

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEK DOZ L-ARGİNİN YÜKLEMESİNİN VAZODİLATASYON
VE EGZERSİZ PERFORMANSINA ETKİSİ

HÜLYA YAMAN

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetmeliğinin Antrenörlük Eğitimi Programı İçin Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. R. Gül TİRYAKİ SÖNMEZ

BOLU
2006

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu çalışma jürimiz tarafından Antrenörlük Eğitimi Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı	Prof.Dr. Gül Tiryaki SÖNMEZ (AİBÜ Üniversitesi)	
Üye	Yrd. Doç.Dr Bekir YÜKTAŞIR (AİBÜ Üniversitesi)	
Üye	Yrd. Doç.Dr Kamil GÜREL (AİBÜ Üniversitesi)	

ONAY:

Bu tez, sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıda jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Yönetim Kurulu'nun kararıyla kabul edilmiştir.

.....

Prof.Dr.

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanması, hazırlanması ve ortaya çıkartılmasındaki değerli katkılarından dolayı Bolu A.İ.B.Ü. Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu Antrenörlük Eğitimi Bölümü Anabilim dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Gül TİRYAKİ SÖNMEZ'e, jüri üyeleri Sayın Yrd.Doç. Dr. Bekir YÜKTAŞIR ve Sayın Yrd.Doç. Dr. Kamil Gürel'e, testin uygulanması sırasında meydana gelen aksaklıkların giderilmesinde yardımlarını esirgemeyen, Yrd.Doç. H. Birol YALÇIN ve Öğretim Görevlisi Sedat SÖNMEZ'e, laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen A.İ.B.Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümünden Yrd.Doç. Dr. Safiye Gürel'e, A.İ.B.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yrd.Doç. Erdinç Serin'e, tüm çalışmalarım boyunca bana destek olan eşim Ahmet YAMAN'a ve çalışmaya denek olarak katılan değerli A.İ.B.Ü. Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu öğrencilerine sonsuz teşekkürler.

Hülya YAMAN

ÖZET

TEK DOZ L-ARGINİN YÜKLEMESİNİN VAZODİLATASYON VE EGZERSİZ PERFORMANSINA ETKİSİ

Bu çalışmanın amacı, 7 gün süre ile günde 6 gr uygulanan L-Arginin (l-arg) yüklemesinin futbolcu genç erkeklerde vazodilatasyon, aerobik performans, hemodinamik ve biyokimyasal parametrelere olan etkisini araştırmaktır. Bu çalışmaya yaş ortalamaları 23 ± 1.89 yıl olan 24 gönüllü erkek üniversite öğrencisi katılmıştır. Deneklerin maksimal oksijen tüketimleri Queens College Step testi kullanılarak ölçülmüştür. İlk ölçümlerin ardından denekler rasgele l-arg, plasebo ve kontrol grubu olarak 3'e ayrılmıştır. Bir haftalık 6 gr l-arg yüklemesinden sonra plasebo grubu ile kıyaslandığında l-arg alan grupta sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama arteriyel basınç (OAB) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşmüştür ($p < .05$) (SKB: 123 ± 14.14 'den 109 ± 10.17 'ya; DKB: 68 ± 9.99 'den 61 ± 8.28 ; OAB: 86 ± 9.13 'den 77 ± 6.79 mmHg'ya), plazma üre miktarı (U), maksimal oksijen tüketimi ($\max VO_2$), doruk sistolik hız (PSV), femoral arter diastol sonu kan akış hızı (EDV) ve damar çapı (C) istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır ($p < .05$) (U: 26.37 ± 3.62 'den 29.25 ± 4.13 mg/dL'ye; $\max VO_2$: 78.30 ± 5.54 'den 82.40 ± 4.63 ml/kg⁻¹dk⁻¹'ye; PSV : 51.02 ± 4.91 cm/s'den 56.36 ± 5.94 cm/s'ye EDV: 7.36 ± 2.08 'den 12.60 ± 2.23 cm/s'ye; C: 9.21 ± 0.27 'den 9.53 ± 0.36 mm'ye). Bununla birlikte plasebo ve kontrol gruplarında bu özelliklerde belirgin bir fark gözlenmemiştir. Dinlenik kalp atım hızı, HDL, LDL ve trigliserit miktarlarında grupların hiç birinde istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmemiştir ($p > .05$). Sonuç olarak l-arg yüklemesi futbolcu genç erkeklerde endotel kaynaklı vazodilatasyonu, plazma üre miktarını, kan akış hızını ve maksimal oksijen tüketimlerini belirgin olarak artırırken kan basınçlarını düşürmüştür ($p < .05$). Bununla birlikte kalp atım hızı, kolesterol ve trigliserit miktarlarına istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: L-Arginin, aerobik performans, vazodilatasyon, kan basınçları, kan akış hızı, üre, HDL, LDL.

ABSTRACT

EFFECTS OF ONE DOSE L-ARGININE SUPPLEMENTATION ON VASODILATATION AND EXERCISE PERFORMANCE

The aim of the study was to determine the effect of oral L-Arginine (l-arg) supplementation on the vasodilatation, aerobic performance, hemodynamics and biochemical measures of young footballer males administrated 6 g of l-arg on a daily basis in period of 7 days. In this study, 24 volunteer male university students aged average 23 ± 1.89 years old participated. Maximal oxygen consumption values of the subjects were determined by using Queens College Step Test. Subjects were randomly divided into three groups of l-arg, placebo and control. After one week of 6 g l-arg supplementation, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP) were significantly decreased ($p < .05$) (SBP: from 120 ± 5.88 to 109 ± 11.40 ; DBP: from 67 ± 5.45 to 64 ± 5.70 ; MAP: from 85 ± 3.16 to 78 ± 5.70 mmHg.). Also plasma urine level (U), maximal oxygen consumption (maxVO_2), femoral artery peak systolic velocity (PSV) and end diastolic blood velocity (EDV) and vessel diameter (D) were significantly increased ($p < .05$) (U: from 26.37 ± 3.62 to 29.25 ± 4.13 mg/dL; maxVO_2 : from 78.30 ± 5.54 to 82.40 ± 4.63 ml/kg⁻¹dk⁻¹; PSV: from 51.02 ± 4.91 cm/s to 56.36 ± 5.94 cm/s; EDV: from 7.36 ± 2.08 to 12.60 ± 2.23 cm/s; C: from 9.21 ± 0.27 to 9.53 ± 0.36 mm) in the group taking l-arg compared with the placebo group. However there were no statically significant changes observed in any of these items in placebo and control groups. In resting heart rate, HDL, LDL and triglyceride levels, there were no statistically significant differences in all groups ($p > .05$). As a conclusion, l-arg supplementation increased the endothelium dependent vasodilatation, U, PSV, EDV, maxVO_2 and decreased the SBP and DBP of young footballer males significantly ($p < .05$). However there were not any statistically significant changes in resting heart rate, cholesterol and triglycerides levels ($p > .05$).

Keywords: L-arginine, aerobic performance, vasodilatation, blood pressure, blood flow, urine, cholesterol

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLOLAR	xiv
1.GİRİŞ	1
1.1 Ergojenik Yardımcılar	2
1.1.1 Ergojenik yardımcıların kullanım amaçları	3
1.2 Amaç	5
1.3 Problem	6
1.4 Alt Problemler	6
1.5 Sınırlılıklar	7
1.6 Sayıtlılar	7
1.7 Araştırmanın Önemi	8
1.8 Tanımlar	8
2.GENEL BİLGİLER	11
2.1 Enerji Sistemleri	11
2.1.1 ATP-PC veya fosfojen sistemi	11
2.1.2 Laktik asit veya anaerobik glikoliz sistemi	12
2.1.3 Aerobik sistem	14
2.1.4 Enerji Sisteminin Özellikleri	17
2.2 Kardiyovasküler Sistem ve Egzersiz	18
2.2.1 Kardiyak debi	19
2.2.2 Kalp atım hızı	19
2.2.3 Kardiyak siklus	20
2.2.4 Kan basınçları	20
2.2.5 Kan akışı	21

2.3 Maksimal Oksijen Tüketimi	21
2.4 L-arg	22
2.4.1 L-arginin ve büyüme hormonu	25
2.4.2 Arginin ve Kreatin	26
2.4.3 L-arginin ve nitrik oksit	26
2.5. L-Arginin ile Yapılan Çalışmalar	32
2.5.1. L-arg'in genel özellikleri, farmakolji ve farmakokinetiği	33
2.5.2. L-arg'in kalp atım hızı ve kan basınçlarına etkisi	35
2.5.3. L-arg'in vazodilatasyona etkisi	37
2.5.4. L-arg'in kan akışına etkisi	39
2.5.5. L-arg'in aerobik performansa etkisi	40
2.5.6. L-arg'in kolesterol ve üreye etkisi	42
3. YÖNTEM	43
3.1 Araştırma Grupları	43
3.2 Veri Toplama Araçları	44
3.2.1 Queens college aerobik performans step testi	45
3.3 Verilerin Toplanması	47
3.4 Verilerin Analizi	48
4. BULGULAR	49
4.1 Grupların Ön Test – Son Test Farkları ve Gruplar Arası Farklar	62
4.1.1 L-arginin grubu	63
4.1.2 Plasebo Grubu	65
4.1.3 Kontrol Grubu	66
4.1.4 Gruplar Arası Farkların Karşılaştırılması	67
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	81
7. KAYNAKLAR	86

EKLER

EK 1: Verilerin toplanması için kullanılan gözlem formu

EK 2: Denek Bilgileri

EK 3: Deneklerin hemodinamik özelliklerinin öntest-sontest ölçümleri

EK 4: Deneklerin biyokimyasal özelliklerinin öntest-sontest ölçümleri

EK 5: Deneklerin ultrasonografik ölçümlerinin öntest-sontest değerleri

EK 6: Deneklerin step testi öntest-sontest ölçüm değerleri

EK 7: Deneklerin grup ortalama değerleri

EK 8: Bilgilendirilmiş olur formu

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Bağımsız Değişken
ADMA	Asimetrik Dimetil Arginin
AİBÜ	Abant İzzet Baysal Üniversitesi
ATP	Adenozin Tri Fosfat
cGMP	Guanozin Mono Fosfat
cm	Santimetre
CO ₂	Karbondioksit
df	Serbestlik Derecesi
dk	Dakika
dL	Desilitre
ETS	Elektron Transport Sistemi
EDRF	Endotel Kaynaklı Gevşeme Faktörü
FAD	Flavin Adenin Dinükleotit
g	Gram
G	Grup
HDL	Yüksek Yoğunluklu (İyi Huylu) Lipoprotein
HMB	Hidroksi Metil Bütarat
HIV	İnsan Bağışıklık Yetersizliği Virüsü
H ₂ O	Su
İÖ	İsa'dan Önce
Kg	Kilogram
L	Litre
l-arg	L- Arginin
LDL	Düşük Yoğunluklu (Kötü Huylu) Lipoprotein
maxVO ₂	Maksimal Oksijen Tüketimi
mL	Mililitre
mm Hg	Milimetre Civa
NAD	Nikotin Adenin Dinükleotit
NLA	NG-nitro-l-arginin-metil-ester
NO	Nitrik Oksit

NOS	Nitrik Oksit Sentetaz
NO ₂	Nitrit
O	Ölçüm
O ₂	Oksijen
P	Anlamlılık Derecesi
P	Bağımsız Değişken
PC	Fosfo Kreatin
pH	Asitlik Derecesi
R	Rasgele
s	Saniye
sa	saat
SPSS	(Statistical Package for Social Sciences)
ss	Standart Sapma
TCA	Tri Karboksilik Asit Siklusu (Krebs Siklusu)
X _{ort}	Ortalaması

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Fosfojen Sistemi	12
2.2. Anaerobik Glikoliz	13
2.3. Aerobik Glikoliz	15
2.4. Beta Oksidasyon	15
2.5. Krebs Çemberi	16
2.6. Elektron Taşıma Sistemi	16
2.7. Kalbin şekli	17
2.8. Argininin Yapısı	22
2.9. Argininin metabolik yolları	24
2.10. L-Arginin-NO yolu	26
2.11. NOS' un aktive edilmesi ve NO sentezlenmesi	27
2.12. Nitrik Oksidin Damarlardaki İşlevi	29
3.2. Step egzersizi boyunca kalp atım hızı	45
4.1. Grupların sistolik kan basınçları ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.	52
4.2. Grupların diastolik kan basınçları ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.	52
4.3. Grupların ortalama arteriyel basınçları ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	53
4.4. Grupların ortalama kalp atım hızları ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	53
4.5. Grupların kanda üre ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.	56
4.6. Grupların kanda trigliserit ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	56
4.7. Grupların kanda HDL ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	57
4.8. Grupların kanda LDL ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	57

4.9. Grupların femoral arter çapı ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	60
4.10. Grupların femoral arter doruk sistolik kan akış hızı ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	60
4.11. Grupların femoral arter diastol sonu kan akış hızları ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi	61
4.12. Grupların Queens Step Test sonrası kalp atım hızı değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.	63
4.13. Grupların maksimal oksijen tüketimi değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.	63

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
3.1. Araştırma modeli	42
4.1. Deneklerin ön test öncesi alınan fiziksel ölçüm değerlerinin ortalamaları	49
4.2. Deney gruplarının, ön test kan basınçları ve kalp atım hızı değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.	50
4.3. Deney gruplarının , son test kan basınçları ve kalp atım hızı değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.	51
4.4. Deney gruplarının, ön test üre, trigliserit, HDL ve LDL ölçüm değerleri ortalamaları ve standart sapmaları.	54
4.5. Deney gruplarının, son test üre, trigliserit, HDL ve LDL ölçüm değerleri ortalamaları ve standart sapmaları.	55
4.6. Deney gruplarının, ön test femoral arter çapı, doruk sistolik hız ve diastol sonu hız değerleri ortalamaları ve standart sapmaları.	58
4.7. Deney gruplarının, son test femoral arter çapı, doruk sistolik hız ve diastol sonu hız değerleri ortalamaları ve standart sapmaları.	59
4.8. Deney gruplarının ön test, kalp atım hızı ve maksimal oksijen tüketimi değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.	61
4.9. Deney gruplarının son test, kalp atım hızı ve maksimal oksijen tüketimi değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.	62
4.10. L-Arginin grubu ön test – son test değerlerinin karşılaştırılması	64

4.11. Plasebo grubunun ön test – son test değerlerinin karşılaştırılması	67
4.12. Kontrol grubunun ön test – son test değerlerinin karşılaştırılması	68
4.13. Deney gruplarının ön test – son test değerleri farkların karşılaştırılması	69
4.14. Tablo 4.14. Değişkenlerin gruplar arası öntest-sontest farkları arasındaki farkların karşılaştırılması	70

BÖLÜM I

GİRİŞ

Spor, insanoğlunun var olduğundan beri onunla birlikte hiç eskimeden daima insanoğlu ile gelişmesini sürdüren ender olaylardan biridir. Evrimleşme sürecinin ardından insanlık tarihinin başlangıcı ile birlikte spor değişik formlarıyla insanın yaşantısına girmiştir. İlk çağlarda insanoğlu dönemin vahşi hayvanlarından korunabilmek için saklanmak, kaçmak ve koşmak zorundaydı. Dolayısıyla tarihin ilk koşuları, insanoğlunun yaşamını kurtarmak için gerçekleştirdiği vahşi hayvanlardan kaçış olarak nitelendirilebilir. Yine o dönemlerde insanoğlu yaşamını devam ettirebilmek için beslenmek zorundaydı ve gerek taşlar, gerek mızraklar, gerekse oklarla vahşi hayvanları öldürmek zorunda kaldı. Bunlar da kuşkusuz tarihin ilk gülle atma, cirit atma ve ok atma etkinlikleriydi (Alpman, 1972).

Dönemin gereği insanoğlu eşini seçmek veya eşini korumak için diğer insanlarla dövüşmek zorunda kaldı. Bunlar da tarihin ilk güreş ve boks etkinlikleri adı ile adlandırabiliriz. Daha sonraki dönemlerde uygarlığın gelişiminin ardından insanoğlunda boş zamanları değerlendirme kavramı yani “rekreasyon” adını verdiğimiz kavram ortaya çıktı. O kavramın ortaya çıkışı ile birlikte boş zamanı olan kesim, doğal olarak geçinmek için çalışmak zorunda olmayan veya ekonomik durumu çok iyi olan kesimde spor, avlanma ve evcilleştirilen atlarla yarışma gibi değişik şekillerde yaşantılarının bir parçası olarak rol almaya başladı (Alpman, 1972).

Spor branşlarındaki büyük gelişmeler, gerek sporcu sayısının artması, gerek bu branşlarda seyir zevkinin yaygınlaşması bir sosyal olay olan sporun temel niteliklerinden biri olan rekabet şartlarını arttırmıştır. Bir spor branşı toplumda yaygınlaştıkça, sporu yapanlar arasında profesyonelleşme eğilimi gizli de olsa artmaktadır. Sporun hemen her dalında ulaşılan teknik ve taktik mükemmellik ile ortaya konulan şaşırtıcı performans düzeylerine erişebilmek için insanlar asırlardır

aba harcamışlardır. Tarihin çok eski dönemlerinden itibaren insanlar fiziksel güç ve performansını artırdığına inanılan çeşitli maddeler kullanmışlardır (Swaddling, 2000).

Sporadaki bu rekabet hırısı sporcuların performanslarını artırmalarını zorlamaktadır. Sporcunun iş yükü ve iş kapasitesi arasındaki ilişki dışsal olduğu kadar içsel pek çok faktörün karşılıklı etkileşiminden etkilenir. Fiziksel içi yerine getirme yeteneği, kas hücresi içindeki enerji elde etme süreci ile kassal içi yerine getirmek için kas hücresinin yiyeceklerin içindeki kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştürme yeteneğine bağlıdır. Bu, sırasıyla yakıtı ve oksijeni çalışan kas lifine ulaştırılan servisin işlevlerine, örneğin; besin durumu, doğa, alınan yiyeceğin kalitesi, öğün sıklığı, pulmoner ventilasyonla alınan oksijen alımı, kardiyak çıktı ve oksijen atımı (oksijen kullanımı) ve bu fonksiyonları düzenleyen sinirsel ve hormonal mekanizmalara bağlıdır. Aynı zamanda, bu işlevlerin çoğu genetiksel olarak belirlenebilen bedensel özelliklere, cinsiyete, yaşa, vct ölçülerine ve sağlık durumuna bağlıdır. Tüm bunlara ek olarak fiziksel performans, psikolojik etkenlerden, motivasyon, iş tutumu gibi işlevlerden de belirgin olarak etkilenir. Bu etkenlerin bazıları antrenman ve adaptasyondan etkilenir.

Sonuçta fiziksel performans direkt yada indirek olarak dış çevredeki etkenlerden büyük ölçüde etkilenebilir (Astrand, 1986)

1.1.Ergojenik Yardımcılar

Ergojenik yardım; Yunanca ergon = iş, genon = üretmek anlamına gelen iki kelimedenden türetilmiştir ve iş üretmeye yada yapmaya yardım eden maddeler ve yöntemler olarak Trkeşitirilmiiştir (Güneş, 1998)

Spor terimi olarak “ergojenik”; enerji kullanımını arttıran, yorgunluğu geciktirerek performansı arttıran herhangi bir metot diye tanımlanmaktadır (Güneş, 1998)

Yüksek performans, genetik potansiyelin kaliteli fizik gücün, psikolojik iyiliğin, yeterli ve dengeli beslemenin bir sonucudur. Sporcular en yüksek performansı yakalayabilmek için yardımına başvurulan bazı maddeleri kullanır. Böylece kendi fiziksel eğitim rejimlerini ve besleyici maddelere dayalı diyet programına adapte olduklarında kendi performanslarını ergojenik yardımcıları denilen özel diyet programlarıyla güçlendirmeyi dşnrlr. Ergojenik yardımcıların

kullanımı en azından cesaret ve güçlerini artırmak için aslan kanı içen Romalıların zamanına kadar uzanır (Açıkada ve Ergen, 1985).

Yunanlılar İ.Ö. III. yüzyılda mantarın sportif performansı artırdığını gözlemişlerdir. Gladyatörler ise sakatlığı ve yorgunluğu önlemek amacıyla İ.Ö. VI. yüzyılda uyarıcı maddeler kullanmışlardır. Aztek savaşçıları savaşlarda güçlerini arttırmak için özellikle ölen cesur düşmanlarının kalplerini yemişlerdir (Açıkada ve Ergen, 1985).

XIX. yüzyılda ise at yarışlarında ergojenik ilaçların kullanımı öylesine yaygınlaşmıştı ki, 1910 yılında tükürük testleri yapılması kaçınılmaz hale gelmiştir. Günümüzde ise performansı geliştireceği varsayılarak kullanılan ergojenik yardımcılarının sonu gelmeyen bir dizi şeklinde çoğaldığı görülmektedir (Fox ve ark., 1989).

Genetik yetenek ve optimal antrenman yöntemleri ve uygun beslenme sportif başarı için anahtar rol oynamasına karşın çoğu beslenmeye bağlı bazı maddeler ve uygulamalar ergojenik yardım olarak isimlendirilir (Fox ve ark., 1989).

Gerçek ergojenik yardım, kuvveti, dayanıklılığı, sürati, gücü ve beceriyi sürekli arttıran yöntemler kümesi olarak tanımlanabilir. Bu nedenle ergojenik yardım olarak adlandırılan her şey vücudun dışından alınan ekstra gücü tanımlar (Güneş, 1998).

1.1.1. Ergojenik yardımcılarının kullanım amaçları

Uluslararası sportif yarışmalarda sporcular arasında performans, genetik, yetenek ve antrenman seviyesi çok benzerdir ve kazanmak ile kaybetmek arasında farklılıkta sıklıkla saliseler ve santimetreler ile ölçülmektedir. Bu yüzden sporcuların çoğu rakiplerinden daha yüksek bir yarışma üstünlüğü kazanabilmek için daima bir araç aramaktadırlar. Ergojenik yardımcılarının amacı performansı geliştirmek, iyileşmeyi hızlandırmak veya her ikisini birden kazandırmaktır. Etki mekanizmaları çok iyi bilinmemekle birlikte aşağıdaki etkileri elde edebilmek amacıyla kullanılırlar.

1. Kas kasılması için gerekli yakıt kaynağını geliştirmek
2. Kas kitlesini ve kas gücünü arttırmak
3. Dayanıklılığı geliştirmek
4. Egzersiz sırasında oluşan yorgunluğu geciktirmek

5. Antrenman ve karşılaşma sonrası toparlanmayı hızlandırmak

6. Egzersiz sırasında oluşan oksidanlar, laktik asit gibi maddelerin zararlı etkilerini önlemek (Astrand, 1986)

Bir sporcunun ergojenik yardımcıdan beklediği esas fayda, müsabakalardaki fiziksel ve ruhsal ihtiyaçları karşılamaktır. Bununla beraber performans başlığı ile tartışmak koşulu ile herhangi bir ilacın kullanımından sağlanacak fayda için ödenmesi gereken bedelde göz ardı edilmemelidir (Astrand, 1986).

Besinsel ergojenik maddeler, fizyolojik fonksiyonların artmasının sağlanması ve sportif performans açısından önemlidir. Amino asit dediğimiz protein temel yapı taşları da ergojenik destek olarak kullanılmaktadır. Proteinler sindirildikten sonra açığa çıkan aminoasitler, karaciğer, kan ve kaslarda çeşitli amino asit havuzlarında depolanmakta ve bu havuzlardaki amino asitler belli zamanlarda vücudun gereksinim duyduğu proteinleri oluşturmak üzere birleşmektedirler (Ersoy, 2002).

Belirli ergojenik özelliklere sahip pek çok önerilen besinsel etkiye sahip amino asit vardır. L-arginin (L-arg) bunlardan biridir. L-arg doğal olarak proteinlerin yapısında bulunan bir protein amino asidi olarak yarı esansiyel amino asit sınıfında yer alır. Bunun nedeni, fizyolojik ihtiyacı karşılamak için doğal döngüde vücut yeterli l-arg'ı sentezleyebilir. Ancak çocuklarda ve bazı genetik düzensizlik durumunda esansiyel amino asittir ve artan fizyolojik ihtiyacı karşılamak için diyetle yeterli miktarda alınmalıdır. Ayrıca glikojenik bir amino asit olup glikoza ve glikojene çevrilerek enerji üretiminde yer alabilir (Appleton, 2002).

L-Arg birçok fizyolojik fonksiyonun yanında potansiyel ergojenik özelliklere de sahiptir. Atletler l-arg'ı 3 ana sebepten dolayı alırlar;

1) Büyüme hormonunun salgılanmasını sağlar

2) Kreatin sentezinde yer alır

3) Nitrik Oksit (NO) dönüşerek damarların gevşemesini sağlar (Appleton, 2002).

L-arg vücutta NO'e çevrilerek, NO ise siklik guanozin mono fosfat (cGMP) yapımını artırır ve bu maddenin fizyolojik etkisiyle düz kas hücrelerinde gevşeme meydana getirir. Damarlardaki vazodilatasyon etki, kan akışının hızlanmasını ve oksijene ihtiyacı olan dokulara daha fazla oksijen taşınmasını sağlar (Çakmakçı, 1998).

1.2. Amaç

Spor, insanların iyi vakit geçirmek ve sağlıklı bir yaşam sürdürmek amacıyla yapılan bir uğraş olmakla beraber bazı insanların tam zamanını alacak şekilde meslekleştirerek yaptıkları ve bundan maddi kazanç elde ettikleri bir faaliyet olmuş ve optimum performans bir ihtiyaç haline gelmiştir. Bunun için birçok bilimsel çalışmalar yapılmıştır. Ancak ülkemizde spor alanına gereken ilgi çeşitli nedenlerden dolayı yapılmamaktadır.

Yukarıda belirtildiği gibi ülkemizde l-arg hakkında sportif performansla ilgili bir çalışma olmaması ve NO üretiminin sportif performans üzerine olan etkilerinin akut ve kronik safhada tam olarak bilinmemesi birçok alt problemleri de beraberinde getiren bir durum teşkil etmektedir.

L-arg elzem amino asit olmamasına rağmen hayati önem taşır ve vücutta birçok metabolik reaksiyonlarda yer almaktadır. L-arg protein, NO, üre, kreatin ve agmatinin haberci molekülüdür. Bu ürünlerden biri olan NO, guanilat siklaz aktivitesini etkileyerek damar dilatasyonunu gerçekleştirebilmektedir. Endotel kaynaklı NO, damar düz kaslarının gevşemesini sağlayarak kan akışı ve kan basıncının ayarlar. Damarlara giden kan miktarının artması dokulara giden oksijeni artırmaktadır.

Egzersiz esnasında, çalışan kasların dinlenme sırasında olduğundan yaklaşık 10 ile 20 kat daha fazla oksijene ve dolayısıyla kana ihtiyacı vardır. Bu durumda kaslara giden kan miktarında da artış olmalıdır. Dokulara giden bu O₂ vücuda alınan besin maddelerini (karbonhidrat ve yağlar) parçalayarak ATP üretimi için kullanıldığından, belirli bir zaman birimi içerisinde (örneğin bir dakika) ne kadar çok O₂ kullanılırsa, o kadar çok ATP üretilebilir. Bu da daha çok iş yapabilme veya yorgunluk oluşmadan uzun süre egzersize devam edebilme anlamına gelir.

Bu çalışmada amaç, 7 gün süre ile günde 6 g (2 gramlık 3 doz halinde) verilen l-arg yüklemesinin vazodilatasyon, aerobik performans, kan akışı, maksimal oksijen tüketimi, dinlenik kalp atım hızı, sistolik ve diastolik kan basınçları ve kan kolesterol, trigliserit ve üre değerlerine olan etkisini incelemek olmuştur.

1.3. Problem

Bu çalışmanın genel problem alanını “Tek doz l-arg yüklemesinin vazodilatasyona ve egzersiz performansına etkisini araştırmak” oluşturmaktadır.

1.4. Alt Problemler

1-) 7 gün süre ile 6 g (3 x 2 g) l-arg alımının:

- Kan akışını artırıcı etkisi var mıdır?
- Maksimal oksijen tüketimi arasındaki etkileşim nasıldır?
- Dinlenik kalp atım hızını etkiler mi?
- Sistolik ve diastolik kan basınçları nasıl değişir?
- Damarlarda vazodilatasyon etkisi ne kadardır?
- Kandaki biyokimyasal parametrelere (HDL, LDL, üre, trigliserit)

etkisi ne kadardır ?

2-) 7 gün süre ile 6 g (3 x 2 g) plasebo alımının:

- Kan akışını artırıcı etkisi var mıdır?
- Maksimal oksijen tüketimi arasındaki etkileşim nasıldır?
- Dinlenik kalp atım hızını etkiler mi?
- Sistolik ve diastolik kan basınçları nasıl değişir?
- Damarlarda vazodilatasyon etkisi ne kadardır?
- Kandaki biyokimyasal parametrelere (HDL, LDL, üre, trigliserit)

etkisi ne kadardır ?

3-) Maksimal oksijen tüketimleri açısından gruplar arası fark var mıdır?

4-) Damarlara yapılan vazodilatasyon etki açısından gruplar arası fark var mıdır?

5-) Kan akışı, maksimal oksijen tüketimi, dinlenik kalp atım hızı, sistolik ve diastolik kan basınçları, femoral arterde vazodilatasyon etkisi ve kandaki biyokimyasal parametreler (HDL, LDL, üre, trigliserit) açısından gruplar arası fark var mıdır?

1.5. Sınırlılıklar

1-) Çalışmaya Abant İzzet Baysal Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulunda okuyan ve üniversite futbol takımında oynayan veya futbol uzmanlık dersi alan erkek öğrenciler katılmıştır.

2-) L-arg kullanımı, 7 gün süre ile 6 gr (3 x 2 gr) şeklinde gerçekleşmiştir.

3-) Plasebo kullanımı, 7 gün süre ile 6 gr (3 x 2 gr) şeklinde gerçekleşmiştir.

4-) Çalışma, l-arg'in ve plasebo maddesi bağımsız değişkenleri ve vasodilatasyon etki, aerobik performans gelişimi, kan akışı, maksimal oksijen tüketimi, dinlenik kalp atım hızı, sistolik ve diastolik kan basınçları, kandaki biyokimyasal parametreler (kolesterol, üre, laktik asit, trigliserit) bağımlı değişkenleri şeklinde dizayn edilmiştir.

1.6. Sayıtlılar

1-) Çalışmaya katılan deneklerin gerekli açıklamalar doğrultusunda performansları en üst düzeye kadar zorladıkları varsayılmıştır.

2-) Deneklerin l-arg ve plaseboyu, verilen talimatlar doğrultusunda kullandıkları varsayılmıştır.

3-) Deneklerden nitrati düşürülmüş diyet uygulamaları ve ölçüm günleri öncesinde maksimal performans gerektirecek hareketler yapmamaları istenmiştir. Çalışma süresince deneklerin beslenme talimatlarına ve hayat şartlarına verilen talimatlar doğrultusunda uygun davrandıkları varsayılmıştır

4-) Tansiyon aleti (Oregon Scientific Model HF320) sistolik ve diastolik kan basıncını ve kalp atım hızını doğru ölçtüğü varsayılan bir alettir.

5-) Duplex spectral Doppler akış ölçer kan akış hızını ölçtüğü varsayılan bir alettir.

6-) Ultrasonografi GE-Logic 400 7,5 mHz cihazı femoral arterin damar çapını ölçtüğü varsayılan bir alettir.

7-) Queen College Step Test protokolü aerobik performansı ölçtüğü varsayılan bir testtir.

1.7. Araştırmanın Önemi

Spordaki başarılar, performansı mümkün olan en üst düzeyde kullanarak sağlanabilir. Aerobik performans gerektiren uzun mesafe koşuları fiziksel eforun en belirgin hale geldiği sporlardan biridir. Bu nedenle antrenörler ve sporcular rakiplerinden bir adım öne geçebilmek için değişik yöntemlerin arayışı içindedir. Spor alanında yapılan çalışmalar bilimsel antrenman tekniklerini belli bir yere getirmiştir. Bununla beraber performans artırıcı etkenlerden “ergojenik yardımcıları” olarak adlandırılan maddelerin araştırılması da hız kazanmıştır. Bir ergojenik yardımcı olarak varlığı yeni keşfedilen l-arg’nin kardiyovasküler yararlarının spor alanında da uygulanabilirliğini görmek için üzerinde çalışılmaktadır.

L-arg vücutta NO’ye çevrilir ve NO ise siklik guanozin mono fosfat (cGMP) yapımını artırarak ve bu maddenin fizyolojik etkisiyle düz kas hücresinde gevşeme meydana getirmektedir. Damarlardaki vazodilatasyon etki, kan akışının hızlanmasını ve oksijene ihtiyacı olan dokulara daha fazla oksijen taşınmasını sağlar. Egzersiz esnasında oksijen tüketimi ve ihtiyacının artması durumunda l-arg gibi ergojenik yardımcıları kullanılarak oksijen ihtiyacı karşılanıp daha geç tükenme meydana gelebilir ve daha uzun süre kaslar kasılabilir. Spor bilimcilerin ve antrenörlerin NO salınımını artıran l-arg adlı amino asidin dayanıklılık performansı ve metabolizması üzerine etkilerini daha iyi anlamaları ile performans üzerindeki sınırlılıkların azaltılması ve dayanıklılık performansı ile ilgili rekorların kırılmasına olanak sağlanabilir. Bu çalışma, ülkemiz literatüründe, bu konudaki boşluğun tamamlanmasını ve daha sonra yapılacak veya yapılması düşünülen çalışmalara yön verebilir.

