

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

**KISA SÜRELİ YÜKSEK ŞİDDETLİ ARALIKLI EGZERSİZİN ENERJİ
METABOLİZMASI İLE İRİSİN, PREPTİN VE ADROPİN ÜZERİNE ETKİSİ**

Muhammed Mustafa ATAKAN

Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı

DOKTORA TEZİ

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesi süresince sağladığı her türlü destekten ve beni Egzersizde Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı'na henüz hakkımda hiçbir fikir sahibi olmadan dahil ederek, akademik hayatımdaki en köklü ve en önemli değişikliğe sebep olan tez danışmanım Doç. Dr. Hüseyin Hüsrev Turnagöl'e,

İkinci danışmanımdan çok daha fazlası olarak gördüğüm ve bir öğrencinin hayatında her zaman rol model olarak alabileceği bir insan ve eğitmen olan, tez sorusunun sorulmasından, makalesinin yayımlanmasına kadar geçen süre zarfında hiçbir zaman desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Şükran Nazan Koşar'a,

Tez verisinin toplanmasında hafta içi, hafta sonu, sabah, akşam demeden her konuda destek olan Dr. Yasemin Güzel, Dr. Süleyman Bulut'a, Araştırma Görevlisi Selin Aktitiz'e ve yüksek lisans öğrencilerimiz Derya Canan Korur'a, Dilara Kuru'ya, İrem Güngör'e ve Neslişah Tortop'a,

Tez yönteminin şekillenmesinde önemli katkı sağlayan ve laboratuvarında bir yıl önemli deneyimler elde etmeme imkan veren Prof. Dr. Glenn McConell'a,

Ölçümlerimizin gerçekleştirildiği performans laboratuvarı sorumlusu Prof. Dr. Tahir Hazır'a,

ELISA testlerinin gerçekleştirilmesindeki katkılarından dolayı Öğretim Üyesi Dr. Şenay Akın'a,

Doktora eğitimim süresince sağlamış olduğu 2211 Lisans Üstü Yurt İçi Doktora Bursu ve 2214-A Yurt Dışı Doktora Sırası Araştırma Bursu için Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na,

Tezin gerçekleşmesine olanak sağlayan, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Hayatımın her evresinde, dualarını her zaman yanımda hissettiğim ve bu günlere gelmemdeki en büyük pay sahibi olan anne ve babama,

Ve en önemlisi sevgisi ve sabrı ile hep yanımda olan, desteği ve anlayışıyla güç bulduğum eşim Betül Atakan'a verdiği destek için ve ne yaptığımı anlamadan çalışma odamın kapısında tez yazımı bitirmemi sabırla bekleyen oğlum Muhammed Eymen'e varlığı için

teşekkür ederim.

ÖZET

Atakan, MM. Kısa süreli yüksek şiddetli aralıklı egzersizin enerji metabolizması ile irisin, preptin ve adropin üzerine etkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı, Doktora Tezi, Ankara, 2020. Yüksek şiddetli aralıklı egzersizin (HIIT), klasik dayanıklılık antrenmanlarına kıyasla benzer adaptasyonlar sağladığı belirlenmiştir. 6 HIIT seansından oluşan bir HIIT program, maksimal oksijen tüketimi (VO_{2maks}), dayanıklılık performansı ve submaksimal egzersiz sırasındaki yağ oksidasyonunu önemli ölçüde artırmaktadır. HIIT'in daha kısa sürede bu adaptasyonları gerçekleştirip gerçekleştirilmeyeceği bilinmemektedir. Bu tez çalışmasının birinci amacı, günde çift ve gün aşırı yapılan 5 günlük HIIT programının VO_{2maks} , dayanıklılık kapasitesi, substrat metabolizması ile enerji metabolizmasında rol alan irisin, preptin ve adropin molekülleri üzerine olan etkisini incelemektir. Çalışmanın ikinci amacı ise bu değişkenlerle irisin, preptin ve adropin molekülleri arasındaki ilişkinin belirlenmesidir. Yirmisekiz genç sağlıklı erkek gönüllü, tek HIIT (HIIT-T, n=13) ve çift HIIT (HIIT-Ç, n=15) gruplarına ayrılmıştır. Toplam 6 HIIT seansından oluşan egzersiz programı, HIIT-T grubunda güneşarı günde tek oturum uygulanarak 12 günde, HIIT-Ç grubunda ise güneşarı günde çift oturum uygulanarak 5 günde tamamlanmıştır. HIIT protokolü maksimal oksijen tüketiminde (VO_{2maks}) 10*60 saniye yüksek şiddetli egzersiz ve bu egzersizler arasında 60 W iş yükünde 75 saniye aktif dinlenme periyotlarını içermektedir. HIIT programları öncesi ve sonrası VO_{2maks} , dayanıklılık kapasitesi ve submaksimal egzersiz (60 dk) sırasındaki yağ ve CHO oksidasyonu belirlenmiştir. HIIT programlarından önce, sonra, 2. ve 6. HIIT oturumlarından hemen önce ve hemen sonra katılımcılardan kan örnekleri alınmıştır. Verilerin analizinde tekrarlı ölçümlerde ANOVA, değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. VO_{2maks} (HIIT-T: %6,6, HIIT-Ç: %7,7) ve dayanıklılık kapasitesi (tek HIIT: %79,2, çift HIIT: %80,1) her iki grupta da benzer oranda artmıştır ($p<0,05$). Submaksimal egzersiz sırasındaki yağ oksidasyonu her iki grupta da artmış olmakla beraber (HIIT-T: %9,0, HIIT-Ç: %15,4), bu artış yalnızca HIIT-Ç grubunda istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Submaksimal egzersiz sırasındaki CHO oksidasyonu ise her iki grupta da (HIIT-T: %18,8, HIIT-Ç: %9,9) anlamlı düzeyde azalmış olup ($p<0,05$), düşüş miktarları gruplar arasında benzerdir ($p>0,05$). Tek ve çift HIIT programları dinlenik irisin, preptin ve adropin düzeylerini etkilememiştir ($p>0,05$). Akut olarak değerlendirildiğinde ise 2. HIIT sonrası irisin her iki grupta, adropin ise 6. HIIT sonrası yalnızca HIIT-Ç grubunda anlamlı düzeyde artmış ($p<0,05$), preptin ise 2. HIIT sonrası yalnızca HIIT-T grubunda azalmıştır ($p<0,05$). Ayrıca; irisin, VO_{2maks} ($r=0,427$) ve submaksimal egzersiz sırasındaki yağ oksidasyonu ($r=0,390$) ile pozitif, CHO oksidasyonu ile negatif ($r=-0,431$), preptin ($r=0,516$) ve adropin ($r=0,450$) ise VO_{2maks} ile pozitif ilişki göstermiştir ($p<0,05$). Preptin, ayrıca, tükenme zamanıyla da pozitif ($r=0,382$) ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$). Sonuç olarak bu çalışmanın bulguları, güneşarı günde çift yapılarak 5 günde tamamlanan HIIT programının, VO_{2maks} ve dayanıklılık kapasitesini geliştirmede günde tek ve 2 haftada tamamlanan HIIT protokolü kadar etkili olduğunu, submaksimal egzersiz sırasındaki yağ oksidasyonunu ise 2 haftalık protokolden daha fazla geliştirdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, irisin, preptin ve adropin moleküllerinin aerobik kapasite ile pozitif yönde ilişkili olduğu, akut yüksek şiddetli aralıklı egzersize bağlı olarak anlamlı düzeyde değiştiği ancak bu moleküllerin dinlenik düzeylerinin 2 haftalık ve 5 günlük kısa süreli HIIT programlarından etkilenmediğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: HIIT, günde çift egzersiz, dayanıklılık kapasitesi, substrat metabolizması, aerobik kapasite, sitokinler

Bu tez, Hacettepe Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje Kodu: TSA-2019-16811).

ABSTRACT

Atakan, M. The effects of short-term high intensity interval training on energy metabolism and irisin, preptin and adropin. Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Philosophy of Doctor Thesis in Sport Sciences and Technology, Ankara, 2020. High-intensity interval training (HIIT) induces similar or even superior adaptations compared to continuous endurance training. Indeed, just 6 HIIT sessions over 2 weeks significantly improves maximal oxygen consumption (VO_{2max}), endurance performance and submaximal exercise fat oxidation. Whether even faster adaptations can be achieved with HIIT is not known. Thus, the primary aim of this study is to determine whether 2 sessions of HIIT per day, separated by 3 h, every other day for 5 days (double HIIT, HIIT-D, $n = 15$ participants) can increase VO_{2max} , submaximal exercise fat oxidation and endurance capacity as effectively as 6 sessions of HIIT over 2 weeks (single HIIT, HIIT-S, $n = 13$). We also aimed to determine the effects of this exercise model on irisin, preptin and adropin molecules known to affect metabolism, and their relations with VO_{2max} , endurance performance and submaximal exercise substrate oxidation. Each training session consisted of 10*60 s of cycling at 100% of VO_{2max} interspersed with 75 s of low-intensity cycling at 60 W. Pre- and post-training assessments included VO_{2max} , time to exhaustion at ~80% of VO_{2max} and 60-min cycling trials at ~67% of VO_{2max} . The blood samples were collected pre and post the HIIT programs and immediately before and after the 2nd and 6th HIIT sessions. In order to reveal the effect of exercise interventions and the difference between groups, ANOVA was used for repeated measurements, and Pearson correlation analysis was used to determine the relation between variables. Similar increases ($p < 0.05$) in VO_{2max} (HIIT-D 7.7% vs. HIIT-S 6.0%, $p > 0.05$) and endurance capacity (HIIT-D 80.1%, HIIT-S 79.2%, $p > 0.05$) were observed in the two groups. Submaximal exercise CHO oxidation was reduced in both groups after exercise training (HIIT-D 9.2%, $p < 0.05$ vs. HIIT-S 18.8%, $p < 0.05$) while submaximal exercise fat oxidation was significantly increased in HIIT-D (15.5%; $p = 0.05$) but not in HIIT-S (9.3%; $p > 0.05$). The single and double HIIT programs did not affect resting irisin, preptin or adropin levels ($p > 0.05$). However, irisin was increased immediately after the 2nd HIIT both in the HIIT-S and HIIT-D groups ($p < 0.05$) with no difference between the groups ($p > 0.05$). Adropin also increased significantly after the 6th HIIT only in HIIT-D group, while preptin markedly decreased only in the HIIT-S group immediately after the 2nd HIIT ($p < 0.05$). Furthermore, irisin was positively associated with fat oxidation ($r = 0.390$) and negatively associated with CHO oxidation ($r = -0.431$) during the submaximal exercise ($p < 0.05$). Also, irisin ($r = 0.427$), preptin ($r = 0.516$) and adropin ($r = 0.450$) were positively correlated with aerobic capacity ($p < 0.05$). Preptin also showed positive correlation with exercise exhaustion time ($r = 0.382$; $p < 0.05$). As a result, the study findings reveal that 6 HIIT sessions over 5 days was as effective in increasing VO_{2max} and endurance capacity and was more effective in improving submaximal exercise fat oxidation than six HIIT sessions over 2 weeks. It also showed that irisin, preptin and adropin molecules were associated with aerobic capacity and likely to be induced by an acute HIIT intervention, yet resting levels of these molecules were not affected by short-term HIIT programs over 2 weeks or 5 days.

Keywords: HIIT, double exercise per day, endurance capacity, substrate metabolism, aerobic capacity, cytokines

This thesis was funded by Hacettepe Scientific Research Projects Coordination Unit (Project Number: TSA-2019-16811).

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Araştırmanın Amaçları	3
1.2. Araştırmanın Problemleri	4
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Egzersizin Sağlığın Geliştirilmesi ve Korunmasındaki Önemi	6
2.2. Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersiz ve Tarihçesi	8
2.3. Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersiz ve İskelet Kası Adaptasyonları	12
2.4. Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizin Maksimal Oksijen Tüketimi ve Dayanıklılık Kapasitesine Etkisi	15
2.5. Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizin Submaksimal Egzersizde Substrat Oksidasyonuna Etkisi	18
2.6. Egzersiz ve Enerji Metabolizması: Sitokinler	19
2.6.1. İrisin	20
2.6.2. Egzersizin İrisin Üzerine Etkisi	23
2.6.3. Preptin	25
2.6.4. Egzersizin Preptin Üzerine Etkisi	26
2.6.5. Adropin	27
2.6.6. Egzersizin Adropin Üzerine Etkisi	28

3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Katılımcılar	30
3.2. Araştırma Tasarımı	31
3.3. Verilerin Toplanması	33
3.3.1. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyonu	33
3.3.2. Test-tekrar Test Güvenirlik Analizleri	34
3.3.3. Besin Tüketiminin Belirlenmesi	34
3.3.4. Maksimal Oksijen Tüketiminin Belirlenmesi	34
3.3.5. Tükenme Zamanının Belirlenmesi	35
3.3.6. Submaksimal Egzersiz Sırasında CHO ve Yağ Oksidasyonunun Belirlenmesi	36
3.3.7. Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersiz Programı (HIIT)	36
3.3.8. Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Analizler	37
3.4. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	40
4.1. Katılımcıların Demografik Bilgileri ile Besin Tüketiminin Değerlendirilmesi	40
4.2. HIIT Programlarının Vücut Kompozisyonu Üzerine Etkisi	43
4.3. HIIT Programlarının VO_{2maks} Üzerine Etkisi	45
4.4. HIIT Programlarının Tükenme Zamanı ve İlgili Fizyolojik Değişkenlere Etkisi	47
4.5. HIIT Programlarının Submaksimal Egzersiz Sırasındaki Yağ ve CHO Oksidasyonuna Etkisi	49
4.6. HIIT Programlarının İrisin, Preptin ve Adropin Üzerine Etkisi	55
4.7. İrisin, Preptin ve Adropin Sitokinleri ile Egzersiz Sırasındaki Yağ ve CHO Oksidasyonu, VO_{2maks} ve Tükenme Zamanı Arasındaki İlişki	57
5. TARTIŞMA	59
5.1. Araştırma Tasarımının Değerlendirilmesi	59
5.2. Çift HIIT Uygulamasının VO_{2maks} Üzerine Etkisi	60
5.3. Çift HIIT Uygulamasının Dayanıklılık Kapasitesi Üzerine Etkisi	62
5.4. Çift HIIT Uygulamasının Yağ ve CHO Oksidasyonu Üzerine Etkisi	63
5.5. Çift HIIT Uygulamasının İrisin, Preptin ve Adropin Üzerine Etkisi	65

5.5.1. İrisin Üzerine Etkisi	66
5.5.2. Adropin Üzerine Etkisi	67
5.5.3. Preptin Üzerine Etkisi	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	72
6.1. Sonuç	72
6.2. Öneriler	73
7. KAYNAKLAR	74
8. EKLER	92
EK-1: Araştırma Broşürü	92
EK-2: Fiziksel Aktiviteye Hazır Olma Anketi	
EK-3: Aydınlatılmış Onam Formu	
EK-4: Etik Kurul Karar Dosyası	
EK-5: Besin Tüketim Kayıt Formu	
EK-6: Aerobik Kapasite Belirleme Testi Takip Formu	
EK-7: Tükenme Zamanı Belirleme Testi Takip Formu	
EK-8: Yağ Oksidasyonu Belirleme Testi Takip Formu	
EK-9: Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersiz Oturumları Takip Formu	
EK-10: İrisin, Preptin ve Adropin Sitokinlerinin ELISA Sonuçları Örnek Görselleri	
EK-11: Tez Çalışması ile İlgili Bildiriler ve Yayınlar	
EK-12: Turnitin Orjinallik Raporu Ekran Görüntüsü	
EK-13: Digital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	108

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Antrenman
ADP	Adenozin Difosfat
AMP	Adenozin Monofosfat
AMPK	AMP ile Aktifleştirilen Protein Kinaz
ATP	Adenozin Trifosfat
BAD	Beyaz Adipoz Doku
BEBİS	Beslenme Bilgi Sistemi
β-HAD	β-Hidroksiasil-CoA Dehidrogenaz
BKİ	Beden Kütle İndeksi
CaMKII	Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz II
CHO	Karbonhidrat
CHO_{oks}	Karbonhidrat Oksidasyonu
CO₂	Karbondioksit
CPT-1	Karnitin Palmitoil Transferaz-I
COX	Sitokrom C Oksidaz
DXA	Dual Enerji X-Ray Absorbtiometri
ELISA	Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi
FNDC5	Fibronektin Tip III Domain 5
GA	Güven Aralığı
GLUT4	Glukoz Taşıyıcı Tip 4
HOMA-IR	İnsulin Direnci İçin Homeostatik Model Değerlendirmesi
HbA1c	Glikozile Hemoglobin
HSL	Hormona Duyarlı Lipaz
HIIT	Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersiz
HIIT-Ç	Çift HIIT
HIIT-T	Tek HIIT
KAD	Kahverengi Adipoz Doku
KAH	Kalp Atım Hızı
KAH_{maks}	Maksimum Kalp Atım Hızı

KKH	Koroner Kalp Hastalığı
MYO	Maksimal Yağ Oksidasyonu
η^2	Kısmi Eta Kare
O₂	Oksijen
ÖSH	Ölçümün Standart Hatası
PGC-1α	PPAR Gamma Koaktivator 1 Alpha
Pro IGF-1	Pro-İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
Pro IGF-2	Pro-İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2
SDO	Solunum Değişim Oranı
RM-ANOVA	Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi
RyR	Sarkoplazmik Retikulumun Ryanodin Reseptörü
SE	Submaksimal Egzersiz
SIT	Sprint Aralıklı Egzersiz
SKK	Sınıf İçi Korelasyon Kat Sayısı
SS	Standart Sapma
DV	Dakika Ventilasyonu
TEA	Toplam Enerji Alımı
TCA	Trikarboksilik Asit Döngüsü
TZT	Tükenme Zamanı Testi
UCP	Uncoupling Protein 1
VK	Varyasyon Katsayısı
VO_{2maks}	Maksimal Oksijen Tüketimi
Yağ_{oks}	Yağ Oksidasyonu
YVK	Yağsız Vücut Kütlesi
W	Watt

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	HIIT ve SIT modelleri	8
2.2.	Paavo Nurmi (soldaki) ve Hannes Kolehmainen (sağdaki)	9
2.3.	Alman doktor ve teknik direktör Woldemar Gerschler ile Kardiyolog Dr. Herbert Reindel	10
2.4.	Sir Roger Bannister'ın 1952 Helsinki Olimpiyatlarındaki rekor kırma anı	11
2.5.	1963 ile 2019 yılları arasında yayımlanan ve başlığında "interval-training" bulunan çalışma sayısı	12
2.6	Yüksek şiddetli egzersizlere bağlı olarak artan mitokondriyal adaptasyonun altında yatan mekanizmalar	14
2.7.	HIIT ve SIT sonrası VO_{2maks} 'ta meydana gelen artışın altında yatan mekanizmalar	16
2.8.	Egzersize bağlı olarak irisin salgılanması ve rolü	21
3.1.	Araştırmaya davet edilen ve araştırmayı tamamlayan katılımcı sayıları	31
3.2.	Araştırma tasarımı	32
3.3.	HIIT egzersiz protokolü	37
4.1.	Tek ve çift HIIT uygulamasının VO_{2maks} (A) ve zirve güç çıktısı (B) üzerine etkisi	45
4.2.	Tek ve çift HIIT uygulamalarının tükenme zamanı (A) ve katedilen mesafe (B) üzerine etkisi	47
4.3.	Tek ve çift HIIT programlarının submaksimal egzersiz sırasında yağ (A) ve CHO oksidasyonuna (B) etkisi	50
4.4.	Tek ve çift HIIT programlarının submaksimal egzersiz sırasındaki solunum değişim oranı, kalp atım hızı, yağ ve karbonhidrat oksidasyonuna etkisi	53
4.5.	Tek ve çift HIIT gruplarının submaksimal egzersiz sırasındaki toplam enerji harcamaları	55
4.5.	Akut HIIT ve HIIT antrenman programlarının irisin üzerine etkisi	55
4.6.	Akut HIIT ve HIIT antrenman programlarının adropin üzerine etkisi	56
4.7.	Akut HIIT ve HIIT antrenman programlarının preptin üzerine etkisi	56
4.8.	Dinlenik irisin, preptin ve adropin molekülleri ile VO_{2maks} , tükenme zamanı ve yağ oksidasyonu arasındaki ilişki	58

TABLULAR

Tablo		Sayfa
3.1.	Test-tekrar test ölçüm sonuçları	34
4.1.	HIIT gruplarının program öncesi demografik özelliklerinin ve bazı fizyolojik değerlerinin karşılaştırılması	40
4.2.	VO _{2maks} , submaksimal egzersiz ve tükenme zamanı testleri öncesi ve sonrası besin tüketimlerinin karşılaştırılması	41
4.3.	HIIT programlarının vücut kompozisyonu üzerine etkisi	43
4.4.	HIIT programlarının VO _{2maks} üzerine etkisi	45
4.5.	HIIT programlarının tükenme zamanı ve ilgili fizyolojik değişkenlere etkisi	47
4.6.	HIIT programlarının submaksimal egzersiz sırasındaki total yağ ve karbonhidrat oksidasyonuna etkisi	50
4.7.	HIIT programlarının submaksimal egzersiz sırasında kaydedilen solunum değişim oranı, yağ ve karbonhidrat oksidasyonu üzerine etkisi	51
4.8.	HIIT programlarının submaksimal egzersiz sırasında kaydedilen fizyolojik değişkenler üzerine etkisi	52
4.9.	Dinlenik irisin, preptin ve adropin sitokinleri ile VO _{2maks} , tükenme zamanı ve submaksimal egzersiz sırasındaki yağ ve karbonhidrat oksidasyonu arasındaki ilişki (n=28)	56

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü, sağlığın korunması ve geliştirilmesi için yetişkinlere haftada en az 150 dakika orta şiddetli veya en az 75 dakika şiddetli fiziksel aktivite yapmalarını önermektedir (1). Bununla birlikte, 168'den fazla ülkede 1.9 milyon katılımcıdan toplanan veriler, yetişkinlerin dörtte birinden fazlasının önerilen fiziksel aktivite seviyesine ulaşmadığını göstermektedir (2). Egzersize katılımı engelleyen sebeplerin başında yoğun iş hayatı ve zaman eksikliğinin gösterilmesi araştırmacıları, geleneksel egzersiz modelleri ile benzer etkiler oluşturabilecek daha kısa süreli egzersiz modelleri arayışına yöneltmiştir (3). Yüksek şiddetli aralıklı egzersiz (High Intensity Interval Training (HIIT)), kısa sürede geleneksel egzersiz modelleriyle benzer fizyolojik uyumlar kazanılmasını sağlayan egzersiz modelleri arasında öne çıkmıştır (4).

HIIT tanım olarak; geleneksel egzersiz modellerine göre çok daha kısa sürede gerçekleştirilen, maksimum kalp atım hızının \geq %90'ını veya maksimal oksijen tüketiminde (VO_{2maks}) yapılan ve her bir yüksek şiddetli egzersiz seansının belirli dinlenme süreleriyle birbirinden ayrıldığı egzersiz modeli olarak ifade edilmektedir (5). HIIT, 19. yüzyılın başından beri sporcular arasında antrenman programının ayrılmaz bir parçası olarak bilinmesine karşın bu alandaki araştırmalar son zamanlarda ivme kazanmıştır (6, 7). HIIT, zaman tasarrufu sağlayan doğası ve hızlı gerçekleştirdiği olumlu metabolik etkilerinden dolayı "Sağlık ve Fitness Trend Egzersiz Modelleri" arasında 2018 yılında birinci (8), 2019 yılında ise giyilebilir teknoloji ve grup egzersizden sonra üçüncü en gözde egzersiz modeli seçilmiştir (9).

Her geçen gün artan HIIT literatürü incelendiğinde, 2 hafta ile 8 ay arasında uygulanan farklı HIIT protokollerinin; kardiyorespiratuar kapasiteyi ve dinlenik metabolik hızı arttırdığı (10-13), dinlenik durumda ve submaksimal egzersiz sırasında daha yüksek yağ oksidasyonu ve daha az karbonhidrat (CHO) oksidasyonuna yol açtığı (14-16), dayanıklılık kapasitesini geliştirerek tükenme zamanını artırdığı ve vücut kompozisyonunu geliştirdiği anlaşılmaktadır (17, 18). Bununla birlikte, bugüne kadar olumlu fizyolojik adaptasyonlara yol açtığı belirlenmiş en kısa süreli HIIT çalışmaları,

2 hafta içinde gerçekleştirilen toplam 6 HIIT oturumundan oluşmaktadır (16-21). Bu çalışmaların bulguları (16-21), sadece 6 HIIT seansının (3 seans/hafta, 2 hafta), VO_{2maks} , dayanıklılık kapasitesi ve submaksimal egzersiz sırasındaki yağ ve CHO oksidasyonunu geliştirdiğini ortaya koymuştur. Altı HIIT seansının günde çift antrenman yapılarak 2 haftadan daha kısa bir sürede bu metabolik adaptasyonları oluşturup oluşturmayacağı merak konusudur.

Aynı gün içerisinde yapılan çift HIIT uygulamasının metabolizma üzerinde oluşturacağı etkiler tek HIIT uygulamasına göre daha fazladır (22, 23). Çift egzersiz modelinin tükenme zamanı, VO_{2maks} ve submaksimal egzersiz sırasındaki yağ ve CHO oksidasyonu üzerine olan etkileri kapsamlı olarak incelenmiştir (24-28). Ancak, bu çalışmalarda ilk egzersiz seansları genellikle kas glikojen depolarını tüketecek bir egzersiz türü olarak belirlenmiş, ikinci egzersiz oturumunda ise HIIT uygulanmıştır (26, 28). Bu araştırmaların bulguları, glikojen depoları boşaltılmış halde yapılan HIIT uygulamasının tükenme zamanını ve tüm vücut yağ oksidasyonunu arttırdığını göstermiştir (24, 26, 28). Çift HIIT uygulamasının performans değişkenleri, enerji metabolizması ve mitokondriyal biyogeneze rol alan moleküler mekanizmalar üzerine etkilerini inceleyen çalışma sayısı oldukça sınırlıdır (22, 29-33). Bu çalışmaların bir kaç çift HIIT uygulamasının fizyolojik etkilerini incelemiş (22, 31, 33), diğerleri ise çift HIIT oturumları arasındaki dinlenme periyodunda uygulanan farklı diyetlerin, enerji metabolizmasına ve mitokondriyal biyogeneze dahil olan moleküller üzerine etkilerini incelemişlerdir (32). Günde çift HIIT'i antrenman programı olarak uygulayan çalışmaların yanı sıra çift ve tek HIIT programlarının etkilerini karşılaştıran çalışma sayısı da oldukça sınırlıdır (29, 30). Bu çalışmalarda, 4 haftalık tek ve çift HIIT uygulamasının VO_{2maks} , dayanıklılık kapasitesi, kas fosfokreatin düzeyi (29) ve metabolizmaya dahil olan birtakım moleküller üzerine etkileri incelenmiş (30) ve çift HIIT uygulamasının ölçülen değişkenler üzerinde daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, son yıllarda yapılan günde çift egzersiz çalışmaları, günün ilk egzersiz oturumunu takiben yeterli dinlenme süresi verilmeden ikinci egzersiz oturumunun gerçekleştirilmesinin daha hızlı mitokondriyal adaptasyon sağlayacağı ve performans değişkenlerini önemli ölçüde geliştireceğini göstermektedir (22, 29, 33). Bununla

beraber, literatürde bilinen en kısa HIIT çalışmasında (2 hafta) uygulanan 6 HIIT oturumundan oluşan egzersiz modelinin, günde çift ve günaşırı uygulanarak yalnızca 5 gün içerisinde tamamlanmasının, VO_{2maks} , dayanıklılık kapasitesi ve submaksimal egzersiz sırasındaki yağ ve CHO oksidasyonu üzerine etkisi incelenmemiştir.

Farklı tür egzersiz programlarının enerji metabolizmasına etkileri uzun süredir araştırılmakta olup bu araştırmaların bulguları, egzersize bağlı olarak veya dinlenik durumda kas, karaciğer, beyin ve diğer organlardan salgılanan ve enerji metabolizmasında rol oynayan pek çok farklı molekül olduğunu ortaya koymuştur (34, 35). Bu moleküller içerisinde irisin, preptin ve adropin, son yıllarda bulunmuş ve enerji metabolizmasında rol oynadıkları belirlenmiştir (35). İrisin; hem kas hem de adipoz dokudan salgılanarak enerji harcamasını arttıran (36-39), preptin; pankreasın beta hücrelerinden salgılanan ve insülinin salınımını uyaran (40, 41), adropin ise; hem karaciğer hem de beyin dokusundan salgılanarak lipit metabolizmasında rol oynayan moleküllerdir (42-46). Bu moleküllerden özellikle irisin ve adropinin metabolizmadaki rolleri üzerine çeşitli çalışmalar (38, 45, 47-49) yapılmış olmasına rağmen, akut ya da kronik HIIT uygulamasının bu moleküller üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir. Ayrıca bu moleküllerde meydana gelen değişimin submaksimal egzersiz sırasındaki CHO ve yağ oksidasyonu ile herhangi bir ilişki gösterip göstermediği de henüz cevaplanmamıştır. Diğer taraftan, farklı HIIT programları öncesi ve sonrası incelenmiş olan irisin molekülünün (30, 50-53), 2 haftadan daha kısa süreli HIIT uygulamasına ve çift HIIT uygulamasına vereceği yanıtlar da bilinmemektedir. Bu doğrultuda bu tez çalışmasının amaçları, araştırma problemleri ve hipotezleri aşağıda sunulmuştur.

1.1. Araştırmanın Amaçları

Bu tez çalışmasının birinci amacı, rekreasyonel olarak aktif genç erkeklerde günde çift ve gün aşırı yapılan 5 günlük HIIT uygulamasının maksimal oksijen tüketimi, dayanıklılık kapasitesi, submaksimal egzersiz sırasındaki yağ ve CHO oksidasyonu ile enerji metabolizmasına dahil olan irisin, preptin ve adropin molekülleri üzerine olan etkisini incelemektir. Çalışmanın ikinci amacı ise bu değişkenlerle irisin, preptin ve adropin molekülleri arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesidir.

1.2. Araştırmanın Problemleri

1. Rekreatif genç erkeklerde günde çift ve gūnaşırı uygulanan 5 gūnlük yüksek şiddetli aralıklı egzersiz programı;
 - 1.1. Maksimal oksijen tüketimi ve dayanıklılık kapasitesini geliştirir mi?
 - 1.2. Submaksimal egzersiz sırasında yağ ve CHO oksidasyonunu geliştirir mi?
 - 1.3. İrisin, preptin ve adropin moleküllerinin dinlenik plazma düzeylerinde anlamlı değişikliğe yol açar mı?
 - 1.4. İrisin, preptin ve adropin moleküllerinin akut yüksek şiddetli aralıklı egzersize yanıtlarında anlamlı değişikliğe yol açar mı?
2. Günde çift ve gūnaşırı uygulanan 5 gūnlük yüksek şiddetli aralıklı egzersiz programının incelenen değişkenler üzerine etkileri, 2 haftalık yüksek şiddetli aralıklı egzersiz programının etkileriyle benzerlik gösterir mi?
3. Rekreatif genç erkeklerde plazma irisin, preptin ve adropin düzeyleri ile;
 - 3.1. Submaksimal egzersiz sırasındaki yağ ve CHO oksidasyonu arasında ilişki var mıdır?
 - 3.2. Maksimal oksijen tüketimi arasında ilişki var mıdır?
 - 3.3. Dayanıklılık performansı arasında ilişki var mıdır?

