

Farklı Türdeki Egzersizlerin Nitrik Oksit Üzerine Akut ve Kronik Etkileri

Murat TAŞ¹

Fatih KIYICI²

Murat AKYÜZ¹

Necip F. KİSHALI²

¹ Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Beden Eğitimi ve Spor Bölümü, Ağrı/Türkiye.

² Atatürk üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Erzurum/Türkiye.

Yazışma adresi: M. Taş, e-mail: murattas25@gmail.com

ÖZET

Birçok etkenle ilişkili olarak egzersiz vücudumuzda farklı etkilere neden olur. Bu etkenlere bir sebepte egzersizin şiddeti ve süresidir. Bu çalışmada farklı türdeki egzersizler ile damarları genişleterek rahatlanmasında etkili bir madde olan Nitrik Oksit (NO) arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın örneklemini, Kayak Milli Takımından 10 erkek sporcu (yaş 22.90 ± 4.33 yıl) oluşturdu. Bu sporculara bir ay, haftada üç gün, günde 30-60 dk orta şiddette düzenli fiziksel aktivite programı uygulanarak egzersizin, program öncesinde ve sonrasında sürat (10x20mt) testi yaptırılarak maksimal yüklenmenin NO seviyesi üzerine etkisi araştırıldı. İstirahat durumunda ve testten hemen sonra kan numuneleri alındı. Bir ay sonra tekrar aynı test ve örnek kan alımları yapıldı. Program öncesinde; dinlenmede serum NO düzeyleri 18.48 ± 1.63 U/mL iken sürat testi sonrası 14.86 ± 1.51 U/mL tespit edilmiştir. Program sonrasında; dinlenmede serum NO düzeyleri 30.56 ± 2.18 U/mL iken sürat testi sonrası 20.22 ± 1.65 U/mL tespit edilmiştir. Çıkan sonuçlar doğrultusunda, maksimal yüklenmelerde serum NO seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşe ($p < 0.001$), dört haftalık düzenli egzersiz sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir artışa ($p < 0.001$) ve maksimal egzersiz ile antrenman arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim görülmüştür ($p < 0.05$). Sonuç olarak, düzenli ve orta şiddetle yapılan fiziksel aktiviteler NO seviyesini artırarak damarların genişlemesine ve kardiyovasküler sistemin rahatlamasına neden olabilir. Ancak vücudu aşırı yoran maksimal egzersizlerde, NO seviyesinde düşüş görülmüştür. Buna neden olarak, artan kan basıncından dolayı NO' in damarlarda fazla kullanılmasından kaynaklandığı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Nitrik Oksit, Egzersiz

Acute and Chronic Effects of Different Types of Exercises on Nitric Oxide

ABSTRACT

In relation to diverse factors exercise may cause different effects to our body. The cause for these factors is the intensity and duration of the exercise. This study aims to examine the relationship between different exercise types with the element nitric oxide which is effective in relieving the veins by expanding them. The study material was composed of 10 sportsmen from Kayak National Team. The effect of maximal burden on NO level was investigated by applying regular medium hard physical activity program on these sportsmen, 30-60 minutes a day, 3 times a week for a month following a speed test (10x20mt) applied and following the exercise program. Blood samples were taken shortly following the test and while resting. One month later blood samples were taken again and the same test was applied. Prior to the program while the serum NO levels at resting was 18.48 ± 1.63 U/mL following the speed test was determined to be 14.86 ± 1.51 U/mL. After the program while the serum NO levels at resting was 30.56 ± 2.18 U/mL following the speed test was determined to be 20.22 ± 1.65 U/mL. In accordance with the outcome of the results on maximal load the serum NO level showed a significant statistical decrease, following a four week regular exercise a significant statistical increase, and whereas a significant statistical increase between maximal exercise and workout and a statistical significant interaction between maximal exercise and workout was seen. As a result, by increasing the NO level, regular and medium hard physical activities may result expansion in the veins which helps ease cardiovascular system by increasing the NO level. However, it was observed that excessive exhausting maximal exercise decreased the NO level in the body. This reason can be explained with the excessive use of the NO in the veins due to increasing blood pressure.

Key Words: Nitric Oxide, Exercise

GİRİŞ

Düzenli egzersiz yapmak, insanoğlunu stresten uzaklaştırmak, hayat standardını yükseltmek ve beden zindeliğini daha iyi durumlara getirmek için

milyonlarca kişi tarafından uygulanan en uygun ve kolay yoldur.

