



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

**KISA VE UZUN SÜRELİ YÜZME EGZERSİZİNİ
TAKİBEN GASTROKNEMİUS-SOLEUS KAS
KOMPLEKSİ VE PLAZMA MİYOKİN CEVAPLARININ
ZAMANA BAĞLI DEĞİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ**

Alten OSKAY

Temmuz 2022

DENİZLİ

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KISA VE UZUN SÜRELİ YÜZME EGZERSİZİNİ TAKİBEN
GASTROKNEMİUS-SOLEUS KAS KOMPLEKSİ VE PLAZMA
MİYOKİN CEVAPLARININ ZAMANA BAĞLI DEĞİŞİMLERİNİN
İNCELENMESİ**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

Alten OSKAY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Melek BOR-KÜÇÜKATAY

Denizli, 2022

DOKTORA TEZİ YAYIN BEYANI

Pamukkale Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği Uygulama Esasları Yönergesi Madde 24-(2) "Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora öğrencileri için: Doktora tez savunma sınavından önce, doktora bilim alanında kendisinin yazar olduğu uluslararası atıf indeksleri kapsamında yer alan bir dergide basılmış ya da basılmak üzere kesin kabulü yapılmış en az bir makalesi olan öğrenciler tez savunma sınavına alınır. Yüksek lisans tezinin yayın haline getirilmiş olması bu kapsamda değerlendirilmez. Bu ek koşulu yerine getirmeyen öğrenciler, tez savunma sınavına alınmazlar" gereğince yapılan yayın/yayınların listesi aşağıdadır (Tam metin/metinleri ekte sunulmuştur):

Ek-1. Unver F, Kilic-Toprak E, Kilic-Erkek O, Korkmaz H, Yasin O, Oymak B, **Oskay A**, Bor-Kucukatay M. Hemorheological alterations following an acute bout of nordic hamstring exercise in active male participants. *Clin Hemorheol Microcirc* 2019; 71 (4): 463-473.

Ek-2. Kilic-Toprak E, Unver F, Kilic-Erkek O, Korkmaz H, Ozdemir Y, Oymak B, **Oskay A**, Bor-Kucukatay M. Increased erythrocyte aggregation following an acute bout of eccentric isokinetic exercise does not exceed two days. *Biorheology* 2018; 55 (1): 15-24.

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

Öğrenci Adı Soyadı : Alten OSKAY

İmza :

ÖZET**KISA VE UZUN SÜRELİ YÜZME EGZERSİZİNİ TAKİBEN GASTROKNEMİUS-
SOLEUS KAS KOMPLEKSİ VE PLAZMA MİYOKİN CEVAPLARININ ZAMANA
BAĞLI DEĞİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ**

Alten OSKAY
Doktora Tezi, Fizyoloji A.B.D.
Tez Yürütücüsü: Prof. Dr. Z. Melek BOR KÜÇÜKATAY

Temmuz 2022, 68 Sayfa

Egzersizin hem egzersize katılan kas grupları üzerinde, hem de uzak dokular ve organlarda çeşitli faydalı etkileri olduğu bilinmektedir. Bu etkilerin bir kısmına kaslardan salınan miyokin adı veren sitokinler aracılık etmektedir. Çalışma kapsamında farelerde kısa ve 6 haftalık yüzme egzersizini takiben gastroknemius-soleus kas kompleksi ve plazma meteorin-like protein (METRNL), interlökin 8 (IL-8), interlökin 7 (IL-7) ve follistatin-like 1 protein (FSTL1) miyokin düzeylerinin zamana bağlı (0, 3 ve 48. saat) değişimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. 8-12 haftalık erişkin, BALB/c cinsi erkek fareler öncelikle kontrol ve egzersiz grubu olarak 2'ye ayrılmıştır. Sedanter gruptakiler kafeslerinde serbestçe dolaşmışlardır. Egzersiz grubu da kendi içinde akut ve kronik egzersiz grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Akut ve kronik egzersiz gruplarının her biri de yüzme egzersizi sonrası deneyi sonlandırmaya kadar geçecek süre açısından 0, 3 ve 48 saat olarak üç gruba ayrılmıştır. Böylece toplam 7 deney grubu (n=10) oluşturulmuştur. Akut egzersiz grubuna 30 dk'lık tek seans; kronik egzersiz grubuna ise 6 hafta boyunca, haftada 5 gün, 30 dk / gün olacak şekilde yüzme egzersizi uygulanmıştır. Plazma ve gastroknemius-soleus kas kompleksi miyokin düzeyleri ticari kitler aracılığıyla ölçülmüştür. Akut ve 6 haftalık yüzme egzersizini takiben 0, 3 ve 48. saatlerde gastroknemius-soleus kas kompleksinde METRNL, IL-8, IL-7 ve FSTL1 konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik ortaya çıkmamıştır. Uygulanan egzersizlere cevaben plazmada IL-7 ve IL-8 düzeyleri istatistiksel olarak önemli düzeyde değişmezken; kronik egzersizden sonra 3. ve 48. saatlerde METRNL düzeyleri artmış, FSTL1 konsantrasyonları ise azalmıştır. Verilerimiz, farelerde yüzme egzersizine uyumda IL-7 ve IL-8'in rol oynamadığını, sadece uzun süreli egzersizlere adaptasyona METRNL ve FSTL1 miyokinlerinin aracılık ediyor olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Yüzme egzersizi, METRNL, IL-8, IL-7, FSTL1

Bu çalışma, PAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2020SABE005).

ABSTRACT**INVESTIGATION OF TIME-DEPENDENT CHANGES OF GASTROCNEMIUS-
SOLEUS MUSCLE COMPLEX AND PLASMA MYOKINE RESPONSES FOLLOWING
SHORT AND LONG-TERM SWIMMING EXERCISE**

Alten OSKAY

PhD Thesis in Physiology

Supervisor: Prof. Melek BOR-KÜÇÜKATAY, MD, PhD

July 2022, 68 Pages

It is known that exercise has various beneficial effects both on the muscle groups participating the exercise and on distant tissues and organs. Some of these effects are mediated by cytokines called myokines released from the muscles. Within the scope of the study, it was aimed to investigate the time-dependent (0, 3 and 48th hours) changes in the gastrocnemius-soleus muscle complex and plasma meteorin-like protein (METRNL), interleukin 8 (IL-8), interleukin 7 (IL-7) and follistatin-like 1 protein (FSTL1) myokine levels in mice following acute and 6-week swimming exercise. Adult BALB/c male mice aged 8-12 weeks were divided into 2 groups as control and exercise groups. The sedentary group roamed freely in their cages. The exercise group was divided into two as acute and chronic exercise groups. Acute and chronic exercise groups were further divided into three groups as 0, 3 and 48 hours in terms of the time to end the experiment after swimming exercises. Thus, a total of 7 experimental groups (n=10) were formed. A single swimming session of 30 minutes was applied for the acute exercise group. The chronic exercise group swam for 6 weeks, 5 days a week, 30 minutes / day. Plasma and gastrocnemius-soleus muscle complex myokine levels were measured using commercial kits. No statistically significant alterations were observed in the concentrations of METRNL, IL-8, IL-7, and FSTL1 in the gastrocnemius-soleus muscle complex at 0, 3, and 48 hours following acute and 6-week swimming exercise. While plasma IL-7 and IL-8 levels did not change statistically in response to applied exercises; METRNL levels increased and FSTL1 levels decreased at the 3rd and 48th hours after chronic exercise. Our data suggest that IL-7 and IL-8 do not play role in adaptation to swimming exercise in mice, but adaptation to prolonged exercise may be mediated by METRNL and FSTL1 myokines.

Keywords: Swimming exercise, METRNL, IL-8, IL-7, FSTL1

This study was supported by Pamukkale University Scientific Research Projects Coordination Unit through project numbers 2020SABE005.

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim ve tez çalışmam süresince her konuda yol gösterici olan, bilgisini, ilgisini ve tecrübesini cömertçe paylaşan, desteğini sürekli yanımda hissettiğim, başta değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Z. Melek BOR KÜÇÜKATAY'a,

Tezimin her aşamasında bilgi ve desteklerini esirgemeyen, kritik yorumlarını paylaşan hocalarım değerli hocalarım Prof. Dr. Sadettin ÇALIŞKAN ve Prof. Dr. Vildan CANER'e,

Fizyoloji A.B.D.'nin değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Vural KÜÇÜKATAY'a, Doç. Dr. Emine KILIÇ TOPRAK'a, Doç. Dr. Gülşah GÜNDOĞDU'ya, Dr. Öğr. Üyesi Özgen KILIÇ ERKEK'e,

Tez çalışmam sürecinde destek ve yardımlarını esirgemeyen Doç Dr. Mert ÖZEN'e ve Dr. Öğr. Üyesi Hande ŞENOL'a,

Her zaman desteğe hazır olduklarını bildiğim birlikte çalışmaktan zevk aldığım arkadaşlarım Öğr. Gör. Dr. Fatih ALTINTAŞ ve Öğr. Gör. Dr. Melek TUNÇ ATA'ya,

Doktora eğitimim sırasında tanıdığım ve tanımaktan mutluluk duyduğum her biri birbirinden değerli asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında sonsuz destek olan, inanan, güvenen, seven, sabreden sevgili aileme.. Siz olmasanız olamazdı.

Ve her güzel anım için Turhan OSKAY'a, Güray ARIN'a teşekkür ve şükranlarımı sunuyorum.

Saygılarımla

Temmuz - 2022

Alten OSKAY

İÇİNDEKİLER

DOKTORA TEZİ YAYIN BEYANI.....	iii
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Amaç.....	3
2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI	4
2.1. Egzersiz Tanımı	4
2.2. Egzersiz Tipleri.....	5
2.2.1. Aerobik & Dayanıklılığı artırıcı egzersizler.....	5
2.2.2. Anaerobik (Kuvvet-Direnç) egzersizler	6
2.2.4. Koordinasyon ve kontrol egzersizleri.....	6
2.3. Egzersizde Kas Kontraksiyonları	7
2.3.1. İzometrik kontraksiyon	7
2.3.2. İzotonik kontraksiyon	7
2.3.2.1. Konsantrik kontraksiyon	7
2.3.2.2. Eksantrik kontraksiyon.....	7
2.3.3. İzokinetik kontraksiyon	8
2.4. Egzersize Adaptasyon.....	8
2.4.1. Dayanıklılık (Endurans) egzersizine adaptasyon.....	8
2.4.2. Direnç (Güç) egzersizlerine adaptasyon	9
2.4.2.1. Nöral adaptasyonlar	9
2.4.2.4. Vasküler ve metabolik adaptasyonlar	10
2.5. Yüzme Egzersizi	11
2.6. Miyokinler	11
2.6.1. Meteorin-like protein	13
2.6.2. İnterlökin-8	15
2.6.3. İnterlökin-7	16
2.6.4. Follistatin-like 1 protein	18
2.7. Hipotez.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20

3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi ve Gruplandırılması.....	20
3.2. Yüzme Egzersizi Uygulaması.....	21
3.3. Deneyin Sonlandırılması	23
3.4. ELISA Ölçümlerinin Yapılması.....	23
3.5. Sonuçların Değerlendirilmesi.....	24
3.5.1. İstatistiksel analiz.....	24
4. BULGULAR	26
4.1. Gastroknemius-Soleus Kas Kompleksi Miyokin Analizleri.....	26
4.1.1. Gastroknemius-soleus kas kompleksi METRNL konsantrasyonları	26
4.1.2. Gastroknemius-soleus kas kompleksi IL-8 konsantrasyonları	27
4.1.3. Gastroknemius-soleus kas kompleksi IL-7 konsantrasyonları	27
4.1.4. Gastroknemius-soleus kas kompleksi FSTL1 konsantrasyonları.....	28
4.2. Plazma Miyokin Analizleri.....	29
4.2.1. Plazma METRNL konsantrasyonları	29
4.2.2. Plazma IL-8 konsantrasyonları.....	30
4.2.3. Plazma IL-7 konsantrasyonları.....	30
4.2.4. Plazma FSTL1 konsantrasyonları	31
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇLAR	43
7. KAYNAKLAR	44
8. ÖZGEÇMİŞ	53
9. EKLER	
Ek-1: Etik Kurul	

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1 Endurans egzersizi sırasında METRNL artışının mekanizması.....	14
Şekil 2.2 IL-7R'ü ve Jak/STAT yolağının şeması	16
Şekil 2.3 Hiperglisemi ile ilişkili hücre sel fibroziste IL-7'nin rolü	17
Şekil 2.4 Kardiyovasküler hastalıklarda follistatin-like 1'in bilinen yollarının şematik gösterimi.....	19
Şekil 3.1 Deney protokolü	22
Şekil 4.1 Deney gruplarının sağ gastroknemius-soleus kas kompleksindeki meteorin-like protein konsantrasyonları (ng/ml).....	26
Şekil 4.2 Deney gruplarının sağ gastroknemius-soleus kas kompleksindeki interlökin-8 konsantrasyonları (pg/ml)	27
Şekil 4.3 Deney gruplarının sağ gastroknemius-soleus kas kompleksindeki interlökin-7 konsantrasyonları (pg/ml)	28
Şekil 4.4 Deney gruplarının sağ gastroknemius-soleus kas kompleksindeki follistatin-like 1 proteini konsantrasyonları (ng/ml).....	28
Şekil 4.5 Deney gruplarının plazma meteorin-like protein konsantrasyonları (ng/ml)..	29
Şekil 4.6 Deney gruplarının plazma interlökin-8 konsantrasyonları (pg/ml).....	30
Şekil 4.7 Deney gruplarının plazma interlökin-7 konsantrasyonları (pg/ml).....	31
Şekil 4.8 Deney gruplarının plazma follistatin-like 1 proteini konsantrasyonları (ng/ml)	31

TABLULAR DİZİNİ**Sayfa**

Tablo 3.1 Deney grupları ve grup içerisindeki deney hayvanlarının dağılımı	21
---	----

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMI	Akut miyokard enfarktüsü
AMPK	5'-adenozin monofosfat aktive eden protein kinaz
ANP	Atrial natriüretik peptid
ATP	Adenozin trifosfat
BAIBA	Beta-aminoizobütirik asid
BDNF	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
CO ₂	Karbondioksit molekülü
ELISA	enzim bağlı immünosorbent yöntemi
FRP, TSC-36	Follistatin ilişkili polipeptid
FSTL1	Follistatin-like 1 protein
GLUT	Glukoz taşıyıcı
hsCRP	Yüksek duyarlıklı c-reaktif protein
IFN γ	İnterferony
IL-6	İnterlökin-6
IL-7	İnterlökin-7
IL-8	İnterlökin-8
IRS-1	İnsulin reseptör substratı-1
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
METRNL	Meteorin-like protein
MIF	Makrofaj migrasyonunu inhibe edici faktör
M.Ö.	Milattan önce
mRNA	Mesajcı RNA
O ₂	Oksijen molekülü
PH	Pulmoner hipertansiyonu
PPAR- γ	Peroksizom proliferator-aktive reseptör- γ
PGC-1 α	Peroksizom proliferator-aktive reseptör γ koaktivatörü 1 α
TGF- β	Dönüştürücü büyüme faktörü- β
Tip2DM	Tip 2 diabetes mellitus
TNF- α	Tümör nekrozis faktör- α
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
VO ₂ max	Maksimal oksijen kapasitesi

1. GİRİŞ

İskelet kası vücut ağırlığının yaklaşık %40'ını oluşturan en büyük organdır (Hiruma 2022). Vücudun protein deposudur. Hareket, stres, açlık ya da hastalık gibi durumlarda kaslardaki proteinler yıkılarak kana karışırlar (Kalantar-Zadeh vd 2013). İskelet kasları istemli ve koordineli hareketler yapabilme yeteneğine sahiptir. Aynı zamanda dolaşıma miyokin adı verilen sitokin ve proteinler salgılayarak metabolizmaya katkıda bulunmaktadır. Tanımlanmış üç binden fazla miyokin bulunmaktadır. Ancak her birinin etkileri, etki mekanizmaları henüz net değildir.

Hareket, bir grup motor nöronun bilinçli aktivasyonu ile gerçekleşen, homeostazisin sağlanmasında yaşamsal öneme sahip, büyük oranda istemli bir olaydır (Boppart vd 2013). Tekrarlayan kas kasılmaları dayanıklılığın artmasına yol açan uzun süreli adaptasyonları uyarmaktadır (Kraemer ve Castracane 2015). İskelet kasına mekanik olarak yüklenilmesi ile kastan salgılanan faktörler düzenlenebilmektedir. Egzersiz gibi mekanik yüklenmeler, kas dokusunda egzersizin faydalı etkilerinden sorumlu olabilecek miyokinlerin üretimi ve salınımını düzenlemektedir (Bonewald 2019)

Fiziksel aktivite, iskelet kasları tarafından yapılan ve enerji harcaması gerektiren hareketlerdir (Prescott 2018). Egzersiz ise kas aktivitesini artırmak suretiyle enerji harcanmasını, kalp hızını ve kardiyak dakika atım hacmini artıran planlı, organize fiziksel aktiviteler bütünüdür (Prescott 2018). Planlanmış ve düzenli olarak yapılan egzersiz oksijen tüketimini artırarak, hipoksemi ile indüklenen faktörlerin salgılanmasına, vasküler ağda artışa, miyofibrillerde hipertrofiye, kas gücünde artış neden olur (Seo vd 2019).

Egzersizin hem egzersize katılan kas grupları üzerinde, hem de uzak dokular ve organlarda çeşitli etkileri vardır (Algaidi vd 2019). Bunlara örnek olarak vasküler endotelde (Pedralli vd 2020), adipoz dokuda (Seo vd 2019), nöronal dokuda (Erickson vd 2011), kemik ve kıkırdak dokuda (Armamento-Villareal vd 2020) etkileri olduğu bilinmektedir.

Vücutun çeşitli egzersiz türlerine farklı tepkiler göstermektedir. Egzersizin etkileri başlıca kas iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, endokrin sistem ve bağışıklık sistemi üzerinedir. Bu etkiler epizotlar halinde yapılan egzersizlerde ve uzun süreli egzersizlerde farklıdır. Haftada birkaç defa ve daha uzun süreli egzersiz yapıldığında vücutta buna uygun, verimliliği artıracak değişiklik ortaya çıkar. Ancak egzersizin bırakılması ile bir süre sonra bu değişikliklerin hepsi geriler (CDC 1999, Hackney 2016).

Çeşitli egzersiz türleri farklı dokular üzerinde farklı araçlarla etkilere neden olmaktadır. Aerobik egzersiz, vasküler endotelde etkilerinin bir bölümünü oksidatif stres dengesini ve nitrik oksit biyoyararlanımını iyileştirerek göstermektedir (Korsager Larsen ve Matchkov 2016, Craighead vd 2016). Aerobik egzersiz duygu durum bozuklukları ve demansla seyreden hastalıklarda etkilerini santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde yapısal değişikliklere neden olarak, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), makrofaj migrasyonunu inhibe edici faktör (MIF), interlökin 6 (IL-6), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi çeşitli faktörler aracılığıyla yapmaktadır (Erickson vd 2011, Algaidi vd 2019).

Yüzme egzersizi minimal düzeyde mekanik stres, dolayısıyla kas hasarı oluşturması nedeniyle tercih edilen bir egzersiz türüdür (Ravi Kiran vd 2004). Pekçok hastalıkta rahatlıkla önerilebilecek, hastalar tarafından da eksantrik tipteki egzersizlere göre daha kolay tolere edilebilen bir egzersiz türüdür. Yüzme egzersizi, aynı zamanda, fareler ve sıçanlar gibi kemirgenler için de doğal bir davranış modelidir (Arshadi vd 2015).

Son yıllarda miyokinlerin aracılık ettiği birçok yararlı etki keşfedilmiştir. Bazı miyokinler üzerine yoğunlaşmış ve mekanizmalar ile etkileri göz önüne koyulmuşken, bazı miyokinler henüz araştırma aşamasındadır.

Follistatin-like 1 (FSTL1)'in inflamasyonla ilişkisi olduğu, anjiogenezde etkili olabileceği, aerobik egzersiz aracılığıyla kardiyak yeniden şekillenmeye etkisinin olduğu (Miyabe vd 2014, Jiang vd 2020, Ouchi vd 2010, Xi vd 2016), meteorin-like (METRNL)'in metabolik sendromda ve obezitede termogenezde, insulin duyarlılığını düzenlemede etkisinin olduğu bilinmektedir (Rao vd 2014). İnterlökin 8 (IL-8)'in genellikle direnç egzersizlerinde yapılan çalışmalarda inflamasyon ve anjiogenezle (Frydelund-Larsen vd 2007), interlökin 7 (IL-7)'nin inflamasyonla ilişkili olduğu, yüksek yoğunluklu ultra-maraton egzersizinde periferik dolaşımda arttığı gösterilmiştir (Skinner vd 2021). Bu miyokinlerin yapımı ve periferik dolaşıma salınımını konu alan çalışmalar çoğunlukla akut dönemde ve genellikle direnç egzersizleri üzerine yapılmıştır. Aerobik egzersizlerle ilişkili olanlar ise genellikle yürüyüş, koşu ve bisiklet egzersizi gibi alt ekstremitte kas ve

eklemleri üzerine güç bindiren çalışmalardır. Bu miyokinler arasından sadece IL-8'in kronik yüzme egzersizi sonrası periferik dolaşıma salınımını araştıran çalışmalara rastladık (Kironenko vd 2021, Larsen vd 2001).