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

1. Rekreatif genç erkeklerde günde çift ve gūnaşırı uygulanan 5 gūnlük yüksek şiddetli aralıklı egzersiz programı;
 - 1.1. Maksimal oksijen tüketimi ve dayanıklılık kapasitesini geliştirecektir,
 - 1.2. Submaksimal egzersiz sırasındaki yağ oksidasyonunu arttıracak, CHO oksidasyonunu ise azaltacaktır.
 - 1.3. İrisin, preptin ve adropin moleküllerinin dinlenik plazma düzeylerinde anlamlı değişikliğe yol açmayacaktır.
 - 1.4. İrisin, preptin ve adropin moleküllerinin akut yüksek şiddetli aralıklı egzersize yanıtlarında anlamlı değişikliğe yol açacaktır.

2. Günde çift, gūnaşırı 5 gūn uygulanan yūkses şiddetli aralıklı egzersiz programının incelenen deęişkenler ūzerine olan etkileri, gūnde tek, gūnaşırı 2 hafta uygulanan egzersiz programının etkilerine benzer dūzeyde olacaktır.
3. Rekreatif genç erkeklerde;
 - 3.1. Submaksimal egzersiz sırasında; plazma irisin, preptin ve adropin dūzeyleri yaę oksidasyonu ile pozitif, CHO oksidasyonu ile negatif iliřki gōsterecektir.
 - 3.2. Maksimal oksijen tūketimi ile dinlenik plazma irisin, preptin ve adropin dūzeyleri arasında pozitif iliřki olacaktır.
 - 3.3. Dayanıklılık kapasitesi ile dinlenik plazma irisin, preptin ve adropin dūzeyleri arasında pozitif ilişki olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Tez çalışmasına ilişkin literatür özetinin sunulduğu bu bölümde, öncelikle genel olarak egzersizin önemine değinilmiş ve bu tez çalışmasında uygulanan yüksek şiddetli aralıklı egzersizin tarihsel gelişim süreci sunulmuştur. Daha sonra, yüksek şiddetli aralıklı egzersiz antrenmanının iskelet kasında oluşturduğu adaptasyonlar, maksimal oksijen tüketimi, egzersiz performansı ve submaksimal egzersiz sırasındaki substrat oksidasyonu üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Son olarak, enerji metabolizmasında rol oynayan sitokinlerden, irisin, preptin ve adropinin enerji metabolizmasındaki rolleri ve egzersizin bu sitokinler üzerine etkileri sunulmuştur.

2.1. Egzersizin Sağlığın Geliştirilmesi ve Korunmasındaki Önemi

Fiziksel aktivite, M.Ö.-450 yılından beri kronik hastalıkların önlenmesinde en önemli yapı taşı olmuştur (54, 55). Batı tıbbının babası olarak kabul edilen Hipokrat bu durumu "*Yürüyüş insanın en iyi ilacıdır*" sözüyle özetlemiştir (56). Günümüzde de Dünya Sağlık Örgütü sağlığın korunması ve geliştirilmesi için yetişkinlerin haftada en az 150 dakika orta şiddette veya en az 75 dakika şiddetli fiziksel aktivite yapmasını önermektedir (1).

En yalın hali ile egzersiz, iskelet kaslarının kasılmasıyla artan metabolik aktivite sonucu çok sayıda hücre, doku ve organı uyaran ve tüm vücut homeostazını zorlayan fizyolojik bir strestir (57). Bu zorlayıcı stresi gidermek ve homeostatik dengeyi korumak için çoklu bütünleşmiş fizyolojik yanıtlar devreye girer (57). Homeostatik denge üzerinde oluşan bu stres, egzersize bağlı olarak oluşan faydaların altında yatan temel faktördür. Bu yüzden belirli sınırlar içinde artan egzersiz şiddeti ve süresi, egzersizin oluşturacağı olumlu etkilerin de artışıyla sonuçlanır (57).

Yirminci yüzyılda egzersiz ve fiziksel aktivite, diyabet, kanser, obezite, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı (KKH), kardiyovasküler hastalık ve depresyon gibi çeşitli kronik hastalıkların önlenmesinde Dünya Sağlık Örgütü ve bilim insanları tarafından en önemli ilaç olarak kabul edilmektedir (34, 54, 58-66). Egzersiz kanser hastalarında, fiziksel fonksiyon ve vücut kompozisyonunu geliştirmek ve yorgunluğu

azaltmanın yanı sıra kanser tedavilerinin ilerleyici yan etkilerini azaltabilen etkili bir müdahaledir (67-69). Ayrıca düzenli fiziksel aktiviteye katılım, enerji harcamasını arttırarak pek çok kronik hastalığın altında yatan temel sebep olan obezitenin önlenmesinde önemli rol oynar (61, 70-72). Dahası düzenli fiziksel aktiviteye katılımın, diyabet tedavisinde kullanılan ilk ilaç olan metforminden daha etkili bir yöntem olduğu belirlenmiştir (73). Kan şekerinin düzenlenmesinde önemli rol oynayan düzenli fiziksel aktivite ve egzersizin, yılda 1.6 milyon ölüme neden olan tip 2 diyabetin (T2D) (72) başlangıcını önleyebileceği ve geciktirebileceği gösterilmiştir (71, 73, 74).

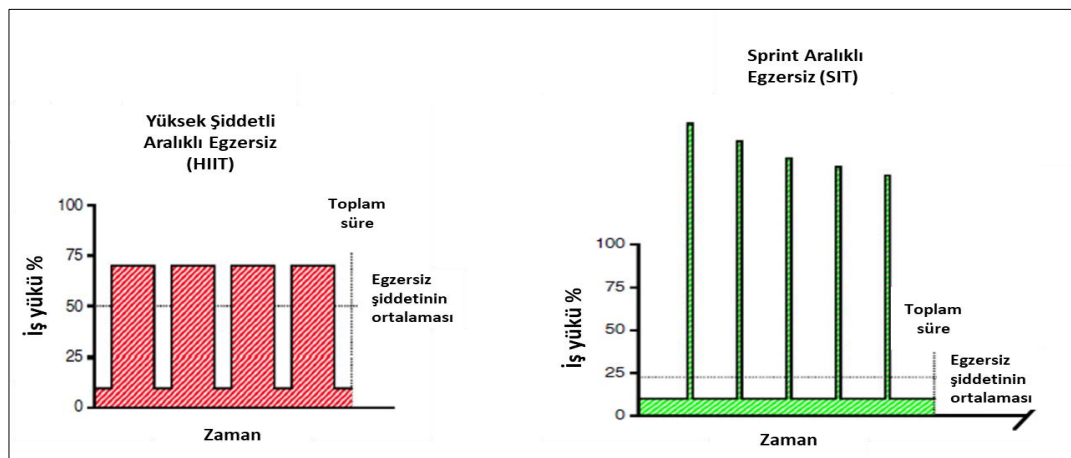
Düzenli egzersiz ve fiziksel aktivitenin zihinsel sağlık bozuklukları için önleyici ve terapötik bir role sahip olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur (75). Bilişsel davranış terapisi ile birlikte uygulanan yürüme programının panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu veya sosyal fobi tanısı alan hastalarda anksiyete, depresyon ve algılanan stresi önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (76). Egzersiz ayrıca uyku ve sirkadiyen ritmi de etkileyebilmektedir. Fiziksel aktivite ve egzersizin zamanlamasına bağlı olarak hem hormonal faz ilerlemelerine hem de hormonal faz gecikmelerine yol açabilir (77). Örneğin, gece yapılan ve melatonin salgılanmasının başlangıcını arttıran egzersizin, melatonin dâhil olmak üzere bazı hormonların sirkadiyen fazını geciktirdiği gösterilmiştir (78-80).

Fiziksel aktivitenin ayrıca uykunun çeşitli özelliklerinde ılımlı iyileşmelere yol açtığı ve uyku kalitesini artırdığı bulunmuştur (81). Nitekim fiziksel aktivitenin, gecikmiş REM başlangıcı ile birlikte gece uykusu sırasında beyin restorasyonu ve toparlanması için önemli olduğu düşünülen toplam uyku süresi ve yavaş dalga uykusunda artışa yol açtığı gözlemlenmiştir (82). Düzenli egzersiz ve fiziksel aktivitenin yukarıda bahsedilen faydalarına rağmen, tüm yetişkinlerin dörtte birinden fazlası, yaklaşık olarak 1.4 milyar insan, önerilen fiziksel aktivite düzeylerine ulaşmamaktadır (83). Bu durumun en temel sebebi olarak, gündelik hayat koşuşturması içerisinde egzersiz için yeterli zaman bulunamaması gösterilmektedir (84). Bu sorunun üstesinden gelmek amacıyla, araştırmacılar daha kısa süre

harcanarak geleneksel egzersiz modelleri ile benzer olumlu etkileri sağlayabilecek kısa süreli ve yüksek şiddetli egzersiz modelleri üzerine odaklanmaktadır (3-5).

2.2. Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersiz ve Tarihi

Her ne kadar evrensel bir tanım olmasa da, HIIT genellikle, oksijen tüketiminin veya maksimal kalp atım hızının %90'ı ve üzerinde tekrarlı olarak gerçekleştirilen yüksek şiddetli egzersizlerin, dinlenme veya düşük şiddetli egzersiz periyotlarıyla birbirlerinden ayrılmasından oluşan egzersiz modelini ifade etmektedir (7). HIIT'le birlikte yaygın olarak uygulanan bir diğer yüksek şiddetli egzersiz modeli ise sprint aralıklı egzersizdir (SIT). SIT, VO_{2maks} 'ın %100'nün üzerinde yapılan ve 60 saniyenin altında devam edilen ve birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar çıkabilen dinlenme veya düşük şiddetli egzersiz periyotları ile birbirlerinden ayrılan egzersiz modelleridir (85). İskelet kas hacmini ve kütlesini artırmak için genellikle ağır bir dirence karşı kısa yoğun çabaların uygulandığı kuvvet antrenmanının aksine, HIIT uygulamaları genellikle bisiklet üzerinde veya koşu gibi aktivitelerle gerçekleştirilir (86). Literatürde en yaygın olarak kullanılan yüksek şiddetli aralıklı egzersiz protokolü özel bir bisiklet ergometresi üzerinde yüksek bir kuvvete karşı 30 saniyelik "all-out" maksimum pedal çevirmeyi içeren Wingate testidir. Bu döngü genellikle maksimal oksijen tüketiminin %170'nde yapılan 4*30 saniyelik yüksek şiddetli egzersiz sonrası 4 dakikalık dinlenme aralığından oluşur (Şekil 2.1) (5, 7).



Şekil 2.1. HIIT ve SIT modelleri.

Egzersiz bilimlerinde çığır açan bir egzersiz modeli olarak ifade edilen HIIT'le (8) ilgili yayınlar 2000'li yılların başından itibaren artmaya başlamakla beraber aslında uzun soluklu bir geçmişi olduğu bilinmekte ve önemli sportif başarıların altında yatan antrenman modeli olarak kabul edilmektedir (7). İlk uygulamaları 20. yüzyılın başlarına dayanan HIIT, yenilikçi sporcu ve antrenörlerin gözlemleri sonucunda büyük ölçüde gelişmiştir (7, 87). Örneğin, Finlandiya'da Hannes Kolehmainen ve Paavo Nurmi de dâhil olmak üzere şampiyon koşucuların antrenörlüğünü yapmış olan Lauri Pikhala, bu anlamda takdir edilmesi gereken başlıca kişidir. Paavo Nurmi, 1920 ve 1930 yılları arasında dünyanın en başarılı mesafe koşucusu olarak spor tarihindeki yerini dokuz Olimpiyat altın madalyası ile almıştır. Nurmi'nin başlıca antrenman programı 60 saniye * 20 tekrarlı yüksek şiddetli egzersizin kısa dinlenme aralıklarıyla birbirlerinden ayrılmasından oluşuyordu (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Paavo Nurmi (soldaki) ve Hannes Kolehmainen (sağdaki).

1930'larda, bir Alman doktor ve koç Woldemar Gerschler, kardiyolog Herbert Reindel ile birlikte, belirli kalp atım hızında (KAH) gerçekleştirilen ve dinlenme dönemlerini kapsayan bir antrenman modeli tasarlamışlardır. Bu modelde sporcuların KAH'ını en kısa sürede 180 atım/dk'ya getiren kısa bir mesafe koşusu yaptırılıyor ve ardından bir sonraki tekrara başlanmadan önce KAH'ın 120 atım/dk'ya düştüğü bir dinlenme periyodu uygulanıyordu (7). Dinlenme periyodunun antrenman modellerinin en önemli yönü olduğunu öne süren Gerschler ve Reindel, bu aşamada kalbin iş yüküne uyum sağlama fırsatı bularak uzun dönemde daha büyük ve daha

güçlü adaptasyonlarla gelişim göstereceğini savunmuşlardır (Şekil 2.3). Bu ikili uzun yıllar çeşitli sporcu gruplarında farklı yüksek şiddetli aralıklı egzersiz programları uygulamışlardır. Bu iki araştırmacı yürüttükleri bir çalışmada, 21 günlük tekrarlı aralıklı egzersiz antrenmanı sonrası sporcuların kalp hacminde %20'lik artış ve buna bağlı olarak da dayanıklılık kapasitelerinde önemli oranda gelişme bulmuşlardır (7). Bu gelişimi gösteren atletlerden biri olan Büyük Britanya'dan Gordon Pirie 1956 yaz olimpiyatları'nda 5.000 m yarışında gümüş madalya kazanmıştır (7).



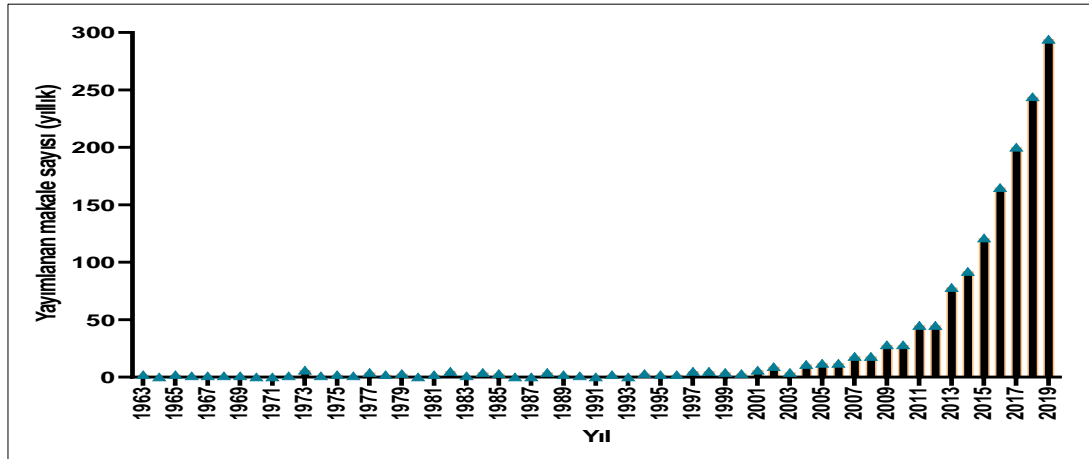
Şekil 2.3. Alman doktor ve teknik direktör Woldemar Gerschler ile Kardiyolog Dr. Herbert Reindel.

Aralıklı antrenman modelinin tarihteki belki de en önemli kişisi, 1954 Helsinki Olimpiyatlarında 1.6 km'yi (1 mil) ilk defa dört dakikanın altında koşan Sir Roger Bannister'dır. Bannister, Londra'daki St Mary's Hastahanesinde tıp öğrencisiyken, öğle yemeği saatinde 9 dakikalık koşu mesafesindeki yerel bir piste koşarak gidiyor ve bu sayede ısınmasını yapıyordu. Bunun hemen devamında 10*400 metre koşusunu gerçekleştiriyor ve her turu 60 saniyenin altında koşmayı hedefliyordu. Bu antrenman uygulaması Bannister'a 6 Mayıs 1952'de bir önceki rekordan iki saniye daha hızlı olan 3 dk. 59.4 saniyelik derecesiyle yeni Olimpiyat rekorunu getirmiştir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Sir Roger Bannister'ın 1952 Helsinki Olimpiyatlarındaki rekor kırma anı.

Antrenörler ve sporcular 20. yüzyılın başlarından beri aralıklı antrenman modelinin etkinliğinin farkında olmalarına rağmen, bu modelin insan fizyolojisi üzerine olan etkilerini inceleyen ilk bilimsel yayınlar 1960'lara kadar ortaya çıkmamıştır. Sonraki yıllarda, bu tür bir egzersiz uygulamasının sağlık ve egzersiz performansı üzerine olan etkileri giderek daha fazla kabul görmeye başlamıştır. 1974 yılında Ohio State Üniversitesi'nden fizyolog Edward Fox ve Donald Matthews, *“aralıklı antrenmanın bir kişiyi antrene etmenin en iyi yolu olduğunu”* ifade etmişlerdir (88). İlerleyen yıllarda araştırmacılar farklı sağlık sorunu olan bireylerde bu tür bir aralıklı egzersiz modelinin potansiyelini fark etmiş, 1990'ların ortalarında Katarina Meyer, kalp yetmezliği bulunan hastalar üzerinde farklı yüksek şiddetli aralıklı egzersizi kapsayan öncü çalışmalar yürütmüş (89) ve bu egzersiz modelinin klinik popülasyonda uygulanmasını tavsiye etmiştir (89). 2000'li yılların başından itibaren HIIT çalışmalarının sayısındaki artış ivme kazanmıştır (Şekil 1.5). Bu amaçla PubMed üzerinde *“interval-training”* başlığını içeren çalışmalar araştırıldığında çalışma sayısının yıllık ortalama 300'lere ulaştığı görülmektedir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. 1963 ile 2019 yılları arasında yayımlanan ve başlığında "interval-training" bulunan çalışma sayısı.

Literatürdeki HIIT çalışmaları, 2 hafta ile 8 ay arasında uygulanan farklı HIIT uygulamalarının hem sağlık hem de performans üzerine olan etkilerini araştırmıştır. Bu çalışmalar içerisinde HIIT uygulamasının VO_{2max} (13, 16), dayanıklılık kapasitesi (12, 19, 21) ve egzersiz sırasındaki substrat oksidasyonu (16, 21) üzerine etkisini gösteren en kısa süreli çalışmalar, 2 haftada tamamlanan ve toplam 6 HIIT oturumundan oluşan protokollerdir. Ancak iki hafta uygulandığında etkili olan 6 HIIT oturumunun yoğunlaştırılmış bir şekilde (örneğin; günde çift antrenmanla, gün aşırı uygulanması) bir haftada tamamlanmasının benzer adaptasyonlar oluşturup oluşturmayacağı bilinmemektedir.

2.3. Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersiz ve İskelet Kası Adaptasyonları

Egzersize adaptasyonların temelini oluşturan moleküler ve hücrel olaylar, egzersiz biyolojisinin temelini oluşturmaktadır (90). Bu hücrel ve moleküler olayların belirlenmesi farklı tür egzersizler nedeniyle oluşan fizyolojik adaptasyonları anlamak için oldukça önemlidir (91). Egzersizin oluşturduğu fizyolojik stres nedeniyle gerçekleşen adaptasyonlar, yapılan egzersiz şiddetinin "**uyaran eşiği**" olarak ifade edilen noktayı geçmesiyle gerçekleşir (7).

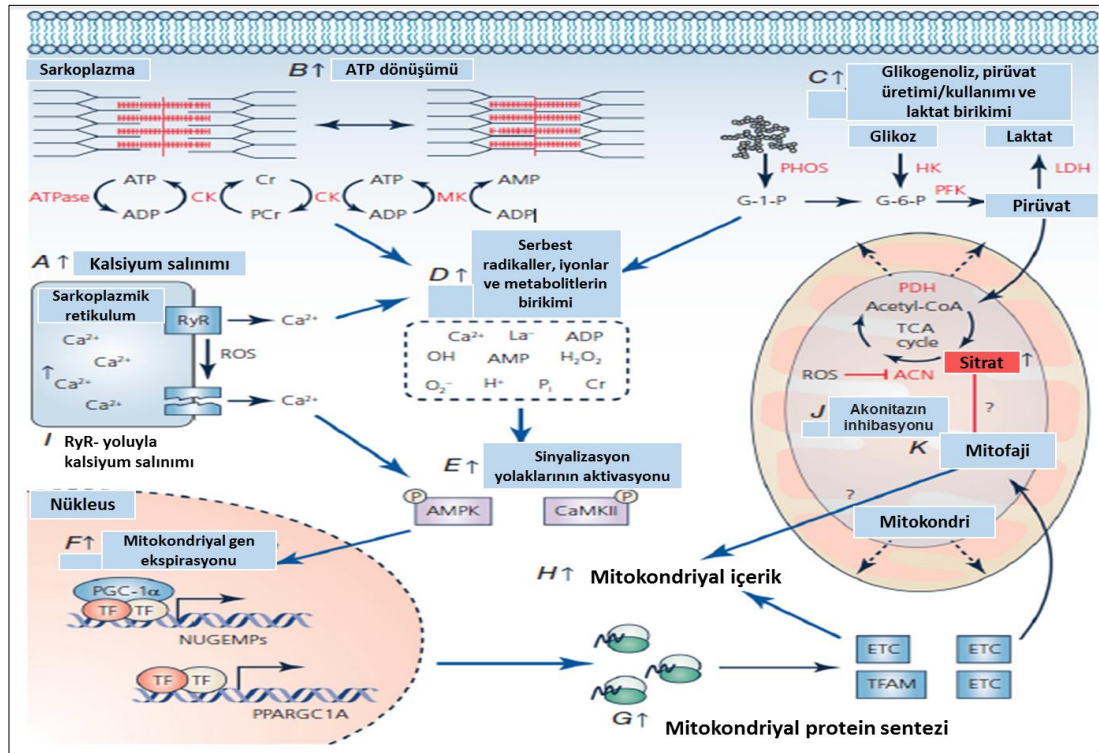
Egzersiz modelleri geleneksel olarak aerobik/dayanıklılık ve kuvvet egzersizleri olarak sınıflandırılmıştır. Egzersize bağlı olarak gelişen fizyolojik adaptasyonların

niteliği, farklı moleküler yolları uyaran egzersiz protokolleriyle ilişkilidir (57, 90, 92). Örneğin, geleneksel dayanıklılık egzersiz modelleri, mitokondriyal proteinleri ve mitokondriyal solunum kapasitesini arttırır. Bu durum, egzersiz sırasındaki glikojen kullanımını ve laktat üretimini azaltırken, laktat eşliğinin artmasına ve bireylerin belirli bir egzersiz şiddetinde veya VO_{2maks} 'larının daha yüksek yüzdelerinde daha uzun egzersiz yapmasına izin verir (93). Buna karşılık, kuvvet ve direnç temelli egzersiz modelleri, kas hipertrofisinden sorumlu olan miyofibriler proteinleri uyarır ve egzersiz sırasında yakıt kullanımında önemli değişiklikler olmaksızın maksimum kasılma kuvveti çıktısındaki artışlarla sonuçlanır (94). HIIT ve SIT türü egzersiz modellerinin ilginç yönü, direnç egzersizlerine benzer şekilde kısa ve şiddetli tekrarlardan oluşmasına karşın, geleneksel dayanıklılık egzersizleriyle meydana gelen fizyolojik adaptasyonlara yol açmasıdır (7). Bu yönüyle HIIT ve SIT egzersiz protokolleri geleneksel direnç ve dayanıklılık egzersizlerinin özelliklerini birleştirmektedir.

Geleneksel dayanıklılık egzersiz modellerine göre çok daha kısa sürede benzer ve daha fazla adaptasyon sağlayan HIIT ve SIT modellerinin bu tür adaptasyonları nasıl sağladığı bir örnekle şöyle açıklanabilir. Örneğin, 1 saatlik orta şiddetli egzersiz sırasında O_2 arzı bol miktarda bulunur ve aktif kasların substrat talebi büyük ölçüde karbonhidrat ve yağların oksidasyonu ile karşılanır. Bu tür egzersiz sırasında genellikle Tip I (yavaş kasılan kaslar) kas lifleri aktif olarak kullanılır ve tüm vücut homeostazındaki değişim oranı önemsizdir. Diğer taraftan hem HIIT hem de SIT türü egzersizler sırasında hem lokal (kas) hem de sistemik (kardiyovasküler, solunum, nöral ve hormonal) homeostazda geniş çaplı bozulmalar meydana gelir ve bu durum uyaran eşliğinin aşılmasıyla sonuçlanır. Bu tip egzersiz sırasında aktif olarak çoğunlukla Tip II kas lifleri (hızlı kasılan kaslar) kullanılır. Bu durumun doğal sonucu olarak kasın artan enerji ihtiyacını karşılamak için oksidatif olmayan substrat metabolizmasının yaygın olarak kullanılması gerekir (5, 57, 90, 92, 95). Bir başka ifade ile hücrel stres egzersiz şiddetiyle orantılı olarak artar (96). Bu durum yüksek şiddetli egzersizler sırasında, vücudun uyaran eşliğinin daha kolay bir şekilde aşılması anlamına gelir (90).

Yüksek şiddetli egzersizler sırasında meydana gelen başlıca fizyolojik süreçler şu şekilde özetlenebilir: Adenozin trifosfat (ATP) üretim hızı 100 kata kadar artar (97)

ve bu tür egzersizlerin sürdürülebilirliği düşük şiddetli egzersizlere göre daha fazla karbonhidrat oksidasyonuna bağlı olduğundan daha fazla glikojen kullanılır (98). Bu durum, egzersiz şiddeti ile birlikte intraselüler laktat, fosfokreatin, adenosin monofosfat (AMP), adenosin difosfat (ADP) birikimi (99), AMP ile aktive edilen protein kinazın (AMPK) aktivitesi (100-102) ve kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII) (100, 103, 104) artışı ile sonuçlanır. Bu kinazların aktivasyonundaki artış da mitokondriyal biyogenezin en önemli düzenleyicisi PPAR gamma koaktivator 1 alphanın (PGC-1 α) mesajcı RNA'sında (mRNA) daha fazla ekspresyona neden olmaktadır (100). Egzersiz şiddetinin artmasıyla gerçekleşen bu fizyolojik değişimlerin sonucu olarak da mitokondriyal protein sentezini ve mitokondriyal biyogenezini artırmaktadır (Şekil 2.6) (105).



Şekil 2.6. Yüksek şiddetli egzersizlere bağlı olarak artan mitokondriyal adaptasyonun altında yatan mekanizmalar.

Şeklin açıklaması. Yüksek şiddetli egzersiz yapmak kalsiyum salınımını artırır (A), daha fazla ATP devir hızı gerektirir (B) ve daha düşük bir şiddetli egzersize kıyasla yakıt için daha fazla karbonhidrat kullanımına yol açar (C). Sonuç olarak, intraselüler

iyonlar ve serbest radikallerin birikimi artarak Ca^{2+} /kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII) ve AMP ile aktifleştirilen protein kinazın (AMPK) (E) aktivasyonu artar. Bu protein kinazların aktivitesindeki artış PPARGC1A tarafından kodlanan PGC-1 α için daha fazla gen ekspresyonu sağlar ve bu da mitokondriyal proteinleri (NUGEMP'ler) (F) kodlayan nükleer genler için transkripsiyonel bir koaktivatör görevi görür. Bu durum yüksek şiddetli egzersizlerde mitokondriyal protein sentezi oranının daha yüksek olduğunu (G) mitokondriyal içerikte daha büyük bir artış olduğunu gösterir (H) (5). Ayrıca, serbest radikallere bağlı mekanizma yoluyla, yüksek şiddetli egzersizler sarkoplazmik retikulumun ryanodin reseptörünün (RyR) parçalanmasına yol açar ve mitokondriyal biyogenez için önemli bir sinyal olan hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırır (I) (106). Son olarak, bu tür yüksek şiddetli bir egzersiz, trikarboksilik asit döngüsünde (TCA) akonitazı inhibe ederek ve hücre içi sitrat konsantrasyonunu artırarak mitofaji yoluyla mitokondriyal içeriği artırır (J) (107).

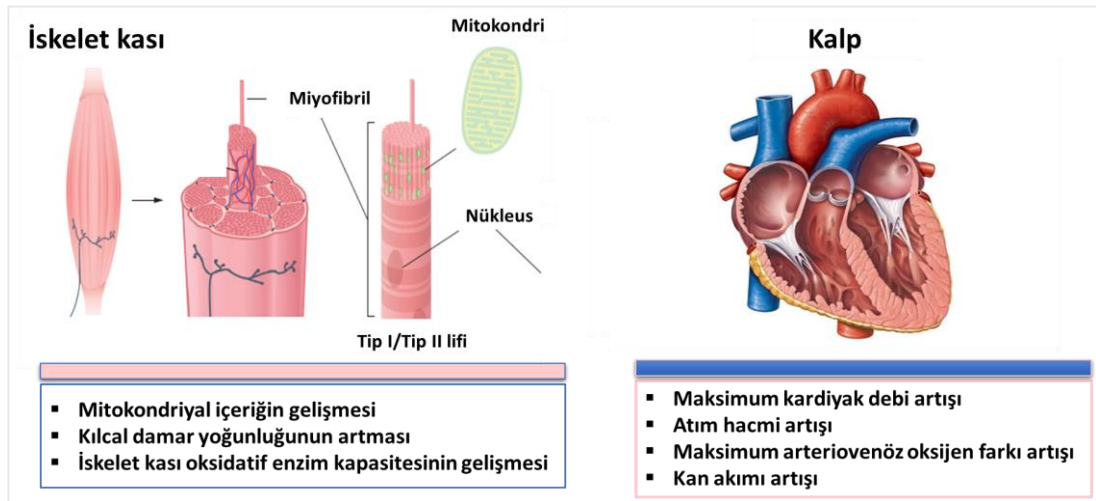
Yüksek şiddetli aralıklı egzersiz sonucu meydana gelen bu fizyolojik adaptasyonlar sadece egzersizin şiddetiyle değil, HIIT ve SIT modellerinin doğasında yer alan dinlenme aralıklarıyla da önemli oranda ilişkilidir (85, 108). Bu amaçla yürütülmüş olan bir çalışma, 30 dk'lık orta şiddetli bir egzersizin bile 1'er dk'lık dinlenmeler şeklinde gerçekleştirildiğinde aralıksız 30 dk uygulanan aynı protokole göre daha fazla AMP ile aktive edilen protein kinaz (AMPK) fosforilasyonu sağladığını göstermiştir (109). Mitokondriyal biyogenezin başlıca düzenleyicisi olarak kabul edilen PGC-1 α 'nın önemli bir uyarıcı olan AMPK'nın fosforilasyonunda daha fazla artışa yol açmasından dolayı, aralıklı olarak tekrarlanan egzersiz protokollerinin daha fazla mitokondriyal adaptasyon sağlayacağı ön görülmektedir (7).

