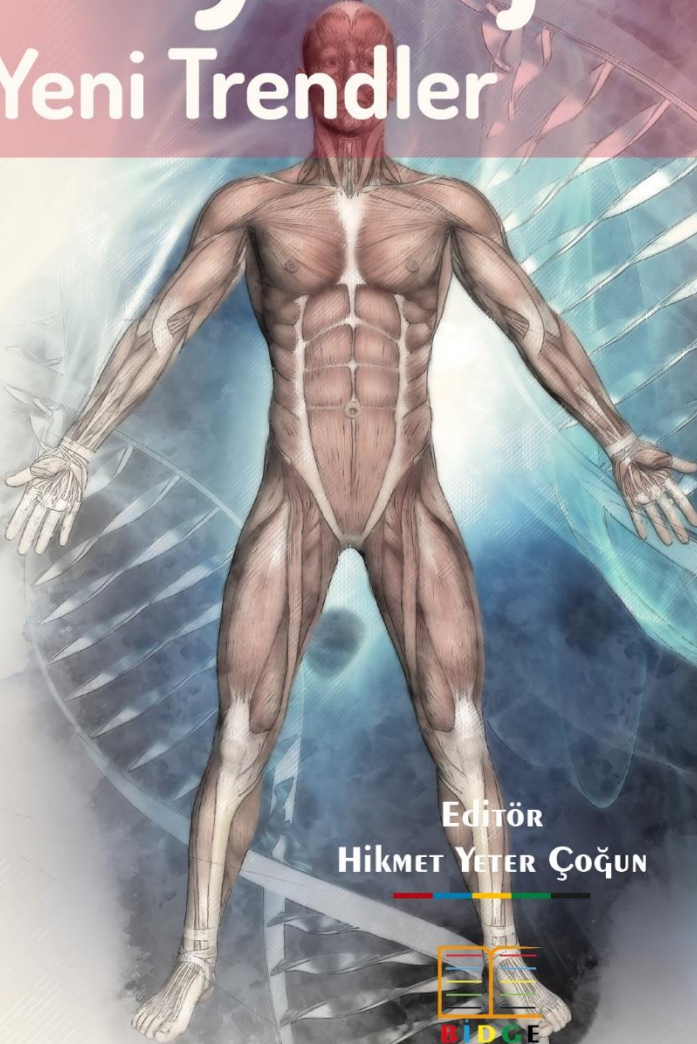


Fizyolojide Yeni Trendler



Editör
HİKMET YETER ÇOĞUN



BİDGE Yayınları

Fizyolojide Yeni Trendler

Editör: Hikmet Yeter oğun

ISBN: 978-625-6707-60-3

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2023

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



ÖNSÖZ

Herkes için daha sağlıklı bir gelecek sağlamak amacıyla çevresel zorlukların ele alınması ve sürdürülebilir uygulamaların teşvik edilmesi gerekmektedir. Buna sera gazı emisyonlarının azaltılması, doğal kaynakların korunması ve yenilenebilir enerji kaynaklarının desteklenmesi de dahildir. Sağlıklı bir gelecek için çevre, insan ve hayvan sağlığına önem vermemiz gerekmektedir. Fizyolojide Yeni Trendler 2023 kitabının amacı hem fizyolojinin önemi ve teorik bilgilerin ışığında sağlığımızdaki yeri, hemde Fizyolojide Yeni Trendler 2023 bölümlerinin önemli bir ders kaynağı olarak katkı sağlayacaktır.

Editör

Hikmet Yeter Coğun

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	3
İÇİNDEKİLER	4
Solunum Sistemi Fizyopatolojileri.....	5
Ahmet Kemal FİLİZ.....	5
Yaşlanma İle Ortaya Çıkan Fizyolojik Değişiklikler.....	17
Ecem ERSUNGUR	17
Ağrı ve Opioitler	29
Mehmet Şevki ÇADIRCI	29
Miyokinler: Endokrin Organ Olarak Kaslar	45
Sebahattin KARABULUT	45
Ahmet Kemal FİLİZ.....	45

BÖLÜM I

Solunum Sistemi Fizyopatolojileri

Ahmet Kemal FİLİZ¹

Giriş

Solunum sistemi, dışarıdan alınan oksijeni kan dolaşımına taşıyarak hücrelere enerji sağlar ve aynı zamanda metabolik atıkları dışarı atmaya yardımcı olur. Bu karmaşık sistem, akciğerleri, bronşları, trakeayı ve diğer yapıları içerir. Ancak, bazı durumlarda bu sistemdeki akış, hava yollarının tıkanması veya daralması nedeniyle engellenebilir. Solunum sistemi, temel işlevi vücudun gaz alış-verişini sağlamaktır. Bu işlevinin yanında asit-baz dengesinin korunmasına da yardımcı olan bir sistemdir. Bu sistemin düzgün çalışması, sağlıklı bir yaşam için kritik öneme sahiptir. Özellikle vücudun ihtiyacı olan oksijenin vücuda alınması ve taşınması; metabolik artık olarak üretilen karbondioksitin kandan alınarak alveoller vasıtasıyla vücuttan atılmasının sağlanması kritik öneme

¹ Doç. Dr. , Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

sahiptir. Ancak, genetik ve çevresel faktörler nedeniyle solunum sistemi fizyopatolojileri gelişebilir. Bu durumlar, solunum sisteminin normal fonksiyonlarını bozan anormallikleri içerir ve genellikle çeşitli hastalıkların altında yatan temel nedenlerdir.

Solunum sistemi fizyopatolojileri geniş bir yelpazede olabilir ve genellikle akciğerler, bronşlar, bronşiyoller, alveoller, solunum kasları ve diğer ilgili anatomik yapıları etkileyebilir. Bu fizyopatolojik durumlar genellikle inflamasyon, enfeksiyon, mekanik engeller, genetik faktörler, çevresel etkenler veya bir kombinasyonu gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar.

Birincil solunum sistemi fizyopatolojilerinden biri olan obstrüktif akciğer hastalıkları, hava akışının kısıtlanmasıyla karakterizedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), amfizem, kronik bronşit, astım ve bronşiektazi gibi durumlar, bu kategoriye dahil edilir. Bu hastalıklar genellikle hava yollarının daralması, aşırı mukus birikimi ve inflamasyon sonucu ortaya çıkar ve solunum yetmezliği riskini artırabilir. Buradaki temel patoloji inspirasyondan ziyade ekspirasyonun zorlu olmasıdır. Yani vücuda oksijen alımında bir sıkıntı olmamakla birlikte karbondioksit atılımında ciddi sorunlar vardır.

Restriktif akciğer hastalıkları, akciğer parankimini doğrudan etkileyen özellikle silika, asbest gibi tozlara maruziyeti sonucu gelişen, akciğerlerin dokusunu sertleştirerek normal genişlemesini sınırlayan durumları içerir. Akciğer fibrozu, sarkoidoz ve skleroderma gibi hastalıklar, bu kategoride yer alır. Bu durumlar, akciğer dokusunda fibrozis (skar dokusu oluşumu) ile karakterizedir ve normal gaz alışverişini kısıtlayarak solunum fonksiyonlarını etkiler.

Solunum sistemi fizyopatolojileri sadece akciğer parankimini değil aynı zamanda vasküler sorunları da içerebilir. Pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli ve pulmoner vasküler hastalıklar, pulmoner damarları tutan çeşitli bağ dokusu hastalıkları bu kategoriye örnek olarak verilebilir. Bu patolojiler, pulmoner

damarların daralması veya tıkanması sonucu kan akışının bozulmasıyla ilişkilidir.

Solunum sistemi fizyopatolojilerinde, akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yapılarda meydana gelen patolojiler aynı zamanda solunum kaslarını da etkileyebilir. Miyasteni gravis gibi nöromusküler hastalıklar, bu kategoride yer alır ve solunum kaslarının zayıflamasına neden olarak solunum yetmezliğine yol açabilir.

Akciğerlerde Gaz Alışverişine Genel Bakış

Solunum sistemi, vücudun hücrelere oksijen sağlaması ve karbon dioksiti uzaklaştırması gibi kritik bir işlevi yerine getirir. Bu hayati süreç, akciğerlerin karmaşık yapısında gerçekleşen gaz alışverişiyle mümkün olur. Akciğerler, atmosferden aldıkları havayı oksijen ve karbon dioksit arasında dengeli bir alışverişle işleyen bir organ sistemidir. Bu kitap bölümünde akciğerlerdeki gaz alışverişinin fizyolojisi, sürecin regülasyonu, etkili faktörleri ve önemli biyolojik olayların sağlık üzerindeki etkileri anlatılacaktır.

