T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARKLI EGZERSİZ TİPLERİNİN YAŞLI SIÇANLARDA İSKELET KASI İRİSİN VE BDNF DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Abdulaziz ÖZTOPRAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI
SPOR FİZYOLOJİSİ BİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Nilsel OKUDAN

KONYA - 2019

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARKLI EGZERSİZ TİPLERİNİN YAŞLI SIÇANLARDA İSKELET KASI İRİSİN VE BDNF DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Abdulaziz ÖZTOPRAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI
SPOR FİZYOLOJİSİ BİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Nilsel OKUDAN

KONYA - 2019

ÖNSÖZ

Miyokinler, iskelet kaslarının kasılması sonucunda salgılanan sitokinler ve proteinlerdir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve irisin iskelet kası metabolizmasında etkili miyokinlerdendir. Bu çalışmada yaşlı sıçanlarda farklı egzersiz tiplerinin iskelet kası BDNF ve irisin düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösterici olan, yüksek lisans eğitimim boyunca göstermiş olduğu sabır ve hoşgörüsüyle hep destek olan değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nilsel OKUDAN'a, ilgisini ve önerilerini göstermekten kaçınmayan hocam Prof. Dr. Muaz BELVİRANLI'ya, çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Tuğba SEZER'e ve eşim Araş. Gör. Pınar UZUNKAYA ÖZTOPRAK'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR iv
ÖZET vi
SUMMARY vii
1. GİRİŞ 8
1.1. Yaşlanma Süreci 9
1.2. Kas 10
1.2.1. İskelet Kasının Genel Özellikleri 11
1.2.2. İrisin 12
1.2.3. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) 13
1.2.4. Yaşlanmanın İskelet Kası Üzerindeki Etkileri 15
1.3. Egzersiz 17
1.3.1. Egzersiz ve İrisin 18
1.3.2. Egzersiz ve BDNF 19
1.3.3. Deneysel Egzersiz Modelleri 20
2. GEREÇ VE YÖNTEM 22
2.1. Deney Hayvanları 22
2.2. Çalışma Grupları 22
2.3. Biyokimyasal Testler 24
2.3.1. Doku Homojenizasyonu 24
2.3.2. Rat Irisin Elisa Kiti Test Prensipleri 24
2.3.3. Rat BDNF Elisa Kiti Test Prensipleri 25
2.4. Verilerin Analizi 26
3. BULGULAR 27
4. TARTIŞMA 28
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 31
6. KAYNAKLAR 32
7. EKLER 41
EK A: Etik Kurul Kararı 41
8. ÖZGEÇMİŞ 42

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC: Asetil Koenzim A Karboksilaz

ACSM: Amerikan Spor Hekimliği Koleji

AKT: Protein Kinaz B

AMPK: AMP ile Aktive Olan Protein Kinaz

ATP: Adenozin Trifosfat

BAIBA: β-aminoizobütirik Asit

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

BMPs: Kemik Morfogenik Proteini

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

CREB: cAMP yanıt elemanı bağlayan protein

CRP: C-Reaktif Protein

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

ERK: Ekstraselüler Sinyal Regüle Edici Kinaz

FNDC5: Fibronektin Etki Alanı İçeren Protein 5

GDF-15: Büyüme Farklılaşma Faktörü-15

GLUT4: Glukoz Taşıyıcısı 4

HbA1c: Hemoglobin A1c

IGF1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

IL-15: İnterlökin 15

IL-6: İnterlökin 6

LIF: Lösemi İnhibitör Faktör

mRNA: Haberci RNA

mTOR: Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi

NGF: Sinir Büyüme Faktörü

NT-proBNP: Beyin Natriüretik Peptid

P38 MAPK: P38 mitojenle aktifleştirilen protein kinaz

p75NTR: p75 Nörotrofin Reseptörü

PGC1-α: Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gamma ortak aktifleştirici 1-α

RNA: Ribo Nükleik Asit

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

TGF β: Doku Büyüme Faktörü Beta

TNF-α: Tümör Nekroz Faktör Alfa

TrkB: Tropomiyosin Reseptörü Kinaz B

UCP1: Eşleşmemiş Protein 1

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

VO_2 max: Maksimal Oksijen Tüketimi

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Farklı Egzersiz Tiplerinin Yaşlı Sıçanlarda İskelet Kası İrisin ve BDNF Düzeyleri Üzerine Etkisi

Abdulaziz ÖZTOPRAK
Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı
Spor Fizyolojisi Bilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2019

Yaşlanma, canlılarda fonksiyonel kapasitenin azalmasıyla ilişkilidir ve çeşitli hastalıkların gelişimine ortam hazırlamaktadır. Yaşlanmayla birlikte iskelet kası kütlesi ve fonksiyonunda oluşan kayıplar performansı olumsuz etkilemektedir. Düzenli egzersiz yapmak; hastalıklardan korunma ve performansı iyileştirmek için etkili bir yoldur. Kas kasılmasıyla salgılanan miyokinler, egzersizin tüm vücut üzerindeki etkilerine aracılık etmektedir. İrisin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF); iskelet kası metabolizmasında önemli rol oynayan miyokinlerdir.

Bu çalışmanın amacı, farklı egzersiz tiplerinin, yaşlı iskelet kasındaki irisin ve BDNF düzeyleri üzerine etkisini karşılaştırmaktı.

Çalışma için Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı. 28 adet 18 aylık Wistar sıçan temin edilip 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubu herhangi bir egzersiz programına alınmadı. Egzersiz gruplarına ise 90 gün boyunca egzersiz yaptırıldı. Yaşlı gönüllü egzersiz grubundaki sıçanlar gönüllü koşu tekerleği egzersizi yaptı. Yaşlı serbest yüzme grubuna günde 1 saat serbest yüzme egzersizi yaptırıldı. Yaşlı ağırlıklı yüzme grubuna ise günde 1 saat vücut ağırlığının %5'ine eşit bir ağırlık gövdelerine bağlanarak ağırlıklı yüzme egzersizi yaptırıldı. Çalışmanın sonunda hayvanlardan kas dokusu örnekleri alınıp irisin ve BDNF düzeyleri ölçüldü.

Yaşlı serbest yüzme grubunun BDNF düzeyleri, yaşlı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($P<0.05$). Yaşlı ağırlıklı yüzme grubunun irisin düzeyleri, yaşlı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($P<0.05$). Yaşlı kontrol grubu ile yaşlı gönüllü egzersiz grubu arasında ise irisin ve BDNF düzeylerinde anlamlı bir farklılık yoktu ($P>0.05$).

Sonuç olarak, yüzme egzersizi, modaliteden bağımsız olarak yaşlı sıçanlarda kas dokusu BDNF ve irisin seviyelerini etkileyebilir.

Anahtar Sözcükler: Egzersiz; iskelet kası; miyokin; yaşlanma.

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Effects of Different Exercise Types on Skeletal Muscle Irisin and BDNF Levels in Aged Rats

Abdulaziz ÖZTOPRAK

Department of Physiology

Division of Sports Physiology

MASTER THESIS / KONYA-2019

Aging is related to the reduction of functional capacity and the development of various diseases. The loss of skeletal muscle mass and function with aging negatively affects the performance. Regular exercise is an effective way to prevent disease and improve performance. Myokines secreted by muscle contraction mediate the effects of exercise on the whole body. Irisin and BDNF are myokines that play an important role in skeletal muscle metabolism.

The aim of this study was to compare the effect of different exercise types on irisin and BDNF levels in aged skeletal muscle.

The study protocol was approved by the Selcuk University Experimental Medicine Research and Application Center, Animal Care and Use Committee. Twenty-eight 18-month-old Wistar rats were obtained and divided into four groups. The control group was not included in any exercise program. The exercise groups were exercised for 90 days. The rats in the elderly volunteer exercise group did volunteer running wheel exercises. The aged free swimming group was given one hour free swimming exercise. The aged weighted swimming group were forced to swim one hour a day with a 5% load of the animal's body weight. At the end of the study, muscle tissue samples were taken from the animals and irisin and BDNF levels were measured.

BDNF levels of the aged free swimming group were significantly higher than the aged control group ($P<0.05$). The irisin levels of the aged weighted swimming group were significantly higher than the aged control group ($P<0.05$). No significant difference was found between the aged control group and the aged voluntary exercise group in terms of irisin and BDNF levels ($P>0.05$).

Swimming exercise training may effect muscle tissue BDNF and irisin levels in aged rats independent from the modality.

Key Words: Exercise; skeletal muscle; myokine; aging.

1. GİRİŞ

Yaşlanma; canlılarda metabolik ve biyokimyasal değişikliklerle ilişkili olarak fizyolojik bütünlüğün bozulmasına ve fonksiyon kaybına neden olan zamana bağlı bir süreçtir (Hung ve ark 2010, Rattan 2012). Yaşlanmayla başlayan fizyolojik ve anatomik değişimler fonksiyonel kapasiteyi düşürür ve disabiliteye neden olur (Barry ve Eathorne 1994).

İskelet kası; stabilite, mobilite ve tüm vücut metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar (Bortoluzzi ve ark 2006). Yaşlanmaya bağlı olarak diğer tüm organlarda olduğu gibi iskelet kasında da olumsuz değişiklikler görülür. Bunlar; atrofi, fibrozis ve zayıflık olarak kendini gösterir. Yaşlanmayla birlikte oluşan kas kütlesi ve fonksiyonu kaybı yaşam kalitesinin azalmasına neden olur (Kim ve ark 2008). İnaktivitenin artması; tip 2 diabetes mellitus (T2DM), sarkopeni, osteoporoz, alzheimer, demans, kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi çeşitli hastalıkların gelişmesiyle ilişkilidir. Egzersiz ise bu hastalıklara karşı korunma ve sağlığı iyileştirmek için etkili bir yoldur (Nocon ve ark 2008, Naseeb ve Volpe 2017).

İskelet kası, metabolizma üzerindeki etkilerinin yanı sıra, miyokinler olarak sınıflandırılan yüzlerce peptidin üretiminden sorumlu olan endokrin bir organ olarak kabul edilir (Yoon ve ark 2009). İrisin ve BDNF birer miyokindir ve kas metabolizması üzerinde etkilidir (Huh 2018).

Literatürde farklı egzersiz tiplerinin bir arada yer aldığı ve bu egzersizlerin iskelet kasında irisin ve BDNF düzeylerine etkisini gösteren çalışmalar sınırlıdır (Gomez-Pinilla ve ark 2001, Dupont-Versteegden ve ark 2004, Boström ve ark 2012, Shirvani ve ark 2018, Vilela ve ark 2018). Bu çalışmalardan elde edilen bulgular, farklı egzersiz tipleriyle miyokinlerin ilişkisinin saptanabilmesi ve yaşlı nüfusun gittikçe arttığı dünyamızda insan sağlığının iyileştirilmesi ve sürdürülmesine yönelik planlamaların yapılabilmesi için yol gösterici olacaktır. Bu çalışmada, yaşlanmayla birlikte iskelet kasında meydana gelen değişiklikler düşünülerek, farklı egzersiz tiplerinin irisin ve BDNF düzeyleri üzerine etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

1.1. Yaşlanma Süreci

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre "Yaşlanma'' çeşitli moleküler ve hücresel hasarın kademeli olarak birikmesiyle birlikte çevresel faktörlere uyum sağlayabilme yeteneğinin azalmasıdır (Organization 2015). Arking ve Arking (2006), yaşlanmayı "Genellikle üreme olgunluğundayken kendini göstermeye başlayan, her şeye rağmen durdurulamayan ve ölümle sonuçlanan, ilerleyici, zarar verici işlevsel ve yapısal değişiklikler dizisidir'' şeklinde tanımlamıştır. Yaşlanma bir hastalık değil, kazalara ve hastalıklara karşı yatkınlığı artıran bir süreçtir (Hayflick 1998). Bu nedenle, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere hemen hemen tüm bulaşıcı olmayan hastalıklar için en büyük risk faktörüdür (Franzke ve ark 2015).

Yaşlanma; genetik, epigenetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak moleküler ve hücresel düzeyde etkiler oluşturur (Khan ve ark 2017). Moleküler yolaklardaki hasar ve değişikliklerle birlikte dokularda ve organlarda dejenerasyon görülür. Vücut sistemlerinin fonksiyonel rezervleri azalır (Bratic ve Larsson 2013, Frangeskou ve ark 2015). Yaşlanmanın vücuttaki genel etkileri; kalpte, damarlarda ve endokrin bezlerde birtakım değişimler, kas-iskelet, dolaşım, sindirim sistemi ve diğer sistemlerde fonksiyonel yetersizlikler, beyinde nöron sayısında ve bilişsel işlevlerde azalma, üreme yeteneğinin kaybolması, duyu organlarında fonksiyonel kayıplar, sıvı-elektrolit dengesinin kaybı ve cildin bozulması olarak özetlenebilir (Aslan ve Hocaoğlu 2017). Bunlara bağlı olarak, fizyolojik bütünlük kaybı oluşur ve vücut direnci azalır (López-Otín ve ark 2013).

