

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GÜNDE TEK YA DA ÇİFT YAPILAN AKUT YÜKSEK
ŞİDDETLİ ARALIKLI EGZERSİZİN PLAZMA IL-6, BDNF VE
OSTEOKALSİN SEVİYELERİNE ETKİSİ**

Selin AKTİTİZ GÜNGÖR

Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2021

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GÜNDE TEK YA DA ÇİFT YAPILAN AKUT YÜKSEK
ŞİDDETLİ ARALIKLI EGZERSİZİN PLAZMA IL-6, BDNF VE
OSTEOKALSİN SEVİYELERİNE ETKİSİ**

Selin AKTİTİZ GÜNGÖR

Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şükran Nazan Koşar

ANKARA

2021

ONAY SAYFASI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
GÜNDE TEK YA DA ÇİFT YAPILAN AKUT YÜKSEK ŞİDDETLİ ARALIKLI EGZERSİZİN
PLAZMA IL-6, BDNF ve OSTEOKALSİN SEVİYELERİNE ETKİSİ

Selin AKTİTİZ GÜNGÖR

Doç. Dr. Ş. Nazan KOŞAR

Bu tez çalışması 17.12.2021 tarihinde jürimiz tarafından "Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: *Prof. Dr. Tahir HAZIR*
Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi

Tez Danışmanı: *Doç. Dr. Ş. Nazan KOŞAR*
Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi

Üye: *Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL*
Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi

Üye: *Prof. Dr. Y. Alper SÖNMEZ*
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi

Üye: *Dr. Öğr. Üyesi Perinur BOZAYKUT EKER*
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Felsefe-Edebiyat Fakültesi

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

22 Aralık 2021

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

17/12/2021

Selin AKTİTİZ GÜNGÖR

“*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*”

- (1) *Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*
- (2) *Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*
- (3) *Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.*
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Tez Danışmanının **Doç. Dr. şükran Nazan KOşAR** danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığımı beyan ederim.

17/12/2021

Selin AKTİTİZ GÜNGÖR

TEŞEKKÜR

Tez kapağında tek bir öğrencinin ismi yazsa da, birçok teşekkür saklıdır bu çalışmanın tamamlanmasında;

Danışmanım olması hayatımdaki en büyük şanslarımdan olan, benim için bir danışmandan çok daha fazlası, her zaman insanlığını, eğitimciliğini rol model aldığım, çalışmamın her aşamasında destek olan canım hocam Doç. Dr. Ş. Nazan Koşar'a,

Beni her zaman sevgisiyle ve bilgisiyle destekleyen, geliştiren, benim için bir hocadan daha fazlası olan, daima örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl'e,

Çalışma sorusunun belirlenmesinden, verilerin toplanması ve kan örneklerinin analiz edilmesine kadar her aşamada katkısını sunan, beni her daim bilgilendiren sevgili hocam Dr. Muhammed M. Atakan'a,

Performans laboratuvarının sorumlusu değerli hocam Prof. Dr. Tahir Hazır'a,

Verilerin toplanması sırasında; kan örneklerinin analizinde desteğini esirgemeyen Arş. Gör. Berkay Özerkliğ'e, Arş. Gör. İbrahim Türkel'e; maksimal oksijen tüketimi testinde ihtiyaç duyduğum her an yardımına koşan Arş. Gör. Yunus Emre Ekinci'ye,

Lisansüstü eğitimim sırasında her daim desteklerini hissettiğim Dr. Yasemin Güzel ve Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Bulut hocalarıma, yüksek lisans eğitimimin ilk gününden beri beni geliştiren, destekleyen canım arkadaşlarım Dilara Kuru ve D. Canan Korur'a,

Bugün çalışmalarımızı yapabilmemize olanak veren bu laboratuvarları bir zamanlar nice emeklerle kuran tüm hocalarıma,

Her biri insanlığıyla, performanslarıyla çalışmama değer katan sevgili katılımcılarıma,

Ve bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip, beni her zaman sevgiyle destekleyen, cesaretlendiren hayattaki en değerlilerim, canım ailem Ayşe Düz ve Sadık Aktitiz'e,

Ve sabrıyla, sevgisiyle hep yanımda olan, bana inanan, bu süreçte yanımda olduğu için dünyanın en şanslı insanı olduğum biricik eşim Cem Güngör'e,

Son olarak uzun yüksek lisans eğitimini öğrenme tutkusuyla naçizane dolu geçirmeye çalışmış, bu süreçte büyüyen, başladığında henüz 22 yaşında bir kadın olan kendime,

Sonsuz teşekkür ederim. Sizler iyi ki varsınız. Yol, eşlik edenlerle güzelmiş. Sayenizde bu yolda başarıyla, keyifle yürümeye devam edebilmek dileğiyle...

ÖZET

Aktitiz Güngör, S. Günde Tek ya da Çift Yapılan Akut Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizin Plazma IL-6, BDNF ve Osteokalsin Seviyelerine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2021. Günde tek seans egzersize kıyasla çift seans egzersiz; performans ve sağlığın geliştirilmesine dair metabolik adaptasyonları daha fazla arttırabilmektedir. Enerji, karbonhidrat ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynayan interlökin-6 (IL-6), beyinden türevli nörotrofik faktör (BDNF) ve osteokalsin (OC)'nin akut egzersizle arttığı bilinmekle beraber günde çift seans yüksek şiddetli aralıklı egzersize yanıtları henüz bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, günde tek ya da çift seans yapılan akut yüksek şiddetli aralıklı egzersizin (YŞAE) plazma IL-6 ve ilişkili olduğu BDNF ve karboksillenmemiş osteokalsin (ucOC) yanıtlarına etkilerini karşılaştırmaktır. Çalışmaya düzenli antrenman yapan 20 erkek dayanıklılık (koşu, bisiklet ve triatlon) sporcusu katılmıştır. Katılımcılar randomize çapraz tasarımla en az 72 saat ara ile tek ve çift YŞAE uygulamasına katılmıştır. Çift YŞAE günü (YŞAE-Ç) 3 saat ara ile günde iki kez, tek YŞAE günü (YŞAE-T) ise günde bir kez YŞAE uygulanmıştır. Bisiklet ergometresinde maksimal oksijen tüketiminin %100'ü şiddetinde 10x1 dk (60 Watt'ta 75 sn aktif toparlanma periyodları ile) protokolü kullanılmıştır. YŞAE-T ve YŞAE-Ç'nin ikinci YŞAE uygulamasından hemen önce ve hemen sonra 10 ml venöz kan alınarak plazma IL-6, BDNF ve ucOC değerleri immünosorbent test (ELISA) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Verilerin istatistiksel analizinde Tekrarlayan Ölçümlerde İki Faktörlü Varyans Analizi kullanılmıştır. Akut YŞAE, IL-6, BDNF ve ucOC seviyelerini anlamlı düzeyde arttırmıştır ($p<0,001$). Ancak, YŞAE'nin günde tek ya da çift kez yapılması IL-6 (YŞAE-T: %31,04, YŞAE-Ç: %33,90; $p=0,642$) BDNF (YŞAE-T: 236,01, YŞAE-Ç: 216.68; $p=0,384$) ve ucOC (YŞAE-T: %51,02, YŞAE-Ç: %37,18; $p=0,439$) seviyelerini benzer düzeyde arttırmıştır. Sonuç olarak, günde çift seans YŞAE uygulaması, tek seans YŞAE uygulaması ile kıyaslandığında IL-6, BDNF ve ucOC yanıtları üzerinde benzer bir etki sağlamaktadır. Böylece çift YŞAE uygulaması, tek YŞAE uygulamasının IL-6, BDNF ve ucOC düzeylerine etkisinin tekrarlanmasını sağlayarak bu moleküllerdeki akut artışın sağladığı metabolik faydalardan gün içinde iki kez faydalanılmasına fırsat sunar.

Anahtar Kelimeler: Yüksek şiddetli aralıklı egzersiz, Çift seans egzersiz, IL-6, BDNF, Osteokalsin

ABSTRACT

Aktitiz Güngör, S. Plasma IL-6, Osteocalcin and BDNF Responses to Single vs Repeated Bouts of Acute High-Intensity Interval Exercise. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences MSc. Thesis in Sport Sciences and Technology, Ankara, 2021. Compared to a single session training twice exercise sessions performed a day results in greater metabolic adaptations that improve performance and health. Although it is known that interleukin-6 (IL-6), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and osteocalcin (OC), which play an important role in the regulation of energy, carbohydrate and fat metabolism as well as increase with acute exercise, their response to double-session high intensity interval exercise per day is not yet known. This study set out to assess the effects of acute high intensity interval exercise (HIIE) administered once or twice a day on plasma IL-6, BDNF and osteocalcin responses. Twenty male endurance (running, cycling and triathlon) athletes who regularly train at recreational level participated in this study. Volunteers participated in a single (HIIE-S) or double HIIE (HIIE-D) in a randomized crossover design. HIIE-D performed HIIE twice a day with an interval of 3 hours, and HIIE-S once a day. HIIE consisted of 10x1 min cycling at 100% maximal oxygen uptake, interspersed with 75 s of low-intensity cycling at 60 W. Ten ml of venous blood was drawn at rest and immediately following HIIE on day HIIE-s and the second HIIE on HIIE-D day. Plasma IL-6, BDNF and uncarboxylated osteocalcin (ucOC) levels were determined by immunosorbent test (ELISA) method. Two-way repeated measures ANOVA were used to analyse the data. Performing acute HIIE both once or twice a day resulted in significant increases in IL-6, BDNF and osteocalcin levels ($p < 0.001$). However, no significant difference was found between the effects of acute HIIEs performed once and twice a day; IL-6 (HIIE-S: 31.04% HIIE-D: 33.90%; $p = 0.642$) BDNF (HIIE-S: 236.01, % HIIE-D: 216.68; $p = 0.384$) and ucOC (HIIE-S: 51.02% HIIE-D: 37.18%; $p = 0.439$). As a result, performing twice a day HIIE provides similar effects on IL-6, BDNF and ucOC responses when compared to a single session HIIE. Thus, by repeating the effects of a single HIIE on IL-6, BDNF and ucOC levels twice a day HIIE provides the opportunity to benefit from the metabolic benefits of the acute increases in these molecules repeatedly in a day.

Keywords: High intensity interval training, Twice a day exercise, IL-6, BDNF, Osteocalcin

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1.Araştırmanın Amacı	4
1.2.Araştırmanın Problemleri	4
1.3.Araştırmanın Hipotezleri	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Egzersizin Önemi	6
2.2. Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersiz (YŞAE)	7
2.2.1. Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizle Oluşan Fizyolojik Adaptasyonlar	9
2.2.2. Günde Çift Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizin Fizyolojik Etki Mekanizması	16
2.3. Egzersize Bağlı Olarak Sentezlenen ve Dolaşıma Salınan Sitokinler	17
2.3.1. İnterlökin-6 (IL-6)	18
2.3.2. Beyinden Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF)	26
2.3.3. Osteokalsin	32
2.3.4. İnterlökin, BDNF ve Osteokalsin Bağlantısı	34
3. YÖNTEM	36
3.1. Katılımcılar	36
3.2.Genel Tasarım	37
3.3.Verilerin Toplanması	40
3.3.1. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyonu	40
3.3.2. Alıştırma Testleri	40
3.3.3. Maksimal Oksijen Tüketiminin (VO_{2maks}) Belirlenmesi	40

3.3.4. Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersiz (YŞAE)	41
3.3.5. Besin Tüketiminin Takibi	42
3.3.6. Algılanan Zorluk Derecesinin Ölçülmesi	42
3.3.7. Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Analizler	42
3.4.İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	52
5.1. Akut Tek ve Çift YŞAE Uygulamalarının IL-6 Düzeylerine Etkisi	52
5.2. Akut Tek ve Çift YŞAE Uygulamalarının BDNF Düzeylerine Etkisi	54
5.3. Akut Tek ve Çift YŞAE Uygulamalarının ucOC Düzeylerine Etkisi	55
5.4.Akut Tek ve Çift YŞAE Uygulamalarının IL-6, BDNF ve ucOC Düzeylerine Etkisi: Genel Değerlendirme	56
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	59
6.1. Sonuçlar	59
6.2. Öneriler	59
7. KAYNAKÇA	61
8. EKLER	
Ek-1: Etik Kurul Onayı	
Ek-2: Aydınlatılmış Onam Formu	
Ek-3: Demografik Bilgi ve Antrenman Geçmiş Formu	
Ek-4: Fiziksel Aktiviteye Hazır Olma Anketi	
Ek-5: Aşamalı Artan Egzersiz Testi Protokolü	
Ek-6: Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersiz Protokolü	
Ek-7: Besin Tüketim Kaydı Formu	
Ek-8: Algılanan Zorluk Derecesi (Borg) Skalası	
Ek-9: Plazma IL-6, ve BDNF ve Osteokalsin ELISA Sonuçları Örnek Görselleri	
Ek-10: Orjinallik Raporu	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMPK:	Adenozin Monofosfat ile Aktive Olan Protein Kinaz
BDNF:	Beyinden Türevli Nörotrofik Faktör
β-HAD:	Betahidroksiasil-KoenzimA Dehidrogenaz
cAMP:	Siklik Adenozin Monofosfat
CaMPK2:	Kalmodulin bağımlı protein kinaz II
CPT-1:	Karnitin Palmitol Transferaz
CREB:	Siklik Adenozin Monofosfata (Camp) Duyarlı Eleman Bağlayıcı Protein
DXA:	Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
EDTA:	Etilendiamin Tetraasetik Asit
ELISA:	Enzime Bağlı İmmüno Sorbent Test
FABP:	Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
FAT/CD36:	Yağ Asidi Translokaz
FFK:	Fosfofruktokinaz
GLP-1:	Glukagon Benzeri Peptid-1
H₂O₂:	Hidrojen Peroksit
IL-6:	İnterlökin-6
KAH:	Kalp Atım Hızı
KAH_{maks}:	Maksimal Kalp Atım Hızı
Kkal:	Kilokalori
KMY:	Kemik Mineral Yoğunluğu
MG:	Maksimal Güç
MİG:	Maksimal İş Gücü
mitoPS:	Mitokondriyal Protein Sentezi
mRNA:	Mesajcı Ribonükleik Asit
NFAT:	Aktive Edilmiş T Hücrelerinin Nükleer Faktörü
NMDA:	N-Metil-D-Aspartik Asit
PPAR:	Peroksizom Proliferasyonunu Aktive Edici Reseptör
PGC-1α:	Peroksizom Proliferasyonunu Aktive Edici Reseptör Kofaktör-1 alfa

ROS:	Reaktif Oksijen Türleri
SDH:	Süksinat Dehidrojenaz
SIT:	Sprint İnterval Antrenmanı
SYA:	Serbest Yağ Asitleri
T2D:	Tip 2 Diyabet
TFEB:	Transkripsiyon Faktörü
TNF-α:	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
ucOC:	Karboksillenmemiş Osteokalsin
VO_{2maks}:	Maksimal Oksijen Tüketimi
VYO:	Vücut Yağ Oranı
W:	Watt
YŞAE:	Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersiz
YŞAE-Ç:	Çift YŞAE
YŞAE-T:	Tek YŞAE
YVA:	Yağsız Vücut Ağırlığı
YYD:	Yağsız Yumuşak Doku

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Yüksek şiddetli aralıklı egzersiz ve orta şiddetli geleneksel egzersiz modellerinin şiddet ve hacim yönünden incelenmesi	8
2.2.	Egzersize bağlı meydana gelen hücresel değişimler	10
2.3.	Yüksek şiddetli egzersiz sonrası mitokondriyal protein sentezi ve gen ekspresyonunda gözlenen değişim	11
2.4.	Yüksek şiddetli egzersizin kardiyometabolik etkileri	12
2.5.	Kastan ve adipoz dokudan salınan IL-6'nın merkezi ve periferik organlar üzerinde insülin sekresyonuna etkisi	19
2.6.	Kastan salınan IL-6'nın glikoz ve yağ metabolizmasındaki etkisi	20
2.7.	Farklı tip akut egzersizlerde plazma IL-6 artışı	21
2.8.	YŞAE'in BDNF konsantrasyonunu üzerindeki etki mekanizması	27
2.9.	Osteokalsinin endokrin rolleri	33
2.10.	Kas kaynaklı IL-6'nın osteokalsin artışına etkisi	35
3.1.	Çalışmaya davet edilen ve çalışmayı tamamlayan katılımcı sayıları	37
3.2.	Araştırma tasarımı	39
4.1.	Akut tek ya da çift YŞAE'nin egzersiz ve dinlenme fazlarındaki maksimal ve minimal kalp atım hızları	47
4.2.	Akut YŞAE egzersizinin plazma IL-6 (A), BDNF (B) ve ucOC (C) değerleri üzerine bireysel ve ortalama etkisi	50
4.3.	Akut YŞAE egzersizinin plazma IL-6 (A), BDNF (B) ve ucOC (C) değerlerinde bireysel ve ortalama değişim yüzdeleri	51

TABLolar

Tablo		Sayfa
3.1.	Literatürdeki akut YŞAE sonrası IL-6 yanıtlarını inceleyen çalışmaların özet sunumu	24
3.2.	Literatürdeki akut YŞAE sonrası BDNF yanıtlarını inceleyen çalışmaların özet sunumu	31
4.1.	Katılımcıların (n=20) yaş ve antrenman düzeylerine ilişkin değişkenler	45
4.2.	Katılımcıların (n=20) antropometrik ve vücut kompozisyonu özellikleri	45
4.3.	Akut tek ya da çift YŞAE'den önceki son 24 saatlik besin tüketim kayıtlarının karşılaştırılması (n=20)	46
4.4.	Akut YŞAE egzersizinin plazma IL-6, BDNF ve ucOC değerleri üzerine etkisi	49

1. GİRİŞ

Egzersiz sağlığı çok yönlü olarak olumlu etkilediği; obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi çeşitli sağlık sorunlarının önlenmesinde koruyucu rol oynadığı bilinmektedir (1-4). Buna karşın, sağlık otoritelerinin önerdiği minimum egzersiz nerileri dahi insanlar tarafından yapılamamakta, fiziksel inaktivite küresel bir pandemi olarak tanımlanmaktadır (5). Fiziksel inaktivitenin temel nedenlerinden biri günümüzde insanların egzersize yeterli zaman ayıramaması olduğundan (6, 7), kısa süreli egzersizlerle ilgili araştırmalar son yıllarda hız kazanmıştır (8).

Kısa süreli egzersiz modellerinden biri olan yüksek şiddetli aralıklı egzersiz (YşAE), maksimale yakın şiddette (maksimal oksijen tüketimi (VO_{2maks}): $\geq\%90$ maksimal kalp atım hızının (KAH_{maks}) $\%85-95$ 'i) patlayıcı aktivitelerin tekrarlanmasıyla gerçekleştirilen ve her bir tekrar arasında düşük şiddetli aktivitelerden oluşan toparlanma periyotlarını içeren bir egzersiz modelidir (9-11). Aerobik antrenmanlarına kıyasla daha kısa sürede tamamlandığı halde benzer fizyolojik adaptasyonlar sağlayabilmesi YşAE'nin başlıca avantajıdır (12). Hem anaerobik kapasitenin geliştirilmesinde hem de mitokondriyal biyogenezi ve VO_{2maks} 'ı arttırarak aerobik kapasitenin geliştirilmesinde etkili bir yöntemdir (10, 13). Geleneksel, dayanıklılık antrenmanlarına benzer şekilde maksimal yağ oksidasyonunu arttıran (12) YşAE'nin bu etkisinin altında yatan başlıca adaptasyonlar, lipidlerin oksidasyonu ve taşınmasında rol oynayan mitokondriyal enzimlerin ve peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör- γ (PPAR γ) koaktivatör-1 α (PGC-1 α) aktivitesindeki artıştır (14). Nitekim, akut YşAE (10x1 dk, $\%95$ KAH_{maks}), dayanıklılık egzersizine kıyasla (30 dk, $\%55-60$ KAH_{maks}) mitokondriyal protein sentezini daha fazla arttırabilmektedir (15).

Egzersize bağlı fizyolojik adaptasyonların hızlandırılmasının bir başka yolu günde çift seans egzersiz yapılmasıdır. Nitekim günde çift seans egzersiz yapılması tek seans egzersize kıyasla yağ oksidasyonu ve mitokondriyal enzim aktivitesini daha fazla geliştirebilmektedir (16-18). Günde ift dayanıklılık antrenmanı yapılması, egzersize bağlı tükenme süresini (16) ve 60 dakikalık submaksimal egzersiz sırasında yağ oksidasyonunu (18) tek seans egzersiz grubuna kıyasla daha çok geliştirdiği

bilinmektedir. Günde çift sprint antrenmanının da dayanıklılık kapasitesinin bir göstergesi olan laktat eşiğini daha fazla arttırdığı bulunmuştur (19). Çift seans egzersiz uygulamaları mitokondriyal verimliliği geliştirmektedir (20). Bu gelişmenin, günde çift egzersiz yapılması durumunda ikinci seansa başlarken glikojen seviyelerinin tek egzersize göre daha düşük olması (18) ve düşük glikojen konsantrasyonunun sitrat sentaz aktivitesini geliştirmesi (16) ya da transkripsiyon faktörü EB (TFEB) ve aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörünü (NFAT) arttırması (21) ve PGC-1 α , PPAR- α ve PPAR- β/δ gen ekspresyonunu arttırmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (21, 22).

Egzersiz ile iskelet kaslarında meydana gelen bu fizyolojik süreçler sırasında; birçok organ da iskelet kası ile iş birliği yapar. Pankreas, adipoz doku, kemik ve beyin gibi birçok farklı organ ile iskelet kası arasında, kastan ve diğer organlardan salınan sitokinler aracılığıyla karşılıklı bir iletişim olduğu ortaya konmuştur (23, 24). Egzersize bağlı salınan bu sitokinlerin (egzerkin) glikoz alımının arttırılması, glikoz ve yağ metabolizmasının yanı sıra mitokondriyal biyogenezin geliştirilmesini sağlayarak performansın ve sağlığın iyileştirilmesinde önemli rol aldıkları düşünülmektedir (24-28). Bu bağlamda farklı dokulardan salınan birçok egzerkin bulunmaktadır. Bu moleküllerden interlökin 6 (IL-6), beyinden türevli nörotrofik faktör (BDNF) ve osteokalsin (OC) enerji metabolizmasında rol alan ve birbirleriyle ilişkili başlıca egzerkinlerdir.

IL-6, antiinflamatuvar özelliklerinin yanı sıra glikoz homeostazının ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan bir miyokindir (29). Sağlıklı bireylere IL-6 infüzyonu yapıldığında dinlenik yağ oksidasyonunun arttığı bulunmuştur (30). Nitekim egzersizin lipolizi arttırmasında da IL-6'nın rolü olabileceğini araştıran bir çalışmada (31), 12 hafta egzersiz yapan obez bireylerde IL-6 reseptörü bloke edildiğinde egzersizin viseral yağ oranını azaltan etkisinin ortadan kalktığı saptanmıştır. Bu bulgular, pek çok kronik rahatsızlıkla ilişkili olan viseral yağ oranında egzersiz yapılmasıyla sağlanan azalmada, IL-6'nın önemli rolü olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, akut egzersizle bazal plazma düzeyinin 100 katına kadar çıkabilen (32) IL-6'nın, plazmadaki konsantrasyonunun akut YŞAE egzersiziyle de arttığı saptanmıştır (33-38). Normal glikojen düzeyine kıyasla düşük glikojen düzeylerinde egzersiz yapılmasının kas içi IL-6 gen aktivasyonunu daha fazla arttırdığı

(39) saptanmış olmakla beraber glikojen depolarının azaldığı durumlarda, (örneğin günde çift seans yapılan egzersizlerde) IL-6 yanıtını inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır (40, 41). Bu çalışmalarda günde çift seans akut dayanıklılık egzersizinin, günde tek seans egzersize göre plazma IL-6 konsantrasyonunu benzer (41) ya da daha fazla (40) arttırdığı gösterilmiştir. Bu sebeple, çift YAŞE'nin plazma IL-6 seviyelerine etkisi henüz aydınlatılmamıştır.

Öte yandan IL-6'nın yanı sıra IL-6 ile ilişkili olan BDNF (42, 43) ve IL-6 ile çapraz etkileşimi olduğu saptanan OC (42, 44, 45) moleküllerinin de egzersiz sırasında yağ oksidasyonundaki rollerinden söz etmek mümkündür. BDNF, merkezi sinir sisteminde nöron üretimi, gelişimi ve korunmasının yanı sıra hafıza ve öğrenme süreçlerinde rol alan bir protein olarak tanınmıştır (46). Ancak, BDNF iskelet kasından da salınmakta olup glikoz ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde rol almaktadır (47). BDNF, adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) ve asetil coenzim A karboksilaz fosforilasyonunu artırarak yağ asidi oksidasyonunu geliştirmektedir (47). Akut ve kronik egzersizin dolaşımdaki BDNF seviyesini artırdığı (48), hatta YŞAE egzersizi sonrası orta şiddetli uzun süreli aerobik egzersize kıyasla BDNF seviyelerinin daha fazla arttığı bildirilmiştir (49). Ayrıca, akut YŞAE'nin BDNF konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiş (49-54) olmakla beraber çift YŞAE'nin etkileri incelenmemiştir. Çift YŞAE'nin, kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMPK2) uyarımını ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini daha fazla uyarabilme (55), IL-6 konsantrasyonlarını daha fazla artırabilme potansiyeli olması (39) sebebiyle BDNF düzeylerini de daha fazla uyarması beklenir. Enerji homeostazına ilişkin hipotalamik yollarda kritik rol oynamasının (56) yanı sıra glikoz metabolizması ve yağ oksidasyonu üzerindeki olumlu etkileri (47) sebebiyle metabolik verimliliği geliştirme potansiyeli olan BDNF'nin günde çift YŞAE'ye yanıtları merak konusudur.

OC ise osteblastlar tarafından salınan ve kemik yapımında görevli bir protein olarak bilinmektedir (57). Ancak, OC aynı zamanda enerji metabolizmasında da rol oynamaktadır (58, 59). OC'nin karboksillenmemiş aktif formu (ucOC) doğrudan pankreas üzerinde insülin duyarlılığını ve sekresyonunu arttırmakta (60) ve yağ hücrelerinde adiponektin ekspresyonunu uyarmakta (61), bu etkileriyle insülin direncini azaltabilmektedir (60, 61). Farklı popülasyonlarda akut egzersiz (62-66) ve

antrenmanın (67) dolaşımdaki ucOC seviyesini artırdığı bilinmektedir. Akut YŞAE'nin OC yanıtlarına etkisi sınırlı da olsa incelenmiş (64-66) olmakla beraber günde çift YŞAE'nin etkisi bilinmemektedir. OC, insülin sekresyonu ve duyarlılığını artırması sebebiyle obezite ve glukoz intoleransına karşı koruyucu etkisinin (60) yanı sıra iskelet kasında PGC-1 α ekspresyonu, mitokondriyal biyogenez ve glikoz alımının artırılmasındaki (58) önemli rolleri aracılığıyla sağlığın ve performansın gelişimine katkı sağlayabilir. Bu nedenle, yağ oksidasyonu ve mitokondriyal verimliliği daha fazla geliştirebilen günde çift YŞAE'nin OC yanıtını ne düzeyde etkilediği merak konusudur.

Özetle, metabolik adaptasyonu daha fazla geliştirdiği (16-18) bilinen günde çift seans YŞAE uygulaması, egzersizin yağ oksidasyonunu arttırıcı etkisinde rol alan IL-6 (31) konsantrasyonunu da daha fazla artırması beklenir (40). Bu durum, IL-6 ve enerji metabolizması ile ilişkili olan BDNF ve OC seviyelerinin de günde çift YŞAE egzersizine yanıt olarak artabileceğini düşündürmektedir. Glikoz ve yağ metabolizmasındaki önemli rolleri sebebiyle bu moleküllerin günde çift seans egzersize bağlı artışı uzun dönemde bu moleküllerin etkilerinden sağlanan faydanın artırılmasına ve düzenli çift antrenmanların etkisinin araştırılmasına katkı sağlayacaktır.

1.1.Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı, günde tek ve çift seans akut YŞAE uygulamalarının plazma IL-6, BDNF ve ucOC yanıtlarına etkilerini karşılaştırmaktır.

1.2.Araştırmanın Problemleri

1. Günde çift seans akut YŞAE uygulaması, tek seans YŞAE uygulamasına kıyasla egzersiz sonrası plazma IL-6 yanıtını daha fazla arttırır mı?
2. Günde çift seans akut YŞAE uygulaması, tek seans YŞAE uygulamasına kıyasla egzersiz sonrası plazma BDNF yanıtını daha fazla arttırır mı?
3. Günde çift seans akut YŞAE uygulaması, tek seans YŞAE uygulamasına kıyasla egzersiz sonrası plazma karboksillenmemiş OC yanıtını daha fazla arttırır mı?