1.8. Tanımlar

1.8.1. L-arg

Kavramsal tanım : R grubu alifatik ve bazik özellik taşıyan amino asitlerden biridir. Vücuda alındığında NO ve sitriline parçalanarak damarlarda vazodilatasyon etkisi gösteren bir maddedir (Merdol ve ark., 1999).

İşlevsel tanım : Deneklere 1 hafta boyunca yükleme yapılan ve 2 g'lık tabletler halinde hazırlanmış 6 g l-arginin-monohidroklörür

1.8.2. L-arg yüklemesi

Kavramsal tanım : Sporculara performanslarını artırmak ve kardiyovasküler rahatsızlıklarda damarları genişletmek amacı ile 3 gün ile 6 ay süre ile 3-30 g arasında l-arg verilmesi metodudur.

İşlevsel Tanım : Bu çalışmada l-arg yüklemesi günlük 6g, 2 g'lık 3 doz halinde gerçekleştirilen, vasodilatasyon etki, aerobik performans gelişimi, kan akışı, maksimal oksijen tüketimi, egzersiz esnasında kalp atım hızı, sistolik ve diastolik kan basınçları, egzersizde tükenme zamanı üzerine etkileri araştırılan yükleme metodudur.

1.8.3. Plasebo

Kavramsal tanım : Metabolik ve kontrollü çalışmalarda kullanılacak maddenin etkinliğini saptamak amacı ile denek yada hastalara ilaç diye verilen hiçbir aktivitesi olmayan madde veya preparatlardır (Merdol ve ark.,1999).

İşlevsel tanım : L-arg ile aynı şekilde ancak tabletlere galaktoz koyularak verilen, vasodilatasyon etki, aerobik performans gelişimi, kan akışı, maksimal oksijen tüketimi, egzersiz esnasında kalp atım hızı, sistolik ve diastolik kan basınçları, egzersizde tükenme zamanı, kandaki biyokimyasal parametrelere üzerine etkisi olmayan ancak bunun denekler tarafından bilinmediği sadece araştırmacının bildiği, psikolojik etkisinin olup olmadığının incelendiği, bağımsız değişken olarak verilen maddedir.

1.8.4. Maksimal oksijen tüketimi

Kavramsal Tanımı : Egzersiz esnasında bir dakikada kaslar tarafından kullanılan litre (L) veya mL.kg⁻¹.dk⁻¹ biriminde maksimal oksijen miktarıdır (Sönmez, 2002).

İşlevsel Tanım : Queens College Step Testi protokolünün maksimal oksijen tüketimi formülünden elde edilen değerler.

1.8.5. Kan akışı

Kavramsal Tanımı : Bir dakikada 100 g kastan geçen mL olarak ifade edilen kan miktarıdır (Sönmez, 2002).

İşlevsel Tanım : Duplex spectral Doppler akış ölçer ile femoral arterden cm/sn birimiyle ölçülen kan akış miktarı.

1.8.6. Sistolik ve diastolik kan basıncı

Kavramsal Tanımı : Sistol ile ortaya çıkan en büyük arteriyel basınç sistolik kan basıncıdır. Diastolik kan basıncı ise ventriküler diastol sırasında arterlerde ortaya çıkan en düşük arteriyel basınçtır (Sönmez, 2002).

İşlevsel Tanım; Dijital tansiyon aleti Oregon Scientific Model HF320 ile mmHg cinsinden ölçülen sistolik ve diastolik kan basınçları.

1.8.7. Kalp atım hızı

Kavramsal Tanımı : Egzersiz sırasında artan enerji ihtiyacını karşılamak için vücudun ne kadar çalışması gerektiğinin bir göstergesidir. Dinlenme sırasında kalp atımı sağlıklı kişilerde normal olarak 60-80 atım/dakikadır (Sönmez, 2002).

İşlevsel Tanım : Dijital tansiyon aleti Oregon Scientific Model HF320 ile atım/dakika cinsinden ölçülen değer.

1.8.8. Vazodilatasyon

Kavramsal Tanımı; Kasların egzersiz sırasında daha çok oksijene ihtiyacı olması daha fazla kanın kaslara doğru akmasına neden olur Aktif kaslardaki arteriollerde refleks olarak ve kan kimyasındaki değişikliklerin (pH, CO₂ gibi) metabolik olarak meydana getirdiği genişlemeye vazodilatasyon (genişleme) denir (Sönmez, 2002).

İşlevsel Tanım; Ultrasonografi GE-Logic 400 7,5 mHz cihazı ile femoral arterden l-arg yüklemesi öncesi ve sonrasındaki çap değişiklikleriyle belirlenen genişleme oranı.

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

2.1. Enerji Sistemleri

Günlük yaşantımızın her anında tüm aktivitelerimiz enerji gerektirir. Enerji, temel olarak yiyeceklerin vücutta oksijen ile yakılması ile gerçekleşir. Karbonhidrat, yağ ve proteinlerin yapısında bulunan kimyasal enerji, bu besin maddelerinin enzimatik kimyasal reaksiyonlarla parçalanması sonucu serbest bırakılır. Açığa çıkan bu serbest enerjiye adenozin trifosfat (ATP) adı verilir. ATP de, hücrelerin büyümesi, kasların kasılması, sinir uyarısı ve salgılama gibi gerekli fizyolojik işler için kullanılır (Sönmez, 2002).

ATP sentezini sağlayan metabolik yollar üç kategoride incelenebilir;

1) ATP-CP veya fosfojen sistemi

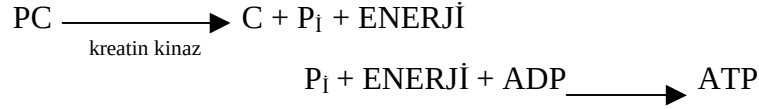
2) Laktik Asit veya Anaerobik Glikoliz Sistemi

3) Oksijen Sistemi (Foss ve Kateyian, 1998; Powers ve Howley, 1990; Sönmez, 2002; Wilmore ve Costil, 1999).

2.1.1. ATP-PC veya fosfojen sistemi

Fosfo-kreatin (PC), ATP gibi kas hücrelerinde depolanır. ATP ve PC'nin her ikisinde de fosfat grubu olmasından dolayı yüksek enerji fosfojenleri olarak bahsedilir. Bu sebepten dolayı “fosfojen Sistemi” olarak adlandırılır (Foss ve Kateyian, 1998).

ATP ve PC'den fosfat grubu ayrıldığında büyük miktarda enerji açığa çıkar. Bu yıkım reaksiyonunun son ürünleri kreatin (C) ve inorganik fosfattır. Bu reaksiyon kreatin kinaz enzimi ile katalizlenir. Açığa çıkan enerji ve inorganik fosfat ADP ile birleşerek ATP' yi oluşturur.



Şekil 2.1. Fosfojen sistemi (Foss ve Kateyian, 1998)

ATP-PC sisteminden elde edilen enerji, egzersiz başlangıcında ve 10-30 saniye gibi kısa süreli ve yüksek şiddette egzersizlerde kullanılır (Powers ve Howley, 1990).

2.1.2. Laktik asit veya anaerobik glikoliz sistemi

Anaerobik glikoliz, glikozun oksijen yokluğunda laktik aside dönüşmesidir. Glikoz, çeşitli kimyasal reaksiyonlarla pirüvik asit denilen ara bir maddeye dönüşür ve oksijen yokluğunda bu madde laktik aside çevrilir. Bu nedenle Laktik Asit Sistemi denir (Sönmez, 2002).

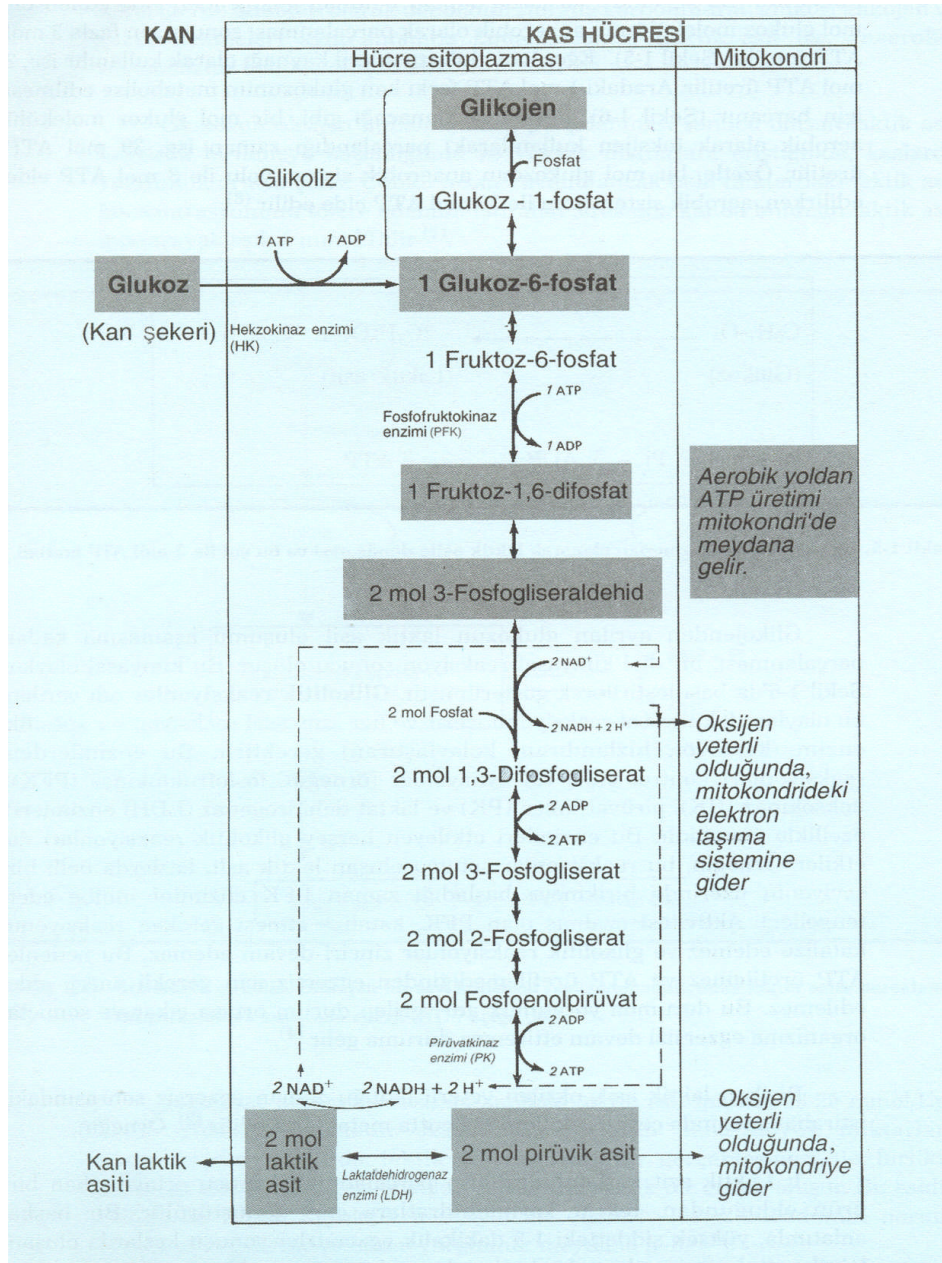
Anaerobik glikoliz sistemi fosfojen sisteminden farklı olarak, 12 farklı basamak içeren bir seri kimyasal reaksiyonlar dizisinden oluşur. Bu reaksiyonlar 1930 yıllarında iki alman bilim adamı Gustav Embden ve Otto Meyerhof tarafından bulunmuştur. Bu nedenle anaerobik glikolize Embden-Meyerhof döngüsü de denilmektedir (Fox ve ark., 1989).

Glikozun oksijensiz ortamda parçalanması sonucu oluşan laktik asit kaslarda birikmeye başladığında ve belli bir seviyenin üzerine çıktığında yorgunluk ortaya çıkar. Çünkü insan vücudu ancak belli miktardaki laktik asit konsantrasyonunu tolere edebilir. İstirahat sırasında kanda bulunan laktik asit miktarı yaklaşık 1 mmol/L dir. Laktik asit sistemi, bütün sporcular için diğer anaerobik enerji sistemi olan ATP-PC sistemi gibi oldukça önem taşır. Bu sistem ATP-PC sistemi gibi çok acil durumlarda devreye girer ve çok hızlı bir şekilde ATP elde edilmesini sağlar. Özellikle 1-3 dakika süren yüksek şiddetteki egzersizler sırasında gerekli olan enerji laktik asit sistemi sayesinde elde edilir (Sönmez, 2002).

Glikojenin glikolitik yoldan anaerobik olarak parçalanması 2-3 dk. süren yarı mukavemet koşullarında enerji kaynağı olarak rol oynamakla beraber, 2-3 dk. yı geçen eforlarda oksidatif prosesler ön plana geçmeye başlar. Kasta birikmeye başlayan laktik asit, kas ve kanda yüksek yoğunluğa ulaşırsa yorgunluğa yol açar.

Asit ortam PH seviyesini düşürür bunun sonucu olarak mitokondrilerdeki bazı enzim aktivitelerini engelleyerek karbonhidratların yıkım hızını azaltabilir. Ayrıca laktik asit birikimi ATP meydana gelişini de azaltan bir faktör olmaktadır (Fox ve ark., 1989).

Laktik asit sisteminde, laktik asit oluşumu erken yorgunluğa neden olduğu olur. Diğer bir dezavantajı glikozdan elde edilen 1 mol glikoz molekülünden 3 mol ATP üretilir (Sönmez, 2002).



Şekil 2.2. Anaerobik Glikoliz (Sönmez, 2002).

2.1.3. Aerobik sistem

Aerobik sistem temel besin maddeleri olan karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerin oksijen ile tamamen yanarak (parçalanarak) CO_2 ve H_2O ya dönüştükleri sistemdir. Bu sistem sonucunda çok daha fazla enerji (ATP) elde edilir. Aerobik sistemde, oksijenin kaslara, hatta kas içindeki mitokondri adı verilen özel organelle ulaştırılmış olması gerekir (Sönmez, 2002).

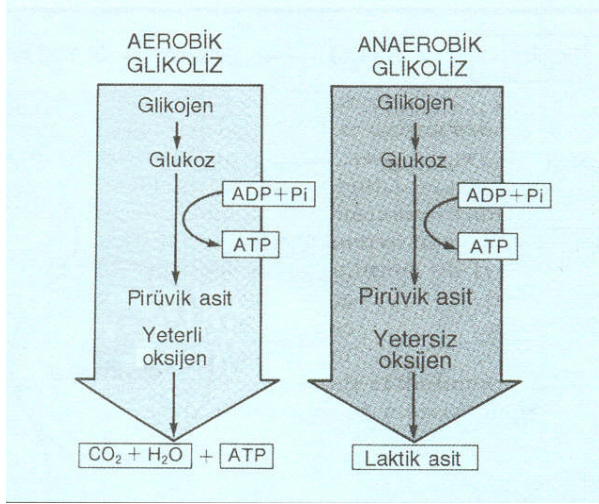
Kan tarafından taşınan oksijen, kapiler damarlarda hücreler arası sıvıya geçer ve buradan da hücrenin içerisine girer. Hücre içinde sitoplazmada bulunan miyoglobine bağlanarak, mitokondrilerin içine taşınır. Yağ, karbonhidratlar ve gerekirse de proteinler, mitokondride oksijenin kullanıldığı bir seri kimyasal reaksiyonlarla parçalanarak CO_2 ve H_2O ya dönüştürülürler ve bu arada da ATP üretilir. Aerobik sistemde 1 mol glikozdan 38 ATP üretilirken, 1 mol palmitik asitten 129 ATP üretilir (Günay, 1999; Sönmez, 2002).

Aerobik sistemde, diğer enerji sistemlerine oranla daha fazla sayıda kimyasal reaksiyon içermektedir. Bu reaksiyonlar aerobik glikoliz (glikozun oksijenli ortama giriş için parçalanması), beta-oksidasyon (yağ asitlerinin oksijenli ortama giriş için parçalanması), krebs çemberi ve elektron transport sistemi şeklinde sıralanabilir. ((Foss ve Kateyian, 1998; Powers ve Howley, 1990; Sönmez, 2002; Wilmore ve Costil, 1999).

2.1.3.1. Aerobik glikoliz

Glikojenin CO_2 ve H_2O 'ya aerobik yıkımını içeren reaksiyonlar serisinin birincisi aerobik glikolizdir. Anaerobik glikozdan farkı, oksijen varlığında laktik asit birikmez ve glikoz, pirüvata kadar parçalanır. Bu aşamadan sonra asetil koenzim-A ya dönüştür (Fox ve ark., 1989)

Glikoz kan yoluyla kaslara gelir. Kas içerisinde enerji üretimi için kullanılır veya glikojen olarak depolanır. Enerji üretimi gerektiği zaman tekrar devreye girer. Glikoliz, glikozun veya glikojenin parçalanması olayıdır. Aerobik glikoliz, glikozun veya glikojenin oksijen varlığıyla parçalanarak pürivik aside dönüşmesidir. Oksijen metabolik reaksiyonlar sırasında "hidrojen alıcı" olarak görev yapar ve pürivik asidin laktik aside dönüşmesini engeller (Sönmez, 2002).

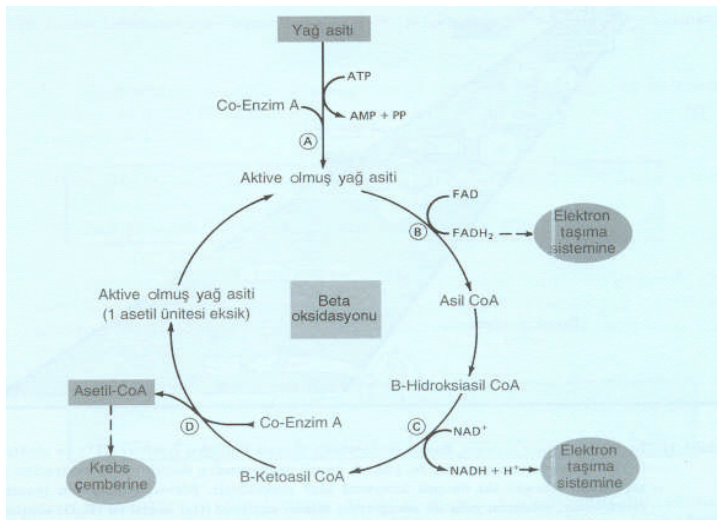


Şekil 2.3. Aerobik Glikoliz (Sönmez, 2002).

2.1.3.2. Beta oksidasyon

Vücuttaki yağ moleküllerinin parçalanma olaylarının ilk kısmıdır. Yağların vücuttaki depolanmış hali trigliserit şeklindedir. Bir mol trigliserit, 1 mol gliserol ve 3 mol yağ asidinden oluşur.

Trigliseritin parçalanması sonucu oluşan 1 mol gliserol glikoza dönüşebilir ve glikolitik reaksiyonlara girer. Yağ asitlerinin krebs çemberine girmesi için asetil koenzim-A'ya dönüşmesi gerekir. Bu dönüşüm olaylarını içeren kimyasal reaksiyonlar dizisine beta oksidasyon adı verilir (Sönmez, 2002).

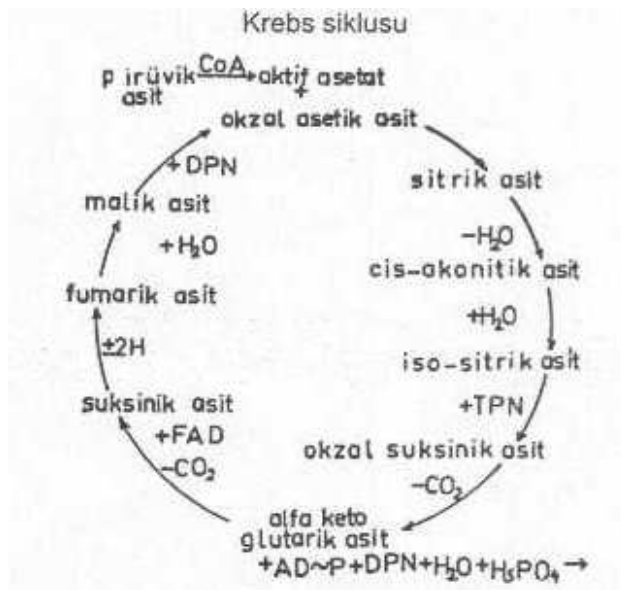


Şekil 2.4. Beta Oksidasyon (Sönmez, 2002).

2.1.3.3. Krebs çemberi

Aerobik glikoliz boyunca oluşan pirüvik asit mitokondriye geçer ve orada Sir Hans Krebs tarafından bulunan Krebs Çemberi denilen bir seri reaksiyonlara girer. Bu çember üç karbonlu bileşiklerin yer almasından dolayı trikarboksilik asit döngüsü ve ilk ürünün sitrik asit olmasından dolayı sitrik asit döngüsü olarak da bilinir. Krebs çemberinde 3 ana olay gerçekleşir: 1) karbondioksit üretilir 2) oksidasyon oluşur 3) ATP üretilir (Fox ve ark., 1989).

Krebs çemberi sırasında iki önemli kimyasal değişiklik oluşur. Bunlardan birisi CO₂ oluşumu, diğeri ise elektronların uzaklaştırılmasıdır. CO₂ kana difüze olur ve akciğerlere taşınır, buradan da dışarı atılır Krebs çemberi sırasında açığa çıkan elektronlar nikotin adenin dinükleotit (NAD) ve flavin adenin dinükleotit (FAD) adı verilen moleküller tarafından elektron taşıma sistemine iletilirler. ETS de hidrojen iyonlarının O₂ ile birleşmesiyle su meydana gelir ve bu sırada ATP üretimi gerçekleşir (Fox ve ark., 1989; Sönmez, 2002).

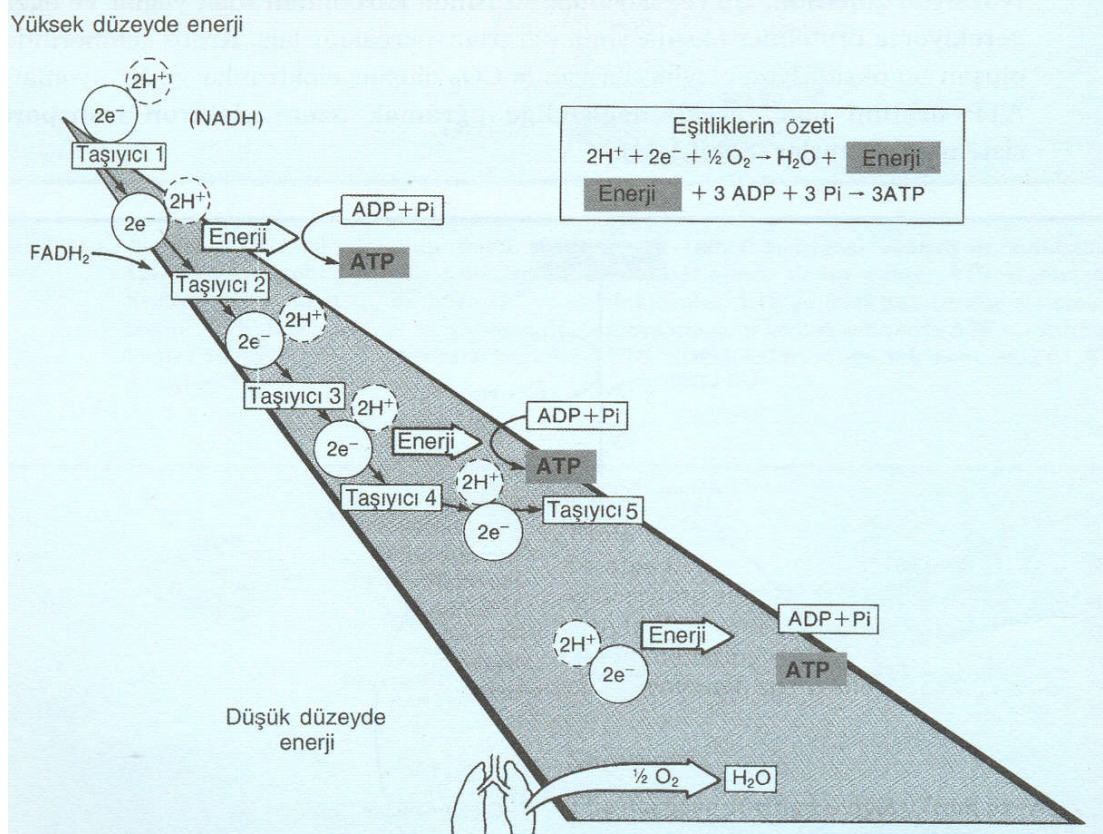


Şekil 2.5. Krebs Çemberi (Arda, 2000)

2.1.3.4. Elektron taşıma sistemi

Besin maddelerinin enerji üretimi için parçalanmaları sırasındaki son aşamadır ve oksijenin kullanıldığı kimyasal reaksiyonlardan oluşur. Krebs çemberi

gibi mitokondri içinde gerçekleşir. Krebs çemberinden ve daha önceki reaksiyonlardan (glikoliz ve beta oksidasyon) taşınan H^+ iyonu ve elektronlar, bir seri enzimatik reaksiyonlar sonucu moleküler oksijene transfer edilir ve H_2O meydana gelir. Bu esnada ATP üretimi gerçekleşir (Sönmez, 2002).



Şekil 2.6. Elektron Taşıma Sistemi (Sönmez, 2002).

2.1.4. Enerji Sisteminin Özellikleri

Fiziksel aktivitelerin yapılabilmesi enerjinin sürekliliğine bağlıdır. Enerjinin sürekliliği ise, ATP' nin nasıl elde edildiğine ve yapılan egzersizin tipine bağlıdır.

Egzersizin şiddeti düşmeye başladıkça süresi artar ve kullanılan başlıca enerji sistemi ATP-PC sisteminden laktik asit sistemine ve daha sonra da aerobik sisteme doğru değişmeye başlar, belirli bir egzersiz için gerekli ATP üretiminde bir sistem diğer bir sistemden daha fazla çalışır. Bu durum sportif performans açısından önemlidir (Sönmez, 2002).

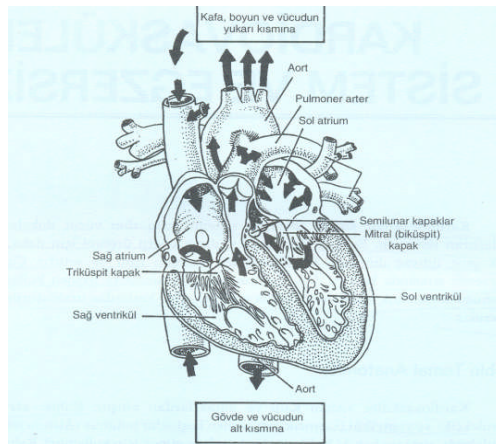
2.2.Kardiyovasküler Sistem ve Egzersiz

Kalp İçi oyuk bir kas yapıya sahiptir, çizgili kas özelliğindeki bu kas yapı miyokard olarak adlandırılır. İki akciğerin arasında, hemen hemen göğüs boşluğunun ortasında yer alır. Bir armut şeklinde, tepesi aşağıda tabanı yukarıda, yaklaşık 13 cm boyunda 8 cm genişliğindedir. Yetişkin insanda ortalama ağırlığı 250-300 gram kadardır.

Kalp birbiriyle kan alışverişi olmayan iki bölmeye ayrılır; sağ kalp, sol kalp. Sağ ve sol kalp bir üst bir alt olmak üzere ikişer boşluğa ayrılır. Üst boşluklar “atrium-kulakçık” alt boşluklar “ventrikül-karıncık” olarak adlandırılırlar. Kulakçık ve karıncıklar kalp kapakları ile birbirlerinden ayrılır. Sağ atriyumla alt ve üst ana toplar damarlar, sol atriyumla 4 akciğer veni açılır.

Kalp işlevini kasılma "sistol" gevşeme "diastol" dönemleri ile gerçekleştirir. Atriyumlar ve ventriküller aynı anda kasılır ve gevşerler. Ventriküller, atriyumlardan 1/10 saniye sonra kasılırlar, bu sürede ventriküller atriyumlardan gelen kan ile dolar. Bu olay sürekli olarak tekrarlanır (Powers ve Howley, 1990).

Kardiyovasküler sistem kan, kalp kası ve kan damarlarından oluşmuştur. Kalp merkezde yer alırken, kalpten çıkan damarlar tekrar kalbe dönerek kanın taşınmasını sağlarlar. Bu sistemde kanın damarlar içerisinde belli bir basınç altında dolaşımını sağlayarak hücrelerin iç ortamdan madde alışverişini, beslenmesini, onarımını, sıcaklığın vücuda dağılımını ve hormonlarla birlikte çeşitli maddelerin ve oksijenin taşınması sağlanmaktadır (Günay, 1999).



Şekil 2.7. Kalbin şekli (Sönmez, 2002).

Kanın kalp içinde hareketi atriadan ventriküllere doğrudur ve kan ventriküllerden arterlere pompalanır. Kanın geri hareketini önlemek için ventriküllerle atria arası kapakçıklar bulunmaktadır (Sönmez, 2002).

2.2.1. Kardiyak debi

Kardiyak debi, dolaşım sisteminin fiziksel aktivitenin gerektirdiği fonksiyonel ihtiyaçları karşılayabilme kapasitesinin bir göstergesidir. Kalpten bir dakikada pompalanan kan miktarıdır. Kardiyak Debi, kalp atım hızı ve kalp atım volümünün bir ürünüdür (Sönmez, 2002).

Normal koşullarda, istirahat halinde kalbin dakikada perifere gönderdiği kan 5-6 litredir (kardiyak output). Egzersize başlandığı zaman, kalbin dakika volümü ihtiyaca cevap verecek şekilde artar ve dokulara dağılım, çalışan dokulara daha fazla, çalışmayan dokulara daha az olmak üzere orantılı olarak değişir. Yani, kalbin tüm organizmaya bir dakikada gönderdiği total kan miktarı ve bunun dokulara dağılımı dokuların ihtiyaçlarına göre fizyolojik bir uyum gösterir. İstirahatte iskelet kaslarına giden kan, kalbin dakika volümünün % 15-20 sini oluşturduğu halde, egzersizde bu oran % 85-90 civarına kadar yükselir. Karın içi organlara giden kan miktarında azalma olur, fakat beyine giden kan miktarı değişmez. Antrenmansız kişilerde uyum, kalp atım hızının artışı ile, antrenmanlı kişilerde ise debinin artması ile gerçekleşir (Karatosun, 2005).

2.2.2. Kalp atım hızı

Normal kalp atım hızı, egzersiz sırasında artan enerji ihtiyacını karşılamak için vücudun ne kadar çalışması gerektiğinin bir göstergesidir. Dinlenme durumunda ortalama kalp hızı 60 - 80 atım/dakikadır (Sönmez, 2002).

Çok iyi kondisyonlu dayanıklılık antrenmanı yapan atletlerin dinlenik kalp atım hızları 28-40 atım/dk değerine kadar düşebilmektedir. Ayrıca dinlenik kalp atım hızı sıcaklık ve yükseklik gibi birçok çevresel faktörlerden etkilenir.

Kardiyovaküler sistemin egzersize yanıtı olarak kalpte kas kasılmaları gerçekleşir. İzometrik kas kasılmasının başlamasıyla kalp atım hızı artar. Bu artışın muhtemel nedeni medulla oblongataya etki yapan psişik uyarılardır. Artmış kardiyak

sempatik sinir deşarjının da bir kısım rolünün bulunmasına karşın, kalp atım hızındaki bu artış büyük ölçüde azalmış vagal tonüse bağlıdır. İzometrik bir kasılmasının başlamasını izleyen birkaç saniye içinde sistolik ve diastolik kan basınçları kesin şekilde yükselir. Atım hacmi nispeten daha az değişir ve sürekli kasılmakta olan kaslara giden kan akışı bunların kan damarları üzerine bası yapılıyor olmasından ötürü azalır (Doğan A., 1994; Wilmore ve Costil, 1999).

Egzersizin şiddeti arttıkça kalp atımları artar. Bir süre sonra kalp atımları artışında bir yavaşlama olur ve belli bir seviyede kalır. Ulaşılan en yüksek kalp atım sayısına maksimum kalp atım hızı adı verilir. Maksimum kalp atım hızı yıldan yıla değişiklik gösterdiğinden 200-yaş şeklinde tahmini olarak hesaplanır (Wilmore ve Costil, 1999).

2.2.3. Kardiyak siklus

Kardiyak siklus, kalbin kasılıp gevşemesi ve bu esnada kalpte meydana gelen elektriksel ve mekanik değişikliklerdir. Kalbin kasılma fazına sistol, gevşeme periyoduna ise diastol denir (Powers ve Howley, 1990; Sönmez, 2002)

Atrianın sistolu esnasında ventriküllerde diastol, atriada diastol esnasında ventriküllerde sistol oluşur. Atrianın kasılmasından yaklaşık 0.1 saniye sonra ventriküller kasılır (Powers ve Howley, 1990).