Yirminci yüzyılda ortalama insan ömrünün uzaması ve mortalitenin azalmasıyla birlikte dünyadaki demografik yapı değişmiş ve nüfus yaşlanmaya başlamıştır (Fnnzs 1980). Dünya çapında sayısal olarak hızla artan 60 yaş üstü küresel nüfusun (1950'den bu yana 12 kat artış) 2050 yılına kadar iki milyarı geçmesi öngörülmektedir (Birleşmiş Milletler Ekonomik ve Sosyal İşler Nüfus Bölümü 2013). Yaşlanan bir popülasyonda sağlık halinin sürdürülmesi, sadece yaşlanan bireyin refahı için değil, aynı zamanda tıbbi hizmetler ve sistemler üzerindeki yükün azaltılmasında birincil öneme sahiptir (Sieck 2003). Bu nedenle, hastalıklarla ilişkili önlemler almak ve yaşa uygun optimal sağlığı korumak önemli bir amaç haline gelmiştir (Franzke ve ark 2015). Bunun için, yaşlanma sürecinin nasıl ilerlediğini açıklamaya yardımcı

olabilecek birçok teori geliştirilmiştir. Ortaya koyulan teorilere rağmen, yaşlanmanın temel süreçlerini yürüten mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır (Slijepcevic 2008). Bu teorilere göre, yaşlanma biyolojik ve moleküler mekanizmalar arasındaki karmaşık etkileşimi içeren çok faktörlü bir süreçtir (Kirkwood ve Kowald 1997, Borup ve ark 2008, Slijepcevic 2008). Tek bir biyobelirtecin biyolojik yaşlanma ölçüsü kabul edilmesi mümkün değildir. Bu nedenle, sağlıklı yaşlanmayı değerlendirmek için altın standart yoktur. Yaşlanmayla ilgili yeni çalışmalar (Arai ve ark 2015, Cohen ve ark 2015), daha kapsamlı bir bakış açısı oluşturmak için farklı fizyolojik ağlarda etkili olan birden fazla biyobelirteç üzerinden istatistiksel olarak bağlantı kurmayı amaçlamıştır. Bu stratejiler, yakın zamanda tanımlanmış moleküler ve DNA bazlı belirteçlerle birleştirildiğinde, gelecekte yaşlanma prognozunu iyileştirme potansiyeline sahip bilgiler oluşabilecektir (Hatse ve ark 2014, Bürkle ve ark 2015, Franzke ve ark 2015).

Son yıllarda yaşlanmanın kaslarda oluşturduğu kütle ve fonksiyon kaybı önemli bir araştırma konusu olmuştur (Shi ve ark 2008). Kas-iskelet sağlığı; bireylerin çalışma hayatında, günlük yaşam aktivitelerine katılımında ve yaşam boyunca ekonomik, sosyal ve fonksiyonel bağımsızlığın korunmasında çok önemlidir (Crockett 2002, Organization 2015, Woolf ve ark 2017). Bu nedenle sağlıklı yaşlanma için, kas-iskelet sistemi sağlığının optimize edilmesi, bireylere refahlarını korumaları ve sağlık sorunlarından hızlı bir şekilde kurtulmaları için fiziksel kapasite ve esneklik sağlayacaktır (Hoy ve ark 2014, Woolf ve Gabriel 2015).

1.2. Kas

Kas dokusu, vücuttaki en büyük doku grubudur. Kasılma için özelleşmiş hücrelerden oluşur ve vücutta çeşitli hareketlerin açığa çıkmasını sağlar (Sherwood 2015). İskelet kası, kalp kası ve düz kas olmak üzere 3 tip kas dokusu vardır. Vücudun yaklaşık % 40'ı iskelet kası, % 10'u düz kas ve kalp kasıdır (Hall 2015).

İskelet kası kemiklere ve eklemlere kuvvet uygulayarak çeşitli motor aktivitelerin yapılmasına katkı sağlar (Hoppeler ve ark 2011). İskelet kası ayrıca vücuttaki homeostazisin sürdürülmesinde rol oynayan önemli özelliklere sahiptir. Düz kas, iç organların ve damarların duvarlarında bulunur ve bulunduğu organın hareketinden sorumludur. Kanın damarlarda, yemeklerin sindirim sisteminde ve havanın solunum yollarında hareketini düzenler, idrarın vücut dışına atılmasında rol

oynar. Kalp kası, kalbin duvarlarında bulunur ve vücudun her yerine kan pompalanmasını sağlar.

İskelet kası, somatik sinir sistemi tarafından innerve edilir ve istemsiz çalışan tek kas tipidir. Düz kas ve kalp kası ise otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir, yani istemsiz çalışırlar (Sherwood 2015).

1.2.1. İskelet Kasının Genel Özellikleri

İskelet kası, sitoplazmasında kontraktil proteinler içeren çok çekirdekli sinsit hücreleri olan miyofibrillerden oluşur. Aerobik (tip I) veya anaerobik (tip II) metabolizma kullanıp kullanmamalarına bağlı olarak, yavaş kasılan kas lifleri (tip I) ve hızlı kasılan kas lifleri (tip II) olarak sınıflandırılan iki ana tipte lif vardır. Olgun miyofibrillerin bazal laminasının altında ise miyofibrillerin rejenerasyonundan sorumlu olan ve kas kütlesinin korunmasını sağlayan uydu hücreleri bulunur. Nöromüsküler kavşakta gerçekleşen innervasyon da kas fonksiyonunun temel unsurlarından birisidir (Boros ve Freemont 2017).

İskelet kasının fonksiyonları güç üretme, hareket etme, postüral kontrol ve solunumla sınırlı değildir. Kahverengi yağ dokusu ile ısı üretimi sağlayarak vücut sıcaklığının korunmasında önemli rol oynar. İskelet kası, özellikle antrenmanlı bireylerde önemli miktarda trigliserit ve glikojen içeren en büyük enerji depolarından biridir. Anaerobik glikoliz ve açlık sırasında iskelet kası dokusu parçalanarak hepatik ve renal glukoneogenezi beslemek için kullanılan laktat ve amino asitleri serbest bırakır (Schnyder ve Handschin 2015). Daha yakın bir zamanda ise, iskelet kaslarının vücutta endokrin bir organ gibi çalışarak “miyokin’’ olarak adlandırılan çeşitli biyolojik polipeptitleri salgıladığı keşfedilmiştir (Pedersen 2013).

Miyokinler, iskelet kasının kasılmasıyla miyositler tarafından üretilen ve salgılanan sitokinler ve proteinler olarak tanımlanmıştır (Pedersen ve Febbraio 2008). Miyokinler; otokrin, parakrin veya endokrin etki gösterirler. Miyokinlerin otokrin ve parakrin etkileri, kasın egzersiz antrenmanına adapte olmasını sağlayarak kas büyümesi ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar. Miyokinlerin endokrin etkisi ise, egzersizin tüm vücut üzerine olan etkisine aracılık etmede önemlidir. (Pedersen ve ark 2007). İskelet kasının bugüne kadar adipoz doku, karaciğer, pankreas, kemik ve beyin ile karşılıklı etkileşim halinde olduğu

keşfedilmiştir (Pedersen 2011). Bu nedenle, miyokinlerin tüm vücut homeostazının korunmasında rol oynadığı düşünülmektedir (Huh 2018).

Vücutta yüzlerce miyokin salgılanmakta ve yapılan araştırmalarla birlikte miyokinlerin listesi sürekli olarak genişlemektedir (Raschke ve ark 2013, Schnyder ve Handschin 2015). İnterlökin 6 (IL-6), irisin, BDNF, miyostatin, interlökin 15 (IL-15), beta amino izobütirik asit (BAIBA), lösemi inhibitör faktör (LIF) kas metabolizmasında rolü olan miyokinlerdir (Huh 2018). Son yapılan çalışmalarda (Clow ve Jasmin 2010, Shan ve ark 2013, Huh ve ark 2014a, Sakuma ve ark 2015), irisin ve BDNF'nin kas büyümesi ve rejenerasyonunda etkili olabileceği gösterilmiş ve bu miyokinlerin önemi vurgulanmıştır.

1.2.2. İrisin

İrisin ilk olarak 2012'de egzersiz yoluyla kahverengi yağ dokusu hücrelerinin oluşumunu sağlayan bir miyokin olarak tanımlanmıştır (Boström ve ark 2012). İrisin, mitokondriyal eşleşmemiş protein 1 (UCP1) aktivasyonu yoluyla beyaz yağ dokusu hücrelerinin kahverengi yağ dokusu hücrelerine dönüşmesini sağlayarak enerji harcamasını arttırır ve ısı üretimine neden olur (Boström ve ark 2012, Erden ve ark 2016). UCP1, kahverengi yağ dokusundan salınan proton taşıyıcı bir proteindir (Sharma ve ark 2014). Oksidatif fosforilasyon sırasında, ADP fosforilasyonunun gerçekleşmesi için gereken proton gradyanını oluşturur (Casteilla ve ark 1990).

İrisin, peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gamma ortak aktifleştirici 1-α (PGC-1α)'ya bağımlı bir miyokindir ve kaslarda bir membran proteini olan fibronektin etki alanı içeren protein 5 (FNDC5)'in proteolitik ürünüdür (Boström ve ark 2012, Aydin 2014a). PGC-1α, enerji metabolizmasında yer alan birçok biyolojik sürecin (mitokondriyal biyosentez ve oksidatif metabolizma), iskelet kasından salgılanan faktörlerin ve egzersiz sonrası iskelet kası plastisitesinin düzenleyicisidir (Pilegaard ve ark 2003, Arnold ve ark 2011, De Matteis ve ark 2013). Egzersiz, kastaki PGC-1α salgısını arttırır. PGC-1α ise, kas dokusunda FNDC5 ekspresyonunu uyarır (Boström ve ark 2012, Timmons ve ark 2012). İrisin, FNDC5'in parçalanmasıyla C terminal olarak ayrılarak salgılanır. 112 amino asit içeren bir peptit yapısına sahiptir (Boström ve ark 2012, Hecksteden ve ark 2013).

İrisinin vücutta ağırlıklı olarak kaslarda eksprese edilmesi, kas hücre metabolizmasını etkileyebileceği hipotezini güçlendirmiştir (Huh ve ark 2012). Shan ve ark (2013), farelerde yaptıkları çalışmada, kas büyümesi ve gelişiminin sınırlayıcısı olan miyostatinin eksikliğinde, kasta PGC-1α aktivasyonu ve irisin sekresyonunun arttığını, sonuç olarak kasta beyaz yağ doku hücrelerinin kahverengileştiğini bildirmişlerdir. Vaughan ve ark (2014), in vitro olarak irisin ile tedavi edilen miyositlerde yüksek düzeylerde PGC-1α ekspresyonunun olduğunu, böylece kas hücrelerinde enerji harcaması ve oksidatif metabolizmanın arttığını; irisinin PGC-1α ve FNDC5 arasındaki döngüde pozitif otoregülatuar olarak görev aldığını göstermişlerdir.

AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK), hücresel enerji homeostazında önemli bir rol oynayan kinazdır (Hardie ve Carling 1997). İrisinin, kas hücrelerinde AMPK aktivasyonuyla p38 MAPK-GLUT4 translokasyonunu içeren bir mekanizma içerisinde glikoz alımını ve lipit metabolizmasını uyardığı gösterilmiştir (Huh ve ark 2014b, Lee ve ark 2015). Huh ve ark (2014b) çalışmalarında; miyosit farklılaşması sırasında FNDC5 mRNA ekspresyonu ve irisin sekresyonunun arttığını, irisin ekspresyonunun da PGC-1α ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF1- kas hipertrofisinde rol oynamakta) ekspresyonunu indüklediğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca, irisinin ekstraselüler sinyal regüle edici kinaz (ERK) yolağı ile miyostatin gen ekspresyonunu baskılayarak kas büyümesinde rol oynadığını bulmuşlardır. Bu bulguların tümü, irisin ile kas fizyolojisi ve metabolizması arasında pozitif bir bağlantı olduğunu ve irisinin kasta düzenleyici rol oynadığını göstermektedir (Kurdiova ve ark 2014, Pardo ve ark 2014).

