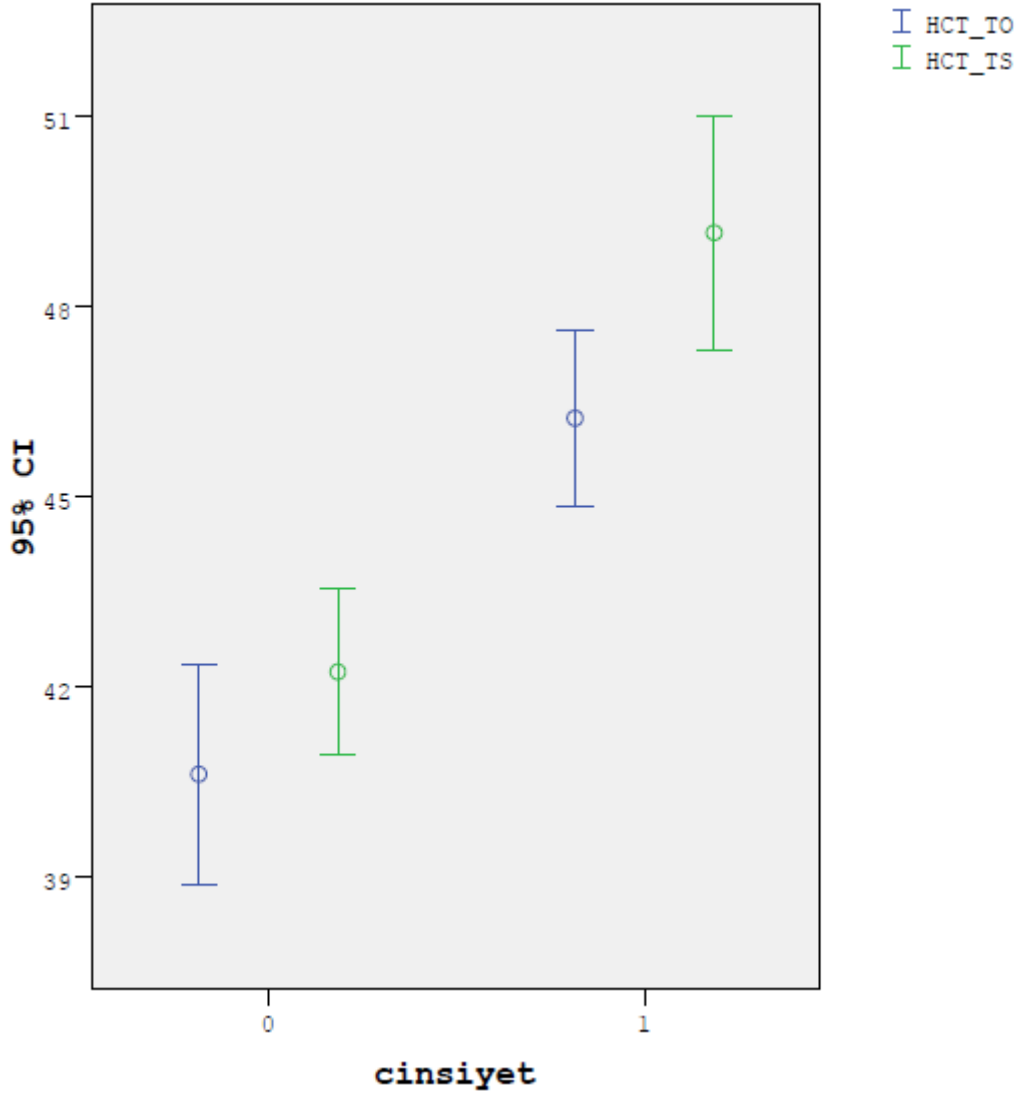
Şekil 11’de kız ve erkek gruplarında supramaksimal anaerobik egzersiz testi öncesinde ve sonrasında kan laktat düzeylerindeki değişim eğilimi görülmektedir. Erkeklerde kızlara göre laktat artışının biraz daha fazla olduğu dikkati çekmektedir.



Şekil 11. Erkek ve kız gruplarında egzersiz testi öncesi ve sonrasında kan laktat düzeylerindeki değişim eğilimi (%95 güven aralığı ile verilmiştir).

TO: test öncesi; **TS:** test sonrası; **CI:** güven aralığı; **0=** kadın, **1=** erkek.

Şekil 12’de kız ve erkek gruplarında supramaksimal anaerobik egzersiz testi öncesinde ve sonrasında kan hematokrit düzeylerindeki değişim eğilimi görülmektedir. Erkeklerde kızlara göre hematokrit düzeyleri biraz daha fazla olmakla birlikte. Egzersize bağlı değişim eğilimi benzer özellikler göstermektedir.



Şekil 12. Erkek ve kız gruplarında egzersiz testi öncesi ve sonrasında kan hematokrit düzeylerindeki değişim eğilimi (%95 güven aralığı ile verilmiştir)
TO: test öncesi; **TS:** test sonrası; **CI:** güven aralığı; **0=** kadın; **1=** erkek.

TARTIŞMA

Bu çalışmada kardiyak natriüretik peptid ailesinin iki üyesi olan ANP ve BNP ile yağ dokudan salgılanan bir adipokin olan adiponektinin plazma düzeylerinde kısa süreli ve supramaksimal egzersiz sonrasında egzersiz öncesine göre değişimi incelenmiştir. Çalışma bulguları supramaksimal düzeyde egzersize bağlı plazma ANP ve BNP düzeylerinde belirgin değişim olmadığını göstermiştir. Plazma adiponektin düzeylerinde ise 30 sn süreli supramaksimal egzersiz aktivitesi sonrası artış görülmüştür.

Sağlıklı bireylerde dolaşımda bulunan natriüretik peptidler çoğunlukla atriumlardan kaynaklanmaktadır. Atryial miyositlerde salgı granüllerindeki salgı ürünleri işlenmemiş proANP ve işlenmiş, olgun BNP şeklinde bulunur (30). Atriumların gerilmesi hızla ANP salınımına yol açar. Salgılanan ANP/BNP oranı, olgun atrium miyosit granüllerinde depolanma oranı ile aynıdır. Diğer bir deyişle atriumların gerilmesi ile büyük miktarda ANP ve az miktarda BNP salgılanmaktadır (28).

Atriumlardan ANP sentezlenmesi ve salgılanması için en önemli uyarıcı atrium duvarının gerilmesi olmakla birlikte, yanıtın şekli uyarıcının akut ya da kronik olmasına göre değişebilir. Akut gerilme ile ANP salgısının artışı, salgı granüllerinde hazır bulunan ANP havuzunun boşalmasına bağlı oluşur. Bu olaya “gerilme-salgılanma eşlenmesi” adı verilir (28). Duvar gerilimi ile ortaya çıkan mekanik kuvvetin salgılanma gibi bir biyokimyasal yanıtı nasıl dönüştürüldüğü tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bazı çalışmalar ekstrasellüler matriks proteinlerinin ve özellikle de integrinin bu sinyali oluşturmada ve gen ifadesini arttırmada önemini göstermiştir (93,94). Bu çalışmada katılımcılar supramaksimal düzeyde egzersiz yapmışlardır. Bu egzersiz 30 sn gibi kısa bir sürede tamamlanmış olmasına rağmen

sistolik kan basıncında, kalp hızında ve kan laktat düzeyinde belirgin artış sağlamıştır. Bu durum ANP için gerilme-salgılanma eşlenmesini kısa bir süre içinde maksimal düzeyde gerçekleştirecek düzeyde bir egzersiz yoğunluğuna ulaşıldığını düşündürmektedir.

