



**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FARELERDE AKUT VE KRONİK YÜZME EGZERSİZİNE**  
**MİYOKİN CEVAPLARININ İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. EGEM BURCU TUZCU**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. MELEK BOR-KÜÇÜKATAY**

**DENİZLİ - 2020**

**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FARELERDE AKUT VE KRONİK YÜZME EGZERSİZİNE**  
**MİYOKİN CEVAPLARININ İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. EGEM BURCU TUZCU

**DANIŞMAN**

Prof. Dr. MELEK BOR-KÜÇÜKATAY

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 24/12/2019 tarih ve 10 nolu kararı ile desteklenmiştir (2019TIPF023).

**DENİZLİ – 2020**

## ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Melek BOR-KÜÇÜKATAY danışmanlığında Dr. Egem Burcu TUZCU tarafından yapılan “**Farelerde Akut ve Kronik Yüzme Egzersizine Miyokin Cevaplarının İncelenmesi**” başlıklı tez çalışması 13.11.2020 tarihinde gerçekleştirilen tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN:** Prof. Dr. Vural KÜÇÜKATAY

**ÜYE:** Prof. Dr. Melek BOR-KÜÇÜKATAY

**ÜYE:** Prof. Dr. Gülten ERKEN

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.**

**Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ**  
**Pamukkale Üniversitesi**  
**Tıp Fakültesi Dekanı**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübelerini benimle cömertçe paylaşan, çalışmalarımızın yapılmasında her türlü alt yapıyı sağlayan, ihtiyaç duyduğum her zaman yanımda olan, daha iyi bir bilim insanı olmamda en büyük katkısı bulunan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Melek Bor-Küçükkatay'a,

Sayırsız kere bilgilerine ve tecrübesine danıştığım değerli hocam Prof. Dr. Vural Küçükkatay başta olmak üzere, Fizyoloji Anabilim Dalı'nda görevli öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan, bilgi ve tecrübelerimizi paylaşmaktan mutluluk duyduğum, tez yazma sürecinde bana en büyük desteği sağlayan sevgili arkadaşım Neslihan Esra Avcı başta olmak üzere çalışma fırsatı bulduğum tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Benim bugünkü ben olmamı sağlayan, bütün sevenlerim ve sevdiklerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI .....	III
TEŞEKKÜR .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ .....	X
ÖZET.....	XI
SUMMARY .....	XII
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
EGZERSİZ TANIMI.....	3
EGZERSİZ TIPLERİ .....	4
YÜZME EGZERSİZİ .....	6
EGZERSİZ VE KAS DOKUSU .....	7
MİYOKİNLER .....	9
MSTN.....	9
LIFR Miyokinleri .....	16
CXCL-1.....	29
HİPOTEZ .....	30
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
DENEY HAYVANLARININ SEÇİMİ VE GRUPLANDIRILMASI.....	31
YÜZME EGZERSİZİNİN UYGULANMASI.....	32
DENEYİN SONLANDIRILMASI VE KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI....	34
ELISA ÖLÇÜMLERİNİN YAPILMASI.....	34
SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	35

BULGULAR.....	37
TARTIŞMA .....	41
SONUÇLAR.....	50
KAYNAKLAR .....	51

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>°C</b>	Santigrat derece
<b>ActRIIA</b>	Aktivin IIA reseptör
<b>ActRIIB</b>	Aktivin IIB reseptör
<b>AMP</b>	Adenozin monofasfat
<b>AMPK</b>	Adenozin monofasfat kinaz
<b>ATP</b>	Adenozin trifosfat
<b>BAIBA</b>	$\beta$ -aminoizobütirik asit
<b>BAT</b>	Kahverengi yağ dokusu
<b>BDNF</b>	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
<b>CDK-2</b>	Siklin bağımlı kinaz 2
<b>CINC-1</b>	Sitokin-indüklü nötrofil kemoatraktan 1
<b>CNTF</b>	Siliyer nörotrofik faktör
<b>CT-1</b>	Kardiyotrofin 1
<b>CXCL-1</b>	CXC Ligand 1
<b>FGF-2</b>	Fibroblast büyüme faktörü 2
<b>GDF-8</b>	Büyüme/farklılaşma faktörü 8
<b>gp</b>	Glikoprotein
<b>HbA1c</b>	Hemoglobin A1c
<b>HIIT</b>	Yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman
<b>IGF-1</b>	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>IMAT</b>	Kaslar arası yağ dokusu
<b>JAK</b>	Janus kinaz
<b>L</b>	Litre
<b>LIF</b>	Lösemi inhibe edici faktör
<b>MAPK</b>	Mitojenle aktifleştirilmiş protein kinaz

<b>ml</b>	Mililitre
<b>mRNA</b>	Mesajcı RNA
<b>MSTN</b>	Miyostatin
<b>ng</b>	Nanogram
<b>OSM</b>	Onkostatin M
<b>pg</b>	Pikogram
<b>PI3K</b>	Fosfatidilinositol 3 fosfat kinaz
<b>RNA</b>	Ribo nükleik asit
<b>SPARC</b>	Asidik ve sistein açısından zengin protein
<b>STAT</b>	Sinyal transdüktörleri ve transkripsiyon aktivatörleri
<b>T2DM</b>	Tip 2 Diyabetes Mellitus
<b>TGF<math>\beta</math></b>	Dönüştürücü büyüme faktörü beta
<b>VKİ</b>	Vücut kitle indeksi
<b>VO<sub>2</sub>max</b>	Maksimum oksijen tüketimi
<b>WAT</b>	Beyaz yağ dokusu



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. MSTN ve ActRIIB reseptörü.....	10
Şekil 2. MSTN ve Smad sinyal aktivasyonu. ....	11
Şekil 3. Kontrol ve ActRIIB (-) farelerin fenotipik görünümü.....	13
Şekil 4. Kontrol ve MSTN nakavt farelerin fenotipik görünümü.....	14
Şekil 5. LIFR miyokinleri ve bağlandıkları reseptörlerinin şematik görünümü.....	16
Şekil 6. JAK/STAT sinyal yolağı. ....	17
Şekil 7. LIFR miyokinlerinin genel etkileri.....	19
Şekil 8. CNTF miyokini ve reseptörleri.....	21
Şekil 9. AMP ile aktive olan protein kinaz yolağı. ....	22
Şekil 10. CT-1 ve reseptörüne bağlandığında aktive olan yolaklar. ....	24
Şekil 11. CT-1'in çeşitli doku ve organlara etkileri.....	26
Şekil 12. OSM ve reseptörüne (OSMR) bağlandıktan sonra aktive olan JAK/STAT yolağı.....	28
Şekil 13. Akut ve kronik egzersiz gruplarının yüzme programları.....	33
Şekil 14. Çift antikorlu sandviç enzim bağlı immünosorbent yöntemi (ELISA) .....	35
Şekil 15. Deney gruplarına göre plazma CNTF konsantrasyon dağılımları (pg/ml).....	37
Şekil 16. Deney gruplarına göre plazma CXCL-1 konsantrasyon dağılımları (pg/ml).....	38
Şekil 17. Deney gruplarına göre plazma CT-1 konsantrasyon dağılımları (ng/L). ....	38
Şekil 18. Deney gruplarına göre plazma OSM konsantrasyon dağılımları (ng/L). ....	39
Şekil 19. Deney gruplarına göre plazma MSTN konsantrasyon dağılımları (ng/L).....	40

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Deney grupları ve grup içerisindeki deney hayvanı dağılımı. ....	32
--	----

## ÖZET

### **Farelerde akut ve kronik yüzme egzersizine miyokin cevaplarının incelenmesi**

Dr. Egem Burcu Tuzcu

Egzersiz, kalp, kemik, iskelet kası ve beyin dahil vücudun neredeyse tüm organ ve sistemlerini olumlu yönde etkileyen bir aktivitedir. İskelet kasına mekanik olarak yüklenilmesi ile kastan “miyokin” adı verilen faktörlerin salınımı düzenlenir. Çalışmamızda, sağlıklı, 12 haftalık erişkin, erkek farelerde akut ve kronik yüzme egzersizine cevaben plazma miyokin seviyelerinin ölçülmesi amaçlanmıştır. Bunun için kontrol, akut yüzme (30 dk) ve kronik yüzme egzersizi (6 hafta boyunca haftada 5 gün, 30 dk) grupları oluşturulmuştur. Egzersiz grupları kendi içinde egzersizi takiben deneyin sonlandırılmasına kadar geçecek zaman açısından (3, 24, 48 saat) tekrar 3’e ayrılmışlardır. Böylece toplam 7 deney grubu oluşturulmuştur. Plazma CXCL-1, CT-1, OSM, CNTF ve MSTN miyokin düzeylerinin tayini, çift antikorlu sandviç enzim bağlı immünosorbent yöntemi (ELISA) ile yapılmıştır. 5 farklı miyokinin (CXCL-1, CT-1, OSM, CNTF ve MSTN) plazma düzeylerinin egzersize yanıt olarak ve zamana bağlı (3, 24 ve 48. saatler) değişimleri incelendiğinde istatistiksel olarak önemli düzeyde bir fark saptanmamıştır. Verilerimiz uygulanan yüzme egzersiz programlarının vücut üzerindeki olumlu etkilerinin CXCL-1, CT-1, OSM, CNTF ve MSTN miyokinleri aracılığıyla düzenlenmediğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Egzersiz, miyokin, yüzme, adaptasyon

## SUMMARY

### **Investigation of myokine responses to acute and chronic swimming exercise in mice**

Dr. Egem Burcu Tuzcu

Exercise is an activity that positively affects almost all organs and systems of the body, including the heart, bone, skeletal muscle and brain. The release of factors called “myokines” from the muscle is regulated by mechanical loading on the skeletal muscle. In our study, we aimed to measure plasma myokine levels in response to acute and chronic swimming exercise in healthy, 12-week-old, adult male mice. Therefore, mice were divided into control, acute swimming (30 min) and chronic swimming exercise (5 days a week for 6 weeks, 30 min) groups. Exercise groups were divided into 3 again in terms of the time passed (3, 24, 48 hours) following the last exercise session until the end of the experiment. Thus, a total of 7 experimental groups were obtained. Plasma CXCL-1, CT-1, OSM, CNTF and MSTN myokine levels were determined by double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent method (ELISA). There was no statistically significant time-dependent (3, 24 and 48 hours) alteration in the plasma levels of 5 different myokines (CXCL-1, CT-1, OSM, CNTF and MSTN) in response to exercise. Results of the current study demonstrate that, the possible effects of the swimming protocol applied on the body are not mediated by CXCL-1, CT-1, OSM, CNTF and MSTN myokines.

Keywords: Exercise, myokine, swimming, adaptation

## GİRİŞ

Son yıllarda miyokin adı verilen kastan salınan proteinlerin keşfi ile, bu maddelerin fizyolojik rollerinin ortaya çıkarılması bilimsel çevrelerde ilgi odağı haline gelmiştir (1,2). Miyokinler geniş bir aile olup, bir kısmının fizyolojik etkileri ve etki mekanizmaları aydınlatılmıştır (3,4). Egzersizin tip, şiddet, süre ve sıklığına bağlı olarak başta kas-iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, endokrin sistem vb. olmak üzere organizma için çok sayıda yararlı etkileri olduğu bilinmektedir (5). Miyokinler egzersizin bu faydalı etkilerine aracılık etmektedirler.

Yapılan çalışmalarda, çeşitli egzersiz protokollerine yanıt olarak bazı miyokinlerin düzeyleri incelenmiştir. CXC ligand-1 (CXCL-1) miyokini, reseptörü CXCR2'yi kullanarak etkilerini göstermektedir. CXCL-1'in; yeni damar oluşumu, inflamasyon, yara iyileşmesi süreçlerinde rol oynadığı ve diyet kaynaklı obeziteyi düzeltici etkileri olduğu gösterilmiştir (4,6). Ayrıca uzun süreli açlığın ve egzersizin, karaciğer ile kastan CXCL-1 salınımını artırdığı düşünülmektedir (7). "Lösemi inhibe edici faktör reseptörü (LIFR) miyokinleri" olarak adlandırılan miyokin ailesinin üyelerinden siliyer nörotrofik faktör (CNTF), kardiyotrofin 1 (CT-1) ve onkostatin M (OSM), egzersiz ile olan yakın ilişkileri dolayısıyla ilgi çekmektedir (8,9). LIFR miyokinleri; kas büyümesi/farklılaşması, egzersize kas cevabı, metabolizma, kasın sinirsel uyarımı ve inflamatuvar hücrelerin yaralı kas bölgelerine alınmasında rol oynarlar (10). Bu miyokinlerin gerek yakın tarihlerde keşfedilmeleri, gerekse egzersiz ile ilişkilerinin ortaya konulması için yeterli çalışma olmaması sebebiyle bildiklerimiz oldukça sınırlı kalmaktadır. CNTF miktarları düşük olan deneklere CNTF replasmanı yapılması ile mevcut kas kütlesinin korunabileceği gösterilmiştir (11). Ayrıca kas distrofisi bulunan farelere CNTF verildiğinde kas fonksiyonunun iyileştiği gösterilmiştir (12). CT-1'in hem kemoatraktan aktivitesi hem de kalp kası hücrelerinin büyümesinde etkileri olduğu gösterilmiştir (13). Ayrıca CT-1'in iskelet kası aktivitesinden etkilendiği ve egzersizle birlikte seviyelerinin değiştiği gösterilmiştir (13,14). LIFR etkileşimi ile fonksiyon gören CNTF, CT-1 ve OSM miyokinlerinin, kas içi homeostazda önemli rolleri olma ihtimali yüksektir.

Miyostatin (MSTN) iskelet kaslarının büyüme ve gelişmesini düzenlemekle görevli bir miyokindir. MSTN, kasın kontrolsüz çoğalma ve büyümesini engellemek üzere kas dokusunda dengeli bir baskı meydana getirir (15). Egzersize cevaben MSTN seviyeleri ile ilgili oldukça çelişkili veriler elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda egzersizin etkisiyle MSTN seviyeleri azalırken (16-18), başka çalışmalarda egzersize cevaben MSTN düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (15,19). Egzersizin tipi, yoğunluğu, sıklığı ve süresinin, MSTN seviyeleri üzerindeki etkisinin ortaya konmasında önemli olduğu düşünülmektedir. Özetle MSTN miyokininin insanlar için kas kütlelerinin düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı; akut ve kronik yüzme egzersizinden 3, 24 ve 48 saat sonra dolaşımdaki CXCL-1, OSM, CT-1, CNTF ve MSTN miyokinlerinin seviyelerinin ölçülmesidir. Uluslararası bilimsel camiada farklı egzersiz türlerini takiben gelişen miyokin, sitokin aracılı ve endokrin fizyolojik adaptasyonların ortaya çıkarılması ve bunların ileri dönemde bireye gerektiğinde ilaç olarak uygulanması konusunda bir yönelim mevcuttur (6,8,20,21). Farelerde yüzme egzersizinden 3, 24 ve 48 saat sonra dolaşımdaki CXCL-1, OSM, CT-1, CNTF ve MSTN miyokin seviyelerinin ortaya çıkarılmasının bahsedilen uluslararası yönelime katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ek olarak, elde edilen veriler bir grup kas hastalıklarının önlenmesi ya da tedavisine yönelik yeni yaklaşımlar ortaya konmasına katkı sağlayabilecek, yeni projelerin üretilmesine yol açabilecektir.

## GENEL BİLGİLER

### EGZERSİZ TANIMI

Egzersiz; kas kütlesini ve gücünü artıran, böylece kas fonksiyonlarını geliştiren bir aktivitedir (22). Düzenli olarak yapılan fiziksel egzersiz, vücudun neredeyse tüm organ sistemlerini olumlu yönde etkileyen yaygın sağlık yararlarına sahiptir (23). Bu yararlar; kalp, kemik, iskelet kası, kortikospinal ve hipokampal sinir dokusu dahil olmak üzere birçok dokuda izlenebilir. Düzenli olarak tekrar eden kas kasılmaları ile vücut dayanıklılığının artmasına yol açan uzun süreli adaptasyonlar uyarılır (24).

Fiziksel egzersizin, özellikle vasküler duvarda, serbest radikaller ve oksidatif stresin negatif etkilerini iyileştirerek hipertansiyonda yararlı olduğu öne sürülmüştür (25). Bu nedenle farmakolojik tedavi ile birlikte fiziksel egzersiz, hipertansiyonun önlenmesi veya tedavisi için önem taşımaktadır (26).

Düzenli olarak yapılan fiziksel egzersiz, beyin sağlığını ve bilişsel işlevi koruyucu etkiler göstermektedir, hatta bilişsel gerilemeye ve nörodejeneratif hastalıklara karşı korunmanın etkili bir yolu olabileceği gösterilmiştir (27). Son çalışmalarla birlikte fiziksel egzersizin, uzamsal öğrenme ve hafıza ile yakından ilişkili olduğu ispatlanmıştır (28). Ergen yaş grubunda yapılan bir çalışmada, sanal Morris Su Labirenti görevinde, fiziksel egzersiz ve performans arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, bu çalışmalar aynı zamanda bellek ile hipokampal hacim arasında pozitif bir ilişki olduğunu da bildirmiştir (29,30).

Egzersiz, kişinin sağlığını geliştirmek için çok etkili bir yoldur. Aksine, fiziksel hareketsizlik, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), sarkopeni, osteoporoz, kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi çeşitli hastalıkların gelişimi ile ilişkilidir (22,31-33). Ayrıca, düzenli olarak egzersiz yapmak, sadece kan şekeri ve lipit seviyeleri gibi geleneksel risk faktörlerini düzeltmekle kalmaz, aynı zamanda glukoz taşınmasını, insülin kullanımını, endotel fonksiyonunu, otonom sinir sistemini vb. regüle ederek etki gösterir (34,35).

Egzersiz; metabolik bozuklukların iyileştirilmesinde etkilidir ve sıklıkla ilaç tedavisi ile birlikte düzenli egzersiz önerilir. Egzersiz biyolojisi karmaşıktır; substrat kullanımı, enzim aktivasyonu ve egzersiz performansını geliştiren metabolik ve moleküler değişiklikleri içerir (1). Bununla birlikte, egzersize bağlı değişikliklerin altında yatan mekanizmaları incelemek zordur, çünkü egzersiz aynı anda hücresel ve sistemik düzeyde birden fazla doku ve organda yanıt oluşturan oldukça karmaşık bir süreçtir (1).

Egzersiz kapasitesi, hareketli yaşam tarzı ve kas gücü, kişi için morbidite/mortalite belirleyicilerindedir (36). Düşük fiziksel kapasite sebeplerinden bir tanesi, sedanter yaşamın bir sonucu olan iskelet kas hacmi kaybıdır (37). Bu nedenle özellikle ilerleyen yaşlarda yaşanan ancak her yaşta izlenebilen kas kaybının minimize edilmesi için düzenli egzersiz yapmak önem kazanmaktadır (38). Bu doğrultuda, egzersiz fizyologları fiziksel aktivite, egzersiz, spor ve atletik rekabete fizyolojik tepki üzerinde çalışmalar yapabilir ve akut/kronik hastalığın önlenmesi ve rehabilitasyonunda egzersiz eğitimi/reçete düzenleyebilirler (23).

## **EGZERSİZ TIPLERİ**

Egzersize adaptasyon, transkripsiyonel ve translasyonel yanıtlar, mitokondriyal fonksiyon, metabolik düzenleme ve bunlarla ilişkili sinyal yollarındaki çeşitli değişiklikleri içerdiğinden karmaşık bir süreçtir (39). Egzersize verilen moleküler ve metabolik adaptasyonlar egzersizin devamlılığına göre farklı şekilde gerçekleşir. Bu kapsamda egzersiz, akut ve kronik olarak ikiye ayrılabilir. Akut egzersiz, yapılan egzersizin çeşidine göre farklı sürelerde olabilmekle beraber tek bir egzersiz seansını ifade eder. Kronik egzersiz ise belli bir program dahilinde tekrarlayan ve devamlılık gösteren egzersizdir (40).

Akut egzersiz, kas adaptasyonunu uyarmak için çeşitli genlerin ekspresyonunu ve proteinlerin fosforilasyonunu değiştirir (41). Fakat akut egzersize verilen bu geçici yanıt, kas fenotipini değiştirmek için yetersizdir. Kronik egzersizde ise tekrarlanan akut egzersize bağlı uyarımın birikimine yanıt olarak kasta bir fenotipik adaptasyon gerçekleşir. Kronik



egzersiz, protein içeriğinde ve daha sonra enzim fonksiyonunda değişikliklere neden olarak egzersiz performansının artmasını sağlar (42).

Egzersiz sırasında, enerji kaynağını sağlayan metabolik yol çoğunlukla egzersizin süresi ve yoğunluğu ile belirlenir. Düşük ve orta yoğunluktaki egzersizde, iskelet kasında kullanılmak üzere öncelikle, karaciğerden veya sindirimden elde edilen glukoz (43) ve yağ dokusundan elde edilen serbest yağ asitleri (44) kullanılır. Egzersiz yoğunluğu artarsa, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin katkısı hafifçe azalırken, glukozun kullanımı büyük ölçüde artırılır (45).

Egzersiz; aktivite sırasında ihtiyaç duyulan enerjinin biyokimyasal kaynağı bakımından aerobik ve anaerobik egzersiz olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Anaerobik egzersiz; kas kütesini, kas gücünü ve fonksiyonel yetenekleri artırırken aerobik egzersiz oksidatif kapasiteyi geliştirir (22).

Anaerobik egzersiz, kasılan kaslardaki enerji kaynakları kullanılarak sürdürülen, solunum oksijeninden bağımsız, çok kısa süreli yoğun fiziksel aktivite olarak tanımlanmaktadır. Hücre içi glikoliz yolu ile, aerobik muadilinden önemli ölçüde daha az miktarda ATP üretilir ve laktik asit oluşumu izlenir. Anaerobik egzersiz, hızlı hareket, yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (HIIT) ve ağırlık kaldırmayı içerir (46). Bu kategorideki egzersiz örnekleri arasında 100-800 m koşu yarışları, golf, tenis, gülle / cirit atma vb. 2-3 dakika kas aktivitesi gerektiren sporlar sayılabilir (47).

Aerobik egzersiz; büyük kas gruplarının kullanıldığı, uzun süreler devam ettirilebilen ve bunun için gerekli enerji ihtiyacını aerobik metabolizmadan sağlayan egzersiz tipidir. Aerobik metabolizma için amino asitler, karbonhidratlar ve yağ asitlerinden elde edilen adenozin trifosfat (ATP) kullanılır. Aerobik egzersiz örnekleri arasında bisiklet sürme, dans, yürüyüş, koşma ve yüzme bulunur (46). Aerobik egzersiz, mitokondriyal biyogenezin moleküler düzeyde geliştirilmesini sağlar. Aerobik egzersizden sonra, mitokondriyal ATP üretimi, glukoz transportu, yağ asitlerinin kullanımı ve antioksidan kapasite artmaktadır. Bu parametreler kasın iç oksidatif kapasitesinin artırıldığıının göstergesidir (48).

## YÜZME EGZERSİZİ

Yüzme hem popüler bir eğlence faaliyeti, hem de kardiyovasküler zindeliği korumak ve iyileştirmek için yapılabilecek etkili bir spordur (49). Yüzme; yapıldığı ortam, pozisyon, solunum paterni ve kullanılan kas grupları gibi birçok yönden diğer egzersizlerden farklıdır. Vücut pozisyonu ve ortamı yüzmeyi özellikle eşsiz bir egzersiz haline getirir (50).

Yüzme sırasında su, egzersiz performansını etkileyebilen bir termal stres oluşturur. Yüzücülerde yüzme hızı, kalp atım hızı ve laktat üretimi ile su sıcaklığı doğrudan ilişkilidir. Su sıcaklığı artırıldıkça yüzücünün kalp atım hızı ve laktat üretimi artar, böylece yüzme hızı da düşer (51). Ayrıca 20 °C suya bırakılmış sağlıklı bireylerde 32 °C'ye kıyasla daha yüksek norepinefrin düzeyi ve kan basıncına yol açan sempatik tonusta artış görülmüştür. Soğuk suda yüzmek ek oksijen tüketimine yol açar, bunu öncelikle vücut iç sıcaklığını düzenlemeye çalışırken titremeye harcayarak kaybeder (52).