1.3.Araştırmanın Hipotezleri

1. Günde çift akut YŞAE uygulaması, egzersiz sonrası plazma IL-6 seviyesini tek YŞAE uygulamasına kıyasla daha fazla artıracaktır.
2. Günde çift akut YŞAE uygulaması, egzersiz sonrası plazma BDNF seviyesini tek YŞAE uygulamasına kıyasla daha fazla artıracaktır.
3. Günde çift akut YŞAE uygulaması, egzersiz sonrası plazma ucOC seviyesini tek YŞAE uygulamasına kıyasla daha fazla artıracaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde egzersizin öneminden kısaca bahsedildikten sonra, günümüzde insanların zaman yetersizliği nedeniyle egzersize zaman ayıramamasına bir çözüm olması ve fizyolojik avantajlarından dolayı gün geçtikçe ön plana çıkan yüksek şiddetli aralıklı egzersiz tanımlanacak, bu modelin sağladığı fizyolojik adaptasyonlara ve günde çift kez uygulanmasının etkilerine değinilecektir. Daha sonra egzersizle sentezlenmesi ve salınımı artan moleküllerden IL-6, BDNF ve OC'nin fonksiyonları, akut egzersize ve akut YŞAE egzersizine yanıtları, incelenmiş ise günde çift seans akut egzersize yanıtları başlıklar altında ayrı ayrı ele alınacaktır.

2.1. Egzersizin Önemi

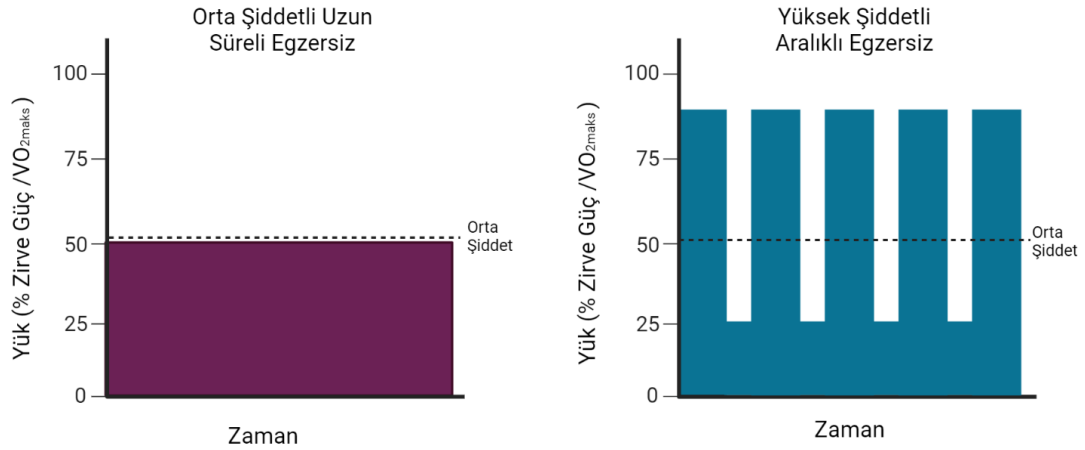
Egzersiz; fiziksel uygunluğu, fiziksel performansı veya sağlığı geliştirmek ya da korumak amacıyla gerçekleştirilen planlanmış, tekrarlanan fiziksel aktivite olarak tanımlanır (68). Egzersiz, fiziksel ve mental sağlığı geliştirmekte; obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hastalıkların önlenmesinde koruyucu rol oynamaktadır (1-4). Fiziksel inaktivite ise 30'dan fazla kronik hastalık riskinin artışında birincil sebep olmakta, bu nedenle hastalıkların önlenmesi ve sağlığın geliştirilmesi için düzenli egzersizin önemi uzman kuruluşlar tarafından vurgulanmaktadır. Bu kapsamda Dünya Sağlık Örgütü yetişkinler için haftada en az 150 dakika orta şiddetli ya da en az 75 dakika yüksek şiddetli aerobik egzersiz yapılmasını ve 2 gün ve üzeri kuvvet egzersizleri ile desteklenmesini önermektedir (69). Ancak fiziksel inaktivitenin araştırıldığı kapsamlı çalışmalar incelendiğinde fiziksel inaktivitenin bir pandemi haline geldiği; örneğin 122 ülkeden yetişkinlerin katıldığı bir araştırmada (5) yetişkinlerin %30'unun inaktif olduğu, Amerika ve Doğu Akdeniz ülkelerinde bu oranın %43'e yaklaştığı ifade edilmiştir. Minimum egzersiz önerilerinin dahi gerçekleştirilememesinin altında yatan sebepler incelendiğinde; günümüzde uzun çalışma saatleri nedeniyle egzersiz için yeterli zaman bulunamamasından kaynaklandığı saptanmıştır (6, 7). Bu durum kısa sürede tamamlanabilen ancak geleneksel egzersizlere benzer faydalar sağlayabilen egzersiz modellerinin daha fazla araştırılmasına ve giderek popülerleşmesine neden olmuştur (8). Kısa süreli egzersiz modellerinden YŞAE son yıllarda ön plana çıkmış; Dünya

Çapındaki Fitness Trendleri arasında 2014'ten önce ilk 20'de bulunmaz iken, 2014 itibariyle her yıl ilk 5'te yer almış, 2020'de ise 2. sıraya yükselmiştir (70).

2.2. Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersiz (YŞAE)

YŞAE, tekrarlı olarak yüksek şiddette kısa süreli egzersiz fazlarının arasında aktif (düşük şiddetli egzersiz yapılarak) veya dinlenerek geçirilen toparlanma fazlarını içeren bir egzersiz modelidir (71). YŞAE'nin şiddeti, KAH_{maks} 'ın %80'inden daha fazla (genellikle %85-90) (10) ya da VO_{2maks} 'ın %80'i ile %100'ü arasında (11) bir iş yüküne karşılık geldiğinden maksimale yakın şiddet olarak tanımlanır. Her bir egzersiz fazı, egzersiz şiddetine göre bir ila birkaç dakika arasında değişmektedir. YŞAE kendi içinde düşük ve yüksek hacimli YŞAE protokolleri olarak ayrılmakta olup; iki protokol de benzer şiddet, interval süresi (60-240 sn) ve yüksek şiddetli egzersiz/dinlenme oranına (1:1 ya da 1:2) sahiptir. Ancak düşük hacimli YŞAE protokollerinde egzersiz genellikle toplam 15 dakikanın altında tamamlanırken; yüksek hacimli YŞAE'de bu süre 15 dakikayı aşmaktadır. Zamandan verimlilik sağlaması, sağlığa ve performansa olumlu etkileri ile çeşitli YŞAE protokollerinden düşük hacimli YŞAE modelleri ön plana çıkmaktadır (72).

YŞAE'nin diğer antrenmanlardan ayrıldığı yönler incelendiğinde ise; egzersizin şiddeti, interval süresi, toplam süresi ve egzersiz/dinlenme fazlarının oranı yönünden farklılıklar görülür (Şekil 2.1) (10, 72): Örneğin, sprint interval antrenmanı (SIT), daha yüksek şiddetlerde (VO_{2zirve} 'ye karşılık gelen (maksimal) ya da VO_{2zirve} 'yi aşan (supramaksimal) bir şiddette, 8-30 saniyelik intervallerde, 1:1 ila 1:9 arasında değişen egzersiz/dinlenme oranlarında ve toplam 10 dakikanın altında bir zaman diliminde gerçekleştirilir (72). Orta şiddetli uzun süreli egzersizlerde (geleneksel dayanıklılık egzersizi) ise YŞAE'den daha düşük ve sabit şiddetteki bir egzersize (VO_{2maks} : %46-63) (73) daha uzun süre devam edilir ve dinlenme aralıkları bulunmaz (10).



Şekil 2.1. Yüksek şiddetli aralıklı egzersiz ve orta şiddetli geleneksel egzersiz modellerinin şiddet ve hacim yönünden incelenmesi. VO_{2maks}: Maksimal oksijen tüketimi.

YŞAE egzersizinin ortaya çıkışı incelendiğinde, ilk denemeler 1920'lere dayanmaktadır. Orta ve uzun mesafede en iyi atletlerden biri olan Paavo Nurmi'nin, antrenman programlarında 20x60 saniye YŞAE protokollerinden yararlandığı bilinmektedir (71, 74). Daha sonra 1950'lerde Reindell ve Roskam YŞAE'yi spesifik bir antrenman formatına getirmiş, Emil Zatopek ise YŞAE'in popülerleşmesine önemli katkı sağlamıştır (71, 74). Günümüze kadar yapılan çalışmalar ile YŞAE'nin fizyolojisi daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır; özellikle son 20 yıldaki çalışmalarla, koşu ya da bisiklet ergometresinde yapılan YŞAE egzersizlerinin sporcularda performans gelişimi için en iyi yöntemlerden biri olduğu anlaşılmıştır (71).

Performans gelişiminin egzersize bağlı kas içi mitokondri içeriği ve kapiller yoğunluk gibi periferik adaptasyonlar (75) ile KAH_{maks}, maksimal kardiyak çıktı ve kan hacmi gibi merkezi faktörlerin (76) gelişmesiyle sağlandığı bilinmektedir. Ancak bu faktörler egzersizin hacmi, şiddeti, süresi ve sıklığından etkilenmektedir ve YŞAE protokolü bu değişkenlerden egzersiz şiddeti ve süresinde farklılıklar yaratarak fizyolojik adaptasyonu artırmayı hedeflemektedir. Bu doğrultuda YŞAE'nin mitokondriyal ve kardiyovasküler adaptasyonları nasıl geliştirdiği, glikoz ve yağ metabolizması üzerindeki etkileri aşağıda detaylandırılmıştır.

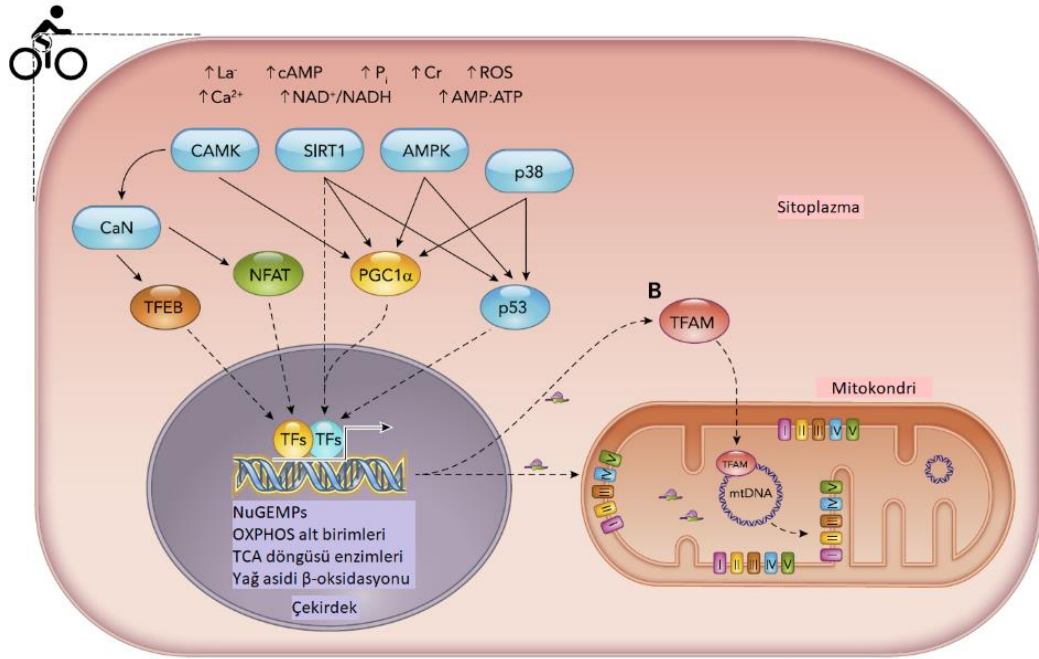
2.2.1. Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizle Oluşan Fizyolojik

Adaptasyonlar

Mitokondriyal Adaptasyonlar

Mitokondri oksidatif fosforilasyon yoluyla hücrenin enerji üretimini sağlayan çift membranlı bir organeldir. Kendi genetik materyalini içeren mitokondri, 13'ü elektron transfer zincirinde yer alan esansiyel polipeptidler olmak üzere 37 proteinden oluşan bir mitokondriyal DNA'ya sahiptir (77). Hücrede besin ögesinden enerji elde edilmesi, homeostazın sağlanması ve metabolik atıkların uzaklaştırılması gibi metabolizma üzerinde çeşitli temel rolleri bulunmaktadır (78). Ancak, mitokondri fonksiyonları bu kadarla sınırlı olmayıp hücre sınırlarının ötesine uzanır; hücreler ve dokular arasındaki iletişimi düzenleyerek organizmanın fizyolojisini etkiler (79). Nitekim mitokondriyal oksidatif kapasite; VO_{2maks} (80), maksimal güç çıktısı ve süre denemeli performans ile (81) ilişkili olduğundan, mitokondri dayanıklılık performansı için oldukça önemlidir.

Tek bir yüksek şiddetli egzersiz seansı, hücrede birçok metabolitin konsantrasyonunu yükseltir ve farklı sinyal yollarını başlatarak mitokondriyal biyogenez, yağ asidi oksidasyonu, krebs döngüsü ve oksidatif fosforilasyonu uyarır. Bu durum gen ekspresyonunu düzenlemek için çekirdeğin içine doğru yer değiştiren transkripsiyon faktörleri tarafından kolaylaştırılır. Mitokondriyal transkripsiyon faktörleri ve çekirdek içinde kodlanan diğer proteinler, mitokondriyal gen ekspresyonunu etkiler veya mitokondriye dahil olur (Şekil 2.2.) (77)

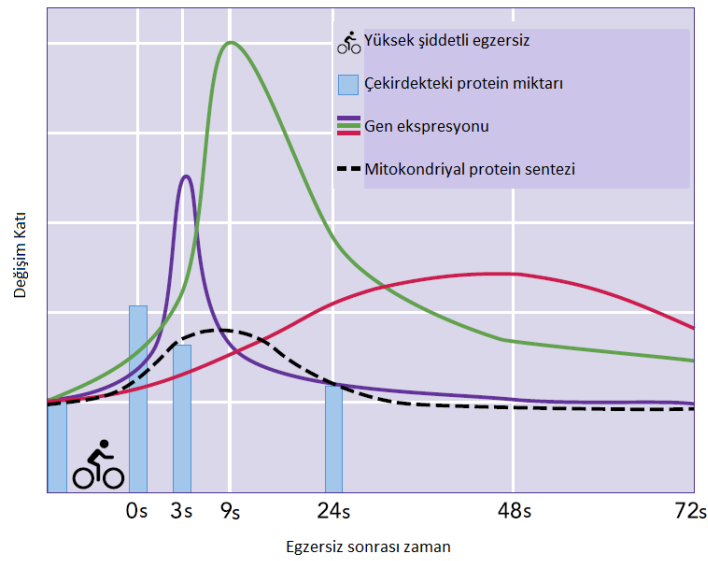


Şekil 2.2. Egzersize bağlı hücresel değişimler (77).

Mitokondriyal biyogenezin ana regülatörü olan peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör- γ (PPAR γ) koaktivatör-1 α (PGC-1 α)'nın hücresel lokalizasyonunda ve mesajcı ribonükleik asitte (mRNA) egzersize bağlı değişimler gözlemlendiği bilinmektedir (Şekil 2.2.) (82). Yüksek şiddetli egzersizi takiben çekirdekteki proteinlerin miktarı, mitokondriyal proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonu, mitokondriyal protein sentezi (mitoPS) artmaktadır (Şekil 2.3.) (77). Nitekim yüksek şiddetli egzersizlerin interval olarak gerçekleştirilmesi de çekirdekte PGC-1 α seviyelerinde artış sağlamaktadır (83). İnterval egzersiz, geleneksel orta şiddetli egzersizlerde nispeten sabit kalan, değişmeyen ATP gereksiniminden farklı olarak, tekrarlanan egzersiz ve dinlenme fazları sebebiyle ATP ihtiyacının da tekrarlı olarak artmasına ve azalmasına yol açar. ATP gereksinimindeki bu değişimlerin tekrarlanmasının PGC-1 α 'nın artışını sağlayan sinyal yollarını daha fazla aktifleştirdiği düşünülmektedir (84).

Bu bilgilerden hareketle YŞAE sonrası meydana gelen mitokondriyal değişimler literatürde incelenmektedir. Örneğin mitoPS belirlenmesi ile egzersize bağlı mitokondriyal biyogenezi inceleyen bir çalışmada (15) YŞAE'den sonra (10x1 dk %95 KAH_{maks}), dayanıklılık egzersizine (30 dk %55-60 KAH_{maks}) kıyasla 1,5 kat daha fazla mitoPS artışı gözlenmiştir. Gibala ve ekibinin yaptığı bir çalışmada (83) da

2 hafta süresince yapılan 6 YŞAE sonrası sitrat sentaz aktivitesi, toplam SIRT1 içeriği ve çekirdek PGC-1 α düzeylerinde artış saptanmış, bu bulguların YŞAE'nin iskelet kasında mitokondriyal adaptasyon sağlamasına aracılık edebileceği ifade edilmiştir. Bir başka çalışmada (85) ise yüksek şiddetli egzersize yanıt olarak PGC-1 α 'daki artışların, egzersiz şiddeti korunduğunda dahi sonraki her seansta azaldığı; ilk YŞAE seansından sonraki PGC-1 α değişiminin, 3., 5. ve 7. YŞAE seansına doğru daha az gözlemlendiği bulunmuştur.



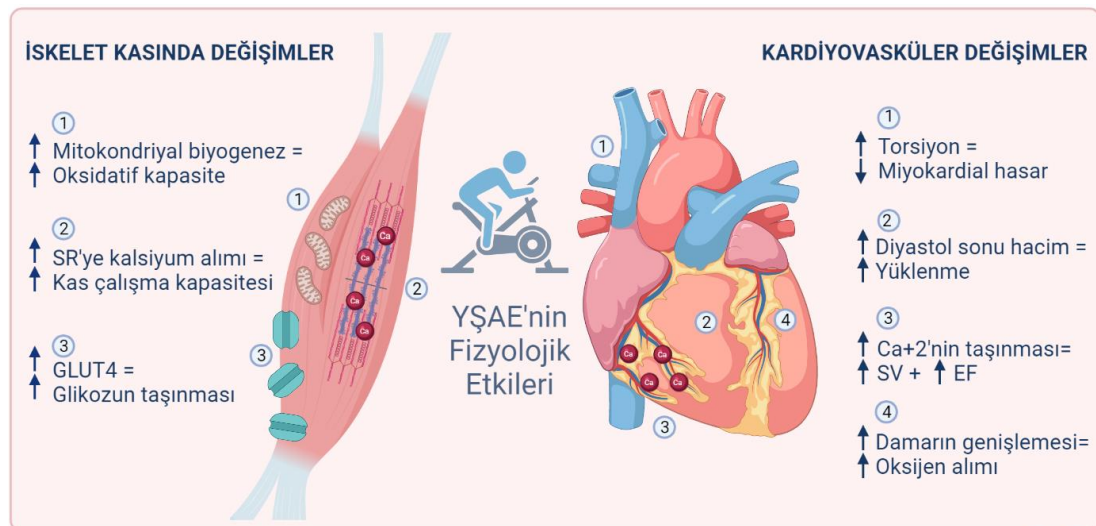
Şekil 2.3. Yüksek şiddetli egzersiz sonrası mitokondriyal protein sentezi ve gen ekspresyonunda gözlenen değişim (77).

YŞAE ve submaksimal egzersizin süksinat dehidrojenaz (SDH) ve fosfofruktokinaz (FFK) aktivitelerine etkilerini kıyaslayan bir çalışmada (86); 8 hafta boyunca 5x4 dk VO_{2maks} 'ın %100'ü şiddetinde ya da 27 dakika VO_{2maks} 'ın %79'u şiddetinde yapılan antrenmanlardan önce ve sonra kas biyopsisi alınmıştır. Çalışma bulgularında SDH artarken, FFK değişmemiştir. Ancak submaksimal antrenmanlar sonrası tip 1 kas liflerinde SDH %32 artarken, YŞAE sonrası sadece tip 2 kas liflerinde SDH'da %49'luk bir artış meydana gelmiştir. Bu çalışmanın bulguları yorumlandığında; submaksimal egzersizlerin daha düşük şiddetli olması sebebiyle tip 1 kas liflerinin aktivasyonu ile gerçekleşirken; interval antrenmanda yüksek egzersiz şiddeti sebebiyle tip 2 kas liflerinin aktive olduğu ve bu nedenle aktif kas liflerinde SDH artışının gözlemlendiği ifade edilebilir. Nitekim araştırmacılar da çalışma sonunda iki kas lif tipinin de oksidatif adaptasyondaki önemini vurgulamıştır (86).

YŞAE'nin mitokondriyal adaptasyonu daha fazla arttırdığı düşünülse de uzun dönemde mitokondriyal adaptasyonu en iyi geliştiren tek bir egzersiz türüne odaklanmak yerine (YŞAE, SIT, dayanıklılık antrenmanı gibi), farklı antrenman türlerinden birlikte yararlanılması gerektiği de belirtilmektedir (77). Ek olarak günde çift egzersiz yapmak ve ardışık günlerde egzersiz yapmanın mitokondriyal açıdan antrenmana adaptasyonu daha fazla uyardığı düşünülmektedir (16, 18). Günde çift egzersizin fizyolojik etkilerine ilerleyen bölümlerde yer verilmiştir.

Kardiyovasküler Adaptasyonlar

Egzersizin mitokondriyal adaptasyonların yanı sıra kardiyovasküler gelişimler de sağladığı bilinmektedir. Düzenli egzersiz ile dinlenme kalp atım hızının azalması, strok volüm, hemoglobin konsantrasyonu ve aerobik enzim kapasitesinin gelişmesi sonucu dayanıklılığın temel kriteri olan VO_{2maks} artar (87). YŞAE de kardiyovasküler sistemde bir dizi değişime yol açar: YŞAE miyokardiyal hasarı azaltırken aynı zamanda, diyastol sonu hacmin artmasına bağlı olarak daha fazla yüklenme sağlar. Bu durum, strok volümü ve ejeksiyon fraksiyonunu artırarak dokulara daha fazla oksijen ve kalsiyum iyonu taşınmasına katkı sağlar. Damarlarda kan akışının artmasına bağlı olarak kalbe ve dokulara daha fazla oksijen sağlanır. YŞAE ile meydana gelen tüm bu değişimler kardiyovasküler kapasiteyi geliştirir (Şekil 2.4.) (88).



Cassidy ve arkadaşlarının çalışmasından (88) uyarlanmıştır.

Şekil 2.4. Yüksek şiddetli aralıklı egzersizin kardiyometabolik etkileri

Nitekim YŞAE programlarının, VO_{2maks} ve kardiyak fonksiyonun geliştirilmesinde orta şiddetli uzun süreli egzersiz programlarına kıyasla benzer (89) ya da daha fazla etkili (90) olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Örneğin 1973 yılında yayınlanan (89) ve iki ay süresince YŞAE, SIT ve kuvvet egzersizinin kardiyovasküler belirteçler ve VO_{2maks} 'a etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada, tüm egzersiz gruplarında VO_{2maks} 'ta yaklaşık %20'lik bir artış ve submaksimal egzersiz sırasında daha düşük kalp atımı görülmüştür. Öte taraftan, 8 hafta boyunca haftada 3 gün %90-95 KAH_{maks} 'da 4x4 interval koşunun (YŞAE), gerçekleştirilen toplam iş miktarı aynı olan ancak laktat eşliğinde (KAH_{maks} : %85) ya da uzun süreli egzersize (KAH_{maks} : %70) kıyasla VO_{2maks} ve strok volümü daha fazla geliştirdiği saptanmıştır (90).

Diğer yandan yüksek şiddetli egzersizlerin tekrar sayılarının kardiyovasküler belirteçlere etkisi de incelenmiştir. Örneğin sağlıklı fazla kilolu erkeklere 10 hafta KAH_{maks} 'ın %90'ında YŞAE'nin bir ya da dört tekrarlı yapılmasının VO_{2maks} 'a ve kardiyovasküler belirteçlere etkileri karşılaştırılmıştır (91). Antrenman sonunda VO_{2maks} 'da %10 ve %13 artış sağlanmıştır. Her iki egzersiz sonrasında da kan basıncında ve kolesterolde düşüş gözlemlenmiştir. Yüksek şiddetli egzersizlerin tekrar sayısından bağımsız olarak kardiyovasküler sağlığı geliştirdiği ifade edilmiştir (91).

Glikoz Metabolizmasına İlişkin Adaptasyonlar

Egzersiz iskelet kasının glikoz alımında önemli bir uyarandır. Sağlıklı bireylerde kandan glikoz alımı egzersiz için gereken enerjinin %15-40'ını sağlar. Hafif bir egzersiz sonrası iskelet kaslarının kandan glikoz alımı 7 kat artabilirken, orta-yüksek şiddetli egzersizlerde bu artış 10 ila 20 kata kadar çıkabilir (92). Egzersiz ile iskelet kasları tarafından glikoz alımındaki bu artış; glikoz iletimi, membranlarda glikoz taşınımı ve glikoliz yoluyla hücre içi substrat akışındaki artıştan kaynaklanır (93). Egzersiz sırasında kaslar tarafından glikoz alımı, insülin sinyal yollarından bağımsız olarak gerçekleşir (94, 95). Bu nedenle egzersiz özellikle obezite ve tip 2 diyabet olmak üzere insülin direncinin olduğu durumlarda hiperglisemiye azaltmak için farmakolojik olmayan etkili bir yöntemdir (95). Glikozun, egzersiz sırasında ve sonrasında yaklaşık 60 dk boyunca insülininden bağımsız olarak uzaklaştırıldığı, insüline bağlı uzaklaştırılmasının ise egzersizden sonraki birkaç saat ile birkaç gün arasında arttığı bilinmektedir (96, 97). Bu etkiler kasılan kasta meydana geldiğinden;

yüksek şiddetli egzersizlerde daha fazla kas lifinin çalışmasından kaynaklı glikoz metabolizması daha fazla düzenlenebilmektedir (98). Bu nedenle YŞAE'nin diğer egzersiz modellerine göre mitokondriyal ve kardiyovasküler adaptasyonu artırmasının yanı sıra glikoz metabolizmasının geliştirilmesinde de daha etkili olduğu düşünülmektedir. Nitekim aç ve tok koşullarda akut YŞAE ve dayanıklılık egzersizi karşılaştırıldığında YŞAE'nin tip 2 diyabetli (T2D) hastalarda gece ve açlık glikozunu azalttığı, özellikle aç koşulda yapılan YŞAE'nin gliseminin kontrol altına alınmasında daha etkili olduğu görülmüştür (99). Meta analiz sonuçlarına göre de YŞAE, uzun süreli egzersiz ve kontrol gruplarına kıyasla insülin direncinde daha fazla azalma sağlayabilmektedir (100).

YŞAE'nin glikoz metabolizmasındaki rolünün altında yatan fizyolojik mekanizma; egzersizin glikoz taşıyıcı protein 4 (GLUT4) düzeyini arttırarak (101) ve oksidatif kapasiteyi geliştirerek periferik insülin duyarlılığını artırmasıdır (102). Nitekim iki haftalık düşük hacimli YŞAE antrenmanı T2D'li bireylerde GLUT4 protein içeriğini yaklaşık %369 oranında arttırmıştır (103). Akut bir YŞAE (10 x 1 dk $VO_{2maks.}:\%90$) dahi, T2D'li bireylerde hiperglisemiye yaklaşık 10 mmol/L'ye kadar azaltmakta, glisemik kontrolü geliştirmektedir (104). Özetle, YŞAE kısa sürede glikoz kontrolünü artırarak diyabet hastalarında dahi metabolik sağlığın geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (103).

Yağ Metabolizmasına İlişkin Adaptasyonlar

Karbonhidrat ve yağlar, egzersiz sırasında kas kasılması için gereken enerjinin üretiminde mitokondri tarafından oksijenli solunum sırasında kullanılan substratlardır. Aşamalı bir egzersiz sırasında düşük şiddetlerde ($VO_{2maks.} < \%45$) yağ oksidasyonu artar ve bireysel maksimal yağ oksidasyonuna denk gelen şiddette zirve yapar; daha sonra egzersiz şiddeti arttıkça ($VO_{2maks.} > \%75$) yağ oksidasyonu azalırken karbonhidrat oksidasyonu baskın enerji kaynağı haline gelir (105). Yüksek şiddetli ve kısa süreli bir egzersiz olması sebebiyle YŞAE sırasında baskın enerji kaynağı karbonhidratlar olmasına rağmen, YŞAE vücut yağ kütlelerinin azaltılmasında da oldukça etkili bir yöntemdir (106, 107). YŞAE'de kaybedilen yağ miktarının, egzersiz süresi ve şiddetine göre ihtiyaç duyulan yağ kullanımına kıyasla daha fazla olması, YŞAE ve yağ oksidasyonu arasındaki ilişki hakkında merak uyandırmaktadır (107).

YŞAE'nin egzersiz sırasındaki yağ oksidasyonuna etkisini değerlendiren 2018 yılındaki bir derlemede (14), literatürdeki 16 araştırmanın 10'unun sonuçlarında YŞAE'nin yağ oksidasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Örneğin 1985 yılında 10x4 dk %90 VO_{2zirve} egzersiz ve 2 dk dinlenme periyotlarından oluşan YŞAE modelinin 7 seans uygulanmasıyla 60 dk %60 VO_{2zirve} egzersizi sırasında yağ oksidasyonu %36 artmıştır (108). Obez bireylerde yapılan çalışmalar da (109, 110) farklı interval antrenmanlarının submaksimal egzersizler sırasında yağ oksidasyonunda artış sağladığını ortaya koymuştur. Ayrıca literatürde sadece 6-7 seans YŞAE uygulamaları sonucu egzersiz sırasındaki yağ oksidasyonunda artış gözlemleyen çalışmalar (108, 111, 112) olduğundan YŞAE antrenmanlarıyla hızlı bir adaptasyon meydana geldiği söylenebilir.