I. Akciğer Anatomisi ve Fizyolojisi

Havanın akciğere ulaşımı, burun veya ağızdan başlar ve soluk borusu (trakea) boyunca devam eder. Trakea, bronşlere ayrılır ve bu bronşler akciğerlere kadar dallanır. Dallanan bu bronşler, bronşiyoller ve sonunda alveollere ulaşan alveolar kanallara dönüşür.

Akciğerler, bronşiyollerin sonunda bulunan küçük keseciklere, alveollere kadar uzanan ağaç benzeri bir yapıya sahiptir. Alveoller, ince duvarları ve yoğun damar ağı ile kaplı olan gaz alışverişinin gerçekleştiği yerlerdir.

Alveol Yapısı ve İşlevi: Alveoller, mikroskobik hava kesecikleridir ve akciğerin en uç noktasında bulunurlar. Alveollerin ince duvarları, oksijenin kana geçişine izin verir. Aynı zamanda, bu duvarlar karbon dioksitin kandan alveollere geçişini sağlar.

Alveollerin iç duvarları, kan kapillerleri tarafından sarılıdır ve bu sayede gaz alışverişi gerçekleşir.

II. Gaz Alışverişi Mekanizması

Gaz alışverişi basit bir moleküler difüzyon olup bir dizi karmaşık mekanizma tarafından düzenlenir. Esasen iki temel süreç üzerinde gerçekleşir. Bunlar oksijenin alveollerden kana geçişini ifade eden inspirasyon süreci ve karbon dioksitin ise kanın oksijenle zenginleştiği bölgelerden alveollere geçişini ifade eden ekspirasyon sürecidir.

Inspirasyon (Soluk Alma): Inspirasyon, oksijenin alveollere taşındığı süreçtir. Bu süreç, kasların kontraksiyonu ve diyaframın aşağı yönlü çekilerek düzleşmesi ile başlar. Akciğerler genişler, iç basınç düşer ve bu durum atmosferden alveollere doğru hava geçişine izin verir. Alveollerdeki oksijen, alveollerin ince duvarları boyunca geçerek kan kapillerlerine ulaşır.

Ekspirasyon (Soluk Verme): Ekspirasyon süreci, karbon dioksitin alveollerden atmosfere atıldığı süreçtir. Kaslar gevşer, diyafram yükselir, göğüs kafesi alçalır ve akciğerler küçülür. Bu durum, iç basıncın artarak karbon dioksitin alveollerden dışarı atılmasına yol açar.

III. Solunum Regülasyonu

Solunum, bir dizi fizyolojik mekanizma tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Solunum merkezi, beyin sapında bulunan ve solunumu kontrol eden bir grup nöron içerir. Bu merkez, kandaki oksijen ve karbon dioksit düzeylerini sürekli olarak izler ve solunumu buna göre ayarlar. Ayrıca, asit-baz dengesini korumak ve metabolik ihtiyaçlara cevap vermek için de solunum düzenlenir.

Kemoreseptörler: Kanın oksijen ve karbon dioksit düzeylerini algılayan özel hücreler olan kemoreseptörler, solunum merkezine bilgi gönderirler. Oksijen seviyeleri düştüğünde veya karbon dioksit seviyeleri arttığında, solunum hızı ve derinliği artarak fazla karbondioksit dışarı atılıp denge sağlanır.

Asit-Baz Dengesi: Solunum sistemi, kandaki asit-baz dengesini korumak için de önemli bir rol oynar. Karbon dioksitin suyla reaksiyona girmesi sonucu ortaya çıkan karbonik asit $\text{pH}'ı$ azaltarak asidik ortam oluşturur. Karbon dioksitin solunum yoluyla atılması sayesinde kan $\text{pH}'ı$ dengelenerek asidik özellik düzenlenir.

IV. Solunum Sisteminin Sağlık Üzerine Etkisi

Gaz alışverişi sürecinin sağlıklı bir şekilde işlemesi, vücudun enerji üretimi, hücre fonksiyonları ve genel sağlık durumu için kritik öneme sahiptir. Ancak, çeşitli faktörler ve hastalıklar, bu sürecin bozulmasına veya aksamasına neden olur. Örneğin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, interstisyel akciğer hastalıkları ve pulmoner hipertansiyon gibi durumlar, gaz alışverişini etkileyebilir ve solunum yetmezliğine yol açabilir.

V. Sonuç

Akciğerlerde gaz alışverişi, hayati olan oksijenin alınıp karbon dioksitin uzaklaştırmasını içeren bir dizi karmaşık süreç bütünüdür. Bu süreç, anatomik ve fizyolojik uyum içerisinde çalışan mekanizmalar tarafından düzenlenir. Gaz alışverişinin sağlıklı bir şekilde işlemesi, genel sağlık ve yaşam kalitesi için temel öneme sahiptir.

Gelecekteki araştırmaların, solunum sisteminin karmaşıklığını daha iyi anlamamıza ve bu süreci etkileyen faktörleri belirlememize yardımcı olması beklenmektedir. Solunum sistemi üzerine odaklanan bu çalışmalar, solunum hastalıklarının daha iyi anlaşılmasına ve tedavisine, yaşlılık, çevresel faktörler ve genetik etmenlere bağlı olarak ortaya çıkan değişikliklere karşı daha etkili müdahalelere kapı açabilir. Akciğerlerdeki gaz alışverişi, insan vücudunun temel fonksiyonlarından biri olup, bu alandaki bilgi ve keşifler, sağlık bakımının kişinin geleceğini şekillendirebilir.

Sonuç olarak, solunum sistemi fizyopatolojileri geniş bir konu alanını kapsar ve birçok farklı etiyolojiye sahiptir.

Solunum sistemi patolojilerini ise temel olarak iki gruba ayırabiliriz. Bunlar; obstrüktif akciğer hastalıkları ve restriktif akciğer hastalıklarıdır.

1. Obstrüktif Akciğer Hastalıkları:

Obstrüktif akciğer hastalıkları, solunum yollarının genellikle kronik ve ilerleyici bir şekilde daralmasıyla karakterize edilen bir grup hastalığı ifade eder. Obstrüktif akciğer hastalıkları çeşitli nedenlere dayanabilir. Sigara içimi, en yaygın risk faktörlerinden biri olup birçok obstrüktif akciğer hastalığının oluşum ve ilerlemesine sebep olur. Ayrıca, genetik faktörler, çevresel maruziyetler, mesleki tozlar ve hava kirliliği gibi etkenler de bu hastalıkların gelişiminde rol oynayabilir. Bu kategoride yer alan en yaygın hastalıklar arasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), amfizem, astım, bronşiektazi ve kronik bronşit bulunur. Bu hastalıklar, genellikle inflamasyon, aşırı mukus birikimi ve hava yollarının kalıcı daralması ile karakterize hastalıklardır. Obstrüktif akciğer hastalıklarının tanısı, genellikle klinik belirtilerin, solunum fonksiyon testlerinin, görüntüleme çalışmalarının ve laboratuvar testlerinin bir kombinasyonunu içerir. Solunum fonksiyon testleri, hastanın akciğer kapasitesini ve hava akışını değerlendirmek için kullanılır. Görüntüleme çalışmaları, akciğerlerin yapısal değişikliklerini değerlendirmeye yardımcı olabilir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH): En önemli predispozan faktör sigara içimidir daha sonra hava kirliliği veya genetik yatkınlık gibi faktörlerle tetiklenen, ilerleyici bir akciğer hastalığıdır. KOAH, hava yollarının kalıcı olarak daralması, bronşiyal duvarlarda inflamasyon ve mukus birikimi ile karakterizedir. Bu durum, genellikle nefes darlığı, öksürük ve balgam üretimi ile kendisini gösterir. Bu hastalarda alveollerde ciddi harabiyet meydana gelir. Yetişkinlerde solunum yüzey alanı yaklaşık 75 m² olup bu alanın neredeyse yarısı artık işlevsiz hale gelir. Hastalar özellikle ekspirasyonda ciddi sıkıntılar çekerler. Hastaların özgeçmişinde genellikle uzun yıllardır sigara kullanımı öyküsü vardır. Hastalar, son zamanlarda nefes darlığı çektiğini, iki

kat merdiven çıkamadığını, geceleri öksürük ve balgam çıkarttığını belirtirler. Hastalığın başlangıç evresinde tanı konulursa yaşam kalitesi tedavilerle nispeten daha iyi olabilir. Ancak hastalık ilerlemişse maalesef bireyler artık tedavisiz normal nefes alıp veremezler. Hastalığın tanısını koyarken fizik muayene, solunum fonksiyon testleri, görüntüleme yöntemleri kullanılır. KOAH tedavisinde iki temel amacımız vardır bunlar; semptomların azaltılması ve riskin azaltılmasıdır. Hastalığın akut alevlenmesi ve kronik olarak iki durumda tedavisi vardır. Bu tedaviler de birbirinden farklıdır. Hastalar akut alevlenme ile geldiğinde altta mutlaka enfeksiyöz bir durum mevcuttur. Hastalar siyanotik olup ciddi solunum sıkıntısı ile acil servise başvururlar. Öncelikle hastamıza oksijen desteği sağlanır. Sonra inhalasyon yolu ile kısa etkili beta-2 reseptör agonisti olan ilaçlar ve yine inhaler steroid başlanır. Kronik durumlarda ise uzun etkili Beta-2 reseptör agonistleri, antikolinergikler, inhaler ve sistemik kortikosteroidler kullanılır. Hastalar sigara kullanıyorsa mutlaka bırakmaları tavsiye edilmelidir.