Yüzme faaliyetinde suya dalındığında, kapasitans damarlarındaki basınç artar, böylece kan hacmi torasik boşluğa kayar ve venöz dönüş artırılmış olur (50). Bunu izleyen fizyolojik süreçte sol ve sağ ventrikül atım hacmi, Starling mekanizmasına göre 75-120 ml'ye kadar artar ve sonuçta kalp debisinde % 30-60 oranında bir artış olur (53). Yüzme sırasında diğer aerobik sporlara kıyasla atım hacmi daha yüksek ve kalp atım hızı daha düşüktür. Ulaşılan en yüksek kalp atım hızı, yüzme sırasında koşmaya göre yaklaşık 10-15 atım/dk daha düşüktür. Bu fizyolojik düzenlemeler sonucu, diğer aerobik sporlara göre yüzme egzersizinde, sporcularda arteriyovenöz oksijen farkı daha düşük ölçülür (49).

Yüzme sporu güvenli doğası nedeniyle, öncelikle yaşlılar ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda olmak üzere her gruptan insan tarafından güvenle yapılabilir. Artritli hastalarda yüzme gibi su bazlı egzersizlerin, hastalık semptomlarını kötüleştirmeden eklem fonksiyonunu iyileştirdiği için tercih edildiği gösterilmiştir (54). Suya dalındığında insan vücudundaki yerçekimi kuvvetlerinin azalması, su egzersizlerini eklem hastalıkları olan yaşlı insanlar için daha rahat ve tolere edilebilir hale getirir (55).

Hayvanlarda yüzme; hafıza, uzaysal yer tayini, motor koordinasyon ve performans dahil olmak üzere normal ve patolojik davranışları incelemek için biyomedikal araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (56-58). Düzenli yüzme egzersizi yaptırılan deney hayvanlarında, hücrenel ve humoral bağışıklık sisteminin fonksiyonlarının önemli ölçüde geliştiği raporlanmıştır. Uzun süreli ve düzenli yüzme egzersizi yaptırıldığında, çalışan kaslarda artan oksijen ihtiyacına hemopoez regülasyonu ile cevap verilmektedir (59). Bunlara ek olarak deneylerde kullanılan fare ve sıçanlar için yüzme egzersizi doğal bir davranış modelidir (60). Bu egzersiz tipi minimal düzeyde mekanik stres, dolayısıyla minimal kas hasarı oluşturmakta ve bu özellikleriyle tercih edilebilmektedir (61). Ek olarak, yüzme pek çok kişiye rahatlıkla önerilebilecek, hastalar tarafından daha kolay tolere edilebilen bir egzersiz türüdür.

## **EGZERSİZ VE KAS DOKUSU**

Kas dokusu, vücudun kuvveti ve hareketini sağlayan, çok sayıda liflerin birleşiminden oluşan bir dokudur (62). Anatomik olarak, iskelet kası toplam vücut kütleinin yaklaşık % 40'ını oluşturur ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (1,62). Kas dokusunun öncelikli görevi, vücut pozisyonunu korumak ve amaca uygun hareketini sağlamaktır. Farklı kas tipleri, konumlarına ve türlerine göre farklı işlevler yerine getirir (63).

İskelet kasının bir özelliği, kasa mekanik olarak yüklenilmesi ile kasta salgılanan faktörlerin düzenlenmesidir. Bu mekanik yüklenme, kas dokusunda egzersizin faydalı etkilerinden sorumlu olabilecek miyokinlerin üretimi ve salınımını düzenlemektedir (38). Kas, ilk defa 2010 yılında Pedersen ve ark. tarafından bir sekreteruar endokrin organ olarak tanımlanmıştır (64). “Miyokin” terimi ise ilk kez 2003 yılında İsveçli bir bilim insanı Bengt Saltin tarafından tanıtılmıştır (65). Miyokinler; otokrin, parakrin veya endokrin etkiler gösteren, kas lifleri tarafından eksprese edilen, üretilen ve salınan peptid faktörlerdir (65). Miyokinler egzersiz veya besinler gibi uyaranlara cevap olarak iskelet kası tarafından salınırlar (10).

Bugüne kadar, insan miyosit kültürünün sekretom analizi ile 600'den fazla miyokin keşfedilmiştir (66). Son birkaç dekatta, sekretom analizi yöntemiyle, interlökin-6 (IL-6), irisin, MSTN, interlökin-15 (IL-15), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), b-aminoizobütirik asit (BAIBA), meteorin benzeri protein, lösemi inhibe edici faktörü (LIF) ile asidik ve sistein açısından zengin protein (SPARC) gibi bir dizi miyokin tespit edilmiştir (1).

Miyokinler, glukoz / lipit metabolizmasında görevlidir ve başta kas büyümesi ile substrat mobilizasyonu olmak üzere çeşitli adaptasyonlarda rol oynar (67). Miyokinlerin ayrıca kas hücresi büyümesinde/farklılaşmasında, egzersize yanıtta ve kas yaralanmasının iyileştirilmesi için inflamatuvar hücrelerin kas dokusuna alınımında rolleri olduğu düşünülmektedir (10). Fiziksel inaktivite halinde, vücut yağ dokusu proinflamatuvar sitokinler olan adipokinleri salgılar (68). Diğer bir taraftan egzersiz sırasında ise miyokinler salınarak, egzersizin faydalı etkilerine aracılık eder. Bu nedenle, miyokinlerin proinflamatuvar adipokinlerin zararlı etkilerine karşı koyabileceği ve tüm vücut homeostazını koruyabileceği varsayılmaktadır (4).

Yaşam süresinin uzaması ve modern toplumda giderek daha sedanter bir yaşam tarzının benimsenmesi ile, iskelet kası kütlesi ve gücünün kaybı yaygınlaşmıştır (69). İskelet kas kütlesinin korunması, kas gücü ve fonksiyonunun temel bir belirleyicisi olarak kabul edilir. Miyokinler, kas metabolizmasının otokrin regülasyonunda ve yağ dokuları, karaciğer, pankreas, kemik ve beyin gibi doku ve organların endokrin regülasyonunda görevlidirler (69,70). Miyokinler, otokrin ve parakrin etkileriyle, kas büyümesi ve lipit metabolizmasını düzenler. Böylece kasın egzersize adapte olması sağlanır. Miyokinler ayrıca endokrin yolla, egzersizin tüm vücudu etkilemesine olanak sağlar. Örneğin; MSTN, LIF, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF2), follistatin benzeri protein 1, BDNF, irisin gibi miyokinler beyaz yağın kahverengi yağ dönüşümünü regüle eder, IL-8 anjiyogenezi uyarır, IL-15 ise yağ depolanmasını azaltıcı işlev görür (38,71).

Keşfedilen miyokinlerin birçoğu (IL-6, IL-15, irisin, MSTN, LIF) protein sentezini uyararak, egzersize bağlı kas büyümesine aracılık eder. Miyokinler ayrıca, hücreye glukoz alınımını (IL-6, IL-15, irisin, BDNF, LIF), lipit metabolizmasını (IL-6, irisin, BDNF,

BAIBA) düzenleyerek ve kasın insülin duyarlılığını artırarak kas metabolizmasını etkiler (67). Egzersiz sırasında ATP sentezinin substrat kullanımı yoluyla hızla aktive edilmesi sağlanır ve miyokinler salınarak kasılma sırasında artan glukoz talebine karşı bir yanıt mekanizması oluşturulur (72).

Uzun süreli egzersiz sırasında iskelet kası metabolizmasını sürdürmek için, kas dışı substratların mobilizasyonu önemlidir (73,74). Bu nedenle, salgılanan miyokinlerin endokrin etkileri açısından ana hedefi, karaciğer ve yağ dokusu gibi insüline duyarlı dokulardır. İrisin ve BAIBA, karaciğerde glikojenezi ve glukoneogenezi düzenler. IL-6, IL-15, irisin, MSTN, BAIBA gibi miyokinler ise adipositlerde, lipoliz ve serbest yağ asidi oksidasyonu üzerine etkilidir. Popüler bir miyokin olan irisin ile yapılan çalışmalarda, adiposit kahverengileşmesi üzerindeki etkilerinin başka miyokinler (BDNF ve MSTN) ile sinerjistik bir şekilde olduğu tartışılmaktadır (1).

Sedanter yaşam, kas hastalıkları veya yaşla birlikte meydana gelen kas kayıplarının önlenmesinde ve tedavisinde miyokin kaynaklı ilaçlardan yararlanılabilir. Ayrıca, miyokinlerin adipositler ve karaciğer üzerindeki metabolik etkilerine dayanarak, antiobezite ve antidiyabetik ilaçların geliştirilmesi de olası görünmektedir (1).

Eğer miyokinlerin ekspresyon profillerini ve salgılandıktan sonra meydana getirdikleri değişiklikleri tam olarak açıklayabilirsek, bireysel egzersiz programı oluşturabilir ve egzersizin metabolizma üzerindeki faydalarını en üst düzeye çıkarabiliriz. Ek olarak egzersize yanıt olarak miyokin düzeylerindeki değişimlerin ortaya çıkarılması, kas hasarı ve kas hastalıklarına yeni tedavi yöntemleri geliştirilebilmesi için katkı sağlayabilir.

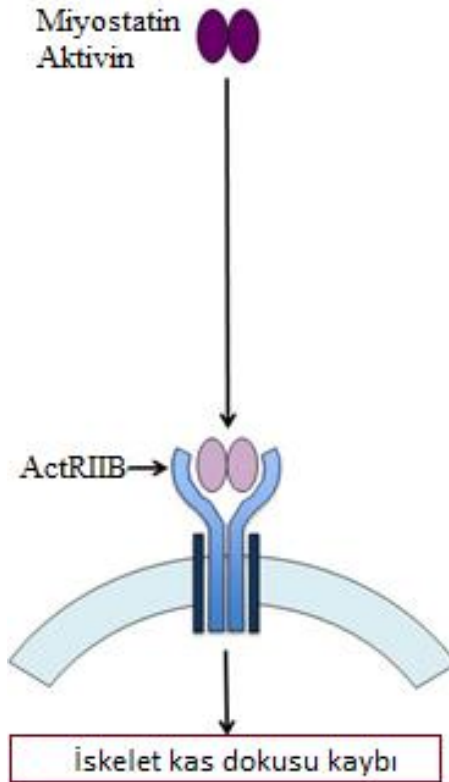
## **MİYOKİNLER**

### **MSTN**

MSTN, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF $\beta$ ) süper ailesinin üyesi olan bir miyokindir (75,76). MSTN veya diğer adıyla büyüme / farklılaşma faktörü 8 (GDF-8), 1997 yılında ilk defa tanımlanmıştır ve çeşitli hayvan türleriyle beraber insanlarda, iskelet

kası kütlesinin negatif bir düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır (77). Gelişmekte olan ve olgunlaşmış miyositlerden eksprese edilmekte (15,78) ve MSTN geni tarafından kodlanmaktadır (38).

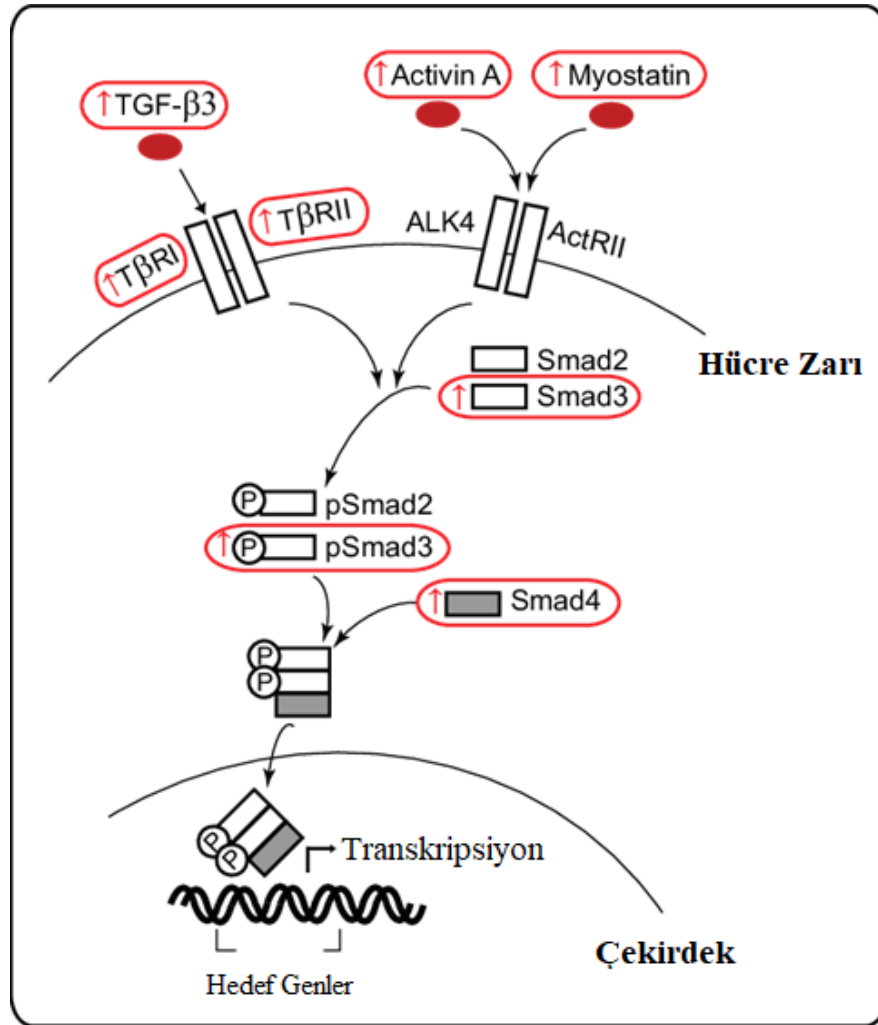
MSTN, iskelet kasında yüksek oranda, kardiyak kas ile yağ dokularında ise daha az oranda eksprese edilir (16,69,77) ve dolaşıma serbestlenir, daha sonra kas kaybına neden olan hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanır. Aktivin IIB reseptör (ActRIIB) ve aktivin IIA reseptör (ActRIIA), MSTN'nin bağlandığı ve hücre içinde protein degradasyonunu artırma, protein sentezi ile miyogenezini azaltma etkilerini gösterdiği reseptörleridir (79-81). MSTN ve etkilerini ortaya çıkarmak üzere bağlandığı reseptörü ActRIIB Şekil 1'de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** MSTN ve ActRIIB reseptörü.

(82) numaralı referanstan modifiye edilerek kullanılmıştır.

MSTN, Smad2 ve Smad3 olarak adlandırılan sinyal iletilci proteinleri fosforile eder ve Smad4 ile bir kompleks oluşturmalarını sağlar. Böylece aktive olan bu kompleks, iskelet kası öncü hücrelerinde proliferasyon ve farklılaşma ile ilişkili genlerin yanı sıra, olgun miyofibrillerde protein yıkım yollarının (otofaji) transkripsiyonunu düzenler (83,84, Şekil 2) Ek olarak, MSTN aracılı Smad sinyal aktivasyonu, kas dokularında protein sentezini de inhibe eder (84). Böylece MSTN kas büyümesini negatif olarak düzenleyerek, kas hücresinde miyogenezi inhibe eder (77).



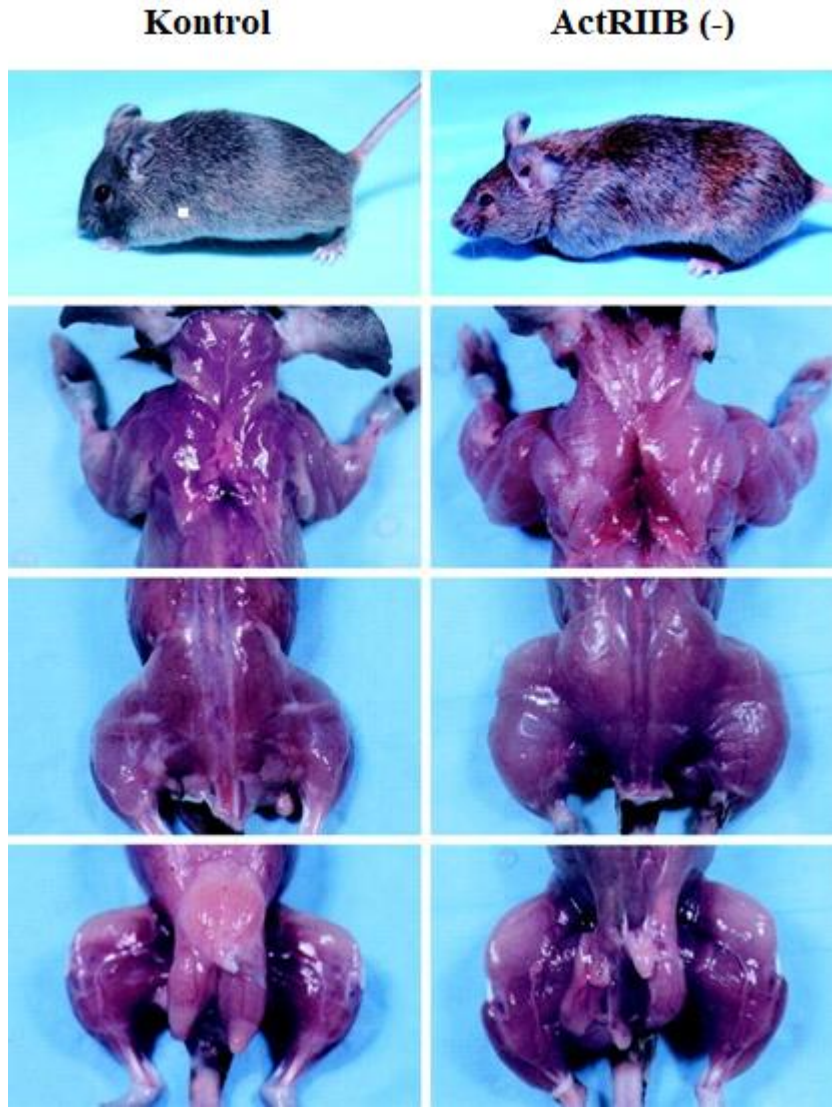
**Şekil 2.** MSTN ve Smad sinyal aktivasyonu.

(85) numaralı referanstan modifiye edilerek kullanılmıştır.

MSTN, kastaki uydu hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını otokrin ve parakrin bir şekilde inhibe eder (86-88). MSTN; kas dokusu üzerindeki lokal etkilerine ek olarak yağ dokusu metabolizmasını da regüle eder (89,90). Bununla beraber metabolik olarak aktif yağsız vücut kütlelerini büyük ölçüde düzenlediğinden tüm vücut metabolizması üzerinde etkileri bulunmaktadır (16). MSTN; siklin bağımlı kinaz 2 (CDK-2) gibi proteinlerin aktivitesini azaltarak, kas dokusunun çevresindeki yağ dokusunda adipogenezini artırabilmektedir. Bu bilgi, MSTN'nin hem iskelet kası hem de komşu yağ dokusu depolarını düzenleyebileceğini göstermesi açısından önemlidir (91). Yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerde, ActRIIB reseptörü bloke edilerek MSTN'nin inhibisyonu sağlanmış, böylece yağ dokusu ile karaciğerdeki lipolizinin artmasıyla obezite ve insülin direnci iyileştirilmiştir (80). Fare ve insan miyositlerinin irisini ile kültüre edildiği in vitro çalışmada, miyositlerde MSTN gen ekspresyonunun baskılandığı gösterilmiştir. Bu çalışma, kas büyümesinin düzenlenmesinde ve adipositlerden yağ yakımında etkili irisini miyokininin, MSTN düzeylerini de regüle ederek vücut üzerindeki etkilerini artırabileceğini göstermesi açısından önemlidir (1,92).

Farelere MSTN infüzyonu uygulandıktan sonra vücut ağırlıklarında % 33'lük bir düşüş ve kas kütlelerinde % 35-50'lik bir azalma meydana gelmiştir. Aksine MSTN geninin silinmesi veya fonksiyon kaybı ile, farelerin veya insanların kas kütlelerinde belirgin bir artış izlenmiştir (75). MSTN'nin global olarak silinmesi sonucu meydana gelen, etkileyici kas hipertrofisi gösteren fenotip "Mighty Mouse" ("Güçlü Fare") terimi ile anlatılır. Güçlü fare fenotipi Şekil 3'te gösterilmiştir. Hem hayvanlar hem de delesyonlu veya düşük MSTN seviyesi ölçülen insanların, kas kütlesi ve insülin duyarlılığı artarken yağ dokuları azalmaktadır. Bununla beraber şaşırtıcı bir şekilde kas fonksiyonunda veya gücünde bir iyileşme izlenmemiştir (93). Özellikle iskelet kasında MSTN uyarımının inhibisyonunun, transgenik farelerde yağ kütlelerini azalttığı ve iskelet kası kütlesini artırdığı gösterilmiştir (90).

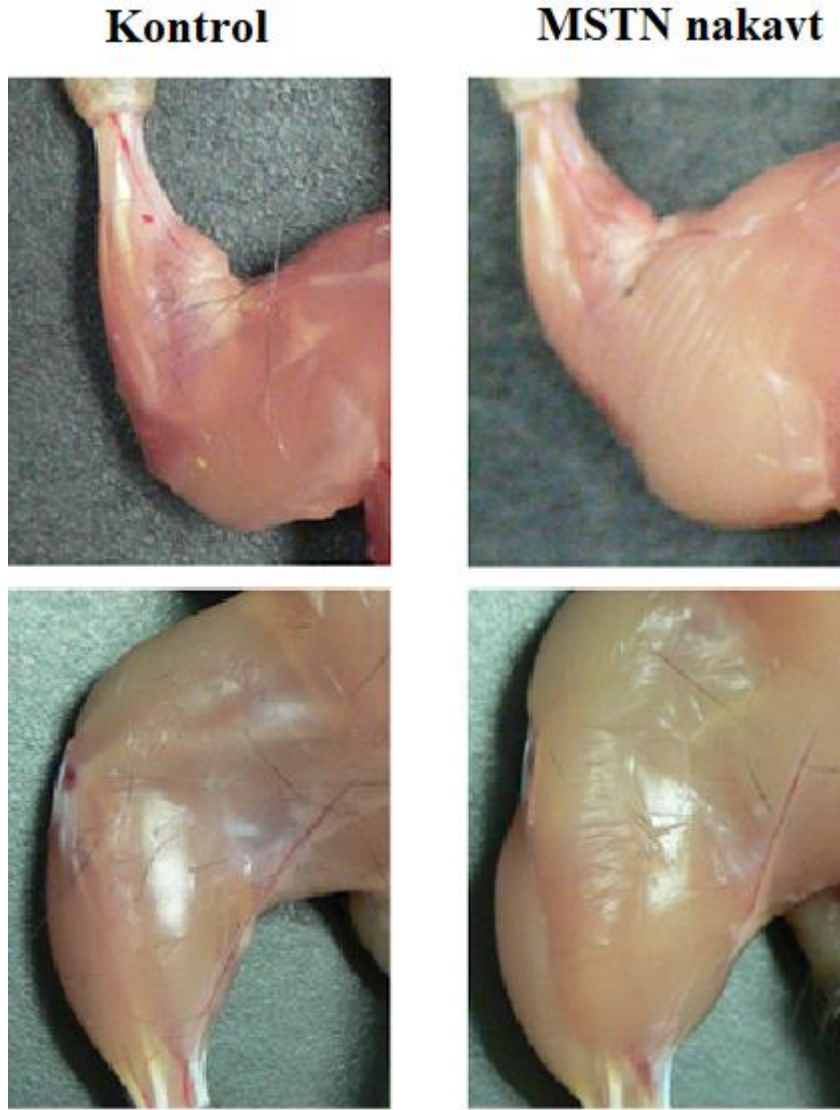




**Şekil 3.** Kontrol ve ACTRIIB (-) farelerin fenotipik görünümü.

(94) numaralı referanstan modifiye edilerek kullanılmıştır.

MSTN-nakavt farelerde, kas kütlesi normal farelere göre yaklaşık iki kat artmaktadır (77, Şekil 4) İnsanlarda, MSTN geninin her iki kopyasında mutasyonları olan bireyler, normal bireylerde gözlenene kıyasla önemli ölçüde artmış kas kütlesi ve kas gücü göstermektedirler (86). Yapılan çalışmalar, MSTN ve onun analogu olan aktivin A'nın artışının, kas atrofisi insidansını azalttığını göstermektedir (95).



**Şekil 4.** Kontrol ve MSTN nakavt farelerin fenotipik görünümü.

(96) numaralı referanstan modifiye edilerek kullanılmıştır.

Akut veya kronik, aerobik ve direnç egzersizlerinin insan kas hücrelerindeki MSTN ekspresyonunu (97) ve dolaşımdaki MSTN düzeylerini düşürdüğü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (98,99). Sağlıklı genç erkeklerin plazmasındaki MSTN düzeylerinin, egzersiz sonrası 24. saatte, egzersiz öncesine göre önemli ölçüde azaldığı ve ayrıca plazma IL-6 seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği raporlanmıştır (100). Omurilik yaralanması olan ve bu nedenle uzun süreler sedanter yaşayan hastalarda, aerobik egzersiz sonrası serum

MSTN seviyelerinin artığı gösterilmiştir (101). Bununla beraber, yapılan başka bir çalışmada akut HIIT egzersizinin hemen ardından yüksek ölçülen MSTN seviyeleri, protein yıkımı ve kas atrofisi ile ilişkilendirilmiştir (102).