Yağ oksidasyonunda YŞAE'ye bağlı yanıtların altında yatan fizyolojik mekanizmalar incelendiğinde, sadece 6-7 seans YŞAE sonrası yağ oksidasyonu kapasitesindeki artışın mitokondriyal içeriğin artmasından kaynaklandığı bulunmuştur (10). Egzersiz sırasında yağ oksidasyonun artmasını sağlayan mekanizma şu şekilde özetlenebilir: Adipoz dokuda lipoliz ve serbest yağ asitlerinin (SYA) kasa geçişi artmakta; SYA'ların kas membranındaki geçişinde yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) ve yağ asidi translokaz (FAT/CD36) rol almakta, kas trigliseritleri lipazı ve SYA'ların mitokondriyal membrandan geçişinde aracı karnitin palmitol transferaz (CPT-1) aktive olmaktadır. Mitokondriye ulaşan SYA'lar betahidroksiasil-koenzim A dehidrogenaz (β -HAD), sitrat sentaz, sitokrom c oksidaz ve PCG1- α ekspresyonu aracılığıyla krebs ve elektron transfer zincirinde kullanılarak YŞAE'ye bağlı yağ oksidasyonu artışı görülmektedir (113). Nitekim YŞAE antrenmanları sonrasında da mitokondriyal içerikte yağ oksidasyonunda görev alan β -HAD, sitrat sentaz (108, 114, 115), sitokrom c oksidaz (115) fosfofruktokinaz (114), FABP (108, 115) ve FAT/CD36'da (115) artış saptanmıştır.

Özetle; submaksimal egzersiz sırasında yağ oksidasyonunu değerlendiren (108-112) ve yağ oksidasyonundaki artışı destekleyen mitokondriyal içeriği inceleyen (108, 114, 115) birçok çalışmayla YŞAE antrenmanlarının egzersiz sırasındaki yağ oksidasyonunu kısa sürede geliştirilebildiği ortaya konmuştur.

2.2.2. Günde Çift Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizin Fizyolojik Etki

Mekanizması

Yüksek şiddetli aralıklı egzersizin, mitokondriyal ve kardiyovasküler adaptasyonları geliştirdiği, glikoz toleransını ve yağ oksidasyonunu artırdığı bilinmektedir. YŞAE'nin sağladığı bu fizyolojik yararlarını artırılması ve daha kısa sürede gerçekleştirilmesi amacıyla günde çift egzersiz modelleri de literatürde araştırılmaktadır. Günde çift seans egzersiz yapıldığında, günün ilk egzersizi kas glikojen depolarında azalmaya neden olduğundan ikinci egzersize daha düşük glikojen depoları ve daha yüksek stres seviyesi ile başlanır (18) ve bu durum sitrat sentaz aktivitesinin artmasını (16) ve PGC-1 α gen ekspresyonunun daha fazla uyarılmasını sağlar (21, 22). Gün içinde tekrarlanan iki egzersiz arasındaki dinlenme süresinin kısa tutulması da (örneğin 2-3 saat) yeterli toparlanma sağlanamadığından çift egzersizin fizyolojik yararlarını artırır (40). Bu potansiyel fizyolojik yararlar şunlardır: Glikojen depolarının azalmasına bağlı daha çok artış gösteren PGC-1 α ekspresyonu sebebiyle mitokondriyal biyogenez ve yağ oksidasyonunda artış (16-18), VO_{2maks} (112) ve dayanıklılık performansının gelişmesi (16, 112).

Nitekim günde çift YŞAE'nin etkilerinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar incelendiğinde; iki egzersiz arası 15 saat ile günde bir kez ya da 2 saat ara ile günde iki kez egzersiz yapıldığı her iki durumda da glikojen depolarında azalma görülmesine rağmen; günde çift egzersizde mRNA ekspresyonunu sağlayan NFAT, TFEB, PGC-1 α , PPAR ve protein p53 moleküllerinde daha fazla artış saptanmıştır (21). Altı seans YŞAE'nin 5 gün içinde günde çift seans yapılmasının, 2 hafta boyunca günde tek seans yapılmasıyla benzer şekilde VO_{2maks}, dayanıklılık kapasitesi ve submaksimal egzersizdeki yağ oksidasyonunu geliştirdiği saptanmış; günde çift egzersiz, YŞAE'nin fizyolojik avantajlarını daha kısa sürede ortaya çıkarmıştır (112). Dört haftalık günde tek ya da çift SIT antrenmanından sonra sadece günde çift egzersiz yapan grubun laktat eşiğinin arttığı saptanmıştır (19).

Günde çift egzersiz ile tek egzersizin kıyaslandığı bir başka çalışmada da (18) üç hafta boyunca aerobik egzersize ve ardından iki saat sonra YŞAE uygulamasına katılan bir grup ile aerobik egzersiz ve YŞAE uygulaması arasında bir gün ara verilen bir grup karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda yalnızca günde çift egzersiz grubunun

sitrat sentaz maksimal aktivitesi, beta-hidroksiasil-CoA-dehidrogenaz ve sitokrom c oksidaz subunit 4 protein seviyeleri artmış ve antrenmanlardan 48 saat sonra yapılan 60 dk sabit bisiklet egzersizinde yağ oksidasyonu oranı artmıştır. Araştırmacılar günde 2 saat ara ile çift egzersiz yapılmasının oluşturduğu adaptasyonlara kıyasla egzersizin bir gün ara ile yapılmasının daha düşük adaptasyonlara yol açtığı sonucuna varmıştır (18). Bir başka çalışmada (116) iki hafta boyunca günde çift YŞAE antrenmanları (5x4 dk, %60 zirve güç) sırasında iki egzersiz arasında karbonhidrat tüketilmesi (195 g CHO) ve tüketilmemesinin (17 g CHO) etkileri karşılaştırılmıştır. Antrenmanlar sonunda karbonhidrat depoları yenilenmeyen grupta süre denemeli (*time trial*) egzersiz performansı daha fazla gelişse de çift egzersiz yapan her iki grupta da benzer sitrat sentaz maksimal aktivitesi, sitrat sentaz protein içeriği ve sitokrom c oksidaz subunit 4 protein içeriği artışı görülmüştür.

Tüm bu bulgular, günde çift YŞAE'nin mitokondriyal biyogenezi (18, 21) ve dayanıklılık kapasitesini (19, 112, 116) daha fazla geliştirdiğini ortaya koymaktadır. Çift egzersizin mekanizması tam açıklanamamakla birlikte düşük glikojen içeriğinden kaynaklanabileceği gibi (18), düşük glikojen içeriğine bağlı daha yüksek katekolamin düzeylerinden de kaynaklanabileceği düşünülmektedir (16). Bu iki hipotez birlikte ele alındığında, düşük kas-glikojen içeriğinde gerçekleştirilen günde çift egzersiz, özellikle antrene olmayan bireyler için antrenmana adaptasyonun artırılması ve performansın korunmasında zaman açısından verimli bir yöntem gibi görünmektedir (74). Günde çift YŞAE'nin mitokondriyal yanıtlara ve egzersiz kapasitesine olan etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmasına karşın glikoz ve yağ metabolizmasında rol alan egzersiz bağımlı moleküllere etkisi daha az araştırılmıştır.

2.3. Egzersize Bağlı Olarak Sentezlenen ve Dolaşıma Salınan Sitokinler

Egzersiz sırasında iskelet kaslarının temel rol oynadığı bilinmekle beraber, egzersize bağlı fizyolojik ihtiyaçların karşılanmasında birçok organ birlikte görev almaktadır. Diğer yandan iskelet kaslarının hareket ve kuvvet üretiminin yanı sıra birçok protein ve enzimi sentezleyerek dolaşıma serbest bırakarak bir endokrin organ gibi işlev gördüğü bilinmektedir (23). İskelet kasının otokrin, parakrin ve endokrin etkileri sayesinde pankreas, adipoz doku, kemik ve beyin gibi birçok farklı organ ile

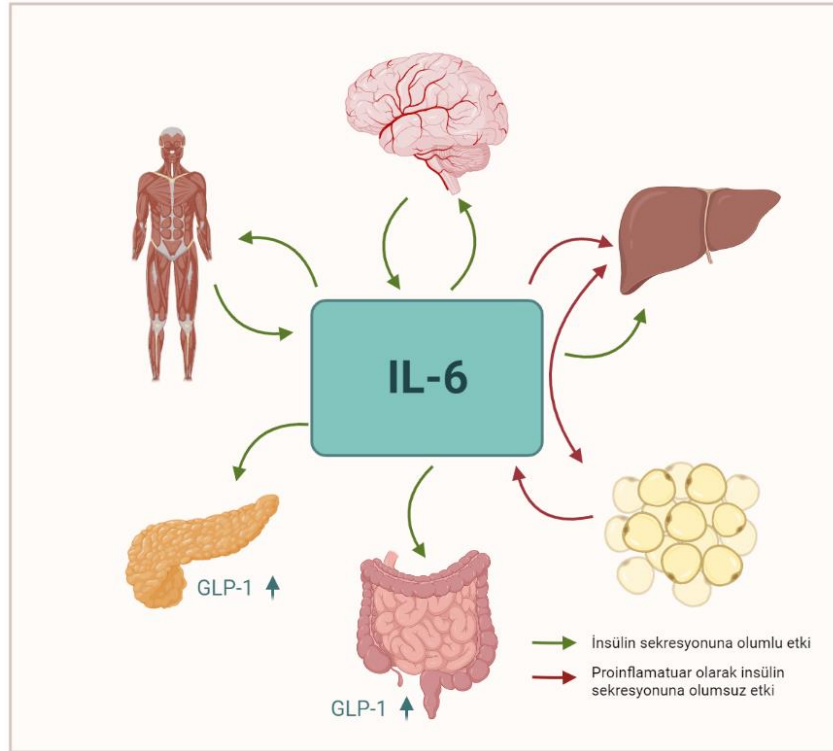
iskelet kası arasında, kastan ve diğer organlardan salınan moleküller aracılığıyla karşılıklı bir iletişim olduğu ortaya konmuştur (23, 24).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, egzersiz sırasında iskelet kasları ve diğer organlardan dolaşıma salınan ve egzersize bağlı olarak sentezlendiği için “egzerkin” olarak da anılan moleküllerin egzersiz kapasitesi ve sağlık üzerine olumlu etkileri üzerine odaklanmıştır (24-27). Egzerkinlerin, AMPK sinyal yolağı gibi mekanizmalar aracılığıyla, glikoz alımının artırılması, glikoz ve yağ metabolizmasının yanı sıra mitokondriyal biyogenezin geliştirilmesini sağlayarak performansın artırılmasında önemli rol aldıkları düşünülmektedir (28). Bu bağlamda birçok egzerkin olmakla birlikte bu çalışma kapsamında; glikoz ve yağ metabolizmasında önemli rol oynayan moleküllerden; hem bir miyokin (iskelet kasından salınan) hem de adipokin (adipoz dokudan salınan) olan IL-6 (29, 117), IL-6 ile ilişkili moleküllerden bir miyokin ve nörotrofin (nöron gelişimini sağlayan proteinler) olarak bilinen BDNF (46, 47, 118) ve kemikten salınan bir protein (osteokin) olan ucOC (59, 119, 120) incelenecektir. Bu moleküllerin tanımlanması, etki mekanizmaları, genel olarak egzersize ve spesifik olarak YŞAE’ye yanıtları alt başlıklar halinde aşağıda detaylandırılmıştır.

2.3.1. İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6, ilk kez 1986 yılında, immünoglobulin salgılayan plazma hücrelerinde B lenfositlerin farklılaşmasında kolaylık sağlayan bir sitokin olarak tanımlanmıştır (121, 122). Sitokinlerin granülosit koloni uyarıcı faktör benzeri protein ailesine aittir ve genellikle pro-inflamatuar bir sitokin olarak tanınır (29). Obezite ve T2D sırasında adipoz doku ve proinflamatuar makrofajlar tarafından üretilen yüksek IL-6 miktarı, hepatik insülin direncine aracılık etmektedir (Şekil 2.1) (117). Ancak son 10 yılda egzersiz sırasında kasılan iskelet kasının da IL-6 ürettiği keşfedilmiş ve kastan salınan IL-6’nın antiinflamatuar özelliğe sahip olduğu, glikoz ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (29, 117). IL-6 infüzyonunun insülin sinyallerini etkileyerek karaciğerden glikoz çıkışını arttırabildiği ve hepatik glikojen içeriğini azaltabildiği; bu sayede egzersiz sırasında kan glikozunun homeostazına katkıda bulunarak, kas için substrat sağlanmasına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (123). IL-6 miyokini, merkezi ve periferik organlarda insülin duyarlılığını artırarak metabolizma üzerinde faydalı etkilere sahiptir. Egzersize bağlı IL-6, pankreasın alfa

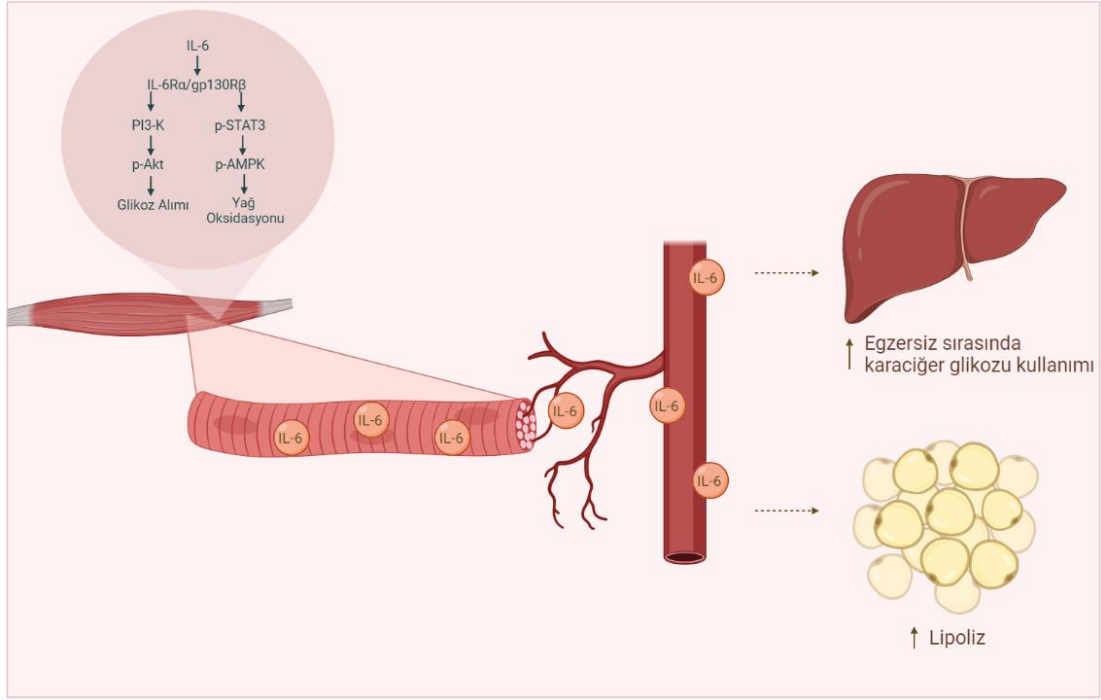
hücrelerinde ve bağırsakta L hücrelerinde glukagon benzeri peptid-1'in (GLP-1) aktivasyonunu sağlar. GLP-1, insülin salgılanmasını indükleyen bir hormon olduğundan IL-6 aracılığıyla insülin sekresyonu artar (117, 124) (Şekil 2.5).



Pal ve arkadaşlarının çalışmasından (117) uyarlanmıştır.

Şekil 2.5. Kasta ve adipoz dokudan salınan IL-6'nın merkezi ve periferik organlar üzerinde insülin sekresyonuna etkisi

IL-6'nın insülin sekresyonuna pozitif etkilerinin yanı sıra lipolizi arttırıcı etkisi üstünde de durulmaktadır. Sağlıklı (30, 125) ve T2D'li bireylere (125) IL-6 infüzyonu yapıldığında yağ oksidasyonunun uyarıldığı bulunmuştur. Egzersizin lipolizi arttırmasında da IL-6'nın rolü olabileceği düşünülmektedir. Nitekim, 12 hafta egzersiz yapan obez bireylerde IL-6 reseptörünün bloke edilmesinin egzersizin visceral yağ oranını azaltan etkisini ortadan kaldırdığı saptanmıştır (31). IL-6 infüzyonunun oksijen tüketimini, karbondioksit üretimini ve dinlenik enerji harcamasını arttırdığı da bulunmuştur (126, 127). IL-6'nın glikoz alımını arttırırken Akt yolağını, yağ oksidasyonunu arttırırken ise AMPK yolağını aktive ederek glikoz ve yağ metabolizmasını düzenlediği bilinmektedir (Şekil 2.6.) (29).



Pedersen ve arkadaşlarının çalışmasından (29) uyarlanmıştır.

Şekil 2.6. Kasten salınan IL-6'nın glüköz ve yağ metabolizmasına etkisi

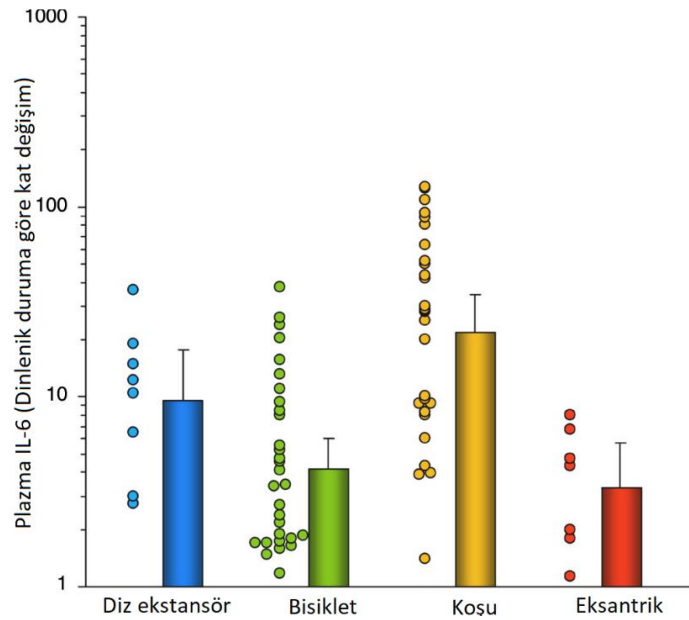
IL-6 düzeyleri akut egzersizle artış gösterir ve bu artışta farklı mekanizmalar rol oynar. Kalsiyum homeostazındaki değişim, glüköz mevcudiyetinin azalması, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artması iskelet kasında IL-6 gen ekspresyonunu uyarır. Diğer yandan düzenli egzersiz yapıldığında bazal plazma IL-6 düzeyleri azalır. Çünkü antrenmana adaptasyon, iskelet kasında glüköz içeriğinin artmasını ve yağ oksidasyonunun gelişmesini sağladığından; kas, egzersiz sırasında plazma glüközuna daha az bağımlı hale gelir ve glüköz depoları kritik düzeyde azalınca kadar daha fazla çalışabilir. Bu nedenle antrenmanlar, IL-6 uyarılarının daha az oluşmasını sağlayabilir ve antrenmanlara bağlı bazal IL-6 seviyeleri azalırken egzersiz sonrası IL-6 düzeyleri daha az artabilir (32).

Akut Egzersizin IL-6 Yanıtına Etkisi

IL-6'nın bir miyokin olduğu ilk kez 1998 Kopenhag Maratonunda yarışan sporcuların egzersiz sonrası plazma IL-6 düzeylerindeki yüksek artışın görülmesi ile Pedersen ve ekibi tarafından keşfedilmiştir (128). Plazma IL-6 seviyelerinin uzun süreli egzersiz sonrası $1,5 \pm 0,7$ pg/ml'den $94,4 \pm 12,6$ pg/ml'ye (63 kat) artışını saptayan Pederson ve ekibinin çalışmasını (128), 2000 yılında Steensberg ve

arkadaşlarının diz ekstansiyonu egzersizi ile yaptıkları çalışma (129) takip etmiştir. Bu çalışmada (129) 5 saatlik düşük şiddette tek bacak diz ekstansiyonu egzersizi sonrası plazma IL-6 düzeylerinin 19 kat arttığı saptanmıştır. Bahsedilen çalışmaların öncülüğünde 2000'lerden günümüze kadar yapılan çalışmalar sonucunda akut egzersizle bazal plazma düzeyinin 100 katına kadar çıkabildiği bilinmektedir (Şekil 2.7.) (32).

Şekil 2.7.'de farklı tip akut egzersizlerde plazma IL-6 artışı gösterilmiştir. Egzersiz süresi, egzersize bağlı IL-6 düzeyinde gözlenen artışın %50'sinden fazlasından sorumlu başlıca etmendir. Diğer yandan yüksek şiddetli egzersizler kısa süreli olduğu halde IL-6 düzeyini artırabildiği için egzersiz şiddetinin de etkili olduğu anlaşılmıştır. Yine de IL-6 düzeyinde bazal seviyelere kıyasla 10 kata kadar artışların görülebilmesi için egzersiz süresinin 1 saat; 100 kata kadar artışların görülebilmesi için egzersiz süresinin 6 saate yakın olması gerektiği ifade edilmektedir (32). Akut tek ve çift seans YŞAE'nin etkilerinin karşılaştırılacağı bu tez çalışması kapsamında yüksek şiddetli aralıklı egzersizin IL-6 yanıtlarına etkisini inceleyen çalışmaların sonuçları aşağıda sunulmuştur.



Şekil 2.7. Farklı tip akut egzersizlerde plazma IL-6 artışı (32)

Akut Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizin IL-6 Yanıtına Etkisi

Genel olarak akut egzersizle arttığı belirlenen IL-6'nın plazmadaki konsantrasyonunun akut YŞAE'ye bağlı olarak da arttığını gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (Tablo 3.1.) (33-38). Leggate ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları çalışmada (34) akut YŞAE egzersizi ile orta şiddetli uzun süreli egzersizin IL-6 yanıtına etkilerini karşılaştırmışlardır. Katılımcılar uzun süreli egzersizde VO_{2zirve} 'nin %61,8'inde 58 dakika bisiklet çevirirken, YŞAE'de ise 10x4 dakikalık VO_{2zirve} 'nin %87,5'inde bisiklet çevirmiş ve aralarda 2 dakika dinlenmiştir. Çalışma sonunda YŞAE, dayanıklılık antrenmanına kıyasla daha fazla plazma IL-6 artışı sağlamıştır. Cullen ve arkadaşları da (36) VO_{2maks} 'ın %80'i şiddetinde 5x4 dk protokolünde gerçekleştirilen akut YŞAE'nin, dayanıklılık ve orta şiddetli interval egzersizine kıyasla daha fazla IL-6 artışı sağladığını ifade etmiştir.

Cipryan'ın çalışmasında ise (33) farklı YŞAE protokollerinin plazma IL-6 yanıtına etkisi karşılaştırılmıştır. Yirmi antrene birey 12 dakikalık 15/15, 30/30 ya da 60/60 saniye egzersiz/dinlenme periyotlarının yer aldığı farklı YŞAE protokollerini tamamlamıştır. Tüm protokollerden hemen sonra IL-6 düzeyinin anlamlı olarak arttığı ancak 15/15 ve 60/60 YŞAE protokollerinde daha fazla artış sağlandığı ifade edilmiştir. Çalışmanın sonucunda Cipryan (33), toplam iş yükü aynı olmasına rağmen değişen egzersiz ve dinlenme sürelerinin, egzersize bağlı farklı metabolik adaptasyonları uyarabileceğini ve bu nedenle glikoz ile yağ metabolizmasında değişen gereksinimlere bağlı olarak IL-6 salınımının da değişebileceğini belirtmiştir. Cipryan'ın bir diğer çalışmasında (38) ise antrenman düzeyi farklı bireylerin (iyi antrene, antrene ve antrenmansız) akut YŞAE egzersizine IL-6 yanıtları karşılaştırılmıştır. YŞAE protokolünün VO_{2maks} 'ın %100'ü şiddetinde 6x2 dk olarak belirlendiği bu çalışmada, tüm gruplarda YŞAE sonrası IL-6 seviyelerinde artış görülmekle birlikte, iyi antrene bireylerde daha fazla artış elde edilmiştir. Başka bir çalışmada da (35) düşük hacimli bir YŞAE protokolü (8-12x1 dk VO_{2maks} : %100) sonrası plazma IL-6 düzeyleri anlamlı düzeyde artmıştır.

Biyopsi yapılarak YŞAE'nin kas içi IL-6 mRNA ekspresyonu yanıtına etkisini inceleyen bir çalışmada da (130), zirve güç çıktısının %80'i şiddetinde 5x4 dakikalık akut YŞAE protokolü gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın bulguları, YŞAE protokolünden

3 saat sonra IL-6 mRNA ekspresyonunun indüklendiğini ortaya koymuştur. Çalışmanın ikinci basamağında bireyler 20 gün YŞAE antrenmanına devam etmişler, program sonunda gerçekleştirilen akut YŞAE sonrası da IL-6 mRNA ekspresyonunun arttığı belirlenmiştir. Bu çalışmanın bulguları gerek antrenmansız gerek antrenmanlı bireylerde akut YŞAE sonrası iskelet kası IL-6 mRNA ekspresyonunun arttığını ortaya koymaktadır.

Bu konuda yapılan çalışmalar özetlendiğinde, YŞAE'nin uzun süreli dayanıklılık antrenmanlarına kıyasla IL-6 konsantrasyonunu daha fazla arttırdığı (34, 36), farklı YŞAE protokollerinden hemen sonra plazmada (33-38) ve üç saat sonra ise kas içinde (130) IL-6 miktarının arttığı saptanmıştır (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. Literatürdeki akut YŞAE sonrası IL-6 yanıtlarını inceleyen çalışmaların özet sunumu

Yazar ve Yıl	Katılımcılar	Örnek	YŞAE Protokolü	Sıklık	Bulgular
Leggate ve ark., 2010 (34)	11 sağlıklı erkek	Plazma	YŞAE: 10x4 dk %87,5 VO _{2zirve} + 2 dk dinlenme	Akut	Akut YŞAE sonrası dayanıklılık egzersizine kıyasla daha fazla IL-6 artışı ↑
Cipryan ve ark, (33)	20 antrenmanlı erkek	Plazma	3 YŞAE: 12dk egz/din oranı: 15/15, 30/30 ya da 60/60 sn	Akut	Akut YŞAE'den hemen sonra IL-6 ↑ 15/15 ve 60/60 protokollerinde daha fazla artış ↑
Cipryan, 2018. (38).	30 iyi antrenmanlı/ antrenmanlı/sedanter	Serum	YŞAE: 30 dk: 6x2 dk %100 VO _{2maks} + 2 dk dinlenme	Akut	Akut YŞAE'den hemen sonra IL-6 ↑ İyi antrene bireylerde egz. sonrası daha fazla artış ↑
Zwetsloot ve ark., 2014. (35)	8 rekreasyonel aktif erkek	Serum	YŞAE: 8-12x1 dk %100 VO _{2maks} + 75 sn aktif din	Akut 2 hafta	Akut YŞAE'den hemen sonra IL-6 ↑ Antrenman sonrası YŞAE'den hemen sonra benzer artış
Cullen ve ark.,2016 (36)	10 sağlıklı aktif erkek ve kadın	Plazma	YŞAE: 5x4 dk %80 VO _{2maks} + 3 dk %50 VO _{2maks}	Akut	Akut YŞAE sonrası dayanıklılık ve orta şiddet interval egzersizlerine kıyasla daha fazla IL-6 artışı ↑
Kaspar ve ark., 2016 (37)	7 sağlıklı erkek	Plazma	6x30 sn supramaksimal şid. + 4 dk dinlenme	Akut	Akut YŞAE sonrası 30. dk'da dayanıklılık egzersizine kıyasla daha fazla IL-6 artışı ↑
Eaton ve ark.,2018 (130)	9 sağlıklı erkek	Kas içi biyopsi	YŞAE: 5x4 dk'lık %80 MG	Akut 20 gün	Akut YŞAE'den 3 saat sonra IL-6 mRNA ekspresyonu indüklenmesi ↑ Ant. sonrası YŞAE'den 3 saat sonra artış ↑

YŞAE: Yüksek şiddetli aralıklı egzersiz; VO_{2maks}: Maksimal oksijen tüketimi; MG: Maksimal Güç.

Günde Çift Akut Egzersizin IL-6 Yanıtına Etkisi

Günde çift seans yapılan egzersizin IL-6 mekanizmasını iki yol ile etkilediği düşünülmektedir. İlk mekanizma, günde tek egzersize kıyasla çift egzersiz yapıldığında epinefrin ve norepinefrin düzeylerinin daha fazla artması (131) ve katekolaminlerin egzersiz sonrası IL-6 artışında rol oynamasıdır (132). İkinci mekanizma ise günde çift egzersiz yapılması durumunda kas glikojen seviyelerinin azalmasıdır (18). Egzersizin şiddeti arttıkça ve iki egzersiz arasındaki süre kısaldıkça; çalışan kasta yaşanan enerji krizi glikoz ve yağ metabolizmasını etkilemektedir (40). Kasta glikoz alımını kolaylaştırıcı rolüyle bilinen IL-6'nın (123) çift egzersiz sonrası daha fazla salınacağı düşünülmektedir.

