



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

**AKUT VE KRONİK YÜZME EGZERSİZİNE FARE
GASTROCNEMIUS-SOLEUS KAS KOMPLEKSİ SATELLİT
VE NON-SATELLİT KÖK HÜCRE CEVAPLARININ
İNCELENMESİ**

Yasin ÖZDEMİR

**Ocak 2024
DENİZLİ**

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

**AKUT VE KRONİK YÜZME EGZERSİZİNE FARE
GASTROCNEMİUS-SOLEUS KAS KOMPLEKSİ SATELLİT VE
NON-SATELLİT KÖK HÜCRE CEVAPLARININ İNCELENMESİ**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

Yasin ÖZDEMİR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Melek BOR-KÜÇÜKATAY

Denizli, 2024

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 :Yasin ÖZDEMİR

İmza :

YAYIN BEYAN SAYFASI

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 (Özet metin/metinleri ekte sunulmuştur):

Ek-1. 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.

Ek-2. Kilic-Toprak E, Yaylali O, Yaylali YT, **Ozdemir Y**, Yuksel D, Senol H, Sengoz T, Bor-Kucukatay M. Hemorheological dysfunction in cardiac syndrome X. *Acta Cardiol.* 2018 Jun;73(3):257-265. doi: 10.1080/00015385.2017.1373967. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28889793.

Ek-3. Unver F, Kilic-Toprak E, Kilic-Erkek O, Korkmaz H, **Ozdemir Y**, Oymak B, Oskay A, Bor-Kucukatay M. Hemorheological alterations following an acute bout of nordic hamstring exercise in active male participants1. *Clin Hemorheol Microcirc* 2018; 463-473

Ek-4. Yaylali YT, Kilic-Toprak E, **Ozdemir Y**, Senol H, Bor-Kucukatay M. Impaired Blood Rheology in Pulmonary Arterial Hypertension. *Heart Lung Circ.* 2019 Jul;28(7):1067-1073. doi: 10.1016/j.hlc.2018.07.014. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30253971.

Ek-5. Akbudak IH, Kucukatay V, Kilic-Erkek O, **Ozdemir Y**, Bor-Kucukatay M, Investigation of the effects of major ozone autohemotherapy application on erythrocyte deformability and aggregation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2019; 71(3): 365-372.

Ek-6. Kilic-Toprak E, Toprak I, Caliskan S, **Ozdemir Y**, Demirtas O, Altintas F, Kucukatay V. Oxidative Stress and Genotoxicity in Pterygium: A Systemic Investigation. *Eye Contact Lens.* 2019 Nov;45(6):399-404. doi: 10.1097/ICL.0000000000000620. PMID: 31671077.

Ek-7. Sengoz T, Kilic-Toprak E, Yaylali O, Kilic-Erkek O, **Ozdemir Y**, Oymak B, Senol H, Yuksel D, Kucukatay V, Bor-Kucukatay M. Hemorheology and oxidative stress in patients with differentiated thyroid cancer following I-131 ablation/metastasis treatment. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;74(2):209-221. doi: 10.3233/CH-190717. PMID: 31884456.

Ek-8. Emik-Ozdemir B, Tunç-Ata M, **Ozdemir Y**, Kiliç-Erkek O, Senol H, Küçükatay V, Bor-Küçükatay M. The effects of swimming exercise and detraining on hemorheological parameters and oxidative stress in rats with metabolic syndrome. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 2023 May;37(2): 96-100. doi.org/10.1016/j.nupar.2023.01.003.

ÖZET

AKUT VE KRONİK YÜZME EGZERSİZİNE FARE GASTROCNEMIUS-SOLEUS KAS KOMPLEKSİ SATELLİT VE NON-SATELLİT KÖK HÜCRE CEVAPLARININ İNCELENMESİ

Yasin ÖZDEMİR

Doktora Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Melek BOR-KÜÇÜKATAY

Ocak 2024, 78 Sayfa

Kas hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde egzersiz protokolleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla beraber, farklı egzersiz protokollerine cevap olarak meydana gelen kas hasar ve rejenerasyon mekanizmaları, bu süreçlerde kastaki satellit ve non-satellit hücrelerin rolleri ile bu kök hücrelerin zamana bağlı birbirleriyle olası etkileşimleri henüz net olarak ortaya konmamıştır. Bu doktora tezinde farelere uygulanan akut ve uzun süreli yüzme egzersizini takiben erken (3 saat) ve geç (48 saat) dönemde kas hasar ve rejenerasyonunda satellit ve non-satellit hücre cevaplarının incelenmesi amaçlanmıştır. 8-12 haftalık erişkin Balb/C erkek fareler öncelikle kontrol ve yüzme egzersizi olarak gruplanmıştır. Egzersiz grupları kendi içlerinde akut ve kronik egzersiz olarak 2'ye bölündükten sonra her biri egzersizi takiben deneyin sonlandırılmasına kadar geçecek zaman açısından (3 saat, 48 saat) tekrar 2'ye ayrılmıştır (n=10). Akut yüzme egzersizi 30 dk ve tek seans olarak; uzun süreli egzersizler ise 6 hafta / haftada 5 gün 30 dk olacak şekilde uygulanmıştır. Deneyin sonunda Ketamin-HCl/Xylazine-HCl (75mg/kg-10 mg/kg) anestezisi altında farelerin aortalarından kan örnekleri ve gastrocnemius-soleus kas kompleksleri alınmıştır. Serum kreatin kinaz (CK) aktivitesi ticari kit kullanılarak ölçülmüş, kas hasarı histolojik olarak hasar skorlaması ve lökosit infiltrasyonu ile tespit edilmiştir. Kas rejenerasyonu, histolojik inceleme ile ve immünohistokimyasal olarak nukleus ve sarkoplazmada Pax7, Scn1 ve CD45 antikollarının boyanmaları için H Skoru elde edilerek değerlendirilmiştir. Değişkenler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak verilmiştir. İstatistiksel analiz için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA, post hoc: Tukey testi) kullanılmıştır. $p<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Akut yüzme egzersizinden sonra 3. saatte gastrocnemius-soleus kompleksinde kas hasarı tespit edilmiştir. Serum CK aktivitesi de akut 3 saat grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek, akut 48 saat grubunda düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Akut 48 saat ve kronik 3 saat gruplarında histolojik olarak merkezi yerleşimli çekirdeklerle tespit edilen belirgin kas rejenerasyonu izlenmiştir. İmmünohistokimyasal analizlerde akut 48 saat ve kronik 3 saat gruplarında satellit hücre belirteci olan Pax7 ekspresyonunda artış gözlenmiştir. Akut ve uzun süreli yüzme egzersizlerini takiben 3. ve 48. saatlerde alınan gastrocnemius-soleus kas komplekslerinde gözlenen kas rejenerasyonuna non-satellit hücrelerin aracılık ettiğine dair herhangi bir bulgu elde edilmemiştir. Verilerimiz uzun süreli egzersizlerin kas sağlığı üzerine olumlu etkilerini teyit edici ve mekanizmalarını açıklayıcı niteliktedir. Tez çıktılarının kas hastalıklarının önlenmesi ve tedavisine yönelik yeni yaklaşımlar ortaya konmasına katkı sağlayabileceği ön görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yüzme, egzersiz, kas hasarı, rejenerasyon, satellit ve non-satellit hücreler

ABSTRACT

INVESTIGATION OF MOUSE GASTROCNEMIUS-SOLEUS MUSCLE COMPLEX SATELLITE AND NON-SATELLITE STEM CELL RESPONSES TO ACUTE AND CHRONIC SWIMMING EXERCISE

OZDEMIR, Yasin

PhD Thesis in Physiology

Supervisor: Prof. Melek BOR-KUCUKATAY (MD, PhD)

January 2024, 78 Pages

Exercise protocols are widely used in the prevention and treatment of muscle diseases. However, the mechanisms of muscle damage and regeneration in response to different exercise protocols, the roles of muscle satellite and non-satellite cells in these processes, and the possible interactions of these stem cells with each other over time have not yet been clearly revealed. In this PhD thesis, it was aimed to examine satellite and non-satellite cell responses in muscle damage and regeneration processes in the early (3 hours) and late (48 hours) periods following acute and long-term swimming exercise in mice. 8-12 week old adult Balb/C male mice were first grouped as control and swimming exercise. After the exercise groups were divided into two as acute and chronic exercise, each was divided into two again ($n = 10$) in terms of the time passed from exercise to termination of the experiment (3 hours, 48 hours). Acute swimming exercise was applied for 30 minutes in a single session, while long-term exercise was implemented as 6 weeks / 30 minutes, 5 days a week. At the end of the experimental period, blood samples were taken from the aortas and gastrocnemius-soleus muscle complexes were collected under Ketamine-HCl/Xylazine-HCl (75mg/kg-10 mg/kg) anesthesia. Serum creatine kinase (CK) activity was measured using a commercial kit, and muscle damage was determined histologically by damage scoring and leukocyte infiltration. Muscle regeneration was evaluated by histological examination and immunohistochemically by obtaining an H Score for staining of Pax7, Sca1 and CD45 antibodies in the nucleus and sarcoplasm. Variables were given as mean \pm standard deviation (SD). One-Way Analysis of Variance (ANOVA, post hoc: Tukey test) was used for statistical analysis. $p < 0.05$ values were considered as statistically significant. Muscle damage was detected in the gastrocnemius-soleus complex at the 3rd hour following acute swimming exercise. Serum CK activity was also found to be statistically significantly higher in the acute 3-hour group compared to control and lower in the acute 48-hour group ($p < 0.05$). Histologically significant muscle regeneration identified by centrally located nuclei was observed in the acute 48-hour and chronic 3-hour groups. Immunohistochemical analysis revealed an increase in the expression of Pax7, a satellite cell marker, in the acute 48-hour and chronic 3-hour groups. There was no evidence that the muscle regeneration observed in the gastrocnemius-soleus muscle complexes at the 3rd and 48th hours following acute and long-term swimming exercises was mediated by non-satellite cells. Our data confirm the positive effects of long-term exercises on muscle health and explain the mechanisms. It is anticipated that the results of this thesis may contribute to the introduction of new approaches to the prevention and treatment of muscle diseases.

Keywords: Swimming, exercise, muscle damage, regeneration, satellite and non-satellite cells

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim ve tez çalışmam süresince her konuda yol gösterici olan, bilgisini, ilgisini ve tecrübesini cömertçe paylaşan, desteğini her zaman hissettiren, başta değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Z. Melek BOR KÜÇÜKATAY'a, doktora öğrenimim esnasında tüm katkılarından dolayı, Sayın Prof. Dr. Vural KÜÇÜKATAY'a, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Sadettin ÇALIŞKAN'a, tez çalışmam sürecinde yardımlarını esirgemeyen, tezimin deneysel aşamalarında yardımı dokunan ve değerli yorumlarını paylaşan hocalarım Prof. Dr. Gülçin ABBAN METE, Doç Dr Emine KILIÇ TOPRAK ve Dr. Öğr. Üyesi Özgen KILIÇ ERKEK 'e, her zaman desteğe hazır olduklarını bildiğim birlikte çalışmaktan zevk aldığım arkadaşım Arş. Gör. Dr. Fatih ALTINTAŞ 'a ve tüm asistan arkadaşlarıma, akademik hayatın bana kattığı en büyük armağan olan, tezimi tamamlamam noktasında bana manevi desteği çok büyük olan, bana olan desteği bir teşekkürle sığdırılamayacak kadar fazla olan değerli eşim Büşra EMİK ÖZDEMİR'e, bugünlere gelmemde emeği büyük olan anneme ve babama sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
1.GİRİŞ	1
1.1.Amaç.....	3
2.KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI	4
2.1. İskelet Kası	4
2.1.1. İskelet kası kök hücreleri	6
2.1.1.1. Satellit hücreler	7
2.1.1.2. Mezenşimal kök hücreler (Non-satellit kök hücreler)	10
2.1.1.2.1. Side population hücreler	11
2.1.1.2.2. Mezenşimal projenitörler/fibroadipojenik projenitörler	11
2.1.1.2.3. Perisitler	12
2.1.1.2.4. Pw1 ⁺ interstisyel hücreler.....	12
2.1.1.2.5. CD133+ hücreler	12
2.1.2. Kas hasarı	13
2.1.2.1. Kas hasarı belirteci - kreatin kinaz	14
2.2. İskelet Kası Rejenerasyonu	15
2.3 Egzersiz	19
2.3.1. Yüzme egzersizi	22
2.3.2. Egzersize bağlı kas hasarı ve rejenerasyonu.....	22
2.4. Hipotez	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi ve Gruplandırılması	28
3.2. Yüzme Egzersizi.....	30
3.3. Deneyin Sonlandırılması, Doku ve Kan Örneklerinin Alınması.....	31
3.4. Histolojik İncelemeler İçin Doku Örneklerinin Hazırlanması	31
3.4.1. Hematoksilen-eozin boyaması	31
3.4.1.1. Doku takip yöntemi	32
3.4.1.2. Hematoksilen-eozin boyama protokolü.....	32

3.5. Kas Hasarının Histolojik Olarak Belirlenmesi.....	33
3.6. Serum Kreatin Kinaz Aktivitesi Ölçümü	34
3.7. Kas Rejenerasyonunun Değerlendirilmesi	35
3.8. İmmünohistokimyasal Boyama.....	36
3.8.1. İmmünohistokimya protokolü.....	36
3.9. İstatistiksel Yöntem.....	37
4. BULGULAR.....	39
4.1. Histolojik İncelemeler	39
4.1.1. Kas hasarının değerlendirilmesi	39
4.1.2. Kas rejenerasyonunun değerlendirilmesi.....	42
4.1.3. İmmünohistokimyasal sonuçlar	44
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	60
7. KAYNAKÇA	62
EKLER.....	

Ek-1. 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.

Ek-2. Kilic-Toprak E, Yaylali O, Yaylali YT, **Ozdemir Y**, Yuksel D, Senol H, Sengoz T, Bor-Kucukatay M. Hemorheological dysfunction in cardiac syndrome X. *Acta Cardiol.* 2018 Jun;73(3):257-265. doi: 10.1080/00015385.2017.1373967. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28889793.

Ek-3. Unver F, Kilic-Toprak E, Kilic-Erkek O, Korkmaz H, **Ozdemir Y**, Oymak B, Oskay A, Bor-Kucukatay M. Hemorheological alterations following an acute bout of nordic hamstring exercise in active male participants1. *Clin Hemorheol Microcirc* 2018; 463-473.

Ek-4. Yaylali YT, Kilic-Toprak E, **Ozdemir Y**, Senol H, Bor-Kucukatay M. Impaired Blood Rheology in Pulmonary Arterial Hypertension. *Heart Lung Circ.* 2019 Jul;28(7):1067-1073. doi: 10.1016/j.hlc.2018.07.014. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30253971.

Ek-5. Akbudak IH, Kucukatay V, Kilic-Erkek O, **Ozdemir Y**, Bor-Kucukatay M, Investigation of the effects of major ozone autohemotherapy application on erythrocyte deformability and aggregation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2019; 71(3): 365-372.

Ek-6. Kilic-Toprak E, Toprak I, Caliskan S, **Ozdemir Y**, Demirtas O, Altintas F, Kucukatay V. Oxidative Stress and Genotoxicity in Pterygium: A Systemic Investigation. *Eye Contact Lens.* 2019 Nov;45(6):399-404. doi: 10.1097/ICL.0000000000000620. PMID: 31671077.

Ek-7. Sengoz T, Kilic-Toprak E, Yaylali O, Kilic-Erkek O, **Ozdemir Y**, Oymak B, Senol H, Yuksel D, Kucukatay V, Bor-Kucukatay M. Hemorheology and oxidative stress in

patients with differentiated thyroid cancer following I-131 ablation/metastasis treatment. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;74(2):209-221. doi: 10.3233/CH-190717. PMID: 31884456.

Ek-8. Emik-Ozdemir B, Tunç-Ata M, **Ozdemir Y**, Kiliç-Erkek O, Senol H, Küçükataş V, Bor-Küçükataş M. The effects of swimming exercise and detraining on hemorheological parameters and oxidative stress in rats with metabolic syndrome. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 2023 May;37(2): 96-100. doi.org/10.1016/j.nupar.2023.01.003.

Ek-9. Etik Kurul İzin Belgesi 1

Ek-10. Etik Kurul İzin Belgesi 2

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. İskelet kasının morfolojisi	5
Şekil 2.2. İskelet kasında sarkomer yapısı	6
Şekil 2.3. Satellit hücre nişi	8
Şekil 2.4. Asimetrik ve simetrik kendini yenileme	9
Şekil 2.5. İskelet kası hasar ve rejenerasyonu	14
Şekil 2.6. İnflamasyon ve miyogenez	16
Şekil 2.7. İskelet kası satelit hücre aktivasyonu ve farklılaşması	17
Şekil 2.8. İskelet kasında satelit hücre aktivasyon, proliferasyon ve farklılaşması	18
Şekil 2.9. Anerobik ve aerobik egzersizde kullanılan enerji kaynakları	21
Şekil 2.10. Egzersize yanıt olarak meydana gelen iskelet kası rejenerasyonunda rol oynadığı ileri sürülen kök hücre grupları ve hücre salgıları	26
Şekil 3.1. Deney gruplarının şematik gösterimi	29
Şekil 3.2. Farelere yaptırılan yüzme egzersizi	30
Şekil 4.1. Kontrol ve egzersiz gruplarından alınan gastrocnemius-soleus kas kompleksine ait kesitler	40
Şekil 4.2. Deney gruplarında görülen lökosit infiltrasyonu skorlaması	41
Şekil 4.3. Deney gruplarında görülen hasar skorlaması	41
Şekil 4.4. Grupların plazma CK aktivite düzeyleri	42
Şekil 4.5. Akut 48 saat ve kronik 3 saat gruplarında görülen merkezi yerleşimli nukleuslar	43
Şekil 4.6. Kontrol ve egzersiz gruplarından alınan gastrocnemius-soleus kas komplekslerinde Pax7 reaksiyonunun yerleşimi ve ekspresyonu	47
Şekil 4.7. Kontrol ve egzersiz gruplarından alınan gastrocnemius-soleus kas komplekslerinde Sc1 reaksiyonunun yerleşimi ve ekspresyonu	48
Şekil 4.8. Kontrol ve egzersiz gruplarından alınan gastrocnemius-soleus kas komplekslerinde CD45 reaksiyonunun yerleşimi ve ekspresyonu	49

TABLÖLAR

Tablo 4.1. Kontrol ve egzersiz gruplarında Pax7, Sca1 ve CD45 dağılımları	44
Tablo 4.2. Grupların gastrocnemius-soleus kas kompleksi sarkoplazmalarında Pax7, Sca1 ve CD45 ekspresyonlarının H skoru analizi.....	45
Tablo 4.3. Grupların gastrocnemius-soleus kas kompleksi çekirdeklerinde Pax7, Sca1 ve CD45 ekspresyonlarının H skoru analizi.....	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Alfa
A bantları	Anizotropik bant
ADP	Adenozin difosfat
ATP	Adenozin trifosfat
Ca^{2+}	Kalsiyum
CA3	Karbonik anhidraz 3
CK	Kreatin kinaz
CK-BB	CK beyin
CKM	Kreatin kinaz, kas
CK-MB	CK kalp kası
CO_2	Karbondioksit
CTX	Kardiyotoksin
CXCR4	C-X-C kemokin reseptörü
DMD	Duchenne muskuler distrofi
ECM	Ekstraselüler matriks
EDL	Ekstansör dijitorum longus
EGF	Epidermal büyüme faktörü
FAPs	Fibro/Adipojenik progenitörler
FGF2	Fibroblast büyüme faktörü
HGF	Hepatosit büyüme faktörü
I bandı	İzotropik bant
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGF-2	İnsülin benzeri büyüme faktörü-2
IL-1 β	İnterlökin 1 beta
IL-4	İnterlökin 4
IL-6	İnterlökin 6
IL-10	İnterlökin 10
Mrf4	Miyojenik düzenleyici faktör 4
MSC	Mezenşimal kök hücre
Myf5	Miyojenik faktör 5
MyoD	Miyojenik farklılaşma faktörü
NCAM1	Nöral hücre yapışma molekülü
NF- κ B	Nükleer faktör kappa B transkripsiyon faktörü
NG2	Nöral glial antijen 2
NO	Nitrik oksit
Pax	Paired-box transkriptör faktörler
PDGF	Trombosit-kaynaklı büyüme faktörü
PDGFR	Trombosit-kaynaklı büyüme faktörü reseptörü
Pi	İnorganik fosfat
PLA2	Fosfolipaz A2
PW1+	İnterstisyel kök hücreler
Sca1	Kök hücre antijeni 1
SP	Side population hücreler
TNF- α	Tümör nekroze edici faktör-alfa
TGF- β	Transforme edici büyüme faktörü
VCAM1	Vasküler hücre yapışma molekülü
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü

1. GİRİŞ

İnsan hareketi büyük ölçüde istemlidir, kas kasılması için gerekli olan uygun sayıda motor nöronun bilinçli aktivasyonu hareket meydana gelir (Boppart ve ark., 2013). Uzun süreli adaptasyonları uyaran kas kasılmaları dayanıklılığın artmasına yol açar (Kraemer ve Castracane, 2015). Egzersiz sarkomer miyofibril içeriğini, sarkomer sayısını ve nihayetinde kasın kuvvet üretme yeteneğini artırır. Etkin yeniden şekillenme (remodeling), egzersiz sonrası faydalı adaptasyonların başlatılması ve doku bütünlüğünün idamesi iskelet kası onarımının temelini oluşturur (Boppart ve ark., 2013; Boppart ve ark., 2015). Egzersiz protokollerine yanıt olarak meydana gelen kas adaptasyonlarına katkı sağlayan fizyolojik mekanizmaların ortaya çıkarılması, kas hasarı ve çeşitli kas hastalıklarına yeni tedavi protokolleri geliştirilmesi konusunda faydalı bilgiler sunabilecektir.

Kök hücreler kendi kendini yenileme ve farklılaşma potansiyeline sahip olan özelleşmemiş hücrelerdir. Geleneksel olarak embriyolojik gelişim açısından incelenmiş olmalarına rağmen, çalışmalar bir grup kök hücrenin güncel yeniden şekillenmeyi, doku döngüsünü (turnover) sağlamak amacıyla erişkin organizmada da varlığını sürdürdüğünü göstermiştir (Boppart ve ark. 2015). Erişkin canlının farklı dokularında erişkin kök hücrelerin varlığının tespiti, bu hücrelerin organ ve organizma sağlığı açısından fonksiyonlarının anlaşılması ve geniş bir grup dejeneratif bozukluğa karşı tedavi seçeneği oluşturma potansiyellerine yönelik yeni ve heyecan verici soruların ortaya çıkmasına sebep olmuştur (Boppart ve ark., 2015). Fiziksel aktivitenin doku yeniden şekillenmesinin güçlü bir uyarıcı, sağlığın korunmasının önemli bir bileşeni olmasından yola çıkılarak, erişkin kök hücrelerin egzersizin bazı olumlu etkilerinin ortaya çıkmasında temel roller üstlenebilecekleri ileri sürülmüş ve bu konuda çalışmalara hız verilmiştir (Boppart ve ark., 2013, Huntsman ve ark., 2013).

Hematopoietik ve mezenşimal kök hücreler erişkin kök hücrelerin özelleşmiş hücre grupları oluşturulabilen, kemik iliği, kan ve iskelet kasını da içeren pek çok dokuda düşük konsantrasyonlarda bulunan iki önemli alt grubudur (Hass ve ark., 2011; Ratajczak, 2015). İnsanda erişkin kök hücrelerin büyük bölümü, multipotent kök hücrelere göre sınırlı farklılaşma kapasitesine sahip unipotent kök hücre veya dokuda yerleşmiş (resident) projenitör hücre olarak tanımlanmaktadır. Endotelyal hücreler (damar), satellit hücreler (iskelet kası), nöral kök hücreler, intestinal kök hücreler, germ hücreleri, oval hücreler (karaciğer), kardiyak projenitörler ve bronşiolalveoler hücreler (akciğer) belirli hücre dizisine yönlendirilmiş (lineage committed) kök hücrelere örnek olarak verilebilir (Timmermans ve ark., 2009; Wansleeben ve ark., 2013)

Satellit hücreler sarkolemma ve bazal lamina arasındaki nişte bulunan, Pax7⁺ projenitör hücrelerdir. Motor son plaklar ve kapillerlerin çevrelerinde daha fazla yer aldıkları gösterilmiştir (Mounier ve ark., 2011). Egzersizi de içeren kas hasarına cevap olarak miyojenik düzenleyici faktörler Myf5 ve MyoD eksprese ederek aktive olurlar; geçici olarak proliferer olurlar ve terminal farklılaşma için gerekli genleri (myogenin ve MRF4) upregüle ederler (Brack ve Rando, 2012; Yin ve ark., 2013). Gelişen miyoblast, kas çekirdeğinin rutin onarımı için bir kas lifiyle füzyona uğrayabildiği gibi, sporadik bir hasar veya immobilizasyona bağlı gelişmiş olan çekirdek kaybının yerine konmasına da yol açabilir. Hem kimyasal hem de egzersiz/aşırı yüklenme ile oluşan kas hasarlarına yanıt olarak ortaya çıkan kas doku rejenerasyonunda satellit hücrelerin temel rolü ortaya konmuştur (Bellamy ve ark., 2014).

Mezenşimal kök hücre (MSC) Uluslararası Hücre Terapisi Derneği tarafından iş şeklinde, plastiğe yapışan, Sca-1⁺, CD105⁺, CD73⁺, CD90⁺, CD45⁻, CD34⁻, CD14-veya CD11b⁻, CD79⁻, veya CD19⁻, ve HLA-DR⁻, multipotent hücre olarak tanımlanmaktadır (Dominici ve ark., 2006). MSC'ler özelleşmiş yeni hücre grupları oluşturulabilirler ve konakçıda immün yanıt oluşturmazlar, bundan dolayı tedavide kullanımları artmıştır (Keating, 2006). MSC'lerin VEGF, FGF-2, HGF ve IGF-1, IL-6, HGF, EGF gibi faktörleri sentezleyip salgılayabilme özellikleri tespit edilmiştir (Valero ve ark., 2012; Huntsman ve ark., 2013). Bu durum, hasara uğrayan doku tarafından salgılanan -henüz net olarak tanımlanamamış- bazı faktörlere cevaben MSC'lerce salınan lokal veya sistemik faktörlerin satellit hücre aktivasyonu ve dolayısıyla doku rejenerasyonunda etkin rol oynuyor olabileceği yönündeki hipotezin kurulmasına neden olmuştur (Boppart ve ark., 2013). Kas hasar ve rejenerasyonunda non-satellit ve satellit hücre aktivasyonu ve

birbiri ile bir takım parakrin/büyüme faktörleri ile etkileşimlerini içeren hipotezler ortaya atılmasına sebep olmuştur.

Egzersiz ve kas rejenerasyonu ile ilgili çalışmalar genellikle egzersizin kas hasarı oluşturma potansiyeli üzerinden yürütülmüş; bu nedenle eksantrik egzersiz protokolleri uygulanmıştır (Farup ve ark., 2015; Imaoka ve ark., 2015). Oysa, kapsamlı çalışmalar, iskelet kasında MSC aktivasyonunun temel düzenleyicisinin kas hasarı olmadığını göstermiştir (Valero ve ark., 2012) Yüzme egzersizi hayvanlar için doğal bir davranış modeli olup (Arshadi ve ark., 2015), minimal düzeyde mekanik stres, dolayısıyla minimal kas hasarı oluşturmaktadır. Sayılan sebeplerle, yüzme egzersizi sıklıkla tercih edilen bir egzersiz türüdür (Ravi Kiran ve ark., 2004). Ek olarak, yüzme pek çok kişiye rahatlıkla önerilebilecek, hastalar tarafından da eksantrik tipteki egzersizlere göre daha kolay tolere edilebilen bir egzersizdir. Kas hasarı ve rejenerasyon süreçleri zamana bağlı olarak ortaya çıktığından dolayı bu süreçleri açığa çıkarabilmek adına egzersizi takiben farklı örnek toplama zamanları önem teşkil etmektedir.

1.1. Amaç

Yukarıdaki bilgiler ışığında, bu doktora tezinde farelere uygulanacak akut ve uzun süreli yüzme egzersizini takiben erken (3 saat) ve geç (48 saat) dönemde kas hasar ve rejenerasyonunda satellit ve non-satellit hücre cevaplarının incelenmesi amaçlanmıştır. Proje çıktılarının kas hastalıklarının önlenmesi ya da tedavisine yönelik yeni yaklaşımlar ortaya konmasına katkı sağlayabileceği ön görülmektedir.

2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI

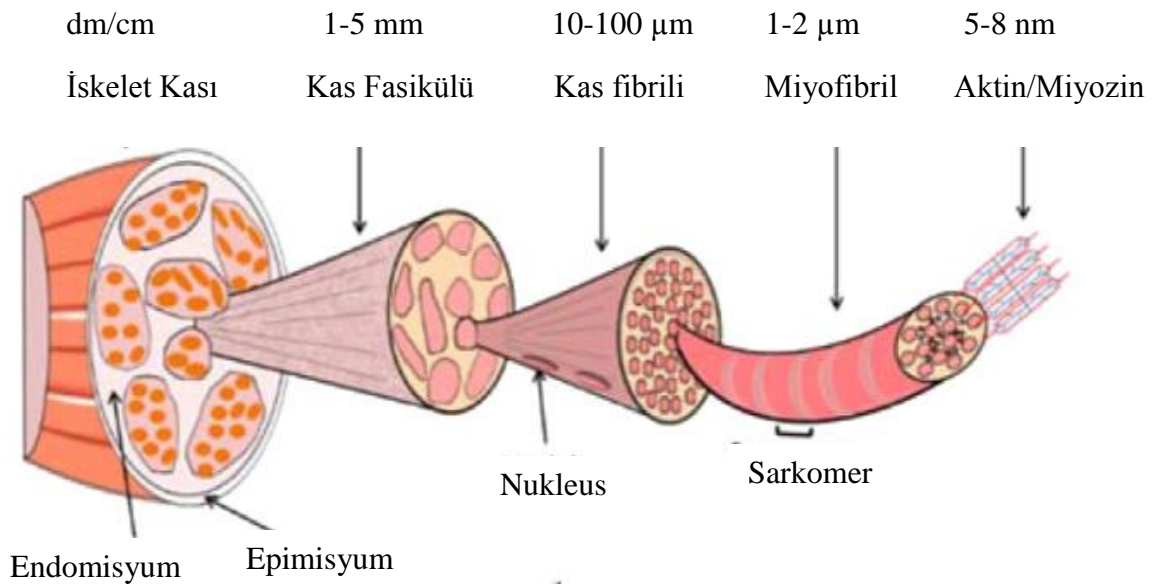
2.1. İskelet Kası

Genel olarak protein sentezi ile yıkımı arasındaki dengeye bağlı olan kas kütlesi toplam vücut ağırlığının %40'ını oluşturmaktadır (Frontera ve Ochala, 2015). İskelet kası istemli olarak koordineli hareketi sağlamaktadır (Wolfe, 2006). Postüral destek, güçlü veya hassas hareketler ve nefes alma gibi çeşitli işlevlere izin veren farklı boyutlarda ve kasılma özelliklerinde 600'den fazla iskelet kası vardır. İskelet kasının en dikkat çekici özelliklerinden biri çok yüksek adaptif potansiyele sahip olmasıdır (Dumont ve ark., 2015).

İskelet kası, kas lifi denilen her biri çok çekirdekli yapıda olan 10-100 µm çapında ve 80 cm'ye kadar uzayabilen hücrelerden oluşmaktadır (Frontera ve Ochala, 2015). Fasyaların farklı katmanları kas yapısını çevrelemektedir. Tek bir kas lifi sarkolemma denilen hücre zarıyla çevrilidir ve endomisyum tabakasıyla birbirinden tek tek ayrılmıştır (Thomas, 2013). Kas lifi demetlerini perimisyum çevrelerken, tek bir miyofibril epimisyum tabakasıyla çevrilidir. Dışarıdan içeriye epimisyum-perimisyum ve endomisyum tabakaları yer almaktadır (Langridge ve ark., 2021)(Şekil 2.1).