Nitrik oksit (NO), fazla bilinmeyen ancak gerçek bir cankurtarıdır ve vücuttaki en önemli moleküldür. Kalpten akciğerlere kadar hemen tüm organlara nüfuz

eder. Damarları rahatlatır, kan basıncını düşürür, kalp krizi veya felç riskini azaltır. Uygun seviyede NO diyabeti, alzheimeri, enfeksiyonları ve ülseri önleyici rol oynar. Ancak tüm bunlar vücutta uygun seviyede NO bulunmasına bağlıdır (29).

Egzersizde koroner damarlardan geçen kan miktarı damarların da genişlemesini sağlayarak kalbin her bölümüne daha fazla kan ulaşmasını sağlar. Düzenli aerobik antrenmanlar orta düzeydeki hiper tansiyonda, kan basıncını düşürür. Ancak şiddetli hiper tansiyonda etkisi azdır (24).

NO radikali diğer serbest radikaller ile reaksiyona girerek dokularda serbest radikallerin aşırı birikimini önlemektedir (22). Diğer serbest oksijen radikalleri her konsantrasyonda zararlı iken, NO düşük konsantrasyonlarda kan basıncı ve sindirim sisteminin düzenlenmesinden konak savunması ve özgül olmayan immüniteye kadar birçok önemli fizyolojik olayların düzenlenmesinde rol oynar. Ancak, uygunsuz yerde ve aşırı miktarda üretildiğinde, birçok patolojik durumun ortaya çıkmasına neden olur (1). NO fizyolojik ve patofizyolojik olaylarda vazo regülasyon ve hücrel toksiteyi gösteren bir biyoregülatör moleküldür (18). Bunun yanı sıra damar basıncının ayarlanmasında ve kan hücreleriyle endotel arasındaki etkileşim düzenlenmesinden sorumludur (23). NO' in beyindeki nöroendokrin fonksiyonunda düzenlenmesinde de rolü vardır. NO'in diğer bir santral etkisi, beyin kan akımının lokal düzenlenmesidir (14).

Nitrik oksitin etkisi damarların genişlemesi ve kan akımını hızlandırmaya yöneliktir. Kan dolaşımını düzenli tutan nitrik oksit damarların temiz kalmasını sağlar. NO bakımından zengin olan damar ağı teflon gibi kayganken ve plakları su gibi akıtır pıhtıların genişlemesini önlerken sağlıklı damar yani, NO bakımından fakir olan damar yapışkan iç yüzeyinde plakların birikmesine sebep olur (20).

90'lı yıllara kadar, yapılan çeşitli çalışmalarda düzenli fiziksel aktivitenin çeşitli hastalıkların özellikle kardiyovasküler hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak, ne ya da hangi aktörlerin fiziksel egzersizin faydalı etkilerine neden olduğu bilinmiyordu. NO molekülünün keşfinden beri, çeşitli çalışmalar tamamlandı. Bu çalışmalarda, fiziksel egzersizin endotel hücrelerin üzerinde etkileri değerlendirilmiş ve vücudu rahatlatan faktörlerin üretimi ve korelasyonu fiziksel egzersiz esnasında üretilen faydalı ürünlerce sağlandığı görülmüş (7,11,15,26,27).

Bu bilgiler ışığında çalışmanın amacı; alp disiplini kayakçılarda farklı türdeki egzersizlerin NO üzerine akut ve kronik etkilerini araştırmaktır.

MATERYAL ve YÖNTEM

Bu çalışma; kayak alp disiplini dalında aktif olan, herhangi bir sağlık sorunu bulunmayan, yaş ortalaması (22.90 ± 4.33 yıl), kilo ortalaması ($73,50 \pm 3,24$ kg) ve boy uzunlukları ($1,74 \pm 0,03$ cm) olan 10 erkek milli sporcu ile yapıldı. Deneklere kapalı alanda ve sentetik zemin üzerinde 20 dakika ısınma yaptırıldıktan sonra test yaptırıldı. Uygulanan test toplam 10 adet 20 metrelik sürat koşusu ve 50 metrelik hafif tempo koşu (jog) şeklinde gerçekleştirilmiştir. Daha sonra bir ay, haftada üç gün, günde 30-60 dk aerobik ağırlıklı egzersiz programı uygulandı. Tekrar sürat testi yaptırılarak ölçüm tamamlandı. Dinlenme durumunda ve egzersizin hemen sonrasında olmak üzere iki kez kan örnekleri alınmıştır. Aynı ölçüm bir aylık antrenman programından sonra tekrarlanmıştır.