Farklı egzersiz protokolleri ile yapılan birçok çalışmada, MSTN düzeylerinde egzersize bağlı değişiklikler araştırılmıştır (103-105). Yapılan çalışmalar egzersize cevaben MSTN düzeylerinin; yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ)'ne bağlı olarak farklı düzeylerde azaldığını ortaya koymuştur (106).

Kas dokusuna ek olarak kemiğin de negatif bir regülatörü olan MSTN'nin, osteoklastların farklılaşmasını uyararak kemiğin yeniden modellenmesini doğrudan düzenlediği gösterilmiştir (38). MSTN-nakavt farelerde kemik mineral yoğunluğunda anlamlı bir artış, bu miyokinin yalnızca kas dokusu değil aynı zamanda kemik ile de biyokimyasal bir iletişimi olduğunu desteklemektedir (93).

Son yirmi yılda, MSTN'yi inhibe etmek için follistatin (MSTN antagonisti) gibi, ActRIIB reseptörünü hedefleyen seçici blokörler geliştirilmiştir. Bu blokörlerin kas distrofisi olan hastaların tedavisi için terapötik olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür (107). Ancak günümüzde bu ajanların, kas kuvvetini iyileştirmede klinik olarak bir etkinliği gösterilememiştir (108,110). Bu sonuçlar, tek başına MSTN'nin hedeflenmesinin insanlarda kas atrofisini tedavi etmek için yeterli olmadığını düşündürmektedir (80,110).

Çözünebilir ActRIIB reseptörü inhibitörlerinin, kas distrofisi (111), osteogenezis imperfekta, kanser ve kemoterapiye bağlı kaşekside (112) hem kas hem de kemik kaybını önlediği gösterilmiştir (113). Ne yazık ki bu inhibitörlerin, mevcut haliyle insanlarda kullanımı sınırlayan önemli yan etkiler gözlemlenmiştir (114).

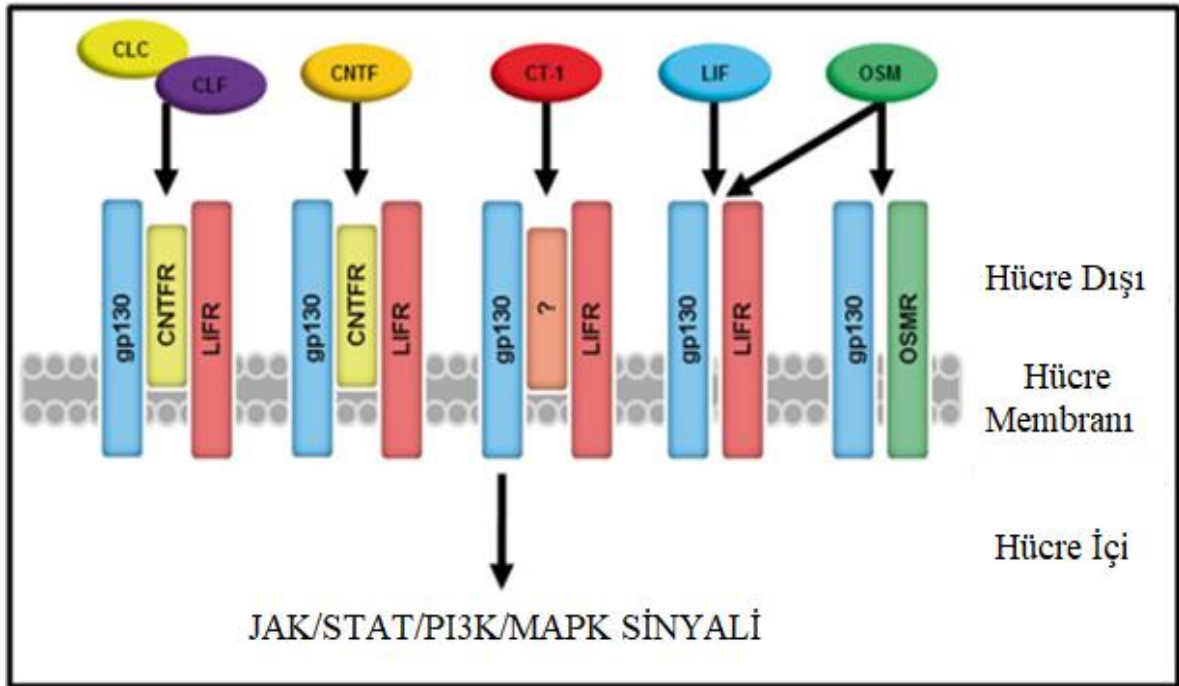
Sedanter yaşam, yaşlı popülasyonun artışı, genetik mutasyonlar, kaşektik hastalıklar ve kazalar gibi çeşitli nedenlerden dolayı dünya çapında ortaya çıkan iskelet kası atrofisi önemli bir tıbbi sorundur (16,80). Bazı patolojik durumlarda fonksiyonel aktivitelerini artırmak veya azaltmak için MSTN'nin etki mekanizmalarını aydınlatmak, iskelet kası sağlığını sürdürmek ve hastalıkları ile mücadele için önemlidir (16).

Çalışma sonuçlarının gösterdiği gibi, egzersizin tipi, yoğunluğu, sıklığı ve süresinin, MSTN seviyeleri ile ilişkisinin ortaya konulması oldukça önemlidir. Ek olarak, çağımızda

oldukça yaygınlaşan sedanter yaşam tarzı ve insanlar için uzayan beklenen yaşam süreleri ile meydana gelen kas atrofilerinde de MSTN aktivitesinin inhibisyonu faydalı bir yaklaşım olabilir.

### LIFR Miyokinleri

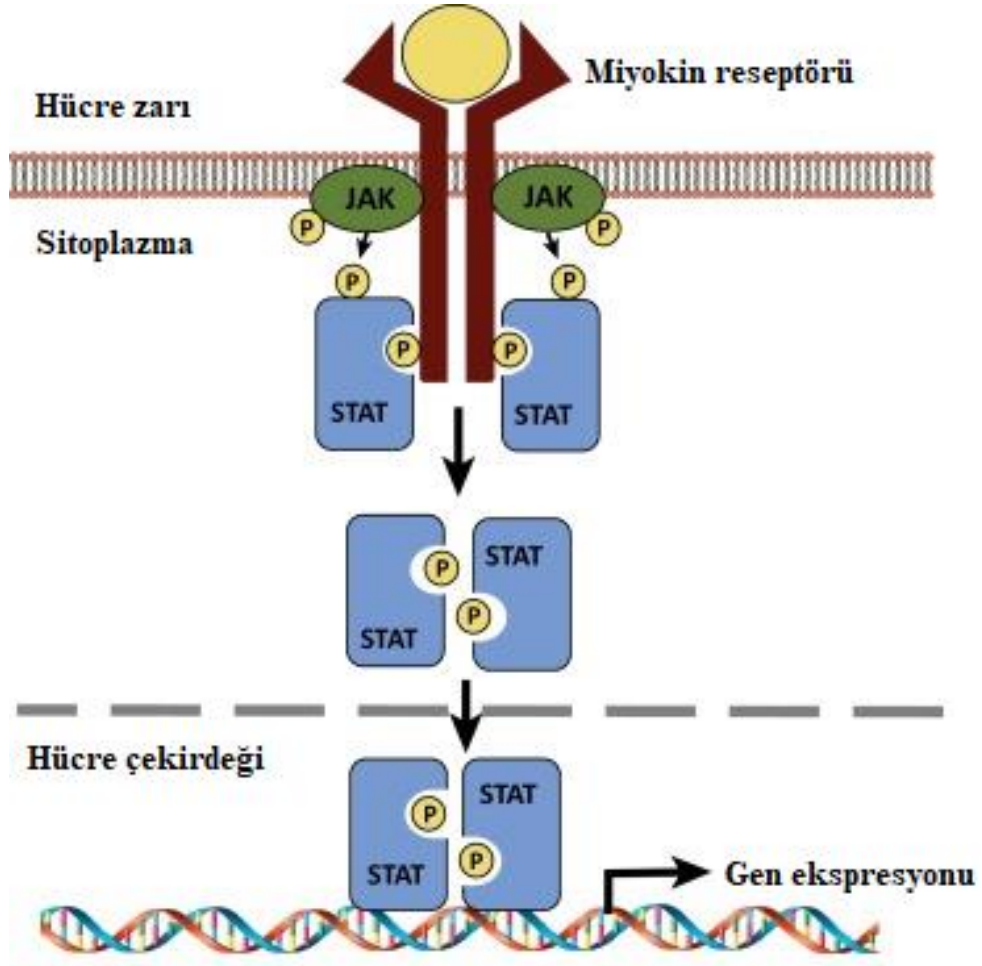
LIF, OSM, CT-1 ve CNTF miyokinleri, IL-6 ailesinin üyeleridir. Bu miyokinlerin tümü LIF reseptörüne ve glikoprotein 130 (gp130)'a ve bazı durumlarda ilave bir reseptör alt ünitesine daha bağlanır (10, Şekil 5) Bu sebeple bu miyokinlerin tümüne LIFR miyokinleri veya gp130 miyokin ailesi de denilmektedir. LIFR miyokinleri, çok çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilir, kas üzerinde bulunan reseptörlerine bağlanarak direkt ve diğer organlar üzerinden indirekt olmak üzere etki gösterebilirler (10).



**Şekil 5.** LIFR miyokinleri ve bağlandıkları reseptörlerinin şematik görünümü.

(10) numaralı referanstan modifiye edilerek kullanılmıştır.

LIFR miyokinleri, ilgili reseptörüne bağlandıktan sonra, reseptörün sitoplazmik tarafı ile ilişkili janus kinaz (JAK) fosforilasyonuna yol açar ve hücre içi sinyal başlatılmış olur. (Şekil 6) Sinyal transdüktörleri ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT'lar) olarak tanımlanan kompleks çekirdeğe taşınır ve burada gen transkripsiyonu başlatılır (115).



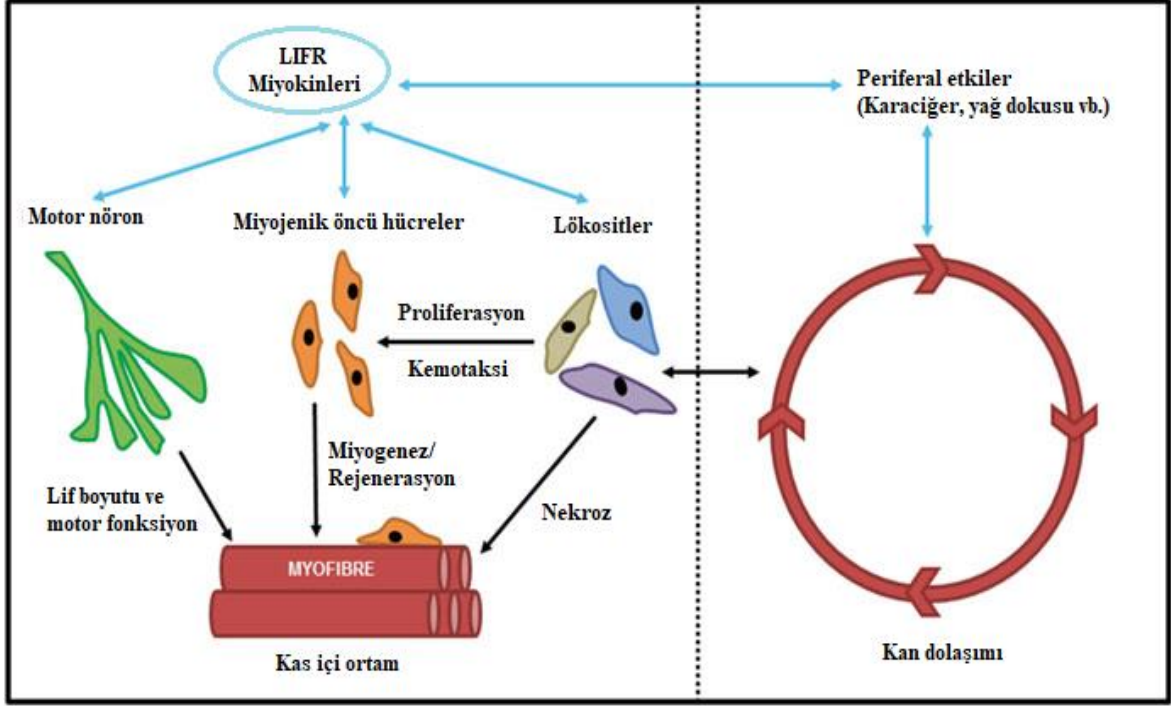
**Şekil 6.** JAK/STAT sinyal yolağı.

(116) numaralı referanstan modifiye edilerek kullanılmıştır.

LIFR miyokinleri, kas dokusu ve periferik dokular tarafından üretilebildiğinden, metabolizma üzerindeki etkileri oldukça geniş olabilir, örneğin karaciğer ve yağ dokusu gibi önemli metabolik dokuların homeostazını düzenler. Glukoz ve yağ asitleri gibi enerji kaynaklarının mobilizasyonunu sağlayarak ve endokrin faktörleri regüle ederek iskelet kası metabolizmasını etkileyebilirler (117).

Makrofajlar da LIF üretebilir ve böylece miyojenik öncü hücreler için bir kemotaktik faktör olarak işlev görürler (118). Makrofajlar veya nötrofiller gibi inflamatuvar hücreleri içerebilen mononükleer hücrelerin bulunduğu kas dokusunda LIF aktivitesi izlenmiştir (119). Sinir hasarı LIF ekspresyonunu artırır ve kaslardaki nöronlar veya glial Schwann hücreleri, kas homeostazını düzenleyebilen bir LIF kaynağı olarak görev yapar (120).

LIFR miyokinleri hücre büyümesini ve canlılığını artırırken, farklılaşmayı da engeller ve böylece miyogenez sırasında mevcut kas öncü havuzunun kontrolünde önemli roller oynarlar (10). Bunlara ek olarak LIFR miyokinleri; egzersize kas cevabı, metabolizma, kasın sinirsel inervasyonu ve inflamatuvar hücrelerin yaralı kas bölgelerine alınmasında da görevlidirler (121, Şekil 7) Büyüme ve gelişme sırasında miyogeneze ihtiyaç duyulduğu gibi yetişkinlerde hasarlı kasları yenilemek ve yaralanmaya yanıt olarak da miyogenez gerçekleştirilir. LIFR miyokinleri arasından CT-1 (20), OSM (122) ve CNTF'nin (123,124) miyogenez sırasında etkin rolleri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (10).



**Şekil 7.** LIFR miyokinlerinin genel etkileri.

(10) numaralı referanstan modifiye edilerek kullanılmıştır.

LIF, CT-1, CNTF ve OSM gibi LIFR miyokinlerinin tek başına eksikliği, farelerde sadece minimal kusurlara neden olurken (125,126), LIFR'lerinin total kaybı büyük motor nöron kaybı ile perinatal ölüme neden olur (127). Bu doğrultuda, LIFR miyokinlerinin bir bütün olarak gelişimde önemli rolleri olduğu söylenebilir (128). LIF eksikliği olan farelerde postsinaptik motor son plak alanı daralmış olarak ölçülmüştür. Yetişkinlerde LIF eksikliği sonucu motor fonksiyon azalırken, yaşla birlikte bu kaybın daha da ciddi düzeylerde olduğu izlenmiştir. Bu verilerle, hem presinaptik hem de postsinaptik uçlarda motor nöronların fonksiyonlarının korunabilmesi için LIF'in oldukça önemli bir görevi olduğu düşünülmektedir (125).

LIFR miyokinlerinin, kas yaralanması sonrası meydana gelen inflamasyondaki rolleri nedeniyle, kas rejenerasyonunda etkili oldukları ve kronik inflamasyonla seyreden kas hastalıklarının tedavisinde yararlı olabilecekleri düşünülmektedir (10). Bu miyokinlerin

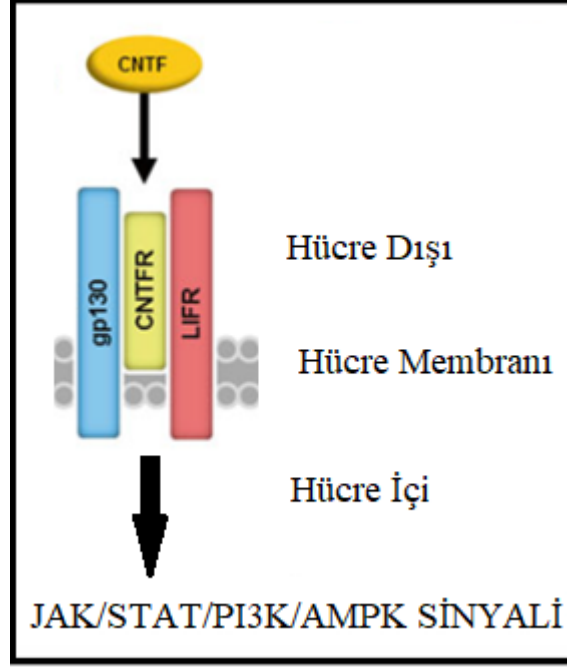
gerek yakın tarihlerde keşfedilmeleri, gerekse egzersiz ile ilişkilerinin ortaya konulması için yeterli çalışma olmaması sebebiyle bildiklerimiz oldukça sınırlı kalmaktadır. Bu tezde, LIFR miyokin ailesi üyelerinden, OSM, CT-1 ve CNTF miyokinleri araştırılmıştır.

## ***CNTF***

CNTF, sinir sistemindeki çok çeşitli hücre tiplerinin, *in vitro* / *in vivo* koşullarda farklılaşmasını ve hayatta kalmasını destekleyen bir proteindir (129-131). CNTF'nin aksotomize (aksonun kesildiği) motor nöronların dejenerasyonunu önlemede etkili olduğu ve nöromusküler zayıflığa sahip fare suşlarında iyileşme sağladığı raporlanmıştır (132).

CNTF, yetişkin periferik sinirlerde Schwann hücreleri tarafından bol miktarda sentezlenir (133). Son zamanlarda CNTF'nin sinir dokudan salınan bir miyotrofik faktör olarak hareket etme olasılığı da tespit edilmiştir (21,134,135). CNTF, LIFR bileşeniyle ilişkili gp130 adı verilen sinyal transdüksiyon proteininden oluşan bir reseptör kullanır (136). CNTF'nin, LIFR ve gp130'a ek olarak, CNTFR olarak adlandırılan üçüncü bir reseptöre de bağlandığı bulunmuştur (21,136, Şekil 8)

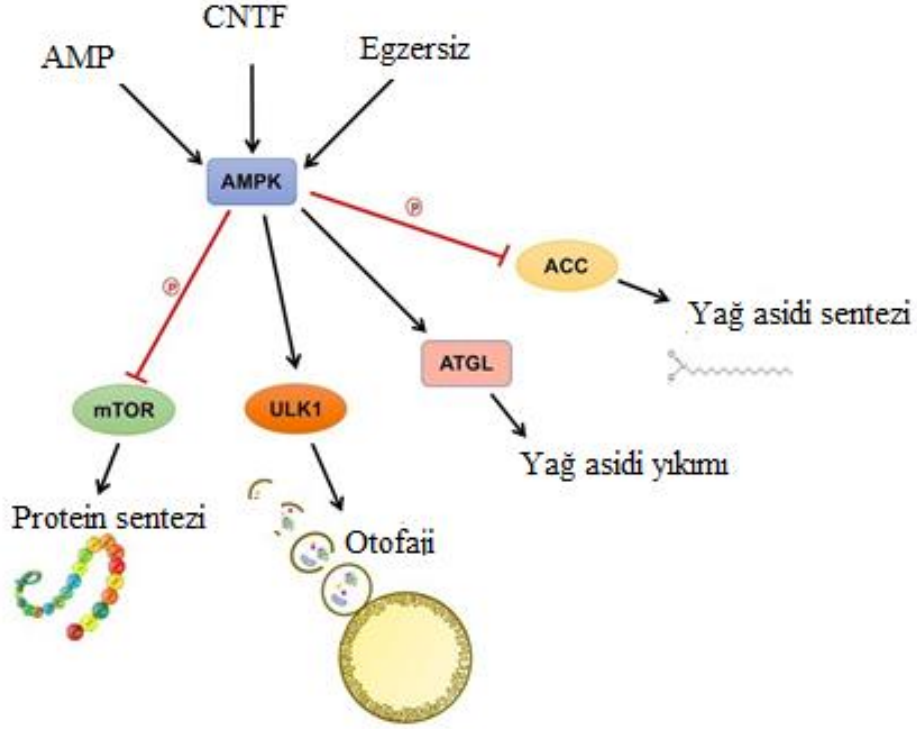




**Şekil 8.** CNTF miyokini ve reseptörleri.

(10) numaralı referanstan modifiye edilerek kullanılmıştır.

Sistemik CNTF uygulaması sonucu dolaşımdaki glukoz seviyeleri düştüğünden, CNTF'nin kas glukoz alımını artırıcı etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu etkiyi fosfatidilinositol-3 fosfat kinaz (PI3K) sinyal yolunu kullanarak gerçekleştirdiği savunulmaktadır (137). Bu sinyal yolağı dışında CNTF; gp130, CNTFR ve IL-6 reseptörleri aracılığıyla AMP kinaz (AMPK) sinyal yolağını da kullanarak fonksiyonlarını yerine getirmektedir (138, Şekil 9) Bu sinyal yolaklarının aktivasyonu sonucu CNTF, iskelet kasında yağ asidi oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını artırırken, adipoz dokuda yağ asidi sentezini azaltmaktadır (139). 500 denek üzerinde yapılan bir kesitsel çalışmada, CNTF'nin reseptörüne afinitesinin artırılmasıyla, yağsız vücut kütlelerinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (140). Ek olarak, CNTF'nin kas hücrelerinde, AMPK aktivasyonunu uyularak distrofik farelerde kas fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (12).



**Şekil 9.** AMP ile aktive olan protein kinaz yolağı.

(141) numaralı referanstan modifiye edilerek kullanılmıştır.

CNTFR, embriyonun gelişmekte olan sinir sisteminde ve yetişkin beyinde yaygın olarak bulunur (142). Sinir sistemine ek olarak iskelet kaslarında da CNTFR, gp130 ve LIFR bolca eksprese edilir (143). Denervasyondan sonra, CNTFR ekspresyonu memeli kas hücrelerinde hızla artar. Ayrıca, eksojen CNTF uygulaması, denervasyon kaynaklı kas atrofisini iyileştirir ve kas güçsüzlüğüne bağlı seğirmeleri azaltır (11,134). CNTF'nin motor nöronların dejenerasyonunu da önlediği saptanmıştır (129,131). Kas hasarının revaskülarizasyonu ve denervasyon modelinde, CNTF'nin lokal uygulaması, kastaki miyofibrillerin yenilenmesini uyarmıştır (144).

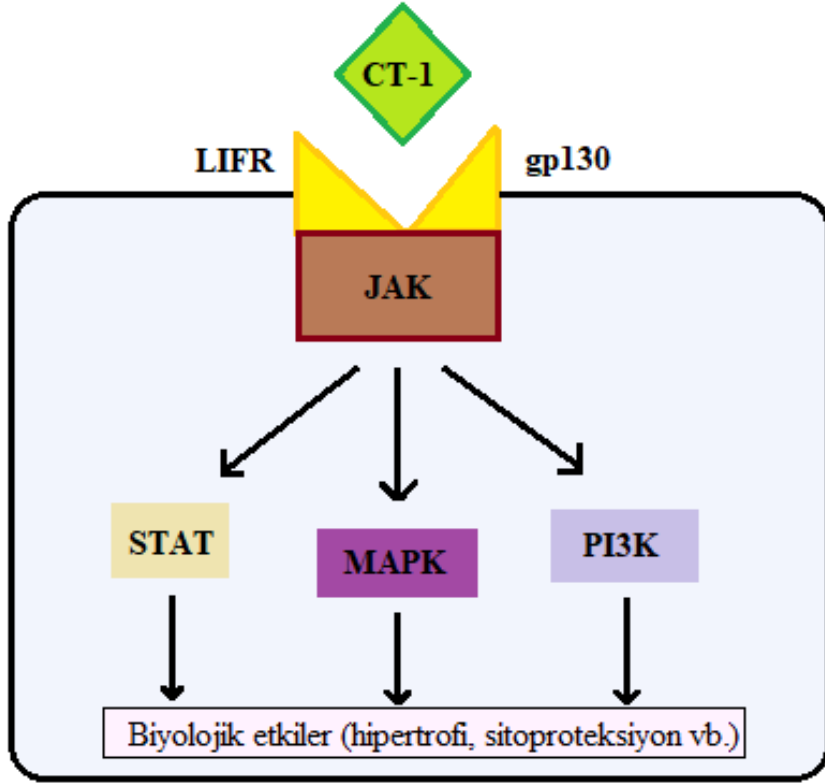
Kandaki CNTF seviyesi kas gücü ile orantılıdır ve yaşla birlikte miktarının azaldığı dikkat çekmektedir. Yaşlı farelere ekzojen olarak CNTF verildiğinde, kas gücünün yetişkin farelerin düzeyine geri döndüğü gösterilmiştir. Yaşlı hayvanların kaslarında CNTFR aşırı ekspresyonu izlenmektedir, bu kandaki az miktarda olan CNTF'yi değerlendirmek için bir

mekanizma olabilir (11). Mevcut veriler, CNTF miyokininin dolaylı veya doğrudan kas metabolizmasını etkileyebileceğini ve kas aktivitesini, sitokin üretimini, inflamasyonu ve metabolizmayı düzenleyebileceğini göstermektedir (10).