2.4. Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizin Maksimal Oksijen Tüketimi ve Dayanıklılık Kapasitesine Etkisi

Egzersize bağlı olarak dayanıklılık kapasitesinde ve VO_{2max} 'ta meydana gelen artışın altında yatan moleküler mekanizmalar benzer olduğundan, HIIT egzersiz modelinin bu iki değişken üzerine olan etkisi aynı başlık altında aşağıda detaylıca açıklanmıştır.

Egzersiz programları sonucu maksimal oksijen tüketimi ve dayanıklılık kapasitesinde gözlenen gelişmeler benzer adaptasyonlar sonucu gerçekleştiğinden yüksek şiddetli aralıklı egzersizin bu iki değişken üzerine etkileri tek başlık altında sunulmuştur. Egzersize bağlı olarak aerobik kapasitede meydana gelen değişiklikler merkezi ve periferel adaptasyonlara bağlıdır. Merkezi adaptasyonlar atım hacmi, maksimal kardiyak debi ve kan akımının artmasıyla, periferel adaptasyonlar iskelet kası mitokondri içeriğinin ve kılcıl damar yoğunluğunun artmasıdır (110). Bu adaptasyonları etkileyen başlıca faktör ise egzersiz şiddeti ve süresidir (5).

HIIT ve SIT sonrası VO_{2maks} 'ta gözlemlenen artış egzersizin süresi, şiddeti ve sıklığıyla ilişkilidir. Hem uzun (≥ 6 hafta) hem de kısa süreli (≤ 2 hafta) HIIT ve SIT'e bağlı olarak VO_{2maks} 'ta meydana gelen artış; atım hacmi (111), maksimum kardiyak debi (10), maksimum arteriovenöz oksijen farkı (57, 112), iskelet kası oksidatif enzim kapasitesi (17, 21, 113) ve kılcıl damar yoğunluğunun (112) artmasına bağlıdır. Ayrıca kısa süreli HIIT ve SIT uygulaması sonrası VO_{2maks} 'ta meydana gelen değişimin artmış kırmızı kan hücresi hacmi ve artmış hemoglobin ile ilişkili olduğu da belirlenmiştir (114) ki bu da daha yüksek oksijen (O_2) taşıma kapasitesi ve daha yüksek atım hacmi sağlar (114) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. HIIT ve SIT sonrası VO_{2maks} 'ta meydana gelen artışın altında yatan mekanizmalar.

Farklı sürelerde uygulanan HIIT ve SIT programlarının VO_{2maks} üzerine olan etkisini inceleyen çok sayıda çalışma (16-19, 115, 116) bulunmakla beraber, kardiyovasküler adaptasyonlara etkileri sadece iki çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmaların ilki Raleigh ve ark. tarafından yapılmıştır (112). Çalışmada (112), 5 dakikalık bir ısınmayı takiben 10 saniye dinlenme periyotları ile birbirinden ayrılmış, VO_{2maks} güç çıktısının %170'ine eşdeğer bir şiddette 8x20 saniyelik pedal çevirmeden oluşan egzersiz protokolü (4 gün/hafta, 4 hafta) uygulanmıştır. Program sonrası VO_{2maks} 'ta %9 oranında artış gözlemlenmiş, ancak maksimum kardiyak debide bir değişiklik olmamıştır. Yazarlar, VO_{2maks} 'taki artışı, iskelet kası oksidatif enzimleri, kılcal damar yoğunluğu ve maksimum arteriovenöz oksijen farkında meydana gelen artışla açıklamıştır (112). İkinci araştırmada, Bently ve ark. (117) aktif erkeklerde aynı protokolün kullanıldığı benzer bir çalışma yürütmüş ve benzer sonuçlar bulmuştur. VO_{2maks} antrenmandan sonra %10 oranında artmakla beraber maksimum kardiyak debi değişmemiştir (117).

HIIT ve SIT gibi yüksek şiddetli aralıklı egzersizin egzersiz performansında yol açtığı artış ise çoklu faktörlere bağlı olup, oldukça karmaşıktır (118). Çalışmalar farklı sürelerde uygulanan bu tür yüksek şiddetli egzersiz modellerinin egzersiz performansını geleneksel egzersiz yöntemlerine göre çok daha kısa sürede benzer şekilde ve hatta daha fazla geliştirdiğini göstermiştir (12, 17, 19, 21, 22, 113, 119, 120). Genellikle tükenme zamanı (*time to exhaustion*) veya belirli bir enerji harcamasına ulaşıncaya kadar gerçekleştirilen yüksek şiddetli egzersiz testleriyle (*time to trail*) belirlenen egzersiz performansındaki değişikliklerin altında yatan moleküler ve fizyolojik sebepler; maksimal sitrat aktivitesi (110), iskelet kası kan akımı, vasküler iletkenlik (kondüktans) (121), laktat taşıma kapasitesi ve aktif kastan hidrojen iyonu salınım kapasitesinde artış (122) ve sarkoplazmik retikulum fonksiyonunda artıştır (123). Ayrıca yukarıda bahsedilmiş olan HIIT ve SIT modeli egzersizlerinin uygulanması sonucu kasın oksidatif kapasitesinde meydana gelen artış da egzersiz performansını artıracaktır (19). Bu durum aynı şiddetteki egzersize daha uzun süre devam edilebilmesine olanak sağlayacaktır. Bu gelişime etki eden başlıca faktörler egzersiz sırasında yağ metabolizmasından sağlanan enerjinin artması, laktat,

hidrojen iyonu, inorganik fosfat, ADP ve AMP gibi intraselüler metabolitlerin birikmesinin azalması ve glikojen depolarının korunmasıdır (90, 124). Ayrıca, egzersize verilen en önemli adaptasyonlardan bir tanesi olan VO_{2maks} 'ın da artması egzersiz performansının artmasında anahtar rol oynayacaktır (57).

2.5. Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizin Submaksimal Egzersizde Substrat Oksidasyonuna Etkisi

Egzersiz sırasında CHO ve yağlar kas kasılması için gerekli enerjiyi sağlayan birincil substratlardır. Artan şiddette yapılan bir egzersiz sırasında, yağ oksidasyonu ($Yağ_{OKS}$) düşük şiddetlerde artar ve maksimum $Yağ_{OKS}$ sağlayan (MYO) iş yükünde zirve yapar, bu noktadan sonra azalmaya başlar ve karbonhidrat oksidasyonu (CHO_{OKS}) ATP'nin başlıca enerji kaynağı olur (125). MYO ise, yaklaşık olarak VO_{2maks} 'ın %48'nde, maksimum kalp atım hızının ise %61'ne karşılık gelen egzersiz şiddetlerinde gerçekleşir (126).

Düzenli egzersize bağlı en önemli adaptasyonlardan biri, tüm vücut $Yağ_{OKS}$ 'ta artış ve CHO_{OKS} 'taki azalmadır (15). Bu durum egzersiz sırasında yakıt olarak yağların daha fazla kullanılması ve kas glikojeninin ise daha fazla korunması yoluyla egzersiz toleransını geliştirir. $Yağ_{OKS}$ 'taki bu artışın başlıca sebebi, egzersize bağlı olarak artan mitokondri sayısı ve fonksiyonundaki artıştır (5, 16). Ayrıca, $Yağ_{OKS}$ 'un düzenlenmesi çeşitli moleküler yollar üzerinden gerçekleşir. Bunlar; adipoz dokunun lipolizi, serbest yağ asitlerinin kaslara taşınması ve serbest yağ asidi bağlayıcı proteinler yoluyla (FABPpm, FAT/CD36) kas membranından geçişi, kas trigliserid, lipaz ve hormona duyarlı lipazın (HSL) düzenlenmesi, serbest yağ asitlerinin karnitin palmitoil transferaz-I (CPT-1) yoluyla mitokondriyal membranlarındaki hareketlerinin düzenlenmesidir (127). Ayrıca serbest yağ asitlerinin oksidasyonu mitokondri içerisinde beta oksidasyon yoluyla ve daha sonra krebs döngüsü ve elektron transfer zinciri yoluyla gerçekleştiğinden, bu süreçlerde rol alan β -Hidroksiasil-CoA dehidrojenaz (β -HAD), sitrat sentezi, sitokrom c oksidaz (COX), yağ asitleri bağlayıcı protein (FAT/CD36) ve serbest yağ asitleri gibi moleküllerde meydana gelen değişiklikler de egzersiz sırasındaki yağ oksidasyonunu artırır (16, 128, 129).

İki hafta ile 6 ay arası devam edilen HIIT gibi yüksek şiddetli egzersiz ve HIIT'in daha şiddetli formu olan SIT'in de farklı popülasyonlarda egzersiz sırasında Yağ_{OKS}'u arttırdığı bildirilmiştir (12, 14, 15, 128-131). Yağ_{OKS}'da gözlemlenen bu artışın uygulanan HIIT programının süresinin artmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Örneğin, 12 haftalık HIIT uygulamasının düzenli spor yapmayan kadınlarda %16 ile %26 arasında Yağ_{OKS}'da artış sağladığı gösterilmiştir (131). Ayrıca, Yağ_{OKS}'da benzer artış aktif kadınlarda 2 hafta (16) ve düzenli spor yapmayan kadınlarda 6 hafta (128) gerçekleştirilen HIIT programından sonra da bulunmuştur. Farklı sürelerde uygulanan HIIT programlarının Yağ_{OKS}'ta sağladığı artışın benzer olması, HIIT programına bağlı olarak Yağ_{OKS}'ta meydana gelen artışın antrenmanın ilk evresinde gerçekleştiğini (2-3 hafta) ve bu evreden sonra ilave bir artış oluşturmadığını göstermektedir (128, 131).

2.6. Egzersiz ve Enerji Metabolizması: Sitokinler

Düzenli fiziksel aktiviteye katılım ve egzersizin sağlığı ve egzersiz performansını geliştirdiği uzun yıllardan beri bilinmesine rağmen, egzersize bağlı olarak ortaya çıkan bu olumlu sonuçların insan sağlığını ve performansı nasıl geliştirdiği moleküler düzeyde tam olarak anlaşılamamıştır. Özellikle egzersiz sırası veya sonrasında hücreler, dokular ve organlar arasındaki otokrin, parakrin ve endokrin faktörler hakkında çok fazla bilgi mevcut değildir (132). Ancak, son yıllardaki teknolojik ilerlemeler, vücuttaki tüm hücrelerin ve dokuların, yapılan egzersizin türüne, şiddetine, bireylerin fiziksel aktivite düzeyine ve hastalık durumuna bağlı olarak farklı şekillerde etkilendiğini ortaya koymuştur (132).

İskelet kasları, enerji homeostazının önemli bir düzenleyicisidir (34). İskelet kasları ve yağ dokusu, egzersiz sırasında ve sonrasında fizyolojik tepkileri modüle eden proteinleri üreterek kan dolaşımına girmelerini sağlayan iyi niyetli "endokrin" organlar olarak işlev görürler ve vücut için zararlı moleküllerin baskılanmasını sağlarlar (34, 132, 133). İskelet kasları, adipoz doku, karaciğer, beyin ve diğer organlardan salgılanan ve genel olarak sitokin olarak ifade edilen bu protein, peptit, enzim ve metabolitlerin başka bir organın metabolizmasını, yağ, kemik ve kas dokularının fizyolojik fonksiyonlarını önemli düzeyde etkilediği bildirilmiştir (34, 134-

136). Ayrıca, kas dokusundan salgılanan miyokin olarak adlandırılan (137) sitokinler ve peptitlerin egzersize bağlı fizyolojik adaptasyonlarda önemli roller üstlendikleri gösterilmiştir (132, 135, 138). Ayrıca, diğer doku ve organlar ile iskelet kasları arasındaki moleküler etkileşim de bu sitokinler ve miyokinler aracılığıyla gerçekleşmektedir.

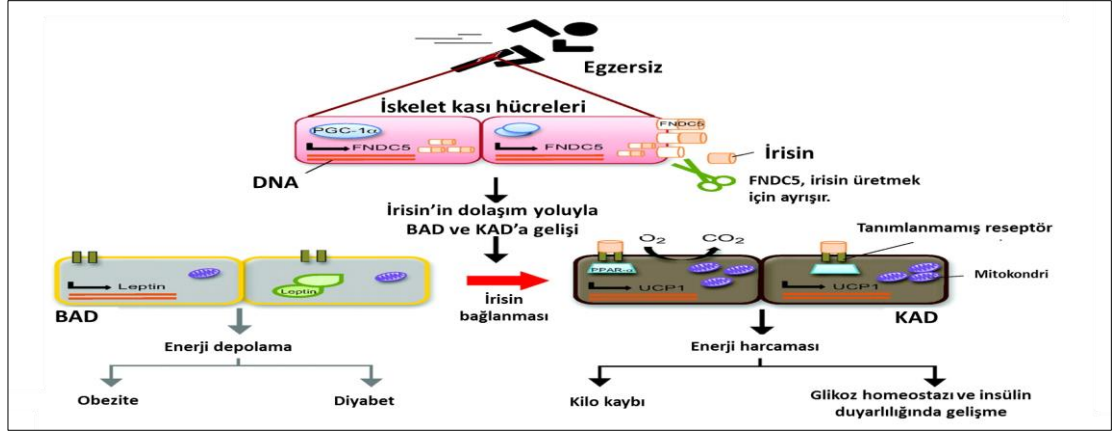
Mevcut literatürde egzersiz sırasında ve sonrasında iskelet kasının yanı sıra farklı doku ve organlardan salgılanarak enerji metabolizması ve egzersize bağlı adaptasyonlarda önemli etkilere sahip onlarca farklı miyokin ve sitokin tanımlanmıştır (34, 36, 136, 139, 140). Bu tez çalışmasının araştırma problemi çerçevesinde; bu moleküllerden hem adipoz doku hem de kas dokusundan salgılandığından adipomiyokin olarak tanımlanan “İrisin” (36, 141), pankreas beta hücrelerinden salgılanarak insülin salınımını uyaran ve CHO metabolizmasında görev alan “Preptin” (40-42) ve son olarak karaciğer ve beyin dokusundan salgılanarak enerji metabolizmasında rol oynayan “Adropin”e (42-46) ilişkin literatür ayrı başlıklar altında aşağıda sunulmuştur. Her bir başlıkta, öncelikle moleküle ilgili genel bilgi verildikten sonra enerji metabolizmasındaki rolü ve bu molekülün egzersizden nasıl etkilendiği özetlenmiştir.

2.6.1. İrisin

Boström ve ark. tarafından 2012 yılında keşfedilen irisin, egzersizin iskelet kası içerisinde ko-aktivator bir reseptör olan PGC1- α 'yı uyarmasına bağlı olarak mitokondrideki bir membran proteini olan fibronektin tip III domain 5'ten (FNDC5) ayrışarak ortaya çıkmaktadır (36). İskelet kasından salgılandığının belirlenmesini takiben gerçekleştirilen çalışmalar irisinin kardiyo-miyositler, serebellum purkinje hücreleri (142) ve adipoz dokudan (143) da salgılandığını ortaya koymuştur. Fakat diğer doku ve organlardan salgılanan irisin düzeyi kas dokusundan salgılanandan çok daha azdır.

Düzenlenmesi ve ilk uyarı noktası genellikle PGC1- α tarafından gerçekleştirilen irisinin, vücut içerisinde *uncoupling protein 1'i* (UCP-1) uyarması, adipoz dokunun kahverengileştirilmesi, adipoz hücre içerisindeki enerji harcamasında ve yağ

oksidasyonunda artış sağlaması yoluyla egzersizin bazı yararlı etkilerinin gerçekleşmesinde anahtar rolü olduğu düşünülmektedir (36, 144) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Egzersize bağlı olarak irisin salgılanması ve rolü. *BAD*, beyaz adipoz doku, *KAD*, kahverengi adipoz doku.

Şeklin açıklaması: Egzersiz kastaki PGC1- α ekspresyonunu artırır ve buna karşılık PGC1- α , bir membran proteini olan FNDC5'in ekspresyonunu yeniden düzenler ve irisinin FNDC5'den ayrışarak ortaya çıkmasını sağlar. İrisin kan akımı yoluyla, BAD içerisindeki adipositlerin üzerinde bulunan ve henüz netlik kazanmamış bir reseptör yoluyla adipositlerin genetik profilini değiştirir. İrisin bu noktada adipoz doku içerisinde anahtar rolde olduğu düşünülen ve özellikle KAD içerisindeki UCP1 ekspresyonunu arttıran PPAR- α 'yı uyarır. BAD'ın bu süreç sonucunda kahverengileşmesi mitokondriyoğunluğunun ve oksijen tüketiminin artması ile bağlantılıdır. Ayrıca, BAD'un kahverengileşmesi enerji harcamasının artmasına ve buna bağlı olarak metabolizma üzerinde olumlu etki oluşmasını sağlar (145).

İrisinin keşfedilmiş ve vücut üzerindeki etki mekanizmasının temelini oluşturan BAD'ı kahverengileştirilme özelliği sayesinde, hem obezite hem de diyabet gibi kronik hastalıkların önlenmesinde önemli role sahip olduğu düşünülmektedir (36, 50). Özellikle kahverengi adipoz dokunun (KAD) hem obezite hem de diyabete karşı koruyucu bir etki mekanizmasına sahip olduğu pek çok insan çalışması ile gösterilmiş ve artan kas kütlesi ile KAD arasında pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir (144). Ayrıca, son zamanlarda yayınlanan bazı çalışmalar, normal kahverengi adipoz dokunun yanı sıra,

beyaz adipoz doku (BAD) içerisindeki kahverengi ve bej adipoz hücrelerin uyarılmasının da insan metabolizmasında önemli rolü olduğunu göstermiştir (146).

Diğer taraftan, bilindiği gibi artan vücut ağırlığı dokuların insüline karşı direnç geliştirmesine sebep olmaktadır. İrisin düzeyinin artması ise bu süreci tersine çevirerek dokuların insülin duyarlılığını artırmaktadır (36, 37, 147, 148). Nitekim tip 2 diyabet hastası erkeklerde yapılan bir çalışma diyabet hastalarının kontrol gruplarına göre daha düşük irisin düzeyine sahip olduklarını ortaya koymuş (143), ayrıca düşük irisin düzeyinin tip 2 diyabet risk düzeyinde artışla ilişkili olduğu belirlenmiştir (149, 150). İrisinin, ayrıca, glikoz homeostazını geliştirdiği, glikoz taşıyıcı tip 4 (GLUT-4) ekspirasyonunu artırdığı, mitokondriyal biyogenezde rol oynadığı (151, 152) ve obeziteye bağlı metabolik hastalıkların önlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir (37, 39, 153). Bu bulgular da irisinin insülin direncine karşı koruyucu bir rolünün olduğunu desteklemektedir. Benzer nitelikte bazı çalışmalar tip 2 diyabet hastalarının ve gestasyonel diyabet hastalarında irisin düzeylerinin kontrol gruplarına kıyasla yüksek olduğunu (150, 154), bazıları ise daha düşük olduğunu belirlemiştir (143, 151, 155). Diyabet hastalarında gözlemlenen yüksek irisin düzeyinin sebebinin; diyabet, obezite ve metabolik rahatsızlığı olan bireylerde yüksek oksidatif stres, inflamasyon ve yüksek serbest yağ asidi düzeyleri nedeniyle artan kas PGC1- α ekspirasyonu olabileceği ifade edilmiştir (39, 156, 157). Artan PGC1- α ekspirasyonuna bağlı olarak FNDC5 ve irisin düzeyi de artacaktır (152).

Özet olarak, yeni keşfedilmiş bir adipomiyokin olan irisinin, egzersize bağlı artması sonucu mitokondri yoğunluğunu ve oksijen tüketimini artırır. Ayrıca, BAD'un kahverengileşmesini sağlayarak enerji harcamasının artırarak, obezite başta olmak üzere pek çok kronik hastalığın altında yatan temel faktör olan artmış enerji alımının azalmasına ve enerji dengesinin düzenlenmesine katkı sağlar. Metabolizma ve sağlık üzerine olan bu olumlu etkilerinden dolayı metabolik hastalıkların tedavisinde önemli görev üstlenmektedir.

2.6.2. Egzersizin İrisin Üzerine Etkisi

Mevcut çalışmalar egzersizle irisin düzeyinde meydana gelen değişikliklerin, yapılan egzersizin türüne, şiddetine, egzersizi yapan kişinin fiziksel aktivite düzeyine ve herhangi bir metabolik rahatsızlığı olup olmamasına bağlı olarak değiştiğini göstermektedir (39, 48, 148, 156). Bu çalışmalardan bazıları akut egzersizin dolaşımdaki irisin düzeyinde önemli ölçüde artışa yol açtığını göstermiş olmakla beraber (37, 52), literatürde akut egzersizin irisin düzeyini etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (158). Ayrıca, 2 ile 12 hafta süresince uygulanan egzersiz programlarının dinlenik irisin düzeyini nasıl etkilediğini inceleyen araştırmalar da çelişkili sonuçlar orta koymuş olup, bu etkinin egzersizin türüne göre farklılık gösterdiği anlaşılmaktadır (51, 52, 153). Egzersizin metabolizmaya etkilerinin tek bir yol üzerinden veya tek bir faktöre bağlı olarak gerçekleşmemesi, aksine hem iç (egzersizin şiddeti, süresi, türü) hem de dış (yaş, cinsiyet, ırk, bölge, beslenme alışkanlığı, vücut kompozisyonu) faktörlere göre değişiyor olması, egzersize bağlı olarak irisinde meydana gelen değişikliklerin belirlenmesini zorlaştırmaktadır (90). Farklı egzersiz türlerinin irisini ne şekilde etkilediğini inceleyen meta analizi çalışmaları, akut egzersizin ve kronik kuvvet antrenmanlarının dinlenik irisin düzeyini arttırdığını (159), dayanıklılık antrenmanlarının ise önemsiz düzeyde düşürdüğünü göstermiştir (160). Her iki meta analizi de irisinin egzersize verdiği yanıtların akut olduğu ve kronik egzersize bağlı olarak meydana gelen fizyolojik adaptasyonların dinlenik irisin seviyesini yüksek tutmak için yeterli olmadığı sonucuna varmışlardır (159, 160). Aşağıda akut ve kronik egzersizin irisin üzerine etkisini inceleyen çalışmalar özetlenmiştir.

Akut egzersizin irisin üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda ise genel olarak irisinde artış rapor etmişlerdir. Akut egzersizin irisin üzerine etkisini inceleyen ilk çalışmada Huh ve ark'ları (161), SIT sonrası irisinde akut artış bulmuşlar ve bu artışın temel sebebin kas ATP düzeyindeki azalmadan kaynaklandığını, egzersiz sonrası ATP'nin normal düzeyine dönmesiyle birlikte irisinin de dinlenik düzeye döndüğünü göstermişlerdir (161). Bir diğer çalışmada Kremer ve ark.'ları (162) VO_{2maks} 'ın %60'ında 90 dakikalık koşu bandı egzersizinde, egzersizin 54. dakikasında, irisin

düzeyinin erkeklerde %20.4, kadınlarda ise %24.6'lık bir artış gösterdiği bulunmuş, ancak 90. dakikadaki irisin düzeyi başlangıçta ölçülen dinlenme değerinden farklı bulunmamıştır (162). Egzersiz şiddetinin irisin konsantrasyonu üzerine etkisinin incelendiği ilk çalışmada ise yüksek (VO_{2maks} 'ın %80'i) ve düşük şiddetli (VO_{2maks} 'ın %40'i) olmak üzere iki akut egzersiz protokolüne dahil edilen katılımcılardan egzersizden önce, hemen sonra ve egzersiz sonrası 3., 6., ve 19., saatlerde irisin düzeyleri incelenmiştir (51). Çalışma bulguları irisin düzeyinin yüksek şiddetli egzersiz grubunda egzersizden sonra 6. saatte arttığı bulunmuştur (51). İrisin düzeyinde meydana gelen bu artışın egzersize bağlı olarak iskelet kasındaki PGC1- α konsantrasyonunda meydana gelen artıştan kaynaklandığı ve egzersiz şiddetinin irisin konsantrasyonu üzerinde önemli etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (51). Çalışma dâhilinde ortaya konan ilginç sonuçlardan bir tanesi de düşük şiddetli egzersizden sonra irisin düzeyinde başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında keskin bir düşüş meydana gelmiş olmasıdır (51). Bu durum irisinin akut egzersize verdiği yanıtların karmaşık olduğunu göstermektedir. İskelet kası, adipoz doku, kalp kası ve serebellum purkinje hücrelerinden salgılanan irisin düzeyinin ve salgılanan bu irisinin diğer sitokinler ve hormonlarla etkileşime geçmesinin bu keskin düşüşü açıklayabileceği düşünülmektedir. Bir diğer çalışmada Löfller ve ark.'ları (163) tek oturumluk yüksek şiddetli ve aerobik egzersiz sonrası genç ve çocuk katılımcılarda irisinin önemli düzeyde arttığını göstermişlerdir (163). Ancak yapılan araştırmalar akut (164, 165) ve farklı sürelerde uygulanan HIIT programlarının (166, 167) irisin düzeyine etkisi araştırılmış olmasına karşın, irisinin günde çift olarak uygulanan HIIT programına vereceği akut ve kronik yanıtların ne olduğu bilinmemektedir.

Akut egzersizden hemen sonra irisinde gözlemlenen bu artışın PGC1- α 'dan bağımsız olduğu düşünülmektedir. Bu konuda Sriwijitkamol ve ark.'ları (168) egzersize bağlı PGC1- α düzeyindeki artışın, egzersiz sırasında veya hemen sonrasında gerçekleşmeyeceğini ve egzersizden sonraki 2. ve 3. saatlerde artış gözlemlenebileceğini göstermişlerdir (168). Bu yüzden egzersiz sırasında (52, 162) veya hemen sonrasında (50, 163) irisin düzeyinde meydana gelen artışın PGC1- α tarafından değil başka uyarıcı veya uyarıcılar tarafından indüklenmiş olması gerektiği

vurgulanmıştır (156). Fakat bu mekanizmalar halen netlik kazanmamış olmasına karşın bazı muhtemel faktörler mevcuttur. Öncelikle irisin düzeyini etkileyen temel faktörün; egzersizin şiddeti olduğunu (52, 169) ve yüksek şiddetli egzersiz sırasında ihtiyaç duyulan miktarda ATP üretilmemesi sonucu ortamda ADP ve inorganik fosfat konsantrasyonunun artmasının, irisin oluşumu ve salgılanması için önemli bir uyarıcı olduğu düşünülmektedir (39, 48, 157).

Egzersiz programlarının irisin üzerine etkisini inceleyen çalışmalar genellikle çelişkili sonuçlar rapor etmişlerdir. Örneğin Blüher ve ark.'ları (153) haftada 150 dk ve bir yıl süre ile yapılan fiziksel aktivitenin obez çocukların irisin düzeylerini cinsiyet ve yaştan bağımsız olarak %18 oranında artırdığı bulunmuştur (153). Ancak irisinde meydana gelen bu değişikliğin yapılan egzersizden değil, büyüme döneminde olan katılımcıların büyümesinden kaynaklanmış olabileceği sonucuna varılmıştır (153). Benzer şekilde Boström ve ark. (36) 10 haftalık dayanıklılık antrenmanından sonra, Dünnwald ve ark.'ları (166) ise 4 haftalık HIIT programı sonrası dinlenik irisin düzeyinde artış göstermişlerdir. Ancak meta analiz sonuçlarıyla uyumlu olarak Huh ve ark. (170) 8 haftalık aralıklı sprint çalışmasından sonra, Pekkala ve ark. (171) ise 21 haftalık kombine dayanıklılık ve kuvvet antrenmanından sonra irisin düzeyinde herhangi bir değişim bulmamışlardır. Benzer şekilde Tsuchiya ve ark.'ları 4 haftalık günde çift ve tek SIT uygulamasının (172), Scalzo ve ark.'ları (173) ise 3 haftalık HIIT uygulamasının irisin düzeyini genç erkeklerde düşürdüğünü göstermişlerdir (172, 173). Altında yatan sebepler tam olarak netlik kazanmamış olmasına karşın, egzersiz programı sonrası irisinde meydana gelen azalmanın temel sebebinin egzersize bağlı olarak irisin reseptörünün duyarlılığının artması olduğu düşünülmektedir (172).

2.6.3. Preptin

2001 yılında keşfedilen preptin hormonu, pankreasın beta hücrelerinden salgılanan ve insülin salınımını uyarıcı bir hormondur (40, 41). Preptinin, glikoz uyarımını takiben sıçan pankreasında insülin salınımını arttırdığı belirlenmiştir (41, 174). Ayrıca gestasyonel diyabet, polikistik over sendromu, tip 2 diyabet ve bozulmuş glikoz toleransı gibi metabolik bozuklukları olan hastalarda normal sağlıklı bireylere

göre daha yüksek preptin düzeyi tespit edilmiştir (175-177). Ayrıca, osteoporoz hastalığı olan erkeklerde, preptin düzeyi ile kemik mineral yoğunluğu arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (178).

2.6.4. Egzersizin Preptin Üzerine Etkisi

İrisine kıyasla üzerinde yapılan çalışma sayısı çok daha az olan preptinin, insülin salınımını arttırmamasından dolayı egzersize bağlı olarak enerji metabolizmasında oluşan adaptasyonlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak, şu ana kadar egzersizin preptin üzerine etkisini inceleyen yalnızca iki çalışma bulunmakta olup; bu çalışmalar kronik hastalığı olan yetişkinlerde 12 haftalık HIIT, aerobik, kuvvet ve eş zamanlı aerobik-kuvvet egzersiz programlarının preptin üzerine etkilerini incelemişlerdir (179, 180). Bu çalışmaların ilkinde, Safarimosavi ve ark. (180) prediyabetik hastalarda 12 hafta boyunca haftada 3 gün uygulanan egzersiz programının dinlenik preptin düzeyini düşürdüğünü (yüksek şiddetli egzersiz %10, anaerobik eşikte yapılan egzersiz %14) bildirmişlerdir (180). Ayrıca, katılımcıların insülin direnci endekslerinin her iki egzersiz grubunda %35 oranında düzeldiği rapor edilmiştir (180). Bu bulgular preptin düzeyinin egzersiz şiddetinden etkilendiğini ve egzersize bağlı olarak preptinde gözlemlenen azalmanın insülin duyarlılığındaki gelişmeyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bir diğer çalışmada ise Gholam ve ark. (179) 12 haftalık aerobik, kuvvet ve aerobik-kuvvet antrenmanlarının birlikte uygulanmasını kapsayan ve eş zamanlı olarak tanımlanan egzersiz programlarının metabolik sendromlu obez yetişkinlerde preptin üzerine olan etkilerini incelemişlerdir (179). Ayrıca katılımcıların glikoz, insülin, insülin direnci endeksi ve glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) değerlendirilmiştir. Araştırma sonuçları tüm egzersiz programlarının preptin düzeyini anlamlı düzeyde azalttığını ancak eş zamanlı ve aerobik egzersiz programı sonrası meydana gelen düşüşün daha yüksek olduğunu göstermektedir (179). Ayrıca preptin sonuçlarına benzer olarak sadece eş zamanlı ve aerobik egzersiz programlarının açlık insülin, açlık glikoz ve glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) değerlerini anlamlı düzeyde azalttığı ve meydana gelen bu azalmaların preptinde meydana gelen düşüşle ilişkili olduğu gösterilmiştir (179). Bununla birlikte

akut ve kısa süreli HIIT modellerinin preptin üzerinde nasıl bir etki göstereceğiyle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Özellikle yalnızca 2 haftalık ve 6 seanstan oluşan yüksek şiddetli aralıklı egzersiz programlarının iskelet kası GLUT4 ekspresyonunu arttırdığı (181), insülin duyarlılığını geliştirdiği (18) ve akut HIIT uygulamasının plazma insülin düzeyini düşürdüğü dikkate alındığında, bu tür kısa süreli bir HIIT programının hem akut hem de dinlenik preptin düzeyinde ne tür bir değişikliğe sebep olacağı merak konusudur. Ayrıca preptin düzeyinde gözlemlenmesi beklenen değişimin egzersiz sırasındaki yağ ve CHO oksidasyonu ile nasıl bir ilişki göstereceği de bilinmemektedir.