2.2.4. Kan basınçları

Kanı dolaşım sisteminde hareket ettiren güce kan basıncı denir ve kan her zaman yüksek basınçtan alçak basınca doğru akar. Kan basıncındaki değişiklikler, kardiyak debi, damar genişliği ve kan volümündeki değişiklikleri göre oluşur.

Damarlar kasıldığında damar genişliği azalır ve kan akışına daha fazla direnç oluşur ve vazodilatasyon durumunda ise tam tersi durum söz konusudur. Kan volümünün artmasıyla kan basıncı artar, kan volümünün azalmasıyla kan basıncı azalır (Powers ve Howley, 1990)

Ventriküler sistol sırasında, kan basıncı maksimuma ulaşır ve buna sistolik kan basıncı denir. Kan, ventriküler diastol sırasında toplardamarlardan kalbe doğru boşaldığı zaman ise, arterlerdeki basınç minimuma düşer ve bu da diastolik kan

basıncı olarak tanımlanır. Dinlenme durumunda normal kan basınçları ortalama 120mmHg-80mmHg' dır.(Powers ve Howley, 1990).

2.2.5. Kan akışı

Dinlenme esnasında, iskelet kasında kas kan akımı düşüktür (3-6 ml/100 g/dak). Kas maksimum geriliminin %10'undan daha fazla kasılır ise içinde yer alan damarları baskılar. Kas maksimum geriliminden %70 fazla gerilirse kan akımı tamamen durur. Bununla beraber kasılmalar arasında kan akımı o kadar büyük miktarda akar ki ritmik olarak kasılan bir kasta birim zaman içinde kan akımı 30 kat kadar yükselir. Bazen kan akımı egzersiz başlarken ve hatta egzersiz başlamadan önce artar, ilk artış muhtemelen sinirsel bir yanıttır. Sempatik vazodilatör sistemdeki uyarılar olaya katılıyor olabilir (Karatosun, 2005).

Egzersiz yapan kaslarda yüksek kan akımını sürdüren yerel mekanizmalar arasında, doku PO_2 sinde (kısmi oksijen basıncı) bir düşme, doku PCO_2 (kısmi karbondioksit basıncı)' sinde bir artış, K^+ ve diğer vazodilatör metabolitlerin birimi bulunmaktadır (Karatosun, 2005).

Kasların egzersiz sırasında daha çok oksijene ihtiyacı olması daha fazla kanın kaslara doğru akmasına neden olur. Bu yeni kan dağılım ise şu şekilde oluşur. Egzersiz sırasında aktif olmayan iç organlar ve derideki arteriollerde (çok küçük arterler) refleks vazokonstriksiyon (daralma) olur. Aktif kaslardaki arteriollerde ise, refleks olarak ve kan kimyasındaki değişikliklerin (pH, CO_2 gibi) metabolik olarak meydana getirdiği vazodilatasyon (genişleme) oluşur. Böylece vazokonstriksiyonla iç organlara ve deriye giden kan miktarı azalırken, vazodilatasyonla aktif kaslara giden kan miktarında artış olur (Sönmez, 2002).

2.3. Maksimal Oksijen Tüketimi

Maksimal Oksijen Tüketimi ($MaxVO_2$), kişinin bir dakikada kullandığı maksimum O_2 miktarıdır. Kullanılan bu O_2 vücuda alınan besin maddelerini (karbonhidrat ve yağlar) parçalayarak ATP üretimi için kullanıldığından, belirli bir zaman birimi içerisinde (örneğin bir dakika) ne kadar çok O_2 kullanılırsa, o kadar

çok ATP üretilebilir. Bu da daha çok iş yapabilme veya yorgunluk oluşmadan uzun süre egzersize devam edebilme anlamına gelir (Sönmez, 2002).

İstirahat halindeki vücut genelde yaklaşık olarak dakikada 0,2–0,3 litre O₂ kullanır. Bu miktar maksimal bir egzersiz sırasında dakikada 3-6 litreye kadar çıkabilir. Maksimal egzersiz sırasındaki bu artış genetik, yaş, cinsiyet ve antrenman düzeyi ile yakından ilişkilidir. Daha öncede tanımlandığı maksimal VO₂, insan vücudunun 1 dakikada harcayabildiği en yüksek O₂ miktarıdır. Bu aerobik kapasite olarak bilinir. Bu kapasite kalp, dolaşım solunum sistemi kapasitesi (kardiyovasküler ve kardiorespiratuar) ve kasların metabolik kapasitesi ile sınırlıdır. Ayrıca bu kapasite %80 oranında genetik olarak belirlenen bir özelliktir (Sönmez, 2002).

Üst düzey bir max.VO₂; yüksek şiddet ve uzun süreli egzersizleri desteklemeye, yoğun bir egzersizden sonra çabuk toparlanmaya, aşırı yorgunluk göstermeksizin daha aktif olmaya, önemli antrenman yüklerini desteklemeye, uzun süreli yarışmalarda daha başarılı olmaya olanak sağlar (Karatosun, 2005).

Max.VO₂, büyüme ile kızlarda 14-15 yaşa kadar, erkeklerde 18-20 yaşa kadar artış gösterir. Büyümeye bağlı olan bu artış, özellikle düzenli, yoğun ve uzun süreli çalışmalar ile önemli derecede geliştirilebilir. Max.VO₂, ortalama olarak erkek çocuklarda kızlara oranla daha yüksektir, yetişkin yaştan itibaren yaş ile azalır. Sedanterlerde (Durağan yaşayanlarda) bu azalış hızlı olur (Karatosun, 2005).

2.4. L-arg

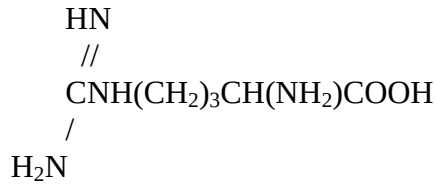
L-arg (2 amino-5 guanidino valerik asit) doğal olarak proteinlerin yapısında bulunan bir amino asittir ve yarı esansiyel bir amino asit sınıfında yer almaktadır. Bunun nedeni, bebekler ve bazı genetik bozuklukların veya hastalıkların olduğu durumda vücutta l-arg sentezlenemez ve dışarıdan alınması gerekir. Bu durumda elzem amino asittir. Yetişkinler vücutlarında l-arg'i üretebilirler. L-arg baskın olarak böbrekler tarafından üretilir çok az bir kısmı karaciğerde üretilir. Yetişkinlerde endojen l-arg karaciğerde glutamin metabolizmasının bir son ürünü olan sitrülün molekülünden türer. Sitrülün serbest bırakıldıktan sonra böbrekler tarafından alınarak l-arg çevrilir. (Appleton, 2002).

Varlığı 1886 yıllarından itibaren acı bakla tohumlarından izole edilen bir molekül olarak bilinmekteydi. Ancak, bir memeli proteini olarak 1895 yılında Hedin

tarafından keşfedildi. Memelilerde l-arg sentezi pirolin-5-karboksilat sentetaz ve prolin oksidaz enzimleri vasıtasıyla bir çok metabolik dönüşüm basamaklarıyla glutaminden elde edilir (Böger ve Bode-Böger, 2001).

Normal diyetle 3,5-5 g günlük alımı yeterlidir. Çoğunlukla bitki ve hayvan proteinlerinde yer alır. Sebze suları ve fermente ürünlerde az miktarda serbest l-arg bulunur. Soya proteini ve diğer bitki proteinleri, hayvansal proteinlere oranla l-arg'ce zengindir (Böger ve Bode-Böger, 2001).

L-arg basit amino asittir ve formülü $C_6H_{14}N_4O_2$ şeklindedir ve molekül ağırlığı 174.20 g dır. L-arg'in stero-izomeri olan d-arg aynı biyolojik aktiviteye sahip değildir. L-arg, 2-amino-5-guanidino valerik asit olarak bilinir ve yapısal formülü aşağıdadır (Böger ve Bode-Böger, 2001).



Şekil 2.8. L-arg yapısı (Appleton, 2002)

L-arg kardiyovasküler etkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Hayvan deneylerinde l-arg'in yararlı etkileri ispatlandıktan sonra insanlarda kardiyovasküler açıdan hiper-kolesterolemik kişilerde çalışmalar yapılmıştır. Hiper-kolesterolemik kişilere sistemik infüzyonu ile kolda endotel kaynaklı gevşeme yanıtı alınmıştır. Bu bulgulardan sonra büyük koroner arterde aterosklerotik lezyonlarda anjiyografik yöntemle incelemeler yapılmış ve bu amino asidin anti-aterosklerotik etki gösterdiği belirtilmiştir (Böger ve Bode-Böger, 2001).

L-arg'in hemodinamiği üzerine çeşitli araştırmalar yapılmıştır. İntravenöz yolla 30 g l-arg verilmesi ile arteriyel kan akış hızında (femoral arterde) % 44 artış gözlenmiştir. Aynı miktarda verilen başka bir çalışmada yine %43 artış gözlenmiş ve kandaki l-arg konsantrasyonunda ortalama $3,8 \pm 0,4$ mM artışı olduğu belirtilmiştir (Böger ve Bode-Böger, 2001).

6 g l-arg'in intravenöz yolla verilmesi ile, plazma konsantrasyonunda $8,22 \pm 59$ μM ve oral yolla verilmesi ile 310 ± 152 μM değere yükselme olmuştur. Yine 6g

l-arg yüklenmesi ile damar tıkanıklığından dolayı göğüs ağrısı çeken hastalarda egzersiz performansının arttığı ve ağrıların azaldığı belirtilmiştir (Böger ve Bode-Böger, 2001).

L-arg'in 30 g'ın altında alındığı takdirde vücut bunu tolere edebilmektedir. Vücudun tolere edebildiği dozdan fazla alınması durumunda ise çözeltinin yüksek geçirgenliği nedeniyle sinirlilik ve damarlarda yangı (flebite) yapmaktadır. Bir çalışmada 9 g l-arg'in ağızda uçuk şeklinde yan etki gösterdiği belirtilmiştir (Böger ve Bode-Böger, 2001).

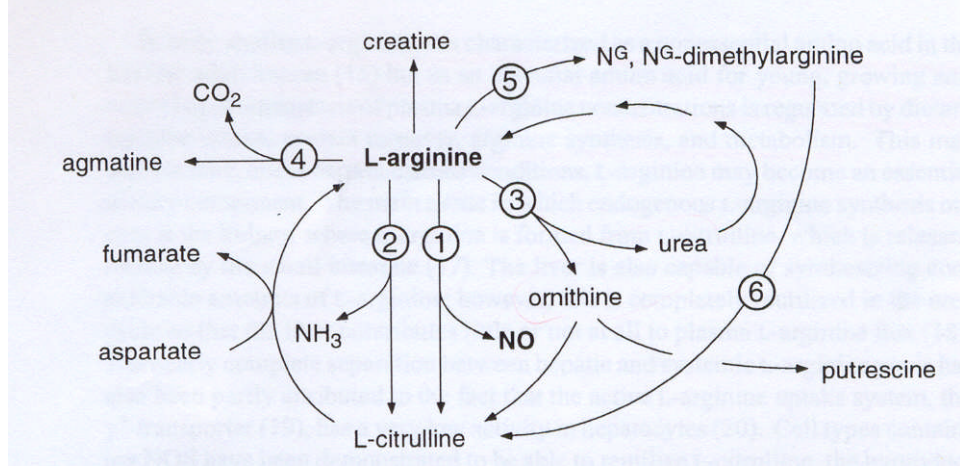
L-arg'in % 10'luk çözeltisi her zaman uygulanabilir değildir. Çünkü yüksek doz aşırı sıvı yüklenmesine böylece lokal doku yaralanmalarına ve nekrosise neden olabilir. Ayrıca vazodilatör etkisi, hipertansiyonu olan kişiler için damarda kan basıncını düşürücü etkisinden dolayı sınırlıdır. L-arg kuruyemişe alerjisi olan kişilerde ise alerjik reaksiyon gösterebilir (Böger ve Bode-Böger, 2001).

L-arginin-hidroklorit çözeltisinin klorit miktarının yüksek olması nedeniyle elektrolit dengesi açısından zararlıdır. L-arginin-hidroklorit çözeltisinin pH değeri 5–6,5 civarındadır ve kan pH'ını (arteriyel 7,4) düşürerek metabolik asidosise neden olabilir. Yine l-arg ornitin ve üreye çevrilirken kandaki nitrojen miktarının artması ile renal fonksiyon bozukluklarına neden olabilir (Böger ve Bode-Böger, 2001).

Klinik farmokokinetiğine bakıldığında, intravenöz yolla l-arg verilmesi ile kanda en yüksek seviyesine 20–30 dakika içinde ulaşır. En yüksek plazma değerleri 6 g l-arg ile 0,8 mM' den 4,8 mM'a, 14 g l-arg ile 6,2–6,5 mM'e ve 30 g l-arg ile 8,0 mM 'e yükseldiği belirtilmiştir. Oral yolla 6 g l-arg uygulanması ile 90 dk sonra kanda en yüksek değere ulaşmaktadır (Böger ve Bode-Böger, 2001).

L-arg elzem amino asit olmamasına rağmen hayati önem taşır. Protein sentezinde bulunması ve glikojenik bir amino asit olarak enerji üretimine katılması dışında vücutta birçok metabolik reaksiyonlarda yer alır. L-arg protein, NO, üre, kreatin ve agmatinin haberci molekülüdür. L-argin'in yaklaşık yarısı arginaz enzimi ile l-ornitine çevrilir. Dönüşmeyen kısım diğer moleküllere dört farklı enzim vasıtasıyla çevrilir. Nitrik oksit sentaz enzimi NO oluşumunu, arginino glisin amidino transferaz enzimi kreatin oluşumu, arginin-dekarboksilaz agmatin oluşumunu ve arginil-tRNA sentetaz ise protein sentezinde yer alan arginil-tRNA oluşumunu katalizler. Aynı zamanda bir glikojenik amino asit olup gerektiği

durumlarda glikoza çevrilerek enerji üretiminde kullanılabilir (Campbell ve ark., 2004).



Şekil 2.9. L-arg'in metabolik yolları (Böger ve Bode-Böger, 2001).

L-arg'in klinik uygulamalarında HIV (insan bağışıklık yetersizliği virüsü) ve AIDS'e (edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu) gibi rahatsızlıklarda, arg, glutamin ve hidroksi metil bütarat (HMB) karışımının yağsız vücut kütlesi kaybını önleyerek yardımcı olabileceği belirtilmiştir.(Appleton, 2002).

Yine kardiyovasküler göğüs ağrısı, damar tıkanıklığı, damar sertliği, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, pre-eklampsiya gibi rahatsızlıklarda vazodilatör özelliğiyle iyileştirici etkisi gözlenmiştir. Ayrıca, yanıklarda, kritik travmalarda, kanserlerde, diyabet ve insülin dayanıklılığı gibi durumlarda yararları görülmüştür. Buna ilaveten mide-bağırsak sistemde gastrit, ülser, reflü, üreme sisteminde fertilitite, sistisit gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılabilmektedir (Appleton, 2002).

Fizyolojik fonksiyonlarına ek olarak arg potansiyel ergojenik yardımcı özelliği taşıdığı iddia edilmektedir. Atletler l-arg'i 3 ana sebepten dolayı kullanırlar.1) endojen büyüme hormonunun salgılanmasında rolü vardır 2) kreatin sentezinde bulunur 3) NO oluşumunda haberci moleküldür (Campbell ve ark., 2004).

2.4.1. L-arg ve büyüme hormonu

İnfüzyon yoluyla l-arg verilmesi, hipofiz bezinden büyüme hormonu salgılanmasını uyarır. Büyüme hormonu hücrelerin büyümesini, amino asitlerin hücre dışından hücre içine girmesini sağlar. Karbonhidrat metabolizmasını etkiler ve vücuttaki yağ miktarının azalmasına neden olur. L-arg'in 12-30 g infüzyonu büyüme hormonunun serbest bırakılmasını sağlar. L-arg, lizin ile beraber verilmesi durumunda daha iyi sonuçlar alınmıştır (Campbell ve ark., 2004)

1.2 g l-arg ve 1.2 g lizin in genç erkeklere verilmesi ile alımdan 90 dk sonra büyüme hormonu 8 kat artmıştır. Ancak l-arg ve lizinin tek baışlarına aynı miktarlarda alımında plazma büyüme hormonu miktarında artış gözlenmemiştir. Yine 1.5 g l-arg ve 1.5 g lizin alımı plazma büyüme hormon miktarını 2.7 kat artırmıştır (Campbell ve ark., 2004).

2.4.2. L-arg ve Kreatin

L-arg'in potansiyel ergojenik diğer etkisi kreatin sentezidir. Arg, glisin ve metionin amino asitleri kreatini sentezler (Campbell ve ark., 2004)

Kreatin ise kas dayanıklılığını ve kas fibril ebatlarında büyüme sağlar ve böylece performansın artışı sağlar. Ancak performansın artırılması için kreatin depolarının doldurulması amacıyla dışardan kreatin yüklemesi daha tercih edilen bir metottur (Campbell ve ark., 2004)

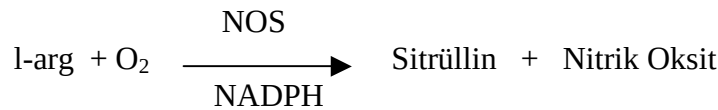
2.4.3. L-arg ve nitrik oksit

15 -20 yıl öncesine kadar nitrik oksidin (NO) basit bir atmosfer atığı olduğu düşünülmekteydi. Ancak 1987 yılında, damar endotelinden, endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) olarak bilinen maddenin izole edilmesi sırasında nitrik oksit sentetaz (NOS) keşfedilmiş ve daha sonraki yıllarda EDRF' nin NO olduğu tespit edilmiştir. İnsan ve hayvanların da NO üretebildiklerinin ortaya konması ile 1987 yılına kadar insan vücudunda bulunuş nedeni ve metabolizması hakkında çok az şey bilinen NO' nun fizyolojik ve patolojik olaylardaki rolü anlaşılmış ve 1992' de yılın molekülü seçilmiştir (Türküöz ve Özerol, 1997)

NO renksiz bir gazdır. Yüksek konsantrasyondaki NO oksijensiz ortamda oldukça stabil olup suda erime özelliği gösterir iken düşük konsantrasyondaki NO oksijen varlığında dahi stabildir. Havadaki NO, kısa sürede O₂ ile oksitlenerek nitrojen dioksit dönüşür. Nitrojen dioksit dokular için oldukça zararlı bir bileşiktir. NO'nın üzerinde yük taşınması ve çiftlenmemiş elektron bulundurması, hücreden hücreye hiçbir bariyerle karşılaşmadan kolaylıkla geçmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda NO, taşıdığı çiftlenmemiş elektron nedeniyle bir radikal molekül olarak isimlendirilebilir. Diğer serbest radikaller her konsantrasyonda hücreler için zararlı iken NO düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik işlevlerde rol almaktadır. Ancak aşırı ve kontrolsüz NO sentezi hücreler için zararlıdır. NO bu özellikleri ile çok ideal bir fizyolojik haberci molekülü özelliği kazanmaktadır (Türküz ve Özerol, 1997)

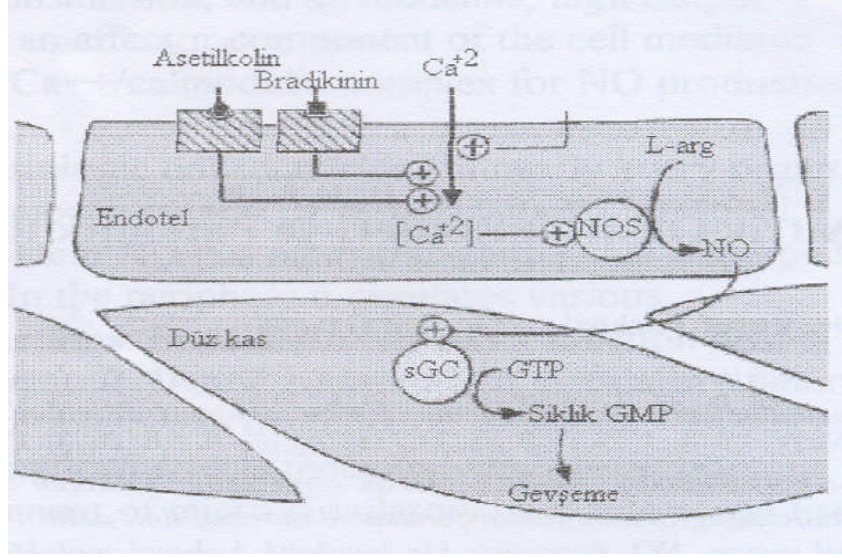
Düşük konsantrasyondaki NO, O₂' ye nazaran hemoglobine 3000 kat bir afiniteyle bağlanır. Hemoglobin oksi formunda ise NO 'i kısa sürede nitrata (NO₃) oksitleyerek etkisizleştirir. Özellikle dolaşımdaki oksihemoglobin NO için kuvvetli bir inhibitördür. NO, nitrite de (NO₂) okside olabilir. Ancak nitrit, oksitlenerek kısa sürede nitrata dönüşür. NO diğer serbest radikaller gibi çok kısa yarılanma süresine sahip olup 2 -30 saniye içinde daha iyi bir yapı olan nitrata oksitlenir (Türküz ve Özerol, 1997)

NO, bir aminoasit (proteinlerin yapıtaşı) olan L-Arg' den NOS adlı bir enzim aracılığıyla oluşmaktadır.



Şekil 2.10. L-arg-NO yolu (Türküz ve Özerol, 1997)

İki basamakta oluşan bu reaksiyonun ilk safhasında l-arg, N-hidroksi-arg'e dönüşür. Bu reaksiyonun oluşmasında NADPH gibi kofaktörlere, reaksiyonun oluşumunu kolaylaştıran moleküllere ihtiyaç vardır. İkinci basamakta da benzer kofaktörlerin etkisi ile N-hidroksi-arg'den NO ve Sitrülin oluşmaktadır (Boyunaga ve Çelik, 1997)



Şekil 2.11. NOS' un aktive edilmesi ve NO sentezlenmesi (Türküz ve Özerol, 1997).

Farklı bazal aktivite düzeyleri ve kofaktör gereksinimleri olan birden çok NOS' un olduğu bulunmuştur. Bunların içinde fiziko-kimyasal ve kinetik özelliklerine göre iki ana enzim tipi tanımlanmıştır (Türküz ve Özerol, 1997).

1 - Konstitutif nitrik oksit sentetaz (cNOS) : Bu izoenzim özellikle damar endoteli, idrar yolları dokuları, periferik ve santral sinir sistemi gibi dokularda lokalize olmuştur. NOS, bu dokularda her zaman mevcuttur, ancak aktif değildir. Hücre içi iyonize kalsiyum (Ca^{++}) konsantrasyonunun arttığı durumlarda Ca^{++} , kalmodulinle birleşerek NOS enzimini aktive eder ve l-arg'den NO sentezi gerçekleşir. Ancak sentez süresinin çok kısa olması, sentezlenen NO miktarının çok düşük olmasına neden olmaktadır. Çünkü hücre içi iyonize kalsiyum konsantrasyonu azalmaya başladığı an enzim inaktif forma geçerek NO sentezi durmaktadır. Enzim, kalsiyum kalmodulinle aktive olması nedeni ile kalsiyuma bağımlı NOS veya konstitutif-NOS olarak sınıflandırılmıştır (Türküz ve Özerol, 1997).

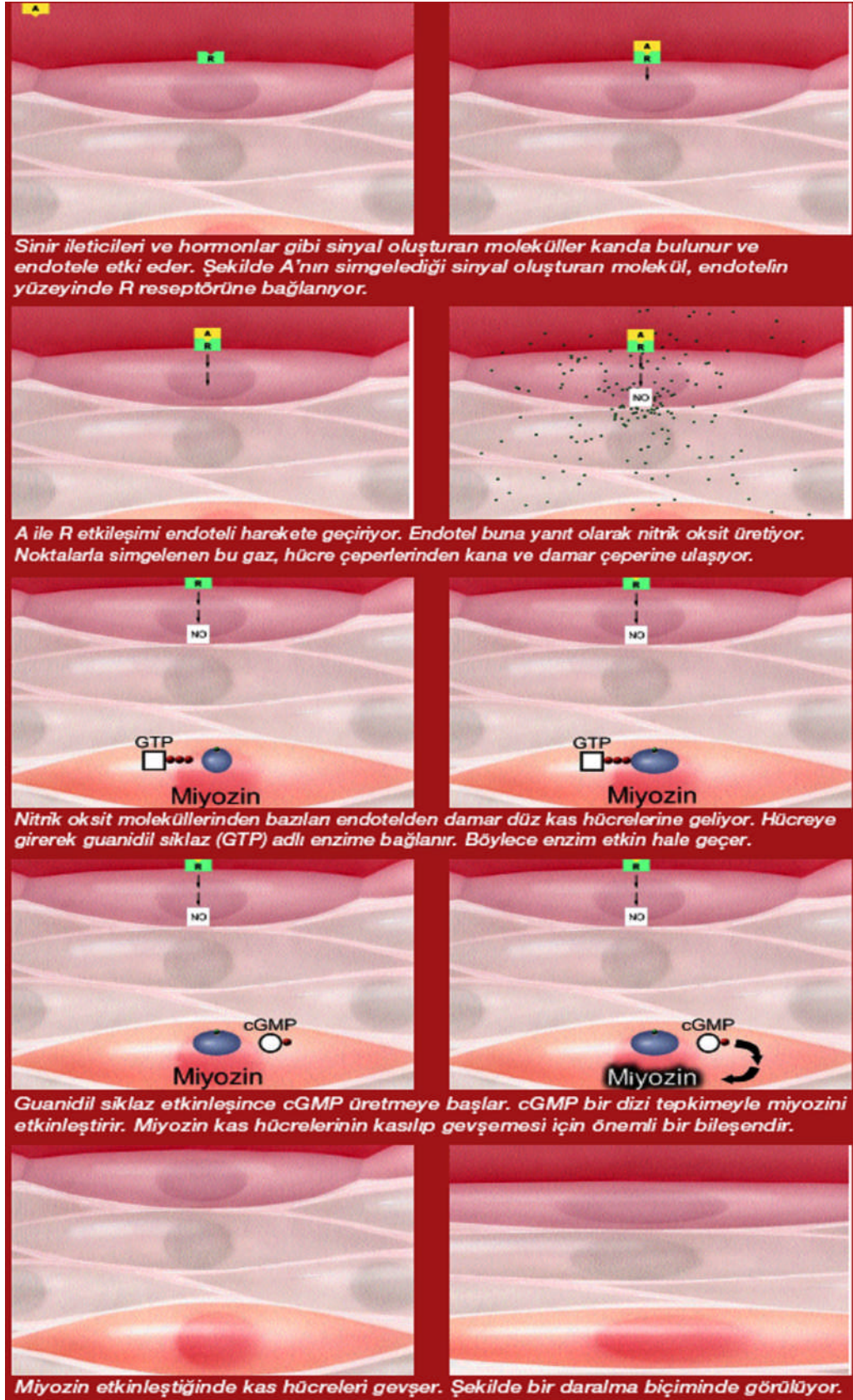
2 – İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) : Bu tip NOS, konstitutif tipin aksine hücre içinde bulunmaz. Özellikle makrofaj (monosit, nötrofil, hepatosit ve diğerleri) ve damar endotel hücrelerinde sentez edilmektedir. Bu hücrelerin spesifik sitokinlerle aktivasyonu, NOS'ın indüksiyonu ve NO sentezine yol açmaktadır (Türküz ve Özerol, 1997).

İndüksiyon sonrası NO sentezi saatlerce, hatta günlerce devam edebilir. Ancak uzun süreli aşırı miktarda NO sentezi makrofaj ve diğer dokularda da harabiyete yol açar. Enzim indüksiyonu l-arg analogları ve glukokortikoidlerce inhibe edilebilmektedir. Enzim, bilinen bu özelliklerinden dolayı indüklenebilir veya kalsiyumdan bağımsız NOS olarak isimlendirilmiştir.

Birçok hormon ve ilaçlar hücre içi etkilerini hücre yüzeyinde spesifik reseptörlere bağlanarak ve hücre içi siklik AMP konsantrasyonunun artırarak gösterirlerken, NO hücre membranını geçerek, demir veya sülfür içeren proteinlere bağlanarak etkisini göstermektedir (Şekil 2.12.). NO özellikle nöronlar ve damar düz kas membranında bulunan guanilat siklazı aktive eder. Guanilat siklaz ise GTP'den bir ikincil haberci olan siklik GMP (cGMP) oluşumunu artırır. cGMP kendine uyan (kas gevşemesi, sinapstan uyarı geçişi gibi) hücre içi prosesleri regüle eder. Böylece NO, guanilat siklaz aktivitesini etkileyerek damar dilatasyonu, sinirlerden uyarı geçişi gibi fonksiyonları gerçekleştirebilmektedir (Türküz ve Özerol, 1997).

Endotel kaynaklı NO, damar düz kaslarının gevşemesini sağlayarak kan akışı ve kan basıncının ayarlanmasının sağlamaktadır. Bu etki sistemik dolaşımda meydana geldiği gibi lokal olarak kalp, beyin, karaciğer, gastrointestinal sistemlerde gözlenebilmektedir (Türküz ve Özerol, 1997).

Birçok patolojik durum altında l-arg, NO'ı artırıcı ve fizyolojik fonksiyonları destekleyici etki gösterir, bunlara l-arg paradoksları denir. Açıklanması gereken birçok ilginç bir bulgu l-arg analogu olan asimetrik-dimetil-arginin (ADMA) birçok patolojik durumda NOS enzimini inhibe etmektedir. ADMA'nın seviyesinin artması NOS enziminin inhibe edildiğini göstererek şu durumlara işaret etmektedir; hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı, diabetes mellitus ve yaşlanma. Dışarıdan alınan l-arg desteği ADMA'nın inhibe edici özelliğini azaltabilir (Böger ve Bode-Böger, 2001).



Şekil 2.12. Nitrik Oksidin Damarlardaki İşlevi (Çakmakçı, 1998)

2.4.3.1. Nitrik oksitin fizyolojik etkileri

NO lipofilik bir maddedir. Bu nedenle vasküler endotelden düz kas hücrelerine kolaylıkla difüze olarak guanilat siklaz enziminin hem grubuna bağlanır. Bu enzimi aktif hale getirip düz kas hücrelerinde siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini yükseltir. cGMP miktarının artması vasküler düz kas hücrelerinde gevşemeye ve trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibisyonuna neden olur (Atalık ve Doğan, 1997).

İnsanlarda NO bazal durumda damar endotelinden sürekli olarak salıverilir ve oluşturduğu vazodilatör etki ile damar rezistansının düzenlenmesine katkıda bulunur. Monometil-L-arginin (L-NMMA) verilerek NO sentezinin inhibe edilmesinin sıçan, kobay ve tavşanlarda kan basıncının yükselttiği bulunmuştur. Bu olay l-arg verilerek tersine çevrilebilir (Atalık ve Doğan, 1997).

NO bazal vasküler tonusun sağlanmasına ilaveten, trombosit aktivasyonunun önlenmesinde, endotele lökosit adezyonunun sınırlandırılmasında ve miyokard kontraktilitesinin regülasyonunda önemli role sahiptir. Bu nedenle NO yetersizliğinde deney hayvanlarında hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabet gibi hastalıkların daha hızlı geliştiği gösterilmiştir. NO'nun fibroblastlarda ve kültürü yapılan düz kas hücrelerinde mitozu inhibe ettiği bulunmuştur. Bu antiproliferatif etki NO 'nun ateroskleroz gelişimini önleyici etkisine katkıda bulunabilir (Atalık ve Doğan, 1997).

NO oldukça selektif ve etkin bir şekilde pulmoner vazodilatasyon sağlar. Bu nedenle, pulmoner hipertansiyonlu yeni doğanlarda, konjenital kalp hastalıklı çocuklarda, pulmoner hipertansiyonlu yetişkinlerde, konjenital alveolar ve bronkopulmoner displazide inhalasyon yoluyla kullanımı gündeme gelmiştir (Atalık ve Doğan, 1997).

Beyinde belirli nöronlarda NO sentezlenmesi, bu maddenin nörotransmitter işlevi yapabileceğini de düşündürmektedir. Deney hayvanlarında elde edilen sonuçlar NO sentezinin engellenmesi ile öğrenme yeteneğinin azaldığını ortaya koymaktadır. NO 'nun görme, koklama, ağrı ve açlık duygusunu algılamada da rolü olabileceği bildirilmiştir (Atalık ve Doğan, 1997).

NO bilinen diğer klasik nörotransmitterlerden farklıdır, gerektiği yerde; zamanda ve miktarlarda sentezlenerek üretildiği hücreden dışarıya difüze olur, özel

reseptörleri yoktur. Penil ereksiyonun sağlanmasında NO' nun rolünün vazoaaktif intestinal peptit ve P maddesine göre daha önemli olduğu ortaya konulmuştur (Atalık ve Doğan, 1997)

Gastrointestinal sistemde nöronal yapılarda ve plexuslarda NOS enziminin varlığının gösterilmesi NO'nun bu sistemde gevşetici tonusa katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır (Atalık ve Doğan, 1997).