Fiziksel egzersiz, dik pozisyondan yatar pozisyona geçiş veya baş dışarıda suya batırılma gibi venöz dönüşte artışa yol açan her tür fizyolojik durumun dolaşımdaki ANP düzeyinde artışa yol açtığı bilinmektedir. Bu tip akut uyarı durumlarında ANP yanıtı BNP yanıtına göre daha hızlı ve büyük olmaktadır. Daha önce normal bireylerde yapılan çalışmalarda egzersize yanıt olarak plazmada ANP konsantrasyonlarında artış olduğu bildirilmiştir (95,96). Atriyal natriüretik peptid düzeylerinin hipertansif ve normotansif bireylerde egzersiz süresince yükseldiği (97) ve bu düzeylerin sağ atrium basıncı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (98). Atriyal natriüretik peptid düzeylerini arttıran faktörler arasında kan basıncı, atriyal gerim, cinsiyet, kalp tepe atımı, %5-7 karbondioksit solunumu, yaş, besinler, ilaçlar, sodyum alımı sayılmaktadır (40). Bu çalışmada kız ve erkek grupları birlikte değerlendirildiğinde ya da kızlar ve erkeklerin egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası ANP düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında plazma ANP düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışma verileri bu açıdan daha önceki çalışmalarda belirtilen bulgularla çelişmektedir. Egzersiz öncesine göre egzersiz sonrasında ANP düzeylerinde farklılık saptanamaması egzersizin supramaksimal düzeyde olmasına bağlı olarak maksimal düzeyde gerilme-salgılanma eşlenmesine neden olmasından ve böylece salgı granüllerinin akut olarak ve maksimal düzeyde boşalmasından ancak bu yanıtın egzersiz sonrası 5. dakikada saptanamamış olmasından kaynaklanabilir. ANP'nin dolaşımdaki yarılanma ömrünün 4-6 dk olduğu göz önüne alındığında, belki de hızlı ve maksimal düzeyde dolaşıma salınan ANP, salgı granüllerinde yeni ANP yapımına kadar olan süreçte, belirgin bir boşalma oluşumu ve bazal sekresyon azalmasına yol açabilir. Bu nedenle ANP'nin hızlı ve maksimal düzeyde salgılanması, bu çalışmada planlanan kan alım süresinden daha önce metabolize olması ve yeni ANP salınımının henüz gerçekleşmemiş olması, anlamlı artış saptanmasını engelleyen faktörler arasında olabilir.

Natriüretik peptidler diğer birçok peptid hormonda olduğu gibi pre-pro-hormon şeklinde öncü hormonlar olarak ilgili genler tarafından kodlanırlar. Daha sonra proteolitik enzimler aracılığı ile parçalanırlar. Pre-pro-hormondan pro-hormon şekline dönüşüm, protein sentezi süresince granüllü endoplazmik retikulumda gerçekleşir. N-Terminali hidrofobik sinyal peptidinin ayrılmasına yol açan bu olaya kotranslasyonel yıkım da denmektedir (29,99). ANP sentezlendikten sonra pro-hormon olarak depolanır. Bu pro-hormon 126 amino asit uzunluğunda bir peptid zinciridir ve çeşitli kaynaklarda pro-ANP₁₋₁₂₆ şeklinde

adlandırılmaktadır. Salgılanma için uygun sinyallerin varlığında daha ileri parçalanma gerçekleşerek pro-hormonun biyolojik olarak aktif olduğu düşünülen bölümü yani 28 aminoasit içeren ANP₉₉₋₁₂₆ kana verilir (28). Bizim çalışmamızda egzersiz sonrası 5. dakikada alınan kan örneklerinde ANP'nin alfa (1-28) ANP ya da ANP₉₉₋₁₂₆ şeklinde isimlendirilen formu RIA yöntemi ile incelenmiştir. Egzersiz sonrası natriüretik peptid düzeylerinin RAI yöntemi kullanılarak incelendiği daha önceki bir çalışmada egzersiz sonrası 1. dakikada ANP ve BNP düzeylerine bakılmıştır (36). Kardiyovasküler hastalığı olan bir grup hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise ANP ölçümü için alınan kan örnekleri egzersizin 5. dakikasında alınmıştır. Bu konuda yapılacak çalışmalarda belki de daha uzun yarılanma ömrü olan pro-hormon şeklindeki ANP formlarının kullanılmasının yararlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca bu çalışmada yapılan ANP ölçümlerinde ortalama değerlere ait standart sapmaların yüksek olması istatistiksel anlamlılığın elde edilmesini engelleyen bir diğer faktör olarak görülmektedir.

Barlette ve ark. (39)'nın çalışmasında iki ayrı egzersiz protokolü olarak bisiklet ergometresi ve el kavrama (hand-grip) testleri kullanılmış ve yaş ortalaması 30 yıl olan çalışma grubunda plazma ANP düzeyleri bisikletle egzersiz testinde %236 artarken el-kavrama testinde %77 artış göstermiştir. Yine aynı çalışmada BNP düzeyleri ise bisiklet testi ile %41 ve el kavrama testi ile %30 artış göstermiştir. Plazma ANP düzeyleri her iki testte de sol atrium hacmi, pulmoner ven akımı sistolik fraksiyonu ile korelasyon gösterirken BNP, sol ventrikül boyutları ve işlevi ile korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar, egzersiz süresince kalp tarafından ANP ve BNP salgılanmasının farklı mekanizmalarla düzenlendiğini düşündürmektedir.

Pre-pro-hormon şekli 134 amino asit uzunluğunda olan BNP'nin depolanma şekli ise 108 aminoasit uzunluğunda pro-hormon (proBNP)'dir. Salgılanma için gerekli uygun uyarıların varlığında proteolitik enzimler aracılığı ile önce parçalanır sonra kana bırakılır. Pro-hormondan meydana gelen parçalardan birisi 76 aminoasit uzunluğundaki N-Terminal peptid parçasıdır ve NT-proBNP adını alır. Diğeri ise aktif hormon olan karboksil terminali peptid parçasıdır (28). Beyin natriüretik peptidi salgılanması için ventrikül duvarının mekanik gerilmesi ana uyarı olarak kabul edilmektedir. BNP de biyolojik özellikleri bakımından ANP'ye benzerlikler göstermektedir. BNP düzeylerinin egzersiz süresince artış gösterdiği belirtilmektedir. Ancak, yapılan çalışmalarda birbirinden oldukça farklı egzersiz protokolleri, farklı denek grupları ve farklı inceleme yöntemleri kullanıldığı için sonuçların birarada yorumlanmasında tutarsızlıklar da görülmektedir. Örneğin, Onuoha ve ark. (40)'nın yaş ortalaması 71 yıl olan sağlıklı bir grup gönüllüde yaptıkları çalışmada modifiye Bruce

protokolü kullanılarak %30 ve %50 sabit yüklü egzersiz süresince ANP ve BNP immünoaktivitesi ölçülmüştür. Elde edilen bulgular, ANP immünoaktivitesinde artış saptanırken BNP’de artış gözlenmemesi şeklindedir. Bu çalışmada da benzer şekilde sağlıklı ancak yukarıdaki çalışmadan farklı olarak genç grupta ve supramaksimal düzeyde egzersizle çalışılmıştır. Supramaksimal 30 sn’lik egzersize bağlı BNP düzeyinde belirgin değişme olmadığı görülmüştür.