Bu hipotezden hareketle akut çift egzersizin IL-6 yanıtına etkisini araştıran iki çalışma (40, 41) bulunmaktadır. Ronsen ve arkadaşları (40), VO_{2maks} 'ın %75'inde 75 dakikalık bisiklet egzersizinin 3 ya da 6 saat ara ile çift seans yapılması ile günde tek seans yapılmasının IL-6 yanıtına etkilerini karşılaştırmıştır. Çalışma sonunda IL-6 seviyelerinin en fazla 3 saat ara ile yapılan çift egzersizde arttığı saptanmış, bu artışı 6 saat ara ile gerçekleştirilen çift egzersiz takip etmiştir. Çalışma sonunda tüm gruplarda egzersiz sonrası IL-6 düzeyinde artış görülmekle birlikte çift egzersizin ve egzersiz aralığının kısa olmasının bu etkiyi artırdığı ortaya konmuştur (40). Li ve Gleeson'un çalışmasında (41) ise VO_{2maks} 'ın %60'ında 120 dakikalık bisiklet egzersizinin günde tek ya da 3 saat ara ile yapılmasının plazma IL-6 yanıtlarına etkisi incelenmiştir. Çalışma sonunda (41) egzersizlerden sonra anlamlı düzeyde artış görülmekle birlikte Ronsen ve arkadaşlarından (40) farklı olarak iki egzersiz seansında da benzer artış saptanmıştır.

Kronik çift YŞAE uygulamasının IL-6 yanıtına etkilerini inceleyen tek araştırma ise Croft ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş (133) olup, VO_{2maks} 'ın %90'ında 5x3 dakika gerçekleştirilen YŞAE protokolünün 6 hafta uygulanması sonrası akut süre denemeli egzersiz testine IL-6 yanıtlarını incelemiştir. Altı hafta boyunca iki seans arası glikojen depolarının yenilendiği ya da yenilenmediği koşullarda çift YŞAE uygulaması sonrasında günde tek YŞAE uygulaması sonrasına kıyasla süre denemeli egzersiz sonrası bir miktar daha fazla IL-6 artışı sağlandığı ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (133).

Literatürde, günde çift akut YŞAE'nin IL-6 yanıtlarına etkisini inceleyen çalışma bulunmamakta olup bu tez çalışmasında incelenmesi amaçlanmıştır.

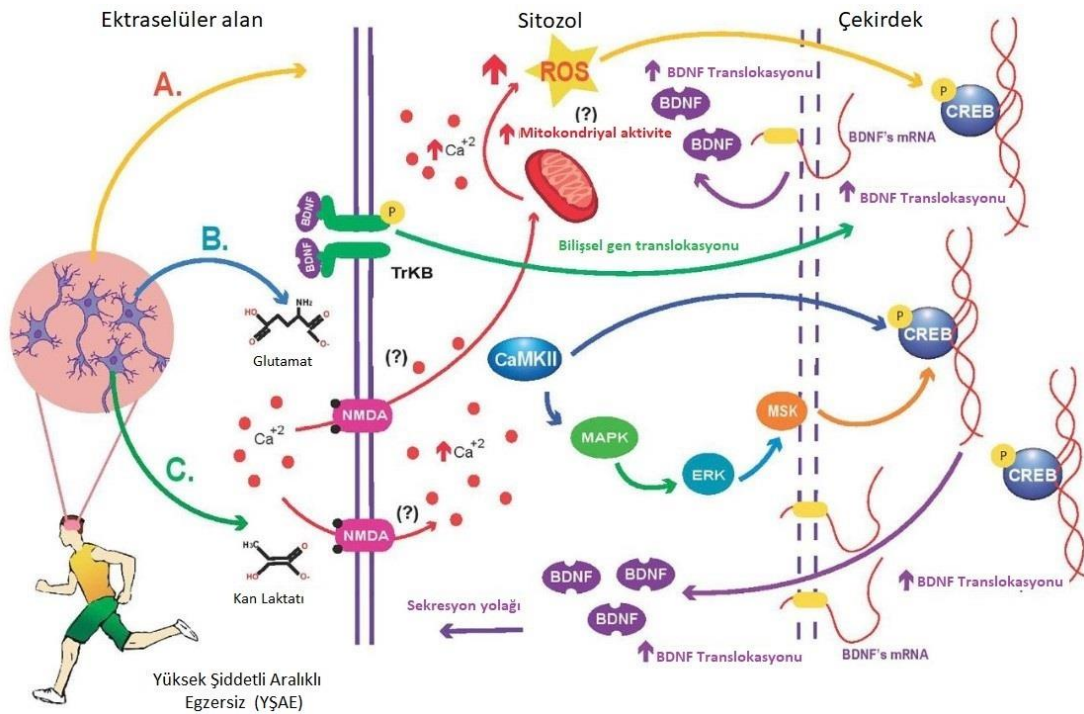
2.3.2. Beyinden Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF)

Beyinden türevli nörotrofik faktör; merkezi sinir sisteminde nöronların korunması, gelişmesi ve hayatta kalmasını kontrol eden nörotrofin ailesinden bir proteindir (46, 118). BDNF hafıza ve öğrenme süreçlerinde de görev almaktadır (134). BDNF'nin nörolojik fonksiyonlarının yanı sıra vücut ağırlığı denetimi ve enerji homeostazına ilişkin hipotalamik yollarda anahtar rol üstlendiği de saptanmıştır (56). Örneğin normal seviyelerin $\frac{1}{4}$ 'ü oranında BDNF ekspresyonu gözlenen mutant farelerde yüksek yağlı diyet sonrası aşırı yeme eğilimi ve yüksek kilo alımı görülürken, beyne BDNF infüzyonu yapıldığında aşırı yeme eğilimi ve kilo alımı baskılanmıştır. Çalışmanın bulguları, BDNF'nin enerji dengesini kontrol ettiğini ortaya koymuştur (56).

BDNF fiziksel aktivite ve egzersiz ile de yakından ilişkilidir. Neeper ve arkadaşları 1995 yılında Nature Dergisi'nde yayınlanan çalışmalarında egzersiz yapan sıçanların beyinlerinde BDNF salınımının arttığını keşfetmişlerdir (135). Daha yakın zamanda 2009'da yapılan bir çalışma da (136) egzersizin beyinde BDNF salınımına etkisi insanlar üzerinde incelenmiştir. Sekiz gönüllünün katıldığı çalışmada bireyler laktat eşliğinin %10-15'inde 4 saat kürek ergometresinde egzersiz yapmıştır. Egzersizden 30 dk önce ve egzersizin tamamlanmasından 1 saat sonra yatar pozisyonda dinlendirilen katılımcılardan lokal anestezi altındayken sağ iç juguler damardan ultrasonla ilerlenerek kan örneği alınmıştır. Bu çalışma sonunda ilk kez egzersiz sonrası BDNF düzeylerinin insan beyinde de 2 ila 3 kat arttığı saptanmıştır (136). Ortak araştırmacıların bulunduğu eş zamanlı bir çalışmada (47) BDNF'nin çalışan iskelet kası hücresinde de üretildiği ve AMPK aracılığıyla iskelet kasında yağ oksidasyonunu aktive ettiği bulunmuştur.

Egzersiz ile beyinde BDNF seviyelerinin artışı şu fizyolojik mekanizma ile açıklanmaktadır: BDNF'nin transkripsiyonu için cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteinin (CREB) ekspresyonu gerekmektedir. CREB egzersiz ile birkaç farklı mekanizmayla uyarılabilmektedir. Bunlardan ilki, aerobik egzersizlerde AMPK ve

kalsiyum iyonlarının artışına bağlı olarak kalmodulin bağımlı protein kinaz 2 (CaMK2) aktivitesinin uyarılması aracılığıyla gerçekleşir. CaMK2, CREB'in fosforilasyonunda rol alır. İkinci mekanizma, egzersize bağlı artan mitokondriyal aktivite sonucu reaktif oksijen türlerinde (ROS) artış gerçekleşmesi ve ROS'un CREB'in fosforilasyonunda tetikleyici rol oynamasıyla gerçekleşir (137). Üçüncü mekanizma ise, yüksek şiddetli egzersizlerde enerji kaynağı olarak anaerobik glikoliz yoluyla enerji üretiminin artması ve kan laktat seviyesinin yükselmesidir. Yüksek laktat düzeyi N-metil-D-aspartik asit (NMDA) seviyesini artırır ve kalsiyum iyonlarının hücre içine alımı hızlanır. Bu durum CaMK2'nin uyarılmasıyla birlikte CREB fosforilasyonu ile sonuçlanır (138). YŞAE'de ise tüm bu yollar etkili olmaktadır; kalsiyum iyonlarının doğrudan ya da laktat düzeyinin yükselmesi ile hücre içine alınımının artması ve CaMK2'nin uyarılması ile mitokondriyal aktiviteye bağlı ROS üretiminin artması sonucu CREB fosforilasyonu ve BDNF sentezi meydana gelir (55) (Şekil 2.8.) Bu fizyolojik mekanizma sonucu kanda da BDNF düzeylerinin egzersiz sonrası artış gösterdiği bilinmektedir (48).



Şekil 2.8. YŞAE'nin BDNF konsantrasyonu üzerindeki etki mekanizmaları (55).

Akut Egzersizin BDNF Yanıtına Etkisi

Literatürde akut egzersizin BDNF düzeylerine etkisinin incelendiği farklı çalışmalar mevcuttur (49-51, 139-141). Akut farklı şiddetlerde gerçekleştirilen egzersizin BDNF yanıtlarına etkisinin ve BDNF'in hafıza testleri ile ilişkisinin incelendiği 2016 yılına ait bir çalışma (139) VO_{2maks} 'ın %100'ü ve $\pm\%20$ 'si olmak üzere akut üç farklı egzersiz şiddetini karşılaştırmıştır. Çalışmanın bulguları, tüm gruplarda egzersizden hemen sonra BDNF konsantrasyonunun arttığını ancak egzersiz şiddetleri arasında fark olmadığını göstermiştir. BDNF ve hafıza testlerinin sonuçları arasında bir ilişki bulamayan çalışma, gelecekte egzersizin bilişsel performansı nasıl etkilediği ile ilgili çalışmalar yapılması gerektiğinin altını çizmiştir (139).

Akut dayanıklılık egzersizinin farklı şiddetlerde yapıldığı bir diğer çalışmada (140) ise, katılımcılar 30 dakika düşük ya da yüksek şiddetli bisiklet egzersizi yaptığında her iki şiddette egzersiz sonrası BDNF seviyeleri artmakla birlikte, yüksek egzersiz şiddetinde BDNF daha fazla uyarılmıştır. Ayrıca, BDNF ile laktat konsantrasyonları arasında pozitif yönde ilişki bulunmuştur (140). Noradrenalinin egzersiz sonrası BDNF yanıtına etkisini inceleyen bir çalışmada (141) ise noradrenalin bloker ilaç ya da plasebo kullanımının ardından 60 dakika zirve güç çıktısının %55'inde ve ardından %75'inde tükenene kadar yapılan egzersiz sonrası BDNF seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda noradrenalin bloker ilaçlardan etkilenmeksizin egzersiz sonrası BDNF seviyelerinde artış gözlemlenmiştir (141). Bu bulgu, egzersize bağlı BDNF artışının noradrenalinden bağımsız olarak gerçekleştiğini göstermektedir.

Knaepen ve arkadaşlarının 2010 yılında yayımlanan ve BDNF'in akut egzersiz ve antrenmana yanıtlarının incelendiği sistematik derlemesinde (142); BDNF'in egzersiz sonrası geçici olarak yükseldiği, bu artışın akut egzersiz ya da antrenmandan sonra uzun süre devam etmediği, ancak egzersizin BDNF üretiminin artışını tetiklediği ve bu kısa süreli artış ile kana salınan BDNF'nin merkezi ve periferik dokularda olumlu etki gösterebileceği ifade edilmiştir.

Akut Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizin BDNF Yanıtına Etkisi

Akut YŞAE'nin BDNF üretimi için CaMPK2, kan laktat ve ROS üretimi gibi çeşitli fizyolojik mekanizmaları bir arada uyarması sebebiyle düşük şiddetli

egzersizlere kıyasla kanda BDNF konsantrasyonlarını daha fazla arttırması beklenmektedir (55). Bu hipotezden hareketle Marquez ve arkadaşları (49), YŞAE egzersizine verilen BDNF yanıtlarını dayanıklılık egzersizi ile karşılaştırmıştır. Katılımcılar dayanıklılık egzersizi olarak 20 dakika süresince VO_{2maks} 'ın %70'ine karşılık gelen iş yükünde bisiklette pedal çevirmiş ya da VO_{2maks} 'ın %90'ına karşılık gelen egzersiz şiddetinde 1'er dakikalık periyotlarla 20 dakikalık YŞAE uygulamasını tamamlamışlardır. Bir hafta ara ile yapılan iki egzersiz sonrası BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında, YŞAE protokolü BDNF düzeylerinde daha fazla artış sağlamıştır (49). Katılımcıların %73'ünün YŞAE uygulamasını tercih ettiğini belirten araştırmacılar YŞAE protokolünün BDNF konsantrasyonunun arttırılması ve beyin sağlığının korunmasında etkili bir protokol olabileceğini ifade etmiştir.

YŞAE uygulamasında egzersiz hacminin BDNF ve IL-6 yanıtlarına etkisinin incelendiği bir çalışmada (51) ise VO_{2maks} 'ın %100'ü şiddetinde 1 dakikalık egzersiz ve 1 dakikalık dinlenme periyotlarıyla 1,25 ya da 2,5 km mesafenin tamamlandığı iki YŞAE protokolü kullanılmıştır. Çalışma sonunda iki egzersiz grubunda da BDNF ve IL-6 konsantrasyonlarının arttığı, egzersiz hacminin bu artışı olumlu yönde etkilediği saptanmıştır (51). Martinez Diaz ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmasında (50) da bu tez çalışmasında kullanılan protokol gibi VO_{2maks} 'ın %100'ü şiddetinde 10x1 dk yapılan YŞAE uygulaması incelenmiştir. Egzersizden hemen sonra BDNF konsantrasyonlarının 3 kata kadar arttığı, 30 dakika sonra ise dinlenik değerler seviyesine düştüğü saptanmıştır.

Fiziksel olarak aktif bireylerde yapılan diğer çalışmalarda da 5 km boyunca 1 dk x VO_{2maks} 'ın %100'ü şiddetinde egzersiz ve 1 dk pasif dinlenme (52) ya da 8-12x1 dk maksimal gücün (MG) %100'ü şiddetinde egzersiz ve 75 sn 50 Watt'da dinlenme (53) protokollerinde gerçekleştirilen YŞAE egzersizinden hemen sonra BDNF seviyelerinde artış görülmüştür. Obez sedanterlerde gerçekleştirilen YŞAE protokolleri sonrası da benzer sonuç elde edilmiştir (54). Diğer yandan akut YŞAE'den 1 saat sonra BDNF seviyelerinin düştüğü kaydedilmiştir (143).

İncelenen çalışmalar özetlendiğinde, YŞAE'nin BDNF düzeylerini, dayanıklılık egzersizine göre daha fazla uyardığı (49), egzersiz hacminin bu artışı olumlu yönde etkilediği (51) ve YŞAE'den hemen sonra BDNF konsantrasyonlarının

arttığı (49-54), sonrasında hızla bazal seviyelere geri döndüğü (50, 143) anlaşılmaktadır (Tablo 3.2.). BDNF ile ilgili fizyolojik mekanizmalar ve yapılan çalışmalardan yola çıkarak çift YŞAE'nin CaMPK2 uyarımını ve ROS üretimini daha fazla arttırabilme ve IL-6 konsantrasyonlarını daha çok yükseltebilme potansiyeli sebebiyle BDNF düzeylerini de daha fazla uyarması beklenmektedir ancak literatürde bu konuda yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu doğrultuda, bu tez çalışmasında çift akut YŞAE'nin egzersiz sonrası BDNF düzeylerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Tablo 3.2. Literatürdeki akut YŞAE egzersizi sonrası BDNF yanıtlarını inceleyen çalışmaların özet sunumu

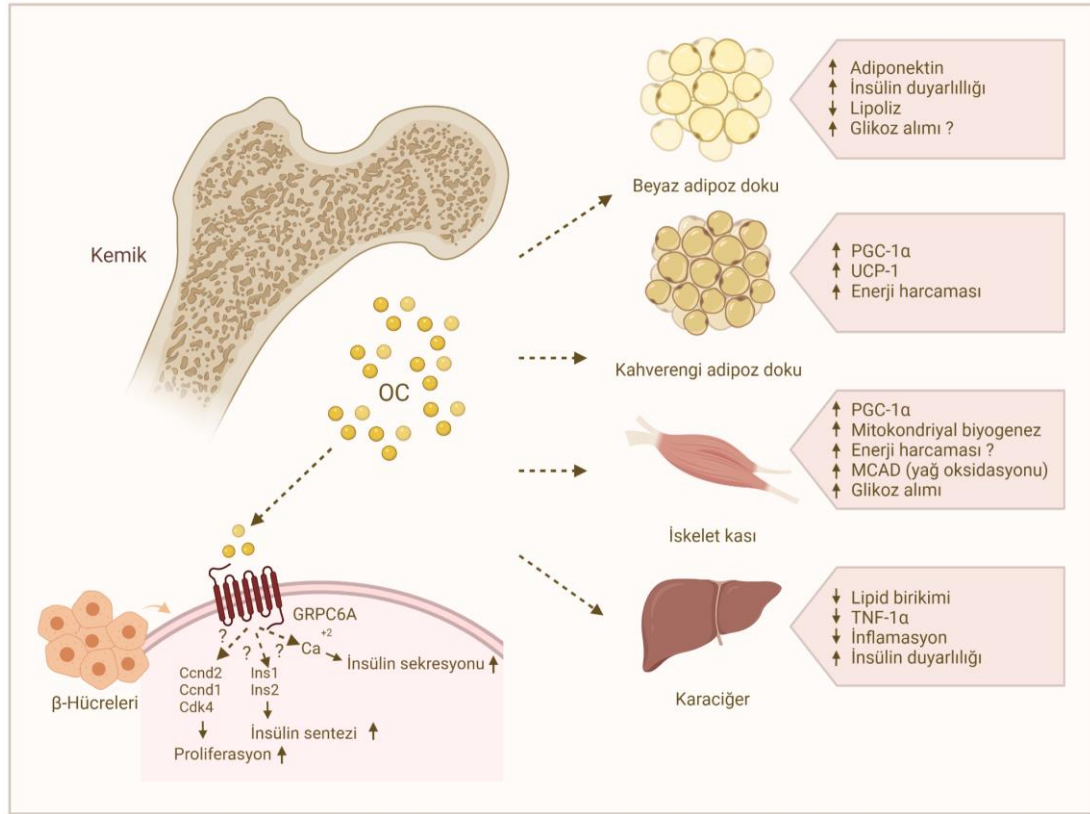
Yazar ve Yıl	Katılımcı Grubu	Örnek	YŞAE Protokolü	Sıklık	Bulgular
S. Marquez ve ark., 2015 (49)	21 aktif erkek	Serum	YŞAE: 20 dk: 1 dk %90 MİG + 1 dk din	Akut	Akut YŞAE sonrası dayanıklılık egzersizine kıyasla daha fazla artış ↑
Martinez Diaz ve ark., 2020 (50)	21 aktif erkek	Plazma	YŞAE: 10x1 dk %100 VO _{2zirve}	Akut	Akut YŞAE'den hemen sonra BDNF ↑ 30 dakika sonra BDNF = dinlenik seviyede
Cabral Santos ve ark., 2016 (51)	10 aktif erkek	Serum	YŞAE: 1,25 / 2,5 km: 1 dk %100VO _{2maks} + 1 dk pasif	Akut	Akut YŞAE'den hemen sonra BDNF ↑ Egzersiz hacmi arttığında daha fazla BDNF ↑
Figueiredo ve ark., 2019 (52)	21 aktif erkek (YŞAE:11 K:10)	Serum	5 km: 1 dk %100 VO _{2maks} + 1 dk pasif + kuvvet egz.	Akut 8 hafta	Akut YŞAE'den hemen sonra BDNF ↑ Antrenman sonrası dinlenik BDNF ↔
Di Battista ve ark., 2018 (53)	11 rekreasyonel aktif sağlıklı erkek	Plazma	YŞAE: 8-12x1 dk %100 MG + 75 sn 50 W	Akut 2 hafta	Akut YŞAE'den hemen sonra BDNF ↑ Antrenman sonrası dinlenik BDNF ↔
Rodríguez et al. 2018 (54)	12 erkek (6 obez, 6 normal kilolu)	Serum	YŞAE: 4x4 dk %85 VO _{2maks} +3 dk %55 VO _{2maks}	Akut	Akut YŞAE'den hemen sonra BDNF ↑
Gmiat ve ark., 2017 (143)	14 sağlıklı sedanter kadın	Serum	YŞAE: 3x30 sn tüm vücut egz. + 2 dk dinlenme	Akut	Akut YŞAE'den 1 saat sonra BDNF ↓

YŞAE: Yüksek şiddetli aralıklı egzersiz; VO_{2maks}: Maksimal oksijen tüketimi MİG: Maksimal iş gücü; MG: Maksimal Güç

2.3.3. Osteokalsin

Osteokalsin, ilk olarak 1977 yılında sığır ve insan kemiklerinden izole edilerek keşfedilmiştir (144, 145). OC, osteoblastlar tarafından sentezlenerek salgılanan, kemik matriksine gömülü küçük bir proteindir (119). Kemikte en fazla bulunan kollajen olmayan proteinlerden biridir (146). OC'nin karboksillenmiş ve karboksillenmemiş olmak üzere farklı formları bulunur (146). Karboksillenmiş OC, kalsiyum bağlayıcı olarak görev almaktadır. ucOC'nin ise bir hormon rolü üstlenerek enerji metabolizması ve glikoz homeostazında rol aldığı bilinmektedir (59, 120).

Uzun yıllar iskelet sisteminden salınan bir hormonun metabolik yolakta yer alma nedeni anlaşılamamıştır. Daha yakından bakıldığında ise bu durum; çocukluktan itibaren kemik oluşumu, gelişimi, kırıkların onarımı ve yetişkinlikte iskeletin yeniden şekillenmesi gibi iskelet sisteminde devam eden tüm süreçlerin gerçekleşebilmesi için önemli miktarda enerji gerekmesi ile açıklanabilmektedir (120). OC'den yoksun farelerde pankreasın beta hücre proliferasyonunda azalma, glukoz intoleransı ve insülin direnci gözlenmiştir. OC varlığında bu farelerin hipoglisemik olduğu ve insülin sekresyonu ile duyarlılığındaki artış sayesinde obezite ve glukoz intoleransından korunduğu saptanmıştır (60). Aynı zamanda insülin sinyalinin de osteoblastlarda OC ekspresyonunu indüklediği ve bu sayede pankreastan insülin sekresyonunun daha da uyarıldığı düşünülmektedir (147). OC insülin sekresyonunu doğrudan olduğu gibi dolaylı olarak da uyarmaktadır. Adipoz dokuda adiponektin artışı sağlayarak ve karaciğerde lipit birikimini azaltarak insülin duyarlılığını iyileştirmektedir (58). ucOC artışının, adiponektin artışının ana sebeplerinden olduğu ve ucOC'nin kemik ile osteoblast aktivitelerinden ziyade leptin seviyelerinin düzenlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir (148). OC'nin iskelet kasında da PGC-1 α ekspresyonunu, mitokondriyal biyogenezi ve glikoz alımını arttırdığı bilinmektedir (Şekil 2.9) (58). Tüm bu fonksiyonları sayesinde egzersize olan OC yanıtları çeşitli araştırmalarla incelenmiştir.



Ferron ve arkadaşlarının çalışmasından (58) uyarlanmıştır.

Şekil 2.9. Osteokalsinin endokrin rolleri

Akut Egzersizin Osteokalsin Yanıtına Etkisi

Egzersizin OC yanıtlarına etkisini inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte, OC'nin sağlıklı popülasyonda (63, 64) ya da akut egzersizle (62-66) değişimini inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışmalar genellikle obez bireyler ve geleneksel dayanıklılık antrenmanının etkisi üzerine yoğunlaşmıştır (67, 149, 150).

Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalardan Lin ve arkadaşlarının çalışmasında (63) piliometrik sıçramaların, aralıklı koşu ile karşılaştırılarak OC yanıtına etkisi incelenmiştir. Piliometrik egzersiz olarak 15 tekrarlı 5'er setten oluşan ön ve yan sıçramalar sonrasında 5. ve 60. dakikalarda, 10x200 metrelik koşuya kıyasla daha yüksek OC seviyeleri görülmüştür (63). Akut egzersizin OC düzeyi üzerine etkisini inceleyen diğer üç çalışmada YŞAE'nin etkisi incelenmiş olup aşağıda ayrıntıları sunulmuştur.

Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizin Osteokalsin Yanıtlarına Etkisi

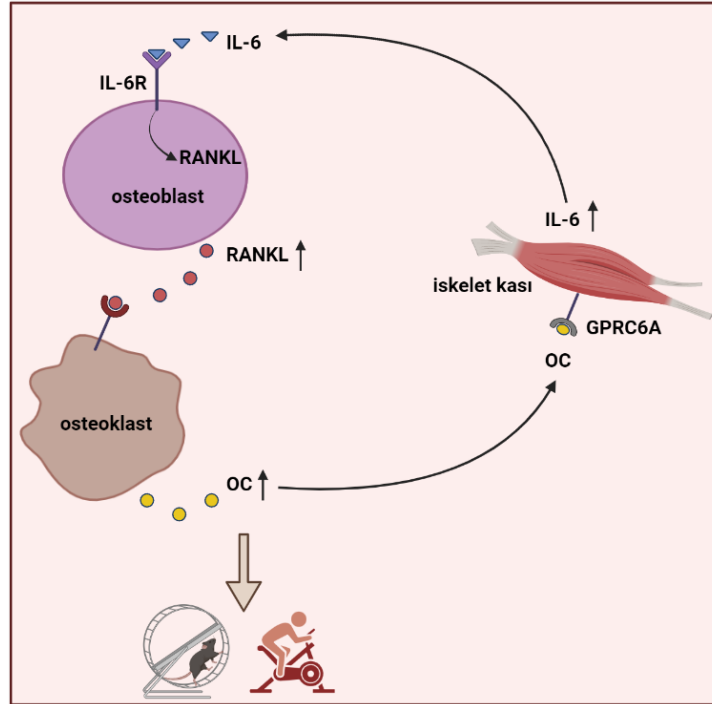
OC düzeylerine YŞAE'nin akut etkilerini inceleyen çalışmalar (64-66) son derece sınırlıdır. Obez bireylerde KAH_{maks} 'ın %95'inde 4x4 dk şeklinde uygulanan akut YŞAE'nin ucOC düzeylerini artırdığı saptanmıştır (65). Hiam ve arkadaşlarının 2019 yılındaki çalışmasında (66) ise sağlıklı ve normal kilolu erkeklerde YŞAE'nin etkileri incelenmiştir. Egzersiz şiddeti olarak laktat eşiği + Wzirve- laktat eşiğinin %40'ı tercih edilmiş ve 8x2 dk bu şiddette egzersiz yapılmıştır. YŞAE sonrası ucOC düzeylerinde %10,1 artış elde edilmiştir. Hiam ve arkadaşlarının 2020 yılındaki çalışmasında (64) da maksimal aerobik güce yakın şiddette 6x2 dakikalık akut YŞAE uygulamasının ucOC yanıtını arttırdığı görülmüştür. Aynı çalışmada uygulamaya 4 hafta devam edildiğinde ise dinlenik ucOC değerleri değişmemiştir (64). OC'nin YŞAE antrenmanlarına daha uzun süreli yanıtlarını inceleyen bir diğer çalışma ise (151), metabolik sendromlu bireyler üzerindedir. Bu çalışmada (151), KAH_{maks} 'nın %90'ında 4x4 dakikalık seanslardan oluşan YŞAE'nin haftada 3 gün 12 hafta boyunca yapılması bu bireylerde OC seviyesini arttırmış, YŞAE antrenmanı direnç egzersizleriyle birlikte uygulandığında ise daha fazla artış görülmüştür.

Sınırlı çalışmalar özetlendiğinde; farklı YŞAE protokollerinin akut uygulanması sonucu obez (62) ve sağlıklı bireylerde (64, 66) ucOC düzeylerinin arttığı; uzun süreli YŞAE antrenmanlarının ise bazal OC düzeylerini arttırdığı (151) ya da değiştirmedeği (64) anlaşılmaktadır. Literatürde günde çift akut YŞAE uygulamasının OC yanıtlarına etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bu çerçevede, bu tez çalışmasında günde çift YŞAE uygulamasının egzersiz sonrası ucOC düzeylerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2.3.4. İnterlökin, BDNF ve Osteokalsin Bağlantısı

Son yıllarda kas, kemik ve yağ doku; bilinen temel fonksiyonlarının yanında endokrin organ olarak da tanımlanmıştır. Bu yapılar enerji metabolizması üzerinde rol oynamakta, ürettikleri moleküller aracılığıyla birbirleriyle iletişim kurmaktadır (45). Bu iletişimlerden biri de IL-6 ve OC arasındadır. Bu iki molekül egzersiz sonrası artış göstermekte ve birbirlerini etkilemektedirler. Örneğin IL-6 eksik farelerde egzersiz sonrası OC artışı görülmemektedir (44). Çünkü IL-6 OC'nin üretimi için

gerekli olan şu süreçte rol almaktadır: IL-6, osteoklastların farklılaşması için gerekli Rankl geninin osteoblastlarda ekspresyonunu artırır ve bu sayede OC üretiminde artış sağlanır. Diğer yandan, OC de egzersiz sırasında kasta IL-6 ekspresyonunu ve dolaşımında IL-6 seviyelerini destekler, IL-6 duyarlılığını geliştirir (Şekil 2.10) (44).