Kuvvet üretimi ve hızlı hareket sarkomerin kasılmasıyla ortaya çıkan çizgili kasların ayırt edici özellikleridir. Sarkomerler, iki temel protein setinden oluşan moleküler bir makine parçasını temsil ederler. Bu ana proteinlerden biri kas lifi eksenine paralel uzanan ince filamentler olup (α -aktin ve ilişkili proteinler) diğeri kalın filamentler (miyozin ve ilişkili proteinler)'dir (Huxley ve Kress, 1985). Sarkomerin her iki ucu da Z-diski adı verilen koyu ve dar bir çizgiyle sınırlanmıştır. Her bir Z-diski, bitişik sarkomerler arasında paylaşılan daha açık renkli I bandını ikiye böler. Sarkomerin merkezinde kalın filamentlerden oluşan yoğun bir A bandı ve daha açık renkli bir H bölgesi bulunur. Dinlenim durumunda yani gevşek bir kas yapısında aktin filamentleri

miyozin filamentlerinin ucunu örtmekte olup, A bandının orta kısmını açık bırakırlar. Bu saf miyozin bölgesi H bölgesidir. Kasılan bir kasta aktin filamentleri miyozin filamentlerinin üzerinde kaymakta ve H bandını ortadan kaldırmakta ve yalnızca A bandı kalmaktadır (Padrón, 2004). Dinlenme halinde H bandı ve kasılma sırasında ise A bandının tam ortasında miyozin moleküllerinin kuyruklarının birbirine bağlandığı koyu çizgiye M çizgisi adı verilir. Z diski ince filamentleri bir arada tutarken, M bandı ise kalın filamentleri birbirine bağlar (Mukund ve Subramaniam, 2020)

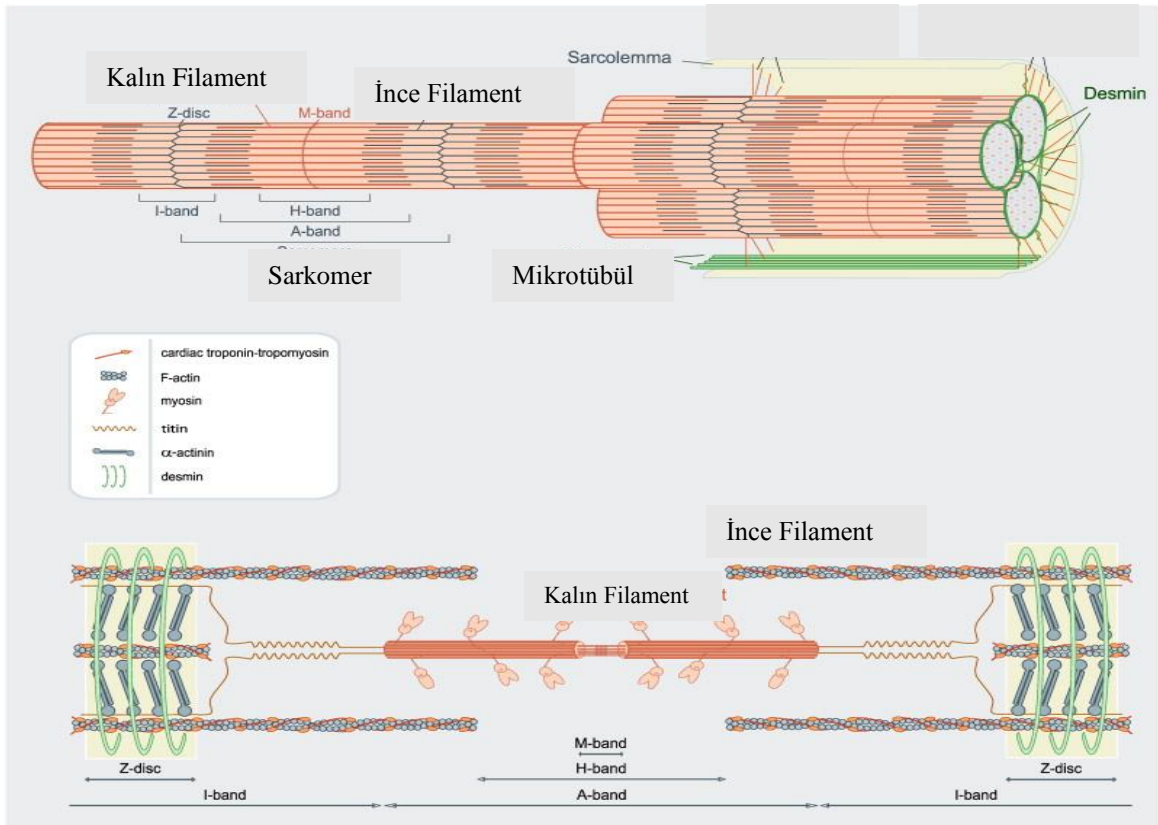


Şekil 2.1. İskelet kasının morfolojisi (Langridge ve ark., 2021).

Miyozin proteinleri kalın filamentlerin temelini oluştururlar. Miyozinin baş kısmı ATP'yi hidrolize eden bir enzimden oluşurken, kuyruk kısmı yapısal bölümdür. Miyozinin baş kısmına globüler baş ismi verilir ve her bir miyozin molekülünde iki adet globüler baş bulunur (Houdusse ve Sweeney, 2016). Globüler baş aynı zamanda kasılma sırasında aktine bağlanan bir yapıya sahiptir. Miyozinin globüler başı hareketli olup, kas kontraksiyonu süresince aktin filamentlerini bağlar. Bağlanmayla birlikte miyozin, aktin filamentlerini sarkomer merkezine doğru çeker ve sonucunda kas kısalır; kas gücü ortaya çıkar (Sweeney ve Hammers, 2018)

Aktin proteinleri ince filamentlerin ana unsurlarıdır. Bu ince filamentler kalın filamentlerde olduğu gibi kasılmayı kolaylaştıran bazı proteinlerle ilişkili olup bunlar troponin ve tropomiyozin'dir. Tropomiyozin aktin'i stabilize eden ve Ca^{2+} 'ya duyarlı troponin molekülünün filament üzerinde konumlandırılmasını sağlayan bir yapı iskelet

proteinidir (Sweeney ve Houdusse, 2010). Troponin'in 3 farklı yapısal tipi olup bunlar Troponin C, Troponin I ve Troponin T'dir. Lif depolarizasyonu ile salınan Ca^{2+} , sitozoldeki serbest Ca^{2+} konsantrasyonunu yükseltir ve troponin C'nin Ca^{2+} spesifik bölgelerine bağlanarak miyofibril kasılması için ilk sinyali oluşturur. Bu değişiklikler aktin filamanı üzerindeki miyozin bağlanma bölgelerini ortaya çıkarır (Galińska-Rakoczy ve ark., 2008). Aktinin sivri ucunun başlık proteini olan Tropomodulin ise aktinin polimerizasyonunu veya depolimerizasyonunu önler. Böylece etkili kasılma için gerekli olan filaman uzunluğu korunmuş olur (Gokhin ve ark., 2015). Aktinin Z diskinin önemli bir yapısal bileşeni ve çapraz bağlayıcı proteindir. Aynı zamanda karşıt sarkomerden gelen titin moleküllerini de bağlamaktadır (Luther, 2009).



Şekil 2.2. İskelet kasında sarkomer yapısı (Sequeira ve ark., 2014).

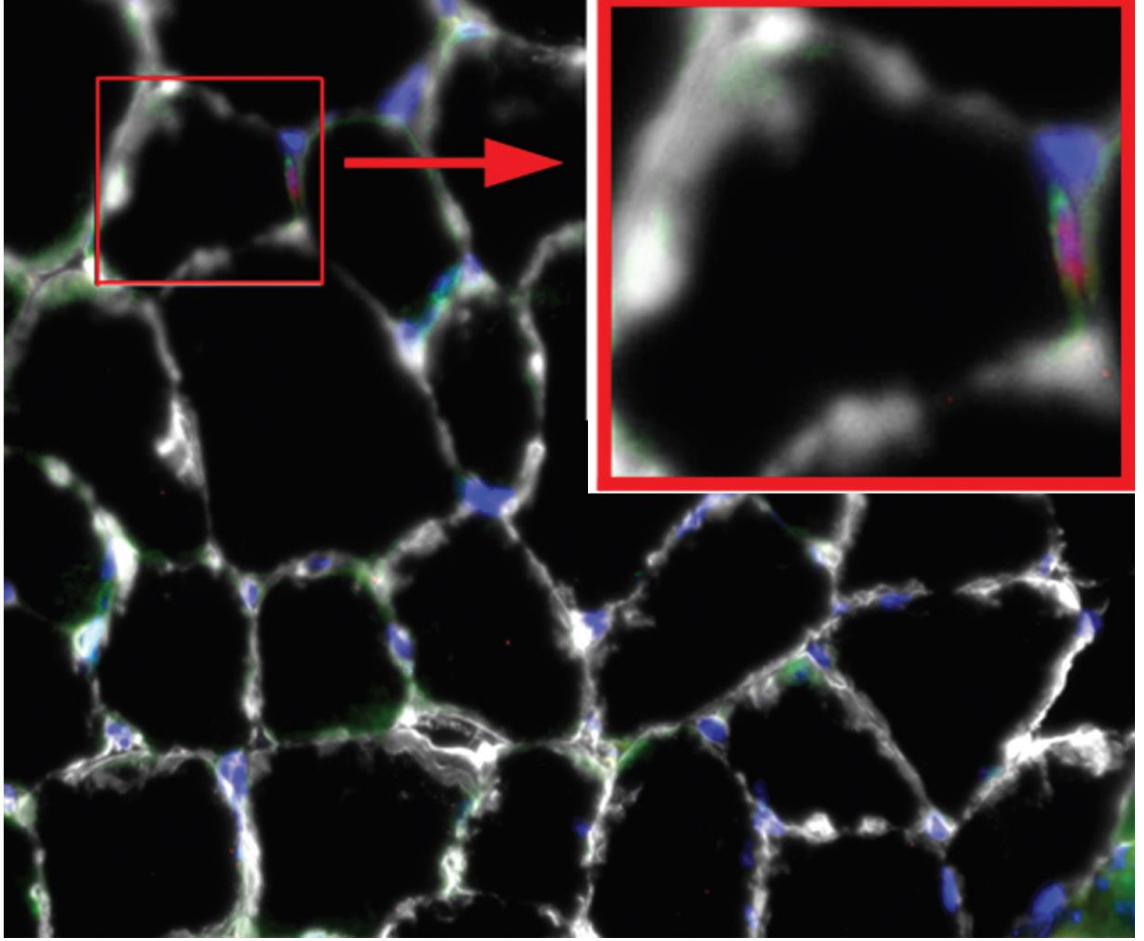
2.1.1. İskelet kası kök hücreleri

İskelet kası erişkin kök hücreleri satellit ve non-satellit (mezenşimal kök hücre) kök hücreler olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır.

2.1.1.1. Satelit hücreler

Satellit hücreler sessiz öncü kas hücreleridir ve 1961 yılında Katz ve Mauro tarafından keşfedilmişlerdir (Morgan ve Partridge, 2003). Kas yenilenmesinde görev alan ana hücreler olan satelit hücreler bazal lamina ile sarkolemma arasında bulunurlar. Satelit hücre ve miyofibril bazal laminanın altında yer alırlar ancak birlikte lokalize değildirler (Bischoff, 1997). Satelit hücrelerin yaklaşık %80'inden fazlası kan damarlarının oldukça yakınında yer almaktadırlar. Satelit hücreler toplam miyonükleusların %2 ila %10'unu oluştururlar; bu da kasın gramı başına yaklaşık 2×10^5 ila 1×10^6 satelit hücre olduğunu gösterir (Dumont ve ark., 2015). Satelit hücreler, histolojik konumlarının yanı sıra, yüksek çekirdek/sitoplazma oranı gibi hücresel özelliklerine göre de ayırt edilmektedirler. Satelit hücreler iskelet kaslarının büyümesi, egzersiz ve yaralanma gibi fizyolojik süreçlerde oldukça önemli rollere sahiptirler (Hawke ve Garry, 2001): İskelet kaslarının adaptif cevapları satelit hücreler aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Örneğin yaş ile beraber kas kitlesinin korunması satelit hücreler sayesinde (Fry ve ark., 2017). Satelit hücrelerin oranı kas tipi, yaş gibi özelliklere göre değişmektedir. Postüral kas olarak ifade edilen yavaş oksidatif kaslarda, hızlı glikolitik kaslara göre daha fazla sayıda buldukları bilinmektedir (Dumont ve ark., 2015). Bunun sebebi muhtemelen yerçekimine karşı vücudu dik tutmakla görevli postüral kasların onarılmasının oldukça önemli olmasıdır.

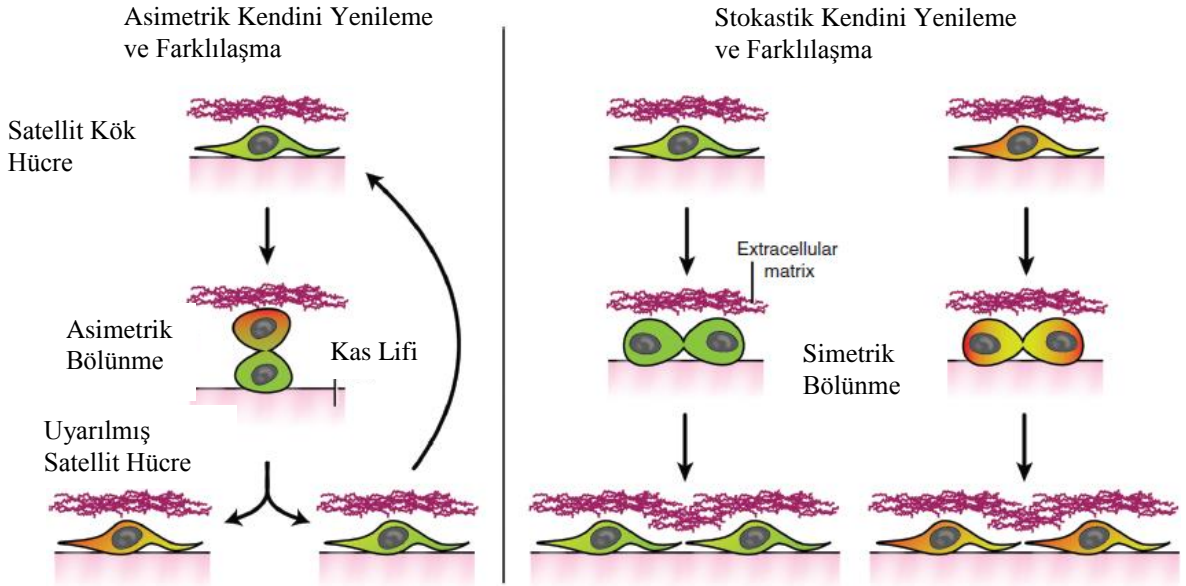
Protein yapılı birçok satelit hücre belirteci gösterilmiştir. Pax3 ve Pax7 gibi bazı belirteçler nukleusta bulunurlar. Pax7, yetişkin kaslarında satelit hücrelerde yüksek oranda ve sürekli olarak eksprese edilirken, Pax3 diyafragma dışındaki kaslarda az oranda eksprese edilir (Montarras ve ark., 2005). Bundan dolayı Pax7 pozitifliği satelit hücre varlığının en büyük delilidir. Pax7 aktive satelit hücrelerde eksprese edilir. Bu sebeple Pax7-liği, sessiz satelit hücreler için spesifik bir belirteç değildir. Miyojenik faktör 5 (Myf5) ve miyojenik farklılaşma (MyoD) gibi diğer transkripsiyon faktörleri miyojenik hücreler tarafından eksprese edilirken, Pax7-liğinde olduğu gibi sessiz durumdaki satelit hücrelerde ekspresyon görülmez. Anti-laminin ve anti-M-cadherin histolojik olarak immün boyama ile satelit hücrelerin tanımlanmasına olanak sağlarlar (Dumont ve ark., 2015). Şekil 2.3'te Pax7 ve DAPI boyama ile satelit hücre yerleşimi gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Satellit hücre nişi. Laminin (beyaz), M-cadherin (yeşil), Pax7 (kırmızı) ve nükleer boya (DAPI, mavi) ile immün boyanmış bir tibialis anterior kasının kesiti. Tüm kas lifleri laminin ile çevrilidir. Sağ üst köşedeki ek, nişindeki bir satellit hücrenin (Pax7⁺) büyütülmüş halini göstermektedir (Dumont ve ark., 2015).

Satellit hücreler yaralanmamış kas hücrelerinde düşük metabolizma hızı ve düşük RNA içeriği ile karakterize hücre döngüsünün G0 fazında sessiz durumdadırlar (Cheung ve Rando, 2013). Sessiz satellit hücreler, nişlerindeki değişikliklere veya mikro çevreleri tarafından gönderilen belirli sinyallere hızla yanıt verebilirler. Örneğin, bazal lamina büyüme faktörlerini hapsedebilen moleküller içerirler Kas hasarını takiben, ekstraselüler matriks (ECM)'deki hasar bu büyüme faktörlerini serbest bırakır ve böylelikle satellit hücreler uyarılırlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), FGF2, transferrin, HGF ve IGF-1 bu faktörlerden bazılarıdır (Kastner ve ark., 2000). Hasarlı dokuyu fagosite etmek için gelen makrofajlar büyüme faktörleri salgırlar ve bu faktörler kendilerine duyarlı olan bazal lamina aracılığı ile satellit hücrelerin kemotaksisini uyarırlar. Ayrıca nitrik oksit (NO) hasarlı kastan salgılanıp satellit hücreleri uyan bir diğer maddedir ve NO sentaz inhibisyonunda satellit hücrelerin yaralanmaya cevabının geciktiği tespit

edilmiştir (Anderson, 2000). Bir sitokin olan TNF- α da hasarlı kastan salgılanma sırasında, öncü makrofajlara benzer biçimde miyojenik düzenleyici faktörleri eksprese ederler. Bu miyojenik düzenleyici faktörler Myf5 ve MyoD'dir (Brack ve Rando, 2012). Aktivasyon üzerine, Myf5+ satellit hücreler çoğalabilir ve farklılaşabilirler. Myf5- satellit hücreler hücre döngüsüne girdikten sonra simetrik veya asimetric bölünme yoluyla kendilerini yenileyebilirler (Kawabe ve ark., 2012). Asimetric bölünmelerde bir kök hücre, kendiyile özdeş olan bir ana hücreye bölünür, diğer yavru hücre ise farklılaşır. simetrik bölünmelerde ise iki özdeş yavru kök hücre meydana gelir. Apikal-bazal pozisyonda (miyofibrille dik) bölünen kas kök hücrelerinin çoğunlukla asimetric bölünmeler gerçekleştirdiği, düzlemsel bölünmelerin (miyofibrille paralel) ise simetrik bölünme olduğu gösterilmiştir (Kuang ve ark., 2007; Dumont ve ark., 2015)(Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Asimetric ve simetrik kendini yenileme süreçleri (Dumont ve ark., 2015).

Birkaç çoğalma döngüsünden sonra miyojenik hücreler hücre döngüsünden çıkar ve farklılaşmaya başlarlar. Daha sonra miyojenik hücreler bir araya gelerek çok çekirdekli miyotüpler oluşturur veya mevcut hasarlı liflerle birleşirler. MyoD, miyojenik ilerleme ve sonraki farklılaşma için anahtar bir faktördür (Cornelison ve ark., 2000). MyoD; miyojenin, miyozin hafif zinciri, miyozin ağır zinciri, kas kreatin kinazı, α -aktinin, troponin ve voltaja bağlı kalsiyum kanalları gibi kas kasılmasında rol oynayan genlerin ekspresyonunu tetikler (Davie ve ark., 2007). Yeni oluşan miyotüplerin tamamen işlevsel miyofiberler haline gelebilmeleri için olgunlaşma sürecinden geçmeleri gerekir.

Akt/mTOR yolağı miyotüp olgunlaşması ve hipertrofisinde önemli bir role sahiptir (Park ve Chen, 2005). IGF-1'in reseptörü ile etkileşimi, Akt'yi ve ardından mTOR'u aktive eder (Abreu ve ark., 2017). Aktive olan satellit hücrelerden üretilen klon satellit hücreler yeni kas lifinin içerisinde yer alır (Boldrin ve ark., 2009) ve normal işlevlerini yerine getirmek için beklerler.

İskelet kası atrofisi sinir hasarına, immobilizasyona, yetersiz beslenme gibi sebeplerden ötürü miyonukleus sayısında azalmaya sebep olur. Laboratuvar hayvanlarında oluşturulan atrofi sonrasında satellit hücrelerin uyarıldığı gözlenmiştir (Legerlotz ve ark., 2008). Adölesan sıçanlarda oksidatif yavaş kasılan soleus kası ve hızlı kasılan ekstansör dijitorum longus (EDL) kasında immobilizasyondan sonraki 3 gün içinde satellit hücre sayısında azalma ve bozulmuş proliferatif kapasite görülmüş ve hasarın düzeltilmesi geri dönülmez bir şekilde bozulmuştur. Yetişkin sıçanlarda ise yine benzer sonuçlar elde edilmiş ancak yeniden mobilize edilmeleriyle miyofibril rejenerasyonu başlamıştır. Yani yetişkin satellit hücreler aktivasyon yeteneğine sahip hücrelerdir (Hawke ve Garry, 2001).

2.1.1.2. Mezenşimal kök hücreler (Non-satellit kök hücreler)

Multipotent stromal hücreler olarak da adlandırılan non-satellit hücreler, embriyonik bağ dokusundan veya mezenşimden köken alır ve geliştirmekte olan fetüste hematopoietik doku ve bağ dokusu oluşumuna neden olurlar (Boppart ve ark., 2015). Non-satellit kök hücreler; side population (SP) hücreler, mezenşimal projenitörler, perisitler, kastan türemiş kök hücreler, fibro/adipojenik projenitörler (FAPs) ve interstisyel kök hücreler (PW1⁺) iskelet kasından izole edilmiş Pax7⁻ (non-satellit), multipotent kök hücrelerdir (Joe ve ark., 2010; Mitchell ve ark., 2010, Doyle ve ark., 2011). Non-satellit kök hücrelerin çoğu MSC belirteçlerini eksprese ettiklerinden dolayı bazı araştırmacılar tarafından MSC olarak da isimlendirilir. Non-satellit kök hücrelerin tanımlanmasında Pax7⁻ Sca-1⁺ CD45⁻liği kullanılabilir.

Non-satellit kök hücreler yaralanma sonrası kas onarımında görev alırlar (Boppart ve ark., 2013; Huntsman ve ark., 2013). Kas hasar ve rejenerasyonunda non-satellit ve satellit hücre aktivasyonunun birbiri ile ve bazı büyüme faktörleri ile etkileşimleri olduğu düşünülmektedir (Valero ve ark., 2012, Boppart ve ark., 2013)

2.1.1.2.1. Side population hücreler

İlk olarak Hoechst 33342 boyasını almamalarına dayalı olarak kemik iliğinde tanımlanan SP hücrelerinin kasta mevcut oldukları ve yaralanmayı takiben hem kas hem de damar rejenerasyonuna katkıda buldukları rapor edilmiştir (Majka ve ark., 2003). Kas kaynaklı SP hücrelerinin bir kısmının (CD31⁻ ve CD45⁻) kardiyotoksin (CTX) enjeksiyonuna yanıt olarak çoğaldıkları ve yeni lif oluşumuna katkıda buldukları gösterilmiştir (Uezumi ve ark., 2006). CD31⁻CD45⁻ SP hücrelerinin kas hasarı sonrası yeni lif sentezine doğrudan katkıda bulunabilecekleri ileri sürülmüş olmasına rağmen, daha sonra bu potansiyelin sınırlı olduğu gösterilmiştir (Boppart ve ark., 2013). Motohashi ve ark., CD31⁻ ve CD45⁻ SP hücrelerinin kolayca kas haline gelmediklerini, bunun yerine ekzojen olarak enjekte edilen miyoblastların transplantasyonunu ve çoğalmasını arttırdıklarını ve CTX enjeksiyonunu takiben miyoblast transplantasyonu yapılan liflerin büyümesini uyardıklarını belirlemişlerdir (Motohashi ve ark., 2008).

2.1.1.2.2. Mezenşimal projenitörler/fibro-adipojenik projenitörler

Kas intertisiyel projenitör hücreleri PDGFR- α , CD34 ve Sca1 eksprese eden, kas rejenerasyonu sürecinde miyoblastlar için önemli bir pro-diferansiyasyon sinyali kaynağı olan hücrelerdir. Miyofibroblastlara ve/veya yağ hücrelerine farklılaşabilirler. Bu farklılaşan hücreler fibro-adipojenik projenitörler (FAP) veya mezenşimal projenitörler olarak adlandırılmıştır (Joe ve ark., 2010). Akut kas hasarından sonra mezenşimal projenitörlerin aktive olduğu, hızla genişlediği ve sonra ortadan kaybolduğu gösterilmiştir. Aktive edildikten sonra satellit hücrelerle ve yenilenen kas ortamıyla etkileşime girdikleri, satellit hücre farklılaşmasını ve miyofibril oluşumunu arttırdıkları ileri sürülmüştür (Uezumi ve ark., 2010). Ancak yaşlanmayla birlikte mezenşimal projenitörlerin satellit hücre fonksiyonu üzerinde zararlı bir etkiye sahip oldukları ve satellit hücre miyogenezini baskıladıkları gösterilmiştir (Mozzetta ve ark., 2013).

2.1.1.2.3. Perisitler

İlk olarak Rouget tarafından tanımlanan perisitler mikrodamar endotelini çevreleyen heterojen bir kasılma hücresi grubudur. Tüm vaskülarize dokularda bulunan perisitler, kan damarlarının büyümesini, homeostazisini ve geçirgenliğini düzenlerler (Tedesco ve ark., 2017). Perisitler iskelet kasında miyofibrillere bitişik olarak uzanır ve satellit hücreler ile yakın ilişki halindedirler (Christov ve ark., 2007). Kastaki perisitlerin belirlenmesindeki en büyük sınırlama, diğer satellit ve non-satellit hücrelerden ayrımlarını sağlayan spesifik belirteç eksikliğidir (Tedesco ve ark., 2017). Ancak yine de perisit belirteci olarak NG2, PDGFR β ve CD146 kullanılabilmektedir (Crisan ve ark., 2008).

2.1.1.2.4. Pw1⁺ interstisyel hücreler

2010 yılında Mitchell ve arkadaşları iskelet kası interstisyel boşluğunda yer alan ve miyojenik farklılaşma yeteneğine sahip Pax7⁻ hücreleri tanımlamışlardır. PW1/Paternal exprese gen3 (Peg3) ekspresyonu ile karakterize olup, Sca1⁺/CD34⁺lığı ile bilinirler (Mitchell ve ark., 2010). PIC'ler yeni kas liflerinin oluşumuna neredeyse satellit hücreler kadar katkıda bulunurlar (Cottle ve ark., 2017). Sadece iskelet kasının rejenerasyonu sırasında kas lifi oluşumuna katkı sağlamakla kalmaz, aynı zamanda satellit hücre işlevselliğini desteklediği bilinen FGF-2 ve IGF-1 gibi faktörleri de salgırlar (Lewis ve ark., 2017). Dolayısıyla PIC'ler hem doğrudan hem de dolaylı olarak rejenerasyona katkıda bulunurlar.

2.1.1.2.5. CD133⁺ hücreler

CD133 (prominin 1) hem nöral hem de hematopoietik kök ve projenitör hücrelerin yüzey belirteci olarak tanımlanmıştır. CD133 ekspresyonu, insan kan ve kas kaynaklı miyojenik kök hücrelerin varlığını gösterir (Bauer ve ark., 2008). Kasta yerleşik CD133⁺ hücreleri, hem kas interstisyumunda hem de kas liflerinin bazal laminasının altında bulunur ve Pax7 ile koekspresyon gösterirler. Kas içine enjekte edilen CD133⁺ hücrelerin

bir kısmı satellit hücreleri aktive ederek miyogeneze katkıda bulunurlar (Benchaouir ve ark., 2007). Duchenne muskuler distrofi (DMD) hastalarının kanından ve kasından izole edilen CD133⁺ hücreler intramüsküler ve intraarteriyel olarak farelere verilmiş ve bu durum kas morfolojisi, fonksiyonu ve distrofin ekspresyonunda önemli bir iyileşme ile sonuçlanmıştır. Bu veriler kan veya kastan türetilmiş CD133⁺ hücrelerin DMD için umut verici bir tedavi olabileceğini göstermektedir. (Torrente ve ark., 2007).

2.1.2. Kas hasarı

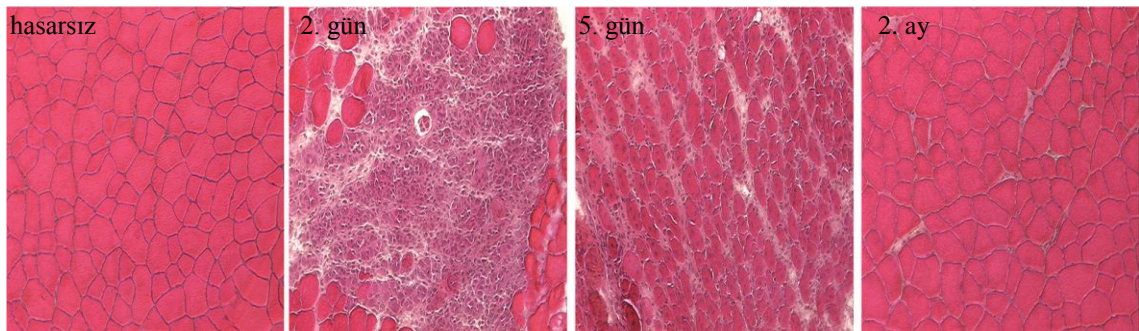
İskelet kası hasarı tipik olarak fizyolojik veya morfolojik göstergelere göre tanımlanır. En yaygın olarak yaralanma, kuvvet üretiminde azalma veya normal miyofibriler yapıdaki bozulmalar olarak ifade edilir (Tidball, 2011).

Kas hasarının büyük oranda eksantrik kasılmalar sırasındaki ince ve kalın filamentler aracılığıyla iletilen yüklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Tidball, 2011). Eksantrik kasılmalarda titin ve desmin seri yapılar halinde Z diskleri arasında mekanik bağlantılar oluştursa da aktif olmayan kaslarda Z diski gerilimi oluşmaz ancak fazla yüklenme gibi durumlarda Z bantlarında dalgalanma oluşup kas hasarı meydana gelebilir (Luther, 2009). Aynı zamanda kasın pasif tonusuna katkıda bulunan ve miyofibrillerin mimarisinin korunmasına katkıda bulunan ara filament sisteminde bozulmalar da kas hasarına sebep olabilir. Desmin kaybı eksantrik kasılmalar sırasında kas lifi tonusunu değiştirip kasılmalar sırasında kasların yaralanmaya karşı duyarlılığını azaltabilir (Sam ve ark., 2000).

Eksantrik kasılmalar sırasında miyofibrillerde doğrudan mekanik hasar haricinde, kas hücresi zarındaki lezyonlar, kas hasarının yayılmasında, onarım ve yenilenmenin başlatılmasında anahtar rol oynar. Yaralanmanın, onarımın ve yenilenmenin seyrini etkileyen olayların çoğu, hücre dışından hasarlı kas hücresine Ca⁺² akışıyla birlikte ortaya çıkar (Duchesne ve ark, 2011) ancak bir yandan da düzensiz Ca⁺² akışı oluşan kas hasarını şiddetlendirebilir. Fosfolipaz A2 (PLA2)'nin aktivasyonu, membran fosfolipitlerinin aşırı hidrolizine neden olarak daha fazla hasara yol açabilir (Tidball, 2011).

Yüzme egzersizi tüm vücut kaslarını çalıştıracığından aerobik endurans egzersizinin etkili bir biçimidir ve bu sebeple kas hasarına yol açacağı düşünülmektedir (Frinchi ve ark., 2021). Ancak bu düşünce literatürde oldukça az sayıda çalışmayla

desteklenmiştir. Kılıç-Erkek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut grup fareler 30 dk; kronik grup fareler 30 dk/gün, 5gün/hafta, 6 hafta yüzdürülmüş olup son egzersizden 3 ve 24 saat sonra gastrocnemius-soleus kas kompleksinde kas hasarına bakılmıştır. Çalışma sonucunda akut 3 ve 24 saat, kronik 3 saat gruplarında kontrole göre kas hasarı olduğu görülmüştür (Kilic-Erkek ve ark., 2021). Kas hasarında histolojik olarak Z bantlarında ayrılmalar ve miyofibril yapılarında bozulmalar görülür. Aynı zamanda hasarlı kasta lökosit infiltrasyonu görülür ve membran yapısı bozulur (Chapman ve ark., 2013).



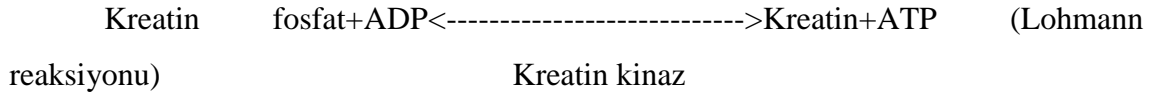
Şekil 2.5. İskelet kası hasar ve rejenerasyonu. H&E boyama (koyu mavi renkte boyanmış çekirdekler ve kırmızı renkte boyanmış sitozolik proteinler), kardiyotoksin hasarını takiben kas yenilenmesinin farklı aşamalarını göstermektedir (Dumont ve ark., 2015).

2.1.2.1. Kas hasarı belirteci - kreatin kinaz

Kas membran yapısının bozulması ile birlikte kasa ait bazı enzimler dolaşıma karışır ve bunlar kas hasarının varlığı, derecesinin biyokimyasal göstergesi olarak kabul edilirler. Bunlardan en iyi bilineni kreatin kinaz (CK)'dir.

CK bir enzimdir ve görevi kreatinin fosfokreatine dönmesini ve ADP'nin ATP'ye geri dönüşümlü reaksiyonunu katalize etmektir. Hücrel ATP'nin yenilenmesinde oldukça önemli olup; kastaki ATP düzeyini sabit tutmuş olur (Brancaccio ve ark., 2007). CK çizgili kasta (CK-MM), kalp kasında (CK-MB) ve beyinde (CK-BB) bulunmaktadır. İskelet kasında daha aktif olup 5 izoforma sahiptir. Bunlardan 3 tanesi sitoplazmada bulunurken (CK-MM, CK-MB, CK-BB) 2 tanesi de (non-sarkomerik ve sarkomerik) mitokondride bulunur. CK-MM iskelet kasındaki CK aktivitesinin %99'una sahiptir (Schneider ve ark., 1995). Hasara bağlı doku harabiyetinde sitoplazmik izoenzimler (CK-MM, CK-MB, CK-BB) oldukça spesifik bilgi verirler. Sarkolemma ve Z-disklerinde

yapısal bozulmalar ile iskelet kas hasarı gelişir ve toplam plazma CK düzeyi artar (Komulainen ve ark., 1995).