1.2.3. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF); sinir büyüme faktörü (NGF) ve nörotrofin (NT)-3, -4/5, -6 ve -7'yi de içeren nörotrofin ailesinin bir üyesidir (Lewin ve Barde 1996). Nörotrofinler, nöral süreçlerin düzenlenmesinde hayati öneme sahiptir. BDNF, nörotrofin ailesi içinde beyinde en yüksek ekspresyona sahip miyokindir ve egzersizin beyin sağlığı üzerindeki yararlı etkileri için önemli bir aracıdır (Cotman ve Berchtold 2002, Reichardt 2006). Egzersiz sırasında, periferik kaslardan salgılanan FNDC5/irisin, kan beyin bariyerini geçerek hipokampüste BDNF ekspresyonunu uyarır (Wrann ve ark 2013, Moon ve ark 2016). BDNF; nöronların

çoğalması, farklılaşması ve hayatta kalması, nörojenez, sinaptik plastisite, bilişsel fonksiyonlar (öğrenme ve hafıza) dahil olmak üzere, gelişmekte olan ve yetişkin beyinde plastisitenin çeşitli yönlerinde önemli rol oynar (Hofer ve Barde 1988, Poo 2001, Tyler ve ark 2002, Monteggia ve ark 2004). Ayrıca, hipotalamustaki BDNF sinyal yolağı, enerji homeostazı, vücut kompozisyonu ve beslenme davranışının düzenlenmesinde etkilidir (Wisse ve Schwartz 2003, Noble ve ark 2011).

BDNF; beyin dışındaki dokularda da sentezlenip salgılanabildiği için "beyin kaynaklı nörotrofik faktör" ifadesi yanıltıcı olabilmektedir (Walsh ve Tschakovsky 2018). Akciğerler, mesane, bağırsak dokusu, vasküler endotel hücreleri, iskelet ve kalp kası, periferik nöronlar, periferik kan mononükleer hücreleri ve trombositler vücuttaki diğer BDNF kaynaklarıdır (Matthews ve ark 2009, Prigent-Tessier ve ark 2013, Marosi ve Mattson 2014, Walsh ve ark 2014). BDNF'nin bu dokulardaki rolü, nörotrofik bir faktör olarak nöral büyüme ve sağkalımla ilişkili olduğu gibi, aynı zamanda düz kas tonusunun modülasyonu, doku remodelingi ve enerji düzenlemesi ile de ilişkilidir (Kerschensteiner ve ark 1999, Matthews ve ark 2009, Prigent-Tessier ve ark 2013, Walsh ve ark 2014). Bu dokular arasındaki önemli bir benzerlik, BDNF'nin egzersizle uyarılan fizyolojik stres koşulları altında salınmasıdır (Walsh ve Tschakovsky 2018).

BDNF, iskelet kasında beyine kıyasla daha az miktarda eksprese edilir (Huang ve Reichardt 2001, Matthews ve ark 2009). Kastaki BDNF dolaşıma az miktarda salınır ve bu kas kaynaklı BDNF'nin öncelikle otokrin ve/veya parakrin etki oluşturacak şekilde hareket ettiğini göstermektedir (Matthews ve ark 2009).

İskelet kasında BDNF, miyoblastların ve kas liflerinin gelişimi ve farklılaşmasının yanı sıra, motor nöronların sağkalımının ve nörotransmitterlerin presinaptik salınımının düzenlenmesinde, miyofibrillerin postsinaptik bölgesinin korunmasında rol oynamaktadır (Raschke ve Eckel 2013, Sakuma ve ark 2015). BDNF, etkilerini tropomiyozin ile ilişkili kinaz-B reseptörü (TrkBR) ve p75 nörotrofin reseptörü (p75NTR) ile gösterir (Baydyuk ve Xu 2014). Ayrıca, p75NTR'nin miyogenezi ve miyofibril olgunlaşmasını pozitif olarak düzenlediği gösterilmiştir (Colombo ve ark 2011).

BDNF'nin iskelet kasındaki etki mekanizmalarından birisi de uydu hücreleriyle ilgilidir. Sağlıklı yetişkin iskelet kasında uydu hücreleri mitotik olarak sakindir (Schultz ve ark 1978, Lipton ve Schultz 1979). İskelet kasının hasarlanması durumunda ise, miyoblast üretmek için çoğalır (uydu hücresi aktivasyonu) ve kasın yeniden şekillenmesine katkıda bulunurlar (Partridge 2002). BDNF, özellikle miyojenik farklılaşmanın erken dönemlerinde uydu hücre fonksiyonları üzerinde etkilidir. Uydu hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasını düzenler, kas rejenerasyonunda önemli bir rol oynar. Kas kaynaklı BDNF kaybı; yaralanma sonrasında anormal miyojenik farklılaşmaya ve rejenerasyonun gecikmesine neden olur (Clow ve Jasmin 2010). Ayrıca, BDNF cAMP yanıt elemanı bağlayan protein (CREB) aktivasyonu yoluyla DNA onarımını uyarmaktadır. Sinaptik aktivite bozukluğu ve BDNF sinyallemesindeki azalma, oksidatif DNA hasarının birikmesine neden olmaktadır (Marais ve ark 2009, Yang ve ark 2014).

BDNF, iskelet kasında metabolik düzenleyici olarak da rol alır. AMPK ve asetil koenzim A karboksilaz (ACC) fosforilasyonunu uyararak iskelet kasında yağ asidi oksidasyonu ve glikoz kullanımını arttırır (Matthews ve ark 2009).

1.2.4. Yaşlanmanın İskelet Kası Üzerindeki Etkileri

Yaşlanma sürecinde; kemik kaybı, kas kütlesi ve kuvveti kaybı gibi vücut kompozisyonuyla ilgili önemli değişiklikler meydana gelir ve fiziksel fonksiyonlar olumsuz etkilenir (JafariNasabian ve ark 2017, Landi ve ark 2018). İnsanlarda kas kütlesi ve kas gücü 20-40 yaşları arasında zirveye ulaşmakta ve daha sonra yavaş yavaş azalmaktadır (Cohn ve ark 1980, Kalyani ve ark 2014). Kas kütlesi kaybının oranı 30'lu yaşlardan itibaren her dekatta % 3-8'dir ve bu kayıp 65 yaşından sonra daha da hızlanmaktadır (Volpi ve ark 2004).

Yaşlanmaya bağlı iskelet kası kütlesi, gücü ve fonksiyonu kaybı "sarkopeni" olarak adlandırılır (Kim ve ark 2008). Sarkopeni, kemirgenlerde ve insanlarda görülür. İnsan popülasyonunda, 65 yaş ve üstü nüfusun yaklaşık % 25'ini, ≥80 yaş ve üstü nüfusun % 40'ını etkilemektedir (Iannuzzi-Sucich ve ark 2002).

Sarkopeni; güçsüzlüğe, fiziksel dayanıklılığın azalmasına, yürüme bozukluklarına, düşme ve sakatlık insidansının artmasına neden olarak yaşam kalitesini olumsuz etkiler ve sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir ekonomik yük

oluşturur (Cruz-Jentoft ve ark 2010, Marzetti ve ark 2018). Ayrıca, yaşlılarda kas kütlesi kaybıyla birlikte vücutta enerji tüketimi miktarı azalmaktadır. Bu da bazal metabolizmanın yavaşlamasına, vücut yağ oranının artmasına, maksimum oksijen tüketim kapasitesinin (VO_2 max) ve kontraksiyon kuvvetinin azalmasına, doğal olarak performans kayıplarına neden olmaktadır (Ogawa ve ark 1992, Warburton ve ark 2001).

Sarkopeni, kas liflerinin atrofisine bağlıdır (Volpi ve ark 2004). Bu atrofi, hızlı kasılan (tip II) liflerde belirgin ve yavaş kasılan liflerde (tip I) liflerde daha az belirgin olmak üzere, genel olarak miyofibriller proteininin kaybedilmesinden kaynaklanmaktadır (Demontis ve ark 2013b). Kas kütlesi kaybının bir diğer nedeni, uydu hücrelerinin fonksiyonuyla ilgilidir (Biressi ve Rando 2010). Uydu hücre sayısı yaşla birlikte % 50'ye kadar geriler ve kasın rejeneratif kapasitesi azalır (Sousa-Victor ve ark 2015). İn vitro çalışmalar, yaşlı uydu hücrelerinin aktivasyon, proliferasyon, koloni oluşumu ve farklılaşma özelliklerinin azaldığını, apoptoz geçirme eğilimlerinin arttığını göstermiştir (García-Prat ve ark 2013). Kas kütlesi kaybı için muhtemel başka bir mekanizma ise, yaşla birlikte nöromüsküler birleşme yerindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Yetersiz reinnervasyon atrofiye veya kas liflerinin apoptozisine neden olur (Delbono 2003).

Sarkopeninin altında yatan biyokimyasal ve moleküler mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır (Ghaly ve Marsh 2010, Sakellariou ve ark 2016). Son veriler; yaşlanma sürecinde kas atrofisinin başlamasına ve ilerlemesine oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve kronik inflamasyon gibi faktörlerin neden olduğunu göstermektedir (Braga ve ark 2008, Sakellariou ve ark 2016, Tromm ve ark 2016). Bu faktörler, hücre içi sinyal yollarında birleşerek protein sentezi ve yıkımı arasındaki dengeyi bozar ve apoptozu indükleyerek kas kütlesinde belirgin bir kayba neden olur (Meng ve Yu 2010). Aynı zamanda, kasta ATP seviyesi, solunum kapasitesi, yağ ve glikoz metabolizması azalır ve kas fonksiyonu olumsuz etkilenir (Houtkooper ve ark 2011, Demontis ve ark 2013a). Sarkopeninin ana mekanizmalarında kas büyüme faktörlerinin de etkili olduğunu gösterilmiştir. Bunlar, kas büyümesinin negatif düzenleyicileri [doku büyüme faktörü beta (TGF β), myostatin, aktivin A ve B, büyüme diferansiyasyon faktörü-15 (GDF-15)] ve pozitif düzenleyicileri [kemik morfogenetik proteini (BMPs), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), irisin,

follistatin] olarak ikiye ayrılmıştır (Kalinkovich ve Livshits 2015). Pozitif ve negatif düzenleyiciler arasındaki denge durumu sağlıklı kas kütlesini destekler. Bununla birlikte, pozitif grubun baskın olması kas kitlesinin büyümesine (çoğunlukla genç yaşta), negatif grubun baskın olması ise (çoğunlukla daha büyük yaşta) kas kitlesinin kaybedilmesine neden olur (Trendelenburg ve ark 2009, Chen ve ark 2014, Rodriguez ve ark 2014, Sartori ve ark 2014, Sakuma ve ark 2015).

İskelet kasında, yaşla birlikte miyofibriller ve mitokondriyal proteinlerin sentezi azalmaktadır (Nair 2005). Ayrıca, yaşlı kaslarda anabolik direnç gelişmektedir. Bu direnç, egzersizin protein sentezini uyaran etkisini azaltmaktadır. Bu nedenle, miyokin sentezinin olumsuz etkilenmesi söz konusudur (Breen ve Phillips 2011). Yapılan çalışmalar (Lommatzsch ve ark 2005, Huh ve ark 2012, Zhang ve ark 2013, Huh ve ark 2014b, Park ve ark 2014b) yaşlanma sürecinde irisin ve BDNF düzeylerinin azaldığını göstermektedir. Chang ve ark (2017), serum irisin düzeyleri ile sarkopeni belirteçleri arasında korelasyon olduğunu göstermiştir.

Yaşlanmanın kaslardaki etkilerini en aza indirmek için çeşitli tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Fiziksel aktivite ve egzersiz, diyet programları, tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemleri bunlardan bazılarıdır. Bu stratejiler, yaşlı bireylerin hastalıklardan korunmasını sağlayarak sağlıklı yaşlanmayı teşvik eder (Harmell ve ark 2014). Yaşlanma ve egzersiz nöromüsküler sistemin performansını önemli ölçüde etkileyen iki önemli faktördür (Deschenes ve ark 2019). Yaşlanma, kas fonksiyonunun azalmasına neden olurken, egzersiz, yaşlanmanın zararlı etkilerine karşı koymak için çok önemlidir (Hepple ve ark 2008, Kim ve ark 2008, Pasini ve ark 2012).

1.3. Egzersiz

Fiziksel aktivite, iskelet kaslarının kasılmasıyla oluşan ve enerji harcamasını artıran vücut hareketleridir. Egzersiz ise, fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla bileşenini geliştirmek veya sürdürmek için planlı, yapılandırılmış ve tekrarlayan hareketleri ifade eder (Chodzko-Zajko ve ark 2009).

Modern yaşamın hayatımızda sağladığı kolaylıklar nedeniyle, fiziksel hareketsizlik en büyük halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir (Organization 2010). Hareketsiz yaşam tarzı, dejeneratif süreçlerin gelişiminde rol oynamakta ve kronik hastalıklar için ortam hazırlamaktadır (Tuomilehto ve ark 2001). Bu nedenle

bir bireydeki aktif olmayan kaslar diğer organları ve sonuçta tüm vücut homeostazını olumsuz yönde etkileyebilir (Handschin ve Spiegelman 2008). Düzenli egzersiz veya fiziksel aktivite ise; enerji metabolizması, kas kuvveti, merkezi sinir sistemi, endokrin sistem ve bağışıklık sistemi dahil olmak üzere birçok vücut fonksiyonunu iyileştirir (Aoi ve Sakuma 2013). ACSM (Amerikan Spor Hekimliği Koleji) yetişkin bireyler için; haftalık toplam en az 150 dk olacak şekilde, haftada en az 5 gün, günde en az 30 dk orta şiddette dayanıklılık/aerobik egzersiz ve haftada en az 2 gün kuvvet/direnç egzersizi önermiştir.