Supramaksimal egzersiz koşullarında daha önce natriüretik peptid düzeylerinin incelendiği sadece bir çalışma bulunmaktadır (100). O çalışmada sadece ANP düzeyleri ölçülmüş ve anaerobik yükleme sonrasında artış saptanmıştır. Yaptığımız literatür araştırmalarına göre çalışmamız anaerobik egzersiz koşullarında ANP, BNP ve adiponektinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Kısa süreli egzersizler yanında maraton ve ultramaraton performanslarında ANP ve BNP düzeylerini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. 2001 yılında Ohba ve ark. (11) tarafından küçük bir grupta gerçekleştirilen çalışmada ANP ve BNP düzeyleri yanısıra kardiyak serum troponin T düzeyleri ölçülmüş ve aradaki korelasyon da incelenmiştir. Sonuçta 100 km ultramaraton sonucunda hem ANP hem de BNP düzeylerinde artış gözlenmiş, kardiyak troponin T düzeyleri ile de her iki hormon arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. Daha sonra yapılan bir çalışmada 105 maraton ve ultramaraton koşucusu çalışmaya dahil edilmiş ve NT-proBNP düzeylerinde artış görülmüştür (38). On kişide gerçekleştirilen daha önceki Ohba ve ark.(11)’nin çalışmasında BNP artışları subklinik miyokard hasarına bağlanırken, 105 kişiyi kapsayan sonraki çalışmada (38) BNP artışlarının miyokard hasarını yansıtmaktan ziyade sitoprotektif ve büyümeyi düzenleyici etkilerinin olabileceği üzerinde durulmuştur. Gerçekten de, BNP’nin NPR-A sinyal yolağı üzerinden miyokard mitokondrilerinde adenosin trifosfata duyarlı potasyum kanallarını açarak gösterebileceği sitoprotektif etkiler gözönünde bulundurulmalıdır. Kültür ortamına alınan kalp miyositlerinde BNP uygulanmasının hipertrofiyi engellediğinin gösterilmesi de önemli bir bulgudur (53) ve BNP’nin kronik egzersize maruz kalan kişilerdeki koruyucu yönünü yansıtabilir. Bir başka kanıt da BNP geni silinen (knock out) farelerden gelmektedir. Bu tip farelerde multifokal kardiyak fibroz geliştiği gösterilmiştir (101).

İlginç bir diğer çalışmada standart Bruce protokolü ile yaptırılan egzersiz öncesinde ve egzersizden sonraki 48. saate kadar seri kan örnekleri alınmış ve BNP düzeyleri araştırılmıştır (37). Egzersiz sonrasında yükselen ve 1. saate doğru başlangıç değerlerine dönen BNP’de sonraki 48 saat boyunca değişiklik gözlenmemiştir. Vogelsang ve ark. (36)’nın son dönemde yaptığı bir çalışmada kol egzersizi, bacak egzersizi, kol ve bacak egzersizinin birlikte yapıldığı durumlarda ANP ve BNP düzeyleri incelenmiştir. İlginç olarak dik postürde yapılan

kol egzersizinde ANP düzeylerinde artış bulunmamıştır. Bu çalışmanın ortaya koyduğu bulgulardan biri de BNP düzeylerinin yatar pozisyon ya da dik pozisyonda egzersiz yapma durumlarında farklılık göstermemesidir.

Tüm bu çalışmalar çeşitli egzersiz tiplerinde ANP ya da BNP artışlarını göstermesine rağmen az sayıda çalışma bu artışın fonksiyonel önemi bakımından hipotetik de olsa bir açıklama getirmeye çalışmıştır. Bunlardan biri olan Ströhle ve ark. (35)'nin yaptığı çalışmada egzersiz süresince meydana gelen ANP artışının, egzersizin sağladığı anksiyolitik etkiden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Söz konusu çalışmada egzersiz öncesi ve sonrasında yapılan anksiyete ölçümleri ile ANP düzeylerinin korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

Son dönemde yapılan bir çalışmada da natriüretik peptidlerin sporcu popülasyonunda sedanter gruba göre farklı olup olmadığı araştırılmıştır (12). Löwbeer ve ark. (12)'nin yaptığı bu çalışmada 23 profesyonel futbol oyuncusu plazma BNP düzeyleri bakımından non-atletik kontrollerle karşılaştırılmış ve arada anlamlı fark bulunmamıştır. Diğer bir çalışmada da Daniels ve ark. (102) kolej grubu atletlerde BNP düzeyleri ile asemptomatik yapısal kalp hastalıkları arasında bir ilişki araştırmış ancak, böyle bir ilişki gösterememişlerdir. Sporcu olmayan sağlıklı bireylerde veya sporcularda yapılan bu çalışmalar istisnaları olmakla birlikte bizim çalışmamızdan farklı olarak egzersizle birlikte ANP ve BNP düzeylerinin arttığını göstermektedir. Ancak, dikkati çeken bir nokta, önceki çalışmalarda, bizim çalışmamızdaki gibi supramaksimal düzeyde anaerobik egzersizin natriüretik peptid düzeylerine etkisinin incelenmemiş olmasıdır. Literatür taramalarımızda Wingate ya da bir başka yöntemle yapılan kısa süreli supramaksimal egzersiz yüklemesinin natriüretik peptid düzeylerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık.

Bu çalışmada görülen laktat düzeylerindeki artış, egzersizle ulaşılmak istenen supramaksimal düzeye ulaşıldığını destekler niteliktedir. Gönüllülerin supramaksimal düzeyde egzersiz performansı gösterdiklerini doğrulamaktadır. Diğer yandan bu çalışmada adiponektin düzeylerinde supramaksimal egzersizle birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış görülmüştür.