Astım: Solunum yollarının geçici olarak daralması ve iltihaplanmasıyla belirgin olan bir solunum hastalığıdır. Astım atağının tetikleyicileri arasında alerjenler, egzersiz, stres ve hava değişiklikleri bulunabilir. Astım semptomları, nefes darlığı, hırıltı, genellikle tekrarlayan öksürük ve göğüs sıkışması şeklinde görülür. Yaşam kalitesini ciddi olarak etkileyebilir ve önlem alınmazsa ilerleyici olabilir. Kesin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle ailede astım hikayesi ve çocukluk çağında sigara dumanına maruziyet, hava kirliliği, alerjenler başlıca bilinen nedenlerdendir. Hastalar özellikle gece tekrarlayan öksürük, hırıltılı solunum, nefes darlığı şikayetleriyle doktora başvururlar. Tanıda anamnez ve fizik muayene çok önemlidir. Solunum fonksiyon testi yapılır. Astımın hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olmak üzere evreleri vardır. Hastalarda tedavide ilk yapılacak maruziyetin ortadan kaldırılmasıdır. Özellikle mevsim geçişlerinde havada bulunan alerjen tozların artmasıyla semptomlar tetiklenebilir. Altta yatan

neden kontrol altına alındıktan sonra tıpkı KOAH'ta olduğu gibi beta-2 agonistler, antikolinergikler, inhale ve sistemik kortikosteroidler, lökotrien antagonistleri kullanılan ilaç gruplarından bazılarıdır.

Bronşektazi: Ektazi kelime anlamı olarak genişleme manasına gelir. Bronşektazi, bronşların kalıcı olarak genişlemesi ve bronş duvarlarının hasar görmesiyle tanımlanan bir durumdur. Bu durum, genellikle kronik enfeksiyonlar, mukus birikimi ve hava yollarının tıkanması ile ilişkilidir. Bronşektazi, sürekli öksürük, balgam üretimi ve nefes darlığına neden olabilir. Hastalar genellikle geçmeyen öksürük, sık tekrarlayan enfeksiyonlar, bol miktarda balgam çıkarma, bazen hemoptizi, halsizlik, yorgunluk, nefes darlığı şikayetleri ile doktora başvururlar. Hastaların anamnezleri alınır, görüntüleme yöntemleri özellikle de bronkoskopi ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ile kesin tanı konulur. KOAH ve astımdan farklı olarak bu hastalarda cerrahi müdahale iyi bir seçenektir. Etkilenen bölgenin cerrahi olarak çıkarılmasıyla hastalar tedavi edilebilirler. Cerrahiden fayda görmeyecek hastalar için pulmoner rehabilitasyon, bronşları rahatlatacak beta-2 agonistler ve uygun antibiyotikle yaşamlarını daha konforlu sürdürmeleri sağlanabilir.

Kronik Bronşit: Kronik bronşit, özellikle uzun süreli sigara içimi veya diğerk hava yolu tahriş edicilerine maruz kalma sonucunda ortaya çıkan, sürekli öksürük ve mukus üretimi ile karakterizedir. Bu durum, hava yollarının inflamasyonu ve kalıcı daralması ile ilişkilidir.

Tedavi Yaklaşımları

Obstrüktif akciğerk hastalıklarının tedavisi, genellikle semptomları hafifletmeyi, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı ve yaşam kalitesini artırmayı amaçlar. Tedavi yaklaşımları arasında ilaçlar, solunum terapisi, egzersiz programları ve cerrahi seçenekler bulunabilir. Sigara içimi, tedavi planının önemli bir parçasını oluşturur, çünkü sigaranın bırakılması, birçok obstrüktif akciğerk hastalığının seyrini olumlu yönde etkileyebilir.

2. Restriktif Akciğer Hastalıkları:

Solunum sistemi, vücudumuzun hayati bir fonksiyonunu yerine getirerek oksijeni alıp karbon dioksiti atar. Ancak bazı durumlarda, solunum sistemi, akciğerleri etkileyen restriktif akciğer hastalıkları nedeniyle sınırlı bir kapasiteye sahip olabilir. Bu hastalıklar, akciğer dokusunun sertleşmesi, hasar görmesi veya azalması sonucu solunumun kısıtlanmasıyla karakterizedir.

Restriktif akciğer hastalıkları, genellikle akciğer dokusunun sertleşmesi veya hasar görmesi sonucu akciğerlerin genişleyip daralmada kısıtlandığı durumları ifade eder. Bu hastalık grubunda pulmoner fibrozis, interstisyel akciğer hastalıkları, sarkoidoz ve skleroderma gibi çeşitli hastalıklar vardır. Bu hastalıklar, solunum yetmezliği, nefes darlığı ve genellikle kronik öksürük gibi belirtilerle kendini gösterir.

Pulmoner Fibrozis: Pulmoner fibrozis, akciğer dokusunda fibrozis veya skar dokusu oluşumuna bağlı olarak akciğerlerin sertleşmesiyle karakterizedir. Bu durum, genellikle bilinmeyen nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir ve akciğer fonksiyonlarını zamanla kısıtlar.

İnterstisyel Akciğer Hastalıkları (İAH): İAH, akciğer interstisyel dokusunu etkileyen geniş bir hastalık grubunu içerir. Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve sarkoidoz gibi otoimmün hastalıklar, bu kategorideki hastalıklara neden olabilir. Bu durum, akciğerdeki hava keselerini (alveoller) çevreleyen interstisyel dokuda inflamasyon ve fibrozisle karakterizedir.

Sarkoidoz: Sarkoidoz, genellikle akciğerlerde nodüllerin olduğu multisistemik bir hastalıktır. Sarkoidoz, vücutta granülom oluşumuna neden olan bir otoimmün tepki sonucu ortaya çıkabilir. Bu granülomlar, akciğer dokusunda inflamasyona ve fibroze yol açabilir.

Skleroderma: Skleroderma, sistemik bir bağ dokusu hastalığı olup ciltte sertleşme, organ yetmezliği ve akciğer fibrozisi

gibi belirtilere neden olabilir. Akciğerlerdeki fibrozis, solunum yetmezliği riskini artırabilir.

Etyoloji ve Risk Faktörleri

Restriktif akciğer hastalıkları genellikle çeşitli nedenlere dayanabilir. Genetik faktörler, çevresel toksinlere maruz kalma, otoimmün hastalıklar ve bazı ilaçlar, bu hastalıkların gelişimine katkıda bulunan faktörler arasında yer alabilir. Mesleki tozlar ve kimyasallara maruziyet de riski artırabilir.

Tanı

Restriktif akciğer hastalıklarının tanısı, genellikle solunum fonksiyon testleri, görüntüleme çalışmaları ve bazen biyopsi gibi çeşitli yöntemleri içerir. Solunum fonksiyon testleri, akciğerlerin kapasitesini ve hava akışını değerlendirmek için kullanılır. Görüntüleme çalışmaları, akciğerlerdeki yapısal değişiklikleri göstererek tanıya yardımcı olabilir.

Tedavi Yaklaşımları

Restriktif akciğer hastalıklarının tedavisi, genellikle hastalığın altında yatan nedenlere yönelik olacaktır. İlaç tedavisi, solunum terapisi, oksijen tedavisi ve pulmoner rehabilitasyon gibi yöntemler, semptomları hafifletmeye ve yaşam kalitesini artırmaya yardımcı olabilir. Nadir durumlarda, akciğer nakli gibi cerrahi seçenekler de değerlendirilebilir.

Solunum Yetmezliği ve Yaşam Kalitesi

Restriktif akciğer hastalıkları, solunum yetmezliği riskini artırabilir. Solunum yetmezliği, vücudun oksijen ihtiyacını karşılamada yetersiz olduğu durumu ifade eder. Bu durum, hastaların günlük aktivitelerini sürdürmelerini zorlaştırabilir ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Bu nedenle, tedavi planları genellikle semptomların hafifletilmesi yanı sıra yaşam kalitesini artırmaya odaklanır.