Egzersizin en önemli özelliklerinden biri, kaslarda hipertrofi gerçekleşmesinde rol oynamasıdır. Egzersiz sırasında, Akt / mTOR ve Erk1 / 2 yolaklarına bağlı olarak protein sentezi artar (Bodine ve ark 2001, Rommel ve ark 2001). Protein yıkımı ise inhibe edilir (Millward ve ark 1982, Radha ve Bessman 1983). Protein yıkımının azalması ve protein sentezinin artışı, egzersiz fenotipiyle uyumlu olarak iskelet kası hipertrofisine önemli katkı sağlar (Goldberg ve ark 1975). Ayrıca, egzersiz sırasında kas lifleri uydu hücrelerini aktive eden nekroz geçirir ve kasta rejenerasyon gerçekleşir (Darr ve Schultz 1987). Sedanter yaşam tarzına sahip bireylerde ise PGC-1α ekspresyonunun azalması, düşük seviyeli lokal ve sistemik inflamatuar yanıtla sonuçlanır (Handschin 2009).

Egzersizin vücuttaki etki mekanizmaları, kastaki yerel etkilerle ve miyokinler aracılığıyla tüm vücut üzerinde oluşturduğu endokrin etkileriyle açıklanabilir (Pedersen ve Febbraio 2012, Egan ve Zierath 2013). Egzersiz; IL-6, IL-15, BDNF, irisin, miyonektin gibi miyokinlerin artışına neden olarak kronik hastalıklara karşı koruyucu etki göstermektedir (Pedersen 2011).

1.3.1. Egzersiz ve İrisin

Literatürde, dolaşımdaki irisin düzeyleriyle egzersiz tipleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. İskelet kasındaki irisin düzeyleriyle ilgili çalışma sayısı ise kısıtlıdır (Son ve ark 2018).

Bostrom ve ark (2012), 3 haftalık gönüllü egzersiz sonrası farelerde plazma irisin seviyelerinde artış olduğunu ve 10 haftalık aerobik egzersiz sonrası sekiz sağlıklı orta yaşlı insanda kas irisin seviyelerinde iki kat artış olduğunu göstermiştir. Yapılan başka bir çalışmada Huh ve ark (2014b), 8 haftalık sprint antrenmanının vastus

lateralis kasındaki irisin düzeyini arttırdığını ve AMPK aktivasyonu yoluyla kas metabolizmasını etkilediğini bildirmiştir. Shirvani ve ark (2018) da, erkek obez farelerde 8 hafta treadmill egzersizi sonrası kas irisin düzeylerinin arttığını göstermiştir.

Uysal ve ark (2018), 6 hafta gönüllü egzersiz yapan farelerde anksiyete düzeyi ile dokulardaki irisin seviyesi arasındaki ilişkiyi incelemiş ve anksiyete seviyesindeki azalmanın, beyindeki irisin seviyesindeki artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Egzersiz grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında karaciğer, kas ve serum irisin düzeylerinde ise anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Egzersizin yaşlılardaki kas irisin düzeylerine etkisine bakılan çalışmalarda; Aydin ve ark (2014b), genç sıçanlarda iskelet kası irisin düzeylerinin yaşlı sıçanlara göre daha yüksek olduğunu ve 10 dk su yüzeyinde mat üzerinde durma egzersizinden sonra hem genç hem de yaşlı sıçanlarda iskelet kası irisin düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir. Kim ve ark. (2015a) ise, yaşlı fare ve insanlarda egzersizin irisin düzeyleriyle kas fonksiyonu arasındaki ilişkisini incelemiştir. 19 aylık yaşlı fareleri ve 65 yaş üstü kadınları dahil ettikleri çalışmalarında, progresif direnç egzersizlerinin, hem yaşlı farelerde hem de insanlarda dolaşımdaki irisin düzeyini, kas gücü ve kas fonksiyonuyla paralel olarak artırabileceğini bulmuşlardır. Egzersiz yapan yaşlı farelerin özellikle soleus kasında irisin ekspresyonu önemli ölçüde artmıştır.

1.3.2. Egzersiz ve BDNF

Çalışmalar, egzersizin beyinde BDNF ekspresyonunu arttırarak, hafıza ve bilişsel fonksiyonları olumlu yönde etkilediğini göstermiştir (Wrann ve ark 2013, Kim ve ark 2015b). Bununla birlikte, egzersize bağlı iskelet kasında BDNF ekspresyonu daha az çalışılmıştır (Yu ve ark 2017).

Gomez-Pinilla ve ark (2001), sıçanlarda 5 gün 30 dk yapılan treadmill egzersizinin spinal kordda ve soleus kasında BDNF düzeylerini arttırdığını göstermiştir. Park ve ark (2014a), periferal sinir yaralanması olan farelerde 6 hafta treadmill egzersizi sonrası serum ve kastaki BDNF artışlarının sinir rejenerasyonu artışı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Farelerde yapılan bir başka çalışmada, 12 hafta treadmill egzersizi sonucunda iskelet kası BDNF düzeylerinde artış olduğu ve BDNF'nin yağ metabolizmasını geliştirerek iskelet kasındaki enerji homeostazisine

katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (Yook ve Cho 2017). Vilela ve ark (2018) ise, yaşlı sıçanlarda 8 haftalık aerobik egzersiz (treadmill) ve direnç egzersizi (ağırlıklı merdiven tırmanma) programlarının iskelet kası BDNF düzeylerini etkilemediğini göstermiştir. Eslami ve ark (2018) da, sıçanlarda tek seanslık direnç egzersizi (ağırlıklı merdiven tırmanma) sonrası soleus kası BDNF düzeylerinde değişiklik bulamamıştır.

Ilha ve ark (2011), paraplejik sıçan modellerinde 9 hafta uyguladıkları koşubandında adım atma antrenmanı sonrası soleus kasındaki BDNF seviyeleriyle kas kütlesi ve miyofibril kesit alanı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada, motorlu bisiklet egzersizleri spinal kord yaralanması sonrası sıçanların soleus kasında BDNF düzeylerini arttırmıştır (Dupont-Versteegden ve ark 2004). Yu ve ark (2017), sıçanlarda yokuş aşağı koşu egzersizlerinin ardından iskelet kası BDNF düzeylerinde artış olduğunu ve bu artışın, BDNF'nin uydu hücrelerini aktive ederek hasar görmüş kasın rejenerasyonunu düzenlemesinden kaynaklandığını bildirmiştir.

1.3.3. Deneysel Egzersiz Modelleri

Hayvanlarda kullanılan deneysel egzersiz modelleri gönüllü ya da zorunlu aktiviteleri içerir. Yüzme veya koşu bandı egzersizleri yaptırılan modellerde, egzersizi başlatmak için itici uyaranlar kullanılabilir (Bernstein 2003). Bu sistemler, hayvanların tekrarlanabilir mesafelerde ve hızlarda egzersiz yapmaları avantajına sahiptir. Gönüllü aktiviteler ise gönüllü koşu tekerleği egzersizlerini içerir (Turner ve ark 2005).

Aerobik (dayanıklılık) egzersiz; geniş kas gruplarının kullanıldığı, hafif veya orta şiddette ritmik hareketler içeren uzun süreli aktivitelerdir. Bu egzersiz tipinde ağırlıklı olarak aerobik enerji sistemi kullanılır (Ardıç 2014). Koşu bandı (treadmill), gönüllü koşu tekerleği ve yüzme egzersizleri hayvanlardaki aerobik egzersiz modelleridir. Bu modeller; egzersiz performansının obezite, diyabet, kronik kalp yetmezliği ve hipotiroidizm gibi çeşitli patolojik durumlar üzerindeki belirleyicilerini araştırmak için yoğun olarak kullanılmaktadır (Seo ve ark 2014).

Koşu bandı egzersizleri; uygulama kolaylığı, aynı anda birkaç hayvanı çalıştırma imkanı, ekipmanlarının kolay tedarik edilebilir olması ve aerobik egzersizin amacına uygun yapısıyla hayvan çalışmalarında yaygın olarak kullanılır (Buggy ve Davis 2005, Seo ve ark 2014). Koşu bandı egzersizlerinde, koşu bandı eğimi, koşu

bandı hızı ve egzersiz süresi ayarlanarak egzersiz yoğunluğu değiştirilebilir. Böylece egzersizler; hayvanlara düşük veya yüksek yoğunluklu, aralıklı veya sürekli, kısa ya da uzun süreli gibi farklı alternatiflerle yaptırılabilir (Buggy ve Davis 2005).

Gönüllü koşu tekerleği egzersizleri, paslanmaz çelik ve plastikten üretilmiş koşu tekerleklerinin kullanımını içerir ve genellikle kemirgen türlerinde kronik egzersizi incelemek için kullanılır. Gönüllü egzersiz, diğer egzersizlere göre araştırmacı tarafından en az müdahale ile gerçekleştirilebilir ve hayvanlar için daha az streslidir (Seo ve ark 2014). Fare ve sıçanların özel kafeslerde gönüllü koşu tekerleğine erişimi sağlandığı zaman, koşu tekerleğinde istemli şekilde çalıştıkları yaygın olarak gösterilmiştir (Turner ve ark 2005).

Yüzme egzersizleri, büyük miktarda kas kütlesini etkiler ve kardiyovasküler sistem üzerinde yüksek değişken yükler oluşturur. Egzersiz süresi ve yükünün kontrolü, gönüllü koşu tekerleği egzersizine göre daha kolaydır. Kemirgenler doğuştan yüzebilme yeteneğine sahip olduklarından, kendi motivasyonlarına sahiptirler. Yüzme egzersizinde çok sayıda hayvan aynı anda kullanılabilir (Cardoso ve ark 2013). Egzersiz yükü, hayvanlara ağırlık eklenerek düzenlenebilir (Wang ve ark 2010). Daha fazla ağırlıkla yapılan egzersiz daha fazla kardiyak hipertrofi sağladığı için daha etkilidir (Evangelista ve ark 2003).

Direnç (kuvvetlendirme) egzersizleri; kas kuvveti ve dayanıklılığını arttırmak için yapılan egzersizlerdir (Ardıç 2014). Kas kuvvetine ek olarak hız, motor performans, denge ve koordinasyonu da arttırır ve atletik performansı geliştirir (Kraemer ve Ratamess 2000). Direnç egzersizleri; serbest ağırlık, ağırlık makineleri, vücut ağırlığı egzersizleri veya elastik direnç bantları kullanılan hareketler içerir (Kirwan ve ark 2017). Ağırlıklı merdiven tırmanma, ağırlıklı koşu bandı, ağırlıklı yüzme gibi egzersizler hayvanlardaki direnç egzersizi modelleridir. Direnç egzersizleri, genellikle kas hipertrofisine yönelik çalışmalarda kullanılır (Seo ve ark 2014).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Deney Hayvanları

Çalışma protokolü Selçuk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 22.02.2019 tarih ve 2019/9 sayılı kararı ile onaylandı. Araştırmada kullanılmak üzere Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden 28 adet 18 aylık dişi Wistar sıçan temin edildi ve çalışmalar merkezde yapıldı. Sıçanlar çalışma süresince iklim kontrolü sağlanmış odalarda 21 ± 2˚ C sıcaklıkta, % 40-% 60 nem oranında, 12 saat aydınlık/karanlık döngüsü sağlanarak barındırıldı. Yüzme egzersizi ve kontrol grupları her kafeste 5 adet sıçan olacak şekilde polikarbonat malzemeden yapılmış kafeslerde, diğerleri gönüllü egzersiz kafeslerinde tutuldu. Standart sıçan yemi ve çeşme suyu ad libitum verildi.

2.2. Çalışma Grupları

Sıçanlar; yaşlı kontrol, yaşlı gönüllü egzersiz, yaşlı serbest yüzme ve yaşlı ağırlıklı yüzme olmak üzere rastgele 4 gruba ayrıldı.

1. Yaşlı Kontrol (YK) (n=8): Bu gruptaki sıçanlara herhangi bir uygulama yapılmadı. Çalışma sonunda yalnızca doku örnekleri alındı.

2. Yaşlı Gönüllü Egzersiz (YGE) (n=6): Bu gruptaki sıçanların 90 gün boyunca gönüllü egzersiz yapması sağlandı. Her sıçan, gönüllü egzersiz kafeslerinde tek başına barındırıldı. Bu kafeslerde sıçanların istedikleri zaman geçerek egzersiz yapabilecekleri koşu tekerlekleri vardı. Her bir sıçanın günlük toplam tekerlek devir sayısının belirlenmesi için özel yazılım kullanıldı (MAY RW2508 Rodent Activity Software, Commat, Ltd., Ankara, Türkiye).