Pankreasta β -hücrelerinde cNOS bulunduğu ve fizyolojik şartlarda NO'nun insülin salgılanmasına neden olduğu bilinmektedir. Rodentlerde streptozosin verilerek oluşturulan diyabette Ca^{+2} 'a bağımlı NOS inhibitörleri verilmesi durumunda pankreasta makrofaj infiltrasyonunun azaldığı ve hipergliseminin önleendiği saptanmıştır (Atalık ve Doğan, 1997)

İnsanda uterus arterlerinde internal kalınlığın oluşumunda NO üretim ve salıverilmesinin rol oynadığı gösterilmiştir. Bu etkiye ilaveten NO'nun uterus kasılma ve gevşemede de rolü olduğu öne sürülmüştür (Atalık ve Doğan, 1997)

NO, yukarıda belirtilen organ sistemleriyle ilgili önemli etkilerine ilaveten, immün sistemde de bazı fonksiyonların kontrolüne katkıda bulunur. Nitekim makrofajların kanser hücrelerini öldürme yeteneklerini de kapsayan sitotoksik etkileri için NO' nun gerekli olduğu gösterilmiştir. Akut ve kronik iltihap olaylarında da NO' nun önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Nitekim, NO' nun iltihap dokusunda makrofajlar tarafından fazla miktarlarda sentezlenip salıverildiği bulunmuş ve böylece makrofajların infeksiyon etkeni mikroorganizma ve parazitler üzerindeki öldürücü etkilerine aracılık ettiği bildirilmiştir

Sonuç olarak; bir otakoid (endojen aktif madde) özelliğine sahip olan NO'nun güçlü bir vazodilatör olduğunu ve bu temel etkisine ilave olarak nörotransmitter, immünomodülatör ve yabancı etkenlere karşı sitotoksik etki gösterdiğini söylemek mümkündür. (Atalık ve Doğan, 1997)

2.5. L-Arg ile Yapılan Çalışmalar

2.5.1. L-arg'in genel özellikleri, farmakolji ve farmakokinetiği

Oral veya intravenöz yolla l-arg alımında, farklı miktarlar farklı zamanlarda plazmada maksimum değerlere ulaştığı gözlenmiş ve bu amaçla l-arg'in farmokolojisi ve farmakokinetiği üzerine bir çok çalışma yapılmıştır.

Plazma başlangıç l-arg değeri 0,8 mM olan deneklere 6 g l-arg'in intravenöz yolla verilmesi ile plazma l-arg miktarı 4,8 mM'a, oral yolla verilmesinden 90 dakika sonra plazma l-arg miktarı 0,31 mM'a yükselmiştir. 10 g l-arg'in oral yolla verilmesiyle plazmada 60 dakika sonra maksimum değeri olan 0,29 mM'a ulaşmıştır. Yine aynı çalışmada l-arg'in, 6 g oral dozunun yarı ömrünün 1,5-2 saat olduğu belirlenmiştir. (Bode-Böger ve ark., 1994).

Bode-Böger ve ark. (1998a) intravenöz ve oral yolla l-arg uygulayarak, l-arg'in farmakokinetik-farmakodinamik ilişkisini ve vazodilatör etkisini incelemişlerdir. Sağlıklı 8 erkek bireye intravenöz yolla 30 g ve 6 g ve ayrıca oral yolla 6 g l-arg uygulamışlardır. İntrevenöz uygulama sonrası plazma l-arg değerleri 30 g yükleme ile 6223 ± 407 $\mu\text{mol/L}$ 'ye ve 6 g yükleme ile 822 ± 59 $\mu\text{mol/L}$ 'ye yükselmiştir. Oral yolla 6 g l-arg verilmesi ile 310 ± 152 $\mu\text{mol/l}$ 'ye yükselmiştir. l-arg'in oral biyo kullanılabilirliği ise % 68 ± 9 olarak bulunmuştur. L-arg'in 30g intravenöz kullanımı ile yarı ömrü 41.6 ± 2.3 dk, 6 g intravenöz kullanımı ile 59.6 ± 9.1 dk ve 6 g oral yolla verilmesi ile 79.5 ± 9.3 dk olarak bulunmuştur. 30 g l-arg'in intravenöz yolla verilmesi ile kan basıncı % 4.4 ± 1.4 ve toplam periferik direnç % 10.4 ± 3.6 düşmüştür. L-arg yüklemesi üriner nitrat ve siklik GMP miktarlarını da artırmıştır. 30 g intravenöz yolla nitrat % 97 ± 28 artarken siklik GMP % 66 ± 20 artmıştır ve 6 g intravenöz uygulamayla ise nitrat % 47 ± 12 artarken siklik GMP % 67 ± 47 artmıştır.

Tangpao ve ark (1999), kardiyovasküler hastalığı olan 12 hastaya oral ve intravenöz l-arg vererek tedavi edici amaçla kullanılabilirliğini incelemişlerdir. 30 dk süresince 30 g l-arg intravenöz yolla verilmesi ile plazma l-arg konsantrasyonu 15.1 ± 2.6 $\mu\text{g/ml}$ 'den 1390 ± 596 $\mu\text{g/ml}$ 'ye ulaşmıştır. 10 g oral yolla l-arg uygulamasından 1 saat sonra ise plazma l-arg konsantrasyonu $50 \pm 13,4$ $\mu\text{g/ml}$ 'ye yükselmiştir. 10 g l-arg'in biyolojik kullanılabilirliği ise % 20 civarlarındadır

L-arg'in intravenöz veya oral yolla uygulanırken bir takım yan etkilerinin bulunduğu görülmüştür. Örneğin; l-arg'in % 10'luk çözeltisi her zaman uygulanabilir değildir, çünkü yüksek doz kullanımında aşırı sıvı yüklenmesine böylece lokal doku yaralanmalarına ve nekrosise neden olabilir (Baker ve Franklin, 1991).

L-arg'in vazodilatör etkisi hipertansiyonu olan kişiler için, damarda kan basıncını düşürücü etkisinden dolayı sınırlıdır (Nakaki ve ark., 1990). L-arg'in kuruyemişe alerjisi olan kişilerde ise alerjik reaksiyon gösterebilir (Tiwary ve ark., 1973)

L-arginin-hidroklorit çözeltisinin klorit miktarının yüksek olması nedeniyle elektrolit dengesi açısından zararlıdır. L-arginin-hidroklorit çözeltisinin pH değeri 5–6,5 civarındadır ve kan pH'ını (arteriyel 7,4) düşürerek metabolik asidosise neden olabilir. Yine l-arg, ornitin ve üreye çevrilirken kandaki nitrojen miktarının artması ile renal fonksiyon bozukluklarına neden olabilir (Orchard ve Cingaloni, 1994).

Evans ve ark.(2004) l-arg'in optimal yükleme dozunu belirlemek ve sağlıklı bireylerin artan dozlara karşı değişen tepkilerini ölçmek amacı ile sağlıklı birey üzerinde yaptıkları 1 haftalık periyotlarla sırasıyla 3g, 9g, 21g, 30g'lık günlük periyotlarla l-arg yükleme yapılmış her haftanın başında ve sonunda üre ve kan açlık değerleri toplanmış, vücut ağırlıkları, diastolik kan basınçları sistolik kan basınçları kaydedilmiştir. L-sitrülin, glisin, l-lisin, l-ornitin, asimetrik-dimetil-arginin (ADMA), simetrik dimetil arginin (DMA), glukozinsülin, kreatinin, cGMP ve total nitrat değerleri analiz edilmiştir. 21 ve 30 g'lık l-arg dozlarında 5'er kişide yan etkiler gözlenmiştir. Kan basıncı ve vücut ağırlıklarında bir değişiklik belirlenmemiştir. Biyokimyasal ölçümlerde sadece l-arg, glisin ve l-ornitin konsantrasyonlarında anlamlı değişimler görülmüştür. 20 deneğin 10 tanesinde 21 g ve 30 g verilmesi durumunda olumsuz yan etkiler görülmüştür. Yükleme sonunda kan basınçlarında ve vücut ağırlıklarında bir değişme olmamıştır. L-arg, glisin ve l-ornitin miktarlarında artış gözlenmiştir. En iyi l-arg konsantrasyonu artışı 9 g yükleme ile gözlenmiş ancak bireysel bazda değişik tepkiler olduğu da anlaşılmıştır. l-arg'in ADMA'ya karşı yararlılığı 9 ve 21 g dozlarda anlamlı derecede artmıştır. Bu çalışmada en az olumsuz yan etkileri gösteren 9 g l-arg yüklemesinin, dolaşımda l-arg konsantrasyonunu artıran en uygun miktar olduğu belirlenmiştir.

2.5.2. L-arg'in kalp atım hızı ve kan basınçlarına etkisi

Yapılan intravenöz uygulamalar l-arg yüklemesinin sitrülün salınımını ve NO miktarını artırdığını göstermektedir fakat büyüme hormonu salımında NO'nun görevi ve etkileri bilinmemektedir. Fisker ve ark. (1999) 10 sağlıklı erkek bireye intravenöz yolla 0,5 g/kg l-arg'i 30 dk boyunca verirken ilk aşamada intravenöz yolla nitrik oksit sentaz inhibitörü olan monometil-arginin (L-NMMA) verilmiş ve diğer aşamada tuz çözeltisi verilmiştir. Her iki durumda da kalp atımı hızlanmış diastolik kan basıncı düşmüştür. Plazma cGMP miktarı değişmemiştir. Büyüme hormonu l-arg infüzyonu ile artmış fakat L-NMMA ise bir değişikliğe neden olmamıştır. Sonuçta NO'in büyüme hormonunu uyardığı ile ilgili delil elde edilmemiş, daha yüksek dozda belki L-NMMA uygulamasının l-arg'in etkisini engelleyeceği düşünülmüştür.

11 çocuk denek üzerinde Nelin ve Hoffman (2001) tarafından yapılan çalışmada l-arg infüzyonun kan basıncını düşürdüğü ve ortalama l-arg ve l-sitrülün plazma değerlerinin başlangıç değerlerine göre artırdığını göstermiştir. Kan basıncındaki değişim plazma l-sitrülün değişimine ilişkilendirilmiştir. Sonuçlar l-arg'in NO üretimine bağlı olarak kan basıncını düşürdüğünü desteklemektedir.

Beslenme olarak verilen l-arg ile kan basıncı ve biyokimyasal değişikliklerin incelendiği başka bir çalışmada pre-eklampsia rahatsızlığı (hamilelikte hipertansiyon) olan kadın hastalar üzerinde çalışılmıştır. 61 pre-eklamptik kadına düşük nitratlı bir diyet ve 3 g l-arg ve plasebo 3 hafta boyunca verilmiş. grupların sistolik ve diastolik kan basınçları, ortalama arteriyel basınçları, plazmada seçilen amino asitlerin miktarları belirlenmiştir.

3 haftalık yükleme sonrasında plaseboya kıyasla sistolik, diastolik kan basınçları ve ortalama arteriyel basınç anlamlı derecede düşmüştür. Plazma l-arg, L-ornitin ve metillenmiş arg analog miktarları değişmezken yalnızca l-sitrülün miktarında artış gözlenmiştir. Sonuçta pre-eklampsialı hamile bayanlara uzun dönemli beslenmesel l-arg verilmesi kan basıncını düşürür ve nitrik oksitin biyokullanılabilirliğini artırır (Rytlewski, 2005).

Hipertansiyonlu hastalarda yapılan başka bir çalışmada l-arg'in hemodinamik etkileri, NO salınımı ve nöroendokrin hormonlarına olan etkisi incelenmiştir. 10 hastaya intravenöz yolla l-arg uygulanırken kan basınçları, kalp atım hızı, kardiyak çıktı ve nöroendokrin hormonları (katekolaminler, plazma renin aktivitesi, plazma

aldosteron miktarı) ölçülmüştür. NO aktivitesinin belirlemek için plazma siklik GMP miktarı, plazma sitrülin miktarı, üriner nitrat ve nitrit miktarları ölçülmüştür. Sonuçta ortalama arteriyel basınçta azalma, kalp atım hızında artış, kardiyak çıktıda artış, toplam perifrik dirençte azalma belirlenmiştir. Plazma aldesteron miktarları azalmış, katekolamin ve plazma renin aktivitesinde artış görülmüştür (Hishikawa, 1993).

L-arg'in hemodinamiği, reolojik ve endojen insülin ile olan etkileşiminin incelendiği bir çalışmaya 10 sağlıklı birey katılmıştır. Çalışma 3 aşamalı gerçekleşmiş ve her aşama arasında 7-10 günlük dinlenme aralığı verilmiştir. Birinci aşamada katılımcılara % 30'luk l-arg-monoklorit çözeltisi 1g/dk olacak şekilde 30 dk infüzyon yoluyla uygulanmıştır. İkinci aşamada l-arg çözeltisi yanında insülin ve glukagon salgılanmasını engelleyen oktreotit hormonu yine infüzyon yoluyla verilmiş. Üçüncü aşamada ise l-arg, oktreotit ve insülin beraber uygulanmıştır. L-arg uygulanan birinci aşamada sitolik ve diastolik kan basınçları, platelet hücreleri çökmesi ve kan vizkozitesi anlamlı derecede azalmıştır. Bacak kan akışı ve kalp atım hızında artış gözlenmiştir. İkinci aşamada insülin miktarı başlangıçtaki gibi aynı kalıp baskılanmış ve l-arg'e vasküler cevaplar anlamlı derecede düşmüştür. Üçüncü aşamada insülinin l-arg'e tepkisi tekrar başlamış ve hemodinamik ve reolojik özellikler birinci aşamadaki gibi gözlenmiştir. Sonuçta bulgular gösteriyor ki, L-arg'in sistemik infüzyonu sağlıklı bireylerde vazodilatasyonu sağlar, platelet hücre çökmesinin engeller ve kan vizkozitesini düşürür. Bu etkilerin oluşumunda endojen olarak bırakılan insülin aracılık eder (Giugliano ve ark., 1997).

NO normal bireylerin dışarıya verdikleri nefeslerinden ölçülebilir ve soluk borusundaki NO oluşumu gözlenebilir. Bu amaçla 23 bireye .05 g/kg, 0.1 g/kg ve 0.2 g/kg oranlarında l-arg verilerek NO konsantrasyonu incelenmiştir. 0.1 g/kg ve 0.2 g/kg oranlarında l-arg yüklemesi yapılan bireylerde 2 saat sonra verdikleri nefeslerdeki NO konsantrasyonlarında anlamlı bir artış gözlenmiş. Kalp atım hızı ve kan basınçlarında anlamlı bir artış gözlenmemiştir (Kharitonov ve ark., 1995).

2.5.2. L-arg'in vazodilatasyona etkisi

Rasgele, plasebo kontrollü, çift kör, çapraz çalışmada 27 hiperkolesterolemik deneklere 4 hafta boyunca 7 g l-arg ve plasebo yüklenmiştir. L-arg verilen grupta plazma l-arg seviyesi 115±103 den 231±125 µmol/litre' ye yükselmiştir. Endotel

kaynaklı gevşeme ise % 1.7 ± 1.3 ' den % 5.6 ± 3.0 ya ilerlemiştir (Clarkson ve ark. 1994).

Hambrecht ve ark (2000) kronik kalp rahatsızlığı olan hastalarda endotel kaynaklı vazodilatasyona ilişkin fiziksel egzersizi artırıcı etkisi olup olmadığını belirlemek üzere çalışma yapmışlardır .40 hasta, günde 8 g l-arg, pençe kuvveti antrenmanı, l-arg ile antrenman ve kontrol grubu olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. L-arg verilen ve pençe kuvveti antrenmanı yaptırılan gruplarda endotel kaynaklı vazodilatasyonda yaklaşık % 6'lık bir artış gözlenmiştir. L-arg ile antrenmanın beraber uygulandığı grupta ise endotel kaynaklı vazodilatasyonda yaklaşık %10' luk bir artış belirlemiştir.

Lekakis ve ark. (2002) hipertansiyonlu hastalarda oral olarak l-arg verilmesinin vazodilatör etkisini incelemiştir. Rastgele, çift kör yapılan çalışmada benzer fizyolojik özellikler (yaş, cinsiyet, kanda yağ, sigara tüketimi, diabetes, koroner arter hastalıkları, vücut kütlesi indeksi, damar kalınlığı, klinik kan basıncı, temel brakial arter parametreleri) gösteren 18 hastaya 6 g l-arg, 17 hastaya ise plasebo verilmiştir. L-arg ve plasebo uygulaması öncesi ve 1,5 saat sonrasında ölçümler alınmıştır. Sonuçta iki grupta da kalp atım hızında, kan basıncında, damar çapında ve kan akışında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. L-arg verilen grupta plasebodan farklı olarak yaklaşık % 4'lük bir gevşeme gözlenmiştir. Sonuçta oral l-arg endotel kaynaklı dilatasyonu geliştirmektedir ve bu nedenle hipertansiyonlu hastalarda klinik amaçlı kullanılabilir.

L-arg, NO oluşumu sağlayan haberci molekül olarak hücre içi davranışına bakıldığında hücre zarından geçme kapasitesi plazma insülin miktarına bağlıdır. Bu amaçla yapılan çalışmada sağlıklı erkek bireylere 2 protokol uygulanmıştır. Birinci uygulamada 6 mU/(kg.dk) oranında insülin 120 dakika boyunca infüze edilirken son 30 dk boyunca l-arg veya d-arg 1g/dk oranında ilave verilmiştir. Diğer uygulamada 1,5 mU/(kg.dk) insülin varlığında veya yokluğunda basamak basamak artan miktarda l-arg verilmiştir. Sonuçta d-arg uygulanan gruba kıyasla l-arg grubunda böbrekle ilgili ve gözlenebilir hemodinamik parametrelerde anlamlı artışlar belirlenmiştir. L-arg'ın vazodilatör gücünün insülin aracılığıyla arttığı gözlenmiştir. Sonuçta insülin yardımıyla hücre içi nitrik oksit oluşumu ve biyo-kullanılabilirliğini artırılabilir ve l-arg geçişini hızlandırılabilir (Dallinger ve ark., 2003).

Sozykin ve ark. (2000) akciğer kramplı hasalarda yaptıkları çalışmada 10 gün süre ile 15 g l-arg verdikleri grupta damarlarda gevşeme yanıtı ile birlikte bisiklet egzersizi süresinde artış gözlenmiş ve l-arg'in pozitif etkileri olduğu anlaşılmıştır.

22 göğüs kramplı miyokard enfarktüsli hasta üzerinde Ceremuzisky ve ark. (1997)'nın yaptığı plasebo ve kontrol gruplu çalışmada 3 gün süre ile günde 6 g l-arg yüklemesi egzersiz kapasitesinde 12 dk koşu bandı testinde anlamlı derecede artışa neden olmuştur. Sonuçlar l-arg/NO sistemin miyokard ve akciğer krampı olan kişilerde periferdeki vazodilatasyon ve miyokard perfüzyonun limitlerini geliştirdiğini göstermektedir.

6 ay süreli günlük 3 g l-arg ve plasebo yüklemesinin koroner arter rahatsızlığı olan hastalarda koroner kan akış hızlarında anlamlı bir değişme gözlenmemiş ancak l-arg alan grupta endotel kaynaklı vazodilatasyon belirlenmiştir (Lerman, 1998).

Damar tıkanıklığı bulunan 39 hastaya günde 16 g endotel kaynaklı vazodilatör l-arg veya 80 µg endotel kaynaklı vazodilatör olmayan prostaglandin 3 hafta boyunca verilerek 3 km/sa hız ve % 12 eğimli treadmillde yürüme mesafesi ve femoral arterde vazodilatör etki incelenmiştir. Sonuçta l-arg ve prostaglandin verilen gruplarda her iki parametrede anlamlı artış gözlenirken kontrol grubundan da hiçbir değişme gözlenmemiştir.

Çift kör, rasgele yapılan bir çalışmada 12 sağlıklı erkek deneğe 3 gün süre 7 g l-arg yükleme sonrasında braşiel arterde akış kaynaklı herhangi bir gevşeme yanıtı görülmemiştir (Adams ve ark, 1995). Yine çift kör, rasgele yapılan başka bir çalışmada 10 koroner arter rahatsızlığı olan erkek hastaya 3 gün boyunca 7 g l-arg ve plasebo yüklemesi ile l-arg verilen grupta braşiel arterde endotel kaynaklı gevşeme gözlenmiş ancak iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir (Adams ve ark, 1997).

2.5.3. L-arg'in kan akışına etkisi

Pallosi ve ark. (2004) koroner arter ve hipertansiyonu olan 13 hastaya 4 hafta boyunca 2 g (günde 3 kez) l-arg uygulamışlardır. L-arg dinlenik sistolik kan basıncı, yaşam kalitesi, maksimal önkol kan akış hızı, plazma l-arg miktarı, l-arg/asimetrik dimetil-arginin (ADMA) oranı ve cGMP miktarında anlamlı gelişmeler gözlenmiştir. Klinik açıdan hipertansiyonlu hastalarda l-arg'in tedavi amaçlı kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Hirai ve ark. (1994) egzersiz sırasında iskelet kaslarına kan akışını düzenlemede NO'nın oynadığı fonksiyonel rol üzerine fareleri kullanarak yaptıkları araştırmada 6 fare kullanmışlardır. NO inhibitörü NG-nitro-l-arginin-metil-ester (NLA) verilmeden önce ve sonra kan akışı ölçülmüştür. NLA 30 mg/kg dozunda enjekte edilmiştir. İnhibisyondan sonra orta arteriel basınç artmış, egzersiz süresince böbreklere ve organlara kaslara giden kan akışı düşmüştür.

Bununla birlikte yavaş kasılan kaslar ve hızlı kasılan oksidatif glikolitik kas yüzdelerinde azalışın lineer olarak ilişkili olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar NO'nın gevşeme yanıtı ile birlikte kan akışının kaslara doğru düzenlenmesindeki rolünü desteklemiştir.

L-arg uygulamasının kalp hastalarında kan akışını artırıp artırmadığını ve kalp hastalığını azaltıp azaltmadığını belirlemek amacıyla rasgele, çift kör bir çalışma yapılmıştır. 15 kalp hastası deneğe 6 hafta boyunca 5.6 g ve 12.6 g l-arg ve plasebo yüklemesi yapılmıştır. Plaseboya kıyasla oral l-arg verilen hastalarda egzersiz boyunca ön kolda kan akışı 5.1 'den 6.6 mL/dk 'ya yükselmiş. Üstelik 6 dk'lık yürüme testinde yürüme mesafesi 390 m'den 422 m'ye yükselmiş ve kalp yetmezliği anketinde daha düşük skorlar (55 'den 42'ye düşüş) alınmıştır. Sonuçta oral l-arg yüklemesi kalp yetmezliği olan hastalarda yararlı etkiler gösterir ve klinik olarak tedavi amaçlı kullanılabilir (Rector ve ark., 1996).

NO yetersizliğinden kaynaklı endotel fonksiyon bozukluğu çeşitli kardiyovasküler rahatsızlıklara neden olabilmektedir. Aortik ateroskleroz olan hiperkolesterollü tavşanlara 16 g intravenöz yolla l-argi infüzyonu ve plasebo uygulanması ile plazma amino asit konsantrasyonunda artış gözlenirken, iş kapasitesi, kan debisi, kan akışı parametrelerinde anlamlı bir değişim gözlenmemiş. Hiperkolesterollü hastalarda 16 g intravenöz yolla l-arg verilmesi ile maksimal egzersiz kapasitesine ve maksimal vazodilatör kapasiteye etkisi olmamıştır (Wennmalm, 1995).

2.5.3. L-arg'in aerobik performansa etkisi

Koroner arter hastası olan bireylerle Bednarz ve ark. (2000)'nın yaptıkları çalışmada, plasebo ve l-arg gruplarında 25 denek üzerinde günde 6g 3 gün süreyle l-arg yüklemesi yapıldıktan sonra yapılan testlerde egzersiz süresinde pozitif yönde

anlamalı değişiklikler görölmüştür. Sonuçta egzersiz toleransındaki artış vazomotor hareketlere bağlı olarak gerçekleştiği çıkarımına varılmıştır.

Maxwell ve ark. (2001) l-arg yüklemesine dair çalışmada sağlıklı farelerin 8 haftalık periyot sonunda l-arg etkisiyle endoteldeki NO oluşumunu tetiklediği ve aerobik kapasiteyi artırıcı etkisi olduğunu ortaya koymuşlardır. İçme sularına % 6 l-arg katılan 8 haftalık fareler çalışmanın dördüncü ve sekizinci haftalarında koşu bandında test edilmişler ve normal farelerin oksijen kullanım kapasitelerinin arttığını rapor etmişlerdir. Normal farelerin aerobik kapasitelerinde % 8’lik artış meydana gelmiştir. L-arg’in izomeri olan d-arg yüklendiği grupta ise anlamalı bir artış meydana gelmemiştir. Çalışmada günlük iki saat ve haftada 6 gün olmak üzere 4 hafta süren antrenman periyodunda l-arg yükleme ile aerobik kapasitenin arttığı rapor edilmiştir.

Bednarz ve ark (2004) oral l-arg verilmesinin egzersiz kapasitesi ve oksidatif strese olan etkisini orta dereceli kalpte kan toplanması rahatsızlığı olan hastalarda çalışmışlardır. 21 hastanın kan örnekleri toplanıp plazma lipid peroksidleri, indirgenmiş sülfidril grupları ve serbest radikal üretimi ölçölmüş ve hastalara 3 egzersiz testi uygulanmıştır. 7 gün boyunca 9 g l-arg ve plasebo yükleme sonrası aynı testler tekrarlandığında, l-arg verilen grupta plasebodan anlamalı derece farklı olarak egzersiz süresinde artış belirlenmiştir. Buna karşın kalp atım hızı, kan basıncı ve biyokimyasal parametrelerde anlamalı bir değişiklik gözlenmemiştir. Serbest radikal aktivitesinde anlamalı bir fark bulunmamıştır.

Mitokondri enerji üretimini sağlayan oksidatif stresi önleyen önemli bir hücre içi organlardır. Akut miyokard enfarktüsü ve oksidatif stresin artması arasında korelasyon görünmektedir. L-arg ve l- lizin’in mitokondrial enzimler üzerinde, lipid peroksidasyonunda, kalsiyum içeriklerinde, respiratör enzimlerde ATP üretiminde isoproteranole karşı koruyucu etkileri vardır. Yapılan çalışmada deneklere (fare) 2 gün süre ile 150mg/kg isoproterenol verilerek yukarıda bahsedilen koruyucu etkiler bastırılmış ve ATP üretimi azalmıştır. Daha sonra deneklere 250 mg/kg l-arg ve 5mg/kg l-lizin kombinasyonu gün süre ile verilerek bu olumsuzluklar önlenmiş, mitokondrideki fonksiyonlar onarılmış normal değerlere yaklaşmıştır (Ebenezar ve ark., 2003).

Nagaya ve ark. (2001) hipertansiyonlu hastalara akut olarak uygulanan l-arg'in hemodinamiği ve egzersiz kapasitesine olan etkisini incelemek üzere yaptıkları çalışmada hastalara 0,5 g/vücut ağırlığı oranında oral yolla placebo ve l-arg vermişlerdir. 24 saat ve 1 hafta sonra kardiyopulmoner egzersiz testleri uygulanarak maksimal oksijen tüketimine ve başlangıçtan itibaren 30 dakika aralıklarla kan basınçları, plazma sitrülün miktarı ve damarsal dirence bakılmıştır. L-sitrülün miktarının anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir. L-arg ile ortalama arteriyel basınçta % 9 azalma gözlenirken damarsal direnç ortalama %2 azalmış. 1 hafta sonra maksimal oksijen tüketiminde artış belirlenmiş. Placebo verilen grupta ise hemodinamik özelliklerde ve egzersiz kapasitesinde bir değişme gözlenmemiştir.

Schafer ve ark. (2002) l-arg desteğinin fizyolojik ve metabolik olarak egzersizde yaptığı değişiklikleri (kalp atımı, oksijen tüketimi, karbondioksit üretimi ve laktat miktarını) anlamak amacı ile yapılan placebo ve l-arg gruplarında toplam 8 sağlıklı kişi ile yapılan çalışmada egzersizde placebo ve l-arg gruplarında oksijen tüketimi karbondioksit üretimi kalp atımı artışlarında anlamlı farklar görülmemiş fakat amonyak ve laktat miktarının anlamlı derecede düştüğü gözlenmiştir. Bu bulgular intravenöz l-arg uygulamasının plazma laktat ve amonyak miktarını azalttığını göstermiştir. Ayrıca l-sitrülün miktarının artması da l-arg vasıtasıyla NO salınımını artırdığını desteklemektedir.

Kaslara giden kan miktarındaki azalma kas yorgunluğu için önemli bir faktördür. Santos ve ark. (2002) yaptığı izokinetik bir çalışmada, 12 sağlıklı bireye oral olarak 3 g dozluk l-arg'in 15 gün boyunca yüklemesi sonrası 180°/s hızla diz ekstansiyon ve fleksiyon hareketleri yaptırarak izokinetik ölçüm araçlarıyla ölçümler yapmışlardır. Sonuçta l-arg tüketen grupta yorgunluğa karşı kas dayanıklılık kapasitesinde % 8.5 gelişme gözlenmiştir.

2.5.3. L-arg'in kolesterol ve üreye etkisi

Yapılan bir çalışmada l-arg destekleriyle endoteldeki fonksiyon bozuklukları düzeltilmeyi amaçlanmıştır. Siani ve ark.(2000) ortalama yaşları 39 beden kitle indeksleri 26 olan 6 deneklere 3 farklı izokalorik diyet yapılarak 1 haftalık periyotlarla verilmiştir. 1.grup kontrol, 2.grup l-arg'den zengin doğal beslenme 3.grup oral l-arg takviyesi alan grup şeklinde denekler 3 gruba ayrılmıştır. Kan

basıncı hem diyet 2 hem de diyet 3 grubundan da düşmüştür. Diyet 3 ten sonra kan şekeri azalmış ve kreatin miktarında önemsiz bir artış olmuştur. Diyet 2 den sonra kolesterol ($P = .06$) ve trigliserid ($P = .009$) azalmış HDL artmıştır ($p0.04$). Sonuçlar l-arg desteğinin kan basıncını düşürdüğünü renal fonksiyonları ve karbonhidrat metabolizmasını etkilediğine işaret etmektedir

% 6 sulu l-arg solüsyonu ile kolesterollü fareler üzerinde yapılan çalışmada fazla kolesterol seviyesi düşmüş ve koşu bandı egzersiz performansında % 61 oranında bir artış meydana gelmiştir (Maxwell ve ark., 2001).

Walker ve ark. (2001) tarafından akciğer kramplı erkekler üzerinde yapılan l-arg yüklemesinin l-arg/ADMA oranı, oksidatif stres, asetilkoline bağlı vazodilatasyon, egzersiz performansı ve kalp atımı üzerine etkilerine bakılmıştır. L-arg/ADMA oranı endotel vazodilatasyon açısından bir göstergedir. 40 erkek hasta iki guba ayrılarak 2 hafta süre ile günlük 15 g dozda l-arg verilmiş ve egzersiz performansı Bruce protokolüne yükleme öncesi ve sonrası ölçülmüştür. Oral l-arg alımından sonra plazma l-arg seviyesi artmıştır. ADMA seviyesi artmamış ve l-arg/ADMA oranı böylece % 62 oranında bir artış göstermiştir. Oksidatif stres ve egzersiz performansı değişmemiştir. Sonuç olarak iki haftalık oral l-arg desteği endotel vazodilatasyon etki, oksidatif stres, ya da egzersiz performansı bir gelişme göstermemiştir. Temelde l-arg/asimetrik dimetil arginin (ADMA) oranında lineer bir korelasyon vardır. L-arg artışı ile plazma l-arg/ ADMA oranı artar ve sonuçta üriner nitrat ve cGMP artırarak cGMP, endojen NO üretimini sağlamış olacaktır (Böger et. al. 1998b).

BÖLÜM III

YÖNTEM

3.1. Araştırma Grupları

Bu araştırmada kuvvetli deneme modellerinden biri olan ön test-son test kontrol gruplu model araştırma modeli esas alınarak tek körlü plasebo kontrollü 3 gruplu test tasarlanmıştır.

Tablo 3.1. Araştırma modeli (Karasar, 2002)

G_1	R	$O_{1,1}$	A	$O_{1,2}$
G_2	R	$O_{2,1}$		$O_{2,2}$
G_3	R	$O_{3,1}$	P	$O_{3,2}$

Tabloda gösterilen sembollerin anlamları aşağıdaki gibidir.