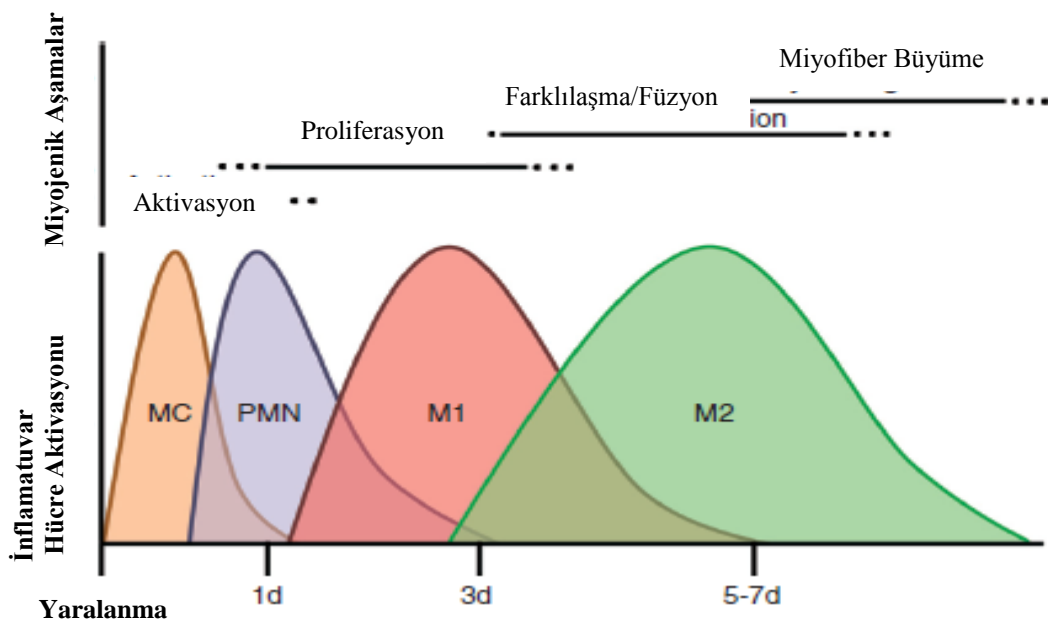


2.2. İskelet Kası Rejenerasyonu

İskelet kasları onarım, yeniden şekillenme (remodeling), rejenerasyon yeteneklerine sahiptir. Kas herhangi bir hasara uğradığında sırasıyla dejenerasyon, inflamasyon, rejenerasyon ve bazı durumlarda fibrozis süreçleri gerçekleşmektedir (Burd ve De Lisio, 2017). Hasar sonrası ilk basamak olan dejenerasyon aşamasında sarkolemanın yapısını kaybetmeye başlamasıyla birlikte kas fibrilleri nekroza uğrar. Kas hasarı başlangıçta karmaşık bir inflamatuvar süreci tetikler. Bu inflamatuvar süreçte lökositler başrolde dir. Yaralanmadan sonraki en erken aşamada mast hücreleri, makrofajlar ve monositler doku homeostazisindeki bozulmayı algırlar (Galli ve ark., 2011). Hasar görmüş kas lifleri, hasarla ilişkili moleküler patern (DAMP'ler) olarak adlandırılan; DNA, RNA ve metabolitlerden oluşan molekülleri serbest bırakırlar. Mast hücreleri, bu süreç sırasında etkinleştirilen ilk hücre türüdür. Bu hücreler, TNF- α , tripsin ve IL-6 gibi sitokinleri dakikalar içinde serbest bırakabilirler. Fizyolojik konsantrasyonlarda bu sitokinlerin satellit hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu uyardığı bilinmektedir (Duchesne ve ark., 2011). Dolayısıyla inflamatuvar sürecin başlatılması satellit hücrelerinin aktivasyonu ile yakından ilişkilidir. Granülositler yüksek fagositoz potansiyeline sahiptir ve kas metabolitlerinin fagositozunda rol alırlar. Granülositlerin oluşturduğu proinflamatuvar ortam miyogenezini etkiler (Dumont ve ark., 2015).

Nötrofillerin oluşturduğu proinflamatuvar ortam aynı zamanda monositlerin sayısını artırır. Kas hasarını takiben kaslarda iki monosit alt grubu görülür; klasik monositler (Ly6C+) ve klasik olmayan monositler (Ly6C-) (Arnold ve ark., 2007). Klasik monositler, hasardan sonraki ilk birkaç gün boyunca baskındır ve proinflamatuvar fenotipe sahip oldukları bilinmektedir. Klasik monositler, TNF- α ve IL-1 β gibi daha yüksek düzeyde inflamatuvar faktörler salgırlar. Daha sonra klasik olmayan monositler, IL-10

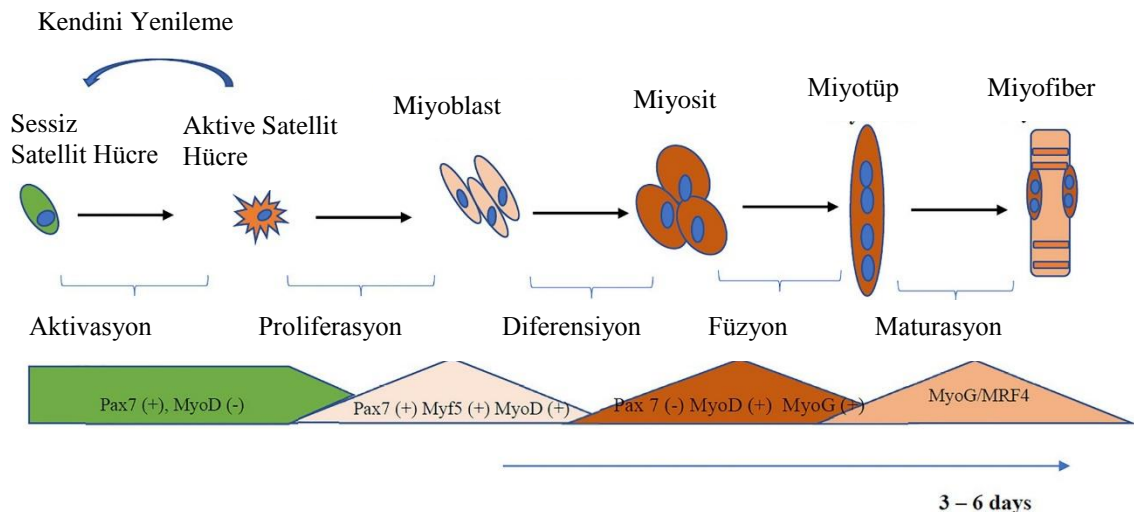
ve TGF- β gibi antiinflamatuvar moleküllerin salgılanmasına neden olurlar (Arnold ve ark., 2007). Klasik olmayan monositler miyoblast proliferasyonunu azaltır, farklılaşmayı ve füzyonu uyarırlar (Tidball ve Villalta, 2010). Böylece lökositlerin yönlendirdiği inflamatuvar reaksiyon, satellit hücre aktivasyonunu, proliferasyonunu ve farklılaşmasını düzenler (Şekil 2.6). Monositler farklılaşır ve olgun makrofajları oluştururlar. Bu makrofajlar M1 (proinflamatuvar) ve M2 (anti-inflamatuvar) tip olarak 2 gruba ayrılırlar. M2 makrofajlar tarafından salınan IL-4, IL-10 ve IGF-1 gibi sitokinler ve büyüme faktörleri de miyogenez etkiler (Arnold ve ark., 2007). IL-4, miyoblastların miyotüplere geç füzyonu sırasında miyotüp oluşumunu artırır. IGF-1 miyotüp hipertrofini uyarır (Dumont ve Frenette, 2013). İnsan kasının rejenerasyonunda, M2 makrofajlarının miyogenin eksprese eden miyositlere yakın konumlandığı gösterilmiştir (Saclier ve ark., 2013). M2 makrofajlarının, satellit hücrelerin kendini yenilemesinde rol oynayan iki protein olan fibronektin ve kolajen VI'yı yüksek miktarda salgıladıkları gösterilmiştir (Urciuolo ve ark., 2013). Kas hasarı sonrasındaki aşamalarda inflamatuvar reaksiyonun sönümlenmesi; farklılaşmayı, füzyonu ve rejenerasyonu kolaylaştırarak miyogenez teşvik eder (Dumont ve ark., 2015).



Şekil 2.6. İnflamasyon ve miyogenez. mast hücresi (MC), granülositler (polimorfonükleer hücreler, PMN). M1 makrofaj, M2 makrofaj (Dumont ve ark., 2015).

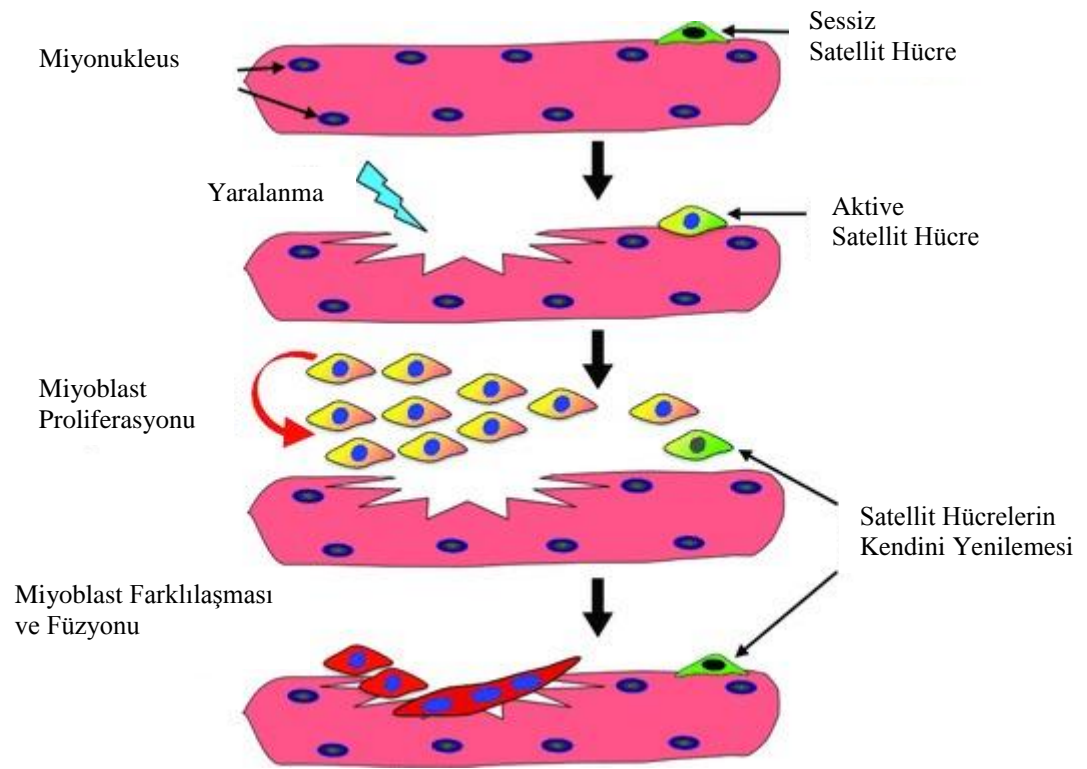
Hasarlı bölgede inflamasyon sürecinden sonra rejenerasyon dönemi başlamaktadır. Rejenerasyon olgun iskelet kasının ayırt edici özelliklerinden bir tanesidir.

Yenilenme yeteneği olan rejenerasyon, satellit hücreler (Scharner ve Zammit, 2011) ve mikro ortam olan nişler arasındaki etkileşimle yönetilmektedir (Lander ve ark., 2012). Rejenerasyon, satellit hücrelerin aktivasyonunu ve yaralanma bölgesine göçünü, çoğalmasını ve kas liflerine farklılaşmasını kapsamaktadır. Kas yaralanmasına yanıt olarak, çeşitli çevresel uyarılar ve kimyasal sinyaller, satellit hücrelerin aktivasyonunu tetikleyerek kas rejenerasyonunu başlatmaktadır. In vitro deneyler, sessiz satellit hücrelerin ilk hücre bölünmesi için yaklaşık 2 günün gerekli olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ek olarak, ilk hücre bölünmesinden sonraki hücre bölünme hızlarının yaklaşık 12 sa olduğu ve bölünme hızının giderek arttığı tespit edilmiştir (Chal ve Pourquié, 2017). Rejenerasyon sırasında aktive satellit hücre popülasyonunun bir kısmı kök hücre havuzunu korumak amacıyla inaktif hale dönerken, bir kısmı da asimetric olarak bölünerek miyoblastlara prolifere olur. Yaralanma sonrası 5-10. günlerde aktif miyoblast bağımlı miyotübüller büyümeye başlarlar (Chal ve Pourquié, 2017). Gelişen miyoblast miyonukleus onarımı için bir kas lifiyle füzyona uğrayabildiği gibi, immobilizasyon veya spor yaralanmasından kaynaklı çekirdek kaybının yerine de konulabilir (O'Reilly ve ark., 2008) (Şekil 2.7). Bu süreç boyunca satellit hücreler hem kendi sayılarını hem de yenilenme yeteneklerini koruyan bir rol oynamaktadırlar. Proliferasyonun düzenlenmesi ve sürdürülmesi PAX7⁺ hücrelerde MYOD1, MYOG ve MYF5'in ekspresyonu ile gerçekleştirilmektedir (Pawlikowski ve ark., 2015).



Şekil 2.7. İskelet kası satellit hücre aktivasyonu ve farklılaşması (Isesele ve Mazurak, 2021).

Rejenerasyonun son basamağı yeni kas liflerinin oluşmasıdır. Bu da miyoblastların birbirleri ile füzyona uğramasıyla meydana gelir. Miyoblastların bazıları bu işlemi gerçekleştirilmeyip, tekrar satellit hücre nişine katılırlar. Kas lifinin büyük çoğunluğu nekroze olduğunda ise bazal lamina iskele olarak kullanılır (Baoge ve ark., 2012). Bazal lamina satellit hücreleri yönlendirmekte ya da hareketliliğini sınırlandırmaktadır. CTX ile kas hasarına uğratılan farelerde miyofibriller, yaralanmadan yaklaşık 2-3 hafta sonra orijinal boyutlarına yeniden ulaşmışlardır. Aynı süre zarfında, tip I ve tip III kollajen senteziyle birlikte dokuda fibrozis oluşabilir (Prisk ve Huard, 2003).



Şekil 2.8. İskelet kasında satellit hücre aktivasyon, proliferasyon ve farklılaşması (Olguín ve Pisconti, 2012).

Miyofibriller, hücrenin çevresinde eşit olarak dağılmış çekirdeklere sahip çok çekirdekli hücrelerdir. Çekirdekler, miyojenez sırasında perifer yerleşmeden önce merkezi bir konumda bulunabilir. Bu nedenle histolojik olarak kas liflerindeki merkezi nükleus yerleşimi, kas lifi olgunluğunu ve rejenerasyonunu değerlendirmek için kullanılır (Roman ve ark., 2018)

2.3. Egzersiz

Fiziksel aktivite, enerji harcanarak iskelet kaslarının kasılmasıyla ortaya çıkan herhangi bir istemli hareket olarak tanımlanabilir. Egzersiz ise fiziksel durumun iyileştirilmesi veya var olan iyilik halinin korunması amacıyla tekrarlanan ve planlı yapılan fiziksel aktivitedir (Arslan, 2018; Seo ve ark., 2019). Düzenli yapılan egzersizle birlikte, sağlıklı yaşam açısından birçok olumlu gelişme yaşandığı bilinmektedir. Bu olumlu gelişmeler; bireyin kas-iskelet sisteminde esneklik, kas kuvveti, postür, vücut kompozisyonunda iyileşmeler (Jenkins ve Jenks, 2017) sağlamaktadır. Ayrıca egzersiz koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, osteoporoz, obezite, kolon ve meme kanseri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi hastalıkların önlenmesi ve tedavisi amacıyla (Elmagd, 2016) reçetelendirilmektedir.

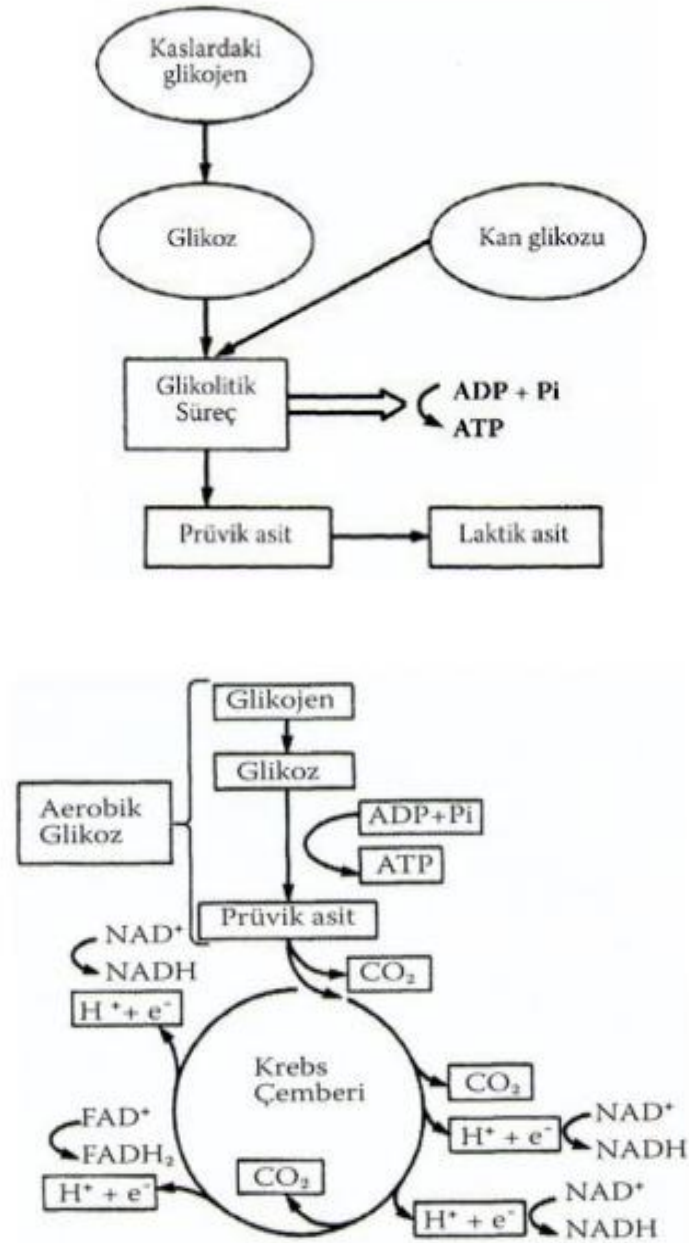
Egzersizde aerobik ve anaerobik metabolik yolların kullanılması enerji kaynaklarına göre değişmektedir. Şiddeti artan egzersizde kasa gelen oksijenin (O_2) azalması ile enerji metabolizması anaerobik yola kayar ve bu kaymanın başladığı yer anaerobik eşik olarak adlandırılır. Egzersiz şiddeti anaerobik eşik altında ise aerobik, üstünde ise anaerobik egzersizdir (Powell ve ark., 2011). Anaerobik egzersizde aerobik egzersize göre daha az enerji üretilir ve laktat birikir (Hackney, 2016). Anaerobik egzersiz, O_2 kullanımından bağımsız olarak, kaslardaki enerji kaynakları tarafından beslenen, kısa süreli, patlayıcı özellikte, yoğun bir fiziksel aktivite olarak tanımlanır. Anaerobik egzersizde hedef genellikle dayanıklılık, kas gücü ve kitlesini artırmaktır. Yüksek şiddette kısa süreli yapılan interval egzersizler ve sıçrama egzersizleri, ağırlık kaldırma, sprint, bu tip egzersizlerden bazılarıdır (Patel ve ark., 2017).

Aerobik egzersiz büyük kas gruplarının kullanıldığı, hafif veya orta şiddette uzun süreli tekrarlı ritmik hareketlerden oluşmaktadır. Aerobik egzersiz, anaerobik egzersize kıyasla daha uzun süreli fakat daha az kuvvet harcanarak yapılır (Guyton 2010). Aerobik egzersizde kastaki depolanmış enerji kaynaklarının yanı sıra, yağ ve karaciğer glikojeni de kullanılmaktadır. Yürüyüş, jogging, bisiklet binme, yüzme aerobik egzersize örnek olarak verilebilir (Powell ve ark., 2011). Aerobik egzersiz aynı zamanda endurans (dayanıklılık) egzersizi olup uzun süre iş yapabilme ve eforu devam ettirebilme

yeteneğidir. Bundan dolayı kardiyovasküler ve respiratuar sistemin etkinliğini ve kapasitesini artırmaktadır (Kalyon, 2000).

Yüksek egzersiz yoğunluklarında kas glikojeninden kaynaklanan karbonhidrat oksidasyonu artarken, düşük egzersiz yoğunluklarında yağ oksidasyonu artar. Maksimum yağ oksidasyon oranları $\sim\%60-65$ VO_{2max} 'da meydana gelir. Kas içi trigliseritlerden üretilen kas glikojeni ve yağ asitlerinin oksidasyonu, egzersizin erken aşamalarında en yüksektir ve egzersiz süresi uzadıkça azalır (Van Loon ve ark., 2005). Kas glikoz alımındaki artışa, hem karaciğer glikojenolizi hem de glukoneogenez nedeniyle karaciğer glikoz çıkışında bir artış eşlik eder. Uzun süreli egzersizle, karaciğer glikoz çıkışı kas glikoz alımının altına düşebilir. Dolayısıyla karbonhidrat alımıyla önlenebilecek hipoglisemiye neden olabilir (Hargreaves ve Spriet, 2020). Çok yoğun ve kısa süreli egzersiz başladığında, hem anaerobik hem de aerobik ATP sağlanması hızlanır. Bununla birlikte, anaerobik kaynaklardan, fosfokreatinden ve anaerobik glikolizden ATP sağlama oranları, aerobik yollardan çok daha hızlıdır. ATP'yi sağlamak için yalnızca bir metabolik reaksiyon gerekli olduğu için fosfokreatin önemli bir yakıt kaynağıdır. Bu reaksiyonu katalize eden kreatin fosfokinaz enzimi oldukça bol miktarda bulunur ve yalnızca substratlarının ve ürünlerinin konsantrasyonuyla düzenlenir. Kas kasılmaları başlar başlamaz ATP parçalanır ve serbest ADP konsantrasyonu artar, ATP birkaç milisaniye içinde yeniden üretilir (Hargreaves ve Spriet, 2020).

$\%100$ VO_2 max altındaki yoğunluklarda dayanıklılık egzersizi sırasındaki enerji üretimi incelendiğinde, aerobik ATP üretimi baskındır. Bu durumda, kastaki kaynakların yanı sıra yağ dokusu ve karaciğerdeki yağ ve karbonhidrat kaynaklarını harekete geçirmek için yeterince zaman vardır (Hargreaves ve Spriet, 2020). İlk 1-2 dakika boyunca hala anaerobik enerjiye bağımlıdır, ancak daha sonra aerobik metabolizma hakim olur. Gerekli ATP'yi üretmek için mitokondrideki solunum veya elektron taşıma zinciri çeşitli substratlara ihtiyaç duyar: NADH ve $FADH_2$, serbest ADP, Pi ve O_2 (Şekil 2.9). Solunum ve kardiyovasküler sistemler kasılan kaslara O_2 verilmesini sağlar ve sitoplazmada ATP kullanımının yan ürünleri (ADP ve P), ATP yeniden sentezi için mitokondriye geri taşınır (Perry ve ark., 2012). Mitokondride bol miktarda O_2 , ADP ve P varlığında, egzersizle ADP konsantrasyonundaki artışın, ATP üretmek için solunum zincirini aktive ettiğine inanılmaktadır (Holloway, 2017).



Şekil 2.9. Anaerobik ve aerobik egzersizlerde kullanılan enerji kaynakları (Özdal, 2015).

2.3.1. Yüzme egzersizi

Yüzme insanlık tarihi boyunca eğlence, spor, kültür amacıyla yapılmış en önemli egzersizlerden biri olmuştur. Yüzme egzersizi su içerisinde yapılan anlamlı hareketlerden oluşan koordinasyon, ritim, esneklik, kuvvet özelliklerinin bütünüdür (Hanula 2001). Suyun direncine karşı yapıldığından dolayı yıpratıcı etkiyi elimine ederek vücut direncini arttırmakta oldukça etkili bir egzersizdir (Jennings, 1997). Vücudun ana kas gruplarını çalıştıran yüzme egzersizi, endurans egzersize bir örnektir. Uzun süreli egzersiz, yüksek enerji tüketimi ve nispeten daha düşük egzersiz yoğunluğu ile karakterizedir. Egzersiz için gereken enerji esas olarak aerobik oksidasyon sisteminden sağlanır (Yan ve ark., 2022).

Hayvanlarda doğal davranış olan yüzme egzersizi (Arshadi ve ark., 2015) laboratuvar ortamında kolay uygulanabilirliği nedeniyle deneylerde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca koşu ekipmanları gibi fiziksel özelliklerinden ötürü yaralanma, stres kaynağı olmadığından tercih edilme oranı artmaktadır (Yalcin ve ark., 2000).

2.3.2. Egzersize bağlı kas hasarı ve rejenerasyonu

Egzersiz kas hasarına neden olabilir. Kas hasarının derecesi, egzersiz türü, süresi, yoğunluğu ve egzersiz alışkanlığı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (K. Cheung ve ark., 2003). Egzersize bağlı kas hasarında kas gücünde geçici azalmalar, kuvvet azalması, hareket açıklığının azalması, ödem, ağrı ve inflamasyon meydana gelir (Tee ve ark., 2007). Eksantrik bir kasılma sırasında kas uzar ve gerilim altındayken sarkomerlerde mekanik hasara neden olabilir. Sarkomerde eksantrik egzersize bağlı kas hasarında Z-disklerinde dalgalanma ve düzensizlik görülür (Fridén ve Lieber, 2001). Konsantrik egzersiz sonrasında kan laktat ve CK düzeyleri artış gösterir (Curty ve ark., 2023). Konsantrik ve izometrik hareketler egzersize bağlı kas hasarına sebep olsa da büyük kas hasarı kasların zorla uzatıldığı eksantrik egzersizlerde daha sık görülür. Bunun sebebi yüksek olasılıkla, eksantrik egzersiz sırasında diğer egzersiz türlerine kıyasla daha az motor ünitenin devreye girmesi ve dolayısıyla aktif motor ünite başına daha fazla kuvvet ve daha fazla mekanik stres oluşmasıdır (Stožer ve ark., 2020).

Kas hasarı; sarkolemma, bazal lamina ve destekleyici bağ dokusunda büyük yırtıklara neden olarak kasılma elemanlarında ve hücre iskeletinde yaralanmaya neden olabilir. Egzersize bağlı kas hasarında kısa süreli performans düşüklüğü ve ağrı gibi belirtiler olabilmesine rağmen, iskelet kası inflamasyonunun ve artan protein döngüsünün uzun vadeli hipertrofik adaptasyonlar için gerekli olduğu düşünülmektedir (Schoenfeld, 2012).

Egzersiz hüresel ve moleküler düzenleyici mekanizmaları modüle ederek çeşitli fizyolojik adaptif süreçleri tetiklediği bilinmektedir. Egzersizin şiddeti, tipi, sıklığı, süresi gibi etkenlerle kas hasarı tetiklenip ardından miyofibrillerin yeniden şekillenmesi sağlanabilir (Gholamnezhad ve ark., 2020). Egzersizle birlikte gelişen kas hasarı sarkomerde titin, nebulin, α -aktinin gibi proteinlerin kaybına sebep olur. Bu kayıp sitoplazmada aktin filamentlerinin büyümesini kolaylaştırabilir. Aktin filamentlerindeki uzama α -aktinin, titin ve nebulin proteinlerinin reintegrasyonuna sebep olup yeni sarkomer yapılarının oluşmasını sağlar (Yu ve ark., 2003). Lokomotor sistem hareket ve kaçış reaksiyonunda anahtar role sahip olduğundan; fonksiyonu ve iyilik hali hayatta kalma ve homeostazis için oldukça önemlidir. Her ne kadar fiziksel aktivitede farklı organlar yer alsada, kaslar motor performansta ve ilgili adaptif tepkilerde esas unsurlardır; çünkü kas, egzersize bağlı mekanik, oksidatif ve metabolik stresin hedefidir (Egan ve Zierath, 2013). Ayrıca fiziksel egzersiz, kas enerji depolama tüketimini artırarak ve hücre enerji dönüşümünü artırarak homeostaziste değişime neden olmaktadır.

İskelet kasının onarımı; yeniden şekillenme, doku bütünlüğünün devamı ve egzersizle birlikte gelişen adaptasyon süreci için oldukça kritiktir (Boppart ve ark., 2013;2015). Egzersizden kaynaklanan kas hasarı sarkomerde titin, α -aktinin ve nebulin gibi bazı proteinlerin kaybına sebep olmaktadır. Kas hasarı aktin filamentlerinin uzamasıyla sarkomer oluşumunda bozulmaya ve sarkomer proteinlerinin reintegrasyonuna yol açar (Gholamnezhad ve ark., 2020).

Hücre içi ve hücre dışı moleküler yolların modifikasyonu, hücre ya da dokuda fenotipik değişikliklere yol açan gen/protein ekspresyonlarının değişmesiyle ortaya çıkabilir. Ayrıca bağışıklık ve satellit hücrelerinin kas yenilenmesi ve restorasyonundaki rolü ve kalıtsal genetik farklılıklar egzersize bağlı fizyolojik adaptif süreçleri etkileyen en önemli faktörlerdir (Egan ve Zierath, 2013). 1962 yılından itibaren başlatılan çalışmalarla egzersizin yaklaşık 800 tane kas geninin ekspresyonunu etkilediği ve bunların en az 100 tanesinin aerobik egzersizin sebep olduğu moleküler adaptasyonla ilişkili olduğu ortaya

çıkarılmıştır (Keller ve ark., 2011). Aynı çalışmada 6 haftalık treadmill egzersizi ardından Pax3, Runx1, Sox9 transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu gösterilmiştir.

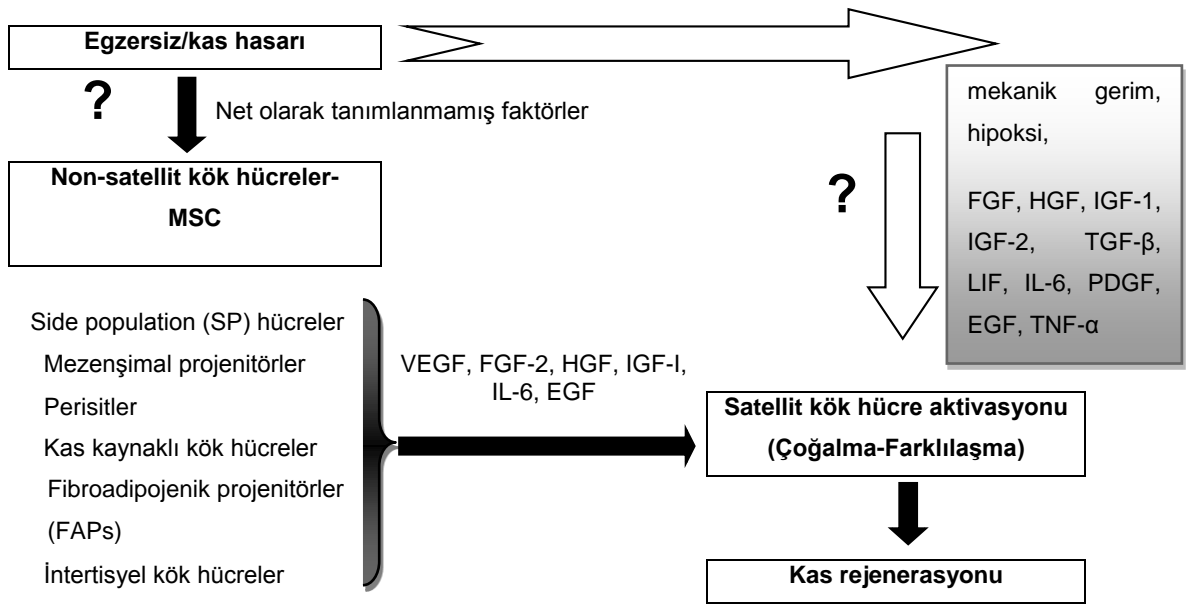
Kaslarda intrasellüler haberciler olarak mitokondriyal nitrojen ve oksijen türevlerinin üretimi ve ekstrasellüler haberciler olan norepinefrin, epinefrin, büyüme hormonu, sitokinler, kortizol ve Ca^{+2} 'nin, hücrel adaptasyona aracılık eden sinyal yollarını aktive ettiği gösterilmiştir (Sharples ve ark., 2016). Bu haberciler, sitoplazmik proteinlerin, enzimlerin, membran kanallarının ve reseptörlerinin etkisini değiştirerek sinyal iletim yollarının aktivasyon-inaktivasyonunu sağlamaktadır. Bu sayede tekrarlayan egzersizler ile birlikte hipertrofik cevap artar ve adaptif kas yeniden şekillenmesi sağlanmış olur (Camera ve ark., 2016).

