

Akut Submaksimal Egzersizin Trombosit Aktivasyonu ve Endotel Üzerine Etkisi

The Effect of Submaximal Acute Exercise on Platelet Activation and Endothelium

Araştırma Makalesi

Kutluhan ERTEKİN¹, Güriz ERİŞGEN²

¹ Ufuk Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, ANKARA

² TOBB Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

ÖZ

Trombositlerin koroner hastalığın oluşumundaki önemli rolleri egzersizin trombosit fonksiyonları üzerine etkisinin yoğun olarak araştırılmasına yol açmıştır. Literatürde farklı süre ve şiddette, akut ve kronik egzersize trombosit yanıtlarına dair çok sayıda çalışma vardır. Katekolaminlerin artışı, α adrenerejik reseptör aktivasyonu, trombosit sayısında, PGI₂/TxA₂ dengesinde, trombositlerin NO ve PGI₂'e duyarlılığındaki değişiklikler gibi farklı mekanizmalar trombositlerin egzersize verdiği yanıtın altında yatan mekanizmalar olarak öne sürülmektedir. Sunulan çalışmada, orta şiddette akut egzersizin trombosit aktivasyonuna etkileri ve bu etkide endotelin rolünün araştırılması amaçlandı. Bu amaçla, trombosit aktivasyon göstergesi olarak trombosit glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) düzeyleri, endotel fonksiyonunu değerlendirmek amacı ile plazma NO düzeyi ve trombositlerde NO yanıtına aracılık eden cGMP düzeyleri değerlendirildi. Çalışmaya 19 sedanter, sağlıklı erkek gönüllü katıldı. Gönüllülere 15 dakikalık %60 VO₂max şiddetinde bisiklet egzersizi uygulandı. Egzersiz öncesi ve hemen sonrası alınan kan örneklerinden trombosit GPIIb/IIIa, plazma NO ve trombosit cGMP düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. GPIIb/IIIa düzeyleri eg-

ABSTRACT

The key role of platelets in the pathogenesis of coronary heart disease prompted considerable interest on the effect of exercise on platelets. There are several studies shown the effects of various intensities and durations of acute or chronic exercise on platelets. The exact mechanisms and the regulatory pathways concerned in the effect of exercise on platelet function are not completely understood. Increase in plasma levels of catecholamines, change in the performance of α -adrenergic receptors, increase in platelet count, PGI₂/TxA₂ imbalance, impaired sensivity of platelets to prostacyclin (PGI₂) and nitric oxide (NO) have been suggested as probable mechanisms. In the present study we aimed to examine the effect of submaximal exercise on platelet activation and the role of endothel. Platelet glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) as a marker of platelet activation and NO as a marker of endothel activation, and cGMP which mediates the intracellular effects of NO in platelets were evaluated. Nineteen, sedentary male volunteers (aged 18-25) participated the study. Volunteers performed 15 minutes of cycling exercise at a workload that increased their heart rate to 60% of the maximal. Platelet GPIIb/IIIa, plasma NO and platelet cGMP were measured by enzyme-linked immunassay (ELI-

zersiz sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p=0.024$) düşük bulundu. Egzersiz öncesi ve sonrası plazma NO düzeyleri ile trombosit cGMP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi. Plazma NO ve trombosit cGMP düzeyleri ile trombosit GPIIb/IIIa düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Trombosit GPIIb/IIIa seviyelerinde düşüş literatürdeki şiddetli egzersiz ile trombosit fonksiyon artışı, orta şiddette egzersiz ile trombosit fonksiyonlarında değişme olmaması ya da trombositlerin baskılanması bulguları ile uyumludur. Plazma NO düzeyi ve trombosit cGMP düzeyinde değişiklik olmaması inhibisyonun farklı mekanizmalarla olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler

Akut egzersiz, Submaksimal egzersiz, Trombosit, GPIIbIIIa, Endotel, NO

GİRİŞ

Sağlıklı yaşamın sürdürülebilmesi için önerilebilecek uygun egzersiz protokollerin saptanması amacıyla, çeşitli süre ve şiddetteki egzersiz programlarının fizyolojik parametreler üzerine etkileri konusu halen araştırılmaktadır. Trombositlerin koroner hastalığın oluşumundaki rolleri ortaya konulduğundan beri (Davies ve ark., 1986; Fitzgerald ve ark., 1986) akut ve düzenli egzersiz programlarının trombosit fonksiyonları üzerine etkisi önemli araştırma konularından biri olmuştur. Yapılan çalışmalar, orta ve şiddetli egzersizler ile trombosit fonksiyonlarının arttığını, hafif şiddette egzersizler ile değişiklik olmadığını ya da inhibisyon olabildiğini göstermiştir (Drygas, 1988).

Egzersizin oluşturduğu fonksiyon değişikliklerinin mekanizması açık değildir. Katekolaminlerin artışı, α adrenerejik reseptör aktivasyonu, trombosit sayısında, PGI₂/TxA₂ dengesinde, trombositlerin NO ve PGI₂'e duyarlılığındaki değişiklikler gibi farklı mekanizmalar trombositlerin egzersize verdiği yanıtın altında yatan mekanizmalar olarak öne sürülmektedir (Brass, 2000; Meirelles, 2009; Siess, 1989).

Trombositlerin başlıca işlevi hemostazın sağlanmasıdır. Bunun yanında iyi bir periferik taşıyıcı hücre olan trombositler damar duvarının zedelenmesi ile hasar bölgesinde tıkaç oluştururlar. Hasarı takip eden milisaniyeler içinde

SA) before and immediately after the exercise. Platelet GPIIb/IIIa significantly decreased after the exercise protocol ($p=0.024$). No significant difference was found between plasma NO and cGMP. There was no correlation between platelet GPIIb/IIIa and both plasma NO and platelet cGMP levels. The data was confirmed by the literature. The submaximal exercise performed in the present study was inhibited by the platelet activation since NO levels did not increase. We found no clear-cut relationship between platelet GPIIb/IIIa and plasma NO. It was thought that different mechanisms were involved in the inhibition of platelets.

Key Words

Acute, Submaximal, Exercise, Platelets, Endothel

trombositler, damar bütünlüğünün bozulması ve endotel tabakasının zedelenmesi ile açığa çıkan subendotelial kollajene adhere olurlar. Trombosit hücre membranı, aktivasyon için önemli olan integral glikoproteinler içerir (Ersöz, 1997). Bunlardan Gp IIb/IIIa'nın ekspresyonu trombosit aktivasyonu ile artarak agregasyona neden olur (Plow, 2000).

Trombosit fonksiyonları, protrombotik ve antitrombotik dinamik bir denge ve karşıt etkileri olan çeşitli faktörler tarafından düzenlenir. Endotel hücreleri salgıladıkları mediatörler ile koagülasyonu, fibrinolizisi, damar tonusunu dolayısıyla kan akışı ve kan basıncını etkileyip çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynayan aktif hücrelerdir (Gencer, 2009; Torun ve Bayram, 2004; Aker, 2010). Endotelden salınan NO hem kuvvetli bir vazodilatatör hem vasküler düz kas hücresinin büyümesi ve migrasyonunu inhibe eden bir maddedir (Dzau, 2001). NO'nun etkilerinin çoğu, çözülebilir bir enzim olan guanozin 3',5'- siklik monofosfat (cGMP) üreten guanilat siklaz aracılığı ile olmaktadır. Guanilat siklaz da cGMP sentezini katalizler (Wu ve ark., 1992). cGMP'nin yükselmesi hücre içi serbest kalsiyum düzeylerinin azalmasına yol açan bir dizi olayı başlatır (Aird, 2005). NO'in trombositlerde guanil siklaz aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (Ersöz, 2002).

Çalışmamızda egzersizin trombosit fonksiyonları üzerine etkisinde endotelin rolü olabileceği hipotezi ile akut submaksimal aerobik egzersiz sırasında trombosit aktivasyonu ve endotelin rolünü araştırıldı. Trombosit aktivasyon göstergelerinden trombosit glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) düzeyi, endotel fonksiyonunu değerlendirmek amacı ile plazma NO düzeyi ve trombositlerde NO yanıtına aracılık eden cGMP düzeyleri değerlendirildi.