2.6.5. Adropin

Periferik organlardan salgılanan peptitler, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde, enerji homeostazı ve insülin duyarlılığının korunmasında önemli rollere sahiptir (182, 183). Bu peptitler, karaciğer, iskelet kasları ve merkezi sinir sistemini de etkileyen endokrin hormonlar olarak işlev görürler (184). Bu bağlamda, adipokinler (185, 186) ve miyokinlere (34, 134, 135) kıyasla daha az araştırılmış olmasına karşın, karaciğerden salgılanan moleküllerin de enerji homeostazında kritik öneme sahip oldukları son zamanlarda ortaya konmuştur (183). Karaciğerden salgılanan bu moleküller (C reaktif protein, prokalsitonin) özellikle karbonhidrat, lipit ve amino asit metabolizmasını düzenleyen parakrin ve endokrin faktörler olarak işlev görürler (187, 188).

Karaciğerden salgılanan ve enerji metabolizmasında rol alan bu sitokinlerden biri de adropindir (45). İlk defa 2008 yılında Kumar ve ark. (45) tarafından bulunan adropin üzerine yapılan çalışma sayısı hızla artmaktadır (42, 43, 46, 49, 189-191). Transgenik aşırı ekspresyon veya sistemik adropin tedavisinin diyetle bağlı olarak oluşan obeziteyi ve insülin direncini azalttığı, glikoz toleransını ise arttırdığı bulunmuştur (45). Ayrıca adropin ekspresyonunun, obezite ile ilişkili metabolik bozuklukları, vücut ağırlığı veya kilo kaybı üzerine olan olumlu etkilerinden bağımsız olarak geliştirdiği gösterilmiştir (45). Mevcut bulgular adropin molekülünün, enerji homeostazında yer alan ve obezite ile ilişkili metabolik bozukluklara karşı terapiler

geliştirmek için de umut verici olduğunu düşündürmektedir (45). Nitekim araştırmalar adropinin, diyetle CHO alımı ile negatif (191), yağ alımı ile ise pozitif ilişkili olduğunu (43), adropin infüzyonunun ise dinlenik durumda iskelet kası içerisindeki glikoz kullanımını arttırdığı, yağ asidi oksidasyonunu ise azalttığı gösterilmiştir (45). Aynı çalışmada, adropinden yoksun bırakılan farelerde insülin sinyalizasyonunda anahtar role sahip olan Akt molekülünün önemli oranda düştüğü ve bu durumun adropin infüzyonuyla birlikte normal düzeyine döndüğü bulunmuştur (45). Bu bulgulara dayanarak araştırmacılar, adropine bağlı olarak insülin duyarlılığında meydana gelen artışın adropinin Akt üzerine olan etkisinden kaynaklandığı sonucuna varmışlardır (45). Bir diğer çalışmada yüksek yağlı - düşük CHO'lu diyet verilen farelerde adropin seviyesinde önemli artış olduğu, yüksek CHO'lu - düşük yağlı diyet uygulandığında ise adropin düzeyinin düştüğü gösterilmiştir (46). Ayrıca adropinden yoksun bırakılan farelerde diyet ve enerji harcamalarında değişiklik olmaksızın vücut yağ oranında %50'lik artış, fiziksel aktivite düzeylerinde ise orta düzeyde bir azalma rapor edilmiştir (46). Bu bulgular, adropin eksikliğinin artmış yağ kütlesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (46). Bu bulguları destekleyici nitelikte yapılan bir diğer çalışmada, adropin düzeyinin beden kütle indeksi (BKİ) ile negatif ilişkili olduğu ve aşırı kilolu bireylerde normal kiloya sahip bireylere göre adropin düzeyinin daha düşük olduğu bulunmuştur (190, 192).

2.6.6. Egzersizin Adropin Üzerine Etkisi

Enerji metabolizması ve vücut homeostazına olan etkilerinden dolayı adropin düzeylerinin egzersizden nasıl etkilendiğini inceleyen çeşitli çalışmalar yürütülmüştür (192-196). Bu çalışmaların tamamı aerobik egzersizin adropin üzerine etkisini incelemiş olup, literatürde akut ve kronik HIIT uygulamasının etkilerini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Zhang ve ark.'nın araştırmasında, obez ergenlerde 12 haftalık aerobik egzersiz programının, kilo artışı veya kilo kaybından bağımsız olarak serum adropin seviyesini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (192). Bir diğer çalışmada Fujie ve ark.'ları (194) 8 haftalık aerobik egzersiz programının adropin düzeyini orta yaşlı ve yaşlı yetişkinlerde anlamlı düzeyde arttırdığını ve bu artışın

maksimal oksijen tüketiminde meydana gelen artışla pozitif ilişki gösterdiğini bulmuşlardır (194). Ayrıca araştırma kapsamında, egzersize bağlı olarak artan adropin düzeyinin arteriyel sertlikte azalma ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (194). Aynı araştırma grubu tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise 8 haftalık aerobik egzersiz programının obez bireylerde de dinlenik adropin düzeyini arttırdığı ve adropin düzeyi ile abdominal visseral yağ kütlesi arasında negatif yönlü bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (193). Fareler üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise adropinden mahrum bırakılan farelerin lokomotor hareketlerinin ve motor koordinasyon kabiliyetlerinin azaldığı bulunmuştur (197). Ancak egzersiz programı sonrası adropin düzeyinde değişiklik bulamayan çalışmalarda mevcuttur (195). Örneğin, Özbay ve ark.'ları (195) tarafından gerçekleştirilen çalışmanın bulguları, genç sağlıklı erkeklerde sıcak ve soğuk ortamda yapılan 16 haftalık aerobik egzersiz programının adropin düzeyini değiştirmediğini göstermiştir (195). Benzer şekilde Sanchis-Gomar ve ark.'ları (198) düzenli yapılan 6 aylık futbol antrenmanının adropin düzeyini etkilemediğini ve adropinle performans ile ilişkisi olmadığını göstermişlerdir (198).

Egzersize bağlı olarak adropinde meydana gelen artış farklı çalışmalarla ortaya konulmuş olmasına rağmen, bu artışın altında yatan mekanizmalar henüz tamam olarak bilinmemektedir. Diğer taraftan aerobik egzersize bağlı olarak arttığı gösterilmiş olan adropinin, hem dinlenik (13) hem de egzersiz sırasındaki substrat metabolizmasını geliştiren (16), vücut yağ oranını azaltan (199, 200) ve insülin duyarlılığını arttıran (18) HIIT modelinin adropin üzerine olan etkisi araştırılmaya değer bir konudur. Ayrıca dinlenik durumda yağ ve CHO oksidasyonu ile ilişkisi fareler üzerinde belirlenmiş olan adropinin (49), diyet ve fiziksel aktivite düzeyi kontrol edilerek yapılan submaksimal bir egzersiz sırasında yağ ve CHO oksidasyonu ile nasıl bir ilişki göstereceği de merak konusudur. Özellikle yüksek şiddetli egzersizin, egzersiz sırasında ve sonrasında oluşturduğu fizyolojik stres, oksijen tüketimindeki artış (201, 202) ve egzersiz sonrası 48 saate kadar yüksek kalan enerji harcaması (13) ve buna bağlı olarak artan yağ ve CHO oksidasyonu göz önüne alındığında (13), akut HIIT uygulamasının adropin düzeyini nasıl etkilediğinin belirlenmesi de önemlidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Bu araştırmaya 28 sağlıklı genç erkek gönüllü olarak katılmıştır. Katılımcılar broşür ve afiş (Bkz. EK 1) yönteminin yanı sıra Hacettepe Üniversitesi ve Orta Doğu Teknik Üniversitesi bisiklet takımlarıyla birebir görüşmeler sağlanarak ve Ankara Bisikletçiler web sayfası aracılığıyla duyuru yapılarak araştırmaya davet edilmişlerdir. Davetimize olumlu yanıt veren 52 katılımcının, çalışmaya uygunlukları değerlendirilmiş ve Fiziksel Aktiviteye Hazır Olma Formunu (Bkz. EK 2) doldurmaları istenmiştir. Bu görüşmelerde katılımcılar çalışmanın potansiyel yararları ve muhtemel riskleri konusunda bilgilendirilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve katılım için herhangi bir engeli olmayan 34 genç sağlıklı erkek rastgele yöntemle Tek HIIT (HIIT-T; n= 17) ve Çift HIIT (HIIT-Ç; n= 17) grubuna ayrılmışlardır. Egzersiz programı başlamadan önce yapılan alıştırmaya testleri sonrası sağlık sebepleri veya özel sebeplerle Tek HIIT grubundan 4, çift HIIT grubundan ise 2 kişi kendi istekleriyle çalışmadan ayrılmıştır. Böylece, toplam 28 katılımcı (HIIT-T= 13, HIIT-Ç= 15) çalışmayı tamamlamıştır (Şekil 3.1).

Araştırmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda sunulmuştur.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

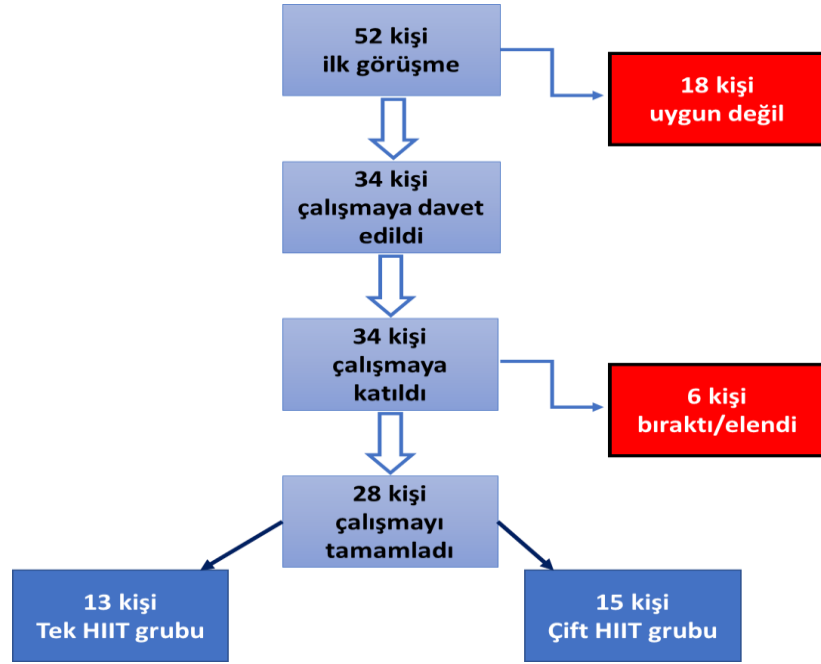
1. 20-30 yaş aralığında erkek olmak,
2. Rekreatif olarak aktif olmak ancak son 3 ay içerisinde herhangi bir sistematik antrenman programına katılmamış olmak.

Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

1. Egzersizi sınırlandırıcı herhangi bir kronik hastalık geçmişi olmak (kardiyovasküler, solunum sistemi ve metabolik hastalıklar),
2. Egzersize engel olacak şekilde fiziksel bir problemi olmak,
3. Alkol ve sigara kullanmak,
4. Çalışma süresince başka bir antrenman programına katılacak olmak,

5. Metabolizmayı etkileyecek herhangi bir ilaç veya yardımcı destek kullanmak.

Çalışmanın tüm katılımcılarına Aydınlatılmış Onam Formu (Bkz. EK 3) imzalatıldıktan sonra çalışma prosedürü başlatılmıştır. Bu çalışmanın araştırma protokolü Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: GO 2018/16-29, KA-180-100 (Bkz. EK 4).



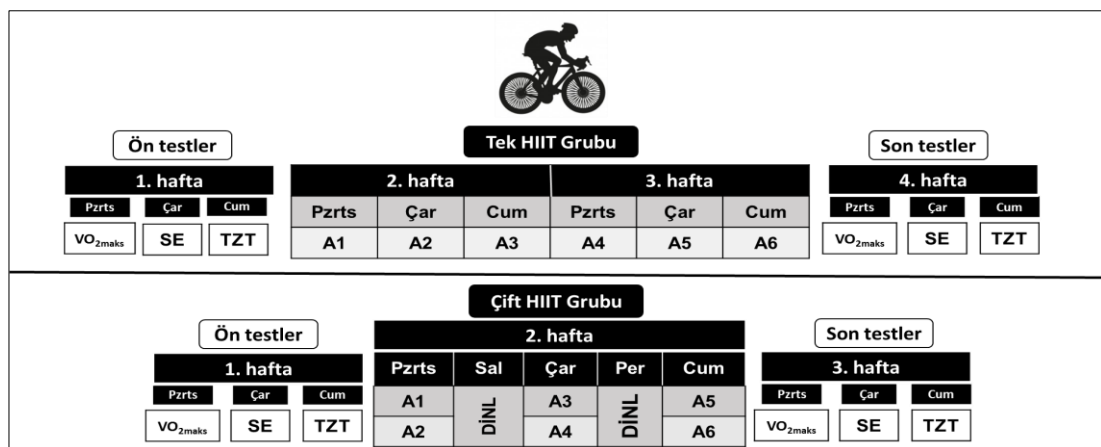
Şekil 3.1. Araştırmaya davet edilen ve araştırmayı tamamlayan katılımcı sayıları.

3.2. Araştırma Tasarımı

Bu tez çalışmasında toplam 6 HIIT oturumu, gün aşırı günde çift ve tek oturum olarak uygulanmış, HIIT programı öncesinde ve sonrasında vücut kompozisyonu belirlenmiş, egzersiz testleri yapılmış (maksimal oksijen tüketimi testi, dayanıklılık kapasitesi/tükenme zamanı testi ve submaksimal egzersiz sırasında yağ ve CHO oksidasyonu testi) ve biyokimyasal analizler (plazma irisin, adropin, preptin) için venöz kan örnekleri alınmıştır (Şekil 3.2). Katılımcılar araştırmanın gerçekleştirildiği Spor Bilimleri Fakültesi İnsan Performansı laboratuvarı ve Egzersizde Beslenme ve Metabolizma laboratuvarını toplam 15 kez (3 kez alıştırma, 6 kez değerlendirme testlerine katılmak için, 6 kez HIIT antrenmanı yapmak için) ziyaret etmiştir (Şekil 3.2). İlk ölçümler egzersiz programları başlamadan 2 gün önce tamamlanmış, son ölçümler

ise son egzersiz seansından 60 saat sonra gerçekleştirilmiştir. Her egzersiz testi arasında 48 saatlik toparlanma süresi verilmiştir (Şekil 3.2). Tüm katılımcılar ön testlerden en az 1 hafta önce çalışma kapsamında uygulanacak olan HIIT modelinin alıştırma testine, VO_{2maks} testine ve tükenme zamanı testine katılmışlardır. Alıştırma testleri 24 saatlik aralarla uygulanmıştır. Katılımcıların besin tüketimleri testler öncesi son 48 saatlik dönemde ve HIIT programı süresince kayıt altına alınmıştır. Tüm testler ve egzersiz programı bisiklet ergometresi (Monark Ergomedic 894 E a, Pike Bike, Varberg, İsveç) üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Toplam 6 HIIT oturumundan oluşan egzersiz programı; HIIT-T grubunda, gün aşırı, günde bir kez, haftada 3 kez antrenman yapılarak 2 haftada, HIIT-Ç grubunda ise gün aşırı, günde çift antrenman yapılarak 5 günde tamamlanmıştır (Şekil 3.2). HIIT-Ç grubunun, günlük iki ardışık antrenmanı arasında 3 saat dinlenme arası verilmiş ve bu süre zarfında katılımcılara %58 CHO, %27 yağ ve %15 protein içeren 10 kkal/kg standart öğün sağlanmıştır. Bu öğünün dinlenme zamanının ilk saati içerisinde tüketilmesi istenmiştir. Katılımcılardan, tüm testler ve HIIT oturumları öncesi 48 saat boyunca yüksek şiddetli fiziksel aktiviteden, alkol ve aşırı kafein tüketiminden uzak durmaları istenmiştir. Ayrıca tüm egzersiz oturumları sirkadiyen ritime bağlı olarak oluşacak performans dalgalanmalarından kaçınmak amacıyla çalışma boyunca günün aynı saatinde gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.2. Araştırma tasarımı.

VO_{2maks} , maksimal oksijen tüketimi; SE, submaksimal egzersiz; TZT, tükenme zamanı testi; A, antrenman.

3.3. Verilerin Toplanması

3.3.1. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyonu

Çalışma süresince katılımcıların vücut kompozisyonundaki değişiklikleri belirlemek amacıyla egzersiz programı öncesi ve sonrasında vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve vücut kompozisyonu ölçülmüştür.

Vücut ağırlığı, 0,01 kg hassasiyet ile dijital tartı kullanılarak ölçülmüştür (Tanita SC330, Almanya). Boy uzunluğu çıplak ayakla, boy ölçer (± 0.1 cm) (Holtain Stadiometre, İngiltere) kullanılarak belirlenmiştir. Daha sonra BKİ, vücut ağırlığının boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır (kg/m^2).

Vücut kompozisyonu ölçümleri (yağ kütlesi, vücut yağ oranı, kas kütlesi, yağsız vücut kütlesi) Dual enerji X-ray absorbtometri (DXA, Lunar Prodigy Pro Narrow Fan Beam (4.5°), GE Health Care, Madison Wisconsin, ABD) ile yapılmıştır. Ölçümler cihaz yönergesindeki prosedürlere uygun olarak, günlük kalibrasyon yapıldıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Yağ kütlesi, vücut yağ oranı, kas kütlesi, yağsız vücut kütlesi GE Encore v14.1 yazılımı ile, visseral adipoz doku kütlesi ve hacmi ise Corescan yazılımı aracılığıyla analiz edilmiştir. Tarama modu, vücut boyutuna göre DXA tarafından otomatik olarak seçilmiştir. Laboratuvarımızın DXA ölçüm varyasyon katsayısı (VK) bağımsız bir grup üzerinde belirlendikten sonra (n=33; kas kütlesi: %0,4, yağ kütlesi: %2,09, vücut ağırlığı: %0,18, kemik mineral yoğunluğu: %0,4) araştırmaya katılan katılımcıların vücut kompozisyonu ölçümleri yapılmıştır.

Antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyonu ölçümleri, oniki saatlik gece açlığını takiben mesane boşaltıldıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Vücut kompozisyonun uygun hidrasyon düzeyinde alındığını teyit etmek amacıyla katılımcıların sabah alınan ilk idrar örneklerinden idrar yoğunluğu el refraktometresi ile ölçülmüştür (Atago, URC-NE d 1.000 ~1.050, Japonya). Katılımcılardan yaklaşık ~50 ml idrar alınmış ve pastör pipeti aracılığıyla idrarın orta bölümünden ~5 ml örnek alınarak refraktometrenin lens camı üzerine yayılmıştır. Laboratuvarın ışık alan

bölümünde dansite değeri okunarak kaydedilmiştir. Değerin <1.020 g/ml olması, euhidasyon durumunun göstergesi olarak kabul edilmiştir (203).

3.3.2. Test-tekrar Test Güvenirlik Analizleri

Proje kapsamında kullanılan VO_{2maks} ve tükenme zamanı testlerinin güvenilirlik analizleri çalışmaya dâhil edilmeyen bağımsız bir grup üzerinde (n=12) test tekrar test ölçümleri gerçekleştirilerek önceden belirlenmiştir. Elde edilen bulgularla testler arasındaki VK, sınıf içi korelasyon katsayısı (SKK) ve ölçümün standart hatası (ÖSH; $ÖSH = SS\sqrt{1 - SKK}$) hesaplanmıştır (204). Tablo 3.1’de sunulan ilgili hesaplamalara ait bulgular literatürle uyumludur (17).

Tablo 3.1. Test-tekrar test ölçüm sonuçları.

	VK	SKK	ÖSH
VO_{2maks} testi	%1,3	0,91	0,16
Tükenme zamanı testi	%9,2	0,95	1,89

VO_{2maks} , maksimal oksijen tüketimi; VK, varyasyon katsayısı; SKK, sınıf içi korelasyon kat sayısı; ÖSH, ölçümün standart hatası.

3.3.3. Besin Tüketiminin Belirlenmesi

Ön ve son testlerden önce katılımcılardan 2 günlük besin tüketim kaydı alınmıştır (Bkz. EK 5). Ayrıca HIIT programı süresince katılımcılardan her HIIT oturumu öncesi 24 saatlik besin tüketim kaydı alınmıştır. Elde edilen kayıtlar BEBİS 6.1 (Beslenme Bilgi Sistemi, Dr. J. Erhardt, Stuttgart, Hohenheim, Almanya) yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Böylece, katılımcıların beslenme durumlarının HIIT programı öncesi ve sonrası performans testleri üzerine etkisinin kontrol edilmesi amaçlanmıştır.

3.3.4. Maksimal Oksijen Tüketiminin Belirlenmesi

Egzersiz programının maksimal oksijen tüketimi üzerine etkisinin değerlendirilmesinin yanı sıra dayanıklılık ve substrat oksidasyonu testlerinde bireysel egzersiz şiddetlerinin belirlenmesi amacıyla egzersiz programı öncesi ve

sonrası tüm katılımcıların maksimal oksijen tüketimleri belirlenmiştir. VO_{2maks} testi bisiklet ergometresinde (Monark Ergomedic 894 E a, Pike Bike, Varberg, İsveç) gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların dinlenik VO_2 'lerini belirlemek amacıyla dinlenik O_2 tüketimi ve karbondioksit (CO_2) üretimi 5 dk süreyle ölçüldükten sonra (Quark CPET, Cosmed Cardio Pulmonary Exercise Testing), şiddeti giderek artan maksimal bir egzersiz testi ile VO_{2maks} değerleri belirlenmiştir (19)(Bkz. EK 6). Testin ilk aşaması 60 Watt (W) ve 60 devir/dk pedal hızında 2 dk pedal çevrilmesinden oluşmaktadır. İş yükü, testin ikinci ve üçüncü aşamalarında 2 dk'da bir, dördüncü aşamasından itibaren ise test sonlandırılıncaya kadar dakikada bir 30 Watt (W) arttırılmıştır (205). Test süresince pedal çevirme hızının 60 devir/dk'da tutulması istenmiştir. Aşağıda sunulan testin sonlandırılma kriterlerinden herhangi iki tanesine ulaşıldığında test sonlandırılmıştır (206, 207).

- 1) Solunum Değişim Oranı (SDO) $\geq 1,10$,
- 2) VO_{2maks} 'da plato görülmesi,
- 3) Yaşa göre belirlenen maksimum kalp atım hızının %90'ına ulaşılması,
- 4) Borg Skalası'nda (6-20) algılanan zorluk derecesi ≥ 18 (208).

Test öncesinde ve sırasında katılımcıların kalp atım hızları kaydedilmiştir (Polar Telemetre, S810i, Finlandiya). Testin tamamlanmasını takiben 3-5 dk aktif soğuma uygulanmıştır. VO_{2maks} , SDO ve maksimum kalp atım hızı (KAH_{maks}) değerleri, test sonlanmadan önceki son 30 saniyede elde edilen verilerin ortalaması hesaplanarak kaydedilmiştir (205).

3.3.5. Tükenme Zamanının Belirlenmesi

Uygulanan çift ve tek HIIT programlarının dayanıklılık kapasitesine etkisini belirlemek amacı ile program öncesi ve sonrası katılımcıların tükenme zamanları bisiklet ergometresi testi ile belirlenmiştir (Bkz. EK 7). Bu amaçla katılımcılar, VO_{2maks} değerlerinin %80'ne denk gelen bir egzersiz şiddetinde tükenme zamanı testini gerçekleştirmişlerdir. Test sırasında pedal çevirme hızının ~80 devir/dk'da tutulması istenmiştir. Bu değer 75 devir/dk'nın altına düştüğünde katılımcılardan tekrar 80 devir/dk'ya çıkmaları istenmiştir, 5 saniye içerisinde bunu gerçekleştiremeyen

katılımcıların testleri sonlandırılmış (17) (Bkz. EK 7), kat edilen mesafe ve süre kaydedilmiştir. Uygulanan tek ve çift HIIT programlarının O₂ tüketimi, dakika ventilasyonu (DV) ve SDO üzerine olan etkisinin belirlenmesi amacıyla test sırasında katılımcıların O₂ tüketimleri ve CO₂ üretimleri 6 ila 10. dakikalar arasında toplanmıştır (Quark CPET: Cosmed, Cardio Pulmonary Exercise Testing) (17). Ayrıca test boyunca katılımcıların KAH'ları kayıt edilmiştir.

3.3.6. Submaksimal Egzersiz Sırasında CHO ve Yağ Oksidasyonunun Belirlenmesi

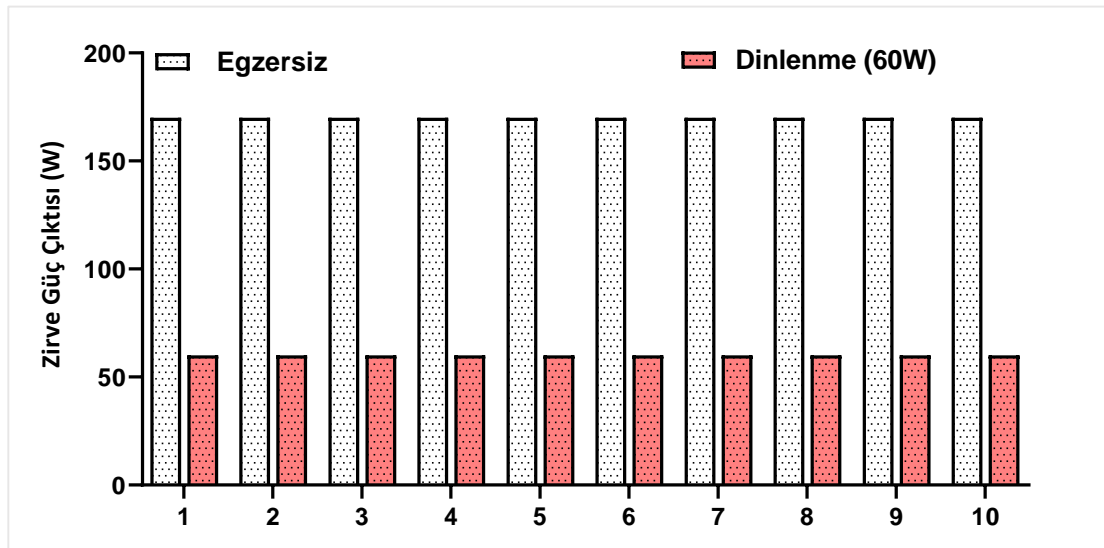
Uygulanan çift ve tek HIIT programlarının submaksimal egzersiz sırasında yağ ve CHO oksidasyonu üzerine etkilerini belirlemek için, her bir katılımcının bireysel olarak VO_{2maks}'ın ~%67'ine denk gelen iş yükünde 60 dk'lık bisiklet egzersizi uygulanmıştır (16, 24) (Bkz. EK 8). Yağ ve CHO oksidasyonu, oksijen tüketimi ve dakika dakika ventilasyonunun belirlenmesi amacıyla, test sırasında katılımcıların tükettikleri O₂ ile ürettikleri CO₂ miktarı 13-18, 28-33, 43-48 ve 55-60. dakikalar arasında toplanmıştır (Quark CPET: Cosmed, Cardio Pulmonary Exercise Testing) (16). Daha sonra Frayn tarafından geliştirilen ve aşağıda verilen formül kullanılarak test sırasındaki yağ ve CHO oksidasyonları hesaplanmıştır (209). Ayrıca katılımcıların ön test sırasında tükettiği su miktarı kaydedilmiş ve son test sırasında da benzer volümde su tüketmesi sağlanmıştır.

- $Yağ_{oks} (g/dk) = 1.67*VO_2 (l/dk) - 1.67*VCO_2 (l/dk)$
- $CHO_{oks} (g/dk) = 4.55*VCO_2 (l/dk) - 3.21*VO_2 (l/dk)$

3.3.7. Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersiz Programı (HIIT)

Tek HIIT grubundaki katılımcılar 2 hafta boyunca günde 1 tane ve gūnaşırı olmak üzere toplam 6 HIIT oturumuna katılmışlardır (Şekil 3.2). HIIT-Ç grubundaki katılımcılar ise günde çift ve gūnaşırı olmak üzere toplam 6 HIIT oturumunu 5 gün içerisinde tamamlamışlardır (Şekil 3.3). HIIT uygulamaları gūnaşırı gerçekleştirilmiş egzersiz günleri arasında 48 saatlik dinlenme periyodu verilmiştir. Çift HIIT grubunda bir gün içinde gerçekleştirilen iki egzersiz oturumu (sabah, akşam) arasında ise 3

saatlik dinlenme süresi verilmiştir (Bkz. EK 9). Bu dinlenme periyodunda katılımcılara %58 CHO, %27 yağ ve %15 protein içeren 10 kcal/kg standart öğün sağlanmıştır. Egzersizler VO_{2maks} 'ın %100'ünde, 10*1 dk'lık tekrarlar şeklinde uygulanmıştır. Her tekrar arasında 75 saniye dinlenme periyodu verilmiştir (19). Bu dinlenme periyotlarında 60 W'lık yüklerde aktif toparlanma uygulanmıştır. Egzersiz oturumu, 60 W iş yükünde 3 dk'lık ısınma periyodu ile başlatılıp, aynı iş yükünde 3 dk'lık soğuma periyodu ile sonlandırılmıştır (Bkz. EK 9). VO_{2maks} 'ın %100'üne denk gelen iş yükü (W), VO_{2maks} testinde elde edilen değerlere göre bireysel olarak hesaplanmıştır. Tek egzersiz grubunun günlük HIIT oturumları 13:00-16:00 saatleri arasında uygulanırken, çift HIIT grubunun ilk egzersiz oturumları saat 10:00-13:00, ikinci egzersiz oturumları ise öğleden sonra saat 13:00-15:00 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.3. HIIT egzersiz protokolü.

