

## Egzersize Bağlı Modellenen Anjiyogenez Mekanizmasında Fizyolojik Değişimler: Kalp Kası ve İskelet Kası İncelemesi

Physiological Changes in the Mechanism of Angiogenesis Modeled by Exercise: A review of Cardiac and Skeletal Muscles

Yavuz YASUL<sup>1</sup>, Taner AKBULUT<sup>2</sup>, Muhammet Enes YASUL<sup>3</sup>

### ÖZ

Kalp ve iskelet kasındaki metabolik değişimler ile anjiyogenez arasında yakın bir etkileşimin olduğu bilinmektedir. Ancak egzersizin bu iki doku üzerindeki etkisine bağlı olarak ortaya çıkaracağı anjiyojenik hareketliliğin serüveni tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu sebeple mevcut araştırma egzersizin fiziksel etkisine maruz kalan kalp kası ve iskelet kası dokularının fizyolojik anjiyogenez nasıl cevaplar verdiğinin irdelenmesi amacı ile geleneksel derleme türünde hazırlanmıştır. Bu derleme yayın yılı kısıtlaması olmadan PubMed, Google Scholar, Web of Science ve ULAKBİM veri tabanlarındaki literatürden oluşturulmuştur. Literatür taramasında 4 Türkçe anahtar kelime (egzersiz, anjiyogenez, kalp kası, iskelet kası) ve bunların İngilizceleri kullanılarak ulaşılan yayınlar incelenmiştir. Egzersizin anjiyogenezi teşviki konusundaki rolü, anjiyogenez mekanizması üzerindeki etkisi ve doku yapısındaki anjiyogeneze hareketliliğine olan katkısının derinlemesine tartışılması yeni terapötik hedefleri keşfetmeye rehberlik edebilir. Bu kapsamda çalışma egzersize bağlı anjiyogenezin kalp kası ve iskelet kasındaki yeniden modellenme mekanizmalarını ve fizyolojik çabasını açıklamaya yönelik sürdürülen araştırmalara odaklanmıştır. Yapılan literatür incelemesi ışığında egzersizin hem kalp kası hem de iskelet kasında fizyolojik anjiyogenezi modelleme konusundaki çabasının dikkate değer olduğu ve sporcularda sportif performans artışını önemli düzeyde etkileyebileceği ifade edilebilir

**Anahtar Kelimeler:** Anjiyogenez, Egzersiz, İskelet Kası, Kalp Kası

### ABSTRACT

It is known that there is a close interaction between angiogenesis and metabolic changes in the heart and skeletal muscle. However, the adventure of angiogenic mobility, which will be revealed by the effect of exercise on these two tissues, has not been fully clarified. For this reason, the present study was prepared in a traditional review type with the aim of examining how cardiac muscle and skeletal muscle tissues, which are exposed to the physical effects of exercise, respond to physiological angiogenesis. The research was obtained from PubMed, Google Scholar, Web of Science and ULAKBİM databases without the limitation of publication year. In the literature review, the publications reached using 4 Turkish keywords (exercise, angiogenesis, heart muscle, skeletal muscle) and their English versions were examined. An in-depth discussion of the role of exercise in promoting angiogenesis, its effect on the mechanism of angiogenesis, and its contribution to angiogenesis in tissue structure may guide the discovery of new therapeutic targets. In this context, the study focused on ongoing research to explain the remodeling mechanisms and physiological effort of exercise-induced angiogenesis in cardiac and skeletal muscle. In the light of the literature review, it can be stated that the effort of exercise in modeling physiological angiogenesis in both cardiac and skeletal muscle is remarkable and can significantly affect the increase in sportive performance in athletes.

**Keywords:** Angiogenesis, Exercise, Heart Muscle, Skeletal Muscle

*Etik izin, proje bilgisi, sözel poster sunum bilgisi 8nk italik olarak bu alanda paylaşılır.*

<sup>1</sup>Dr., Yavuz YASUL, Egzersiz Fizyolojisi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bafra Meslek Yüksekokulu, yavuz.yasul@omu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9458-1664

<sup>2</sup>Doç. Dr., Taner AKBULUT, Egzersiz Fizyolojisi, Fırat Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, takbulut@firat.edu.tr, ORCID: 0000-0003-2500-1117

<sup>3</sup>Dyt, Muhammet Enes YASUL, Spor Beslenmesi, Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Beslenme ve Diyet Birimi, muhammetenesyasul@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1423-9579