YÖNTEM

Denekler/Araştırma Grubu/Örneklem: Çalışmaya 18 ile 25 (22,6±4 yıl) yaşları arasında, sağlıklı 19 erkek gönüllü alındı. Katılımcıların sigara alışkanlıklarının olmaması ve son iki hafta içinde trombosit fonksiyonlarını etkilediği bilinen bir ajana maruz kalmamış olmasına özen gösterildi. Çalışmaya başlamadan önce katılımcıların solunum fonksiyon testi, EKG, kalp atım sayısı, kan basıncı kontrolü yapıldı. Katılımcıların trombosit sayıları normal sınırlar içerisindeydi (231±62 x10³/ml). Ayrıca lökosit, eritrosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit değerleri normal olmayan katılımcılar çalışma dışı bırakıldı.

Veri Toplama Araçları: Astrand-Rhyning nomogramı, Monarc Alt Ekstremité Ergometresi, Polar nabız ölçer, Beckman-Coulter HMX tam kan sayımı cihazı.

VO₂ max-Astrand-Rhyning nomogramı: Astrand-Rhyning yöntemi, efor yoğunluğu ile kalp hızı veya oksijen kullanımı arasındaki lineer ilişkiden yararlanarak submaksimal verilerden VO₂max'ı tahmin etmek için geliştirilen bir yöntemdir. Astrand testinin amacı 6 dk'lık egzersiz boyunca yaşa bağlı maksimal kalp atım hızlarının yaklaşık %80-85 dolaylarındaki kararlı denge (steady-state) durumu yakalamaktır. Sunulan çalışmada, kişiye 6 dakika süren, kalp atım sayısını dakikada 120-170 arasında tutan submaksimal bir efor uygulandı. Kalp atım sayısı belirli bir düzeye erişip sabitlendiği değer kaydedilerek Astrand-Rhyning nomogramında karşılık gelen VO₂max değerleri bulundu (Astrand & Rhyning, 1954; Beam ve Adams, 2013)

Egzersiz protokolü: Monark Bisiklet Ergometresi ile 3 dakika boş pedal çevirme üzerine 15 dk kalp hızını maksimal oksijen tüketim kapasitesinin %60'ının kullanılacağı düzeyde (%60 VO₂ max) tutan yük ile egzersiz uygulandı. Kalp hızı, Polar Sport Tester PE3000 aracılığıyla 5 saniyede bir kaydedildi. Testler hafif bir kahvaltıdan 2 saat sonra, sabah 9:00-11:00 saatleri arasında gerçekleştirildi

Kan örnekleri: Deneklerin lökosit, eritrosit, trombosit ve lenfosit sayıları ile hemoglobin ve hematokrit değerleri, Beckman-Coulter HMX tam kan sayımı cihazı ile belirlendi. Lökosit, eritrosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit değerleri normal olmayan denekler çalışma dışı bırakıldı.

Trombositen Zengin Plazma İzolasyonu: Gönüllülerden egzersiz öncesi ve hemen egzersiz sonrası alınan kan örnekleri, 1:9 (antikoagülan:kan) oranında %3.8 sodyum sitrat içeren silikonize tüplere alındı. Kan örnekleri 700 g'de 15 dakika santrifüj edilerek trombositten zengin plazma (PRP) elde edildi, PRP -800C de trombosit GPIIb/IIIa düzeyinin ölçümü için 1→M PGI₂ eklenerek saklandı. PRP ayrıldıktan sonra kalan kan 15 dakika 1500rpm'de santrifüj edildi, plazma elde edilerek NO düzeyleri ölçümü için -800C de saklandı.

Verilerin Analizi

Trombosit Glikoprotein IIb/IIIa Ölçümleri: Glikoprotein seviyeleri PRP'de, kantitatif sandwich ELISA yöntemi kullanılarak ticari Assaymax Human Glycoprotein IIb/IIIa ELISA (Assaypro Katalog No: EG1060-1) kiti ile ölçüldü. Örnekler mikropalak okuyucu spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda değerlendirildi. Sonuçlar ng/ml cinsinden hesaplandı (Kuhn, 1994).