3.3.8. Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Analizler

Kan analizleri için gereken 5 ml venöz kan, HIIT programından 48 saat önce ve son egzersiz oturumundan 60-72 saat sonra, sabah erkenden açlığı takiben hemşire tarafından antikübital venden EDTA'lı tüpe alınmıştır. Ayrıca HIIT programının 2. ve 6. HIIT oturumlarından hemen önce ve hemen sonra 5 ml venöz kan örnekleri alınmıştır. Kanlar santrifüj (1500 x g, 10 dk) edildikten sonra plazma biyokimyasal analizler yapıncaya kadar -80°C derin dondurucuda saklanmıştır.

İrisin (Katalog no: E3253Hu), preptin (Katalog no: E1448Hu) ve adropin (Katalog no: E3231Hu) düzeylerini belirlemek için Bioassay Technology marka enzim bağı immünosorbent test (ELISA) kitleri kullanılmıştır. Kitlerin ölçüm aralığı; irisin için 0.2 ng/ml – 60 ng/ml; preptin için 10 ng/l – 4000 ng/l ve adropin için 5 ng/l – 1000 ng/l arasında olduğu üretici firma tarafından belirtilmiştir. Üretici firmanın protokolüne uygun olarak irisin, preptin ve adropin düzeyleri belirlenmiştir (Bkz. EK 10). Her üç kit içinde intra assay (test içi) güven aralığı < %8, inter assay (testler arası) güven aralığı ise < %10 olarak üretici firma tarafından belirlenmiştir. Ayrıca standart eğrilerin R² değerleri üretici firma tarafından sağlanan standartlar üzerinden R² ≥ 0.99 olarak belirlenmiştir. Analiz edilecek olan plazma örneklerinin dilüsyon faktörlerini belirleyebilmek amacıyla ön çalışma yapılmıştır. Bu ön çalışmada her bir molekülün satın alınmış olan ELISA kitinden dokuz kuyu çıkartılmış ve bu kuyulara üretici tarafından sağlanan standartlardan en yüksek ve en düşük konsantrasyona sahip olan standartlar hazırlanarak yüklenmiştir. Bu standartlara göre örneklerin konsantrasyonunu belirleyebilmek için her iki gruptan ikişer kişi seçilmiş ve örnekleri farklı dilüsyon oranında hazırlanarak ilgili kuyulara yüklenmiştir. Elde edilen katılımcı bulguları standartlar ile karşılaştırılarak ana ölçümlerde uygulanması gereken dilüsyon oranına karar verilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Örneklem büyüklüğü analizi (G*Power, versiyon 3.1.9.2, Franz Faul, Universitat Kiel, Dusseldorf, Almanya) tekrarlı ölçümlerde ANOVA için benzer bir çalışma yürütmüş ve ön çalışmayla etki büyüklüğünü ve araştırma gücünü hesaplamış olan Schubert ve ark.'ları tarafından önerildiği gibi (210) 0.05 alfa düzeyi, %85 araştırma gücü ve 0.25 etki büyüklüğü ile minimum 26 katılımcıya gereksinim olduğu belirlenmiştir. Tüm verilerin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir (ortalama±SS). Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini test etmek için Shapiro-Wilks testi uygulanmıştır. Gruplar arasında, çalışma öncesindeki farklılıklar Bağımsız gruplarda t-testi ile belirlenmiştir. Gruplar arasındaki farklılıkları test etmek amacıyla 2 x 2 (Grup x Zaman) tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (RM-ANOVA)

yapılmıştır. Zaman içindeki gelişim (deneme öncesi ve deneme sonrası) katılımcı içi etken, HIIT-T ve HIIT-Ç grupları arasındaki farklılıklar ise katılımcılar arası etken olarak değerlendirilmiştir. Anlamlı etkilerin büyüklüğünü ve etkileşimlerini hesaplamak için Kısmi eta kare (η^2) kullanılmıştır (211). Küresellik varsayımı, mauchly testiyle kontrol edilmiştir. İrisin, preptin, adropin ile VO_{2maks} , dayanıklılık kapasitesi ve egzersiz sırasındaki yağ ve CHO oksidasyonu arasındaki ilişkileri belirlemek için Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Verilerin analizinde SPSS 22.0 istatistik programı kullanılmıştır (IBM, New York, USA).

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasının birinci amacı, genç erkeklerde günde çift ve iki günde bir yapılan 5 günlük HIIT uygulamasının VO_{2maks} , dayanıklılık kapasitesi, submaksimal egzersiz sırasındaki yağ ve CHO oksidasyonu ile enerji metabolizmasında rol oynayan irisin, preptin ve adropin molekülleri üzerine etkisini incelemektir. Çalışmanın ikinci amacı ise bu değişkenlerle irisin, preptin ve adropin molekülleri arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesidir.

Bu çerçevede bulguların sunumunda, öncelikle katılımcıların demografik bilgileri, vücut kompozisyonu, kardiyorespiratuar fitness düzeyleri, tükenme zamanları ve bu testler sırasında toplanan verilere ilişkin bulgular sunularak tek ve çift HIIT grubunun deneme öncesi benzer özelliklere sahip olup olmadığı değerlendirilmiştir. Ayrıca, araştırma süresince katılımcıların besin tüketiminde değişiklik olup olmadığını incelemek amacıyla, her iki grubun da ön ve son testlerden önce alınan besin tüketim kayıtları karşılaştırılmıştır. Daha sonra tek ve çift HIIT programının VO_{2maks} , tükenme zamanı ve submaksimal egzersiz sırasındaki yağ ve CHO oksidasyonu ve vücut kompozisyonu üzerine etkileri karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Sonrasında ise 5 günlük çift HIIT ile 2 haftalık tek HIIT programlarının irisin, preptin, adropin moleküllerinin dinlenik plazma düzeylerine etkileri ve bu moleküllerin akut HIIT'e yanıtlarındaki değişim sunulmuştur. Son olarak, tükenme zamanı, VO_{2maks} ve submaksimal egzersiz sırasındaki yağ ve CHO oksidasyonu ile irisin, preptin ve adropin molekülleri arasındaki ilişki verilmiştir.

4.1. Katılımcıların Demografik Bilgileri ile Besin Tüketiminin Değerlendirilmesi

Katılımcıların deneme öncesi demografik bilgileri ve kardiyorespiratuar değerleri Tablo 2'de, besin tüketimleri ise Tablo 3'de sunulmuştur. Tek ve Çift HIIT gruplarındaki katılımcıların yaş, vücut ağırlığı ve boy uzunlukları benzer bulunmuştur ($p>0,05$; Tablo 4.1). Ayrıca grupların egzersiz programları öncesi VO_{2maks} , zirve güç değerleri ve maksimum kalp atım hızları da benzerdir ($p>0,05$; Tablo 2). Grup

içerisinde karşılaştırma yapıldığında her iki grubun da ön ve son testlere benzer besin tüketimleriyle girdikleri anlaşılmaktadır ($p>0,05$; Tablo 4.2).

Tablo 4.1. HIIT gruplarının program öncesi demografik özelliklerinin ve bazı fizyolojik değerlerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	HIIT-T (n=13)	HIIT-Ç (n=15)	p	t
	Ortalama \pm SS	Ortalama \pm SS		
Yaş (yıl)	26,0 \pm 4,0	24,0 \pm 4,0	0,32	-1,015
Vücut ağırlığı (kg)	74,7 \pm 8,0	70,2 \pm 5,8	0,10	-1,697
Boy (cm)	178,1 \pm 6,2	175,4 \pm 3,1	0,12	-1,160
BKİ (kg/m ²)	23,5 \pm 2,3	22,8 \pm 1,6	0,39	0,270
VO _{2maks} (l/dk)	3,09 \pm 0,41	3,17 \pm 0,51	0,66	0,440
VO _{2maks} (ml/kg/dk)	41,8 \pm 6,9	45,2 \pm 6,1	0,19	1,321
Zirve güç çıktısı (W)	259,3 \pm 26,3	264,2 \pm 50,3	0,74	0,324
KAH _{maks} (atım/dk)	178,2 \pm 10,1	181,2 \pm 12,1	0,63	0,488

SS; standart sapma, BKİ; beden kütle indeksi, VO_{2maks}; maksimal oksijen tüketimi, W; watt, KAH_{maks}; maksimum kalp atım hızı

Tablo 4.2. VO_{2maks}, submaksimal egzersiz ve tükenme zamanı testleri öncesi ve sonrası besin tüketimlerinin karşılaştırılması.

	VO _{2maks} Testi			Submaksimal Egzersiz Testi			Tükenme Zamanı Testi		
	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p
CHO (g/kg)									
HIIT-T	2,93 ± 0,6	2,91 ± 1,0	0,469	2,42 ± 0,9	2,96 ± 0,9	0,399	3,32 ± 1,6	3,21 ± 1,4	0,379
HIIT-Ç	3,21 ± 0,9	3,15 ± 0,7	0,160	3,24 ± 1,3	3,53 ± 0,9	0,194	3,22 ± 1,1	3,13 ± 1,1	0,378
Protein (g/kg)									
HIIT-T	1,36 ± 0,6	1,42 ± 0,5	0,370	1,26 ± 0,6	1,34 ± 0,6	0,374	1,23 ± 0,5	1,25 ± 0,5	0,385
HIIT-Ç	1,26 ± 0,4	1,23 ± 0,4	0,315	1,36 ± 0,6	1,36 ± 0,5	0,480	1,41 ± 0,5	1,45 ± 0,6	0,248
Yağ (g/kg)									
HIIT-T	1,43 ± 0,5	1,41 ± 0,4	0,470	1,30 ± 0,5	1,37 ± 0,5	0,366	1,28 ± 0,5	1,31 ± 0,4	0,361
HIIT-Ç	1,39 ± 0,3	1,36 ± 0,3	0,498	1,38 ± 0,6	1,39 ± 0,6	0,477	1,39 ± 0,4	1,38 ± 0,4	0,455
TEA (kkal/gün)									
HIIT-T	2213 ± 671	2246 ± 701	0,045	2114 ± 745	2178 ± 742	0,403	2184 ± 768	2214 ± 761	0,447
HIIT-Ç	2144 ± 441	2126 ± 487	0,315	2320 ± 666	2284 ± 600	0,356	2195 ± 597	2173 ± 587	0,428

VO_{2maks}; maksimal oksijen tüketimi, CHO; karbonhidrat, TEA; toplam enerji alımı.

4.2. HIIT Programlarının Vücut Kompozisyonu Üzerine Etkisi

Bağımsız gruplarda t-testi sonuçları, HIIT-T ve HIIT-Ç gruplarının vücut kompozisyonu değişkenlerinin başlangıçta benzer olduğunu ($p>0,05$) ve uygulanan HIIT programlarının her iki grup katılımcılarının vücut kompozisyonunu değiştirmedini göstermektedir ($p>0,05$; Tablo 4.3).

Tablo 4.3. HIIT programlarının vücut kompozisyonu üzerine etkisi.

Değişkenler	HIIT-T (n=13)			HIIT-Ç (n=15)					
	Önce	Sonra	p ^a	Önce	Sonra	p ^a	p ^b	p ^c	η ²
Vücut ağırlığı (kg)	74,7 ± 8,0	74,1 ± 7,9	0,061	70,2 ± 5,8	70,3 ± 5,4	0,822	0,102	0,118	0,091
BKİ (kg/m²)	23,5 ± 2,3	23,3 ± 2,2	0,060	22,8 ± 1,6	22,8 ± 1,6	0,752	0,393	0,458	0,021
Vücut yağ oranı (%)	21,2 ± 6,1	20,7 ± 6,0	0,102	19,0 ± 4,0	18,7 ± 3,6	0,082	0,267	0,271	0,046
Yağ kütlesi (kg)	16,4 ± 5,0	15,9 ± 5,8	0,090	13,6 ± 3,3	13,3 ± 2,9	0,061	0,140	0,142	0,081
Yağsız vücut kütlesi (kg)	59,1 ± 4,3	59,1 ± 4,2	0,930	57,6 ± 5,1	57,7 ± 4,9	0,719	0,436	0,440	0,023
YVK (kg)	56,0 ± 4,0	59,1 ± 4,2	0,933	54,7 ± 4,9	54,8 ± 4,7	0,719	0,446	0,451	0,022

BKİ; beden kütle indeksi, YVK; yağsız vücut kütlesi, η²; kısmi eta kare.

^aBağımlı gruplarda t-testi ile analiz edilmiş grup içerisindeki fark

^bBağımsız gruplarda t-testi ile analiz edilmiş başlangıç değerleri için gruplar arasındaki farkı

^cVaryans analizi ile test edilmiş grup-zaman etkileşimi

4.3. HIIT Programlarının VO_{2maks} Üzerine Etkisi

VO_{2maks} HIIT-T grubunda %6,6 ($p<0,001$), HIIT-Ç grubunda ise %7,7 oranında artmıştır ($p<0,001$; Şekil 4.1A). VO_{2maks} 'taki bu artış miktarları gruplar arasında benzerdir ($p=0,368$; $\eta^2=0,031$; Tablo 4.4).

VO_{2maks} testi sonunda ulaşılan zirve güç çıktısı, HIIT-T grubunda %13,5 ($p<0,001$), HIIT-Ç grubunda ise %10,4 oranında artmıştır ($p<0,001$; Şekil 4.1B). Gruplar arasında zirve güç çıktısındaki artış miktarı bakımından anlamlı fark yoktur ($p=0,181$; $\eta^2=0,068$; Tablo 4.4, Şekil 4.1). Tek ve çift HIIT programlarının her ikisi de dakika ventilasyonunu arttırmış ($p<0,001$), ancak artış miktarları gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p=0,986$; $\eta^2=0,001$; Tablo 4.4). Ayrıca VO_{2maks} testi sonunda ulaşılan maksimal kalp atım hızlarına bakıldığında HIIT programı sonrası HIIT-Ç grubunda anlamlı düzeyde artış bulunmuşken (önce: $179,8\pm 12,6$ atım/dk, sonra: $184,7 \pm 9,4$ atım/dk; $p=0,004$), HIIT-T grubunda bulunmamıştır (önce: $177,7 \pm 10,0$ atım/dk, sonra: $178,7 \pm 11,7$ atım/dk; $p=0,385$).

Tablo 4.4. HIIT programlarının VO_{2maks} üzerine etkisi.

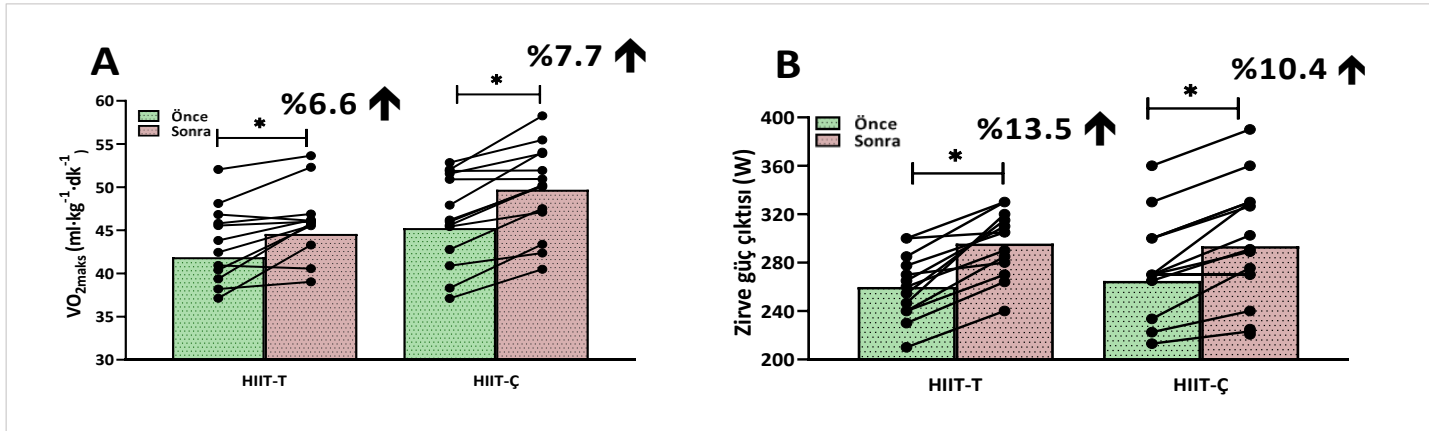
Değişkenler	HIIT-T (n=13)			HIIT-Ç (n=15)			p ^a	p ^b	p ^c	η ²
	Önce	Sonra		Önce	Sonra					
VO _{2maks} (ml/kg/dk)	41,8 ± 6,9	44,5 ± 6,1	0,002	45,2 ± 6,6	48,7 ± 6,1	0,001	0,198	0,368	0,031	
Zirve güç çıktısı (W)	259,8 ± 26,8	294,9 ± 24,6	0,001	264,9 ± 50,2	292,5 ± 53,3	0,001	0,749	0,181	0,068	
DV (l/dk)	120,6 ± 25	145,4 ± 22	0,001	131,7 ± 30	156,6 ± 30	0,001	0,304	0,986	0,001	

VO_{2maks}; maksimal oksijen tüketimi, DV; dakika ventilasyonu, W; watt, η²; kısmi eta kare.

^aBağımlı gruplarda t-testi ile analiz edilmiş grup içerisindeki fark,

^bBağımsız gruplarda t-testi ile analiz edilmiş başlangıç değerleri için gruplar arasındaki farkı

^cVaryans analizi ile test edilmiş grup-zaman etkileşimi

**Şekil 4.1.** Tek ve çift HIIT uygulamasının VO_{2maks} (A) ve zirve güç çıktısı (B) üzerine etkisi.

4.4. HIIT Programlarının Tükenme Zamanı ve İlgili Fizyolojik Değişkenlere Etkisi

Dayanıklılık kapasitesinin göstergesi olarak belirlenen tükenme zamanı, HIIT-T grubunda %79,2 ($p<0,001$), HIIT-Ç grubunda %80,1 ($p<0,001$) oranında artmıştır (Tablo 4.5, Şekil 4.2A). Gözlemlenen bu gelişim oranları gruplar arasında benzerdir ($p=0,174$; $\eta^2=0,070$). Ayrıca test sırasında kat edilen mesafe değerlendirildiğinde tek HIIT grubunun %80,2, çift HIIT grubunun ise %67,7'lik bir artış gösterdiği ($p<0,05$, Şekil 4.2B) ve bu artışın gruplar arasında benzer olduğu bulunmuştur ($p>0,05$).

Oksijen tüketimi ve VO_{2maks} 'ın yüzdesine denk gelen iş yükü her iki grupta da egzersiz programlarından anlamlı düzeyde etkilenmemiştir ($p>0,05$; Tablo 4.5). Tükenme zamanı testinin 6 ile 10. dk'ları arasında toplanan solunumsal veriler, egzersiz programları sonrası her iki grubun da dakika ventilasyonu aynı iş yükünün aynı dakikalarında anlamlı düzeyde azaldığını göstermektedir ($p<0,05$; Tablo 4.5). Gözlemlenen bu gelişim gruplar arasında benzerdir ($p=0,191$; $\eta^2=0,065$). Ayrıca test sırasındaki kalp atım hızı hem tek ($p<0,005$; Tablo 4.5) hem de çift HIIT programı sonrası ($p<0,005$; Tablo 4.5) anlamlı düzeyde azalmıştır. Ayrıca HIIT-T grubunun tükenme zamanı testi sırasındaki kalp atım hızı egzersiz programı öncesi KAH_{maks} 'ın %98,4'üne denk gelirken program sonrası bu değer %95,1'e düşmüştür ($p=0,006$; Tablo 6), bu oran HIIT-Ç grubunda %95,0'dan %91,7'ye düşmüştür ($p=0,011$; Tablo 4.5). Egzersiz programlarına verilen bu yanıtlar gruplar arasında benzerdir (KAH , $p=0,968$; $\eta^2=0,001$; % KAH , $p=0,991$; $\eta^2=0,001$).

Tablo 4.5. HIIT programlarının tükenme zamanı ve ilgili fizyolojik değişkenlere etkisi.

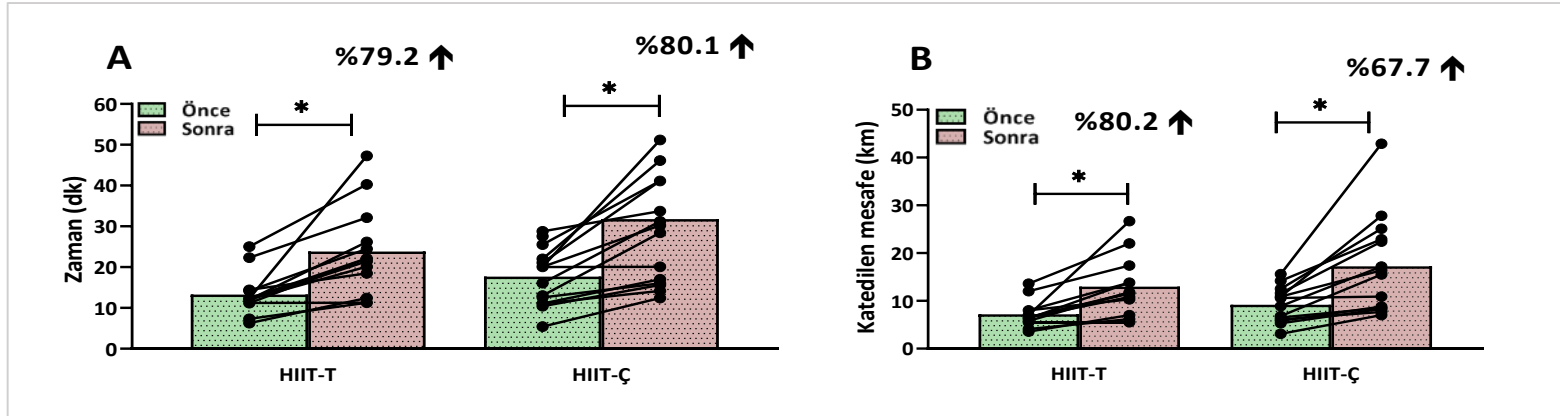
Değişkenler	HIIT-T (n=13)			HIIT-Ç (n=15)			p ^b	p ^c	η ²
	Önce	Sonra	p ^a	Önce	Sonra	p ^a			
Tükenme zamanı (dk)	13,2 ± 5,1	23,8 ± 10,7	0,001	17,6 ± 6,9	31,7 ± 17,9	0,001	0,073	0,174	0,070
VO ₂ (l/dk)	40,5 ± 5,2	39,1 ± 5,3	0,103	41,5 ± 5,3	40,1 ± 6,8	0,125	0,642	0,989	0,001
%VO _{2maks} (ml/kg/dk)	97,7 ± 7,3	94,3 ± 10,8	0,139	92,2 ± 7,5	88,4 ± 9,0	0,089	0,064	0,880	0,001
DK (l/dk)	114,1 ± 14,2	102,5 ± 14,2	0,008	105,4 ± 22,3	99,7 ± 20,6	0,026	0,255	0,191	0,065
KAH (atım/dk)	175,1 ± 13,0	169,2 ± 10,3	0,005	170,2 ± 12,0	164,1 ± 12,2	0,009	0,355	0,968	0,001
%KAH (atım/dk)	98,4 ± 3,7	95,1 ± 3,4	0,006	95,0 ± 6	91,7 ± 6	0,011	0,105	0,991	0,001

VO₂; oksijen tüketimi, VO_{2maks}; maksimal oksijen tüketimi, DK; dakika ventilasyonu, KAH; kalp atım hızı, η²; kısmi eta kare.

^aBağımlı gruplarda t-testi ile analiz edilmiş grup içerisindeki fark,

^bBağımsız gruplarda t-testi ile analiz edilmiş başlangıç değerleri için gruplar arasındaki farkı

^cVaryans analizi ile test edilmiş grup-zaman etkileşimi

**Şekil 4.2.** Tek ve çift HIIT uygulamalarının tükenme zamanı (A) ve katedilen mesafe (B) üzerine etkisi.

4.5. HIIT Programlarının Submaksimal Egzersiz Sırasındaki Yağ ve CHO Oksidasyonuna Etkisi

Tek ve çift HIIT programlarının submaksimal egzersiz sırasındaki total CHO ve yağ oksidasyonu üzerine olan etkisi Tablo 7'de sunulmuştur. HIIT-T grubunda submaksimal egzersiz sırasındaki yağ oksidasyonu %9,0 artış göstermiş olmasına karşın, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,296$). Bununla birlikte HIIT-Ç grubunda yağ oksidasyonu %15,4 oranında anlamlı düzeyde artmıştır ($p=0,044$; Tablo 4.6, Şekil 4.3A). Grupların CHO oksidasyonundaki değişime bakıldığında ise HIIT-T grubunda %18,8 ($p=0,014$), HIIT-Ç grubunda ise %9,2'lik ($p=0,012$; Tablo 4.6; Şekil 4.3B) azalma bulunmuştur. Gözlemlenen bu azalma gruplar arasında benzerdir ($p=0,132$; $\eta^2=0,085$).

Tek ve çift HIIT programlarının aynı şiddetteki bir egzersizin aynı zaman periyotlarında fizyolojik değişkenleri nasıl etkilediğinin belirlenmesi amacıyla submaksimal egzersiz sırasında katılımcıların solunum verileri toplanmıştır. Bu amaçla submaksimal egzersiz sırasındaki CHO oksidasyonu, yağ oksidasyonu ve solunum değişim oranları 15., 30., 45. ve 60. dakikalarda ayrı ayrı incelendiğinde, 2 haftalık tek HIIT programı sonrası (HIIT-T grubu) 15. dakika ($p=0,031$), 30. dakika ($p=0,011$), 45. dakika ($p=0,038$) ve 60. dakikalarda ($p=0,002$) CHO oksidasyonunun anlamlı düzeyde azaldığı bulunmuştur (Tablo 4.7). Bununla birlikte HIIT-Ç grubunda CHO oksidasyonundaki azalma 30. ($p=0,019$) ve 60. dk'larda ($p=0,003$) anlamlıyken, 15. ($p=0,072$) ve 45. dk'larda ($p=0,089$) anlamlı düzeye ulaşmamıştır (Tablo 4.7). Yağ oksidasyonu ise HIIT-T grubunda 15. dakikada ($p=0,048$), HIIT-Ç grubunda ise 30. dakikada ($p=0,013$) anlamlı düzeyde artmıştır (Tablo 4.7). Solunum değişim oranı HIIT-T grubunda 15. ($p=0,032$) ve 30. dakikalarda ($p=0,032$) anlamlı düzeyde azalırken, HIIT-Ç grubunda 30. ($p=0,012$) ve 45. dakikalarda ($p=0,044$) anlamlı azalma göstermiştir (Tablo 4.7).

HIIT programı sonrası egzersiz sırasında tüketilen oksijen miktarı, HIIT-T grubunda 15. ($p=0,045$) ve 60. dakikalarda ($p=0,013$) anlamlı düzeyde azalırken, HIIT-Ç grubunda herhangi bir farklılık bulunmamıştır ($p<0,05$; Tablo 4.8). Ortalama relatif oksijen tüketimi hem HIIT-T grubunda hem de HIIT-Ç grubunda incelenen tüm

dakikalarda anlamlı düzeyde azalmıştır ($p < 0,05$; Tablo 4.8). HIIT programları sonrası submaksimal egzersiz sırasındaki dakika ventilasyonu HIIT-T grubunda 15. ($p = 0,021$), 30. ($p = 0,031$), ve 60. ($p = 0,014$) dakikalarda anlamlı düzeyde azalma gösterirken, bu değişim HIIT-Ç grubunda 30. ($p = 0,031$) ve 60. dakikalarda ($p = 0,001$) gözlenmiştir. Tek ve çift HIIT programlarının her ikisi de submaksimal egzersiz sırasındaki kalp atım hızını incelenen tüm dakikalarda anlamlı düzeyde azaltmıştır ($p < 0,05$; Tablo 4.8). Değişim miktarı gruplar arasında farklı değildir ($p > 0,05$, Tablo 4.8). Ayrıca, tek ve çift HIIT gruplarının submaksimal egzersiz sırasındaki toplam enerji harcamaları HIIT programları öncesi ve sonrası benzerdir ($p > 0,05$; Şekil 4.5)

Tablo 4.6. HIIT programlarının submaksimal egzersiz sırasındaki total yağ ve karbonhidrat oksidasyonuna etkisi.

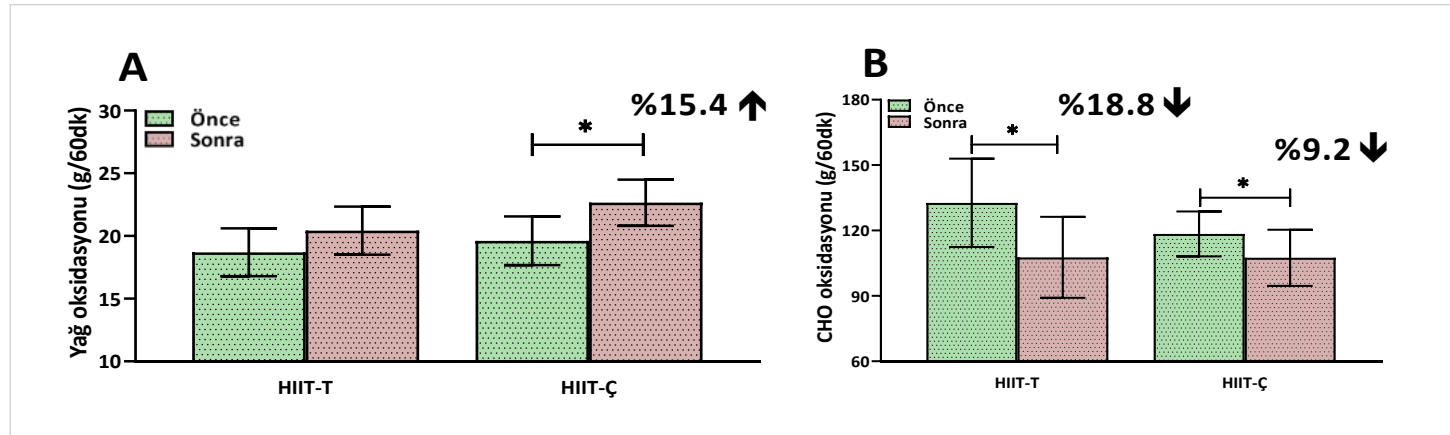
Değişkenler	HIIT-T (n=13)			HIIT-Ç (n=15)			p ^a	p ^b	p ^c	η ²
	Önce	Sonra		Önce	Sonra					
Total CHO_{OKS} (g)	132,6 ± 33,5	107,6 ± 30,7	0,014	118,4 ± 18,6	107,4 ± 23,2	0,012	0,169	0,132	0,085	
Total Yağ_{OKS} (g)	18,6 ± 6,8	20,4 ± 6,8	0,296	19,6 ± 7,5	22,6 ± 7,1	0,044	0,741	0,536	0,015	

CHO_{OKS}; karbonhidrat oksidasyonu, Yağ_{OKS}; yağ oksidasyonu, η²; kısmi eta kare.