Çalışmamızdaki amacımız METRNL, IL-8, IL-7 ve FSTL1 miyokinlerin akut ve kronik yüzme egzersizine cevaben 0, 3 ve 48 saatte gastroknemius-soleus ve plazmadaki değişimlerini incelemektir.

1.1. Amaç

Mevcut doktora tezi kapsamında, METRNL, IL-8, IL-7 ve FSTL1 miyokinlerinin kısa ve uzun süreli yüzme egzersizini takiben gastroknemius-soleus kas kompleksi ve plazmadaki konsantrasyonlarının zamana bağlı değişimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI

2.1. Egzersiz Tanımı

Fiziksel aktivite, her gün günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirirken kas ve iskelet sistemimizi devreye sokarak yaptığımız istemli hareketler bütünü olarak tanımlanabilir. Rutin yapılan temizlik, yemek, alışveriş, yürüme, işe gitmek gibi aktiviteler fiziksel aktivite olarak değerlendirilir. Her ne kadar fiziksel aktivite ve egzersiz birbirleri ile karıştırılsa da egzersiz fiziksel aktivitenin bir alt dalıdır. Egzersiz, fiziksel durumun iyileştirilmesi veya var olan iyilik durumunun korunması amacıyla gerçekleştirilen, planlı ve tekrarlı yapılan fiziksel aktivite olarak da nitelendirilebilir (Arslan 2021, Bote vd 2014, Dasso 2019, Prescott 2018, Seo vd 2019). Egzersiz vücudun, bilimsel anlamda, iş yapabilme kapasitesini iyileştirmesi için gereklidir.

Egzersiz, fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla bileşeninin iyileştirilmesi veya sürdürülmesine yönelik, planlı, tekrarlı, yapılandırılabilen ve amaca yönelik gerçekleştirilebilen bir fiziksel aktivite kategorisidir (Arslan 2021, Dasso 2019). Egzersizin, kişinin kardiyovasküler, pulmoner ve metabolik hastalıkların yanı sıra kanser, anksiyete, depresyon ve erken ölüm riskini azaltma gibi faydaları vardır. Her ne kadar egzersizin yararlı etkileri birçok çalışma ile gösterilmiş olsa da, bu etkileri hangi yola ve hangi moleküller üzerinden yaptığının belirlenmesi hala üzerinde araştırma yapılan bir alandır (Frydelund-Larsen vd 2007, Mendez-Gutierrez vd 2022, Oshima vd 2008, Lee vd 2006, Leonardini vd 2009, Maruyama vd 2016).

Egzersiz yapmak için gereken enerji, anaerobik ve aerobik metabolizma yollarından temin edilir. Anaerobik egzersiz, oksijen kullanımından bağımsız olarak, kaslardaki enerji kaynakları tarafından beslenen, kısa süreli, patlayıcı özellikte, yoğun bir fiziksel aktivite olarak tanımlanır. Anaerobik egzersizde, aerobik egzersize göre daha az ATP üretilir ve glikoliz son ürünleri laktata çevrilir. Bu, laktatta devamlı bir artışa yol açar

ve laktat artışının başlangıç noktası anaerobik eşik (laktat eşiği) olarak adlandırılır (Hackney 2016).

Aerobik egzersiz, büyük kas grupları kullanılarak sürekli olarak sürdürülebilen ve doğası gereği ritmik olan herhangi bir aktivite olarak tanımlanır. Bisiklet, dans, yürüyüş, koşu, yüzme, aerobik egzersize örnek olarak verilebilir. Aerobik kapasite, kardiyorespiratuar sistemin oksijen sağlama kapasitesi ve iskelet kaslarının oksijeni kullanma verimliliği olarak tanımlanır, maksimal oksijen kapasitesi (VO₂max) ile değerlendirilir (Hackney 2016, Segal 2017).

2.2. Egzersiz Tipleri

Egzersiz tipleri hücresel düzeydeki mekanizmalara, kullandıkları enerji kaynaklarına, kas lifleri üzerindeki etkilerine ve vücutta ortaya çıkardıkları değişikliklere göre çeşitli başlıklar altında toplanmaktadır (Hackney 2016).

2.2.1. Aerobik & Dayanıklılığı artırıcı egzersizler

Oksijen tüketilerek yapılan uzun süreli egzersiz biçimlerine denir. Kasın düşük yoğunlukta, tekrarlayıcı hareketleri uzun süre devam ettirebilmesi dayanıklılığında artışına neden olmaktadır (Hackney 2016). Yüzme, koşu, bisiklet sürme aerobik egzersiz örnekleridir. Bu egzersizde hem O₂ sunumu hem de kullanımı, dokulara ulaşması, mitokondrilere ulaşması iyileşir. Dolaşım sisteminde maksimal arteriyel O₂ içeriği ve dakika kardiyak atım hacmi artırılarak O₂'in dokulara ulaştırılması artırılır. Egzersiz etkilerinin izlenmesi bazı koşullara, adaptasyon süreçlerine bağlıdır (Hackney 2016, Segal 2017). Bunlar sırasıyla, egzersiz yoğunluğunun, stres yanıtının ortaya çıkması için, kritik eşiğin üzerinde olması, aktivite süresinin yeterli olması, belirli bir süre içinde tekrarlayıcı karakterde olması, her set arasında yeterli dinlenme süresinin bulunmasıdır. Egzersiz derecelerinin artırılması sırasıyla Tip1 kas liflerinin, Tip2a kas lifleri ve Tip2b liflerin katılmasına ve adaptasyon sürecine de sırayla girmelerine neden olur (Hackney 2016, Segal 2017).

2.2.2. Anaerobik (Kuvvet-Direnç) egzersizler

Kısa setler halinde, yüksek yoğunluklu kasılmaların olduğu, haftada birkaç defa yapılan egzersiz çeşididir. Vücudun enerji ihtiyacı anaerobik mekanizmalardan karşılanır (Hackney 2016, Segal 2017). Güce karşı daha hızla kısalarak kasılan, daha fazla güç üreten Tip2x motor üniteleri bu egzersizlerde görev alır. Kasların hipertrofisi bu egzersiz türünün en belirgin sonucudur. Kas kuvvetinin artırılması amaçlanıyorsa yapılması gereken egzersiz çeşidi direnç egzersizleridir (Hackney 2016).

Bu temel egzersiz çeşitlerinin dışında eklem hareket egzersizleri, koordinasyon ve kontrol egzersizleri de kendilerine yer edinmektedir.

2.2.3. Eklem hareket açıklığı egzersizleri

Eklem hareket açıklığını artırabilmek, kas ve yumuşak dokulara, germe egzersizleri yaptırılarak mümkündür. Bu tarz germe egzersizleri kısalan kasları gererek lomber bölgede ve alt ekstremitede mobilitayı artırmaya, kas spazmını azaltmaya, diskin ve eklemlerin beslenmesine yardımcı olur (Arslan 2021).

2.2.4. Koordinasyon ve kontrol egzersizleri

Sinir sistemi ve kas iskelet sisteminin uyum içinde çalışabilmesine koordinasyon denir. Koordinasyon ve kontrol egzersizleri günlük yaşantımızda yapmamız gereken birçok aktiviteyi kolaylaştırmak ve geliştirmek için yapılan egzersiz türleridir (Şenlik ve Atılgan 2019).

2.3. Egzersizde Kas Kontraksiyonları

2.3.1. İzometrik kontraksiyon

Kasın boyunun sabit kaldığı, eklem hareketi olmadan, sadece kas tonusunun arttığı kontraksiyon çeşididir. Statik bir kasılma tipidir (Lindstedt vd 2001).

2.3.2. İzotonik kontraksiyon

Kas kontraksiyon sırasında eklem veya vücut segmentinin hareket ettiği kasılma tipidir. Bu kas kasılma tipinde, kasın boyu kısalar (konsantrik) veya uzar (eksantrik). Dinamik kasılma tipidir (Lindstedt vd 2001).

2.3.2.1. Konsantrik kontraksiyon

Kontraksiyon sırasında kasın boyu kısılır ve eklem hareket eder. Konsantrik kontraksiyonda önce kasın gerimi artar ve yerçekimi gibi dışarıdan etkiyen dirençleri yenerek kasta kısılma meydana gelir (Lindstedt vd 2001).

2.3.2.2. Eksantrik kontraksiyon

Kontraksiyon sırasında kasın boyu uzar. Kasın gücü dış dirençten daha düşüktür. Bu güç hem dış direnci kontrol eder hem de hareketin kontrollü bir şekilde yapılmasını sağlar. Eksantrik kontraksiyon, kasa uygulanan kuvvetin, kasın kendisi tarafından üretilen anlık kuvveti aştığı zaman meydana gelir. Bu kasılma kas-tendon sisteminin zorunlu olarak uzamasına neden olur. Bu süreç sırasında kas, dış merkezli yük tarafından geliştirilen enerjiyi absorbe eder. Eksantrik hareket 'negatif iş' olarak adlandırılır (Lindstedt vd 2001).

Her zaman belirgin olmasa da, eksantrik kas kasılmaları, günlük aktiviteler ya da spor aktiviteleri sırasında çoğu hareketin ayrılmaz bir parçasıdır. İskelet kasları, vücut ağırlığını yerçekimine karşı desteklemek ve şokları absorbe etmek ve konsantrik (veya hızlanma) kasılmalara hazırlık için elastik geri dönüş enerjisini depolamak üzere eksantrik olarak kasılır. Bu kasılmaların 'yavaşlama' rolü, klasik olarak, yokuş aşağı koşarken veya merdivenlerden aşağıya doğru inerken diz ekstansör kaslarının eksantrik çalışması olarak gösterilir. Konsantrik veya izometrik kontraksiyonlarla karşılaştırıldığında, eksantrik kas kontraksiyonları, kasta veya ilgili eklem yapılarında farklı adaptasyonlara sebep olabilmektedir (Lambert 2016).

2.3.3. İzokinetik kontraksiyon

Sabit bir hız ile kasın kısaldığı veya uzadığı kontraksiyon tipidir. Eklemde veya ekstremitede meydana gelen hareket boyunca, "izokinetik dinamometre" olarak adlandırılan cihazlar tarafından hız sabit tutularak yapılır (de Araujo Ribeiro Alvares vd 2015).

2.4. Egzersize Adaptasyon

Üç farklı uyarın hem dayanıklılık hem de direnç egzersizlerinde çeşitli değişikliklere ve adaptasyonlara sebep olur. Bunlar kasa binen yük, metabolik stres ve kalsiyum akışıdır. Dayanıklılık egzersizlerinde kasa binen yük daha az, metabolik stres daha yüksek ve kalsiyum akışı uzun sürelidir. Bu nedenlerle zamanla mitokondriler ve oksidatif enzim aktivitesinde artış olmaktadır. Direnç egzersizlerinde ise kasa binen yük fazla, kalsiyum akışı yüksek düzeyde, metabolik stres ise orta derecelidir. Direnç egzersizinin 6-8 hafta boyunca uygulamasının sonucunda hipertrofi ve nöral değişiklikler oluşmaktadır (Lambert 2016, Hackney 2016).

2.4.1. Dayanıklılık (Endurans) egzersizine adaptasyon

Endurans egzersizi sırasında iskelet kasları, kardiyovasküler sistem ve metabolizma aracılığıyla çeşitli adaptasyonlar oluşur. Öncelikle aerobik kapasitenin

belirteci olan VO₂max düzeyi artar, iş yükü artar, yorgunluğa ulaşma süresi uzar. Egzersize başlandıktan sonra öncelikle plazma volümü artar, bu Frank-Starling yasası uyarınca kalp debisini artırır. Plazma volümündeki artış sonucu sporcularda “görece anemi” ortaya çıkar (Segal 2017). Oluşan adaptasyonlar sonucu dakika kalp atım hacminde artış, kalp hızında azalma ortaya çıkar. Kaslarda kapillerlerde artış, O₂'in kas dokusuna diffüze olma hızında artış, mitokondri kütlelerinde artış, oksidatif kapasitede artış oluşur. Submaksimal egzersiz sırasında kullanılan yağ oranı artar. Bu da üretilen CO₂ hacmi/alınan O₂ hacmi oranıyla ölçülebilir. Bu oran enerji eldesinin glukoz ve glikojenden olduğu zamanlarda 1'e yakınken, yağ asitleri yakıt olarak kullanıldığında 0,7'ye düşer (Lambert 2016, Hackney 2016).

2.4.2. Direnç (Güç) egzersizlerine adaptasyon

Rehabilitasyon ve kondisyon programlarında direnç egzersizlerinin kullanılması, vücudun tüm sistemleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Dirençli egzersiz eğitimi, kas performansı hasarlı olan hastalar için önemli olduğu kadar, fiziksel uygunluk düzeyini geliştirmek, performansı artırmak, yaralanma riskini azaltmak isteyen kişiler için de aynı derecede önemlidir. Vücut sistemleri normalden daha büyük fakat uygun bir dirence maruz kaldığında, başlangıçta bir dizi akut fizyolojik tepkiler verir ve daha sonra adapte olurlar, yani vücut sistemleri yeni uygulanan fiziksel yüklere zamanla uyum sağlarlar. Egzersizde adaptasyon altı faktöre bağlıdır; egzersizin yapıma sıklığı, yoğunluğu, ne kadar güç gerektirdiği, her egzersiz seansının süresi, tipi, toplam egzersiz miktarı, adaptasyon oluştuğunda rutin egzersizde yapılan değişiklikler (Hackney 2016).

Aşırı yüklenmeye karşı gelişen adaptasyonlar, kas performansında değişiklikler yaratır ve direnç egzersizinin etkinliğini belirler. Bunlar dayanıklılıkta artış, hipertrofi, güç artışıdır. Bu adaptasyonların tedavide kullanımına ait örnekler; yaşla meydana gelen sarkopeni ile mücadele, nöromusküler hastalıklar ya da trafik kazaları gibi uzamış yatak istirahati gerektiren durumlarda oluşan kas kayıpları ile mücadele şeklindedir (Lambert 2016).

2.4.2.1. Nöral adaptasyonlar

Direnç egzersizi programında, ilk dönemde, iskelet kası gerilim yaratma kapasitesindeki hızlı kazancın, kastaki adaptif değişikliklere bağlı değil, büyük ölçüde

sinirsel (nöral) tepkilere bağlı olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca, artmış sinirsel aktivitenin, dirençli bir egzersiz programında, kas hipertrofisi bir platoya ulaştıktan sonra bile, kuvvetli ilave kazanımların kaynağı olması mümkündür (Lambert 2016).

2.4.2.2. Hipertrofi

Kasın gerilim üretme kapasitesi, tek tek kas liflerinin fizyolojik kesit alanı ile doğrudan ilgilidir. Hipertrofi, miyofibrillerin hacmindeki bir artıştan kaynaklanan, bir kas lifinin enine kesit alanındaki (kütlesinde) artıştır. Uzun süreli orta ile yüksek yoğunluklu dirençli egzersiz programından sonra, genellikle 4 ila 8 haftada meydana gelirken; çok yüksek yoğunluklu dirençli programda 2 ila 3 hafta kadar erken bir sürede hipertrofi, kastaki kuvvet artışını sağlayan daha önemli bir adaptasyon haline gelir. İskelet kası hipertrofisi, protein (aktin ve myosin) sentezindeki bir artış ve protein degradasyonundaki azalmanın sonucu olarak görülmektedir. Hipertrofi, amino asit alımını uyararak biyokimyasal değişikliklerle de ilişkilidir (Hackney 2016, Lambert 2016). Daha önceleri hipertrofiye etkilenen liflerin Tip2 lifler olduğu düşünülürken beraber bunların daha kısa süreli çalışmalar olduğu, uzun süreli gözlemlerde Tip1 liflerinin de hipertrofiye uğradığı gösterilmiştir.

2.4.2.3. Hiperplazi

Yüksek yoğunlukta direnç egzersizi programı ile ortaya çıkan kas boyutundaki artışın bir kısmının hiperplazi yani kas lifi sayısındaki artıştan, kaynaklandığı düşünülmektedir. Laboratuvar hayvanlarında gözlenen lif sayısındaki artışın, liflerin boyuna bölünmesinin bir sonucu olduğu ileri sürülmüştür. Tek tek kas liflerinin, yetersiz oldukları bir noktaya geldiğinde sonradan iki ayrı lif oluşturulmak üzere bölündüğü varsayılmıştır (Gonyea vd 1977).

2.4.2.4. Vasküler ve metabolik adaptasyonlar

Yüksek yoğunluklu, düşük hacimli egzersiz kas hipertrofisi, kapiller yatakta yoğunlaşmaya, lif başına düşen miyofilament sayısındaki artışa neden olmaktadır. Ağır dirençli egzersiz programlarına katılan sporcular, dayanıklılık sporcularına ve

antrenmansız bireylere göre, kas lifi başına daha az kılcıl damara sahiptir. Mitokondriyal yoğunluğun azalması gibi metabolizma ile ilgili diğer değişiklikler de yüksek yoğunluklu dirençli egzersizler ile ortaya çıkmaktadır (Chilibeck vd 1999). Bu kasın oksidatif kapasitesinin azalması ile ilişkilidir (Chilibeck vd 1999, Palstra vd 2014).

2.5. Yüzme Egzersizi

Yüzmenin, insanlık tarihi kadar eski olduğunu ve M.Ö. 9000 yıllarına dek uzandığını, antik mağaralardaki resim kalıntıları ortaya koymaktadır (Tunç 2021). Hamamların yanı sıra yüzme havuzları da yaptırdıkları bilinen Antik Yunan ve Roma uygarlıklarında temel eğitimde yüzme önemli yere sahip olmuştur. Ayrıca yüzme, Antik Yunanlılar için bir kültür ölçüsü olmuştur (Adıyaman 2006). Yüzme sırasında koordinasyon, ritim, esneklik, kuvvet gibi birçok motorik özellikler kullanılır. Yüzme sporu insanlarda hemen hemen tüm kas gruplarının aktifleşmesini sağlamaktadır (Adıyaman 2006).

Diğer egzersiz türlerine göre birçok avantajları olan yüzme, laboratuvar hayvanları için de uygun bir egzersiz modeli olarak genellikle tercih edilir (Arshadi vd 2015, Kramer vd 1993). Yüzme, koşu bandına kıyasla daha az ekipman gerektirir ve daha ucuzdur. Yüzme, gönüllü tekerlek egzersizi ve koşu bandı ile karşılaştırıldığında diz ve ayak bilek eklemlerine daha az yük binmesi ve yaralanmalarının daha az olması nedeniyle tercih sebeplerinden biridir. Fare ve sıçan gibi hayvanlar için doğal bir davranış olan yüzmede koşmayı tetiklemek için kullanılan uyarıcılar kullanılmaz (Arshadi vd 2015, Kramer vd 1993).

2.6. Miyokinler

Miyokinler kas dokusundan salgılanan, salınımı kontraksiyonla düzenlenen, otokrin, parakrin, endokrin etkileri olan proteinlerdir (Severinsen ve Pedersen 2020). Özellikle son on yılda yapılan araştırmalara göre salınımı kontraksiyonla düzenlenen çeşitli miyokinler bulunmuştur. Bildirilen miyokinlerin bazıları periferik dolaşımda, bazıları iskelet kas biyopsilerinde mRNA verileriyle, bazıları periferik dolaşımda gösterilmiştir.

Bununla beraber miyokinlerin ekspresyonu ve salınımı için soğuga maruziyet, akut ya da kronik egzersiz gibi bazı özel şartlar gerekmektedir (Coker vd 2017, Rao vd 2014).

Miyokinlerin, kas hücresi büyümesinde, miyojenik farklılaşmada, egzersize yanıtta, sinirsel uyarımın düzenlenmesinde ve kas yaralanmasının iyileştirilmesi için enflamatuvar hücrelerin miyosite alınımında rolleri olduğu düşünülmektedir (Hunter ve White 2016, Rao vd 2014).

Egzersiz ile birlikte kaslardan salgılanması artan ve "egzersiz faktörü" olarak adlandırılan (Febbraio ve Pedersen 2002)) moleküllerin varlığı yaklaşık elli yıldır bilinmektedir. İlk olarak, proinflamatuvar özelliği ile bilinen IL-6, bir egzersiz faktörü olarak tanımlanmıştır. Kas kaynaklı IL-6'nın tanımlanmasının ardından, kasların yüzlerce peptit salgılayabildiği anlaşılmıştır. Günümüze dek yüzlerce miyokinin varlığı bildirilmiştir (Severinsen ve Pedersen 2020).

Miyokinler, kas lifleri tarafından üretilen ve salgılanan, otokrin, parakrin veya endokrin etkiler gösteren sitokinler ve diğer peptitler olarak tanımlanmaktadır (Severinsen ve Pedersen 2020). Bununla birlikte, miyokin terimi, iskelet kası hücresi yerine iskelet kası dokusu tarafından sentezlenen bir proteini tarif etmek için de kullanılmaktadır (Severinsen ve Pedersen 2020). Kas dokusu çeşitli bağ dokuları, kılcal damarlar ve sinir hücreleri katmanları içerdiği için çeşitli hücre tipleri iskelet kası dokusu analizine dahil edilmiş olur. Yani, aslında miyokin teriminin temel olarak, iskelet kası hücreleri tarafından sentezlenen ve salgılanan bir protein için kullanılmasının daha doğru olacağı belirtilmekte ve tanımının bu şekilde yapılması önerilmektedir (Eckel 2019, Raschke ve Eckel 2013).