G: Grup

G_1 : l-arg grubu

G_2 : plasebo grubu

G_3 : Kontrol grubu

R: Rasgele (grup oluşturmadaki yansızlık)

O: Ölçüm

$O_{1,1}$: l-arg grubunun deney öncesi ölçümü

$O_{2,1}$: Plasebo grubunun deney öncesi ölçümü

$O_{3,1}$: Kontrol grubunun deney öncesi ölçümü

O_{1.2} : l-arg grubunun deney sonrası ölçümü

O_{2.2} : plasebo grubunun deney sonrası ölçümü

O_{3.2} : kontrol grubunun deney sonrası ölçümü

A: Bağımsız Değişken (l-arg, 7 gün, günde 6 g, 2 g x 3 = 6)

P: Bağımsız Değişken (plasebo , 7 gün, günde 6 g, 2 g x 3 = 6)

Çalışmanın örnekleme aynı zamanda çalışmanın evrenini oluşturmaktadır. Araştırmaya yaş ortalamaları 23 ± 1.89 yaş yıl, boy ortalamaları 175.13 ± 5.18 cm ve vücut ağırlıkları 73.15 ± 7.88 kg olan Abant İzzet Baysal Üniversitesi (A.İ.B.Ü.) Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu'nda okumakta olan Futbol Uzmanlık dersi alan veya üniversite futbol takımında oynayan toplam 24 erkek futbol oyuncusu katılmıştır. Deneklerle çalışma öncesi A.İ.B.Ü. Bolu Meslek Yüksekokulunda görüşülmüş ve yapılacak olan çalışma hakkında bilgi verilmiştir. Katılımın gönüllü olduğu söylenerek deneklere bilgilendirilmiş olur formu imzalatılıp sorumlulukları ve diğer bilgiler yazılı olarak iletilmiştir. Çalışma 30 Nisan – 7 Mayıs 2005 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesi deneklerin 24 saat öncesinden itibaren kafein ve alkol içeren yiyecekler tüketmemeleri istenmiş ve nitrat değeri düşürülmüş bir diyet önerilmiştir. İlk ölçüm için denekler otobüsle toplanarak A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fakültesi'ne getirilmiştir. Yapılan ilk ölçümlerin ardından deneklerin rasgele olarak 3 gruba ayrılmalrı sağlanmıştır. Herhangi bir madde alan sporcunun performansı psikolojik olarak etkilenebileceğinden deneklerin üç grubu ayrılmalrı uygun görülmüştür.

3.2. Veri Toplama Araçları

Denekler önce 5 dakika oturtulmuş ve dinlenmeleri sağlanmıştır. Ön ölçüm olarak dinlenik kan basıncı değerleri ve kalp atım hızı ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Bunun için Oregon Scientific marka tansiyon aleti kullanıldı. Daha sonra kan örnekleri A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvar teknisyeni tarafından brakiel arterden alındı ve uygun kitlerle biyokimya laboratuvarında incelenmiştir. Bu ölçümlerden sonra kilo ölçümleri için Tefal marka 100 g hassasiyetinde elektronik tartı kullanıldı. Boy ölçümleri duvara yapıştırılan mezura ile yapıldı. Boy ölçümleri alınırken deneklerden, duvara yapıştırılan mezura önünde,

metreye sırtlarını dönerek duvara gergin bir vücut pozisyonu ile yaslanmaları istendi ve dik açılı bir cetvel aracılığı ile boy ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Kilo ve boy ölçümleri esnasında deneklere ayakkabıları çıkarttırılarak sadece şort ve tişört ile ölçümler alınmıştır.

Femoral arter damar çapı ölçümleri ultrasonografi GE-Logic 400 lineer prob (7,5 mHz) kullanılarak ölçülmüş ve doruk sistolik hız, diastol sonu hız değerleri doppler Duplex spectral Doppler kullanılarak her iki arterden bi-furkasyonun 4 cm öncesinden ölçümler yapılmıştır. Tüm ölçümlerde örneklem açısı 59° olarak belirlenmiştir.

Aerobik performans ölçümü Queens College Step Testi uygulanarak gerçekleştirildi. Bu test için 41,3 santimetre yüksekliğinde step tahtası yaptırıldı ve step tahtalarında metronom eşliğinde test protokolü uygulanmıştır. Deney sonunda kalp atım hızı yine Oregon Scientific marka tansiyon aleti ile ölçüldü.

3.2.1. Queens college aerobik performans step testi

McArdle ve ark. (1981) tarafından 41 üniversiteli bayan üzerinde aerobik uygunluğu değerlendirmek için 3 dakikalık step testi geliştirilmiş. Kişinin aerobik kapasitesini tahmin edebilme amacıyla kullanılan bu testin, Test - re test güvenirliği $r = .92$, dinlenme süresi içinde alınan nabız sayısı ile $VO_2\text{max}$ arasında da $r = -.75$ korelasyon bulunmuş (Maud ve Foster, 1995).

Kullanılan malzemeler; 41,3 cm yüksekliğinde step tahtası, dakikada 96 vuruşa ayarlı metronom, kalp atım hızı ölçüm için tansiyon aleti

Test Protokolü

- 1-) Dakikada 96 vuruşa ayarlı bir ses düzeneğinde dakikada 24 çıkma ve inme gerçekleştirilir.
- 2-) Deneğe iniş, çıkış biçimi gösterilir. Bir iniş çıkışta metronom 4 kez vurum yapacaktır. Birde ayak basamağa koyulur, ikide yerdeki ayak diğerinin yanına getirilir, üçte basamağa ilk temas eden ayak yere basar, dörtte diğer ayak yere basar.

- 3-) Deneğin 15 saniye kadar ayağını uydurmak için deneme yapmasına izin verilir.
- 4-) Dakikada 24 inme ve çıkma yapmak üzere denek 3 dakika süreyle teste devam eder.
- 5-) Test sone erdiğinde denek ayakta dururken 5. Ve 20. Saniyeler arasında nabız alınır. Alınan değer dakika değerine çevrilir.

Hesaplama;

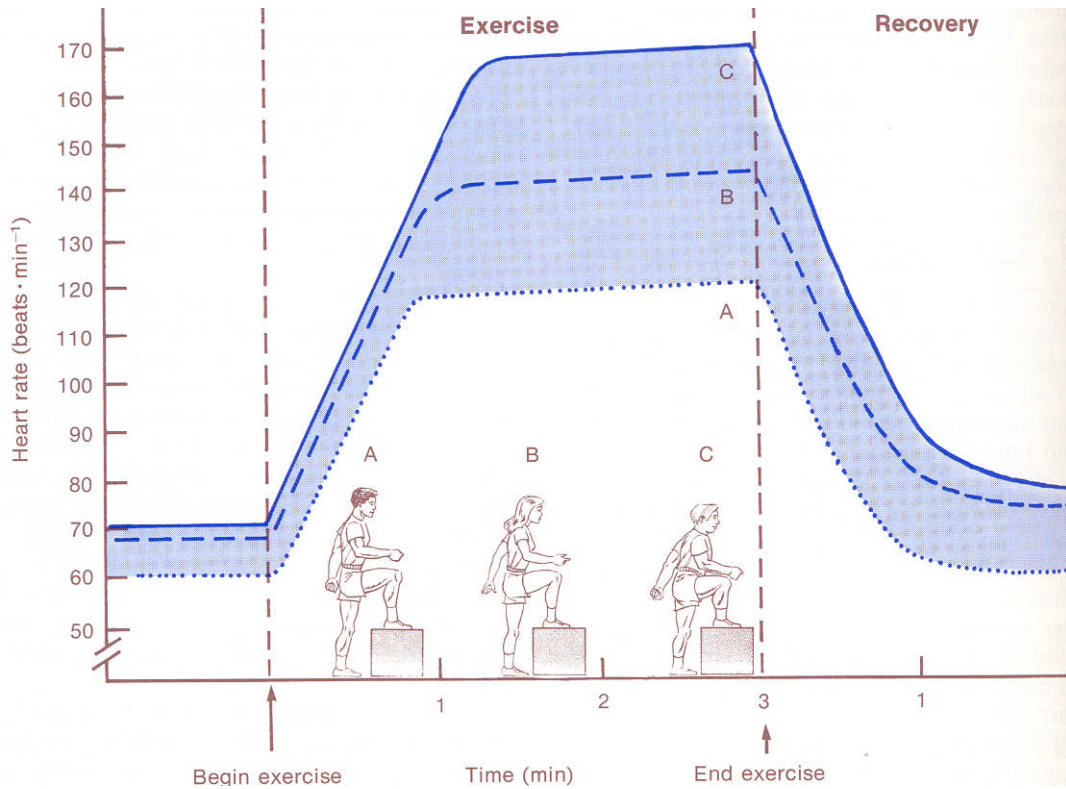
Bayanlar için:

$$VO_2 \text{ max (mlkg}^{-1}\text{min}^{-1}) = 65,81 - (0,1847 * \text{Kalp atım hızı(atım/dakika)})$$

Erkekler için:

$$VO_2 \text{ max (mlkg}^{-1}\text{min}^{-1}) = 111,33 - (0,42 * \text{Kalp atım hızı(atım/dakika)})$$

(Maud ve Foster, 1995; McArdle ve ark, 1981)



Şekil 3.2. Step egzersizi boyunca kalp atım hızı (McArdle ve ark, 1981)

3.3. Verilerin Toplanması

Veriler, deneklerden ön test–son test yöntemi kullanılarak bir hafta ara ile A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fakültesi’nde hava akımının olduğu 20 ° C sıcaklık ve % 44 nemli ortamda yapıldı. Denekler otobüs ile önceden belirlenmiş duraklardan alınarak çalışmanın yapılacağı yere getirildi.

İlk olarak denekler 5 dakika dinlendirildi. Daha sonra dinlenik kalp atım hızı, sistolik ve diastolik kan basınçları ölçümleri gerçekleştirildi. Ortalama arteriyel basınç, sistolik ve diastolik kan basınçlarından aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{Ortalama arteriyel} = \frac{\text{diastolik kan}}{\text{basıncı}} + \frac{(\text{sistolik kan} - \text{diastolik kan}) * 1/3}{\text{basıncı}}$$

Kan basınçlarından sonra kan örnekleri alındı ve daha sonra boy ve kilo ölçümleri gerçekleştirildi. Deneklerin femoral arter damar çapı ve kan akış hız ölçümleri de gerçekleştikten sonra aerobik performans ölçüm testi uygulandı.

Aerobik performans ölçümleri sırasında deneklere ilk olarak açma germe hareketleri yaptırıldı ve test protokolü gereği 15 saniye step tahtasında alıştırmaya uygulandı. Bunun ardından her deneye test için maksimum eforla uygulama yaptırıldı. Alınan dereceler formülde yerine konularak maksimal oksijen tüketim değerleri elde edildi.

Yapılan ön testin ardından deneklerin rastgele olarak 3 gruba ayrılmalrı sağlandı. Böylece 8’er kişilik 3 grup oluşturuldu. Birinci gruba l-arg, 2’inci gruba plasebo (galaktoz) maddesi verildi ve 3’üncü gruba ise hiçbir şey verilmeyerek kontrol grubu yapıldı.

Ayrıca denekler kendilerine verilen maddenin ne olduğu hakkında bilgi sahibi değillerdi. Hangi grubun hangi maddeyi aldığı sadece araştırmacı ve aynı zamanda ölçümü yapan kişi tarafından bilinmekteydi. Bu şekilde performans üzerindeki etkisi araştırılan asıl madde olan l-arg’in ne gibi etkilere sahip olduğunun daha belirgin bir şekilde ortaya çıkması sağlanmaktadır. Sporcularda bir madde alımına dayalı olarak oluşabilecek psikolojik etki plasebo grubundaki deneklerde de gözleneceğinden, bu durumun kontrol edilmesini sağlamak amacıyla ayrıca etik olarak deneklerin hangi maddeyi kimin aldığını bilmemesi uygun görüldü. Deneklere verilen maddeler tek

tek teslim edilerek gerekli açıklamalar yapıldı ve denekler l-arg e plasebo tabletlerini kullanmaya başladılar.

Bu çalışmada l-arg'in farmakokinetiği ve yan etkileri göz önünde tutularak 7 gün süresince günde 6 g'lık l-arginin-monohidroklorit ve plasebo tabletler şeklinde kullanıldı. Son testler son tablet alımından 90 dakika sonra ölçümler alınarak gerçekleştirildi.

6 gr L-arg alınması ile plazmada 90 dakika sonra maksimum değere ulaşmaktadır (Bode-Böger ve ark., 1994; Bode-Böger ve ark., 1998a). Aynı zamanda l-arg %10' luk çözelti halinde kullanımı yüksek dozlarda aşırı sıvı yüklenmesine ve lokal doku yaralanmalarına neden olmaktadır (Baker ve Franklin, 1991).

Araştırmanın tıbbi yönden etik olup olmadığının ispatı için A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp fakültesinden Tıbbi Etik Kurul Raporu alınmıştır.

L-arg ve plasebo gruplarındaki denekler aldıkları maddeleri 7 gün boyunca günde 2 g'lık 3 doz halinde aldılar. Bu arada 7 gün boyunca deneklere beslenmeleri hakkında gerekli açıklamalar yapıldı ve denekler günlük normal yaşam şartlarını sürdürdüler. Son ölçümlerden önce son 24 saatte alkol, kafein almamaları ve maksimal efor gerektirecek hareketler yapmamaları istendi.

Deneklerin, aldıkları tabletleri düzenli olarak kullandıklarının kontrol edilmesi amacı ile önceden deneklerin cep telefonları alındı. Deneklere düzenli aralıklarla mesaj yollandı ve telefonla görüşme yapılarak deneklerin düzenli olarak maddeleri aldıkları kontrol edildi. Boy ve kilo ölçümleri dışındaki diğer ölçümler hem ön test hem de son testte aynı şekil ve aynı saatte uygulandı.

3.4. Verilerin Analizi

Bu araştırmada elde edilen ön test - son test verileri arasındaki fark, hipotez testlerinden olan Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arası farklar için ise Kruskal-Wallis varyans analizi, hangi grup arasında fark olduğunu belirlemek amacıyla da Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışmanın başlangıcında anlamlılık düzeyi .05 olarak belirlenmiştir. İstatistiksel işlemler SPSS for Windows paket programı kullanılarak gerçekleştirildi (SPSS Inc., 2001). Bu çalışmada öntest sontest arasındaki yüzdelik farkların hesaplanmasında $\% = (sontest - öntest) / öntest * 100$ formülü kullanılmıştır.

BÖLÜM IV

BULGULAR

Bu bölümde öncelikle çalışmaya katılan deneklerin verilerinin betimsel istatistikleri verilmiş ve daha sonra gruplara ait öntest-sontest farkları ve farklar arasındaki farklar gösterilmiştir.

Bu çalışmaya katılan 24 deneğin ön test öncesi alınan fiziksel ölçüm değerlerine ait betimsel istatistikleri Tablo 4.1.' de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Deneklerin ön test öncesi alınan fiziksel ölçüm değerlerinin ortalamaları

		Yaş (yıl) $\bar{X} \pm ss$	Boy (cm) $\bar{X} \pm ss$	Kilo (kg) $\bar{X} \pm ss$
l-arg grubu	n = 8	22 $\pm$ 1.58	176.12 $\pm$ 6.01	73.98 $\pm$ 9.90
plasebo grubu	n = 8	23 $\pm$ 1.64	174.00 $\pm$ 5.31	73.55 $\pm$ 9.33
kontrol grubu	n = 8	23 $\pm$ 2.43	175.57 $\pm$ 4.86	71.91 $\pm$ 7.57
ortalama	n = 24	23 $\pm$ 2.07	175.12 $\pm$ 5.18	73.15 $\pm$ 7.88

(n: denek sayısı, $\bar{X}$: ortalama, ss: standart sapmayı göstermektedir).

Tablo 4.1.'de görüldüğü gibi tüm gruplardaki denek sayısı 8'er kişiden oluşmaktadır. L-arg grubunda yer alan deneklerin yaş ortalamaları 22 $\pm$ 1.58 yıl yaş, boy uzunluğu ortalaması 176.12 $\pm$ 6.01 cm ve vücut ağırlığı ortalamaları 73.98 $\pm$ 9.90 kg dır. Plasebo grubunda yer alan deneklerin yaş ortalamaları 23 $\pm$ 1.64 yıl yaş, boy uzunluğu ortalaması 174.00 $\pm$ 5.31 cm ve vücut ağırlığı ortalamaları 73.55 $\pm$ 9.33 kg dır. Kontrol grubunda yer alan deneklerin yaş ortalamaları 23 $\pm$ 2.43 yıl yaş, boy uzunluğu ortalaması 175.12 $\pm$ 5.18 cm ve kilo ortalaması 71.91 $\pm$ 7.57 kg dır. Deney grupları fiziksel özellikler açısından homojenliğe sahiptirler.

Çalışmaya katılan deney gruplarının (l-arg, plasebo ve kontrol) yükleme öncesi (ön test) alınan, kan basınçları ve kalp atım hızı ölçümlerinin değerleri Tablo 4.2.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.2. Deney gruplarının, ön test kan basınçları ve kalp atım hız değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.

	l-arg grubu $\bar{X} \pm ss$	plasebo grubu $\bar{X} \pm ss$	kontrol grubu $\bar{X} \pm ss$
Sistolik Kan Basıncı (mm-Hg)	123 $\pm$ 14.14	118 $\pm$ 9.51	120 $\pm$ 15.65
Diastolik Kan Basıncı (mm-Hg)	68 $\pm$ 9.99	63 $\pm$ 11.59	71 $\pm$ 11.83
Ortalama Arteriyel Basınç (mm-Hg)	86 $\pm$ 9.13	81 $\pm$ 9.35	87 $\pm$ 10.96
Kalp Atım Hızı (atım/dakika)	69 $\pm$ 12.62	65 $\pm$ 9.36	67 $\pm$ 11.58

Tablo 4.2.'de görüldüğü gibi ön testte, l-arg grubunda yer alan deneklerin sistolik kan basınçları ortalamaları 123 $\pm$ 14.14 mmHg, diastolik kan basınçları ortalaması 68 $\pm$ 9.99 mmHg, ortalama arteriyel basınçları ortalaması 86 $\pm$ 9.13 mmHg ve dinlenik kalp atım hızları ortalaması 69 $\pm$ 12.62 atım/dk dır.

Plasebo grubunda yer alan deneklerin sistolik kan basınçları ortalamaları 118 $\pm$ 9.51 mmHg, diastolik kan basınçları ortalaması 63 $\pm$ 11.59 mmHg, ortalama arteriyel basınçları ortalaması 81 $\pm$ 9.35 mmHg ve dinlenik kalp atım hızları ortalaması 65 $\pm$ 9.36 atım/dk dır.

Kontrol grubunda yer alan deneklerin sistolik kan basınçları ortalamaları 120 $\pm$ 15.65 mmHg, diastolik kan basınçları ortalaması 71 $\pm$ 11.83 mmHg, ortalama arteriyel basınçları ortalaması 87 $\pm$ 10.96 mmHg ve dinlenik kalp atım hızları ortalaması 67 $\pm$ 11.58 atım/dk dır.

Çalışmaya katılan deney gruplarının (l-arg, plasebo ve kontrol) yükleme sonrası (son test) alınan, kan basınçları ve kalp atım hızı ölçümlerinin değerleri Tablo 4.3.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.3. Deney gruplarının, son test kan basınçları ve kalp atım hız değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.

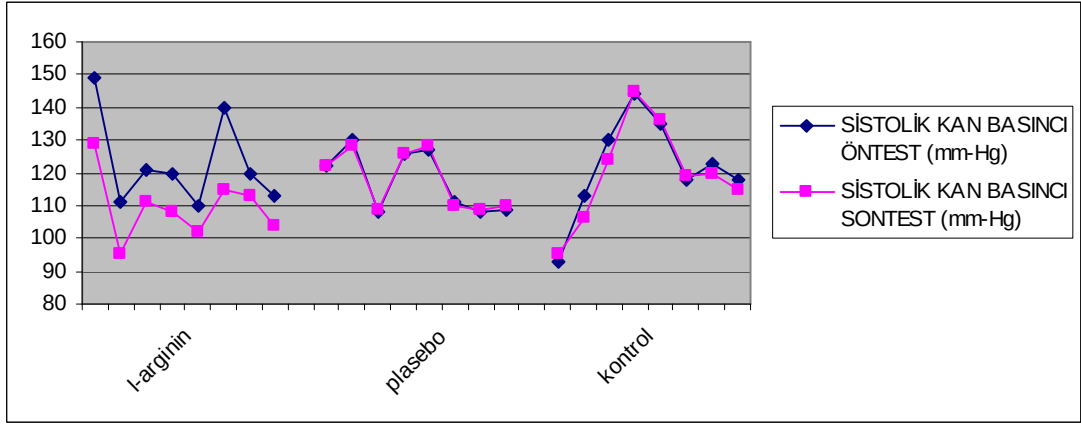
	l-arg grubu $\bar{X} \pm ss$	plasebo grubu $\bar{X} \pm ss$	kontrol grubu $\bar{X} \pm ss$
Sistolik Kan Basıncı (mm-Hg)	109 $\pm$ 10.17	118 $\pm$ 9.01	118 $\pm$ 15.55
Diastolik Kan Basıncı (mm-Hg)	61 $\pm$ 8.28	61 $\pm$ 12.78	69 $\pm$ 13.56
Ortalama Arteriyel Basınç (mm-Hg)	77 $\pm$ 6.79	80 $\pm$ 9.56	85 $\pm$ 12.38
Kalp Atım Hızı (atım/dakika)	69 $\pm$ 12.49	66 $\pm$ 7.94	66 $\pm$ 11.81

Tablo 4.3’de görüldüğü gibi ön testte, l-arg grubunda yer alan deneklerin sistolik kan basınçları ortalamaları 109 $\pm$ 10.17 mmHg, diastolik kan basınçları ortalaması 61 $\pm$ 8.28 mmHg, ortalama arteriyel basınçları ortalaması 77 $\pm$ 6.79 mmHg ve dinlenik kalp atım hızları ortalaması 69 $\pm$ 12.49 atım/dk dır.

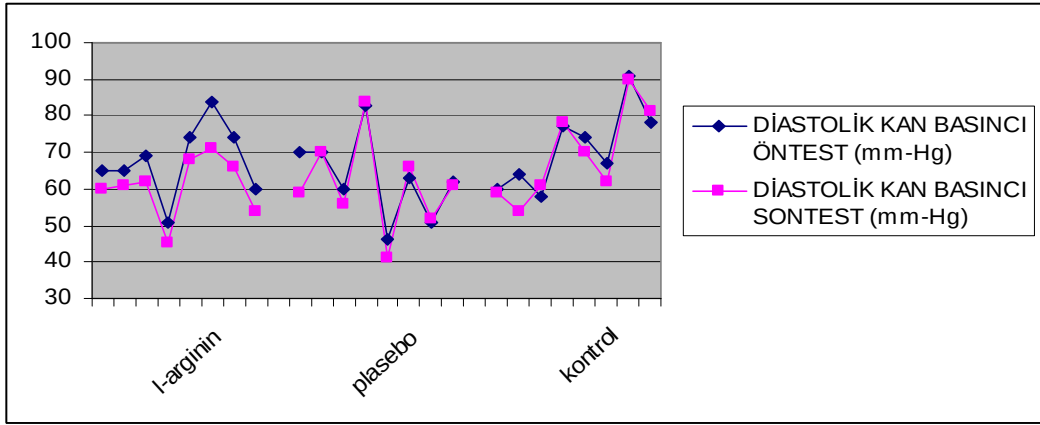
Plasebo grubunda yer alan deneklerin sistolik kan basınçları 109 ortalamaları 118 $\pm$ 9.01 mmHg, diastolik kan basınçları ortalaması 61 $\pm$ 12.78 mmHg, ortalama arteriyel basınçları 80 $\pm$ 9.56 mmHg ve dinlenik kalp atım hızları ortalaması 66 $\pm$ 7.94 atım/dk dır.

Kontrol grubunda yer alan deneklerin sistolik kan basınçları ortalamaları 118 $\pm$ 15.55 mmHg, diastolik kan basınçları ortalaması 69 $\pm$ 13.56 mmHg, ortalama arteriyel basınçları ortalaması 85 $\pm$ 12.38 mmHg ve dinlenik kalp atım hızları ortalaması 66 $\pm$ 11.81 atım/dk dır.

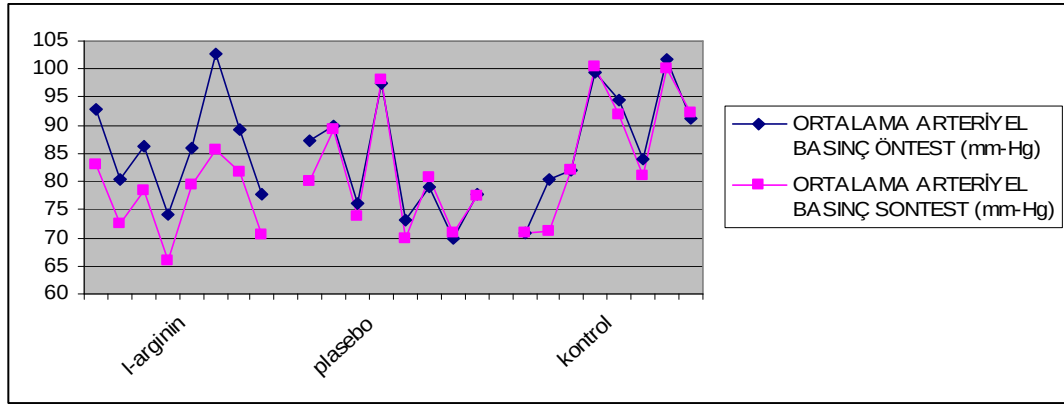
Aşağıdaki grafiklerde Tablo 4.2. ve Tablo 4.3.’te verilen değerler betimsel olarak grafiklerde gösterilmektedir.



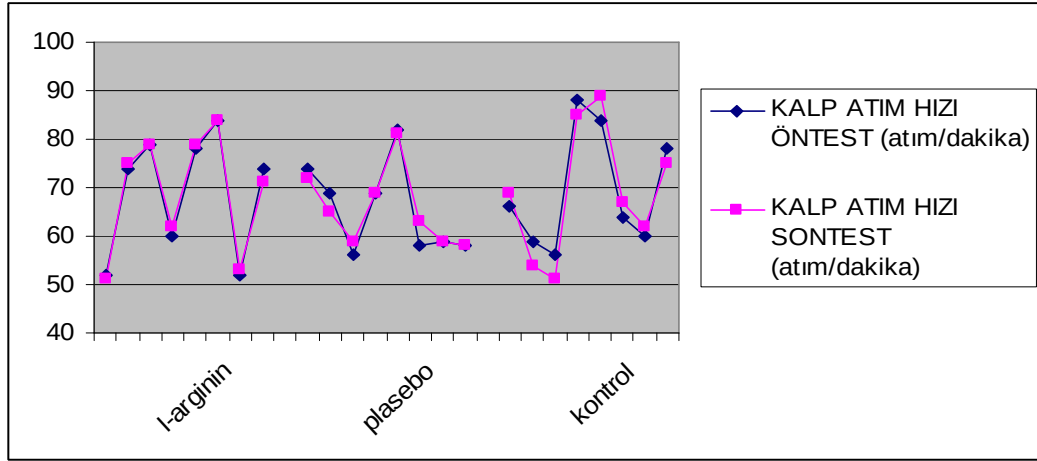
Şekil 4.1. Grupların sistolik kan basınçları ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.



Şekil 4.2. Grupların diastolik kan basınçları ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.



Şekil 4.3. Grupların ortalama arteriyel basınçları ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi



Şekil 4.4. Grupların ortalama kalp atım hızları ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi

Çalışmaya katılan deney gruplarının (l-arg, plasebo ve kontrol) yükleme öncesi (ön test) alınan, üre, trigliserit, HDL ve LDL ölçümlerinin değerleri Tablo 4.4.'te gösterilmektedir.

Tablo 4.4. Deney gruplarının, ön test üre, trigliserit, HDL ve LDL ölçüm değerleri ortalamaları ve standart sapmaları.

	l-arg grubu $\bar{X} \pm ss$	plasebo grubu $\bar{X} \pm ss$	kontrol grubu $\bar{X} \pm ss$
Üre (mg/dL)	26.37 $\pm$ 3.62	28.12 $\pm$ 7.58	26.71 $\pm$ 5.64
Trigliserit (mg/dL)	75.38 $\pm$ 36.11	91.28 $\pm$ 33.99	98.50 $\pm$ 38.11
HDL(yüksek yoğunluklu yağ) (mg/dL)	38.75 $\pm$ 7.99	38.62 $\pm$ 8.78	44.85 $\pm$ 5.21
LDL (düşük yoğunluklu yağ) (mg/dL)	82.37 $\pm$ 8.93	72.00 $\pm$ 16.65	91.60 $\pm$ 22.78

Tablo 4.4’de görüldüğü gibi ön testte, l-arg grubunda yer alan deneklerin üre değerleri ortalamaları 26.37 $\pm$ 3.62 mg/dL, trigliserit değerleri ortalaması 75.38 $\pm$ 36.11 mg/dL, HDL değerleri ortalaması 38.75 $\pm$ 7.99 mg/dL ve LDL değerleri ortalaması 82.37 $\pm$ 8.93 mg/dL dir.

Plasebo grubunda yer alan deneklerin üre değerleri ortalamaları 28.12 $\pm$ 7.58 mg/dL, trigliserit değerleri ortalaması 91.28 $\pm$ 33.99 mg/dL, HDL değerleri ortalaması 38.62 $\pm$ 8.78 mg/dL ve LDL değerleri ortalaması 72.00 $\pm$ 16.65 mg/dL dir.

Kontrol grubunda yer alan deneklerin üre değerleri ortalamaları 26.71 $\pm$ 5.64 mg/dL, trigliserit değerleri ortalaması 98.50 $\pm$ 38.11 mg/dL, HDL değerleri ortalaması 44.85 $\pm$ 5.21 mg/dL ve LDL değerleri ortalaması 91.60 $\pm$ 22.78 mg/dL dir.

Çalışmaya katılan deney gruplarının (l-arg, plasebo ve kontrol) yükleme sonrası (son test) alınan, üre, trigliserit, HDL ve LDL ölçümlerinin değerleri Tablo 4.5.’te gösterilmektedir.

Tablo 4.5. Deney gruplarının, son test üre, trigliserit, HDL ve LDL ölçüm değerleri ortalamaları ve standart sapmaları.

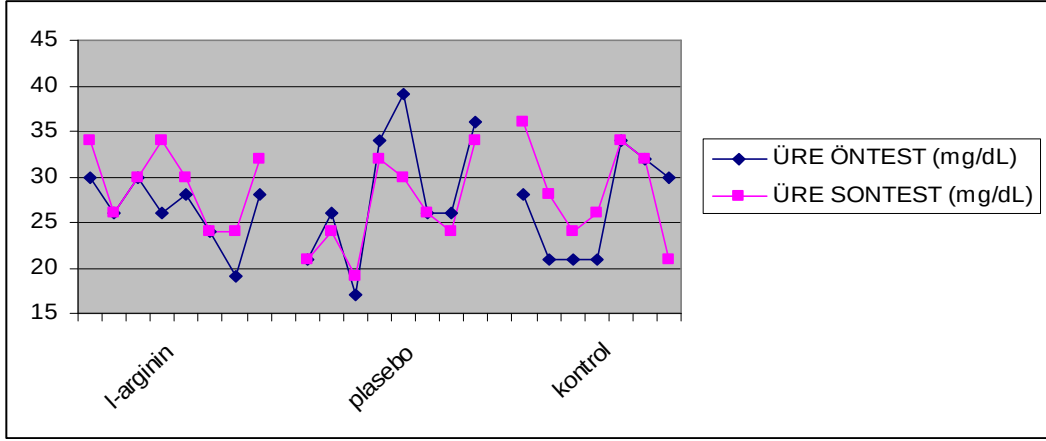
	l-arg grubu $\bar{X} \pm ss$	plasebo grubu $\bar{X} \pm ss$	kontrol grubu $\bar{X} \pm ss$
Üre (mg/dL)	29.25 $\pm$ 4.13	26.25 $\pm$ 5.31	28.71 $\pm$ 5.49
Trigliserit (mg/dL)	72.87 $\pm$ 29.39	84.71 $\pm$ 33.08	90.42 $\pm$ 6.20
HDL(yüksek yoğunluklu yağ) (mg/dL)	36.87 $\pm$ 5.22	38.25 $\pm$ 8.24	42.00 $\pm$ 3.51
LDL(düşük yoğunluklu yağ) (mg/dL)	90.62 $\pm$ 12.11	75.75 $\pm$ 19.54	100.20 $\pm$ 20.91

Tablo 4.5’de görüldüğü gibi ön testte, l-arg grubunda yer alan deneklerin üre değerleri ortalamaları 29.25 $\pm$ 4.13 mg/dL, trigliserit değerleri ortalaması 72.87 $\pm$ 29.39 mg/dL, HDL değerleri 36.87 $\pm$ 5.22 mg/dL ve LDL değerleri ortalaması 90.62 $\pm$ 12.11 mg/dL dir.