Koruyucu Önlemler

Restriktif akciğer hastalıkları, bazen önlenebilen risk faktörleri ile ilişkilidir. Sigara içiminin önlenmesi, sağlıklı bir yaşam tarzının sürdürülmesi ve çevresel toksinlere maruziyetten kaçınılması, bu hastalıkların gelişme riskini azaltabilir. Ancak, bazı durumlarda genetik faktörler ve otoimmün hastalıklar nedeniyle bu hastalıkların ortaya çıkma riski kontrol edilemeyebilir.

Tablo : Obstrüktif, Restriktif ve Mikst Tip Solunum Sistemi Fizyopatolojilerinde Solunum Fonksiyon Testlerinde meydana gelen değişiklikler

	Obstrüktif	Restriktif	Mikst
FEV1	Azalmış	Azalmış	Azalmış
FVC	Normal	Azalmış	Azalmış
FEV1/FVC	Azalmış	Normal veya Artmış	Azalmış
PEF	Azalmış	Normal	Azalmış

Sonuç

Restriktif akciğer hastalıkları, kompleks etiyolojileri ve geniş bir klinik yelpazesi ile tanımlanır. Bu hastalıkların anlaşılması ve etkili bir şekilde tedavi edilmesi için multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Hem hastalar hem de sağlık profesyonelleri için, doğru tanı, etkili tedavi ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik destek önemlidir. Restriktif akciğer hastalıklarıyla mücadelede ilerlemenin sağlanması, hem bilimsel hem de klinik alanda yapılan çalışmaların sonucudur. Gelecekteki araştırmaların, bu hastalıkların nedenlerini, tanı yöntemlerini ve tedavi seçeneklerini daha iyi anlamamıza ve hastaların yaşam kalitesini artırmaya yönelik yenilikçi stratejilere odaklanmamıza yardımcı olması beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Guyton & Hall Fizyoloji 14. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri
2. Vander İnsan Fizyolojisi, Güneş Tıp Kitabevleri
3. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği İnsan Fizyoloji, İstanbul Tıp Kitabevleri
4. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, Nobel Tıp Kitabevleri
5. Robbins Temel Patoloji 10. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri
6. Türk Toraks Derneği , KOAH koruma tanı ve tedavi rehberi 2014
7. Türk Toraks Derneği, Astım tanı ve tedavi raporu 2014

BÖLÜM II

Yaşlanma İle Ortaya Çıkan Fizyolojik Değişiklikler

Ecem ERSUNGUR¹

Giriş

Yaşlanma, bireylerin yaş almasıyla beraber hücre, organ ve sistemlerindeki geri dönüşü olmayan ve fonksiyonel kayıplarında olduğu süre gelen değişimlerdir (Yıldız, 2010; Özkayar & Arıoğlu, 2007). Yaş almayla birlikte insan vücudunda fizyolojik ve biyolojik bir dizi değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklerin başlamasıyla birlikte bireylerde kronik hastalık görülme riski artar ve fiziksel kapasitelerinde azalma görülür. Bir zaman sonra sedanter bir yaşam tarzına yönelirler ve fiziksel aktivite azlığı günlük yaşamları olumsuz etkiler bu durum kısır bir döngüye girerek bireylerde kas iskelet sisteminde kayıplara sebep olur. Yaşla birlikte görülen işlev kayıpları sebebiyle kaza ve enfeksiyon görülme oranlarında artış

¹ Öğr. Gör., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ecem.ersungur@adu.edu.tr orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3240-7177>

gözlenmektedir. Yaşlanma ile kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, kas-iskelet sistemi, endokrin sistem, bağışıklık sistemi, gastrointestinal sistem, nörolojik sistem, boşaltım sistemi, deri, görme, işitme, tat ve koku gibi duylarda fizyolojik değışikler görölmektedir. Tüm bu sistemlerdeki fizyolojik değışiklikler bireyin çevresi ile iletişimini, iş durumunu, günlük yaşam aktivitelerini etkilemekte çevresine olan bağımlılığını artırmaktadır.

Yaşlanma ile Kardiyovasküler Sistemde Meydana Gelen Değişiklikler

Kardiyovasküler hastalıklar yaşlılarda mortalite ve morbiditeyi en çok etkileyen durumlardandır. Yaşlılarda mortalitenin %50 ve morbiditenin %70 oranında hipertansiyona bağı olduğı çalışmalarla tespit edilmiştir. Kan basıncı normal olan bir yaşlı bireye göre hipertansif hastalarda kalp yetmezliğı, konjestif kalp yetmezliğı, koroner kalp hastalığı görölme riski daha fazla olduğı belirtilmiştir (Erbaşı, 1999). Yaşlanma ile kan damarlarında ve kalpte değışiklikler gözlenir(Tablo 1'de). Kalpte atrofi gibi değışiklikler gözlenebilir ve genellikle atrofi çeşitli hastalıklara eşlik eder. Belirgin veya orta derecede hipertrofi gibi değışikliklerde karşı karşıya kalınabilir. Normotansif yaşlı bireylerde sol ventriköl kalınlığında az miktarda artış, sol atrium ve pulmoner venlerde büyüme görölabilir. Yaşlanma ile büyük ve elastik arterlerde kompiyansında azalma görölür (Soncul ve İmren, 2008; Bulut Doğan, 2014). Aortun media ve intimasında ilerleyici kalınlaşma aortik genişlemeye neden olur. Düz kas tabakasında kalınlaşma, kollejen miktarında ve kalsifikasyonunda artma sebebiyle arteryel duvar sertliğı meydana gelebilir. Kardiyovasküler sistemde meydana gelen değışiklikler bireylerin yaş almasının yanında, yaşam biçiminden ve bireylerde göröl hastalıklara bağı gelişebilmektedir (Soydan, 1992).

Tablo 1. Yaşlanma ile Kardiyovasküler Sistemde Görülen Değişiklikler

Kalbin boyutları küçülür.	Strese cevap yeteneği azalır.
Kalp kası atrofiye uğrar.	İstirahat halinde nabız sayısında değişiklik yoktur.
Kardiyak atım azalır.	Kalp çevresinde yağ dokusu artar.
Sol ventrikül duvarı ve kalp kapakları kalınlaşır.	Arter esnekliğinde azalma ile birlikte periferel direnç artar, sistolik kan basıncı artar.
Sinoatrial düğümde fibroz doku oluşur.	Tüm organlara kan akımı azalır.
Kardiyak output ve stres yanıtı azalır.	Yüzeysel damarlar belirginleşir.

Yaşlanma ile Sinir Sistemde Meydana Gelen Değişiklikler

Yaşlanma ile birlikte sinir hücrelerinde azalma ve bunun yanında beyin ağırlığında %10-15'lik azalma görülür (Arpacı, 2005). Motor sistemde bir dizi değişiklikler meydana gelir. Akson sayısında azalma, aksonal dejenerasyonlar gibi durumlara bağlı olarak sinir ileti hızında yavaşlama görülür. Bu sebeple yaşlı bireyler daha yavaş hareket eder, daha yavaş yürürler, refleksler zayıflar ve denge ve koordinasyon kayıpları görülür. Atrofiye bağlı kas kuvveti azalır. Kas kitlesi azalır. Bireyler yaş almaya başladıkça özellikle 30-90 yaş arası serebral beyaz cevherde %30 luk kayıplar, serebral kortekste ise %15 kayıplar görülebilmektedir (Pannese, 2011; Berker, 2006).

Yaşlanma ile Sindirim Sisteminde Meydana Gelen Değişiklikler

Yaşlanma ile gastrointestinal sistem fonksiyonlarında da değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin sebebi genel olarak yaşa bağlı olarak tükürük sekresyonunun azalması, diş kayıpları, diş eti rahatsızlıkları, tat ve koku alma duyusunda azalma iştahın azalmasına sebep olur. Sıklıkla alt özefagial sfinkterin yetersiz olması ve düz kasların zayıflaması sonucunda özefagusun boşalması gecikir. Sıklıkla HCI salınımında azalma ve konstipasyon görülür. Enzimler yaşla azaldığı için ilaç ve hormonların metabolize etme kabiliyeti azalır. Pankreas da atrofi, yağ asidi depolama ve fibrozis şeklinde değişiklikler meydana gelir. Yaşlanmaya bağlı olarak yavaşlayan peristaltizm, inaktivite, lifli gıda alımında azalma, depresyon, konstipasyon yapan ilaçlar, laksatiflerin yanlış kullanımına bağlı olarak konstipasyon gelişme riski artar (Tiftik, 2012).