### ***CT-1***

CT-1, kardiyak fibroblastlar için kemoatraktandır, ayrıca kalp için koruyucu olup kardiyomiyositlerin gelişiminde rol almaktadır (13). İskelet kası dolaşımdaki CT-1'in en önemli kaynağıdır. CT-1, otokrin, parakrin ve / veya endokrin etkilere sahip bir miyokindir (14).

CT-1, gp130 reseptörünü kullanır ve miyokardiyal yeniden düzenlenmede rol oynar (145-147). Gp130 reseptörünün en azından üç ayrı yoldan aktive olabileceği bildirilmektedir. Birincisi JAK/STAT yolunun aktivasyonu; ikincisi mitojenle aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) yolu; ve son olarak fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K) / Akt yolağıdır (148, Şekil 10). Gp130'a bağlı bu sinyal yollarının ortak görevi, ventriküler miyokardın kas tabakasının genişletilmesidir. CT-1, kardiyogenez sırasında miyokarda yüksek seviyelerde eksprese edilir ve kardiyak gelişim sırasında gp130 reseptörünü aktive ederek etkilerini gösterir (149). CT-1'in miyokardiyal hasarı sınırlandırabildiğini gösteren çalışmalarda, antiapoptotik MAPK yolunun, kardiyoprotektif bir sinyal yolu olarak önemi vurgulanmıştır (150).



**Şekil 10.** CT-1 ve reseptörüne bağlandığında aktive olan yollar.

(147) numaralı referanstan modifiye edilerek kullanılmıştır.

CT-1'in birçok etkisi kalp üzerinde tanımlanmış olmasına rağmen, karaciğer, böbrek veya sinir sistemi gibi diğer organlarda önemli koruyucu etkilerini gösteren araştırmalar da vardır. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma CT-1'in vücut ağırlığının ve metabolizmanın düzenlenmesinde de rol oynayabileceğini göstermiştir (148). Gıda alımının düzenlenmesi ile ilgili olarak, CT-1'in hipotalamik anoreksijenik yolları aktive ettiğini ortaya koyulmuştur (151).

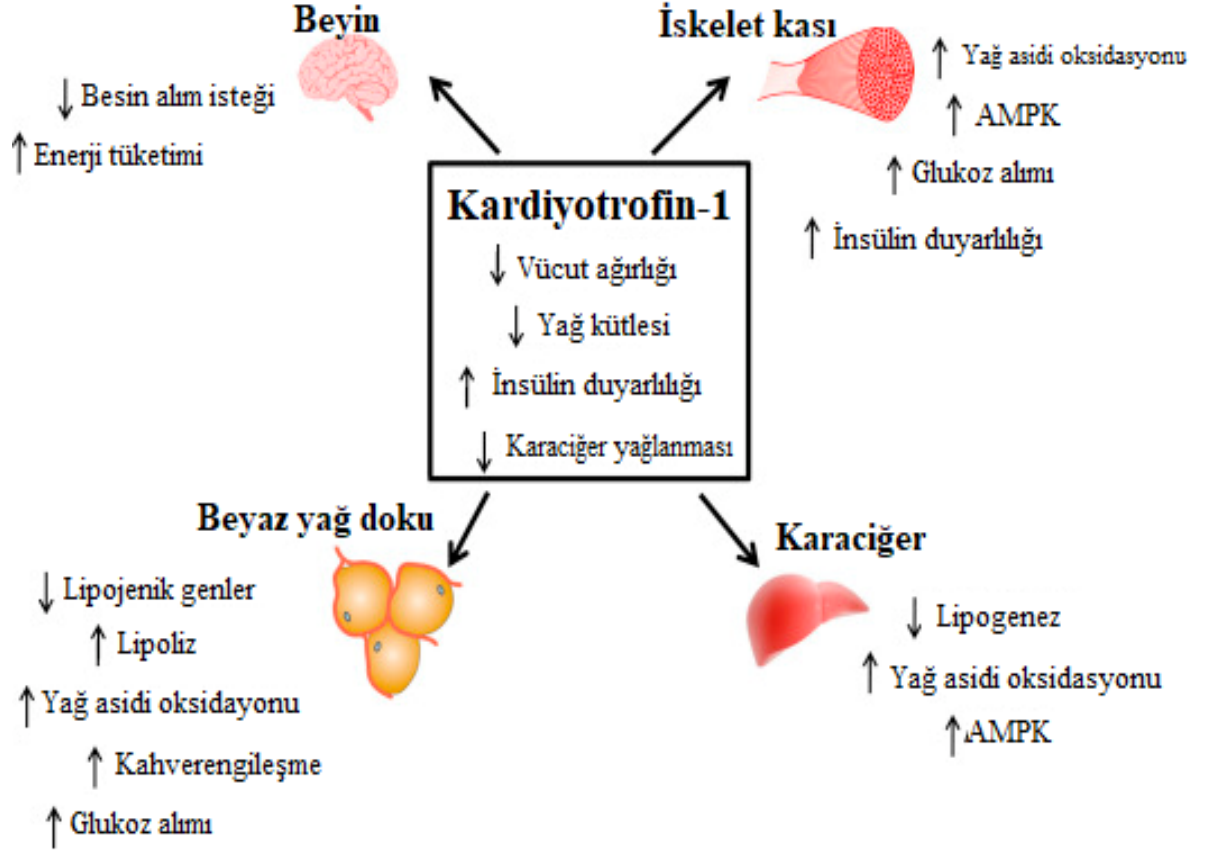
CT-1'in sinir sistemi hasarlarına, işlev bozukluklarına karşı korunmasında ve nöral doku gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Embriyonik gelişim sırasında motor nöronların hayatta kalması için CT-1 düzeylerinin fizyolojik aralıkta olması gerektiği

gösterilmiştir (152). CT-1'in, serbest radikal kaynaklı oksidatif strese maruz kalan nöronların ölümünü azaltıcı nöroprotektif aktivitesi de bulunmaktadır (153).

Keşfedilmesinden kısa bir süre sonra, CT-1'in sıçan hepatositlerinde sitoprotektif ve antiapoptotik yolları aktive ederek koruyucu bir faktör olarak görev yaptığı gösterilmiştir. Karaciğerde CT-1 mRNA'sı hem hepatositler hem de parankimal olmayan hücreler tarafından eksprese edilir (154). CT-1; AMPK yolağının aktivasyonu ile hepatik lipogenezin baskılanması ve yağ asidi oksidasyonunun uyarılmasına aracılık etmektedir (155).

CT-1, yağ asidi oksidasyonunu artırırken, yağın depolanmasını azaltır. Buna paralel olarak, obez farelere kronik CT-1 uygulamasının ardından, karaciğerlerinde de novo lipogenezin inhibe edildiği ve iskelet kaslarında yağ asidi oksidasyonunun uyarıldığı raporlanmıştır. CT-1'in bu etkileri AMPK yolağının aktivasyonu ile meydana gelmektedir (155).

Beyaz yağ dokusu (WAT) da CT-1 hedef dokularından bir tanesidir. CT-1, in vitro ve in vivo olarak adipositlerde sinyal iletiminin güçlü bir düzenleyicisidir (156). CT-1; WAT'ın kahverengileşmesi (kahverengi yağ dokusu, BAT), yağ asidi oksidasyonu ve hücre içine glukoz alınmasının kolaylaştırılmasında görev almaktadır (148, Şekil 11).



**Şekil 11.** CT-1'in çeşitli doku ve organlara etkileri.

(148) numaralı referanstan modifiye edilerek kullanılmıştır.

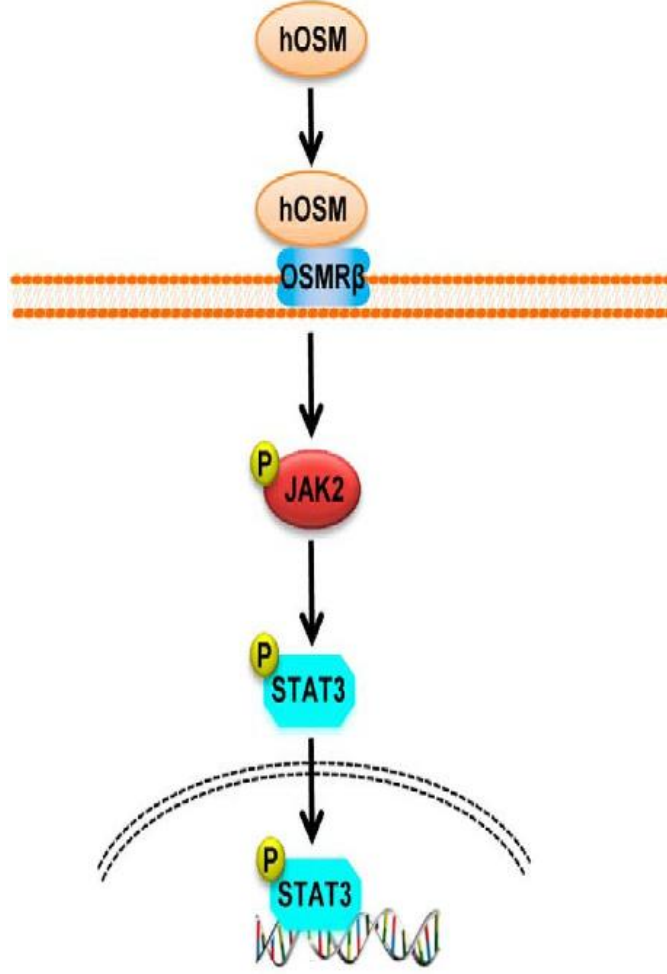
Kalpdeki koruyucu ve hipertrofik etkileri bilinen IL-6 ve serum CT-1 seviyeleri egzersiz ile artış göstermektedir (13,14). CT-1'in, kardiyak miyositlerin in vitro hipertrofini indüklediği ve LIF ile aynı reseptör için rekabet ettiği bulunmuştur (145). Bununla birlikte CT-1'in, kardiyovasküler hastalıklara özgü birçok patolojik değişikliğe etki ettiği de gösterilmiştir. CT-1 yüksekliği ile hipertansiyon, aort darlığı ve sol ventrikül hipertrofisi gibi hastalıkların ilişkili olabileceği unutulmamalıdır (147).

Doksozubisin-kardiyak hipertrofi modelinde, gp130'un aşırı ekspresyonu kardiyak hasara neden olabilir. Egzersiz, bu sinyalleri düzenleyerek kardiyak apoptozu azaltmaya yardımcı olur. Hem treadmill hem de yüzme egzersizlerinin kardiyak hipertrofiyi önleyici etkileri olduğu düşünülmektedir, ancak treadmill biraz daha iyi sonuçlar sağlayabilir (13).

## ***OSM***

OSM, LIFR miyokin ailesinin bir üyesidir; inflamasyon, hücre proliferasyonu ve hematopoez ile ilişkili rolleri bulunmaktadır (157,158). OSM, kas dokusuna ek olarak aktive edilmiş monositler ve T lenfositler tarafından da salgılanmaktadır (159).

OSM, LIFR ve gp130 reseptörlerine bağlanır, bunların dışında kendine özgü OSM reseptörünü (OSMR) kullandığı da gösterilmiştir (160, Şekil 12) Bazı raporlar OSMR'nin fare OSM'sine özgü olabileceğini ve insanda OSM'nin, LIFR'ye bağlandığı gibi OSMR'ye bağlanamayabileceğini öne sürmüştür (161). Ancak bu teori kesin olarak ispatlanmamıştır ve her iki reseptörün her iki türde de kullanılabilir olması muhtemeldir (162). Reseptörüne bağlandıktan sonra sinyal iletimi LIF ve CNTF'ye benzer şekilde JAK/STAT yoluyla ve MAPK'nın aktivasyonu ile gerçekleştirilmektedir (159).



**Şekil 12.** OSM ve reseptörüne (OSMR) bağlandıktan sonra aktive olan JAK/STAT yolağı. (163) numaralı referanstan modifiye edilerek kullanılmıştır.

İn vitro çalışmalarda miyotübüllere elektriksel olarak uyarı verildiğinde OSM salgılandığı, fare çalışmasında ise yapılan egzersizden sonra farenin kaslarında OSM ekspresyonunun upregüle olduğu ve OSM'nin dolaşımında artmış olarak ölçüldüğü raporlanmıştır (10,164).

OSM'nin, egzersizin periferik dokular üzerindeki etkilerine aracılık edebileceği de öngörülmektedir. Örneğin OSM'nin, meme kanseri hücrelerinin büyümesini engelleyebilecek bir bileşeni olduğu ve egzersiz ile artan seviyelerinin kansere karşı



koruyucu olabileceği bir fare çalışmasında tartışılmıştır (164). OSM'nin vücutta bir antiinflamatuvar sitokin olarak hareket edebileceği de ileri sürülmektedir (165).

Yapılan çalışmalar doğrultusunda, LIFR etkileşimi ile fonksiyon gören OSM'nin kasta rejenerasyon süreçlerine katılıyor olma ihtimali yüksektir. Dahası egzersiz ile OSM miyokininin ilişkisini gösteren çok az sayıda makale bulunmakta ve yorum yapabilmek için yeterli olmamaktadır. Akut ve kronik egzersizin; OSM, CT-1 ve CNTF gibi LIFR ilişkili miyokinlere etkisinin aydınlatılması, bu miyokinlerin kas hasarı ve rejenerasyonu ile ilişkisinin aydınlatılmasını da sağlayacaktır.

### **CXCL-1**

CXCL-1 veya diğer ismiyle keratinosit türevi kemokin (KC), reseptörü CXCR2'yi kullanarak etkilerini ortaya çıkaran küçük bir miyokindir (6). CXCL-1 çok yeni bir miyokin olup, hakkında bilinenler sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada egzersizle birlikte, fare iskelet kası CXCL-1 mRNA ekspresyonunda ve CXCL-1'in serum konsantrasyonunda küçük bir artış bildirildiğinden potansiyel olarak CXCL-1'in bir miyokin gibi davrandığı düşünülmüştür (7).

CXCL-1, glutamat-lösin-arjinin içeren CXC kemokin ailesine ait olup esas olarak nötrofil infiltrasyonu için kemoatraktan aktiviteye sahiptir (166) ve tümör büyümesinde rol oynar (167). İnsanlarda CXCL-1, IL-8'in fonksiyonel homoloğu olarak tanımlanır (168). Ancak IL-8 kaslarda parakrin etkili iken, CXCL-1 dolaşıma serbestlenmektedir. Her ikisinin de egzersize yanıt olarak kasta lokal anjiyogenezi artırdığı düşünülmektedir (169,170). CXCL-1'in anjiyogeneze ek olarak; inflamasyon, proliferasyon, nöroproteksiyon, sitokin sekresyonu ve yara iyileşmesi süreçlerinde de rol oynadığı gösterilmiştir (6,171,172).

CXCL-1'in fizyolojik bir aralıkta ekspresyonunun, iskelet kas dokusunda CXCL-1 ile indüklenen yağ asidi oksidasyonu ve oksidatif kapasitenin iyileştirilmesini sağladığı, böylece obeziteyi azalttığı ileri sürülmüştür (7).

IL-6, in vitro timik epitel hücrelerinde CXCL-1 üretimini uyarır ve bu uyarı JAK aktivasyonuna bağlıdır. IL-6 ile muamele üzerine, CXCL-1'in rat homologu olan sitokin-indüklü nötrofil kemoatraktan 1 (CINC-1) üretiminin arttığı gösterilmiştir (6). CXCL-1'in vücutta esas salınım yeri karaciğer olup, egzersize yanıt olarak salınımının artırıldığı düşünülmektedir. İskelet kasında IL-6'nın aşırı ekspresyonu sonucu, karaciğerde IL-6 üretimi değişmeden karaciğer CXCL-1 mRNA ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir. Bu nedenle egzersize bağlı karaciğer CXCL-1 ekspresyonunun düzenleyicisinin, kas kaynaklı IL-6 olduğu düşünülmektedir (64). Uzun süreli açlığın, serum CXCL-1 miktarı ve karaciğer ile kasta CXCL-1 ekspresyonunun belirgin şekilde artmasını sağladığı gösterilmiştir. Örneğin; farelerde yapılan akut yüzme egzersizinden sonra, serumda CXCL-1 proteininin (2.4 kat), CXCL-1 mRNA'sının ise kasta (6.5 kat) ve karaciğerde (41 kat) arttığı gösterilmiştir (6). Bu çalışma literatürde akut egzersize yanıt olarak CXCL-1 düzeylerini inceleyen tek makale olup, uzun süreli egzersize cevaben CXCL-1 seviyelerindeki zamana bağlı olası değişimlerle ilgili herhangi bir veriye rastlanmamıştır.

## **HİPOTEZ**

Akut ve uzun süreli (6 hafta) yüzme, egzersizi takiben 3, 24 ve 48. saatlerde alınan plazma CT-1, CXCL-1, OSM, CNTF ve MSTN seviyelerini etkiler.

## **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Plazma CT-1, CXCL-1, OSM, CNTF ve MSTN konsantrasyonlarının tayini için gerçekleştirilen ELISA ölçümleri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapılmıştır. Hayvanların bakımı, egzersiz programlarının uygulanması ve örnek alma aşamaları için Pamukkale Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma birimi (DEHAB) kullanılmıştır. Çalışma öncesinde Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından PAUHADYEK-2019/24 no'lu çalışma olarak (16.07.2019 tarih ve 05 sayılı karar) onay alınmıştır. Araştırmanın tüm aşamaları Pamukkale Üniversitesi Hayvanları Deneyleri Etik Kurulu yönetmeliğine uygun olarak yapılmıştır.

### **DENEY HAYVANLARININ SEÇİMİ VE GRUPLANDIRILMASI**

Denek olarak 12 haftalık erişkin, BALB/c cinsi erkek fareler kullanılmıştır. Hayvanlar çalışma süresince standart şartlar altında havalandırılmalı, sabit ısıli odalarda, %50 ± 5 nem ortamında, 12 saatlik aydınlık–karanlık siklusu bulunan laboratuvar koşullarında barındırılarak, özel hazırlanmış kafeslerde tutulmuş; veteriner hekim kontrolü altında bakılmıştır. Proje kapsamında değerlendirilen parametrelerin bir kısmı inflamasyon varlığından etkilendiği için (OSM, CT-1, CNTF), enfeksiyon yönünden fareler çok sıkı (gün aşırı) veteriner hekim eşliğinde kontrol edilmiştir. Farelerin beslenmesinde 8 mm'lik standart fare pellet yemi kullanılmıştır. İçme suyu olarak musluk suyu verilmiştir. Hayvanların istedikleri kadar yem ve su tüketmelerine izin verilmiştir. Çalışmaya alınan deney hayvanları veteriner hekim katkısıyla her gün kontrol edilmişler ve enfekte olan, yüzmeyen vb hayvanlar deneyden çıkarılmışlardır. Çıkarılan hayvanların yerine tüm şartların eksiksiz sağlandığı başka deney hayvanları alınarak, hangi deney grubunda ise o

grubun gereklerini karşılayacak şekilde, her hayvanın kendi doğum tarihine göre yüzme egzersizi programı düzenlenmiştir.

Fareler kontrol grubu ve yüzme egzersizi grubu olarak 2'ye ayrılmıştır. Sedanter gruptakiler kafeslerinde serbestçe dolaşmışlar, ancak her gün handling uygulanmıştır. Egzersiz grupları kendi içlerinde akut ve kronik egzersiz olarak 2'ye bölündükten sonra her biri egzersizi takiben deneyin sonlandırılmasına kadar geçecek zaman açısından (3, 24, 48 saat) tekrar 3'e ayrılmışlardır. Böylece toplam 7 deney grubu oluşturulmuştur. (Tablo 1) Fareler DEHAB'dan aralıklı olarak elde edilerek egzersiz programına alınmışlardır. Böylece egzersiz uygulama yaşının tüm hayvanlar için aynı olması sağlanmıştır.

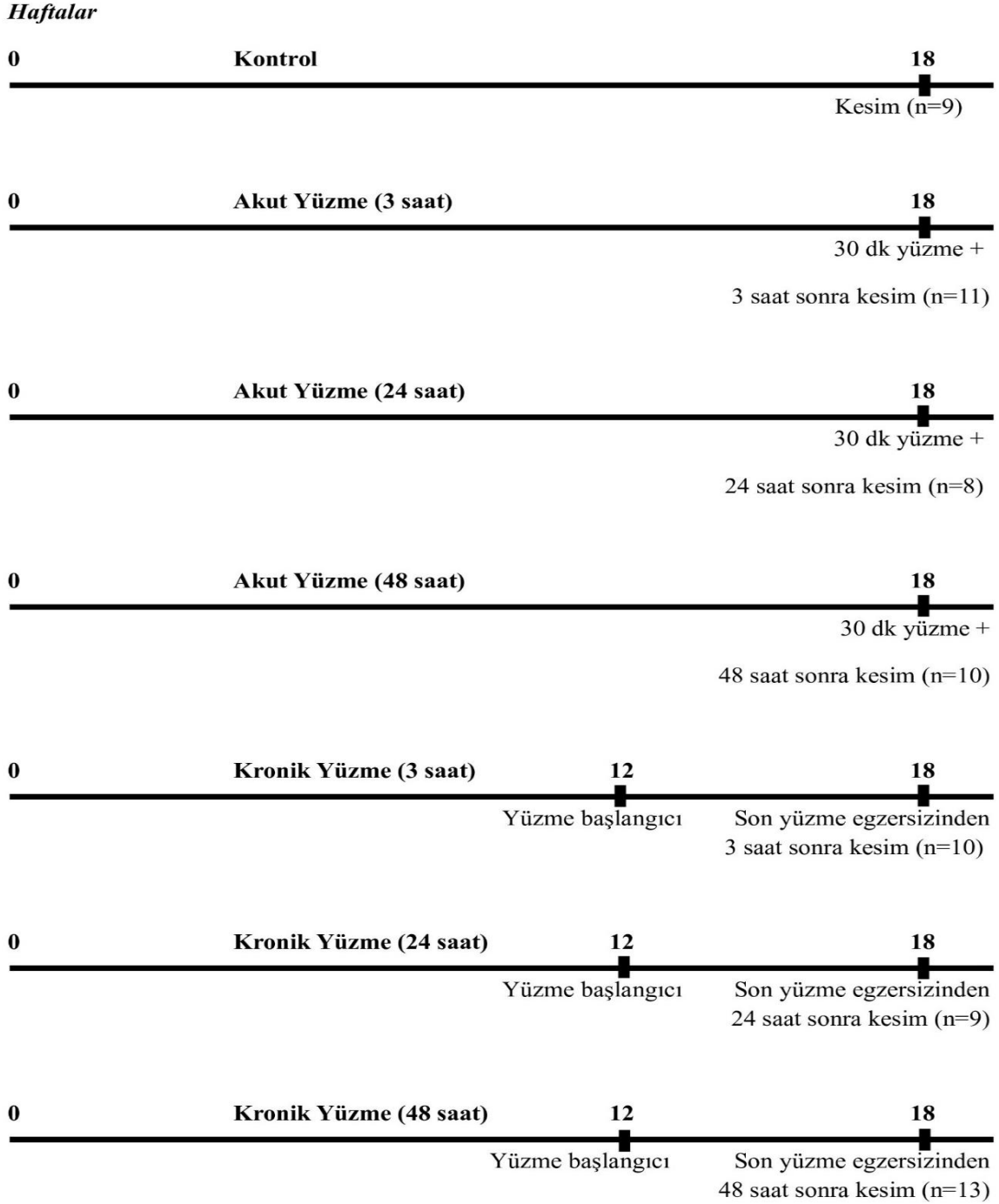
**Tablo 1.** Deney grupları ve grup içerisindeki deney hayvanı dağılımı.