Egzersizin adiponektin düzeyi etkisini inceleyen çalışmalarda özellikle aerobik egzersizin plazma adiponektin konsantrasyonu üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmalardan önemli bir kısmında plazma adiponektin düzeylerinde egzersize bağlı değişim saptanmamıştır (74,75,103). Buna karşın sağlıklı erkeklerde akut aerobik egzersizin adiponektin düzeylerine etkisini inceleyen Numao ve ark. (76)'nin çalışmasında adiponektin düzeylerinin egzersiz yoğunluğuna bağlı değiştiği belirtilmiştir. Orta yoğunlukta egzersiz sonrasında adiponektin düzeyinde belirgin değişim saptanmadığı bildirilmiştir. Yüksek yoğunlukta egzersiz

sonrasında ise ilginç olarak adiponektin düzeyinde azalma olduğu belirtilmektedir. Ancak yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak, 26 kilolu erkeğin incelendiği bir başka çalışmada bir haftalık bir süre içinde 2-3 hafif ve orta düzeyde aerobik egzersiz periyodu sonrasında kilo değişimi olmaksızın plazma adiponektin düzeylerinde önemli artış olduğu bildirilmiştir (72). Bizim çalışmamızda plazma adiponektin düzeylerinde saptanan anlamlı değişimin kısa süreli supramaksimal egzersiz sonrası meydana gelmesi adiponektin düzeylerindeki artışta egzersiz yoğunluğunun önemli bir faktör olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bu nedenle kısa süreli yoğun egzersiz periyodlarının adiponektin aracılı mekanizmalarla insülin hormonu ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesi, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerin oluşumunda rolü olabilir. Ayrıca bu çalışmanın bulguları adiponektinin kardiyovasküler hastalık süreçlerinde düşük olduğu dikkate alındığında, supramaksimal yüklenme periyodları şeklindeki kısa süreli ancak yoğun egzersizlerin yararlı etkilerinin adiponektin düzeylerinde artışla karakterize olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada cinsiyete göre yapılan alt grup karşılaştırmalarında erkek ve kızlar arasında başlangıçta istatistiksel bakımdan anlamlı farklar saptanmıştır. Ancak, bunların önemli bir bölümü klinik ve fizyolojik bakımdan anlamlı olmadığı düşünüldü. Örneğin, yaş bakımından karşılaştırmada erkek grubu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha büyük görünmesine rağmen anaerobik egzersiz testinde gösterilecek performans bakımından bu yaş farkının çalışmada elde edilen diğer sonuçlar üzerine anlamlı bir etki oluşturmadığı düşünüldü. Diğer yandan kilo ve vücut kitle indeksi bakımından karşılaştırmalarda erkek grubun hem daha ağır hem de daha büyük vücut kitle indeksine sahip olduğu görülmektedir. Bu durum, çalışmamızdaki ölçüm parametrelerinden biri olan adiponektin değerleri üzerine etkili bir karıştırıcı faktör olarak değerlendirilebilir. Diğer yandan çalışmanın ana konusunu egzersiz öncesinde ve sonrasında meydana gelen değişim oluşturduğu için her grubun kendi içinde önce-sonra karşılaştırması ve değişim düzeyi incelendiğinden bu kilo farklılığının çalışma sonuçlarımızı etkilemesi engellenmiş olmaktadır. Yine Tablo 4'te görüldüğü gibi kan biyokimyası parametrelerinden açlık kan glukoz düzeyi, üre, kreatinin ve HDL değerleri de kız ve erkek grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar göstermiştir. Ancak, ölçülen tüm değerler fizyolojik normal sınırlar içinde olarak değerlendirilmiştir.

Wingate anaerobik egzersiz testi sonuçları değerlendirildiğinde tüm ölçüm parametrelerinde erkek grubunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi performans gösterdiği görülmektedir. Bu sonuç genel olarak beklenen bir sonuçtur. Zirve güç bakımından değerlendirildiğinde erkek grubu ortalama olarak kız grubuna göre yaklaşık %52 daha büyük bir zirve güç ortaya koyabilmiştir. Minimum güç bakımından da kızlar ortalama olarak

erkeklerin gösterdiği minimum gücün %72'si düzeyinde kalmışlardır. Ancak, burada önemli olan tüm katılımcıların gösterebilecekleri en iyi supramaksimal performansı göstermiş olmalarıdır.

Egzersizle birlikte bir hemokonsantrasyon olduğu bilinmektedir. Supramaksimal egzersiz testi ile meydana gelen değişimler de bunu doğrular niteliktedir. Kan parametrelerinin çoğunda artış yönünde değişiklikler görülmüştür. Örneğin, hemoglobin konsantrasyonu yaklaşık 1 g/dl artış göstererek ortalama 14,1 g/dl'den 14,9 g/dl'ye yükselmiştir. Bu artış istatistiksel olarak da anlamlıdır. Benzer şekilde egzersiz sonrasında hematokrit düzeyi ve alyuvar sayısında da istatistiksel bakımdan anlamlı düzeyde yükselmeler görülmektedir. Kan sayımı parametreleri içinde dikkati çeken bir bulgu da akyuvar sayısı ve kompozisyonundaki değişikliklerdir. Toplam sayı olarak bakıldığında akyuvar sayısı ortalama $4000/\text{mm}^3$ civarında artış göstermiştir. Ancak, akyuvar alt tiplerinin oranlarındaki değişim incelendiğinde nötrofil yüzdesinde azalma görülürken, lenfosit ve monosit yüzdesinde artış görülmektedir. Diğer bir deyişle supramaksimal düzeyde egzersiz sonucunda lökosit sayısı artarken bu artıştan esas olarak monositer hücreler sorumlu görünmektedir.

Kız grubu ve erkek grubu şeklinde alt gruplar halinde incelendiği zaman da yine egzersize bağlı olarak hemen hemen tüm kan sayımı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar meydana gelmiştir. Bu durum, kan sayımı parametrelerinde meydana gelen artışların cinsiyetten bağımsız olarak gerçekleştiğini düşündürmektedir. Beklendiği şekilde hem kızlarda hem de erkeklerde 30 saniye süreli anaerobik egzersiz sonucunda dahi alyuvar sayısında, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde anlamlı artışlar görülmektedir. Kız ve erkek şeklinde alt grup analizinde elde edilen veriler, laktat düzeylerinin hem kızlarda hem de erkeklerde, anaerobik yüklenmeyi yansıtabilecek şekilde artış gösterdiği dikkati çekmiştir. Hemodinamik değişimlere bakıldığında sistolik kan basınçlarında anlamlı yükselme görülürken diyastolik kan basınçları benzer düzeyde seyretmiştir.

Cinsiyete bağlı değişiklikleri daha detaylı analiz edebilmek amacıyla kız ve erkek gruplarında egzersiz öncesi ve sonrası değişim eğilimleri karşılaştırılmıştır. Bulgular adiponektin düzeylerindeki değişimlerin herhangi bir karıştırıcı faktör etkisi ile değil, fakat doğrudan egzersiz etkisiyle ortaya çıktığını kuvvetle desteklemektedir.

SONUÇLAR

Bu tez çalışması Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir ve kısa süreli supramaksimal düzeydeki egzersizin plazma ANP, BNP ve adiponektin düzeylerine etkileri incelenmiştir. Ayrıca egzersize bağlı natriüretik peptidler ve adiponektin düzeyinde görülen değişimin kan laktat düzeyi, hematokrit ve kan basıncı düzeyleri ile ilişkisi araştırıldı.