Plazma Nitrik Oksit Ölçümleri: Plazma, 0.3 M NaOH ve %5 ZnSO₄ ile deproteinize edilip 2000g devirde 15dk santrifüj edildi. Süpernatantlar ölçümlerde kullanılmak üzere ayrıldı. Nitrat seviyeleri aspergillus türlerinden elde edilen nitrat redüktaz enzimi içeren hazır ticari Nitrate / Nitrite Colorimetric Assay Kitleri (Cayman Chemical - Katalog No: 780001) kullanılarak ölçüldü. Ölçüm, NADPH ve FAD varlığında nitratın nitrite

çevirimi nitrat redüktaz enzimi tarafından katalizlenen Griess reaksiyonuna dayanmaktadır ($\text{NO}_3^- + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{NO}_2^- + \text{NADPH} + \text{H}_2\text{O}$). Örnekler, mikropalak okuyucu spektrofotometrede 540 nm dalga boyunda değerlendirildi. Sonuçlar $\rightarrow\text{M}$ olarak hesaplandı (Nims, 1995).

Trombosit cGMP ölçümleri: cGMP düzeyleri PRP'de kompetitif ELISA yöntemi ile (Cayman Chemical - Katalog No: 581021) ölçüldü. Örnekler, mikropalak okuyucu spektrofotometrede 405 nm dalga boyunda değerlendirildi. Sonuçlar pmol/mL olarak hesaplandı.

İstatistiksel analizler: Normal dağılım gösteren plazma NO ve trombosit cGMP egzersiz öncesi ve sonrası değerleri paired t testi uygulanarak analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen GPIIb/IIIa düzeylerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi uygulandı. NO ve GP IIb/IIIa değerleri arasında egzersiz öncesi ve sonrası korelasyon Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (Windows sürüm 15.0) programı ile yapıldı. $p \leq 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değerler ortalama \pm standart sapma ($X \pm \text{SD}$) olarak verildi.

BULGULAR

Egzersiz öncesi ve sonrası trombosit GPIIb/IIIa ve cGMP değerleri ile plazma NO değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışmamızda, egzersiz sonrası GPIIb/IIIa değerlerinin egzersiz öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü gözlemlendi ($p=0.024$). %60 VO_2max şiddetinde NO değerlerinin egzersiz sonrası %6,8 arttığı saptandı ancak egzersiz öncesi ve sonrası fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Egzersiz öncesi ve sonrası cGMP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi.

TARTIŞMA

Sedanter yaşam biçiminin koroner arter hastalıklarına eğilimi artırdığı bilinmektedir. Trombositlerin ateroskleroz patogenezinde önemli rolleri olduğunun anlaşılması ile trombositlerin fiziksel egzersiz ve antrenmana yanıtı dikkat çeken konulardan biri haline gelmiştir.

Tablo 1. NO, GPIIb/IIIa ve cGMP egzersiz öncesi ve sonrası değerleri

	Egzersiz Öncesi (Ortalama \pm SD)	Egzersiz Sonrası (Ortalama \pm SD)
NO (mM)	2,50 \pm 0,66	2,67 \pm 0,75
GPIIb/IIIa (ng/ml)	0,291 \pm 0,159	0,233 \pm 0,133 *
cGMP (pmol/mL)	1,176 \pm 0,119	1,161 \pm 0,143

*Egzersiz öncesinden önemli derecede düşük, $p < .005$

Egzersiz trombositler üzerine etkisinin tipi, şiddeti ve süresine bağlı olarak değiştiği görülmektedir. Drygas (1988) maksimal oksijen tüketim kapasitesinin %50 si (%50 VO_2max) şiddetinde, 5x30sn süreli orta şiddette egzersiz ile şiddetli uzun süreli (1,5-3 w/kg yük ile 60sn süren) ve tüketici (180w ile başlayarak her 60-90 saniyede 30w artırarak olmak üzere üç ayrı şiddette egzersiz protokolünün trombosit sayısı, agregasyonu, trombositlerden salınan trombosit faktör 4 (PF4) düzeyi üzerine etkisini araştırmıştır. İlimli egzersizin, trombosit sayısı ve fonksiyonlarını değiştirmedeği, uzun süreli egzersiz ile trombosit sayısının arttığı, tüketici egzersiz ile PF4 düzeyinin arttığı saptanmıştır.