Egzersizle birlikte kaslarda oluşan mikro hasarlara cevaben, sessiz halde duran satellit hücreler aktive olur ve kas kaybını önlemek için (Shi ve Garry, 2006), rejenerasyon kapasitesi yüksek olan satellit hücre havuzunda sürekli bir aktivasyon devam eder. Kas aktivitesi satellit hücrelerin proliferasyonunu artırırken, inaktif olması ise satellit hücrelerin proliferasyonunu azaltır (Bazgir ve Asgari 2015). Egzersizin yoğunluğu, tipi, şiddeti, süresi, yaş, antreman seviyesi ve cinsiyet gibi faktörler satellit hücre aktivasyonunu etkiler (Bazgir ve ark., 2017). 40 ila 155 dakikalık orta ve yüksek yoğunluklu dayanıklılık egzersizlerinden sonra satellit hücre içeriğinde bir artış bildirilirken (Parise ve ark., 2008; Mangan ve ark., 2014) 30 dakikalık düşük yoğunluklu egzersizden sonra benzer bir artış gözlenmeyen çalışma da mevcuttur (Smith ve ark., 2001).

Egzersiz tipine göre satellit hücrelerin görev ve aktivasyon zamanları değişmektedir (Abreu ve ark., 2017). Direnç egzersizi sırasında satellit hücreler aktive edilip miyonükleer genişleme ve hipertrofi sağlanmaktadır. Endurans egzersizleri ile birlikte satellit hücre ve miyofibril miktarı önemli ölçüde artmaktadır Endurans egzersizi ile birlikte indüklenen aerobik adaptasyon kas hipertrofisini değiştirmeden miyogenezi uyarır. Bu aerobik adaptasyon kas lif tipinde ve satellit hücre artışıdaki değişiklik ile kendini gösterir. Yapılan çalışmalarda egzersizle birlikte artan satellit hücre sayısının yanında miyonükleus sayısında herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Farklı iskelet kaslarındaki satellit hücre sayısındaki artışın kas yükünü artırdığı ve bu sebepten miyonükleus sayısında bir değişikliğin olmadığı tespit edilmiştir (Smith ve Merry, 2012).

Pax7 ablasyonlu farelerde kas iğcikleri ve intrafüzal lif boyutunun 4 hafta boyunca 45dk/gün, 5gün/hafta yapılan treadmill egzersizi ile birlikte değişikliğe uğramadığı gösterilmiş; Pax7'nin kas rejenerasyonlarında önemli olduğu ileri sürülmüştür (Jackson ve ark., 2012). Aerobik egzersiz, yaşlanmayla birlikte azalan kas kütlesi ve gücündeki kaybı en aza indirmektedir. Bu da satellit hücrelerin sayısının artması ve miyotübüllerdeki farklılaşmayı artırması gibi etkenlerle sağlanmaktadır (Cisterna ve ark., 2016).

Egzersiz ve kas rejenerasyonu ilişkisinde non-satellit hücrelerin doğrudan etkin olmadığını ileri süren yayınlar mevcuttur. Bu indirekt etkinin; non-satellit hücrelerin yeni lif sayısını artırmaktan ziyade kas onarımı için lokal faktörler salgılayıp, satellit hücreleri uarmaları yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir (Valero ve ark., 2012; Huntsman ve ark., 2013; De Lisio ve ark., 2014). Yapılan bir çalışmada akut eksantrik egzersizden 3 saat sonra non-satellit hücrelerin egzersizi takiben en çok etkilenen faktör olan NF-κB aracılığı ile DNA bağlanma aktivitesinde 1.6 katlık artışı gösterilmiş ve NF-κB çekirdeklerinin büyük çoğunluğunun perisitlerde lokalize olduğu tespit edilmiştir. Buna rağmen akut egzersizden 3 saat sonra satellit hücre aktivasyonunun yeterli olmadığı (Hyldahl ve ark., 2011), Pax7⁺ satellit hücrelerinde 24-120 saat aralığında artış olduğunu gösterilmiştir (McKay ve ark., 2009). Bu verilerden yola çıkılarak, çalışmamızda kısa ve uzun süreli egzersize akut ve kronik cevaplar incelenirken, post egzersiz 3 saat (akut) ve 48 saat (kronik) zaman dilimleri seçilmiştir. Özetlenen verilere dayanılarak; egzersize erken yanıt olarak perisit aktivasyonu ve perisit NF-κB aktivitesi artışı meydana gelirken, sonraki dönemde satellit hücrelerin uyarılması ve ardından kas rejenerasyonunun gerçekleşiyor olabileceği ileri sürülmüştür. Egzersize yanıt olarak meydana gelen iskelet kası rejenerasyonunda rol oynadığı ileri sürülen kök hücre grupları ve hücre salgıları aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Egzersize yanıt olarak meydana gelen iskelet kası rejenerasyonunda rol oynadığı ileri sürülen kök hücre grupları ve hücre salgıları.

Etkin kas hasar ve rejenerasyonuna yol açan egzersiz tip ve sürelerinin belirlenebilmesi amacıyla konu ile ilgili güncel problemler özetlenecek olursa;

Farklı egzersiz tür ve sürelerine (akut, kronik) yanıt olarak;

- Non-satellit hücre aktivasyonu süreci henüz net olarak ortaya konmamıştır.
- Aktive olan non-satellit kök hücrelerin, satellit hücreler ve dolayısıyla kas hasar ve rejenerasyonu üzerindeki olası etkilerinin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.
- Non-satellit ve satellit kök hücre cevaplarının alınabilmesi için gerekli süreler henüz açığa kavuşturulmamıştır.

Ayrıca akut ve kronik egzersizi takiben kas hasar ve rejenerasyonuna aracılık eden yanıtlar henüz net olarak ortaya çıkarılamamıştır. Yüzme egzersizi hayvanlar için doğal bir davranış modeli olduğundan (Arshadi ve ark., 2015) ve geniş kitlelere rahatlıkla önerilebilecek, hastalar ve ileri yaş bireyler tarafından da eksantrik tipteki egzersizlere göre rahat tolere edilebilen bir egzersiz türü olması nedeniyle tercih edilmiştir. Farklı sürelerde (akut-kronik) uygulanan yüzme egzersizini takiben zamana bağlı kas hasar ve rejenerasyonu ile bu süreçlerde rol oynayan satellit hücre ve non-satellit kök hücre cevaplarını inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yukarıda tanımlanan bilgi eksikliklerinin bir kısmını giderebilmek amacıyla mevcut doktora tezi kapsamında; akut ve kronik yüzme egzersizlerini takiben kas hasarı ve kas rejenerasyonunun iki farklı zaman diliminde (3 ve 48 saat) belirlenmesi amaçlanmıştır. Mevcut çalışma, bahsedilen

olası yanıtlar ortaya çıkarılmasının, iskelet kası iyileşmesinin hız ve etkinliğini arttırmaya yönelik farmakolojik olmayan, minimal düzeyde yan etkiye sahip yeni tedavi stratejileri geliştirilmesine yol açabileceği ön görülerek planlanmıştır.

2.4. Hipotez

Yukarıdaki bilgiler ışığında söz konusu doktora tezinin hipotezleri şu şekilde sıralanabilir;

1. Yüzme egzersizi kas hasar ve rejenerasyonuna sebep olur.
2. Yüzme egzersizini takiben ortaya çıkan kas hasarı ve miyogenezde satellit ve non-satellit kök hücreler görev alır.

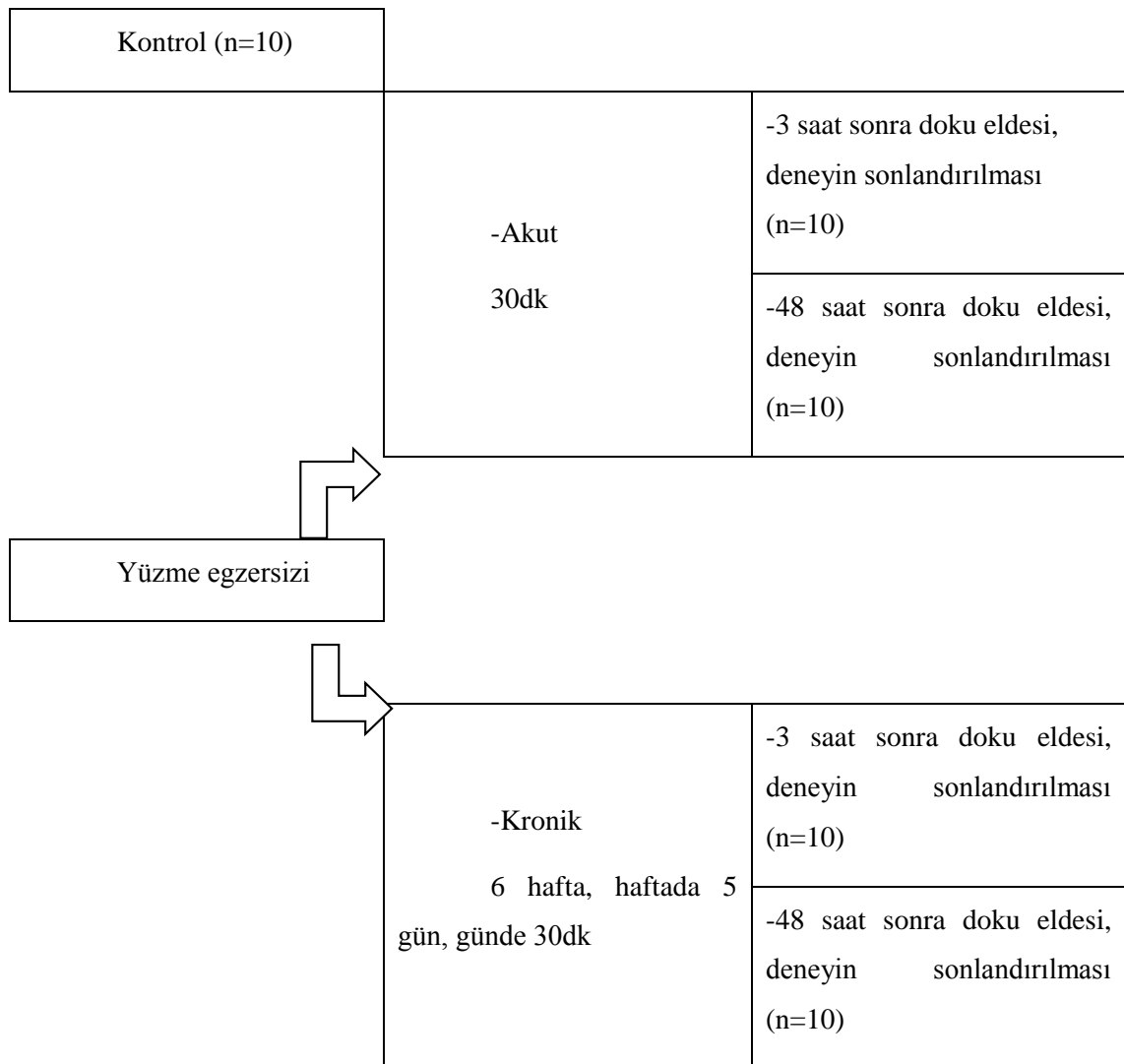
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma kapsamında hayvanların temini, bakımı, egzersiz programlarının uygulanması ve örnek alma aşamaları için Pamukkale Üniversitesi (PAÜ) Deney Hayvanları Araştırma birimi (DEHAB) kullanılmıştır. Alınan kan örneklerinden kreatin kinaz aktivitesi ölçümü, ile gastrocnemius-soleus kas kompleksi diseksiyonu PAÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Histolojik ve immünohistokimyasal analizler için PAÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarları kullanılmıştır. Araştırmanın tüm aşamaları PAÜ Hayvan Deneyleti Etik Kurulu (PAÜHADYEK) yönetmeliğine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için etik kurul onayı 25.12.2018 tarih ve 2018/11 sayılı toplantıda 60758568-020/2419 sayı numarasıyla alınmıştır. CK ölçümü için elde edilmiş olan serum örnekleri -80 °C dolabının bozulmasından dolayı çalışılmamıştır. CK çalışılabilmesi için deneyin akut yüzme grubu tekrar edilmiştir. Bundan dolayı ek etik kurul onayı için başvuru yapılmıştır. Ek etik kurul onayı 04.01.2024 tarih ve E-60758568-020-471175 sayısıyla alınmıştır.

3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi ve Gruplandırılması

Denek olarak 8-12 haftalık erişkin Balb/C erkek fareler kullanılmıştır. Hayvanlar çalışma süresince standart şartlar altında havalandırılmalı, sabit ısılı odalarda, % 50 ± 5 nem ortamında, 12 saatlik aydınlık-karanlık siklusu bulunan laboratuvar koşullarında barındırılarak, özel hazırlanmış kafeslerde tutulmuş; veteriner hekim kontrolü altında bakılmıştır. Farelerin beslenmesinde 8 mm'lik standart fare pellet yemi kullanılmıştır. İçme suyu olarak musluk suyu verilmiştir. Hayvanların istedikleri kadar yem ve su tüketmelerine izin verilmiştir. Deney grupları aşağıdaki şekilde planlanmıştır (Şekil 3.1.):

Fareler öncelikle kontrol grubu ve yüzme egzersizi grubu olarak 2'ye ayrılmıştır. Sedanter gruptakiler kafeslerinde serbestçe dolaşmışlar, ancak her gün handling uygulanmıştır. Egzersiz grupları kendi içlerinde akut ve kronik egzersiz olarak 2'ye bölündükten sonra her biri egzersizi takiben deneyin sonlandırılmasına kadar geçecek zaman açısından (3 saat, 48 saat) tekrar 2'ye ayrılmıştır. Böylece toplam 5 deney grubu oluşturulmuştur. Akut yüzme egzersizi 30 dk ve tek seans olarak; uzun süreli egzersizler ise 6 hafta/haftada 5 gün 30 dk; olacak şekilde uygulanmıştır. Fareler DEHAB'dan aralıklı olarak elde edilerek egzersiz programına alınmıştır. Böylece egzersiz uygulama yaşının tüm hayvanlar için aynı olması sağlanmıştır.



Şekil 3.1. Deney gruplarının şematik gösterimi.

3.2. Yüzme Egzersizi

Yüzme egzersizleri DEHAB'da bulunan su tankında su ısısı $32 \pm 3^\circ\text{C}$ 'da sabit tutularak uygulanmıştır. Akut yüzme egzersizi 30 dk ve tek seans olarak; uzun süreli yüzme egzersizi 6 hafta/haftada 5 gün 30 dk uygulanmıştır. Farelerin yüzmeye alıştırılması amacıyla, 1. gün 10 dakika ile başlanmış, her gün süresi orantılı olarak arttırılarak 3. gün 30 dk'ya çıkılmıştır. Aynı zamanda sedanter grup da aynı stresi yaşamaları için 6 hafta/haftada 1 gün 10 dk yüzdürülmüştür. Her yüzme egzersizi uygulamasından sonra fareler su tankından çıkarıldıktan sonra havlu ile kurulanmış, sonra kafeslerine alınmıştır (Scomparin ve ark., 2011).



Şekil 3.2. Farelere yaptırılan yüzme egzersizi.

3.3. Deneyin Sonlandırılması, Doku ve Kan Örneklerinin Alınması

Fareler Ketamin-HCl/Xylazine-HCl (75mg/kg-10 mg/kg) anestezisi altında aortalarından steril enjektörle kan almak suretiyle kansızlaştırılarak öldürülmüştür. Deney böylece sonlandırılmıştır. Bir bacadan diseke edilen gastrocnemius-soleus kas kompleksi immünohistokimyasal analizler için Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı'na verilmiştir. Kan örnekleri aynı gün santrifüj (Hettich UNIVERSAL 320 R) edilerek (3620 rpm, 15 dk), serum CK aktivitesi ölçümü için -80 °C'de saklanmıştır

3.4. Histolojik İncelemeler İçin Doku Örneklerinin Hazırlanması

Doku takibi, bloklama ve boyama işlemleri uygulanmıştır. Tüm çalışma gruplarından alınan doku örneklerinin bir bölümü %10'luk tamponlu formaldehit çözeltisi içine konularak saklanmıştır.

3.4.1. Hematoksilen eozin boyaması

Tüm çalışma gruplarından alınan doku örneklerinin bir bölümü %10'luk tamponlu formaldehit çözeltisi içine konularak saklanmıştır. Bu dokulara ışık mikroskopik takip yöntemi uygulanmış ve parafin bloklama işleminden sonra, kas dokusu histolojik değerlendirilmesi için 5 µm seri kesitler halinde hazırlanmıştır. Kesitler hematoksilen eozin ile boyanmış, Olympus BX-51 ışık mikroskobu ve Olympus PP72 Digital Kamera ile incelenerek alınan görüntüler kaydedilmiştir.

3.4.1.1. Doku takip yöntemi

Aşağıdaki işlemler gerçekleştirilmiştir:

1. Alınan dokuların 72 saat formaldehitte bekletme
2. Akarsuda 1 saat yıkama
3. %50 etil alkolde 1 saat bekletme
4. %70 etil alkolde 1 saat bekletilme
5. %80 etil alkolde 1 saat bekletme
6. %90 etil alkolde 1 saat bekletme
7. %100 etil alkolde 2 saat bekletme
8. Ksilen I'de 1 saat bekletme
9. Ksilen II'de 1 saat bekletme
10. Parafin I'de 1 saat bekletme
11. Parafin II'de 1 saat bekletme
12. Dokulara parafine gömme ve etiketleme işlemi yapılmıştır.

3.4.1.2. Hematoksilen-eozin boyama protokolü

Dokular etüvde 180 dakika boyunca deparafinizasyona uğratılmış, etüvden alınan dokular sırasıyla şu aşamalardan geçirilmiştir:

1. Xylen (şeffaflaştırma amacı ile) 30 dakika
2. Xylen (şeffaflaştırma amacı ile) 30 dakika
3. %100 etil alkol 10 dakika
4. %96 etil alkol 10 dakika
5. %80 etil alkol 10 dakika
6. %70 etil alkol 10 dakika

7. Distile suya batırıp çıkarma
8. Hematoksilen 3 dakika
9. Akarsuda yıkanma
10. Asit -alkol batırıp çıkarma
11. Amonyak 1-2 saniye
12. Akarsuda yıkanma
13. Eozin 10 saniye
14. %70 etil alkol 10 dakika
15. %80 etil alkol 10 dakika
- 16.%96 etil alkol 10 dakika
17. %100 etil alkol 10 dakika
18. Xylen 10 dakika
19. Kapatma; Xylen'den alınan lamalar üzerine entellan damlatılmıştır. Hava kabarcığı bırakılmayacak şekilde lamellerle kapatılarak ışık mikroskopunda incelenmeye hazır hale getirilmiştir.

3.5. Kas Hasarının Histolojik Olarak Belirlenmesi

Kas hasarı; histolojik hasar skorlaması ve lökosit infiltrasyonu tespit edilerek incelenmiştir. Bu inceleme sürecinde kas lifleri arası açılmalar, kas liflerin bütünlüğünün bozulması ve Z bantlarındaki dalgalanmalar belirlenmiştir.

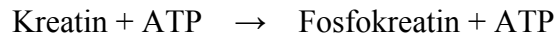
Histolojik hasar skorlaması aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır;

Hasar-skoru (0=normal, 1=hafif, 2=orta, 3= şiddetli) (Erkanli ve ark., 2005).

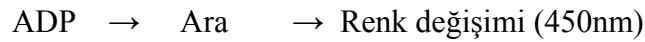
Lökosit infiltrasyonu değerlendirilmesi için her preparatta X400 büyütmede 5 alan sayılarak lökosit sayımı yapıp 0-25 arası lökosit sayısı 0=normal olarak skorlanmıştır. Preparat başına 25-50 arası lökosit sayıları 1=hafif, 50-75 arası 2=orta, 75-100 arası lökosit sayıları 3= şiddetli olarak belirlenmiştir.

3.6. Serum Kreatin Kinaz Aktivitesi Ölçümü

Creatine Kinase Activity Assay Kit (Abcam, Cambridge, UK) kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Sengle ve ark., 2015). Kit aşağıdaki prensibe göre çalışmaktadır;



CK geliştirici CK enzim



Standartlar aşağıdaki şekilde hazırlanmıştır;

Standart numarası	NADH standart hacim (µl)	CK assay buffer (µl)	Kuyucuklarda son konsantrasyon değeri (nmol/kuyucuk)
1	0	150	0
2	6	144	2
3	12	138	4
4	18	132	6
5	24	126	8
6	30	120	10

Okumalar duplike yapılmış, ΔOD_{450} belirlenmiş ve aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır;

Tek bir örnek için hesaplama;

$$(\text{Örnek}_2 - \text{Örnek}_{2\text{BG}}) - (\text{Örnek}_1 - \text{Örnek}_{1\text{BG}}) = \Delta\text{OD}_{450}$$

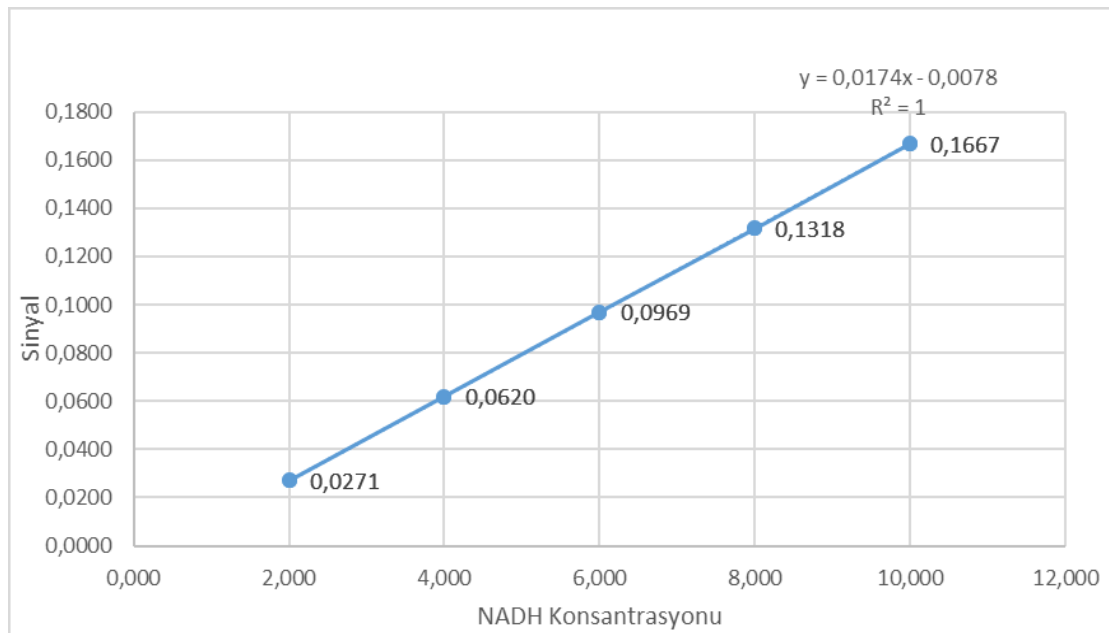
Örnek₁ = T1 süresinde okunan örnek

Örnek_{1 BG} = T1 süresinde okunan arka plan kontrol örnek

Örnek₂ = T2 süresinde okunan örnek

Örnek_{2 BG} = T2 süresinde okunan arka plan kontrol örnek

Elde edilen standart grafiği aşağıdaki şekildedir;



y (absorbans) = NADH konsantrasyonu = $0,0174x$ (konsantrasyon değeri) – $0,0078$

$(\text{NADH konsantrasyonu}/\Delta T \times V) \times \text{dilüsyon faktörü} = \text{CK aktivitesi}$
(nmol/min/mL veya mU/mL)

ΔT = ölçümler arası süre

V = kuyucuklara eklenen örneklerin miktarı (μl)

3.7. Kas Rejenerasyonunun Değerlendirilmesi

Yeni oluşan kas lifleri boyut olarak küçük ve çekirdekleri merkezi yerleşimlidir (Mccarthy ve ark., 2011). Bu sebeple, kas rejenerasyonunun incelenmesi için; Hematoksilen eozin ile boyanma sonrası kas lifi boyutları ve çekirdek yerleşimi histolojik olarak değerlendirilmiştir.

3.8. İmmünohistokimyasal Boyama

Doku örneklerinin diğer bölümü ise ayrılarak immün boyama yapılmak üzere hazırlanmıştır. Daha önceden tarif edildiği gibi %10'luk tamponlu formaldehit çözeltisi içinde saklanan dokulardan elde edilen 5 µm seri kesitlerin immunohistokimyasal boyamasında ise CD45 (DF6839, Affinity, China), Pax7 (AF7084, Affinity, China) ve Sca1 (AF6311, Affinity, China) antikor kitleri için önerilen protokol uygulanmıştır. Sekonder antikor olarak ise Large Volume Anti-Polyvalent, HRP Lot:PHL170627 (Thermo Scientific, USA) kullanılmıştır. DAB (Mouse kit with DAB Brown BIOTnA Biotech Lot:0480HC3081 Kit contents; Hydrogen Peroxide Block, Immunoblock Mouse Labeling Dab Chromogen Dab Buffer). Örnekler, olympus BX-51 ışık mikroskobu ve Olympus PP72 dijital kamera ile incelenmiş ve alınan görüntüler kaydedilmiştir.

Gastrocnemius-soleus kas komplekslerinde nukleus ve sarkoplazmada Pax7, Sca1 ve CD45 antikorlarının boyanmaları için ayrı ayrı H Skoru (histolojik skor) elde edilecektir. $H \text{ Skoru} = \sum P_i(I+1)$. Burada, I boyama yoğunluğunu göstermektedir (0=ekspresyon yok, 1=hafif, 2=orta ve 3=yoğun) ve P_i her yoğunluk için boyanan hücre yüzdesidir (Çil ve ark., 2020).

3.8.1. İmmünohistokimya protokolü

1. Deparafinizasyon (1 gece etüv)
2. 3x10 dakika ksilol
3. Kurutma
4. Rehidrasyon %96, 90, 80 alkol 3'er dakika
5. Distile su ile yıkama
6. Sitrat buffer ile antijen retrieval (mikrodalga içerisinde kaynamaya başladıktan sonra 20dk. bekletilmiştir.)
7. PBS ile yıkama 3x5 dakika
8. H₂O₂ 10 dakika (200cc distile suya 25cc H₂O₂)

9. Pappen ile çizme
10. UV blok damlatılıp 8 dakika bekletilmiştir
11. Primer antikorlarla işlem yapıp 1 gece +4° bekletilmiştir
12. PBS 3x5 dakika
13. Sekonder antikor 10 dakika
14. PBS 3x5 dakika
15. Streptavidinperoksidaz 10 dakika
16. PBS 3x5 dakika
17. DAB damlat (renk alınmaya kadar) (Hazırlanışı: 2 ml distile suya (toplam hacime göre) 3 şişeden (mavi kapaklı hariç) 2 damla olacak şekilde koyulmuş ve vortekslenmiştir)
18. Distile su 3x5 dakika
19. Hematoksilen 10 sn
20. Musluk suyunda yıkama (durulanıncaya kadar)
21. Dehidre et %80, 90, 96 alkol
22. Kurutma
23. Ksilol 3 dakika
24. Kapatma

3.9. İstatistiksel Yöntem

Yapılan güç analizi sonucunda çalışmada 30 fare kullanıldığında (her grup için 6 fare) %95 güvenle %80 güç elde edileceği hesaplanmıştır. Ancak bu “n” sayıları her bir parametre için gerekli olan veri sayısını ifade etmektedir. Farenin çok küçük bir deney hayvanı olması, egzersiz sırasında boğulmalar yaşanabileceği ve çalışılacak parametre sayısı nedeniyle elde edilen dokuların yeterli olmayabileceği göz önüne alınarak her grupta 10; toplam 50 fare ile deneylerin yapılmasına karar verilmiştir. Veriler SPSS paket

programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak verilmiştir. Bağımsız grup incelemelerinde; Parametrik test varsayımları sağlandığından Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA, post hoc: Tukey testi) kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

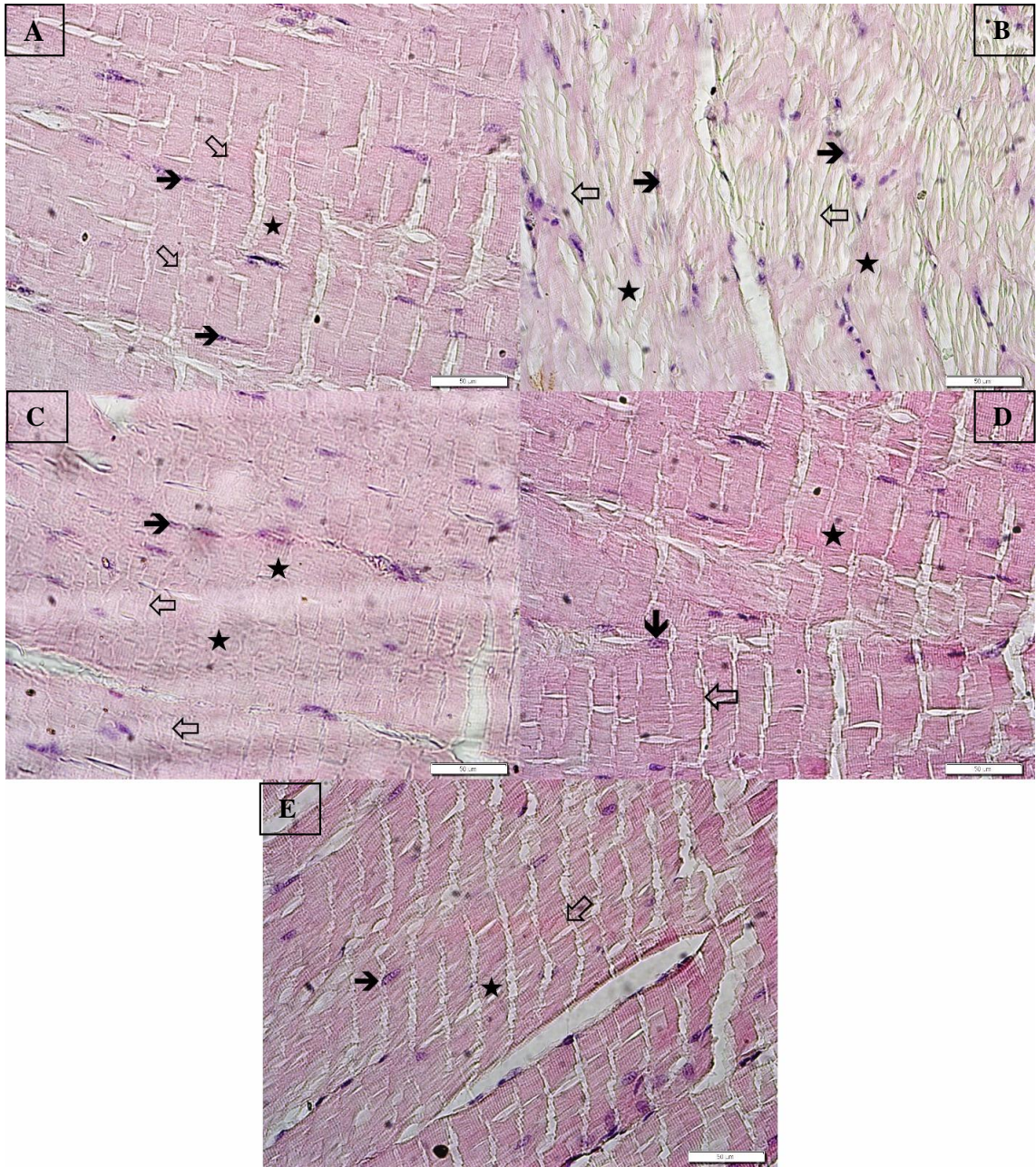
4. BULGULAR

4.1. Histolojik İncelemeler

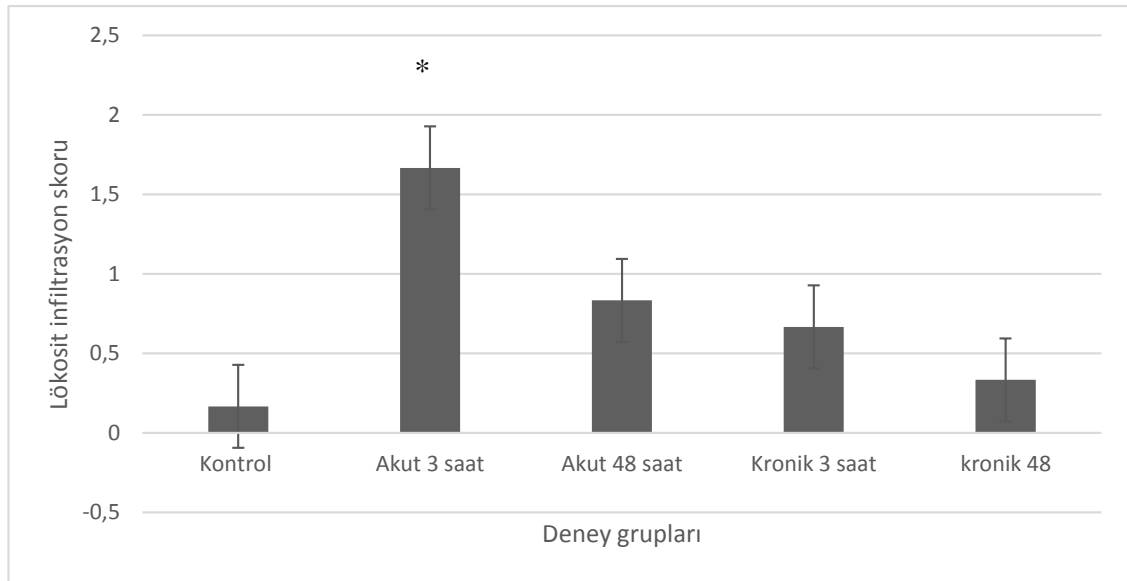
4.1.1. Kas hasarının değerlendirilmesi

Kontrol ve egzersiz gruplarından alınan Gastrocnemius-soleus kas kompleksine ait kesitler Şekil 4.1’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda kas dokusu normal yapıda izlenmiştir. Bu grupta nekrotik görünümlü kas hücrelerine ve polinükleer - mononükleer hücre infiltrasyonlarına rastlanmamış olup nükleuslar oval yapıdadır ve periferde yerleşim göstermişlerdir Sarkoplazma görünümü ve çizgilenme normal yapıdadır (Şekil 4.1. A). Akut 3 saat grubunda kas dokusunda bütünlüğün kaybolduğu, kas liflerinde dikkat çeken yer yer açılma ve ayrılmaların; liflerde dalgalanmaların olduğu izlenmiştir. Enine geçmiş kesitlerde kas lifinin ortasında erimelerin olduğu ve liflerde bütünlüğünün kaybolduğu gözlenmiştir. Ayrıca çekirdek yerleşiminde düzensizlik, soluk sitoplazma ve çizgilenmede bozukluk izlenmiştir (Şekil 4.1. B). Diğer deney gruplarından akut 48 saat, kronik 3 saat ve kronik 48 saat gruplarında belirgin dejenerasyon izlenmemiştir.