Kan Örneklerinin Alınması

Antekübital venden alınan heparinize kan örneklerinde NO düzeyleri saptandı. Kan örnekleri EDTA'lı ve normal biyokimya tüplerine alındı. EDTA' lı tüplere alınan numuneler 3-5 dakika alt üst edildi, oda sıcaklığında 5-10 dakika bekletildikten sonra 3500 rpm de 5 dakika santrifüj edilerek şekilli elemanlar çöktürüldü, üstte kalan plazma kısmı ependorf tüplere alınarak -80 °C de analizin yapılacağı güne kadar saklandı.

Nitrit tayini

Nitrit, Griess reaksiyonu kullanılarak ölçüldü (9). Plazma numuneleri, saf suyla 4 kat seyreltildi ve hacimce 1/20 çinko sülfat (300 g/l) ilave edilerek protein giderildi ve son konsantrasyon 15 g/l'ye getirildi. Oda sıcaklığında 10,000×g'de 5 dakika santrifüjlendikten sonra (veya 1000×g 15 dakika), 100 µl süzüntü, mikrotitre plakaya kondu, ardından, 100/µl Griess ayracı (1 g/l sülfanil amid, 25 g/l fosforik asit, ve 0.1 g/l N-1-naftiletilediamin) ilave edildi. Oda sıcaklığında 10 dakika renk gelişiminden sonra, bir mikropilaya okuyucuda 540 nm dalga boyunda absorban ölçüldü (Tiertek Multiskan MCC/340; Flow Lab, McLean, VA). Tüm numuneler, çift tüpte test edildi. Numunelere, tam Griess ayracı yerine 25 g/l fosforik asit ilave edilerek temel değerler elde edildi. Saf suda sodyum nitrit ve potasyum nitratla kalibrasyon eğrileri elde edildi (lineer aralık 0-100 µmol/l). Deney tespit sınırı, saf suda ~1.5 µmol/l'dir. Saf suda gerçek nitrit spektrumu ve sistem dışı nitritli negatif plazma numunelerinin spektrumları veya pozitif plazma numunelerinin spektrumları arasında fark yoktu. Tüm bu numunelerde, maksimum absorban 540 nm'de gerçekleşti (veri gösterilmiyor). Renkli ürünün molar absorban çarpanı, 39,500 l mol⁻¹ cm⁻¹ idi.

Nitrat tayini

Nitrat, Schmidt ve arkadaşlarının (28) açıkladığı şekilde nitrat redüktazıyla (EC 1.6.6.2) enzimatik

dönüşüm yapıldıktan sonra nitrit olarak ölçüldü. Özetle, 100 µl plazma, saf suyla 4 kat seyreltildi. *Aspergillus spp*'nin NADPH, FAD, ve nitrat redüktazı (Boehringer Mannheim, Mannheim, Almanya) ilave edilerek son konsantrasyon sırasıyla 50 µmol/, 5 µmol/l, ve 200 U/Pye getirildi. Numuneler, 37°C'ta 5 dakika inkübe edilerek [testi etkileyen] NADPH oksitlendi (28), protein giderildi ve yukarıda açıklandığı şekilde Griess ayracıyla test edildi. Bu prosedürlerle elde edilen değerler, toplam nitrit ve nitratı vermektedirler. Nitrat konsantrasyonları, toplam nitrat + nitrit konsantrasyonlarından nitrit konsantrasyonları çıkarılarak elde edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Araştırma kapsamında alınan kayakçılara ait tanımlayıcı istatistik (ortalama ve SD) yapılmıştır.

Maksimal egzersizin ve düzenli egzersizin NO üzerine etkisini belirlemek için General Linear Model-Two-way ANOVA testi kullanılmıştır. Bu model düzenli ve maksimal egzersizin etkisinin yanı sıra düzenli egzersiz ile maksimal egzersizin etkileşimini içermektedir. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS 11.5.0 paket program kullanılmıştır (Chicago, IL, USA). Bu çalışmada hata düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Tablo 2'de görüldüğü gibi maksimal yüklenmelerde serum NO seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ($p<0.001$), dört haftalık düzenli egzersiz sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0.001$) ve maksimal egzersiz ile düzenli egzersiz arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim görülmektedir ($p<0.05$).