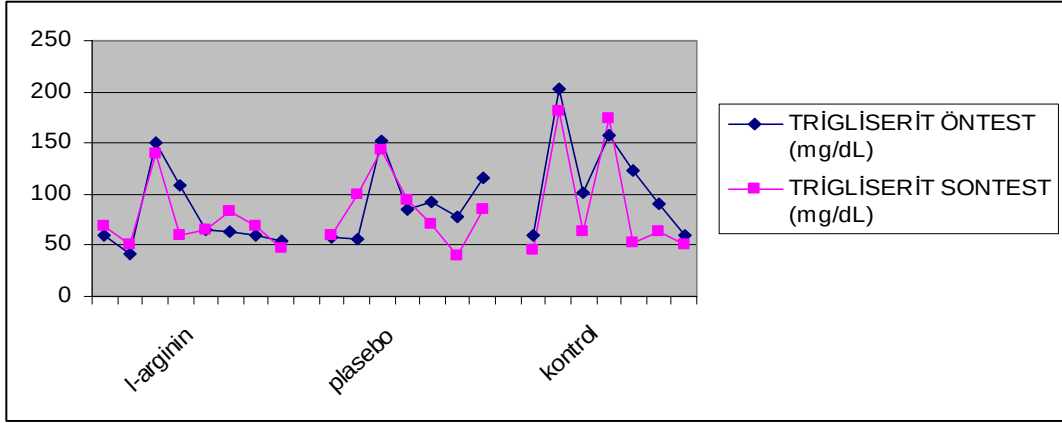
Plasebo grubunda yer alan deneklerin üre değerleri ortalamaları 26.25 $\pm$ 5.31 mg/dL, trigliserit değerleri ortalaması 84.71 $\pm$ 33.08 mg/dL, HDL değerleri ortalaması 38.25 $\pm$ 8.24 mg/dL ve LDL değerleri ortalaması 75.75 $\pm$ 19.54 mg/dL dir.

Kontrol grubunda yer alan deneklerin üre değerleri ortalamaları 28.71 $\pm$ 5.49 mg/dL, trigliserit değerleri ortalaması 90.42 $\pm$ 6.20 mg/dL, HDL değerleri ortalaması 42.00 $\pm$ 3.51 mg/dL ve LDL değerleri ortalaması 100.20 $\pm$ 20.91 mg/dL dir.

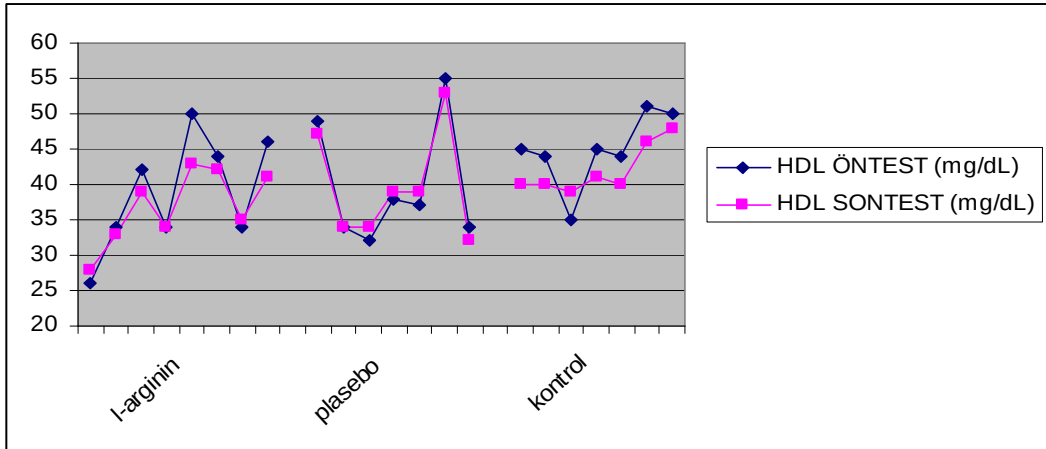
Aşağıdaki grafiklerde Tablo 4.4. ve Tablo 4.5.’te verilen değerler betimsel olarak grafiklerde gösterilmektedir.



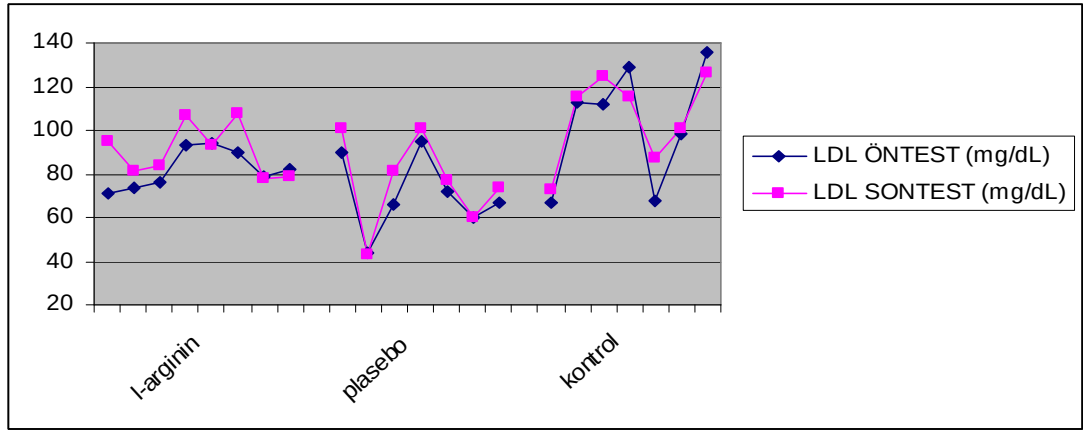
Şekil 4.5. Grupların kanda üre ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.



Şekil 4.6. Grupların kanda trigliserit ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi



Şekil 4.7. Grupların kanda HDL ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi



Şekil 4.8. Grupların kanda LDL ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi

Çalışmaya katılan deney gruplarının (l-arg, plasebo ve kontrol) yükleme öncesi (ön test) alınan, femoral arter çapı, doruk sistolik hız ve diastol sonu hız, değerleri Tablo 4.6.'te gösterilmektedir.

Tablo 4.6. Deney gruplarının, ön test femoral arter çapı, doruk sistolik hız ve diastol sonu hız, değerleri ortalamaları ve standart sapmaları.

	l-arg grubu $\bar{X} \pm ss$	plasebo grubu $\bar{X} \pm ss$	kontrol grubu $\bar{X} \pm ss$
Femoral Arter Damar Çapı (mm)	9.21 ± 0.27	9.62 ± 0.69	9.58 ± 1.19
Doruk Sistolik Hız (cm/s)	51.02 ± 4.91	65.06 ± 8.73	65.41 ± 13.46
Diastol Sonu Hız (cm/s)	7.36 ± 2.08	9.71 ± 5.30	8.63 ± 2.22

Tablo 4.6'de görüldüğü gibi ön testte, l-arg grubunda yer alan deneklerin femoral arter çapları ortalamaları 9.21 ± 0.27 mm, doruk sistolik kan akış hızları ortalaması 51.02 ± 4.91 cm/s, diastol sonu kan akış hızları ortalaması 7.36 ± 2.08 cm/s dir.

Plasebo grubunda yer alan deneklerin femoral arter çapları ortalamaları 9.62 ± 0.69 mm, doruk sistolik kan akış hızları ortalaması 65.06 ± 8.73 cm/s, diastol sonu kan akış hızları ortalaması 9.71 ± 5.30 cm/s dir.

Kontrol grubunda yer alan deneklerin femoral arter çapları ortalamaları 9.58 ± 1.19 mm, doruk sistolik kan akış hızları ortalaması 65.41 ± 13.46 cm/s, diastol sonu kan akış hızları ortalaması 8.63 ± 2.22 cm/s dir.

Çalışmaya katılan deney gruplarının (l-arg, plasebo ve kontrol) yükleme sonrası (son test) alınan, femoral arter çapı, doruk sistolik hız ve diastol sonu hız, değerleri Tablo 4.7.'te gösterilmektedir.

Tablo 4.7. Deney gruplarının, son test femoral arter çapı, doruk sistolik hız ve diastol sonu hız, değerleri ortalamaları ve standart sapmaları.

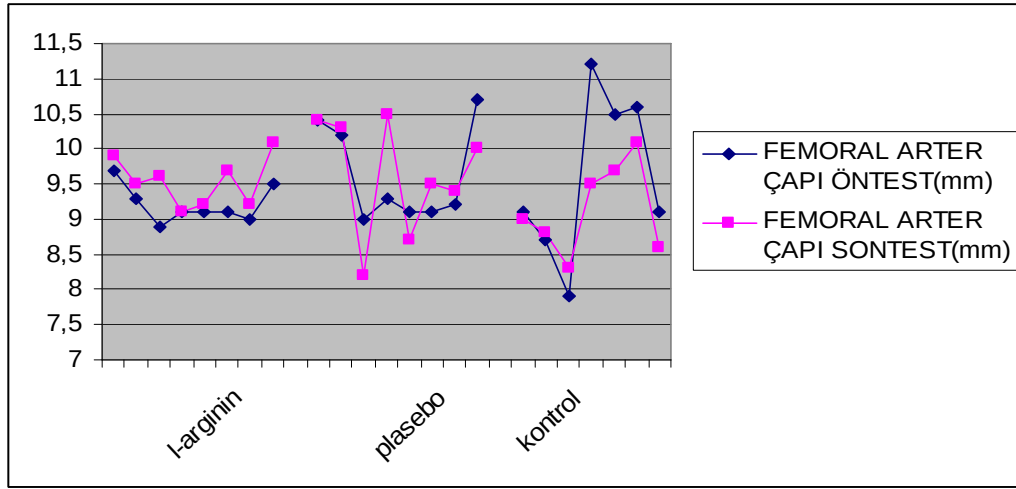
	l-arg grubu $\bar{X} \pm ss$	plasebo grubu $\bar{X} \pm ss$	kontrol grubu $\bar{X} \pm ss$
Femoral Arter Damar apı (mm)	9.53 ± 0.36	9.62 ± 0.84	9.14 ± 0.65
Doruk Sistolik Kan Akış Hızı	56.36 ± 5.94	58.66 ± 9.19	56.61 ± 13.74
Diastol Sonu Kan Akış Hızı	12.60 ± 2.23	10.46 ± 4.35	10.13 ± 3.20

Tablo 4.7'de görüldüğü gibi ön testte, l-arg grubunda yer alan deneklerin femoral arter çapları ortalamaları 9.53 ± 0.36 mm, doruk sistolik kan akış hızları ortalaması 56.36 ± 5.94 cm/s, diastol sonu kan akış hızları ortalaması 12.60 ± 2.23 cm/s dir.

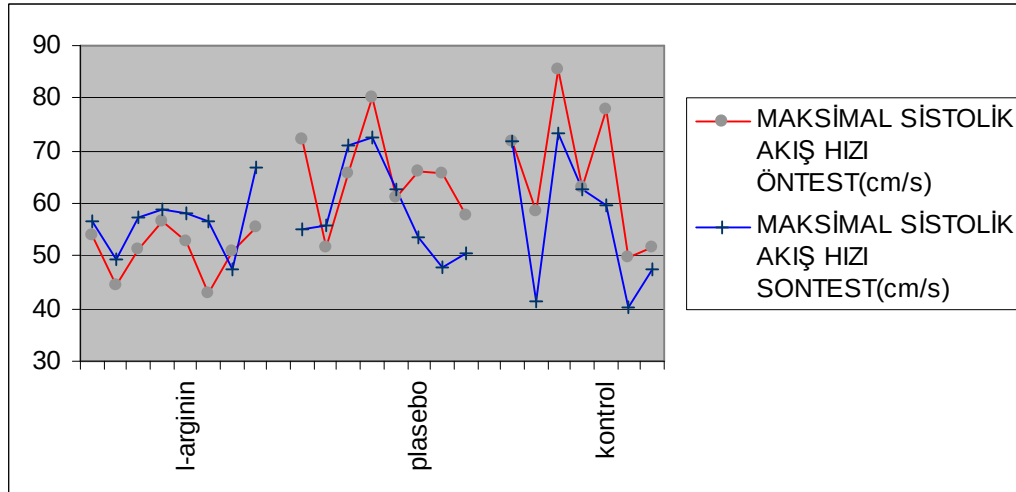
Plasebo grubunda yer alan deneklerin femoral arter çapları ortalamaları 9.62 ± 0.84 mm, doruk sistolik kan akış hızları ortalaması 58.66 ± 9.19 cm/s, diastol sonu kan akış hızları ortalaması 10.46 ± 4.35 cm/s dir.

Kontrol grubunda yer alan deneklerin femoral arter çapları ortalamaları 9.14 ± 0.65 mm, doruk sistolik kan akış hızları ortalaması 56.61 ± 13.74 cm/s, diastol sonu kan akış hızları ortalaması 10.13 ± 3.20 cm/s dir.

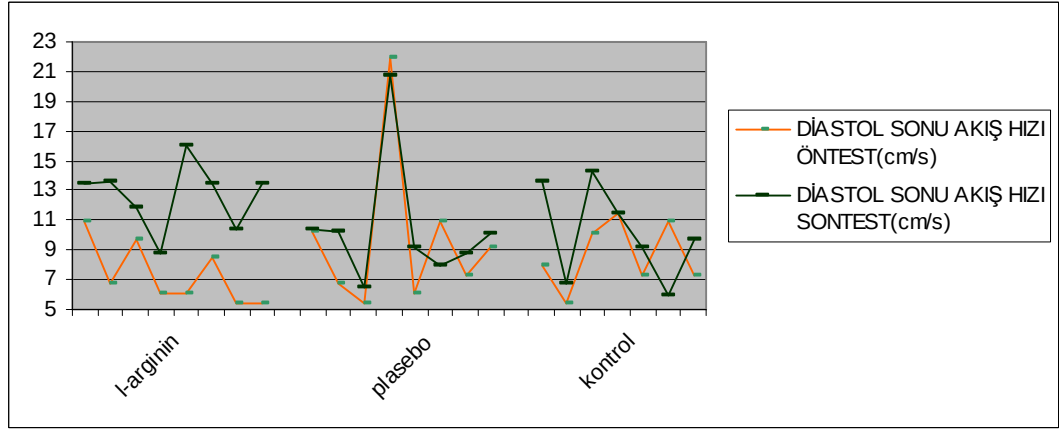
Aşağıdaki grafiklerde Tablo 4.6. ve Tablo 4.7.'te verilen değerler betimsel olarak grafiklerde gösterilmektedir.



Şekil 4.9. Grupların femoral arter çapı ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi



Şekil 4.10. Grupların femoral arter maksimal sistolik kan akış hızı ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi



Şekil 4.11. Grupların femoral arter diastol sonu kan akış hızları ölçüm değerlerinin grafik olarak gösterilmesi

Çalışmaya katılan deney gruplarının (l-arg, plasebo ve kontrol) yükleme öncesi (ön test) Queens Step Test uygulanarak alınan kalp atım hızı ve maksimal oksijen tüketimi değerleri Tablo 4.8.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.8. Deney gruplarının ön test, kalp atım hızı ve maksimal oksijen tüketimi değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.

	l-arg grubu $\bar{X} \pm ss$	plasebo grubu $\bar{X} \pm ss$	kontrol grubu $\bar{X} \pm ss$
Kalp Atım Hızı (atım/dakika)	131 $\pm$ 8.84	127 $\pm$ 16.33	130 $\pm$ 7.95
Maksimal Oksijen Tüketimi (ml.kg ⁻¹ .dk ⁻¹)	56.43 $\pm$ 3.71	57.85 $\pm$ 6.86	56.52 $\pm$ 3.34

Tablo 4.8.'de görüldüğü gibi Queens College Step test ile ön testte, l-arg grubunda yer alan deneklerin test sonrası kalp atım hızları ortalamaları 131 $\pm$ 8.84 atım/dk, maksimal oksijen tüketimleri ortalaması 56.43 $\pm$ 3.71 ml.kg⁻¹.dk⁻¹ dir.

Queens College Step test ile ön testte, plasebo grubunda yer alan deneklerin test sonrası kalp atım hızları ortalamaları 127 $\pm$ 16.33 atım/dk, maksimal oksijen tüketimleri ortalaması 57.85 $\pm$ 6.86 ml.kg⁻¹.dk⁻¹ dir.

Queens College Step test ile ön testte, kontrol grubunda yer alan deneklerin test sonrası kalp atım hızları ortalamaları 130 ± 7.95 atım/dk, maksimal oksijen tüketimleri ortalaması 56.52 ± 3.34 ml.kg⁻¹.dk⁻¹ dır.

Çalışmaya katılan deney gruplarının yükleme sonrası (ön test) Queens Step Test uygulanarak alınan kalp atım hızı ve maksimal oksijen tüketimi değerleri Tablo 4.9.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.9. Deney gruplarının son test, kalp atım hızı ve maksimal oksijen tüketimi değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.

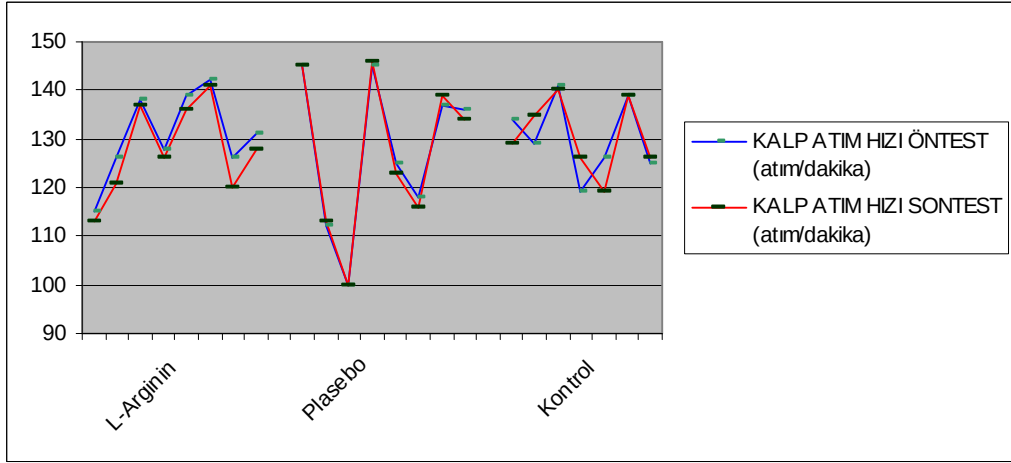
	l-arg grubu $\bar{X} \pm ss$	plasebo grubu $\bar{X} \pm ss$	kontrol grubu $\bar{X} \pm ss$
Kalp Atım Hızı (atım/dakika)	126 ± 8.02	127 ± 16.504	130 ± 7.47
Maksimal Oksijen Tüketimi (ml/kg/dk)	57.15 ± 3.36	57.48 ± 6.93	56.55 ± 3.14

Tablo 4.9.'de görüldüğü gibi Queens College Step test ile son testte, l-arg grubunda yer alan deneklerin test sonrası kalp atım hızları ortalamaları 126 ± 8.02 atım/dk, maksimal oksijen tüketimleri ortalaması 57.15 ± 3.36 ml.kg⁻¹.dk⁻¹ dır.

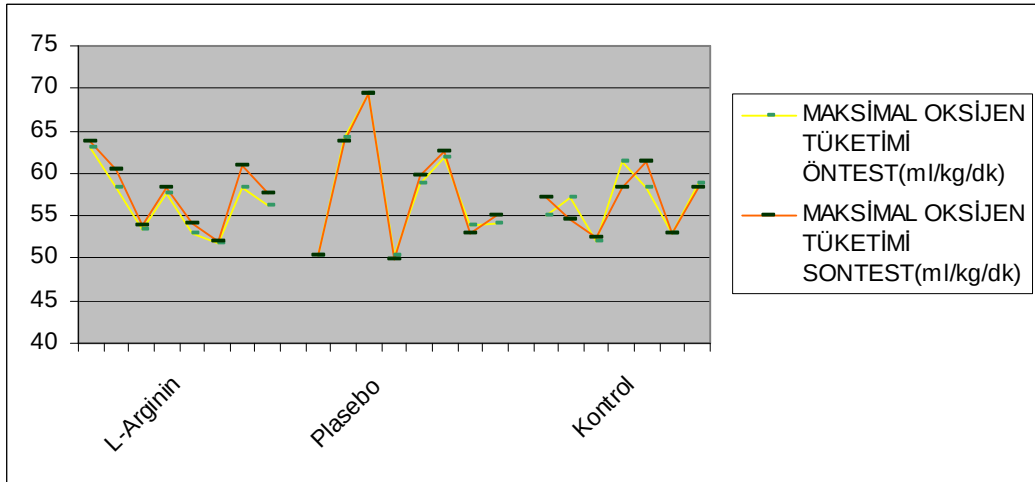
Queens College Step test ile son testte, plasebo grubunda yer alan deneklerin test sonrası kalp atım hızları ortalamaları 127 ± 16.504 atım/dk, maksimal oksijen tüketimleri ortalaması 57.48 ± 6.93 ml.kg⁻¹.dk⁻¹ dır.

Queens College Step test ile son testte, l-arg grubunda yer alan deneklerin test sonrası kalp atım hızları ortalamaları 130 ± 7.47 atım/dk, maksimal oksijen tüketimleri ortalaması 56.55 ± 3.14 ml.kg⁻¹.dk⁻¹ dır.

Aşağıdaki grafiklerde, Tablo 4.8. ve Tablo 4.9.'te verilen değerler betimsel olarak grafiklerde gösterilmektedir.



Şekil 4.12. Grupların Queens Step Test sonrası kalp atım hızı değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.



Şekil 4.13. Grupların maksimal oksijen tüketimi değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.

4.1. Grupların Ön Test – Son Test Farkları ve Gruplar Arası Farklar

Bulguların ikinci bölümünde grupların ön test-son test farkları ve gruplar arası farklar verilmiştir.

4.1.1. L-arg grubu

L-arg grubunun ön test-son test arasındaki farklar Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi ile karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 4.10.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. L-arg grubu ön test – son test değerlerinin karşılaştırılması

	Öntest Değerleri	Sontest Değerleri	% Değişim	Z değeri	P
Sistolik Kan Basıncı	123 ± 14.14	109 ± 10.17	-% 11.4	-2.521	0.0128*
Diastolik kan Basıncı	68 ± 9.99	61 ± 8.28	-%10.3	-2.533	0.011*
Ortalama Arteriyel basınç	86 ± 9.13	77 ± 6.79	-%10.5	-2.533	0.011*
Dinlenik Kalp Atım Hızı	69 ± 12.62	69 ± 12.49	-	-0.431	0.666
Üre	26.37 ± 3.62	29.25 ± 4.13	%10.9	-2.032	0.042*
Trigliserit	75.38 ± 36.11	72.87 ± 29.39	-%3.3	-0.140	0.889
HDL	38.75 ± 7.99	36.87 ± 5.22	-%4.85	-1.527	0.127
LDL	82.37 ± 8.93	90.62 ± 12.11	%10.0	-1.682	0.092
Femoral Arter Çapı	9.21 ± 0.27	9.53 ± 0.36	%3.5	-2.384	0.017*
Doruk Sistolik Kan Akış H.	51.02 ± 4.91	56.36 ± 5.94	%10.5	-2.100	0.036
Diastol Sonu Kan Akış H.	7.36 ± 2.08	12.60 ± 2.23	%71	-2.521	0.012*
Test Sonrası Kalp Atım H	131 ± 8.84	126 ± 8.02	-%3.8	-2.530	0.011*
Maksimal Oksijen Tüketim	56.43 ± 3.71	57.15 ± 3.36	%1.3	-2.530	0.011*

P< .05

Tablo 4.10.'da görüldüğü gibi l-arg grubundaki deneklerin sistolik kan basıncı ortalamaları 123 ± 14.14 mm/Hg iken son testte 109 ± 10.17 mm/Hg' ye düşmüş. Ön test-son test değerleri arasındaki değişimi ortaya koymak için yapılan Wilcoxon İşaretli Sıralar analizi sonucuna göre, ön test - son test sistolik kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Z =-2.521 ; p<.05).

L-arg grubundaki deneklerin diastolik kan basıncı ortalamaları 68 ± 9.99 mm/Hg iken son testte 61 ± 8.28 mm/Hg' ye düşmüş. Ön test - son test değerleri arasındaki değişimi ortaya koymak için yapılan Wilcoxon İşaretli Sıralar analizi sonucuna göre, ön test-son test diastolik kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($Z = - 2.533$; $p < .05$).

Yine l-arg grubundaki deneklerin ortalama arteriyel basınç ortalamaları 86 ± 9.13 mm/Hg iken son testte 77 ± 6.79 mm/Hg' ye düşmüş. Ön test - son test değerleri arasındaki değişimi ortaya koymak için yapılan Wilcoxon İşaretli Sıralar analizi sonucuna göre, ön test-son test ortalama arteriyel basınç değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($Z = - 2.533$; $p < .05$).

Deneklerden l-arg alan grubun ön test üre ölçüm ortalamaları 26.37 ± 3.62 mg/dL iken son testte 29.25 ± 4.13 mg/dL' ye (% 10.9) yükselmiş. Ön test - son test değerleri arasındaki değişimi ortaya koymak için yapılan Wilcoxon İşaretli Sıralar analizi sonucuna göre, ön test-son test üre değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($Z = - 2.032$; $p < .05$).

L-arg grubundaki deneklerin ön test femoral arter çap ortalamaları 9.21 ± 0.27 mm iken son testte 9.53 ± 0.36 mm' ye (% 3.5) yükselmiş. Ön test-son test değerleri arasındaki değişimi ortaya koymak için yapılan Wilcoxon İşaretli Sıralar analizi sonucuna göre, ön test-son test femoral arter çap değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($Z = - 2.384$; $p < .05$).

Yine deneklerin ön test doruk sistolik kan akış hızı ortalamaları 51.02 ± 4.91 cm/s iken son testte 56.36 ± 5.94 cm/s (% 10.5) yükselmiş. Ön test - son test değerleri arasındaki değişimi ortaya koymak için yapılan Wilcoxon İşaretli Sıralar analizi sonucuna göre, ön test-son test diastol sonu kan akış hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($Z = - 2.100$; $p < .05$).

Deneklerin ön test diastol sonu kan akış hızı ortalamaları 7.36 ± 2.08 cm/s iken son testte 12.60 ± 2.23 cm/s ye (% 71) yükselmiş. Ön test - son test değerleri arasındaki değişimi ortaya koymak için yapılan Wilcoxon İşaretli Sıralar analizi sonucuna göre, ön test-son test diastol sonu kan akış hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($Z = - 2.521$; $p < .05$).

L-arg grubundaki deneklerin ön test Queens College Step Test sonrası kalp atım hızı ortalamaları 131 ± 8.84 atım/dk iken son testte 126 ± 8.02 atım/dk'ya düşmüş. Ön test - son test değerleri arasındaki değişimi ortaya koymak için yapılan Wilcoxon İşaretli Sıralar analizi sonucuna göre, ön test-son test Queens Step Test sonrası kalp atım hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($Z = -2.530$; $p < .05$).

Deneklerin ön test maksimal oksijen tüketimleri ortalamaları 56.43 ± 3.71 ml.kg⁻¹.dk⁻¹ iken son testte 57.15 ± 3.36 ml.kg⁻¹.dk⁻¹ ya (% 1.3) yükselmiştir. Ön test - son test değerleri arasındaki değişimi ortaya koymak için yapılan Wilcoxon İşaretli Sıralar analizi sonucuna göre, ön test-son test maksimal oksijen tüketim değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($Z = -2.527$; $p < .05$).

Tablo 4.10.'da görüldüğü gibi l-arg grubundaki deneklerin ön test – son test değerleri arasındaki değişimi ortaya koymak için yapılan Wilcoxon İşaretli Sıralar analizi sonucuna göre dinlenik kalp atım hızı, trigliserit miktarı, HDL miktarı ve LDL miktarlarında ön test-son test değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4.1.2. Plasebo Grubu

Plasebo grubunun ön test – son test arasındaki farklar Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi ile karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 4.11.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Plasebo grubunun ön test – son test değerlerinin karşılaştırılması

	Öntest Değerleri	Sontest Değerleri	% Değişim	Z değeri	P
Sistolik Kan Basıncı	118 ± 9.51	118 ± 9.01	-	-0.333	0.739
Diastolik kan Basıncı	63 ± 11.59	61 ± 12.78	-%3.2	-1.022	0.307
Ortalama Arteriyel basınç	81 ± 9.35	80 ± 9.56	-%1.2	-0.911	0.362
Kalp Atım Hızı	65 ± 9.36	66 ± 7.94	%1.5	-0.135	0.893
Üre	28.12 ± 7.58	26.25 ± 5.31	-%7.1	-1.667	0.096

* $P < .05$

Tablo 4.11. Devam

	Öntest Değerleri	Sontest Değerleri	% Değişim	Z değeri	P
Trigliserit	91.28 ± 33.99	84.71 ± 33.08	-%7.2	-0.676	0.499
HDL	38.62 ± 8.78	38.25 ± 8.24	-%0.8	-0.723	0.470
LDL	72.00 ± 16.65	75.75 ± 19.54	%5.2	-1.183	0.237
Femoral Arter Çapı	9.62 ± 0.69	9.62 ± 0.84	-	-0.169	0.866
Doruk Sistolik Kan Akış Hızı	65.06 ± 8.73	58.66 ± 9.19	-%9.8	-1.680	0.093
Diastol Sonu Kan Akış Hızı	9.71 ± 5.30	10.46 ± 4.35	%7.7	-1.120	0.263
Test Sonrası Kalp Atım Hızı	127 ± 16.33	127 ± 16.50	-	-0.707	0.480
Maksimal Oksijen Tüketimi	57.85 ± 6.86	56.45 ± 6.93	-%2.4	-1.355	0.176

P < .05

Tablo 4.11.'da görüldüğü gibi plasebo grubundaki deneklerin ön test – son test değerleri arasındaki değişimi ortaya koymak için yapılan Wilcoxon İşaretli Sıralar analizi sonucuna göre, ön test-son test değerleri açısından hiçbir veride istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4.1.3. Kontrol Grubu

Kontrol grubunun ön test – son test arasındaki farklar Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi ile karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 4.12.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Kontrol grubunun ön test – son test değerlerinin karşılaştırılması

	Öntest Değerleri	Sontest Değerleri	% Değişim	Z değeri	P
Sistolik Kan Basıncı	120 ± 15.65	118 ± 15.55	-%1.6	-1.127	0.260
Diastolik kan Basıncı	71 ± 11.83	69 ± 13.56	-%2.8	-0.986	0.324
Ortalama Arteriyel basınç	87 ± 10.96	85 ± 12.38	-%2.3	-1.577	0.115
Kalp Atım Hızı	67 ± 11.58	66 ± 11.81	-%1.5	-0.427	0.669
Üre	26.71 ± 5.64	28.71 ± 5.49	%7.5	-0.674	0.500
Trigliserit	98.50 ± 38.11	90.42 ± 6.20	-%8.2	-1.859	0.063
HDL	44.85 ± 5.21	42.00 ± 3.51	-%6.3	-1.811	0.070
LDL	91.60 ± 22.78	100.20 ± 20.91	%9.4	-0.676	0.499
Femoral Arter Çapı	9.58 ± 1.19	9.14 ± 0.65	%4.59	-1.612	0.107
Doruk Sistolik Hız	65.41 ± 13.46	56.61 ± 13.74	%13.45	-1.859	0.063
Diastol Sonu Hız	8.63 ± 2.22	10.13 ± 3.20	%17.4	-1.153	0.249
Test Sonrası Kalp atım hızı	130 ± 7.95	130 ± 7.47	-	-0.408	0.338
Maksimal Oksijen Tüketimi	56.52 ± 3.34	56.55 ± 3.14	%0.1	-0.683	0.735

*P<.05

Tablo 4.12.'de görüldüğü gibi kontrol grubundaki deneklerin ön test – son test değerleri arasındaki değişimi ortaya koymak için yapılan Wilcoxon İşaretli Sıralar analizi sonucuna göre, ön test-son test değerleri açısından hiçbir veride istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır

4.1.4. Gruplar Arası Farkların Karşılaştırılması

Deney grupların ön test–son test değerleri arasındaki farkların karşılaştırılması amacı ile kullanılan Kruskal-Wallis varyans analizi tekniği sonucunda elde edilen sonuçlar Tablo 4.13.'te gösterilmektedir.