Yaşlanma ile Solunum Sistemde Meydana Gelen Değişiklikler

Yaşlanma süreci ile birlikte, yapıda, savunma mekanizmalarında ve solunum kontrolünde değişiklikler meydana gelir. Yaşlanma ile total akciğer kapasitesi ve arteriyel kandaki karbondioksit basıncı değişmezken akciğer dokularının elastikiyeti azalır, vital kapasite düşer, göğüs duvarının sertleşmesi ve solunum kaslarında kuvvet azalması, oksijen taşınmasıyla ilişkili solunum fonksiyonlarında azalmalara yol açar (Duray, 2013; Soyuer 2008). Yapısal değişiklikler elastik geri dönüşte ve göğüs duvarının genişleme yeteneğinde azalmaya neden olur. Komliyanısında ve elastisitesinde görülen değişikliklerden dolayı inspirasyon sırasında akciğerleri genişletebilmek için normalden daha fazla enerji kullanılır ve enerji gerektirmeyen ekspirasyon sırasında bile enerji harcanmaktadır (Oğuz, 2007; Arpacı, 2005). Göğüs duvarının ön-arka çapı artar. Fonksiyonel alveollerin sayısı azalır. Akciğerlerin tabanındaki küçük hava yolları ekspirasyonda daha erken kapanır. Sonuç olarak, solunan hava akciğerlere daha geniş bir alana dağılır

ve ventilasyon perfüzyonu daha az uyar. Antikorların üretimi ve hücrel bağışıklığın zayıflaması nedeniyle solunum sisteminin koruma mekanizmaları da azalır. Alveoler makrofajlar, fagositik aktivitelerinde azalma gösterir. Yaşlı bireylerde solunum sistemi üzerindeki fizyolojik değişikliklere neden olan bir diğer etken de solunum sistemi enfeksiyonlarıdır. Başlıca, 65 yaş ve üstü bireylerde, pnömoni dünya genelinde önemli bir ölüm nedenidir. Pnömoniler, yüksek mortalite oranlarına sahip olmalarının yanı sıra, tedavilerinin zorlu ve maliyetli olması nedeniyle de önem arz eder. Yaşlanma süreciyle birlikte akciğerlerde silier aktivitenin azalması, öksürüğün azalması ve vücudun savunma sisteminin zayıflaması, aspirasyon pnömonisinin daha kolay bir şekilde ortaya çıkmasına neden olur. Toraks solunumu yerine abdominal solunum daha belirgin hale gelir (Yıldırım & ark., 2012). Yaşlanma ile karşılaşılan tüm bu değişikliklerin yanı sıra çevresel faktörler, endüstriyel dumanlardan solunan hava solunum sistemi fonksiyonlarını doğrudan etkilemektedir (Beğer, 2011).

Yaşlanma süreciyle birlikte solunum sisteminde meydana gelen bu değişiklikler özellikle ameliyat sonrası ve yatak istirahatinde olan yaşlı hastalar için önemli solunum komplikasyonlarına yol açabilir. Yatak istirahatinde bulunan hastaya, yatak içinde dönmesi, öksürmesi ve her 1-2 saatte bir derin soluk alıp vermesi konusunda eğitim verilmesi ve uygulama için cesaretlendirilmesi gereklidir (Hudson, 1983).

Yaşlanma ile Kas-İskelet Sisteminde Meydana Gelen Değişiklikler

İskelet sisteminde yaşa bağlı olarak en önemli değişiklik, kemiklerden kademeli olarak kalsiyum kaybının oluşmasıdır. Bireylerde sadece kemiklerde yaşa bağlı değişiklikler yoktur kemik kütlelerinde görülen kayıpların yanında kas kütlelerinde önemli ölçüde azalma vardır. İlk olarak kemik yapısındaki değişikliklere bakacak olursak 35 yaşına kadar kemik kütlesi maksimuma ulaşır(Saxon & ark., 2010). 35 yaşından sonra kademeli olarak kemik kütlelerinde azalmalar başlar. Dışarıdan gelecek darbelere karşı kemiklerin

direnci azalır, kırılma riski artar ve postüral şekil bozuklukları gözle görünür hale gelir. Dünya sağlık örgütünün belirlediği orta yaşlılık ve yaşlılık sürecinde bireylerin postürlerinde belirgin değişiklikler meydana gelir. Karşılaştığımız bu değişiklikler lumbal lordozda ve torakal kifozda artma şeklinde görülür. Vücut ağırlığı anterior yönde toplanmış, gövde fleksiyonunun yanında baş anterior tilt de ve kollarda hafif fleksiyon postürü hakimdir (Oğuz, 2007). Yaşlanma ile görülen bu postürel değişiklikler düşme korkusu yaratarak kişilerde kinezyofobi gelişme riskini artırır. Kemik yapıda görülen tüm bu değişikliklerin sebebi genetik altyapısının yanında sigara, alkol ve hormonal faktörlerden kaynaklanabilmektedir.

Kemik kütlesi kaybı, kırıklar, kronik ağrı veya hareketsizliğe yol açacak kadar belirgin olduğunda, bu durum patolojik olarak değerlendirilir ve buna osteoporoz denir. Osteoporoz görülme riskini azaltılabileceği faktörler yanında osteoporoz gelişme riskini azaltılamadığı durumlarda vardır. Bunlardan ilki cinsiyettir kadınların %80'inde osteoporoz görülme riski daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Hormonel olarak adet döngüsünde bozukluklar ve menopoz sonrası düşük kan östrojen seviyeleri kadınlarda osteoporoz görülme riskini artırır. Kısa ve ince yapılı bireylerde osteoporoz gelişme riski daha yüksektir. Aile öyküsü genetik yatkınlık diğer önemli faktörlerden biridir. Önlenebilen faktörlere bakacak olursak azalmış fiziksel aktivite, inaktif yaşam tarzı, yanlış ilaç kullanımı (fazla kortikosteroid alımı), yetersiz beslenme sonucu kalsiyum ve D vitamin alımında azalma, sigara, aşırı alkol tüketimi osteoporozu yol açan fakat değiştirilen yaşam tarzı ile önlenebilen risk faktörlerindendir (Christos & ark., 2015).

Yaşlanma süreci ile birlikte kas yapısındaki değişiklikler, kas kuvveti üretim kapasitesindeki kayıp, motor ünitelerin daha yavaş ateşlenme hızı ve motor ünite ile kas lifi sayısındaki azalma şeklinde gözlenir. Yaşlılarda kas kaybına etki eden başka faktörler, düşük fiziksel aktivite düzeyleri, artan inaktif yaşam tarzıdır (Nagaratnam & ark., 2016). Fiziksel aktivitenin tüm vücut sistemleri üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır. Fiziksel aktivitenin kas-iskelet sistemi üzerindeki etkileri şunlardır: kas kuvveti ve miktarının

korunması ve artırılması, eklem hareketliliği ve esnekliğinin korunması ve artırılması, dayanıklılık, denge ve düzeltme reaksiyonlarının, vücut farkındalığının gelişmesi, vücut düzgünlüğü, postürün korunması, osteoporozun önlenmesi, kemik mineral yoğunluğunun artırılması ve korunması, ve yorgunluğun minimumda tutulmasını sağlamaktır. Fiziksel aktivitenin tüm bu olumlu etkilerinden dolayı kişilerde görülebilecek kas-iskelet sistemi hastalıklarına karşı artırılan fiziksel aktivite ve aktif yaşam tarzı ile hastalıklar önlenebilir ya da kontrol altına alınabilir. Özellikle yaşlı bireyler fiziksel aktivitenin faydaları konusunda iyi bilinçlendirilmelidir.

Yaşlanma ile Üriner Sistemde Meydana Gelen Değişiklikler

Yaşlanma ile böbrek fonksiyonlarında ciddi bir azalma görülür. Böbreklerin ağırlığında ve hacminde azalmalar böbrekler içinde bulunan atardamarların sertleşmesi sebebiyle meydana gelir. Yaşla birlikte bu böbrek damarlarında meydana gelen olumsuz değişiklikler, böbreklerin filtrasyon yeteneğinde ve tübüler fonksiyonda azalma ile karşımıza çıkar. Glomerülusun bazal zarında kalınlaşma ve bu sebeple glomerulusdaki sertleşme ve kalınlaşmadır. Bu kalınlaşma glomerüloskleroz görülmesine sebep olmaktadır. Üreter, mesane ve üretra da kas gücü kaybı görülür. Mesane kapasitesinde ciddi bir azalma görülür. Mesane kapasitesinde görülen önemli azalma yaşlı bireylerde sık sık idrar çıkmaya sebep olur. Üriner sfinkterin zayıflaması yaşlı bireylerde üriner inkontinansa sebep olur. Üriner inkontinans görülen bireylere özel eğitim verilmelidir. İdrar yolu enfeksiyonlarına karşı 2000-2500 ml sıvı alması önerilmez. Bu sıvı alımına engel olacak başka bir hastalığı yoksa o şekilde sıvı alımı önerilmelidir. Alınan ve çıkarılan sıvı takibi yapılmalıdır (Akın, 2006).