1. Bu çalışmada natriüretik peptidlerden ANP'nin plazma düzeylerinde 30 sn'lik supramaksimal ve kısa süreli anaerobik egzersiz sonrası belirgin değişim görülmemiştir.
2. Natriüretik peptid ailesinin bir diğer üyesi olan BNP'nin plazma düzeylerinde 30 sn'lik supramaksimal ve kısa süreli anaerobik egzersiz sonrası belirgin değişim saptanmadı. Plazma BNP düzeyinde farklı cinsiyetlerde de benzer şekilde egzersiz öncesi BNP düzeyleri egzersiz sonrası düzeylere benzer bulundu.
3. Plazma adiponektin düzeylerinde ise supramaksimal egzersiz aktivitesi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. Plazma adiponektin düzeylerinin 30 sn süreli supramaksimal egzersiz aktivitesi sonrasında artış göstermesi, yağ dokusu salgı ürünlerinin kısa süreli egzersiz ile belirgin şekilde uyarıldığını düşündürmektedir. Ancak adiponektin düzeylerindeki bu artış lipolitik etkisi olduğu bildirilen ANP'in plazma düzeyi ile belirgin bir ilişki göstermemektedir. Ayrıca bu çalışmada plazma ANP düzeyi ile plazma BNP düzeyi arasında dikkate değer bir ilişki olmadığı görülmüştür.
4. Bu çalışmada egzersize bağlı ANP, BNP, adiponektin düzeylerindeki değişimlerin sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı, kan hematokrit ve laktat değişimleri ile belirgin korelasyon göstermediği saptandı. Bu nedenle plazma adiponektin düzeyindeki artışın, natriüretik hormon düzeyleri, hemodinamik değişimler, hematokrit ve laktat düzeyinden bağımsız olarak egzersize bağlı gerçekleştiğini düşündürmektedir.

ÖZET

Natriüretik peptidlerin egzersize yanıt olarak değişim gösterdiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada, farklı bir egzersiz tipi olan supramaksimal anaerobik egzersize yanıt olarak plazma atriyal natriüretik peptid, B-tipi natriüretik peptid ve adiponektin düzeylerindeki değişim araştırıldı. Bu değişimin kan hematokrit, laktat ve kan basıncı düzeyleri ile ilişkisi incelendi.

Yaş ortalaması $20,7 \pm 1,7$ yıl olan 31 sağlıklı genç erişkin gönüllü (16 kız, 15 erkek) çalışmaya alındı. Bisiklet ergometresinde Wingate anaerobik egzersiz testi öncesi ve sonrası alınan kan örneklerinde atriyal natriüretik peptid, B-tipi natriüretik peptid ve adiponektin ölçümleri yapıldı. Sistolik, diyastolik kan basıncı, kalp hızı, kan hematokrit ve laktat düzeyleri belirlendi.

Tüm grupta supramaksimal egzersiz sonucu atriyal natriüretik peptid ve B-tipi natriüretik peptid düzeyleri anlamlı değişiklik göstermezken, adiponektin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterdi (Egzersiz öncesi ve sonrası sırasıyla $17,45 \pm 4,70$ $\mu\text{g/ml}$ ve $31,29 \pm 5,16$ $\mu\text{g/ml}$; $p < 0,001$). Egzersize bağlı atriyal natriüretik peptid ve B-tipi natriüretik peptid ve adiponektin düzeyleri, sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı, kan hematokrit ve laktat değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Bu çalışmaya göre 30 saniye süren supramaksimal düzeyde egzersiz, plazma atriyal natriüretik peptid ve B-tipi natriüretik peptid düzeylerini belirgin olarak değiştirmemektedir. Ancak adiponektin düzeylerinin egzersiz sonrası artış göstermesi, yağ dokusu salgı ürünlerinin egzersiz ile etkileşim gösterdiğini düşündürmektedir. Bu çalışma plazma adiponektin düzeyinde egzersize bağlı artışın natriüretik hormon düzeyleri, hemodinamik değişimler, hematokrit ve laktat düzeyinden bağımsız gerçekleştiğini işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: atriyal natriüretik peptid, B-tipi natriüretik peptid, adiponektin, supramaksimal egzersiz, Wingate anaerobik testi

THE EFFECT OF EXERCISE ON NATRIURETIC PEPTIDE RESPONSE AND ADIPONECTIN

SUMMARY

Previous studies demonstrated that natriuretic peptides change in response to exercise. In this study, changes in plasma atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and adiponectin levels, in response to supramaximal anaerobic exercise as a different exercise type, were investigated. The relationships of above-mentioned changes with hematocrit, lactate and blood pressure were also examined.

Thirty-one young adult volunteers (16 girls and 15 boys) with a mean age of $20,7 \pm 1,7$ years were included to the study. Atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide and adiponectin measurements were performed in blood samples taken before and after Wingate anaerobic exercise test on cycle ergometer. Systolic, diastolic blood pressures, heart rate, hematocrit and blood lactate levels were also recorded.

Adiponectin levels were significantly increased after supramaximal exercise in whole group (Before and after exercise test $17,45 \pm 4,70 \mu\text{g/ml}$ and $31,29 \pm 5,16 \mu\text{g/ml}$; respectively $p < 0,001$) whereas atrial natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide levels remained similar. There were no significant correlations between exercise induced atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, adiponectin changes and systolic, diastolic blood pressures, heart rate, hematocrit and blood lactate changes.

In this study, we observed that plasma atrial natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide levels were not significantly changed in response to 30 second supramaximal exercise. However, the increase in plasma adiponectin levels with supramaximal exercise suggests secretory products of adipose tissue may interact with exercise. The results of this

study further showed that these changes in plasma adiponectin levels were independent from natriuretic hormone levels, hemodynamic changes, hematocrit and lactate levels.

Key words: atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, adiponectin, supramaximal exercise, Wingate anaerobic test

KAYNAKLAR

1. Zhang Q, Moalem J, Tse J, Scholz PM, Weiss HR. Effects of natriuretic peptides on ventricular myocyte contraction and role of cyclic GMP signaling. *Eur J Pharmacol* 2005; 510(3):209-15.
2. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28(1):89-94.
3. Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990; 86(5):1690-7.
4. Keller N, Moller T, Sykulski R, Storm TL, Thamsborg GM. Effect of alpha-1 adrenoceptor blockade on plasma levels of atrial natriuretic peptide during dynamic exercise in normal man. *Horm Metab Res* 1987; 19(7):344.
5. Muller FB, Erne P, Raine AE, Bolli P, Linder L, Resink TJ, et al. Atrial antipressor natriuretic peptide: Release mechanisms and vascular action in man. *J Hypertens (Suppl)* 1986; 4(2):S109-S114.
6. Thamsborg G, Sykulski R, Larsen J, Storm T, Keller N. Effect of beta 1-adrenoceptor blockade on plasma levels of atrial natriuretic peptide during exercise in normal man. *Clin Physiol* 1987; 7(4):313-8.
7. Kruger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(4):718-22.
8. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Relationship between natriuretic peptides and hemodynamics in patients with heart failure at rest and after ergometric exercise. *Clin Chim Acta* 1999; 281(1-2):121-6.
9. Kato M, Kinugawa T, Ogino K, Endo A, Osaki S, Igawa O, et al. Augmented response in plasma brain natriuretic peptide to dynamic exercise in patients with left ventricular dysfunction and congestive heart failure. *J Intern Med* 2000; 248(4):309-15.
10. Daniels LB, Allison MA, Clopton P, Redwine L, Siecke N, Taylor K, et al. Use of natriuretic peptides in pre-participation screening of college athletes. *Int J Cardiol* 14-3-2008; 124(3):411-4.