^aBağımlı gruplarda t-testi ile analiz edilmiş grup içerisindeki fark,

^bBağımsız gruplarda t-testi ile analiz edilmiş başlangıç değerleri için gruplar arasındaki farkı

^cVaryans analizi ile test edilmiş grup-zaman etkileşimi

**Şekil 4.3.** Tek ve çift HIIT programlarının submaksimal egzersiz sırasında yağ (A) ve CHO oksidasyonuna (B) etkisi.

Tablo 4.7. HIIT programlarının submaksimal egzersiz sırasında kaydedilen solunum değişim oranı, yağ ve karbonhidrat oksidasyonu üzerine etkisi.

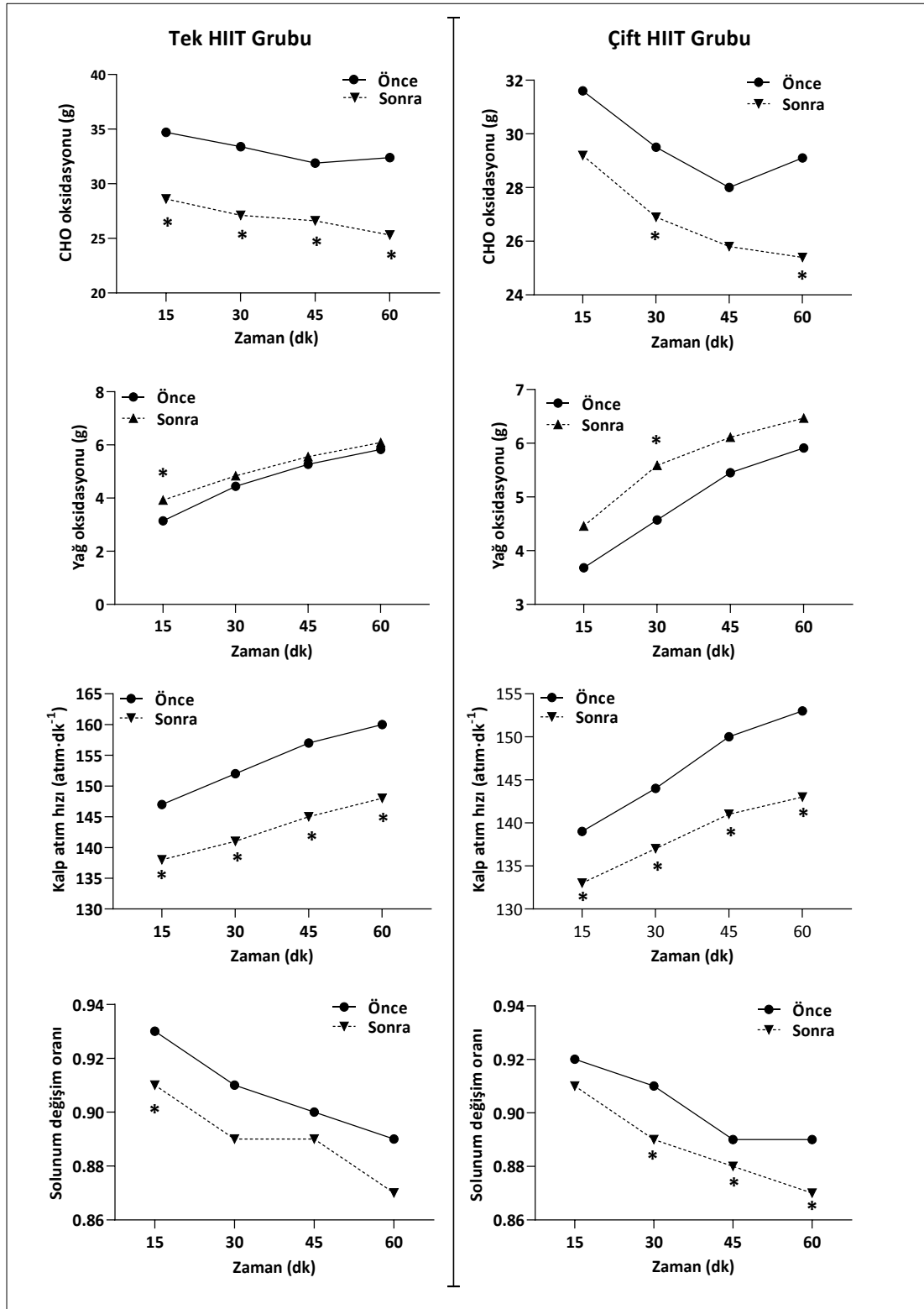
Değişkenler	15. dk			30. dk			45. dk			60. dk		
	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p
CHO_{OKS} (g)												
HIIT-T	34,7 ± 9,8	28,3 ± 8,6	0.031	33,4 ± 8,3	27,1 ± 6,9	0.011	31,9 ± 8,9	26,6 ± 8,1	0.038	32,4 ± 8,6	25,3 ± 7,7	0.008
HIIT-Ç	31,6 ± 5,7	29,2 ± 5,5	0.072	29,5 ± 4,7	26,9 ± 6,2	0.019	28,0 ± 4,6	25,8 ± 6,2	0.089	29,1 ± 4,9	25,4 ± 5,9	0.003
Yağ_{OKS} (g)												
HIIT-T	3,14 ± 1,4	3,92 ± 1,5	0.048	4,44 ± 1,7	4,84 ± 1,7	0.334	5,27 ± 1,9	5,56 ± 1,9	0.518	5,83 ± 1,9	6,09 ± 1,8	0.605
HIIT-Ç	3,68 ± 1,7	4,46 ± 1,4	0.084	4,57 ± 1,8	5,59 ± 2,1	0.013	5,45 ± 1,9	6,11 ± 2,0	0.113	5,91 ± 2,1	6,47 ± 1,8	0.180
SDO												
HIIT-T	0,93 ± 0,03	0,91 ± 0,03	0.035	0,91 ± 0,03	0,89 ± 0,03	0.032	0,90 ± 0,04	0,89 ± 0,04	0.081	0,89 ± 0,03	0,87 ± 0,03	0.108
HIIT-Ç	0,92 ± 0,02	0,91 ± 0,02	0.055	0,91 ± 0,02	0,89 ± 0,03	0.012	0,89 ± 0,02	0,88 ± 0,02	0.044	0,89 ± 0,02	0,87 ± 0,02	0.054

CHO_{OKS}; karbonhidrat oksidasyonu, Yağ_{OKS}; yağ oksidasyonu, SDO; solunum değişim oranı, VO₂; oksijen tüketimi.

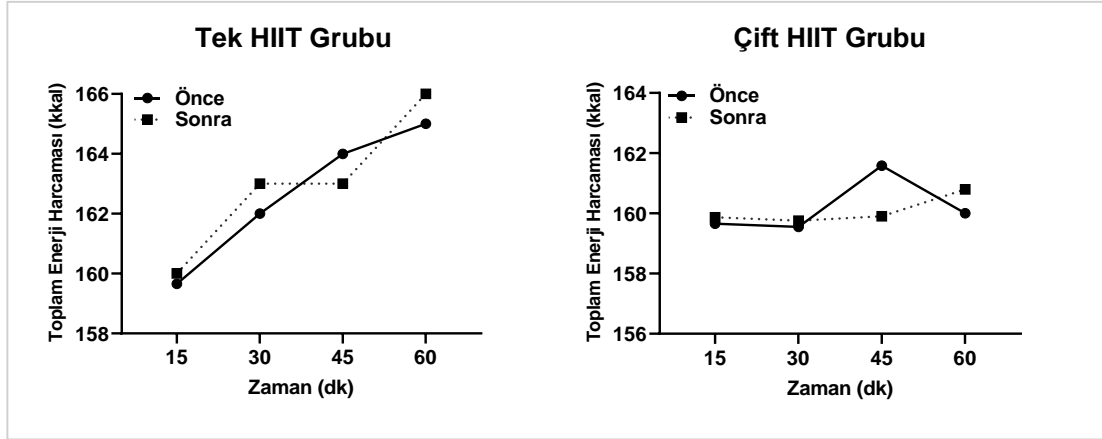
Tablo 4.8. HIIT programlarının submaksimal egzersiz sırasında kaydedilen fizyolojik değişkenler üzerine etkisi.

Değişkenler	15. dk			30. dk			45. dk			60. dk		
	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	P	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p
VO₂ (l/dk)												
HIIT-T	2,11 ± 0,25	1,90 ± 0,36	0,045	2,18 ± 0,35	2,00 ± 0,30	0,081	2,22 ± 0,26	2,06 ± 0,31	0,073	2,32 ± 0,30	2,08 ± 0,34	0,013
HIIT-Ç	2,06 ± 0,34	2,04 ± 0,33	0,635	2,09 ± 0,31	2,07 ± 0,39	0,622	2,12 ± 0,30	2,09 ± 0,41	0,574	2,19 ± 0,30	2,13 ± 0,38	0,168
%VO_{2maks} (ml/kg/min)												
HIIT-T	69,3 ± 10,2	58,4 ± 10,1	0,013	71,5 ± 11,3	61,4 ± 7,1	0,022	72,8 ± 10,2	63,1 ± 8,1	0,013	75,9 ± 10,2	63,7 ± 9,1	0,003
HIIT-Ç	65,3 ± 6,2	59,6 ± 4,1	0,015	66,3 ± 5,3	60,5 ± 6,3	0,014	67,5 ± 5,1	61,1 ± 6,1	0,022	69,9 ± 6,2	62,2 ± 6,1	0,005
DK (l/dk)												
HIIT-T	62,1 ± 14,2	54,4 ± 12,4	0,021	65,4 ± 15,8	56,2 ± 11,4	0,031	67,1 ± 13,7	60,1 ± 12,2	0,051	69,9 ± 13,2	60,2 ± 14,1	0,014
HIIT-Ç	58,8 ± 9,9	57,4 ± 10,2	0,171	61,3 ± 10,1	58,8 ± 11,1	0,031	60,9 ± 10,4	59,6 ± 11,2	0,241	64,6 ± 9,9	60,4 ± 11,9	0,001
KAH (atım/dk)												
HIIT-T	147,6 ± 13,8	138,9 ± 10,8	0,016	152,7 ± 14,8	141,7 ± 12,7	0,017	157,1 ± 14,9	145,0 ± 13,3	0,007	160,3 ± 15,2	148,3 ± 13,7	0,007
HIIT-Ç	139,8 ± 12,9	133,2 ± 13,1	0,001	144,9 ± 14,2	137,5 ± 14,0	0,001	150,0 ± 14,7	141,3 ± 14,7	0,001	153,3 ± 15,6	143,3 ± 14,7	0,001

VO₂; oksijen tüketimi, VO_{2maks}; maksimal oksijen tüketimi, DV; dakika ventilasyonu, KAH; kalp atım hızı.



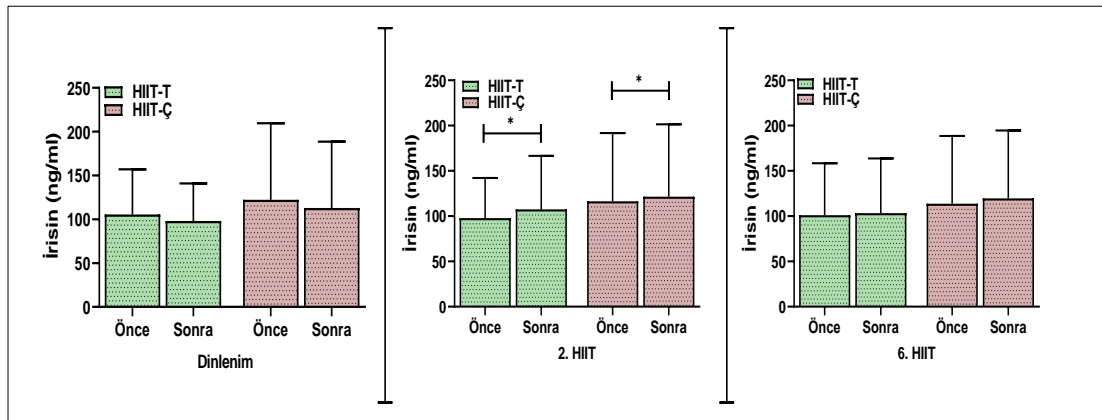
Şekil 4.4. Tek ve çift HIIT programlarının submaksimal egzersiz sırasındaki solunum değişim oranı, kalp atım hızı, yağ ve karbonhidrat oksidasyonuna etkisi.



Şekil 4.5. Tek ve çift HIIT gruplarının submaksimal egzersiz sırasındaki toplam enerji harcamaları

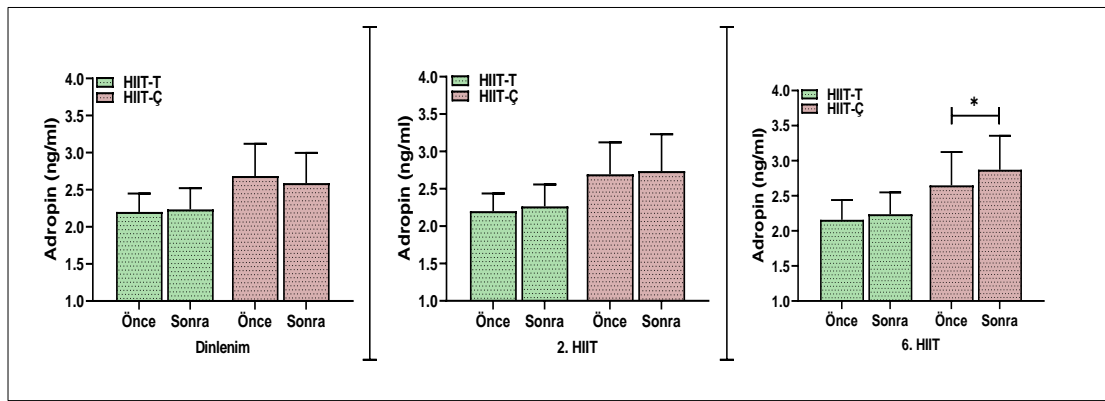
4.6. HIIT Programlarının İrisin, Preptin ve Adropin Üzerine Etkisi

İki haftalık tek ve 5 günlük çift HIIT programlarının irisin, preptin ve adropin molekülleri üzerine olan etkileri 2. ve 6. HIIT sonrası akut olarak ve antrenman öncesi ve sonrası dinlenik koşullarda incelenmiştir. Bulgular, HIIT-T %9,30 (önce: $97,8 \pm 44,3$ ng/ml, sonra: $107,5 \pm 59,0$ ng/ml; $p=0,021$) HIIT-Ç grubunda ise %4,30 (önce: $116,4 \pm 75,3$ ng/ml, sonra: $121,4 \pm 79,9$ ng/ml; $p=0,033$) 2. HIIT sonrası irisin düzeyinde anlamlı artış olduğunu göstermiştir (Şekil 4.6). İrisindeki bu artış miktarı gruplar arasında benzerdir ($p>0,05$). Öte taraftan, irisin düzeylerinde 2. HIIT'te gözlenen bu artış 6.HIIT sonrası gözlenmemiştir ($p<0,05$). Ayrıca, antrenman programı öncesi ve sonrası dinlenik irisin düzeylerinde de anlamlı değişim bulunmamıştır ($p>0,05$; Şekil 4.6).



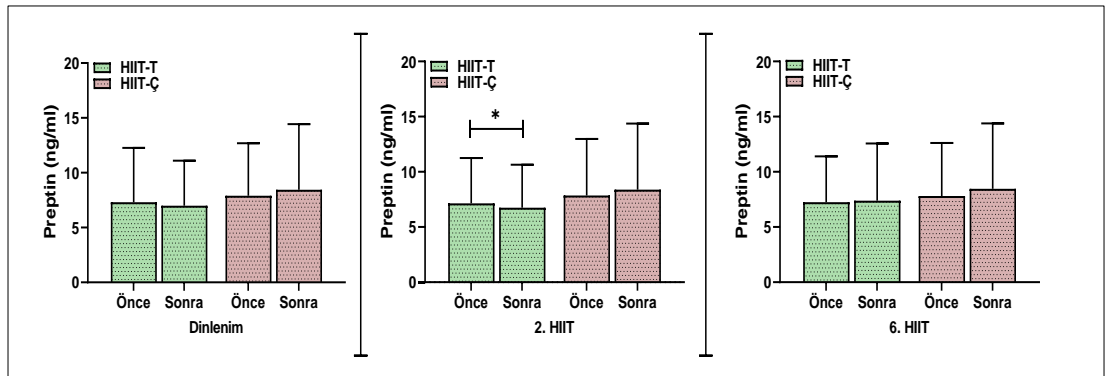
Şekil 4.6. Akut HIIT ve HIIT antrenman programlarının irisin üzerine etkisi.

Egzersiz programlarının ve akut HIIT uygulamasının adropin üzerine etkisi incelendiğinde ise; HIIT-Ç grubunda 6. HIIT sonrası adropin düzeyi %7,01 oranından anlamlı düzeyde artmışken (önce: $3,05 \pm 2,15$ ng/ml, sonra: $3,28 \pm 2,20$ ng/ml; $p=0,001$), HIIT-T grubunda ise %3,58 oranında artmıştır. Ancak HIIT-T grubundaki bu artış anlamlı düzeye ulaşmamıştır (önce: $2,15 \pm 0,93$ ng/ml, sonra: $2,23 \pm 1,03$ ng/ml; $p>0,05$; Şekil 4.7). Ayrıca antrenman programlarının ve akut 2. HIIT uygulamasının adropin üzerine olan etkisi her iki HIIT grubunda da anlamlı düzeyde değişmemiştir ($p>0,05$; Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Akut HIIT ve HIIT antrenman programlarının adropin üzerine etkisi.

Araştırma kapsamında incelenen bir diğer sitokin olan preptin düzeyinin HIIT-T grubunda 2. HIIT sonrası %6,75 oranında anlamlı düzeyde azaldığı bulunmuş (önce: $8,38 \pm 5,98$ ng/ml, sonra: $7,85 \pm 5,11$ ng/ml; $p=0,04$; Şekil 4.8), ancak bu etki 6. HIIT'te gözlenmemiştir ($p>0,05$; Şekil 4.8). Her iki HIIT grubunda da antrenman programlarının preptin üzerine olan etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$; Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Akut HIIT ve HIIT antrenman programlarının preptin üzerine etkisi.

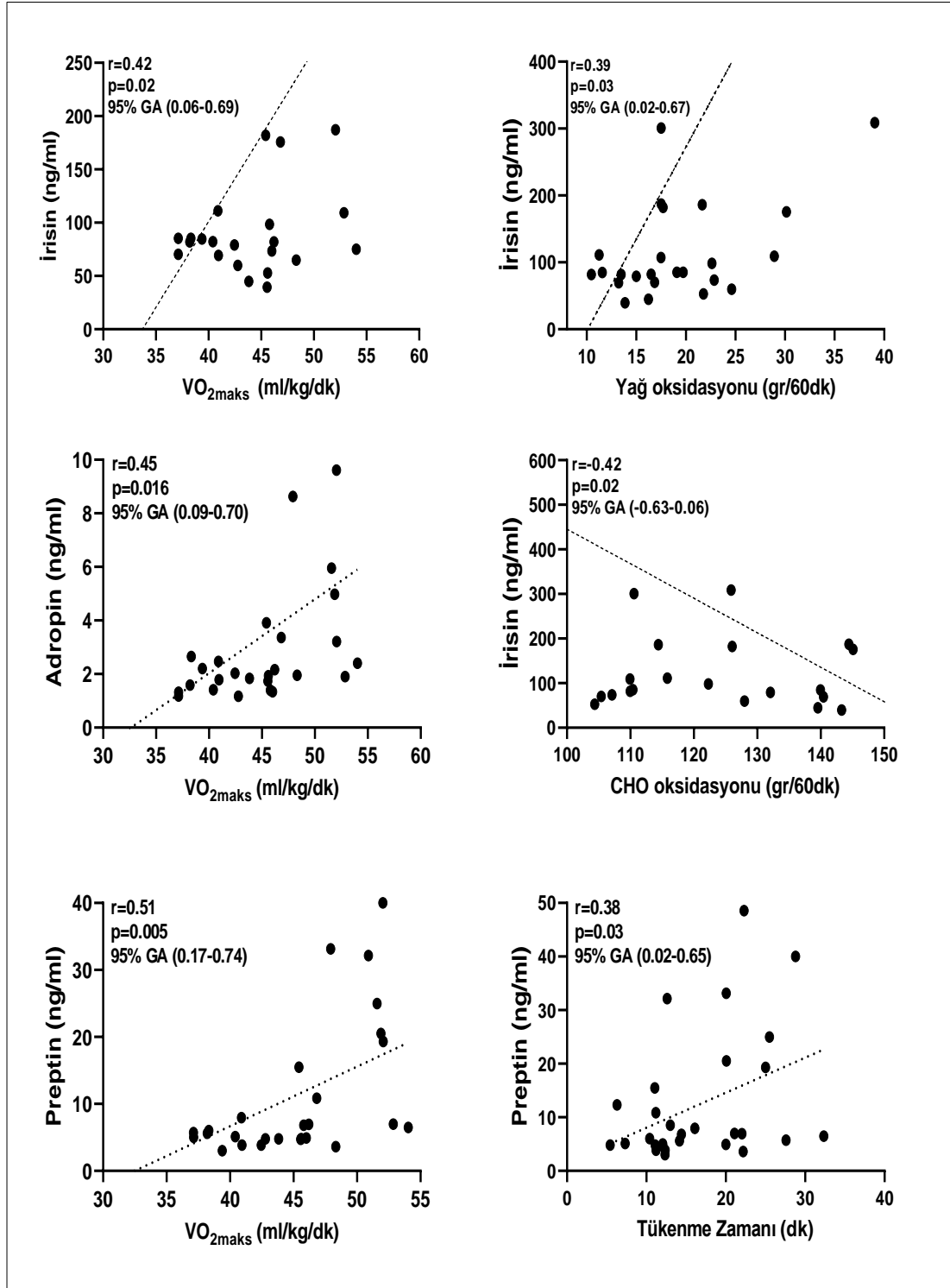
4.7. İrisin, Preptin ve Adropin Sitokinleri ile Egzersiz Sırasındaki Yağ ve CHO Oksidasyonu, VO_{2maks} ve Tükenme Zamanı Arasındaki İlişki

Gruplardan bağımsız olarak irisin, preptin ve adropin sitokinlerinin plazma düzeyleri ile submaksimal egzersiz sırasındaki yağ ve CHO oksidasyonu, VO_{2maks} ve tükenme zamanı arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Pearson korelasyon analizi yapılmış ve elde edilen tüm bulgular Tablo 4.9’da, anlamlı ilişki gösteren bulgular ise ayrıca Şekil 4.9’da sunulmuştur. Bulgular, dinlenik irisin düzeyleri ile submaksimal egzersiz sırasındaki CHO oksidasyonu arasında negatif ($r=-0,431$, $p=0,02$), yağ oksidasyonu arasında ise pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir ($r=0,390$, $p=0,03$). Ayrıca irisin ile relatif VO_{2maks} değerleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur ($r=0,427$, $p=0,02$). Tükenme zamanı ile irisin arasındaki ilişki ise anlamlı değildir ($r=0,226$, $p>0,05$). Adropin ve preptin sitonkinlerinin egzersiz sırasındaki CHO ve yağ oksidasyonu ile arasında anlamlı ilişki bulunmazken ($p>0,05$), hem preptin ($r=0,516$, $p=0,005$) hem de adropin ($r=0,450$, $p=0,01$) VO_{2maks} ile pozitif anlamlı ilişki göstermiştir. Ayrıca preptin ile tükenme zamanı arasında da anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($r=0,382$, $p=0,03$).

Tablo 4.9. Dinlenik irisin, preptin ve adropin sitokin düzeyleri ile VO_{2maks}, tükenme zamanı ve submaksimal egzersiz sırasındaki yağ ve karbonhidrat oksidasyonu arasındaki ilişki (n=28).

	CHO _{OKS}	Yağ _{OKS}	VO _{2maks}	TZ
İrisin	-0,431*	0,399*	0,427*	0,226
Preptin	-0,162	0,228	0,516*	0,382*
Adropin	-0,333	0,321	0,450*	0,257

CHO_{OKS}; karbonhidrat oksidasyonu, Yağ_{OKS}; yağ oksidasyonu, VO_{2maks}; maksimal oksijen tüketimi, TZ; tükenme zamanı, * $p<0,05$.



Şekil 4.9. Dinlenik irisin, preptin ve adropin molekülleri ile VO_{2maks} , tükenme zamanı ve yağ oksidasyonu arasındaki ilişki (Sadece istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler sunulmuştur).

VO_{2maks} , maksimal oksijen tüketimi; GA, güven aralığı

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasının temel bulguları, günde çift ve gūnaşırı yapılan 5 gūnlük HIIT programının maksimal oksijen tüketimi ve dayanıklılık egzersizi performansını geliştirmede gūnde tek ve 2 haftada tamamlanan HIIT protokolü kadar etkili olduğunu, submaksimal egzersiz sırasındaki yağ oksidasyonunu ise 2 haftalık protokolden daha fazla geliştirdiğini ortaya koymuştur. Çalışmanın bulguları, ayrıca, farklı tür kronik egzersizlere bağlı olarak değişimleri önceki araştırmalarla ortaya konmuş olan irisin, preptin ve adropin moleküllerinin, akut yüksek şiddetli aralıklı egzersize bağlı olarak anlamlı düzeyde değiştii ancak bu moleküllerin dinlenik düzeylerinin 2 haftalık ve 5 gūnlük kısa süreli HIIT programlarından etkilenmediğini göstermiştir. Her üç molekül ile VO_{2maks} arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca, preptin tükenme zamanıyla, irisin ise submaksimal egzersiz sırasındaki yağ oksidasyonu ile pozitif, CHO oksidasyonu ile negatif ilişkisi göstermiştir. Bu bulgular, performans ve enerji metabolizması üzerine etkisi literatürde kapsamlı bir şekilde incelenmiş olan 2 haftalık HIIT programının, gūnde çift ve gūnaşırı şeklinde uygulanması durumunda yalnızca 5 gūnde benzer fizyolojik adaptasyonlar sağladığını göstermektedir. Mevcut literatürde, geleneksel kronik egzersize bağlı adaptasyonların toplam 6 HIIT seansını içeren 2 hafta gibi oldukça kısa bir HIIT programı sonucu gerçekleştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu tez çalışması ise, literatürde gūnde tek ve 2 haftada uygulanan 6 HIIT seansının gūnde çift uygulanarak 5 gün gibi kısa bir sürede VO_{2maks} , dayanıklılık kapasitesi ve substrat metabolizmasını geliştirdiğini ortaya koyan literatürdeki en kısa süreli egzersiz çalışmasıdır. Ayrıca elde edilen bulgular enerji metabolizmasına dahil olan adropin ve preptin moleküllerinin de irisin gibi akut yüksek şiddetli egzersizden etkilendiğini göstermektedir.

5.1. Araştırma Tasarımının Değerlendirilmesi

Katılımcılar, ilk ölçümlerindeki vücut kompozisyonu ve VO_{2maks} değerlerine göre tek HIIT ve çift HIIT gruplarına homojen bir şekilde atanmıştır. Egzersiz programı her iki (tek HIIT – çift HIIT) grupta da tüm katılımcılar tarafından tamamlanmıştır. Bir başka deyişle, her iki gruptaki katılımcıların tamamı toplam 6 HIIT seansını

tamamlamıştır. Tüm katılımcılar HIIT oturumlarını istenilen şiddette gerçekleştirmişlerdir. Ayrıca katılımcılar her HIIT oturumuna önce benzer beslenme ve hidrasyon koşulları altında katılmışlardır. Egzersiz programlarının VO_{2maks} , dayanıklılık kapasitesi ve egzersiz sırasındaki yağ ve CHO oksidasyonu üzerine etkisini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen ön ve son testlerin uygulanan egzersiz programı dışında faktörlerden etkilenme ihtimalini en aza indirmek için, katılımcıların ön testler öncesi fiziksel aktivite düzeyleri ve besin tüketimleri kontrol altına alınmıştır. Ayrıca egzersiz testlerine verilen fizyolojik yanıtların, egzersizin gerçekleştirildiği zaman diliminden etkilenebileceği göz önünde bulundurularak, katılımcıların ön testleri yaptıkları saat aralığı kaydedilmiş ve son testlerde de benzer saat aralığında yapılmıştır.

5.2. Çift HIIT Uygulamasının VO_{2maks} Üzerine Etkisi

Bu tez çalışmasında 5 günde tamamlanan 6 HIIT oturumunun (%7,7), 2 hafta boyunca uygulanan 6 HIIT oturumu (%6,6) ile benzer şekilde VO_{2maks} 'ta artış sağladığı gösterilmiştir. Bu bulgu, HIIT programı sadece 5 günde tamamlanan çift HIIT grubunda VO_{2maks} testinin son HIIT seansından 60-72 saat sonra gerçekleştirildiği dikkate alındığında uygulanan protokolün etkinliğini ortaya koyması bakımından önemlidir.

Literatürde 5 günlük HIIT programının VO_{2maks} 'a etkisini inceleyen bir çalışma yoktur. Bununla beraber, ardışık günlerde uygulanan aerobik egzersizin VO_{2maks} başta olmak üzere çeşitli fizyolojik değişkenler üzerine etkisini inceleyen kısa süreli birkaç çalışma mevcuttur (212-214). Bu çalışmalardan birinde, art arda 4 gün devam edilen ve VO_{2zirve} 'nin %60'ında uygulanan 2 saatlik bisiklet egzersizinin VO_{2zirve} 'yi arttırmadığı (214), ancak bu tür bir egzersiz programının 10 ardışık gün şeklinde uygulanmasının VO_{2maks} 'ı %4,3 oranında arttırdığı bulunmuştur (213). Bir diğer çalışmada Hickson ve ark. (215), 6 gün art arda VO_{2maks} 'ın %50-60'ı arasında uygulanan 40 dakikalık egzersiz programının VO_{2maks} 'ı %5 oranında arttırdığını göstermiştir. Hickson ve ark.'larının (215) çalışması, bu tez çalışmasında çift HIIT uygulamasının VO_{2maks} 'a olan etkileriyle benzer sonuçlar ortaya koyan literatürdeki en kısa egzersiz çalışmasıdır. Diğer taraftan, benzer bulgular ortaya koymuş olmakla beraber, bu tez çalışmasında

uygulanan HIIT protokolünde gerçekleştirilen toplam şiddetli egzersiz süresi yalnızca 60 dk iken, bu süre Hickson ve ark.'larının çalışmasında 240 dk'dır (215). Bu bulgular araştırmamız kapsamında uyguladığımız HIIT modelinin sağladığı hücrel stres yoluyla, orta şiddetli egzersizlere göre çok daha kısa sürede VO_{2maks} 'ta benzer artış sağladığını ortaya koymaktadır.