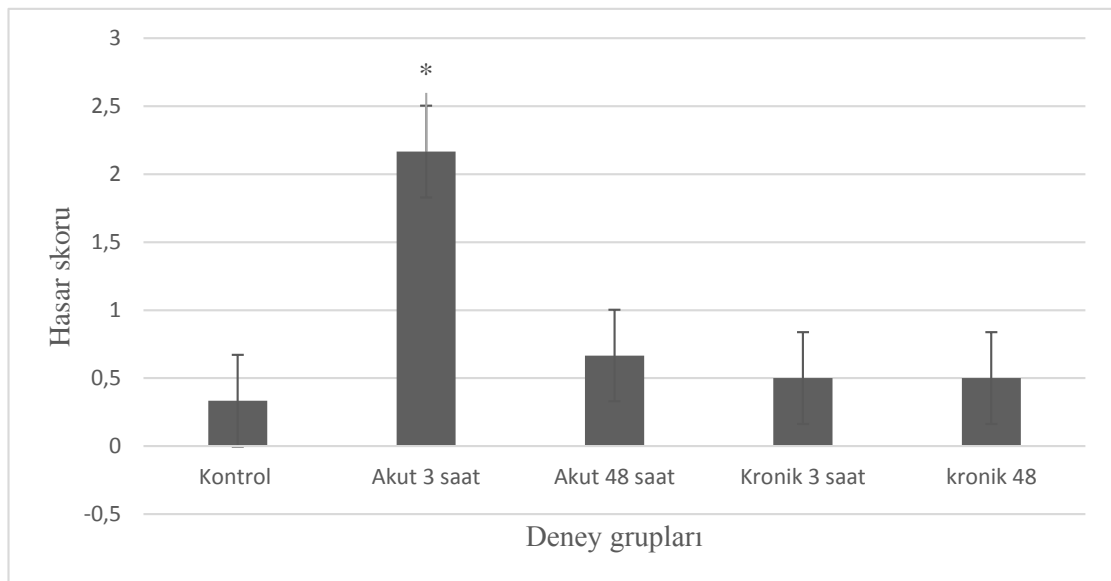
Kontrol ve egzersiz gruplarından alınan gastrocnemius-soleus kas kompleksine ait hasar skoru ve lökosit infiltrasyonu sırasıyla Şekil 4.2 ve Şekil 4.3’te gösterilmiştir. Tüm gruplarda bu iki parametrede kontrole göre artışlar gözlenmiştir. Bununla beraber; akut 3 saat grubundaki lökosit infiltrasyonu ve hasar skorundaki artışlar istatistiksel olarak önemli düzeydeyken ($p<0,05$) akut 48, kronik 3 ve kronik 48 saat gruplarındaki bu değerler istatistiksel olarak önemli düzeye ulaşmamışlardır ($p>0,05$). Akut 3 saat grubunda hem lökosit infiltrasyonu hem de hasar skoru kontrol ve diğer egzersiz gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).



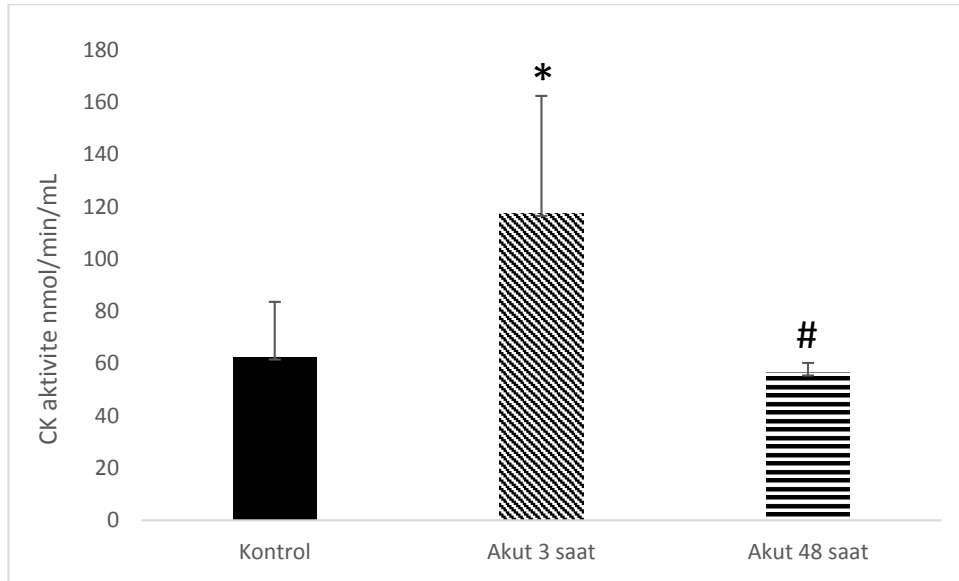
Şekil 4.1. Kontrol ve egzersiz gruplarından alınan Gastrocnemius-soleus kas kompleksine ait kesitler. İçi dolu ok, nukleusları; asteriks, kas liflerini; boş ok, doku kayıpları olan alanları ve ayrılmaları göstermektedir. A; kontrol grubu, B; Akut 3 saat, C; Akut 48 saat, D; Kronik 3 saat, E; Kronik 48 saat grubu. Hematoksilen&Eozin, Bar: 20 μ m, X1000.



Şekil 4.2. Deney gruplarında görülen lökosit infiltrasyonu skorlaması (Ortalama±SS,*: $p<0,05$ tüm gruplardan fark).



Şekil 4.3. Deney gruplarında görülen hasar skorlaması (Ortalama±SS,*: $p<0,05$ tüm gruplardan fark).

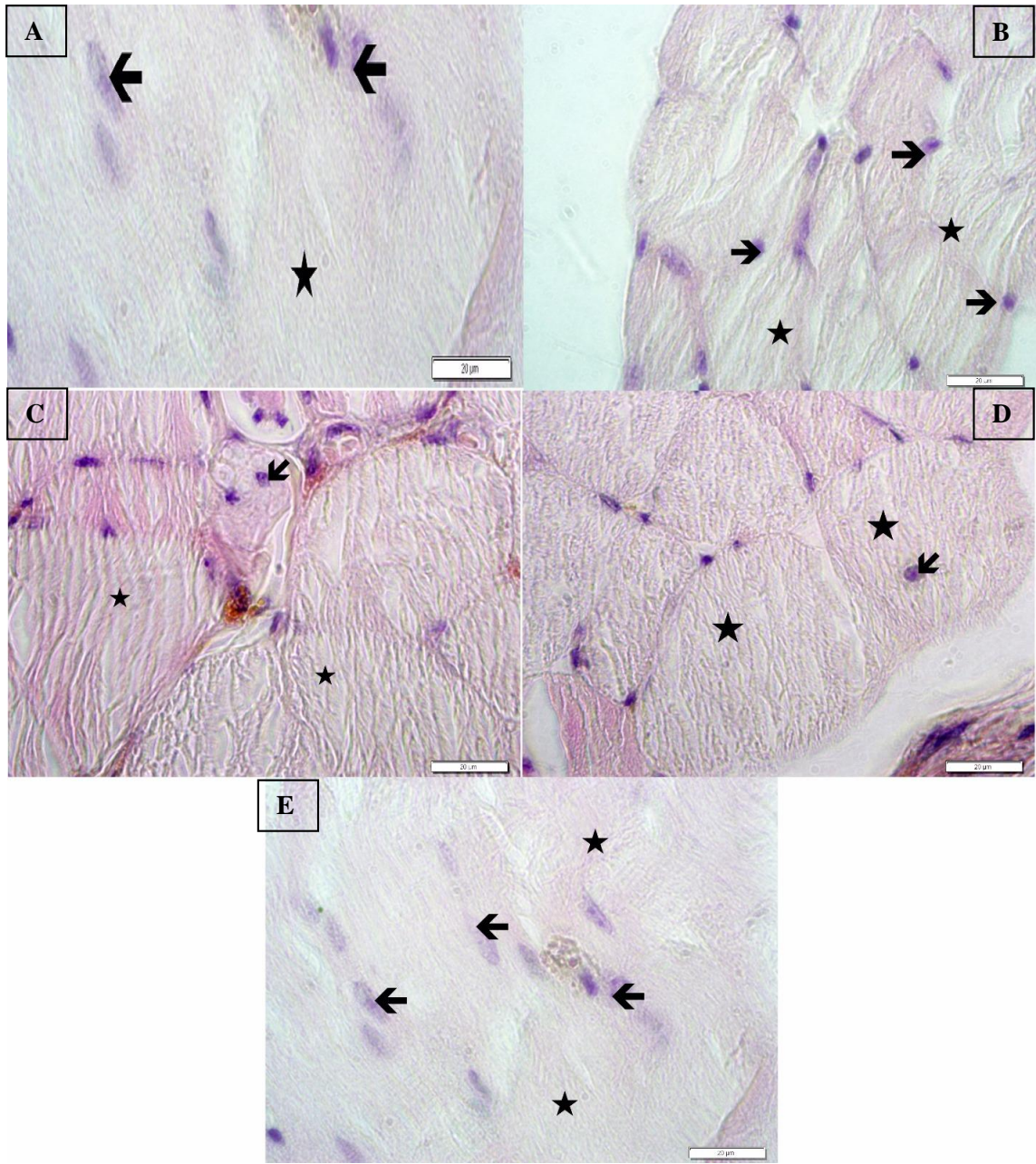


Şekil 4.4. Grupların plazma CK aktivite düzeyleri. (Ortalama±SS,*: $p<0,05$ Kontrolden fark, #: $p<0,05$ Akut 3 saat grubundan fark).

Şekil 4.4. akut yüzme egzersizi gruplarının serum CK aktivitesi değerlerini göstermektedir. Kronik yüzme gruplarının da serum CK aktivitesi değerlerinin incelenmesi planlanmış ve bu amaçla kanları alınarak santrifüj edilmiş ve serumları saklanmıştır. Ancak -80°C dolabının bozulmasıyla örnekler kullanılamaz hale gelmiştir. Ek etik onay alınarak yeni deney hayvanlarıyla akut gruplar tekrarlanmış, ancak kronik yüzme egzersizi grupları için aynı işlemler gerçekleştirilememiştir. Akut 3 saat grubunun serum CK seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. ($p=0,047$). Akut 48 saat grubunun CK seviyesi akut 3 saat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür ($p=0,045$).

4.1.2. Kas rejenerasyonunun değerlendirilmesi

Kontrol grubunda nukleuslar periferde yerleşim göstermişlerdir. Kas rejenerasyonunu gösteren merkezi yerleşimli nukleuslar akut 48 ve kronik 3 saat gruplarında görülmüştür (Şekil 4.5.). Akut 3 saat (şekil 4.5. B) ve kronik 48 saat (şekil 4.5. E) gruplarında belirgin rejenerasyonu gösteren merkezi yerleşimli nukleus görülmemiştir.



Şekil 4.5. Akut 48 saat ve kronik 3 saat gruplarında görülen merkezi yerleşimli nukleuslar. Gastrocnemius-soleus kas kompleksine ait kesitler. A; kontrol grubu, B; Akut 3 saat, C; Akut 48 saat, D; Kronik 3 saat, E; Kronik 48 saat grubu. Hematoksilen&Eozin, Bar: 20µm, X200 Ok; nukleus, yıldız; sarkoplazma'yı göstermektedir.

4.1.3. İmmünohistokimyasal sonuçlar

Grupların gastrocnemius-soleus kas komplekslerinin sarkoplazma ve nukleuslarındaki Pax7, Sca1 ve CD45 ekspresyon düzeyleri Tablo 4.1’de, histolojik olarak boyanma özellikleri Şekil 4.6-8’de gösterilmektedir. Kontrol grubunun sarkoplazma ve nukleusunda Pax7’nin sırasıyla düşük ve orta düzeyde ifade edildiği gözlenmiştir. Pax7 akut 3 saat grubunda negatif ekspresyon gösterirken; akut 48 saat grubunun sarkoplazmasında orta, çekirdeğinde yoğun olarak ifade edilmektedir. Kronik 3 saat grubunda ise sarkoplazmada ekspresyon daha düşükken, nukleusta yüksek seviyededir. Kronik 48 saat grubunun sarkoplazmasında negatif, çekirdeğinde zayıf pozitif Pax7 boyanma özelliği tespit edilmiştir.

Sca1’in sadece kronik 48 saat grubunun çekirdeğinde orta derecede ifade edildiği, diğer gruplarda ne sarkoplazma ne de çekirdekte ifade edilmediği tespit edilmiştir.

CD45 kontrol grubunda sarkoplazmada eksprese edilmezken, nukleusta yoğun olarak eksprese edilmektedir. Akut 3 ve 48 saat gruplarında hala sarkoplazmada CD45 boyaması gözlenmezken, çekirdekte orta düzeyde ifade edildiği gözlenmiştir. CD45 deney grupları arasında sadece kronik 3 saat grubunun sarkoplazmasında zayıf olarak ifade edilmiştir. Bu grubun çekirdeğinde yoğun CD45 ekspresyonu gözlenirken, kronik 48 saat grubunun çekirdeğinde boyanma özelliğinin düşük seviyeye indiği tespit edilmiştir.

Tablo 4.1. Kontrol ve egzersiz gruplarında Pax7, Sca1 ve CD45 dağılımları +: az ekspresyon, ++: orta ekspresyon, +++: yoğun ekspresyon, S; sarkoplazma, N; nukleus.

	Kontrol		Akut 3 saat		Akut 48 saat		Kronik3 saat		Kronik 48 saat	
	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N
Pax7	+	++	-	-	++	+++	+	+++	-	+
Sca1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++
CD45	-	+++	-	++	-	++	+	+++	-	+

Grupların gastrocnemius-soleus kas komplekslerinin sarkoplazma ve nukleuslarındaki semikantitatif H skoru analizi sonuçları sırasıyla Tablo 4.2 ve 4.3’de verilmiştir. Sarkoplazma Pax7 ekspresyonunun akut 3 saat ve kronik 48 saat gruplarında kontrole göre istatistiksel olarak önemli oranda düşük ($p<0,05$), akut 48 saat grubunda ise yüksek ($p>0,05$) olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, akut 48 ve kronik 3 saat gruplarının sarkoplazmalarında Pax7 ifadesi akut 3 ve kronik 48 saat gruplarından yüksek ($p<0,05$) bulunmuştur. Sca1 ve CD45 ekspresyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çekirdekteki Pax7 proteini ifade değişimleri incelendiğinde; sarkoplazmaya benzer şekilde akut 3 saat grubundaki ekspresyonun kontrole göre istatistiksel olarak önemli oranda düşük ($p=0,04$) ve Akut 48 saat grubunda ise yüksek ($p<0,05$) olduğu gözlenmiştir. Akut 48 ve kronik 3 saat gruplarının çekirdeklerindeki Pax7 ifadesi akut 3 ve kronik 48 saat gruplarından yüksek ($p<0,05$) bulunmuştur. Sarkoplazmadan farklı şekilde, kronik 3 saat grubunda çekirdekteki Pax7 ifadesi de kontrole göre yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Kronik 48 saat grubunun gastrocnemius-soleus kas komplekslerinin çekirdeklerinde Sca1 kontrol, akut 48 ve kronik 3 saat gruplarına göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek ifade edilmiştir ($p<0,05$). Tüm grupların çekirdeklerinde CD45 ekspresyonu kontrolden düşük olarak izlenmiştir ($p<0,05$).

Tablo 4.2. Grupların gastrocnemius-soleus kas kompleksi sarkoplazmalarında Pax7, Sca1 ve CD45 ekspresyonlarının H skoru analizi.

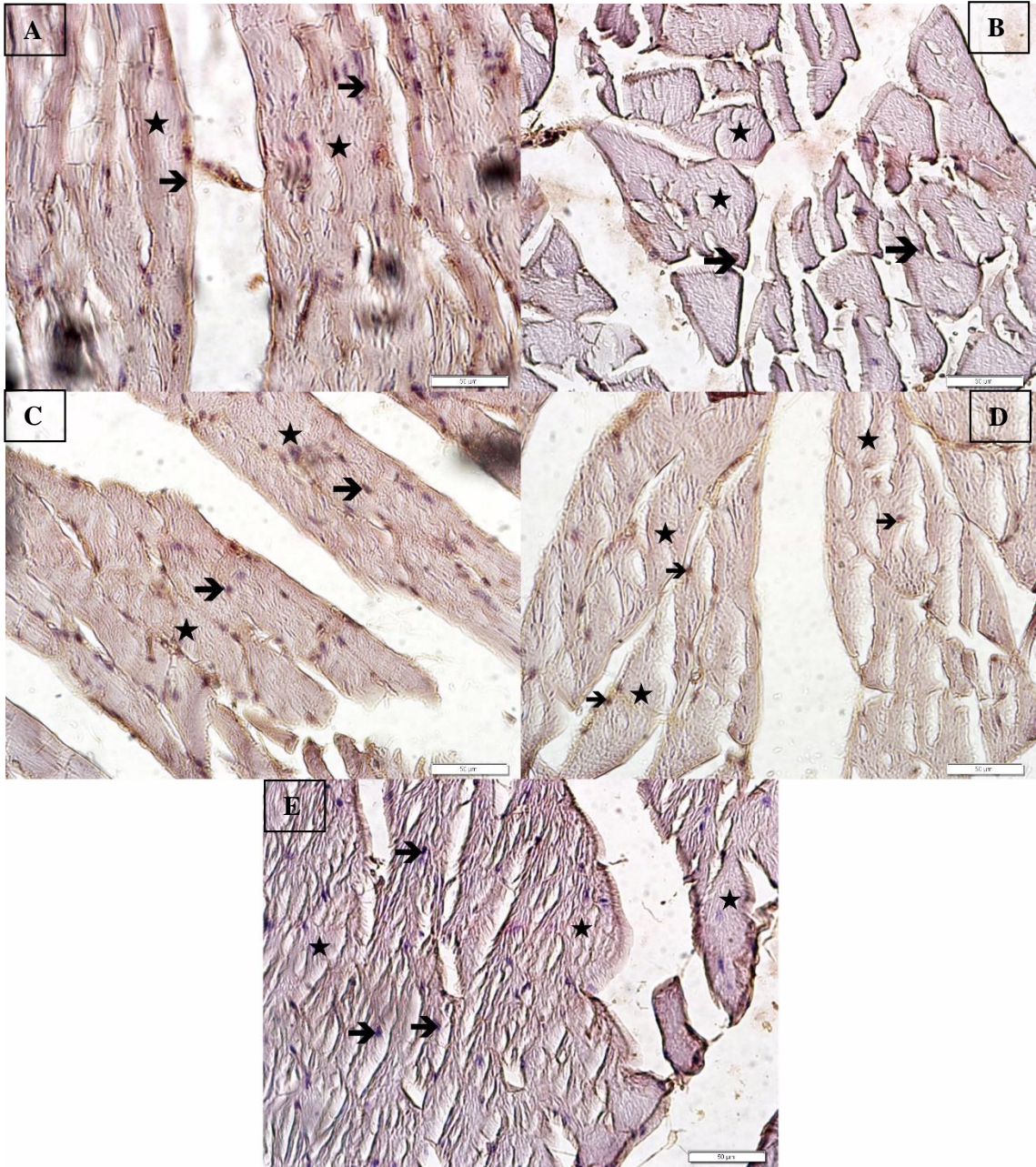
	Pax7	Sca1	CD45
Kontrol - Akut 3 saat	*↓	#	#
Kontrol - Akut 48 saat	*↑	#	#
Kontrol - Kronik 3saat	#	#	#
Kontrol - Kronik 48 saat	*↓	#	#
Akut 3 saat - Akut 48 saat	*↑	#	#
Akut 3 saat - Kronik 3 saat	*↑	#	#
Akut 48 saat - Kronik 48 saat	*↓	#	#
Kronik 3 saat - Kronik 48 saat	*↓	#	#

*: $p<0,05$, #: $p>0,05$ düzeyinde anlamlılığı ifade etmektedir.

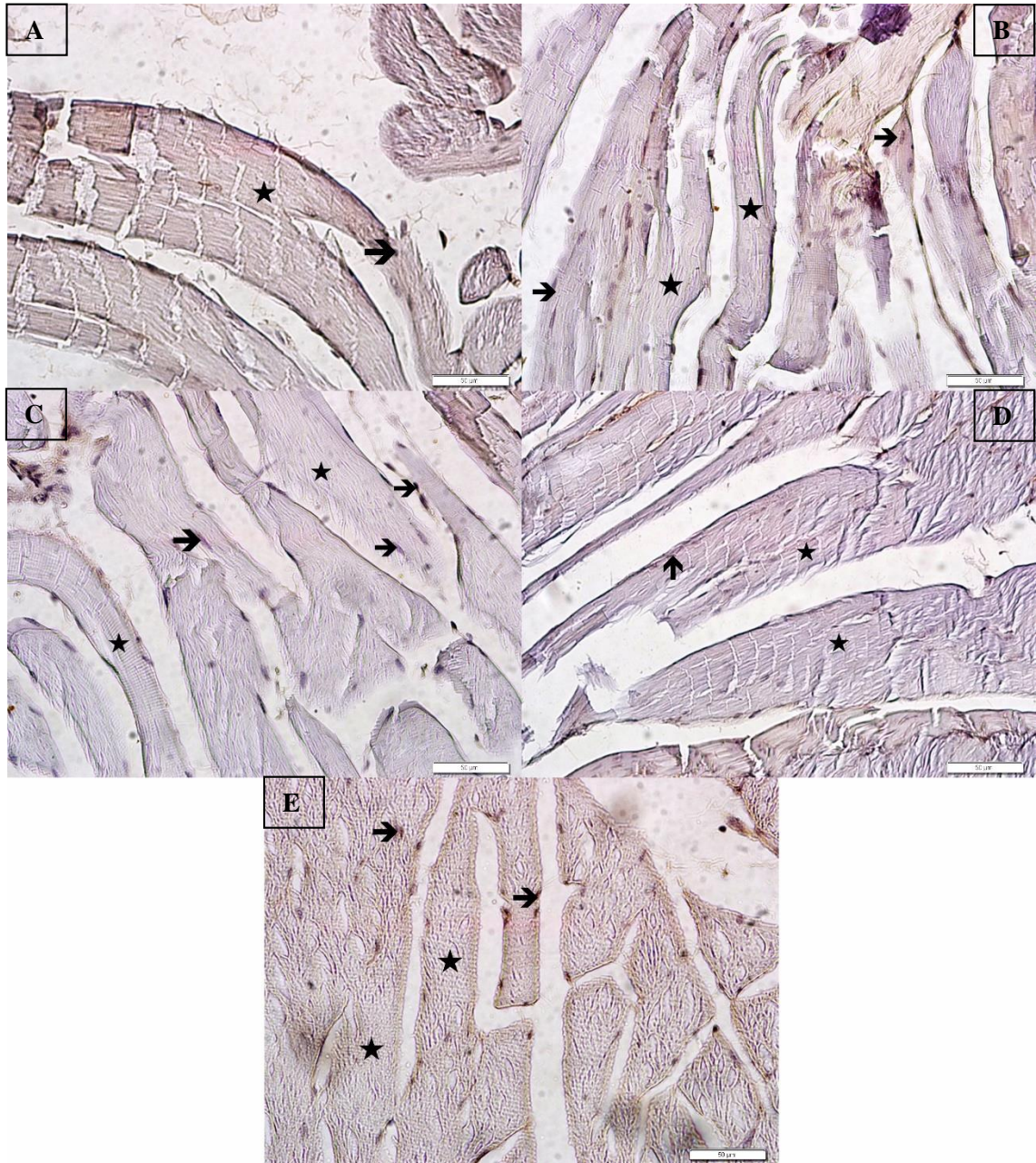
Tablo 4.3. Grupların gastrocnemius-soleus kas kompleksi çekirdeklerinde Pax7, Sca1 ve CD45 ekspresyonlarının H skoru analizi.

	Pax7	Sca1	CD45
Kontrol - Akut 3 saat	*↓	#	*↓
Kontrol - Akut 48 saat	*↑	#	*↓
Kontrol - Kronik 3saat	*↑	#	*↓
Kontrol - Kronik 48 saat	#	*↑	*↓
Akut 3 saat - Akut 48 saat	*↑	#	#
Akut 3 saat - Kronik 3 saat	*↑	#	*↑
Akut 48 saat - Kronik 48 saat	*↓	*↑	*↓
Kronik 3 saat - Kronik 48 saat	*↓	*↑	*↓

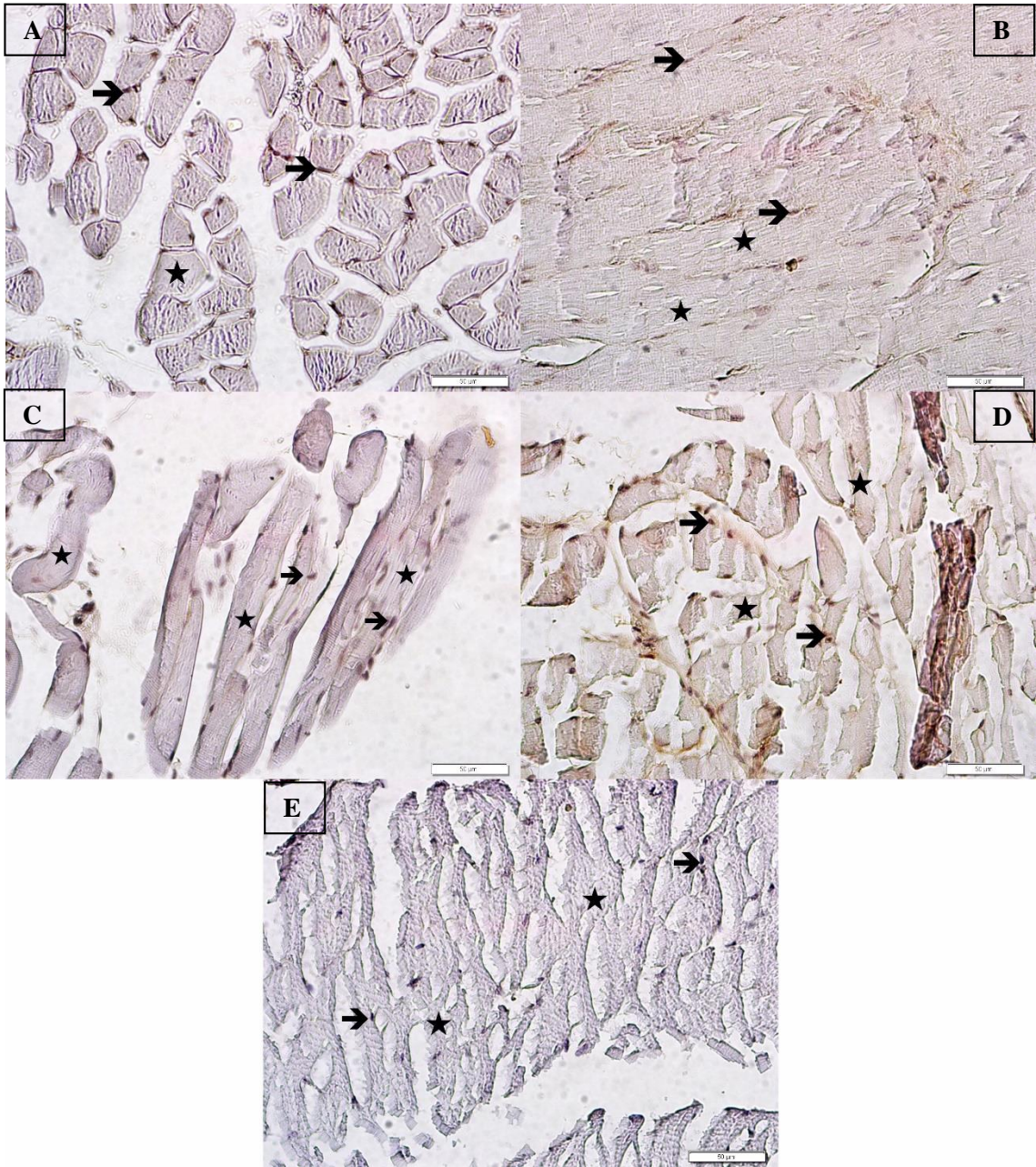
*: $p < 0,05$, #: $p > 0,05$ düzeyinde anlamlılığı ifade etmektedir.



Şekil 4.6. Kontrol ve egzersiz gruplarından alınan gastrocnemius-soleus kas komplekslerinde Pax7 reaksiyonunun yerleşimi ve ekspresyonu. A; kontrol grubu, B; Akut 3 saat, C; Akut 48 saat, D; Kronik 3 saat, E; Kronik 48 saat grubu. Ok:nukleus, yıldız:sarkoplazma İmmunoperoksidaz & Hematoksilen, X400, Bar:50 μ m.



Şekil 4.7. Kontrol ve egzersiz gruplarından alınan gastrocnemius-soleus kas komplekslerinde Sca1 reaksiyonunun yerleşimi ve ekspresyonu. A; kontrol grubu, B; Akut 3 saat, C; Akut 48 saat, D; Kronik 3 saat, E; Kronik 48 saat grubu. ok; nukleus, yıldız; sarkoplazma. İmmunoperoksidaz & Hematoksilen, X400, Bar:50 µm.



Şekil 4.8. Kontrol ve egzersiz gruplarından alınan gastrocnemius-soleus kas komplekslerinde CD45 reaksiyonunun yerleşimi ve ekspresyonu. A; kontrol grubu, B; Akut 3 saat, C; Akut 48 saat, D; Kronik 3 saat, E; Kronik 48 saat grubu. ok; nukleus, yıldız; sarkoplazma. İmmunoperoksidaz & Hematoksilen, X400, Bar:50 µm.