Yaşlanma ile Göz ve Görmede Meydana Gelen Değişiklikler

Yaşlanma ile birlikte duyu organlarının fonksiyonlarında azalma ve kayıplarla karşı karşıya kalırız. Bu kayıpların en çok

farkına varıldığı organ gözdür. Bireylerde görme keskinliği azalır. Yakını görme zorlaşır. Kontrasların algılanması, binoküler kapasitede değişiklikler görülür. Gözdeki yağ doku atrofiye uğrayarak göz küresi orbita içine çekilir. Yaşa bağlı olarak korneada endotel hücrelerin yenilenenmemesi sebebiyle endotel hücre yoğunluğunda azalma görülür (Böhm & ark., 2017). Kornea zamanla parlaklığını kaybeder. Pupilla giderek küçülür. Gözyaşı üreten hücrelerin azalması ile birlikte gözyaşı daha az üretilmeye başlar ve bu nedenle gözler kurur. Gözden beyine giden sinir iletimini sağlayan sinir hücreleri kayıpları sebebiyle gölge ve tonlarda görülen farklılıkları, ince detayları anlamayı azaltabilir. Yaşlanma ile doğrudan bağlantılı olmayan glokom, retinopati, maküler dejenerasyon ve katarakt gelişimi yaşlanma ile görülme sıklığı artabilir (Dedeli, 2013).

Yaşlanma ile İşitme Fonksiyonlarında Meydana Gelen Değişiklikler

Yaşlanma ile birlikte duyma yeteneği gitgide azalır. 50 yaş üzerinde işitme kaybı giderek artar. 70 yaş üstü bireylerde yaklaşık olarak %70 ini etkileyen her geçen yıl katlanarak kaybın devam ettiği bir sorundur. En yaygın şikayetlerden biri kişi düşük frekanslı sesleri dinlerken yüksek frekanslı sesleri duymaya çalışması ile seslerin birbirine karışması ile sesi algılaması güçleşir. Kokteyl partisi etkisi olarak nitelendirilen semptom bozulmuş koklea sebebiyle seslerin zayıf frekans çözünürlüğünden ve daha yüksek seviyeli bilişsel faktörlerden kaynaklanmaktadır (Tran Ba Huy, 2019).

Yaşlanma ile Deride Meydana Gelen Değişiklikler

Yaşlanma ile deri fonksiyonunda ve görünümünde ciddi değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikleri en belirgin şekilde gösteren organ deridir. Yaşlanma ile deride gözle görülen farklılıklar görülmeye başlanır(Tablo 2'de). Yaşlanma ile birlikte hücre yenilenmesi ve beslenmesinde azalma görülür. Tüm bu durumlar epidermis ve dermiş incelmesine, elastik liflerde azalma görülmesine sebep olur. Ekstremitelerde subkutan yağ dokusunun

azalması, ter bezlerinin azalması ile deride incelme ve deride kuruma gözlenir. Sıklıkla kaşınma ve pullanma ile karşılaşılır. Melanosit hücre üretiminde görülen azalma saçların grileşmesine, kırışıklara, deride soluklaşmaya neden olur (Aslan, 2019).

Tablo 2. Yaşlanma ile deride görülebilecek sorunlar

Mantar enfeksiyonları	Herpeszoster
Kırışıklık	Cilt kanseri
Basınç yaraları	Nasır
Isı regülasyon sorunu	Tırnak kalınlaşması ve kıvrılması

Sonuç

Bireyler yaşamı süresince çeşitli fizyolojik değişikliklere maruz kalmaları kaçınılmaz bir durumdur. Ancak, bu değişikliklerin tüm vücut sistemlerinde oluşturabileceği olumsuz durumların azaltılması veya durdurulmasının mümkün olabileceği, bunun için fiziksel olarak aktifliğin yanında tüm vücut değişikliklerinin kapsamlı şekilde araştırılması bunun için önlem alma ve erken tedavi için farkındalık yaratmak çok önemlidir. Yaş almayla birlikte düzenli sağlık kontrollerini yaptırmak, kas-iskelet, nöroloji, üriner, endokrin, bağışıklık, gastrointestinal, kardiyovasküler sistem ve solunum yolu hastalıklarına karşı vücudu korumak ve erken müdahale etmek mümkündür.

KAYNAKLAR

Akın G. (2006). *Her Yönüyle Yaşlılık*. Ankara: Palme Yayıncılık.S:155-210.

Arpacı F. (2005). *Farklı boyutlarıyla yaşlılık*. Ankara: Türkiye İşçi Emeklileri Derneği Eğitim ve Kültür Yayınları,

Aslan S. (2019). *Yaşlanmada Meydana Gelen Fizyolojik Psikolojik ve Sosyolojik Değişiklikler*. R. Aylaz İçinde, Yaşlı Sağlığı ve Hemşirelik Bakımı, s. 65-84. Malatya: İnönü Üniversitesi Yayınları.

Beğen T. (2011). *Geriatrik yaş grubunda fizyolojik değişiklikler*, Akademik Geriatri Derneği, 5. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. 25-29 Mayıs, Antalya.

Berker E.(2006). *Yaşlı özürlülüğünün boyutları*. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*,52(1):A3-A5.

Böhm M.R.R, Thomasen H, Parnitzke F et al. (2017). *Klinische, morphologische und molekularbiologische charakteristika des alternden auges*. *Ophthalmologie* 114, 98–107.

Bulut Doğan Z. *Huzurevinde ve evde yaşayan yaşlılarda düşme ile ilişkili risk faktörleri*,Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2014:131s.

Christos I, Alexandros M, Aikaterini F, Kiriaki T, Lambrini K. (2015). *Diseases of the musculoskeletal system in the elderly*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 3, 58-62.

Dedeli Ö. (2013). *Yaşlanma ile Meydana Gelen Fizyolojik Değişiklikler/ Sorunlar*. G. Kaptan. (Ed.). Geriatrik Bakım İlkeleri İçinde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.

Duray M. (2013). *Farklı fiziksel aktivite düzeyine sahip olan yaşlılarda fiziksel uygunluk, düşme riski ve düşme korkusu ilişkisinin incelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 105s.

Erbaşı S, Tüfekçioğlu O, Sabah İ. (1999). *Yaşlılık ve hipertansiyon*. Türk Geriatri Dergisi, 2:67-70.

Hudson, F.M.:(1983). "Safeguard Your Elderly Patient's Health Through Accurate Physcal Assesment", Nursing 83, 13: 11, 58-64.

Nagaratnam N, Nagaratnam K, Cheuk G. (2016) *Gastrointestinal System. In: Diseases in The Elderly*. Springer.p. 53-79.

Oğuz MT. (2007). *Yaşlılarda görülen biyolojik ve sosyal değişimler*, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Antropoloji Anabilim Dalı Fizik Antropoloji Bilim Dalı, Ankara, 77.

Özkayar N, Arnoğul S. (2007). *Yaşlanma ile meydana gelen fizyolojik değişiklikler*. İç Hastalıkları Dergisi, 14(1), 18-26.

Pannese E. (2011). *Morphological changes in nerve cells during normal aging*. Brain Structure and Function, 216(2):85-9.

Soncul H., İmren Y. (2008). *Yaşlanan kalp*. Türkiye Klinikleri J Med Sci, 28(6):38-43.

Soydan, I. (1992). Ege Geriatri Kongresi Özet Kitabı, Ege Üniv. Matbaası, Bornova-İzmir.

Soyuer F, Soyuer A. (2008). *Yaşlılık ve fiziksel aktivite*. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi ;15(3):219-24.

Tiftik S, Kayış A, İnanır İ.(2012). *Yaşlı bireylerde sistemsel değişiklikler, hastalıklar ve hamşirenin rolü*, Akademik Geriatri Dergisi ;4: 1-11.

Tran Ba Huy P. (2019) *Age-Related Decline Of Vision, Hearing, And Balance: Pathophysiology And Midlife Prevention*. In: Michel JP. (Eds) *Prevention Of Chronic Diseases And Age-Related Disability. Practical Issues İn Geriatrics*. Springer, Cham, s: 129-136.

Yıldırım S, Özkahraman Ş, Ersoy S. (2012). *Yaşlılıkta Görülen Fizyolojik Değişiklikler ve Hemşirelik Bakımı*. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2(2),19- 23.

Yıldız, H. (2010). *Yaşlılıkta Görülen Fizyolojik ve Psikolojik Değişiklikler*. RP. Bölüktaş. (Ed.). Temel Gerontoloji İçinde. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Açık ve Uzaktan Eğitim Fakültesi Yayınları, s.44-64.

BÖLÜM III

Ağrı ve Opioidler

Mehmet Şevki ÇADIRCI¹

1. Ağrı

Canlı dokusuna zarar veren veya zarar verme kapasitesi olan etkilerle ortaya çıkan, vücudun belirli bir bölgesinden geldiği hissedilen, canlının hoşuna gitmeyen, anlaşılması güç, öznel duyuşsal ve duyuşsal bir olaydır (Ishak & ark., 2018; Korkan & Meltem, 2014).