Akut egzersizin trombosit fonksiyonları üzerine etkisinin kesin mekanizması ve düzenleyici yolları tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Plazma katekolaminlerinin artışı, α -adrenerjik reseptörlerin performanslarının değişimi, trombosit sayısındaki artış, PGI2/TxA2 dengesizliği, trombositlerin NO ve PGI2 sensitizasyonundaki değişiklikler, plazma lipoprotein profilinin değişimi, oksidatif stres ve antioksidan mekanizmalardaki değişimler de, makaslama kuvvetindeki artış nedeniyle plazma NO seviyelerindeki artış da trombositlerin egzersize verdiği yanıtı muhtemelen role sahiptir. (El-Sayed, 2002; Wang ve Cheng, 1999) Davies, (1985) çalışmasında egzersiz ve makaslama kuvveti artışı ile önemli bir vazodilatatör ve antiagregan olan NO'da artış olduğunu göstermiştir. Ancak Sakita ve ark., (1997) tarafından yapılan çalışmada egzersizin trombositlerde NO duyarlılığını azalttığı bildirilmektedir. Ayrıca bu bulgulardan yola çıkılarak kişinin endotel fonksiyonları normale egzersiz sırasında trombosit agregasyon artışının ilimli

olduğunu ileri sürmüştür. Artan NO'nun süperoksidin (O₂⁻) agregan etkisini kompanse ettiğini ancak endotel disfonksiyonu durumunda kompensatuvar NO salınımının yetersiz olduğunu vurgulanmıştır. Eğer kişi sedanter ise süper oksit dismutaz (SOD) aktivitesinin düşük olduğu, O₂ konsantrasyonunun yüksek olduğu ve NO etkinliğinin azaldığı da öne sürülmektedir (Sakita ve ark., 1997). Di Massimo ve ark.'nın (2004) sigara içmeyen, genç, sedanter bireyler üzerine yaptığı çalışmada, plazma NO seviyesi şiddetli egzersiz sonrasında artış gösterirken, trombosit içi NO düzeylerinde artış beklenirken düşüş görülmüştür. Çalışmamızda benzer yaş grubu ve sedanter erkek gönüllülerin katılımıyla yaptığımız submaksimal egzersiz uygulaması sonrasında plazma NO seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmedi. Tozzi ve ark.'nın (2002) araştırmasında akut, şiddetli egzersizin ve orta derecede egzersizin plazma NO düzeyindeki değişimi ise şöyle bulunmuş; Şiddetli egzersiz sonrası plazma NO düzeylerinde büyük bir artış olduğu bunun da düşen SOD enzim miktarına bağlanabileceği gibi bir sonuç çıkarılmıştır.

Çalışmamızda endotelin trombosit aktivasyonu üzerine etkisine açıklık getirilmesi amacıyla değerlendirilen plazma NO düzeyi ve trombosit cGMP düzeyinde egzersiz ile istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu bulgu akut submaksimal egzersiz ile trombosit inhibisyonunun NO-cGMP yolağından bağımsız gerçekleştiğini desteklemektedir. Sonuç olarak egzersize nitrik oksit yanıtı, egzersiz şiddeti ve bireylere göre değişmektedir. Şiddetli egzersiz ya da endotel hasarı ile giden hastalıklarda (örn. KAH) nitrik oksit düzeyinde artış gözlenmiştir. Bu artış, oluşan oksidan stresi kompanse etmeye yönelik olabilir. Bizim çalışmamızda endotel hasarı olmadığı varsayılan sağlıklı genç bireylerde orta şiddette egzersiz ile nitrik oksit düzeyi değişmemiştir.