11. Ohba H, Takada H, Musha H, Nagashima J, Mori N, Awaya T, et al. Effects of prolonged strenuous exercise on plasma levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy men. *Am Heart J* 2001; 141(5):751-8.
12. Lowbeer C, Seeberger A, Gustafsson SA, Bouvier F, Hulting J. Serum cardiac Troponin T, Troponin I, plasma BNP and left ventricular mass index in professional football players. *J Sci Med Sport* 2007; 10(5):291-6.
13. Lafontan M, Moro C, Sengenès C, Galitzky J, Crampes F, Berlan M. An unsuspected metabolic role for atrial natriuretic peptides: the control of lipolysis, lipid mobilization, and systemic nonesterified fatty acids levels in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(10):2032-42.
14. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Rappelli A. Role of the natriuretic peptide system in lipogenesis/lipolysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003; 13(4):244-9.
15. Lafontan M, Langin D. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Prog Lipid Res* 2009; 48(5):275-97.
16. Sengenès C, Moro C, Galitzky J, Berlan M, Lafontan M. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human fat cells. *Med Sci (Paris)* 2005; 21(1):61-5.
17. Moro C, Pillard F, de Glisezinski I, Klimcakova E, Crampes F, Thalamas C, et al. Exercise-induced lipid mobilization in subcutaneous adipose tissue is mainly related to natriuretic peptides in overweight men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295(2):E505-E513.
18. Schnabel A, Kindermann W, Steinkraus V, Salas-Fraire O, Biro G. Metabolic and hormonal responses to exhaustive supramaximal running with and without beta-adrenergic blockade. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1984; 52(2):214-8.
19. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: From theory to practice. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(5 Suppl):S192-S203.
20. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7(8):941-6.
21. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-KDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2001; 98(4):2005-10.
22. Haugen E, Furukawa Y, Isic A, Fu M. Increased adiponectin level in parallel with increased NT-Pro BNP in patients with severe heart failure in the elderly: A hospital cohort study. *Int J Cardiol* 2008; 125(2):216-9.
23. Tanaka T, Tsutomoto T, Sakai H, Nishiyama K, Fujii M, Yamamoto T, et al. Effect of atrial natriuretic peptide on adiponectin in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10(4):360-6.
24. Takei Y. Does the natriuretic peptide system exist throughout the animal and plant kingdom? *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2001; 129(2-3):559-73.
25. Silver MA. The natriuretic peptide system: Kidney and cardiovascular effects. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15(1):14-21.

26. Billington T, Pharmawati M, Gehring CA. Isolation and immunoaffinity purification of biologically active plant natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235:722-5.
27. Kawakoshi A, Hyodo S, Yasuda A, Takei Y. A single and novel natriuretic peptide is expressed in the heart and brain of the most primitive vertebrate, the hagfish (*Eptatretus Burgeri*). *J Mol Endocrinol* 2003; 31(1):209-20.
28. Clerico A, Vittorini S. The cardiac natriuretic hormone system. In: Clerico A, Emdin M (Eds.). *Natriuretic peptides: The hormones of the heart*. 1st ed. Pisa: Springer-Verlag; 2006: p.21-51.
29. McGrath MF, de Bold AJ. Determinants of natriuretic peptide gene expression. *Peptides* 2005; 26(6):933-43.
30. LaPointe MC. Molecular regulation of the brain natriuretic peptide gene. *Peptides* 2005; 26(6):944-56.
31. Ogawa Y, Itoh H, Yoshitake Y, Inoue M, Yoshimasa T, Serikawa T, et al. Molecular cloning and chromosomal assignment of the mouse C-Type natriuretic peptide (CNP) gene (*Nppc*): Comparison with the human CNP gene (*NPPC*). *Genomics* 1994; 24(2):383-7.
32. LaPointe MC, Wu G, Garami M, Yang XP, Gardner DG. Tissue-specific expression of the human brain natriuretic peptide gene in cardiac myocytes. *Hypertension* 1996; 27(3 Pt 2):715-22.
33. Dagnino L, Drouin J, Nemer M. Differential expression of natriuretic peptide genes in cardiac and extracardiac tissues. *Mol Endocrinol* 1991; 5(9):1292-300.
34. Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, Nemer M. Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(6):1307-11.
35. Strohle A, Feller C, Strasburger CJ, Heinz A, Dimeo F. Anxiety modulation by the heart? Aerobic exercise and atrial natriuretic peptide. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31(9):1127-30.
36. Vogelsang TW, Yoshiga CC, Hojgaard M, Kjaer A, Warberg J, Secher NH, et al. The plasma atrial natriuretic peptide response to arm and leg exercise in humans: Effect of posture. *Exp Physiol* 2006; 91(4):765-71.
37. Huang WS, Lee MS, Perng HW, Yang SP, Kuo SW, Chang HD. Circulating brain natriuretic peptide values in healthy men before and after exercise. *Metabolism* 2002; 51(11):1423-6.
38. Scharhag J, Herrmann M, Urhausen A, Haschke M, Herrmann W, Kindermann W. Independent elevations of N-Terminal Pro-Brain natriuretic peptide and cardiac Troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. *Am Heart J* 2005; 150(6):1128-34.
39. Barletta G, Stefani L, Del Bene R, Fronzaroli C, Vecchiarino S, Lazzeri C, et al. Effects of exercise on natriuretic peptides and cardiac function in man. *Int J Cardiol* 1998; 65(3):217-25.
40. Onuoha GN, Nicholls DP, Patterson A, Beringer T. Neuropeptide secretion in exercise. *Neuropeptides* 1998; 32(4):319-25.
41. Chen YF. Atrial natriuretic peptide in hypoxia. *Peptides* 2005; 26(6):1068-77.