Miyokinler aralarında kasın da bulunduğu, birçok organ ve dokuda hücreler arası iletişime aracılık ederler (Severinsen ve Pedersen 2020). Ayrıca, kasılma ile düzenlenen miyokinlerin bazıları adipositler tarafından da salgılanmaktadır ve bu faktörler adipomiyokinler olarak da adlandırılmaktadır (Raschke ve Eckel 2013). Miyokinler lipid ve glikoz metabolizması, beyaz yağda esmerleşme, kemik oluşumu, eklem sağlığı, endotel hücre fonksiyonu, hipertrofi, insülin direnci, deri yapısı ve tümör büyümesi üzerine etkilerini gösterirler. Miyokinlerin, kanser, diyabet, kardiyovasküler veya nörodejeneratif hastalıklarla mücadelede etkili olabileceği veya egzersiz reçetesi vermek için gerekli egzersiz türü ve miktarını izlemeye yararlı biyobelirteçler olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir (Eckel 2019, Severinsen ve Pedersen 2020).

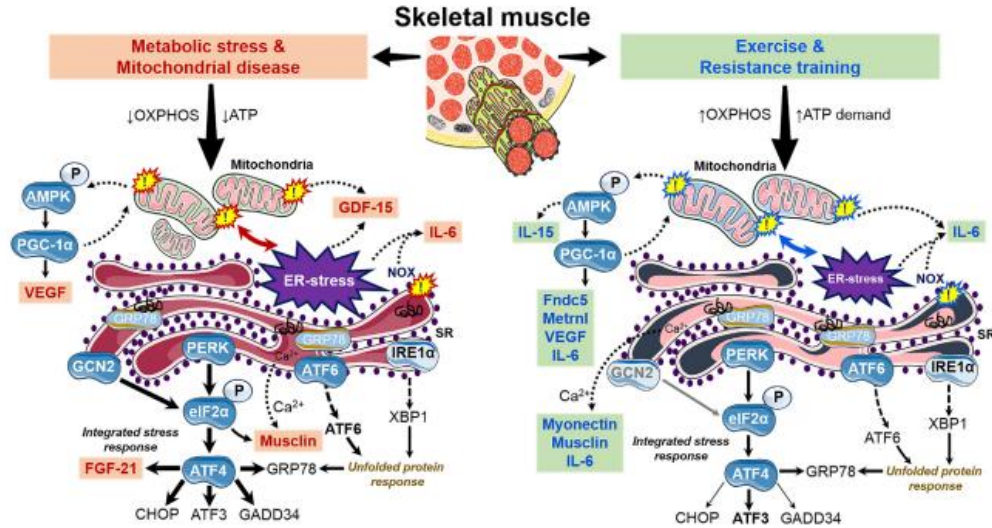
2.6.1. Meteorin-like protein

Meteorin-like (METRNL), Cometin (Jørgensen vd 2012), Subfatin (Li vd 2014), veya Interlökin 39 (Ushach vd 2015) olarak da bilinen, önceleri adipoz dokuda tanımlanan ancak daha sonra yapılan çalışmalarla kas dokusu ve nöronal dokuda da bulunduğu görülen ve buralardan salgılanan bir adipomiyokindir (Li vd 2014, Rao vd 2014, Zheng vd 2016). METRNL, aktive makrofajlarda mukozadaki epitel hücreleri ve ciltteki fibroblastlarda da bulunan, düşük molekül ağırlıklı (~27kDa) bir proteindir.

METRNL geni 17. kromozom (17q25.3) üzerinde yer alır, 311 amino aside ve 45 amino asitlik sinyal peptidine sahip olan bir proteini kodlar (Ushach vd 2015). Cilt, gastrointestinal sistem mukozası gibi barrier dokularda ve immün sistemde yüksek derecede eksprese olması ve psöriazis, atopik dermatoit, romatoid artrit gibi hastalıklarda yüksek düzeyde gösterilmesi METRNL'in immün sistem ile yüksek derecede ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Ushach vd 2015).

Egzersiz çalışmalarından akut direnç ve dayanıklılık egzersizi yapan gönüllülerde istirahat, 1 ve 4. saatte vastus lateralislerinden alınan biyopside METRNL düzeyleri ölçüldüğünde, 1. saat düzeyi daha yüksek olmakla beraber her ikisinin de anlamlı derecede artmış olduğu görülmektedir (Rao vd 2014). Yine 8 hafta boyunca haftada 5 defa koşu bandı egzersizi yaptırılan, normal diyet ve yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen farelerin hem kas hem de yağ dokularındaki METRNL düzeylerinin artmış olduğu izlenmiştir (Bae vd 2018).

Peroksizom proliferator-aktive reseptör (PPAR)- γ koaktivatörü 1 α (PGC-1 α) egzersizin hücresel etkilerinde mitokondrial biyogenezde kilit rol olarak etkilidir. Endurans egzersizi sırasında mitokondri yoğunluğu ve oksidatif kapasite artar. Enerji eksikliğini algılayan AMP aktive eden protein kinaz (AMPK) ve nitrik oksit PGC-1 α 'yı aktive eder (Ost vd 2016). PGC-1 α artışı da METRNL artışına neden olur (Şekil 2.1). Adipoz doku ve iskelet kaslarında tanımlanmış olan METRNL, iskelet kasındaki hipertrofi ve güçlenme etkisini PGC-1 α 'e bağlı olarak göstermektedir. Rezistans ve sonrasında yapılan endurans egzersizini takiben kaslarda METRNL düzeyleri PGC-1 α 'e bağlı olarak artmaktadır (Rao vd 2014).



Şekil 2.1 Endurans egzersizi sırasında METRNL artışının mekanizması (Ost vd 2016)

METRNL'in obez/diyabetik farelerde glukoz toleransını iyileştirici, sistemik enerji harcanmasını artırıcı, beyaz yağ dokuyu esmerleştirici ve anti inflamatuvar etkileri vardır. Chung ve arkadaşlarının yaptığı 400 Tip2DM hastası ile 400 sağlıklı gönüllünün karşılaştırıldığı çalışmada METRNL konsantrasyonlarının diyabetik hastalarda anlamlı derecede yüksek; glomeruler filtrasyon hızı ve kardiyometabolik risk faktörleri ile negatif yönde korelasyonlarının olduğu saptanmıştır (Chung vd 2018). Bu verilerin aksine, Lee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da plazma METRNL düzeylerinin kan glukoz seviyesi, insülin direnci ve lipid değerleri ile negatif ilişkili olduğu görülmüştür. Yeni tanı alan Tip2DM hastalarında METRNL düzeyi oldukça düşük saptanmıştır (Lee vd 2018). Tip2DM hastalarında PPAR γ aktivasyonunun tüm vücutta insülin duyarlılığını artırdığı ve insülin ve kan glukozu seviyelerini düşürdüğü bilinmektedir (Leonardini vd 2009).

Yağ asidi oksidasyonunda azalmanın insülin direncini artırıcı etkisi olduğu (Koves vd 2008), AMPK'nın ve PPAR α ve PGC-1 aracılığıyla yağ asidi oksidasyonunu artırdığı (Lee vd 2018, Tanaka vd 2003) gösterilmiştir. METRNL yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde AMPK- veya PPAR δ - bağımlı yolak üzerinden C2C12 hücreleri ve soleus kasında yağ asidi oksidasyonunu artırmaktadır (Jung vd 2018). İnsülin direncine olumlu yöndeki etkisinin de bu yolak üzerinden olduğu düşünülmektedir. 260 (89 normal glukoz toleransı, 77 glukoz toleransında azalma, 94 Tip2DM) gönüllü ile yapılan çalışmada azalmış serum METRNL düzeyinin glukoz toleransında bozulma, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu görülmüştür (El-Ashmawy vd 2019).

METRNL birçok obez ve diyabetik popülasyonda yüksek olarak saptanmaktadır (AlKhairi vd 2019). Buna rağmen, tip 2 diyabetiklerde ve kontrol grubunda METRNL

değerlerinin vücut kitle indeksi ile negatif korelasyona sahip olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Dadmanesh vd 2018). Bununla beraber koroner arter hastalığı ve Tip2DM gibi kronik inflamasyonla ilişkilendirilen hastaların dahil edildiği bir çalışmada bu hastalarda METRNL'in inflamatuvar sitokinler IL-6 ve TNF- α ile düşük-orta düzeyde negatif korelasyonu olduğu saptanmıştır (Dadmanesh vd 2018). METRNL konusunda literatürdeki bilgiler çelişkili olup bu bilgiler denek popülasyonunun çeşitliliği ve hala keşfedilmemiş çeşitli yolların varlığını düşündürmektedir.

2.6.2. İnterlökin 8

İnterlökin 8 (IL-8) anjiojenik bir kemo-miyokin olarak kabul edilmektedir (Belperio vd 2000). 8-10 kDa molekül ağırlığındaki küçük sitokinlerden biridir (Oppenheim vd 1991). Makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından salgılanan, lökositlere yönelik kemoatraktan özellik gösteren, proinflamatuvar anjiojenik bir faktördür (Lira vd 1994). CXC ailesine ait olan IL-8, CXCR-1 ve CXCR-2 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır (Pedersen vd 2007). CXCR-2 insan mikrovasküler endotel hücrelerinde tanımlanmıştır ve IL-8'e bağımlı anjiogenezde yer alan reseptördür (Addison vd 2000). IL-6 ve IL-8 aynı zamanda proinflamatuvar sitokinler olup inflamasyonu gösterirler. IL-8'in aynı zamanda kaslardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

IL-8'in osteoklastik aktivite ile ilişkisi (Bendre vd 2003), kanser anjiogenezinde rolü olduğu (Brat vd 2005), yara iyileşmesinde önemi olduğu düşünülmektedir (Rennekampff vd 2000).

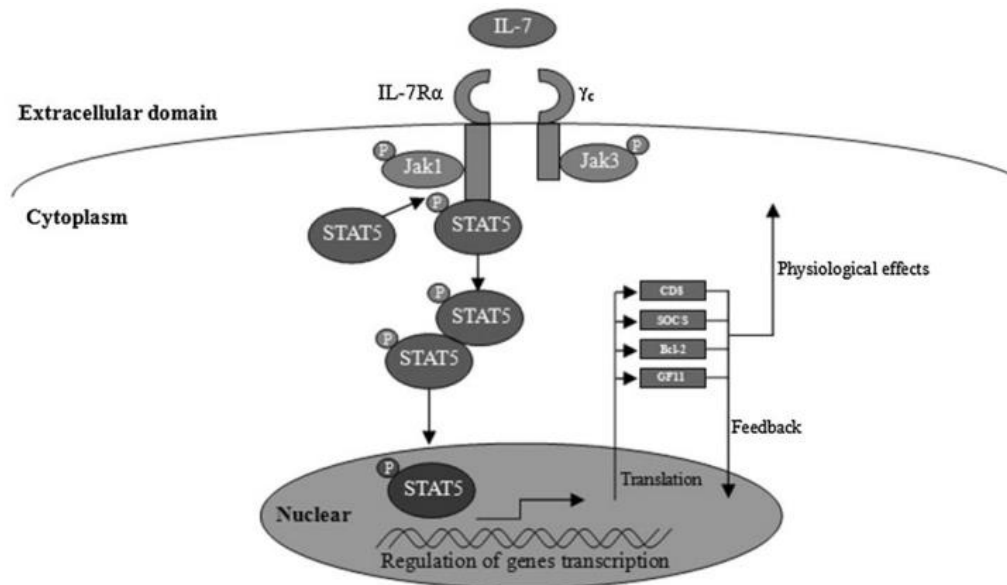
Uzun mesafe aerobik koşu egzersizinde periferik dolaşımda IL-8, IL-6, IL-1ra, IL-1 β , IL-8, IL-10 ve TNF- α düzeyleri artmaktadır (Alves vd 2022). 2,5 saatlik akut bisiklet sürme egzersiziyle kaslardaki IL-8 mRNA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Nieman vd 2005). Akut 2,5-3 saatlik egzersizlerde kaslarda mRNA seviyelerinin arttığı birçok çalışmada bildirilmiştir. Bununla beraber, egzersiz sonrası periferik dolaşımda IL-8 düzeylerinde artış saptayabilen çalışmaların sayısı azdır. Dolaşımda IL-8 artışı izlenen egzersizlerin büyük kısmı eksantrik bileşeni olanlardır (Pedersen ve Febbraio 2008).

CXCR1 ve CXCR2 IL-8 reseptörleri olarak kabul edilmektedir (Pedersen vd 2007). Akut bisiklet egzersizi sonrasında kas biyopsisi örneğinde CXCR2 mRNA'sının 3 saatte ekspresyonu artmakta, CXCR2 proteini ise 6-9 saat sonra endovasküler endotelde artmış olarak görüntülenebilmektedir. Ancak tüm bu etkiler 24. saatte alınan örneklerde izlenmemektedir (Frydelund-Larsen vd 2007).

Koşu bandı üzerinde 24 hafta boyunca yapılan aerobik egzersizin, kilo kaybı, beden kitle indeksinde azalma, bel çevresinde azalmanın yanı sıra semende IL-6, IL-8 gibi proinflamatuar sitokinlerde azalma ile beraber infertilitede azalmaya da neden olduğu gösterilmiştir (Melake ve Tertibian 2017). Fibromiyalji hastalarında 12 hafta boyunca yapılan su egzersizlerinin fizik muayene parametrelerinde iyileşme, inflamasyon düzeyini değerlendirmek için bakılan IL-8 ve noradrenalin seviyelerinde de azalma görülmüştür (Bote vd 2014).

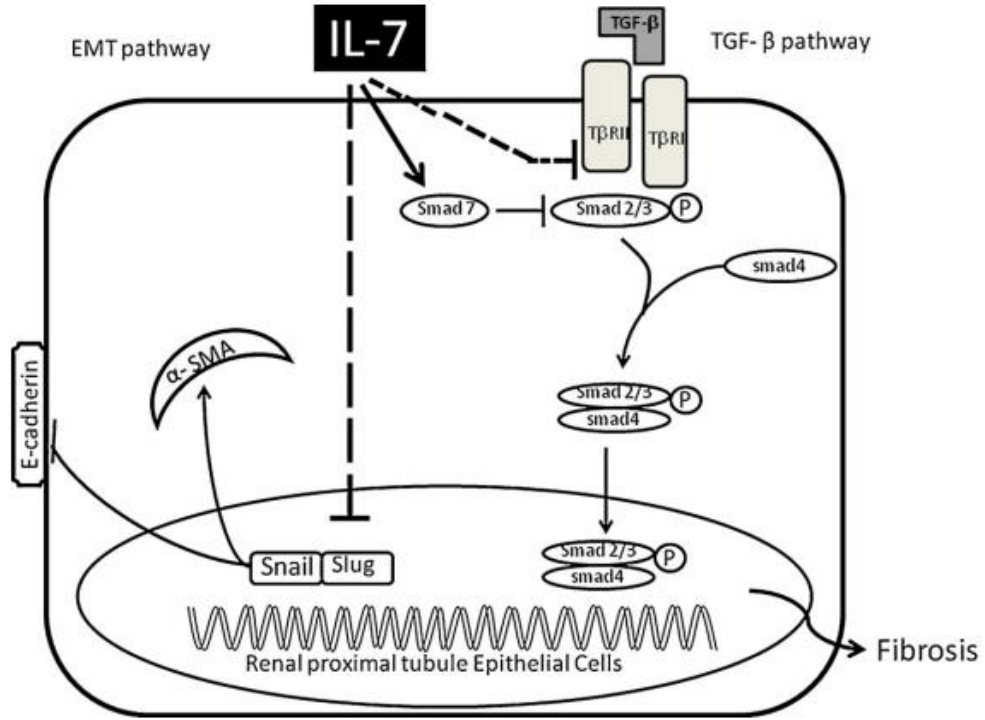
2.6.3. İnterlökin 7

İnterlökin 7 (IL-7), molekül ağırlığı 25 kDa olan bir glikoproteindir (Jicha vd 1991, Wang vd 2013). IL-7 geni 8. kromozom üzerinde 8q12.13 lokasyonunda yer almaktadır (Sutherland vd 1989). IL-7 reseptörüne (IL-7R) bağlanır. Çeşitli yollar kullanarak etkilerini göstermektedir. En sık Jak/STAT yolağını kullanmaktadır (Şekil 2.2) (Wang vd 2013). IL-7'nin romatoid artrit, skleroderma, diabetes mellitus gibi çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkisi bilinmektedir (Wang vd 2013). Östrojen eksikliğinde osteoklastik aktivite ile aynı yönde etki gösterdiği ve yeni kemik oluşumunu engellediği gösterilmiştir (Weitzmann vd 2002).



Şekil 2.2 IL-7R'ü ve Jak/STAT yolağının şeması (Wang vd 2013).

IL-7 bu reseptöre bağlandığında heterodimer oluşturmakta ve yolak aktif olmaktadır. IL-7 yolağında etkili STAT, STAT5'tir (Wang vd 2013).



Şekil 2.3 Hiperglisemi ile ilişkili hücresel fibroziste IL-7'nin rolü (Hsieha vd 2012).

IL-7, T hücre ve B hücre gelişiminde, immünyetede, kas hipertrofinde görevli olan bir sitokindir (Haugen vd 2010). Birçok çalışmada özellikle akut egzersizde proinflatuar sitokinlerin artışından bahsedilirken Haugen ve arkadaşları miyojenik farklılaşma sırasında IL-7'nin arttığını tespit etmişler ve hücre kültüründe IL-7'yi insan miyotüplerinde tanımlanmışlardır (Haugen vd 2010). Karaciğerden ve böbrekten de salınımı mevcuttur. Karaciğerde TLR-IFN-I-IL-7 sinyal aksı ile CD4 ve CD8 hücrelerinin çoğalmasına aracılık eder (Sawa vd 2009). Hiperglisemi ile ilişkili peritübüler fibrozisi azaltmaktadır (Şekil 2.3) (Hsieha vd 2012). Direnç egzersizi yapan kişilerin vastus lateralis ve trapezius kaslarında yüksek miktarda varlıkları saptanmıştır (Haugen vd 2010). Futbol gibi hem aerobik hem anaerobik bileşeni olan egzersizlerde, egzersizden hemen sonra periferik kanda lökositöz ve nötrofil ile beraber IL-6, IL-7 ve IL-8 artışı tespit edilebilmektedir. Ancak bu artış 2 ve 3. günlerde devam etmemektedir (Andersson vd 2010). Akut rezistans egzersizinde plazma IL-7 ve IL-8 seviyeleri egzersizden hemen 30 dakika sonra yükselmektedir. Ancak her iki miyokinin de 12 haftalık kronik egzersiz takiben kandaki seviyeleri egzersiz öncesi döneme göre farklılık göstermemektedir. Ayrıca egzersiz döneminde oral amino-asit takviyesi alan grupla almayanlar kıyaslandığında da IL-7 ve IL-8'in plazma seviyeleri açısından fark izlenmemektedir (Kraemer vd 2014).

2.6.4. Follistatin-like 1 protein

FSTL1 follistatin ailesine ait; protein, asit ve sisteince zengin bir glikoproteindir (Görgens vd 2015, Oshima vd 2008, Mattiotti vd 2008). TGF- β ailesine antagonist etkilere sahiptir (Görgens vd 2015). Follistatin related protein (FRP), TSC-36 olarak da bilinmektedir. Geni 3. kromozom üzerinde bulunmaktadır (3q13.33) (NIH 2022).