Aurigemma ve ark. (2007) trombosit aktivasyon göstergesi olarak GPIIb/IIIa düzeylerini değerlendirmiştir. Koroner arter hastalığına sahip (KAH) 26 hastada maksimal kapasiteli bir aerobik egzersiz olan Bruce protokolü ile GPIIb/

IIIa seviyelerinde önemli derecede artış gözlenmiştir. Lindemann ve ark. (1999) ise KAH'a sahip kişilere uyguladığı submaksimal bisiklet egzersizin GPIIb/IIIa egzersiz sonrasında KAH'lı kişilerde düştüğünü, kontrol grubunda değişmediğini göstermişlerdir. Sunulan çalışmada uygulanan submaksimal şiddette egzersiz, sağlıklı bireylerde GPIIb/IIIa düzeyini azaltmıştır. Ancak NO düzeyi değişmemiştir. Lindemann ve arkadaşları GPIIb/IIIa'da saptanan değişikliği bir başka endotel kökenli inhibitör olan PGI₂ artışına bağlamıştır. Çalışmalarda yöntemsel farklar olmakla birlikte sunulan çalışmanın sonuçları orta şiddette egzersizi ile trombositlerin inhibe olduğu ve endotel ürünlerinin rolünü vurgulamaktadır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Egzersiz ile ilgili çalışmalar, akut egzersizin etkilerinin yaşa, cinsiyete, sağlıklı veya hasta olma durumuna, egzersizin süresine ve egzersizin şiddetine göre değiştiğini göstermektedir. Endotel birçok patolojik durumdan etkilenmektedir. Egzersizin KAH'dan korunma amaçlı uygulanmasında trombositlerin yanı sıra endotel bütünlüğünün de dikkate alınması gerekmektedir.

Yazışma Adresi (Corresponding Address):

Öğr.Gör. Kutluhan Ertekin

Ufuk Üniversitesi, Hemşirelik Yüksekokulu, Balgat Kampüsü, Ankara.