42. Toth M, Vuorinen KH, Vuolteenaho O, Hassinen IE, Uusimaa PA, Leppaluoto J, et al. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. *Am J Physiol* 1994; 266(4 Pt 2):H1572-80.
43. Nicolau N, Butur G, Laky D. Electronmicroscopic observations regarding the presence of natriuretic granules in the ventricle of patients with cardiopathies. *Rom J Morphol Embryol* 1997; 43(3-4):119-37.
44. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Brain natriuretic peptide-32: N-Terminal six amino acid extended form of brain natriuretic peptide identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155(2):726-32.
45. Saito Y, Nakao K, Itoh H, Yamada T, Mukoyama M, Arai H, et al. Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158(2):360-8.
46. D'Souza SP, Davis M, Baxter GF. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacol Ther* 2004; 101(2):113-29.
47. Anand-Srivastava MB. Natriuretic peptide receptor-C signaling and regulation. *Peptides* 2005; 26(6):1044-59.
48. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86(4):1081-8.
49. Maack T, Suzuki M, Almeida FA, Nussenzweig D, Scarborough RM, McEnroe GA, et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 1987; 238(4827):675-8.
50. Gyurko R, Kuhlencordt P, Fishman MC, Huang PL. Modulation of mouse cardiac function in vivo by ENOS and ANP. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278(3):H971-81.
51. Clarkson PB, Wheeldon NM, Macleod C, Coutie W, MacDonald TM. Acute effects of atrial natriuretic peptide on left ventricular diastolic function: a pulsed wave doppler study in man. *Eur Heart J* 1995; 16(11):1710-5.
52. Adachi H, Tomoike H, Nishijima H, Egashira S, Nakamura M. Sustained dilatation of large coronary artery by alpha-human atrial natriuretic peptide in conscious dogs: a comparison with nitroglycerin. *Eur J Pharmacol* 1989; 161(2-3):189-96.
53. D'Souza SP, Yellon DM, Martin C, Schulz R, Heusch G, Onody A, et al. B-Type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284(5):H1592-H1600.
54. Jensen KT, Carstens J, Pedersen EB. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol* 1998; 274(1 Pt 2):F63-F72.
55. Jensen KT, Eiskjaer H, Carstens J, Pedersen EB. Renal effects of brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Clin Sci* 1999; 96(1):5-15.
56. Casserly BP, Sears EH, Gartman EJ. The role of natriuretic peptides in inflammation and immunity. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2010; 4(2):90-104.
57. Mohapatra SS, Lockey RF, Vesely DL, Gower WR Jr. Natriuretic peptides and genesis of asthma: an emerging paradigm? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(3):520-6.

58. Cameron VA, Ellmers LJ. Minireview: natriuretic peptides during development of the fetal heart and circulation. *Endocrinology* 2003; 144(6):2191-4.
59. Waschek JA. Developmental actions of natriuretic peptides in the brain and skeleton. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61(18):2332-42.
60. Das BB, Raj S, Solinger R. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases of fetus, infants and children. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2009; 7(1):43-51.
61. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271(18):10697-703.
62. Schaffler A, Orso E, Palitzsch KD, Buchler C, Drobnik W, Furst A, et al. The human ApM-1, an adipocyte-specific gene linked to the family of TNF's and to genes expressed in activated T cells, is mapped to chromosome 1q21.3-Q23, a susceptibility locus identified for familial combined hyperlipidaemia (FCH). *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 260(2):416-25.
63. Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumiya J, Yoda M, et al. Organization of the Gene for Gelatin-Binding Protein (GBP28). *Gene* 1999; 229(1-2):67-73.
64. Lebas E, Paquot N, Scheen, AJ. Adiponectin: a new adipocytokine. *Rev Med Liege* 2003; 58(9):554-8.
65. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998; 8(6):335-8.
66. Sun Y, Xun K, Wang C, Zhao H, Bi H, Chen X, et al. Adiponectin, an unlocking adipocytokine. *Cardiovasc Ther* 2009; 27(1):59-75.
67. Bullo M, Salas-Salvado J, Garcia-Lorda P. Adiponectin expression and adipose tissue lipolytic activity in lean and obese women. *Obes Surg* 2005; 15(3):382-6.
68. Giannessi D, Maltinti M, Del Ry S. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 2007; 56(6):459-67.
69. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291(14):1730-7.
70. Shibata R, Izumiya Y, Sato K, Papanicolau K, Kihara, S, Colucci WS, et al. Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42(6):1065-74.
71. Haugen E, Furukawa Y, Isic A, Fu M. Increased adiponectin level in paralel with increased NT-proBNP in patients with severe heart failure in the elderly: A hospital cohort study. *International Journal of Cardiology* 2008; 125(2):216-9.
72. Kriketos AD, Gan SK, Poynten AM, Furler SM, Chisholm DJ, Campbell LV. Exercise increases adiponectin levels and insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care* 2004; 27(2):629-30.
73. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116:1784-92.
74. Jurimae J, Purge P, Jurimae T. Effect of prolonged training period on plasma adiponectin in elite male rowers. *Horm Metab Res* 2007; 39(7):519-23.

75. Kraemer RR, Aboudehen KS, Carruth AK, Durand RT, Acevedo EO, Hebert EP, et al. Adiponectin responses to continuous and progressively intense intermittent exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(8):1320-5.
76. Numao S, Suzuki M, Matsuo T, Nomata Y, Nakata Y, Tanaka K. Effects of acute aerobic exercise on high-molecular-weight adiponectin. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40(7):1271-6.
77. Akgün N. Egzersiz ve Spor Fizyolojisi II. cilt. 6. Baskı. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1996: 48-49,66.
78. Tamer K. Sporda Fiziksel-Fizyolojik Ölçümler ve Değerlendirilmesi. Ankara: Türkerler Kitabevi, 1995.
79. Ergen E. Egzersiz Fizyolojisi Ders Kitabı. 1. Baskı. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım; 2002.
80. Guyton AC, Hall JE. (Çeviri Editörleri: Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ.) Tıbbi Fizyoloji. 11. Basım. Nobel Tıp Kitabevleri; 2007: 837,1056-7.
81. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Exercise Physiology (Energy, Nutrition and Human Performance)* 5th ed. USA: 2001.
82. Çetin HN, Flock T. Sporda Performans Kontrolü. Setma-4186060-Ankara: 1996: 158-9.
83. Çetin HN, Flock T. Sporda Performans Kontrolü. Setma-4186060-Ankara: 1996: 57.
84. Cooper CB, Strorer TW. (Çeviri ed. Kayserilioğlu A, Çavuşoğlu H) Egzersiz testleri ve yorumu. İstanbul: 2003.
85. Akgün N. Egzersiz ve Spor Fizyolojisi. I.Cilt. 6. Baskı. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1996: 90-1.
86. Öztürk G. Sedanter erkeklerde değişik haftalık frekanslardaki izometrik diz ekstansiyon çalışmalarının dikey sıçramaya ve anaerobik güç değerlerine etkisi. Egzersiz fizyolojisi yüksek lisans tezi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Spor Fizyolojisi Araştırma ve Uygulama Merkezi, 1997.
87. Inbar O, Bar-Or O, Skinner JS. The wingate anaerobic test. *Human Kinetics* Champaign, Ill; 1996.
88. Frauendorf H, Kobryn U, Gelbrich W, Hoffmann B, Erdmann U. Ergometrische Untersuchungen an unterschiedlichen Muskelgruppen in ihrer Auswirkung auf erzschlagfrequenz und Blutdruck. *Z Klin Med* 41. 1996; 343-6.
89. Beneke R, Pollmann C, Bleif I, Leithauser RM, Hütler M. How anaerobic is the wingate anaerobic test for humans? *Eur J Appl Physiol* 2002: 388-92.
90. Carlson J, Naughton G. Performance characteristics of children using various braking resistances on the wingate anaerobic test. *J Sports Med Phys Fitness* 1994; 34(4):362-9.
91. La Voie N, Dallaire J, Brayne S, Barret D. Anaerobic testing using the wingate and evans quinney protocols with and without toe stirrups. *Can J Appl Sport Sci* 1984; 9(1):1-5.
92. Bediz CŞ, Gökbel H. Wingate anaerobik testi. *Spor Hekimliği Dergisi* 1994; 29: 119-34.