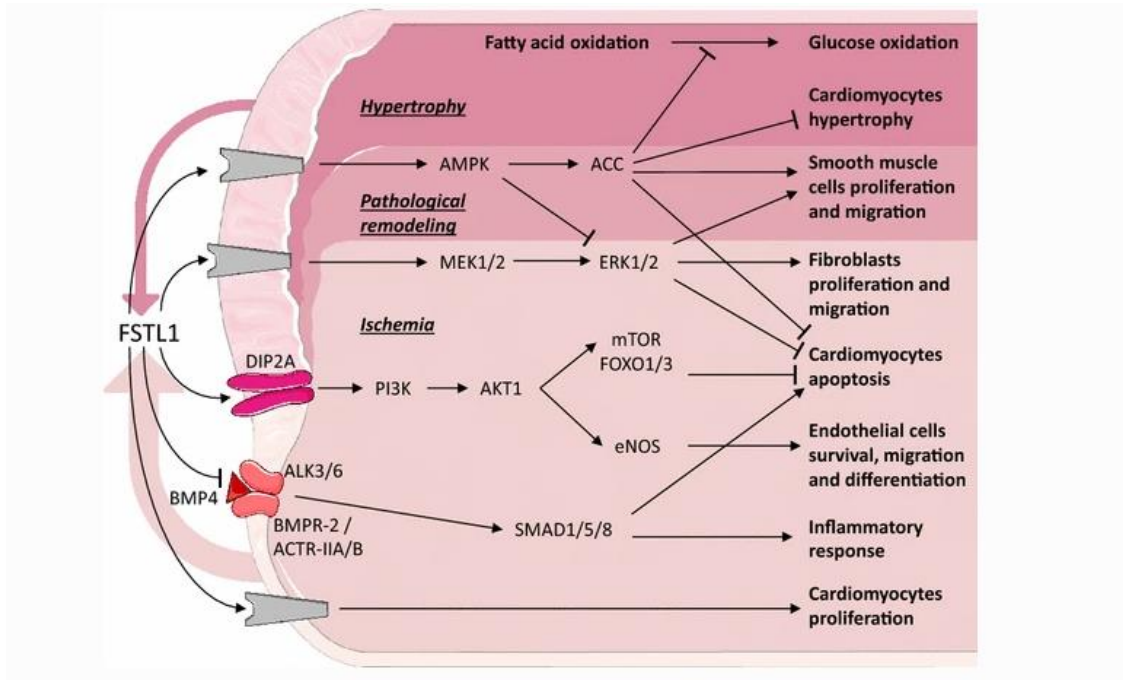
FSTL1 kalpte, beyaz ve kahverengi adipoz dokuda, böbreklerde, iskelet kası, hipotalamus, karaciğer gibi birçok dokuda bulunmaktadır (Xu vd 2020). Yapılan çalışmalarda sinir sisteminde uyarıları düzenleyici rolü kardiyovasküler tanı ve tedavi alanında, tümörögenizde ve olası tedavilerde, immün sistem aracılı durumlarda tanımlanmaktadır (Şekil 2.4) (Li vd 2011, Mattiotti vd 2008). FSTL1'in doğuştan yokluğunda fareler doğumdan hemen sonra solunum sıkıntısı nedeniyle hayatlarını kaybetmektedir (Tania vd 2017). Tüm bu nedenler FSTL1'in tüm sistemleri etkileyen kompleks ve hayati etkilere sahip bir molekül olduğunu düşündürmektedir.

FSTL1 presinaptik sodyum-potasyum-ATPaz pompasının $\alpha 1$ subünitesine bağlanarak aktive olmasını sağlamaktadır. Bunu doz bağımlı olarak yapmaktadır. Hiperpolarizasyona neden olmaktadır. Normal afferent sinaptik duyu iletimi için gereklidir (Li vd 2011). Kardiyak art-yükte artış ve akut miyokard enfarktüsünde (AMI) iskemi-reperfüzyon hasarı sonrasında kalp dokusunda FSTL1 ekspresyonu ve proteini artmaktadır. FSTL1 miyokard hasarını engellemede Akt ve ERK yolağı üzerinden etki göstermektedir. Miyokard hücrelerinin sağkalımını hem endojen hem de parenteral yoldan uygulanan FSTL1 sağlamaktadır (Oshima vd 2008, Mattiotti vd 2008).

FSTL1 düzeyleri insanlarda akut 60 dakikalık bisiklet egzersizinden sonra serumda 0 ve 30. dakikalarda yüksek saptanmaktayken; *invitro* ortamda yapılan elektrofizyolojik stimülasyon sonrasında iskelet kasından da ekspresyonunda artış izlenmemekte; IL-1 β and IFN γ gibi proinflamatuvar sitokinlerle yapılan stimülasyonla ise FSTL1 sekresyonu artmaktadır (Görgens vd 2013). İskelet kasındaki endotel hücrelerinde iskemiye cevap olarak Akt-eNOS sinyal yolağının aktivasyonu ve neovaskülarizasyon ile ilişkilidir (Ouchi vd 2008).

2017'de yayınlanan bir çalışmada; kontrol, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan ve KOA+pulmoner hipertansiyonu (PH) olan hasta gruplarından serum FSTL1 düzeyleri karşılaştırılmış; KOA'lı gruplarda FSTL1 düzeyleri kontrole göre yüksek saptanmıştır. KOA+PH denek grubuna hipoksemi uygulanması *FSTL1* mRNA ekspresyonunu artırmıştır, *FSTL1*^{+/+} fare grubunda ise hipoksemiye sekonder PH cevabı

abartılı olmuştur. Bu nedenle FSTL1'in koruyucu etkisinden bahsedilmektedir (Zhang vd 2017).



Şekil 2.4 Kardiyovasküler hastalıklarda follistatin-like 1'in bilinen yollarının şematik gösterimi (Mattiotti vd 2018)

2.7. Hipotez

Akut ve kronik yüzme egzersizine cevaben 0, 3 ve 48. saatlerde gözlenen uyuma METRNL, IL-8, IL-7 ve FSTL1 aracılık etmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Etik kurul onamı çalışma başlamadan önce Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan PAUHADYEK-2019/29 no'lu çalışma olarak, 22.08.2019 tarih ve 2019/06 sayısı ile alınmıştır.

Hayvanların bakımı, egzersiz uygulamaları, deneyin sonlandırılması ve örnek alma aşamaları Pamukkale Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Biriminde (DEHAB) yapılmıştır.

Çalışmanın tüm aşamaları Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu yönetmeliğine uygun olarak yapılmıştır.

Doku ve plazma METRNL, IL-8, IL-7 ve FSTL1 konsantrasyonlarının tayini için gerçekleştirilen ELISA ölçümleri Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.B.D.nin laboratuvarlarında yapılmıştır.

3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi ve Gruplandırılması

Denek olarak 8-12 haftalık erişkin, BALB/c cinsi erkek fareler kullanılmıştır. Çalışma süresince hayvanlar standart şartlar altında, havalandırılmalı, sabit ısı odalarda, %50 \pm 5 nem ortamında, 12 saatlik aydınlık-karanlık siklusu bulunan laboratuvar koşullarında barındırılarak, özel hazırlanmış kafeslerde, veteriner hekim kontrolü altında tutulmuştur. Fareler her gün enfeksiyon ve genel durum bozukluğu açısından veteriner hekim eşliğinde kontrol edilmiştir. Farelerin beslenmesinde 8 mm'lik standart fare pellet yemi kullanılmıştır. İçme suyu olarak musluk suyu verilmiştir. Yem ve su tüketimi serbest bırakılmıştır. Tüm hayvanlara her gün handling uygulanmıştır. Çalışma sırasında yüzmeyen, enfekte olan ya da genel durumu bozulan hayvanlar deneyden

çıkarılmışlardır. Çıkarılan hayvanların yerine tüm şartları eksiksiz sağlayan başka deney hayvanı alınmış, bu hayvanlar hangi deney grubunda ise o grubun gereklerini karşılayacak şekilde yüzme programını tamamlamıştır.

İlk aşama olarak fareler kontrol grubu ve egzersiz grubu olarak iki gruba ayrılmıştır. Sederter gruptakiler kafeslerinde serbestçe dolaşmışlardır. Egzersiz grubu da kendi içinde akut ve kronik egzersiz grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Akut ve kronik egzersiz gruplarının her biri de yüzme egzersizi sonrası deneyi sonlandırmaya kadar geçecek süre açısından 0, 3 ve 48 saat olarak üç gruba ayrılmıştır. Böylece toplam 7 deney grubu oluşturulmuştur (Tablo 3.1). Tüm farelerin aynı anda eldesi mümkün olmadığından, fareler DEHAB'tan aralıklı olarak elde edilerek, uygun yaşa geldiklerinde deney gruplarına dahil edilmiştir.

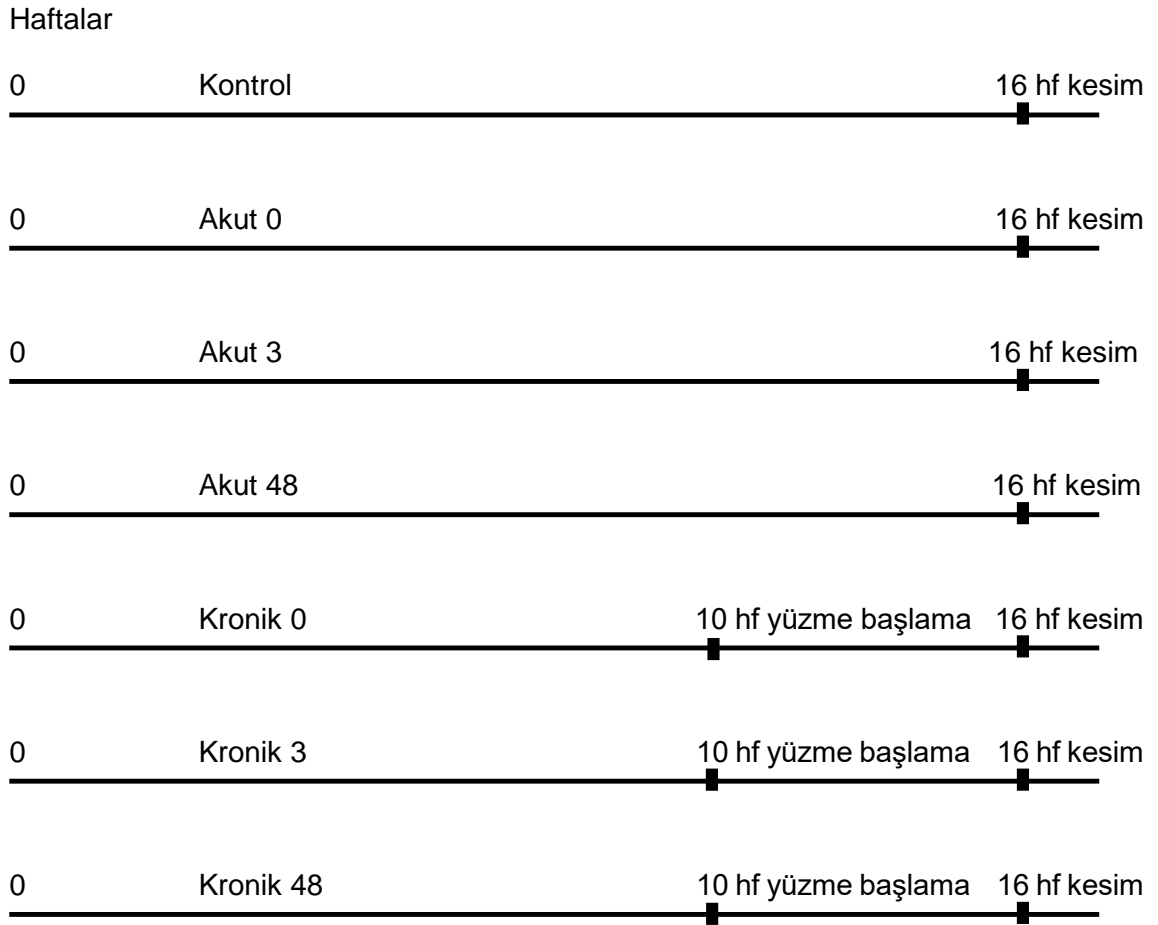
Tablo 3.1 Deney grupları ve grup içerisindeki deney hayvanlarının dağılımı

Deney Grupları	Grup Başına Düşen Hayvan Sayısı
Kontrol Grubu	10
Akut Yüzme 0. Saat Grubu	10
Akut Yüzme 3. Saat Grubu	10
Akut Yüzme 48. Saat Grubu	10
Kronik Yüzme 0. Saat Grubu	10
Kronik Yüzme 3. Saat Grubu	10
Kronik Yüzme 48. Saat Grubu	10

3.2. Yüzme Egzersizi Uygulaması

Yüzme egzersizleri Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında bulunan su tankında, su sıcaklığı 32 ± 3 °C'de tutularak uygulanmıştır. Egzersiz gruplarının yüzmeye alıştırılması için ilk gün 10 dk yüzme ile başlanmış, artırılarak 3. gün 30 dk'ya çıkılmıştır. Akut egzersiz grubu 30 dk'lık tek seans; kronik egzersiz grubu ise 6 hafta boyunca, haftada 5 gün, her gün 30 dk olacak şekilde yüzme egzersizini tamamlamıştır. Yüzme egzersizini takiben su tankından çıkarılan fareler kuru havlu ile tamamen kurularak kafeslerine alınmıştır.

Kontrol grubundaki farelerin 2 defa 10'ar dakika yüzmeleri sağlanmış, böylelikle veriler arasında farka neden olabilecek stres faktörünün ortadan kaldırılması, tüm grupların bu anlamda eşitlenmeleri amaçlanmıştır. Kontrol grubundaki fareler ile egzersiz gruplarındaki farelerin doku ve kan örnekleri alınırken aynı yaşlarda (age-matched) olmaları amaçlanmıştır. Grupların yüzme egzersizi zamanları şekilde gösterilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 Deney protokolü

3.3. Deneyin Sonlandırılması

Deney sonlandırıldığında tüm deney fare grupları 16 haftalıktı.

Fareler intraperitoneal Ketamin-HCl / Xylazin-HCl (75 mg/kg / 10 mg/kg) anestezisi altındayken, steril enjektör ile kalpten kan alınarak kansızlaştırılmış ve deney sonlandırılmıştır.

Alınan kanlar heparinli tüplere boşaltılmış, bunlar 3000 rpm.de 20 dakika boyunca santrifüj edilmiş ve ayrılan plazmalar, daha sonra analiz edilmek üzere -80°C'de saklanmıştır.

Alınan sağ gastroknemius-soleusa ait doku örnekleri önce tartılmış, homojenize edilmiş, bunlar 3000 rpm.de 20 dakika boyunca santrifüj edilmiş ve elde edilen supernatanlar daha sonra analiz edilmek üzere -80°C'de saklanmıştır.

3.4. ELISA Ölçümlerinin Yapılması

Fare plazma ve gastroknemius-soleus kas kompleksindeki METRNL, IL-8, IL-7 ve FSTL1 düzeylerinin ölçümü için çift antikorlu sandviç enzim bağlı immünosorbent yöntemi (ELISA) kullanılmıştır. Gastroknemius-soleus kas kompleksindeki ölçümler; METRNL (SinoGeneClon Biotech Co., Ltd, Mouse Meteorin-like protein (METRNL) ELISA Kit, Cat. No. SG-31275; tanı aralığı: 0,375 ng/ml-10 ng/ml; duyarlılık: 0,05 ng/ml), IL-8 (SinoGeneClon Biotech Co., Ltd, Mouse Interleukin 8 (IL-8) ELISA Kit, Cat. No. SG-30224; tanı aralığı: 2 pg/ml-120 pg/ml; duyarlılık: 0,5 pg/ml), IL-7 (SinoGeneClon Biotech Co., Ltd, Mouse Interleukin-7 (IL-7) ELISA Kit, Cat. No. SG-30226; tanı aralığı: 3,3 pg/ml-200 pg/ml; duyarlılık: 0,8 pg/ml) ve FSTL1 (SinoGeneClon Biotech Co., Ltd, Mouse Follistatin Like Protein 1 (FSTL1) ELISA Kit, Cat. No. SG-34986; tanı aralığı: 25 ng/ml-800 ng/ml; duyarlılık: 3,12 ng/ml) kitleri aracılığıyla yapılmıştır. Plazma ölçümleri; METRNL (AFG Bioscience, Mouse Meteorin-like protein (METRNL) ELISA Kit, Cat. No. EK731275; tanı aralığı: 0,375 ng/ml-10 ng/ml; duyarlılık: 0,05 ng/ml), IL-8 (AFG Bioscience, Mouse Interleukin-8 (IL-8) ELISA Kit, Cat. No. EK732214; tanı aralığı: 60 pg/ml-2000 pg/ml; duyarlılık: 31,25 pg/ml), IL-7 (AFG Bioscience, Mouse Interleukin-7

(IL-7) ELISA Kit, Cat. No. EK730226; tanı aralığı: 3,3 pg/ml-200 pg/ml; duyarlılık: 0,8 pg/ml) ve FSTL1 (AFG Bioscience, Mouse Follistatin-related protein 1 (FSTL1) ELISA Kit, Cat. No. EK730881; tanı aralığı: 0,37 ng/ml-12 ng/ml; duyarlılık: 0,18 ng/ml) kitleri kullanılarak yapılmıştır.

Fare METRNL, IL-8, IL-7 ve FSTL1 monoklonal antikorları ile önceden kaplanmış deney kuyucuklarına standart ve örnekler eklenmiştir. Daha sonra kuyucuklara biyotin ile işaretlenmiş ilgili antikorlar (tespit antikorları) koyulmuş ve immüno kompleks oluşturmak için Streptavidin-HRP ile birleştirilmiştir. Ardından uygun şartlarda, önerilen süre içinde inkübasyon gerçekleştirilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda bağlanmamış molekülleri uzaklaştırmak için yıkama işlemi uygulanmıştır. Kromojen solüsyonu A ve B eklenerek reaksiyon sonucu mavi rengin oluşabilmesi için önerilen uygun şartlarda ve sürede tekrar inkübe edilmiştir. İnkübasyonun sonunda reaksiyonu durdurmak için asit içerikli durdurma solüsyonu kullanılmış, bu işlem ile birlikte kuyucuklardaki renkler maviden sarıya dönmüştür. 450 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüştür (ShimadzuUV-1601; Shimadzu, Kyoto, Japan). Ölçülen absorbans değerleri ile örneklerin içindeki METRNL, IL-8, IL-7 ve FSTL1 konsantrasyonları arasındaki ilişki grafiklerle gösterilmiştir.

3.5. Sonuçların Değerlendirilmesi

3.5.1. İstatistiksel analiz

Referans çalışmada elde edilen etki büyüklüğünün oldukça kuvvetli olduğu ($d=1$) görülmüştür (Schild vd 2016). Çalışmada 7 grup olacağından ve daha düşük düzeyde bir etki büyüklüğüne de ulaşabileceği ($f=0.8$) varsayılarak yapılan güç analizi sonucunda, çalışmaya en az 49 fare alındığında (her grup için en az 7 fare) %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır. Ancak fare çok küçük bir hayvandır. Çalışmamızdaki parametre sayısı fazladır. İnttrakardiyak olarak nadiren 1 ml kan alınabilmektedir. Genelde ortalama 0,5-0,7 ml kan alınabilmektedir. Sadece plazmanın kullanılacağı göz önüne alındığında eldeki miktarın çok daha azalacağı düşünülmüştür. Bununla beraber yüzme egzersizi sırasında fareler aniden suya batmakta ve kurtarılamamaktadır. Bu tür kayıplar gerçekleştiğinde deney süresinin

uzamaması için yeterli sayıda fare ile başlamak önemlidir. Tüm bu nedenlerle her grupta 10, toplam 70 fare ile deneyin gerçekleştirilmesine karar verilmiştir.