Tablo 4.13. Deney gruplarının ön test – son test farklarının karşılaştırılması

	Gruplar	Öntest-son test Farkları	Ortalama Sıralaması	df	Ki-Kare	P
Sistolik Kan Basıncı (mm-Hg)	l-arg	-14	4.56	2	17.719	0.0000*
	plasebo	0	17.25			
	kontrol	-2	15.69			
Diastolik Kan Basıncı(mm-Hg)	l-arg	-7	7.13	2	7.003	0.030*
	plasebo	-2	15.06			
	kontrol	-2	15,31			
Ortalama Arteriyel Basınç (mm-Hg)	l-arg	-9	5.50	2	11.897	0.003*
	plasebo	-1	16.50			
	kontrol	-2	15.50			
Kalp Atım Hızı (atım/dakika)	l-arg	0	12.00	2	0.066	0.968
	plasebo	1	12.63			
	kontrol	-1	12.88			
Üre (mg/dL)	l-arg	2.88	8.81	2	7.675	0.022*
	plasebo	-1.87	17.25			
	kontrol	2	9.64			
Trigliserit (mg/dL)	l-arg	-2.51	9.81	2	3.030	0.220
	plasebo	-6.57	11.00			
	kontrol	-8.08	15.64			
HDL (mg/dL)	l-arg	-1.88	14.81	2	4.106	0.128
	plasebo	0.13	15.38			
	kontrol	-2.85	8.36			
LDL (mg/dL)	l-arg	8.25	13.69	2	0.790	0.674
	plasebo	3.75	11.38			
	kontrol	8.6	10.79			
Femoral Arter Damar Çapı (mm)	l-arg	0.32	7.63	2	6.417	0.040*
	plasebo	0	12.50			
	kontrol	-0.44	16.43			
Doruk Sistolik Hız	l-arg	5.34	5.88	2	10.389	0.006*
	plasebo	-6.4	14.25			
	kontrol	-8.8	16.43			
Diastol Sonu Hız	l-arg	5.24	17.63	2	8.909	0.012*
	plasebo	0.75	7.88			
	kontrol	1.5	10.29			

* p< .05

Tablo 4.13.'te grupların birbiri ile karşılaştırılmasını vermektedir ve incelendiğinde sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı,ortalama arteriyel basınç, üre miktarı, kan akış hızları, femoral arter çap ve maksimal oksijen tüketimi bakımından gruplar arası anlamlı bir farkın olduğu gözlenmektedir (p<.05)

Hangi gruplar arasında fark olduğunu belirlemek amacıyla sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç, üre miktarı, femoral arter damar çapı, doruk sistolik hız, diastol sonu hız, Queens College step test sonrası kalp atım hızı ve maksimal oksijen tüketim değişkenlerine uygulanan Mann-Whitney U testi sonuçları tablo 4.14.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.14. Değişkenlerin gruplar arası öntest-sontest farkları arasındaki farkların karşılaştırılması

	l-arginin-plasebo				l-arginin-kontrol				plasebo-kontrol			
	grup	ortalama sırası	z	p	grup	ortalama sırası	z	p	grup	ortalama sırası	z	p
Sistolik Kan Basıncı	1	4.50	-3.388	0.001*	1	4.56	-3.191	0,001*	2	9.00	-0.958	0.338
	2	12.50			3	11.93			3	6.86		
Diastolik Kan Basıncı	1	5.81	-2.268	0.023*	1	5.63	-2.211	0,027*	2	7.69	-0.293	0.770
	2	11.19			3	10.71			3	8.36		
Ortalama Arteriyel Basınç	1	4.75	-3.160	0,002*	1	5.25	-2,56	0,010*	2	8.06	-.058	0.954
	2	12.25			3	11.14			3	7.93		
Üre	1	5.31	-2.743	0,006*	1	8.00	-0.000	1.000	2	10.06	-1.946	.052*
	2	11.69			3	8.00			3	5.64		
Femoral Arter Damar Çapı	1	6.81	-1.432	0,152	1	5.31	-2.504	0,012*	2	6.81	-1.103	0,270
	2	10.19			3	11.07			3	9.36		
Doruk Sistolik Hız	1	5.63	-2.415	0.016*	1	4.75	-3.009	0,003*	2	7.38	-0.579	0.563
	2	11.38			3	11.71			3	8.71		
Diastol Sonu Hız	1	11.75	-2.731	0.006*	1	10.38	-2.199	0.028*	2	7.13	-0.810	0.418
	2	5.25			3	5.29			3	9.00		
Kalp Atım Hızı	1	12.50	-3.383	0.001*	1	11.0	-2.795	0.005*	2	7.69	-0.301	0.763
	2	4.50			3	4.57			3	8.36		
Maksimal Oksijen Tüketimi	1	12.50	-3.383	0.001*	1	11.0	-2.795	0.005*	2	7.69	-0.301	0.763
	2	4.50			3	4.57			3	8.36		

P<.05

Tablo 4.14.'den de anlaşılacağı gibi sistolik kan basıncı (ön test-son test ortalamaları farkı) değişkeninde l-arg grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ($Z = -3.388$; $p < .05$). L-arg grubu ile kontrol grubu arasında ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($Z = -3.323$; $p < .05$). Buna karşın kontrol grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($Z = -0.659$; $p > .05$).

Tablo 4.14'ye göre diastolik kan basıncı (ön test-son test ortalamaları farkı) değişkeninde l-arg grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($Z = -2.268$; $p < .05$). L-arg grubu ile kontrol grubu arasında ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($Z = -2.270$; $p < .05$). Buna karşın kontrol grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($Z = -0.293$; $p > .05$).

Yine Tablo 4.14.' e göre ortalama arteriyel basınç (ön test-son test ortalamaları farkı) değişkeninde l-arg grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($Z = -3.160$; $p < .05$). L-arg grubu ile kontrol grubu arasında ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($Z = -2.560$; $p < .05$). Buna karşın kontrol grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($Z = -.058$; $p > .05$).

Plazma üre miktarı (ön test-son test ortalamaları farkı) değişkeninde l-arg grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($Z = -2.743$; $p < .05$). L-arg grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($Z = -0.000$; $p > .05$). Bununla beraber kontrol grubu ile plasebo grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($Z = -1.946$; $p < .05$).

Tablo 4.14.'den de anlaşılacağı gibi femoral arter damar çapı (ön test-son test ortalamaları farkı) değişkeninde l-arg grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($Z = -1.432$; $p > .05$). Buna karşın l-arg grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($Z = -2.504$; $p < .05$). Kontrol grubu ile plasebo grubu arasında ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($Z = -1.103$; $p > .05$).

Doruk sistolik kan akış hızı (ön test-son test ortalamaları farkı) değişkeninde l-arg grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur

($Z = -2.415$; $p < .05$). L-arg grubu ile kontrol grubu arasında ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($Z = -3.009$; $p < .05$). Buna karşın kontrol grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($Z = -0.579$; $p > .05$).

Tablo 4.14.'de de görüldüğü gibi diastol sonu kan akış hızı (ön test-son test ortalamaları farkı) değişkeninde l-arg grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($Z = -2.731$; $p < .05$). L-arg grubu ile kontrol grubu arasında ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($Z = -2.199$; $p < .05$). Buna karşın kontrol grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($Z = -0.810$; $p > .05$).

Tablo 4.14.'den de anlaşılacağı gibi Queens College Step testi sonrası kalp atım hızı (ön test-son test ortalamaları farkı) değişkeninde l-arg grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($Z = -3.383$; $p < .05$). L-arg grubu ile kontrol grubu arasında ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($Z = -2.795$; $p < .05$). Buna karşın kontrol grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($Z = -0.301$; $p > .05$).

Queens College Step testi sonrası kalp atım hızlarından hesaplanan maksimal oksijen tüketimleri (ön test-son test ortalamaları farkı) değişkeninde l-arg grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($Z = -3.383$; $p < .05$). L-arg grubu ile kontrol grubu arasında ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($Z = -2.795$; $p < .05$). Buna karşın kontrol grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($Z = -0.301$; $p > .05$).

BÖLÜM V

TARTIŞMA

Bu çalışmada l-arg yüklemesinin genç erkeklerde aerobik kapasite, vazodilatasyon, hemodinamik özellikler ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi incelenmiştir.

L-arg, NOS enzimi yardımıyla endojen NO sentezinde ön maddedir. Hücre içinde çok az miktarının metabolize edilmesine rağmen, son yıllarda NO üretimindeki baskın rolü nedeniyle oldukça ilgi çekmiştir (Böger ve Bode-Böger, 2001)

Bu çalışmada l-arg'ın farmakokinetiği ve yan etkileri göz önünde tutularak 7 gün süresince günde 6 gr'lık l-arginin-monohidroklorit, tabletler şeklinde kullanıldı. Son testler son tablet alımından 90 dakika sonra ölçümler alınarak gerçekleştirildi. L-arg'ın etkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için denekler l-arg, plasebo ve herhangi bir madde almayan olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Çalışmanın sonucunda, kan basıncı değerlerinde yalnızca l-arg alan grupta, sistolik kan basıncında 123 ± 14.14 mm/Hg dan 109 ± 10.17 mm/Hg' ya istatistiksel olarak anlamlı bir azalma belirlenmiştir ($p < .05$). Bu anlamlı farkın hangi gruplar arasında olduğuna Mann Whitney-U testi ile bakıldığında l-arg-plasebo ve l-arg-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir ($p < .05$).

Ayrıca diastolik kan basıncı değerlerinde 68 ± 9.99 mm/Hg' dan 61 ± 8.28 mm/Hg'ya istatistiksel olarak anlamlı bir azalma belirlenmiştir ($p < .05$). Bu anlamlı farkın hangi gruplar arası olduğuna Mann Whitney-U testi ile bakıldığında l-arg-plasebo ve l-arg-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir ($p < .05$).

Yine ortalama arteriyel basınç değerlerinde 86 ± 9.13 mm/Hg' dan 77 ± 6.79 mm/Hg'ya istatistiksel olarak anlamlı bir azalma belirlenmiştir ($p < .05$). Bu anlamlı farkın hangi gruplar arası olduğuna Mann Whitney-U testi ile bakıldığında l-arg-

plasebo ve l-arg-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir ($p<.05$).

Literatür incelendiğinde, l-arg yüklemesi sonucunda deneklerin kan basınçlarında düşüş sergiledikleri ortak sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Birçok çalışmada intravenöz yolla akut veya oral yolla l-arg yüklemelerinde kan basıncında anlamlı azalmalar görüldüğü belirtilmiştir (Fisker ve ark., 1999; Nelin ve ark., 2001; Nagaya ve ark., 2001; Palloshi ve ark., 2004; Hishikawa ve ark., 1993; Rytlewski ve ark., 2005).

Fisker ve ark. (1999) 10 sağlıklı erkek bireye intravenöz yolla 0,5 g/kg l-arg'i 30 dk boyunca verirken diastolik kan basıncı düşmüştür. 11 çocuk denek üzerinde Nelin ve Hoffman (2001) tarafından yapılan çalışmada l-arg infüzyonun kan basıncını düşürdüğü ve ortalama l-arg ve l-sitrülin plazma değerlerinin başlangıç değerlerine göre artırdığını göstermiştir. Nagaya ve ark. (2001) hipertansiyonlu hastalara akut olarak uygulanan l-arg'in hemodinamiği ve egzersiz kapasitesine olan etkisini incelemek üzere yaptıkları çalışmada hastalara 0,5 g/vücut ağırlığı oranında oral yolla palsebo ve l-arg vermişlerdir. L-arg ile ortalama arteriyel basınçta % 9 azalma gözlenirken damarsal direnç ortalama %2 azalmıştır.

Palloshi ve ark. (2004) tarafından yapılan bir çalışmada koroner arter ve hipertansiyonu olan 13 hastaya 4 hafta boyunca 2 g (günde 3 kez) l-arg uygulamışlardır. L-arg dinlenik sistolik kan basıncı değerlerinde azalma gözlenmiştir. Hishikawa (1993) ise 10 hastaya intravenöz yolla l-arg uygularken ortalama arteriyel basınçta azalma, kalp atım hızında artış, kardiyak çıktıda artış, toplam perifik dirençte azalma belirlemiştir.

Kan basıncının azalmasının, l-arg'in den oluşan NO'in vazodilatör etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. NO düz kas hücrelerinde cGMP yapımını artırmakta ve bu maddenin fizyolojik etkisiyle düz kas hücrelerinde gevşeme meydana gelmektedir. Bu mekanizmayla kas gevşemesi düz kaslardan oluşan damarlarda gevşemeye neden olmaktadır (Yılmaz ve ark., 2001). Bu gevşeme sonucunda yüzey alanının artmasından damarlara yapılan basınç azalacak ve kan basınçlarında düşüş gerçekleşmektedir (Nagaya ve ark., 2001).

Kan basıncındaki azalma pek çok etkenden etkilenebilir. Bu çalışmadaki düşüş oranının bu şekilde gerçekleşmesi L-arg oral yolla yüklenmesi, 90 dk kanda

maksimal değere ulaşması için beklenmesi, denek sayısı, l-arg miktarı ve süresi, deneklerin yaşam tarzı gibi pek çok etkenden dolayı olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada denek gruplarının hiçbirinde dinlenik kalp atım hızı değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. L-arg alan grubun kalp atım hızı değerleri, 69 ± 12.62 'den yine 69 ± 12.49 da sabit kalmıştır. Bu durumun l-arg'ın oral yolla verilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Plasebo ve kontrol gruplarında ise yine anlamlı bir değişme olmamıştır.

Kalp atım hızında daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde oral yolla l-arg yüklemesinin kalp atım hızına etkisi görülmemiştir (Kharitonov ve ark., 1995; Lekakis ve ark., 2002; Bednarz ve ark., 2004) ancak yüksek dozlarda intravenöz uygulamalarda kalp atım hızında arttığı görülmüştür (Fisker ve ark., 1999)

Kharitonov ve ark. (1995) tarafından 0.1 g/kg ve 0.2 g/kg oranlarında l-arg yüklemesi yapılan bireylerden 2 saat sonra kalp atım hızında anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Lekakis ve ark. (2002) ise 18 hastaya 6 g l-arg, 17 hastaya ise plasebo vermiş ve 1,5 saat sonrasında alınan ölçümlerde kalp atım hızında, kan basıncında, damar çapında ve kan akışında anlamlı bir değişme gözlememiştir.

Fisker ve ark. (1999) tarafından 10 sağlıklı erkek bireye intravenöz yolla 0,5 g/kg l-arg'i 30 dk boyunca verirken kalp atımının hızlandığını görmüşlerdir.

Bu çalışmada l-arg'in bazı biyokimyasal parametreler üzerine olan etkisi incelenmiştir. Ölçümler ve gerçekleştirilen istatistiksel analizler sonucunda, biyokimyasal parametrelerden yalnızca l-arg alan grupta, üre miktarında 26.37 ± 3.62 mg/dL 'den 29.25 ± 4.13 mg/dL' ye (% 10,9) istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlenmiştir ($p < .05$). Bu anlamlı farkın hangi gruplar arası olduğuna Mann Whitney-U testi ile bakıldığında l-arg-plasebo ve l-arg-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir ($p < .05$).

L-arg ile üre artışı şu şekilde açıklanabilir. L-arg elzem amino asit olmamasına rağmen hayati önem taşır. Protein sentezinde bulunması ve glikojenik bir amino asit olarak enerji üretimine katılması dışında vücutta birçok metabolik reaksiyonlarda yer alır. L-arg protein, NO, üre, kreatin ve agmatinin haberci molekülüdür. L-arg'nin yaklaşık yarısı arginaz enzimi ile l-ornitine ve üreye çevrilir. Bu şekilde nitrojen miktarında artış görülür (Campbell ve ark., 2004; Böger ve Bode-

Böger, 2001). Bizim çalışmamızda da görülen kandaki üre miktarındaki artış l-arg l-ornitin-üre metabolizmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Literatür incelendiğinde, l-arg yüklemesi sonucunda plazma üre miktarında çalışmamıza paralel sonuçlar bulunmuştur. Birçok çalışmada intravenöz yolla akut yüklemelerde veya oral yolla yüklemelerde plazma üre miktarında anlamlı artışlar görülmüştür. (Orchard ve Cingaloni, 1994; Evans ve ark., 2004; Hishikawa ve ark., 1993).

Evans ve ark.(2004) l-arg'in optimal yükleme dozunu belirlemek amacı ile günlük periyotlarla l-arg yüklemesi yapmış ve l-arg, glisin ve l-ornitin miktarlarında artış gözlemişlerdir. L-ornitin miktarındaki artış üre artışı ile paralel olacağından üre miktarında da artış olduğu düşünülmektedir.

10 hastaya intravenöz yolla l-arg uygulanırken plazma siklik GMP miktarı, plazma sitrülün miktarı, üre, üriner nitrat ve nitrit miktarlarında artış görülmüştür (Hishikawa, 1993).

Bu çalışmada 7 gün süre ile 6 g l-arg verilmesi ile genç erkek grupların gruplarının hiçbirinde trigliserit miktarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. L-arg alan grubun trigliserit değerleri 75.38 ± 36.11 'den 72.87 ± 29.39 mg/dL'ye istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde düşmüştür. Trigliserit miktarındaki düşüşün nedeni belirlenmiş değildir. Ancak vazodilatasyondan dolayı dokulara daha fazla oksijenin ulaşmasından dolayı kandaki trigliseritlerin beta oksidasyon ile aerobik metabolizmaya katıldığı düşünülmektedir. Bununla beraber Siani ve ark. (2000) yapmış olduğu izokalorilik diyet uygulama çalışmasında l-arg'ce zengin diyet tüketen grupta trigliserit miktarında azalma gözlenmiştir.

Bu araştırmada 7 gün süre ile 6 g l-arg verilmesi ile genç erkek grupların gruplarının hiçbirinde HDL ve LDL miktarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. L-arg alan grubun HDL değerleri 38.75 ± 7.99 'den 36.87 ± 5.22 mg/dL' ye düşmüş ve LDL değerleri ise 82.37 ± 8.93 'den 90.62 ± 12.11 mg/dL' ye yükselmiştir. Plasebo ve kontrol gruplarında ise yine anlamlı bir değişme olmamıştır. HDL ve LDL miktarındaki bu değişikliğin nedeni belirlenmiş değildir

Ayrıca literatürdeki çalışmalara bakıldığında l-arg yüklemesi sonucunda Siani ve ark. (2000) tarafından yapılan çalışmada HDL miktarında artış toplam kolesterol

miktarında azalma gözlenmiştir. Yine Maxwell ve ark. (2001)' in yaptığı başka bir çalışmada toplam kolesterol miktarında azalma gözlenmiştir.

L-arg'in kolesterol ve trigliserit üzerine olan etkisi biyokimyasal açıdan tam olarak belirlenmiş değildir. Hangi metabolik reaksiyonların gerçekleştiği konusu tartışmaya açıktır.

Bu araştırma sonucunda, femoral arter damar çapında yalnızca l-arg alan grupta, endotel kaynaklı vazodilatasyonun etkisi sonucu olarak damar çapında 9.21 ± 0.27 mm' den 9.53 ± 0.36 mm' ye (% 3.5) istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlenmiştir ($p < .05$). Bu anlamlı farkın hangi gruplar arası olduğuna Mann Whitney-U testi ile bakıldığında l-arg-plasebo ve l-arg-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir ($p < .05$). Literatür incelendiğinde, l-arg yüklemesi sonucunda deneklerin damar çaplarındaki artış, sergiledikleri ortak sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Damar çaplarındaki genişlemenin l-arg'in vazodilatör bir madde olan NO' in haberci molekülü olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

L-arg, NO ve l-sitrüline çevrildikten sonra, NO hücre membranını geçerek, demir veya sülfür içeren proteinlere bağlanarak etkisini göstermektedir. NO özellikle nöronlar ve damar düz kas membranında bulunan guanilat siklazı aktive eder. Guanilat siklaz ise GTP' den bir ikincil haberci olan siklik GMP (cGMP) oluşumunu artırır. cGMP kendine uyan (kas gevşemesi, sinapstan uyarı geçişi gibi) hücre içi prosesleri regüle eder. Böylece NO, guanilat siklaz aktivitesini etkileyerek damar dilatasyonunu gerçekleştirebilmektedir (Türküz ve Özerol, 1997).

Yapılan literatür araştırmalarında çalışmamıza paralellik gösterecek birçok uygulama bulunmuştur. 6 g l-arg uygulamasından 1,5 saat sonra % 4'lük gevşeme yanıtı alınmıştır (Lekakis ve ark., 2002). Aynı zamanda 4 hafta 7g l-arg yüklemesi ile % 4 lük artış olurken (Clarkson ve ark., 1996), 8 g'lık yükleme ile %6 artış görülmüştür (Hambrecht ve ark., 2000).

L-arg 6 ay boyunca 3 g verilmesi sonucu koroner arter çapında %0.4'lük artış görmüşlerdir (Lerman ve ark., 1998), ve birçok çalışmada yine l-arg damar çapını genişletmesiyle ilgili sonuçlar bulunmuştur (Soyzkin ve ark., 2000; Ceremuzisky ve ark., 1997; Böger ve ark., 1998b)

Femoral arterden ölçülen doruk sistolik kan akış hızında 51.02 ± 4.91 cm/s ‘den 56.36 ± 5.94 cm/s’ ye (% 10,5) istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme belirlenmiştir ($p < .05$). Bu anlamlı farkın hangi gruplar arası olduğuna Mann Whitney-U testi ile bakıldığında l-arg-plasebo ve l-arg-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir ($p < .05$).

Yine femoral arterden ölçülen diastol sonu kan akış hızında 7.36 ± 2.08 cm/s ‘den 12.60 ± 2.23 cm/s ye istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlenmiştir ($p < .05$). Bu anlamlı farkın hangi gruplar arası olduğuna Mann Whitney-U testi ile bakıldığında l-arg-plasebo ve l-arg-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir ($p < .05$). Kan akışlarındaki bu artışın NO’ in vazodilatör etkisinden kaynaklığı düşünülmektedir.

L-Arg verilmesi ile kan akışının artması şu şekilde açıklanabilir. Damar duvarları kasılıp gevşeyebilen düz kaslarla çevrilidir. L-Arg nitrik oksite çevrilerek vazodilatör etkisini gösterir, kalp ve damarların gevşemesini sağlar (Çakmakçı, 1998). Vazodilatasyon durumunda kalp kasının genişlemesiyle stroke volüm artar ve kalbin pompa gücü artarak bir seferde kalpten pompalanan kan miktarında artış görülür. Damarların da genişlemesiyle o bölgeden geçen kan miktarı artar (Powers ve Howley, 1990). Sonuçta endotel kaynaklı NO, damar düz kaslarının gevşemesini sağlayarak kan akışı ve kan basıncının ayarlar. Bu etki sistemik dolaşımda meydana geldiği gibi lokal olarak kalp, beyin, karaciğer, gastrointestinal sistemlerde gözlenebilmektedir (Türküz ve Özerol, 1997).

Yapılan literatür araştırmalarında çalışmamıza paralellik gösterecek birçok uygulama bulunmuştur. Bu çalışmada 6 g l-arg yüklemesi ile %10.4 doruk sistolik hızda ve %12.6 diastol sonu hızda artış belirirken, 5.6 g l-arg uygulamasından 1,5 saat sonra %8’lik kan hızında artış belirlenmiştir (Rector ve ark., 1996).Yine l-arg kan akış hızını artırdığı çeşitli çalışmalarda gözlenmiştir (Giugliano ve ark., 1997). Buna karşın NO’ in inhibe edilmesi ile diğer organlara giden kan akışında düşüşler de belirlenmiştir (Hirai ve ark., 1994)

Pallosi ve ark. (2004) koroner arter ve hipertansiyonu olan 13 hastaya 4 hafta boyunca 2 g (günde 3 kez) l-arg uygulamışlar ve maksimal önkol kan akış hızında anlamlı artış gözlemişlerdir.

Bu çalışmada aerobik performansın ölçülmesinde aerobik kardiyovasküler testlerden biri olan Queens College Step Test kullanılmıştır. Step testin protokolü gereği alınan kalp atım hızları değerlerinden hesaplama yoluyla maksimal oksijen tüketimleri hesaplanmıştır.

Sonuçta Queens College Step test sonrası l-arg alan grupta kalp atım hızında 131 ± 8.84 atım/dk 'dan 126 ± 8.02 atım/dk' ya istatistiksel olarak anlamlı bir azalma belirlenmiştir ($p < .05$). Bu anlamlı farkın hangi gruplar arası olduğuna Mann Whitney-U testi ile bakıldığında l-arg-plasebo ve l-arg-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir ($p < .05$).

L-arg kullanımı ile step test sonrası kalp atım hızındaki düşüş aynı zamanda, l-arg'in toparlanmaya yardımcı oluşunu da göstermektedir.

Yine Queens College Step test sonrası kalp atım hızından elde edilen maksimal oksijen tüketimlerinde 56.43 ± 3.71 ml.kg⁻¹.dk⁻¹ 'dan 57.15 ± 3.36 ml.kg⁻¹ .dk⁻¹ ya (% 1.3) istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlenmiştir ($p < .05$). Bu anlamlı farkın hangi gruplar arası olduğuna Mann Whitney-U testi ile bakıldığında l-arg-plasebo ve l-arg-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir ($p < .05$). Maksimal oksijen tüketimindeki bu artışın dokulara daha fazla oksijen giderek daha fazla hücrenin oksijenle teması ile maksimal oksijen tüketiminde artış sağlandığı düşünülmektedir.

Dayanıklılık sporlarında yetişkinlerde başarıyı belirleyen temel fizyolojik faktörlerden biri maxV_{O₂}'dir Yetişkinlerde maxV_{O₂} pulmonar difüzyon kapasitesi, maksimal kardiyak çıktı (kalp debisi), kanın oksijen taşıma kapasitesi ve kas iskelet özellikleri gibi bazı fizyolojik faktörler ile sınırlıdır. Bu faktörlerin her biri farklı koşullarda (deniz seviyesi, yükselti vb) ve farklı ölçüde maksV_{O₂} üzerinde etkili olduğu söylenmektedir. O yüzden bu faktörlerden her hangi birinde meydana gelebilecek bir değişim maksV_{O₂}'de farklılaşmaya neden olabilecektir. MaxV_{O₂} atım volümü, maksimal kalp atım hızı ve a-v oksijen farkının bir ürünüdür. Dolayısıyla strok volümdeki artış kan debisini ve kan akış hızını artırarak maxV_{O₂}'de artışa neden olmaktadır (Çolak R., 2005).

Damarlara giden kan miktarının artması dokulara giden oksijeni artırır. Dinlenme esnasında toplam kardiyak debinin yaklaşık % 20 si iskelet kaslarına gider. Geriye kalan bölümü ise iç organlara, kalbe ve beyine gider. Egzersiz esnasında ise,

alışan kasların dinlenme sırasında olduğundan yaklaşık 10 ile 20 kat daha fazla oksijene ve dolayısıyla kana ihtiyaı vardır. Bu durumda kaslara giden kan miktarında da artış olmalıdır (Sönmez, 2002).

Dokulara giden bu O₂ vücuda alınan besin maddelerini (karbonhidrat ve yağlar) parçalayarak ATP üretimi için kullanıldığından, belirli bir zaman birimi içerisinde (örneğin bir dakika) ne kadar çok O₂ kullanılırsa, o kadar çok ATP üretilir. Bu da daha çok iş yapabilme veya yorgunluk oluşmadan uzun süre egzersize devam edebilme anlamına gelir (Sönmez, 2002).

Bu çalışmada ise kan akışı l-arg'in vazodilatör etkisiyle sağlanmıştır. Kan akışının artması ve dokulara giden oksijen miktarının artmıştır. Aynı zamanda vazodilatör etki ile oksijen ile temas eden damar yüzey alanı ve pulmoner difüzyon kapasitesi artmıştır. Bu şekilde kan akışı ve vazodilatör etkinin ortak etkisiyle maksimal oksijen tüketiminde de artış görölmüştür.

Yapılan literatür araştırmaları da bizim çalışmamıza destek verecek niteliktedir. Maxwell ve ark. (2001) l-arg yüklemesine dair çalışmada içme sularına % 6 l-arg katılan sağlıklı farelerin 8 haftalık periyot sonunda l-arg etkisiyle endoteldeki NO oluşumunu tetiklediği ve aerobik kapasiteyi % 8 artırdığını ortaya koymuşlardır.

Bednarz ve ark (2004) oral l-arg verilmesinin egzersiz kapasitesi ve oksidatif strese olan etkisini orta dereceli kalpte kan toplanması rahatsızlığı olan hastalarda çalışmışlardır. 21 hastanın kan örnekleri toplanıp plazma lipit peroksidleri, indirgenmiş sülfidril gupleri ve serbest radikal üretimi ölçölmüş ve hastalara 3 egzersiz testi uygulanmıştır. 7 gün boyunca 9 g l-arg ve plasebo yüklemesi sonrası aynı testler tekrarlandığında, l-arg verilen grupta plasebodan anlamlı derece farklı olarak egzersiz süresinde artış belirlenmiştir

Nagaya ve ark. (2001) ise hipertansiyonlu hastalara akut olarak uygulanan l-arg'in hemodinamiği ve egzersiz kapasitesine olan etkisini incelemek üzere yaptıkları çalışmada hastalara 0,5 g/vücut ağırlığı oranında oral yolla plasebo ve l-arg vermişlerdir. Bir haftalık yüklemeden sonra maksimal oksijen tüketiminde artış belirlenmiştir.

Sozykin ve ark. (2000) akciğer kramplı hasalarda yaptıkları çalışmada 10 gün süre ile 15 g l-arg verdikleri grupta damarlarda gevşeme yanıtı ile birlikte bisiklet

egzersizi süresinde artış gözlenmiş ve l-arg'in pozitif etkileri olduğu anlaşılmıştır. 22 göğüs kramplı miyokard enfarktüsülü hasta üzerinde Ceremuzisky ve ark. (1997)'nın yaptığı plasebo ve kontrol gruplu çalışmada 3 gün süre ile günde 6 g l-arg yüklemesi egzersiz kapasitesinde 12 dk koşu bandı testinde anlamlı derecede artışa neden olmuştur.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara ve literatürdeki bilgilere dayanarak 7 gün süre 6 g l-arg yüklemesi ile 4 ana sonuca ulaşılmıştır; 1) endotel kaynaklı vazodilatasyonu sağlar 2) kan akış ve kan basınçlarını etkiler 3) aerobik performansı artırır 4) plazma nitrojen miktarında artış olur.

7 gün süre 6 g l-arg yüklemesi ile femoral arterden, her iki arterden bifurkasyonun 4 cm öncesinden 59° örneklem açısı ile yapılan ölçümlerde damar çapında %3.5 artış belirlenirken bu artış doruk sistolik kan akış hızını %10.4, diastol sonu kan akış hızını %12.6 artırmıştır. Bu durumda dokulara giden kan ve oksijen miktarındaki artış ile damardaki yüzey alanı genişlemesi dokulardaki oksijenin kullanılabilirliğini artırmıştır. Böylece maksimal oksijen tüketimi ve dolayısıyla aerobik kapasite % 2.3 artmıştır. Ayrıca l-arg'in kan basıncını düşürücü etkisinden dolayı sistolik kan basıncı, diastolik ve ortalama arteriyel basınç azalmıştır. L-arg-üre metabolizması nedeniyle de plazma üre miktarında % 11 artış belirlenmiştir. Aynı zamanda step testi sonrası kalp atım hızı değerlerine bakıldığında l-arg'in toparlanmaya olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir.

Bunun yanı sıra dinlenik kalp atım hızı kalp atım hızı, trigliserit, LDL ve HDL değerleri göz önüne alındığında bu çalışmada etkisine rastlanmamıştır

BÖLÜM VI

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuçlar

a) 7 gün süre ile günde 6 g l-arg yüklemesi sonucunda l-arg alan grupta sistolik kan basıncı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir.

b) 7 gün süre ile günde 6 g l-arg yüklemesi sonucunda l-arg alan grupta diastolik kan basıncı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir. Plasebo ve kontrol gruplarındaki deneklerdeki diastolik kan basıncı değerleri değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır .

c) 7 gün süre ile günde 6 g l-arg yüklemesi sonucunda l-arg alan grupta ortalama arteriyel basınç değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir. Plasebo ve kontrol gruplarındaki deneklerdeki ortalama arteriyel basınç değerleri değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır .

d) 7 gün süre ile günde 6 g l-arg yüklemesi sonucunda l-arg alan grupta dinlenik kalp atım hızı değerlerinde bir değişiklik olmamıştır. Plasebo ve kontrol gruplarındaki deneklerin dinlenik kalp atım hızları artmıştır. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

e) 7 gün süre ile günde 6 g l-arg yüklemesi sonucunda l-arg alan grupta üre değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Plasebo ve kontrol gruplarındaki deneklerdeki üre değerleri değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

f) 7 gün süre ile günde 6 gram l-arg yüklemesi sonucunda l-arg alan grupta trigliserit miktarında bir azalma gerçekleşmiştir. Plasebo grubundaki deneklerde artış kontrol grubunda ise azalma görülmüştür. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

g) 7 gün süre ile günde 6 gram l-arg yüklemesi sonucunda l-arg alan grupta HDL miktarında bir azalma gerçekleşmiştir. Plasebo ve kontrol gruplarındaki deneklerde de LDL miktarlarında azalma görülmüştür. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

h) 7 gün süre ile günde 6 gram l-arg yüklemesi sonucunda l-arg alan grupta LDL miktarında bir artış gerçekleşmiştir. Plasebo ve kontrol gruplarındaki deneklerde de LDL miktarlarında azalma görülmüştür. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

ı) 7 gün süre ile günde 6 gram L-arg yüklemesi sonucunda L-arg alan grupta femoral arter damar çapı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Plasebo ve kontrol gruplarındaki deneklerdeki femoral arter damar çapı değerleri değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

j) 7 gün süre ile günde 6 gram l-arg yüklemesi sonucunda L-arg alan grupta doruk sistolik kan akış hızı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Plasebo ve kontrol gruplarındaki deneklerin doruk sistolik kan akış hızı değerleri değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

k) 7 gün süre ile günde 6 gram l-arg yüklemesi sonucunda l-arg alan grupta diastol sonu kan akış hızı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Plasebo ve kontrol gruplarındaki deneklerin diastol sonu kan akış hızı değerleri değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

l) 7 gün süre ile günde 6 g l-arg yüklemesi sonucunda l-arg alan grupta Queens Step Test sonrası kalp atım hızında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Plasebo ve kontrol gruplarındaki deneklerdeki femoral arter damar çapı değerleri değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

m) 7 gün süre ile günde 6 g l-arg yüklemesi sonucunda l-arg alan grupta maksimal oksijen tüketiminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Plasebo ve kontrol gruplarındaki deneklerde maksimal oksijen tüketimin değerlerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

n) Kruskal-Wallis testi ile bakıldığında yapılan testler sonucunda gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılığın sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç, femoral arter çapı, doruk sistolik hız, diastol sonu hız, üre

miktarı, aerobik test sonrası kalp atım hızı ve maksimal oksijen tüketimi değerleri açısından olduğu gözlenmiştir.

o) Mann Whitney U ile yapılan testlerden anlaşıldığı üzere l-arg grubundaki deneklerin sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç, femoral arter çapı, doruk sistolik hız, diastol sonu hız, üre miktarı ve maksimal oksijen tüketimi değerleri açısından plasebo ve kontrol gruplarındaki denekler arasında istatistiksel olarak bir fark görülmüştür.