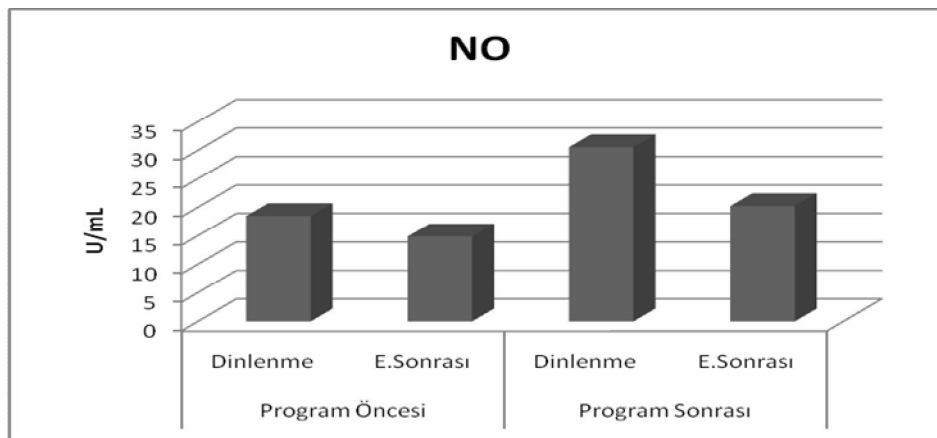
Tablo 1. Sporcuların yaş (yıl), boy (cm) ve vücut ağırlığı (kg) değerleri

	N	Ortalama	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)		22.90 ± 4.33	16.00	28.00
Boy (cm)	10	1.74 ± 0.03	1.68	1.78
Vücut Ağırlığı (kg)		73.50 ± 3.24	68.00	79.00

Tablo 2. Sporcuların farklı aktivitelerdeki NO değerleri

Değerler	Egzersiz				Etki, P <		
	Program Öncesi		Program sonrası		M.E	D.E	M.E x D.E
	Dinlenme X±SD	E. Sonrası X±SD	Dinlenme X±SD	E. Sonrası X±SD			
NO U/mL	18.48 ± 1.63	14.86 ± 1.51	30.56 ± 2.18	20.22 ± 1.65	0.001	0.001	0.05

NO (Nitrik Oksit), Maksimal Egzersiz (M.E), Düzenli Egzersiz (D.E)



Grafik 1. Sporcuların NO seviyeleri

TARTIŞMA

Bu çalışma alp disiplini kayakçılarda farklı türdeki egzersizlerin NO üzerine akut ve kronik etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

İnsanlar ve laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda fiziksel egzersizsin, NO gibi ürünlerin salgılanması ile vasküler sistemde güçlü bir rolünün olduğu görülmüştür (15,17). Düzenli fiziksel

egzersizin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki faydalı etkileri, NO üretimi, LDL kolesterol seviyesindeki azalma, periferik vasküler direncin azalması ile yüksek derecede ilişkilidir (15).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, egzersiz ile NO üretiminde bir artışın olabileceği ve bu artışında uzun süreçte kardio-vasküler sistemde koruyucu bir etki oluşturabileceğini göstermektedir. NO'nun açığa çıkması damarlarda elastikiyeti artırarak, vasküler endotelde aterosklerozun gelişimini ve işlevini yasaklayıcı bir rol üstlenebileceğini vurgulamaktadır (4). İnsan üzerinde yapılan çalışmalar akut ve kronik egzersiz sonrasında NO üretiminde artış olduğunu göstermektedir (8,16).

Çalışmamızda ilk ölçümlerdeki NO seviyelerine göre son ölçümlerdeki NO değerleri daha yüksek bulunmuştur (tablo 2). Bu artışın sebebinin yapılan antrenman programına bağlı olarak bir adaptasyon sonucu olduğunu söyleyebiliriz. Çünkü NO faydalı düzeylerde olabilmesi için haftada en az 3 gün, 20 dakika boyunca derin ve sürekli nefes almayı teşvik eden aerobik ağırlıklı çalışmaların tercihi tavsiye edilmiştir (20). Bizim çalışmamızda tavsiye edilen antrenman programı ile paralellik göstermektedir.

Lawson ve arkadaşları (19) çalışmalarını sonucunda NO düzeyinde kantitatif bir artışın olmadığını hatta azalmanın olduğunu rapor etmişlerdir. Bir başka çalışmada, dinamik diz germe egzersizinden sonra nitrik oksit sentezi inhibisyonu ve kan akışında azalma tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, ağır egzersizdeki NO inhibisyonu, daha hafif egzersizlere kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir. (5).