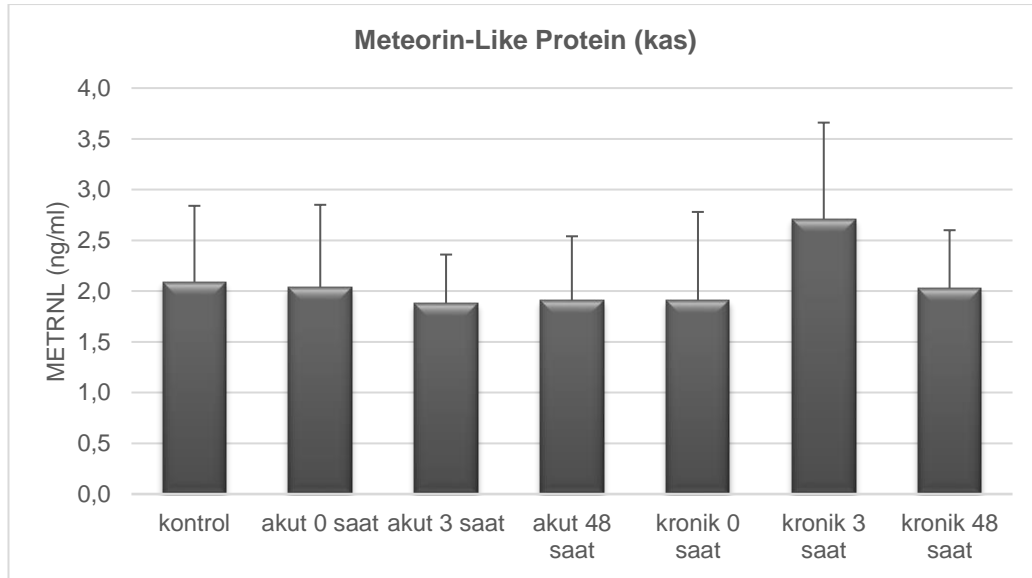
Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi testleri kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Gastroknemius-Soleus Kas Kompleksi Miyokin Analizleri

4.1.1. Gastroknemius-soleus kas kompleksi METRNL konsantrasyonları

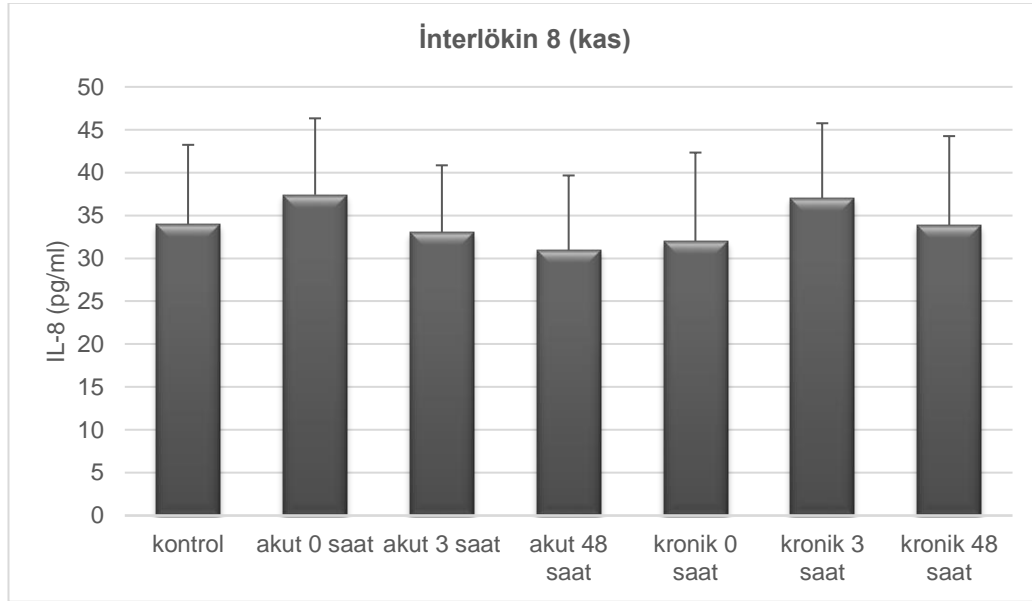
Uygulanan akut ve kronik egzersiz protokolleri fare gastroknemius-soleus kas kompleksindeki METRNL konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişikliğe neden olmamıştır ($p>0,05$; Şekil 4.1)



Şekil 4.1 Deney gruplarının sağ gastroknemius-soleus kas kompleksindeki meteorin-like protein konsantrasyonları (ng/ml)

4.1.2. Gastroknemius-soleus kas kompleksi IL-8 konsantrasyonları

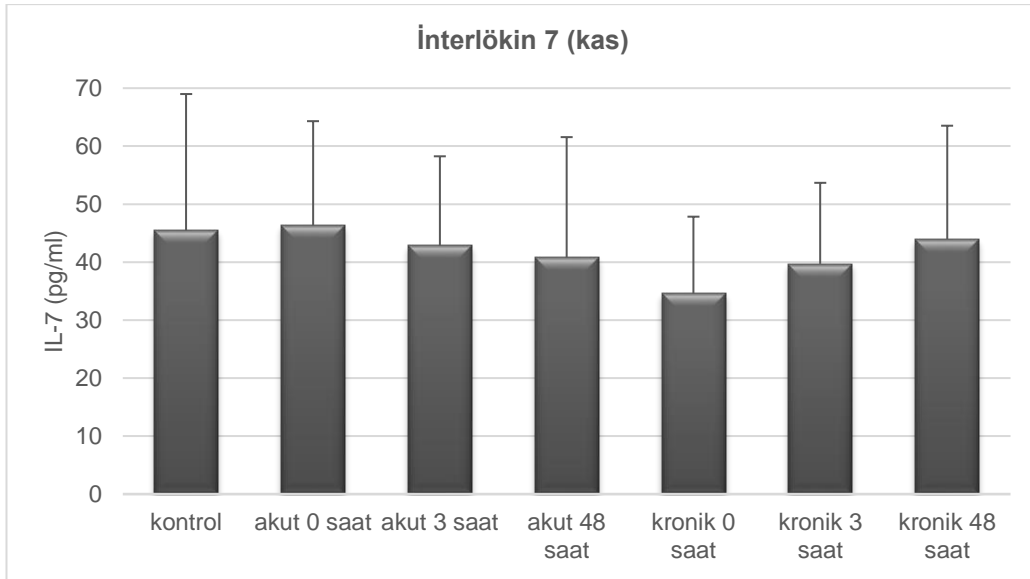
Uygulanan akut ve kronik egzersiz protokolleri fare gastroknemius-soleus kas kompleksindeki IL-8 konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişikliğe neden olmamıştır ($p>0,05$; Şekil 4.2)



Şekil 4.2 Deney gruplarının sağ gastroknemius-soleus kas kompleksindeki interlökin-8 konsantrasyonları (pg/ml)

4.1.3. Gastroknemius-soleus kas kompleksi IL-7 konsantrasyonları

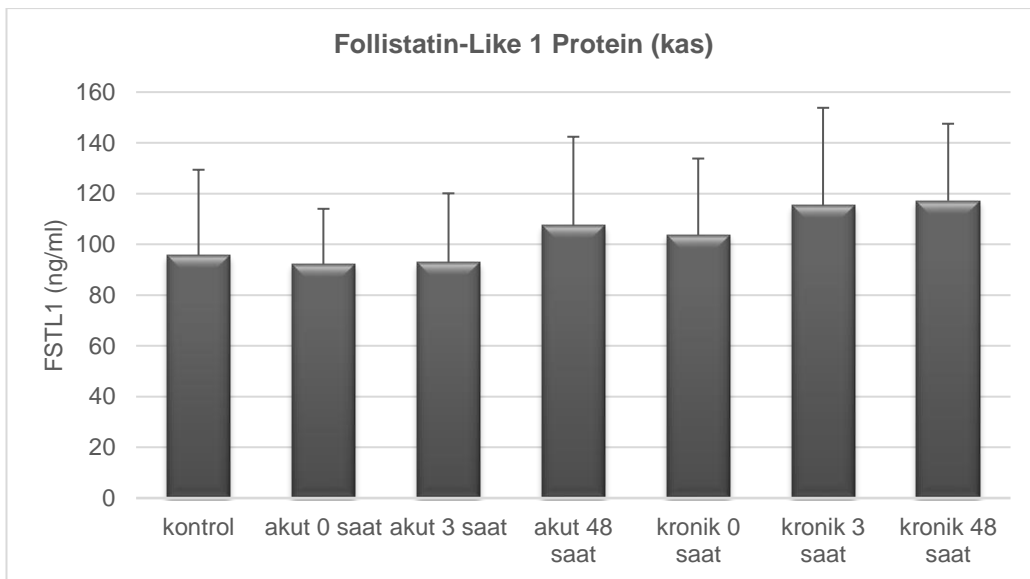
Uygulanan akut ve kronik egzersiz protokolleri fare gastroknemius-soleus kas kompleksindeki IL-7 konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişikliğe neden olmamıştır ($p>0,05$; Şekil 4.3)



Şekil 4.3 Deney gruplarının sağ gastroknemius-soleus kas kompleksindeki interlökin-7 konsantrasyonları (pg/ml)

4.1.4. Gastroknemius-soleus kas kompleksi FSTL1 konsantrasyonları

Şekil 4.4'te görüldüğü gibi uygulanan akut ve kronik egzersiz protokolleri fare gastroknemius-soleus kas kompleksindeki FSTL1 konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişikliğe neden olmamıştır ($p > 0,05$).

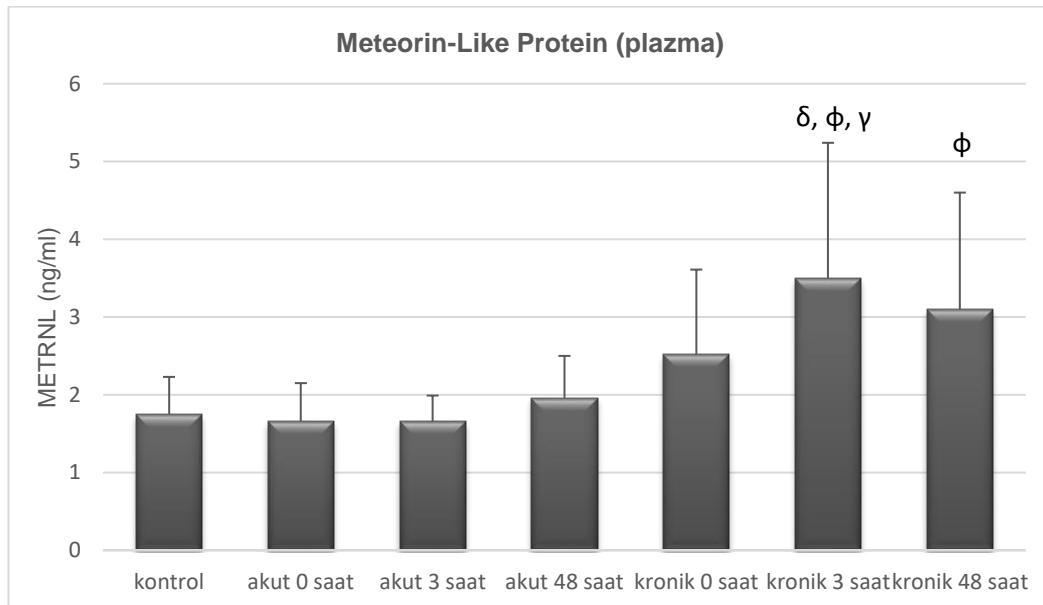


Şekil 4.4 Deney gruplarının sağ gastroknemius-soleus kas kompleksindeki follistatin-like 1 proteini konsantrasyonları (ng/ml)

4.2. Plazma Miyokin Analizleri

4.2.1. Plazma METRNL konsantrasyonları

METRNL konsantrasyonu 6 haftalık kronik egzersizin 3. saatinde, kontrole, akut egzersizin 0. ve 3. saatinde göre anlamlı olarak yüksek düzeyde izlenmiştir (sırasıyla $3,49 \pm 1,75$ ng/ml, $1,75 \pm 0,48$ ng/ml, $1,66 \pm 0,49$ ng/ml, $1,66 \pm 0,33$ ng/ml; $p < 0,001$) Kronik 48. saatte de akut 0. saat grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $3,1 \pm 1,5$ ng/ml, $1,66 \pm 0,49$ ng/ml; $p < 0,001$; Şekil 4.5)

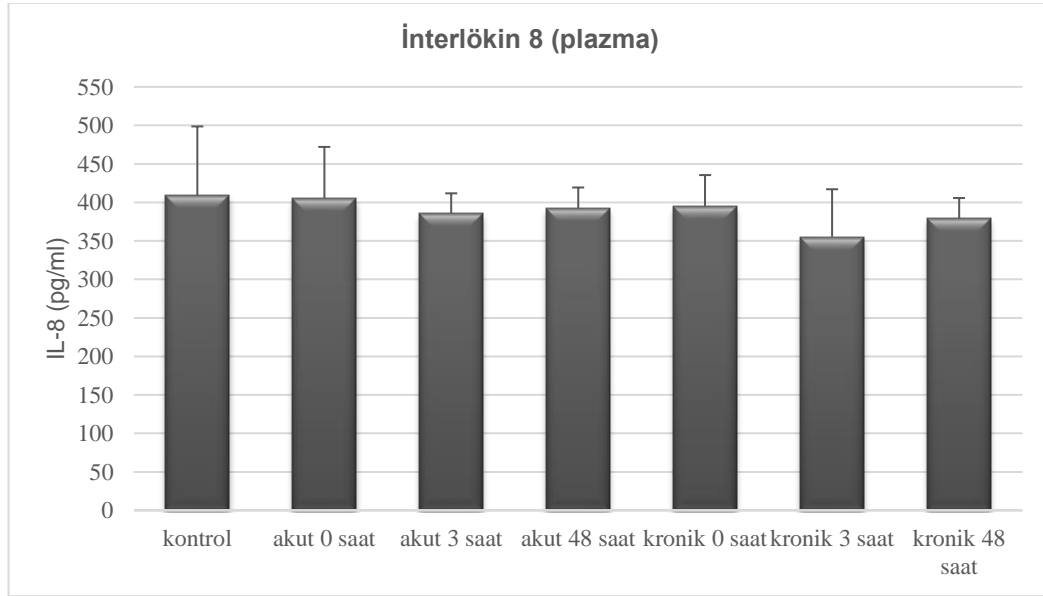


Şekil 4.5 Deney gruplarının plazma meteorin-like protein konsantrasyonları (ng/ml)

Ortalama \pm SS. METRNL: Meteorin-like protein. δ : $p < 0,001$, Kontrol grubundan fark; ϕ : $p < 0,001$, Akut 0. saat grubundan fark; γ : $p < 0,001$, Akut 3. saat grubundan fark

4.2.2. Plazma IL-8 konsantrasyonları

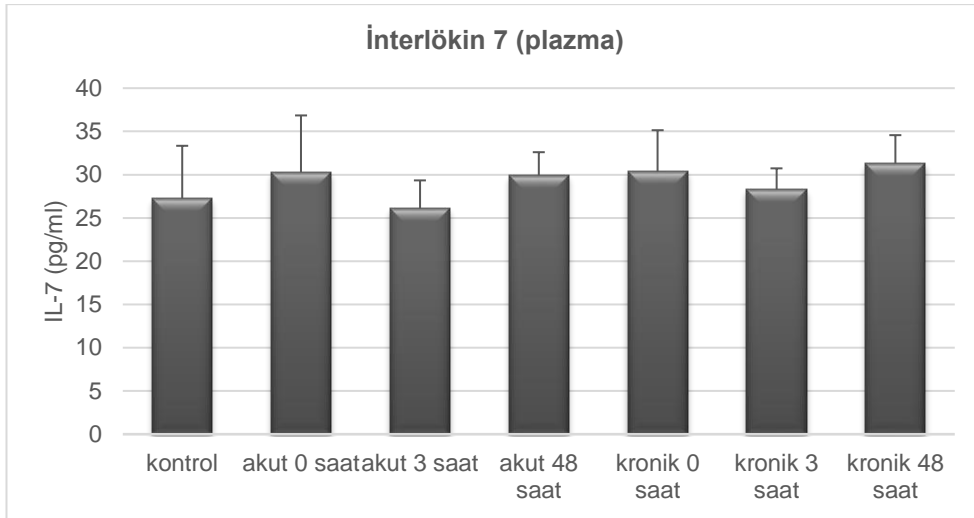
Uygulanan akut ve kronik egzersiz protokolleri IL-8'in plazma konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişikliğe neden olmamıştır ($p>0,05$; Şekil 4.6)



Şekil 4.6 Deney gruplarının plazma interlökin-8 konsantrasyonları (pg/ml)

4.2.3. Plazma IL-7 konsantrasyonları

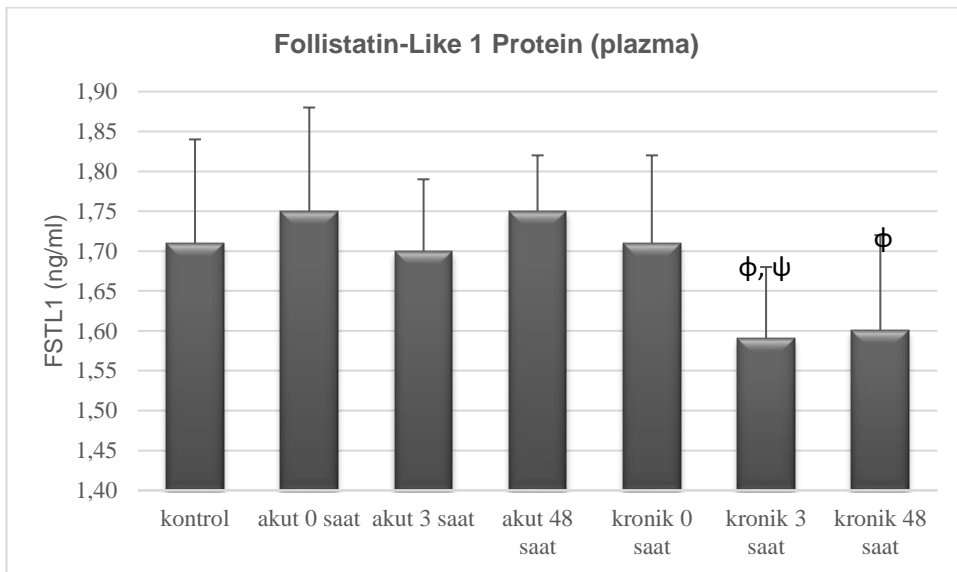
Uygulanan akut ve kronik egzersiz protokolleri IL-7'nin plazma konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişikliğe neden olmamıştır ($p>0,05$; Şekil 4.7)



Şekil 4.7 Deney gruplarının plazma interlökin 7 konsantrasyonları (pg/ml)

4.2.4. Plazma FSTL1 konsantrasyonları

Kronik egzersizin 3. saatinde plazma FSTL1 düzeyleri, akut egzersizin 0 ve 48. saatlerine göre düşük bulunmuştur (sırasıyla $1,59 \pm 0,09$ ng/ml; $1,75 \pm 0,13$ ng/ml ve $1,75 \pm 0,07$ ng/ml; $p=0,006$). Aynı zamanda, kronik egzersizin 48. saatinde FSTL1 konsantrasyonu akut egzersizin 0. saatinde göre daha düşük saptanmıştır (sırasıyla $1,6 \pm 0,12$ ng/ml ve $1,75 \pm 0,137$ ng/ml; $p=0,006$; Şekil 4.8)



Şekil 4.8 Deney gruplarının plazma follistatin-like 1 proteini konsantrasyonları (ng/ml)

Ortalama \pm SS. FSTL1: Follistatin-like 1 protein. ϕ : $p < 0,05$, Akut 0. saat grubundan fark; ψ : $p < 0,05$, Akut 48. saat grubundan fark

5. TARTIŞMA

Egzersiz metabolizma üzerindeki faydaları literatürde yaygın bir şekilde yer bulmaktadır. Farklı egzersiz çeşitlerinin birbirine farklı üstünlükleri vardır. Direnç/güç egzersizlerinin kas kütlesini ve gücünü artırmada etkili olduğu bilinmektedir (Lambert 2016). Bunlar pulmoner rehabilitasyonda ve kan basıncı regülasyonunda da etkilidir (Craighead vd 2021). Obezitede 6 haftalık yüzme egzersizi kardiyak ve vasküler histolojik yapılarda, kolesterol değerlerinde ve oksidan/antioksidan dengesinde iyileşme (Algaidi vd 2019), inflamasyonda azalma ile ilişkilidir (Acikel Elmas vd 2019). Kemik turnoverında önemlidir (Armamento-Villareal vd 2020). İskelet kasında GLUT4 taşıyıcıların üretiminde ve membrana yer değiştirmesinde, glukoz alımında önemlidir (Lee vd 2017). Gönüllü yapılan 3 haftalık aerobik egzersiz depresyona bağlı davranış bozukluğunu azaltmaktadır. Bu durum, histolojik görüntülemelerle de kanıtlanabilmektedir. Santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerindeki miyokin yoğunlukları da egzersiz sonrasında normal düzeylerine ulaşmaktadır (Algaidi vd 2019). İleri yaşlarda bile aerobik egzersiz beynin hipokampus gibi bazı bölümlerinde yapısal değişikliklere, egzersizin 1 yıllık süresinin sonunda hafıza fonksiyonlarında anlamlı bir iyileşmeye neden olduğu görülmüştür (Erickson vd 2011). Maalesef egzersizlerin olumlu etkileri zaman bağımlıdır. Egzersizin bırakılmasından bir süre sonra başlangıç seviyelerine dönmektedirler (Craighead vd 2021, Lavin vd 2020, Hajizadeh Maleki ve Tartibian 2017, Andersson vd 2010, Schild vd 2016, Bote vd 2014, Tan ve Guo 2019, Larsen vd 2001, Hackney 2016, CDC 1999).

Miyokinler son yıllarda popüleritesi artan, yeni bir konudur. Miyokinler kasların kasılması sonucu periferik dolaşıma salınır ve otokrin, parakrin ya da çeşitli uzak organlarda endokrin etkilere sahiptirler (Severinsen ve Pedersen 2020). Organizmadaki bu iletişim araçları bilim dünyasının da ilgisini çekmiştir. Çeşitli sistemlerde egzersize olan adaptasyon, çeşitli hastalıkların egzersiz ile engellenebileceği veya tedavi

edilebileceği fikri, bunlar hangi miyokinlerin, hangi yolaklarla aracılık ettiği araştırma konuları arasındadır.

Çalışmamızda METRNL, IL-8, IL-7 ve FSTL1 miyokinlerinin akut ve uzun süreli egzersizde gastroknemius-soleus kas kompleksi ve plazma örneklerindeki değişimlerini inceledik. Çalışmamızın sonucunda METRNL uzun süreli egzersizde plazma örneklerinde artma eğilimindeyken, FSTL1 ise uzun süreli egzersizde plazma örneklerinde azalmış olarak izlenmiştir. IL-8 ve IL-7'nin gastroknemius-soleus ve plazmadaki konsantrasyonları değişmemiştir.

METRNL adipoz doku, kas dokusu ve nöronal dokuda bulunan bir adipomiyokindir (Li vd 2014, Rao vd 2014, Zheng vd 2016). Beyaz yağ dokuyu esmerleştirici, termogenezi artırıcı, insulin direncini ve inflamasyonu azaltıcı etkileri ile dikkat çekmektedir (Chung vd 2018, Rao vd 2014, Javaid vd 2021). Bu etkileri nedeniyle METRNL üzerine olan çalışmalar çoğunlukla yüksek kilolu, obez, metabolik sendromlu deneklerle ve bunlarla ilişkili hastalıklarda yapılmıştır (Chung vd 2018, Bonfante vd 2022, Wang vd 2020, Javaid vd 2021, EI-Ashmawy vd 2019). METRNL konsantrasyonları bazı çalışmalara göre diabetes mellitusta ve diyabetik nefropatide artmış izlenmektedir (Chung vd 2018, Wang vd 2020, AlKhairi vd 2019). Bunun aksine, METRNL düzeylerinin kan glukoz seviyesi, insülin direnci ve lipid değerleri ile negatif ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Dadmanesh vd 2018, Leonardini vd 2009).