Şekil 2.1. Gönüllü Egzersiz Kafesi ve Koşu Alanı

3. Yaşlı Serbest Yüzme (YSY) (n=8): Bu gruptaki sıçanların 90 gün boyunca günde 1 saat yüzme egzersizi yapması sağlandı. Yüzme gruplarındaki hayvanlara yüzme egzersizleri ılık suyla doldurulmuş (30°C±2°C) 70x110x60 cm ebatlarındaki havuz içerisinde yaptırıldı. Yüzme egzersizleri boyunca hayvanların davranışları izlendi. Havuzun kenarlarına temas eden sıçanlar bir çubuk yardımıyla su karıştırılarak yüzmeye teşvik edildi. Yüzme egzersizlerinde, koordineli ekstremite hareketlerinin kaybolup sıçanların 10 sn boyunca su altında kalması, tükenme kriteri olarak kabul edildi (Dawson 1970). Egzersiz sonunda hayvanlar pamuklu bezle kurutularak kafeslerine alındı.



Şekil 2.2. Serbest Yüzme Uygulaması

4. Yaşlı Ağırlıklı Yüzme (YAY) (n=6): Bu gruba 90 gün boyunca günde 1 saat vücut ağırlığının % 5'ine denk gelecek şekilde ağırlık bağlanarak yüzme egzersizi yaptırıldı (Lin ve ark 2018). Hayvanlar haftalık olarak tartılarak egzersizde kullanılacak ağırlık belirlendi. Ağırlıklar, hayvanların hareket yeteneğine engel olmamak için karın bölgelerine velcro bant ile sabitlendi (Debastiani ve ark 2019).

Egzersiz gruplarına antrenman programlarına başlamadan önce 1 hafta alıştırma programı yaptırıldı. 90 günlük çalışmanın sonunda deney hayvanları anestezi altında servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi ve soleus kas dokusu örnekleri alındı. Örnekler sıvı nitrojen ile hızlıca dondurulduu ve -80 ºC'de biyokimyasal analiz yapılacağı zamana kadar saklandı. Kas irisin ve BDNF seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

2.3. Biyokimyasal Testler

2.3.1. Doku Homojenizasyonu

Soleus dokuları -80 °C'den oda sıcaklığına alındı ve bekletilmeden doku parçaları alınarak tüplere konuldu. Toplam ağırlık doku ağırlığının 10 katı olacak şekilde fosfat tamponu (pH: 7,4) ile sulandırıldı. Homojenizatörde (MP, FastPrep24™5G, Hindistan) 45 saniye çalışıldı. Hemen sonra +4 °C'de, 10000 rpm'de 20 dk santifürüj (VWR, CT 15RE, Japonya) edildi. Çalışılan örneklerin süpernatant kısmı pipetler yardımıyla ependorflara alındı. Analizler hazırlanan bu homojenatlardan alınarak yapıldı.

2.3.2. Rat Irisin Elisa Kiti Test Prensipleri

İrisin düzeyleri ticari kitler kullanılarak (E6281Ra, Bioassay Technology Laboratory, Çin) kit çalışma prosedürlerine uygun olarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Fizyolojisi Araştırma Laboratuvarında bulunan Biotek marka Powerwave XS Spektrofotometre (USA) cihazında, ELISA yöntemi ile analiz edildi.

Test Prosedürü

1) 50 µl standart kuyucuklara eklendi.

2) 40 µl örnek kuyucuklara eklendi ve örnek kuyucuklarına 10 µl anti irisin antikoru eklendi. Standartlar biyotinlenmiş madde içerdiğinden standart kuyucuklara antikor eklenmedi.

3) Kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi ve karıştırıldı. Üzeri kapatılarak 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.

4) Kuyucuklar sonra boşaltıldı ve 350 µl yıkama tamponu ile toplamda 5 kez yıkandı.

5) Kuyucuklara 50 µl substrat A çözeltisi, 50 µl substrat B çözeltisi eklendi. Üzeri kapatılarak karanlıkta 37 °C'de 10 dakika boyunca inkübe edildi.

6) Kuyucuklara 50 µl durdurma çözeltisi eklendi ve 10 dk içinde ELISA okuyucusunda (Powerwave XS, Biotek, ABD) 450 nm'de optik dansite ölçüldü. Kas irisin protein seviyeleri Lowry ve ark (1951)' nın metoduna göre belirlendi ve µg/mg protein olarak ifade edildi.

2.3.3. Rat BDNF Elisa Kiti Test Prensipleri

BDNF düzeyleri ticari kitler kullanılarak (E0476Ra, Bioassay Technology Laboratory, Çin) kit çalışma prosedürlerine uygun olarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Fizyolojisi Araştırma Laboratuvarında bulunan Biotek marka Powerwave XS Spektrofotometre (USA) cihazında, ELISA yöntemi ile analiz edildi.

Test Prosedürü

1) 50 µl standart kuyucuklara eklendi.

2) 40 µl örnek kuyucuklara eklendi ve örnek kuyucuklarına 10 µl anti BDNF antikoru eklendi. Standartlar biyotinlenmiş madde içerdiğinden standart kuyucuklara antikor eklenmedi.

3) Kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi ve karıştırıldı. Üzeri kapatılarak 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.

4) Kuyucuklar sonra boşaltıldı ve 350 µl yıkama tamponu ile toplamda 5 kez yıkandı.

5) Kuyucuklara 50 µl substrat A çözeltisi, 50 µl substrat B çözeltisi eklendi. Üzeri kapatılarak karanlıkta 37 °C'de 10 dakika boyunca inkübe edildi.

6) Kuyucuklara 50 µl durdurma çözeltisi eklendi ve 10 dk içinde ELISA okuyucusunda (Powerwave XS, Biotek, ABD) 450 nm'de optik dansite ölçüldü. Kas BDNF protein seviyeleri Lowry ve ark (1951)' nın metoduna göre belirlendi ve µg/mg protein olarak ifade edildi.

2.4. Verilerin Analizi

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin analizinde IBM SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma (Ort ± SS) ve medyan [Min-Max] şeklinde verildi. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilks test istatistiklerine göre incelendi. Normal dağılıma sahip verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "ANOVA" testi; normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2-tablo değeri) istatistikleri kullanıldı. Testlerden elde edilen sonuçlarda $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışma sonunda sıçanlardan alınan soleus kaslarında ölçülen BDNF ve İrisin düzeylerinin gruplara göre incelenmesi Tablo 3.1' de gösterilmiştir.

Yaşlı serbest yüzme grubunun BDNF düzeyleri, yaşlı kontrol grubuna göre yüksekti (P<0.05). Yaşlı gönüllü grubu ile yaşlı ağırlıklı yüzme grubunun BDNF düzeyleri ise yaşlı kontrol grubundan farklı değildi (P>0.05).

Yaşlı ağırlıklı yüzme grubunun irisin düzeyleri, yaşlı kontrol grubuna göre yüksekti (P<0.05). Yaşlı gönüllü grubu ile yaşlı serbest yüzme grubunun irisin düzeyleri ise yaşlı kontrol grubundan farklı değildi (P>0.05).

Tablo 3.1. Soleus kasının BDNF ve İrisin protein düzeyleri (ort ± SS)

Değişken (N=16)	**n**	**İrisin (µg/mg)**		**BDNF (µg/mg)**	
		ort ± S.S.	**Medyan [Min-Max]**	**ort ± S.S.**	**Medyan [Min-Max]**
Yaşlı kontrol (1)	8	1,61±0,57	1,5 [1,0-2,3]	8,41±4,06	8,5 [1,8-11,7]
Yaşlı gönüllü (2)	6	3,31±3,02	1,7 [1,0-8,0]	12,11±0,70	12,0 [11,0-12,9]
Yaşlı serbest yüzme (3)	8	5,40±3,13	5,4 [1,1-9,6]	31,81±11,95*	31,1 [12,2-53,5]
Yaşlı ağırlıklı yüzme (4)	6	6,94±3,28	5,8 [4,9-13,6]*	30,01±19,28	30,5 [5,7-53,3]

***Yaşlı kontrole göre P<0.001**

4. TARTIŞMA

Dünya genelinde nüfusun yaşlanmasıyla birlikte sarkopeni yaygınlaşmış ve kas fonksiyonlarının idame ettirilmesi önemli bir konu haline gelmiştir (Cruz-Jentoft ve ark 2010). Yaşlanma sürecinde irisin ve BDNF düzeylerinin azalması kas kaybına ve sarkopeninin gelişimine ortam hazırlayan etmenlerdendir (Rodriguez ve ark 2014, Kalinkovich ve Livshits 2015, Sakuma ve ark 2015). Egzersiz ise sarkopeniyle mücadelede etkili yöntemlerden birisidir (Hepple ve ark 2008, Kim ve ark 2008, Pasini ve ark 2012). Egzersiz tipi, süresi ve şiddetine bağlı olarak vücutta farklı miyokinler salgılanmaktadır (Schnyder ve Handschin 2015). Çalışmamızda gönüllü egzersiz ve yüzme egzersiz modellerinin yaşlı sıçanlarda iskelet kası irisin ve BDNF düzeyleriyle ilişkisini gözlemlemek amaçlanmıştır.

Genç ve yaşlılarda irisin ve BDNF düzeylerini farklı egzersiz tipleriyle ilişkilendiren araştırmalar yapılmıştır, ancak kesin sonuçlar alınamamıştır (Boström ve ark 2012, Pekkala ve ark 2013). Çalışmalarda kullanılan geniş fiziksel aktivite yelpazesi ve egzersiz programlarındaki büyük farklılıklar literatürdeki karmaşıklığı arttırmaktadır (Görgens ve ark 2015). Çalışmamız; yaşlı popülasyonda gönüllü egzersiz, serbest yüzme ve ağırlıklı yüzme egzersizi gibi farklı egzersiz tiplerinin kullanılıp kas irisin ve BDNF düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışma olmasıyla önemlidir.

Çalışmamızda, yaşlı gönüllü egzersiz grubu ile yaşlı kontrol grubu arasında kas irisin ve BDNF düzeylerinde farklılık yoktu ($P>0.05$). Uysal ve ark (2018), yetişkin farelerde yaptıkları çalışmada, 6 haftalık gönüllü egzersiz sonrası egzersiz grubundaki farelerin anksiyete düzeyleri azalırken beyindeki irisin düzeyleri artmış, serum ve kas irisin düzeyleri ise değişmemiştir. Sonuç olarak periferik irisin düzeylerinin beyni doğrudan etkilemediğini göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları çalışmamızla tutarlıdır. Gomez-Pinilla ve ark (2002) ise, 3 aylık sıçanlarda 3 veya 7 gün süren gönüllü egzersiz programının nöromusküler sistemdeki etkinliğini incelemiş, hem 3 hem de 7 günlük gönüllü egzersizin soleus kasında BDNF mRNA ve protein seviyelerini arttırdığını gözlemlemiştir. 3 günlük program sonunda soleus kası BDNF protein düzeyleri % 204 artarken, 7 günlük program sonunda % 164'lük bir artış olduğu görülmüştür. Gomez-Pinilla ve ark'nın çalışmayı genç erkek sıçanlarda yapmış

olması ve dirençli gönüllü egzersiz tekerleği kullanması sonuçların farklı olmasında etken olabilir.

Çalışmamızda teknik problemler nedeniyle gönüllü egzersiz grubundaki sıçanların günlük fiziksel aktivite verileri elde edilemedi ve fiziksel aktivite değerlendirmesi yapılamadı. Bazı araştırmalar, gönüllü egzersiz programlarına katılan sıçanların haftalık ortalama koşu mesafesinin 2-4. haftalarda zirveye ulaşarak ortalama 10-15 km'yi bulduğunu, sonraki haftalarda ise bu mesafenin azalarak 4 km'nin altına düştüğünü göstermiştir (Natali ve ark 2001, Wang ve ark 2010). Natali ve ark (2001), 18 haftalık gönüllü egzersiz programına katılan sıçanlarda, bu koşu mesafesi verilerine paralel olarak 3-4 haftalık gönüllü egzersiz sonrası kardiyak hipertrofi düzeyinin pik yaptığını, sonraki haftalarda daha fazla hipertrofi oluşmadığını gözlemlemiştir.