Egzersize bağlı olarak VO_{2maks} 'ta meydana gelen artışın altında yatan başlıca faktörler genellikle oksijenin taşınması (merkezi faktör) ve oksijenin kullanımı (periferel faktör) olmak üzere iki başlık altında sınıflandırılır (216). Egzersize bağlı olarak oksijenin taşınmasını artıran faktörler, kan hacmi, kanın O_2 taşıma kapasitesi ve kardiyak çıktıdaki artıştır. Oksijen kullanımını artıran faktörler ise kapillarizasyon ve mitokondri içeriğinin artmasını kapsayan iskelet kası adaptasyonlarıdır (216). Kısa süreli egzersiz programlarına bağlı olarak VO_{2maks} 'ta meydana gelen artışın daha çok periferel faktörlerdeki adaptasyonlara bağlı olduğu gösterilmiştir (216-218). Her ne kadar Astorino ve ark.'ları (14) 10 oturumluk HIIT uygulamasının VO_{2maks} 'ı ve kardiyak çıktıyı arttırmış olduğu gösterilmiş olsa da, diğer çalışmalar 8 haftalık HIIT ve 6 haftalık SIT programlarının kardiyak çıktıda herhangi bir artışa sebep olmaksızın VO_{2maks} 'ı ~%10 oranında arttırdığını bulmuştur (217, 218). Ayrıca VO_{2maks} ile maksimum kardiyak çıktı arasında önemli bir ilişki olduğu bilinse de (216), 5 günlük HIIT programı sonrası iskelet kası mitokondriyal adaptasyonlarının, maksimum arteriyovenöz oksijen farkını artırarak VO_{2maks} artışını sağlaması daha muhtemeldir (16-18, 21, 217, 219). Araştırma kapsamında tek HIIT grubunda gösterildiği gibi 2 haftalık kısa süreli HIIT programlarına bağlı olarak VO_{2maks} 'ta gözlemlenen artışın, artmış kırmızı kan hücresi hacminde meydana gelen artışla da ilişkili olduğu bilinmektedir (216). Bu durum egzersiz sırasında kaslara daha fazla O_2 taşınmasına yol açacaktır. Diğer taraftan, egzersize bağlı mitokondriyal biyogenez ve kasta substrat kullanımının en önemli düzenleyicisi olarak kabul edilen PGC-1 α 'nın, tez çalışmamızda kullanılan 2 haftalık HIIT protokolünün sonrası arttığı (18, 220) ve bu tür bir HIIT programının iskelet kası mitokondriyal enzim aktivitesinde sağlıklı (14), hasta (18, 199), antrene (14, 17, 21, 217) ve sedanter bireylerde (22, 131) önemli artış meydana getirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, tek bir akut HIIT uygulamasının da PGC-1 α 'yı aktive eden

AMPK'yı ve p38 mitojenle aktiveleştirilen protein kinazı (p38 MAPK) arttırdığı belirlenmiştir (219). Bu yüzden günde çift ve günaşırı uygulanan 5 günlük HIIT programının da benzer moleküler mekanizmaları uyararak VO_{2maks} 'ta kayda değer artış sağlayan adaptasyonlara yol açmış olması muhtemeldir.

5.3. Çift HIIT Uygulamasının Dayanıklılık Kapasitesi Üzerine Etkisi

Farklı sürelerde uygulanan HIIT programlarının genellikle tükenme zamanı veya belirli bir iş yüküne ulaşıncaya kadar sürdürülen egzersiz testleriyle ölçülen egzersiz kapasitesini geliştirdiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (17, 24, 26). Araştırmamız kapsamında 5 günlük ve günde çift oturum olarak uygulanan HIIT programı egzersiz kapasitesini 2 haftalık HIIT programıyla benzer ölçüde geliştirmiştir (HIIT-T: %79,2; önce: 13,2 dk - sonra: 23,8 dk - HIIT-Ç: %80,1; önce: 17,6 dk – sonra: 31,7 dk). Günde tek oturum olarak 2 hafta uygulanan HIIT protokolümüz (10*60 saniye VO_{2zirve} + 75 saniye dinlenme, toplam 6 HIIT), literatürde farklı HIIT protokolleri uygulayan çalışmaların bulgularının (17, 220) yanı sıra aynı protokolün birebir uygulandığı çalışmaların bulgularıyla (217, 220) uyumlu bir şekilde dayanıklılık kapasitesini geliştirmiştir.

Bu tez çalışması, sadece 5 gün boyunca yapılan 6 HIIT oturumunun dayanıklılık kapasitesini arttırdığını ortaya koyan en kısa süreli egzersiz çalışması olma özelliğine sahiptir. İki hafta boyunca ve farklı HIIT protokolleri uygulayarak gerçekleştirilen çalışmalar, dayanıklılık kapasitesindeki gelişimin periferik adaptasyonlarla bağlantılı olduğunu göstermiştir (21, 112, 217). Bu bulgular, 2 haftada tamamlanan 6 HIIT oturumunu takiben VO_{2maks} ve dayanıklılık kapasitesinin maksimum kardiyak çıktıda bir değişiklik olmaksızın artması kanıt gösterilerek desteklenmiştir (217, 218). Mevcut literatürde, günde çift HIIT uygulamasının dayanıklılık kapasitesini hangi mekanizmalarla geliştirdiğini inceleyen çalışma bulunmamakla beraber, Andrade ve ark.'ları (221), günde çift akut HIIT uygulamasının mitokondriyal biyogenez ve hücresel yağ oksidasyonunda rol oynayan molekülleri günde tek akut HIIT uygulamasına göre daha fazla indüklendiğini göstermişlerdir. Bu sebeple çalışmamızda kullanılan günde çift HIIT protokolünün, daha yüksek hücresel strese ve

daha hızlı mitokondriyal biyogeneze yol açmış olması mümkündür (22, 29, 212, 222). Ayrıca egzersiz programlarıyla oluşan başlıca adaptasyonlardan biri egzersiz sırasında yağ oksidasyonunun artmasına bağlı olarak karbonhidrat oksidasyonunun azalması ve kas glikojen depolarının korunmasıdır (57). Bu yüzden hem günde tek hem de günde çift HIIT gruplarında egzersiz öncesiyle karşılaştırıldığında dayanıklılık kapasitesinin egzersiz programları sonrası artması egzersiz sırasında daha az glikojen kullanımı ve daha düşük laktat, inorganik fosfat, hidrojen iyonu gibi metabolitlerin üretimi ve birikiminin rol oynamış olması muhtemeldir (110). Gelecekte yürütülecek olan çalışmalarda bu mekanizmaların incelenmesi uygulanan çift HIIT programına bağlı olarak dayanıklılık kapasitesinde yalnızca 5 günlük HIIT uygulaması sonrası gözlemlenen bu önemli artışın altında yatan mekanizmaların belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

5.4. Çift HIIT Uygulamasının Yağ ve CHO Oksidasyonu Üzerine Etkisi

Bu tez çalışmasında sadece 5 günlük HIIT programının (%15,6), submaksimal egzersiz sırasında yağ oksidasyonunu artırmada 2 haftalık HIIT programından (%9,0) daha etkili olduğu, karbonhidrat oksidasyonunu ise benzer düzeyde (%9,2 ve 18,8) azalttığı ortaya konmuştur.

Farklı tür HIIT programlarının submaksimal egzersiz sırasında daha az glikojen, daha fazla yağ kullanımıyla sonuçlanan fizyolojik adaptasyonlar sağladığı bilinmektedir (16, 24). Bu verimli enerji kullanımının altında yatan temel faktörler ise HIIT programlarına bağlı olarak daha az laktat üretimi, daha düşük kan laktat seviyesi ve daha düşük solunum değişim oranı ile birlikte egzersize verilen hormonal yanıtların azalması olarak sıralanabilir (16, 18). Ayrıca, HIIT programları sonrası iskelet kası oksidatif enzimlerinde gözlenen artış da glikojen depolarının korunmasında ve yağların daha yüksek şiddetli egzersizler sırasında da kullanılmasını mümkün kılmaktadır (18, 22, 217, 220). Ayrıca CD36, CPT1 ve β -HAD gibi yağ oksidasyonu ile ilgili enzimlerin (21, 24, 33) ve PGC-1 α gibi düzenleyici moleküllerde gözlenen artış ve buna bağlı olarak azalan laktat dehidrogenaz aktivitesi de submaksimal egzersiz sırasındaki enerji kullanımını verimli hale getirmektedir (14, 21, 85).

Mevcut literatürde HIIT'in egzersiz sırasındaki substrat metabolizmasını bu kadar hızlı geliştirdiğini gösteren herhangi bir çalışma yoktur. Bu nedenle araştırmamızda submaksimal egzersiz sırasında yağ oksidasyonunda meydana gelen bu artışın altında yatan mekanizmalar net değildir. Bununla birlikte tek HIIT grubunda gözlemlenen artış literatürde 2 hafta uygulanan HIIT çalışmalarıyla uyumludur (14, 16). Bu çalışmalarda submaksimal egzersiz sırasında yağ oksidasyonunda gözlemlenen artışın, mitokondriyal hacim (223), adipoz doku lipolizi (224), yağ asitlerinin hücreye taşınması, intramüsküler trigliseridin yağ asitlerine lipolizi ve yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasındaki artış sonucu gerçekleştiği gösterilmiştir (225). Ayrıca yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasında anahtar rol oynayan enzimlerin (β -HAD, sitrat, CD36, PDH_a) 2 haftalık HIIT programlarına bağlı olarak arttığı bulunmuş ve bu durumun da egzersiz sırasında yağ oksidasyonundaki artışta önemli rol oynadığı ifade edilmiştir (16, 21).

Submaksimal egzersiz sırasında artan yağ oksidasyonu miktarının çift HIIT grubunda (%15.4) tek HIIT grubuna (%9.0) göre daha yüksek olmasının farklı sebepleri olabilir. İki haftalık HIIT protokolleri sonrası meydana gelen fizyolojik adaptasyonların (18, 19) günlük çift HIIT grubunda da meydana gelmiş olması muhtemeldir. Buna ilaveten çift HIIT grubundaki katılımcılar gün içinde ikinci HIIT oturumuna daha düşük iskelet kası glikojen seviyeleriyle girmiş olabilirler (24, 28, 33). Her ne kadar ilk HIIT seansından sonra çift HIIT grubuna 10 kcal/kg'lık bir öğün sağlanmış olsa da, bu öğün iskelet kası glikojen depolarını yenileyememiş ve glikojen depoları yenilenmeden yapılan ikinci egzersiz oturumları çift HIIT grubunda daha fazla iskelet kası adaptasyonu sağlamış olabilir (24).

Mevcut literatürde 5-7 gün süreyle uygulanan HIIT programının metabolik veya hormonal değişikliklere etkisini inceleyen çalışma yoktur. Ancak Phillips ve ark.'ları (222) tarafından yürütülen ve 5 günlük aerobik egzersiz programını içeren kapsamlı araştırmanın bulguları, bu tür kısa süreli egzersizlerin enerji metabolizmasını nasıl etkilediğini açıklamamıza yardımcı olabilir. Söz konusu çalışmada Phillips ve ark.'ları (222), $VO_{2\text{zirve}}$ 'nin %60'ında 5 gün boyunca günde 2 saatlik aerobik egzersiz programının egzersiz sırasındaki yağ oksidasyonunu %10 arttırdığını, CHO

oksidasyonunu ise %16 azalttığını bulmuşlardır. Yağ oksidasyonundaki artışın intromüsküler trigliseridin oksidasyonundaki artıştan (%63), CHO kullanımındaki azalmanın ise azalmış kas içi glikojen kullanımından (%16) kaynaklandığı gösterilmiştir (222). Aynı egzersiz programına 31 gün boyunca devam edilmesini takiben yağ oksidasyonundaki artışın 31. günde %58'e çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca 31. gün sonunda plazma yağ asitlerinin kullanımının azaldığı, intromüsküler trigliseritlerin kullanımının ise arttığı gösterilmiştir (222). Araştırmacılar 5. günde yağ oksidasyonunda gözlemlenen artışın, mitokondriyal enzim aktivitesinden bağımsız olarak gerçekleştiğini ve daha çok plazma yağ asitlerinin oksidasyonu ile sağlandığını vurgulamışlardır. Bu bulgular kısa süreli egzersiz programları (≤ 2 hafta) sonrası yağ oksidasyonunda meydana gelen artışın plazma yağ asitlerinin kullanımındaki artış, uzun süreli egzersiz programlarından (≥ 6 hafta) sonra gözlemlenen artışın ise intromüsküler trigliseritlerin kullanımındaki artıştan kaynaklandığını göstermektedir (222).

5.5. Çift HIIT Uygulamasının İrisin, Preptin ve Adropin Üzerine Etkisi

Egzersize bağlı olarak iskelet kası başta olmak üzere, adipoz doku, kemik, karaciğer, pankreas ve beyin gibi organlardan salgılanan çeşitli moleküllerin metabolik homeostazın düzenlenmesinde aktif rol oynadığı bilinmektedir (34, 134, 135). Özellikle iskelet kasından salgılanan IL6, IL15, irisin gibi miyokinlerin iskelet kası ile diğer doku ve organlar arasındaki etkileşimi sağlaması iskelet kasının bir endokrin organ olarak dikkate alınmasına sebep olmuştur (135). Bu tez çalışması kapsamında incelen; hem kas hem adipoz dokudan salgılanan irisin (36, 39), pankreastan salgılanan preptin (41) ve karaciğerden salgılanan adropin (45) molekülleri de salgılandıkları organ veya dokular ile iskelet kası arasındaki etkileşimde rol almaktadır. Ayrıca bu moleküllerin enerji metabolizması üzerine etkileri ve farklı egzersiz türlerinden nasıl etkilendikleri araştırılmaktadır (42, 49, 179, 180, 191). Bu tez çalışması kapsamında kısa süreli 5 günlük ve 2 haftalık HIIT programlarının bu moleküllerin dinlenik düzeyini değiştirmediği, ancak akut HIIT uygulamasının irisin

(Tek HIIT= %9,30, Çift HIIT= 4,30) ve adropin (Çift HIIT= %7,01) düzeylerini arttırdığı, preptini ise azalttığı (Tek HIIT= %6,75) bulunmuştur.

5.5.1. İrisin Üzerine Etkisi

Araştırmamız kapsamında uygulanan 5 günlük ve 2 haftalık HIIT programları dinlenik irisin düzeyini değiştirmemiştir. Akut HIIT'in irisin üzerine etkileri değerlendirildiğinde ise, hem tek HIIT (%9,30; önce: $97,8 \pm 44,3$ ng/ml, sonra: $107,5 \pm 59,0$ ng/ml) hem de çift HIIT (%4,30; önce: $116,4 \pm 75,3$ ng/ml, sonra: $121,4 \pm 79,9$ ng/ml) gruplarında ikinci HIIT sonrası önemli düzeyde artarken, 6. HIIT sonrası her iki grupta da değişmediği belirlenmiştir. Ayrıca dinlenim irisin düzeylerinin, VO_{2maks} ($r= 0,427$) ve submaksimal egzersiz sırasındaki yağ oksidasyonu ile pozitif ($r= 0,399$), CHO oksidasyonu ile ise negatif ilişkili ($r= -0,431$) olduğu bulunmuştur.

Literatürde kronik egzersiz programlarının irisin düzeyine etkisini inceleyen araştırmalar, kronik egzersizin dinlenik irisini azalttığını (163, 172, 180, 226-228), arttırdığını (153, 166, 229) ve değiştirmedğini (230, 231) göstermiştir. Bu konuda yapılmış olan kapsamlı meta analizleri araştırma bulgularımızla uyumlu olarak, akut egzersizin irisini arttırdığını (159), dayanıklılık antrenmanlarının ise irisin konsantrasyonunu değiştirmedğini veya önemsiz düzeyde düşürdüğünü göstermiştir (160). Her iki meta analizi çalışması da, irisinin egzersize verdiği yanıtların akut olduğu ve kronik egzersize bağlı fizyolojik adaptasyonların dinlenik irisin seviyesini yüksek tutmak için yeterli olmadığı sonucuna varmıştır (159, 160). Altında yatan sebepler tam olarak netlik kazanmamış olmasına karşın, dayanıklılık egzersizi programı sonrası irisinde meydana gelen azalmanın temel sebebinin egzersize bağlı olarak irisin reseptörünün duyarlılığının artması olduğu düşünülmektedir (172).

Bununla birlikte akut yüksek şiddetli egzersizin irisin üzerine etkisini inceleyen oldukça fazla çalışma bulunmaktadır. Bu araştırmalarda irisinin akut egzersizle birlikte arttığını ve egzersiz şiddeti arttıkça irisin yanıtının da arttığı gösterilmiştir (50, 53, 161, 163, 172, 232-236). Akut yüksek şiddetli egzersiz sonrası irisinde gözlemlenen bu artışın kas ATP düzeyindeki azalmadan kaynaklandığı bulunmuştur (161). Ayrıca, egzersiz şiddetiyle birlikte artan hücre içerisindeki adenozin monofosfat (AMP),

adenozin difosfat (ADP), inorganik fosfat ve hidrojen iyonu gibi metabolitlerin birikiminin de akut egzersiz sonrası irisinde gözlemlenen artıştan sorumlu oldukları düşünülmektedir (50).

Burada ifade edilmesi gereken önemli bir nokta, irisin düzeyinde akut egzersiz sonrası gözlemlenen artışın iskelet kasındaki PGC1- α 'da meydana gelen artıştan kaynaklandığıdır (51). Ancak akut egzersizden hemen sonra irisinde meydana gelen artışın altında yatan sebepler hâlâ araştırma konusudur. Araştırmamız kapsamında irisinde 2. HIIT sonrası gözlemlenen artışın 6. HIIT sonrası gözlemlenmemesinin sebebi, irisine verilen yanıtların antrenmansız bireylerde daha yüksek olmasından ve bireyin antrenman düzeyinin artmasıyla birlikte bu yanıtın azalmasından kaynaklanmış olabilir.

Araştırmamız kapsamında ortaya koyduğumuz irisin egzersiz sırasındaki yağ ve CHO oksidasyonu ile olan ilişkisi ise yayımlanmış kapsamlı araştırmaların bulgularıyla uyumludur. Bu araştırmalardan birinde Huh ve ark.'ları (232) irisin infüzyonunun serbest yağ asidi kullanımını arttırdığını göstermişlerdir (232). Bir diğer çalışmada ise irisin infüzyonunun adipoz trigliserit lipaz enzimini (ATGL) arttırdığı ve buna bağlı olarak hücre içerisinde depolanmış yağların lipolizini arttırdığı ve aynı zamanda lipit sentezini azalttığı gösterilmiştir (237). Bu bulgular irisin hücre içerisinde yağ oksidasyonunu arttırdığını göstermektedir.

5.5.2. Adropin Üzerine Etkisi

Araştırmamız kapsamında 5 günlük ve 2 haftalık HIIT programlarının dinlenik adropin düzeyini değiştirmedeği, 2. ve 6. HIIT sonrası her iki grupta da artış eğilimi gözlenmekle beraber bu artışın sadece 6. HIIT sonrası çift HIIT grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (%7,01; önce: $3,05 \pm 2,15$ ng/ml, sonra: $3,28 \pm 2,20$ ng/ml). Ayrıca dinlenik adropin düzeyi ile egzersiz kapasitesi ($r= 0,450$) arasında pozitif ilişki ortaya konmuştur.

Literatürde egzersizin adropin üzerine etkisini inceleyen araştırmalar yalnızca kronik aerobik egzersizlerden oluşmaktadır. Kronik HIIT'in ya da akut egzersizin

adropin üzerine etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Yayınlanmış sınırlı sayıdaki çalışmaların bulguları, kronik egzersizin dinlenik adropin düzeyini arttırdığını göstermektedir (192-194). Örneğin, Fujie ve ark.'ları (193) 8 haftalık aerobik egzersizin adropin düzeyini obez yaşlı bireylerde arttırdığını ve bu artışın abdominal viseral yağ kütlesiyle negatif ilişkiye sahip olduğunu göstermişlerdir (193). Aynı araştırma grubu sağlıklı yaşlı bireylerde 8 haftalık aerobik egzersiz sonrası adropin düzeyinin arttığını ve bu artışın $VO_{2\text{zirve}}$ ile pozitif ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur (194). Bir diğer çalışmada Zhang ve ark.'ları (192) obez ve normal kilolu çocuklarda 12 haftalık aerobik egzersizin adropin düzeyini anlamlı düzeyde arttırdığını ve bu artış miktarının obez çocuklarda normal kilolu çocuklara göre daha düşük olduğunu göstermiştir (192). Ayrıca adropin düzeyi ile BKİ arasında da negatif ilişki ($r = -0,248$) olduğu rapor edilmiştir (192). Ancak araştırmamızın bulgularıyla uyumlu olarak egzersiz programlarının adropin düzeyini değiştirmede gösteren çalışmalar da mevcuttur (195). Örneğin, Özbay ve ark.'ları (195) tarafından gerçekleştirilen çalışmanın bulguları, genç sağlıklı erkeklerde sıcak ve soğuk ortamda yapılan 16 haftalık aerobik egzersiz programının adropin düzeyini değiştirmede göstermiştir (195). Benzer şekilde Sanchis-Gomar ve ark.'ları (198) düzenli yapılan 6 aylık futbol antrenmanının adropin düzeyini etkilemediğini ve adropin ile performans arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir (198). Bu durumun sebebi, uygulanan egzersiz programlarının dinlenik adropin düzeyini değiştirmek için yeterli uyarıcı sağlamamış olması olabilir.

Diğer taraftan araştırmamız kapsamında adropin, tek ve çift HIIT gruplarında 2. ve 6. HIIT sonrası artış eğilimi göstermiş, ancak bu artış sadece çift HIIT grubunda 6. HIIT sonrası istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgumuz adropinin art arda belirli bir dinlenme aralığıyla uygulanan yoğunlaştırılmış akut egzersiz programından etkilendiğini göstermektedir. Ayrıca benzer artışın günlük tek HIIT oturumu sonrası ve 2. HIIT sonrası gözlenmemesi adropinin antrenmana bağlı olarak verdiği yanıtların çoklu faktöre bağlı olarak değiştiğini göstermektedir.

Kronik ve akut egzersiz programlarına bağlı olarak artan adropinin altında yatan mekanizmaların tam olarak bilinmemekle beraber birkaç farklı faktörün bu

artıştan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Öncelikle adropin karaciğer, vasküler endotel hücreler, beyin, böbrek, pankreas, iskelet kası ve ince bağırsaktan salgılanmaktadır (197, 238). Düzenli egzersizin vasküler endotel fonksiyonu geliştirdiği bilindiğinden (239), endotel hücrelerde artan adropin ekspresyonu dolaşımdaki adropin düzeyinin artmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca egzersize bağlı olarak lokal kan akışındaki artış vasküler endotel nitrik oksit üretimi ile sonuçlanır (240) ve nitrik oksite bağlı olarak meydana gelen vazodilatasyonun da dolaşımdaki adropin konsantrasyonunun artmasında rol aldığı düşünülmektedir (241). Adropinin de endotel hücrelerde hücre içi sinyal yollarını tetiklediği, nitrik oksit üretimini arttırdığı gösterilmiştir (242). Akut egzersizin de miyokardiyal doku tarafından salgılanan nitrik oksit yoluyla vazodilatasyonu arttırdığı bilindiğinden (193, 243), günde çift egzersiz yapan çift HIIT grubunda 6. HIIT sonrası adropinde gözlemlenen artışın, günde çift HIIT uygulamasına bağlı olarak artan vazodilatasyon ve nitrik oksit düzeyi ile bağlantılı olması muhtemeldir. Ancak gözlemlenen bu artışın neden çift HIIT grubunda 2. HIIT sonrası, tek HIIT grubunda ise 2. ve 6. HIIT sonrası gözlenmediği açık değildir. Adropin yanıtlarındaki bireysel varyasyonlar ve katılımcı sayısı bu değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gözlenmesini önlemiş olabilir.

5.5.3. Preptin Üzerine Etkisi

Araştırmamızda 5 günlük ve 2 haftalık HIIT programlarının dinlenik preptin düzeyini etkilemediği ancak günde tek uygulanan akut HIIT'in preptin düzeyini azalttığı bulunmuştur (%6,5; önce: 7,85 ng/ml, sonra: 8,38 ng/ml). Ayrıca preptinin VO_{2maks} ($r= 0,516$) ve dayanıklılık kapasitesiyle ($r= 0,382$) de pozitif ilişkisi olduğu ortaya konmuştur.

Literatürde egzersizin preptin üzerine etkisini inceleyen sadece iki çalışma mevcuttur (179, 180). Bu çalışmaların her ikisi de kronik egzersiz niteliğinde olup, 12 haftalık HIIT, aerobik ve kuvvet egzersizlerinin dinlenik plazma preptin düzeyine etkisini incelemiştir (179, 180). İlk çalışmada Rahimi ver ark.'ları (179) 12 haftalık aerobik, kuvvet ve eş zamanlı egzersiz programlarının metabolik sendromu olan obez yetişkin bireylerde preptin üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Araştırma sonrası

aerobik ve eş zamanlı egzersizin preptin düzeyini kuvvet egzersizinden daha fazla düşürdüğü bulunmuştur. Ayrıca açlık insülin, açlık glikoz ve HbA1c düzeyinin de aerobik ve eş zamanlı egzersiz sonrası düştüğü (179) ve bu parametrelerin preptinle pozitif ilişkisi (açlık insülin, $r=0,580$; açlık glikoz, $r=0,554$; HbA1c, $r=0,705$) olduğu bulunmuştur (179). Bir diğer çalışmada ise Safarimosavi ve ark.'ları (180) HIIT, anaerobik eşik ve maksimal yağ oksidasyonu şiddetinde yapılan üç farklı egzersiz protokolünün 12 hafta uygulanmasının prediyabetik bireylerde irisin ve preptin üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Çalışmanın bulguları, HIIT ve maksimal yağ oksidasyonu şiddetinde uygulanan egzersiz programının dinlenik irisin ve preptin düzeyini azalttığını, anaerobik eşikte yapılan egzersizin ise değiştirmedğini göstermiştir (180). Ayrıca egzersiz programları sonrası insülin direnci ve açlık glikoz düzeyiyle serum preptin konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon olduğu ortaya konmuştur (180). Bu bulgular egzersize bağlı olarak preptinde gözlemlenen değişimin egzersiz türü ve şiddetiyle bağlantılı olduğunu göstermektedir. Bu tez çalışmasında uygulanan 5 günlük ve 2 haftalık HIIT programlarına bağlı olarak ortaya çıkan fizyolojik adaptasyonlar, dinlenik preptin düzeyini değiştirmek için yeterli olmamış olabilir. Ayrıca yukarıda bahsedilen farklı tür 12 haftalık kronik egzersiz programları sonrası preptin düzeyinde gözlemlenen azalmanın obez, prediyabetik ve metabolik sendromu olan bireylerde bulunmuş olması, egzersize bağlı preptin yanıtlarının araştırmanın gerçekleştirildiği katılımcı grubuna göre farklılaşabileceğini de göstermektedir. Özellikle preptin düzeyinin normal kilolu ve sağlıklı bireylere göre obez bireylerde daha yüksek olması (244), egzersize bağlı olarak preptinde gözlemlenen azalmanın obez bireylerde daha fazla olmasına neden olabilir.

Literatürde akut egzersizin preptin üzerine etkisini inceleyen çalışma ise bulunmamaktadır. Özellikle yürütülen çalışmalarda preptin infizyonunun insülini arttırdığı bilindiğinden dolayı, preptinin akut egzersize vereceği yanıtların da insülin yanıtlarına benzer olması beklenebilir. Özellikle akut egzersiz insülin duyarlılığını geliştirmekte ve egzersizi takip eden 24 saate kadar bu duyarlılık yüksek kalmaktadır (245). Bu durum da insüline olan ihtiyacı azaltmaktadır (246, 247). Egzersize bağlı olarak insülinde gözlemlenen azalmanın temel sebebi budur. Diğer taraftan, egzersiz

sırasında artan enerji ihtiyacına bağlı olarak glikoz alımında meydana gelen artış ağırlıklı olarak insülin bağımsız olan AMPK ve glikoz taşıyıcı protein GLUT4'ün aktivasyonunda meydana gelen artışla sağlanmaktadır (247, 248). Bu durum egzersiz sırasında insüline olan ihtiyacın azalmasına neden olmaktadır (249). Ayrıca akut egzersiz sonrası gelişen insülin duyarlılığı, insülin bağımsız olarak hücre içersine glikoz alımını sağlamakta ve dolaşımdaki insülinin azalmasıyla sonuçlanmaktadır [2]. Araştırmamız kapsamında incelediğimiz preptin sitokini ile insülin salınımı arasında da pozitif yönlü ilişki olduğu ve benzer şekilde egzersize yanıt verdikleri bilindiğinden (41), akut egzersiz sonrası azalmış insülinle bağlantılı olarak preptin düzeyinde de azalma meydana gelmiş olması muhtemeldir. Bununla birlikte neden günde çift HIIT oturumuna katılan grupta değil de, günde tek HIIT yapan grupta 2. HIIT sonrası preptinde bu şekilde bir azalmanın meydana geldiği bilinmemektedir. Fakat çift HIIT grubunda egzersiz oturumları arasında sağlanan besinin katılımcıların insülin düzeyini ve buna bağlı olarak da preptin düzeyini arttırmış olması muhtemeldir. Bu durum da egzersize bağlı olarak preptindeki düşüşü azaltmış olabilir. Ancak gelecekte yürütülecek çalışmalarda standart diyetlerin tüm egzersiz gruplarına da sağlanarak egzersize verilen akut yanıtların incelenmesi akut egzersize bağlı olarak preptinde gözlemlenen artışın besin alımından etkilenip etkilenmediğini ortaya koyacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Bu çalışmanın bulguları,

1. Genç erkeklerde günde çift ve gūnaşırı uygulanan 5 gūnlük yüksek şiddetli aralıklı egzersiz programının;

1.1. Maksimal oksijen tüketimi ve dayanıklılık kapasitesini geliştirdiğini,

1.2. Submaksimal egzersiz sırasındaki yağ oksidasyonunu arttırdığını, CHO oksidasyonunu azalttığını,

1.3. İrisin, preptin ve adropin moleküllerinin dinlenik plazma düzeylerinde anlamlı değişikliğe yol açmadığını,

1.4. İrisin, preptin ve adropin moleküllerinin akut yüksek şiddetli aralıklı egzersize yanıtlarını arttırdığı göstermiştir.

2. Günde çift, gūnaşırı 5 gün uygulanan yüksek şiddetli aralıklı egzersiz programının maksimal oksijen tüketimi ve dayanıklılık kapasitesi üzerine olan etkileri, günde tek, gūnaşırı 2 hafta uygulanan egzersiz programının etkileriyle benzer iken, çift HIIT programı submaksimal egzersiz sırasındaki yağ oksidasyonunu daha fazla arttırmıştır.