Chung ve arkadaşlarının yaptığı 400 Tip2DM hastası ile 400 sağlıklı gönüllünün karşılaştırıldığı çalışmada METRNL konsantrasyonlarının diyabetik hastalarda anlamlı derecede yüksek; glomeruler filtrasyon hızı ve kardiyometabolik risk faktörleri ile negatif yönde korelasyonlarının olduğu saptanmıştır (Chung vd 2018). Diyabetik gönüllülerde 16 haftalık aerobik ve direnç egzersizi uygulanan kombine egzersiz grubu ile egzersiz uygulamayan kontrol grubu karşılaştırılmış. Açlık ve tokluk sırasında METRNL düzeylerindeki farka bakıldığında toklukta METRNL düzeylerinin ciddi miktarda düştüğü görülmüştür. Egzersiz öncesi, hemen sonrası, 30. dakika ve 60. dakikada kanlar alınmış. Egzersiz sonrası gönüllülerde boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, yağ oranı ve egzersiz kapasitesi ile ilişkili ölçümlerde iyileşme izlenmiştir. Serum METRNL seviyeleri egzersizden hemen sonra bir miktar artmış ancak egzersiz sonrası 60. dakikada egzersizden hemen sonraki seviyesine göre anlamlı derecede azalmış izlenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında METRNL düzeyleri kombine egzersiz sonrasında alınan kanların tamamında kontrol grubuna göre daha yüksek izlenmiştir (Bonfante vd 2022). 8 haftalık aerobik egzersiz uygulaması sonrasında plazma METRNL konsantrasyonları obez+yüksek yağ ile beslenen ya da obez+normal gıda ile beslenen

egzersiz gruplarında hem kontrol grubuna hem de egzersiz yapmayan obez+normal gıda alan gruba göre daha fazladır (Bae vd 2018).

Haftada 3 gün, 4 hafta boyunca elektrik stimülasyonu ile izometrik direnç egzersizi yaptırılan sıçanların son egzersizden 48 saat sonra gastroknemius kas dokusu, inguinal beyaz yağ dokusu, epididimal beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu alınmıştır. Direnç egzersizi yapan grupta gastroknemius dokusunun vücut ağırlığına oranı artmış, inguinal beyaz yağ dokusu ağırlığının vücut ağırlığına oranı azalmış, gastroknemius kasında METRNL mRNA ekspresyonu ve plazmada METRNL konsantrasyonu kontrol gruba göre daha yüksek bulunmuştur. METRNL'in plazma konsantrasyonu ile beraber kahverengi yağ dokudaki mitokondiral belirteç proteinleri ve PGC-1 düzeyleri artmıştır (Amano vd 2020). Sağlıklı gönüllülerden istirahatte, direnç egzersizi + 30 dakika aerobik egzersiz yaptıktan 1 saat ve 4 saat sonra vastus lateralden örnekler alınmıştır. mRNA ekspresyonunun 1. saatte daha yüksek ve 4. saatte daha az ancak yüksek olmak üzere anlamlı olarak artmış olduğu izlenmiştir (Rao vd 2014). Farelerden ise 60 dakikalık endurans egzersizi sonunda alınan örneklerde en yüksek derecede iskelet kası ve kalpte eksprese olduğu, egzersizden 60 dakika sonra alınan plazmada METRNL düzeyinin belirgin derecede yükseldiği, 4 saat sonra alınan triseps dokusunda ise mRNA ekspresyonunun anlamlı olarak yüksek olduğu, quadrisepste ise anlamlı değişiklik olmadığı izlenmiştir (Rao vd 2014).

Sağlıklı gönüllülerde yapılan yüksek yoğunluklu interval egzersizi çalışmasında 20 gün arayla toplam 2 ayrı tek seans yüksek yoğunluklu interval yaptırılmış; öncesinde, hemen sonrasında ve 3 saat sonrasında vastus lateralden biyopsi yapılmış. Aradaki 20 günde de çalışma grubu günde iki defa yüksek yoğunluklu interval egzersizi yapmaya devam etmiş. Akut egzersizde 3. saatte METRNL mRNA ekspresyonu egzersiz öncesi döneme göre anlamlı olarak artmış izlenmiştir. 20 günlük egzersiz sonrasında üç günlük istirahat halinde alınan biyopside de METRNL düzeyleri egzersiz öncesi döneme göre artmış izlenirken bu döneme denk gelen ikinci egzersiz seansından hemen sonra METRNL mRNA düzeyleri azalmış, egzersizden 3 saat sonra tekrar yüksek bulunmuştur. Yazarlar bunu kronik dönemde istirahat halinde bile METRNL seviyelerinde artmış izlenebileceği ve bunun üzerine yapılan kısa süreli yüksek yoğunluklu interval egzersizlerinin iskelet kasındaki METRNL gibi adipoz dokuyu esmerleştirici miyokinlerde artışa yol açabileceği lehine yorumlamışlar (Eaton vd 2018).

METRNL salınımının soğukla ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur. -12 – -25°C'de koşulan 430 millik ultra maraton koşusuna 8 sporcu dahil olmuş, bunlardan 4'ü maratону bitirebilmiştir. Katılımcıların koşu öncesi (8 sporcu), ortası (6 sporcu) ve sonrasında (4 sporcu) serum METRNL düzeyleri birbirine benzer bulunmuştur.

Egzersiz sonrası vücut ağırlığında azalma, yağ kütlesinde azalma başlangıçta alınan kanlara göre anlamlı bulunmuştur (Coker vd 2017). Farelerde ise 6-24 saatlik +4°C soğuk uygulamada ciltaltı beyaz, epidimal beyaz ve kahverengi yağ dokuda da MESTL'nin ekspresyonun arttığı tespit edilmiştir. +4°C'de 6 saatlik soğuk uygulamada plazma METRNL konsantrasyonu da artmıştır (Rao vd 2014).

Deneyimiz izotermek şartlar altında sağlıklı farelerde yapılmıştır. Tartıştığımız koşu ve bisiklet egzersizleri gibi aerobik egzersizlerden farklı olarak yüzme egzersizi alt ekstremitelerde kas ve eklemlerinde minimal mekanik travmaya neden olmaktadır. Bu nedenle gastrocnemius soleus kas dokusunda METRN konsantrasyonlarında bir değişiklik saptayamadığımızı düşünüyoruz. Ancak kronik dönemde egzersize adaptasyon sürecinde plazma METRNL konsantrasyonlarının artmış olması, bu miyokinin araştırmalara konu olan yararlı etkilerinin yüzme sırasında başka doku gruplarından kaynak alabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda bu sonuç bazı hastalıklarda tedavi amacıyla yüzme egzersizinin reçete edilmesine gereklilik yaratacaktır.

IL-8 üzerine yapılan çalışmalar çoğunlukla bu kemomiyokinin proinflatuar ve anjiojenik özellikleri üzerinde durmaktadır. İnflamasyonla ilişkili etkilerini CXCR1 üzerinden yaparken anjiojenik reseptörü CXCR2 olarak bilinmektedir (Pedersen vd 2007). Literatürde egzersize IL-8 cevabını inceleyen çalışmalar birbirleriyle çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Aşağıda özetlendiği şekilde egzersizi takiben IL-8 düzeylerinin yapılan egzersizin türü, şiddeti, süresi ve egzersizi takiben ölçüme kadar geçen süreye bağlı olarak değiştiği tespit edilmiştir (Hajizadeh Maleki ve Tartibian 2017, Lavin vd 2020, Andersson vd 2010, Schild vd 2016, Bote vd 2014, Tan ve Guo 2019, Larsen vd 2001). IL-8 seviyelerindeki değişimler bu miyokinin proinflatuar ve anjiojenik özellikleri göz önüne alınarak tartışılmıştır (Pedersen vd 2007).

Direnç egzersizlerinde IL-8 seviyelerinde hem akut hem de kronik dönemde değişiklikler belirgindir (Kraemer vd 2014, Lavin vd 2020, Kironenko vd 2021). 30 dakikalık akut koşu bandı egzersizinden 30 dakika sonra, IL-8 seviyelerinin arttığını gösteren çalışma mevcut olmakla beraber (Landers-Ramos vd 2014), IL-8 seviyelerinin, akut egzersiz yapılması halinde belirgin düzeyde yükselmediğini gösteren çalışma da mevcuttur (Lavin vd 2020). On iki haftalık direnç egzersizinden sonra 30. dakikada IL-6, IL-7 ve IL-8 düzeyleri yüksek saptanmıştır (Kraemer vd 2014). Öte yandan, Landers-Ramos ve ark idmanlı ve idmansız gruplarda bazal durumda plazma IL-8 seviyeleri arasında fark olmadığını göstermişlerdir (Landers-Ramos vd 2014). Maleki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik 12-24 haftalık yürüme bandı egzersizinde IL-8 düzeyi, proinflatuar IL-6, IL-1 β ve TNF- α düzeyleri ile beraber azalmıştır. Bu

düzeylerin egzersizi takiben 30 güne kadar düşük kaldığı gösterilmiştir (Hajizadeh Maleki ve Tartibian 2017).

Üç saatlik akut bisiklet egzersizinden hemen sonra ve 1,5. saat sonra iskelet kasında CXCR2 reseptör mRNA ekspresyonunun anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da egzersizden hemen sonra, 1,5. saatinde ve 3. saatinde iskelet kasında CXCR2 mRNA ekspresyonu anlamlı düzeyde yüksek izlenmiştir. Bu sürelerin hemen ardından da mikrovasküler endotelde de CXCR2 görüntülenebilmektedir. 24. saatte bu bulguların her biri bazal seviyelerine dönmektedir (Frydelund-Larsen vd 2007). Yine profesyonel oyuncularında akut egzersizden hemen sonra periferik IL-8 düzeyleri, IL-6'ya benzer şekilde, artmaktadır ancak bu artış 21 saatte alınan kan örneklerinde izlenmemektedir (Andersson vd 2010). IL-8'in CXCR2 aracılığıyla yaptığı angiogenez (Addison vd 2000) büyük olasılıkla lokal faktörlerden daha çok etkilenmektedir. 60 dakikalık aerobik akut bisiklet egzersizinde sedanter ve idmanlı bisikletçiler arasındaki ve daha sonra da, IL-8 ve IL-7'nin zamanla değişimini inceleyen bir çalışmada bazal durumda IL-8 ve IL-7 düzeylerinin her ikisi de sedanter katılımcılarda daha düşük izlenmiştir. Egzersize cevaben IL-8 düzeyleri egzersiz sonrası hemen alınan kanda yüksek saptanmış, 180. dakikada bazal seviyelerine dönmüştür (Schild vd 2016). 15 dakikalık yorucu bir yüzme egzersizinden sonra ise periferik dolaşımda IL-8 düzeyi yükselmiş izlenmemektedir (Kalsen vd 2014). Dorneles ve arkadaşları 2016 yılında yayınladıkları çalışmada akut yüksek yoğunluklu interval ve orta yoğunluklu interval koşu bandı egzersizi uygulamışlardır. Egzersiz öncesi, egzersizden hemen sonra ve 30 dakika sonra üç defa serum örneklerini almışlardır. IL-6 ve IL-8 bazal değerleri yüksek kilolu ve obezlerde yüksek kilolu veya obez olmayanlardan daha yüksek bulunmuştur. Yüksek yoğunluklu interval egzersizinde egzersizden hemen sonra alınan kan örneğinde IL-8 seviyeleri anlamlı olarak artmış saptanmıştır. Ancak bu artış orta yoğunluklu interval egzersizi yapanlarda izlenmemiş olup, 30. dakikada alınan kan örneğinde de devam etmemiştir. Yazarlar IL-8'in proinflamatuvar özelliğinden dolayı, yapılan egzersizin yoğunluğundan kaynaklanabileceğini savunmuşlardır (Dorneles vd 2016). Çalışmalar post-egzersiz miyokin seviyelerindeki zamana bağlı değişimlerin izlenmesinin akut ve kronik egzersize uyum sürecinde ilgili miyokinlerin rolünün ortaya çıkarılması açısından önemli olduğunu göstermektedir.

Dinamik ve statik direncin etkilerini kıyaslamak üzere yüzme ve ızgaraya asılı egzersiz yaptırılan farelere ağırlık da uygulanarak IL-8 düzeyleri ölçülmüştür. Akut yüzme egzersizi sırasında bizim bulgularımızla uyumlu olarak IL-8 düzeyi değişmezken haftada 5 gün, 6 hafta boyunca 1 saat / gün kronik yüzme egzersizi grubunda düşük düzeyde bir ağırlık eklenmesi halinde tüm gruplarda IL-8 düzeyleri azalmıştır. Ek olarak,

tüm kronik gruplarda, 24 saat içinde, kontrole göre IL-8 düzeyleri hepsinde anlamlılığı kanıtlanmasa bile azalmıştır. Statik ızgaraya asılma egzersizinde akut ve kronik gruplarda ilk 24 saatte IL-8 konsantrasyonları kontrolden daha yüksek saptanmıştır. Düşük düzeyde ağırlıkların eklenmesi halinde kronik egzersiz gruplarında akut gruplara göre IL-8 düzeylerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlıdır. Yani bu çalışmada, direnç egzersizinde hem akut hem de kronik dönemde IL-8 anlamlı olarak artmıştır. Dinamik yüzme egzersizinde değişiklikler daha az belirgindir. Kronik aerobik egzersizde ise IL-8 düzeyleri düşme eğilimindedir (Kironenko vd 2021). Bizim çalışmamızda yukarıda refere edilen yayına göre çok daha uzun (16 hafta) ancak 30 dk / gün ağırlık kullanılmadan uygulanan kronik yüzme egzersizine cevaben 0., 3. ve 48. saatte alınan örneklerde plazma ve gastroknemius-soleus kası IL-8 düzeylerinin değişmediği gözlenmiştir. Plazma ve kasta değişmeyen IL-8 seviyeleri çok daha uzun süre uygulanan kronik egzersize adaptasyonla açıklanabilir. Gastroknemius-soleus kompleksi yüzme sırasında sıklıkla kullanılan kaslar oldukları için tercih edilmiştir. Verilerimiz IL-8'in orta şiddetli yüzme egzersizine akut ve uzun süreli uyumda rol oynamadığını düşündürmektedir. Bunun yanında yüzme egzersizi, fareler için doğal bir davranıştır. Aynı zamanda alt ekstremiteler ve eklemlerinde ve kaslarda en az hasara neden olmasıyla da hem deneylerde hem de bazı fizik tedavi uygulamalarında tercih edilen bir egzersizdir. Çalışmamızda bu egzersizi kullanmış olmamız farelerde mümkün olan en az inflamasyona neden olmuştur. Bu nedenle de IL-8 düzeylerindeki değişimlerin laboratuvar sonuçlarımıza yansımadığını düşünüyoruz.

Klorlu su kullanılan yüzme havuzunda yüzen gönüllülerde yapılan bir çalışmada yüzme egzersizi sonrasında kandaki IL-8 düzeylerinin arttığı izlenmiştir. Ancak bu artışın klora bağlı inflamasyon nedeni ile mi akut egzersiz sonrasında oluşan inflamasyona ikincil mi meydana geldiği yazarlarca da sonuca bağlanamamıştır (Vlaanderen vd 2017). Çalışmamızda fareleri yüzdürürken çeşme suyunu ısıtarak kullandık. Şebeke sularının dezenfeksiyonunda klorun kullanılması, klorun uçucu bir madde olması, yoğunluğunun yüzme suyundakinden daha az olması ve bununla beraber yapılan egzersizin şiddetinin de yüksek olmaması farelerimizde doku ve plazma düzeyinde IL-8'in artmamasını açıklayabilmektedir.

IL-8'in İnflamatuar etkilerine örnek olarak otoimmünite ve inflamasyonla yakın ilişkili hastalıklarda yapılan çalışmalar da mevcuttur. Fibromiyalji hastalarının dahil edildiği bir çalışmada haftada iki gün yapılan su egzersizinde 4. ayın sonunda serum IL-8 düzeyinde değişiklik olmadığı ancak 8. ayda anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür (Bote vd 2014). Metabolik sendromlu gönüllü gruplarının yaptığı 3 aylık 15-30-45-60 dakikalık yüzme egzersizi sonucunda serumda seans başına düşen egzersiz süresinin

uzamasıyla kronik inflamasyon parametrelerinde azalma olduğu, HOMA-IR seviyelerinin gerilediği, IRS-1 ve Akt fosforilasyonunun desteklendiği, yani metabolik sendromda iyileşme olduğu görülmüştür (Tan ve Guo 2019). Bu çalışmada yüzme sürelerinin önemli görünmektedir. Günlük 15 ve 30 dakika yüzen gönüllülerde standart tedaviye göre üstünlük görülmezken 45 ve 60 dakika yüzme gruplarında kronik dönemde IL-8 seviyelerinde azalma belirgindir. Yine kalp yetmezliği tanısı olan, düşük ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda bazaldeki plazma IL-8 seviyeleri yaş-uyumlu sağlıklı kontrollerine göre daha yüksek saptanmıştır. Bu hastalarda haftada 3 defa yapılan 30 dakikalık aerobik egzersiz seansları, 12 hafta sonunda IL-8 düzeylerinde değişikliğe neden olmamaktadır (Larsen vd 2001).

IL-7 immünitede kendine yer bulmuş bir sitokindir. T hücre ve B hücre gelişiminde görevli olup, CD4 ve CD8 hücrelerinin çoğalmasına aracılık eder. Miyojenik farklılaşma ve kas hipertrofisi ile ilişkisi vardır (Sawa vd 2009, Haugen vd 2010). 2010 yılında insan miyotüplerinde tanımlanmasının ardından miyokin özelliği de olabileceği ileri sürülmüştür (Haugen vd 2010). Çalışmamıza konu olan akut ve uzun süreli yüzme egzersizi sonrasında IL-7 konsantrasyonlarındaki değişim hakkında bilgiye literatürde rastlanmamıştır. Aerobik egzersiz sonrası IL-7 değişimleri incelendiğinde yapılmış olan çalışmalar da kısıtlı ve genelde akut egzersizlerle sınırlıdır (Andersson vd 2010, García vd 2011). Egzersiz takiben IL-7 düzeyindeki değişimler IL-7'nin olası atrofiyi engelleyici rolü ile ilişkilendirilmiştir (Ahn ve Kim 2020). Akut rezistans egzersizini takiben plazma IL-7 ve IL-8 seviyelerinin egzersizden hemen 30 dakika sonra yükseldiği; ancak her iki miyokinin de 12 haftalık kronik egzersizden sonra kandaki seviyelerinin egzersiz öncesi döneme göre farklılık göstermediği ortaya konmuştur (Kraemer vd 2014). Bu bulgu uygulanan egzersiz türü ve süresi farklı olsa da bizim kronik egzersiz takiben kas ve plazma IL-7 düzeylerinde değişiklik tespit etmememizle uyumludur.

Genç kadınlarda 1 saatlik bisiklet egzersizinden hemen önce ve sonra alınan serum örneklerinde mikroarray metodu ile ölçülen IL-7 değerleri negatif olarak saptanmıştır. Bunun sebebi mikroarray ölçüm yönteminin ELISA ölçüm yöntemine göre daha az duyarlı bir yöntem olması olabilir. Ancak, aynı çalışmada, IL-8 seviyelerini de mikroarray yöntemi ile negatif saptadıktan sonra ELISA yöntemi ile tekrar ölçen araştırmacılar, bu yöntem ile de müspet bir sonuç elde edememişlerdir (García vd 2011). Kayak sporcuları ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, gönüllülerin bağışıklık özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. In vitro ortamda hücre kültüründe dendritik hücrelerden tanımlanabilir konsantrasyonda IL-7 sentezi oluşmamıştır (Evstratova vd 2016). Oniki hafta boyunca yüksek yoğunluklu interval egzersiz, orta yoğunluklu devamlı egzersiz ve standart bakım gruplarında yer alan

postmenopozal obez kadınların dahil edildiği çalışmada, dönemin sonunda IL-15, IL-6, irisin, osteonektin, onkostatın M ve IL-7 düzeylerinde egzersiz öncesi döneme göre anlamlı fark izlenmemiştir. 164 km'lik maraton egzersizinden önce ve hemen sonra alınan plazma örneklerinde proinflamatuvar IL-6 ve IL-8 düzeylerinin yükseldiği izlenmiştir. IL-7 seviyelerinde ise egzersiz sonrasında bizim bulgularımızla uyumlu şekilde değişiklik izlenmemiştir (Luk vd 2016). Trail (patika koşusu) ve ultra-trail koşularında sporcularda oluşan sitokin değişikliklerini karşılaştıran bir çalışma yapılmıştır. Trail 2300 m rakım farkı ve 40 km uzunluğa sahipken, ultratrail ise 10.000 m rakım farkı ve 171 km uzunluğa sahiptir. IL-8 düzeyleri hem trail, hem de ultra-trail yarışlarında yarış sonrası artmıştır. Aynı zamanda egzersiz öncesi grupta IL-8 düzeyleri birbirine benzerken, egzersiz sonrası ölçümde ultra-trail grubunda IL-8 düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda egzersiz sonrası IL-8 düzeyi CK düzeyi ile orta düzeyde koreledir. Dolayısıyla artış nedeni rakım ve inflamasyonun yanında uzun süreli egzersiz ile beraber oluşan kas hasarı olabilir. IL-7 düzeyi ise egzersiz sonrası sadece ultra-trail grubunda yükselmiştir. Bu durumda IL-7 seviyelerinin yükselmesi için daha uzun süreli, uzun mesafeli ve rakımı yüksek yerlerde yapılan egzersizlere ihtiyaç olduğu düşünülebilir (Skinner vd 2021). Bizim çalışmamızda, günde 30 dakika ile sınırlı 6 haftalık yüzme egzersizini takiben, IL-7'nin gastroknemius-soleus kas dokusu veya plazma konsantrasyonlarında kontrol deneklerle karşılaştırıldığında fark izlenmemiştir. Bunun nedeni, Skinner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak, farelerimizin doğal davranışı ve dolayısıyla en az kas hasarı yaratacak özellikte bir spor olan yüzme egzersizini yapmaları ve bunu doğal yaşam ısı ve rakımında yapmaları olabilir.