Çalışmamızda serbest yüzme egzersizi kas irisin düzeyini etkilemezken ağırlıklı yüzme egzersizi arttırmıştır. Samy ve ark (2015), tiroid disfonksiyonu olan yetişkin sıçanlarda ilk aşamada 6 haftalık serbest yüzme egzersizinin, ikinci aşamada ise akut % 5 ağırlıkla yüzme egzersizinin serum irisin konsantrasyonu üzerine etkisini incelemiştir. Kronik serbest yüzme egzersizi serum irisin düzeyini etkilemezken akut ağırlıklı yüzme egzersizi arttırmıştır. Ayrıca, irisin konsantrasyonlarının, kas ve karaciğerdeki oksidatif stres parametreleriyle pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, akut egzersizle oluşan serum irisin artışının oksidatif strese adaptif bir yanıt olabileceği düşünülmektedir. Genç yüzücülerde irisin seviyelerinin oksidatif stres parametreleriyle ilişkisinin incelendiği bir çalışmada; haftada en az 3 gün olmak üzere, en az 2 yıldır serbest yüzme aktivitesine katılan genç yüzücülerin kan irisin düzeylerinde sedanter bireylere kıyasla farklılık bulunmamıştır (Belviranli ve ark 2018). Bu çalışmalarda kas irisin düzeyleri incelenmemiştir. Yang ve ark (2016), genç sıçanlarda serbest yüzme egzersizinin PGC1α-irisin yolağı aracılığıyla obezite tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen obez sıçanlarda 8 haftalık serbest yüzme egzersizi sonrası obezitenin ilerleyişi yavaşlamış, 16 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenip aynı zamanda serbest yüzme egzersiz programına katılan sıçanlarda ise obezite oluşumu büyük ölçüde engellenmiştir. Egzersiz programlarına katılan sıçanlarda gastroknemius kası PGC-1α ve irisin ekspresyonu ile AMPK fosforilasyonunda artış görülmüştür. Kim ve ark. (2015a), 19 aylık yaşlı farelerde 12 haftalık ağırlıklı merdiven tırmanma egzersiz programının

dolaşımdaki irisin düzeyini kas gücü ve kas fonksiyonuyla paralel olarak artırabileceğini bulmuştur. Egzersiz yapan yaşlı farelerin özellikle soleus kasında irisin ekspresyonu önemli ölçüde artmıştır. Aynı çalışmada, 65 yaş üstü kadınlarda uygulanan 12 haftalık elastik bant egzersiz programının da dolaşımdaki irisin düzeylerini kas gücüyle paralel olarak arttırdığı gösterilmiştir (Kim ve ark 2015a). Bulgular, direnç egzersizi sınıfına giren egzersiz modellerinin vücutta irisin seviyelerini arttırabileceğini -çalışmamızda kullandığımız ağırlıklı yüzme egzersiz modelinde olduğu gibi- ve yaşlanma sürecinde kas fonksiyonlarındaki düşüşü önlemek için etkili bir strateji olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, serbest yüzme egzersizleri kas BDNF düzeylerini arttırırken ağırlıklı yüzme egzersizleri anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Literatürde iskelet kası BDNF düzeylerine bakılan çalışmalarda (Gomez-Pinilla ve ark 2001, Ilha ve ark 2011, Park ve ark 2014a, Lee ve ark 2017, Yook ve Cho 2017) genel olarak aerobik egzersiz modeli olan treadmill egzersizleri kullanılmış ve bu çalışmaların tümünde kas BDNF düzeylerinde artış olduğu bulunmuştur. Kronik yüzme egzersizinin beyindeki etkinliğini ölçen bir çalışmada da, 6 haftalık serbest yüzme egzersizinin BDNF ekspresyonunun uyarılması yoluyla öğrenme ve hafıza kaybını iyileştirebileceği gösterilmiştir (Cheng ve ark 2018). Salama ve ark (2019) da, 4 haftalık düzenli serbest yüzme egzersizlerinin BDNF düzeylerini arttırarak beyin fonksiyonlarını düzenlediğini bulmuştur. Bu çalışmalarda (Cheng ve ark 2018, Salama ve ark 2019), beyindeki BDNF düzeyleri incelenmiş olup kas BDNF düzeyleri değerlendirilmemiştir. Direnç egzersizlerinin kas BDNF düzeyleri üzerine etkisine bakılan çalışmalarda ise; Vilela ve ark (2018), yaşlı sıçanlarda 8 hafta boyunca yapılan ağırlıklı merdiven tırmanma egzersizlerinin yaşlı iskelet kası BDNF düzeylerini etkilemediğini; Eslami ve ark (2018) da, genç sıçanlarda tek seanslık ağırlıklı merdiven tırmanma egzersizi sonrası, soleus kası BDNF düzeylerinde değişiklik olmadığını göstermiştir. Literatürdeki bu veriler, çalışmamızdaki serbest ve ağırlıklı yüzme gruplarında elde ettiğimiz BDNF düzeyleriyle ilişkili bulguları desteklemektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre serbest yüzme egzersizleri kas BDNF düzeylerini, ağırlıklı yüzme egzersizleri de kas irisin düzeylerini arttırmıştır. Gönüllü egzersizin ise kas irisin ve BDNF düzeylerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı gözlemlenmiştir. Bu verilere göre, yüzme egzersizlerinin modaliteden bağımsız olarak yaşlı kas dokusundaki irisin ve BDNF düzeylerini etkileyebildiği söylenebilir. Bununla birlikte, farklı egzersiz tiplerinin yaşlı iskelet kasındaki irisin ve BDNF düzeylerine etkisini inceleyen benzer ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

Aoi W, Sakuma K, 2013. Skeletal muscle: novel and intriguing characteristics as a secretory organ. BioDiscovery, 7, e8942.

Arai Y, Martin-Ruiz CM, Takayama M, Abe Y, Takebayashi T, Koyasu S, Suematsu M, Hirose N, von Zglinicki T, 2015. Inflammation, but not telomere length, predicts successful ageing at extreme old age: a longitudinal study of semi-supercentenarians. EBioMedicine, 2, 10, 1549-58.

Ardıç F, 2014. Egzersiz reçetesi. Türk fiz tıp rehab derg, 60, 1-8.

Arking R, Arking B, 2006. Biology of aging: observations and principles, Oxford University Press, p.

Arnold A-S, Egger A, Handschin C, 2011. PGC-1α and myokines in the aging muscle–a mini-review. Gerontology, 57, 1, 37-43.

Aslan M, Hocaoğlu Ç, 2017. Yaşlanma ve Yaşlanma Dönemiyle İlişkili Psikiyatrik Sorunlar. DÜ Sağlık Bil Enst Derg, 7, 1, 53-62.

Aydin S, 2014. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. Peptides, 56, 94-110.

Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin İ, Gungor O, Gurel A, 2014. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. Peptides, 52, 68-73.

Barry HC, Eathorne SW, 1994. Exercise and aging. Issues for the practitioner. Med Clin North Am, 78, 2, 357-76.

Baydyuk M, Xu B, 2014. BDNF signaling and survival of striatal neurons. Front Cell Neurosci, 8, 254.

Belviranli M, Okudan N, Karakuyu N, 2018. The association between irisin levels, element distribution and oxidative stress markers in adolescent swimmers. Horm Mol Biol Clin Investig, 34, 3.

Bernstein D, 2003. Exercise assessment of transgenic models of human cardiovascular disease. Physiol Genomics, 13, 3, 217-26.

Biressi S, Rando TA. Heterogeneity in the muscle satellite cell population. Semin Cell Dev Biol, 845-54.

Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M, Kline WO, Stover GL, Bauerlein R, Zlotchenko E, Scrimgeour A, Lawrence JC, Glass DJ, 2001. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. Nat Cell Biol, 3, 11, 1014.

Boros K, Freemont T, 2017. Physiology of ageing of the musculoskeletal system. Best Pract Res Cl Rh, 31, 2, 203-17.

Bortoluzzi S, Scannapieco P, Cestaro A, Danieli GA, Schiaffino S, 2006. Computational reconstruction of the human skeletal muscle secretome. Proteins, 62, 3, 776-92.

Borup MT, Trusina A, Andersson AM, 2008. Aging mechanism as the “down side” of adaptation: A network approach. J Theor Biol, 250, 1, 66-74.

Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, 2012. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature, 481, 7382, 463.

Braga M, Hikim APS, Datta S, Ferrini MG, Brown D, Kovacheva EL, Gonzalez-Cadavid NF, Sinha-Hikim I, 2008. Involvement of oxidative stress and caspase 2-mediated intrinsic pathway signaling in age-related increase in muscle cell apoptosis in mice. Apoptosis, 13, 6, 822-32.

Bratic A, Larsson N-G, 2013. The role of mitochondria in aging. J Clin Invest, 123, 3, 951-7.

Breen L, Phillips SM, 2011. Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: Interventions to counteract the'anabolic resistance'of ageing. Nutr Metab, 8, 1, 68.

Buggy J, Davis JM, 2005. Motivating physical activity in animal models. Int J Sport Exerc Psychol, 3, 3, 302-21.

Bürkle A, Moreno-Villanueva M, Bernhard J, Blasco M, Zondag G, Hoeijmakers JH, Toussaint O, Grubeck-Loebenstein B, Mocchegiani E, Collino S, 2015. MARK-AGE biomarkers of ageing. Mech Ageing Dev, 151, 2-12.

Cardoso AM, Abdalla FH, Bagatini MD, Martins CC, da Silva Fiorin F, Baldissarelli J, Costa P, de Mello FF, Fiorenza AM, da Silva Serres JD, 2013. Swimming training prevents alterations in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in hypertensive rats. Am J Hypertens, 27, 4, 522-9.

Casteilla L, Blondel O, Klaus S, Raimbault S, Diolez P, Moreau F, Bouillaud F, Ricquier D, 1990. Stable expression of functional mitochondrial uncoupling protein in Chinese hamster ovary cells. Proc Natl Acad Sci, 87, 13, 5124-8.

Chang JS, Kim TH, Nguyen TT, Park KS, Kim N, Kong ID, 2017. Circulating irisin levels as a predictive biomarker for sarcopenia: A cross-sectional community-based study. Geriatr Gerontol Int, 17, 11, 2266-73.

Chen JL, Walton KL, Winbanks CE, Murphy KT, Thomson RE, Makanji Y, Qian H, Lynch GS, Harrison CA, Gregorevic P, 2014. Elevated expression of activins promotes muscle wasting and cachexia. FASEB J, 28, 4, 1711-23.

Cheng M, Cong J, Wu Y, Xie J, Wang S, Zhao Y, Zang X, 2018. Chronic swimming exercise ameliorates low-soybean-oil diet-induced spatial memory impairment by enhancing BDNF-mediated synaptic potentiation in developing spontaneously hypertensive rats. Neurochem Res, 43, 5, 1047-57.

Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, Skinner JS, 2009. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. Med Sci Sports Exerc, 41, 7, 1510-30.

Clow C, Jasmin BJ, 2010. Brain-derived neurotrophic factor regulates satellite cell differentiation and skeltal muscle regeneration. Mol Biol Cell, 21, 13, 2182-90.

Cohen AA, Milot E, Li Q, Bergeron P, Poirier R, Dusseault-Bélanger F, Fülöp T, Leroux M, Legault V, Metter EJ, 2015. Detection of a novel, integrative aging process suggests complex physiological integration. PloS one, 10, 3, e0116489.

Cohn S, Vartsky D, Yasumura S, Sawitsky A, Zanzi I, Vaswani A, Ellis K, 1980. Compartmental body composition based on total-body nitrogen, potassium, and calcium. Am J Physiol Endocrinol Metab, 239, 6, E524-E30.

Colombo E, Romaggi S, Medico E, Menon R, Mora M, Falcone C, Lochmüller H, Confalonieri P, Mantegazza R, Morandi L, 2011. Human neurotrophin receptor p75NTR defines differentiation-oriented skeletal muscle precursor cells: implications for muscle regeneration. J Neuropath Exp Neur, 70, 2, 133-42.

Cotman CW, Berchtold NC, 2002. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci, 25, 6, 295-301.

Crockett LJ, 2002. Agency in the life course: Concepts and processes. Nebr Symp Motiv, 361.

Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinkova E, Michel J-P, 2010. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 13, 1, 1-7.

Darr KC, Schultz E, 1987. Exercise-induced satellite cell activation in growing and mature skeletal muscle. J Appl Physiol, 63, 5, 1816-21.

Dawson C, 1970. Swimming in small laboratory animals. Med Sci Sports, 2, 51-78.

De Matteis R, Lucertini F, Guescini M, Polidori E, Zeppa S, Stocchi V, Cinti S, Cuppini R, 2013. Exercise as a new physiological stimulus for brown adipose tissue activity. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 23, 6, 582-90.

Debastiani JC, Santana AJ, Ribeiro LdFC, Brancalhão RMC, Bertolini GRF, 2019. Sericin silk protein in peripheral nervous repair associated with the physical exercise of swimming in Wistar rats. Neurol Res, 1-9.

Delbono O, 2003. Neural control of aging skeletal muscle. Aging cell, 2, 1, 21-9.

Demontis F, Piccirillo R, Goldberg AL, Perrimon N, 2013. The influence of skeletal muscle on systemic aging and lifespan. Aging cell, 12, 6, 943-9.

Demontis F, Piccirillo R, Goldberg AL, Perrimon N, 2013. Mechanisms of skeletal muscle aging: insights from Drosophila and mammalian models. Dis Model Mech, 6, 6, 1339-52.

Deschenes MR, Tufts HL, Noronha AL, Li S, 2019. Both aging and exercise training alter the rate of recovery of neuromuscular performance of male soleus muscles. Biogerontology, 20, 2, 213-23.

Dupont-Versteegden EE, Houle JD, Dennis RA, Zhang J, Knox M, Wagoner G, Peterson CA, 2004. Exercise-induced gene expression in soleus muscle is dependent on time after spinal cord injury in rats. Muscle & nerve, 29, 1, 73-81.