<b>Deney Grupları</b>	<b>Grup Başına Hayvan Adedi</b>
<b>Kontrol Grubu</b>	9
<b>Akut Yüzme 3.saat Grubu</b>	11
<b>Akut Yüzme 24.saat Grubu</b>	8
<b>Akut Yüzme 48.saat Grubu</b>	10
<b>Kronik Yüzme 3.saat Grubu</b>	10
<b>Kronik Yüzme 24.saat Grubu</b>	9
<b>Kronik Yüzme 48.saat Grubu</b>	13

## **YÜZME EGZERSİZİNİN UYGULANMASI**

Yüzme egzersizleri Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan su tankında su ısısı  $32 \pm 3$  °C'da sabit tutularak uygulanmıştır. Akut egzersizler (yüzme) 30 dk ve tek seans olarak; uzun süreli egzersizler ise 6 hafta boyunca haftada 5 gün, 30 dk olacak şekilde uygulanmıştır. Farelerin yüzmeye alıştırılması amacıyla, 1. gün 10 dakika ile başlanmış, her gün süresi orantılı olarak artırılarak 3. gün 30 dk'ya çıkarılmıştır. Yüzme egzersizlerini takiben fareler su tankından çıkarıldıktan sonra havlu ile tamamen kurularak kafeslerine

alınmışlardır. Kontrol grubundaki fareler ile akut/ kronik egzersiz grubundaki farelerin aynı yaşlarda olabilmeleri (age-matched) için yüzme egzersizlerinin zamanları Şekil 13'teki gibi ayarlanmıştır.



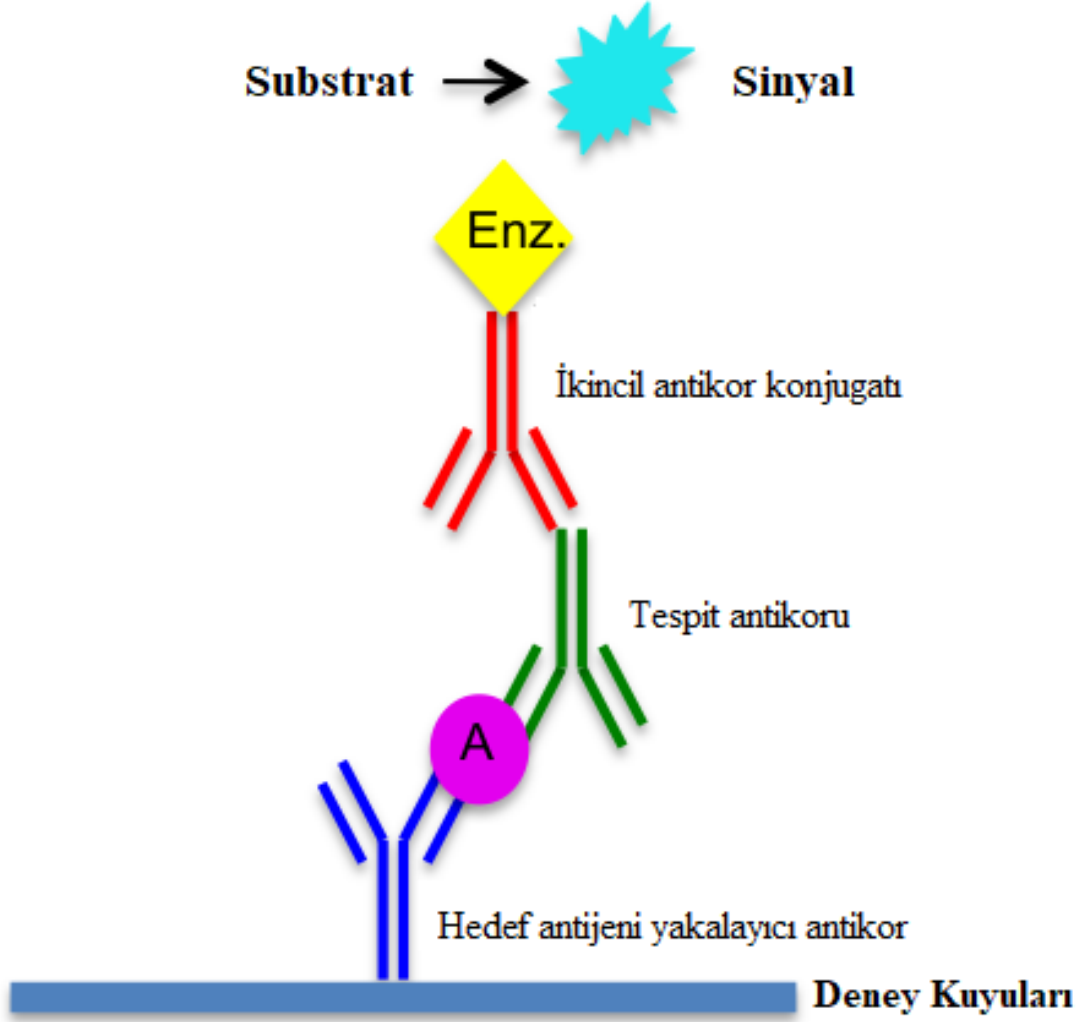
**Şekil 13.** Akut ve kronik egzersiz gruplarının yüzme programları.

## **DENEYİN SONLANDIRILMASI VE KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI**

Fareler Ketamin-HCl/Xylazine-HCl (75mg/kg-10 mg/kg) anestezisi altında kalpten steril enjektörle kan almak suretiyle kansızlaştırılarak öldürülmüşlerdir. Deney böylece sonlandırılmıştır. Heparinle yıkanmış cam tüplere alınan kan örnekleri santrifüj edilmiş ve plazmalar daha sonra analiz edilmek üzere -80 °C’de saklanmıştır.

## **ELISA ÖLÇÜMLERİNİN YAPILMASI**

CXCL-1, CT-1, OSM, CNTF ve MSTN plazma düzeyleri tayini için çift antikorlu sandviç enzim bağlı immünosorbent yöntemi (ELISA) kullanılmıştır. (Şekil 14) Ölçümler; CXCL-1 (Shanghai Sunred Biological Technology, Cat No CRB-T-83800), CT-1 (Shanghai Sunred Biological Technology, Cat No 201-02-0825), OSM (Shanghai Sunred Biological Technology, Cat No 201-02-0135), CNTF (Shanghai Sunred Biological Technology, Cat No 201-02-0328) ve MSTN (Shanghai Sunred Biological Technology, Cat No 201-02-4916) kitleri ile gerçekleştirilmiştir. Fare CXCL-1, CT-1, OSM, CNTF ve MSTN monoklonal antikorları (yakalayıcı antikorlar) ile önceden kaplanmış deney kuyucuklarına standartlar ve plazma örnekleri eklenmiştir. Daha sonra kuyucuklara biyotin ile işaretlenmiş ilgili antikorlar (tespit antikorları) konmuş ve immüno kompleks oluşturmak için Streptavidin-HRP ile birleştirilmiştir. Ardından uygun şartlarda inkübasyon gerçekleştirilmiş ve inkübasyon süresi sonunda bağlanmamış molekülleri uzaklaştırmak için yıkama işlemi uygulanmıştır. Kromojen solüsyonu A ve B eklenerek reaksiyon sonucu mavi rengin açığa çıkması için uygun koşullarda inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda reaksiyonu durdurmak için asit içerikli durdurma solüsyonu kullanılmış, bu işlem ile birlikte renk maviden sarıya dönüşmüştür. Kuyucuklardaki renklerden ölçülen absorbans değerleri ile örneklerin içindeki CXCL-1, CT-1, OSM, CNTF ve MSTN konsantrasyonları arasındaki ilişki grafiğe işlenmiştir.



**Şekil 14.** Çift antikorlu sandviç enzim bağlı immünosorbent yöntemi (ELISA).

(173) numaralı referanstan modifiye edilerek kullanılmıştır.

## SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Referans çalışmada elde edilen etki büyüklüğünün oldukça kuvvetli olduğu ( $d=1.69$ ) görülmüştür. Çalışmada 7 grup olacağından ve daha düşük düzeyde bir etki büyüklüğüne de ulaşılacağı ( $f=0.6$ ) varsayılarak yapılan güç analizi sonucunda, çalışmaya en az 49 rat alındığında (her grup için en az 7 fare) %95 güven düzeyinde % 80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır. Farenin çok küçük bir hayvan olması ve çalışılacak parametre

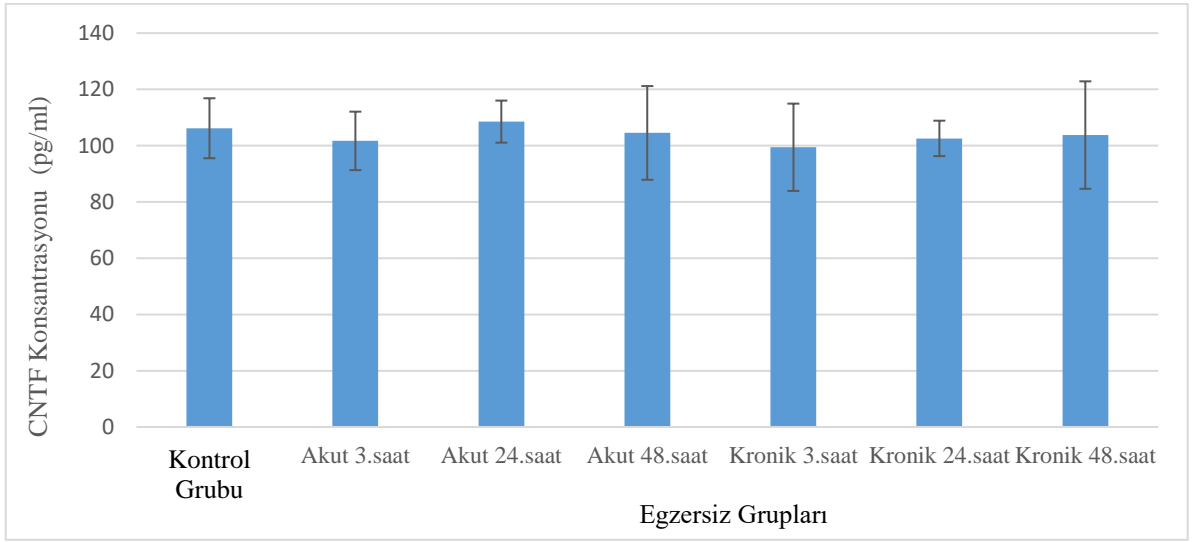
sayısının fazlalığı sebebiyle elde edilen kan miktarının yeterli olmayabileceği göz önünde bulundurularak her grupta 10; toplam 70 fare ile deneylerin gerçekleştirilmesine karar verilmiştir.

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## BULGULAR

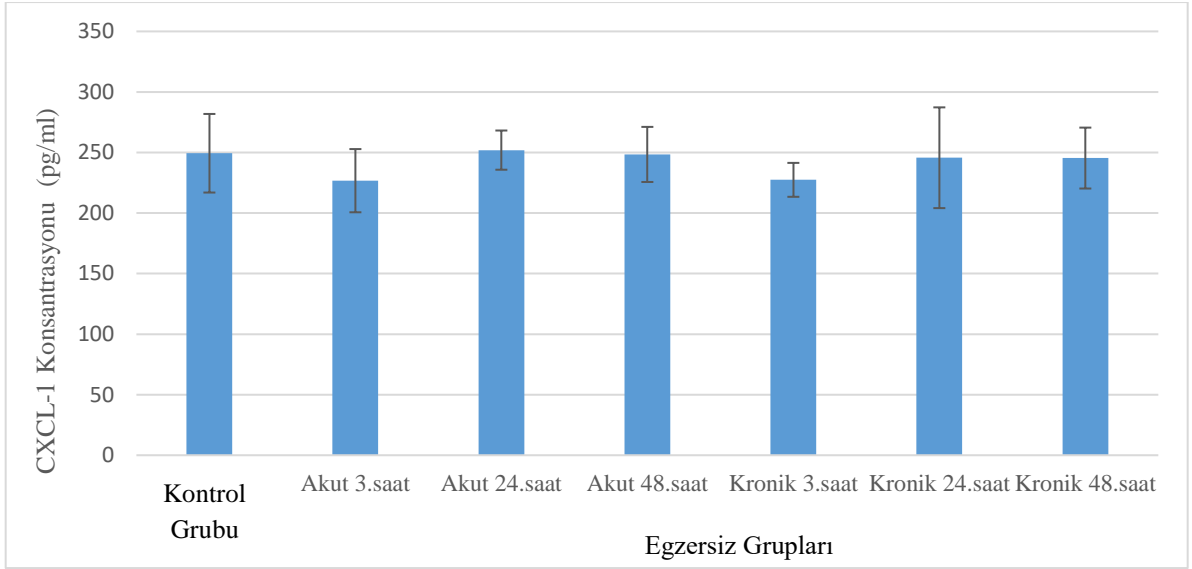
Uygulanan akut ve kronik egzersiz protokolleri plazma CNTF konsantrasyonlarında istatistiksel olarak önemli düzeyde değişikliğe neden olmamıştır ( $p=0,591$ , Şekil 15).



**Şekil 15.** Deney gruplarına göre plazma CNTF konsantrasyon dağılımları (pg/ml).

Ortalama±standart sapma; Kontrol n=7, Akut egzersiz 3.saat n=8, Akut egzersiz 24.saat n=8, Akut egzersiz 48.saat n=7, Kronik egzersiz 3.saat n=8, Kronik egzersiz 24.saat n=8, Kronik egzersiz 48.saat n=10.

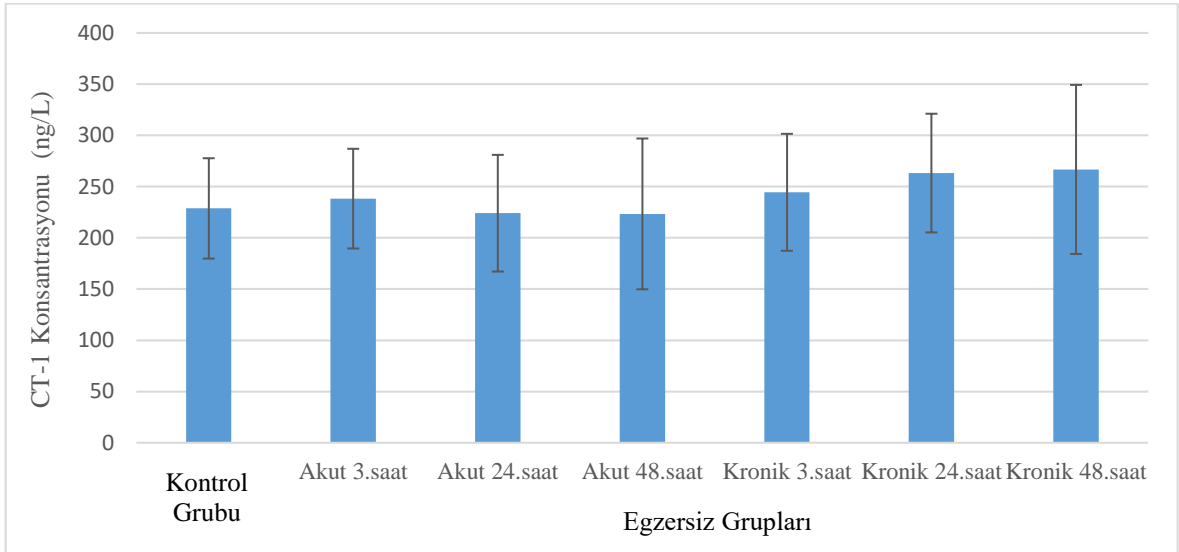
Şekil 16'da görüldüğü gibi akut ve kronik yüzme egzersizi uygulanarak zamana bağlı (3, 24, 48 saat) plazma CXCL-1 düzeylerinin incelendiği deney gruplarının hiçbirinde plazma CXCL-1 seviyelerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde bir değişim izlenmemiştir ( $p=0,26$ ).



**Şekil 16.** Deney gruplarına göre plazma CXCL-1 konsantrasyon dağılımları (pg/ml).

Ortalama±standart sapma; Kontrol n=7, Akut egzersiz 3.saat n=9, Akut egzersiz 24.saat n=8, Akut egzersiz 48.saat n=8, Kronik egzersiz 3.saat n=9, Kronik egzersiz 24.saat n=9, Kronik egzersiz 48.saat n=11.

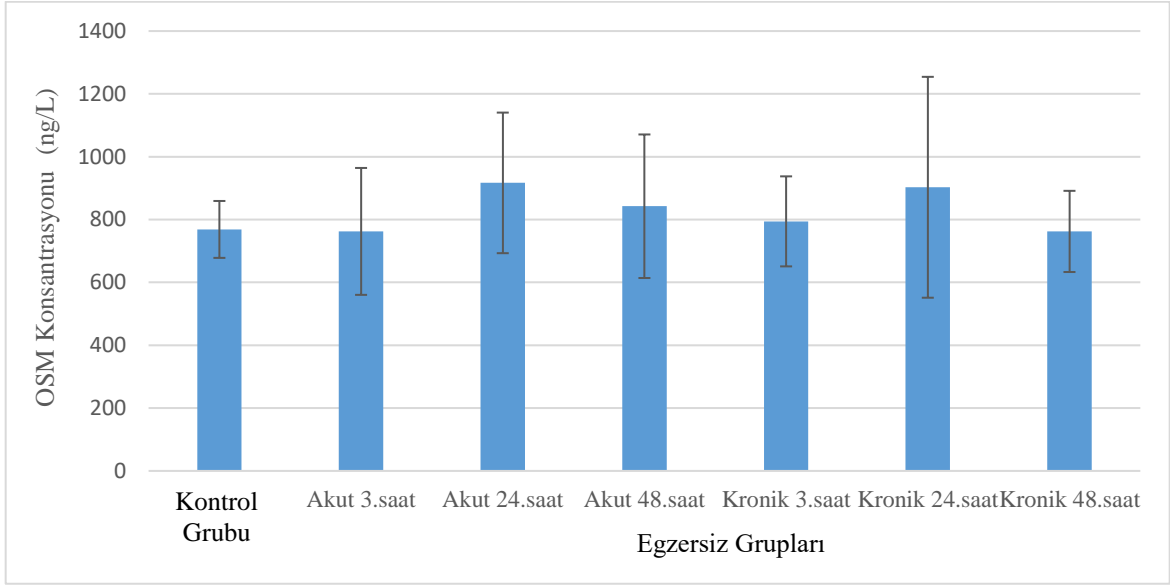
Plazma CT-1 konsantrasyonlarının akut ve kronik egzersize yanıtı incelendiğinde kronik gruplarda kontrole göre zamana bağlı bir yükselme eğilimi izlenmektedir ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ( $p=0,626$ , Şekil 17).



**Şekil 17.** Deney gruplarına göre plazma CT-1 konsantrasyon dağılımları (ng/L).

Ortalama±standart sapma; Kontrol n=7, Akut egzersiz 3.saat n=9, Akut egzersiz 24.saat n=8, Akut egzersiz 48.saat n=8, Kronik egzersiz 3.saat n=9, Kronik egzersiz 24.saat n=9, Kronik egzersiz 48.saat n=11.

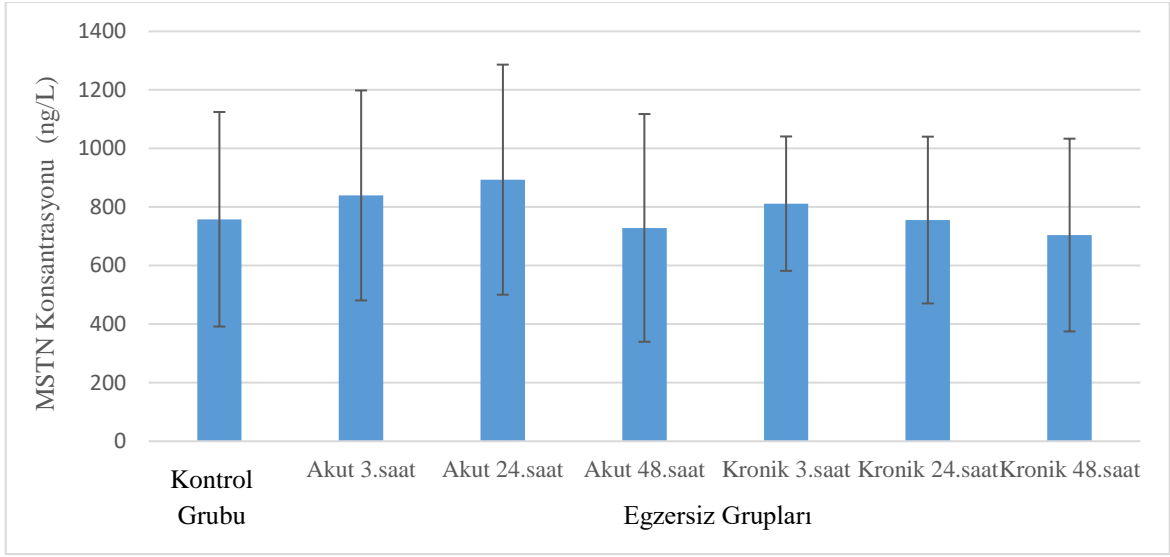
Hem akut, hem de uzun süreli yüzme egzersizini takiben 24. saatte plazma OSM konsantrasyonlarında hafif bir artış gözlenmiş ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Grupların plazma OSM konsantrasyonları benzer olarak tespit edilmiştir ( $p=0,792$ , Şekil 18).



**Şekil 18.** Deney gruplarına göre plazma OSM konsantrasyon dağılımları (ng/L).

Ortalama±standart sapma; Kontrol n=8, Akut egzersiz 3.saat n=9, Akut egzersiz 24.saat n=8, Akut egzersiz 48.saat n=8, Kronik egzersiz 3.saat n=8, Kronik egzersiz 24.saat n=9, Kronik egzersiz 48.saat n=11.

Uygulanan akut ve kronik egzersiz çalışmaları plazma MSTN düzeylerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde değişime sebep olmamıştır ( $p=0,681$ , Şekil 19).



**Şekil 19.** Deney gruplarına göre plazma MSTN konsantrasyon dağılımları (ng/L).

Ortalama±standart sapma; Kontrol n=7, Akut egzersiz 3.saat n=9, Akut egzersiz 24.saat n=8, Akut egzersiz 48.saat n=7, Kronik egzersiz 3.saat n=9, Kronik egzersiz 24.saat n=8, Kronik egzersiz 48.saat n=11.

## TARTIŞMA

Egzersizın sağlık üzerine yararlı etkileri bilinmektedir. Egzersiz fonksiyonel iyilik durumunun korunmasını sağlarken, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, obezite, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, osteoporozu da içeren pek çok hastalığın oluşum ve gelişim riskini azaltır (174). Yaşam kalitesinin sürdürülmesinde iskelet kas kitlesinin korunması kritik öneme sahiptir. Egzersizin kas kitlesi ve fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri vardır. Egzersiz sırasında iskelet kası sarkomerlerinin kısalması ile hedefe yönelik hareketi gerçekleştirmek üzere, açığa çıkarılan kuvvet iskelet sistemine iletilir (24,175). Egzersiz, sarkomer miyofibril içeriği ve sarkomer sayısını artırarak kas gücünde artışa yol açmaktadır (175). Miyokinler, kas kasılması sırasında miyositler tarafından sentezlenerek salınan sitokinlerdir. Kas metabolizmasının ve adipoz doku, karaciğer, beyin gibi dokuların egzersize parakrin / endokrin yanıtlarının düzenlenmesinde rol oynadıkları gösterilmiştir (69). Kas zerine mekanik yüklenme iskelet kasında egzersizin faydalı etkilerinden sorumlu olabilecek miyokinlerin üretimi ve salınımını düzenlemektedir (38). Miyokinlerin hücresel büyümede, miyojenik farklılaşmada, sinirsel uyarımın düzenlenmesinde ve kas yaralanmasının iyileştirilmesi için inflamatuvar hücrelerin kas dokusuna alınımında rolleri olduğu düşünülmektedir (10). Tez kapsamında, yüzme egzersiz protokollerine cevaben miyokin düzeylerindeki zamana bağlı değişimlerin ortaya çıkarılmasının, kas hasarı ve çeşitli kas hastalıklarına yeni tedavi protokolleri geliştirilmesi konusunda faydalı bilgiler sunabileceği n görülmüştür. Yüzme egzersizi farelerde kolay uygulanabilen, stres düzeyi düşük olan doğal bir davranış biçimi olması sebebiyle tercih edilmiştir. Ek olarak, yüzme egzersizi insanlara da sıklıkla önerilen, alt ekstremite üzerine fazla yük binmediği için, özellikle alt ekstremite ile ilgili kas iskelet sistemi rahatsızlıkları olan, fazla kilolu bireylerde de tercih edilebilen bir egzersiz türüdür. 12 haftalık farelerde tek seans olarak gerçekleştirilen akut yüzme egzersizi ve 6 hafta süreyle yaptırılan kronik yüzme egzersiz protokollerinin uygulandığı çalışmamızda, 5 farklı miyokinin (CXCL-1, CT-1, OSM, CNTF ve MSTN) plazma düzeylerinin egzersize yanıt olarak ve zamana bağlı (3, 24 ve 48. saatler) değişimleri incelenmiş ve istatistiksel olarak önemli düzeyde bir fark saptanmamıştır. Çalışmamız kapsamında tüm miyokin seviyeleri ticari kitler ile llmştr. Kitler seçilirken uygulanabilirliği en pratik kitler tercih edilmeye çalışılmıştır.