3. Genç erkeklerde;

3.1. Submaksimal egzersiz sırasında; plazma irisin düzeyi, yağ oksidasyonu ile pozitif, CHO oksidasyonu ile negatif ilişki göstermiştir. Preptin ve adropin düzeyleri ile CHO ve yağ oksidasyonu arasında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır.

3.2. Maksimal oksijen tüketimi ile dinlenik plazma irisin, preptin ve adropin düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur.

3.3. Dayanıklılık kapasitesi ile dinlenik plazma preptin değerleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Ancak dayanıklılık kapasitesi ile adropin ve irisin değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

6.2. Öneriler

1. Bu tez çalışmasında genç bireylerde etkili olduğu belirlenen çift HIIT programının, kilolu ve obez bireylerde egzersiz sırasında yağ oksidasyonunu nasıl etkilediği incelenebilir.
2. Çift HIIT protokolünün 5 günden daha uzun süre uygulanmasının VO_{2maks} , dayanıklılık kapasitesi ve substrat oksidasyonu gibi fizyolojik değişkenler üzerine etkisi farklı gruplarda araştırılabilir.
3. Çift ve tek HIIT protokolünün klinik popülasyonlarda uzun süre uygulanmasının sitokinlere etkisi karşılaştırılabilir, sitokinlerdeki değişim ile glikoz, insülin, HbA1c gibi metabolik değişkenlerdeki değişim düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilebilir.
4. Tek ve çift HIIT uygulaması sonrası alınacak kas biyopsi örnekleri ile aerobik kapasite, dayanıklılık ve submaksimal egzersizde gözlemlenen gelişmiş substrat metabolizmasının altında yatan moleküler mekanizmalar incelenebilir.
5. İyi antrene sporcular ile rekreasyonel aktif bireylerin bu tür günde çift HIIT uygulamasına vereceği yanıtların karşılaştırılması, çalışmanın genellenebilirliğini arttıracaktır.
6. Tek ve çift HIIT programlarının dinlenik yağ ve CHO oksidasyonun ne şekilde etkilediğinin belirlenmesi de literatürde cevaplanmayı bekleyen sorular arasındadır. Özellikle obez bireylerde HIIT uygulamasının dinlenik metabolik hızı değiştirmeksizin dinlenik CHO ve yağ oksidasyonu üzerine etkisinin belirlenmesi kilo kontrolü programlarında değerlendirilmesi bakımından önemlidir.
7. Subjektif yorgunluk algısı anketleriyle, tek ve çift HIIT programlarından hangisinin bireyler tarafından tercih edilebilirliğinin yüksek olduğu belirlenebilir.
8. Özellikle günlük çift HIIT oturumu arasındaki dinlenme periyodunda glikojen depoları manipüle edilerek bu tür bir müdahalenin egzersiz performansına ve substrat metabolizmasına etkileri incelenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health: World Health Organization 2020 [cited 2020 20/07/2020]. Available from: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/en/.
2. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *The Lancet Global Health*. 2018;6(10):e1077-e86.
3. Costigan SA, Eather N, Plotnikoff RC, Taaffe DR, Lubans DR. High-intensity interval training for improving health-related fitness in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015;49(19):1253-61.
4. Gray SR, Ferguson C, Birch K, Forrest LJ, Gill JM. High-intensity interval training: key data needed to bridge the gap from laboratory to public health policy. *Br J Sports Med*. 2016;50(20):1231-2.
5. MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *J Physiol*. 2016.
6. Feito Y, Heinrich KM, Butcher SJ, Poston WSC. High-Intensity Functional Training (HIFT): Definition and Research Implications for Improved Fitness. *Sports (Basel, Switzerland)*. 2018;6(3).
7. Gibala MJ, Hawley JA. Sprinting Toward Fitness. *Cell Metab*. 2017;25(5):988-90.
8. Thompson WR. Worldwide Survey of Fitness Trends For 2018: The CREP Edition. *ACSM's Health & Fitness Journal* 2017;21:10-9.
9. Thompson WR. Worldwide Survey of Fitness Trends For 2018: The CREP Edition. *ACSM's Health & Fitness Journal*. 2019.
10. Astorino TA, Edmunds RM, Clark A, King L, Gallant RM, Namm S, et al. High-Intensity Interval Training Increases Cardiac Output and VO₂max. *Med Sci Sports Exerc*. 2016.
11. Astorino TA, Schubert MM, Palumbo E, Stirling D, McMillan DW, Cooper C, et al. Magnitude and time course of changes in maximal oxygen uptake in response to distinct regimens of chronic interval training in sedentary women. *European Journal of Applied Physiology*. 2013;113(9):2361-9.
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. *J Physiol*. 2008;586(1):151-60.
13. Whyte LJ, Gill JM, Cathcart AJ. Effect of 2 weeks of sprint interval training on health-related outcomes in sedentary overweight/obese men. *Metabolism*. 2010;59(10):1421-8.
14. Astorino TA, Edmunds RM, Clark A, Gallant R, King L, Ordille GM, et al. Change in maximal fat oxidation in response to different regimes of periodized high-intensity interval training (HIIT). *Eur J Appl Physiol*. 2017;117(4):745-55.
15. Astorino TA, Schubert MM. Changes in fat oxidation in response to various regimes of high intensity interval training (HIIT). *Eur J Appl Physiol*. 2018;118(1):51-63.

16. 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. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102(4):1439-47.
17. Burgomaster KA, Hughes SC, Heigenhauser GJ, Bradwell SN, Gibala MJ. Six sessions of sprint interval training increases muscle oxidative potential and cycle endurance capacity in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(6):1985-90.
18. 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. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(6):1554-60.
19. 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. *J Physiol*. 2010;588(Pt 6):1011-22.
20. Babraj JA, Volvaard NB, Keast C, Guppy FM, Cottrell G, Timmons JA. Extremely short duration high intensity interval training substantially improves insulin action in young healthy males. *BMC Endocr Disord*. 2009;9:3.
21. Burgomaster KA, Heigenhauser GJ, Gibala MJ. Effect of short-term sprint interval training on human skeletal muscle carbohydrate metabolism during exercise and time-trial performance. *J Appl Physiol* (1985). 2006;100(6):2041-7.
22. Granata C, Oliveira RS, Little JP, Renner K, Bishop DJ. Mitochondrial adaptations to high-volume exercise training are rapidly reversed after a reduction in training volume in human skeletal muscle. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2016;30(10):3413-23.
23. Hansen AK, Fischer CP, Plomgaard P, Andersen JL, Saltin B, Pedersen BK. Skeletal muscle adaptation: training twice every second day vs. training once daily. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(1):93-9.
24. 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. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105(5):1462-70.
25. Psilander N, Frank P, Flockhart M, Sahlin K. Exercise with low glycogen increases PGC-1 α gene expression in human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(4):951-63.
26. 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. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(11):2046-55.
27. Morton JP, Croft L, Bartlett JD, Maclaren DP, Reilly T, Evans L, et al. Reduced carbohydrate availability does not modulate training-induced heat shock protein adaptations but does upregulate oxidative enzyme activity in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(5):1513-21.
28. 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. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2015;25(5):463-70.

29. Ijichi T, Hasegawa Y, Morishima T, Kurihara T, Hamaoka T, Goto K. Effect of sprint training: training once daily versus twice every second day. *Eur J Sport Sci.* 2015;15(2):143-50.
30. Tsuchiya Y, Ijichi T, Goto K. Effect of sprint training on resting serum irisin concentration - Sprint training once daily vs. twice every other day. *Metabolism.* 2016;65(4):492-5.
31. Ghiarone T, Andrade-Souza VA, Learsy 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. *J Appl Physiol* (1985). 2019.
32. Hammond KM, Sale C, Fraser W, Tang J, Shepherd SO, Strauss JA, et al. Post-exercise carbohydrate and energy availability induce independent effects on skeletal muscle cell signalling and bone turnover: implications for training adaptation. *J Physiol.* 2019.
33. Andrade-Souza VA, Ghiarone T, Sansonio A, Silva KAS, Tomazini F, Arcoverde L, et al. Exercise twice-a-day potentiates skeletal muscle signalling responses associated with mitochondrial biogenesis in humans, which are independent of lowered muscle glycogen content. *bioRxiv.* 2019:547489.
34. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(8):457-65.
35. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides.* 2014;56:94-110.
36. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-8.
37. Norheim F, Langley TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1alpha, irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J.* 2014;281(3):739-49.
38. Varela-Rodriguez BM, Pena-Bello L, Juiz-Valina P, Vidal-Bretal B, Cordido F, Sangiao-Alvarellos S. FNDC5 expression and circulating irisin levels are modified by diet and hormonal conditions in hypothalamus, adipose tissue and muscle. *Sci Rep.* 2016;6:29898.
39. Villarroya F. Irisin, turning up the heat. *Cell Metab.* 2012;15(3):277-8.
40. Buchanan CM, Peng Z, Cefre A, Sarojini V. Preptin analogues: chemical synthesis, secondary structure and biological studies. *Chem Biol Drug Des.* 2013;82(4):429-37.
41. Buchanan CM, Phillips AR, Cooper GJ. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet beta-cells and enhances insulin secretion. *The Biochemical journal.* 2001;360(Pt 2):431-9.
42. Gao S, McMillan RP, Jacas J, Zhu Q, Li X, Kumar GK, et al. Regulation of Substrate Oxidation Preferences in Muscle by the Peptide Hormone Adropin. *Diabetes.* 2014;63(10):3242-52.
43. St-Onge MP, Shechter A, Shlisky J, Tam CS, Gao S, Ravussin E, et al. Fasting plasma adropin concentrations correlate with fat consumption in human females. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(4):1056-63.
44. Lian A, Wu K, Liu T, Jiang N, Jiang Q. Adropin induction of lipoprotein lipase expression in tilapia hepatocytes. *J Mol Endocrinol.* 2016;56(1):11-22.

45. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2008;8(6):468-81.
46. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(7):1394-402.
47. Swick AG, Orena S, O'Connor A. Irisin levels correlate with energy expenditure in a subgroup of humans with energy expenditure greater than predicted by fat free mass. *Metabolism.* 2013;62(8):1070-3.
48. Vaughan RA, Gannon NP, Mermier CM, Conn CA. Irisin, a unique non-inflammatory myokine in stimulating skeletal muscle metabolism. *J Physiol Biochem.* 2015;71(4):679-89.
49. Gao S, McMillan RP, Zhu Q, Lopaschuk GD, Hulver MW, Butler AA. Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in diet-induced obese mice with insulin resistance. *Mol Metab.* 2015;4(4):310-24.
50. Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):E453-7.
51. Tsuchiya Y, Ando D, Goto K, Kiuchi M, Yamakita M, Koyama K. High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption. *The Tohoku journal of experimental medicine.* 2014;233(2):135-40.
52. Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U, Castracane VD. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. *Horm Metab Res.* 2014;46(2):150-4.
53. Archundia-Herrera C, Macias-Cervantes M, Ruiz-Munoz B, Vargas-Ortiz K, Kornhauser C, Perez-Vazquez V. Muscle irisin response to aerobic vs HIIT in overweight female adolescents. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:101.
54. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol.* 2012;2(2):1143-211.
55. Pedersen BK. The Physiology of Optimizing Health with a Focus on Exercise as Medicine. *Annu Rev Physiol.* 2019;81:607-27.
56. Febbraio MA. Exercise metabolism in 2016: Health benefits of exercise - more than meets the eye! *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(2):72-4.
57. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. *Cell.* 2014;159(4):738-49.
58. Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2016;2(1):e000143.
59. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda).* 2013;28(5):330-58.
60. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007;116(9):1081-93.

61. Kohl HW, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, Alkandari JR, Leetongin G, et al. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *The Lancet*. 2012;380(9838):294-305.
62. Moon HY, Becke A, Berron D, Becker B, Sah N, Benoni G, et al. Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell Metab*. 2016;24(2):332-40.
63. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *The New England journal of medicine*. 2002;346(11):793-801.
64. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25 Suppl 3:1-72.
65. Sylow L, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Exercise-stimulated glucose uptake - regulation and implications for glycaemic control. *Nature reviews Endocrinology*. 2017;13(3):133-48.
66. Sylow L, Richter EA. Current advances in our understanding of exercise as medicine in metabolic disease. *Current Opinion in Physiology*. 2019;12:12-9.
67. Ferioli M, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, McCubrey JA, Ultimo S, et al. Impact of physical exercise in cancer survivors during and after antineoplastic treatments. *Oncotarget*. 2018;9(17):14005-34.
68. Heywood R, McCarthy AL, Skinner TL. Efficacy of Exercise Interventions in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99(12):2595-620.
69. Maddocks M, Murton AJ, Wilcock A. Improving muscle mass and function in cachexia: non-drug approaches. *Current opinion in supportive and palliative care*. 2011;5(4):361-4.
70. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1081-93.
71. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet*. 2012;380(9838):219-29.
72. WHO. Global Status Report on Noncommunicable Diseases. The World Health Organization; 2014 2014.
73. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
74. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010;33(12):e147-67.
75. Zschucke E, Gaudlitz K, Ströhle A. Exercise and physical activity in mental disorders: clinical and experimental evidence. *J Prev Med Public Health*. 2013;46 Suppl 1(Suppl 1):S12-21.

76. Merom D, Phongsavan P, Wagner R, Chey T, Marnane C, Steel Z, et al. Promoting walking as an adjunct intervention to group cognitive behavioral therapy for anxiety disorders--a pilot group randomized trial. *J Anxiety Disord.* 2008;22(6):959-68.
77. Pallesen S, Bjorvatn B, Magerøy N, Saksvik IB, Waage S, Moen BE. Measures to counteract the negative effects of night work. *Scand J Work Environ Health.* 2010;36(2):109-20.
78. Barger LK, Wright KP, Jr., Hughes RJ, Czeisler CA. Daily exercise facilitates phase delays of circadian melatonin rhythm in very dim light. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;286(6):R1077-84.
79. Buxton OM, Lee CW, L'Hermite-Baleriaux M, Turek FW, Van Cauter E. Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;284(3):R714-24.
80. Buxton OM, L'Hermite-Balériaux M, Hirschfeld U, Cauter E. Acute and delayed effects of exercise on human melatonin secretion. *J Biol Rhythms.* 1997;12(6):568-74.
81. Youngstedt SD. Effects of Exercise on Sleep. *Clinics in Sports Medicine.* 2005;24(2):355-65.
82. Driver HS, Taylor SR. Exercise and sleep. *Sleep Med Rev.* 2000;4(4):387-402.
83. 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.
84. 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.
85. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol.* 2012;590(5):1077-84.
86. Ross A, Leveritt M. Long-term metabolic and skeletal muscle adaptations to short-sprint training: implications for sprint training and tapering. *Sports medicine (Auckland, NZ).* 2001;31(15):1063-82.
87. Gibala MJ, Jones AM. Physiological and performance adaptations to high-intensity interval training. *Nestle Nutrition Institute workshop series.* 2013;76:51-60.
88. Fox EL, Mathews DK. *Interval training; conditioning for sports and general fitness: Philadelphia: Saunders.; 1974.*
89. Meyer K, Samek L, Schwaibold M, Westbrook S, Hajric R, Lehmann M, et al. Physical responses to different modes of interval exercise in patients with chronic heart failure--application to exercise training. *Eur Heart J.* 1996;17(7):1040-7.
90. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab.* 2013;17(2):162-84.
91. Coffey VG, Hawley JA. The molecular bases of training adaptation. *Sports medicine (Auckland, NZ).* 2007;37(9):737-63.

92. Gabriel BM, Zierath JR. The Limits of Exercise Physiology: From Performance to Health. *Cell Metab.* 2017;25(5):1000-11.
93. Joyner MJ, Coyle EF. Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J Physiol.* 2008;586(1):35-44.
94. Koopman R, van Loon LJ. Aging, exercise, and muscle protein metabolism. *J Appl Physiol (1985).* 2009;106(6):2040-8.
95. MacInnis MJ, Skelly LE, Gibala MJ. CrossTalk proposal: Exercise training intensity is more important than volume to promote increases in human skeletal muscle mitochondrial content. *J Physiol.* 2019.
96. 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.
97. Gaitanos GC, Williams C, Boobis LH, Brooks S. Human muscle metabolism during intermittent maximal exercise. *J Appl Physiol (1985).* 1993;75(2):712-9.
98. Howlett RA, Parolin ML, Dyck DJ, Hultman E, Jones NL, Heigenhauser GJ, et al. Regulation of skeletal muscle glycogen phosphorylase and PDH at varying exercise power outputs. *The American journal of physiology.* 1998;275(2 Pt 2):R418-25.
99. van Loon LJ, Greenhaff PL, Constantin-Teodosiu D, Saris WH, Wagenmakers AJ. The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilisation in humans. *J Physiol.* 2001;536(Pt 1):295-304.
100. Egan B, Carson BP, Garcia-Roves PM, Chibalin AV, Sarsfield FM, Barron N, et al. Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2010;588(Pt 10):1779-90.
101. Wojtaszewski JF, Nielsen P, Hansen BF, Richter EA, Kiens B. Isoform-specific and exercise intensity-dependent activation of 5'-AMP-activated protein kinase in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2000;528 Pt 1(Pt 1):221-6.
102. Kristensen DE, Albers PH, Prats C, Baba O, Birk JB, Wojtaszewski JF. Human muscle fibre type-specific regulation of AMPK and downstream targets by exercise. *J Physiol.* 2015;593(8):2053-69.
103. Rose AJ, Hargreaves M. Exercise increases Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase II activity in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2003;553(Pt 1):303-9.
104. Rose AJ, Kiens B, Richter EA. Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase expression and signalling in skeletal muscle during exercise. *J Physiol.* 2006;574(Pt 3):889-903.
105. Di Donato DM, West DW, Churchward-Venne TA, Breen L, Baker SK, Phillips SM. Influence of aerobic exercise intensity on myofibrillar and mitochondrial protein synthesis in young men during early and late postexercise recovery. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306(9):E1025-32.
106. Place N, Ivarsson N, Venckunas T, Neyroud D, Brazaitis M, Cheng AJ, et al. Ryanodine receptor fragmentation and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak after

- one session of high-intensity interval exercise. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(50):15492-7.
107. Larsen FJ, Schiffer TA, Ortenblad N, Zinner C, Morales-Alamo D, Willis SJ, et al. High-intensity sprint training inhibits mitochondrial respiration through aconitase inactivation. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2016;30(1):417-27.
108. Gillen JB, Gibala MJ. Is high-intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness? *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(3):409-12.
109. Combes A, Dekerle J, Webborn N, Watt P, Bougault V, Daussin FN. Exercise-induced metabolic fluctuations influence AMPK, p38-MAPK and CaMKII phosphorylation in human skeletal muscle. *Physiol Rep*. 2015;3(9).
110. 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.
111. Matsuo T, Saotome K, Seino S, Shimojo N, Matsushita A, Iemitsu M, et al. Effects of a low-volume aerobic-type interval exercise on VO₂max and cardiac mass. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(1):42-50.
112. Raleigh JP, Giles MD, Islam H, Nelms M, Bentley RF, Jones JH, et al. Contribution of central and peripheral adaptations to changes in maximal oxygen uptake following 4 weeks of sprint interval training. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2018;43(10):1059-68.
113. 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. *J Physiol*. 2006;575(Pt 3):901-11.
114. Lundby C, Montero D, Joyner M. Biology of VO₂ max: looking under the physiology lamp. *Acta physiologica (Oxford, England)*. 2017;220(2):218-28.
115. Bacon AP, Carter RE, Ogle EA, Joyner MJ. VO₂max trainability and high intensity interval training in humans: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(9):e73182.
116. Little JP, Langley J, Lee M, Myette-Cote E, Jackson G, Durrer C, et al. Sprint exercise snacks: a novel approach to increase aerobic fitness. *Eur J Appl Physiol*. 2019;119(5):1203-12.
117. Bentley RF, Jones JH, Hirai DM, Zelt JT, Giles MD, Raleigh JP, et al. Submaximal exercise cardiac output is increased by 4 weeks of sprint interval training in young healthy males with low initial Q·VO₂: Importance of cardiac response phenotype. *PLoS One*. 2019;14(1):e0195458.
118. Flück M, Hoppeler H. Molecular basis of skeletal muscle plasticity--from gene to form and function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2003;146:159-216.
119. Granata C, Oliveira RSF, Little JP, Bishop DJ. High-intensity interval training blunts exercise-induced changes in markers of mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *bioRxiv*. 2019:580373.

120. Edge J, Bishop D, Goodman C, Dawson B. Effects of high- and moderate-intensity training on metabolism and repeated sprints. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(11):1975-82.
121. Krstrup P, Hellsten Y, Bangsbo J. Intense interval training enhances human skeletal muscle oxygen uptake in the initial phase of dynamic exercise at high but not at low intensities. *J Physiol.* 2004;559(Pt 1):335-45.
122. Juel C, Klarskov C, Nielsen JJ, Krstrup P, Mohr M, Bangsbo J. Effect of high-intensity intermittent training on lactate and H⁺ release from human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286(2):E245-51.
123. Ortenblad N, Lunde PK, Levin K, Andersen JL, Pedersen PK. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release following intermittent sprint training. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;279(1):R152-60.
124. Hetlelid KJ, Plews DJ, Herold E, Laursen PB, Seiler S. Rethinking the role of fat oxidation: substrate utilisation during high-intensity interval training in well-trained and recreationally trained runners. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2015;1(1):e000047.
125. Brooks GA, Mercier J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the "crossover" concept. *J Appl Physiol (1985).* 1994;76(6):2253-61.
126. Venables MC, Achten J, Jeukendrup AE. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: a cross-sectional study. *J Appl Physiol (1985).* 2005;98(1):160-7.
127. Spriet LL. Regulation of skeletal muscle fat oxidation during exercise in humans. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(9):1477-84.
128. 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. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(2):E180-8.
129. Guadalupe-Grau A, Fernández-Elías VE, Ortega JF, Dela F, Helge JW, Mora-Rodriguez R. Effects of 6-month aerobic interval training on skeletal muscle metabolism in middle-aged metabolic syndrome patients. *Scandinavian journal of medicine & science in sports.* 2018;28(2):585-95.
130. Astorino TA, Allen RP, Roberson DW, Jurancich M, Lewis R, McCarthy K, et al. Adaptations to high-intensity training are independent of gender. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(7):1279-86.
131. Astorino TA, Schubert MM, Palumbo E, Stirling D, McMillan DW. Effect of two doses of interval training on maximal fat oxidation in sedentary women. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(10):1878-86.
132. Neuffer PD, Bamman MM, Muoio DM, Bouchard C, Cooper DM, Goodpaster BH, et al. Understanding the Cellular and Molecular Mechanisms of Physical Activity-Induced Health Benefits. *Cell Metab.* 2015;22(1):4-11.
133. Catoire M, Mensink M, Kalkhoven E, Schrauwen P, Kersten S. Identification of human exercise-induced myokines using secretome analysis. *Physiol Genomics.* 2014;46(7):256-67.
134. Pedersen BK, Akerstrom TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol (1985).* 2007;103(3):1093-8.

135. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological reviews*. 2008;88(4):1379-406.
136. Pedersen BK, Pedersen M, Krabbe KS, Bruunsgaard H, Matthews VB, Febbraio MA. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Experimental physiology*. 2009;94(12):1153-60.
137. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil*. 2003;24(2-3):113-9.
138. Delezie J, Handschin C. Endocrine Crosstalk Between Skeletal Muscle and the Brain. *Front Neurol*. 2018;9:698.
139. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995;269(5223):543-6.
140. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32.
141. Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belen Crujeiras A, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One*. 2013;8(4):e60563.
142. Dun SL, Lyu RM, Chen YH, Chang JK, Luo JJ, Dun NJ. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience*. 2013;240:155-62.
143. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E769-78.
144. Qian SW, Tang Y, Li X, Liu Y, Zhang YY, Huang HY, et al. BMP4-mediated brown fat-like changes in white adipose tissue alter glucose and energy homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(9):E798-807.
145. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Disease Models & Mechanisms*. 2012;5(3):293-5.
146. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med*. 2013;19(10):1252-63.
147. Huh JH, Ahn SV, Choi JH, Koh SB, Chung CH. High Serum Irisin Level as an Independent Predictor of Diabetes Mellitus: A Longitudinal Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(23):e3742.
148. Mahajan RD, Patra SK. Irisin, a novel myokine responsible for exercise induced browning of white adipose tissue. *Indian J Clin Biochem*. 2013;28(1):102-3.
149. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013;27(4):365-9.

150. Duran ID, Gulcelik NE, Unal M, Topcuoglu C, Sezer S, Tuna MM, et al. Irisin levels in the progression of diabetes in sedentary women. *Clin Biochem.* 2015;48(18):1268-72.
151. Zhang C, Ding Z, Lv G, Li J, Zhou P, Zhang J. Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis. *J Diabetes.* 2016;8(1):56-62.
152. Garcia-Fontana B, Reyes-Garcia R, Morales-Santana S, Avila-Rubio V, Munoz-Garach A, Rozas-Moreno P, et al. Relationship between myostatin and irisin in type 2 diabetes mellitus: a compensatory mechanism to an unfavourable metabolic state? *Endocrine.* 2016;52(1):54-62.
153. Bluher S, Panagiotou G, Petroff D, Markert J, Wagner A, Klemm T, et al. Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(7):1701-8.
154. Ebert T, Stepan H, Schrey S, Kralisch S, Hindricks J, Hopf L, et al. Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. *Cytokine.* 2014;65(2):153-8.
155. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C. The p38-PGC-1alpha-irisin-betatrophin axis: Exploring new pathways in insulin resistance. *Adipocyte.* 2014;3(1):67-8.
156. Polyzos SA, Mathew H, Mantzoros CS. Irisin: A true, circulating hormone. *Metabolism.* 2015;64(12):1611-8.
157. Sanchis-Gomar F, Lippi G, Mayero S, Perez-Quilis C, Garcia-Gimenez JL. Irisin: a new potential hormonal target for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2012;4(3):196.
158. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pollanen E, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol.* 2013;591(Pt 21):5393-400.
159. Fox J, Rioux BV, Goulet EDB, Johanssen NM, Swift DL, Bouchard DR, et al. Effect of an acute exercise bout on immediate post-exercise irisin concentration in adults: A meta-analysis. *Scandinavian journal of medicine & science in sports.* 2018;28(1):16-28.
160. Qiu S, Cai X, Sun Z, Schumann U, Zugel M, Steinacker JM. Chronic Exercise Training and Circulating Irisin in Adults: A Meta-Analysis. *Sports medicine (Auckland, NZ).* 2015;45(11):1577-88.
161. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metab-Clin Exp.* 2012;61(12):1725-38.
162. Kraemer RR, Shockett PE, Webb ND, Shah U, Castracane VD. A Transient Elevated Irisin Blood Concentration in Response to Prolonged, Moderate Aerobic Exercise in Young Men and Women. *Medicine and science in sports and exercise.* 2014;46(5):404-.
163. Loffler D, Muller U, Scheuermann K, Friebe D, Gesing J, Bielitz J, et al. Serum Irisin Levels Are Regulated by Acute Strenuous Exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1289-99.

164. Qiu SH, Bosnyak E, Treff G, Steinacker JM, Niess AM, Kruger K, et al. Acute exercise-induced irisin release in healthy adults: Associations with training status and exercise mode. *European journal of sport science*. 2018;18(9):1226-33.
165. 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.
166. Dunnwald T, Melmer A, Gatterer H, Salzmann K, Ebenbichler C, Burtscher M, et al. Supervised Short-term High-intensity Training on Plasma Irisin Concentrations in Type 2 Diabetic Patients. *International journal of sports medicine*. 2019;40(3):158-64.
167. Boeselt T, Nell C, Lutteken L, Kehr K, Koepke J, Apelt S, et al. Benefits of High-Intensity Exercise Training to Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Controlled Study. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2017;93(5):301-10.
168. Sriwijitkamol A, Coletta DK, Wajcberg E, Balbontin GB, Reyna SM, Barrientes J, et al. Effect of acute exercise on AMPK signaling in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes: a time-course and dose-response study. *Diabetes*. 2007;56(3):836-48.
169. Daskalopoulou SS, Cooke AB, Gomez YH, Mutter AF, Filippaios A, Mesfum ET, et al. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(3):343-52.
170. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61(12):1725-38.
171. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pollanen E, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol*. 2013;591(21):5393-400.
172. Tsuchiya Y, Ijichi T, Goto K. Effect of sprint training on resting serum irisin concentration - Sprint training once daily vs. twice every other day. *Metab-Clin Exp*. 2016;65(4):492-5.
173. Scalzo RL, Peltonen GL, Giordano GR, Binns SE, Klochak AL, Paris HL, et al. Regulators of human white adipose browning: evidence for sympathetic control and sexual dimorphic responses to sprint interval training. *PLoS One*. 2014;9(6):e90696.
174. Cheng KC, Li YX, Asakawa A, Ushikai M, Kato I, Sato Y, et al. Characterization of preptin-induced insulin secretion in pancreatic β -cells. *The Journal of endocrinology*. 2012;215(1):43-9.
175. Aslan M, Celik O, Karsavuran N, Celik N, Dogan DG, Botan E, et al. Maternal serum and cord blood preptin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinatol*. 2011;31(5):350-5.
176. Celik O, Celik N, Hascalik S, Sahin I, Aydin S, Ozerol E. An appraisal of serum preptin levels in PCOS. *Fertil Steril*. 2011;95(1):314-6.

177. Yang G, Li L, Chen W, Liu H, Boden G, Li K. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Ann Med*. 2009;41(1):52-6.
178. Li N, Zheng YB, Han J, Liang W, Wang JY, Zhou JR, et al. Lower circulating preptin levels in male patients with osteoporosis are correlated with bone mineral density and bone formation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:49.
179. 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.
180. Safarimosavi S, Mohebbi H, Rohani H. High-Intensity Interval vs. Continuous Endurance Training: Preventive Effects on Hormonal Changes and Physiological Adaptations in Prediabetes Patients. *Journal of strength and conditioning research*. 2018.
181. Hood MS, Little JP, Tarnopolsky MA, Myslik F, Gibala MJ. Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(10):1849-56.
182. Sharma AM, Staels B. Review: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue--understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):386-95.
183. Reitman ML. FGF21: a missing link in the biology of fasting. *Cell Metab*. 2007;5(6):405-7.
184. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006;55(6):1537-45.
185. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.
186. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2014;63(4):250-9.
187. LeRoith D, Yakar S. Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007;3(3):302-10.
188. Belza A, Toubro S, Stender S, Astrup A. Effect of diet-induced energy deficit and body fat reduction on high-sensitive CRP and other inflammatory markers in obese subjects. *International journal of obesity (2005)*. 2009;33(4):456-64.
189. Butler AA, St-Onge MP, Siebert EA, Medici V, Stanhope KL, Havel PJ. Differential Responses of Plasma Adropin Concentrations To Dietary Glucose or Fructose Consumption In Humans. *Sci Rep*. 2015;5:14691.
190. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keeffe M, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3783-91.
191. Stevens JR, Kearney ML, St-Onge MP, Stanhope KL, Havel PJ, Kanaley JA, et al. Inverse association between carbohydrate consumption and plasma adropin concentrations in humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(8):1731-40.