Egan B, Zierath JR, 2013. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. Cell Metab, 17, 2, 162-84.

Erden Y, Tekin S, Sandal S, Onalan EE, Tektemur A, Kirbag S, 2016. Effects of central irisin administration on the uncoupling proteins in rat brain. Neurosci Lett, 618, 6-13.

Eslami R, Gharakhanlou R, Parnow A-H, 2018. The Response of Skeletal Muscle-Expressed Neurotrophins to Acute Resistance Exercise in Male Wistar Rats. Ann Appl Sport Sci, 0-.

Evangelista F, Brum PC, Krieger JE, 2003. Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. Braz J Med Biol Res, 36, 12, 1751-9.

Fnnzs JF, 1980. Aging, natural death, and the compression of morbidity. N Engl J Med.

Frangeskou M, Lopez-Valcarcel B, Serra-Majem L, 2015. Dehydration in the elderly: a review focused on economic burden. J Nutr Health Aging, 19, 6, 619-27.

Franzke B, Neubauer O, Wagner K-H, 2015. Super DNAging—new insights into DNA integrity, genome stability and telomeres in the oldest old. Mutat Res-Rev Mutat, 766, 48-57.

García-Prat L, Sousa-Victor P, Muñoz-Cánoves P, 2013. Functional dysregulation of stem cells during aging: a focus on skeletal muscle stem cells. FEBS J, 280, 17, 4051-62.

Ghaly A, Marsh DR, 2010. Aging-associated oxidative stress modulates the acute inflammatory response in skeletal muscle after contusion injury. Exp Gerontol, 45, 5, 381-8.

Goldberg AL, Etlinger JD, Goldspink DF, Jablecki C, 1975. Mechanism of work-induced hypertrophy of skeletal muscle. Med Sci Sports Exerc, 7, 3, 185-98.

Gomez-Pinilla F, Ying Z, Opazo P, Roy RR, Edgerton VR, 2001. Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat spinal cord and skeletal muscle. Eur J Neurosci, 13, 6, 1078-84.

Gómez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Molteni R, Edgerton VR, 2002. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. J Neurophysiol, 88, 5, 2187-95.

Görgens SW, Eckardt K, Jensen J, Drevon CA, Eckel J, 2015. Exercise and regulation of adipokine and myokine production. Prog Mol Biol Transl Sci, p. 313-36.

Hall JE, 2015. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book, Elsevier Health Sciences, p.

Handschin C, 2009. Peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α in muscle links metabolism to inflammation. Clin Exp Pharmacol Physiol, 36, 12, 1139-43.

Handschin C, Spiegelman BM, 2008. The role of exercise and PGC1α in inflammation and chronic disease. Nature, 454, 7203, 463.

Hardie DG, Carling D, 1997. The AMP-activated protein kinase: Fuel gauge of the mammalian cell? Eur J Biochem, 246, 2, 259-73.

Harmell AL, Jeste D, Depp C, 2014. Strategies for successful aging: a research update. Curr Psychiatry Rep, 16, 10, 476.

Hatse S, Brouwers B, Dalmasso B, Laenen A, Kenis C, Schöffski P, Wildiers H, 2014. Circulating MicroRNAs as easy-to-measure aging biomarkers in older breast cancer patients: correlation with chronological age but not with fitness/frailty status. PLoS One, 9, 10, e110644.

Hayflick L, 1998. How and why we age. Exp Gerontol, 33, 7-8, 639-53.

Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, Kaestner L, Meyer T, 2013. Irisin and exercise training in humans–results from a randomized controlled training trial. BMC Med, 11, 1, 235.

Hepple RT, Qin M, Nakamoto H, Goto S, 2008. Caloric restriction optimizes the proteasome pathway with aging in rat plantaris muscle: implications for sarcopenia. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 295, 4, R1231-R7.

Hofer M, Barde Y-A, 1988. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death in vivo. Nature, 331, 6153, 261.

Hoppeler H, Baum O, Lurman G, Mueller M, 2011. Molecular mechanisms of muscle plasticity with exercise. Compr Physiol, 1, 3, 1383-412.

Houtkooper RH, Argmann C, Houten SM, Cantó C, Jeninga EH, Andreux PA, Thomas C, Doenlen R, Schoonjans K, Auwerx J, 2011. The metabolic footprint of aging in mice. Sci Rep, 1, 134.

Hoy D, Geere J-A, Davatchi F, Meggitt B, Barrero LH, 2014. A time for action: opportunities for preventing the growing burden and disability from musculoskeletal conditions in low-and middle-income countries. Best Pract Res Cl Rh, 28, 3, 377-93.

Huang EJ, Reichardt LF, 2001. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. Annu Rev Neurosci, 24, 1, 677-736.

Huh J, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros C, 2014. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. Int J Obes, 38, 12, 1538.

Huh JY, 2018. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. Arch Pharm Res, 41, 1, 14-29.

Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, Filippaios A, Panagiotou G, Park KH, Mantzoros CS, 2014. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. J Clin Endocrinol Metab, 99, 11, E2154-E61.

Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, Mantzoros CS, 2012. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. Metabolism, 61, 12, 1725-38.

Hung CW, Chen YC, Hsieh WL, Chiou SH, Kao CL, 2010. Ageing and neurodegenerative diseases. Ageing Res Rev, 9 Suppl 1, S36-46.

Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM, 2002. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 57, 12, M772-M7.

Ilha J, da Cunha NB, Jaeger M, de Souza DF, do Nascimento PS, Marcuzzo S, Figueiró M, Gottfried C, Achaval M, 2011. Treadmill step training-induced adaptive muscular plasticity in a chronic paraplegia model. Neurosci Lett, 492, 3, 170-4.

JafariNasabian P, Inglis JE, Kelly OJ, Ilich JZ, 2017. Osteosarcopenic obesity in women: impact, prevalence, and management challenges. Int J Womens Health, 9, 33.

Kalinkovich A, Livshits G, 2015. Sarcopenia–The search for emerging biomarkers. Ageing Res Rev, 22, 58-71.

Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L, 2014. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. Lancet Diabetes Endocrinol, 2, 10, 819-29.

Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WE, Kolbeck R, Hoppe E, Oropeza-Wekerle R-L, Bartke I, 1999. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? J Exp Med, 189, 5, 865-70.

Khan SS, Singer BD, Vaughan DE, 2017. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. Aging cell, 16, 4, 624-33.

Kim H-j, So B, Choi M, Kang D, Song W, 2015. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. Exp Gerontol, 70, 11-7.

Kim JH, Kwak HB, Leeuwenburgh C, Lawler JM, 2008. Lifelong exercise and mild (8%) caloric restriction attenuate age-induced alterations in plantaris muscle morphology, oxidative stress and IGF-1 in the Fischer-344 rat. Exp Gerontol, 43, 4, 317-29.

Kim Y-M, Ji E-S, Kim S-H, Kim T-W, Ko I-G, Jin J-J, Kim C-J, Kim T-W, Kim D-H, 2015. Treadmill exercise improves short-term memory by enhancing hippocampal cell proliferation in quinolinic acid-induced Huntington's disease rats. J Exerc Rehabil, 11, 1, 5.

Kirkwood T, Kowald A, 1997. Network theory of aging. Exp Gerontol, 32, 4-5, 395-9.

Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S, 2017. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. Cleveland Clinic journal of medicine, 84, 7 Suppl 1, S15.

Kraemer W, Ratamess N, 2000. Physiology of resistance training: current issues. Orthop Phys Ther Clin N Am, 9, 4, 467-514.

Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, Srbecky M, Imrich R, Kyselovicova O, Belan V, 2014. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. J Physiol, 592, 5, 1091-107.

Landi F, Calvani R, Cesari M, Tosato M, Martone AM, Ortolani E, Savera G, Salini S, Sisto A, Picca A, 2018. Sarcopenia: an overview on current definitions, diagnosis and treatment. Curr Protein Pept Sci, 19, 7, 633-8.

Lee HW, Ahmad M, Wang HW, Leenen FH, 2017. Effects of exercise training on brain-derived neurotrophic factor in skeletal muscle and heart of rats post myocardial infarction. Exp Physiol, 102, 3, 314-28.

Lee HJ, Lee JO, Kim N, Kim JK, Kim HI, Lee YW, Kim SJ, Choi J-I, Oh Y, Kim JH, 2015. Irisin, a novel myokine, regulates glucose uptake in skeletal muscle cells via AMPK. Mol Endocrinol, 29, 6, 873-81.

Lewin GR, Barde Y-A, 1996. Physiology of the neurotrophins. Annu Rev Neurosci, 19, 1, 289-317.

Lin T-C, Wang S-H, Huang C-C, Lai Y-C, Song T-Y, Tsai M-S, 2018. Anti-Fatigue, Antioxidation, and Anti-Inflammatory Effects of Eucalyptus Oil Aromatherapy in Swimming-Exercised Rats. Chin J Physiol, 61, 5, 257-65.

Lipton BH, Schultz E, 1979. Developmental fate of skeletal muscle satellite cells. Science, 205, 4412, 1292-4.

Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC, 2005. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. Neurobiol Aging, 26, 1, 115-23.

López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G, 2013. The hallmarks of aging. Cell, 153, 6, 1194-217.

Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ, 1951. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem, 193, 265-75.

Marais L, Stein DJ, Daniels WM, 2009. Exercise increases BDNF levels in the striatum and decreases depressive-like behavior in chronically stressed rats. Metab Brain Dis, 24, 4, 587-97.

Marosi K, Mattson MP, 2014. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. Trends Endocrinol Metab, 25, 2, 89-98.

Marzetti E, Hwang A-C, Tosato M, Peng L-N, Calvani R, Picca A, Chen L-K, Landi F, 2018. Age-related changes of skeletal muscle mass and strength among Italian and Taiwanese older people: Results from the Milan EXPO 2015 survey and the I-Lan Longitudinal Aging Study. Exp Gerontol, 102, 76-80.

Matthews V, Åström M-B, Chan M, Bruce C, Krabbe K, Prelovsek O, Åkerström T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen O, 2009. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in

response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. Diabetologia, 52, 7, 1409-18.

Meng S-J, Yu L-J, 2010. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. Int J Mol Sci, 11, 4, 1509-26.

Millward DJ, Davies C, Halliday D, Wolman SL, Matthews D, Rennie M. Effect of exercise on protein metabolism in humans as explored with stable isotopes. Fed Proc, 2686-91.

Monteggia LM, Barrot M, Powell CM, Berton O, Galanis V, Gemelli T, Meuth S, Nagy A, Greene RW, Nestler EJ, 2004. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. Proc Natl Acad Sci U S A, 101, 29, 10827-32.

Moon HY, Becke A, Berron D, Becker B, Sah N, Benoni G, Janke E, Lubejko ST, Greig NH, Mattison JA, 2016. Running-induced systemic cathepsin B secretion is associated with memory function. Cell Metab, 24, 2, 332-40.

Nair KS, 2005. Aging muscle. Am J Clin Nutr, 81, 5, 953-63.

Naseeb MA, Volpe SL, 2017. Protein and exercise in the prevention of sarcopenia and aging. Nutr Res, 40, 1-20.

Natali AJ, Turner DL, Harrison SM, White E, 2001. Regional effects of voluntary exercise on cell size and contraction-frequency responses in rat cardiac myocytes. J Exp Biol 204, 1191-1199.

Noble EE, Billington CJ, Kotz CM, Wang C, 2011. The lighter side of BDNF. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 300, 5, R1053-R69.

Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN, 2008. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 15, 3, 239-46.

Ogawa T, Spina RJ, Martin 3rd W, Kohrt WM, Schechtman KB, Holloszy JO, Ehsani AA, 1992. Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. Circulation, 86, 2, 494-503.

Organization WH, 2010. World health statistics 2010, World Health Organization, p.

Organization WH, 2015. World report on ageing and health, World Health Organization, p.

Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aguera Z, Jiménez-Murcia S, Baños R, Botella C, de la Torre R, Estivill X, Fagundo AB, 2014. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. Int J Endocrinol, 2014.

Park J-S, Höke A, 2014. Treadmill exercise induced functional recovery after peripheral nerve repair is associated with increased levels of neurotrophic factors. PloS one, 9, 3, e90245.

Park KH, Zaichenko L, Peter P, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS, 2014. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. Metabolism, 63, 2, 233-41.

Partridge T, 2002. Cells that participate in regeneration of skeletal muscle. Gene Ther, 9, 11, 752.

Pasini E, Lahaye SLD, Flati V, Assanelli D, Corsetti G, Speca S, Bernabei R, Calvani R, Marzetti E, 2012. Effects of treadmill exercise and training frequency on anabolic signaling pathways in the skeletal muscle of aged rats. Exp Gerontol, 47, 1, 23-8.

Pedersen BK, 2011. Muscles and their myokines. J Exp Biol, 214, 2, 337-46.

Pedersen BK, 2013. Muscle as a secretory organ. Compr Physiol, 3, 3, 1337-62.