Sonuçların tekrarlanabilirliği, güvenilirliği açısından tez bütçesinin izin verdiği en iyi kitler seçilmeye özen gösterilmiştir. Bununla beraber sonuçlar tartışılırken, farklı ticari kitlerin kullanımı durumunda farklı sonuçlar elde edilme olasılığını da göz ardı etmemekte fayda vardır.

İskelet kasında üretilen MSTN'nin, kasa aşırı yüklenmeye bağlı oluşan hipertrofinin düzenleyicisi olduğu ileri sürülmektedir (176). MSTN'nin iskelet kasında büyüme ve farklılaşmayı baskılayıcı etkileri gösterilmiştir. Hem gelişmekte olan, hem de olgun iskelet kasında eksprese edilmektedir. Yaş ve cinsiyet göz önünde bulundurulduğunda, serum MSTN düzeyleri ile toplam vücut kas kütlesi arasında ters korelasyon gözlenmiştir (177). Ek olarak, dolaşımdaki yüksek MSTN seviyeleri ile kas atrofisi arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır (178). Bu gözlemler, kas büyüklüğündeki değişikliklerin düzenlenmesine dolaşımdaki MSTN seviyesinin katkısını ortaya koymaktadır (78). Literatürde akut ve uzun süreli egzersize MSTN yanıtlarını inceleyen çalışmalar egzersizin tür, şiddet, süre vb özelliklerine ve egzersizi takiben doku eldesine kadar geçen zamana bağlı birbirinden farklı sonuçlar ortaya koymuştur.

10 sağlıklı sedanter erkek katılımcıya direnç egzersizi yaptırılan bir makale, egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası 45.dk, 3, 24 ve 48.saatlerde MSTN seviyelerinin düştüğünü rapor etmektedir (17). Bu çalışmada MSTN'nin gen ekspresyonunu zayıflatmak için bir "direnç egzersizi yoğunluk eşiği" kavramı olup olmadığı, dolayısıyla egzersiz sonrası saatlerde MSTN seviyelerinin bundan nasıl etkilendiği bir sınırlılık olarak tartışılmıştır. Akut direnç egzersizi yaptırılan insanlarda MSTN düzeylerinin incelendiği bir başka çalışmada, egzersiz sonrasında MSTN mRNA ekspresyonunun azaldığı ifade edilmiştir (179). Benzer bir çalışmada (180), sağlıklı erkeklerde VO<sub>2</sub>max'ın % 75'inde 45 dakikalık direnç egzersizinden sonra MSTN düzeyleri yaklaşık 4 kat düşmüştür. Öte yandan, 17 sağlıklı sedanter erkek deneğe HIIT ve direnç egzersizi yaptırılan bir çalışmada, egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası 1, 3, 24, 48 ve 72'nci saatlerde MSTN seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (19). Bu çalışmada yazarlar, MSTN ekspresyonundaki akut artışa rağmen, transkripsiyonel aktivitesinin inhibe olacağı ve bu durumun egzersize bağlı iskelet kası hipertrofisine katkıda bulunabileceği sonucuna varmışlardır. Plazma MSTN konsantrasyonlarının incelendiği başka bir çalışmada istirahatte, kick-boksörler ve sedanter

grup arasında farklılık izlenmemiştir. MSTN seviyeleri her iki grupta akut HIIT egzersizinden hemen sonra artmış ve kick-boksörlerde 3 saatlik dinlenmeden sonra istirahat seviyelerine geri dönmüş, sedanter grupta ise yüksek değerde kalmaya devam etmiştir (181). 10 kick-boksör ve 10 sedanter erkek üzerinde yapılan diğer bir HIIT egzersiz çalışmasında ise, MSTN seviyeleri incelendiğinde, egzersiz öncesinde gruplar arasında anlamlı bir fark yok iken egzersiz sonrasında sedanterlerde daha çok olmak üzere MSTN düzeyleri her iki grupta da anlamlı olarak artış göstermiştir. Egzersiz sonrası 6. saatte ise MSTN seviyeleri egzersiz öncesi düzeylerine gerilemiş olarak bulunmuştur (15). Lakshman ve ark. egzersizden hemen sonra hem yaşlı hem de genç erkeklerde, kandaki MSTN konsantrasyonlarının anlamlı olarak yükseldiğini ve egzersizden 3 saat sonra eski değerlerine düştüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca egzersiz öncesi MSTN seviyeleri incelendiğinde genç katılımcıların daha yüksek ortalamaya sahip oldukları tespit edilmiştir (106). Katılımcıların yaşları da göz önünde bulundurulurken; genç erkeklerin sahip oldukları yüksek testosteron düzeylerinin kas kütlesini artırdığı ve bununla orantılı olarak MSTN üretimlerinin de artırıldığı düşünülmektedir. Böylece MSTN, bireysel testosteron üretimine yanıt olarak, kişilerin iskelet kasındaki sınırsız büyümeyi kontrol eden bir ajan olarak çalışmaktadır.

Uzun süreli egzersize MSTN cevapları da incelenmiştir. Sağlıklı ve diabetik sıçanlara treadmill egzersizi (günde 40 dk, haftada 5 gün, 6 hafta) uygulanmış ve alınan plazma örneklerinde egzersiz öncesine göre her iki grupta da MSTN seviyelerinin düştüğü izlenmiştir. Diyabetik sıçanlarda egzersiz öncesi artmış plazma MSTN düzeyinin, iskelet kasında artmış MSTN ekspresyonuna bağlı olduğu ve bu artışın plazma MSTN seviyelerini etkilediği ileri sürülmüştür. Egzersize cevaben glukoz homeostazının geliştiğinin göstergesi olan HbA1c'nin düşüşünü, MSTN düzeylerinin azalması izlenmiş ve böylece MSTN'nin egzersize metabolik adaptasyon süreçlerinde rol oynadığı gösterilmiştir (16). Ryan ve ark. yaptığı 6 aylık düzenli egzersizle birlikte diyet programı uygulamasında, MSTN mRNA ekspresyonunun azaldığını raporlamışlardır (182). Bu azalış araştırmacılar tarafından, egzersizle birlikte iskelet kasında artan karbonhidrat oksidasyonunun ve kan insülin seviyelerinde meydana gelen değişimlerin MSTN düzeylerini etkileyebileceği şeklinde yorumlanmıştır. Benzer şekilde, 7 genç, 6 yaşlı erkek ve 9 yaşlı kadın denek üzerinde yapılan bir çalışmada; MSTN, egzersiz öncesi değerlerine göre aerobik egzersiz (12 hafta)

sonrası tüm gruplarda düşük bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca kaslar arası yağ dokusu (IMAT) miktarı ile MSTN arasında korelasyon tespit edilmiştir. Bu ilişki düşük IMAT seviyeleri olan genç bireylerde, yüksek IMAT seviyeleri olan yaşlı bireylere göre MSTN seviyelerinin düşük tespit edilmesidir ve bu durumun gençlerde kas kütlesinin korunmasında etkili olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca yaşlandıkça yağlanan kas dokusu ile ilişkili MSTN düzeyinin artması kas atrofisinin yaş ile birlikte hızlanmasını açıklamaktadır (18). Uzun süreli egzersize cevaben MSTN seviyelerinde artış gösteren çalışma mevcut değildir.

Deney hayvanlarında yüzme egzersizi çalışmaları nadiren gerçekleştirilmiş olup fareler üzerinde yapılan, akut ve kronik yüzme egzersizinin MSTN düzeylerine etkisinin incelendiği hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Sıçanlarda yapılan çalışmalar; yaptırılan egzersizin süresi ve sıklığının MSTN düzeylerini doğrudan etkilediğini düşündürmektedir. Bir grup sıçana iki set halinde 3'er saat süreyle akut yüzme egzersizi yaptırılmış, diğer gruba ise 4 hafta boyunca haftada 5 gün 60 dakika süreyle kronik yüzme egzersizi uygulanmıştır. Sonuçta bizim bulgularımıza benzer şekilde akut yüzme egzersizi, iskelet kaslarında MSTN ekspresyonunu değiştirmezken, kronik yüzme egzersizi MSTN mRNA ekspresyonunda önemli bir azalma ile sonuçlanmıştır (183). Bu çalışmada sıçanlarda MSTN ekspresyonunun regüle edilebilmesi için egzersizin süresinin önem kazandığı ve kronik egzersizde iskelet kası hipertrofisini destekleyecek şekilde MSTN ekspresyonunun düzenlendiği ileri sürülmüştür. Bir başka yüzme egzersizi çalışmasında ise; normal ve yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlara egzersiz yaptırılmış (4 hafta boyunca, haftada 5 gün, 1.5 saat/gün), bizim bulgularımızla uyumlu olarak egzersiz öncesine göre egzersiz sonrasında iskelet kası MSTN ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark izlenmemiştir (184). Araştırmacılar, egzersiz ve MSTN ekspresyonu arasındaki ilişkinin toplam vücut kütlelerinden bağımsız olabileceğini ve obezitede meydana gelen düzensiz metabolik adaptasyonların göz önünde tutulması gerektiğini bildirmişlerdir. Mevcut tez kapsamında bir grup fare tek seans 30 dk, kronik grup ise 6 hafta boyunca haftada 5 gün 30'ar dakika olmak üzere yüzdürülmüştür. Hem akut hem de kronik egzersizden 3, 24 ve 48 saat sonra ölçülen plazma MSTN seviyelerinde değişiklik gözlenmemiştir. Plazma MSTN seviyelerini baskılamak için iskelet kasından MSTN ekspresyonunu azaltan bir



uyarı eşiği mevcut ise 30 dakikalık seans veya 6 haftalık egzersiz süresi bunu tetiklemek için yetersiz kalmış olabilir.

CNTF, iskelet kasına glukoz alımını, yağ asidi oksidasyonunu, hedef dokuda hücre büyümesi ve farklılaşmasını artıran bir miyokindir (138,185,186). Ayrıca CNTF'nin, obezite ile ilişkili insülin direncinin düzeltilmesinde etkin rol oynadığı bildirilmiştir (138). CNTF'nin farelerde kan şekerinin düzenlenmesinde (137), kemirgenlerde kas yaralanmasından sonra kas yenilenmesinde, periferik sinirlerin büyümesi ve gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (185). Ek olarak CNTF'nin antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu ve gıda alma isteğini azalttığı da raporlanmıştır (187,188). Vücuda eksojen olarak verilen CNTF'nin etkilerini incelemek üzere farelere intraperitoneal olarak CNTF enjekte edilen bir çalışmada; CNTF'nin iskelet kasına glukoz alımını artırdığı izlenmiştir. Bu etkisinin enjeksiyon sonrası 30.'uncu dakikada en yüksek seviyeye çıktığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada elde edilen bir diğer bulgu ise, CNTF'nin kas dokusuna glukoz alımı üzerine olan etkisinin obez deneklerde önemli ölçüde azalmış olduğudur. Bu azalmanın obez bireylerde mevcut olan insülin direnci sebebiyle gerçekleştiği düşünülmektedir (137).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda CNTF miyokininin, ilk defa keşfedildiği sistem olması nedeniyle, temel olarak sinir sistemine olan etkileri aydınlatılmaya çalışılmış olup, egzersizle olan ilişkisinin incelenmeye başlanması oldukça yakın bir tarihe dayanmaktadır. Bu nedenle egzersize cevaben kan CNTF düzeylerinin araştırıldığı çok az sayıda makale bulunmaktadır. Literatürde akut egzersize CNTF yanıtını inceleyen bir çalışmaya rastlanmamış olup, kronik egzersiz yaptırılan ve serum CNTF düzeyleri incelenen tek bir çalışma bulunmaktadır. Ek olarak literatürde CNTF miyokininin yüzme egzersiziyle olan ilişkisini gösteren hiçbir makale bulunmamaktadır. Yakın tarihte gerçekleştirilen bir çalışmada Multipl skleroz (MS) tanılı 94 kadın denekte direnç, dayanıklılık, pilates, denge ve esneme egzersizlerini içeren çeşitli egzersiz programları (12 haftalık, haftada 3 seans) uygulanarak serum CNTF düzeyleri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda bizim bulgularımıza benzer şekilde, uygulanan hiçbir egzersiz programının serum CNTF düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (189). Araştırmacılar, MS hastalık grubunda egzersize cevaben ilk defa CNTF düzeylerinin incelendiğini ve bu çalışmada yaptırılan egzersiz protokollerinin bu nörotrofik faktörü etkilemediğini bildirmişlerdir. Bu çalışma,

plazma/serum CNTF düzeyinin egzersize bağlı değişimini inceleyen tek çalışmadır. Mevcut çalışmada, farelere akut (30 dk) ve kronik (6 hafta, haftada 5 gün, 30 dk) yüzde egzersizi uygulanmış ve plazma CNTF düzeylerinde değişim tespit edilmemiştir.

Egzersiz uygulanan çalışmalarda çoğunlukla serum/plazma CNTF düzeyleri incelenmemiş olup, genetik faktörler üzerinde durulmuştur. Nöronal ve musküler gelişim açısından önemli olduğu düşünölen CNTF gen ekspresyonunun incelendiği bir çalışmada, genç erkek deneklere üst ekstremitelere, 8 hafta, haftada 3 gün, 1 maksimum tekrarın %80'i yoğunlukta olacak şekilde 3 set halinde direnç egzersizi uygulanmıştır. Deneyin sonunda *biceps brachii* ve *brachioradialis* kaslarından yapılan analiz sonucu CNTF ekspresyonunda değişim gözlenmemiştir. Deneklerin kas gücü ve dayanıklılığında uygulanan egzersiz protokolüne bağlı gelişme izlense de, bunun genetik yeniden düzenlenmeden ziyade doğrudan direnç egzersizinin kas üzerindeki etkisinden kaynaklanmış olabileceği tartışılmıştır (190).

CT-1, kalp kası hücrelerinde koruyucu ve hipertrofik etkileriyle bilinen bir miyokindir (191). CT-1'in, embriyonik veya neonatal kardiyak miyositlerin hem hayatta kalmasını hem de proliferasyonunu desteklediği gösterilmiştir (192). Yapılan son çalışmalarda yetişkin kalp kası hücrelerinde, hipoksik uyarıdan önce ve sonra CT-1 replasmanı yapıldığında, bu miyokinin iskemiye karşı sitoprotektif etkiler gösterdiği bildirilmiştir (150,193). Ayrıca CT-1; kalp atım hızı, kalp debisi ve kalbin kassal ağırlılığının artırılmasında, diğer taraftan ortalama arter basıncı ve sistemik vasküler direncin azaltılmasında rol oynamaktadır (194). Bu özellikleri incelendiğinde CT-1'in, kas kasılması ile salınan ve egzersize kardiyovasküler uyumu sağlayan bir miyokin olarak vücutta işlev gördüğu düşünölmektedir.

20 triatlet ve 20 sedanter denek üzerinde yapılan bir çalışmada egzersiz (bisiklet ergometresi ile tek seans direnç egzersizi) öncesi, egzersiz pikinde ve egzersiz sonrası olmak üzere deneklerden kan alınmış ve CT-1 düzeyleri incelenmiştir. Egzersiz öncesi CT-1 düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir fark yok iken, triatlet grubunda egzersiz öncesine göre egzersiz pikinde ve egzersiz sonrasında CT-1 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Egzersize bağlı artan CT-1'in, metabolik sistemin (lipoliz ve insülinle uyarılan glukoz alımı) ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi yoluyla egzersizin faydalı etkilerine aracılık

ediyor olabileceği ileri sürülmüştür (14). Kronik egzersiz yaptırılan CT-1 çalışmasında ise; ratlarda doksorubisin ile kronik böbrek yetmezliği (KBY) modeli oluşturularak, treadmill (günde 60 dk, haftada 3 gün, 11 hafta) ve yüzme (günde 60 dk, haftada 3 gün, 11 hafta) egzersizleri uygulanmıştır. Egzersiz öncesi değerlerinde; kontrol grubuna göre KBY grubunda CT-1 düzeyi anlamlı olarak yüksek ölçülmüştür. Dahası egzersiz protokolü (treadmill ve yüzme gruplarında) uygulandıktan sonra, sağlıklı sıçanlarda CT-1 düzeyleri artış gösterirken, şaşırtıcı olarak KBY grubunda egzersiz öncesi değerine göre bir düşüş izlenmiştir. Bu durumda, CT-1'in iskemik kalp kasında ikili etkisi olduğu düşünülmektedir. CT-1'in bir etkisi, genel ventriküler fonksiyonun korunması için miyosit kaybını azaltmak ve mevcut miyositlerin hipertrofisini indüklemek üzerine yararlı bir adaptasyonken; diğer bir etkisi ise kalp yetmezliğindeki eksantrik hipertrofiyi indükleyerek ventrikül dilatasyonunu hızlandırması olabilir (13). Özetle, düşük ve orta CT-1 seviyeleri kardiyak koruyucu olabilirken, aşırı ekspresyon zararlı olabilir (13). Bu çalışma sıçanlar üzerinde uygulanmıştır. Sağlıklı farelerde yüzme egzersizini takiben serum/plazma CT-1 düzeylerinin incelendiği hiçbir yayın bulunmamaktadır. Çalışmamız kapsamında; sağlıklı fareler üzerinde uygulanan akut (30 dk) ve kronik (6 hafta, haftada 5 gün, 30 dk) yüzme egzersizi protokollerine cevaben plazma CT-1 düzeylerinin zamana bağlı değişimi incelenmiş olup, gruplar arasında herhangi bir fark izlenmemiştir. Yukarıdaki çalışma sonuçları ile verilerimiz arasındaki uyumsuzluk kullanılan denek türünün farklılığına ek olarak, yüzme egzersizinin şiddet/süre ve sıklığı ile post-egzersiz kan alım zamanları arasındaki farklılıklardan da kaynaklanmış olabilir. Yüzme egzersizlerinin haftalık tekrar sayısı ve süresi, artırılırsa plazma CT-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimler izlenme ihtimali olabilir. Ek olarak, mevcut tez kapsamında egzersizi takiben 3, 24 ve 48. saatlerde kan alınmış olup bu süreler arasında olası bir plazma CT-1 düzeyi azalma/artışı tespit edilememiş olabilir.

OSM; kemik, glukoz, lipid, ve enerji metabolizmasında etkili, ayrıca termojenezde rol oynayan bir miyokindir. OSM etkilerini kas, karaciğer, kemik, beyin ve inflamatuvar hücrelerde (örneğin, lenfositler ve makrofajlar) ortaya çıkarmaktadır (195,196). OSM'nin kanser hücresi büyümesini baskılayabileceği de öne sürülmüştür (164). Ek olarak OSM'nin, antimikrobiyal ve antiviral bağışıklıkta önemli rolleri olup enfeksiyonla ilişkili doku yaralanmalarına karşı koruma sağlar (197,198). OSM; nötrofillerin, monositlerin ve doğal

öldürücü (NK) hücrelerinin, iltihaplı dokularda toplanma, adezyon, hayatta kalma ve efektör aktivitelerini kontrol eder. Sonuç olarak OSM'nin, egzersizle ilişkili kas hasarında, kas metabolizmasında ve kasın yeniden şekillenmesinde etkin olarak çalıştığı düşünülmektedir (8,199,200).

Litaratürde kronik egzersize OSM yanıtını inceleyen hiçbir makale bulunmamaktadır. Öte yandan, akut egzersize serum/plazma OSM yanıtını inceleyen iki çalışmaya rastlanmıştır. Bunlardan birinde farelere tek seanslık akut yüzme egzersizi uygulanıp (60 dk), ötenaziyi takiben serum OSM seviyeleri incelenmiştir. Egzersiz öncesi ölçülemeyecek kadar az olan serum OSM seviyesinin egzersiz bitiminden hemen sonra ölçülebilir hale gelerek anlamlı bir artış gösterdiği tespit edilmiştir. Egzersizi takip eden 2.saatte egzersiz öncesi değerine gerilediği gösterilmiştir. Araştırmacılar, serum OSM düzeyinin, egzersizin süresi ve sıklığındaki artışa bağlı belirgin olarak yükselebileceğini ve bu miyokinin egzersizin faydalı etkilerini ortaya çıkarmakta rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (164). Yakın tarihte 22 erkek katılımcı üzerinde yapılan bir başka çalışmada; tek seans 60 dakika akut aerobik egzersiz yaptırılıp egzersiz öncesi ile hemen sonrası serum OSM düzeyleri incelenmiştir. Sonuçta, egzersiz sonrası serum OSM konsantrasyonlarının hem genç hem de yaşlı erkeklerde arttığı gösterilmiştir (201). Mevcut tez kapsamında; 30 dk'lık akut ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün 30'ar dakikalık kronik egzersizden 3, 24 ve 48 saat sonra ötenazi yapılarak alınan kan örneklerinden plazma OSM seviyeleri incelenmiştir. Akut ve kronik egzersiz gruplarının hiçbirinde OSM konsantrasyonları açısından anlamlı bir değişim izlenmemiştir. Hojman ve ark. ile Hwang ve ark.'nın çalışmasında egzersizin bitiminin hemen ardından kan örnekleri alınmıştır (164,201). Mevcut çalışmada ise egzersiz sonrası ilk kan örnekleri 3.saatte alınmıştır ve bu nedenle olası bir OSM yükselişi kaçırılmış olabilir. Dahası Hojman ve ark.'nın farelerde gerçekleştirdiği tek seanslık yüzme egzersiz süresi 60 dakika olarak belirlenmişken mevcut çalışmada 30 dakika olarak gerçekleştirilmiştir. Verilerimiz literatüre önemli bir katkı sağlamakla beraber sayılan faktörler göz önüne alınarak ileri çalışmalar planlanabilir.

Egzersiz, iskelet kası homeostazını bozan ve CXCL-1 miyokininin ekspresyonunu ve salınmasını artıran fizyolojik süreçleri harekete geçiren bir aktivitedir (202). CXCL-1 artışıyla, aktif kas bölgesine makrofaj invazyonunu sağlayan proinflamatuvar yanıt meydana

gelmektedir (203,204). Egzersizin tipi, şiddeti ve yoğunluğuna bağlı olarak, kas dokusunda hasar, inflamasyon ve lökosit infiltrasyonu izlenebilmektedir (205). Bu nedenle, egzersize bağlı salınımı uyarılan CXCL-1, lökosit infiltrasyonu ve kas rejenerasyonundan sorumlu bir miyokin olarak işlev görüyor olabilir (206,207). CXCL-1 miyokini ile ilgili yapılan bir çalışmada; farelere akut yüzme egzersizi (tek seans 1 saat) yaptırılmış ve egzersiz sonrası serum CXCL-1 düzeyleri ölçülmüştür. Bu çalışmada serum CXCL-1 seviyesi egzersiz sonrası 2.saatte kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış, egzersiz sonrası 5.saat ölçümlerinde ise bir azalış izlenmekle beraber kontrole göre hala istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada kas CXCL-1 mRNA ekspresyonunun arttığı ve çalışan iskelet kaslarının, karaciğer CXCL-1 üretiminin artırmasını uyardığı raporlanmıştır (6). Araştırmacılar bu çalışmadaki kas-karaciğer iletişimde kilit noktanın, egzersizle kas dokusundan salınımı uyarılan IL-6 miyokininin hepatositlere bağlanması ile CXCL-1 salınımının artırılması olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu sonuçlar literatürde akut egzersize cevaben CXCL-1 düzeylerini inceleyen tek makaleye ait olup, uzun süreli egzersize bağlı CXCL-1 seviyelerinin değişimi incelenmemiştir. Bizim bulgularımız farelerde hem akut (30 dk), hem de kronik (6 hafta, haftada 5 gün, 30 dk) yüzme egzersizini takiben egzersiz sonrası 3, 24 ve 48. saatlerde plazma CXCL-1 düzeylerinin değişmediğini göstermektedir.