5. TARTIŞMA

Mevcut tez çalışması kapsamında farelerde uygulanan akut ve uzun süreli yüzme egzersizlerini takiben iki farklı zaman diliminde (erken 3 saat) ve (geç 48 saat) gastrocnemius-soleus kas kompleksinde kas hasar ve rejenerasyonu ile satellit ve non-satellit hücre cevapları nükleus ve sarkoplazmada ayrı ayrı incelenmiştir. Verilerimiz akut yüzme egzersizini takiben 3. saatte yüzmede etkin olarak kullanılan gastrocnemius-soleus kas kompleksinde belirgin hasar ortaya çıktığını göstermektedir. Çalışmamızda kas hasarını gösteren tüm parametreler (histolojik incelemeler, hasar skoru, lökosit infiltrasyonu ve CK aktivitesi) bu bulguyu destekler niteliktedir. Akut yüzme egzersizini takiben 48. saatte CK aktivitesinin akut 3 saat grubuna göre azaldığı gözlenmiştir. Bu veri, akut egzersizi takiben, 48. saatte hasarın yerini rejenerasyon süreçlerine bıraktığını işaret edebilir. Bu sonuçlarla uyumlu şekilde akut 48 saat ve kronik 3 saat gruplarında histolojik olarak kas rejenerasyonunu gösteren merkezi yerleşimli nükleuslar gözlenmiştir. Uzun süreli egzersizlerin kas adaptasyonlarına sebep olduğu bilinmektedir (Luo ve ark., 2013). Pax7 satellit hücre belirteci olarak kabul edilmektedir (Relaix ve ark., 2006). Akut 3 saat grubunda Pax7 ifadesi gözlenmemesi; öte yandan akut 48 saat ve kronik 3 saat gruplarında en yüksek düzeyde Pax7 boyanması tespit edilmiş olması, merkezi çekirdek yerleşimleri ile uyumlu olarak akut egzersizi takiben 48. saatte ve uzun süreli egzersizden sonra 3. saatte gastrocnemius-soleus kas kompleksinde rejenerasyon süreçlerinin varlığını desteklemektedir. Bu veriler aynı zamanda kas rejenerasyonunda satellit hücre rolünü de ortaya koymaktadır (Shi ve Garry, 2006; Sambasivan ve ark., 2011; Olguín ve Pisconti, 2012; Cutler ve ark., 2022). Pax7'nin özellikle çekirdekteki ekspresyonu önemlidir (Dumont ve ark., 2015). Hasar gözlenen akut 3 saat grubunda çekirdek Pax7 ifadesi kontrole göre düşük, akut 48 saat ve kronik 3 saat gruplarında ise yüksektir. Sarkoplazmada da akut yüzme egzersizini takiben 3 ve 48. saatlerde benzer Pax7 ifadeleri tespit edilmiştir. Sca1⁺ liği ve CD45⁻ liği non satellit hücre belirteci olarak kabul edilmektedir (Boppart ve ark., 2013). Sca1 kronik 48 saat grubunda çekirdekte

kontrol, akut 48 saat ve kronik 3 saat gruplarına göre yüksek tespit edilmiştir. Sarkoplazmada hiçbir grupta Sca1⁺liği gözlenmemiştir. Ek olarak gerek çekirdek gerekse sarkoplazmada Sca1⁺liği ve CD45⁻liğini beraber gösteren bir grup olmamıştır. Bu veri, yüzmeye cevaben meydana gelen kas rejenerasyon süreçlerinde non-satellit hücrelerin rol oynamadığının göstergesi olabilir. Literatürde de kas rejenerasyonu temel olarak satellit hücre aktivasyonu üzerinden incelenmiştir (Reimann ve ark., 2004; Hardy ve ark., 2016; Cutler ve ark., 2022). Çalışmamızda kronik 3 saat grubunun sarkoplazmasında zayıf CD45⁺liği, çekirdekte ise kontrol ve kronik 3 saat gruplarında yoğun CD45 boyanması, akut 3 ve 48 saat gruplarında orta derecede, kronik 48 saat grubunda ise zayıf CD45 reaksiyonu tespit edilmiştir. Sca1⁺liği ve CD45⁺liğinin beraber bulunması durumunda bu hücrelerin atipik miyojenik projenitör hücre (non-satellit hücre-kas kök hücre) olarak isimlendirilebileceği ve bu hücrelerin kas rejenerasyonuna katılmadığı ileri sürülmüştür (Parise ve ark., 2008). Çalışmamız kapsamında, kronik 48 saat grubunda çekirdekte CD45⁺liği ile beraber Sca1⁺liği tespit edilmiştir. Literatüre göre bu hücreler kas rejenerasyonuna katılmayan atipik miyojenik projenitör (non-satellit hücre-kas kök hücre) hücreler olarak ifade edilebilir. 6 haftalık yüzme egzersizinden 48 saat sonra gastrocnemius-soleus kas örneklerinin alınarak incelendiği bu grupta yukarıdaki referansla uyumlu olarak kas rejenerasyonuna ait merkezi yerleşimli hücreler de gözlenmemiştir. Verilerimiz beraber değerlendirildiğinde, akut yüzme egzersizini takiben 3. saatte kas hasarı ortaya çıktığı 48. saatte ise hasarlı kasta satellit hücre aracılı rejenerasyon gözlemlendiği ifade edilebilir. Uzun süreli yüzme egzersizi kas hasarına sebep olmamış; ancak egzersize uyum süreçlerinin olumlu bir sonucu olarak kas rejenerasyonuna yol açmıştır. Mevcut tez kapsamında kısa ve uzun süreli egzersizi takiben örnekler 3 ve 48. saatlerde alındıklarından bu zaman dilimleri dışında kasta meydana gelen olaylar inceleme dışında kalmıştır.

Egzersize bağlı kas hasar ve rejenerasyonu egzersiz fiziolojisinin önemli ilgi alanları arasında yer alırlar. Hareket, yeterli motor nöronun uyarılması ile başlayan kas kasılması sonucu ortaya çıkan bir süreçtir (Boppart ve ark., 2013). Egzersiz sırasında belirli bir süre devam eden kas kasılmaları sarkomer sayısını ve miyofibril içeriğini artırarak kas kuvvetini, enduransını artırmaktadır (Boppart ve ark., 2013; Kraemer ve Castracane, 2015). Bu adaptasyonlar remodeling süreci ile sağlanmakta ve iskelet kası onarımının esas yapısını oluşturmaktadır (Boppart ve ark., 2015). Örneğin, kas kasılmaları, özellikle eksantrik kasılmalar tarafından indüklenen fokal plazma zarı

bozulmaları, subsarkolemmal veziküllerin plazma zarına füzyonu yoluyla zarın yeniden kapatılmasıyla onarılabılır. Egzersizin bu adaptif mekanizmaları kök hücre aktivasyonunu sağlayarak gerçekleştirdiğine yönelik çalışmalar son yıllarda oldukça popüler hale gelmiştir (Flück, 2006; Kurosaka ve ark., 2009; Huntsman ve ark., 2013; Boppart ve ark., 2013;2015, Joannis ve ark., 2015; Cisterna ve ark., 2016; Shamim ve ark., 2021). Kendini yenileme ve farklılaşma özelliğine sahip olan kök hücreler iskelet kasında satellit ve non-satellit kök hücre ismini alırlar.

Literatürde egzersiz türlerine göre kas hasar ve rejenerasyonunu inceleyen farklı çalışmalar yer almaktadır (Boppart vd., 2015; Myburgh ve ark., 2012). Bu çalışmaların çoğunluğu eksantrik egzersiz uygulamasını tercih etmiş ve eksantrik uygulamaların diğer egzersiz türlerine göre daha fazla kas hasarına sebep olduğunu göstermişlerdir (Thorborg, 2012; Damas ve ark., 2016; Timmins ve ark., 2016). Kas hasar derecesi egzersizin türüne, incelenen kas grubuna, kullanılan kas hasar belirteci ve egzersiz sonrası inceleme süresine göre değişebilmektedir (Lovering ve Brooks, 2014; Yu ve ark., 2002). En sık gözlenen histolojik kas hasarı belirteçlerinden biri Z-bantlarındaki dalgalanmalardır (Raastad ve ark., 2010). Ek olarak, miyofibriler bozulma, sarkolemma, bazal lamina ve bağ dokuda da hasar izlenebilir (Schoenfeld, 2010). Miyofibriler bozulma, t-tübül sistemi ve sarkolemmadaki yapısal değişikliklerle güçlü bir şekilde ilişkilidir (Proske ve Morgan, 2001). Lökositler egzersizden hemen sonra kas dokusuna infiltre olmaya başlayabilirler ancak genellikle egzersizden 24-48 saat sonra hücre dışı alanda tespit edilebilirler (Beaton ve ark., 2002). Eğer bazı miyofibriller nekrotik hale gelirse, egzersizden yaklaşık 4-7 gün sonra hücre içi boşluğa infiltre olurlar (G. Paulsen ve ark., 2010). Bu nedenle lökosit birikimi, hasarın boyutuna göre düzenlenen aşamalı bir süreç gibi görünmektedir (G. Paulsen ve ark., 2010). Egzersize bağlı kas hasarı incelenen çalışmalar akut egzersizin etkilerine yoğunlaşmıştır (Engquist ve Zammit, 2021). Uzun süreli egzersizin kas adaptasyonu ile giden olumlu etkileri bilinmektedir (Luo ve ark., 2013). Miyofibriler bozulmaların bizim Akut 3 saat verilerimizle de uyumlu olarak akut egzersizden hemen sonra ve bir hafta sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir, ancak en büyük miyofibriler bozulmaların genellikle 1-4 gün sonra gözlendiği ifade edilmektedir (Raastad ve ark., 2010; Yu ve ark., 2003). Bu sebeplerle, mevcut çalışma kapsamında 48. saatte de örneklerin alınmasına karar verilmiş; ancak akut yüzme egzersizine cevap olarak 48. saatte kas hasarı değil; rejenerasyon ortaya çıktığı gözlenmiştir. 6 haftalık yüzme egzersizini takiben 3. saatte alınan örneklerde ise kas rejenerasyonu tespit edilmiştir.

Daha önce laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada, farelerde akut yüzme egzersizine cevaben histolojik olarak en belirgin kas hasarının 3. saatte ortaya çıktığı, 24. saatte de devam ettiği gösterilmiştir (Kilic-Erkek ve ark., 2021). Mevcut tez verileri 48. saatte hasarın yerini rejenerasyona bıraktığını işaret etmektedir. Kilic-Erkek ve ark.'nın çalışmasında 6 haftalık yüzme egzersizini takiben 3. saatte alınan gastrocnemius-soleus kas örneklerinde de hasar belirteçleri gözlenmiş, ancak şimdiki çalışmada bu grupta hasar değil, rejenerasyon ortaya konmuştur. Bouchentouf ve ark. mdx farelerde muskuler distrofi modeli olarak akut yüzme egzersizini kullanmış; 10, 20 ve 35 dk'lık akut yüzme protokolleri uygulamışlardır. Yüzmeyi takiben hemen alınan m. Tibialis anterior kas örneklerinde her üç yüzme grubunda da hasarlı fibril sayısı ve hasarlı yüzey oranının kontrolden yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (Bouchentouf ve ark., 2006). Bizim çalışmamızda 30 dk'lık yüzme egzersizi uygulanmış olup, verilerimiz uyumludur.

CK, büyük ölçüde iskelet kas hücrelerinde bulunan ve ATP ve kreatin oluşturmak için enerji reaksiyonlarını katalize eden bir enzimdir (Bekkelund, 2020). Serum / plazma CK seviyeleri egzersiz sonrası kas hasarı belirteci olarak kullanılmaktadır (Baird ve ark., 2012). Bugüne kadar CK ile kas aktivitesi arasındaki ilişki birçok açıdan incelenmiştir. İncelemeler sonucu egzersize verilen CK tepkisinin büyük ölçüde değişkenlik gösterdiği anlaşılmıştır. Egzersiz ile oluşan kas hasarının derecesini, kas kasılma hızı, yüklenmenin derecesi, deneğin aktiflik durumu, miyofibrillerin uzunluğu gibi faktörler etkilemektedir (Chapman ve ark., 2006; McHugh ve Tetro, 2003; Newton ve ark., 2008). CK'nın çoğunlukla yoğun uzun süreli egzersiz ve eksantrik kas antrenmanı sırasında arttığı bilinmektedir. Örneğin bir çalışmada adolesan erkek koşucularda 21 km'lik koşunun ardından 24 saat içinde %74'lük CK artışı kaydedilmiştir (Nie ve ark., 2011). Kılıç-Erkek ve ark. farelerde akut 30 dk yüzme egzersizi sonucu 3 ve 24 saat sonra serum CK aktivitelerini incelemişler ve gruplar arası anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir (Kılıç-Erkek ve ark., 2021). Benzer şekilde, erkek deneklerde su içi ve karada akut direnç egzersizini takiben 24 ve 48 saat gruplarında serum CK seviyeleri kara grubunda anlamlı olarak yüksek çıkarken su içi çalışan grupta herhangi bir farklılık oluşmamıştır (Pantoja ve ark., 2009). Su içi grubunda CK seviyesinin artmaması yüzme egzersizinin daha az kas hasarına yol açtığına işaret etmiştir. Literatürdeki farklılıklar egzersiz sonrası örnek toplama zamanıyla da ilişkili olabilir. Ayrıca CK ile fiziksel egzersiz arasında bilinen ilişkiye rağmen CK'nın farklı kas aktivitelerine nasıl tepki verdiği henüz standart bir veriye ulaşılamamıştır (Bekkelund, 2020). Tez kapsamında toplanan kan serum

örnekleri -80 dolabındaki arıza sebebiyle bozulmuş olup çalışmanın akut grubu tekrarlanmış ve kan örnekleri yeniden toplanmıştır. Bu sebeple yalnızca kontrol ve akut egzersiz gruplarında CK aktivitesi değerlendirilebilmiştir. Kas hasarına ait verilerimiz beraber değerlendirildiğinde, akut yüzme egzersizini takiben 3. saatte alınan gastrocnemius-soleus kas dokusu örneklerinde bütünlüğün kaybolduğu, kas liflerinde dikkat çeken yer yer açılma ve ayrılmaların; liflerde dalgalanmaların olduğu izlenmiştir. Enine kesitlerde kas lifinin ortasında erimelerin olduğu ve liflerde bütünlüğünün kaybolduğu gözlenmiştir. Ayrıca çekirdek yerleşiminde düzensizlik, soluk sitoplazma ve çizgilenmede bozukluk mevcuttur. Bu grupta kas hasarı göstergesi olan lökosit infiltrasyonu da tespit edilmiş; hasar skoru yüksek bulunmuştur. Ek olarak, akut 3 saat grubu serum CK düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, akut 48 saat grubunda ise akut 3 saat grubuna göre serum CK düzeyi anlamlı ölçüde azalmıştır. Bu veriler akut yüzme egzersizini takiben 3. saate belirgin kas hasarına işaret etmektedir.

İskelet kaslarında rejenerasyon, mevcut dokunun korunması ve egzersiz sonrası olumlu adaptasyonların oluşabilmesi için olmazsa olmaz faktörlerden bir tanesidir. Kas homeostazisinin yeniden sağlanması için gerekli tamir süreci ise kas hasarı ile tetiklenmektedir (Sambasivan ve ark., 2011). Egzersize yanıt olarak kas hasarı-yeniden şekillenmesi süreçleri birbiriyle ayrılamaz. Hasara yanıt olarak kas rejenerasyonunda inflamatuvar yanıt önemli rol oynar (Boppart ve ark., 2013). İnflamatuvar yanıtta; lokal makrofaj aktivasyonu, nötrofillerin çok çabuk toplanması (1-2 sa), makrofaj infiltrasyonu (12-24 saat), M1'den (proinflamatuvar, fagositik) M2'ye (anti inflamatuvar) makrofaj polarizasyonu (24-48 saat) ve kastaki birincil progenitör hücre olan satellit hücrenin çoğalması ve aktivasyonu (1-8 gün) görülür (Boppart ve ark., 2013). 1 saatlik yoğun bisiklet sürmenin hemen ardından 1 saatlik koşudan oluşan şiddetli egzersiz protokolünü takiben, dolaşımdaki lökositlerin transkriptomundaki değişiklikleri ölçen bir çalışmada, 8 sağlıklı erkek denekten egzersiz öncesi, egzersizden 3, 48 ve 96 saat sonra kan örnekleri alınmıştır. Egzersizden 3 saat sonra lökosit sayısının önemli derecede arttığı, 48. ve 96. saatte ise anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (Neubauer ve ark., 2013). Laboratuvarımızda daha önce yapılan bir çalışmada farelere uygulanan akut ve uzun süreli yüzme egzersizlerini takiben 3 ve 24. saatlerde kas örnekleri alınmış ve histolojik olarak kas rejenerasyonunun göstergesi olarak kabul edilen merkezi yerleşimli çekirdekler az sayıda izlenmiştir (Kilic-Erkek ve ark., 2021). Bu sürelerin kasta

rejenerasyon gelişimi için yeterli olmayabileceği düşünülerek mevcut çalışmada egzersiz sonrası örnek toplama zamanı olarak 48. saat de eklenmiş ve akut 48 ile kronik 3 saat gruplarında merkezi yerleşimli çekirdekler gözlenmiştir.

Memeli iskelet kasları, gelişim sırasında tek çekirdekli kas progenitörlerinin füzyonuyla oluşan çok çekirdekli kas liflerinden oluşurlar (McLoon ve ark., 2004). Bunlardan bazıları, belirli bir kök hücre türü olan satellit hücreler, yetişkin kas lifleriyle ilişkili kalır. Olgun miyofibriller, lif boyutunda (atrofi / hipertrofi) veya lif tipinde (hızlıdan yavaşa veya yavaştan hızlıya geçiş) değişikliklere uğrayabilen plastisiteye uygun hücrelerdir (Joanisse ve ark., 2015). Satellit hücrenin en önemli belirteci Pax7'dir (Engquist ve Zammit, 2021). Ek olarak, Pax3, M-kadherin, α 7- ve β 1-integrinler, c-Met, C-X-C kemokin reseptörü tip 4 (CXCR4), sindekan-3 ve -4, kalsitonin reseptörü, kalveolin-1, CD34, vasküler hücre yapışma molekülü-1 (VCAM1) ve nöral hücre yapışma molekülü-1 (NCAM1) gibi farklı hücre yüzeyi membran proteinleri de satellit hücre belirteçleri olarak tanımlanmıştır (Gnocchi ve ark., 2009) Histolojik olarak anti-laminin, anti-M-kadherin immün boyama ile birleştiğinde satellit hücrelerinin kendi nişlerinde tanımlanmasına olanak sağlar. Bununla birlikte, Pax7 en yaygın olarak tanınan hücre içi belirteçtir çünkü çok çeşitli türlerdeki tüm satellit hücrelerinde her yerde eksprese edilebilir. Pax7'nin aktive edilmiş satellit hücrelerinde de eksprese edildiğini ve bu nedenle hareketsiz satellit hücreleri için spesifik bir belirteç olmadığını akılda tutmak önemlidir (Dumont ve ark., 2015). Dinlenme durumunda çok sayıda satellit hücrenin aktif olması pek olası değildir (Von Maltzahn ve ark., 2013). Ancak çalışmamızda kontrol grubunda nukleusta orta derecede, sarkoplazmada ise zayıf derecede ekspresyon izlenmiştir. Bizim bulgularımızla uyumlu olarak Mackey ve ark.'nın çalışmasında dinlenme durumunda, tek bir izometrik kas stimülasyonu sırasında, hafif ve ağır direnç egzersizi olmak üzere 3 farklı grupta değişen oranlarda satellit hücre gözlemlenmiştir Bu araştırmacılar da dinlenme durumunda zayıf satellit hücre boyanması bildirmişlerdir (Mackey ve ark., 2009). Çalışmamızda satellit hücre belirteci olarak sadece Pax7 proteini kullanılmıştır. Bu durum çalışmamızdaki limitasyonlardan birini oluştursa da, literatürde Pax7⁺liğin bir hücrenin satellit hücre olarak tanımlanması için yeterli olduğu ve sıklıkla bu şekilde kullanıldığı bilinmektedir (Joe ve ark., 2010; Scharner ve Zammit, 2011; Boppart ve ark., 2013; Imaoka ve ark., 2015; Bazgir ve ark., 2017). Pax7 erişkin kaslarında satellit hücrelerde yüksek oranda ve sürekli olarak ifade edilirken, Pax3

diyafragma dışındaki kaslarda az oranda eksprese edilir. Pax3 ve Pax7 gibi bazı belirteçler özellikle çekirdekte bulunurlar (Dumont ve ark., 2015).

Literatüre bakıldığında egzersiz ve satellit hücre ilişkisini inceleyen yayınlar daha çok eksantrik-direnç egzersizi (Yu ve ark., 2003; Dreyer ve ark., 2006; Newton ve ark., 2008; Kurosaka ve ark., 2009) ve akut egzersiz (Nederveen ve ark., 2015; Dewi ve ark., 2022) üzerinde yoğunlaşmıştır. Çalışmamızda akut 3 ve 48 saat grupları incelenmiş olup akut yüzme egzersizini takiben 3 saat sonra örnek alınan grupta Pax7 ekspresyonu görülmemiş, 48. saatte alınan örneklerde ise yoğun Pax7 ekspresyonu görülmüştür. Pax7⁺ hücreler, çekirdeklerin miyofiberlerin sitoplazmasına hızlı bir şekilde füzyonu yoluyla kas onarımına katkıda bulunan miyojenik kök hücrelerdir ve akut egzersiz zorluklarına karşı kas plastisitesinde önemli rol oynamaktadırlar (Joanisse ve ark., 2015). Dewi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada satellit hücrelerin egzersiz sırasında geçici olarak tükendiği, ardından 3 saat içinde sayılarının hızla artmaya başladığı ve egzersizden sonraki 24-72 saat içinde daha da yükseldiği (~%50) gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar verilerimizle uyumludur. İnsan iskelet kasında egzersize bağlı Pax7⁺ satellit hücre sayısı, 50 yaşından sonra daha düşük rezervlere inmesine rağmen ileri yaşlarda da normal düzeyde kalır (Dewi ve ark., 2022). Bu da egzersizin sarkopeniye rağmen kas kuvvetinin korunmasında etkili bir yaklaşım olmasının sebebi olabilir.

Mackey ve arkadaşları tek bir akut egzersiz seansını takiben 48. saatte satellit hücre havuzunun önemli düzeyde aktive olduğunu bildirmişlerdir (Mackey ve ark., 2009). Bu durum çalışmamızdaki akut 48 saat grubundaki Pax7⁺ liği ile uyumludur. Buna karşın başka bir çalışmada yaşlı bireylerle tek sefer % 55-60 VO₂max yoğunlukta 30 dk bisiklet ergometresi çalışılmış olup, egzersizden 24 ve 48 saat sonra alınan örneklerde Pax7 ifadesi görülmemiştir (Nederveen ve ark., 2015). Araştırmacılar bu sonuçları egzersiz sonrasında satellit hücre sayısında bir artış olduysa bile, Pax7⁺ liği için 24-48 saat sürenin yetersiz olabileceği ve egzersiz yoğunluğunun yeterli rejenerasyon oluşumunu tetiklemek için düşük kalmış olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Başka bir çalışmada genç ve yaşlı erkek bireylere 2 set, 4 set ve 6 set akut eksantrik egzersiz uygulanmış ve 24 saat sonra kas biyopsi örnekleri alınmıştır. 2 ve 4. setler arasında genç erkeklerde satellit hücre aktivasyonunun yaşlı bireylere göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu durumu genç ve yaşlı bireylerin testosteron farkına bağlamışlardır (Dreyer ve ark., 2006).

Dişi ve erkek deney hayvanlarının Pax7 ekspresyonları karşılaştırıldığında, erkek hayvanlarda satellit hücre miktarı ve aktivasyonunun daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Shefer ve ark., 2010). Bahsedilen çalışmada 13 hafta boyunca haftada 6 gün 20 dk boyunca uygulanan koşu egzersizini takiben erkek ve dişi sıçanlarda satellit hücre aktivasyonu artışı ve gastrocnemius hipertrofisi gözlenmiştir. Araştırmacılar bu verilerden yola çıkarak, uzun süreli aerobik egzersizin yaşa bağlı kayıpları azaltıp kasları koruyucu etkisi olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda 6 hafta süreyle 5gün/hafta 30 dk yüzme egzersizinden 3 ve 48 saat sonra erkek farelerden kas örnekleri elde edilmiş olup, kronik 3 saat grubu sonuçlarının yukarıdaki çalışmayla uyum gösterdiği söylenebilir. Yetişkin bireylerle yapılan bir araştırmada 6 hafta boyunca 30 dk/gün 4gün/hafta orta yoğunlukta yapılan endurans egzersizini takiben hemen alınan vastus lateralis kas biyopsi örneklerinde Pax7 ekspresyonunda artış görülmemiştir (Joanisse ve ark., 2015). Öte yandan, sedanter yetişkinlerde 45dk/gün, 3gün/hafta sıklıkla 12 haftalık bisiklet ergometri egzersizi sonrası vastus lateralis kasından son egzersizden 48 saat sonra alınan biyopsi örneklerinde Pax7⁺ ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir (Fry ve ark., 2014). Araştırmacılar bu bulguyu bisiklet egzersizi ile bacak ekstansör kaslarının iyi çalışmasına bağlamışlardır. 5 haftalık sıçanlara 8 hafta boyunca koşu egzersizi uygulanmış, son egzersizden 48 saat sonra alınan m. plantaris biyopsi örneklerinde kontrol grubuna göre Pax7 ifadesinde artış gözlenmiştir. Dirençsiz koşu egzersizinin arka bacak kaslarında IGF-I mRNA ekspresyonunda bir artışa yol açmadığı, bu nedenle satellit hücre aktivasyonunun plantaris kasındaki hipertrofiye bağımsız olabileceği ileri sürülmüştür (Kurosaka ve ark., 2009). Bir başka çalışmada 4 haftalık koşu egzersizinin hem genç hem de yaşlı farelerde satellit hücre aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Yaşlı farelerdeki aktivasyon, yetişkin farelere göre daha fazla olmuş ve egzersizin yaş arttıkça satellit hücre aktivasyonu yoluyla miyofibril sayısını koruyor olabileceği ileri sürülmüştür (Fujimaki ve ark., 2014). Mackey ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 10 haftalık kuvvet egzersizinden önce ve sonra 42 kadının trapezius kaslarından kas biyopsileri toplanmış ve satellit hücreler incelenmiştir. Tip I ve II kas liflerinin satellit hücre içeriğinin başlangıca göre sırasıyla %65 ve %164 oranında arttığı gözlenmiştir (Mackey ve ark., 2011). Aktif erkeklerde haftada 3 gün, 12 haftalık dayanıklılık egzersizinden 72 saat sonra alınan kas örneklerinde Pax7 aktivasyonu gözlenmemiştir (Shamim ve ark., 2021). Literatürdeki birbiriyle uyumlu olmayan bazı veriler, uygulanan egzersizin şiddeti, tipi, kas biyopsi örneklerinin alınma zamanı, bireyin antrene olma durumu, yaşı, cinsiyeti vb. faktörlerle açıklanabilir (Shefer ve ark.,2010;

Mackey ve ark., 2011; Babcock ve ark., 2012; Pugh ve ark., 2018). Mevcut tez kapsamında kas rejenerasyonu –satellit hücre ilişkisi ile ilgili veriler beraber değerlendirildiğinde, histolojik olarak belirgin gastrocnemius-soleus kas rejenerasyonunun akut 48 ve kronik 3 saat gruplarında izlendiği; bununla uyumlu olarak Pax7 ifadesinin de bu gruplarda hem çekirdek, hem de sarkoplazmada en yüksek seviyede olduğu gözlenmiştir. Bulgularımız farelerde kısa süreli yüzme egzersizini takiben 48. saat ve kronik yüzme egzersizini takiben 3. saatte satellit hücre aracılı kas rejenerasyonu meydana geldiğini göstermektedir.

Kas rejenerasyonunda non-satellit hücrelerin rolünü inceleyen çalışmalar, satellit hücreleri inceleyenlere göre oldukça sınırlı sayıdadır. Valero ve arkadaşları farelerde akut eksantrik egzersizden 24 saat sonra Sca-1⁺CD45⁻ non-satellit kök hücre sayısının arttığını, bu kök hücrelerin ağırlıklı olarak perisitler olduğunu ve bu artışın satellit hücre havuzunu desteklediğini göstermişlerdir (Valero ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda non-satellit hücre alt grupları değerlendirilmemiştir. Zou ve arkadaşları a7 transgenik farelerden non-satellit (Sca-1⁺CD45⁻) kök hücreleri izole edip normal farelerin kas içine enjekte etmiş ve bu hayvanları 2 ve 4 hafta boyunca koşu bandında (haftada üç kez) eksantrik egzersize (yokuş aşağı koşu) tabi tutmuşlardır. Gastrocnemius-soleus kompleksleri son egzersizden 24 saat sonra toplanmıştır. Non-satellit kök hücrelerin mevcut miyofibrillerle doğrudan kaynaşmadığını; ancak non-satellit hücre enjeksiyonunun, egzersizden 2 hafta sonra Pax7 satellit hücre sayısını ve miyonükleer içeriğini arttırdığını göstermişlerdir (Zou ve ark., 2015). Bir başka çalışmada, tek bir eksantrik egzersiz seansından 24 saat sonra 5 haftalık farelerin gastrocnemius-soleus kas komplekslerinden Sca1⁺CD45⁻ non-satellit hücreler izole edilmiş ve 24 aylık farelerin gastrocnemius-soleus kas komplekslerine transplante edilmiştir. Transplantasyonu takiben 1. ve 4. haftalarda kas ağırlığı, miyofibril boyutu, maksimum kuvvet ve satellit hücre sayısında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (Huntsman ve ark., 2018). Non-satellit hücreleri değerlendirmek için kabul edilen Sca1⁺ ve CD45⁻ ekspresyonu birlikteliği mevcut tez kapsamında hiçbir grupta izlenmemiştir. Sca1 kronik 48 saat grubunda çekirdekte orta düzeyde eksprese edilirken diğer tüm gruplarda negatiftir. CD45⁻ liği ise sarkoplazmada yalnızca kronik 3 saat grubunda mevcutken nükleusta tüm gruplarda pozitif ekspresyon gözlenmiştir. Literatürde CD45⁺ boyanma özelliğini hematopoetik hücre ile ilişkilendiren yayınlar mevcuttur (Asakura, 2012). Kas doku damardan zengin olup, diğer dokulardan tam olarak izolasyonu zordur. Bununla beraber,

CD45⁺liğinin çekirdekte yoğun olarak tespit edilmiş olması, bu boyanmanın damarla ilişkili olabileceği düşüncesini zayıflatmaktadır. Öte yandan, Sca1⁺liği ve CD45⁺liğinin beraber bulunması durumunda bu hücrelerin atipik miyojenik projenitör (non-satellit hücre-kas kök hücre) olarak isimlendirilebileceği ve bu hücrelerin kas rejenerasyonuna katılmadığı ileri sürülmüştür (Parise ve ark., 2008). Kronik 48 saat grubumuzda atipik miyojenik projenitör hücrelerin varlığından söz edilebilir. Verilerimiz, çalışma protokolümüzde gözlemlenen kas rejenerasyonunun primer olarak satellit hücreler ile sağlandığını, non-satellit hücrelerin rol almadığını işaret etmektedir.

Kas hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde çeşitli egzersiz protokolleri uygulanmakta ve olumlu sonuçlar elde edilmektedir (Ikeda ve ark., 2016; Lindsay ve ark., 2019) . Yüzme pek çok kişiye rahatlıkla önerilebilen, hastalar tarafından da ekzantrik tipteki egzersizlere göre daha kolay tolere edilebilen bir egzersizdir. Verilerimiz akut yüzme egzersizini takiben 3. saatte kas hasarı ortaya çıktığını; ancak 48. saatte hasarın yerini rejenerasyona bıraktığını göstermektedir. Kas hasarı ve rejenerasyonu birbirini içine geçmiş süreçler olup; kaslarda rejenerasyonun uyarılabilmesi için belli düzeyde hasarlanmanın gerekli olduğu ileri sürülmektedir (Burd VE De Lisio, 2017). Uzun süreli egzersizler ise olumlu, terapötik adaptasyonlar ile ilişkilidir (Coletti ve ark., 2022). Çalışmamızda 6 hafta/haftada 5 gün 30 dk olarak uygulanan yüzme egzersizinin kas hasarına sebep olmadığı, ancak son egzersizi takiben 3. saatte alınan örneklerde kas rejenerasyonu bulguları varlığı gözlenmiştir. Örneklerimiz akut ve uzun süreli yüzme egzersizlerini takiben 3 ve 48. saatlerde toplandığından, bu zaman dilimleri arasında kasta meydana gelen hasar / rejenerasyon süreçleri incelenememiştir. Egzersiz uygulamalarına cevaben meydana gelen kas rejenerasyon süreçlerinde satellit ve non-satellit hücrelerin rolleri ile bunların zamana bağlı etkileşimleri bir diğer önemli egzersiz fizyolojisi ilgi alanıdır. Verilerimiz akut yüzme egzersizini takiben 48. saatte ve kronik egzersizden sonra 3. saatte gözlenen kas rejenerasyonunda satellit hücrelerin rolünü göstermiştir. Bununla beraber non-satellit hücrelerin kas rejenerasyonuna katkısı ile ilgili herhangi bir veri elde edilememiştir. Mevcut çalışma, iskelet kası iyileşmesinin hız ve etkinliğini arttırmaya yönelik farmakolojik olmayan, minimal düzeyde yan etkiye sahip yeni tedavi stratejileri geliştirilmesine yol açabileceği ön görülerek planlanmıştır. Farklı egzersiz türlerine cevaben ortaya çıkan kas rejenerasyonunda zamana bağlı satellit ve non-satellit hücre ilişkilerini tam olarak açıklayabilmek için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

- 1) Histolojik bulgular akut yüzme egzersizinden sonra 3. saatte gastrocnemius-soleus kas kompleksinde kas hasarı olduğunu göstermektedir.
- 2) Serum CK aktivitesi de akut 3 saat grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek, akut 48 saat grubunda düşük bulunmuştur.
- 3). Akut 48 saat ve kronik 3 saat gruplarında histolojik olarak belirgin olarak kas rejenerasyonu tespit edilmiştir.
- 4) İmmünohistokimyasal analizlerde akut 48 saat ve kronik 3 saat gruplarında satellit hücre belirteci olan Pax7 ekspresyonunda artış gözlenmektedir.
- 5) Akut ve uzun süreli yüzme egzersizlerini takiben 3. ve 48. saatlerde alınan gastrocnemius-soleus kas komplekslerinde gözlenen kas rejenerasyonuna non-satellit hücrelerin aracılık ettiğine dair herhangi bir veri elde edilmemiştir.
- 5) İmmünohistokimyasal analizlerde kronik 48 saat grubunda kas rejenerasyonuna katılmadığı ileri sürülmüş olan atipik miyojenik projenitör non-satellit hücrelerin varlığı gözlenmiştir.

Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde akut yüzme egzersizini takiben 3. saatte m. gastrocnemius-soleus kas kompleksinde, kas hasarı ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu bulgu aynı zaman diliminde serum CK aktivitesi artışı ile de desteklenmektedir. Akut yüzmeyi takiben 48. saatte kas hasarının yerini satellit hücre aracılı rejenerasyona bıraktığı gözlenmiştir. 6 haftalık yüzme egzersizini takiben alınan örneklerde kas hasarı gözlenmemiş; 3. saatte satellit hücre aracılı rejenerasyonu işaret eden veriler elde edilmiştir. İncelenen post-egzersiz zaman dilimlerinde kas rejenerasyonuna non-satellit hücrelerin katkısını gösteren herhangi bir bulgu elde edilmemiştir. Verilerimiz uzun süreli

egzersizlerin kas sağlığı üzerine olumlu etkilerini teyit edici ve mekanizmalarını açıklayıcı niteliktedir.