E-posta: ertekink@ankara.edu.tr

Telefon No: 05063352035

Faks No: +90 312 287 23 90

KAYNAKLAR

1. **Aird W.C.** (2005). Vasodilation and Vasoconstriction, *Endothelial Cells in Health and Disease*. Taylor & Francis Group.:199-211
2. **Aker A.** (2010). Epitel Doku ve Endotel. Erişim: <http://tippedu.cumhuriyet.edu.tr> [tippedu.cumhuriyet.edu.tr/Donem2/I.Komite\(DokuKomitesi\)/Biyokimya](http://tippedu.cumhuriyet.edu.tr/Donem2/I.Komite(DokuKomitesi)/Biyokimya). Erişim tarihi: 15.04.
3. **Astrand P.O. , Rodahl K.** (1986). Evaluation physical work capacity on the basis of tests. *Textbook of Work Physiology* : 3. Edition, McGraw-Hill Book Company, Printed in the U.S.A., s.: 354-387.
4. **Astrand P.O., Rhyning I.A.** (1954). Nomogram for calculation aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during submaximal work. *J Appl Physiol.* : 7:218.
5. **Aurigemma C, Fattorossi, A, Sestito A, Squeglia, G, A, Farnetti, S, Buzzonetti, A, Infusino, F, Landolfi R, Scambia, G, Crea, F, Lanza, G. A.** (2007). Relationship between changes in platelet reactivity and changes in platelet receptor expression induced by physical exercise *Thrombosis Research*: 120: 901-909.
6. **Brass, L.F.** (2000). The Molecular Basis for Platelet Activation. In *Haematology Basic Principles and Practice*. Eds Hoffman, R., Benz, E.J., Shattil, S.J., Furie, B., Cohen, H.J., Silberstein, L.E., McGlave, 3rd Edition ,Churchil Livingstone, USA, s.:1753-1769.
7. **Beam W.C, Adams G.M.** (2013). *Egzersiz Fiziyojisi Laboratuvar El Kitabı* (Özer M.K Çeviren). Nobel Akademik Yayıncılık. Ankara.
8. **Brooks G.A., Fahey T.D.** (1985). Cardiovascular dynamics during exercise. *Exercise Physiology :Human Bioenergetics and Its applications*, MacMillian Published Company, Printed in the U.S.A., s.: 313 - 41.
9. **Brooks G.A. , Fahey T.D.** (1985). The how of ventilation. *Exercise Physiology :Human Bioenergetics and Its applications*, MacMillian Published Company, Printed in the U.S.A., s.: 239 - 70.
10. **Davies M., Thomas A.C., Knapman P.A., Hangartner J.R.** (1986). Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angine suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation*: 73: 418 - 27.
11. **Davies P. F.** (1995). Flow mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev*: 75: 519 - 560
12. **De Graaf JC, Banga JD, Moncada S, Palmer RMJ, de Groot PG, Sixma JJ.** (1992). Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation*, 85:2284-2290.
13. **De Meirelles LR, Mendes-Ribeiro AC, Mendes MA, da Silva MN, Ellory JC, Mann GE, Brunini TM.Scand J.** (2009). Chronic exercise reduces platelet activation in hypertension: upregulation of the L-arginine-nitric oxide pathway. *Med Sci Sports*, 19(1);67.
14. **Di Massimo C, Scrapelli P, Tozzi-Ciancarelli M.G.** (2004). Possible Involment Of Oxidative Stress in Exercise Mediated Platelet Activation. *Clinical Hemorheology And Microcirculation*: 30; 313-316
15. **Drygas W.K.** (1988). Changes in blood platelet function, coagulation and fibrinolytic activity in response to moderate, exhaustive and prolonged exercise. *Int J Sports Med*: 8: 67 - 72
16. **Dzau VJ.** (2001). Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. A Unifying Hypothesis. *Hypertension*: 37; 1047-1052.
17. **El-Sayed.** (2002). Exercise and training effects on platelets in health and disease. *Platelets* 13, 261- 266.
18. **Ersöz G.** (1997). Trombosit Aktivasyonu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. Cilt 50. 3:163-172.
19. **Ersöz G.** (2002). Trombosit ve Nötrofiller Arasında Fonksiyonel Etkileşimin İn Vitro Koşullarda İncelenmesi. T.F.B.D. 28. Ulusal kongresi.
20. **Ganong W.F.** (2012). Blood as a Circulatory Fluid & the Dynamics of Blood & Lymph Flow ; Platelets, *Ganong's Review of Medical Physiology*. 24th edition, Lange: 555-586.
21. **Gencer E.** (2009). Yenidoğanlarda Trombosit Fonksiyonları ve Endotel İlişkisi. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi. Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
22. **Holme P.A, Orvim U, Hamers M.J, Solum N.O, Brosstad F.R, Barstad R.M, Sakariassen K.S.** (1997). Shear-induced platelet activation and platelet microparticle formation at blood flow conditions as in arteries with a severe stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 646-53.
23. **Jones CJH, DeFily DV, Patterson JL, Chilian WM.** (1993). Endothelium dependent relaxation competes with α 1- and α 2-adrenergic constriction in the canine epicardial coronary microcirculation. *Circulation*, 87:1264-1274.
24. **Jones N.L.** (1988). Approaches to clinical exercise testing. *Clinical exercise testing*, 3. Edition, W.B. Saunders Company, Made in the U.S.A., s.: 123-34.
25. **Jones N.L.** (1988). Physiology of exercise. *Clinical exercise testing*, 3. Edition, W.B. Saunders Company, Made in the U.S.A., s.: 13-73.
26. **Kleinbongard P, Schulz R, Rassaf T, Lauer T, Dejam A, Jax T, Kumara I, Gharini P, Kabanova S, Ozüyan B, Schnürch HG, Gödecke A, Weber AA, Robenek M, Robenek H, Bloch W, Rösen P, Kelm M.** (2006). Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthase. *Blood*. Apr 1; 107(7):2943-2951.
27. **Kuhn, K. and Eble, J.** (1994). Trends Cell Biol. 4:256.
28. **Legge B.J., Banister E.W.** (1986). The Astrand-Rhyning nomogram revisited. *J Appl Physiol*: 61: 1203-1209.