Tez kapsamında yukarıda özetlenen özellikleri sebebiyle 5 miyokin (CXCL-1, CT-1, OSM, CNTF ve MSTN) seçilmiş ve hem akut, hem de uzun süreli yüzme egzersizini takiben 3, 24 ve 48. saatlerde bu miyokinlerin plazma düzeyleri incelenerek egzersize bağlı meydana gelen adaptasyonlarda bu miyokinlerin olası rollerinin tespit edilmesi hedeflenmiştir. Kullanılan deney hayvanı türü, cinsiyet ve yaşı, seçilen egzersizin tür/şiddet/süre ve sıklığı ile egzersiz sonrası örnek toplama zamanları ve miyokin seviyelerinin ölçüm yöntemlerine bağlanabilecek sebeplerle çalışmamız kapsamında bu miyokinlerin hiç birinin plazma seviyesinde istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır. Miyokinler oldukça yeni bir araştırma konusudur. Egzersize bağlı akut ve kronik adaptasyonların aydınlatılabilmesi için başka miyokin seviyeleri ve post-egzersiz zamana bağlı değişimleri de incelenebilir. Ek olarak, konunun aydınlatılması için miyokinlerin plazma seviyelerine ek olarak kas düzeylerinin de gösterilmesi ve ekspresyon analizleri gerçekleştirilmesi önerilebilir.

## SONUÇLAR

Erişkin erkek farelere uygulanan 30 dk'lık akut ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün 30'ar dakikalık kronik yüzme egzersizinden 3, 24 ve 48 saat sonra alınan plazma örneklerinde;

1. CNTF konsantrasyonlarında istatistiksel olarak önemli düzeyde değişiklik gözlenmemiştir.
2. Deney gruplarının hiçbirinde CXCL-1 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmemiştir.
3. CT-1 konsantrasyonlarında kronik yüzme gruplarında kontrole göre zamana bağlı bir yükselme eğilimi izlenmektedir ancak bu değişim istatistiksel olarak önemli düzeye ulaşmamıştır. Akut yüzme gruplarında da plazma CT-1 konsantrasyonlarında fark saptanmamıştır.
4. Hem kısa, hem de uzun süreli yüzme egzersizini takiben 24. saatte plazma OSM konsantrasyonlarında hafif bir artış gözlenmiş ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Grupların plazma OSM konsantrasyonları benzer olarak tespit edilmiştir.
5. MSTN düzeylerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde değişim tespit edilmemiştir.

Kısa süreli ve kronik egzersiz protokollerine adaptasyon süreçlerinde miyokinlerin olası rollerinin netleştirilmesi için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Huh JY. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. *Arch Pharm Res.* 2018;41(1):14-29. doi:10.1007/s12272-017-0994-y
2. Leal LG, Lopes MA, Batista ML. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: A review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases. *Front Physiol.* 2018;9(SEP):1-17. doi:10.3389/fphys.2018.01307
3. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 $\alpha$ , myokines and exercise. *Bone.* 2015;80:115-125. doi:10.1016/j.bone.2015.02.008
4. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(8):457-465. doi:10.1038/nrendo.2012.49
5. Giudice J, Taylor JM. Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;34:49-55. doi:10.1016/j.coph.2017.05.005
6. Pedersen L, Pilegaard H, Hansen J, et al. Exercise-induced liver chemokine CXCL-1 expression is linked to muscle-derived interleukin-6 expression. *J Physiol.* 2011;589(6):1409-1420. doi:10.1113/jphysiol.2010.200733
7. Pedersen L, Olsen CH, Pedersen BK, Hojman P. Muscle-derived expression of the chemokine CXCL1 attenuates diet-induced obesity and improves fatty acid oxidation in the muscle. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2012;302(7):831-840. doi:10.1152/ajpendo.00339.2011
8. Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(12):773-789. doi:10.1038/s41577-018-0066-7
9. Broholm C, Pedersen BK. Leukaemia inhibitory factor - An exercise-induced myokine. *Exerc Immunol Rev.* 2010;16(7):77-85.
10. Hunt LC, White J. The Role of Leukemia Inhibitory Factor Receptor Signaling in Skeletal Muscle Growth, Injury and Disease. In: *Growth Fact.* ; 2016:133-160. doi:10.1007/978-3-319-27511-6
11. Guillet C, Auguste P, Mayo W, Kreher P, Gascan H. Ciliary neurotrophic factor is a regulator of muscular strength in aging. *J Neurosci.* 1999;19(4):1257-1262. doi:10.1523/jneurosci.19-04-01257.1999
12. Ljubcic V, Miura P, Burt M, et al. Chronic AMPK activation evokes the slow, oxidative myogenic program and triggers beneficial adaptations in mdx mouse skeletal muscle. *Hum Mol Genet.* 2011;20(17):3478-3493. doi:10.1093/hmg/ddr265

13. Chen KC, Hsieh CL, Peng CC, Peng RY. Exercise rescued chronic kidney disease by attenuating cardiac hypertrophy through the cardiotrophin-1 → LIFR/gp 130 → JAK/STAT3 pathway. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(4):507-520. doi:10.1177/2047487312462827
14. Limongelli G, Calabrò P, Maddaloni V, et al. Cardiotrophin-1 and TNF- $\alpha$  circulating levels at rest and during cardiopulmonary exercise test in athletes and healthy individuals. *Cytokine.* 2010;50(3):245-247. doi:10.1016/j.cyto.2009.12.007
15. Kabak B, Belviranlı M, Okudan N. Irisin and myostatin responses to acute high-intensity interval exercise in humans. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;35(3):1-7. doi:10.1515/hmbci-2018-0008
16. Kazemi F. Myostatin alters with exercise training in diabetic rats; possible interaction with glycosylated hemoglobin and inflammatory cytokines. *Cytokine.* 2019;120(May):99-106. doi:10.1016/j.cyto.2019.04.012
17. Neil A. Schwarz<sup>1</sup>, Sarah K. McKinley-Barnard, Mike B. Spillane<sup>1</sup>, Thomas L. Andre, Joshua J. Gann & DSW, Corresponding. Effect of Resistance Exercise Intensity on the Expression of PGC-1 $\alpha$  Isoforms and the Anabolic and Catabolic Signaling Mediators, IGF-1 and Myostatin, in Human Skeletal Muscle. *Vadose Zo J.* 2016;13(4):vzj2013.08.0148. doi:10.2136/vzj2013.08.0148
18. Konopka AR, Wolff CA, Suer MK, Harber MP. Relationship between intermuscular adipose tissue infiltration and myostatin before and after aerobic exercise training. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2018;315(3):R461-R468. doi:10.1152/ajpregu.00030.2018
19. He Z, Tian Y, Valenzuela PL, et al. Myokine Response to High-Intensity Interval vs. Resistance Exercise: An Individual Approach. *Front Physiol.* 2018;9. doi:10.3389/fphys.2018.01735
20. Miyake T, Alli NS, Aziz A, et al. Cardiotrophin-1 maintains the undifferentiated state in skeletal myoblasts. *J Biol Chem.* 2009;284(29):19679-19693. doi:10.1074/jbc.M109.017319
21. Forger NG, Roberts SL, Wong V, Breedlove SM. Ciliary neurotrophic factor maintains motoneurons and their target muscles in developing rats. *J Neurosci.* 1993;13(11):4720-4726. doi:10.1523/jneurosci.13-11-04720.1993
22. Naseeb MA, Volpe SL. Protein and exercise in the prevention of sarcopenia and aging. *Nutr Res.* 2017;40:1-20. doi:10.1016/j.nutres.2017.01.001



23. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. 2012;2(2):1143-1211. doi:10.1002/cphy.c110025.Lack
24. Kraemer RR, Castracane VD. Endocrine alterations from concentric vs. eccentric muscle actions: A brief review. *Metabolism*. 2015;64(2):190-201. doi:10.1016/j.metabol.2014.10.024
25. Millar PJ, McGowan CL, Cornelissen VA, Araujo CG, Swaine IL. Evidence for the role of isometric exercise training in reducing blood pressure: Potential mechanisms and future directions. *Sport Med*. 2014;44(3):345-356. doi:10.1007/s40279-013-0118-x
26. Korsager Larsen M, Matchkov V V. Hypertension and physical exercise: The role of oxidative stress. *Med*. 2016;52(1):19-27. doi:10.1016/j.medic.2016.01.005
27. Meeusen R. Exercise and the brain: insight in new therapeutic modalities. *Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17037089/>. Published 2005. 10 Ekim 2020 tarihinde ulaşılmıştır.
28. Chaddock L, Hillman CH, Buck SM, Cohen NJ. Aerobic fitness and executive control of relational memory in preadolescent children. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(2):344-349. doi:10.1249/MSS.0b013e3181e9af48
29. Chaddock L, Erickson KI, Prakash RS, et al. A neuroimaging investigation of the association between aerobic fitness, hippocampal volume, and memory performance in preadolescent children. *Brain Res*. 2010;1358:172-183. doi:10.1016/j.brainres.2010.08.049
30. Herting MM, Nagel BJ. Aerobic fitness relates to learning on a virtual Morris Water Task and hippocampal volume in adolescents. *Behav Brain Res*. 2012;233(2):517-525. doi:10.1016/j.bbr.2012.05.012
31. Toumillehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Uusitupa M. Prevention of type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle Among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-1350.
32. Voskuil DW, Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, Van Leeuwen FE. Physical activity and endometrial cancer risk, a systematic review of current evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(4):639-648. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0742
33. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2008;15(3):239-246. doi:10.1097/HJR.0b013e3282f55e09

34. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, Glucose Transport and Insulin Sensitivity. *Annu Rev Med.* 1998;49(61):235.
35. Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: Effects beyond traditional risk factors. *J Physiol.* 2009;587(23):5551-5558. doi:10.1113/jphysiol.2009.179432
36. Harber MP, Kaminsky LA, Arena R, et al. Impact of Cardiorespiratory Fitness on All-Cause and Disease-Specific Mortality: Advances Since 2009. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;60(1):11-20. doi:10.1016/j.pcad.2017.03.001
37. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(10):1059-1064. doi:10.1093/gerona/61.10.1059
38. Bonewald L. Use it or lose it to age: A review of bone and muscle communication. *Bone.* 2019;120(November 2018):212-218. doi:10.1016/j.bone.2018.11.002
39. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab.* 2013;17(2):162-184. doi:10.1016/j.cmet.2012.12.012
40. Whyte JJ, Harold Laughlin M. The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. *Acta Physiol.* 2010;199(4):441-450. doi:10.1111/j.1748-1716.2010.02127.x
41. Yang Y, Creer A, Jemiolo B, Trappe S. Time course of myogenic and metabolic gene expression in response to acute exercise in human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2005;98(5):1745-1752. doi:10.1152/jappphysiol.01185.2004
42. Hoffman NJ, Parker BL, Chaudhuri R, et al. Global Phosphoproteomic Analysis of Human Skeletal Muscle Reveals a Network of Exercise-Regulated Kinases and AMPK Substrates. *Cell Metab.* 2015;22(5):922-935. doi:10.1016/j.cmet.2015.09.001
43. Coker RH, Kjaer M. Glucoregulation during exercise: The role of the neuroendocrine system. *Sport Med.* 2005;35(7):575-583. doi:10.2165/00007256-200535070-00003
44. Horowitz JF. Fatty acid mobilization from adipose tissue during exercise. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14(8):386-392. doi:10.1016/S1043-2760(03)00143-7
45. Van Loon LJC, Greenhaff PL, Constantin-Teodosiu D, Saris WHM, Wagenmakers AJM. The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilisation in humans. *J Physiol.* 2001;536(1):295-304. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.00295.x

46. Patel H, Alkhwam H, Madanieh R, Shah N, Kosmas CE, Vittorio TJ. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system . *World J Cardiol.* 2017;9(2):134. doi:10.4330/wjc.v9.i2.134
47. Rivera-Brown AM, Frontera WR. Principles of exercise physiology: Responses to acute exercise and long-term adaptations to training. *PM R.* 2012;4(11):797-804. doi:10.1016/j.pmrj.2012.10.007
48. Talanian JL, Holloway GP, Snook LA, Heigenhauser GJF, Bonen A, Spriet LL. Exercise training increases sarcolemmal and mitochondrial fatty acid transport proteins in human skeletal muscle. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2010;299(2). doi:10.1152/ajpendo.00073.2010
49. Lazar JM, Khanna N, Chesler R, Saliccioli L. Swimming and the heart. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):19-26. doi:10.1016/j.ijcard.2013.03.063
50. Lehman Samek MNL. Recreational swimming in CHD patients and healthy control subjects in relation to left heart function. *Clin Cardiol.* 1990;13(8):547-554. doi:10.1002/clc.4960130808
51. Mougios V, Deligiannis A. Effect of water temperature on performance, lactate production and heart rate at swimming of maximal and submaximal intensity. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8350604/>. Published 1993. 10 Ekim 2020 tarihinde ulaşılmıştır.
52. Šrámek P, Šimečková M, Janský L, Šavlíková J, Vybíral S. Human physiological responses to immersion into water of different temperatures. *Eur J Appl Physiol.* 2000;81(5):436-442. doi:10.1007/s004210050065
53. Lotshaw AM, Thompson M, Sadowsky HS, Hart MK, Millard MW. Quality of life and physical performance in land- and water-based pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2007;27(4):247-251. doi:10.1097/01.HCR.0000281772.28394.30
54. Hall J, Skevington SM, Maddison PJ, Chapman K. A randomized and controlled trial of hydrotherapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;9(3):206-215. doi:10.1002/1529-0131(199606)9:3<206::AID-ANR1790090309>3.0.CO;2-J
55. Denise L, Moreira F, Oliveira ML De. Physical exercise and osteoporosis: effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. 2014;58(5). doi:10.1590/0004-2730000003374
56. Weiss JM, Cierpial MA, West CHK. Selective breeding of rats for high and low motor activity in a swim test: Toward a new animal model of depression. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998;61(1):49-66. doi:10.1016/S0091-3057(98)00075-6

57. Ho YJ, Eichendorff J, Schwarting RKW. Individual response profiles of male Wistar rats in animal models for anxiety and depression. *Behav Brain Res.* 2002;136(1):1-12. doi:10.1016/S0166-4328(02)00089-X
58. Kalueff A V., Tuohimaa P. The role of hair in swimming of laboratory mice: Implications for behavioural studies in animals with abnormal hair. *Lab Anim.* 2005;39(4):370-376. doi:10.1258/002367705774286376
59. Kudaeva OT, Kolesnikova OP, Sukhenko TG, Kozlov VA. Effect of Regular Physical Training on Hemopoiesis in Experimental Animals. 2012;153(2):217-221.
60. Arshadi S, Bakhtiyari S, Haghani K, Valizadeh A. Effects of fenugreek seed extract and swimming endurance training on plasma glucose and cardiac antioxidant enzymes activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Osong Public Heal Res Perspect.* 2015;6(2):87-93. doi:10.1016/j.phrp.2014.12.007
61. Ravi Kiran T, Subramanyam MVV, Asha Devi S. Swim exercise training and adaptations in the antioxidant defense system of myocardium of old rats: Relationship to swim intensity and duration. *Comp Biochem Physiol - B Biochem Mol Biol.* 2004;137(2):187-196. doi:10.1016/j.cbpc.2003.11.002
62. Frontera WR, Ochala J. Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. *Behav Genet.* 2015;45(2):183-195. doi:10.1007/s00223-014-9915-y
63. Noto Rachel E. , Leavitt Logan EMA. Physiology, Muscle. StatPearls. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335291/>. Published 2020. 10 Ekim 2020 tarihinde ulaşılmıştır.
64. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol.* 2011;214(2):337-346. doi:10.1242/jeb.048074
65. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, et al. Searching for the exercise factor: Is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil.* 2003;24(2-3):113-119. doi:10.1023/A:1026070911202
66. Görgens SW, Eckardt K, Jensen J, Drevon CA, Eckel J. Exercise and Regulation of Adipokine and Myokine Production. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;135:313-336. doi:10.1016/bs.pmbts.2015.07.002
67. Gaitanos GC, Williams C, Boobis LH, Brooks S. Human muscle metabolism during intermittent maximal exercise. *J Appl Physiol.* 1993;75(2):712-719. doi:10.1152/jappl.1993.75.2.712

68. Iyer A, Fairlie DP, Prins JB, Hammock BD, Brown L. inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(2):71-82. doi:10.1038/nrendo.2009.264
69. Lee JH, Jun HS. Role of myokines in regulating skeletal muscle mass and function. *Front Physiol.* 2019;10(JAN):1-9. doi:10.3389/fphys.2019.00042
70. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;314(1):1-16. doi:10.1016/j.mce.2009.07.031
71. Hamrick MW. The skeletal muscle secretome: an emerging player in muscle–bone crosstalk. *Bonekey Rep.* 2012;1(4):1-5. doi:10.1038/bonekey.2012.60
72. Parolin ML, Chesley A, Matsos MP, Spriet LL, Jones NL, Heigenhauser GJF. Regulation of skeletal muscle glycogen phosphorylase and PDH during maximal intermittent exercise. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 1999;277(5 40-5). doi:10.1152/ajpendo.1999.277.5.e890
73. Van Loon LJC, Thomason-Hughes M, Constantin-Teodosiu D, et al. Inhibition of adipose tissue lipolysis increases intramuscular lipid and glycogen use in vivo in humans. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2005;289(3 52-3):482-493. doi:10.1152/ajpendo.00092.2005
74. Wasserman DH. Four grams of glucose. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2009;296(1):11-21. doi:10.1152/ajpendo.90563.2008
75. Son BK, Eto M, Oura M, et al. Low-intensity exercise suppresses CCAAT/enhancer-binding protein  $\delta$ /Myostatin pathway through androgen receptor in muscle cells. *Gerontology.* 2019;65(4):397-406. doi:10.1159/000499826
76. Deng B, Zhang F, Wen J, et al. The function of myostatin in the regulation of fat mass in mammals. *Nutr Metab.* 2017;14(1):2-7. doi:10.1186/s12986-017-0179-1
77. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- $\beta$  superfamily member. *Nature.* 1997;387(6628):83-90. doi:10.1038/387083a0
78. Shanazari Z, Faramarzi M, Banitalebi E, Hemmati R. Effect of moderate and high-intensity endurance and resistance training on serum concentrations of MSTN and IGF-1 in old male Wistar rats. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2019;38(2):1-7. doi:10.1515/hmbci-2018-0066
79. Pistilli EE, Bogdanovich S, Goncalves MD, et al. Targeting the activin type IIB receptor to improve muscle mass and function in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *AmJPathol.* 2011;178(3):1287-1297. doi:10.1016/j.ajpath.2010.11.071

80. Argilés JM, Orpí M, Busquets S, López-Soriano FJ. Myostatin: More than just a regulator of muscle mass. *Drug Discov Today*. 2012;17(13-14):702-709. doi:10.1016/j.drudis.2012.02.001
81. Amthor H, M.H. Hoogaars W. Interference with Myostatin/ActRIIB Signaling as a Therapeutic Strategy for Duchenne Muscular Dystrophy. *Curr Gene Ther*. 2012;12(3):245-259. doi:10.2174/156652312800840577
82. Saitoh M, Ishida J, Ebner N, Anker SD, Von Haehling S. Myostatin inhibitors as pharmacological treatment for muscle wasting and muscular dystrophy. *JCSM Clin Reports*. 2017;2(1):1-10. doi:10.17987/jcsm-cr.v2i1.37
83. Burks TN, Cohn RD. Role of TGF- $\beta$  signaling in inherited and acquired myopathies. *Skelet Muscle*. 2011;1(1):1-13. doi:10.1186/2044-5040-1-19
84. Han HQ, Zhou X, Mitch WE, Goldberg AL. Myostatin/activin pathway antagonism: Molecular basis and therapeutic potential. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(10):2333-2347. doi:10.1016/j.biocel.2013.05.019
85. Borahay MA, Al Hendy A, Kilic GS, Boehning D. Signaling pathways in leiomyoma: Understanding pathobiology and implications for therapy. *Mol Med*. 2015;21:242-256. doi:10.2119/molmed.2014.00053
86. Čatipović B, Williams MS, Uhlenberg B, Lucke B, Schuelke M. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med*. 2004;351(10):1030-1031. doi:10.1056/NEJM200409023511018
87. Rodgers BD, Garikipati DK. Clinical, agricultural, and evolutionary biology of myostatin: A comparative review. *Endocr Rev*. 2008;29(5):513-534. doi:10.1210/er.2008-0003
88. Mosler S, Relizani K, Mouisel E, Amthor H, Diel P. Combinatory effects of siRNA-induced myostatin inhibition and exercise on skeletal muscle homeostasis and body composition. *Physiol Rep*. 2014;2(3):1-13. doi:10.1002/phy2.262
89. Feldman BJ, Streeper RS, Farese R V., Yamamoto KR. Myostatin modulates adipogenesis to generate adipocytes with favorable metabolic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(42):15675-15680. doi:10.1073/pnas.0607501103
90. Guo T, Jou W, Chanturiya T, Portas J, Gavrilova O, McPherron AC. Myostatin inhibition in muscle, but not adipose tissue, decreases fat mass and improves insulin sensitivity. *PLoS One*. 2009;4(3):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0004937

91. Joulia D, Bernardi H, Garandel V, Rabenoelina F, Vernus B, Cabello G. Mechanisms involved in the inhibition of myoblast proliferation and differentiation by myostatin. *Exp Cell Res.* 2003;286(2):263-275. doi:10.1016/S0014-4827(03)00074-0
92. Rodríguez A, Becerril S, Méndez-Giménez L, et al. Leptin administration activates irisin-induced myogenesis via nitric oxide-dependent mechanisms, but reduces its effect on subcutaneous fat browning in mice. *Int J Obes.* 2015;39(3):397-407. doi:10.1038/ijo.2014.166
93. Hamrick MW, Shi X, Zhang W, et al. Loss of myostatin (GDF8) function increases osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells but the osteogenic effect is ablated with unloading. *Bone.* 2007;40(6):1544-1553. doi:10.1016/j.bone.2007.02.012
94. Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(16):9306-9311. doi:10.1073/pnas.151270098
95. Morvan F, Rondeau JM, Zou C, et al. Blockade of activin type II receptors with a dual anti-ActRIIA/IIB antibody is critical to promote maximal skeletal muscle hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(47):12448-12453. doi:10.1073/pnas.1707925114
96. Hitachi K, Tsuchida K. Myostatin-deficiency in mice increases global gene expression at the *Dlk1-Dio3* locus in the skeletal muscle. *Oncotarget.* 2017;8(4):5943-5953. doi:10.18632/oncotarget.13966
97. Allen DL, Hittel DS, McPherron AC. Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(10):1828-1835. doi:10.1249/MSS.0b013e3182178bb4
98. Roth SM, Martel GF, Ferrell RE, Metter EJ, Hurley BF, Rogers MA. Myostatin gene expression is reduced in humans with heavy-resistance strength training: A brief communication. *Exp Biol Med.* 2003;228(6):706-709. doi:10.1177/153537020322800609
99. Louis E, Raue U, Yang Y, Jemiolo B, Trappe S. Time course of proteolytic, cytokine, and myostatin gene expression after acute exercise in human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2007;103(5):1744-1751. doi:10.1152/jappphysiol.00679.2007
100. Kazemi F. The correlation of resistance exercise-induced myostatin with insulin resistance and plasma cytokines in healthy young men. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(4):383-388. doi:10.1007/s40618-015-0373-9
101. Han DS, Hsiao MY, Wang TG, Chen SY, Yang WS. Association of serum myokines and aerobic exercise training in patients with spinal cord injury: An observational study. *BMC Neurol.* 2016;16(1):1-7. doi:10.1186/s12883-016-0661-9