7. KAYNAKÇA

- Abreu, P., Mendes, S. V. D., Ceccatto, V. M., & Hirabara, S. M. (2017). Satellite cell activation induced by aerobic muscle adaptation in response to endurance exercise in humans and rodents. *Life sciences*, *170*, 33–40. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2016.11.016>
- Anderson, J. E. (2000). A role for nitric oxide in muscle repair: nitric oxide-mediated activation of muscle satellite cells. *Molecular Biology of the Cell*, *11*(5), 1859. <https://doi.org/10.1091/MBC.11.5.1859>
- Arnold, L., Henry, A., Poron, F., Baba-Amer, Y., Van Rooijen, N., Plonquet, A., Gherardi, R. K., & Chazaud, B. (2007). Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis. *The Journal of experimental medicine*, *204*(5), 1057–1069. <https://doi.org/10.1084/JEM.20070075>
- Arshadi, S., Azarbayjani, M. A., Hajaghaalipor, F., Yusof, A., Peeri, M., Bakhtiyari, S., Stannard, R. S., Osman, N. A. A., & Dehghan, F. (2015). Evaluation of *Trigonella foenum-graecum* extract in combination with swimming exercise compared to glibenclamide consumption on type 2 Diabetic rodents. *Food and Nutrition Research*, *59*. <https://doi.org/10.3402/fnr.v59.29717>
- Arslan, P. (2018). Derleme (RE) Review (RE) Egzersizin omurga üzerindeki etkisi effects of exercise on spine. *International Journal of Mountaineering and Climbing*, *2021*(1), 13–22. <https://doi.org/10.36415/dagcilik.831394>
- Asakura, A. (2012). Skeletal muscle-derived hematopoietic stem cells: muscular dystrophy therapy by bone marrow transplantation. *Journal of Stem Cell Research & Therapy*, Suppl 11(S11). <https://doi.org/10.4172/2157-7633.S11-005>
- Babcock L., Escano M., D'Lugos A., Todd K., Murach K., Luden N. (2012). Concurrent aerobic exercise interferes with the satellite cell response to acute resistance exercise. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, *302* R1458–R1465.
- Baoge, L., Van Den Steen, E., Rimbaut, S., Philips, N., Witvrouw, E., Almqvist, K. F., Vanderstraeten, G., & Vanden Bossche, L. C. (2012). Treatment of skeletal muscle injury: a review. *ISRN orthopedics*, *2012*, 1–7. <https://doi.org/10.5402/2012/689012>
- Bauer, N., Fonseca, A. V., Florek, M., Freund, D., Jászai, J., Bornhäuser, M., Fargeas, C. A., & Corbeil, D. (2008). New Insights into the Cell Biology of Hematopoietic

- Progenitors by Studying Prominin-1 (CD133). *Cells Tissues Organs*, 188(1–2), 127–138. <https://doi.org/10.1159/000112847>
- Bazgir B, Asgari A. The interactive role of exercise and satellite cells in skeletal muscle regeneration and hypertrophy. *The scientific and medical journal of Ebnesina* 2015; 16(4): 47–63.
- Bazgir, B., Fathi, R., Valojerdi, M. R., Mozdziak, P., & Asgari, A. (2017). Satellite Cells Contribution to Exercise Mediated Muscle Hypertrophy and Repair. *Cell Journal (Yakhteh)*, 18(4), 473. <https://doi.org/10.22074/CELLJ.2016.4714>
- Bekkelund, S. I. (2020). Leisure physical exercise and creatine kinase activity. The Tromsø study. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 30(12), 2437–2444. <https://doi.org/10.1111/SMS.13809>
- Bellamy, L. M., Joannis, S., Grubb, A., Mitchell, C. J., McKay, B. R., Phillips, S. M., Baker, S., & Parise, G. (2014). The acute satellite cell response and skeletal muscle hypertrophy following resistance training. *PloS one*, 9(10). <https://doi.org/10.1371>
- Benchaour, R., Meregalli, M., Farini, A., D'Antona, G., Belicchi, M., Goyenvalle, A., Battistelli, M., Bresolin, N., Bottinelli, R., Garcia, L., & Torrente, Y. (2007). Restoration of Human Dystrophin Following Transplantation of Exon-Skipping-Engineered DMD Patient Stem Cells into Dystrophic Mice. *Cell Stem Cell*, 1(6), 646–657. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2007.09.016>
- Bischoff, R. (1997). Chemotaxis of Skeletal Muscle Satellite Cells. *Dev. Dyn*, 208, 505–515. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0177\(199704\)208:4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0177(199704)208:4)
- Boldrin, L., Zammit, P. S., Muntoni, F., & Morgan, J. E. (2009). Mature Adult Dystrophic Mouse Muscle Environment Does Not Impede Efficient Engrafted Satellite Cell Regeneration and Self-Renewal. *Stem Cells*, 27(10), 2478–2487. <https://doi.org/10.1002/stem.162>
- Boppart, M. D., De Lisio, M., & Witkowski, S. (2015). Exercise and Stem Cells. *Progress in molecular biology and translational science*, 135, 423–456. <https://doi.org/10.1016/BS.PMBTS.2015.07.005>
- Boppart, M. D., Lisio, M. De, Zou, K., & Huntsman, H. D. (2013). Defining a role for non-satellite stem cells in the regulation of muscle repair following exercise. *Frontiers in Physiology*, 4. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2013.00310>
- Bouchentouf, M., Benabdallah, B. F., Mills, P., & Tremblay, J. P. (2006). Exercise improves the success of myoblast transplantation in mdx mice. *Neuromuscular disorders : NMD*, 16(8), 518–529. <https://doi.org/10.1016/J.NMD.2006.06.003>
- Brack, A. S., & Rando, T. A. (2012). Tissue-specific stem cells: Lessons from the skeletal muscle satellite cell. *Cell Stem Cell*, 10(5), 504. <https://doi.org/10.1016/J.STEM.2012.04.001>
- Brancaccio, P., Maffulli, N., & Limongelli, F. M. (2007). Creatine kinase monitoring in sport medicine. *British medical bulletin*, 81–82(1), 209–230. <https://doi.org/10.1093/BMB/LDM014>
- Burd, N. A., & De Lisio, M. (2017). Skeletal Muscle Remodeling: Interconnections

- Between Stem Cells and Protein Turnover. *Exercise and sport sciences reviews*, 45(3), 187–191. <https://doi.org/10.1249/JES.000000000000117>
- Camera, D. M., Smiles, W. J., & Hawley, J. A. (2016). Exercise-induced skeletal muscle signaling pathways and human athletic performance. *Free radical biology & medicine*, 98, 131–143. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2016.02.007>
- Chal, J., & Pourquié, O. (2017). Making muscle: skeletal myogenesis in vivo and in vitro. *Development (Cambridge, England)*, 144(12), 2104–2122. <https://doi.org/10.1242/DEV.151035>
- Chapman, D., Newton, M., Sacco, P., & Nosaka, K. (2006). Greater muscle damage induced by fast versus slow velocity eccentric exercise. *International journal of sports medicine*, 27(8), 591–598. <https://doi.org/10.1055/S-2005-865920>
- Chapman, D. W., Simpson, J. A., Iscoe, S., Robins, T., & Nosaka, K. (2013). Changes in serum fast and slow skeletal troponin I concentration following maximal eccentric contractions. *Journal of science and medicine in sport*, 16(1), 82–85. <https://doi.org/10.1016/J.JSAMS.2012.05.006>
- Cheung, K., Hume, P. A., & Maxwell, L. (2003). Delayed onset muscle soreness: Treatment strategies and performance factors. *Sports Medicine*, 33(2), 145–164. <https://doi.org/10.2165/00007256-200333020-00005>
- Cheung, T. H., & Rando, T. A. (2013). Molecular regulation of stem cell quiescence. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 14(6), 329–340. <https://doi.org/10.1038/NRM3591>
- Christov, C., Chrétien, F., Abou-Khalil, R., Bassez, G., Vallet, G., me Authier, F.-J., Bassaglia, Y., Shinin, V., Tajbakhsh, S., Chazaud, B., & Gherardi, R. K. (2007). Muscle Satellite Cells and Endothelial Cells: Close Neighbors and Privileged Partners □ D. *Molecular Biology of the Cell*, 18, 1397–1409. <https://doi.org/10.1091/mbc.E06>
- Çil, N., Kabukçu Pamukkale Tıp Dergisi, C., Üye Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ö., ve Embriyoloji Anabilim Dalı, H., Kabukçu, C., & Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, K. (y.y.). Vitamin D uygulamasının endometrium üzerine etkisi Effect of vitamin D application on the endometrium Araştırma Makalesi. *Pamukkale Medical Journal*. <https://doi.org/10.31362/patd.770737>
- Cisterna, B., Giagnacovo, M., Costanzo, M., Fattoretti, P., Zancanaro, C., Pellicciari, C., & Malatesta, M. (2016). Adapted physical exercise enhances activation and differentiation potential of satellite cells in the skeletal muscle of old mice. *Journal of Anatomy*, 228(5), 771. <https://doi.org/10.1111/JOA.12429>
- Coletti, C., Acosta, G. F., Keslacy, S., & Coletti, D. (2022). Exercise-mediated reinnervation of skeletal muscle in elderly people: An update. *European Journal of Translational Myology*, 32(1), 2022. <https://doi.org/10.4081/EJTM.2022.10416>
- Cornelison, D. D. W., Olwin, B. B., Rudnicki, M. A., & Wold, B. J. (2000). MyoD(-/-) satellite cells in single-fiber culture are differentiation defective and MRF4 deficient. *Developmental biology*, 224(2), 122–137. <https://doi.org/10.1006/DBIO.2000.9682>
- Cottle, B. J., Lewis, F. C., Shone, V., & Ellison-Hughes, G. M. (2017). Skeletal muscle-

- derived interstitial progenitor cells (PICs) display stem cell properties, being clonogenic, self-renewing, and multi-potent in vitro and in vivo. *Stem cell research & therapy*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/S13287-017-0612-4>
- Crisan, M., Yap, S., Casteilla, L., Chen, C. W., Corselli, M., Park, T. S., Andriolo, G., Sun, B., Zheng, B., Zhang, L., Norotte, C., Teng, P. N., Traas, J., Schugar, R., Deasy, B. M., Badylak, S., Buhring, H. J., Giacobino, J. P., Lazzari, L., ... Péault, B. (2008). A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell stem cell*, 3(3), 301–313. <https://doi.org/10.1016/J.STEM.2008.07.003>
- Curty, V. M., Zovico, P. V. C., Salgueiro, R. B., Caldas, L. C., Leite, R. D., Sousa, N. M. F., Guimaraes-Ferreira, L., & Barauna, V. G. (2023). Blood Flow Restriction Attenuates Muscle Damage in Resistance Exercise Performed Until Concentric Muscle Failure. *International Journal of Exercise Science*, 16(2), 469. [/pmc/articles/PMC10128114/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3681114/)
- Cutler, A. A., Pawlikowski, B., Wheeler, J. R., Dalla Betta, N., Elston, T., O'Rourke, R., Jones, K., & Olwin, B. B. (2022). The regenerating skeletal muscle niche drives satellite cell return to quiescence. *iScience*, 25(6). <https://doi.org/10.1016/J.ISCI.2022.104444>
- Davie, J. K., Cho, J. H., Meadows, E., Flynn, J. M., Knapp, J. R., & Klein, W. H. (2007). Target gene selectivity of the myogenic basic helix-loop-helix transcription factor myogenin in embryonic muscle. *Developmental biology*, 311(2), 650–664. <https://doi.org/10.1016/J.YDBIO.2007.08.014>
- Dreyer, H. C., Blanco, C. E., Sattler, F. R., Schroeder, E. T., & Wiswell, R. A. (2006). Satellite cell numbers in young and older men 24 hours after eccentric exercise. *Muscle & Nerve*, 33(2), 242–253. <https://doi.org/10.1002/MUS.20461>
- De Lisio, M., Jensen, T., Sukiennik, R. A., Huntsman, H. D., & Boppart, M. D. (2014). Substrate and strain alter the muscle-derived mesenchymal stem cell secretome to promote myogenesis. *Stem cell research & therapy*, 5(3). <https://doi.org/10.1186/SCRT463>
- Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F. C., Krause, D. S., Deans, R. J., Keating, A., Prockop, D. J., & Horwitz, E. M. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 8(4), 315–317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
- Doyle, M. J., Zhou, S., Tanaka, K. K., Pisconti, A., Farina, N. H., Sorrentino, B. P., & Olwin, B. B. (2011). Abcg2 labels multiple cell types in skeletal muscle and participates in muscle regeneration. *The Journal of Cell Biology*, 195(1), 147. <https://doi.org/10.1083/JCB.201103159>
- Duchesne, E., Tremblay, M. H., & Côté, C. H. (2011). Mast cell tryptase stimulates myoblast proliferation; a mechanism relying on protease-activated receptor-2 and cyclooxygenase-2. *BMC musculoskeletal disorders*, 12. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-235>
- Dumont, N. A., Bentzinger, C. F., Sincennes, M. C., & Rudnicki, M. A. (2015). Satellite Cells and Skeletal Muscle Regeneration. *Comprehensive Physiology*, 5(3), 1027–

1059. <https://doi.org/10.1002/CPHY.C140068>

- Dumont, N. A., & Frenette, J. (2013). Macrophage colony-stimulating factor-induced macrophage differentiation promotes regrowth in atrophied skeletal muscles and C2C12 myotubes. *The American journal of pathology*, *182*(2), 505–515. <https://doi.org/10.1016/J.AJP.2012.10.010>
- Egan, B., & Zierath, J. R. (2013). Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell metabolism*, *17*(2), 162–184. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2012.12.012>
- Elmagd, M. A. (2016). Benefits, need and importance of daily exercise. ~ 22 ~ *International Journal of Physical Education, Sports and Health*, *3*(5), 22–27. www.kheljournal.com
- Engquist, E. N., & Zammit, P. S. (2021). The Satellite Cell at 60: The Foundation Years. *Journal of Neuromuscular Diseases*, *8*(Suppl 2), S183. <https://doi.org/10.3233/JND-210705>
- Erkanli, K., Kayalar, N., Erkanli, G., Ercan, F., Sener, G., & Kirali, K. (2005). Melatonin protects against ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle. *Journal of pineal research*, *39*(3), 238–242. <https://doi.org/10.1111/J.1600-079X.2005.00240.X>
- Farup, J., De Lisio, M., Rahbek, S. K., Bjerre, J., Vendelbo, M. H., Boppart, M. D., & Vissing, K. (2015). Pericyte response to contraction mode-specific resistance exercise training in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, *119*(10), 1053–1063. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01108.2014>
- Flück, M. (2006). Functional, structural and molecular plasticity of mammalian skeletal muscle in response to exercise stimuli. *Journal of Experimental Biology*, *209*(12), 2239–2248. <https://doi.org/10.1242/JEB.02149>
- Fridén, J., & Lieber, R. L. (2001). Eccentric exercise-induced injuries to contractile and cytoskeletal muscle fibre components. *Acta physiologica Scandinavica*, *171*(3), 321–326. <https://doi.org/10.1046/J.1365-201X.2001.00834.X>
- Frinchi, M., Morici, G., Mudó, G., Bonsignore, M. R., & Di Liberto, V. (2021). Beneficial Role of Exercise in the Modulation of mdx Muscle Plastic Remodeling and Oxidative Stress. *Antioxidants*, *10*(4). <https://doi.org/10.3390/ANTIOX10040558>
- Frontera, W. R., & Ochala, J. (2015). Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcified tissue international*, *96*(3), 183–195. <https://doi.org/10.1007/S00223-014-9915-Y>
- Fry, C. S., Kirby, T. J., Kosmac, K., McCarthy, J. J., & Peterson, C. A. (2017). Myogenic progenitor cells control extracellular matrix production by fibroblasts during skeletal muscle hypertrophy. *Cell stem cell*, *20*(1), 56. <https://doi.org/10.1016/J.STEM.2016.09.010>
- Galińska-Rakoczy, A., Engel, P., Xu, C., Jung, H. S., Craig, R., Tobacman, L. S., & Lehman, W. (2008). Structural Basis for the Regulation of Muscle Contraction by Troponin and Tropomyosin. *Journal of molecular biology*, *379*(5), 929. <https://doi.org/10.1016/J.JMB.2008.04.062>

- Galli, S. J., Borregaard, N., & Wynn, T. A. (2011). Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: Macrophages, mast cells and neutrophils. *Nature Immunology*, *12*(11), 1035–1044. <https://doi.org/10.1038/NI.2109>
- Gholamnezhad, Z., Mégarbane, B., & Rezaee, R. (2020). Molecular Mechanisms Mediating Adaptation to Exercise. *Advances in experimental medicine and biology*, *1228*, 45–61. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1_3
- Gnocchi, V. F., White, R. B., Ono, Y., Ellis, J. A., & Zammit, P. S. (2009). Further characterisation of the molecular signature of quiescent and activated mouse muscle satellite cells. *PLoS one*, *4*(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0005205>
- Gokhin, D. S., Ochala, J., Domenighetti, A. A., & Fowler, V. M. (2015). Tropomodulin 1 directly controls thin filament length in both wild-type and tropomodulin 4-deficient skeletal muscle. *Development (Cambridge, England)*, *142*(24), 4351–4362. <https://doi.org/10.1242/DEV.129171>
- Guyton AC and Hall JE. Tibbi Fizyoloji Cep kitabı, Solakoğlu Z, (Çeviri editörü). 1 Baskı. Ankara, Nobel tıp kitabevi, 2010: 55-60.
- Hackney, A. C. (2016). Exercise Training and Metabolic Adaptation. *Exercise, Sport, and Bioanalytical Chemistry*, 65–81. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809206-4.00016-0>
- Hardy, D., Besnard, A., Latil, M., Jouvion, G., Briand, D., Thépenier, C., Pascal, Q., Guguin, A., Gayraud-Morel, B., Cavaillon, J. M., Tajbakhsh, S., Rocheteau, P., & Chrétien, F. (2016). Comparative Study of Injury Models for Studying Muscle Regeneration in Mice. *PLoS ONE*, *11*(1). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0147198>
- Hargreaves, M., & Spriet, L. L. (2020). Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nature metabolism*, *2*(9), 817–828. <https://doi.org/10.1038/S42255-020-0251-4>
- Hass, R., Kasper, C., Böhm, S., & Jacobs, R. (2011). Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Communication and Signaling*, *9*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/1478-811X-9-12/FIGURES/3>
- Hawke, T. J., & Garry, D. J. (2001). Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *91*(2), 534–551. <https://doi.org/10.1152/JAPPL.2001.91.2.534>
- Holloway, G. P. (2017). Nutrition and Training Influences on the Regulation of Mitochondrial Adenosine Diphosphate Sensitivity and Bioenergetics. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, *47*(Suppl 1), 13–21. <https://doi.org/10.1007/S40279-017-0693-3>
- Houdusse, A., & Sweeney, H. L. (2016). How Myosin Generates Force on Actin Filaments. *Trends in biochemical sciences*, *41*(12), 989–997. <https://doi.org/10.1016/J.TIBS.2016.09.006>
- Huntsman, H. D., Zachwieja, N., Zou, K., Ripchik, P., Valero, M. C., De Lisio, M., & Boppart, M. D. (2013). Mesenchymal stem cells contribute to vascular growth in

- skeletal muscle in response to eccentric exercise. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 304(1). <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.00541.2012>
- Huxley, H. E., & Kress, M. (1985). Crossbridge behaviour during muscle contraction. *Journal of muscle research and cell motility*, 6(2), 153–161. <https://doi.org/10.1007/BF00713057>
- Hyldahl, R. D., Xin, L., Hubal, M. J., Moeckel-Cole, S., Chipkin, S., & Clarkson, P. M. (2011). Activation of nuclear factor- κ B following muscle eccentric contractions in humans is localized primarily to skeletal muscle-residing pericytes. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 25(9), 2956–2966. <https://doi.org/10.1096/FJ.10-177105>
- Ikeda, T., Ichii, O., Otsuka-Kanazawa, S., Nakamura, T., Elewa, Y. H. A., & Kon, Y. (2016). Degenerative and regenerative features of myofibers differ among skeletal muscles in a murine model of muscular dystrophy. *Journal of muscle research and cell motility*, 37(4–5), 153–164. <https://doi.org/10.1007/S10974-016-9452-6>
- Imaoka, Y., Kawai, M., Mori, F., & Miyata, H. (2015). Effect of eccentric contraction on satellite cell activation in human vastus lateralis muscle. *The journal of physiological sciences : JPS*, 65(5), 461–469. <https://doi.org/10.1007/S12576-015-0385-4>
- Isele, P. O., & Mazurak, V. C. (2021). Regulation of Skeletal Muscle Satellite Cell Differentiation by Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: A Critical Review. *Frontiers in Physiology*, 12, 682091. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2021.682091/BIBTEX>
- Jackson, J. R., Mula, J., Kirby, T. J., Fry, C. S., Lee, J. D., Ubele, M. F., Campbell, K. S., McCarthy, J. J., Peterson, C. A., & Dupont-Versteegden, E. E. (2012). Satellite cell depletion does not inhibit adult skeletal muscle regrowth following unloading-induced atrophy. *American journal of physiology. Cell physiology*, 303(8). <https://doi.org/10.1152/AJPCCELL.00207.2012>
- Jenkins, D. W., & Jenks, A. (2017). Exercise and Diabetes: A Narrative Review. İçinde *Journal of Foot and Ankle Surgery (C. 56, Sayı 5, ss. 968–974)*. Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2017.06.019>
- Jennings, G. L. R. (1997). Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *Journal of hypertension*, 15(6), 567–569. <https://doi.org/10.1097/00004872-199715060-00001>
- Joe, A. W. B., Yi, L., Natarajan, A., Le Grand, F., So, L., Wang, J., Rudnicki, M. A., & Rossi, F. M. V. (2010a). Muscle injury activates resident fibro/adipogenic progenitors that facilitate myogenesis. *Nature cell biology*, 12(2), 153. <https://doi.org/10.1038/NCB2015>
- Joe, A. W. B., Yi, L., Natarajan, A., Le Grand, F., So, L., Wang, J., Rudnicki, M. A., & Rossi, F. M. V. (2010b). Muscle injury activates resident fibro/adipogenic progenitors that facilitate myogenesis. *Nature Cell Biology* 2010 12:2, 12(2), 153–163. <https://doi.org/10.1038/ncb2015>
- Kalyon TA. Spor Hekimliği, Ankara, Gata Basımevi, 2000, s.4-75.
- Kastner, S., Elias, M. C., Rivera, A. J., & Yablonka-Reuveni, Z. (2000). Gene expression

- patterns of the fibroblast growth factors and their receptors during myogenesis of rat satellite cells. *The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society*, 48(8), 1079–1096. <https://doi.org/10.1177/002215540004800805>
- Kawabe, Y. I., Wang, Y. X., McKinnell, I. W., Bedford, M. T., & Rudnicki, M. A. (2012). *Carm1* Regulates *Pax7* Transcriptional Activity Through MLL1/2 Recruitment During Asymmetric Satellite Stem Cell Divisions. *Cell stem cell*, 11(3), 333. <https://doi.org/10.1016/J.STEM.2012.07.001>
- Keating, A. (2006). Mesenchymal stromal cells. *Current opinion in hematology*, 13(6), 419–425. <https://doi.org/10.1097/01.MOH.0000245697.54887.6F>
- Keller, P., Vollaard, N. B. J., Gustafsson, T., Gallagher, I. J., Sundberg, C. J., Rankinen, T., Britton, S. L., Bouchard, C., Koch, L. G., & Timmons, J. A. (2011). A transcriptional map of the impact of endurance exercise training on skeletal muscle phenotype. *Journal of Applied Physiology*, 110(1), 46. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00634.2010>
- Kilic-Erkek, O., Caner, V., Abban-Mete, G., Baris, I. C., & Bor-Kucukatay, M. (2021). Determination of the pathways of potential muscle damage and regeneration in response to acute and long-term swimming exercise in mice. *Life sciences*, 272. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2021.119265>
- Komulainen, J., Takala, T. E. S., & Vihko, V. (1995). Does increased serum creatine kinase activity reflect exercise-induced muscle damage in rats? *International Journal of Sports Medicine*, 16(3), 150–154. <https://doi.org/10.1055/s-2007-972983>
- Kraemer, R. R., & Castracane, V. D. (2015). Endocrine alterations from concentric vs. eccentric muscle actions: a brief review. *Metabolism: clinical and experimental*, 64(2), 190–201. <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2014.10.024>
- Kuang, S., Kuroda, K., Le Grand, F., & Rudnicki, M. A. (2007). Asymmetric Self-Renewal and Commitment of Satellite Stem Cells in Muscle. *Cell*, 129(5), 999. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2007.03.044>
- Kurosaka, M., Naito, H., Ogura, Y., Kojima, A., Goto, K., & Katamoto, S. (2009). Effects of voluntary wheel running on satellite cells in the rat plantaris muscle. *Journal of Sports Science & Medicine*, 8(1), 51. [/pmc/articles/PMC3737783/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17417417/)
- Lander, A. D., Kimble, J., Clevers, H., Fuchs, E., Montarras, D., Buckingham, M., Calof, A. L., Trumpp, A., & Oskarsson, T. (2012). What does the concept of the stem cell niche really mean today? *BMC biology*, 10. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-10-19>
- Langridge, B., Griffin, M., & Butler, P. E. (2021). Regenerative medicine for skeletal muscle loss: a review of current tissue engineering approaches. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, 32(1). <https://doi.org/10.1007/S10856-020-06476-5>
- Legerlotz, K., Elliott, B., Guillemin, B., & Smith, H. K. (2008). Voluntary resistance running wheel activity pattern and skeletal muscle growth in rats. *Experimental Physiology*, 93(6), 754–762. <https://doi.org/10.1113/EXPPHYSIOL.2007.041244>

- Lewis, F. C., Cottle, B. J., Shone, V., Marazzi, G., Sassoon, D., Tseng, C. C. S., Dankers, P. Y. W., Chamuleau, S. A. J., Nadal-Ginard, B., & Ellison-Hughes, G. M. (2017). Transplantation of Allogeneic PW1pos/Pax7neg Interstitial Cells Enhance Endogenous Repair of Injured Porcine Skeletal Muscle. *JACC: Basic to Translational Science*, 2(6), 717. <https://doi.org/10.1016/J.JACBTS.2017.08.002>
- Lindsay, A., Larson, A. A., Verma, M., Ervasti, J. M., & Lowe, D. A. (2019). Isometric resistance training increases strength and alters histopathology of dystrophin-deficient mouse skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 126(2), 363. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00948.2018>
- Luo, L., Lu, A. M., Wang, Y., Hong, A., Chen, Y., Hu, J., Li, X., & Qin, Z. H. (2013). Chronic resistance training activates autophagy and reduces apoptosis of muscle cells by modulating IGF-1 and its receptors, Akt/mTOR and Akt/FOXO3a signaling in aged rats. *Experimental gerontology*, 48(4), 427–436. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2013.02.009>
- Luther, P. K. (2009). The vertebrate muscle Z-disc: sarcomere anchor for structure and signalling. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 30(5), 171. <https://doi.org/10.1007/S10974-009-9189-6>
- Mackey, A. L., Kjaer, M., Charifi, N., Henriksson, J., Bojsen-Moller, J., Holm, L., & Kadi, F. (2009). Assessment of satellite cell number and activity status in human skeletal muscle biopsies. *Muscle & nerve*, 40(3), 455–465. <https://doi.org/10.1002/MUS.21369>
- Mackey, A. L., Andersen, L. L., Frandsen, U., & Sjøgaard, G. (2011). Strength training increases the size of the satellite cell pool in type I and II fibres of chronically painful trapezius muscle in females. *The Journal of physiology*, 589(Pt 22), 5503–5515. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2011.217885>
- Majka, S. M., Jackson, K. A., Kienstra, K. A., Majesky, M. W., Goodell, M. A., & Hirschi, K. K. (2003). Distinct progenitor populations in skeletal muscle are bone marrow derived and exhibit different cell fates during vascular regeneration. *The Journal of clinical investigation*, 111(1), 71–79. <https://doi.org/10.1172/JCI16157>
- Mangan, G., Bombardier, E., Mitchell, A. S., Quadrilatero, J., & Tiidus, P. M. (2014). Oestrogen-dependent satellite cell activation and proliferation following a running exercise occurs via the PI3K signalling pathway and not IGF-1. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 212(1), 75–85. <https://doi.org/10.1111/APHA.12317>
- Mccarthy, J. J., Mula, J., Miyazaki, M., Erfani, R., Garrison, K., Farooqui, A. B., Srikuea, R., Lawson, B. A., Grimes, B., Keller, C., Van Zant, G., Campbell, K. S., Esser, K. A., Dupont-Versteegden, E. E., & Peterson, C. A. (2011). Effective fiber hypertrophy in satellite cell-depleted skeletal muscle. *Development*, 138(17), 3657–3666. <https://doi.org/10.1242/DEV.068858/-/DC1>
- McKay, B. R., De Lisio, M., Johnston, A. P. W., O'Reilly, C. E., Phillips, S. M., Tarnopolsky, M. A., & Parise, G. (2009). Association of interleukin-6 signalling with the muscle stem cell response following muscle-lengthening contractions in humans. *PloS one*, 4(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0006027>
- McLoon, L. K., Rowe, J., Wirtschafter, J., & McCormick, K. M. (2004). Continuous

- myofiber remodeling in uninjured extraocular myofibers: myonuclear turnover and evidence for apoptosis. *Muscle & nerve*, 29(5), 707. <https://doi.org/10.1002/MUS.20012>
- McHugh, M. P., & Tetro, D. T. (2003). Changes in the relationship between joint angle and torque production associated with the repeated bout effect. *Journal of sports sciences*, 21(11), 927–932. <https://doi.org/10.1080/0264041031000140400>
- Mitchell, K. J., Pannérec, A., Cadot, B., Parlakian, A., Besson, V., Gomes, E. R., Marazzi, G., & Sassoon, D. A. (2010a). Identification and characterization of a non-satellite cell muscle resident progenitor during postnatal development. *Nature cell biology*, 12(3), 257–266. <https://doi.org/10.1038/NCB2025>
- Mitchell, K. J., Pannérec, A., Cadot, B., Parlakian, A., Besson, V., Gomes, E. R., Marazzi, G., & Sassoon, D. A. (2010b). Identification and characterization of a non-satellite cell muscle resident progenitor during postnatal development. *Nature Cell Biology* 2010 12:3, 12(3), 257–266. <https://doi.org/10.1038/ncb2025>
- Montarras, D., Morgan, J., Colins, C., Relaix, F., Zaffran, S., Cumano, A., Partridge, T., & Buckingham, M. (2005). Direct isolation of satellite cells for skeletal muscle regeneration. *Science (New York, N.Y.)*, 309(5743), 2064–2067. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1114758>
- Morgan, J. E., & Partridge, T. A. (2003). Muscle satellite cells. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 35(8), 1151–1156. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(03\)00042-6](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(03)00042-6)
- Motohashi, N., Uezumi, A., Yada, E., Fukada, S.-I., Fukushima, K., Imaizumi, K., Miyagoe-Suzuki, Y., & Ichi Takeda, S. ' (2008). Muscle CD31(+) CD45(+) Side Population Cells Promote Muscle Regeneration by Stimulating Proliferation and Migration of Myoblasts. *Am J Pathol*, 173, 781–791. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070902>
- Mounier, R., Chrétien, F., & Chazaud, B. (2011). Blood vessels and the satellite cell niche. *Current topics in developmental biology*, 96, 121–138. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385940-2.00005-X>
- Mozzetta, C., Consalvi, S., Saccone, V., Tierney, M., Diamantini, A., Mitchell, K. J., Marazzi, G., Borsellino, G., Battistini, L., Sassoon, D., Sacco, A., & Puri, P. L. (2013). Fibroadipogenic progenitors mediate the ability of HDAC inhibitors to promote regeneration in dystrophic muscles of young, but not old Mdx mice. *EMBO Molecular Medicine*, 5(4), 626–639. <https://doi.org/10.1002/EMMM.201202096>
- Mukund, K., & Subramaniam, S. (2020). Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Systems Biology and Medicine*, 12(1). <https://doi.org/10.1002/WSBM.1462>
- Nederveen, J. P., Joanisse, S., Séguin, C. M. L., Bell, K. E., Baker, S. K., Phillips, S. M., & Parise, G. (2015). The effect of exercise mode on the acute response of satellite cells in old men. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 215(4), 177–190. <https://doi.org/10.1111/APHA.12601>
- Neubauer, O., Sabapathy, S., Lazarus, R., Jowett, J. B. M., Desbrow, B., Peake, J. M.,