**İletişim / Corresponding Author:** Muhammet Enes YASUL  
**e-posta/e-mail:** muhammetenesyasul@gmail.com

**Geliş Tarihi / Received:** 27.12.2022  
**Kabul Tarihi/Accepted:** 21.03.2023

## GİRİŞ

Kan damarları, insan vücudunun en büyük ağ yapısını oluşturarak metabolik ve katabolik maddelerin değişimini sağlar. Kan damarlarının en küçük birimlerinden biri olan kılcal damarlar ise tüpleri, dalları ve tüm kılcal ağları oluşturmak için gerekli genetik bilgiyi taşıyan endotel hücrelerden ve perisitlerden oluşur.<sup>1</sup> Bu kılcal damarlar ortamın taleplerine cevap verebilmek için filizlenme şeklinde yeniden modellenebilir.<sup>2, 3</sup> Embriyonik gelişim, organ büyümesi, üreme, plasantasyon yara onarımı gibi birçok fizyolojik koşulda önemli rol oynayan bu filizlenme hikâyesi “anjyogenez” olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>4-6</sup>

Anjyogenez yeni kan damarlarının oluşumu, mikro damarların veya bozulmamış sağlıklı ince kılcal kapiller temelinde vasküler endotelial hücrelerin çoğalması ve göçünün devreye girmesini ifade eder.<sup>7</sup> Bu süreç çeşitli hücreler ve faktörler tarafından dikkatlice düzenlenen dinamik ve oldukça karmaşık bir fizyolojik süreçtir.<sup>8</sup> Bu karmaşık filizlenme süreci moleküllerin aktif olma niteliğine bağlıdır. Bu kapsamı ile anjyogenez fizyolojik süreçlerde bir ara yüz olarak görev yapmaktadır.<sup>9</sup>

Organizmada anjyogeneze yön tayin eden süreçlerden biri de egzersizdir. Egzersiz anjyogeneze indükleyici bir etki oluşturmaktadır.<sup>10</sup> Çünkü egzersize bağlı olarak aktif kas liflerini çevreleyen damarlardan geçen kan akışı saniyeler içinde artar ve dolayısıyla yeni damar oluşumunu uyarır.<sup>11</sup> Ayrıca kılcallanmada da artış meydana gelir.<sup>12</sup> Kas kılcallanmasındaki bu artış egzersize özel bir adaptasyondur ve vasküler gelişmenin patolojik olmayan birkaç ortamından biridir. Bu tablo aslında kasın metabolik taleplerini karşılamak için egzersiz sırasında oksijen, besinlerin teslimi ve bu metabolitlerin alınmasına olan hassasiyetin bir resmidir.<sup>13</sup> Bu kapsamı ile talep temelli artan kas kılcal yoğunluğu, oksijen difüzyonu ve besin alımı için yüzey alanını genişletip toksit atık ürünlerin ortamdaki daha hızlı kaldırılmasını sağlayarak doku-kan arasındaki değişim yeteneğini geliştirmektedir.<sup>14</sup>

Bu bilgilerden hareketle geleneksel derleme türünde hazırlanmış olan bu çalışma egzersiz ve anjyogenez konusunda ortaya koyulan bilimsel

hipotezleri bir adım daha öteye götürerek egzersizin hem kalp kası hem de iskelet kasında meydana getirebileceği fizyolojik anjyogenez serüvenini açıklamayı amaçlamıştır.

### Anjyogenez Mekanizmasının Fizyolojik Temelleri

Vasküler sistem insan vücudunda yaklaşık olarak 160 km'dir. Bu sistem temel besin maddelerini dokulara ve hücrelere dağıtarak metabolizmanın yan ürünlerini uzaklaştırır.<sup>15</sup> William Harvey bu sistemi ilk olarak 1628 yılında tanımladığı günden günümüze kadar bu esrarengiz atardamar, toplardamar ve kılcal damar ağı hakkında birçok şey yazıldı.<sup>16</sup>

### Anjyogenezin Moleküler Regülasyonu

Anjyogenez endotel hücrelerin aktivasyonu, ilerlemesi, göçü, farklılaşması ve olgunlaşması olan damarla ilgili gelişimin çoklu ardışık fazlarına ayrılır.<sup>17</sup> Aktifleşme fazında damar geçirgenliği artar ve perisitler farklı anjiyojenik arabulucuların etkisiyle endotel hücrelerinden ayrılır. Endotel hücrelerin aktifleşmesi hücre dışı matrisin bozulmasını ve ardından ilerleme fazı sırasında endotel hücrelerin göçünü takip eder.<sup>8</sup> Endotel hücre dengesizleşmesine ve göçüne anjiyopoetinler (Ang'ler), matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), kinazlar ve heparanazlar düzenli bir şekilde aracılık eder. Bunlar toplu olarak matris moleküllerinin bozulmasını artırır ve aktive edilmiş endotel hücreler tarafından yeni damarlı yapıların oluşumunu kolaylaştırır. Yeni kan damarlarının filizlenmesinden sonra, yeni damarların olgunlaşması ile dengelenme süreci perisit bağlanması ve endotel hücrelerinin hareketsiz durumunun yeniden başlaması yoluyla gerçekleşir.<sup>17,18</sup>

### Anjyogenezi Aktifleyen Büyüme Faktörleri

Anjyogenez sabit ve fonksiyonel damar sisteminin büyümesi, farklı hücre tiplerinin ve büyüme faktörlerinin koordineli etkileşimine bağlıdır.<sup>19</sup> Bu kapsamda anjyogenez veya vasküler büyüme birçok pro-anjiyogenik büyüme faktörü (Growth Factors; GF'ler) tarafından desteklenmektedir.<sup>20</sup> Pro-anjiyogenik büyüme faktörleri arasında ise en iyi karakterize olmuş ve damar oluşum sürecinde önemli role

sahip olduğu bilinen vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). Dolayısıyla VEGF vasküler büyümenin temel düzenleyicisi ve anjiyogenez yaklaşımlarının temel hedefi olarak ifade edilir.<sup>19</sup>

Bu büyüme faktörü endotelial hücreler üzerindeki almaçlarına bağlanarak anjiyogenezi uyarır. Anjiyogenezin uyarılması, bir oluşumda görev alan lokal stromal veya yaralanma, tahriş ve enfeksiyon gibi süreçlerde vücudumuzun normal koruyucu tepkisi olarak bilinen inflamatuvar hücrelerin uyarılması şeklindedir.<sup>21</sup>

Bu etkilere bağlı olarak çevre dokulara bir göç başlamaktadır. Anjiyogenez oluşumunu temel alan bu göç birtakım proteazlar tarafından desteklenir. Bu proteazlar matriks metalloproteinazlar olarak ifade edilmektedir (MMP'ler).<sup>22</sup> Temelde bir enzim ailesi olan MMP'ler normal koşullarda daha az frekansa sahipken onarım, yeniden düzenleme, iltihaplı ya da hastalıklı bir doku gibi durumlarda yüksek bir frekansta seyreder. MMP'lerin bu frekansından ise en fazla ekstraselüler matriks (ECM) etkilenmektedir.<sup>23</sup> Çünkü ECM sadece hücrelere fizyolojik bir bariyer sağlamaz aynı zamanda yeni sinyal iletilerinin işlenmesi için gerekli ortamı da sağlar. Dolayısıyla ECM dış ortamla iletişim kurmadan öte göç etme, farklılaşma ve çoğalma gibi yeni taleplerin karşılanmasına da cevap vermektedir. Hikâyenin sonunda ise ECM ve bazal membran bileşenleri integrinlere bağlanarak pro-anjiyogenik ve anti-anjiyogenik sinyallerin iletilmesine aracılık eder.<sup>24, 25</sup>

### **Egzersiz ve Anjiyogenez**

Egzersiz iç ortamda meydana getirdiği sistemik değişimlerle, başta iskelet kası olmak üzere, lokal metabolizma ve sitokin sentezini etkileyerek anjiyogenezi uyarabilir.<sup>26</sup> Morland ve ark., (2017) aerobik antrenmanlardan sonra beyindeki VEGF seviyelerinin ve kılcal damar yoğunluğunun önemli ölçüde artabileceğini, Tryfonos ve ark., ise (2021) egzersizin miyokardiyumda anjiyogenezi destekleyerek kapiler yoğunluğu artırabileceğini ifade etmiştir.<sup>27, 28</sup> Dolayısıyla neticeye ulaşılmış çalışmalar ışığında egzersiz, fizyolojik anjiyogenezin güçlü bir itici gücü olduğu şeklindeki hipotezi ortaya koymak zor olmayacaktır.<sup>29</sup> Şekil 1'e göre bu süreçte, egzersiz hücre ve dokular üzerinde metabolik

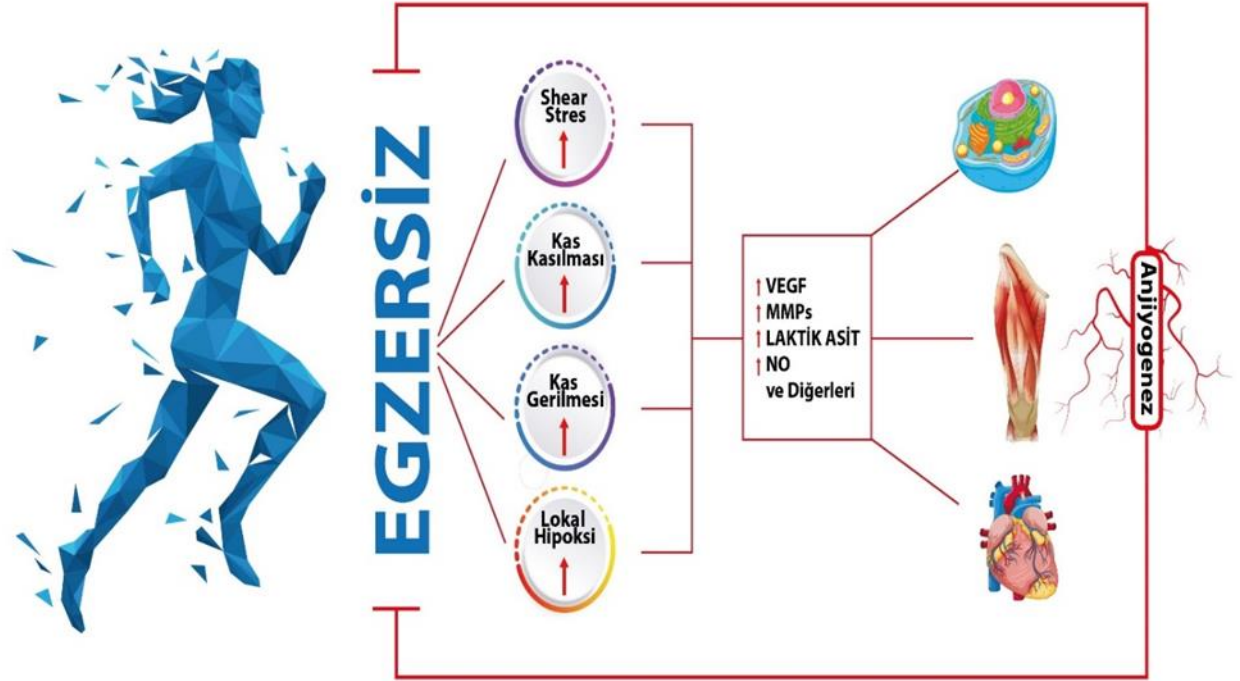
bir stres oluşturur ve bu stres yeni metabolik talepleri ortaya çıkarır. Egzersize bağlı ortaya çıkan bu talep yoğunluğu yeni fizyolojik süreçleri tetikler. Dahası egzersiz kas kasılması, kas gerilmesi, lokal hipoksi ve kan damarlarındaki kan akım hızını artırarak VEGF, MMPs, laktik asit ve nitrik oksit (NO) gibi pro-anjiyogenik faktörleri etkilediği, bu etkinin hücresel ve dokusal kapilarizasyonu indüklediği ve ortaya çıkan bu fizyolojik sürecin ise egzersizin anjiyogenez üzerindeki fiziksel etkisi olduğu ifade edilmiştir.<sup>30</sup>

### **Egzersiz, Anjiyogenez ve İskelet Kası**

İskelet kası, optimal düzeyde besin ve oksijen sağlanma hususunda ustaca düzenlenmiş bir kan damar ağına sahiptir.<sup>36</sup> Özellikle egzersiz esnasında oksijen ve besin alımının önemli ölçüde artmasına bağlı olarak aktif kas liflerini çevreleyen damarlardan kan akışı da saniyeler içinde artar.<sup>38</sup> Egzersizin tekrarlı uyarılarına cevap verebilmek için iskelet kasında anjiyogenez olarak bilinen oldukça dinamik ve sıkı bir kontrol mekanizmasına sahip yeni kılcal damar oluşumu başlar.<sup>31</sup> Kas kılcallanmasında ortaya çıkan bu farklılaşma miyofibrillerde oksidatif enzim aktivitelerindeki artış veya lif tiplerindeki değişimden önce ya da aynı anda meydana gelir. Bu durum egzersize verilen erken adaptif bir cevap olarak ifade edilir.<sup>32</sup>

Şekil 2'ye göre egzersiz, iskelet kasında VEGF ve diğer pro-anjiyogenik faktörlerin salınım miktarını arttırmış ve damar filizlenmesi veya damar bölünmesi yoluyla kas vaskülarizasyonuna neden olmuştur.<sup>14</sup>

Egzersize cevap olarak ifade edilen kılcal damarların çoğalması, pro-anjiyogenik vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ile anti-anjiyogenik faktörler arasındaki sıkı dengenin sonucudur.<sup>33, 34</sup> Dolayısıyla iskelet kasında egzersize bağlı anjiyogenez için VEGF mekanizmasının harekete geçmesi esastır. Örneğin, akut bir egzersize bağlı olarak iskelet kasındaki VEGF ve protein seviyeleri geçici olarak artacağı ifade edilmiştir.<sup>35</sup> Yine izometrik veya eksantrik-konsantrik kasılmaların bir arada olduğu dinamik kasılmaların kan akışını etkileyerek iskelet kasındaki anjiyogenik yanıtlar için daha fazla uyarı oluşturabileceğine dikkat



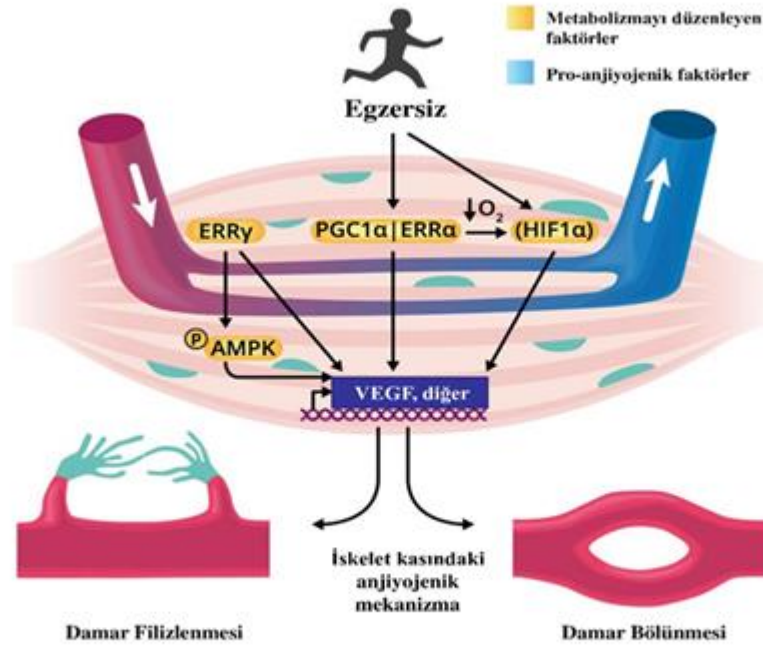
Şekil 1. Egzersize Bağlı Anjiyogenez Tetikleyen Öncül Faktörler<sup>30</sup>

çekilmiştir.<sup>36</sup> Yakın zamanda sürdürülen çalışmalara bakıldığında egzersiz, anjiyogenez ve iskelet kası arasındaki bağın varlığına atıflar yapılmıştır. Bu bağlamda Chen ve ark., (2020) genç ve sağlıklı erkek bireylerin vastus lateralis kasındaki VEGF molekülünün egzersize bağlı olarak yukarı doğru regüle olduğunu bildirmiştir.<sup>37</sup> Ayrıca Li ve ark., bir dizi iskelet kası adaptasyonundan mitokondrial biyogeneze, kas lif tipi transformasyonundan gelişen hipertrofiyle birlikte artan kas gücüne kadar yüksek yoğunluklu egzersizlerin veya yorucu egzersizlerin iskelet kasında güçlü bir anjiyogenik uyarı oluşturduğuna dikkat çekmiştir.<sup>37, 38</sup> Konu bu bakış açısıyla değerlendirildiğinde; egzersizin, iskelet kasında anjiyogenezin yukarı doğru regüle eden ve iskelet kasında bir dizi adaptasyonu indükleyen önemli bir uyarıcı olduğu gerçeğini gözler önüne sermektedir.

### Egzersiz, Anjiyogenez ve Kalp Kası

Egzersiz ve kas kasılmaları damar sisteminin yapısal olarak yeniden şekillenmesi için güçlü bir uyarıcı oluşturur. Bu uyarılar egzersizin kalp fonksiyonları ve koroner arterin kollateral dolaşımının iyileştirilmesi dâhil olmak üzere kardiyovasküler sistem üzerinde birçok olumlu etkiye yol açmaktadır. Egzersiz damar içinde

meydana gelen kan akış hızındaki artan kayma gerilimini, kayma gerilimi ise kan damarlarının ve kapilaritenin genişlemesi için uyarıcı yoğunluğunu artırır. Bu doğrultuda egzersize bağlı olarak uyarılan anjiyogenez, VEGF, fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), endotelial nitrik oksit sentezi (eNOS) gibi birçok anjiyogenik faktörden etkilenebilir. Özellikle VEGF, vasküler geçirgenliği artırması, vazodilatasyonu, vaskülogenez, hücre proliferasyonunu ve neoanjiyogenezin uyarılması açısından güçlü bir pro-anjiyogenik olarak bilinmektedir.<sup>39-41</sup> Kalp ve anjiyogenez ilişkisi özelinde sürdürülen araştırmalar incelendiğinde ise çoğu çalışmanın daha çok iskemi/reperfüzyon ve kanser gibi patolojik durumlar odağında sürdürüldüğü görülmektedir. Ancak bu yöndeki trafik yoğunluğu bazı araştırmacıları tatmin etmemiş olmalı ki, yakın zamanda sürdürülen çalışmalarda “egzersiz, miyokardı fizyolojik anjiyogenez ile yeniden karakterize edebilir” şeklindeki bakış açısının ön plana çıktığı dikkate değer bir durumdur. Bu kapsamda Ardakanizade (2018) uzun süreli egzersizde kalp kası kontraktilesi ve kan akım hızında ortaya çıkan artışla birlikte kalp kasında zararlı olmayan fizyolojik anjiyogenezin indüklenebileceğini bildirmiştir.<sup>42</sup> Egzersizin



Şekil 2. Egzersize Bağlı İskelet Kasındaki Pro-Anjiyogenez Faktörler<sup>14</sup>

kalp kasında meydana getirdiği fizyolojik değişimler hakkında Dariushnejad ve ark., (2018)'da sıçanlara uygulanan gönüllü egzersizlerin anjiyogenez modellenmesi konusunda önemli bir sinerji oluşturduğuna dikkat çekmiştir.<sup>43</sup> Pourheydar ve ark., (2020) kalp kasındaki kapiler yoğunluğun yaşa bağlı olarak düşüş içerisinde olacağını ve bu durumun kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü oluşturacağını ancak egzersiz ile birlikte anjiyogenezle ilişkili moleküllerin yeniden karakterize olmasına imkân tanıdığına bir pro-anjyogenik faktör olan VEGF'in (egzersize bağlı) salınım miktarının artacağını, yine VEGF'in yaşlı ve egzersiz yapan bir kalp kasında daha fazla, egzersiz yapmayan yaşlı veya genç bir kalp kasında ise daha az salınacağına bildirmiştir.<sup>44</sup> Dolayısıyla Pourheydar

ve ark., egzersizin kardiyomiyositlerdeki anjiyogenez ile ilişkili mekanizmaları harekete geçireceğini ve yaşlanmaya bağlı azalan kapiler yoğunluğu iyileştirebileceğini vurgulamaktadır. Egzersizin kalp kası üzerindeki etkisini biraz daha derinleştiren Xi ve ark., (2021) miyokart enfarktüsüne maruz kaldıktan sonra sıçanlara uygulanan direnç egzersizlerinin iskelet kasından salgılanan follistatin ile ilgili protein 1'i (FSTL1) arttırdığını ve FSTL'nin patolojik yeniden şekillenmeyi inhibe ederek kalp fonksiyonlarını koruduğu ve miyokardiyal anjiyogenezi destelediğini ifade etmiştir.<sup>45</sup> Dastah ve ark., (2021) ise özellikle diyabetli hastalarda aerobik egzersizlerin kalp dokusunun anjiyogenik yolunu aktive ederek diyabetin yıkıcı etkisini ortadan kaldırma konusunda önemli bir tedavi olacağına dikkat çekmiştir.

## SONUÇ

Egzersiz kalp kasında kapiler yoğunluğu artırarak özellikle diyabet, iskemik ve yaşa bağlı kalp hastalıklarının iyileştirilmesinde farmakolojik olmayan yeni bir tedavi penceresi olabilir. Ayrıca egzersize bağlı kalp kasında meydana gelen fizyolojik anjiyogenez miyokardın kasılma kontraktilesini geliştirerek

kardiyomiyositlerin besin ve oksijen ihtiyacına daha tatminkâr cevaplar verebilir. Ayrıca sarkomer kasılmalarına bağlı olarak ortaya çıkan fizyolojik taleplere karşı miyokardın cevap verme yeteneğine katkı sunabilir. İskelet kasında ise egzersize bağlı meydana gelen ardışık uyarıların anjiyogenez mekanizmasını

harekete geçirerek iskelet kasındaki hücre ve bantlarda (A Bandı ve I Bandı) oksijenizasyonun artmasına önemli katkı sunabilir. Dolayısıyla egzersizin mekanik etkisiyle iskelet kasında ortaya çıkan

anjijogenez sadece sarkomerin besin ve oksijen taleplerine daha güçlü cevaplar vermez aynı zamanda iyi planlanmış bir egzersiz modeli ile sporcuda performans artışını da destekleyebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Folkman, J. and Shing, Y. (1992) "Angiogenesis". *Journal of Biological Chemistry*, 267 (16), 10931-10934.
2. Vandekerke, S, Dewerchin, M. and Carmeliet, P. (2015). "Angiogenesis Revisited: An Overlooked Role of Endothelial Cell Metabolism in Vessel Sprouting". *Microcirculation*, 22 (7), 509-517.
3. Alvarez-García, V, González, A, Alonso-González, C. and Martínez-Campa, C. (2013). "Antiangiogenic Effects of Melatonin in Endothelial Cell Cultures". *Microvascular Research*, 87, 25-33
4. Rizov, M, Andreeva, P. and Dimova, I. (2017). "Molecular Regulation and Role of Angiogenesis in Reproduction. Taiwanese". *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 56 (2), 127-132.
5. Gerbaud, P, Murthi, P, Guibourdenche, J. and Guimiot, F. (2019). "Study of Human T21 Placenta Suggests a Potential Role of Mesenchymal Spondin-2 in Placental Vascular Development". *Endocrinology*, 160 (3), 684-698.
6. DiPietro, L. A. (2016). "Angiogenesis and Wound Repair: When Enough is Enough". *Journal of Leukocyte Biology*, 100 (5), 979-984.
7. Shah, A.A, Kamal, M.G.A. and Akhtar, S. (2021). "Tumor Angiogenesis and VEGFR-2: Mechanism, Pathways And Current Biological Therapeutic Interventions". *Current Drug Metabolism*, 22 (1), 50-59.
8. Carmeliet, P. ve Jain, R. K. (2011). "Molecular Mechanisms and Clinical Applications of Angiogenesis", *Nature*, 473 (7347), 298-307.
9. Ma, Q, Reiter, R.J. and Chen, Y. (2020). "Role of Melatonin in Controlling Angiogenesis Under Physiological and Pathological Conditions". *Angiogenesis*, 23 (2), 91-104.
10. Fan, Z, Turiel, G, Ardicoglu, R. and Ghobrial, M. (2021). "Exercise-Induced Angiogenesis is Dependent on Metabolically Primed ATF3/4+ Endothelial Cells". *Cell Metabolism*, 33 (9), 1793-1807.
11. Murrant, C. L. and Sarelius, I. H. (2000). "Coupling of Muscle Metabolism and Muscle Blood Flow in Capillary Units During Contraction". *Acta Physiologica Scandinavica*, 168 (4), 531-541.
12. Bloor, C. M. (2005). "Angiogenesis During Exercise and Training". *Angiogenesis*, 8 (3), 263-271.
13. Egan, B. and Zierath, J. R. (2013). "Exercise Metabolism and the Molecular Regulation of Skeletal Muscle Adaptation". *Cell Metabolism*, 17 (2), 162-184.
14. Gorski, T. and De Bock, K. (2019). "Metabolic Regulation of Exercise-induced Angiogenesis". *Vascular Biology*, 1 (1), H1-H8.
15. Franes, J. W. and Edelman, E. R. (2011). "The Evolution of Endothelial Regulatory Paradigms in Cancer Biology and Vascular Repair Endothelium in Vascular Disease and Cancer". *Cancer Research*, 71 (24), 7339-7344.
16. Harvey, W. (2020). "An Anatomical Disquisition on the Motion of the Heart and Blood in Animals". *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 5, 196-203.
17. Mousa, S.A. and Davis, P.J. (Eds.). (2014). "Angiogenesis Modulations in Health and Disease: Practical Applications of Pro-and Anti-angiogenesis Targets". Springer Science & Business Media.
18. Bussolino, F, Mantovani, A. and Persico, G. (1997). "Molecular Mechanisms of Blood Vessel Formation". *Trends in Biochemical Sciences*, 22 (7), 251-256.
19. Uccelli, A, Wolff, T, Valente, P. and Di Maggio, N. (2019). "Vascular Endothelial Growth Factor Biology for Regenerative Angiogenesis". *Swiss Medical Weekly*, 149 (0304).
20. Muppala, S. (2021). "Growth Factor-Induced Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma". *Critical ReviewsTM in Oncogenesis*, 26 (1).
21. Rundhaug, J.E. (2005). "Matrix Metalloproteinases and Angiogenesis". *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 9 (2), 267-285.
22. Stetler-Stevenson, W.G. (1999). "Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis: a Moving Target for Therapeutic Intervention". *The Journal of Clinical Investigation*, 103 (9), 1237-1241.
23. Rozario, T. and DeSimone, D.W. (2010). "The Extracellular Matrix in Development and Morphogenesis: a Dynamic View". *Developmental Biology*, 341 (1), 126-140.
24. Kalluri, R. (2003). "Basement Membranes: Structure, Assembly and Role in Tumour Angiogenesis". *Nature Reviews Cancer*, 3 (6), 422-433.
25. Kerbel, R. and Folkman, J. (2002). "Clinical Translation of Angiogenesis Inhibitors". *Nature Reviews Cancer*, 2 (10), 727-739.
26. Qi C, Song X, Wang H. and Yan Y. (2022). "The Role of Exercise-Induced Myokines in Promoting Angiogenesis". *Frontiers Physiol.* 2022 Aug 26 (13), 1-10.
27. Tryfonos, A, Tzani, G, Pitsolis, T. and Karatzanos, E. (2021). "Exercise Training Enhances Angiogenesis-Related Gene Responses in Skeletal Muscle of Patients With Chronic Heart Failure". *Cells*, 10 (8), 1915.
28. Morland, C, Andersson, K.A, Haugen, Ø.P. and Hadzic, A. (2017). "Exercise Induces Cerebral VEGF and Angiogenesis Via the Lactate Receptor HCARI". *Nature Communications*, 8 (1), 1-9.
29. Fan, Z, Turiel, G, Ardicoglu, R. and Ghobrial, M. (2021). "Exercise-Induced Angiogenesis is Dependent on Metabolically Primed ATF3/4+ Endothelial Cells". *Cell Metabolism*, 33 (9), 1793-1807.
30. Yasul, Y. (2021). Farklı Egzersizler Uygulanan Ratlarda Koenzim Q10 Takviyesinin Serum, Kalp Kası ve İskelet Kaslarında Tümstatin Ekspresyonlarına ve Lipit Profiline Etkisi. Yayınlanmamış Doktora Tezi. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
31. Potente, M, Gerhardt, H. and Carmeliet, P. (2011). "Basic and Therapeutic Aspects of Angiogenesis". *Cell*, 146 (6), 873-887.
32. Waters RE, Rotevatn S, Li P. and Annex BH. (2004). "Voluntary Running Induces Fiber Type-Specific Angiogenesis in Mouse Skeletal Muscle". *American Journal Physiology*. 287, 1342-1348.
33. Breen, E.C, Johnson, E.C, Wagner, H. and Tseng, H.M. (1996). Angiogenic Growth Factor mRNA Responses in Muscle to a Single Bout of Exercise". *Journal of Applied Physiology*, 81 (1), 355-361.
34. Gogiraju R, Bochenek M.L. and Schäfer K. (2019). "Angiogenic Endothelial Cell Signaling in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure". *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 6, 20.
35. Delavar, H, Nogueira, L, Wagner, P.D. and Hogan, M. C. (2014). "Skeletal Myofiber VEGF is Essential for the Exercise Training Response in Adult Mice. *American Journal of Physiology-Regulatory*". *Integrative and Comparative Physiology*, 306 (8), 586-595.
36. Osada, T. and Rådegran, G. (2016). "Difference in Muscle Blood Flow Fluctuations Between Dynamic and Static Thigh Muscle Contractions: How to Evaluate Exercise Blood Flow by Doppler Ultrasound". *Physical Medicine and Rehabilitation Research* 1, 1-7.
37. Cheng, A.J, Jude, B. and Lanner, J.T. (2020). "Intramuscular Mechanisms of Overtraining". *Redox Biology*, 35, 101480.

38. Li, J, Li, Y, Atakan, M.M, Kuang, J. and Hu, Y. Bishop, (2020). "The Molecular Adaptive Responses of Skeletal Muscle to High-Intensity Exercise/Training and Hypoxia". *Antioxidants*, 9 (8), 656.
39. Bekhite, M.M, Finkensieper, A., Binas. and S. Müller, J. (2011). "VEGF-Mediated PI3K Class IA and PKC Signaling in Cardiomyogenesis and Vasculogenesis of Mouse Embryonic Stem Cells". *Journal of Cell Science*, 124 (11), 1819-1830.
40. Prior, B. M. Yang H.T. and Terjung R.L. (2004). "What Makes Vessels Grow With Exercise Training". 97 (3), 1121-1128.
41. Koch, S. and Claesson-Welsh, L. (2012). "Signal Transduction by Vascular Endothelial Growth Factor Receptors". *Cold Spring Harbor perspectives in Medicine*, 2 (7), a006502.
42. Ardakanizade, M. (2018). "The Effects of Mid-and Long-Term Endurance Exercise on Heart Angiogenesis and Oxidative Stress". *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 21 (8), 800.
43. Dariushnejad, H, Mohammadi. M, and Ghorbanzadeh, V. (2018). "Crocic and Voluntary Exercise Promote Heart Angiogenesis Through Akt and ERK1/2 Signalling in Type 2 Diabetic Rats". *Bratislavské Lekárske Listy*, 119 (12), 757-761.
44. Pourheydar, B, Biabanghard, A, Azari, R. and Khalaji, N. (2020). "Exercise Improves Aging-related Decreased Angiogenesis Through Modulating VEGF-A, TSP-1 and p-NF-Kb Protein Levels in Myocardocytes". *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 12 (2), 129.
45. Xi, Y, Hao, M, Liang, Q. and Li, Y. (2021). "Dynamic Resistance Exercise Increases Skeletal Muscle-derived FSTL1 Inducing Kardiatic Angiogenesis Via DIP2A-Smad2/3 in Rats Following Myocardial Infarction". *Journal of Sport and Health Science*, 10 (5), 594-603.