Canlıdaki bir çeşit koruma mekanizması olan ağrı, doku hasarı ile beliren rahatsızlık veren duyuşsal durumdur. Kronik ağrının kişinin fiziksel, duyuşsal ve bilişsel işlevlerin yanı sıra aile, sosyal ve çalışma hayatı üzerinde büyük etkisi vardır. Kronik ağrı belirtileri nedeniyle birçok insan acı çekmekte ve bu nedenle anti-inflamatuvar ve analjezik ilaçlar ilaç firmalarının en fazla sattığı ürünler arasında yer almaktadır. Kimyasal ilaçlara alternatif olarak akupunktur,

¹ Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fizyoloji A.D.

bitkisel terapi, biyoenerji gibi tedavi yöntemleri yaygın olarak uygulanmaktadır (Ishak & ark., 2018; Çelik, 2016; Breivik & ark., 2008).

Ağrı Oluşumu

Ağrının canlının hayatına rahatsızlık vermesinin yanında esasen vücudun korumaya yönelik verdiği bir sinyaldir. Ağrı fizyolojisinde süreç ağrı oluşturan uyarı tarafından nosiseptör denilen özelleşmiş reseptörlerin aktive olması ile başlar. Ağrı “Hızlı Ağrı” ve “Yavaş Ağrı” olarak iki grupta değerlendirilir. Bu ağrı tipleri bazı tanımlayıcı özellikler taşımaktadır (Tablo 1). Hızlı ağrı uyarısını Aδ lifleri, yavaş ağrı uyarısını C lifleri taşıyıp kortekste bulunan duygusal ve bilişsel olarak ağrı oluşumundan sorumlu merkezlere ulaştıncı ağrı algısı gerçekleşir (Yağcı & Saygin, 2019; Borsook & ark., 2013). Ağrıyı oluşturan uyarılar, vücutta olmuş bir yaralanmaya tepki gösteren reseptör, nosiseptörlerden duyuşal arka kök gangliyon hücreleri aracılığıyla medulla spinalise iletilir. Medulla spinalise gelen uyarılar arka boynuzdaki nöronlar aracılığıyla, bulbus-pons-mezensefalon-talamus üzerinden kortekse taşınır. Ağrı impulsunun medulla spinalisi geçip kortekse ulaşması sırasında mezensefalon nöronlarının uyarılması ile analjezik sistem aktive olur. Ağrılı uyarı ile nosiseptörlerin uyarılması sonucu plazma ve merkezi sinir sistemindeki endorfin, serotonin, norepinefrin ve enkefalin gibi maddeler yükselerek analjezik etki oluşturlar (Calvino & Grilo, 2006).

Tablo 1. “Hızlı Ağrı” ve “Yavaş Ağrı” ait özellikler

Hızlı Ağrı	Yavaş Ağrı
Ağrılı bir uyaran etkisi sonucu 0,1 sn sonra hissedilir.	1 sn veya daha sonra başlar dakikalarca artarak devam eder.
Batıcı, keskin, akut ve elektrik ağrı şeklinde çeşitli isimlerle de tanımlanır.	Kronik ağrı, yavaş yanıcı ağrı, bulantılı ağrı, sızı, zonklama, şeklinde çeşitli isimler ile tanımlanır.
Deri bıçakla kesilince, iğne batınca, deri veya deride akut yanık oluşunca hissedilir.	Çoğunlukla doku harabiyeti ile birlikte oluşur. Uzun süreli ve dayanılmaz bir etki gösterir. Derinin yanı sıra diğer derin doku ve iç organda hissedilebilir.

Ağrının Amacı

Esas olarak ağrı, vücudun koruyucu bir mekanizmasıdır. Canlının bir dokusu hasar gördüğünde meydana gelir ve kişiyi uyarana karşı bir reaksiyon göstermeye sevk eder. Uzun bir süreli oturmak gibi günlük normal aktiviteler bile vücudun ağırlığından kaynaklı olarak basınç etkisinde kalan deride kan dolaşımının azalmasına neden olarak, doku hasarı ve sonrasında ağrıya neden olabilir. Ağrının oluşmasıyla taşikardi, hipertansiyon, taşipne, salivasyon, aritmiler, hiperglisemi ve pupilla dilatasyonu görülür. Deride ve diğer dokulardaki ağrı reseptörlerinin hepsi serbest sinir uçlarıdır. Derinin yüzeysel tabakalarında ve periosteum, arteriyel duvarlar, eklem yüzleri, kafatasının faks ve tentorium’u gibi bazı internal dokularda yaygın olarak bulunurlar (Borsook & ark., 2013; Meintjes, 2012).

Ağrı reseptörlerini mekanik, kimyasal ve termal uyarılar uyarır. Genellikle termal ve mekanik uyarılarla hızlı ağrı oluşur;

yavaş ağrı bu üç tip uyararla da oluşabilir. Doku harabiyetinden sonra salınan kimyasal maddeler, yavaş ve acı veren tipte ağrı oluşturur. Bu tür kimyasal maddelerden bazıları, serotonin, histamin, bradikinin, asitler, potasyum iyonları, asetilkolin ve proteolitik enzimlerdir (Ellison, 2017; Meintjes, 2012). Vücutta bulunan ağrı reseptörleri dışındaki diğer duyu reseptörleri adapte olurken ağrı resptörleri çok az ya da hiç adapte olmazlar. Sürekli olan ağrılı uyarının devamlılığı sürdükçe uyarı giderek artış gösterir. Ağrı reseptörlerinde gözlemlenen bu tip duyarlılık artışı *hiperaljezi* olarak adlandırılır. Ağrı reseptörlerindeki adaptasyon zayıflığı, ağrının nedeni olan uyarı devam ettiği müdetçe kişinin durumun farkında olması açısından önemlidir (Ellison, 2017; Calvino & Grilo, 2006).

İnsan, derisi ısıtılarak 45°C'nin üstünde bir sıcaklığa çıkmasıyla yıkımlanmaya başlar ve böylece ağrı duyumu ortaya çıkar. Doku tahribatı ile ortaya çıkan ağrıdan sorumlu esas ajanın bradikinin olduğu düşünülmektedir. Potasyum iyon konsantrasyonunun lokal olarak artışı ve proteolitik enzimlerin artışı ağrı duyumunun şiddeti ile orantılıdır. Çünkü her iki etken de direkt sinir uçlarını etkiler ve sinir zarlarının iyon geçirgenliğini artırarak ağrıyı oluştururlar. Dokuda kan akımı bloke olunca da doku birkaç dakika içinde aşırı ağrılı bir durumda olur ve dokuda metabolik faaliyetler arttıkça, ağrı oluşumu daha hızlı gelişir. İskemi sırasında oluşan ağrının sebeplerinden birinin anaerobik metabolizma sebebiyle dokularda biriken yüksek miktarlarda laktik asit olduğu araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir; bununla birlikte hücre hasarı nedeniyle dokuda biriken, proteolitik enzimler ve bradikinin gibi çeşitli kimyasal ajanlar da laktik asitin dışında sinir uçlarında uyarı oluşturarak ağrıya neden olurlar (Borsook & ark., 2013; Meintjes, 2012).

Ağrı uyarısının algılanmasında talamus ile korteks önemli yapılardır. Talamusun ağrı mekanizmasında görevi, uyarının kortekse iletilmesini sağlamaktır. Ağrı merkezi talamus olmasına karşı ağrı hissi kortekste doğar. Fakat ağrı algısı, hastanın geçmiş ağrı deneyimleri ve emosyonel durumu gibi birçok faktörden etkilenmekte ve bu durum ağrıya verilen tepkileri de etkilemektedir.

Ağrıya psikolojik, fizyolojik ve iskelet kas sisteminde çeşitli değişimlerle davranışsal tepki verilmektedir (Korkan & Meltem, 2014).