Chowdhury ve arkadaşlarının çalışmasından (44) uyarlanmıştır.

Şekil 2.10. Kas kaynaklı IL-6'nın osteokalsin artışına etkisi

Kas, kemik ve yağ dokunun endokrin rolü sırasında etkileşim halinde oldukları bir diğer organ ise beyindir (43). Bu etkileşimlerden biri de BDNF molekülü ile IL-6 ve OC arasındadır. IL-6'nın, kan beyin bariyerini aşarak BDNF'nin beyin ve kasta salınımına yardımcı olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda BDNF, OC'ni osteoblastlar üstünden etkilemektedir. BDNF'den yoksun farelerde merkezi sinir sistemine ek olarak kemik sağlığının da olumsuz etkilendiği, ayrıca hiperfaji ve obezitede artış eğilimi olduğu saptanmıştır (152). Diğer yandan OC ise BDNF'nin hipokampal hafıza ve anksiyetenin önlenmesindeki rolünü desteklemektedir (42). Tüm bu bilgilerin ışığında IL-6, OC ve BDNF'nin birbirleri ile karşılıklı etkileşim içinde oldukları söylenebilir. Bu çerçevede, bu tez çalışmasında bu üç molekülün tek ve çift YŞAE'ye yanıtlarının karşılaştırılması hedeflenmiştir.

3. YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Araştırmaya, 19-39 yaş arasında, sağlıklı, en az 1 yıldır rekreatif olarak düzenli koşu veya bisiklet antrenmanları yapan (en az 3 gün/hafta) 20 erkek dayanıklılık sporcusu dahil edilmiştir. Katılımcılara Ankara ilindeki Boldunion ve Ankarunning koşu kulüpleri, Hacettepe Üniversite Bisiklet Takımı ile birebir iletişime geçilerek ulaşılmıştır. Bu çalışmanın gerçekleştirilmesi Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Komisyonu tarafından onaylanmıştır (GO 21/451) (Ek-1). Çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışma kriterlerini karşılayan 25 katılımcıya protokol hakkında bilgi verilmiş ve bilgilendirici gönüllü olur formları (Ek-2) imzalatılmış, çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Katılımcılara antrenman geçmişlerini gösteren demografik bilgi formu (Ek-3) ve fiziksel aktivite yapmayı engelleyen bir sağlık sorunu olmadığını gösteren Amerikan Spor Hekimliği Koleji'nin fiziksel aktiviteye uygunluk anketi (Ek-4) uygulanmıştır. Çalışma tamamlanmadan önce 1 kişi bu çalışmadan kaynaklanmayan sağlık sorunları, 1 kişi antrenman programında ölçümler öncesi dinlenme günleri sağlayamaması, 2 kişi VO_{2maks} kapasitesinin minimum kriterin altında olması, 1 kişi kan örneği alınamaması sebebiyle çalışmadan ayrılmış; ayrılan katılımcıların yerine yeni katılımcılar çalışmaya eklenerek çalışma 20 katılımcı ile tamamlanmıştır (Şekil 3.1.).

Araştırmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda yer almaktadır:

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. 19-39 yaş aralığında erkek olmak
2. Koşu, bisiklet veya triatlon branşlarından birinde en az 1 yıldır, düzenli (haftada en az 3 gün) antrenmanlarına devam eden rekreatif düzeyde dayanıklılık sporcusu olmak

Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

1. Metabolizmayı etkileyebilecek herhangi bir ilaç ya da takviye kullanmak

2. Egzersiz yapmayı sınırlayan akut ya da kronik bir hastalığının olması (kas-iskelet sistemi problemleri, kardiyovasküler rahatsızlıklar, solunum sistemi sorunları vb.)
3. Alkol ve/veya sigara kullanmak
4. Çalışma süresince metabolizmayı etkileyecek düzenli bir beslenme programı takip ediyor olmak (aralıklı açlık, ketojenik diyet, vegan beslenme vb.)
5. 40 ml/kg/dk altında VO_{2maks} kapasitesine sahip olmak

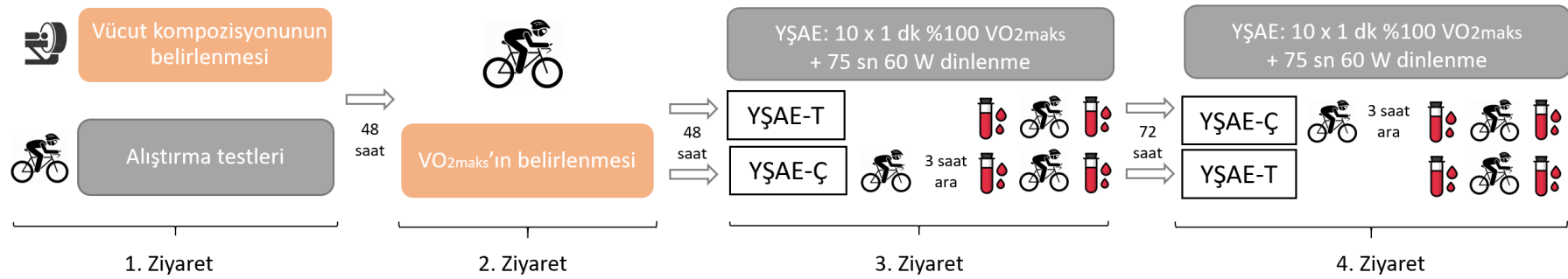


Şekil 3.1. Çalışmaya davet edilen ve çalışmayı tamamlayan katılımcı sayıları.

3.2.Genel Tasarım

Bu araştırma randomize çapraz tasarımlı deneysel bir çalışmadır. Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılar Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Performans Laboratuvarını 1 kez alıştırmaya testleri, 1 kez aşamalı artan egzersiz testi ve son 2 ziyarette ise tek (YŞAE-T) ve çift YŞAE (YŞAE-Ç) uygulamalarını gerçekleştirmek üzere toplamda 4 kez ziyaret etmiştir (Şekil 3.2.). İlk ziyarette katılımcıların vücut kompozisyonları değerlendirilmiş, daha sonra teste aşinalık sağlamaları için aşamalı artan VO_{2maks} ve YŞAE protokollerinin alıştırmaya testleri

yapılmıştır. İkinci ziyarette ise öğleden sonra gerçekleştirilen aşamalı artan egzersiz testi ile katılımcıların VO_{2maks} değerleri belirlenmiş ve bu değer YŞAE sırasında bireysel iş yükünü (egzersiz şiddeti) belirlemek için kullanılmıştır. Katılımcılar birinci ve ikinci ziyaretlerini en az 24 saat dinlenmiş olarak gerçekleştirmişlerdir. Laboratuvara son iki ziyarette ise katılımcılar randomize çapraz tasarımla tek YŞAE gününde 1 kez, çift YŞAE gününde ise aynı gün 3 saat arayla iki kez YŞAE'ye katılmıştır. Çift YŞAE günü katılımcılar ilk egzersizlerini saat 11.30-13.30 arasında, ikinci egzersizlerini ilk egzersizden 3 saat sonra olmak üzere 15.00-17.30 aralığında tamamlamışlardır. Tek YŞAE uygulaması ile çift YŞAE gününün ikinci YŞAE uygulaması günün aynı saatinde (± 30 dk) planlanmıştır. YŞAE uygulamalarından en az 48 saat önce katılımcılardan egzersiz yapmamaları, egzersizden önce son 24 saatte besin tüketim kaydı tutmaları ve son ziyarette bir önceki 24 saatlik besin tüketimine benzer öğünler tercih etmeleri ve YŞAE'den üç saat önce kendilerine verilen standart öğünü tüketmeleri istenmiştir. Tek YŞAE egzersizden önce ve sonra, çift YŞAE gününde ise ikinci YŞAE'den önce ve sonra alınan venöz kan örneklerinden plazma IL-6, BDNF ve ucOC seviyeleri belirlenerek iki uygulamaya verilen yanıtlar karşılaştırılmıştır.



Şekil 3.2. Araştırma tasarımı.

3.3.Verilerin Toplanması

3.3.1. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyonu

Katılımcılar, gece 00.00'dan sonra besin tüketimi ve sıvı alımını sonlandırarak, 8 saatlik açlık sonrası sabahın erken saatlerinde ilk laboratuvar ziyaretlerini gerçekleştirmişlerdir. Katılımcılardan öncelikle idrara çıkarak mesanelerini boşaltmaları istenmiştir. Bu ziyaretlerinde önce, boy uzunlukları 0,1 cm hassasiyete sahip boy ölçer (Holtain Harpenden Stadiometer, İngiltere) kullanılarak ölçülmüştür. Daha sonra katılımcının üzerindeki metal eşyalar çıkartılmış, ince bir kıyafetle ve çıplak ayakla vücut ağırlıkları 0,1 kg hassasiyete sahip biyoelektrik impedans analizi (BİA) cihazıyla (Tanita SC330, Japonya) ölçülmüştür. Takiben, vücut kompozisyonları Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DXA, Lunar Prodigy Pro narrow Fan Beam (4.5°), GE Health Care, Madison Wisconsin, USA) cihazıyla belirlenmiştir. Kas kütlesi, yağ kütlesi, vücut yağ oranı (VYO) ve yağsız yumuşak doku (YYD) Encore v17.1 yazılımı kullanılarak, viseral yağ doku kütlesi ve visseral yağ doku hacmi ise Corescan yazılımı ile analiz edilmiştir. Tüm ölçümler aynı uzman tarafından gerçekleştirilmiştir. Kullanılan tüm cihazların günlük kalibrasyonları ilk ölçümden önce tamamlanmıştır.

3.3.2. Alıştırma Testleri

Tüm katılımcılara, aşamalı artan VO_{2maks} testi ve YŞAE protokolüne adapte olmaları amacıyla alıştırma testleri uygulanmıştır. Bu kapsamda birlikte gerçekleştirilen alıştırma testleri, VO_{2maks} 'nin belirlendiği aşamalı artan egzersiz testinden en az 48 saat önce tamamlanmıştır.

3.3.3. Maksimal Oksijen Tüketiminin (VO_{2maks}) Belirlenmesi

Katılımcıların VO_{2maks} 'lerinin belirlenmesi amacıyla aşamalı artan egzersiz testi protokolü uygulanmıştır (Ek-5). Katılımcılardan teste gelmeden önce en az 24 saat dinlenmeleri, testten üç saat önce öğün tüketimini sonlandırarak, 12.00-17.00 saatleri arasında gelmeleri istenmiştir. Bisiklet ergometresinde (COSMED E 200, İtalya) gerçekleştirilen bu test protokolüne, 60 W yük ile başlanılmış ve her 2 dakikada bir yük 30 W artırılmıştır. İkişer dakikadan oluşan ilk 3 aşamanın tamamlanmasının

ardından her aşamanın süresi 1 dakikaya düşürülmüş, her 1 dakika sonunda yük 30 W arttırılmıştır (83, 112). Testin her aşamasının sonunda borg skalası ile algılanan zorluk seviyesi değerlendirilmiştir (153). VO_{2maks} değerinin belirlenmesi amacıyla katılımcının yüzüne takılan bir maske aracılığı ile tüketilen oksijen miktarı (VO_2) ve üretilen karbondioksit miktarı (VCO_2) online gaz analiz sistemi ile (Quark CPET, Cosmed Cardio-Pulmonary Exercise Testing, İtalya) ölçülerek kayıt edilmiştir. Kalp atım hızı ise kalp atım hızı monitörü ile (Polar Ignite Nazı Monitörü ve Polar H9 Kalp Atım Sensörü, Polar Electro Inc, Amerika) takip ve kayıt edilmiştir. En yüksek VO_2 değeri aşağıdaki kriterlerinden en az ikisinin karşılanması durumunda VO_{2maks} kabul edilmiştir (154):

- VO_{2maks} 'ta plato görülmesi
- Solunum değişim oranının 1.10'un üzerine çıkması
- Kalp atım hızının maksimal kalp atım hızının %90'ının üzerine çıkması
- Algılanan zorluk seviyesinin 18 puandan yüksek bildirilmesi

Kullanılan aşamalı artan egzersiz protokolünün daha önce laboratuvarımızda bu araştırmaya dahil olmayan bağımsız bir grup üzerinde gerçekleştirilen test-tekrar testi ile güvenilirlik analizleri hesaplanmıştır (Varyasyon katsayısı: %1,3; sınıf içi korelasyon kat sayısı: 0,91; ölçümün standart hatası: 0,16 ml/kg/dk).

3.3.4. Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersiz (YŞAE)

YŞAE protokolüne 60 W iş yükünde 3 dakikalık ısınma ile başlanmıştır. Daha sonra bireysel VO_{2maks} şiddetine karşılık gelen iş yükü ile 1'er dakikalık bisiklet egzersizi periyotlarının 10 kez tekrarlandığı bir protokol kullanılmıştır. Her 1 dakikalık yüksek şiddetli egzersiz periyodları arasında 75 saniyelik 60 W yükünde aktif dinlenme uygulanmıştır. Egzersiz sonunda 60 W iş yükünde soğuma ile protokol tamamlanmıştır (Ek-6). Bu YŞAE protokolünün literatürde yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir (83, 112, 155). Bireylerin egzersiz şiddetleri aşamalı artan egzersiz testinden elde edilen VO_{2maks} değerine karşılık gelen iş yükü olarak belirlenmiştir. Çift YŞAE günü ilk egzersiz öğlen, ikinci egzersiz öğleden sonra gerçekleştirilirken, tek YŞAE günü ise yalnız öğleden sonra ve çift YŞAE günündeki ikinci YŞAE ile benzer saatte egzersiz yapılmıştır. Tüm katılımcıların egzersizleri benzer saat aralığında

gerçekleştirilmiştir. YŞAE protokolleri sırasında, her egzersiz/dinlenme periyodunda ulaşılan kalp atım hızı, kalp atım hızı monitörü ile (Polar Ignite Nazı Monitörü ve Polar H9 Kalp Atım Sensörü, Polar Electro Inc, Amerika) takip ve kayıt edilmiştir.

3.3.5. Besin Tüketiminin Takibi

Çalışma sırasında katılımcıların günlük beslenme alışkanlıklarını değiştirmemeleri istenmiştir. Egzersizden önce son 24 saatte besin tüketimlerinin değerlendirilmesi amacıyla ilk YŞAE'den önceki son 24 saat besin tüketim kaydı (Ek-7) alınmış ve son YŞAE uygulaması öncesi, bir önceki 24 saatlik besin tüketimine benzer öğünler tercih etmeleri istenmiştir. Besin tüketim kayıtları, BeBiS 6.1 yazılımı (Beslenme Bilgi Sistemi, Dr. J. Erhardt, Stutgart, Hohenheim, Almanya) kullanılarak aynı diyetisyen tarafından, günlük alınan enerji (kkal) ve makro besin öğelerini (g ve %) değerlendirmek üzere analiz edilmiştir. Ayrıca diyetin incelenecek kan parametreleri üzerine olan etkisini ortadan kaldırmak için, egzersiz öncesi diyeti standartlaştırmak amacıyla tek YŞAE uygulamasından ve çift YŞAE günü 2. egzersizden 3 saat önce katılımcılara ~8 kkal/kg ve %49 karbonhidrat, %35 yağ ve %16 protein içeren standart yüksek kalorili enteral sıvı öğün (Fortimel Energy, Nutricia) verilmiştir.

3.3.6. Algılanan Zorluk Derecesinin Ölçülmesi

Aşamalı artan egzersiz testinin her aşamasının sonunda katılımcıların algıladıkları zorluk seviyeleri borg skalası (6-20) (Ek-8) ile ölçülmüştür. Bu skala katılımcının yapılan test veya egzersiz sırasında hissettiği zorluğu belirlemek amacı ile kullanılmaktadır. Egzersiz veya test sırasında sorulduğunda 6 sayısını söyleyen katılımcı, yapılan testin çok kolay olduğunu ve rahatlıkla devam edebileceğini ifade ederken, sayının gittikçe yükselerek 20'ye yaklaşması katılımcının zorlandığını, yirmi sayısını söyleyen katılımcının ise artık tükendiğini ve egzersize devam edemeyeceğini ifade etmektedir (153).

3.3.7. Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Analizler

Tek YŞAE günü egzersizden hemen önce ve sonra, çift YŞAE günü ise ikinci YŞAE'den hemen önce ve hemen sonra 10 ml venöz kan örneği alınmıştır. EDTA'lı

tüpe alınan kanlar 4 derecede 2000 x g'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra plazma örneği eppendorf tüplere alikotlanarak analizler gerçekleştirilinceye kadar -80°C derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

Örneklerden IL-6, BDNF ve ucOC seviyelerinin belirlenmesi immünosorbent test (ELISA) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir (Ek-9). ELISA kitlerinde Elabscience firmasının; IL-6 için E-EL-H6156 (1,56-100 pg/ml), BDNF için E-EL-H0010 (31,5-2000 pg/ml) ve ucOC için E-EL-H6118 (6,25-400 pg/ml) katalog numaralı ürünleri kullanılmıştır. Üretici firma tarafından tüm kitler için intra assay (test içi) ve inter assay (testler arası) güven aralığı < %5 olarak belirlenmiştir. Analiz öncesi kullanılacak kanların dilüsyon faktörlerine ön çalışma yapılarak karar verilmiştir. Bu kapsamda kullanılacak her molekül için birer kitin ilk 8 kuyusu çıkarılarak, 5 katılımcının ön veya son değerleri ELISA analizlerinden önceki günlerde çalışılmıştır. Ön çalışma referans alınarak plazma örneklerinin dilüsyon faktörü belirlendikten sonra ELISA protokollerine başlanmıştır. Örnekler çift kuyu çalışılmış, spektrofotometre cihazında (Molekuler Devices, Spektramax/M2, ABD) örneklerin optik dansite değerleri belirlenmiştir. Softmax Pro 5.4 yazılımı (Molekuler Devices, Softmax Pro 5.4, ABD) kullanılarak standart eğrileri oluşturulmuş, 0.99 üzeri R² değerine sahip standart eğrileri referans alınarak incelenen sitokinlerin konsantrasyonları hesaplanmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Örneklem büyüklüğü G power yazılımı (G*Power, versiyon 3.1.9.2, Franz Faul, Universitat Kiel, Dusseldorf, Almanya) kullanılarak hesaplanmış ve 0,05 alfa düzeyi, %80 araştırma gücü ve 0,25 etki büyüklüğü ile bu çalışma için gerekli katılımcı sayısı minimum 19 bulunmuştur. Veriler, ortalama, standart sapma ve yüzde değişim oranı olarak sunulmuştur. IL-6, BDNF ve ucOC'deki grup içi yüzde değişim oranları ile YŞAE uygulamaları öncesi besin tüketim kayıtlarının karşılaştırılmasında Bağımlı Gruplarda t-Testi kullanılmıştır. t-testindeki etki boyutu için Cohen's d istatistiği kullanılmıştır. Cohen's d ≤ 0.2 ise önemsiz, ≤ 0.6 ise küçük, ≤ 1.2 ise orta, ≤ 2.0 ise büyük, ≤ 4.0 ise çok büyük, > 4.0 ise mükemmele yakın bir etki boyutu olarak değerlendirilmiştir (156). IL-6, BDNF ve ucOC düzeylerine uygulama (tek ve çift YŞAE) ve zaman (egzersizden önce ve sonra) etkisi ile deneme x zaman etkileşimi Tekrarlayan Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ile incelenmiştir.

YŞAE protokolleri sırasında egzersiz fazlarında ulaşılan zirve kalp atım hızları arasındaki fark için Tekrarlayan Ölçümlerde 3 x 10 ANOVA; dinlenme fazlarındaki en düşük kalp atım hızları arasındaki fark için Tekrarlayan Ölçümlerde 3 x 9 ANOVA kullanılmıştır. Deneme etkisinin boyutu için, kısmi eta kare (η^2) hesaplanmıştır ($\eta^2 \leq 0,01$ küçük etki, $\eta^2 \leq 0,06$ orta etki ve $\eta^2 \leq 0,14$ büyük etki) (157). Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 programı kullanılmış (IBM Corp., Armonk, NY, ABD), anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Katılımcıların yaş ve antrenman düzeylerine ilişkin değişkenler Tablo 4.1’de sunulmuştur. Katılımcılar ortalama $5,20 \pm 2,74$ yıl dayanıklılık sporlarında antrenman geçmişine sahiptir ve haftada ortalama $7,28 \pm 2,38$ saat antrenman yapmaktadır. Katılımcıların VO_{2maks} değerlerin ortalama $47,94 \pm 5,95$ ml/kg/dk bulunmuştur.

Tablo 4.1. Katılımcıların (n=20) yaş ve antrenman düzeylerine ilişkin değişkenler

	Ort ± SS	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	29,10 ± 5,85	19,00	39,00
Dayanıklılık sporu geçmişi (yıl)	5,20 ± 2,74	1,00	12,00
Antrenman süresi (saat/hafta)	7,28 ± 2,38	3,00	10,00
VO_{2maks} (L/dk)	3,57 ± 0,37	2,81	4,23
VO_{2maks} (ml/kg/dk)	47,94 ± 5,95	40,41	62,18

VO_{2maks} ; maksimal oksijen tüketimi; Ort ± SS: Ortalama ± Standart sapma

Katılımcıların vücut kompozisyonu değerleri Tablo 4.2.’de sunulmuştur. Sporcuların vücut yağ oranları ortalaması $19,38 \pm 6,05$ ’dir. Yağ kütleleri ortalaması $15,15 \pm 5,82$ kg iken, kas kütleleri ortalaması $59,82 \pm 9,15$ kilogramdır. Visceral yağ kütlesi ortalaması ise $387,21 \pm 298,74$ gram bulunmuştur.

Tablo 4.2. Katılımcıların (n=20) antropometrik ve vücut kompozisyonu özellikleri

	Ort ± SS	Minimum	Maksimum
Vücut ağırlığı (kg)	75,74 ± 9,63	58,00	90,40
Boy uzunluğu (cm)	178,72 ± 8,60	162,0	192,0
Beden kütle indeksi (kg/m²)	24,04 ± 2,63	17,90	27,50
Vücut yağ oranı (%)	19,38 ± 6,05	10,70	28,40
Vücut yağ kütlesi (kg)	15,15 ± 5,82	7,09	25,54
Yağsız vücut kütlesi (kg)	61,61 ± 7,04	47,35	78,05
Kas kütlesi (kg)	59,82 ± 9,15	45,28	85,50
Viseral yağ kütlesi (g)	387,21 ± 298,74	54,00	1077,0

Ort ± SS: Ortalama ± Standart sapma

Katılımcıların tek ve çift YŞAE protokollerine katılımlarından önceki son 24 saatlik besin tüketimleri incelendiğinde enerji alımları istatistiksel olarak benzerdir

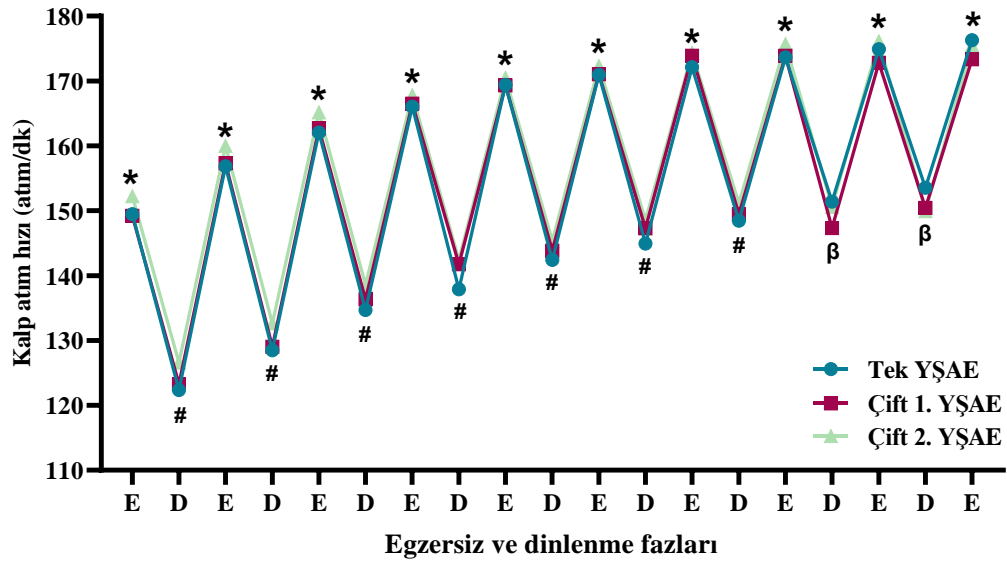
(YŞAE-Ç: 2146 kkal, YŞAE-T: 2056 kkal; $t_{(19)}=1,082$; $p=0,293$; Cohen's $d=0,169$). (Tablo 4.3.). Sporcuların makro besin öğeleri alımları gram ve yüzde olarak değerlendirildiğinde günlük ortalama karbonhidrat alımları her iki koşulda benzer bulunmuştur (YŞAE-Ç: 221,6 g ve YŞAE-T: 224,7g, $t_{(19)}=0,539$; $p=0,596$; Cohen's $d=-0,423$; YŞAE-Ç: %42,55 ve YŞAE-T: %44,60, $t_{(19)}=-0,153$; $p=0,880$; Cohen's $d=-0,226$). Her iki egzersizden önce günlük protein alımlarında da gram ve yüzde olarak anlamlı fark bulunmamıştır (YŞAE-Ç: 99,30 g ve YŞAE-T: 95,13 g, $t_{(19)}=-0,260$; $p=0,798$; Cohen's $d=0,119$; YŞAE-Ç: %18,95 ve YŞAE-T: %19,15, $t_{(19)}=-1,075$; $p=0,296$; Cohen's $d=-0,038$).

Tablo 4.3. Akut tek ya da çift YŞAE'den önceki son 24 saatlik besin tüketim kayıtlarının karşılaştırılması (n=20)

Besin Ögesi	YŞAE-Ç	YŞAE-T	t	p	Cohen's d
	Ort ± SS	Ort ± SS			
Enerji (kkal)	2146,4 ± 521,71	2056,6 ± 540,49	1,083	0,293	0,169
CHO (g)	221,62 ± 67,09	224,68 ± 77,16	0,539	0,596	-0,423
CHO (%)	42,55 ± 9,92	44,60 ± 8,13	-0,153	0,880	-0,226
Protein (g)	99,30 ± 33,11	95,13 ± 36,60	-0,260	0,798	0,119
Protein (%)	18,95 ± 4,71	19,15 ± 5,71	-1,075	0,296	-0,038
Yağ (g)	93,85 ± 32,34	84,33 ± 26,90	1,579	0,131	0,320
Yağ (%)	38,40 ± 7,34	36,50 ± 8,59	0,946	0,356	0,238

YŞAE-T: Günde tek seans yüksek şiddetli aralıklı egzersiz; YŞAE-Ç: Günde çift seans yüksek şiddetli aralıklı egzersiz; CHO: Karbonhidrat; Ort ± SS: Ortalama ± Standart sapma

Sporcuların tek ya da çift YŞAE protokollerinde, yüksek şiddetli egzersiz fazları sırasında ulaşılan zirve kalp atım hızları ve bu tekrarlar arasındaki aktif dinlenme fazlarında ulaşılan en düşük kalp atım hızları Şekil 4.1.'de sunulmuştur. Zirve kalp atım hızları egzersize bağlı anlamlı düzeyde değişmekle birlikte ($F_{(2;26)}=177,753$; $p<0,001$; $\eta^2=0,932$), bu değişim çift YŞAE günlerindeki 1. ve 2. YŞAE egzersizleri ile tek YŞAE egzersizi sırasında benzer bulunmuştur ($F_{(2;26)}=2,235$; $p=0,127$; $\eta^2=0,147$). Dinlenme fazlarındaki en düşük kalp atım hızları da egzersize bağlı anlamlı düzeyde değişmektedir ($F_{(2;28)}=139,746$; $p<0,001$; $\eta^2=0,909$) ancak bu değişim çift YŞAE günlerindeki 1. ve 2. YŞAE egzersizleri ile tek YŞAE egzersizi sırasında benzer bulunmuştur ($F_{(2;28)}=0,608$; $p=0,552$; $\eta^2=0,042$) (Şekil 4.1).



Tek YŞAE: Günde tek seans yüksek şiddetli aralıklı egzersiz; Çift-YŞAE: Günde çift seans yüksek şiddetli aralıklı egzersiz; *: Tüm egzersiz fazlarındaki zirve kalp atım hızları ile anlamlı fark. #: Tüm dinlenme fazlarındaki en düşük kalp atım hızları ile anlamlı fark; β: 1 ile 7 arasındaki tüm dinlenme fazlarındaki en düşük kalp atım hızları ile anlamlı fark.

Şekil 4.1. Akut tek ya da çift YŞAE'nin egzersiz ve dinlenme fazlarındaki zirve ve en düşük kalp atım hızları.

Akut tek ve çift YŞAE öncesi ve sonrası plazma IL-6, BDNF ve ucOC değerleri ortalama ve standart sapma olarak Tablo 4.4'de ve bireysel değişimler ve değişim yüzdeleri ise Şekil 4.2'de sunulmuştur.

Tablo 4.4 ve Şekil 4.2.'deki bulgular sırayla incelendiğinde, akut YŞAE egzersizi sonrası IL-6 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür ($F_{(1;19)}=31,892$; $p \leq 0,001$; $\eta^2=0,627$). Fakat bu artışın çift ve tek YŞAE uygulamasında benzer olduğu ($F_{(1;19)}=0,841$; $p=0,371$; $\eta^2=0,042$), egzersiz x zaman etkileşiminin anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($F_{(1;19)}=0,117$; $p=0,736$; $\eta^2=0,006$). Nitekim IL-6 düzeyleri, YŞAE-T uygulaması sonrası $31,04 \pm 31,61$ oranında, YŞAE-Ç uygulaması sonrası ise $33,90 \pm 29,37$ oranında benzer ölçüde artmıştır ($t_{(19)}=-0,472$; $p=0,642$; Cohen's $d=0,094$).