Perez ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, aerobik antrenmanın, kapillerin büyümesinde, oksijenin damarlara ulaşmasında, yağ asit metabolizmasında ve kas antioksidan kapasitesinde artışa neden olduğunu, ancak plazma nitrat seviyelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını bulmuşlardır (2).

Radak ve arkadaşları, eksantrik kasılma sırasında iskelet kaslarında NOX üretiminin artışına bağlı kas hasarının meydana gelebileceğini belirtmişlerdir (25). Cuzzolin ve ark, 6 aktif ve 6 sedanter denek üzerinde gerçekleştirdikleri araştırmalarında, yoğun egzersizin NOX oluşumuna yol açabileceğini bildirmişlerdir (6).

Maeda ve ark. (21) 8 haftalık ılımlı egzersiz (haftada 3 kez, %70 max.VO₂'de) sonrası plazma NO düzeyinde artışın olduğunu ve bu durumun antrenmanların kesilmesinden sonra 4 hafta devam ettiğini bildirmişlerdir. Çalışmamız ile paralellik göstermektedir. Balon ve Nadler (3) kronik egzersizin farelerde nitrik oksit sentezini artırdığını bildirmişlerdir.

Delp ve arkadaşları yaptıkları uzun süreli egzersizde, deneklere NO sentezini artırıcı madde vermişler ve kan akışının zayıfladığını görmüşler. Bu gözlemlerindeki bulgularının hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile tutarlı olduğunu belirtmişlerdir. Böylece çalışma sonucunda insanlarda ağır egzersiz sırasında kas vasodilatasyonunda NO'nun katkısı saptandığını belirtmişlerdir (7).

Jungestern ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada uzun mesafe koşucuları ile düzenli egzersiz yapmayan öğrencileri karşılaştırmış ve egzersiz öncesine göre egzersiz sonrasında uzun mesafe koşucularında NO düzeylerinde anlamlı bir fark bulmuştur. Yine aynı çalışmadaki düzenli egzersiz yapmayan guruptaki öğrencilerden egzersiz sonrasında alınan değerlerde egzersiz öncesine göre NO seviyelerinde anlamlı bir artış söz konusudur (13).

Güllü (10) sporcular ile sedanterler üzerinde yaptığı çalışmada egzersiz öncesi ve sonrası plazma NO düzeylerinde önemli bir artış tespit etmiştir. Ji (12) düzenli kronik egzersizin NO seviyesini artırarak vazodilatasyona da neden olduğunu belirtmektedir. Bu çalışmada da düzenli egzersiz sonucunda NO düzeyinde artış görülmektedir. (Tablo 2)

Çalışma sonucunda NO maksimal şiddetle yapılan egzersizde artan oksijen ihtiyacını karşılamak, artan kan akımında damarlara yardımcı olmak için NO kullanımını artırabilir, bundan dolayı NO seviyesinde azalma görülebilir (tablo 2). Bunun yanında düzenli yapılan egzersizler ise kardiyovasküler sistemde giderek artan kalıcı bir güçlenmeye neden olabilir. Bu durumdan dolayı da NO seviyelerinde adaptasyona bağlı olarak bir artış görülebilir (tablo 2).

Yapılan aktivitelerin vücudu aşırı yoran ve aniden yapılan yüklenmeler şeklinde olmaması, bunun yerine orta şiddetli ve sürekli yapılan aktivitelerden oluşması vücudumuzda çok daha faydalı etkilere neden olacaktır.

TEŞEKKÜR

Çalışmanın biyokimyasal analizlerinde yardımcı olan Atatürk üniversitesi, Biyokimya A.B.D öğretim elemanlarından Dr. Hakan ALP 'e teşekkürü borç biliriz.

KAYNAKLAR

1. Aladağ A.M, Turkoz, Y, Ozerol H.İ, Nitrik oksit ve nörofizyopatolojik etkileri. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2000; 20:107-111.
2. Andrea CP, Cesar O, Julio GP, Ana F, Luzdivina V, Ana IA, Quantitative assessment of nitric oxide in rat skeletal muscle and plasma after exercise. Eur J Appl Physiol, 2002; 88: 189-191.
3. Balon T, Nadler J, Nitric oxide release is present from incubated skeletal muscle preparations. Journal Appl Physiol, 1994; 77: 2519-2521.

4. Chandan KS, Handbook of oxidants and antioxidants in exercise. Elsevier Science B.V. All rights reserved. 2000.
5. Christopher KD, David NP, Niki MD, and Michael J, Role of nitric oxide in exercise hyperaemia during prolonged rhythmic handgripping in humans. *Journal of physiology*, 1995; 259-265.
6. Cuzzolin L, Lussignoli S, Crivellente F, Adamo A, Schena F, Bellavite P, Brocco G, Benoni G. Influence of an acute exercise on neutrophil and platelet adhesion, nitric oxide plasma metabolites in inactive and active subjects. *Int J Sports Med*, 2000; 21(4): 289-293.
7. Delp MD, Mcallister RM, Laughlin MH, Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol*, 1993; 75(3): 1354-1363.
8. Franco L, Doria D, Mattiucci F, Effect of acute exercise on plasma nitric oxide level in humans. *Medical principles and practice*. Apr-Jun, 2001; 10(2): 106-109.
9. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR, Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*, 1982; 126: 131-138.
10. Güllü E. Sedanterlerde ve dayanıklılık sporcularında maksimal ve submaksimal egzersiz sonrası oluşan oksidan stres ve antioksidan düzeylerinin karşılaştırılması. Doktora Tezi, Ankara, 2007.
11. Higashi Y, Sasaki S, Sasaki N, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A, et al. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 1999; 33: 591-597.
12. Ji LL, Exercise at old age, does it increase or alleviate oxidative stress. *Annals of the New York Academy of Science*, 2000; 236-247.
13. Jungersten L, Ambring A, Wall B, and Wennmalm A, Both physical fitness and acute exercise regulate nitric oxide formation in healthy humans. *J Appl Physiol*, 1997; 82: 760-764.
14. Kayaalp O, Santral sinir sistemi farmakolojisinin temelleri. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 9. baskı, Hacettepe-Taş Kitapçılık Lmt. Şti. Ankara. 2000; 1(54): 757-764.
15. Kingwell BA, Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *Faseb J*, 2000; 14: 1685-1696.
16. Kingwell BA, Nitric Oxide as a metabolic regulator during exercise: effects of training in health and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000; 27(4): 239 - 250.
17. Kuru O, Sentürk UK, Demir N, Yesilkaya A, Ergüler G, Erkiliç M, Effect of exercise on blood pressure in rats with chronic NOS inhibition. *Eur J Appl Physiol*, 2002; 87: 134-140.
18. Kuyumcu A, Düzgün AP, Özmen, MM, Besler HT. Travma ve enfeksiyonda nitrik oksidin rolü. *Ulus. Travma Dergisi*, 2004; 10(3): 149-159.
19. Lawson DL, Liying C, and Jawahar LM, Effects of exercise-induced oxidative stress on nitric oxide release and antioxidant activity. By *Excerpta Medica, Inc*, 1997.
20. Louis J. Ignarro. (çeviri) Öztürk Ö, NO ile kalp hastalıklarına son. Özbay yayıncılık, İstanbul, 2007.
21. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, et al, Effect of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sciences*, 2001; 69 (9): 1005-1006.
22. Matthew BG, Jourdhoul D, Wink DA, Nitric oxide I. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implications in inflammation. *Am. J. Physiol*, 1999; 276(2): 315-321.
23. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S, Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 1993; 327:524-536
24. Pehlivan A, Fitness salonlarında risk faktörü taşıyan kişilerde uygulanabilecek, interval prensipli aerobik antrenman programı. *Spor Araştırmaları Dergisi*, 2000; 4: 1-6.
25. Radak Z, Pucsek S, Mecseki T, Ferdinandy P. Muscle soreness-induced reduction in force generation is accompanied by increased nitric oxide content and DNA damage in skeletal muscle. *Free rad. Biol. Med*, 1999; 26: 1059- 1063.
26. Roberts K, Barnard RJ, Jasman A, Balon TW, Acute exercise increase nitric oxide synthase activity in skeletal muscle. *Am J Physiol*, 1999; 277: E390-E394.
27. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH, Chronic exercise in dog increase coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res*, 1994; 74: 349-353.
28. Schmidt HW, Warner TD, Nakane M, Forstermann U, Murad F, Regulation and subcellular location of nitrogen oxide synthases in RAW264.7 macrophages. *Mol Pharmacol*, 1992; 41: 615-624.
29. Tüzün M, Obezite: Tanım, sıklık, sınıflandırma tipleri, dereceleri ve komplikasyonları. *obezite, Nobel Tıp Kitapevleri Limited Şirketi*, 1995: 1-20.