29. **Lindemann S, Klingel B, Fisch A, Meyer J, Darius H.** (1999). Increased Platelet Sensivity Toward Platelet Inhibitors During Physical Exercise in Patients With Coronary Artery Disease. *Thrombosis Research*: 93:51-59.
30. **Meirelles L. R., Mendes-Ribeiro A. C., Mendes M. A. P., da Silva M. N. S. B, John J.C., Ellory Clive, Mann G.E., Brunini T.M.C.** (2009). Chronic exercise reduces platelet activation in hypertension: upregulation of the L-arginine-nitric oxide pathway. *Scand J Med Sci Sports*: 19: 67-74.
31. **Nims R.W., Darbyshire J.F. Saavedra J.E.** et al. (1995). Colorimetric methods for the determination of nitric oxide concentration in neutral aqueous solutions. *Methods* 7, 48-54.
32. **Oates JA, Fitzgerald GA, Branch RA, Jackson EK, Knapp HR, Roberts L.J.** (1988). Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A₂ formation *N Engl J Med*, 319:689-698.
33. **Plow E. F, Ginsberg M.H.** (2000). The Molecular Basis for Platelet Function. In *Heamatology Basic Principles and Practice.*, 3rd Edition ,Churchil Livingstone, USA, 1741-1752.
34. **Rowel L.B.** (1990). Exercise physiology. *Principles of physiology*, Edited by Berne R.M., Levy M.N. , The C.V. Mosby Company , Chapter 46 , s.: 1-29
35. **Sakita, S., Kishi, Y., Numano, F.** (1997). Acute vigorous exercise attenuates sensitivity of platelets to nitric oxide. *Thromb Res* 87 (5): 461 - 471.
36. **Saltin B.** (1989). Oxygen Transport during Exercise: Role of the cardiovascular system. Biological effects of physical activity, Edited by William R.S. , Wallace A.G. , Human kinetic publishers, Printed in the U.S.A. , s.: 3-24.
37. **Siess W.** (1989). Molecular mechanisms of Platelet Activation. *Physiol Rew* 69(1):58.
38. **Torun E., Bayram F.** (2004). Endokrin Bir Organ Olarak Endotel ve Endotelin Hipertansiyondaki Rolü. *Erciyes Tip Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 26 (3): 126-131.
39. **Tozzi M. G, Ciancarelli M., P.C, Di M.** (2002). Influence of acute exercise on human platelet responsiveness: possible involvement of exercise - induced oxidative stress. *European Journal of Applied Physiology*, Volume 86, 3: 266-272.
40. **Vischer U.M, Wollheim C.B.** (1997). Epinephrine induces von Willebrand factor release from cultured endothelial cells: involvement of cyclic AMP-dependent signalling in exocytosis. *Thromb Haemost*: 77:1182-88.
41. **Wang J., Jen, C.J., Kug, H., Lin, L., Hsiue, T&Chen, H.** (1994). Different effects of strenuous exercise on platelet function in men. *Circulation* 90:2877-2885.
42. **Wang J.S, Cheng L-J.** (1999). The effect of strenuous acute exercise on 2-adrenergic agonist-potentiated platelet activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:1559-1565.
43. **Wang J.S.** (2004). Intense exercise increases shear-induced platelet aggregation in men through enhancement of von Willbrand factor binding, glycoproteinIIb/IIIa activation, and P-selectin expression on platelets *Eur J Appl Physiol*: 91: 741-47.
44. **Weber A.A, Heim H.K, Schumacher M, Schror K, Hohlfeld T.** (2007). Effects of selective cyclooxygenase isoform inhibition on systemic prostacyclin synthesis and on platelet function at rest and after exercise in healthy volunteers. *Platelets*, August; 18(5): 379-385.
45. **Williams W, Beutler E, Erslew A, Lichtman M.** (1991). Platelet morphology and function. In *Heamatology*, 4. Edition, McGraw-Hill Book Company, U.S.A. s.:1172.
46. **Wu X, Brüne B, Von Appen F, Ullrich V.** (1992). Efflux of cyclic GMP from activated human platelets. *Mol Pharmacol.* 43: 564-568.
- Zucher D, Franklin D.** (2000). Megakaryocyte and Platelet Structure. In *Heamatology Basic Principles and Practice*. USA, 1730-1740.