102. Lightfoot AP, Cooper RG. The role of myokines in muscle health and disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(6):661-666. doi:10.1097/BOR.0000000000000337
103. Kerschman-Schindl K, Thalmann MM, Weiss E, et al. Changes in serum levels of myokines and WNT-antagonists after an ultramarathon race. *PLoS One.* 2015;10(7):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0132478
104. Tsuchiya Y, Ando D, Takamatsu K, Goto K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism.* 2015;64(9):1042-1050. doi:10.1016/j.metabol.2015.05.010
105. Petriz BA, Gomes CPC, Almeida JA, et al. The Effects of Acute and Chronic Exercise on Skeletal Muscle Proteome. *J Cell Physiol.* 2017;232(2):257-269. doi:10.1002/jcp.25477
106. Lakshman KM, Bhasin S, Corcoran C, et al. Measurement of myostatin concentrations in human serum: Circulating concentrations in young and older men and effects of testosterone administration. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;302(1):26-32. doi:10.1016/j.mce.2008.12.019
107. LeBrasseur NK. Building muscle, browning fat and preventing obesity by inhibiting myostatin. *Diabetologia.* 2012;55(1):13-17. doi:10.1007/s00125-011-2361-8
108. Tay L, Ding YY, Leung BP, et al. Sex-specific differences in risk factors for sarcopenia amongst community-dwelling older adults. *Age (Omaha).* 2015;37(6):1-12. doi:10.1007/s11357-015-9860-3
109. Mariot V, Joubert R, Hourdé C, et al. Downregulation of myostatin pathway in neuromuscular diseases may explain challenges of anti-myostatin therapeutic approaches. *Nat Commun.* 2017;8(1):6-13. doi:10.1038/s41467-017-01486-4
110. Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. Muscle wasting in disease: Molecular mechanisms and promising therapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;14(1):58-74. doi:10.1038/nrd4467
111. Puolakainen T, Ma H, Kainulainen H, et al. Treatment with soluble activin type IIB-receptor improves bone mass and strength in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):1-11. doi:10.1186/s12891-016-1366-3
112. DiGirolamo DJ, Singhal V, Chang X, Lee SJ, Germain-Lee EL. Administration of soluble activin receptor 2B increases bone and muscle mass in a mouse model of osteogenesis imperfecta. *Bone Res.* 2015;3(October 2014):1-6. doi:10.1038/boneres.2014.42



113. Barreto R, Kitase Y, Matsumoto T, et al. ACVR2B/Fc counteracts chemotherapy-induced loss of muscle and bone mass. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-13. doi:10.1038/s41598-017-15040-1
114. Consitt LA, Clark BC. The Vicious Cycle of Myostatin Signaling in Sarcopenic Obesity: Myostatin Role in Skeletal Muscle Growth, Insulin Signaling and Implications for Clinical Trials. *J frailty aging.* 2018;7(1):21-27. doi:10.14283/jfa.2017.33
115. Heinrich PC, Behrmann I, Ller-Newen GMu, Schaper F, Grave L. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. 1998;334(1):297-314. doi:10.1002/pros.1080
116. Dodington DW, Desai HR, Woo M. JAK/STAT – Emerging Players in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(1):55-65. doi:10.1016/j.tem.2017.11.001
117. Brandt N, O'Neill HM, Kleinert M, et al. Leukemia inhibitory factor increases glucose uptake in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2015;309(2):E142-E153. doi:10.1152/ajpendo.00313.2014
118. Robertson T.A., Maley M.A.L., Grounds M.D., Papadimitriou J.M., The role of macrophages in skeletal muscle regeneration with particular reference to chemotaxis. 1993:321-331.
119. Hunt LC, Upadhyay A, Jazayeri JA, Tudor EM, White JD. An anti-inflammatory role for leukemia inhibitory factor receptor signaling in regenerating skeletal muscle. *Histochem Cell Biol.* 2013;139(1):13-34. doi:10.1007/s00418-012-1018-0
120. Ito Y, Yamamoto M, Li M, et al. Differential temporal expression of mRNAs for ciliary neurotrophic factor (CNTF), leukemia inhibitory factor (LIF), interleukin-6 (IL-6), and their receptors (CNTFR  $\alpha$ , LIFR $\beta$ , IL-6R  $\alpha$  and gp130) in injured peripheral nerves. *Brain Res.* 1998;793(1-2):321-327. doi:10.1016/S0006-8993(98)00242-X
121. Hunt LC, Upadhyay A, Jazayeri JA, Tudor EM, White JD. Caspase-3, myogenic transcription factors and cell cycle inhibitors are regulated by leukemia inhibitory factor to mediate inhibition of myogenic differentiation. *Skelet Muscle.* 2011;1(1):17. doi:10.1186/2044-5040-1-17
122. Xiao F, Wang H, Fu X, et al. Oncostatin M inhibits myoblast differentiation and regulates muscle regeneration. *Cell Res.* 2011;21(2):350-364. doi:10.1038/cr.2010.144
123. Wang X, Wu H, Zhang Z, et al. Effects of interleukin-6, leukemia inhibitory factor, and ciliary neurotrophic factor on the proliferation and differentiation of adult human myoblasts. *Cell Mol Neurobiol.* 2008;28(1):113-124. doi:10.1007/s10571-007-9247-9

124. Kelly Hiatt, Davina Lewis, Mathew Shew KB-V and SH. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) promotes skeletal muscle progenitor cell (MPC) viability via the phosphatidylinositol 3-kinase–Akt pathway. *J Tissue Eng Regen Med.* 2012;8(8):963-968. doi:10.1002/term
125. Holtmann B, Wiese S, Samsam M, et al. Triple knock-out of CNTF, LIF, and CT-1 defines cooperative and distinct roles of these neurotrophic factors for motoneuron maintenance and function. *J Neurosci.* 2005;25(7):1778-1787. doi:10.1523/JNEUROSCI.4249-04.2005
126. Morikawa Y, Tamura S, Minehata KI, Donovan PJ, Miyajima A, Senba E. Essential Function of Oncostatin M in Nociceptive Neurons of Dorsal Root Ganglia. *J Neurosci.* 2004;24(8):1941-1947. doi:10.1523/JNEUROSCI.4975-03.2004
127. Ware CB, Horowitz MC, Renshaw BR, et al. Targeted disruption of the low-affinity leukemia inhibitory factor receptor gene causes placental, skeletal, neural and metabolic defects and results in perinatal death. *Development.* 1995;121(5):1283-1299.
128. Li M., Sendtner M., Smith A., Essential function of LIF receptor in motor neurons. Nature Publishing Group. *Nature.* 1995;378:703-706.
129. Sendtner M, Götz R, Holtmann B, Thoenen H. Endogenous ciliary neurotrophic factor is a lesion factor for axotomized motoneurons in adult mice. *J Neurosci.* 1997;17(18):6999-7006. doi:10.1523/jneurosci.17-18-06999.1997
130. Oppenheim RW, Prevette D, Qin-wei YIN, Collins F, Macdonald J., Control of Embryonic Motoneuron Survival in Vivo by Ciliary Neurotrophic Factor. *1991;251(17):1616-1619.*
131. Kaupmann K, Sendtner M, Stöckli KA, Jockusch H. The Gene for Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) Maps to Murine Chromosome 19 and its Expression is Not Affected in the Hereditary Motoneuron Disease ‘Wobbler’ of the Mouse. *Eur J Neurosci.* 1991;3(11):1182-1186. doi:10.1111/j.1460-9568.1991.tb00052.x
132. Mitsumoto H, Ikeda K, Wong V, et al. Histometric effects of ciliary neurotrophic factor in wobbler mouse motor neuron disease. *Ann Neurol.* 1995;37(1):47-54. doi:10.1002/ana.410370110
133. Friedman B, Scherer SS, Rudge JS, et al. Regulation of ciliary neurotrophic factor expression in myelin-related Schwann cells in vivo. *Neuron.* 1992;9(2):295-305. doi:10.1016/0896-6273(92)90168-D

134. Helgren ME, Squinto SP, Davis HL, Parry DJ, Boulton' TG, Carol S. Heck. Trophic effect of ciliary neurotrophic factor on denervated skeletal muscle. 1994;17(2):148-152.
135. DiStefano PS, Boulton TG, Stark JL, et al. Ciliary neurotrophic factor induces down-regulation of its receptor and desensitization of signal transduction pathways in vivo: Non-equivalence with pharmacological activity. *J Biol Chem.* 1996;271(37):22839-22846. doi:10.1074/jbc.271.37.22839
136. Davis S, Aldrich TH, Stahl N, et al. LIFR $\beta$  and gp130 as heterodimerizing signal transducers of the tripartite CNTF receptor. *Science* (80- ). 1993;260(5115):1805-1808. doi:10.1126/science.8390097
137. Steinberg GR, Watt MJ, Ernst M, Birnbaum MJ, Kemp BE, Jørgensen SB. Ciliary neurotrophic factor stimulates muscle glucose uptake by a PI3-kinase-dependent pathway that is impaired with obesity. *Diabetes.* 2009;58(4):829-839. doi:10.2337/db08-0659
138. Watt MJ, Dzamko N, Thomas WG, et al. CNTF reverses obesity-induced insulin resistance by activating skeletal muscle AMPK. *Nat Med.* 2006;12(5):541-548. doi:10.1038/nm1383
139. Zvonic S, Cornelius P, Stewart WC, Mynatt RL, Stephens JM. The regulation and activation of ciliary neurotrophic factor signaling proteins in adipocytes. *J Biol Chem.* 2003;278(4):2228-2235. doi:10.1074/jbc.M205871200
140. C.E.H. S, J. R. Adaptive processes in skeletal muscle: Molecular regulators and genetic influences. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006;6(1):73-86.
141. Garza-Lombó C, Schroder A, Reyes-Reyes EM, Franco R. mTOR/AMPK signaling in the brain: Cell metabolism, proteostasis and survival. *Curr Opin Toxicol.* 2018;8(2018):102-110. doi:10.1016/j.cotox.2018.05.002
142. Ip NY, Wiegand SJ, Morse J, Rudge JS. Injury-induced Regulation of Ciliary Neurotrophic Factor mRNA in the Adult Rat Brain. *Eur J Neurosci.* 1993;5(1):25-33. doi:10.1111/j.1460-9568.1993.tb00201.x
143. DeChiara TM, Vejsada R, Poueymirou WT, et al. Mice lacking the CNTF receptor, unlike mice lacking CNTF, exhibit profound motor neuron deficits at birth. *Cell.* 1995;83(2):313-322. doi:10.1016/0092-8674(95)90172-8
144. Marques MJ, Santo Neto H, Meirelles UMF. Effects of methylene blue on the development of intrinsic contractile responses of the guinea pig tracheal smooth muscle. *Acta Physiologica Pharmacologica et Therapeutica Latinoamericana.*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9339245/>. Published 1997. 10 Ekim 2020 tarihinde ulaşılmıştır.

145. Pennica D, King KL, Shaw KJ, et al. Expression cloning of cardiotrophin 1, a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(4):1142-1146. doi:10.1073/pnas.92.4.1142
146. Kunisada K, Tone E, Fujio Y, Matsui H, Yamauchi-Takahara K, Kishimoto T. Activation of gp130 transduces hypertrophic signals via STAT3 in cardiac myocytes. *Circulation*. 1998;98(4):346-352. doi:10.1161/01.CIR.98.4.346
147. Jougasaki M. *Cardiotrophin-1 in Cardiovascular Regulation*. Vol 52. 1st ed. Elsevier Inc; 2010. doi:10.1016/S0065-2423(10)52002-X
148. López-Yoldi M, Moreno-Aliaga MJ, Bustos M. Cardiotrophin-1: A multifaceted cytokine. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26(5):523-532. doi:10.1016/j.cytogfr.2015.07.009
149. Latchman DS. Cardiotrophin-1: A novel cytokine and its effects in the heart and other tissues. *Pharmacol Ther*. 2000;85(1):29-37. doi:10.1016/S0163-7258(99)00049-2
150. Liao Z, Brar BK, Cai Q, Stephanou A. Cardiotrophin-1 ( CT-1 ) can protect the adult heart from injury when added both prior to ischaemia and at reperfusion. 2002;53(March):902-910.
151. Marcos-go B, Larequi E, Gil-bea FJ, et al. Article Cardiotrophin-1 Is a Key Regulator of Glucose and Lipid Metabolism. 2011:242-253. doi:10.1016/j.cmet.2011.05.013
152. Oppenheim RW, Wiese S, Prevette D, et al. Cardiotrophin-1 , a Muscle-Derived Cytokine , Is Required for the Survival of Subpopulations of Developing Motoneurons. 2001;21(4):1283-1291.
153. Wen T, Rogido MR, Moore JE, Genetta T, Peng H, Sola A. Cardiotrophin-1 protects cortical neuronal cells against free radical-induced injuries in vitro. 2005;387(2005):38-42. doi:10.1016/j.neulet.2005.07.018
154. Marque`s JM, Belza I, Holtmann B, Pennica D, Prieto J, Bustos M. Cardiotrophin-1 Is an Essential Factor in the Natural Defense of the Liver Against Apoptosis. 2007;1:639-648. doi:10.1002/hep.21508
155. Castaño D, Larequi E, Belza I, Astudillo AM. Cardiotrophin-1 eliminates hepatic steatosis in obese mice by mechanisms involving AMPK activation. *J Hepatol*. 2013. doi:10.1016/j.jhep.2013.12.012

156. Zvonic S, Hogan JC, Arbour-reily P, Mynatt RL, Stephens JM. Effects of Cardiotrophin on Adipocytes \*. 2004;279(46):47572-47579. doi:10.1074/jbc.M403998200
157. Hui W, Bell M, Carroll G. Detection of oncostatin M in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. 1997:184-187.
158. Tornier C, Sahuc F, Gazel A, Rosdy M. A Characteristic Subset of Psoriasis-Associated Genes Is Induced by Oncostatin-M in Reconstituted Epidermis. 2006:2647-2657. doi:10.1038/sj.jid.5700461
159. Dembic Z. Cytokines Important for Growth and/or Development of Cells of the Immune System. Cytokines Immune Syst. 2015:263-281. doi:10.1016/b978-0-12-419998-9.00008-0
160. Mosley B, De Imus C, Friend D, et al. Dual oncostatin M (OSM) receptors. Cloning and characterization of an alternative signaling subunit conferring OSM-specific receptor activation. J Biol Chem. 1996;271(51):32635-32643. doi:10.1074/jbc.271.51.32635
161. Ichihara M, Hara T, Kim H, Murate T, Miyajima A. Oncostatin M and leukemia inhibitory factor do not use the same functional receptor in mice. Blood. doi:10.1182/blood.v90.1.165
162. Walker EC, McGregor NE, Poulton IJ, et al. Oncostatin M promotes bone formation independently of resorption when signaling through leukemia inhibitory factor receptor in mice mice. J Clin Invest. 2010;120(2):582-592. doi:10.1172/JCI40568
163. Guo S, Li ZZ, Gong J, et al. Oncostatin M confers neuroprotection against ischemic stroke. J Neurosci. 2015;35(34):12047-12062. doi:10.1523/JNEUROSCI.1800-15.2015
164. Hojman P, Dethlefsen C, Brandt C, Hansen J, Pedersen L, Pedersen BK. Exercise-induced muscle-derived cytokines inhibit mammary cancer cell growth. Am J Physiol - Endocrinol Metab. 2011;301(3):504-510. doi:10.1152/ajpendo.00520.2010
165. Wahl AF, Wallace PM. Oncostatin M in the anti-inflammatory response. Ann Rheum Dis. 2001;60(SUPPL. 3). doi:10.1136/ard.60.90003.iii75
166. Lira BSA, Zalamea P, Heinrich JN, et al. Expression of the Chemokine N51/KC in the Thymus and Epidermis of Transgenic Mice Results in Marked Infiltration of a Single Class of Inflammatory Cells. Pharmaceutical Research Institute, Princeton, New Jersey 08543. Construction. 1994;180(December).
167. Dhawan P, Richmond A. Role of CXCL1 in tumorigenesis of melanoma. J Leukoc Biol. 2002;72(1):9-18. doi:10.1189/jlb.72.1.9

168. Rubio N, Sanz-Rodriguez F. Induction of the CXCL1 (KC) chemokine in mouse astrocytes by infection with the murine encephalomyelitis virus of Theiler. *Virology*. 2007;358(1):98-108. doi:10.1016/j.virol.2006.08.003
169. Belperio JA, Keane MP, Arenberg DA, et al. CXC chemokines in angiogenesis. *J Leukoc Biol*. 2000;68(1):1-8. doi:10.1189/jlb.0805480
170. Frydelund-Larsen L, Penkowa M, Akerstrom T, Zankari A, Nielsen S, Pedersen BK. Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle. *Exp Physiol*. 2007;92(1):233-240. doi:10.1113/expphysiol.2006.034769
171. Bacon KB, Harrison JK. Chemokines and their receptors in neurobiology: Perspectives in physiology and homeostasis. *J Neuroimmunol*. 2000;104(1):92-97. doi:10.1016/S0165-5728(99)00266-0
172. Omari KM, Lutz SE, Santambrogio L, Lira SA, Raine CS. Neuroprotection and remyelination after autoimmune demyelination in mice that inducibly overexpress CXCL1. *Am J Pathol*. 2009;174(1):164-176. doi:10.2353/ajpath.2009.080350
173. Stanker LH, Hnasko RM. A Double-Sandwich ELISA for Identification of Monoclonal Antibodies Suitable for Sandwich Immunoassays. *ELISA Methods Protoc*. 2015;1318:1-216. doi:10.1007/978-1-4939-2742-5
174. Prasad D, Das B. Physical inactivity : a cardiovascular risk factor. *Indian J Med Sci*. 2009;63(1):33-42. doi:10.4103/0019-5359.49082
175. Boppart MD, Lisio M De, Zou K, Huntsman HD. Defining a role for non-satellite stem cells in the regulation of muscle repair following exercise. *Front Physiol*. 2013;4 NOV(November):1-6. doi:10.3389/fphys.2013.00310
176. Walker KS, Kambadur R, Sharma M, Smith HK. Resistance Training Alters Plasma Myostatin but not IGF-1 in Healthy Men. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(5):787-793. doi:10.1249/01.MSS.0000126384.04778.29
177. Yarasheski KE, Bhasin S, Sinha-Hikim I, Pak-Loduca J, Gonzalez-Cadavid NF. Serum myostatin-immunoreactive protein is increased in 60-92 year old women and men with muscle wasting. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12474026/>. Published 2002. 10 Ekim 2020 tarihinde ulaşılmıştır.
178. Zachwieja JJ, Smith SR, Sinha-Hikim I, Gonzalez-Cadavid N, Bhasin S. Plasma myostatin-immunoreactive protein is increased after prolonged bed rest with low-dose T3 administration. *Journal of gravitational physiology : a journal of the International Society*

for Gravitational Physiology. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11543081/>. Published 1999. 10 Ekim 2020 tarihinde ulaşılmıştır.

179. Harber MP, Crane JD, Dickinson JM, et al. Protein synthesis and the expression of growth-related genes are altered by running in human vastus lateralis and soleus muscles. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(3):708-714. doi:10.1152/ajpregu.90906.2008

180. Matsakas A, Friedel A, Hertrampf T, Diel P. Short-term endurance training results in a muscle-specific decrease of myostatin mRNA content in the rat. *Acta Physiol Scand*. 2005;183(3):299-307. doi:10.1111/j.1365-201X.2005.01406.x

181. Little JP, Safdar A, Bishop D, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1 $\alpha$  and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300(6):1303-1310. doi:10.1152/ajpregu.00538.2010

182. Ryan AS, Li G, Blumenthal JB, Ortmeier HK. Aerobic exercise + weight loss decreases skeletal muscle myostatin expression and improves insulin sensitivity in older adults. *Obesity*. 2013;21(7):1350-1356. doi:10.1002/oby.20216

183. Matsakas A, Bozzo C, Cacciani N, et al. Effect of swimming on myostatin expression in white and red gastrocnemius muscle and in cardiac muscle of rats. *Exp Physiol*. 2006;91(6):983-994. doi:10.1113/expphysiol.2006.033571

184. Bueno PG, Bassi D, Contrera DG, et al. Post-exercise changes in myostatin and actRIIB expression in obese insulin-resistant rats. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;339(1-2):159-164. doi:10.1016/j.mce.2011.04.006

185. Metcalf D. The Unsolved Enigmas of Leukemia Inhibitory Factor. *Stem Cells*. 2003;21(1):5-14. doi:10.1634/stemcells.21-1-5

186. Al-Khalili L, Bouzakri K, Glund S, Lönnqvist F, Koistinen HA, Krook A. Signaling specificity of interleukin-6 action on glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Mol Endocrinol*. 2006;20(12):3364-3375. doi:10.1210/me.2005-0490

187. Beretta E, Dhillon H, Kalra PS, Kalra SP. Central LIF gene therapy suppresses food intake, body weight, serum leptin and insulin for extended periods. *Peptides*. 2002;23(5):975-984. doi:10.1016/S0196-9781(02)00021-9

188. Jansson JO, Movérare-Skrtic S, Berndtsson A, Wernstedt I, Carlsten H, Ohlsson C. Leukemia inhibitory factor reduces body fat mass in ovariectomized mice. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(2):349-354. doi:10.1530/eje.1.02082

189. Banitalebi E, Ghahfarrokhi MM, Negaresh R, et al. Exercise improves neurotrophins in multiple sclerosis independent of disability status. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43(April):102143. doi:10.1016/j.msard.2020.102143
190. Hong AR, Hong SM, Shin YA. Effects of resistance training on muscle strength, endurance, and motor unit according to ciliary neurotrophic factor polymorphism in male college students. *J Sport Sci Med*. 2014;13(3):680-688.
191. Calabrò P, Limongelli G, Riegler L, et al. Novel insights into the role of cardiotrophin-1 in cardiovascular diseases. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;46(2):142-148. doi:10.1016/j.yjmcc.2008.11.002
192. Sheng Z, Pennica D, Wood WI, Chien KR. Cardiotrophin-1 displays early expression in the murine heart tube and promotes cardiac myocyte survival. *Development*. 1996;122(2):419-428.
193. López N, Díez J, Fortuño MA. Characterization of the protective effects of cardiotrophin-1 against non-ischemic death stimuli in adult cardiomyocytes. *Cytokine*. 2005;30(5):282-292. doi:10.1016/j.cyto.2005.01.016
194. Hongkui J, Yang R, Annie K, Pennica D, Wood WI, Paoni NF. Effects of cardiotrophin-1 on haemodynamics and cardiac function in conscious rats. *Cytokine*. 1998;10(1):19-25. doi:10.1006/cyto.1997.0241
195. Komori T, Tanaka M, Senba E, Miyajima A, Morikawa Y. Lack of oncostatin M receptor  $\beta$  leads to adipose tissue inflammation and insulin resistance by switching macrophage phenotype. *J Biol Chem*. 2013;288(30):21861-21875. doi:10.1074/jbc.M113.461905
196. Stephens JM, Elks CM. Oncostatin M: Potential Implications for Malignancy and Metabolism. *Curr Pharm Des*. 2017;23(25):3645-3657. doi:10.2174/1381612823666170704122559
197. Larrea E, Aldabe R, Gonzalez I, et al. Oncostatin M Enhances the Antiviral Effects of Type I Interferon and Activates Immunostimulatory Functions in Liver Epithelial Cells. *J Virol*. 2009;83(7):3298-3311. doi:10.1128/jvi.02167-08
198. Greenhill CJ, Rose-John S, Lissilaa R, et al. IL-6 Trans -Signaling Modulates TLR4-Dependent Inflammatory Responses via STAT3 . *J Immunol*. 2011;186(2):1199-1208. doi:10.4049/jimmunol.1002971
199. Dixit A, Bottek J, Beerlage A-L, et al. Frontline Science: Proliferation of Ly6C + monocytes during urinary tract infections is regulated by IL-6 trans-signaling . *J Leukoc Biol*. 2017;102(12). doi:10.1189/jlb.3hi0517-198r



200. Ayaub EA, Dubey A, Imani J, et al. Overexpression of OSM and IL-6 impacts the polarization of pro-fibrotic macrophages and the development of bleomycin-induced lung fibrosis. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-16. doi:10.1038/s41598-017-13511-z
201. Hwang JH, McGovern J, Minett GM, et al. Mobilizing serum factors and immune cells through exercise to counteract age-related changes in cancer risk. *Exerc Immunol Rev.* 2020;26:80-99.
202. McKenzie MJ, Goldfarb AH. Aerobic exercise bout effects on gene transcription in the rat soleus. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(9):1515-1521. doi:10.1249/mss.0b013e318074c256
203. Porter JD, Guo W, Merriam AP, et al. Persistent over-expression of specific CC class chemokines correlates with macrophage and T-cell recruitment in mdx skeletal muscle. *Neuromuscul Disord.* 2003;13(3):223-235. doi:10.1016/s0960-8966(02)00242-0
204. Rodriguez J, Fernández-Verdejo R, Pierre N, Priem F, Francaux M. Endurance training attenuates catabolic signals induced by TNF- $\alpha$  in muscle of mice. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(2):227-234. doi:10.1249/MSS.0000000000000756
205. Paulsen Gøran, Mikkelsen Ulla Ramer, Raastad Truls PJM. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Exerc Immunol Rev.* 2012;18(42):97.
206. Pillon NJ, Bilan PJ, Fink LN, Klip A. Cross-talk between skeletal muscle and immune cells: Muscle-derived mediators and metabolic implications. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2013;304(5). doi:10.1152/ajpendo.00553.2012
207. Fernández-Verdejo R, Vanwynsberghe AM, Hai T, Deldicque L, Francaux M. Activating transcription factor 3 regulates chemokine expression in contracting C2C12 myotubes and in mouse skeletal muscle after eccentric exercise. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;492(2):249-254. doi:10.1016/j.bbrc.2017.08.059