BDNF değerleri incelendiğinde ise çift ve tek akut YŞAE egzersizlerinin BDNF değerlerini anlamlı düzeyde artırdığı saptanmıştır ($F_{(1;19)}=107,112$; $p \leq 0,001$; $\eta^2=0,849$). Bu artışın her iki protokolda de benzer olduğu ($F_{(1;19)}=2,992$; $p=0,100$; $\eta^2=0,136$), egzersiz x zaman etkileşiminin anlamlı olmadığı saptanmıştır

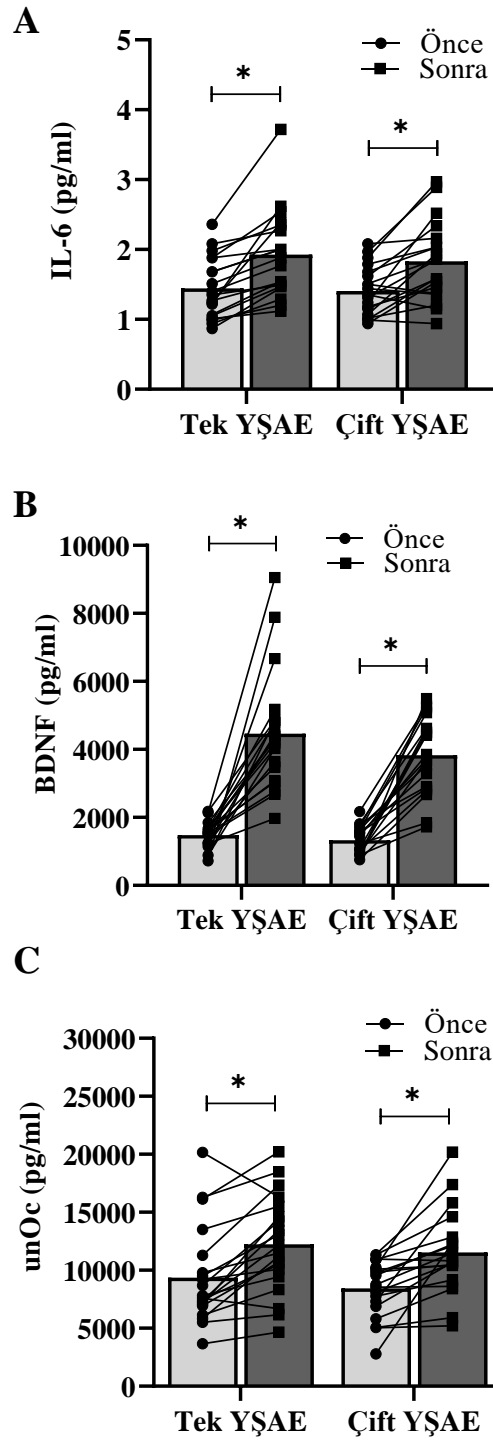
($F_{(1;19)}=1,498$; $p=0,236$; $\eta^2=0,073$). YŞAE-T uygulaması sonrası BDNF değişim oranı $\%236,01 \pm 217,22$ olarak bulunurken, YŞAE-Ç uygulaması sonrası bu oran $\%216,68 \pm 146,70$ olarak bulunmuş olup değişim oranları istatistiksel olarak benzerdir ($t_{(19)}=0,892$; $p=0,384$; Cohen's $d=0,104$).

ucOC seviyeleri de akut YŞAE egzersizi sonrası anlamlı düzeyde artmıştır ($F_{(1;19)}=45,595$; $p \leq 0,001$; $\eta^2=0,706$). Ancak bu artış egzersizin günde tek ya da çift yapılmasından etkilenmemiştir ($F_{(1;19)}=0,105$; $p=0,749$; $\eta^2=0,006$). Ayrıca, egzersiz x zaman etkileşimi de anlamlı bulunmamıştır ($F_{(1;19)}=0,589$; $p=0,452$; $\eta^2=0,030$). ucOC düzeyleri YŞAE-T uygulaması sonrası $\%51,02 \pm 76,88$; YŞAE-Ç uygulaması sonrası ise $\%37,18 \pm 33,38$ oranında benzer ölçüde artmıştır ($t_{(19)}=0,790$; $p=0,439$; Cohen's $d=0,230$).

Tablo 4.4. Akut YŞAE egzersizinin plazma IL-6, BDNF ve ucOC değerleri üzerine etkisi (n=20)

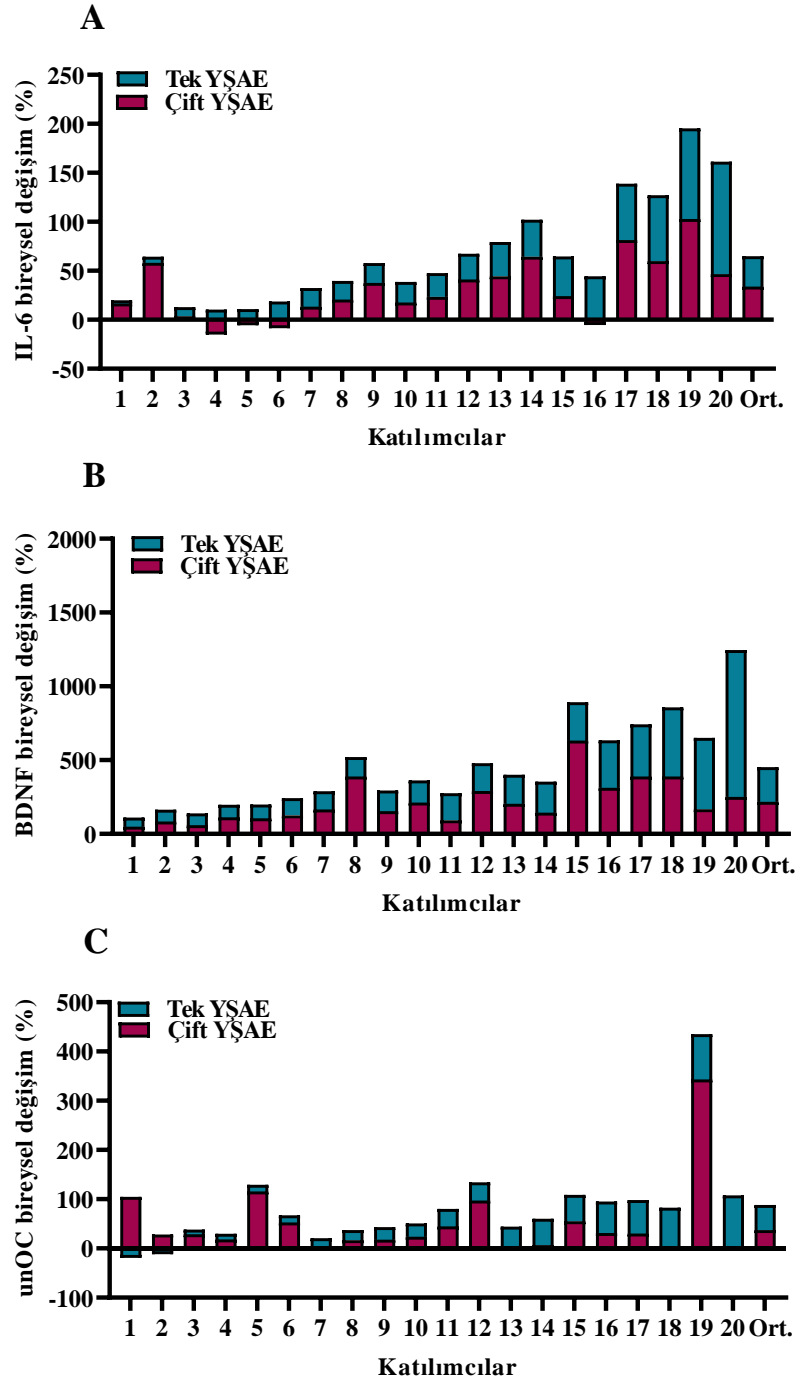
	YŞAE-T		YŞAE-Ç		Egzersiz	p	Egzersiz x Zaman
	Önce Ort ± SS	Sonra Ort ± SS	Önce Ort ± SS	Sonra Ort ± SS			
IL-6 (pg/ml)	1,625 ± 0,915	2,091 ± 0,961	1,573 ± 0,721	1,985 ± 0,888	0,371	<0,001	0,736
BDNF (pg/ml)	1478,5 ± 388,04	4466,2 ± 1730,7	1325,7 ± 424,40	3827,8 ± 1121,9	0,100	<0,001*	0,236
ucOC (pg/ml)	9362,3 ± 4174,4	12231,8 ± 4151,1	9098,0 ± 3800,1	13190,5 ± 8171,1	0,749	<0,001	0,452

YŞAE-T: Günde tek seans yüksek şiddetli aralıklı egzersiz; YŞAE-Ç: Günde çift seans yüksek şiddetli aralıklı egzersiz; IL-6: İnterlökin 6; BDNF: Beyinden türevli nörotrofik faktör; ucOC: Karboksillenmemiş osteokalsin; Ort ± SS: Ortalama ± Standart sapma



Tek YSAE: Günde tek seans yüksek şiddetli aralıklı egzersiz; Çift-YSAE: Günde çift seans yüksek şiddetli aralıklı egzersiz; IL-6: İnterlökin 6; BDNF: Beyinden türevli nörotrofik faktör; ucOC: Karboksillenmemiş osteokalsin; *: Her iki grupta da YSAE sonrası benzer ve anlamlı artış.

Şekil 4.2. Akut YSAE egzersizinin plazma IL-6 (A), BDNF (B) ve ucOC (C) değerleri üzerine bireysel ve ortalama etkisi



Tek YŞAE: Günde tek seans yüksek şiddetli aralıklı egzersiz; Çift-YŞAE: Günde çift seans yüksek şiddetli aralıklı egzersiz; IL-6: İnterlökin 6; BDNF: Beyinden türevli nörotrofik faktör; ucOC: Karboksillenmemiş osteokalsin;

Şekil 4.3. Akut YŞAE egzersizinin plazma IL-6 (A), BDNF (B) ve ucOC (C) değerlerinde bireysel ve ortalama değişim yüzdeleri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada günde tek ya da çift seans akut yüksek şiddetli aralıklı egzersizin plazma IL-6, BDNF ve ucOC yanıtlarına etkisi incelenmiştir. Bu çalışma günde çift seans akut egzersizin BDNF ve ucOC yanıtlarına etkisini ve IL-6 düzeylerinin günde çift akut YŞAE'ye bağlı değişimini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmanın bulguları, VO_{2maks}'ın %100'ü şiddetinde 10x1 dk yapılan akut YŞAE uygulamasının plazma IL-6, BDNF ve OC seviyelerinde anlamlı artışa yol açtığını (p<0,001, Tablo 4.4.), tek ve çift YŞAE uygulamalarına bağlı bu değişimler arasında anlamlı farklılık olmadığını göstermiştir (p>0,05, Tablo 4.4.). Aşağıda öncelikle her moleküle ilişkin bulgular, daha sonra bu moleküllerin yanıtlarının birbiriyle bağlantısı ilgili literatür kapsamında tartışılmıştır.

5.1. Akut Tek ve Çift YŞAE Uygulamalarının IL-6 Düzeylerine Etkisi

Çalışmamızda katılımcıların bazal plazma IL-6 düzeyleri $1,625 \pm 0,915$ pg/ml bulunmuştur. Bu değerler, literatürdeki rekreasyonel ve elit sporcuların yaklaşık 0,87-3,7 pg/ml arasında değişen ve genellikle 1-2 pg/ml düzeyinde olan bazal plazma IL-6 değerleriyle uyumludur (33, 35, 40, 133, 158, 159). Literatürde IL-6'nın egzersiz sonrası değişimi incelendiğinde dayanıklılık egzersizlerinden (uzun mesafeli süre denemesi testleri/*Time Trial*) hemen sonra IL-6 konsantrasyonunun arttığı bulunmuştur (158, 159). Dayanıklılık ve YŞAE egzersizinin IL-6 düzeyine etkileri karşılaştırıldığında ise 10x4 dk'lık bir YŞAE protokolünün VO_{2zirve}'nin %61'inde gerçekleştirilen uzun süreli egzersize kıyasla egzersizden hemen sonra IL-6 seviyelerini daha fazla arttırdığı saptanmıştır (34). Literatürdeki çalışmalarda araştırmamızın bulguları ile paralel olarak akut YŞAE müdahalesinden hemen sonra plazma IL-6 düzeylerinin arttığı belirtilmiştir (33-38). Örneğin; Cipryan'ın çalışmasında (33) 12 dakikalık 15/15, 30/30 ya da 60/60 saniye egzersiz/dinlenme periyotlarıyla koşu bandında yapılan YŞAE egzersizinin hemen sonrasında IL-6 düzeyinin ortalama %45 oranında arttığı; 15/15 ve 60/60 protokollerinde bu artışın daha fazla olduğu ifade edilmiştir. Yüksek hacimli akut YŞAE protokollerinden (5x4 dk VO_{2maks}: %80 (36) ve 6x2 dk VO_{2maks}: %100 (38)) hemen sonra IL-6 düzeyinin yaklaşık 2-2.7 kat arttığı ifade edilmiştir. Araştırmamızla benzer bir protokole sahip düşük hacimli bir YŞAE egzersizi (8-12x1 dk VO_{2maks}: %100) sonrasında da plazma

IL-6 düzeyleri yaklaşık 1.5-2 kat artmıştır (35). Bu çalışmada ise plazma IL-6 düzeylerinin günde tek YŞAE ile %31; günde çift YŞAE ile %33 oranında artış gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgu, çalışmamızla benzer egzersiz süresine sahip bir egzersiz modeli kullanan Cipryan'ın çalışmasının (33) artış oranıyla (%45) uyumlu, diğer çalışmaların (36, 38) artış oranından (2-2.7 kat) daha düşüktür. Bu durum, IL-6 düzeyinde daha yüksek artış bulan çalışmalarda (36, 38) egzersiz süresinin daha uzun olmasından kaynaklanmış olabilir. Zwersloot ve arkadaşları da (35) çalışmamızla benzer bir protokol ile daha fazla değişim saptamış olsa da, literatürdeki diğer çalışmalardan (36, 38) daha düşük bir artış elde etmişlerdir.

Akut olarak günde tek ve çift egzersiz yapılmasının dolaşımdaki IL-6 yanıtına etkilerini karşılaştıran iki çalışma bulunmaktadır (40, 41). Ronsen ve arkadaşları (40), VO_{2maks}'ın %75'inde 75 dakikalık egzersizin 3 ya da 6 saat ara ile iki kez yapılması ile günde tek uygulanmasının IL-6 yanıtına etkilerini karşılaştırmıştır. Çalışma sonunda IL-6 seviyelerinin çift egzersiz ile daha fazla arttığı, iki egzersiz arasının daha kısa tutulmasının ise bu artışı olumlu etkilediği saptanmıştır (40). Li ve Gleeson'un çalışmasında (41) ise VO_{2maks}'ın %60'ında 120 dakikalık egzersizin günde bir ya da 3 saat ara ile iki kez yapılmasının dolaşımdaki IL-6 düzeylerine etkileri karşılaştırılmış ve çalışmamızın bulgularıyla uyumlu olarak her iki seansta da benzer düzeyde anlamlı bir artış belirlenmiştir.

Bu çalışmada akut günde çift YŞAE sonrası daha fazla bir değişim görülmemesinin altında yatan sebep, ilk YŞAE'de egzersiz süresinin glikojen depolarını önemli ölçüde etkilememiş olması olabilir. Nitekim Ronsen ve arkadaşları'nın (40) çalışmamızın bulgularından farklı olarak günde çift egzersiz sonrası daha fazla IL-6 yanıtı saptamasının altında uzun süreli egzersiz seçimi etkili olabilir. Uzun süreli egzersiz glikojen depolarının önemli ölçüde azalmasını sağlayabilir (18) ve günde çift seans yapıldığında IL-6 düzeyleri daha fazla uyarılabilir. Kastaki enerji eksikliğinin diğer dokulardan substrat mobilizasyonu ile karşılanması için bir sinyal molekülü rolü oynayan IL-6 düzeylerinin günde çift seans uzun süreli egzersiz sonrası YŞAE'ye kıyasla daha fazla artması beklenir (40). Diğer yandan Li ve Gleeson'un da (41) uzun süreli bir egzersiz sonrası dahi tek ve çift egzersizde benzer sonuç elde etmesi, çift egzersiz sonrası daha yüksek sonuçlara ulaşılması için uzun süreli egzersizin yüksek şiddette yapılması gerektiğine işaret

edebilir. Nitekim IL-6'nın artışı belirleyen başlıca etmenin egzersiz süresi olduğu ancak egzersiz şiddetinin de önemli bir belirleyici olduğu ortaya konmuştur (31). Yine de tüm bu çalışmaların sonuçları; günde çift egzersizin ikinci seansı ve günde tek egzersiz sonrası IL-6 düzeylerinin dinlenik duruma göre anlamlı düzeyde arttığını ve egzersizin günde iki defa yapılması halinde bu etkinin tekrarlandığını göstermektedir. Nitekim Li ve Gleeson'un çalışmasında (41) bu tez çalışması ve diğer çalışmalardan farklı olarak çift egzersiz gününde ilk seans sonrası IL-6 değişimi de incelenmiş ve günün ikinci seansının etkilerine benzer düzeyde artış gerçekleştiği görülmüştür. Sonuç olarak, günde tek ya da çift seans YŞAE, plazma IL-6 düzeylerini benzer ölçüde artırmaktadır.

5.2. Akut Tek ve Çift YŞAE Uygulamalarının BDNF Düzeylerine Etkisi

Bu çalışmada IL-6 düzeyleri ile birlikte plazma BDNF ve OC düzeyleri de incelenmiştir. Çalışmamızda katılımcıların bazal plazma BDNF düzeyleri $1478,5 \pm 388,04$ pg/ml bulunmuştur. Literatürdeki rekreasyonel ve elit sporcuların bazal BDNF değerleri ise 424 ile 108.000 pg/ml arasında değişen değerlere sahiptir. Bu nedenle çalışmamızla kıyaslandığında literatürde daha düşük (424 pg/ml) (50), benzer (294-1982 pg/ml) (53) veya daha yüksek (yaklaşık 6500 pg/ml (49); 8000 pg/ml (160); 9710 pg/ml (51); 108.000 pg/ml (52)) bazal BDNF değerleri saptayan çalışmalar yer almaktadır.

Bu tez kapsamında BDNF değerleri, akut YŞAE uygulaması sonrası anlamlı düzeyde artmış ($p < 0,001$), ancak günde tek ya da çift seans YŞAE yapıldığında BDNF seviyelerindeki artış benzer bulunmuştur ($p = 0,261$, Tablo 4.4 ve Şekil 4.2). Literatürde akut YŞAE'nin BDNF düzeylerine etkisi çalışmalarla ortaya konulmuştur (49-54). Dayanıklılık egzersizi ile YŞAE'nin BDNF düzeylerine etkisinin kıyaslandığı bir çalışmada (49), katılımcılar 20 dakika süresince VO_{2maks} 'ın %70'ine karşılık gelen iş yükünde bisiklet çevirmiş ya da VO_{2maks} 'ın %90'ı şiddetinde 1'er dakikalık periyotlarla 20 dakikalık YŞAE uygulamasını tamamlamışlardır. İki egzersiz sonrası BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında, YŞAE protokolü anlamlı düzeyde daha fazla artış sağladığı bulunmuştur (49). Bir diğer çalışmada ise VO_{2maks} 'ın %100'ü şiddetinde 1 dakikalık periyotlarla 1,5 ya da 2,5 km'nin tamamlandığı YŞAE egzersizi sonrası, BDNF seviyeleri yaklaşık iki kat yükseldiği gösterilmiştir (51). Martínez-Díaz ve

arkadaşlarının çalışmasında da (50) protokolümüzde olduğu gibi VO_{2maks} 'ın %100'ü şiddetinde 10x1 dk yapılan YŞAE uygulaması sonucu benzer şekilde plazma BDNF seviyelerinde 3 kat artış görülmüştür. Fiziksel olarak aktif bireylerde yapılan diğer çalışmalarda da 5 km 1 dk x VO_{2maks} 'ın %100'ü şiddetinde (52) ya da 8-12x1 dk maksimal gücün (MG) %100'ü şiddetinde (53) gerçekleştirilen YŞAE egzersizinden hemen sonra BDNF seviyelerinde artış görülmüştür. Çalışma sonuçlarımız, akut YŞAE egzersizi ile yapılan çalışmaların (49-54) ve meta-analizin (161) BDNF düzeylerini arttırdığını gösteren sonuçları ile uyumludur ve bulgularımızla benzer olarak literatürde de 2-3 kat arasında artış saptayan çalışmalar mevcuttur (50, 51).

BDNF'nin egzersiz ile artışına yakından bakıldığında bu durumun oksidatif stres kaynaklı olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (162). Akut YŞAE'nin oksidatif stres sonucu beyinde hidrojen peroksit (H_2O_2) ve TNF- α seviyelerini arttırdığı, TNF- α 'nın bir transkripsiyon faktörü olan siklik adenozin monofosfata (cAMP) duyarlı eleman bağlayıcı proteinin (CREB) fosforile edilmiş formunu indüklemesi (163, 164) ile PGC- α ekspresyonunun artış gösterdiği ve bu sayede nöronlarda BDNF sentezini arttırdığı düşünülmektedir (49, 55). Artan BDNF düzeylerinin enerji homeostazına ilişkin hipotalamik yollarda kritik rol oynamasının (56) yanı sıra glikoz metabolizması ve yağ oksidasyonu üzerinde olumlu etkileri (47) olduğu bilinmektedir. Diğer yandan artan BDNF düzeyleri nörolojik sağlığın geliştirilmesinde de önemli katkı sağlamaktadır (134). Nitekim BDNF'in egzersiz sonrası geçici olarak yükseldiği, bu artışın akut egzersiz ya da antrenmandan sonra uzun süre devam etmese de BDNF'nin merkezi ve periferik dokularda olumlu etkilerini göstermesine yeterli olduğu düşünülmektedir (142). Bu çalışmanın sonucunda da günde çift egzersize BDNF yanıtları ilk kez ortaya konmuştur ve günde çift YŞAE yapıldığında BDNF'in akut artışının günde iki kez sağlanabildiği saptanmıştır.

5.3. Akut Tek ve Çift YŞAE Uygulamalarının ucOC Düzeylerine Etkisi

Bu çalışmada günde tek ve çift seans YŞAE uygulamalarından hemen sonra nasıl etkilendiği incelenen son molekül ucOC'dir. Çalışmamızda katılımcıların bazal plazma ucOC düzeyleri $9362,3 \pm 4174,4$ pg/ml bulunmuştur. Bu değer, literatürde benzer yaş grubunda sağlıklı ancak aktif olmayan erkek bireylerin bazal plazma ucOC değerlerinin sunulduğu iki çalışmanın sonucu ($11,8 \pm 4,3$ ng/ml (64) ve $11,9 \pm 4,3$

ng/ml (66)) ile benzerdir. Akut YŞAE uygulaması sonrası ucOC anlamlı düzeyde artmış ($p<0,001$), günde çift ya da tek seans YŞAE sonrası artış miktarı uygulamalar arasında benzer bulunmuştur ($p=0,452$, Tablo 4.4 ve Grafik 4.2). Yüzde değişim oranları da her iki uygulamada benzerdir ($p=0,790$).

Enerji metabolizmasını düzenleyici rolü sayesinde kemiğin endokrin organ olarak da kabul edilmesiyle (165) egzersiz ve OC ilişkisine olan ilgi artmıştır. Ancak literatürde OC'in sağlıklı popülasyonda (63, 64) ya da akut egzersizle (62-66) değişimini inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışmalar obez bireyler ve aerobik antrenmanın etkileri üzerine yoğunlaşmıştır (67, 149, 150). YŞAE antrenmanlarının akut olarak uygulandığı sınırlı sayıdaki çalışmalar (64-66) incelendiğinde ise KAH_{maks} 'ın %95'inde 4x4 dk akut YŞAE uygulaması sonrası obez bireylerde ucOC düzeyleri %6,4 oranında artmıştır (65). Hiam ve arkadaşlarının 2019 yılındaki çalışmasında (66) 8x2 dk'lık bir YŞAE sonrası ucOC düzeylerinde %10,1 artış kaydedilmiştir. Hiam ve arkadaşlarının 2020 yılındaki çalışmasında da (64) maksimal aerobik güce yakın şiddette 6x2 dk'lık akut YŞAE uygulamasının sağlıklı ve normal kilolu kadın ve erkeklerde ucOC yanıtını arttırdığı, ancak uygulamaya 4 hafta devam edildiğinde dinlenik değerlerin değişmediği ifade edilmiştir. Bu bulgular (64-66), araştırmamız kapsamında ucOC'nin akut YŞAE uygulaması sonrası arttığını gösteren bulgularımız ile uyumludur. Bu çalışmalara (64, 65) kıyasla daha fazla artış bulunması ise, sporcu bir popülasyon ile çalışılmasından kaynaklı olabilir. Tüm bu çalışmalarda, ucOC formundaki geçici artış, iskelet kasında glikoz regülasyonunda önemli bir rol oynayabilir (64). Nitekim egzersiz ile ucOC artışı gözlemleyen çalışmalarda serum glikozunda da azalma gözlemlenmiş olması glikoz regülasyonunda ucOC rolü olabileceğini düşündürmektedir (62). Sonuç olarak, günde tek ve çift seans YŞAE plazma ucOC düzeylerini benzer ölçüde artırmıştır. Günde çift YŞAE yapıldığında ucOC'nin akut artışının günde iki kez sağlanabildiği saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda akut günde çift egzersize ucOC yanıtları ilk kez ortaya konmuştur.

5.4.Akut Tek ve Çift YŞAE Uygulamalarının IL-6, BDNF ve ucOC

Düzelelerine Etkisi: Genel Değerlendirme

Öncelikle konu hakkında bilinen mevcut bilgiler özetlendiğinde; IL-6, BDNF ve ucOC düzeylerinin akut egzersize bağlı olarak arttığı birçok çalışma ile

saptanmıştır. Ayrıca, bu moleküllerin akut YŞAE sonrası yükseldiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Diğer yandan IL-6'nın akut günde çift egzersize yanıtını inceleyen sadece iki çalışma bulunmakta olup bu çalışmalarda günde çift egzersiz sonrası tek egzersize kıyasla benzer ya da daha fazla artış saptanmıştır. Ancak bu iki çalışma uzun süreli dayanıklılık egzersizleri ile gerçekleştirilmiştir ve akut günde çift YŞAE uygulamasının plazma IL-6 düzeylerine etkisi bilinmemektedir. BDNF ve ucOC'nin ise günde çift egzersize yanıtı daha önce incelenmemiştir. Bu çalışma IL-6'nın günde çift YŞAE'ye; BDNF ve ucOC'nin günde çift egzersize yanıtlarının araştırıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde ise; plazma IL-6, BDNF ve ucOC değerlerinde akut egzersizden hemen sonra gözlenen artış literatürle uyumludur. Öte taraftan günde çift YŞAE yapılmasının, plazma IL-6, BDNF ve ucOC düzeylerini günde tek YŞAE'nin etkileriyle benzer ölçüde artırdığı görülmüştür. Günün ikinci egzersizinde ilk egzersizden daha fazla artış görülmemesinin kaynağının YŞAE protokolünün glikojen depolarını yeterli düzeyde azaltmaması ve iki egzersiz arasında öğün tüketilerek glikojen depolarının yeniden arttırılması olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın sonucunda günde çift seans egzersiz yapılması durumunda, bu egzersizlerin ikinci YŞAE sonrası ilk egzersizle aynı düzeyde yeniden artış gösterebildiği anlaşılmaktadır. Özetle, egzersiz kapasitesi ve sağlığa potansiyel olumlu etkileri bulunan bu moleküllerde akut egzersizle gerçekleşen artışın günde çift egzersiz yapılması durumunda gün içinde tekrarlandığı söylenebilir. IL-6'nın yağ metabolizması, BDNF'in glikoz metabolizması üzerindeki olumlu etkileri ve yağ oksidasyonunun geliştirilmesindeki rolü, OC'nin iskelet kasında PGC-1 α ekspresyonu, mitokondriyal biyogenez ve glikoz alımının arttırılmasındaki önemli rolleri göz önüne alındığında, çift egzersizin düzenli yapılmasıyla IL-6, BDNF ve ucOC düzeylerinde günde iki kez artış sağlanması, metabolik adaptasyonun daha hızlı geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Metabolik adaptasyonun daha hızlı geliştirilmesiyle, yarışma öncesi, sahaya dönüş gibi durumlarda performansın hızlı geliştirilmesi için de önemli avantajlar elde edilebilir. Öte yandan, IL-6'nın egzersize bağlı yağ kütlesi kaybındaki rolü, BDNF'in nörolojik sağlığın geliştirilmesinin yanı sıra enerji homeostazına ilişkin hipotalamik yollardaki kritik görevi, obezitenin önlenmesi ve kilo kontrolündeki etkisi, ucOC'nin insülin sekresyonu ve duyarlılığını

artırarak obezite ve glukoz intoleransına karşı koruyucu etkileri dikkate alındığında, günde çift egzersiz ile IL-6, BDNF ve ucOC düzeylerinde gün içinde iki kez artış sağlanması sağlığın iyileştirilmesinde rol oynayabilir.