93. Chen H, Huang XN, Yan W, Chen K, Guo L, Tummalapali L, et al. Role of the integrin-linked kinase/PINCH1/alpha-parvin complex in cardiac myocyte hypertrophy. *Lab Invest* 2005; 85(11):1342-56.
94. Yutao X, Geru W, Xiaojun B, Tao G, Aiqun M. Mechanical stretch-induced hypertrophy of neonatal rat ventricular myocytes is mediated by Beta(1)-Integrin-microtubule signaling pathways. *Eur J Heart Fail* 2006; 8(1):16-22.
95. Somers VK, Anderson JV, Conway J, Sleight P, Bloom SR. Atrial natriuretic peptide is released by dynamic exercise in man. *Horm Metab Res* 1986; 18(12):871-2.
96. Mudambo KS, Coutie W, Rennie MJ. Plasma arginine vasopressin, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide responses to long-term field training in the heart: Effects of fluid ingestion and acclimatization. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1997; 75(3):219-25.
97. Nishikimi T, Morimoto A, Ishikawa K, Saito Y, Kangawa K, Matsuo H, et al. Different secretion patterns of adrenomedullin, brain natriuretic peptide, and atrial natriuretic peptide during exercise in hypertensive and normotensive subjects. *Clin Exp Hypertens* 1997; 19(4):503-18.
98. Raine AE, Erne P, Burgisser E, Muller FB, Bolli P, Burkart F, et al. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 315(9):533-7.
99. McGrath MF, de Bold ML, de Bold AJ. The endocrine function of the heart. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16(10):469-77.
100. Karakuşoğlu Ö, Vardar SA, Kunduracılar H, Süt N. Sağlıklı kişilerde kısa süreli supramaksimal egzersizin plazma atriyal natriüretik peptid düzeyine etkisi. *Türkiye Klinikleri Spor Bilimleri Dergisi* 2010; 2(1):1-6.
101. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2000; 97(8):4239-44.
102. Daniels LB, Allison MA, Clopton P, Redwine L, Siecke N, Taylor K, et al. Use of natriuretic peptides in pre-participation screening of college athletes. *Int J Cardiol* 2008; 124(3):411-4.
103. Kraemer RR and Castracane VD. Exercise and humoral mediators of peripheral energy balance: Ghrelin and adiponectin. *Exp Biol Med* 2007; 232(2):184-94.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekiller:

Şekil 1. Atriyal natriüretik peptidin yapısı	5
Şekil 2. B-tipi natriüretik peptidin yapısı	6
Şekil 3. Atriyal natriüretik peptidin sentez ve salgılanması	7
Şekil 4. B-tipi natriüretik peptidin sentez ve salgılanması	8
Şekil 5. Natriüretik peptid reseptörleri	12
Şekil 6. Natriüretik peptid reseptörlerinin ikinci hebercileri ve vücuttaki dağılımı	15
Şekil 7. Laktik asit sistemi	21
Şekil 8. Glikoliz reaksiyonları	21
Şekil 9. Çalışma protokolü	28
Şekil 10. Erkek ve kız gruplarında egzersiz testi öncesi ve sonrasında adiponektin düzeylerindeki değişim eğilimi	35
Şekil 11. Erkek ve kız gruplarında egzersiz testi öncesi ve sonrasında kan laktat düzeylerindeki değişim eğilimi	36
Şekil 12. Erkek ve kız gruplarında egzersiz testi öncesi ve sonrasında kan hematokrit düzeylerindeki değişim eğilimi	37

Tablolar:

Tablo 1. Sağlıklı bireylerde farklı egzersiz tiplerinde natriüretik peptid değişimlerini inceleyen bazı çalışmaların özeti.	10
Tablo 2. Ventrikülleri etkileyen hastalık durumunda B-tipi natriüretik peptidin atriyal natriüretik peptide oranı.	11
Tablo 3. Çalışma grubunun egzersiz öncesi belirlenen demografik ve antropometrik özellikleri.	29
Tablo 4. Çalışma grubunun egzersiz öncesi kan biyokimyası değerleri.	30
Tablo 5. Çalışma grubunun supramaksimal egzersiz testi sonuçları.	30
Tablo 6. Çalışma grubunun supramaksimal egzersiz testi öncesi ve sonrası kan sayımı sonuçları.	31
Tablo 7. Çalışma grubunun supramaksimal egzersiz testi öncesi ve sonrası kan laktatı, atriyal natriüretik peptid, B-tipi natriüretik peptid ölçüm sonuçları ve hemodinamik değişiklikleri.	32
Tablo 8. Çalışma grubunun kız ve erkek gruplarda karşılaştırmalı olarak supramaksimal egzersiz testi öncesi ve sonrası kan sayımı sonuçları.	33
Tablo 9. Çalışma grubunun supramaksimal egzersiz testi öncesi ve sonrası kız ve erkek alt gruplarında karşılaştırmalı olarak kan laktatı, atriyal natriüretik peptid, B-tipi natriüretik peptid sonuçları ve hemodinamik değişiklikleri.	34

ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Hollanda'da doğdu. İlkokul, orta ve lise eğitimini Çanakkale'de tamamladı. Lisansını İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü'nden aldı (1993). Yüksek lisans eğitimini ise İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Egzersiz Fizyolojisi programında yaptı (1997).

Görev yerleri; Kardiyofom Özel Rehabilitasyon Merkezi (1993-1994), Beşiktaş Spor Kulübü Bayan Voleybol A Takımı (1997-1998), İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Anabilim Dalı (1997-2004), Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı (2004-2007), Özel Hayat Tıp Merkezi -Edirne (2007-2010).

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2009 /15
	PROTOKOL ADI	Egzersiziz Natriüretik Peptit Yanıtı ve Adiponektin Üzerine Etkileri
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Yrd. Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Fizyoloji Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	T.Ü. Araştırma Projeleri (TÜBAP)
	FAZİ	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez <input checked="" type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslararası

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	07.01.2009		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ OLGU RAPOR FORMU	07.01.2009		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 02 / 09	Tarih: 22.01.2009
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Uzm. Fzt. Gülnur ÖZTÜRK'ün tezinin araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin T.Ü. Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından karşılanması koşuluyla gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oybirliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi				
ÜYELER						
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> İ	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> İ	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> İ	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> İ	<input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> İ	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	Romatoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> İ	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> İ	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> İ	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> İ	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> İ	
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> İ	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMEN GİL

Beklen