Öneriler

1) Spor ve spor bilimleri günümüzde daha popüler hale gelmekte ve bu da daha fazla bilimsel araştırma yapma gereğini ortaya çıkarmaktadır. Ülkemizde spor bilimlerinde l-arg ile ilgili yeterli çalışma yapılmaması ve dünyadaki çalışmaların da yeterli derecede olmaması sebebi ile bu alanda çalışma yapılmasına gerek vardır.

2) Aerobik performansı artırmak amacı ile ergojenik yardımcı olarak l-arg belirli doz ve periyotlarla kullanılabilir

3) Sadece sportif amaçlı değil kardiyovasküler performans açıdan da belirli dozda l-arg kullanımı yaşam kalitesinde artış için önerilebilir.

4) Periferik dirençteki azalma ve damarların korunması açısından l-arg kullanımı önerilebilir.

5) Maksimal oksijen tüketiminin artırılması için l-arg bir ergojenik yardımcı olarak kullanılabilir.

Araştırmacılara Öneriler:

1) Ölçümlerde 13 parametre üzerinde çalışılmış ve laboratuvar ortamında gerçekleşmiştir, saha yöntemleri ve diğer direk ölçüm yöntemleri ile farklı parametreler kullanılarak daha kesin ve faydalı sonuçlar elde edilebilir

2) Başarı ve performansın kalıcı olması ve sürdürülebilmesi gerçek başarıyı beraberinde getirir, bu yüzden l-arg yüklemesinin değişik süre ve dozlarda veya insülin gibi etkisini artırıcı diğer destekleyicilerle uygulanabileceği çalışmalar yapılırsa değişik sonuçlar elde edilebilir.

3) L-arg sporun değişik branşları, farklı cinsiyet ve yaştaki bireyler üzerindeki etkilerini de araştırarak farklı bulguların ortaya çıkması sağlanabilir.

4) Katılımcı sayısının artırılması ile yapılacak araştırmalarda l-arg'in etkisi daha iyi görülebilir.

5) Son test ölçüm sayısı belirli aralıklarla tekrarlanarak sporcuların eski düzeylerine inip inmedikleri, iniyorlarsa ne kadar sürede indikleri değişik çalışmalarla ortaya konacaktır.

6) Performansı ölçmek amacıyla uygulanacak aerobik veya anaerobik test sonrası belli aralıklarla kalp atım hızları ölçülerek l-arg'in toparlanmaya olan etkisi ölçülebilir.

7) Yine değişik spor dalları ile uğraşan antrenör ve spor adamları sporcular kendi alanlarında da bu çalışmayı örnek alarak çalışma yapılmasını isteyebilirler.

8) Üre analizi yapılırken böbrek fonksiyon testlerinin de yapılması l-arg üre metabolizmasını daha net gösterebilir.

KAYNAKLAR

- Alplman C.** Eğitimin bütünlüğü içinde Beden Eğitimi ve çağlar boyu gelişimi. *AÜSBF Yayını*. **1972**: 1-59
- Astrand.PO, Rodahl K.,** *Textbook Of Work Physiology Physiological Bases of Exercise*, 3rd Ed., USA: McGraw-Hill Book Company, **1986**
- Açıkada C, Ergen E.,** Bilim ve Spor., *Bilim ve Teknik*. **1985**; Ağustos : 42-43
- Appleton J.,** Arginine: Clinical Potential of Semi Essential amino Acid., *Alternative Medicine Review*, **2002** ; 7(6): 512-522
- Adams MR, Forsyth CJ, Jessup W, Robinson J, Celermajer DS.** Oral L-Arginine inhibits platelet aggregation but does not enhance endothelium dependent dilation in healthy young men. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1995**; 26:1054-61
- Adams MR, McCredie R, Jessup W, Robinson J, Sullivan D, Celermajer DS.** Oral L-Arginine improves endothelium-dependent dilation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease. *Atherosclerosis* **1997**; 129:261-9
- Arda M.,** *Temel Mikrobiyoloji*, Genişletilmiş İkinci Baskı. Ankara : Medisan Yayın Serisi, **2000**
- Atalık KE, Doğan N.,** Nitrik Oksit ve Fizyolojik Etkileri, *Genel Tıp Dergisi* **1997** ;7(3) : 167-9
- Baker GL, Franklin JD.** Management of arginine monohydrochloride extravasation in the forearm. *South. Med. J.* **1991**; 84:381-84
- Bednarz B, Wolk R, Chamiec T, Herbaczynska-Cedro K, Winek D, Ceremuzynski L.:** Effects of oral L-arginine supplementation on exercise-induced QT dispersion and exercise tolerance in stable angina pectoris. *Int J Cardiol.* **2000 Sep**15;75(2-3):205-10.
- Bednarz B, Jaxa-Chamiec T, Gebalska J, Herbaczynska-Cedro K, Ceremuzynski L.** L-arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure. *Kardiol Pol.* **2004 Apr**;60(4):348-53.
- Bode-Böger SM, Böger RH, Creutzig A, Tsikas D, Gutzki FM, et al.** L-Arginine infusion decreases peripheral arterial resistance and inhibits platelet aggregation in healthy volunteers. *Clin.Sci.* **1994**; 87: 303-10
- Bode-Böger SM, Böger RH, Galland A, Tsikas D, Frölich JC.** L-Arginine-induced vasodilation in healthy humans: pharmacokinetics–pharmacodynamic relationship. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1998a**; 46:489-497
- Boyunaga H, Çelik C.,** Nitrik Oksit ve Karbon Monoksit: Hücresel yeni haberciler. *Bilim ve Teknik*, **1997**; Şubat : 96-97
- Böger RH Bode.,-Böger SM., Thiele W., Creutzig A., Alexander K., Frolich JC.,** Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patient peripheral arterial occlusive disease. *J Am Coll Cardiol* **1998b** ; 32 :13336-1344-
- Böger RH, Bode-Böger SM.** *The Clinical Pharmacology of L-Arginine.* Annual Review of Pharmacology and Toxicology **April 2001**; 41: 79-99

- Campbell BI, Bounty ML, Roberts M.,** The ergogenic potential of Arginine., *Journal of International Society of Sports Nutrition* **2004;** 1(2) : 35-38
- Ceremuzynski L, Chamiec T, Herbaczynska-Cedro K.** Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* **1997 Aug;** 80(3): 331- 3.
- Clarkson P, Adams MR, Powe AJ, Donald AE, McCredie R, Robinson J, McCarthy SN, Keech A, Celermajer DS, Deanfield JE.** Oral L-Arginine Improves Endothelium-dependent Dilation in Hypercholesterolemic Young Adults *J. Clin. Invest.* **April 1996;** 97(8):1989-1994
- Çakmakçı M.,** Zehirli molekülden haberci maddelerin kraliçeliğine Nitrik Oksit., *Bilim ve Teknik*, **1998;** Eylül : 58-62
- Çolak R., Çocuklarda Dayanıklılık Gelişimi:**
Erişim: <http://www.atletik.org/CocuklardaDayaniklilikGelisimi.htm>
ErişimTarihi:26.07.2005
- Dallinger S, Sieder A, Strametz J, Bayerle-Eder M, Wolzt M, Schmetterer L.,** Vasodilator effects of L-arginine are stereospecific and augmented by insulin in humans., *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **2003 Jun;** 284(6):E1106-11
- Ebenazar KK, Sathish V, Devaki T.,** Effect of arginine and lysine on mitochondrial function during isoproterenol induced myocardial infarction in rats., *Nutrition Research* **October 2003;** 23 (10) : 1417-1425
- Ersoy G. ,** Çocuklarda ve Gençlerde Beslenme, *Ankara: Ata Ofset*, **2002,**
- Evans RW, Fernstrom JD, Thompson J, Morris SM Jr, Kuller LH.** Biochemical responses of healthy subjects during dietary supplementation with L-arginine. *J Nutr Biochem.* **2004 Sep;** 15(9):534-9.
- Fisker S, Nielsen S, Ebdrup L, Bech JN, Christiansen JS, Pedersen EB, Jorgensen JO.** L-arginine-induced growth hormone secretion is not influenced by co-infusion of the nitric oxide synthase inhibitor N-monomethyl-L-arginine in healthy men. *Growth Horm IGF Res.* **1999 Feb;** 9(1):69-73
- Foss ML, Kateyian SJ.,** Fox's Physiological Basis for Exercise and Sport, 6th Ed. USA: McGraw-Hill Company, **1998**
- Fox EL, Bowers RW, Foss ML.,** The physiological Basis of Physical Education and Athletics, 4th Ed. USA: Wm.C. Brown Publishers, **1989**
- Giugliano D, Marfella R, Verrazzo G, Acampora R, Coppola L, Cozzolino D, D'Onofrio F.,** The Vascular Effects of L-Arginine in Humans The Role of Endogenous Insulin., *J. Clin. Invest.* **February 1997;** 99 (3): 433-438
- Günay M.,** Egzersiz Fizyolojisi., 2. Baskı., *Ankara: Gazi Yayınevi*, **1999**
- Güneş Z.,** Spor ve Beslenme Antrenör ve Sporcu El Kitabı, *Ankara : Bağırhan Yayınevi*, **1998**
- Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, Schuler G.** Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation *Journal of the American College of Cardiology* **1 March 2000;** 35(3): 706-713

- Hirai T, Visneski MD, Kearns KJ, Zelis R, Musch TL.** Effects of NO synthase inhibition on the muscular blood flow response to treadmill exercise in rats., *J Appl Physiol* **1994**;77: 1288-1293,
- Hishikawa K, Nakaki T, Suzuki H, Kato R, Saruta T.** Role of L-arginine-nitric oxide pathway in hypertension., *J Hypertens.* **1993 Jun**;11(6):639-45.
- Hutchison SJ, Sudhir K, Sievers RE, Zhu BQ, Sun YP, Chou TM, Chatterjee K, Deedwania PC, Cooke JP, Glantz SA, Parmley WW.** Effects of L-arginine on atherogenesis and endothelial dysfunction due to secondhand smoke., *Hypertension.* **1999 Jul**;34(1):44-50.
- Karasar N.**, *Bilimsel Araştırma Yöntemi* 11.Baskı., Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.,**2002**
- Karatosun H., Temel Fizyolojik Kavramlar:**
Erişim: <http://www.sporfizyo.com/kavram/kavramlar.htm>) Erişim Tarihi:17.07.2005
- Kharitonov SA, Lubec G, Lubec B, Hjelm M, Barnes PJ.** L-arginine increases exhaled nitric oxide in normal human subjects. *Clin Sci (Lond).* **1995 Feb**;88(2):135-9.
- Lekakis JP, Papathanassiou S, Papaioannou TG, Papamichael CM, Zakopoulos N, Kotsis V, Dagre AG, Stamatelopoulos K, Protogerou A, Stamatelopoulos SF.** Oral l-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension., *International Journal of Cardiology*, **December 2002**; 86 (2): 317-323
- Lerman A Burnett., JC Jr Higano., ST McKinley, LJ Holmes DR Jr.:** Long term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* **1998** ; 97:2123-2128
- Maud PJ, Foster C.**, *Physiological Assessment of Human Fitness* U.K.: Human Kinetics, **1995**
- Maxwell AJ, Schauble E, Bernstein D, Cooke JP.** Limb blood flow during exercise is dependent on nitric oxide.) *Circulation* **1998**; 98:369-374.
- Maxwell AJ, Ho HKV, Le CQ, Lin PS, Bernstein D, Cooke JP.** L-Arginine enhances aerobic exercise capacity in association with augmented nitric oxide production *J Appl Physiol.*, **March 2001**; 90 (3) : 933-938,
- McArdle WD, Katch FI, Katch VL.**, *Exercise Physiology- Energy, nutrition and Human Performance*, USA: Lea & Febiger , **1981**
- Merdol TK, Başoğlu S, Örer N.**, *Beslenme ve Diyetetik Açıklamalı Sözlük.*, 2. Baskı. ANKARA: Hatiboğlu Basım ve Yayıncılık ,**1999**
- Nagaya N, Uematsu M, Oya H, Sato N, Sakamaki F, Kyotani S, Ueno K, Nakanishi N, Yamagishi M, Miyatake K.** Short-term Oral Administration of L-Arginine Improves Hemodynamics and Exercise Capacity in Patients with Precapillary Pulmonary Hypertension *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **March 2001**; 163(4): 887-891
- Nakaki T, Keiichi H, Hiromichi, Takao S, Ryuichi K.** L-Arginine- induced hypotension. *Lancet* **1990**; 336-696
- Nelin LD, Hoffman GM.** L-arginine infusion lowers blood pressure in children *J Pediatr.* **2001 Nov**;139(5):747-9

- Orchard CH, Cingaloni HE.** Acidosis and arrhythmias in cardiac muscle. *Cardiovasc. Res.* **1994** ; 28: 1312-19
- Palloshi A, Fragasso G, Piatti P, Monti LD, Setola E, Valsecchi G, Galluccio E, Chierchia SL, Margonato A.,** Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* **2004 Apr** 1;93(7):933-5.
- Powers SK, Howley ET,** *Exercise Pyhsiology Theory and Application to Fitness and Performance*, USA: Wm.C.Brown Publishers, **1990**
- Rector TS, Bank AJ, Mullen KA, Tschumperlin LK, Sih R, Pillai K, Kubo SH.,** Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation.* **1996 Jun** 15;93(12):2135-41.
- Rytlewski K, Olszanecki R, Korbut R, Zdebski Z.,** Effects of prolonged oral supplementation with L-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia., *European Journal of Clinical Investigation* **January 2005**; 35 (1): 32 - 37
- Santos RS, Pacheco MTT, Martins RABL, Villaverde AB, Giana HE, Baptista F, Zângaro RA.,** Study of the effect of oral administration of L-arginine on muscular performance in healthy volunteers: An isokinetic study *Isokinetics and Exercise Science.*,**2002**; 10(3):153-158
- Schaefer A, Piquard F, Geny B, Doutreleau S, Lampert E, Mettauer B, Lonsdorfer J** L-Arginine Reduces Exercise-Induced Increase in Plasma Lactate and Ammonia. *Int J Sports Med* **2002**; 23: 403-407
- Siani A, Ermenegilda P, Roberto I, Licia I, Francesco S, Pasquale S.,** Blood pressure and metabolic changes during dietary L-arginine supplementation in humans. *American Journal of Hypertension* **May 2000**; 13(5) : 547-551
- Sozykin AV, Noeva EA, Balakhonova TV, Pogorelova OA, Men'shikov MIu.** Effect of L-arginine on platelet aggregation, endothelial function adn exercise tolerance in patients with stable angina pectoris *Ter Arkh.* **2000**;72(8):24-7
- Sönmez.GT.,** *Egzersiz ve Spor Fizyolojisi*, Bolu: Ata Ofset, Ağustos **2002**
- SPSS Inc.** *SPSS for Windows. Version 11.0*, Chicago : SPSS Inc.,**2001**
- Swaddling J,** *Antik Olimpiyat Oyunları*. İstanbul : Homer Kitabevi, **2000**
- Tangphao O, Grossmann M, Chalon S, Hoffman BB, Blaschke TF.** Pharmacokinetics of intravenous and oral L-arginine in normal volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1999**; 47:261-6
- Tiwary CM, Rosenbloom AL, Julius RL.** Anaphylactic reaction to arginine infusion. *N.Engl. Med.* **1973**; 288-218
- Türküz Y, Özerol E.,** Nitrik Oksitin Etkileri ve Patolojik Roller, *Turgut Özal Tıp Merkezi dergisi* **1997**; 4(4) : 453-461
- Walker HA, McGing E, Fisher I, Böger RH, Bode-Böger SM, Jackson G, Ritter JM, Chowienczyk PJ.,**Endothelium-dependent vasodilation is independent of the plasma L-arginine/ADMA ratio in men with stable angina. *Journal of the Ameriaca College of Cardiology*, **August 2001**; 38(2) : 499-505

Wennmalm A, Edlund A, Granstrom EF, Wiklund O. Acute supplementation with the nitric oxide precursor L-arginine does not improve cardiovascular performance in patients with hypercholesterolemia., *Atherosclerosis*. **1995 Dec**;118(2):223-31.

Wilmore JH, Costil DL, *Physiology of Sports and Exercise* 2nd. Ed., USA: Human Kinetics ,1999)

Yılmaz N, Solmaz S, Kaya M., Nitrik Oksitin İnsan Organizmasındaki Önemi., *Arşiv.*, **2001**; 10:178

EK:1

VERİLERİN TOPLANMASI İÇİN KULLANILAN GÖZLEM FORMU

KATILIMCI	GRUP	YAS (yıl)	BOY (cm)	VÜCUT AĞIRLIĞI (kg)	SİSTOLİK KAN BASINCI	DİASTOLİK KAN BASINCI	KALP ATIM HIZI	ÜRE	TRİGLİSERİT	HDL	LDL	FEMORAL ARTER ÇAPI	MAKSİMAL SİSTOLİK AKIŞ HIZI	DİASTOL SONU AKIŞ HIZI	KALP ATIM HIZI	MAKSİMAL OKSİJEN TÜKETİMİ

EK:2

DENEK BİLGİLERİ

GRUP	KATILIMCI	YAS (yıl)		BOY (cm)		VÜCUT AĞIRLIĞI (kg)	
		X	$X_{ort} \pm SS$	X	$X_{ort} \pm SS$	X	$X_{ort} \pm SS$
l-arg	1	25	22 ± 1.58	170	176.12 ± 6.01	71,4	73.98 ± 9.90
	7	23		175		81,3	
	9	22		170		66,6	
	14	21		181		79,9	
	16	21		173		60	
	19	21		183		88	
	20	20		185		80,7	
	23	21		172		64	
plasebo	2	25	23 ± 1.64	180	174.00 ± 5.31	77,8	73.55 ± 9.33
	6	21		178		73,5	
	10	23		166		61,8	
	11	22		174		84	
	12	23		166		68,9	
	13	23		175		69,8	
	17	26		175		81,8	
	21	22		178		70,8	
kontrol	3	22	23 ± 2.43	175	175.57 ± 4.86	67,5	71.91 ± 7.57
	4	27		177		70,4	
	5	21		166		62	
	8	24		175		78,9	
	15	24		182		82,1	
	18	20		178		77,2	
	22	21		176		65,3	

EK:3

DENEKLERİN HEMODİNAMİK ÖZELLİKLERİNİN ÖNTEST-SONTEST ÖLÇÜMLERİ

GRUP	KATILIMCI	SİSTOLİK KAN BASINCI ÖNTEST (mm-Hg)	SİSTOLİK KAN BASINCI SONTEST (mm-Hg)	DİASTOLİK KAN BASINCI ÖNTEST (mm-Hg)	DİASTOLİK KAN BASINCI SONTEST (mm-Hg)	ORTALAMA ARTERİYEL BASINÇ ÖNTEST (mm-Hg)	ORTALAMA ARTERİYEL BASINÇ SONTEST (mm-Hg)	KALP ATIM HIZI ÖNTEST (atım/dakika)	KALP ATIM HIZI SONTEST (atım/dakika)
I-arg	1	149	129	65	60	93	83	52	51
	7	111	95	65	61	80	72	74	75
	9	121	111	69	62	86	78	79	79
	14	120	108	51	45	74	66	60	62
	16	110	102	74	68	86	79	78	79
	19	140	115	84	71	103	86	84	84
	20	120	113	74	66	89	82	52	53
	23	113	104	60	54	78	71	74	71
plasebo	2	122	122	70	59	87	80	74	72
	6	130	128	70	70	90	89	69	65
	10	108	109	60	56	76	74	56	59
	11	126	126	83	84	97	98	69	69
	12	127	128	46	41	73	70	82	81
	13	111	110	63	66	79	81	58	63
	17	108	109	51	52	70	71	59	59
	21	109	110	62	61	78	77	58	58
kontrol	3	93	95	60	59	71	71	66	69
	4	113	106	64	54	80	71	59	54
	5	130	124	58	61	82	82	56	51
	8	144	145	77	78	99	100	88	85
	15	118	119	67	62	84	81	64	67
	18	123	120	91	90	102	100	60	62
	22	118	115	78	81	91	92	78	75

EK:4

DENEKLERİN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN ÖNTEST-SONTEST ÖLÇÜMLERİ

GRUP	KATILIMCI	ÜRE ÖNTEST (mg/dL)	ÜRE SONTEST (mg/dL)	TRİGLİSERİT ÖNTEST (mg/dL)	TRİGLİSERİT SONTEST (mg/dL)	HDL ÖNTEST (mg/dL)	HDL SONTEST (mg/dL)	LDL ÖNTEST (mg/dL)	LDL SONTEST (mg/dL)
l-arg	1	30	34	59	68	26	28	71	95
	7	26	26	41	50	34	33	74	81
	9	30	30	151	140	42	39	76	84
	14	26	34	108	60	34	34	93	107
	16	28	30	66	65	50	43	94	93
	19	24	24	63	84	44	42	90	108
	20	19	24	60	68	34	35	79	78
	23	28	32	55	48	46	41	82	79
plasebo	2	21	21	58	59	49	47	90	101
	6	26	24	153	143	30	28	82	69
	10	17	19	57	100	34	34	44	43
	11	34	32	153	143	32	34	66	81
	12	39	30	86	94	38	39	95	101
	13	26	26	92	71	37	39	72	77
	17	26	24	77	40	55	53	60	60
	21	36	34	116	86	34	32	67	74
kontrol	3	28	36	59	46	45	40	67	73
	4	21	28	282	364	44	40	113	115
	5	21	24	101	63	35	39	112	125
	8	21	26	158	174	45	41	129	115
	15	34	34	123	53	44	40	68	87
	18	32	32	90	64	51	46	98	101
	22	30	21	60	51	50	48	136	126

EK:5

DENEKLERİN ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN ÖNTEST-SONTEST ÖLÇÜMLERİ

GRUP	KATILIMCI	FEMORAL ARTER ÇAPI ÖNTEST(mm)	FEMORAL ARTER ÇAPI SONTTEST(mm)	MAKSİMAL SİSTOLİK AKIŞ HIZI ÖNTEST(ml/dk)	MAKSİMAL SİSTOLİK AKIŞ HIZI SONTEST(ml/dk)	DİASTOL SONU AKIŞ HIZI ÖNTEST(ml/dk)	DİASTOL SONU AKIŞ HIZI SONTEST(ml/dk)
l-arg	1	9,7	9,9	54,1	56,5	10,9	13,4
	7	9,3	9,5	44,3	49,4	6,68	13,6
	9	8,9	9,6	51,1	57,4	9,72	11,9
	14	9,1	9,1	56,5	58,7	6,07	8,71
	16	9,1	9,2	52,8	58,2	6,07	16
	19	9,1	9,7	43,1	56,5	8,5	13,4
	20	9	9,2	51	47,4	5,47	10,4
	23	9,5	10,1	55,3	66,8	5,47	13,4
plasebo	2	10,4	10,4	72,3	55	10,3	10,4
	6	10,2	10,3	51,6	55,9	6,68	10,3
	10	9	8,2	65,6	71,1	5,47	6,42
	11	9,3	10,5	80,2	72,5	21,9	20,7
	12	9,1	8,7	61,3	62,8	6,07	9,17
	13	9,1	9,5	66,2	53,5	10,9	7,9
	17	9,2	9,4	65,6	48	7,29	8,7
	21	10,7	10	57,7	50,5	9,11	10,1
kontrol	3	9,1	9	71,7	71,75	7,9	13,6
	4	8,7	8,8	58,3	41,3	5,47	6,68
	5	7,9	8,3	85,5	73,3	10,09	14,3
	8	11,2	9,5	63,2	64,6	11,5	11,5
	15	10,5	9,7	77,8	59,6	7,29	9,17
	18	10,6	10,1	49,8	40,4	10,9	5,96
	22	9,1	8,6	51,6	47,4	7,29	9,72

EK:6

DENEKLERİN STEP TESTİ ÖNTEST-SONTEST ÖLÇÜMLERİ

GRUP	KATILIMCI	KALP ATIM HIZI ÖNTEST (atım/dk)	KALP ATIM HIZI SONTEST (atım/dk)	MAKSİMAL OKSİJEN TÜKETİMİ ÖNTEST (ml/kg/dk)	MAKSİMAL OKSİJEN TÜKETİMİ SONTEST (ml/kg/dk)
l-arg	1	115	113	63	63,57
	7	126	121	58,38	60,21
	9	138	132	53,34	55,59
	14	128	126	57,54	58,11
	16	139	136	52,92	53,91
	19	142	135	51,66	54,33
	20	126	120	58,38	60,63
	23	131	128	56,28	57,27
plasebo	2	145	145	50,4	50,13
	6	112	113	64,26	63,57
	10	100	100	69,3	69,03
	11	145	146	50,4	49,71
	12	125	124	58,8	58,95
	13	118	118	61,74	61,47
	17	137	139	53,76	52,65
	21	136	135	54,18	54,33
kontrol	3	134	130	55,02	56,43
	4	129	129	57,12	56,85
	5	141	140	52,08	52,23
	8	119	126	61,32	58,11
	15	126	126	58,38	58,11
	18	139	139	52,92	52,65
	22	125	126	58,8	58,11

EK:7

DENEK BİLGİLERİ ORTALAMA DEĞERLERİ

Grup	Yas (yıl)	Boy (cm)	Vücut Ağırlığı (kg)	Üre Öntest (mg/dL)	Üre Sontest (mg/dL)	Trigliserit Öntest (mg/dL)	Trigliserit Sontest (mg/dL)
l-arg	22 ± 1.58	176.12 ± 6.01	73.98 ± 9.90	26.37 ± 3.62	29.25 ± 4.13	75.38 ± 36.11	72.87 ± 29.39
plasebo	23 ± 1.64	174.00 ± 5.31	73.55 ± 9.33	28.12 ± 7.58	26.25 ± 5.31	91.28 ± 33.99	84.71 ± 33.08
kontrol	23 ± 2.43	175.57 ± 4.86	71.91 ± 7.57	26.71 ± 5.64	28.71 ± 5.49	98.50 ± 38.11	90.42 ± 6.20

Grup	HDL Öntest (mg/dL)	HDL Sontest (mg/dL)	LDL Öntest (mg/dL)	Ldl Sontest (mg/dL)	Femoral Arter Çapı Öntest(mm)	Femoral Arter Çapı Sontest(mm)	Maksimal Sistolik Akış Hızı Öntest(mL/dk)	Maksimal Sistolik Akış Hızı Sontest(mL/dk)
l-arg	38.75 ± 7.99	36.87 ± 5.22	82.37 ± 8.93	90.62 ± 12.11	9.21 ± 0.27	9.53 ± 0.36	51.02 ± 4.91	56.36 ± 5.94
plasebo	38.62 ± 8.78	38.25 ± 8.24	72.00 ± 16.65	75.75 ± 19.54	9.62 ± 0.69	9.62 ± 0.84	65.06 ± 8.73	58.66 ± 9.19
kontrol	44.85 ± 5.21	42.00 ± 3.51	91.60 ± 22.78	100.20 ± 20.91	9.58 ± 1.19	9.14 ± 0.65	65.41 ± 13.46	56.61 ± 13.74

Grup	Diastol Sonu Akış Hızı Öntest(ml/dk)	Diastol Sonu Akış Hızı Sontest(ml/dk)	Kalp Atım Hızı Öntest (atım/dk)	Kalp Atım Hızı Sontest (atım/dk)	Maksimal Oksijen Tüketimi Öntest (ml/kg/dk)	Maksimal Oksijen Tüketimi Sontest (ml/kg/dk)	Sistolik Kan Basıncı Öntest (mm-Hg)	Sistolik Kan Basıncı Sontest (mm-Hg)
l-arg	7.36 ± 2.08	12.60 ± 2.23	131 ± 8.84	126 ± 8.02	56.43 ± 3.71	57.15 ± 3.36	123 ± 14.14	109 ± 10.17
plasebo	9.71 ± 5.30	10.46 ± 4.35	127 ± 16.33	127 ± 16.504	57.85 ± 6.86	57.48 ± 6.93	118 ± 9.51	118 ± 9.01
kontrol	8.63 ± 2.22	10.13 ± 3.20	130 ± 7.95	130 ± 7.47	56.52 ± 3.34	56.55 ± 3.14	120 ± 15.65	118 ± 15.55

Grup	Diastolik Kan Basıncı Öntest (mm-Hg)	Diastolik Kan Basıncı Sontest (mm-Hg)	Ortalama Arteriyel Basıncı Öntest (mm-Hg)	Ortalama Arteriyel Basıncı Sontest (mm-Hg)	Kalp Atım Hızı Öntest (atım/dakika)	Kalp Atım Hızı Sontest (atım/dakika)
l-arg	68 ± 9.99	61 ± 8.28	86 ± 9.13	77 ± 6.79	69 ± 12.62	69 ± 12.49
plasebo	63 ± 11.59	61 ± 12.78	81 ± 9.35	80 ± 9.56	65 ± 9.36	66 ± 7.94
kontrol	71 ± 11.83	69 ± 13.56	87 ± 10.96	85 ± 12.38	67 ± 11.58	66 ± 11.81

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “**TEK DOZ L-ARGİNİN YÜKLEMESİNİN VAZODİLATASYON VE EGZERSİZ PERFORMANSINA ETKİSİ**” dır.

Bu araştırmanın amacı, 7 gün süre ile günde 2 gramlık 3 doz halinde verilen L-Arginin yüklemesinin damarlara yapılan vazodilatasyon etki, Aerobik performans gelişimi, kan akışı, maksimal oksijen tüketimi, sistolik ve diastolik kan basınçları, kan kolesterol ve trigliserit seviyelerine incelemektir. Bu çalışmada size 2 x 3 gramlık L-arginin tablet bir bardak su ile alınması önerilmektedir. Bu çalışmada öngörülen süre 2 günlük ön test ve son testin uygulanması ile 7 gün L-Arginin yüklemesi olup toplamda 9 gündür, çalışmada yer alacak gönüllüler aktif olarak futbolla ilgilenen 24 kişi ‘dir.

Çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesinde gerçekleşecek. Araştırmada siz deneklerden öncelikle Biyokimya Bölümünde biyokimyasal analizler için kan örnekleri alınacak, Radyoloji Bölümünde femoral arter damar çapı ve kan akışı ölçümleri alınacak ve Queens College Step Test uygulanacak. 7 günlük L-Arginin yükleme sonrası bu yukarıdaki analizler tekrarlanacaktır.

Bu araştırma ile ilgili olarak araştırıcının önerilerine uyma, L-Arginin tabletlerini zamanında alma, ön test ve son test ölçümlerine zamanında gelme sizin sorumluluklarıdır.

Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk ve rahatsızlık söz konusu değildir ancak sizin için beklenen yararlar mevcuttur. L-Argininin ; Nitrik oksite dönüşerek vazodilatör etki yaptığı ve atletik performansı artırdığı görülmüştür. Ayrıca tıpta insan virüs bağışıklık sisteminde ve AIDS gibi hastalıkların tedavisinde yağsız vücut kütesinin kaybının önlenmesinde etkili olduğu gibi birçok kardiyovasküler hastalıkta, hastalığın şiddetini azaltıcı veya önleyici olduğu belirtilmiştir. Kanser tedavilerinde , gastrointestinal sistemde ülser reflü gibi hastalıkların tedavisinde ve jinekolojik olarak sistisit tedavisinde ve fertilitede etkili olduğu bilinmektedir

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun için (0537) 709 62 02 ve (374) 215 73 80 no.lu telefonlardan araştırmacı Hülya YAMAN’ a veya 254 10 00 / 20 80 no.lu telefondan Prof.Dr.Gül Tiryaki SÖNMEZ’ e başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bir rahatsızlık durumunda Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesinde araştırmacı tarafından ödenmek kaydıyla gerekli tedaviler yaptırılacaktır. Bu araştırma ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu Antrenörlük Eğitimi Bölümü ve Tıp Fakültesi Radyoloji ve Biyokimya Ana Bilim Dalları tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Araştırma tamamlandıktan sonra, araştırma sonuçları istekleri dahilinde gerekli bilgiler katılımcılara sunulacaktır. Gönüllülerin çalışma alanına getirilmesi için bir otobüs ayarlanmış olup sabah 09:00 da Anıtpark'tan hareket edecek 3 durak belirlenip katılımcıların toplanması sağlanacaktır.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: