



International

Journal of Human Sciences

ISSN:2458-9489

Volume: 20 Issue: 2 Year: 2023

## Endothelial progenitor cells and exercise

## Endotel progenitör hücreler ve egzersiz

Merve Gültekinler Sadi<sup>1</sup>  
Rıza Darendelioğlu<sup>2</sup>  
Yaşar Gül Özkaya<sup>3</sup>

### Abstract

The aim of the study is to investigate the effects of exercise on the cardiovascular system and especially to understand the relationship between endothelial progenitor cells (EPC) and exercise. Health sciences publications between 2003 and 2023 were searched and 8 different databases were used, examining the results of the studies in the current literature, how exercise activates EPCs, its effects on these cells and their potential mechanisms are summarized. Differences were observed in terms of exercise protocol, intensity and duration. Besides the studies showing that exercise has positive effects on vascular health, the relationship between different exercise intensities and durations is still unclear. VEGF, a key marker of angiogenesis, and CD34, a surface marker of endothelial cells, play a critical role in regulating blood vessel growth. The therapeutic potential of exercise in mobilizing EPH into the peripheral blood in persons with cardiovascular disease is not yet clear. Therefore, this study aims to evaluate the effects of single and repetitive exercise on circulating levels of EPHs in adults with cardiovascular risk factors and healthy

### Özet

Çalışmanın amacı, egzersizin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini araştırmak ve özellikle endotel progenitör hücreler (EPC) ile egzersiz arasındaki ilişkiyi anlamaktır. Sağlık bilimleri ile ilgili 2003-2023 yılları arasında yapılan yayınlar taranmış ve 8 farklı veri tabanı kullanılmış olup, mevcut literatürdeki araştırmaların sonuçlarını inceleyerek egzersizin EPC'leri nasıl harekete geçirdiği ve bu hücreler üzerindeki etkileri ve potansiyel mekanizmaları özetlenmiştir. Egzersiz protokolü, yoğunluk ve süre açısından farklılıklar gözlenmiştir. Egzersizin, damar sağlığı üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra farklı egzersiz yoğunlukları ve süreleri arasındaki ilişki hala belirsizdir. Anjiyogenezin anahtar belirteci olan VEGF ve endotel hücrelerin yüzey belirteci olan CD34, kan damarı büyümesini düzenlemede kritik bir rol oynamaktadır. Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde, EPH periferik kana mobilizasyonunda egzersizin terapötik potansiyeli henüz net değildir. Bu nedenle, bu çalışma, kardiyovasküler risk faktörlerine sahip erişkinlerde ve sağlıklı

<sup>1</sup>Ph.D. Student, Akdeniz University, Institute of Health Science, [mervegultekinler@gmail.com](mailto:mervegultekinler@gmail.com); Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-6296-8322>

<sup>2</sup>Sorumlu Yazar, Ph.D. Student, Akdeniz University, Institute of Health Science, [darendelioglu@akdeniz.edu.tr](mailto:darendelioglu@akdeniz.edu.tr); Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0000-1964-4904>

<sup>3</sup>Prof. Dr., Akdeniz University, Faculty of Sport Sciences, [ozkayag@akdeniz.edu.tr](mailto:ozkayag@akdeniz.edu.tr); Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-4887-8379>



individuals. In conclusion, it is important to investigate the relationship between physical activity and angiogenesis in more detail to better understand the effects of exercise on vascular health. These studies will help us better understand the potential of exercise and physical activity in the treatment and prevention of cardiovascular diseases.

**Keywords:** Endothelial cell, Endothelial progenitor cell, Angiogenesis, Exercise, Physical activity.

[Extended English summary is at the end of this document.](#)

bireylerde EPH'lerin dolaşım seviyelerinde tek ve tekrarlayan egzersizin etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Sonuç olarak, egzersizin damar sağlığı üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için fiziksel aktivite ve anjiyogenez arasındaki ilişkiyi daha ayrıntılı bir şekilde araştırmak önemlidir. Bu çalışmalar, kardiyovasküler hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde egzersiz ve fiziksel aktivitenin potansiyelini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Endotel Hücre, Endotel, Progenitör hücre, Anjiyogenez, Egzersiz, Fiziksel aktivite

## 1. Giriş

Endotel progenitör hücreleri (EPC), farklı eksojen ve endojen uyarılara yanıt olarak kemik iliği tarafından üretilir ve mobilizasyon sonrasında farklı fizyolojik süreçlerde yer alabilirler. Bu değişikliklerin fizyolojik temeli, kan damarlarının boyutu ve sayısındaki yapısal adaptasyonları içermektedir. EPC sayısı, vasküler fonksiyon ile pozitif korelasyona sahiptir. EPC'ler, endotel hasarlı bölgelere mobilize edilir ve olgun hücrelere farklılaşır. Endotel hücreleri, parakrin mekanizmalara aracılık etme ve anjiyogenez teşvik etmenin yanı sıra vasküler yapıyı onarır ve korur. EPC'lerin vasküler sağlıktaki bu rolü, kalp damar hastalıklarının (CVD) tedavisi için son derece önemlidir (Cavalcante, Teixeira ve ark., 2022).

Anjiyogenez süreci iki kategoriye ayrılabilir: önceden var olan damarlardan kılcal damarların oluşması ve yeni ve mevcut damarların genişlemesi ile kan damarlarının yeniden şekillenmesi (Bloor, 2005). Egzersiz, kronik kalp yetmezliği (KKY) ve kardiyovasküler sistem hastalarının tedavisinde önemli bir bileşendir. Yapılan çalışmalar, kronik dayanıklılık egzersizlerinin koroner vasküler adaptasyonları tetiklediğini göstermiştir, bu da artan koroner kan akış rezervleri ve koroner taşıma rezervlerini içerir. Bunun yanı sıra, egzersizin kardiyorespiratuar sağlığı iyileştirdiği ve yaşam kalitesini artırdığı düşünülmektedir. Ayrıca, egzersizin vasküler homeostazı ve endotel işlevini artırarak aterosklerozun ilerlemesini azalttığı bilinmektedir (Heinisch, Bello ve ark., 2022).

Bu bilgiler ışığında, bu çalışmanın amacı, fiziksel egzersizin dolaşımdaki EPC sayısı ve işlevi üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Bu derleme, EPC'lerin fiziksel egzersizin damar sağlığı üzerindeki etkileri hakkındaki mevcut bilgileri sunmayı hedeflemektedir.

### 1.1. Endotel Hücreler

Endotel hücreleri, kan damarları, lenfatik damarlar ve kalbin iç yüzeyini kaplayan hücrelerdir. Bu hücreler, vazoaaktif maddeler üreterek kan damarı tonunu ve kan akışını düzenler, moleküllerin ve hücrelerin taşınmasını düzenler ve anjiyogenez sürecine katılır (Ribeiro, Ribeiro ve ark., 2013). Ayrıca, endotel hücreleri kanın pıhtılaşması, iltihaplanma ve bağışıklık tepkisi gibi fizyolojik süreçlerde de rol oynarlar. Endotel disfonksiyonu, hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabet gibi

hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, yaşam tarzı değişiklikleri, ilaç kullanımı ve kök hücre bazlı tedaviler gibi terapötik stratejiler, endotel hücre fonksiyonunu iyileştirerek hastalıkların tedavisinde etkili olabilir (Cavalcante, Teixeira ve ark., 2022; Yan, Liu ve ark., 2022).

## 1.2. Endotel Progenitör Hücreler

Endotel progenitör hücreleri (EPC'ler), kök hücrelerin kemik iliği kaynaklı bir alt kümesidir ve kan damarlarının duvarlarına yapışmış endotel progenitör hücrelerden türetilirler. Anjiyogenez sürecinde önemli bir rol oynayarak yeni kan damarlarının büyümesine katkıda bulunurlar. EPC'lerin klinik kullanımı, kardiyovasküler hastalık, inme ve periferik arter hastalığı gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde potansiyel bir terapötik seçenek olarak araştırılmaktadır. EPC'lerin anjiyogenezi teşvik ettiği, kan akışını iyileştirdiği ve doku onarımını geliştirdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, EPC'lerin tam etki mekanizmalarını anlamak ve etkili tedavi stratejileri geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Ferentinos, Tsakirides ve ark., 2022; Yan, Liu ve ark., 2022).

## 1.3. CD34

CD34, hematopoetik kök hücrelerin yüzeyinde bulunan ve aynı zamanda endotel progenitör hücreler, endotel hücreler ve bazı mezankimal kök hücreler gibi diğer hücre tiplerinde de ifade edilen bir transmembran glikoproteindir. CD34, bu hücre tiplerinin tanımlanması ve izole edilmesi için akış sitometrisi ve diğer hücre sıralama tekniklerinde yaygın olarak kullanılan bir belirteç görevi görür. Hematopoiez sürecinde önemli bir rol oynar, çünkü hematopoetik kök hücrelerin kemik iliğine yapışmasını ve göç etmesini sağlayarak kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve trombositler gibi çeşitli kan hücrelerine farklılaşmalarını sağlar (Heinisch, Bello ve ark., 2022).

CD34'ün hematopoezdeki rolüne ek olarak, yeni kan damarları oluşumu süreci olan anjiyogenezle ilişkilendirilmiştir (Bloor, 2005). CD34, anjiyogenezi teşvik eden ve kardiyovasküler hastalık ve diğer durumların tedavisinde terapötik potansiyele sahip olabileceği gösterilen endotel progenitör hücrelerde ifade edilir. Ayrıca, CD34 hedefli tedaviler, özellikle akut miyeloid lösemi (AML) ve miyelodisplastik sendrom (MDS) gibi belirli kanser türlerinin tedavisi için geliştirilmiştir. Bu tedavilerde, CD34'ü hedefleyen monoklonal antikolar kullanılarak sitotoksik ajanlar spesifik olarak CD34 pozitif kanser hücrelerine verilir (Muggeridge, Dodd ve ark., 2021).

## 1.4. VEGFR-2

VEGFR-2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2), başta endotel hücreler olmak üzere kan damarlarının iç yüzeyinde ifade edilen transmembran bir proteindir. VEGFR-2, anjiyogenez adı verilen yeni kan damarlarının oluşum sürecinde kritik bir rol oynayan bir sinyal reseptörüdür (Bloor, 2005). VEGF (vascular endothelial growth factor), bu süreçte önemli bir sinyal molekülüdür. VEGF, VEGFR-2'ye bağlandığında, endotel hücrelerin proliferasyonunu, göçünü ve hayatta kalmasını destekleyen bir sinyal yolunu aktive ederek yeni kan damarlarının büyümesine yol açar (Muggeridge, Dodd ve ark., 2021). Anjiyogenez süreci, tümör büyümesi ve yayılmasının yanı sıra yara iyileşmesi ve doku onarımı gibi normal fizyolojik süreçler için de kritiktir. VEGFR-2, aynı zamanda vasküler tonusun ve geçirgenliğin düzenlenmesinde de rol oynar ve iltihaplanma ve bağışıklık tepkisinde de yer alır (Jensen, Bangsbo ve ark., 2004).

VEGFR-2 sinyalizasyonundaki bozukluklar, kanser, diyabetik retinopati ve kardiyovasküler hastalık gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Özellikle tümörleri besleyen yeni kan damarlarının büyümesini inhibe etmek için VEGF-VEGFR-2 yolunu hedefleyen anti-angiyojenik ilaçların geliştirilmesi gibi, VEGFR-2'nin inhibisyonu kanser tedavisi için terapötik bir strateji olarak araştırılmıştır (Heinisch, Bello ve ark., 2022).

### 1.5. Egzersiz

Fiziksel aktivite veya egzersiz, hücrel ve sistemik düzeyde çoklu doku ve organların senkronize ve entegre aktivasyonunu içeren karmaşık bir süreçtir. Egzersiz biyologları, biyokimyasal süreçlerin temelini açıklayarak bu süreci bileşenlerine ayırmaya çalışırlar. Egzersiz, tüm vücut homeostazı için büyük bir meydan okumayı temsil eder ve bu zorluğun üstesinden gelmek için hücrel ve sistemik seviyelerde sayısız akut ve adaptif tepki meydana gelir. Bu tepkiler, yaygın bozulmaları en aza indirmek ve fonksiyonel iyileşmeyi desteklemek için önemli bir rol oynar (Ferentinos, Tsakirides ve ark., 2022).

Egzersizin metabolik tepkileri ve iskelet kasının egzersiz eğitimine uyumunu destekleyen hücrel mekanizmaları inceleyen önceki çalışmalar yapılmıştır. Düzenli fiziksel egzersizin, kronik hastalık riskini azaltma ve genel sağlık açısından birçok faydası olduğu gösterilmiştir. Özellikle yürüme, koşma, bisiklete binme veya yüzme gibi aerobik egzersizler, kardiyovasküler sağlığı iyileştirmede etkili olur. Bu egzersizler kalp atış hızını artırarak kalp ve akciğerleri güçlendirir (Jensen, Bangsbo ve ark., 2004).

### 1.6. Egzersizin Endotel Progenitör Hücreler ile Vasküler Onarımına Etkisi

Egzersizin vasküler sağlık üzerinde olumlu etkileri arasında, EPC'lerin sayısını ve işlevini artırarak hasarlı kan damarlarının onarımında ve yeni kan damarı oluşumunun teşvik edilmesinde kritik bir rol oynadığı belirtilmektedir. EPC'lerdeki artışın, egzersize yanıt olarak VEGF ve G-CSF gibi büyüme faktörlerinin salınımı aracılığıyla gerçekleşebileceği kaydedilmiştir. Araştırmalar, akut egzersizin EPC'lerin sayısını ve işlevini artırarak vasküler onarım ve rejenerasyonu iyileştirebileceğini, ayrıca egzersizin EPC'lerin göçünü, yapışmasını ve hasarlı veya hastalıklı kan damarlarına katılımını artırarak vasküler onarım ve rejenerasyona katkıda bulunabileceğini desteklemektedir (Ribeiro, Ribeiro ve ark., 2013).

Egzersizin, ağırlık kaldırma gibi direnç egzersizinin de EPC'lerin sayısını ve işlevini artırarak vasküler fonksiyonu geliştirebileceği ve böylece vasküler onarımı ve rejenerasyonu iyileştirebileceği kaydedilmiştir. Akut orta yoğunlukta bir egzersiz seansının, koroner arter hastalığı olan hastalarda EPC'lerin sayısını ve işlevini artırdığı ve EPC'lerdeki artışın, endotel fonksiyonundaki gelişmeler ve azalan inflamasyon seviyeleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, akut egzersizin bu hastalarda vasküler sağlık üzerinde yararlı etkileri olabileceğini düşündürmektedir (Jensen, Bangsbo ve ark., 2004).

EPC'lerin anjiyoplasti geçiren koroner arter hastalığı olan hastalarda kan akışını iyileştirdiği ve restenoz riskini azalttığı gösterilmiştir. Akut egzersizin EPC'ler üzerindeki yararlı etkilerinin kardiyovasküler hastalığın tedavisi için önemli klinik etkilere sahip olabileceği vurgulanmıştır (Ferentinos, Tsakirides ve ark., 2022).

## 2. Yöntem

### 2.1. Araştırma Modeli

Derlemenin amacı, egzersizin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini araştırmak ve özellikle endotel progenitör hücreler (EPC'ler) ile egzersiz arasındaki ilişkiyi anlamaktır. Bu derleme, mevcut literatürdeki araştırmaların sonuçlarını inceleyerek, egzersizin EPC'leri nasıl harekete geçirdiği, bu hücreler üzerindeki etkileri ve potansiyel mekanizmaları özetlemektedir. Ayrıca, egzersizin kardiyovasküler sağlık üzerindeki faydalarını ve bu etkilerin moleküler düzeyde nasıl gerçekleştiğini de araştırmaktadır.

### 2.2. Veri Toplama Araçları

Bu çalışma için sağlık bilimleri ile ilgili 2003-2023 yılları arasında yapılan yayınlar taranmış ve 8 farklı veri tabanı kullanılmıştır. Anahtar kelimeler olarak "Endothelial cell, Endothelial progenitor cell, Angiogenesis, Exercise, Physical activity" kullanılmıştır. Tarama sonucunda 157 araştırmaya ulaşılmış ve bu araştırmalar arasından çalışmanın amaçlarına uygun olan 40 tanesi derleme kapsamına alınmıştır.

## 3. Bulgular

**Tablo 1.** İncelenen Araştırmaların Özellikleri

Araştırmacılar	Katılımcılar	Çalışma	EPC Türleri	Sonuç
(Luk ve ark., 2012)	Koroner arter hastası; 24 erkek/8 kadın (67.7±9 yaş), 24 erkek/8 kadın (66.6±7 yaş)	Egzersiz: Aerobik ve Dayanıklılık antrenmanı Süre: 3 kez/8 hafta 80% HRmax	CD34+/KDR+	Anlamli bir değişim gözlenmemiş.
(Van Craenenbroeck ve ark., 2010)	7 kronik kalp hastası(CAD) ve 8 sağlıklı katılımcı	Egzersiz: Akut Bisiklet Ergometresi Süre: 10, 30 ve 60 dk öncesi ve sonrası	CD34 <sup>+</sup> /KDR <sup>+</sup> /CD3 <sup>-</sup> CD34 <sup>+</sup> /CD3 <sup>-</sup>	Her iki grupta CD34 <sup>+</sup> /KDR <sup>+</sup> /CD3 <sup>-</sup> EPC sayılarında artış gözlenmiş.
(Sandri ve ark., 2016)	1.Grup: 69 kalp hastası (yaş ≤55); 12 erkek-3 kadın (50±5 yaş), 13 erkek-2 kadın (49±5 yaş) 2.Grup: 15 (yaş ≥65), 12 erkek-3 kadın (72±4 yaş), 12 erkek-3 kadın (72±3 yaş)	Egzersiz: Yürüyüş Süre: 30 dk/4 hafta, %70 VO <sub>2</sub> max	CD34+/KDR+ CD133+/KDR+	Her iki grupta EPC sayılarında ve göç kapasitesinde artış gözlenmiş.
(Lansford ve ark., 2016)	1.Grup:16 sağlıklı erkek (24.5 ± 0.8 yaş) 2.Grup: 10 sağlıklı kadın (22.40 ± 0.52 yaş)	Egzersiz: Aerobik Bisiklet Ergometresi Süre: 40 ve 60 dk, 60–70%VO <sub>2</sub> max	CD34 <sup>+</sup> /KDR <sup>+</sup>	Her iki grupta EPC sayılarında artış gözlenmiş fakat gruplar arasında farklılık gözlenmemiş.

<b>(Schlager ve ark., 2011)</b>	20 (69±8 yaş; 13 erkek/7 kadın) 20 (70±1 yaş; 11 erkek/9 kadın)	Egzersiz: Yürüyüş Süre: 2 gün / 24 h	CD34+/CD133 +/KDR+	EPC sayısında ve göç kapasitesinde artış gözlenmiş.
<b>(Ross ve ark., 2018)</b>	112 CAD	Egzersiz: Yürüyüş(aerobik) Süre: 30 dk / 3 gün / 4 hafta 60-70%	CD34 <sup>+</sup> /KDR <sup>+</sup> / CD133 <sup>+</sup>	CD34 <sup>+</sup> /KDR <sup>+</sup> /CD133 <sup>+</sup> hücrelerinde artış gözlenmiş.
<b>(Eleuteri ve ark., 2013)</b>	11 erkek kalp hastası (66±2 yaş), 10 (63±2 yaş)	Egzersiz: Yürüyüş Süre: 40 dk / 5 gün / 12 hafta 60-70%	CD45dim/CD3 4+/KDR+	EPC yüzdesinde artış gözlenmiş.
<b>(Chang ve ark., 2015)</b>	5 sağlıklı erkek (29.8 yaş)	Egzersiz: Aerobik treadmill Süre: 30 dk / 140 bpm kalp atımı	KDR <sup>+</sup> /CD11b -/ CD34 <sup>+</sup> /AC133 +	EPC değerleri 10 dk sonra 3,6 kat ulaştığı gözlenmiş.
<b>(Gagliardi ve ark., 2016)</b>	7 erkek/4 kadın (59.5±2 yaş) CAD hastası, 10 erkek (65.4±1.6 yaş)	Egzersiz: Yürüyüş Süre: 3 kez/12 h	CD34+/KDR+	Anlamlı bir değişim gözlenmemiş.
<b>(Van Craenenbroeck ve ark., 2008)</b>	38 Koroner arter hasta grubu (61±2 yaş), 17 Kontrol grubu (63±2 yaş)	Egzersiz: Dinamik dayanıklılık antrenmanı Süre: 3 kez/1h 90% HR	CD34 <sup>+</sup> /KDR <sup>+</sup>	Sadece egzersiz grubunda EPC hücrelerinde artış gözlenmiş.
<b>(Mezzani ve ark., 2013)</b>	15 (65±7 yaş), 15 (63±7 yaş) erkek kalp hastası	Egzersiz: Yürüyüş Süre: 40 dk/5 kez/12 h	CD45dim/CD3 4+/KDR+	EPC yüzdesinde artış gözlenmiş.
<b>(Niemiro ve ark., 2017)</b>	20 erkek (70±11yaş)	Egzersiz: Yürüyüş Süre: 4 dk/2 kez/50 h	CD34+/KDR+ / CD133+	EPC sayısında artış gözlenmiş.
<b>(Kourek ve ark., 2021)</b>	44 kronik kalp hastası	Egzersiz: Bisiklet ergometresi Süre: Maximal Yükleme, Akut	CD34 <sup>+</sup> /CD45 <sup>-</sup> /CD133 <sup>+</sup> /CD <sup>+</sup> /CD45 <sup>-</sup> /CD 133 <sup>+</sup> /VEGFR- 2 <sup>+</sup> /CD34 <sup>+</sup> /C D133 <sup>+</sup> /VEGF R-2 <sup>+</sup>	Maximal egzersiz sonrasında EPCs ve CECs artış gözlenmiş ( $p<0.01$ ).
<b>(Yang ve ark., 2007)</b>	16 sağlıklı erkek (25.1±2.7 yaş)	Egzersiz: Bruce treadmill protokolü Süre: 5.5 km.h <sup>-1</sup> , 14% eğim, maksimal, 9.6±2.2 dk	CD34 <sup>+</sup> /KDR <sup>+</sup>	Plazma NOx ile CD34 <sup>+</sup> /KDR <sup>+</sup> EPCs ( $r = 0.70, P < 0.05$ ) değerlerindeki artış arasında korelasyon gözlenmiş.

#### 4. Sonuç

Gözden geçirilen son araştırmalar, egzersizin kardiyovasküler ve damar sistemi hastalıkları olan bireylerde endotel progenitör hücrelerinin (EPC'lerin) kemik iliğinden dolaşıma salınım mobilizasyonunda başarılı olduğunu göstermektedir. Bu yararlı etkinin altında yatan mekanizmalar

arasında nitrik oksit ve anjiyojenik faktörlerin (özellikle vasküler endotel büyüme faktörü, stromal hücre kaynaklı büyüme faktörü-1, hipoksi ile tetiklenebilir faktör-1) EPC mobilizasyonunu artırarak etkili olduğu gösterilmiştir. İskemi, özellikle VEGF gibi anjiyojenik faktörlerin salınması, EPC mobilizasyonu için güçlü bir uyarıcıdır. Egzersizin hem endotel fonksiyonu hem de EPC seviyeleri üzerindeki yararlı etkileri, inflamatuvar sitokin konsantrasyonlarının azalması, endotel nitrik oksit sentez aktivitesinin artması ve endotele bağımlı nitrik oksit üretiminin artması gibi ortak mekanizmaları paylaşmaktadır. Bununla birlikte, bu iki değişken arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılmamıştır.

Orta yaşlı ve yaşlı yetişkinlerde yapılan çalışmalar, aerobik egzersizin periferik EPC'lerin bazal seviyelerini iyileştirebileceğini ve önemli bir etki göstermesi için uygulama süresinin 12 haftadan daha uzun olması gerektiğini göstermiştir. Aerobik egzersizin sağlıklı bireylerde EPC seviyelerini iyileştirme üzerindeki etkisi, kardiyovasküler hastalıkları olan bireylerden daha fazla olabilir. Ayrıca, akut uygulama yapılan çalışmalarda da kandaki EPC ve VEGF seviyelerinde artış gözlenmiştir.

Ancak çoğu çalışmanın örneklemini büyük ölçüde (veya yalnızca) erkek hastalardan oluştuğundan, hormonların EPC seviyelerine olan etkisi göz önünde bulundurularak, cinsiyetler arası farklılıkların varlığını tespit etmek için gelecekteki çalışmaların cinsiyete göre karışık ölçümler ve cinsiyete göre alt analizi içermesi önerilmektedir.

## Kaynaklar

Bloor, C. M. (2005). "Angiogenesis during exercise and training." *Angiogenesis* 8(3): 263-271.

Cavalcante, S., ve ark. (2022). "Endothelial Progenitor Cell Response to Acute Multicomponent Exercise Sessions with Different Durations." *Biology* 11(4): 572.

Chang, E., ve ark. (2015). "Exercise induces SDF-1 mediated release of endothelial progenitor cells with increased Vasculogenic function." *Plastic and Reconstructive Surgery* 135(2): 340e.

Eleuteri, E., ve ark. (2013). "Aerobic training and angiogenesis activation in patients with stable chronic heart failure: a preliminary report." *Biomarkers* 18(5): 418-424.

Ferentinos, P., ve ark. (2022). "The impact of different forms of exercise on circulating endothelial progenitor cells in cardiovascular and metabolic disease." *European Journal of Applied Physiology* 122(4): 815-860.

Gagliardi, J. A., ve ark. (2016). "Relationship between endothelial progenitor cells and vascular endothelial growth factor and its variation with exercise." *Thrombosis Research* 137: 92-96.

Heinisch, P. P., ve ark. (2022). "Endothelial progenitor cells as biomarkers of cardiovascular pathologies: A narrative review." *Cells* 11(10): 1678.

Jensen, L., ve ark. (2004). "Effect of high intensity training on capillarization and presence of angiogenic factors in human skeletal muscle." *The Journal of physiology* 557(2): 571-582.

Kourek, C., ve ark. (2021). "The acute and long-term effects of a cardiac rehabilitation program on endothelial progenitor cells in chronic heart failure patients: Comparing two different exercise training protocols." *IJC Heart & Vasculature* 32: 100702.

Lansford, K. A., ve ark. (2016). "Effect of acute exercise on circulating angiogenic cell and microparticle populations." *Experimental physiology* 101(1): 155-167.

Luk, T.-H., ve ark. (2012). "Effect of exercise training on vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a randomized controlled trial." *European journal of preventive cardiology* 19(4): 830-839.

Mezzani, A., ve ark. (2013). "Speeding of pulmonary VO<sub>2</sub> on-kinetics by light-to-moderate-intensity aerobic exercise training in chronic heart failure: clinical and pathophysiological correlates." *International journal of cardiology* 167(5): 2189-2195.

Muggeridge, D., ve ark. (2021). "CD34+ progenitors are predictive of mortality and are associated with physical activity in cardiovascular disease patients." *Atherosclerosis* 333: 108-115.

Niemiro, G. M., ve ark. (2017). "Kinetics of circulating progenitor cell mobilization during submaximal exercise." *Journal of Applied Physiology* 122(3): 675-682.

Ribeiro, F., ve ark. (2013). "Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in cardiovascular disease: a systematic review." *American journal of physical medicine & rehabilitation* 92(11): 1020-1030.

Ross, M. D., ve ark. (2018). "Lower resting and exercise-induced circulating angiogenic progenitors and angiogenic T cells in older men." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 314(3): H392-H402.

Sandri, M., ve ark. (2016). "Chronic heart failure and aging—effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study." *European journal of preventive cardiology* 23(4): 349-358.

Schlager, O., ve ark. (2011). "Exercise training increases endothelial progenitor cells and decreases asymmetric dimethylarginine in peripheral arterial disease: a randomized controlled trial." *Atherosclerosis* 217(1): 240-248.

Van Craenenbroeck, E. M., ve ark. (2008). "Quantification of circulating endothelial progenitor cells: a methodological comparison of six flow cytometric approaches." *Journal of Immunological Methods* 332(1-2): 31-40.

Van Craenenbroeck, E. M., ve ark. (2010). "Exercise training improves function of circulating angiogenic cells in patients with chronic heart failure." *Basic research in cardiology* 105: 665-676.

Yan, F., ve ark. (2022). "Paracrine mechanisms of endothelial progenitor cells in vascular repair." *Acta Histochemica* 124(1): 151833.

Yang, Z., ve ark. (2007). "Acute exercise-induced nitric oxide production contributes to upregulation of circulating endothelial progenitor cells in healthy subjects." *Journal of human hypertension* 21(6): 452-460.



### Extended English summary

Endothelial progenitor cells (EPC) are produced by the bone marrow in response to different exogenous and endogenous stimuli and may be involved in different physiological processes after mobilization. The physiological basis of these changes also includes changes in structural adaptations in the size and number of blood vessels. The number of EPCs is positively correlated with vascular function. EPCs are mobilized to endothelial damaged areas and differentiate into mature cells. Endothelial cells repair and protect the vascular structure as well as mediating paracrine mechanisms and promoting angiogenesis. This role of EPCs in vascular health is crucial for the treatment of cardiovascular disease (CVD). Therefore, the angiogenesis process can be divided into two categories; It is the formation of capillaries from pre-existing vessels and the remodeling of blood vessels by the expansion of new and existing vessels, especially these vessels. Exercise is one of the important components in the treatment of patients with chronic heart failure (CHF) and cardiovascular system. Studies have shown that chronic endurance exercises trigger coronary vascular adaptations, including increased coronary blood flow reserves and increased coronary transport reserves. In addition, other benefits include improving exercise, cardiorespiratory well-being, and quality of life. It decreases the progression of atherosclerosis by increasing vascular homeostasis and endothelial function. In the light of this information, the aim of this study is to make a review investigating the effects of physical exercise on the circulating number and function of EPCs.

Exercise has been shown to have a positive effect on EPCs and their role in vascular repair. EPCs play a critical role in repairing damaged blood vessels and promoting new blood vessel formation. Studies have shown that acute exercise can increase the number and function of EPCs, which in turn can improve vascular repair and regeneration. The increase in EPCs may be mediated by the release of growth factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF) and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in response to exercise. The increase in EPCs was associated with improvements in endothelial function and decreased levels of inflammation, suggesting that acute exercise may have beneficial effects on vascular health in these patients. In addition to increasing the number of EPCs, acute exercise can also improve their function. Studies have shown that exercise can increase the migration, adhesion, and incorporation of EPCs into damaged or diseased blood vessels, which may contribute to vascular repair and regeneration. Another study found that resistance exercise, such as weight lifting, increased the number and function of EPCs in healthy individuals. The study also found that the increase in EPCs was associated with improved vascular function, suggesting that acute exercise can improve vascular repair and regeneration. The beneficial effects of acute exercise on EPCs may have important clinical implications for the treatment of cardiovascular disease.

A review of recent studies provides ample evidence to suggest that exercise is successful in mobilizing EPCs from the bone marrow to the circulation in people with cardiovascular and vascular disease. Various mechanisms may explain the beneficial effects of exercise on EPC levels. It affects the mobilization of EPCs by increasing the levels of nitric oxide and angiogenic factors, especially vascular endothelial growth factor (VEGF), stromal cell-derived growth factor-1, hypoxia-inducible factor 1. Ischemia mainly releases of angiogenic factors such as VEGF is also a potent stimulus for EPC mobilization. Although the effect of exercise on both endothelial function and EPC levels shares common mechanisms (decreased inflammatory cytokine concentrations and increased endothelial nitric oxide synthase activity and endothelial-dependent nitric oxide production), the relationship between the two variables still lacks explanation. Aerobic exercise can improve the baseline level of peripheral EPCs in middle-aged and older adults, and it has been observed that the intervention time should be greater than 12 weeks for it to have a significant effect. The effect of aerobic exercise on improving EPCs in healthy people may be better than in

people with cardiovascular diseases. We may suggest that middle-aged and older adults can increase their EPC amounts by performing moderate-intensity aerobic exercise four to five times per week for at least 12 weeks to reduce their risk of cardiovascular disease. At the same time, an increase in the amount of EPC and VEGF in the blood was observed in studies with acute administration. However, the analysis also has several implications for further research. In most studies, the sample was predominantly (or only) male patients. Therefore, as hormones can affect EPC levels, future studies should include mixed samples by sex and sub-analysis by sex, if possible, to detect the possible presence of gender differences.