Pedersen BK, Akerstrom TC, Nielsen AR, Fischer CP, 2007. Role of myokines in exercise and metabolism. J Appl Physiol, 103, 3, 1093-8.

Pedersen BK, Febbraio MA, 2008. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. Physiol Rev, 88, 4, 1379-406.

Pedersen BK, Febbraio MA, 2012. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. Nat Rev Endocrinol, 8, 8, 457.

Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pöllänen E, Mäkelä KA, Kainulainen H, Häkkinen K, Nyman K, 2013. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? J Physiol, 591, 21, 5393-400.

Pilegaard H, Saltin B, Neufer PD, 2003. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1α gene in human skeletal muscle. J Physiol, 546, 3, 851-8.

Poo M-m, 2001. Neurotrophins as synaptic modulators. Nat Rev Neurosci, 2, 1, 24.

Prigent-Tessier A, Quirie A, Maguin-Gate K, Szostak J, Mossiat C, Nappey M, Devaux S, Marie C, Demougeot C, 2013. Physical training and hypertension have opposite effects on endothelial brain-derived neurotrophic factor expression. Cardiovasc Res, 100, 3, 374-82.

Radha E, Bessman S, 1983. Effect of exercise on protein degradation: 3-methylhistidine and creatinine excretion. Biochem Med, 29, 1, 96-100.

Raschke S, Eckardt K, Holven KB, Jensen J, Eckel J, 2013. Identification and validation of novel contraction-regulated myokines released from primary human skeletal muscle cells. PloS one, 8, 4, e62008.

Raschke S, Eckel J, 2013. Adipo-myokines: two sides of the same coin—mediators of inflammation and mediators of exercise. Mediat Inflamm, 2013.

Rattan SI, 2012. Biogerontology: from here to where? The Lord Cohen Medal Lecture-2011. Biogerontology, 13, 1, 83-91.

Reichardt LF, 2006. Neurotrophin-regulated signalling pathways. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 361, 1473, 1545-64.

Rodriguez J, Vernus B, Chelh I, Cassar-Malek I, Gabillard J-C, Sassi AH, Seiliez I, Picard B, Bonnieu A, 2014. Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. Cell Mol Life Sci, 71, 22, 4361-71.

Rommel C, Bodine SC, Clarke BA, Rossman R, Nunez L, Stitt TN, Yancopoulos GD, Glass DJ, 2001. Mediation of IGF-1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI (3) K/Akt/mTOR and PI (3) K/Akt/GSK3 pathways. Nat Cell Biol, 3, 11, 1009.

Sakellariou GK, Pearson T, Lightfoot AP, Nye GA, Wells N, Giakoumaki II, Vasilaki A, Griffiths RD, Jackson MJ, McArdle A, 2016. Mitochondrial ROS regulate oxidative damage and mitophagy but not age-related muscle fiber atrophy. Sci Rep, 6, 33944.

Sakuma K, Aoi W, Yamaguchi A, 2015. Current understanding of sarcopenia: possible candidates modulating muscle mass. Pflugers Arch, 467, 2, 213-29.

Salama OA, Attia MM, Abdelrazek MA, 2019. Modulatory effects of swimming exercise against malathion induced neurotoxicity in male and female rats. Pestic Biochem Physiol, 157, 13-8.

Samy DM, Ismail CA, Nassra RA, 2015. Circulating irisin concentrations in rat models of thyroid dysfunction-effect of exercise. Metabolism, 64, 804-813.

Sartori R, Gregorevic P, Sandri M, 2014. TGFβ and BMP signaling in skeletal muscle: potential significance for muscle-related disease. Trends Endocrinol Metab, 25, 9, 464-71.

Schnyder S, Handschin C, 2015. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1α, myokines and exercise. Bone, 80, 115-25.

Schultz E, Gibson MC, Champion T, 1978. Satellite cells are mitotically quiescent in mature mouse muscle: an EM and radioautographic study. J Exp Zool, 206, 3, 451-6.

Seo DY, Lee SR, Kim N, Ko KS, Rhee BD, Han J, 2014. Humanized animal exercise model for clinical implication. Pflugers Arch, 466, 9, 1673-87.

Shan T, Liang X, Bi P, Kuang S, 2013. Myostatin knockout drives browning of white adipose tissue through activating the AMPK-PGC1α-Fndc5 pathway in muscle. FASEB J, 27, 5, 1981-9.

Sharma BK, Patil M, Satyanarayana A, 2014. Negative regulators of brown adipose tissue (BAT)-mediated thermogenesis. J Cell Physiol, 229, 12, 1901-7.

Sherwood L, 2015. Human physiology: from cells to systems, Cengage learning, p.

Shi S, Mörike K, Klotz U, 2008. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. Eur J Clin Pharmacol, 64, 2, 183-99.

Shirvani H, Delpasand A, Bazgir B, 2018. The data on the aerobic training with or without calorie restriction and muscular levels of Irisin and muscular FNDC5 concentration in obese male Wistar rats. Data Brief, 21, 888-92.

Sieck GC, (2003). Physiology of aging, Am J Physiol Cell Physiol.

Slijepcevic P, 2008. DNA damage response, telomere maintenance and ageing in light of the integrative model. Mech Ageing Dev, 129, 1-2, 11-6.

Son JS, Chae SA, Testroet ED, Du M, Jun H-p, 2018. Exercise-induced myokines: a brief review of controversial issues of this decade. Expert Rev Endocrinol Metab, 13, 1, 51-8.

Sousa-Victor P, García-Prat L, Serrano AL, Perdiguero E, Muñoz-Cánoves P, 2015. Muscle stem cell aging: regulation and rejuvenation. Trends Endocrinol Metab, 26, 6, 287-96.

Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ, 2012. Is irisin a human exercise gene? Nature, 488, 7413, E9.

Trendelenburg AU, Meyer A, Rohner D, Boyle J, Hatakeyama S, Glass DJ, 2009. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. Am J Physiol Cell Physiol, 296, 6, C1258-C70.

Tromm CB, Pozzi BG, Paganini CS, Marques SO, Pedroso GS, Souza PS, Silveira PC, Silva LA, De Souza CT, Pinho RA, 2016. The role of continuous versus fractionated physical training on muscle oxidative stress parameters and calcium-handling proteins in aged rats. Aging Clin Exp Res, 28, 5, 833-41.

Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, 2001. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med, 344, 18, 1343-50.

Turner MJ, Kleeberger SR, Lightfoot JT, 2005. Influence of genetic background on daily running-wheel activity differs with aging. Physiol Genomics, 22, 1, 76-85.

Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, Pozzo-Miller LD, 2002. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. Learn Mem, 9, 5, 224-37.

Uysal N, Yuksel O, Kizildag S, Yuce Z, Gumus H, Karakilic A, Guvendi G, Koc B, Kandis S, Ates M, 2018. Regular aerobic exercise correlates with reduced anxiety and incresed levels of irisin in brain and white adipose tissue. Neurosci Lett, 676, 92-7.

Vaughan RA, Gannon NP, Barberena MA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Mermier CM, Conn CA, Trujillo KA, 2014. Characterization of the metabolic effects of irisin on skeletal muscle in vitro. Diabetes Obes Metab, 16, 8, 711-8.

Vilela TC, Effting PS, Dos Santos Pedroso G, Farias H, Paganini L, Rebelo Sorato H, Nesi RT, de Andrade VM, de Pinho RA, 2018. Aerobic and strength training induce changes in oxidative stress parameters and elicit modifications of various cellular components in skeletal muscle of aged rats. Exp Gerontol, 106, 21-7.

Volpi E, Nazemi R, Fujita S, 2004. Muscle tissue changes with aging. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 7, 4, 405.

Walsh JJ, Edgett BA, Tschakovsky ME, Gurd BJ, 2014. Fasting and exercise differentially regulate BDNF mRNA expression in human skeletal muscle. Appl Physiol Nutr Metab, 40, 1, 96-8.

Walsh JJ, Tschakovsky ME, 2018. Exercise and circulating BDNF: mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions. Appl Physiol Nutr Metab, 43, 11, 1095-104.

Wang Y, Wisloff U, Kemi OJ, 2010. Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. Physiol Res, 59, 5, 633.

Warburton DE, Gledhill N, Quinney A, 2001. Musculoskeletal fitness and health. Can J Appl Physiol, 26, 2, 217-37.

Wisse BE, Schwartz MW, 2003. The skinny on neurotrophins. Nat Neurosci, 6, 7, 655.

Woolf AD, Crotty M, March LM, 2017. Importance of musculoskeletal health and functional capacity through the life course. Best Pract Res Cl Rh, 31, 2, 113-4.

Woolf AD, Gabriel S, (2015). Overcoming challenges in order to improve the management of rheumatic and musculoskeletal diseases across the globe, Clin Rheumatol, 815-17.

Wrann CD, White JP, Salogiannnis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, Lin JD, Greenberg ME, Spiegelman BM, 2013. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1α/FNDC5 pathway. Cell Metab, 18, 5, 649-59.

Yang JL, Lin YT, Chuang PC, Bohr VA, Mattson MP, 2014. BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1. Neuromolecular Med, 16, 1, 161-74.

Yang XQ, Yuan H, Li J, Fan JJ, Jia SH, Kou XJ, Chen N, 2016. Swimming intervention mitigates HFD-induced obesity of rats through PGC-1α-irisin pathway. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 20, 2123-2130.

Yook J-S, Cho J-Y, 2017. Treadmill exercise ameliorates the regulation of energy metabolism in skeletal muscle of NSE/PS2mtransgenic mice with Alzheimer's disease. J Exerc Nutrition Biochem, 21, 1, 40.

Yoon JH, Yea K, Kim J, Choi YS, Park S, Lee H, Lee CS, Suh PG, Ryu SH, 2009. Comparative proteomic analysis of the insulin-induced L6 myotube secretome. Proteomics, 9, 1, 51-60.

Yu T, Chang Y, Gao XL, Li H, Zhao P, 2017. Dynamic expression and the role of BDNF in exercise-induced skeletal muscle regeneration. Int J Sports Med, 38, 13, 959-66.

Zhang H-J, Zhang X-F, Ma Z-M, Pan L-L, Chen Z, Han H-W, Han C-K, Zhuang X-J, Lu Y, Li X-J, 2013. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. J Hepatol, 59, 3, 557-62.

7. EKLER

EK A: Etik Kurul Kararı

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ DENEYSEL TIP UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

Karar Sayısı: 2019- 9	Toplantı Tarihi:22.02.2019

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Spor Fizyolojisi BD'ndan Prof. Dr. Nilsel OKUDAN ve Abdulaziz ÖZTOPRAK tarafından sunulan **"Farklı Egzersiz Tiplerinin Yaşlı Sıçanlarda İskelet Kası İrisin ve BDNF Düzeyleri Üzerine Etkisi"** başlıklı yüksek lisans tezi projesi kurul tarafından değerlendirildi.

Projede belirtilen anestezik maddenin (Eter % 15) kullanılması uygun görülmüştür. Projede belirtilen ve istatistiksel olarak en güvenilir sonuç elde edilebilecek asgari sayıda kullanılacak olan (30 adet sıçan) hayvan sayısı uygun görülmüştür.

Projenin hayvan deneylerine ilişkin yönlerinin Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinde belirtilen "Etik Kurallar" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir.

Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinde yer alan kurallar ve belirtilen "Hayvan Deneyleri İle İlgili Etik İlkeler" saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında "Etik Kurul Yönergesi İlkelerine Uyulduğuna", çalışmanın deneysel kısmını yapacak çalışmacının "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikasına" sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından **"uygun"** olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. İlhan ÇİFTÇİ
Başkan (Katıldı)

Doç. Dr. Bahadır ÖZTÜRK
Başkan v. (Katıldı)

Prof. Dr. Banu BOZKURT
Üye (Katıldı)

Prof. Dr. Sibel YILDIRIM
Üye (Katılmadı)

Prof. Dr. Kamil ÜNEY
Üye (Katıldı)

Doç. Dr. Güler YAVAŞ
Üye (Katıldı)

Doç. Dr. Zafer SAYIN
Üye (Katılmadı)

Doç. Dr. İlhan ECE
Üye (Katıldı)

Dr. Öğr. Üyesi Fatih KARA
Üye (Katılmadı)

Dr. Öğr. Üyesi Nejat ÜNLÜKAL
Üye (Katıldı)

Vet. Hekim S. Metin GÖKYAPRAK
Üye (Katıldı)

Burhan YILMAZ
Üye (Katılmadı)

İlhan ALDORA
Üye (Katıldı)

8. ÖZGEÇMİŞ

6 Nisan 1991 yılında Konya'da dünyaya geldi. İlk, orta ve lise eğitimini Konya'da tamamladı. 2013 yılında İstanbul Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulunu bitirdi. Konya Özel Deha Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezinde görev yaptı. 2016 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Fizyolojisi Bilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2015 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümünde çalışmaya başlamış ve halen aynı bölümde fizyoterapist olarak görev yapmaktadır.