- Cameron-Smith, D., Haseler, L. J., Wagner, K. H., & Bulmer, A. C. (2013). Transcriptome analysis of neutrophils after endurance exercise reveals novel signaling mechanisms in the immune response to physiological stress. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 114(12), 1677–1688. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00143.2013>
- Newton, M. J., Morgan, G. T., Sacco, P., Chapman, D. W., & Nosaka, K. (2008). Comparison of responses to strenuous eccentric exercise of the elbow flexors between resistance-trained and untrained men. *Journal of strength and conditioning research*, 22(2), 597–607. <https://doi.org/10.1519/JSC.0B013E3181660003>
- Nie, J., Tong, T. K., George, K., Fu, F. H., Lin, H., & Shi, Q. (2011). Resting and post-exercise serum biomarkers of cardiac and skeletal muscle damage in adolescent runners. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 21(5), 625–629. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0838.2010.01096.X>
- O'Reilly, C., McKay, B., Phillips, S., Tarnopolsky, M., & Parise, G. (2008). Hepatocyte growth factor (HGF) and the satellite cell response following muscle lengthening contractions in humans. *Muscle & nerve*, 38(5), 1434–1442. <https://doi.org/10.1002/MUS.21146>
- Olguín, H. C., & Pisconti, A. (2012). Marking the tempo for myogenesis: Pax7 and the regulation of muscle stem cell fate decisions. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 16(5), 1013. <https://doi.org/10.1111/J.1582-4934.2011.01348.X>
- Özdal, M. *Solunum kaslarına yönelik ısınma egzersizlerinin aerobik ve anaerobik güce etkisi* [Doktora Tezi, 19 Mayıs Üniversitesi]. https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/677985/yokAcikBilim_10072095
- Padrón, R. (2004). Molecular structure of the sarcomere. *Craig, R. & Padrón, R. "Molecular Structure of the Sarcomere. Chapter 7. pages.129-166. Textbook "Myology" (Editors A. G. Engel & C. Franzini-Armstrong), Third edition. McGraw-Hill, Inc., New York. 2004.* https://www.academia.edu/2152056/Molecular_structure_of_the_sarcomere
- Pantoja, P. D., Alberton, C. L., Pilla, C., Vendrusculo, A. P., & Krueel, L. F. M. (2009). Effect of resistive exercise on muscle damage in water and on land. *Journal of strength and conditioning research*, 23(3), 1051–1054. <https://doi.org/10.1519/JSC.0B013E3181A00C45>
- Parise, G., McKinnell, I. W., & Rudnicki, M. A. (2008). Muscle satellite cell and atypical myogenic progenitor response following exercise. *Muscle & nerve*, 37(5), 611–619. <https://doi.org/10.1002/MUS.20995>
- Park, I. H., & Chen, J. (2005). Mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling is required for a late-stage fusion process during skeletal myotube maturation. *The Journal of biological chemistry*, 280(36), 32009–32017. <https://doi.org/10.1074/JBC.M506120200>
- Patel, H., Alkhawam, H., Madanieh, R., Shah, N., Kosmas, C. E., & Vittorio, T. J. (2017). Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World Journal of Cardiology*, 9(2), 134. <https://doi.org/10.4330/wjc.v9.i2.134>

- Paulsen, Gø., Cramer, R., Benestad, H. B., Fjeld, J. G., Mørkrid, L., Hallén, J., & Raastad, T. (2010). Time course of leukocyte accumulation in human muscle after eccentric exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 42(1), 75–85. <https://doi.org/10.1249/MSS.0B013E3181AC7ADB>
- Pawlikowski, B., Pulliam, C., Betta, N. D., Kardon, G., & Olwin, B. B. (2015). Pervasive satellite cell contribution to uninjured adult muscle fibers. *Skeletal Muscle*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/S13395-015-0067-1>
- Perry, C. G. R., Kane, D. A., Herbst, E. A. F., Mukai, K., Lark, D. S., Wright, D. C., Heigenhauser, G. J. F., Neuffer, P. D., Spriet, L. L., & Holloway, G. P. (2012). Mitochondrial creatine kinase activity and phosphate shuttling are acutely regulated by exercise in human skeletal muscle. *The Journal of physiology*, 590(21), 5475–5486. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2012.234682>
- Powell, K. E., Paluch, A. E., & Blair, S. N. (2011). Physical Activity for Health: What Kind? How Much? How Intense? On Top of What? *Annual Review of Public Health*, 32(1), 349–365. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031210-101151>
- Prisk, V., & Huard, J. (2003). Muscle injuries and repair: The role of prostaglandins and inflammation. *Histology and Histopathology*, 18(4), 1243–1256. <https://doi.org/10.14670/HH-18.1243>
- Pugh J. K., Faulkner S. H., Turner M. C., Nimmo M. A. (2018). Satellite cell response to concurrent resistance exercise and high-intensity interval training in sedentary, overweight/obese, middle-aged individuals. *European journal of applied physiology*, 118 225–238. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3721-y>
- Ratajczak, M. Z. (2015). A novel view of the adult bone marrow stem cell hierarchy and stem cell trafficking. *Leukemia*, 29(4), 776–782. <https://doi.org/10.1038/LEU.2014.346>
- Ravi Kiran, T., Subramanyam, M. V. V., & Asha Devi, S. (2004). Swim exercise training and adaptations in the antioxidant defense system of myocardium of old rats: Relationship to swim intensity and duration. *Comparative Biochemistry and Physiology - B Biochemistry and Molecular Biology*, 137(2), 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2003.11.002>
- Reimann, J., Brimah, K., Schröder, R., Wernig, A., Beauchamp, J. R., & Partridge, T. A. (2004). Pax7 distribution in human skeletal muscle biopsies and myogenic tissue cultures. *Cell and tissue research*, 315(2), 233–242. <https://doi.org/10.1007/S00441-003-0833-Y>
- Relaix, F., Montarras, D., Zaffran, S., Gayraud-Morel, B., Rocancourt, D., Tajbakhsh, S., Mansouri, A., Cumano, A., & Buckingham, M. (2006). Pax3 and Pax7 have distinct and overlapping functions in adult muscle progenitor cells. *Journal of Cell Biology*, 172(1), 91–102. <https://doi.org/10.1083/JCB.200508044>
- Roman, W., Pimentel, M. R., & Gomes, E. R. (2018). An In Vitro System to Measure the Positioning, Stiffness, and Rupture of the Nucleus in Skeletal Muscle. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1840, 283–293. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8691-0_19

- Saclier, M., Yacoub-Youssef, H., Mackey, A. L., Arnold, L., Ardjoune, H., Magnan, M., Sailhan, F., Chelly, J., Pavlath, G. K., Mounier, R., Kjaer, M., & Chazaud, B. (2013). Differentially activated macrophages orchestrate myogenic precursor cell fate during human skeletal muscle regeneration. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, *31*(2), 384–396. <https://doi.org/10.1002/STEM.1288>
- Sam, M., Shah, S., Fridén, J., Milner, D. J., Capetanaki, Y., & Lieber, R. L. (2000). Desmin knockout muscles generate lower stress and are less vulnerable to injury compared with wild-type muscles. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, *279*(4), 48–4. <https://doi.org/10.1152/AJPCELL.2000.279.4.C1116/ASSET/IMAGES/LARGE/H01000153004.JPG>
- Sambasivan, R., Yao, R., Kissenpfennig, A., van Wittenberghe, L., Paldi, A., Gayraud-Morel, B., Guenou, H., Malissen, B., Tajbakhsh, S., & Galy, A. (2011). Pax7-expressing satellite cells are indispensable for adult skeletal muscle regeneration. *Development (Cambridge, England)*, *138*(17), 3647–3656. <https://doi.org/10.1242/DEV.067587>
- Scharner, J., & Zammit, P. S. (2011). The muscle satellite cell at 50: the formative years. *Skeletal muscle*, *1*(1). <https://doi.org/10.1186/2044-5040-1-28>
- Schneider, C. M., Dennehy, C. A., Rodearmel, S. J., & Hayward, J. R. (1995). Effects of physical activity on creatine phosphokinase and the isoenzyme creatine kinase-MB. *Annals of emergency medicine*, *25*(4), 520–524. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(95\)70270-9](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(95)70270-9)
- Schoenfeld, B. J. (2012). Does exercise-induced muscle damage play a role in skeletal muscle hypertrophy? *Journal of strength and conditioning research*, *26*(5), 1441–1453. <https://doi.org/10.1519/JSC.0B013E31824F207E>
- Scomparin, D.X., Grassioli, S., Gomes, R. M., Torrezan, R., de Oliveira, J. C., Gravena, C., Pêra, C. C., Mathias, P. C. (2011). Low-Intensity swimming training after weaning improves glucose and lipid homeostasis in MSG hypothalamic obese mice. *Endocrin Research*, *36*(2): 83-90.
- Sengle, G., Carlberg, V., Tufa, S. F., Charbonneau, N. L., Smaldone, S., Carlson, E. J., Ramirez, F., Keene, D. R., & Sakai, L. Y. (2015). Abnormal Activation of BMP Signaling Causes Myopathy in Fbn2 Null Mice. *PLoS Genetics*, *11*(6), 1005340. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PGEN.1005340>
- Seo, Y. G., Lim, H., Kim, Y., Ju, Y. S., Lee, H. J., Jang, H. B., Park, S. I., & Park, K. H. (2019). 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*, *11*(1). <https://doi.org/10.3390/NU11010137>
- Sequeira, V., Nijenkamp, L. L. A. M., Regan, J. A., & Van Der Velden, J. (2014). The physiological role of cardiac cytoskeleton and its alterations in heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, *1838*(2), 700–722. <https://doi.org/10.1016/J.BBAMEM.2013.07.011>
- Shamim, B., Camera, D. M., & Whitfield, J. (2021). Myofibre Hypertrophy in the

- Absence of Changes to Satellite Cell Content Following Concurrent Exercise Training in Young Healthy Men. *Frontiers in Physiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2021.625044>
- Sharples, A. P., Polydorou, I., Hughes, D. C., Owens, D. J., Hughes, T. M., & Stewart, C. E. (2016). Skeletal muscle cells possess a “memory” of acute early life TNF- α exposure: role of epigenetic adaptation. *Biogerontology*, 17(3), 603–617. <https://doi.org/10.1007/S10522-015-9604-X>
- Shefer, G., Rauner, G., Yablonka-Reuveni, Z., & Benayahu, D. (2010). Reduced Satellite Cell Numbers and Myogenic Capacity in Aging Can Be Alleviated by Endurance Exercise. *PLoS ONE*, 5(10). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0013307>
- Shi, X., & Garry, D. J. (2006). Muscle stem cells in development, regeneration, and disease. *Genes & development*, 20(13), 1692–1708. <https://doi.org/10.1101/GAD.1419406>
- Smith, H. K., Maxwell, L., Rodgers, C. D., Mckee, N. H., & Plyley, M. J. (2001). Exercise-enhanced satellite cell proliferation and new myonuclear accretion in rat skeletal muscle. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 90(4), 1407–1414. <https://doi.org/10.1152/JAPPL.2001.90.4.1407>
- Smith, H. K., & Merry, T. L. (2012). Voluntary resistance wheel exercise during post-natal growth in rats enhances skeletal muscle satellite cell and myonuclear content at adulthood. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 204(3), 393–402. <https://doi.org/10.1111/J.1748-1716.2011.02350.X>
- Stožer, A., Vodopivec, P., & Bombek, L. K. (2020). Pathophysiology of Exercise-Induced Muscle Damage and Its Structural, Functional, Metabolic, and Clinical Consequences. *Physiological Research*, 69(4), 565. <https://doi.org/10.33549/PHYSIOLRES.934371>
- Sweeney, H. L., & Hammers, D. W. (2018). Muscle Contraction. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 10(2). <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A023200>
- Sweeney, H. L., & Houdusse, A. (2010). Structural and Functional Insights into the Myosin Motor Mechanism. 39(1), 539–557. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.BIOPHYS.050708.133751>
- Swim, T. (y.y.). *The Swim Coaching Bible Human Kinetics Dick Hannula Nort Thornton Editors*. Tarihinde 03 Eylül 2023, adresinden erişildi https://www.academia.edu/43369531/The_Swim_Coaching_Bible_Human_Kinetics_Dick_Hannula_Nort_Thornton_Editors
- Tedesco, F. S., Moyle, L. A., & Perdiguero, E. (2017). Muscle Interstitial Cells: A Brief Field Guide to Non-satellite Cell Populations in Skeletal Muscle. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1556, 129–147. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6771-1_7
- Tee, J. C., Bosch, A. N., & Lambert, M. I. (2007). Metabolic consequences of exercise-induced muscle damage. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 37(10), 827–836. <https://doi.org/10.2165/00007256-200737100-00001>
- Thomas, G. D. (2013). Functional muscle ischemia in Duchenne and Becker muscular

- dystrophy. *Frontiers in Physiology*, 4. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2013.00381>
- Tidball, J. G. (2011). Mechanisms of muscle injury, repair, and regeneration. *Comprehensive Physiology*, 1(4), 2029–2062. <https://doi.org/10.1002/CPHY.C100092>
- Tidball, J. G., & Villalta, S. A. (2010). Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 298(5). <https://doi.org/10.1152/AJPREGU.00735.2009>
- Timmermans, F., Plum, J., Yöder, M. C., Ingram, D. A., Vandekerckhove, B., & Case, J. (2009). Endothelial progenitor cells: identity defined? *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 13(1), 87. <https://doi.org/10.1111/J.1582-4934.2008.00598.X>
- Torrente, Y., Belicchi, M., Marchesi, C., D'Antona, G., Cogiamanian, F., Pisati, F., Gavina, M., Giordano, R., Tonlorenzi, R., Fagiolari, G., Lamperti, C., Porretti, L., Lopa, R., Sampaolesi, M., Vicentini, L., Grimoldi, N., Tiberio, F., Songa, V., Baratta, P., ... Bresolin, N. (2007). Autologous transplantation of muscle-derived CD133+ stem cells in Duchenne muscle patients. *Cell transplantation*, 16(6), 563–577. <https://doi.org/10.3727/000000007783465064>
- Uezumi, A., Fukada, S. I., Yamamoto, N., Takeda, S., & Tsuchida, K. (2010). Mesenchymal progenitors distinct from satellite cells contribute to ectopic fat cell formation in skeletal muscle. *Nature Cell Biology* 2010 12:2, 12(2), 143–152. <https://doi.org/10.1038/ncb2014>
- Uezumi, A., Ojima, K., Fukada, S. I., Ikemoto, M., Masuda, S., Miyagoe-Suzuki, Y., & Takeda, S. (2006). Functional heterogeneity of side population cells in skeletal muscle. *Biochemical and biophysical research communications*, 341(3), 864–873. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2006.01.037>
- Urciuolo, A., Quarta, M., Morbidoni, V., Gattazzo, F., Molon, S., Grumati, P., Montemurro, F., Tedesco, F. S., Blaauw, B., Cossu, G., Vozzi, G., Rando, T. A., & Bonaldo, P. (2013). Collagen VI regulates satellite cell self-renewal and muscle regeneration. *Nature communications*, 4. <https://doi.org/10.1038/NCOMMS2964>
- Valero, M. C., Huntsman, H. D., Liu, J., Zou, K., & Boppart, M. D. (2012). Eccentric exercise facilitates mesenchymal stem cell appearance in skeletal muscle. *PloS one*, 7(1). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0029760>
- Van Loon, L. J. C., Thomason-Hughes, M., Constantin-Teodosiu, D., Koopman, R., Greenhaff, P. L., Hardie, D. G., Keizer, H. A., Saris, W. H. M., & Wagenmakers, A. J. M. (2005). Inhibition of adipose tissue lipolysis increases intramuscular lipid and glycogen use in vivo in humans. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 289(3). <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00092.2005>
- Von Maltzahn, J., Jones, A. E., Parks, R. J., & Rudnicki, M. A. (2013). Pax7 is critical for the normal function of satellite cells in adult skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(41), 16474–16479. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1307680110>
- Wansleeben, C., Barkauskas, C. E., Rock, J. R., & Hogan, B. L. M. (2013). Stem cells of

the adult lung: their development and role in homeostasis, regeneration, and disease. *Wiley interdisciplinary reviews. Developmental biology*, 2(1), 131–148. <https://doi.org/10.1002/WDEV.58>

- Wolfe, R. R. (2006). The underappreciated role of muscle in health and disease. *The American journal of clinical nutrition*, 84(3), 475–482. <https://doi.org/10.1093/AJCN/84.3.475>
- Yalcin, O., Bor-Kucukatay, M., Senturk, U. K., & Baskurt, O. K. (2000). Effects of swimming exercise on red blood cell rheology in trained and untrained rats. *Journal of Applied Physiology*, 88(6), 2074–2080. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.6.2074>
- Yan, K., Gao, H., Liu, X., Zhao, Z., Gao, B., & Zhang, L. (2022). Establishment and identification of an animal model of long-term exercise-induced fatigue. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 915937. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.915937/BIBTEX>
- Yin, H., Price, F., & Rudnicki, M. A. (2013). Satellite Cells and the Muscle Stem Cell Niche. *Physiological Reviews*, 93(1), 23. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00043.2011>
- Yu, J. G., Fürst, D. O., & Thornell, L. E. (2003). The mode of myofibril remodelling in human skeletal muscle affected by DOMS induced by eccentric contractions. *Histochemistry and cell biology*, 119(5), 383–393. <https://doi.org/10.1007/S00418-003-0522-7>
- Zou, K., Huntsman, H. D., Carmen Valero, M., Adams, J., Skelton, J., De Lisio, M., Jensen, T., & Boppart, M. D. (2015). Mesenchymal stem cells augment the adaptive response to eccentric exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 47(2), 315–325. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000405>

EKLER

Ek-1.

Biorheology. 2018;55(1):15-24. doi: 10.3233/BIR-180175.

Increased erythrocyte aggregation following an acute bout of eccentric isokinetic exercise does not exceed two days

Emine Kilic-Toprak¹, Fatma Unver², Ozgen Kilic-Erkek¹, Halil Korkmaz³, Yasin Ozdemir¹, Burak Oymak¹, Alten Oskay⁴, Melek Bor-Kucukatay¹

Affiliations

PMID: 30530954 DOI: 10.3233/BIR-180175

Abstract

Background: Isokinetic exercise is used to reduce strength imbalance and to enhance performance.

Objective: The aim of this study was to investigate the acute effects of a single bout of eccentric isokinetic exercise on hemorheology (erythrocyte deformability and aggregation), total oxidant/antioxidant status (TOS/TAS) and oxidative stress index (OSI) in active individuals.

Methods: The study comprises 11 active, healthy, male subjects (mean age of 19.45 ± 0.31 years, BMI 22.05 ± 0.51 kg/m²). They performed single, unilateral eccentric contractions of knee flexors and extensors with dominant leg on a dynamometer. Isokinetic hamstring, quadriceps strength were recorded at eccentric (30, 120° s⁻¹) angular velocities. Eight active age-matched healthy male subjects were included as a control group, who did not receive exercise. Blood samples were obtained before, immediately after and two days after the exercise session. Hemorheological parameters were measured by an ektacytometer. TOS/TAS were determined using a commercial kit.

Results: A session of eccentric isokinetic exercise did not affect erythrocyte deformability and oxidative stress indices, whereas red blood cell (RBC) aggregation was increased initially and returned to pre-exercise levels after two days following exercise.

Conclusion: Our results suggest that, increased RBC aggregation following an acute bout of isokinetic exercise may result in increased plasma skimming that augments tissue perfusion and clearance of metabolites within a period of two days following exercise.

Keywords: Hemorheology; eccentric exercise; oxidative stress; red blood cell aggregation.

Hemorheological dysfunction in cardiac syndrome X

Emine Kilic-Toprak¹, Olga Yaylali², Yalin Tolga Yaylali³, Yasin Ozdemir¹, Dogangun Yuksel², Hande Senol⁴, Tank Sengoz², Melek Bor-Kucukatay¹

Affiliations

PMID: 28889793 DOI: 10.1080/00015385.2017.1373967

Abstract

Background: Cardiac syndrome X (CSX) is often described as angina or angina-like chest pain with a normal coronary arteriogram, yet the underlying pathophysiological mechanisms have not been fully elucidated. The aim of the current study was to determine alterations in blood rheology (erythrocyte aggregation and deformability, plasma viscosity - PV) in patients with CSX.

Methods: The study comprised 26 CSX patients (55.77 ± 12.33 years) and 37 age- and sex-matched (56.32 ± 11.98 years) healthy controls. Erythrocyte aggregation and deformability were measured by an ektacytometer and PV with a rotational viscometer.

Results: Erythrocyte deformability measured at 1.69 and 3.00 Pa was lower in the CSX patients compared to the controls ($p = .0001$ and $.017$, respectively). Erythrocyte aggregation index (AI) (72.758 ± 7.65 vs. 66.483 ± 6.63 , $p = .002$) and PV measured at a shear rate of 375 s^{-1} (1.932 ± 0.225 vs. 1.725 ± 0.331 , $p = .019$) were significantly higher in patients with CSX. When AI, RDW and erythrocyte deformability measured at 1.69 Pa were evaluated together, it was observed that the increase in AI and RDW augments the risk of having CSX (OR: 1.2 and 2.65, respectively), while the rise in deformability decreases this risk (OR = 0.02).

Conclusions: Hemorheological impairments are associated with CSX.

Keywords: Erythrocyte aggregation; cardiac syndrome X; microvascular angina; plasma viscosity; red blood cell deformability.

Ek-3.

[Clin Hemorheol Microcirc. 2019;71\(4\):463-473. doi: 10.3233/CH-180402.](#)

Hemorheological alterations following an acute bout of nordic hamstring exercise in active male participants¹

Fatma Unver¹, Emine Kilic-Toprak², Ozgen Kilic-Erkek², Halil Korkmaz³, Ozdemir Yasin², Burak Oymak², Alten Oskay⁴, Melek Bor-Kucukatay²

Affiliations

PMID: 30320558 DOI: [10.3233/CH-180402](#)

Abstract

Background: The Nordic hamstring exercise (NHE) has been proven to be an effective preventive technique for hamstring injuries. Hemorheological parameters (erythrocyte deformability and aggregation) play a critical role in exercise influencing oxygenation. Although previous studies presented hemorheological alterations induced by different types of exercise, changes in red blood cell (RBC) deformability and aggregation following NHE remain unknown. Present study was designed to explore possible alterations in hemorheological and oxidative parameters after an acute bout of NHE.

Methods: 10 healthy, male, active students (mean age 19.9±0.23, BMI: 21.56±0.54) participated to the study. They performed a single session of seven-repetitions of NHE followed by a familiarisation period. Blood samples were obtained before and immediately after the exercise from the antecubital vein. Hemorheological parameters were measured by an ektacytometer.

Results: NHE did not change deformability, hematocrit and oxidative stress but, increased RBC aggregation index (AI, $p = 0.011$) and decreased RBC aggregation half time ($t_{1/2}$, $p = 0.009$).

Conclusions: Our results suggest that, increased RBC aggregation following an acute bout of NHE may result in increased plasma skimming and thus ease the flow of blood.

Keywords: Nordic hamstring exercise; RBC deformability; erythrocyte aggregation; oxidative stress.

Ek-4.

Clinical Trial [Heart Lung Circ. 2019 Jul;28\(7\):1067-1073. doi: 10.1016/j.hlc.2018.07.014.](#)

Epub 2018 Aug 16.

Impaired Blood Rheology in Pulmonary Arterial Hypertension

Yalin Tolga Yaylali ¹, Emine Kilic-Toprak ², Yasin Ozdemir ², Hande Senol ³, Melek Bor-Kucukatay ²

Affiliations

PMID: 30253971 DOI: [10.1016/j.hlc.2018.07.014](#)

Abstract

Background: Understanding of the pathophysiologic manifestations of pulmonary arterial hypertension (PAH) is still evolving. The aims of the present study were to determine the alterations in blood rheology, and to investigate the relationship between those alterations and laboratory parameters in PAH.

Methods: The study included 21 consecutive treatment-naive patients with PAH and 32 age and sex-matched healthy controls. Patients were categorised in class II (n=6), class III (n=13), and class IV (n=2). All subjects underwent right-heart catheterisation. Erythrocyte deformability and aggregation were measured by an ektacytometer.

Results: Haemodynamic variables were as follows: the mean right atrial pressure: 9.94 ± 5.76 mmHg; the average pulmonary vascular resistance: 5.66 ± 3 WU; Fick cardiac index: 4.15 ± 2.75 l/min/m²; and mixed venous O₂ saturation: 64.59 ± 12.53 %. The average 6-minute walk distance was 351.09 ± 133.08 m. Erythrocyte deformability measured at 0.95, 3.00, and 5.33 Pa was significantly lower, erythrocyte aggregation index (AI) was higher, and aggregation half-time (t_{1/2}) was lower in PAH. AI and fibrinogen were positively correlated with NT pro-BNP (AI-NT pro-BNP: $r=0.579$; fibrinogen-NT pro-BNP: $r=0.591$). t_{1/2} was negatively correlated with NT pro-BNP (t_{1/2}-NT pro-BNP: $r=-0.648$).

Conclusions: The increase in erythrocyte aggregation and the decrease in deformability may theoretically increase the flow resistance and may be of haemodynamic significance. The association between erythrocyte aggregation and NT pro-BNP may indicate that erythrocyte aggregation increases with disease progression. These alterations contribute to the understanding of the pathophysiology and could serve as markers of disease presence.

Keywords: Blood rheology; Erythrocyte aggregation; Erythrocyte deformability; Pulmonary arterial hypertension.

Ek-5.

Clin Hemorheol Microcirc. 2019;71(3):365-372. doi: 10.3233/CH-180417.

Investigation of the effects of major ozone autohemotherapy application on erythrocyte deformability and aggregation

Ismail Hakki Akbudak ¹, Vural Kucukatay ², Ozgen Kilic-Erkek ², Yasin Ozdemir ², Melek Bor-Kucukatay ²

Affiliations

PMID: 29914015 DOI: 10.3233/CH-180417

Abstract

Background: Ozone is used intensively worldwide in treatment and research of various pathologies due to its healing effects.

Objective: The aim of this study is to investigate the effect of major ozone autohemotherapy on erythrocyte deformability and aggregation.

Methods: 10 and 50µg/ml doses of ozone was applied for 20 minute to venous blood samples obtained from 10 healthy male volunteers. Erythrocyte aggregation, deformability were measured by an ektacytometer. Total oxidant status, total antioxidant status were measured via a commercial kit. The oxidative stress index was calculated.

Results: Ozone at 10 and 50µg/ml doses did not alter erythrocyte aggregation. 50µg/ml ozone increased red blood cell (RBC) deformability measured at 0.53 Pa. Compared with the Control value, there was a significant increase in TOS, TAS for the doses of 10 and 50µg/ml. The increase in TAS was found to be more significant at 10µg/ml dose. The most obvious increase in OSI value was observed at 50µg/ml.

Conclusion: Our results demonstrate that although 10µg/ml ozone has no effect on hemorheology, 50µg/ml ozone concentration has positive effects on RBC deformability, thus circulation at 0.53 Pa corresponding to the shear stress encountered during venous circulation.

Keywords: Ozone therapy; RBC deformability; erythrocyte aggregation; oxidative stress.

Ek-6.

Eye Contact Lens. 2019 Nov;45(6):399-404. doi: 10.1097/ICL.0000000000000620.

Oxidative Stress and Genotoxicity in Pterygium: A Systemic Investigation

Emine Kilic-Toprak ¹, Ibrahim Toprak, Sadettin Caliskan, Yasin Ozdemir, Onder Demirtas, Fatih Altintas, Vural Kucukatay

Affiliations

PMID: 31671077 DOI: 10.1097/ICL.0000000000000620

Abstract

Objectives: To perform a systemic investigation on oxidative stress and DNA damage in patients with primary pterygium.

Methods: This prospective cross-sectional study included 32 patients with primary pterygium (60.1±2.0 years of age) and 33 age- and sex-matched (58.8±2.2 years of age) control subjects ($P>0.05$). A commercial kit was used for measuring serum total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS). The comet assay was performed after lymphocyte isolation from venous blood to quantitate DNA damage. Tail length (TL), tail intensity (TI), and tail moment (TM) were used for statistical analysis as parameters of DNA damage.

Results: In the pterygium group, TOS and TAS were significantly higher when compared with those of the control group ($P=0.019$ and $P=0.005$, respectively). In terms of DNA damage, patients with pterygium had higher TL, TI, and TM than in the control subjects ($P<0.0001$ for all).

Conclusions: Although current literature focuses on local factors in pterygium pathogenesis, patients with pterygium seem to have increased systemic oxidative status (and compensatory antioxidant response) and genotoxicity, which might create a predisposition for pterygium development.

Ek-7.

[Clin Hemorheol Microcirc. 2020;74\(2\):209-221. doi: 10.3233/CH-190717.](#)

Hemorheology and oxidative stress in patients with differentiated thyroid cancer following I-131 ablation/metastasis treatment

Tarik Sengoz¹, Emine Kilic-Toprak², Olga Yaylali¹, Ozgen Kilic-Erkek², Yasin Ozdemir², Burak Oymak², Hande Senol³, Dogangun Yuksel¹, Vural Kucukatay², Melek Bor-Kucukatay²

Affiliations

PMID: 31884456 DOI: 10.3233/CH-190717

Abstract

Background: Although radioiodine therapy (RAIT) is thought to affect blood cells and oxidative stress, hemorheological alterations following dose-dependent RAIT remains unknown.

Objective: The aim of this study was to determine the effects of RAIT on hemorheological and oxidative stress parameters in patients with differentiated thyroid cancers (DTC).

Methods: Totally 31 DTC patients (mean age 46.32±11.15 years) and 26 healthy controls (mean age 50.50±6.22 years) were included. Venous blood samples were collected from each patient before and after treatment (7th day, 1th month and 6th month). Erythrocyte aggregation-deformability and oxidative stress parameters were determined. $p < 0.05$ was considered as statistically significant.



Results: Erythrocyte deformability of the patients determined at 16.87 and 30 Pascal were significantly lower than healthy individuals. Erythrocyte aggregation index (AI) of the patients was higher, whereas erythrocyte aggregation half-time ($t_{1/2}$) was lower compared to control. Erythrocyte deformability values and AI were not significantly different from the pre- and post-radioiodine treatment groups. There was no statistically significant difference between the oxidative stress parameters before and after the treatment.


Conclusions: Patients were in a worse hemorheological condition compared to healthy individuals. After RAIT, RBC deformability and aggregation were not affected and no significant change in oxidative stress parameters was detected.

Keywords: Differentiated thyroid cancer; I-131; erythrocyte aggregation; erythrocyte deformability;

Original article

The effects of swimming exercise and detraining on hemorheological parameters and oxidative stress in rats with metabolic syndrome

Burcu Emik Osdemir^a, Melek Tunc-Ata^b, Yasin Osdemir^c, Ozgen Kilic-Erkek^b, Hande Senol^d, Yural Kucukortay^b, Melek Bar-Kucukortay^b  

[Show more](#) [Share](#)  [Cite](#)<https://doi.org/10.1016/j.nupar.2022.01.002>[Get rights and content](#)

Abstract

Background

Moderate-intensity aerobic exercise training with high frequency is recommended in metabolic syndrome (MetS). We aimed to investigate the effects of swimming and subsequent detraining on hemorheology and oxidative stress in MetS.

Material and methods

A total of 80 rats were used. MetS was induced by a 4mg/g monosodium glutamate (MSG) injection to rats on days 0–10, every other day. Swimming exercise training was applied 30minutes, 3 days/week, with a 5% body weight load, for 18 weeks. Detraining was applied for 8 weeks. Erythrocyte deformability was measured with an ektacytometer, whole blood viscosity (WBV) by a cone-plate viscometer, total oxidant-antioxidant capacity (TOS-TAS) were measured by commercial kits.

Results

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0985056223000249?via=ihI>

1/8

21.02.2024 01:09 The effects of swimming exercise and detraining on hemorheological parameters and oxidative stress in rats with metaboli ...

Exercise resulted in an increment of HDL, in rats with MetS, which was not reversed by detraining. Swimming decreased HOMA-1R score in MetS. Detraining caused an increase in WBV in healthy rats. The exercise applied resulted in an increase in TAS in both healthy and MetS rats.

Conclusion

We suggest that swimming may be beneficial in MetS and may contribute positively to the prevention of the development of possible complications by increasing TAS. Since some of the gains of exercise training are reversed by detraining, lifetime exercise training may be recommended.

Ek-9. Etik kurul izin belgesi 1

Evrak Tarih ve Sayısı: 10.01.2019-E.2419



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Etik Kurulu

Sayı :60758568-020/2419
Konu :Başvurunuz hk.

10/01/2019

Sayın Prof. Dr. Zekiye Melek KÜÇÜKATAY

İlgi :14.12.2018 tarihli dilekçeniz.

"Akut ve kronik yüzme egzersizine fare gastrocnemius-soleus kas kompleksi
satellit ve non-satellit kök hücre cevaplarının incelenmesi" konulu PAUHADYEK-
2018/42 no'lu çalışmamız 25.12.2018 tarih ve 2018/11 sayılı toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra, söz konusu çalışmanın yapılmasının **Hayvan Deneyleri
Etigi açısından uygun olduğuna** ve **50 adet Fare** kullanılarak yapılmasına oy birliği ile karar
verildi.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Funda Fatma BÖLÜKBAŞI HATİP
Başkan

Ek-10. Etik kurul izin belgesi 2

Evrak Tarih ve Sayısı: 04.01.2024-E.471175



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Etik Kurulu



Sayı : E-60758568-020-471175
Konu : Başvurunuz Hk.

04.01.2024

Sayın Prof. Dr. Zekiye Melek KÜÇÜKATAY

İlgi : 08/11/2023 tarihli dilekçeniz. 10.150.1.142
857
5.01.2024

"Akut ve Kronik Yüzme Egzersizine Fare Gastrocnemius-Soleus Kas Kompleksi Satellit ve Non-Satellit Kök Hücre Cevaplarının İncelenmesi" (PAUHDEK-2023/39) konulu çalışmanız 15.12.2023 tarih ve 2023/07 sayılı toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra, söz konusu çalışmanın Hayvan Deneyleri Etiği açısından uygun olduğuna ve 64 adet C57BL/6 ırkı erkek fare kullanılarak yapılmasına oy birliği ile karar verildi.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Habip ATALAY
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : BSMZ2E7S9Y Pin Kodu : 73282
Adres: Tıp Fakültesi Dekanlığı Kimlik/Denizli
Telefon 0 (025) 8 Faks: 0 (258) 296 17 65
e-Posta: hadek@pau.edu.tr Elektronik Ağ: http://www.pau.edu.tr
Kep Adresi: paurektorluk@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/pau-ebys>

Bilgi için: Selda ULUDAĞ
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.