Follistatin-like 1 son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda kardiyak tanı ve tedaviler, vasküler tedaviler açısından kendine yer bulması beklenen bir sitomiyokindir (Miyabe vd 2014, Jiang vd 2020, Ouchi vd 2008). Akut miyokard enfarktüsü sonrasında artan FSTL1 düzeyleri anjiogenez, kardiyomiyositlerin korunması apoptozisten koruma, miyokardiyal fibrozis ile ilişkili bulunmuştur (Xi vd 2021, Xi vd 2016). Sağlam miyokard dokusundan salındığı görülmüştür (Xi vd 2016). Akciğer gelişimi için de önemli bir miyokindir (Sylvia vd 2011). Çalışmamızda egzersize cevaben FSTL1'in gastroknemius-soleus kas dokusundaki konsantrasyonu değişmemekle beraber uzun süreli egzersizde 3 ve 48 saat gruplarında plazmadaki konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür.

Sağlıklı gönüllülerde plazma FSTL1 konsantrasyonlarının inflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri olan hsCRP ve reaktif oksijen metabolit deriveleri ile pozitif yönde bağımsız korelasyona sahip olduğu görülmüştür (Hayakawa vd 2016, Görgens vd 2013). FSTL1 IL-6, TNF- α , IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını ve inflamasyonu uyarır (Miyamae vd 2006). İnsanlarda dolaşımdaki konsantrasyonu

büyüme hormonu ve insulinle korele bulunmuştur (Kon vd 2021). FSTL1 düzeyleri dolaşımdaki insulin düzeyleri ve insulin direnci ile koreledir (Xu vd 2020). Başka bir çalışmada da IFN γ ve IL-1 β uygulaması ile FSTL1 salınımının stimüle edildiği görülmüştür (Görgens vd 2013). Tüm bunlar çalışmamızda akut egzersizi takiben FSTL1'in değişmemiş olmasının nedeninin yüzme egzersizinin sprint ya da bisiklet egzersizine göre lökomotor sisteme daha az yük bindirmesi ve inflamasyon belirteçlerini daha az tetiklemesi olabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak bulgularımız, uzun süreli yüzme uyumda son egzersiz seansından 3 ve 48 saat sonra inflamasyon ve oksidatif strese azalmayla uyumlu plazma FSTL1 konsantrasyonu azalmasını göstermektedir. Uzun süreli egzersizi takiben gastroknemius-soleus gibi yüzme sırasında büyük oranda kullanılan kas gruplarında FSTL1 düzeyi istatistiksel olarak önemli düzeyde farklı olmadığı halde, plazma konsantrasyonunun azalması bu kas grubu dışındaki vücut bölgelerinden salınımın önemine işaret etmektedir. Çalışmamız kapsamında hem akut, hem de uzun süreli egzersizi takiben, 0, 3, ve 48 saat sonraki miyokin düzeyleri incelenmiş olduğundan bu zaman dilimleri dışında kalan dönemlerdeki miyokin değişimleri tespit edilememiştir.

Yüzme egzersizinin doku veya dolaşımdaki FSTL1 konsantrasyonlarına etkisini araştıran çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Ancak aerobik egzersiz uygulanarak yapılan çalışmalar, uygulanan egzersizin yoğunluğu, süresi ve post-egzersiz ölçüm zamanına göre farklı sonuçlar vermiştir. FSTL1'in iskelet kası diferansiasyonu, IFN γ ve IL-1 β uygulaması ve akut bisiklet egzersizi sonrasında salınımının arttığı görülmüştür. In vitro çalışmada iskelet kası diferansiasyonunda 0. günde mRNA ekspresyonu %33 artmış ancak sekresyonu izlenmemişken, sekresyonu ancak 2. günde tespit edilmiştir. Bu çalışmada IFN γ ve IL-1 β ile 24. saatte FSTL1 salınımının stimüle edilebildiği de görülmüştür (Görgens vd 2013). İnsanlarda ise 60 dakikalık akut bisiklet egzersizinden hemen sonra ve 30. dakikada periferik dolaşımda yüksek düzeylerde tespit edilmiş, 120. dakikada ise bazal seviyelerine geri döndüğü bulunmuştur (Görgens vd 2013). Akut 45 dakikalık koşu egzersizinden hemen sonra alınan kanda egzersiz öncesi düzeye göre yükselmiş, ancak 60. dakikada alınan kanda bazal durum ile benzer hale gelmiştir (Xu vd 2020). Literatürde FSTL1'in periferik dolaşımda akut sprint interval egzersizinden hemen sonra artıp 15 dakika yüksek kaldığını, 30. dakikada alınan kanda bazal seviyesinden farklı olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Kon vd 2020, Kon vd 2021). Akut endurans egzersizinden (yürüyüş) hemen sonra 3. dakikada plazmadaki FSTL1, IL-6, laktat, BAIBA, BDNF, norepinefrin düzeyleri artmış; METRNL, adiponektin, ANP, follistatin düzeyleri değişmemiştir. 30. Dakikada FSTL1 düzeyleri bazal seviyelerine dönmüştür. Akut rezistans egzersizinden hemen sonra sadece plazma

laktat seviyesi yüksek bulunmuş; adiponektin, leptin, ANP, BAIBA, norepinefrin, BDNF, IL-6, METRNL, FSTL1, follistatin, irisin, musclin ve FGF21 düzeylerinde bazale göre farklılık izlenmemiştir. Bizim sonuçlarımız uygulanan egzersiz türü farklı olsa da bu son bahsedilen çalışma ile uyumludur. Literatürde periferik dolaşımda FSTL1'in tespit edildiği süreler çalışmalar arasında farklılık göstermektedir.

Xu ve arkadaşları farelerde yaptıkları araştırmada, 60 dakikalık akut koşu egzersizinden sonra farelerin inguinal beyaz yağ dokusundaki FSTL1 protein düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir. Bu araştırmada çizgili kastaki protein konsantrasyonu kontrol ile benzer izlenmiştir (Xu vd 2020). Sıçanların dahil edildiği bir çalışmada da akut koşu bandı egzersizi sonrasında iskelet kası ve kardiyak dokuda FSTL1 mRNA ekspresyonunda anlamlı azalma olmuş ($p < 0,05$), beyaz yağ doku ve karaciğer dokusunda mRNA ekspresyonu açısından fark izlenmemiş, iskelet kası ve kalp dokusunda protein düzeyleri değişmemiştir (Kon vd 2020). Aynı çalışmada egzersizden hemen sonra dolaşımda serumda FSTL düzeyi anlamlı olarak artmıştır (Kon vd 2020). Bu bulgular, bizim verilerimizle uyumlu şekilde dolaşımda FSTL1 seviyelerinin artışının temel kaynağı olarak çizgili kas dokusundan uzaklaştırmaktadır.

Özet olarak, farelerde akut ve 6 haftalık yüzme egzersizini takiben 0, 3 ve 48. saatlerde gastroknemius-soleus kas kompleksinde ticari kitlerle ölçülen METRNL, IL-8, IL-7 ve FSTL1 konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik ortaya çıkmamıştır. Ek olarak, uygulanan egzersizlere cevaben plazmada da IL-8 ve IL-7 düzeyleri değişmezken; kronik egzersizden sonra 3 ve 48. saatlerde METRNL düzeyleri artmış, FSTL1 düzeyleri ise azalmıştır. Verilerimiz beraber değerlendirildiğinde, çalışma kapsamında uygulanan egzersizlere uyumda IL-8 ve IL-7'nin rol oynamadığını, sadece uzun süreli egzersizlere adaptasyona METRNL ve FSTL1 miyokinlerinin aracılık ediyor olabileceğini göstermektedir. Bundan sonraki çalışmalar bu 2 miyokin üzerinde yoğunlaştırılarak egzersize cevaben ortaya çıkan adaptasyonlarda ilgili miyokinlerin kullandığı fizyolojik yollar aydınlatılabilir. Kısa ve uzun süreli egzersizleri takiben METRNL ve FSTL1 konsantrasyonlarının yüzme sırasında aktif olarak kullanılan gastroknemius-soleus kas kompleksinde değişmemesi, ancak plazmada değişmesi bu miyokinlerin kas dışı kaynaklarına işaret etmektedir. İncelenen miyokin düzeyleri üzerinde akut egzersizin herhangi bir değişikliğe sebep olmaması yüzmenin fareler için doğal bir davranış biçimi olması, ek olarak yüzme sırasında ağırlık uygulanmamasına bağlı olabilir. Başka bir deyişle, uygulanan yüzme protokolü farelerimiz için düşük-orta şiddette bir egzersiz olarak düşünülebilir. Daha yüksek şiddette ve farklı türdeki egzersizlerle farklı sonuçlar elde edilebilirdi.

Çalışmada tez bütçesinin izin verdiği oranda literatürde tercih edilen ticari kitlerin kullanılmasına özen gösterilmiştir. Ancak, ölçümler hassasiyeti daha yüksek kitler / yöntemlerle yapılabilseydi daha farklı sonuçlar elde edilebileceği olasılığı göz ardı edilmemelidir. Çalışma kapsamında ilgili miyokinlerin zamana bağlı değişimleri incelenirken, yine tez bütçesi doğrultusunda sadece post-egzersiz 0, 3 ve 48. saatlerdeki değişimler değerlendirilebilmiştir. Bu sürelerin dışındaki olası miyokin değişimleri henüz aydınlatılamamıştır. Ek olarak, tez kapsamında ilgili miyokinlerin sadece plazma ve gastroknemius-soleus kas kompleksi konsantrasyonları incelenebilmiş, mRNA ve protein ekspresyonları değerlendirilememiştir. Kısa ve uzun süreli egzersize uyumda rol oynayan miyokinlerin ortaya çıkarılması için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

Farelerde akut ve 6 haftalık yüzme egzersizini takiben 0, 3 ve 48. saatlerde plazmada ve gastroknemius-soleus kas kompleksinde ölçülen miyokin konsantrasyonlarında aşağıdaki veriler elde edilmiştir;

- 1) Gastroknemius-soleus kas kompleksinde METRNL konsantrasyonlarında istatistiksel olarak önemli düzeyde bir değişiklik izlenmemiştir.
- 2) Gastroknemius-soleus kas kompleksinde FSTL1 düzeylerinde herhangi bir fark izlenmemiştir.
- 3) Plazmada ve gastroknemius-soleus kaslarında IL-7 ve IL-8 düzeylerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde değişiklik izlenmemiştir.
- 4) Akut yüzme egzersizini takiben plazma METRNL konsantrasyonları değişmezken, kronik egzersizi takiben 3. ve 48. saatlerde yapılan ölçümlerde plazma METRNL düzeyleri yüksek bulunmuştur.
- 5) Akut yüzme egzersizine cevaben plazma FSTL1 düzeyleri değişmezken, kronik egzersizi takiben 3. ve 48. saatlerde yapılan ölçümlerde plazma FSTL1 konsantrasyonu azalmıştır.

Verilerimiz, farelerde yüzme egzersizine adaptasyonda IL-8 ve IL-7'nin rol oynamadığını, sadece uzun süreli egzersize uyuma METRNL ve FSTL1 miyokinlerinin aracılık ediyor olabileceğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

Acikel Elmas M, Cakıcı SE, Dur IR, Kozluca I, Arınc M, Binbuga B, Bingol Ozakpınar O, Kolgazi M, Sener G, Ercan F. Protective effects of exercise on heart and aorta in high-fat diet-induced obese rats. *Tissue Cell* 2019; 57: 57-65.

Addison CL, Daniel TO, Burdick MD, Liu H, Ehlert JE, Xue YY, Buechi L, Walz A, Richmond A, Strieter RM. The CXC chemokine receptor 2, CXCR2, is the putative receptor for ELR+ CXC chemokine-induced angiogenic activity. *J Immunol* 2000; 165 (9): 5269-5277.

Adıyaman Y. 10–12 yaş grubu yüzücülerde farklı çıkış tekniklerinin kopma süresi üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Kocaeli, 2006, s.1-42.

Ahn N, Kim K. Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Myokines in High Fat Diet-Induced Middle-Aged Obese Rats. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17 (8): 2685.

Algaidi SA, Eldomiaty MA, Elbastwisy YM, Almasry SM, Desouky MK, Elnaggar AM. Effect of voluntary running on expression of myokines in brains of rats with depression. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2019; 33: 2058738419833533.

AlKhairi I, Cherian P, Abu-Farha M, Madhoun AA, Nizam R, Melhem M, Jamal M, Al-Sabah S, Ali H, Tuomilehto J, Al-Mulla F, Abubaker J. Increased Expression of Meteorin-Like Hormone in Type 2 Diabetes and Obesity and Its Association with Irisin. *Cells* 2019; 8 (10): 1283.

Alves MDJ, Silva DDS, Pereira EVM, Pereira DD, de Sousa Fernandes MS, Santos DFC, Oliveira DPM, Vieira-Souza LM, Aidar FJ, de Souza RF. Changes in Cytokines Concentration Following Long-Distance Running: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* 2022; 13: 838069.

Amano Y, Nonaka Y, Takeda R, Kano Y, Hoshino D. Effects of electrical stimulation-induced resistance exercise training on white and brown adipose tissues and plasma meteorin-like concentration in rats. *Physiol Rep* 2020; 8 (16): e14540.

Andersson H, Bøhn SK, Raastad T, Paulsen G, Blomhoff R, Kadi F. Differences in the inflammatory plasma cytokine response following two elite female soccer games separated by a 72-h recovery. *Scand J Med Sci Sports* 2010; 20 (5): 740-747.

Armamento-Villareal R, Aguirre L, Waters DL, Napoli N, Qualls C, Villareal DT. Effect of Aerobic or Resistance Exercise, or Both, on Bone Mineral Density and Bone Metabolism in Obese Older Adults While Dieting: A Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res* 2020; 35 (3): 430-439.

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 Health Res Perspect* 2015; 6 (2): 87-93.

Arslan P. Egzersizin omurga üzerindeki etkisi. *Uluslararası Dağcılık ve Tırmanış Dergisi* 2021; 4 (1): 13-22.

Bae JY, Woo J, Kang S, Shin KO. Effects of detraining and retraining on muscle energy-sensing network and meteorin-like levels in obese mice. *Lipids Health Dis* 2018; 17 (1): 97.

Belperio JA, Keane MP, Arenberg DA, Addison CL, Ehlert JE, Burdick MD, Strieter RM. CXC chemokines in angiogenesis. *J Leukoc Biol* 2000 Jul;68(1):1-8.

Bendre MS, Montague DC, Peery T, Akel NS, Gaddy D, Suva LJ. Interleukin-8 stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption is a mechanism for the increased osteolysis of metastatic bone disease. *Bone* 2003; 33 (1): 28-37.

Bonewald L. Use it or lose it to age: A review of bone and muscle communication. *Bone* 2019; 120: 212-218.

Bonfante ILP, Duft RG, Mateus KCDS, Trombeta JCDS, Finardi EAR, Ramkrapes APB, Brunelli DT, Mori MADS, Chacon-Mikahil MPT, Velloso LA, Cavaglieri CR. Acute/Chronic Responses of Combined Training on Serum Pro-thermogenic/Anti-inflammatory Inducers and Its Relation With Fed and Fasting State in Overweight Type 2 Diabetic Individuals. *Front Physiol* 2022; 12: 736244.

Boppart MD, De Lisio M, Zou K, Huntsman HD. Defining a role for non-satellite stem cells in the regulation of muscle repair following exercise. *Front Physiol* 2013; 4: 310.

Bote ME, García JJ, Hinchado MD, Ortega E. An exploratory study of the effect of regular aquatic exercise on the function of neutrophils from women with fibromyalgia: role of IL-8 and noradrenaline. *Brain Behav Immun* 2014; 39: 107-12.

Brat DJ, Bellail AC, Van Meir EG. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. *Neuro Oncol* 2005; 7 (2): 122-133.

CDC-Centers for Disease Control and Prevention. Chapter 3 - Physiologic Responses and Long-Term Adaptations to Exercise. *Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General* <https://www.cdc.gov/nccdphp/sgr/chap3.htm> (son güncelleme tarihi: 17.11.1999, alındığı tarih: 03.07.2022)

Chilibeck PD, Syrotuik DG, Bell GJ. The effect of strength training on estimates of mitochondrial density and distribution throughout muscle fibres. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999; 80 (6): 604-9.

Chung HS, Hwang SY, Choi JH, Lee HJ, Kim NH, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi KM. Implications of circulating Meteorin-like (Metrnl) level in human subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 136: 100-107.

Coker RH, Weaver AN, Coker MS, Murphy CJ, Gunga HC, Steinach M. Metabolic Responses to the Yukon Arctic Ultra: Longest and Coldest in the World. *Med Sci Sports Exerc* 2017; 49 (2): 357-362.

Craighead DH, Heinbockel TC, Freeberg KA, Rossman MJ, Jackman RA, Jankowski LR, Hamilton MN, Ziemba BP, Reisz JA, D'Alessandro A, Brewster LM, DeSouza CA, You Z, Chonchol M, Bailey EF, Seals DR. Time-Efficient Inspiratory Muscle Strength Training Lowers Blood Pressure and Improves Endothelial Function, NO Bioavailability, and Oxidative Stress in Midlife/Older Adults With Above-Normal Blood Pressure. *J Am Heart Assoc* 2021; 10 (13): e020980.

Dadmanesh M, Aghajani H, Fadaei R, Ghorban K. Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are

negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines. *PLoS One* 2018; 13 (9): e0204180.

Dasso NA. How is exercise different from physical activity? A concept analysis. *Nurs Forum* 2019; 54 (1): 45-52.

de Araujo Ribeiro Alvares JB, Rodrigues R, de Azevedo Franke R, da Silva BG, Pinto RS, Vaz MA, Baroni BM. Inter-machine reliability of the Biodex and Cybex isokinetic dynamometers for knee flexor/extensor isometric, concentric and eccentric tests. *Phys Ther Sport* 2015; 16 (1): 59-65.

Dorneles GP, Haddad DO, Fagundes VO, Vargas BK, Kloecker A, Romão PR, Peres A. High intensity interval exercise decreases IL-8 and enhances the immunomodulatory cytokine interleukin-10 in lean and overweight-obese individuals. *Cytokine* 2016; 77: 1-9.

Eaton M, Granata C, Barry J, Safdar A, Bishop D, Little JP. Impact of a single bout of high-intensity interval exercise and short-term interval training on interleukin-6, FNDC5, and METRN mRNA expression in human skeletal muscle. *J Sport Health Sci* 2018; 7 (2): 191-196.

Eckel J. Myokines in metabolic homeostasis and diabetes. *Diabetologia* 2019; 62 (9): 1523-1528.

El-Ashmawy HM, Selim FO, Hosny TAM, Almassry HN. Association of low serum Meteorin like (Metrnl) concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 150: 57-63.

Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 (7): 3017-3022.

Evstratova VS, Nikityuk DB, Riger NA, Fedyanina NV, Khanferyan RA. Evaluation In Vitro of Immunoregulatory Cytokines Secretion by Dendritic Cells in Mountain Skiers. *Bull Exp Biol Med* 2016; 162 (1): 60-62.

Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J* 2002; 16 (11): 1335-1347.

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.

García JJ, Bote E, Hinchado MD, Ortega E. A single session of intense exercise improves the inflammatory response in healthy sedentary women. *J Physiol Biochem* 2011; 67 (1): 87-94.

Gonyea W, Ericson GC, Bonde-Petersen F. Skeletal muscle fiber splitting induced by weight-lifting exercise in cats. *Acta Physiol Scand* 1977; 99 (1): 105-109.

Görgens SW, Raschke S, Holven KB, Jensen J, Eckardt K, Eckel J. Regulation of follistatin-like protein 1 expression and secretion in primary human skeletal muscle cells. *Arch Physiol Biochem* 2013; 119 (2): 75-80.

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.

Hackney AC. "Chapter 7 - Exercise Training and Metabolic Adaptation", Exercise, Sport, and Bioanalytical Chemistry Principles and Practice, Eds. Hackney AC, Elsevier, Amsterdam, 2016, s. 65-81. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128092064000160>.

- Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. Moderate aerobic exercise training for improving reproductive function in infertile patients: A randomized controlled trial. **Cytokine** 2017; 92: 55-67.
- Haugen F, Norheim F, Lian H, Wensaas AJ, Dueland S, Berg O, Funderud A, Skålhegg BS, Raastad T, Drevon CA. IL-7 is expressed and secreted by human skeletal muscle cells. **Am J Physiol Cell Physiol** 2010; 298 (4): C807-16.
- Hayakawa S, Ohashi K, Shibata R, Takahashi R, Otaka N, Ogawa H, Ito M, Kanemura N, Hiramatsu-Ito M, Ikeda N, Murohara T, Ouchi N. Association of Circulating Follistatin-Like 1 Levels with Inflammatory and Oxidative Stress Markers in Healthy Men. **PLoS One** 2016; 11 (5): e0153619.
- Hiruma E. "Ch 1: Muscles and bones", Osteosarcopenia, Eds. Dugue G, Bruce RT, **Elsevier**, India, 2022, s.1-18.
- Hsieh PF, Liu SF, Lee TC, Huang JS, Yin LT, Chang WT, Chuang LY, Guh JY, Hung MY, Yang YL. The role of IL-7 in renal proximal tubule epithelial cells fibrosis. **Mol Immunol** 2012; 50 (1-2): 74-82.
- Hunt LC, White J. The Role of Leukemia Inhibitory Factor Receptor Signaling in Skeletal Muscle Growth, Injury and Disease. **Adv Exp Med Biol** 2016; 900: 45-59.
- Javaid HMA, Sahar NE, ZhuGe DL, Huh JY. Exercise Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation in Obese Mice via the Anti-Inflammatory Effect of Meteorin-like. **Cells** 2021; 10 (12): 3480.
- Jiang H, Zhang L, Liu X, Sun W, Kato K, Chen C, Li X, Li T, Sun Z, Han W, Zhang F, Xiao Q, Yang Z, Hu J, Qin Z, Adams RH, Gao X, He Y. Angiocrine FSTL1 (Follistatin-Like Protein 1) Insufficiency Leads to Atrial and Venous Wall Fibrosis via SMAD3 Activation. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2020; 40 (4): 958-972.
- Jicha DL, Mulé JJ, Rosenberg SA. Interleukin 7 generates antitumor cytotoxic T lymphocytes against murine sarcomas with efficacy in cellular adoptive immunotherapy. **J Exp Med** 1991; 174 (6): 1511-1515.
- Jørgensen JR, Fransson A, Fjord-Larsen L, Thompson LH, Houchins JP, Andrade N, Torp M, Kalkkinen N, Andersson E, Lindvall O, Ulfendahl M, Brunak S, Johansen TE, Wahlberg LU. Cometin is a novel neurotrophic factor that promotes neurite outgrowth and neuroblast migration in vitro and supports survival of spiral ganglion neurons in vivo. **Exp Neurol** 2012; 233 (1): 172-181.
- Jung TW, Lee SH, Kim HC, Bang JS, Abd El-Aty AM, Hacımüftüoğlu A, Shin YK, Jeong JH. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR δ -dependent pathways in skeletal muscle of mice. **Exp Mol Med** 2018; 50 (9): 1-11.
- Kalantar-Zadeh K, Rhee C, Sim JJ, Stenvinkel P, Anker SD, Kovesdy CP. Why cachexia kills: examining the causality of poor outcomes in wasting conditions. **J Cachexia Sarcopenia Muscle** 2013; 4 (2): 89-94.
- Kalsen A, Hostrup M, Bangsbo J, Backer V. Combined inhalation of beta2 -agonists improves swim ergometer sprint performance but not high-intensity swim performance. **Scand J Med Sci Sports** 2014; 24 (5): 814-822.
- Kironenko TA, Milovanova KG, Zakharova AN, Sidorenko SV, Klimanova EA, Dyakova EY, Orlova AA, Negodenko ES, Kalinnikova YG, Orlov SN, Kapilevich LV. Effect of Dynamic and Static Load on the Concentration of Myokines in the Blood Plasma and Content of Sodium and Potassium in Mouse Skeletal Muscles. **Biochemistry (Mosc)** 2021; 86 (3): 370-381.

- Kon M, Ebi Y, Nakagaki K. Effects of acute sprint interval exercise on follistatin-like 1 and apelin secretions. *Arch Physiol Biochem* 2021; 127 (3): 223-227.
- Kon M, Tanimura Y, Yoshizato H. Effects of acute endurance exercise on follistatin-like 1 and apelin in the circulation and metabolic organs in rats. *Arch Physiol Biochem* 2020: 1-5.
- Korsager Larsen M, Matchkov VV. Hypertension and physical exercise: The role of oxidative stress. *Medicina (Kaunas)* 2016; 52 (1): 19-27.
- Koves TR, Ussher JR, Noland RC, Slentz D, Mosedale M, Ilkayeva O, Bain J, Stevens R, Dyck JR, Newgard CB, Lopaschuk GD, Muoio DM. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab* 2008; 7 (1): 45-56.
- Kraemer WJ, Hatfield DL, Comstock BA, Fragala MS, Davitt PM, Cortis C, Wilson JM, Lee EC, Newton RU, Dunn-Lewis C, Häkkinen K, Szivak TK, Hooper DR, Flanagan SD, Looney DP, White MT, Volek JS, Maresh CM. Influence of HMB supplementation and resistance training on cytokine responses to resistance exercise. *J Am Coll Nutr* 2014; 33 (4): 247-255.
- Kraemer RR, Castracane VD. Endocrine alterations from concentric vs. eccentric muscle actions: a brief review. *Metabolism* 2015; 64 (2): 190-201.
- Kramer K, Dijkstra H, Bast A. Control of physical exercise of rats in a swimming basin. *Physiol Behav* 1993; 53 (2): 271-276.
- Lambert MI. "General Adaptations to Exercise: Acute Versus Chronic and Strength Versus Endurance Training", Exercise and Human Reproduction, Eds. Vaamonde D, Stefan SDP, Ashok A, *Springer*, New York, 2016, s.93-100.
- Landers-Ramos RQ, Jenkins NT, Spangenburg EE, Hagberg JM, Prior SJ. Circulating angiogenic and inflammatory cytokine responses to acute aerobic exercise in trained and sedentary young men. *Eur J Appl Physiol* 2014; 114 (7): 1377-1384.
- Larsen AI, Aukrust P, Aarsland T, Dickstein K. Effect of aerobic exercise training on plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 88 (7): 805-808.
- Lavin KM, Perkins RK, Jemiolo B, Raue U, Trappe SW, Trappe TA. Effects of aging and lifelong aerobic exercise on basal and exercise-induced inflammation. *J Appl Physiol (1985)* 2020; 128 (1): 87-99.
- Lee HJ, Lee JO, Lee YW, Kim SA, Park SH, Kim HS. Kalirin, a GEF for Rac1, plays an important role in FSTL-1-mediated glucose uptake in skeletal muscle cells. *Cell Signal* 2017; 29: 150-157.
- Lee JH, Kang YE, Kim JM, Choung S, Joung KH, Kim HJ, Ku BJ. Serum Meteorin-like protein levels decreased in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018 Jan;135:7-10.
- Lee WJ, Kim M, Park HS, Kim HS, Jeon MJ, Oh KS, Koh EH, Won JC, Kim MS, Oh GT, Yoon M, Lee KU, Park JY. AMPK activation increases fatty acid oxidation in skeletal muscle by activating PPARalpha and PGC-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 340 (1): 291-295.
- Leonardini A, Laviola L, Perrini S, Natalicchio A, Giorgino F. Cross-Talk between PPARgamma and Insulin Signaling and Modulation of Insulin Sensitivity. *PPAR Res* 2009; 2009: 818945.
- Li ZY, Zheng SL, Wang P, Xu TY, Guan YF, Zhang YJ, Miao CY. Subfatin is a novel adipokine and unlike Meteorin in adipose and brain expression. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20 (4): 344-354.

Li KC, Zhang FX, Li CL, Wang F, Yu MY, Zhong YQ, Zhang KH, Lu YJ, Wang Q, Ma XL, Yao JR, Wang JY, Lin LB, Han M, Zhang YQ, Kuner R, Xiao HS, Bao L, Gao X, Zhang X. Follistatin-like 1 suppresses sensory afferent transmission by activating Na⁺,K⁺-ATPase. *Neuron* 2011; 69 (5): 974-987.

Lindstedt SL, LaStayo PC, Reich TE. When active muscles lengthen: properties and consequences of eccentric contractions. *News Physiol Sci* 2001; 16: 256-261.

Lira SA, Zalamea P, Heinrich JN, Fuentes ME, Carrasco D, Lewin AC, Barton DS, Durham S, Bravo R. 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. *J Exp Med* 1994; 180 (6): 2039-2048.

Luk HY, Levitt DE, Lee EC, Ganio MS, McDermott BP, Kupchak BR, McFarlin BK, Hill DW, Armstrong LE, Vingren JL. Pro- and anti-inflammatory cytokine responses to a 164-km road cycle ride in a hot environment. *Eur J Appl Physiol* 2016; 116 (10): 2007-2015.

Maruyama S, Nakamura K, Papanicolaou KN, Sano S, Shimizu I, Asaumi Y, van den Hoff MJ, Ouchi N, Recchia FA, Walsh K. Follistatin-like 1 promotes cardiac fibroblast activation and protects the heart from rupture. *EMBO Mol Med* 2016; 8 (8): 949-966.

Mattiotti A, Prakash S, Barnett P, van den Hoff MJB. Follistatin-like 1 in development and human diseases. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75 (13): 2339-2354.

Mendez-Gutierrez A, Aguilera CM, Osuna-Prieto FJ, Martinez-Tellez B, Rico Prados MC, Acosta FM, Llamas-Elvira JM, Ruiz JR, Sanchez-Delgado G. Exercise-induced changes on exerkines that might influence brown adipose tissue metabolism in young sedentary adults. *Eur J Sport Sci* 2022: 1-12.

Miyabe M, Ohashi K, Shibata R, Uemura Y, Ogura Y, Yuasa D, Kambara T, Kataoka Y, Yamamoto T, Matsuo K, Joki Y, Enomoto T, Hayakawa S, Hiramatsu-Ito M, Ito M, Van Den Hoff MJ, Walsh K, Murohara T, Ouchi N. Muscle-derived follistatin-like 1 functions to reduce neointimal formation after vascular injury. *Cardiovasc Res* 2014; 103 (1): 111-120.

Miyamae T, Marinov AD, Sowders D, Wilson DC, Devlin J, Boudreau R, Robbins P, Hirsch R. Follistatin-like protein-1 is a novel proinflammatory molecule. *J Immunol* 2006; 177 (7): 4758-62.

NIH, National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information. **FSTL1 follistatin like 1 [Homo sapiens (human)]**
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/11167> (son güncelleme tarihi: 12.06.2022, alındığı tarih: 16.06.2022)

Nieman DC, Davis JM, Henson DA, Gross SJ, Dumke CL, Utter AC, Vinci DM, Carson JA, Brown A, McAnulty SR, McAnulty LS, Triplett NT. Muscle cytokine mRNA changes after 2.5 h of cycling: influence of carbohydrate. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37 (8): 1283-1290.

Oppenheim JJ, Zachariae CO, Mukaida N, Matsushima K. Properties of the novel proinflammatory supergene "intercrine" cytokine family. *Annu Rev Immunol* 1991; 9: 617-648.

Oshima Y, Ouchi N, Sato K, Izumiya Y, Pimentel DR, Walsh K. Follistatin-like 1 is an Akt-regulated cardioprotective factor that is secreted by the heart. *Circulation* 2008; 117 (24): 3099-3108.

Ost M, Coleman V, Kasch J, Klaus S. Regulation of myokine expression: Role of exercise and cellular stress. *Free Radic Biol Med* 2016; 98: 78-89.

Ouchi N, Asaumi Y, Ohashi K, Higuchi A, Sono-Romanelli S, Oshima Y, Walsh K. DIP2A functions as a FSTL1 receptor. *J Biol Chem* 2010; 285 (10): 7127-7134.

Ouchi N, Oshima Y, Ohashi K, Higuchi A, Ikegami C, Izumiya Y, Walsh K. Follistatin-like 1, a secreted muscle protein, promotes endothelial cell function and revascularization in ischemic tissue through a nitric-oxide synthase-dependent mechanism. **J Biol Chem** 2008; 283 (47): 32802-32811.

Palstra AP, Rovira M, Rizo-Roca D, Torrella JR, Spaink HP, Planas JV. Swimming-induced exercise promotes hypertrophy and vascularization of fast skeletal muscle fibres and activation of myogenic and angiogenic transcriptional programs in adult zebrafish. **BMC Genomics** 2014; 15 (1): 1136.

Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiol Rev** 2008; 88 (4): 1379-1406.

Pedersen BK, Akerström TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. **J Appl Physiol (1985)** 2007; 103 (3): 1093-1098.

Pedralli ML, Marschner RA, Kollet DP, Neto SG, Eibel B, Tanaka H, Lehnen AM. Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or hypertension: a randomized clinical trial Exercise, endothelium and blood pressure. **Sci Rep** 2020; 10 (1): 7628. Erratum in: **Sci Rep** 2020; 10 (1): 10564.

Prescott E. "Lifestyle Interventions", Chronic Coronary Artery Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease, Eds. de Lemos JA, Torbjørn O, **Elsevier**, Philadelphia, 2018, s.250-269.

Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, Jedrychowski MP, Ruas JL, Wrann CD, Lo JC, Camera DM, Lachey J, Gygi S, Seehra J, Hawley JA, Spiegelman BM. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. **Cell** 2014; 157 (6): 1279-1291.

Raschke S, Eckel J. Adipo-myokines: two sides of the same coin--mediators of inflammation and mediators of exercise. **Mediators Inflamm** 2013; 2013: 320724.

Ravi Kiran T, Subramanyam MV, 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.

Rennekampff HO, Hansbrough JF, Kiessig V, Doré C, Sticherling M, Schröder JM. Bioactive interleukin-8 is expressed in wounds and enhances wound healing. **J Surg Res** 2000; 93 (1): 41-54.

Sawa Y, Arima Y, Ogura H, Kitabayashi C, Jiang JJ, Fukushima T, Kamimura D, Hirano T, Murakami M. Hepatic interleukin-7 expression regulates T cell responses. **Immunity** 2009; 30 (3): 447-457.

Schild M, Eichner G, Beiter T, Zügel M, Krumholz-Wagner I, Hudemann J, Pilat C, Krüger K, Niess AM, Steinacker JM, Mooren FC. Effects of Acute Endurance Exercise on Plasma Protein Profiles of Endurance-Trained and Untrained Individuals over Time. **Mediators Inflamm** 2016; 2016: 4851935.

Segal SS. "Exercise Physiology and Sports Science", Medical Physiology, Eds. Boron WF, Emile LB, **Elsevier**, Philadelphia, 2017, s.1204-1222.

Seo YG, Lim H, Kim Y, Ju YS, Lee HJ, Jang HB, Park SI, Park KH. The Effect of a Multidisciplinary Lifestyle Intervention on Obesity Status, Body Composition, Physical Fitness, and Cardiometabolic Risk Markers in Children and Adolescents with Obesity. **Nutrients** 2019; 11 (1): 137.

Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev*. 2020 Aug 1;41(4):594–609. Erratum in: ***Endocr Rev*** 2021; 42 (1): 97-99.

Skinner S, Nader E, Stauffer E, Robert M, Boisson C, Cibiel A, Foschia C, Feasson L, Robach P, Millet GY, Connes P. Differential impacts of trail and ultra-trail running on cytokine profiles: An observational study. ***Clin Hemorheol Microcirc*** 2021; 78 (3): 301-310.

Sutherland GR, Baker E, Fernandez KE, Callen DF, Goodwin RG, Lupton S, Namen AE, Shannon MF, Vadas MA. The gene for human interleukin 7 (IL7) is at 8q12-13. ***Hum Genet*** 1989; 82 (4): 371-372.

Sylva M, Li VS, Buffing AA, van Es JH, van den Born M, van der Velden S, Gunst Q, Koolstra JH, Moorman AF, Clevers H, van den Hoff MJ. The BMP antagonist follistatin-like 1 is required for skeletal and lung organogenesis. ***PLoS One*** 2011; 6 (8): e22616.

Şenlik MK, Atılgan E. The effect of regular exercise program on motor skills of adolescents with mild mental retardation. ***J Exerc Ther Rehabil*** 2019; 6 (3): 140-148.

Tan J, Guo L. Swimming intervention alleviates insulin resistance and chronic inflammation in metabolic syndrome. ***Exp Ther Med*** 2019; 17 (1): 57-62.

Tanaka T, Yamamoto J, Iwasaki S, Asaba H, Hamura H, Ikeda Y, Watanabe M, Magoori K, Ioka RX, Tachibana K, Watanabe Y, Uchiyama Y, Sumi K, Iguchi H, Ito S, Doi T, Hamakubo T, Naito M, Auwerx J, Yanagisawa M, Kodama T, Sakai J. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2003; 100 (26): 15924-15929.

Tania NP, Maarsingh H, T Bos IS, Mattiotti A, Prakash S, Timens W, Gunst QD, Jimenez-Borreguero LJ, Schmidt M, van den Hoff MJB, Gosens R. Endothelial follistatin-like-1 regulates the postnatal development of the pulmonary vasculature by modulating BMP/Smad signaling. ***Pulm Circ*** 2017; 7 (1): 219-231.

Tunç A. 9-13 yaş gruplarındaki yüzme faaliyetlerinde bulunan öğrencilerin fiziki gelişim ve fiziki uygunluk özelliklerinin incelenmesi (Mardin ili uygulaması). Yüksek Lisans Tezi, ***İstanbul Gelişim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü***, İstanbul, s.1-44.

Ushach I, Burkhardt AM, Martinez C, Hevezi PA, Gerber PA, Buhren BA, Schrupf H, Valle-Rios R, Vazquez MI, Homey B, Zlotnik A. METEORIN-LIKE is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages. ***Clin Immunol*** 2015; 156 (2): 119-127.

Vlaanderen J, van Veldhoven K, Font-Ribera L, Villanueva CM, Chadeau-Hyam M, Portengen L, Grimalt JO, Zwiener C, Heederik D, Zhang X, Vineis P, Kogevinas M, Vermeulen R. Acute changes in serum immune markers due to swimming in a chlorinated pool. ***Environ Int*** 2017; 105: 1-11.

Wang R, Hu D, Zhao X, Hu W. Correlation of serum meteorin-like concentrations with diabetic nephropathy. ***Diabetes Res Clin Pract*** 2020; 169: 108443.

Wang XS, Li BZ, Hu LF, Wen PF, Zhang M, Pan HF, Ye DQ. Perspectives of the relationship between IL-7 and autoimmune diseases. ***Clin Rheumatol*** 2013; 32 (12): 1703-1709.

Weitzmann MN, Roggia C, Toraldo G, Weitzmann L, Pacifici R. Increased production of IL-7 uncouples bone formation from bone resorption during estrogen deficiency. ***J Clin Invest*** 2002; 110 (11): 1643-1650.

Xi Y, Gong DW, Tian Z. FSTL1 as a Potential Mediator of Exercise-Induced Cardioprotection in Post-Myocardial Infarction Rats. ***Sci Rep*** 2016; 6: 32424.

Xi Y, Hao M, Liang Q, Li Y, Gong DW, Tian Z. Dynamic resistance exercise increases skeletal muscle-derived FSTL1 inducing cardiac angiogenesis via DIP2A-Smad2/3 in rats following myocardial infarction. **J Sport Health Sci** 2021; 10 (5): 594-603.

Xu X, Zhang T, Mokou M, Li L, Li P, Song J, Liu H, Zhu Z, Liu D, Yang M, Yang G. Follistatin-like 1 as a Novel Adipomyokine Related to Insulin Resistance and Physical Activity. **J Clin Endocrinol Metab** 2020; 105 (12): dgaa629.

Zhang W, Wang W, Liu J, Li J, Wang J, Zhang Y, Zhang Z, Liu Y, Jin Y, Li J, Cao J, Wang C, Ning W, Wang J. Follistatin-like 1 protects against hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. **Sci Rep** 2017; 7: 45820.

Zheng SL, Li ZY, Song J, Liu JM, Miao CY. Metrnl: a secreted protein with new emerging functions. **Acta Pharmacol Sin** 2016; 37 (5): 571-579.

8. ÖZGEÇMİŞ

9. EKLER

Ek-1 Etik Kurul

Evrak Tarih ve Sayısı: 27/08/2019-E.57748



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Etik Kurulu

Sayı :60758568-020/57748
Konu :Başvurumuz hk.

27/08/2019

Sayın Prof. Dr. Zekiye Melek KÜÇÜKATAY

İlgi :29/07/2019 tarihli dilekçeniz.

"Kısa ve uzun süreli yüzme egzersizini takiben gastroktenemius-soleus kas kompleksi ve plazma miyokin cevaplarının zamana bağlı değişimlerinin incelenmesi" konulu PAUHADYEK-2019/29 no'lu çalışmamız 22.08.2019 tarih ve 2019/06 sayılı toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra, söz konusu çalışmanın yapılmasının **Hayvan Deneyleri Etiği açısından uygun olduğuna ve 70 adet Fare** kullanılarak yapılmasına oy birliği ile karar verildi.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Funda Fatma BÖLÜKBAŞI HATİP
Başkan