Bu araştırmanın güçlü yönleri ve sınırlılıkları mevcuttur. Çalışmanın güçlü yönleri; akut günde çift YŞAE'ye verilen IL-6, akut çift egzersize verilen BDNF ve ucOC yanıtlarını inceleyen ilk araştırma olması, çalışmanın belirli branşlarda benzer antrenmanlılık düzeyine sahip homojen bir katılımcı grubu üzerinde gerçekleştirilmesi, katılımcı grubunun antrene olması, çalışmanın randomize çapraz tasarımla gerçekleştirilmesi, YŞAE uygulamalarının şiddetinin bireysel olarak belirlenmesi ve son yıllarda en çok önerilen YŞAE modellerinden biri olan düşük hacimli YŞAE modelinin tercih edilmesi, YŞAE egzersizlerinden 24 saat önce beslenme durumunun kontrol edilmesi ve son üç saatte standart bir öğün tüketiminin sağlanması olarak sıralanabilir. Diğer yandan bu çalışma sırasında; kan glikozu, epinefrin, laktat, kas glikojen depoları ve incelenen moleküllerin kastaki konsantrasyonlarının incelenmemiş olması, katılımcıların son 24 saatlik besin tüketim kaydının ve testlere dinlenik durumda gelme koşulunun beyana dayalı olması çalışmanın sınırlı yönlerindedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Günde tek ve üç saat ara ile çift seans gerçekleştirilen akut YŞAE'nin plazma IL-6, BDNF ve ucOC yanıtlarına etkisini araştıran bu çalışmanın sonuçları ve bu çalışmanın sınırlılıkları dikkate alınarak ileride yapılacak araştırmalar için öneriler aşağıda özetlenmiştir:

6.1. Sonuçlar

1. Akut tek ve çift YŞAE uygulamaları egzersizden hemen sonra ölçülen plazma IL-6, BDNF ve ucOC düzeylerini artırmıştır ($p < 0,05$).
2. Akut tek ve çift YŞAE uygulamalarının egzersizden hemen sonra ölçülen plazma IL-6, BDNF ve ucOC düzeylerine etkisi benzerdir ($p > 0,05$).
3. IL-6 düzeyleri, tek YŞAE uygulaması sonrası $31,04 \pm 31,61$ oranında, çift YŞAE uygulaması sonrası ise $33,90 \pm 29,37$ oranında benzer ölçüde artmıştır ($p > 0,05$).
4. BDNF düzeyleri, tek YŞAE uygulaması sonrası $236,01 \pm 217,22$ oranında, çift YŞAE uygulaması sonrası ise $216,68 \pm 146,70$ oranında benzer ölçüde artmıştır ($p > 0,05$).
5. ucOC düzeyleri, tek YŞAE uygulaması sonrası $51,02 \pm 76,88$ oranında, çift YŞAE uygulaması sonrası ise $37,18 \pm 33,38$ oranında benzer ölçüde artmıştır ($p > 0,05$).

6.2. Öneriler

Gelecekte yapılacak çalışmalarda plazma IL-6, BDNF ve ucOC'nin akut günde çift egzersize yanıtları incelenirken;

1. IL-6, BDNF ve ucOC yanıtları incelenirken epinefrin, norepinefrin ve laktat gibi temel stress belirteçlerinin de değerlendirilerek aralarındaki ilişkinin araştırılması önerilir. Böylece egzersizin oluşturduğu stres düzeyi ve egzersiz şiddetinin bu moleküllerin egzersize yanıtlarını ne ölçüde etkilediği ortaya konabilir.

2. Kas biyopsisi yöntemi ile kas glikojen depolarındaki değişimin, glikoz ve yağ metabolizmasındaki sinyal yolaklarının incelenmesi ve kastaki konsantrasyonlarının araştırılması önerilir.
3. Her üç molekül için glikojen depolarını önemli ölçüde azaltan uzun süreli dayanıklılık egzersiz modellerinin etkileri araştırılabilir ve iki egzersiz arasında açlık/tokluk koşulları ile glikojen depolarında değişim yaratılarak bu moleküllerin yanıtındaki değişimler incelenebilir.
4. Egzersiz şiddetinin artışından etkilenen üç molekülün günde çift seans sprint interval egzersizine yanıtları araştırılabilir.
5. Bu moleküllerdeki egzersize bağlı yanıtlar cinsiyetlere göre karşılaştırılarak incelenebilir.
6. Sporcu popülasyonun yanı sıra obezite, metabolik sendrom gibi hasta gruplarına uygun YŞAE protokollerine yanıtların incelenmesi önerilir.
7. Sporcularda günde çift seans egzersizin antrenman etkisinin de araştırılması; antrenmana bağlı bazal ve egzersiz sonrası bu moleküllerin yanıtlarındaki değişimin VO_{2maks} , egzersiz sırasındaki yağ oksidasyonu ve performans parametreleriyle birlikte incelenmesi önerilir.
8. Obezite ve metabolik hastalığa sahip bireylerde de günde çift seans egzersizin antrenman etkisinin de araştırılması; antrenmana bağlı bazal ve egzersiz sonrası bu moleküllerin yanıtlarındaki değişimin kilo kaybı, egzersiz sırasında ve dinlenik durumda yağ oksidasyonu gibi parametrelerle birlikte incelenmesi önerilir.

7. KAYNAKÇA

1. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews Immunology*. 2011;11(9):607-15.
2. Riebe D, Franklin BA, Thompson PD, Garber CE, Whitfield GP, Magal M, et al. Updating ACSM's Recommendations for Exercise Preparticipation Health Screening. *Medicine and science in sports and exercise*. 2015;47(11):2473-9.
3. Swift DL, Lavie CJ, Johannsen NM, Arena R, Earnest CP, O'Keefe JH, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2013;77(2):281-92.
4. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Progress in cardiovascular diseases*. 2014;56(4):441-7.
5. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9838):247-57.
6. Bauman AE, Reis RS, Sallis JF, Wells JC, Loos RJ, Martin BW. Correlates of physical activity: why are some people physically active and others not? *Lancet (London, England)*. 2012;380(9838):258-71.
7. Kirk MA, Rhodes RE. Occupation correlates of adults' participation in leisure-time physical activity: a systematic review. *American journal of preventive medicine*. 2011;40(4):476-85.
8. Gibala MJ, Little JP, van Essen M, Wilkin GP, Burgomaster KA, Safdar A, et al. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *The Journal of physiology*. 2006;575(Pt 3):901-11.
9. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of physiology*. 2012;590(5):1077-84.
10. MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *The Journal of physiology*. 2017;595(9):2915-30.
11. Buchheit M, Laursen PB. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part I: cardiopulmonary emphasis. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2013;43(5):313-38.
12. Burgomaster KA, Howarth KR, Phillips SM, Rakobowchuk M, Macdonald MJ, McGee SL, et al. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. *The Journal of physiology*. 2008;586(1):151-60.
13. Little JP, Safdar A, Bishop D, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1 α and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2011;300(6):R1303-10.
14. Astorino TA, Schubert MM. Changes in fat oxidation in response to various regimes of high intensity interval training (HIIT). *European journal of applied physiology*. 2018;118(1):51-63.

15. Bell KE, Séguin C, Parise G, Baker SK, Phillips SM. Day-to-Day Changes in Muscle Protein Synthesis in Recovery From Resistance, Aerobic, and High-Intensity Interval Exercise in Older Men. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2015;70(8):1024-9.
16. Hansen AK, Fischer CP, Plomgaard P, Andersen JL, Saltin B, Pedersen BK. Skeletal muscle adaptation: training twice every second day vs. training once daily. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2005;98(1):93-9.
17. Hulston CJ, Venables MC, Mann CH, Martin C, Philp A, Baar K, et al. Training with low muscle glycogen enhances fat metabolism in well-trained cyclists. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010;42(11):2046-55.
18. Yeo WK, Paton CD, Garnham AP, Burke LM, Carey AL, Hawley JA. Skeletal muscle adaptation and performance responses to once a day versus twice every second day endurance training regimens. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2008;105(5):1462-70.
19. Ijichi T, Hasegawa Y, Morishima T, Kurihara T, Hamaoka T, Goto K. Effect of sprint training: training once daily versus twice every second day. *European journal of sport science*. 2015;15(2):143-50.
20. Ghiarone T, Andrade-Souza VA, Learsi SK, Tomazini F, Ataide-Silva T, Sansonio A, et al. Twice-a-day training improves mitochondrial efficiency, but not mitochondrial biogenesis, compared with once-daily training. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2019;127(3):713-25.
21. Andrade-Souza VA, Ghiarone T, Sansonio A, Santos Silva KA, Tomazini F, Arcoverde L, et al. Exercise twice-a-day potentiates markers of mitochondrial biogenesis in men. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2020;34(1):1602-19.
22. Psilander N, Frank P, Flockhart M, Sahlin K. Exercise with low glycogen increases PGC-1 α gene expression in human skeletal muscle. *European journal of applied physiology*. 2013;113(4):951-63.
23. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):457-65.
24. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle–organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocrine reviews*. 2020;41(4):594-609.
25. Whitham M, Febbraio MA. The ever-expanding myokinome: discovery challenges and therapeutic implications. *Nature reviews Drug discovery*. 2016;15(10):719-29.
26. Al-Khalili L, Bouzakri K, Glund S, Lönnqvist F, Koistinen HA, Krook A. Signaling specificity of interleukin-6 action on glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Molecular endocrinology*. 2006;20(12):3364-75.
27. Jia J, Yu F, Wei W-P, Yang P, Zhang R, Sheng Y, et al. Relationship between circulating irisin levels and overweight/obesity: A meta-analysis. *World journal of clinical cases*. 2019;7(12):1444.
28. So B, Kim HJ, Kim J, Song W. Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases. *Integr Med Res*. 2014;3(4):172-9.
29. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological reviews*. 2008;88(4):1379-406.
30. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(7):3005-10.

31. Wedell-Neergaard AS, Lang Lehrskov L, Christensen RH, Legaard GE, Dorph E, Larsen MK, et al. Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell metabolism*. 2019;29(4):844-55.e3.
32. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exercise immunology review*. 2006;12:6-33.
33. Cipryan L. IL-6, Antioxidant Capacity and Muscle Damage Markers Following High-Intensity Interval Training Protocols. *Journal of human kinetics*. 2017;56:139-48.
34. Leggate M, Nowell MA, Jones SA, Nimmo MA. The response of interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor isoforms following intermittent high intensity and continuous moderate intensity cycling. *Cell stress & chaperones*. 2010;15(6):827-33.
35. Zwetsloot KA, John CS, Lawrence MM, Battista RA, Shanely RA. High-intensity interval training induces a modest systemic inflammatory response in active, young men. *Journal of inflammation research*. 2014;7:9.
36. Cullen T, Thomas AW, Webb R, Hughes MG. Interleukin-6 and associated cytokine responses to an acute bout of high-intensity interval exercise: the effect of exercise intensity and volume. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*. 2016;41(8):803-8.
37. Kaspar F, Jelinek HF, Perkins S, Al-Aubaidy HA, deJong B, Butkowski E. Acute-Phase Inflammatory Response to Single-Bout HIIT and Endurance Training: A Comparative Study. *Mediators of inflammation*. 2016;2016:5474837.
38. Cipryan L. The effect of fitness level on cardiac autonomic regulation, IL-6, total antioxidant capacity, and muscle damage responses to a single bout of high-intensity interval training. *Journal of sport and health science*. 2018;7(3):363-71.
39. Keller C, Steensberg A, Pilegaard H, Osada T, Saltin B, Pedersen BK, et al. Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2001;15(14):2748-50.
40. Ronsén O, Lea T, Bahr R, Pedersen BK. Enhanced plasma IL-6 and IL-1ra responses to repeated vs. single bouts of prolonged cycling in elite athletes. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2002;92(6):2547-53.
41. Li TL, Gleeson M. The effect of single and repeated bouts of prolonged cycling on leukocyte redistribution, neutrophil degranulation, IL-6, and plasma stress hormone responses. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2004;14(5):501-16.
42. Camerino C, Conte E, Carratù MR, Fonzino A, Lograno MD, Tricarico D. Oxytocin/Osteocalcin/IL-6 and NGF/BDNF mRNA Levels in Response to Cold Stress Challenge in Mice: Possible Oxytonic Brain-Bone-Muscle-Interaction. *Frontiers in physiology*. 2019;10:1437.
43. Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nature reviews Endocrinology*. 2019;15(7):383-92.
44. Chowdhury S, Schulz L, Palmisano B, Singh P, Berger JM, Yadav VK, et al. Muscle-derived interleukin 6 increases exercise capacity by signaling in osteoblasts. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(6):2888-902.
45. Kirk B, Feehan J, Lombardi G, Duque G. Muscle, Bone, and Fat Crosstalk: the Biological Role of Myokines, Osteokines, and Adipokines. *Current osteoporosis reports*. 2020;18(4):388-400.

46. Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. *Exercise and sport sciences reviews*. 2002;30(2):75-9.
47. Matthews VB, Aström MB, Chan MH, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*. 2009;52(7):1409-18.
48. Zoladz JA, Pilc A. The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2010;61(5):533-41.
49. Saucedo Marquez CM, Vanaudenaerde B, Troosters T, Wenderoth N. High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2015;119(12):1363-73.
50. Martínez-Díaz IC, Escobar-Muñoz MC, Carrasco L. Acute Effects of High-Intensity Interval Training on Brain-Derived Neurotrophic Factor, Cortisol and Working Memory in Physical Education College Students. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(21).
51. Cabral-Santos C, Castrillón CI, Miranda RA, Monteiro PA, Inoue DS, Campos EZ, et al. Inflammatory Cytokines and BDNF Response to High-Intensity Intermittent Exercise: Effect the Exercise Volume. *Frontiers in physiology*. 2016;7:509.
52. Figueiredo C, Antunes BM, Giacon TR, Vanderlei LCM, Campos EZ, Peres FP, et al. Influence of Acute and Chronic High-Intensity Intermittent Aerobic Plus Strength Exercise on BDNF, Lipid and Autonomic Parameters. *Journal of sports science & medicine*. 2019;18(2):359-68.
53. Di Battista AP, Moes KA, Shiu MY, Hutchison MG, Churchill N, Thomas SG, et al. High-Intensity Interval Training Is Associated With Alterations in Blood Biomarkers Related to Brain Injury. *Frontiers in physiology*. 2018;9:1367.
54. Rodriguez AL, Whitehurst M, Fico BG, Dodge KM, Ferrandi PJ, Pena G, et al. Acute high-intensity interval exercise induces greater levels of serum brain-derived neurotrophic factor in obese individuals. *Experimental Biology and Medicine*. 2018;243(14):1153-60.
55. Jiménez-Maldonado A, Rentería I, García-Suárez PC, Moncada-Jiménez J, Freire-Royes LF. The Impact of High-Intensity Interval Training on Brain Derived Neurotrophic Factor in Brain: A Mini-Review. *Frontiers in neuroscience*. 2018;12:839.
56. Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nature neuroscience*. 2003;6(7):736-42.
57. Gundberg CM, Hauschka PV, Lian JB, Gallop PM. Osteocalcin: isolation, characterization, and detection. *Methods in enzymology*. 1984;107:516-44.
58. Ferron M, Lacombe J. Regulation of energy metabolism by the skeleton: osteocalcin and beyond. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2014;561:137-46.
59. Ducy P. The role of osteocalcin in the endocrine cross-talk between bone remodelling and energy metabolism. *Diabetologia*. 2011;54(6):1291-7.
60. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007;130(3):456-69.

61. Saleem U, Mosley TH, Jr., Kullo IJ. Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30(7):1474-8.
62. Levinger I, Zebaze R, Jerums G, Hare DL, Selig S, Seeman E. The effect of acute exercise on undercarboxylated osteocalcin in obese men. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011;22(5):1621-6.
63. Lin CF, Huang TH, Tu KC, Lin LL, Tu YH, Yang RS. Acute effects of plyometric jumping and intermittent running on serum bone markers in young males. *European journal of applied physiology*. 2012;112(4):1475-84.
64. Hiam D, Landen S, Jacques M, Voisin S, Alvarez-Romero J, Byrnes E, et al. Osteocalcin and its forms respond similarly to exercise in males and females. *Bone*. 2020;144:115818.
65. Levinger I, Jerums G, Stepto NK, Parker L, Serpiello FR, McConell GK, et al. The effect of acute exercise on undercarboxylated osteocalcin and insulin sensitivity in obese men. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2014;29(12):2571-6.
66. Hiam D, Voisin S, Yan X, Landen S, Jacques M, Papadimitriou ID, et al. The association between bone mineral density gene variants and osteocalcin at baseline, and in response to exercise: The Gene SMART study. *Bone*. 2019;123:23-7.
67. Kim YS, Nam JS, Yeo DW, Kim KR, Suh SH, Ahn CW. The effects of aerobic exercise training on serum osteocalcin, adipocytokines and insulin resistance on obese young males. *Clinical endocrinology*. 2015;82(5):686-94.
68. Prevention CfDcA. *Physical activity for everyone*. 2011.
69. Organization WH. *Physical Activity*. 2020.
70. Thompson WR. Worldwide survey of fitness trends for 2020. *ACSM's Health & Fitness Journal*. 2019;23(6):10-8.
71. Billat LV. Interval training for performance: a scientific and empirical practice. Special recommendations for middle- and long-distance running. Part I: aerobic interval training. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2001;31(1):13-31.
72. Sabag A, Little JP, Johnson NA. Low-volume high-intensity interval training for cardiometabolic health. *The Journal of physiology*. 2021.
73. Medicine ACoS. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
74. Atakan MM, Li Y, Koşar Ş N, Turnagöl HH, Yan X. Evidence-Based Effects of High-Intensity Interval Training on Exercise Capacity and Health: A Review with Historical Perspective. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(13).
75. Holloszy JO, Coyle EF. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1984;56(4):831-8.
76. Blomqvist CG, Saltin B. Cardiovascular adaptations to physical training. *Annual review of physiology*. 1983;45:169-89.
77. Bishop DJ, Botella J, Genders AJ, Lee MJ, Saner NJ, Kuang J, et al. High-Intensity Exercise and Mitochondrial Biogenesis: Current Controversies and Future Research Directions. *Physiology (Bethesda, Md)*. 2019;34(1):56-70.

78. Spinelli JB, Haigis MC. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nature cell biology*. 2018;20(7):745-54.
79. Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. *Cell*. 2012;148(6):1145-59.
80. van der Zwaard S, de Ruyter CJ, Noordhof DA, Sterrenburg R, Bloemers FW, de Koning JJ, et al. Maximal oxygen uptake is proportional to muscle fiber oxidative capacity, from chronic heart failure patients to professional cyclists. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2016;121(3):636-45.
81. Jacobs RA, Rasmussen P, Siebenmann C, Díaz V, Gassmann M, Pesta D, et al. Determinants of time trial performance and maximal incremental exercise in highly trained endurance athletes. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2011;111(5):1422-30.
82. Baar K, Wende AR, Jones TE, Marison M, Nolte LA, Chen M, et al. Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2002;16(14):1879-86.
83. Little JP, Safdar A, Wilkin GP, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. *The Journal of physiology*. 2010;588(Pt 6):1011-22.
84. Daussin FN, Zoll J, Dufour SP, Ponsot E, Lonsdorfer-Wolf E, Doutreleau S, et al. Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions: relationship to aerobic performance improvements in sedentary subjects. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2008;295(1):R264-72.
85. Perry CG, Lally J, Holloway GP, Heigenhauser GJ, Bonen A, Spriet LL. Repeated transient mRNA bursts precede increases in transcriptional and mitochondrial proteins during training in human skeletal muscle. *The Journal of physiology*. 2010;588(Pt 23):4795-810.
86. Henriksson J, Reitman JS. Quantitative measures of enzyme activities in type I and type II muscle fibres of man after training. *Acta physiologica Scandinavica*. 1976;97(3):392-7.
87. Joyner MJ, Coyle EF. Endurance exercise performance: the physiology of champions. *The Journal of physiology*. 2008;586(1):35-44.
88. Cassidy S, Thoma C, Houghton D, Trenell MI. High-intensity interval training: a review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. *Diabetologia*. 2017;60(1):7-23.
89. Knuttgen HG, Nordesjö LO, Ollander B, Saltin B. Physical conditioning through interval training with young male adults. *Medicine and science in sports*. 1973;5(4):220-6.
90. Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, et al. Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(4):665-71.
91. Tjønnå AE, Leinan IM, Bartnes AT, Jenssen BM, Gibala MJ, Winett RA, et al. Low- and high-volume of intensive endurance training significantly improves maximal oxygen uptake after 10-weeks of training in healthy men. *PloS one*. 2013;8(5):e65382.

92. Wahren J, Felig P, Ahlborg G, Jorfeldt L. Glucose metabolism during leg exercise in man. *The Journal of clinical investigation*. 1971;50(12):2715-25.
93. Rose AJ, Richter EA. Skeletal muscle glucose uptake during exercise: how is it regulated? *Physiology (Bethesda, Md)*. 2005;20:260-70.
94. Ploug T, Galbo H, Richter EA. Increased muscle glucose uptake during contractions: no need for insulin. *The American journal of physiology*. 1984;247(6 Pt 1):E726-31.
95. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annual review of medicine*. 1998;49:235-61.
96. Frøsig C, Richter EA. Improved insulin sensitivity after exercise: focus on insulin signaling. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2009;17 Suppl 3:S15-20.
97. Mikines KJ, Sonne B, Farrell PA, Tronier B, Galbo H. Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. *The American journal of physiology*. 1988;254(3 Pt 1):E248-59.
98. Gollnick PD, Piehl K, Saltin B. Selective glycogen depletion pattern in human muscle fibres after exercise of varying intensity and at varying pedalling rates. *The Journal of physiology*. 1974;241(1):45-57.
99. Terada T, Wilson BJ, Myette-Côté E, Kuzik N, Bell GJ, McCargar LJ, et al. Targeting specific interstitial glycemic parameters with high-intensity interval exercise and fasted-state exercise in type 2 diabetes. *Metabolism: clinical and experimental*. 2016;65(5):599-608.
100. Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2015;16(11):942-61.
101. Ren JM, Semenkovich CF, Gulve EA, Gao J, Holloszy JO. Exercise induces rapid increases in GLUT4 expression, glucose transport capacity, and insulin-stimulated glycogen storage in muscle. *The Journal of biological chemistry*. 1994;269(20):14396-401.
102. Simoneau JA, Colberg SR, Thaete FL, Kelley DE. Skeletal muscle glycolytic and oxidative enzyme capacities are determinants of insulin sensitivity and muscle composition in obese women. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1995;9(2):273-8.
103. Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2011;111(6):1554-60.
104. Gillen JB, Little JP, Punthakee Z, Tarnopolsky MA, Riddell MC, Gibala MJ. Acute high-intensity interval exercise reduces the postprandial glucose response and prevalence of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012;14(6):575-7.
105. Brooks GA, Mercier J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the "crossover" concept. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1994;76(6):2253-61.
106. Trapp EG, Chisholm DJ, Freund J, Boutcher SH. The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(4):684-91.

107. Kuo CH, Harris MB. Abdominal fat reducing outcome of exercise training: fat burning or hydrocarbon source redistribution? *Can J Physiol Pharmacol.* 2016;94(7):695-8.
108. Talanian JL, Galloway SD, Heigenhauser GJ, Bonen A, Spriet LL. Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 2007;102(4):1439-47.
109. Tsirigkakis S, Mastorakos G, Koutedakis Y, Mougios V, Nevill AM, Pafili Z, et al. Effects of Two Workload-Matched High-Intensity Interval Training Protocols on Regional Body Composition and Fat Oxidation in Obese Men. *Nutrients.* 2021;13(4).
110. Alkahtani SA, King NA, Hills AP, Byrne NM. Effect of interval training intensity on fat oxidation, blood lactate and the rate of perceived exertion in obese men. *SpringerPlus.* 2013;2:532.
111. Talanian JL, Holloway GP, Snook LA, Heigenhauser GJ, Bonen A, Spriet LL. Exercise training increases sarcolemmal and mitochondrial fatty acid transport proteins in human skeletal muscle. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism.* 2010;299(2):E180-8.
112. Atakan MM, Güzel Y, Bulut S, Koşar Ş N, McConell GK, Turnagöl HH. Six high-intensity interval training sessions over 5 days increases maximal oxygen uptake, endurance capacity, and sub-maximal exercise fat oxidation as much as 6 high-intensity interval training sessions over 2 weeks. *Journal of sport and health science.* 2021;10(4):478-87.
113. Spriet LL. Regulation of skeletal muscle fat oxidation during exercise in humans. *Medicine and science in sports and exercise.* 2002;34(9):1477-84.
114. Tremblay A, Simoneau JA, Bouchard C. Impact of exercise intensity on body fatness and skeletal muscle metabolism. *Metabolism: clinical and experimental.* 1994;43(7):814-8.
115. Perry CG, Heigenhauser GJ, Bonen A, Spriet LL. High-intensity aerobic interval training increases fat and carbohydrate metabolic capacities in human skeletal muscle. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme.* 2008;33(6):1112-23.
116. Cochran AJ, Myslik F, MacInnis MJ, Percival ME, Bishop D, Tarnopolsky MA, et al. Manipulating Carbohydrate Availability Between Twice-Daily Sessions of High-Intensity Interval Training Over 2 Weeks Improves Time-Trial Performance. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism.* 2015;25(5):463-70.
117. Pal M, Febbraio MA, Whitham M. From cytokine to myokine: the emerging role of interleukin-6 in metabolic regulation. *Immunology and cell biology.* 2014;92(4):331-9.
118. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends in neurosciences.* 2004;27(10):589-94.
119. Baldelli R, Coudert AE, Del Fattore A. Editorial: Advances in the Endocrine Role of the Skeleton. *Frontiers in endocrinology.* 2020;11:591085.
120. Moser SC, van der Eerden BCJ. Osteocalcin-A Versatile Bone-Derived Hormone. *Frontiers in endocrinology.* 2018;9:794.
121. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, et al. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature.* 1986;324(6092):73-6.

122. Poupart P, Vandenabeele P, Cayphas S, Van Snick J, Haegeman G, Kruys V, et al. B cell growth modulating and differentiating activity of recombinant human 26-kd protein (BSF-2, HuIFN-beta 2, HPGF). *The EMBO journal*. 1987;6(5):1219-24.
123. Stith RD, Luo J. Endocrine and carbohydrate responses to interleukin-6 in vivo. *Circulatory shock*. 1994;44(4):210-5.
124. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Meier DT, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nature medicine*. 2011;17(11):1481-9.
125. Petersen EW, Carey AL, Sacchetti M, Steinberg GR, Macaulay SL, Febbraio MA, et al. Acute IL-6 treatment increases fatty acid turnover in elderly humans in vivo and in tissue culture in vitro. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2005;288(1):E155-62.
126. Tsigos C, Papanicolaou DA, Defensor R, Mitsiadis CS, Kyrou I, Chrousos GP. Dose effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology*. 1997;66(1):54-62.
127. Stouthard JM, Romijn JA, Van der Poll T, Endert E, Klein S, Bakker PJ, et al. Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *The American journal of physiology*. 1995;268(5 Pt 1):E813-9.
128. Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *The Journal of physiology*. 1998;508 (Pt 3)(Pt 3):949-53.
129. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund Pedersen B. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *The Journal of physiology*. 2000;529 Pt 1(Pt 1):237-42.
130. Eaton M, Granata C, Barry J, Safdar A, Bishop D, Little JP. Impact of a single bout of high-intensity interval exercise and short-term interval training on interleukin-6, FNDC5, and METRN mRNA expression in human skeletal muscle. *Journal of sport and health science*. 2018;7(2):191-6.
131. Ronsén O, Haug E, Pedersen BK, Bahr R. Increased neuroendocrine response to a repeated bout of endurance exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001;33(4):568-75.
132. Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, Bina S, Kalogeris KT, Wilder R, et al. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *The American journal of physiology*. 1996;271(3 Pt 1):E601-5.
133. Croft L, Bartlett JD, MacLaren DP, Reilly T, Evans L, Matthey DL, et al. High-intensity interval training attenuates the exercise-induced increase in plasma IL-6 in response to acute exercise. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2009;34(6):1098-107.
134. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, Pozzo-Miller LD. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, NY)*. 2002;9(5):224-37.
135. Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. Exercise and brain neurotrophins. *Nature*. 1995;373(6510):109.

136. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen MV, Leick L, Hart E, et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental physiology*. 2009;94(10):1062-9.
137. Radak Z, Suzuki K, Higuchi M, Balogh L, Boldogh I, Koltai E. Physical exercise, reactive oxygen species and neuroprotection. *Free radical biology & medicine*. 2016;98:187-96.
138. Yang J, Ruchti E, Petit JM, Jourdain P, Grenningloh G, Allaman I, et al. Lactate promotes plasticity gene expression by potentiating NMDA signaling in neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(33):12228-33.
139. Etner JL, Wideman L, Labban JD, Piepmeier AT, Pendleton DM, Dvorak KK, et al. The Effects of Acute Exercise on Memory and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *Journal of sport & exercise psychology*. 2016;38(4):331-40.
140. Ferris LT, Williams JS, Shen CL. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007;39(4):728-34.
141. Goekint M, Heyman E, Roelands B, Njemini R, Bautmans I, Mets T, et al. No influence of noradrenaline manipulation on acute exercise-induced increase of brain-derived neurotrophic factor. *Medicine and science in sports and exercise*. 2008;40(11):1990-6.
142. Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R. Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2010;40(9):765-801.
143. Gmiat A, Micielska K, Kozłowska M, Flis DJ, Smaruj M, Kujach S, et al. The impact of a single bout of high intensity circuit training on myokines' concentrations and cognitive functions in women of different age. *Physiology & behavior*. 2017;179:290-7.
144. Price PA, Otsuka AA, Poser JW, Kristaponis J, Raman N. Characterization of a gamma-carboxyglutamic acid-containing protein from bone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1976;73(5):1447-51.
145. Price PA, Poser JW, Raman N. Primary structure of the gamma-carboxyglutamic acid-containing protein from bovine bone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1976;73(10):3374-5.
146. Booth SL, Centi A, Smith SR, Gundberg C. The role of osteocalcin in human glucose metabolism: marker or mediator? *Nature reviews Endocrinology*. 2013;9(1):43-55.
147. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, Cao X, Wan C, Chen D, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell*. 2010;142(2):309-19.
148. Mohammad Rahimi GR, Niyazi A, Alaei S. The effect of exercise training on osteocalcin, adipocytokines, and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2021;32(2):213-24.
149. Colleluori G, Napoli N, Phadnis U, Armamento-Villareal R, Villareal DT. Effect of Weight Loss, Exercise, or Both on Undercarboxylated Osteocalcin and

Insulin Secretion in Frail, Obese Older Adults. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017:4807046.

150. Gomes TS, Aoike DT, Baria F, Gracioli FG, Moyses RMA, Cuppari L. Effect of Aerobic Exercise on Markers of Bone Metabolism of Overweight and Obese Patients With Chronic Kidney Disease. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2017;27(5):364-71.

151. Mohammad Rahimi GR, Bijeh N, Rashidlamir A. Effects of exercise training on serum preptin, undercarboxylated osteocalcin and high molecular weight adiponectin in adults with metabolic syndrome. *Experimental physiology*. 2020;105(3):449-59.

152. Camerino C, Zayzafoon M, Rymaszewski M, Heiny J, Rios M, Hauschka PV. Central depletion of brain-derived neurotrophic factor in mice results in high bone mass and metabolic phenotype. *Endocrinology*. 2012;153(11):5394-405.

153. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*. 1982;14(5):377-81.

154. Midgley AW, McNaughton LR, Polman R, Marchant D. Criteria for determination of maximal oxygen uptake: a brief critique and recommendations for future research. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2007;37(12):1019-28.

155. Reynolds JC, Lai RW, Woodhead JST, Joly JH, Mitchell CJ, Cameron-Smith D, et al. MOTS-c is an exercise-induced mitochondrial-encoded regulator of age-dependent physical decline and muscle homeostasis. *Nature communications*. 2021;12(1):470.

156. Hopkins WG, Marshall SW, Batterham AM, Hanin J. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Medicine and science in sports and exercise*. 2009;41(1):3-13.

157. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Frontiers in psychology*. 2013;4:863.

158. Aguiló A, Monjo M, Moreno C, Martínez P, Martínez S, Tauler P. Vitamin C supplementation does not influence plasma and blood mononuclear cell IL-6 and IL-10 levels after exercise. *Journal of sports sciences*. 2014;32(17):1659-69.

159. Steward CJ, Zhou Y, Keane G, Cook MD, Liu Y, Cullen T. One week of magnesium supplementation lowers IL-6, muscle soreness and increases post-exercise blood glucose in response to downhill running. *European journal of applied physiology*. 2019;119(11-12):2617-27.

160. Hebisz P, Hebisz R, Murawska-Ciałowicz E, Zatoń M. Changes in exercise capacity and serum BDNF following long-term sprint interval training in well-trained cyclists. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2019;44(5):499-506.

161. García-Suárez PC, Rentería I, Plaisance EP, Moncada-Jiménez J, Jiménez-Maldonado A. The effects of interval training on peripheral brain derived neurotrophic factor (BDNF) in young adults: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2021;11(1):8937.

162. Wang H, Yuan G, Prabhakar NR, Boswell M, Katz DM. Secretion of brain-derived neurotrophic factor from PC12 cells in response to oxidative stress requires autocrine dopamine signaling. *Journal of neurochemistry*. 2006;96(3):694-705.

163. Bałkowiec-Iskra E, Vermehren-Schmaedick A, Balkowiec A. Tumor necrosis factor- α increases brain-derived neurotrophic factor expression in trigeminal ganglion neurons in an activity-dependent manner. *Neuroscience*. 2011;180:322-33.
164. Pugazhenti S, Nesterova A, Jambal P, Audesirk G, Kern M, Cabell L, et al. Oxidative stress-mediated down-regulation of bcl-2 promoter in hippocampal neurons. *Journal of neurochemistry*. 2003;84(5):982-96.
165. Karsenty G. Update on the biology of osteocalcin. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2017;23(10):1270-4.

8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 860

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 06 NİSAN 2021 SALI
Toplantı No : 2021/08
Proje No : GO 21/451 (Değerlendirme Tarihi: 06.04.2021)
Karar No : 2021/08-44

Üniversitemiz Spor Bilimleri Fakültesi öğretim üyelerinden Doç. Dr. Ş. Nazan KOŞAR'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Selin AKTİTİZ ile birlikte çalışacakları, GO 21/451 kayıt numaralı "*Günde Tek ya da Çift Yapılan Akut Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizin Plazma İnterlökin-6, Beyin Türevli Nörotrofik Faktör ve Osteokalsin Seviyelerine Etkisi*" başlıklı proje önerisi araştırmannın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 07 Nisan 2021-07 Nisan 2022 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Başkan)	İZİNLİ	7. Doç. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR	(Üye)
2. Prof. Dr. G. Burça AYDIN	(Üye)	8. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTIK		
3. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK	(Üye)	9. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ		(Üye)
4. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER	(Üye)	10. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR		
5. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESEN	(Üye)	11. Av. Serap MORALIOĞLU		(Üye)
İZİNLİ				
6. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)			

Ek- 2: Aydınlatılmış Onam Formu

Sayın Katılımcı,

“Günde Tek ya da Çift Yapılan Akut Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizin Plazma İnterlökin-6, Beyin Türevli Nörotrofik Faktör ve Osteokalsin Seviyelerine Etkisi” başlıklı bu araştırma, Hacettepe Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi’nde öğretim üyesi olarak görev yapan Doç. Dr. Ş. Nazan Koşar’ın sorumluluğunda gerçekleştirilmektedir. Egzersizin sağlığa etkileri iyi bilinmesine rağmen, sağlık için önerilen minimum egzersiz önerileri dahi yapılmamakta, fiziksel inaktivite küresel bir sağlık sorunu haline gelmektedir. İnsanlar egzersize yeterli zaman ayıramadığından, daha kısa süreli egzersizler araştırılmakta; içlerinden yüksek şiddetli aralıklı egzersiz (YŞAE) modeli son yıllarda popülerlik kazanmaktadır. YŞAE, maksimale yakın yüksek şiddette patlayıcı aktivitelerin tekrarlı olarak gerçekleştirildiği ve aralarda düşük şiddette aktif dinlenme aralıklarının bulunduğu bir egzersiz modelidir. YŞAE, uzun süreli orta şiddetli dayanıklılık antrenmanlarına benzer şekilde enerji metabolizmasını etkileyebilmektedir. Enerji metabolizması; enerji üretimi için karbonhidrat, yağ ve proteinin depolanma ve yıkılma sürecidir. Enerji metabolizması, yağların yıkımı, egzersiz günde çift kez yapıldığında; günde bir kez yapılan egzersize kıyasla daha fazla gelişebilmektedir. Enerji metabolizmasında bazı moleküller önemli rol oynamaktadır: İçlerinden interlökin 6, inflamasyon önleyici rolü ile bilinmektedir ancak karbonhidrat ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde de rol oynayan bir moleküldür. Beyin türevli nörotrofik faktör, sinir hücreleri üretiminde, hafıza ve öğrenme süreçlerinde önemli rol oynar ve aynı zamanda karbonhidrat ve yağ metabolizmasını da düzenler. Osteokalsin ise kemik yapımında görev alan bir proteindir ancak enerji metabolizmasında da önemli rol almaktadır. Bu çalışmanın amacı, akut günde çift seans YŞAE’in enerji metabolizmasında rol oynayan interlökin-6, beyin türevli nörotrofik faktör ve osteokalsin moleküllerine olan etkisinin tek seanslık YŞAE’in etkileri ile karşılaştırılmasıdır.

Araştırmanın Protokolü

Bu araştırmaya toplam 20 gönüllü alınacaktır. Her gönüllünün çalışmaya ayırması gereken toplam süre 8 gün olup, bu süre içerisinde laboratuvarı 4 kez ziyaret etmesi gerekmektedir. Çalışmamızda katılımcılar, bütün testlerimizin gerçekleşeceği Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Egzersizde Beslenme ve Metabolizma Laboratuvarında, 1 kez alıştırma testine, 1 kez aşamalı artan egzersiz testine ve 2 kez YŞAE egzersizine katılacaklardır.

Çalışmaya katılmayı kabul etmeniz halinde, Hacettepe Üniversitesi Egzersizde Beslenme ve Metabolizma Laboratuvarı’nda öncelikle genel sağlık durumunuzu ve antrenman geçmişinizi belirlemek amacıyla anket uygulanacaktır. İlk ziyaretinizde sabah aç karnına laboratuvara gelmeniz istenecek, boy uzunluğu ve vücut ağırlığımız belirlenecek, ardından vücut kompozisyonunuz DXA adı verilen bir cihazda, ortalama 6 dakika süreyle sırt üstü yatar pozisyonda ölçülecektir. Daha sonra araştırma

protokolüne alışmanız için alıştırma testine katılacaksınız. Alıştırma testinin tamamlanmasından en az iki gün sonra bisiklette gerçekleştirilecek olan, maksimal oksijen tüketim kapasitenizin belirleneceği “aşamalı artan egzersiz testi”ne katılacaksınız. Aşamalı artan egzersiz testinin yapıldığı günden 48 saat sonra egzersiz protokolünü gerçekleştirmek için 3. kez laboratuvarımıza geleceksiniz. Çift YŞAE gününüz ise sabah saatlerinde laboratuvarımızda bisiklet ile YŞAE egzersizini yapmanız, aynı gün üç saat dinlendikten sonra YŞAE egzersizini tekrar yapmanız istenmektedir. Tek YŞAE gününüzde ise sadece öğleden sonra YŞAE egzersizine katılmanız beklenmektedir.

Bu çalışmada, YŞAE egzersizinden hemen önce ve sonra damarınızdan deneyimli bir hemşire tarafından 10 ml kan örneği alınarak bu örneklerden interlökin-6, beyin türevli nörotrofik faktör ve osteokalsin değerlerinize bakılacaktır. Kanların analizi, Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Egzersizde Beslenme ve Metabolizma Laboratuvarında gerçekleştirilecektir.

Öğleden sonraki egzersizden üç saat önce size araştırmacılar tarafından standart sıvı öğünden oluşan standart 600 kkal’lik ara öğün verilecektir. Ayrıca YŞAE egzersizinden önceki gün 24 saatlik günlük besin tüketim kaydınız alınacaktır. Besin tüketim kayıtlarınız bir bilgisayar programı yardımıyla analiz edilerek, diyetinizin kalori, karbonhidrat, protein ve yağ içeriği hesaplanacaktır. YŞAE egzersizlerinden önceki günler benzer bir besin tüketiminizin olması ve tüm ölçümlerden en az bir gün önce alışkın olmadığınız bir egzersizden kaçınmanız, alkol ve kafein tüketmemeniz istenecektir.

Araştırmaya katılmanız halinde sizden elde edilen tüm bilgileri araştırmacı ve sizin dışınızda kimse bilmeyecek, bu bilgiler sadece eğitim ve araştırma amacı ile kullanılacaktır. Bu araştırma sırasında, size ait bilgilerin gizliliğine, büyük bir özen ve saygı ile yaklaşılacaktır. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında ve araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde kişisel bilgileriniz ihtimamla korunacaktır. Aydınlatılmış onam formunu imzalamanız halinde etik kurulun, araştırma sonuçlarının orijinal kayıtlarına doğrudan erişimine izin vermiş sayılacaksınız ancak bilgileriniz gizli tutulmaya devam edilecektir. Daha öncesinde sonuçların bilinmesinin bir yararı olmadığından sonuçlar hemen rapor edilmeyecektir. Çalışmanın bitiminde isterseniz sonuçlarınız hakkında size bilgi verilecektir. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size yol masraflarınız dışında ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Muhtemel risk ve rahatsızlıklar

Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümlerinde kullanılacak yöntemlerin herhangi bir riski bulunmamakta ve size rahatsızlık vermemektedir. Vücut kompozisyonunuzun belirlenmesi için kullanılacak olan DXA ölçümü sırasında, alacağınız radyasyon dozu çok düşük miktarda gerçekleşecek olup herhangi bir sağlık sorunu oluşturması beklenmemektedir. Bu ölçüm sırasında alacağınız radyasyon miktarı, bir göğüs röntgeninde aldığınız radyasyon miktarının 1/40’ı kadardır.

Maksimal oksijen tüketiminizin belirlendiği “aşamalı artan egzersiz testi”nin ilk aşaması, 60 W (Watt) iş yükünde, 70 devir/dk’da, 2 dk uygulanacaktır. Her 2 dk’da yük 30 W arttırılacaktır. İlk 3 aşamadan sonra teste devam edemeyeceğiniz noktaya gelene kadar her 1 dakikada yükünüz 30 W arttırılacaktır. Akut egzersiz olarak ise “yüksek şiddetli aralıklı egzersiz (YŞAE)” uygulamasına katılacaksınız. Bu egzersizin öncesi ve sonrasında 60 W yükte 70 devir/dk’da 3 dakika ısınma ve soğuma yapılacaktır. Isınmanın ardından “aşamalı artan egzersiz testi”nde belirlenen maksimal oksijen tüketiminizin %100’ünde 70 devir/dk’da 1 dakika pedal çevirmeniz; daha sonra 75 saniye 60 W yükte aktif dinlenmeniz istenecektir. Bu protokol 10 kez tekrarlanacaktır. Test sırasında kalp atım hızınız kontrol edilecektir. Uygulanacak olan bu test ve egzersiz sırasında kalp atım hızınız artar, nefes nefese kalabilir ve yoğun şekilde terleyebilirsiniz. Testten/egzersizden sonra geçici olarak kendinizi bitkin hissedebilirsiniz. Testin/egzersizin tamamlanmasını takiben 10-15 dk içerisinde kendinizi tekrar normal hissedeceksiniz.

Kan örnekleri alımı sırasında kolunuzda iğne batmasına bağlı olarak az miktarda acı hissedebilirsiniz. Kan alımı esnasında hijyen kurallarına uyulacak, bir başkası için kullanılmış malzeme kesinlikle sizin için kullanılmayacaktır.

Pandemi önlemleri çerçevesinde laboratuvarda sizin dışınızda laboratuvarda bulunan kişi sayısı en fazla 2 araştırmacı sınırlı tutulacaktır. Ölçümlerinizi önce ve sonra kullanılan tüm ekipmanlar dezenfekte edilecektir ve laboratuvar havalandırılacaktır.

Yukarıda sayılanlar böyle bir çalışmada yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak, bunlardan en az oranda zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız.

Bu çalışmada yer aldığınızda, maksimal oksijen tüketim düzeyinizi, altın standart olarak kabul edilen DXA yöntemi ile bölgesel toplam vücut kompozisyonu analizinizi, besin tüketim analizi sonuçlarınızı öğreneceksiniz. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır. Katıldığımız takdirde çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılma hakkına da sahipsiniz. İsteğinizin yanı sıra çalışma süresince çalışmaya devam etmenize engel bir hastalık/sakatlık geçirmeniz halinde de katılımınızı sonlandırabilirsiniz. Ayrıca çalışmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edilirse, bu durumlarda zamanınızda bilgilendirileceğinizi teyit ederiz. Çalışma hakkında daha fazla bilgi almak istediğiniz veya herhangi bir sorunla karşılaştığınız takdirde sorumlu araştırmacı Doç. Dr. Ş. Nazan Koşar’a, yardımcı araştırmacı Arş. Gör. Selin Aktitiz’e günün 24 saatinde ulaşabilirsiniz.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sorumlu araştırmacı Doç. Dr. Ş. Nazan Koşar, yardımcı araştırmacılar Ar. Gör. Dyt. Selin Aktitiz tarafından bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler yazılı ve sözlü olarak bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Bu araştırmaya katıldığım da araştırmacılar ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine büyük özen ve

saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak, araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim. Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Yol masrafları hariç bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Çalışmaya bağlı doğacak sağlık sorunları ile karşılaştığımda hangi araştırmacıyı, hangi telefon ve adresten arayacağımı biliyorum.

Bu formu imzalayarak aşağıdakileri kabul ettiğimi beyan ederim.

1. Araştırmanın amacı bana aşağıda ismi yer alan araştırmacı tarafından açıklandı
2. Bu çalışmaya katılımım tamamen gönüllüdür
3. Sorduğum sorular yeterli düzeyde yanıtlandı
4. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Araştırmanın amacını ve bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. İstedğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.
5. Araştırma kapsamında alınan biyolojik örneklerimin “Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.”
6. İmzalı bu formun bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı	Araştırmacı	Görüşme tanığı
Adı, soyadı:	Adı, soyadı:	Adı, soyadı:
Tarih:	Tarih:	Tarih:
Tel	Tel	Tel.
İmza	İmza	İmza

Ek-3: Demografik Bilgi ve Antrenman Geçmişi Formu

Katılımcı No:

Tarih: ___/___/___

Yaş:

Boy:

Vücut Ağırlığı:

Lütfen sorularda bırakılan boşlukları doldurunuz veya size uygun olan seçeneği “çarpı” işareti (X) ile işaretleyiniz.

SPOR GEÇMİŞİ

1. Spora kaç yaşında başladınız? yaş

2. Spor branşınızı
yazınız.....

3. Bu spor branşında kaç yıldır antrenman yapıyor/müsabakalara katılıyorsunuz?
..... yıl

4. Müsabakalara katıldığınız ikinci bir spor branşı var mı? Cevabınız ‘Evet’ ise hangi branş olduğunu belirtiniz.

() Evet

() Hayır

5. Son bir yıldır haftada ortalama kaç saat antrenman yapıyorsunuz?
.....saat /hafta

6. Yaptığınız antrenmanın türü nedir?

.....

Ek-4: Fiziksel Aktiviteye Hazır Olma Anketi

Katılımcı No:

Tarih: ___/___/___

Yaş:

Boy:

Vücut Ağırlığı:

Lütfen aşağıdaki soruları dikkatle okuyarak durumunuza uygun seçeneği işaretleyiniz.

1. Doktorunuz kalbinizle ilgili bir sorununuz olduğunu ve ancak doktor kontrolü ile fiziksel aktivite/egzersiz yapabileceğinizi söyledi mi?	Evet	Hayır
2. Fiziksel aktivite sırasında göğsünüzde ağrı hissettiğiniz oldu mu?	Evet	Hayır
3. Geçen ay fiziksel aktivite yapmadığınız durumlarda göğüs ağrısı hissettiniz mi?	Evet	Hayır
4. Baş dönmesi veya bilinç kaybı nedeniyle dengeyi yitirdiğiniz oldu mu?	Evet	Hayır
5. Doktorunuz kan basıncınız veya kalbiniz için ilaç tavsiye etti mi?	Evet	Hayır
6. Fiziksel aktivitenizi etkileyecek/değiştirecek kemik veya eklem probleminiz var mı?	Evet	Hayır
7. Fiziksel aktiviteye katılmamanız için herhangi bir nedeniniz var mı?	Evet	Hayır
8. Sigara kullanıyor musunuz?	Evet	Hayır
9. Şeker hastalığınız var mı?	Evet	Hayır
10. Kronik başka bir hastalığınız var mı?	Evet	Hayır
11. Düzenli olarak kullandığınız bir ilaç var mı?	Evet	Hayır

Ek-5: Aşamalı Artan Egzersiz Testi Protokolü

Katılımcı No:

Ölçüm Tarihi:

Tüm aşamalar 70 devir/dk'da gerçekleştirilecektir.

SÜRE	YÜK	KAH	BORG
0-2. dk	60 W		
2-4. dk	90 W		
4-6.dk	120 W		
6-7. dk	150W		
7-8. dk	180 W		
8-9. dk	210 W		
9-10. dk	240 W		
10-11. dk	270 W		
11-12. dk	300 W		
12-13. dk	330 W		
13-14. dk	360 W		
14-15. dk	390 W		
15-16. dk	420 W		
Tükenme Anı	X		

VO ₂ maks (ml/kg/dk):		İş Yüğü (Watt):	
----------------------------------	--	-----------------	--

Testi Sonlandırma Kriterleri (Herhangi ikisi karşılanmalıdır):

- Maksimal oksijen tüketiminde plato görülmesi
- 10 saniyeden uzun 70 devir/dk'nın sürdürülememesi
- Solunum değişim oranı > 1.10
- Maksimal kalp atım hızının %90'ının üzerine çıkılması
- 18 puanın üzerinde algılanan zorluk seviyesi

Ek-6: Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersiz Protokolü

Katılımcı No:

VO_{2maks} Yüğü:

Ölçüm Tarihi:

Protokol:

- 60 W yükte 70 devir/dk'da 3 dakika ısınma ve soğuma
- VO_{2maks} yükünde 1 dakika 70 devir/dk x 10 tekrar
- Dinlenme araları 60 W yükte devir/dk'da 75 saniye

1. YŞAE Oturumu

Ölçüm Saati:

Süre	YŞAE Aşaması	YŞAE-KAH _{maks}	Din. KAH
3 dk ısınma	Isınma		
2.15 dk	1. Aşama Bitiş		
4.30 dk	2. Aşama Bitiş		
6.45 dk	3. Aşama Bitiş		
9. dk	4. Aşama Bitiş		
11.15 dk	5. Aşama Bitiş		
13.30 dk	6. Aşama Bitiş		
15.45 dk	7. Aşama Bitiş		
18. dk	8. Aşama Bitiş		
20.15 dk	9. Aşama Bitiş		
22.30. dk	10. Aşama Bitiş		
3 dk Soğuma	Soğuma		

2. YŞAE Oturumu

Ölçüm Saati:

Süre	YŞAE Aşaması	YŞAE-KAH _{maks}	Din. KAH
3 dk ısınma	Isınma		
2.15 dk	1. Aşama Bitiş		
4.30 dk	2. Aşama Bitiş		
6.45 dk	3. Aşama Bitiş		
9. dk	4. Aşama Bitiş		
11.15 dk	5. Aşama Bitiş		
13.30 dk	6. Aşama Bitiş		
15.45 dk	7. Aşama Bitiş		
18. dk	8. Aşama Bitiş		
20.15 dk	9. Aşama Bitiş		
22.30. dk	10. Aşama Bitiş		
3 dk Soğuma	Soğuma		

Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersiz Protokolü

Katılımcı No:

İş Yüğü:

Ölçüm Tarihi:

Protokol:

- 60 W yükte 70 devir/dk'da 3 dakika ısınma ve soğuma
- VO_{2maks} yükünde 1 dakika 70 devir/dk x 10 tekrar
- Dinlenme araları 60 W yükte 70 devir/dk'da 75 saniye

Tek YŞAE Günü

Ölçüm Saati:

Süre	YŞAE Aşaması	YŞAE- KAH_{maks}	Din.KAH
3 dk ısınma	Isınma		
2.15 dk	1. Aşama Bitiş		
4.30 dk	2. Aşama Bitiş		
6.45 dk	3. Aşama Bitiş		
9. dk	4. Aşama Bitiş		
11.15 dk	5. Aşama Bitiş		
13.30 dk	6. Aşama Bitiş		
15.45 dk	7. Aşama Bitiş		
18. dk	8. Aşama Bitiş		
20.15 dk	9. Aşama Bitiş		
22.30. dk	10. Aşama Bitiş		
3 dk Soğuma	Soğuma		

Ek-7: Besin Tüketim Kaydı Formu

Katılımcı No:

Tarih:

(TEK YŞAE / ÇİFT YŞAE gününden önce)

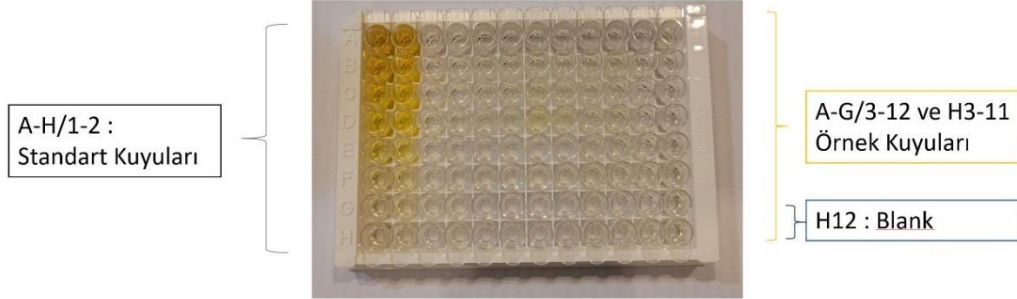
Öğünler	Hangi Besinleri/ Yemekleri /İçecekleri Tükettiniz?	Hazırlarken İçine Konan Malzemeler ve Yağ Çeşidi Nedir?	Miktarı Nedir?
SABAHA KAHVALTISI Saat:			
ARA ÖĞÜN Saat:			
ÖĞLE YEMEĞİ Saat:			
ARA ÖĞÜN Saat:			
AKŞAM YEMEĞİ Saat:			
ARA ÖĞÜN Saat:			

Ek-8: Algılanan Zorluk Derecesi (Borg) Skalası

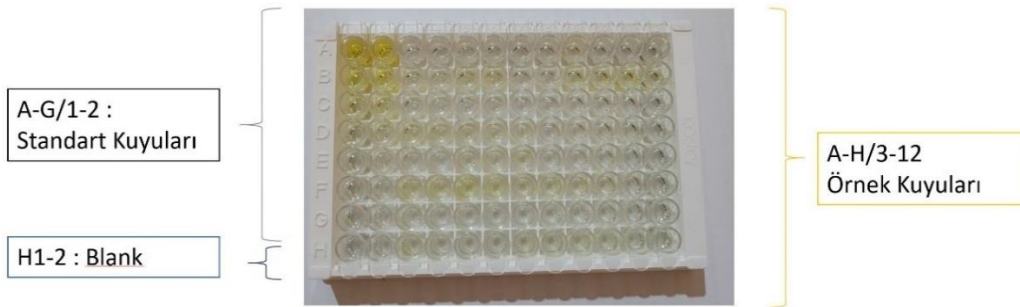
Borg Skalası (Algılanan Zorluk Derecesi)	
6	
7	Çok Çok Hafif
8	
9	Çok Hafif
10	
11	Oldukça Hafif
12	
13	Biraz Zor
14	
15	Zor
16	
17	Çok Zor
18	
19	Çok Çok Zor
20	Yorgunluk

Ek-9: Plazma IL-6, ve BDNF ve Osteokalsin ELISA Sonuçları Örnek Görselleri

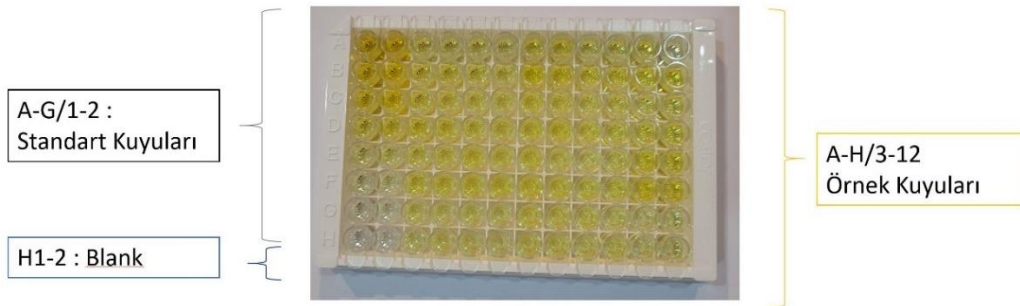
IL-6



BDNF



unOC



Ek-10: Orjinallik Raporu

Tez Adı: Günde Tek ya da Çift Yapılan Akut Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizin Plazma IL-6, BDNF ve Osteokalsin Seviyelerine Etkisi

Öğrencinin Adı Soyadı: Selin Aktitiz Güngör

Günde tek ya da çift yapılan akut yüksek şiddetli aralıklı egzersizin plazma IL-6, BDNF ve osteokalsin seviyelerine etkisi

ORJİNALLİK RAPORU

% 2	% 2	% 0	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
2	Submitted to Bozok Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
3	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
5	burkonturizm.com İnternet Kaynağı	<% 1
6	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
7	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<% 1
8	lup.lub.lu.se İnternet Kaynağı	<% 1
9	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
10	suje.sakarya.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	www.journals.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Selin Aktitz
 Ödev başlığı: Tez kontrol
 Gönderi Başlığı: Günde tek ya da çift yapılan akut yüksek şiddetli aralıklı egze...
 Dosya adı: ersizin_plazma_IL-6_BDNF_ve_osteokalsin_seviyelerine_etkisi...
 Dosya boyutu: 1.57M
 Sayfa sayısı: 61
 Kelime sayısı: 14,170
 Karakter sayısı: 91,902
 Gönderim Tarihi: 20-Ara-2021 09:47ÖS (UTC+0300)
 Gönderim Numarası: 1734357358



9. ÖZGEÇMİŞ