Mekanizmalarına göre ağrı iki türdür; Nosiseptif ağrı ve nöropatik ağrı. Nosiseptif ağrı tipi, nosiseptörlerin uyarılmasıyla başlayıp tedavi ile sonlanan bir süreçtir. Nöropatik ağrı sinirlerdeki darbe veya bir hastalık sonucu (diyabet gibi) ağrı algılayıcılarının direkt etkilenmesi sonucu oluşan bir ağrıdır. Nöropatik ağrı mekanizmasında en belirgin özellik nosiseptif uyarıyı oluşturan kaynağın bulunmamasıdır. Aralıklı, batıcı, kısa süreli bir ağrıdır (Yağcı & Saygin, 2019). Ağrının canlıda hoşla gitmeyen bir his oluşturmaması, ağrı sinir yollarının talamusta bağlandığı nükleuslarla ilgilidir. Örneğin, posterior talamus nükleusları bir sebeple zedelenirlerse, canlı çok hafif uyarmalar olsa bile şiddetli ağrı hisseder; öyle ki dışarıdan fark edilen herhangi bir uyarı olmağı halde kendiliğinden başlayan şiddetli ağrılar hissedilebilir. Bu duruma “talamik sendrom” denir. Ağrı sinyalleri merkezi sinir sistemine iki ayrı yolla iletir. Bu iletim yolları iki tip ağrı tipine denk gelir. Bunlardan biri hızlı-keskin ağrı yolu, diğeri yavaş-kronik ağrı yoludur (Lee & Neumeister, 2020; Yağcı & Saygin, 2019; Breivik & ark., 2008).

“Hızlı” ve “Yavaş” Periferik Ağrı Lifleri

Mekanik veya termal ağrı uyaranlarıyla hızlı-keskin ağrı sinyalleri oluşur. Bu tür ağrılar periferik sinirlerde meydana gelir. Aδ lifleri 30 m/sn hızla, iğneleyici, keskin ve yerinin iyi belirlenebildiği bir ağrı oluşturur. Aδ liflerle uyarı medulla spinalise iletilir. Yavaş-kronik tipte ağrı ise kimyasal uyaranlarla oluşur. Yavaş-kronik tür ağrı C tipi sinirlerle 0,5-2 m/sn hız ile omuriliğe iletilir. Ağrı inervasyonunda bulunan bu ikili sistem sebebiyle, ani oluşan bir ağrı uyarı genellikle bir “çift” ağrı hissi oluşturur, Aδ lifleriyle beyne hızlı ve keskin bir ağrı iletilirken, yaklaşık olarak 1 saniye sonra C lifleriyle iletilen yavaş ağrı bunu izler. Keskin ağrı hızlı bir şekilde canlıyı uyarak hasar veren uyardan uzaklaşmasını sağlar. Öte yandan yavaş ağrı zamanla daha da artar

böylece canlının ağrıya neden olan etkeni ortadan kaldırmak için çabalamasını sağlar (Ellison, 2017; Borsook & ark., 2013; Meintjes, 2012).

Ağrı, somatik (gövdeye, vücudun çatısına ait) ve visseral (iç organlara ait) ağrı olmak üzere ikiye ayrılır. Deriden kök alan somatik ağrıya "yüzeysel ağrı" kas, bağdoku, kemikler ve eklem yerlerinden kök alan somatik ağrıya "derin ağrı" denir. Baş ağrısı gibi keskin olmayıp, yeri tam tayin edilemeyen ve çevresine yayılan ağrı derin ağrıdır. Visseral ağrı ise yeri sınırlı olmayan yaygın bir ağrı olup, derin somatik ağrı ile benzerlik gösterir. Otonom sinirlere ait dolaşım, solunum refleksleri gibi refleksler de oluşturur. Karın veya göğüs boşluğu açıldığında iç organlar sıkıştırılsa veya kesilse genellikle ağrı oluşmaz ancak, kuvvetli ve hızlı gerilmeler iç organlarda ağrıya neden olur. Aynı zamanda uterus kaslarının kasılması (doğum sancısı) ile ve ureter kaslarının kasılması (böbrek sancısı) ile ağrı oluşur (Lee & Neumeister, 2020; Calvino & Grilo, 2006).

2. Ağrı Tipleri

Projekte olan ağrı

Uyarmanın bulunduğu bölgeden başka sinirin geldiği bölgelere yayılan ağrıdır. Bu durumda ağrının hissedildiği bölge, yalnızca uyarının yapıldığı bölgede değildir. Projekte olmuş ağrının ciddi bir türü sinir hasarına bağlı olan (neuralgia) ağrıdır. Bir sinirin veya dorsal kökün sürekli olarak irrite edilmesi, doğrudan doğruya sinirin zedelenmesine neden olur, bu durumda ağrı genellikle kendiliğinden ve zaman zaman hücum eden dalgalar halinde gelir (Lee & Neumeister, 2020; Ellison, 2017).

Yansıyan ağrı

Yansıyan ağrı, kalp infarktüsünde olduğu gibi ağrının asıl uyarıldığı yer kalp kası olduğu halde ağrı kalpte duyulmakla beraber kolda ve omuzda da duyulması gibidir. İç organ ağrı reseptörlerinden gelen sinirlerle ilgili dermatom bölgesinden gelen sinirler omurilikte aynı segmentte bulunan nöronlara gelmektedir. Bu nedenle, iç

organdaki bir ağrı ilgili dermatom bölgesinde de duyulur (Ellison, 2017).

Kaşınma duyusu

Kaşınma tamamen farklı bir ağrı tipidir ve uyarılması da özgün bir uyarılma ile olur. Kaşınma yalnızca derinin en dış tabakasında oluşabilir. Kaşınmanın oluşması için o bölgede kimyasal bir maddenin (histaminin) bulunması da gereklidir. Arka spinal köklerden ağrı lifleri omuriliğe girerek, arka boynuzlarda bulunan nöronlarda sonlanır. Periferik çıplak sinir uçlarının uyarılmasıyla nörotransmitter salınır. Taşikininler ve P maddesinin lokal salınması vazodilatasyon ve ödem oluşumuna sebep olur. Histamin P maddesi tarafından mast hücrelerinden salgılatılır. Vazodilatasyon sonucu histamin ve bradikinin, kan hücrelerinden salınır ve bunlar nosiseptörleri (ağrı uyarılarına duyarlı sinir alıcıları) daha hassas hale getirir. Doku yaralanması ve P maddesi mast hücrelerini aktive eder. P maddesi sinir terminallerinden salınarak nosiseptörlerde hassasiyet oluşturur. Trombosit ve mast hücrelerinden salınan histamin sinir uçlarında aktive olur (Lee & Neumeister, 2020; Ellison, 2017; Calvino & Grilo, 2006).

3. Ağrı Sinyallerinin Beyne İletilmesi

Ağrı sinyallerinin beyne iletilmesinde iki yol bulunmaktadır. Bunlardan biri neospinotalamik yol ve diğeri ise paleospinotalamik yoldur.

Neospinotalamik yol

Neospinotalamik yol, Aδ ağrı lifleri (hızlı tip) üzerinden başlıca akut ve mekanik termal ağrıyı iletirler.

Paleospinotalamik yol

Paleospinotalamik yol, ağrıyı özellikle periferik (yavaş-kronik tip) C lifleriyle iletir (Ellison, 2017; Meintjes, 2012).

Omuriliğe giren C tipi ağrı lifi terminallerinin glutamat ve P maddesi salgıladığı araştırmacılar tarafından bildirilmektedir. Glutamat transmitteri çok hızlı etki eder, etkisi yalnızca birkaç

milisaniye sürer. Diğer yandan, P maddesi çok daha yavaş serbestlenmesine rağmen saniyeler ve hatta dakikalarca P maddesi konsantrasyonunu korur. Paleospinotalamik yol ile iletilen ağrının lokalizasyonu zayıftır. Yavaş-kronik tip ağrı sadece vücudun büyük bir kısmında, bacakta veya kolda lokalize edilebilir; bacağın veya kolun belli bir noktasında lokalize edilemez. Bu durum, yolun multisinaptik, yaygın bağlantılarıyla ilgili olup, bu durum hastaların kronik tipteki bazı ağrıların kaynağını lokalize etmedeki güçlüğüne de açıklar (Ellison, 2017; Calvino & Grilo, 2006).

4. Analjezik Sistemin Uyarılması

Analjezik sistem merkezi sinir sistemine giren ağrıya neden olan sinyalleri bastırmak için etkinleşir. Nosiseptörlerde oluşan impuls medulla spinalisten geçerek beyin sapı ve talamusa iletilir oradan da duyuşal kortekse iletim sağlanır. Oluşan bu impuls nosiseptörlerden medulla spinalise oradan kortekse iletilirken, mezensefalondaki periaquaduktal gri cevher ve periventriküler bölgedeki nöronları uyarmalarıyla analjezik sistemi aktifleştirir. Bu nöronlar enkefalinergic nöronlar olarak adlandırılır. Enkefalinergic nöronların uyarılmaları ile sonlandıkları sinaptik aralığa enkefalin salgılanır. Bulbusta ve ponsa bulunan raphe magnus ve nucleus reticularis paragigantocellularis çekirdeklerindeki nöronların enkefalin ile uyarmasıyla, serotoninergic nöronlar aktif hale gelir. Bu nöronlar, medulla spinalisin arka boynuzundaki nosiseptörlerin uyarılması ile aktive olan arka kök gangliyon hücreleri aksonlarında sonlanarak inhibe eden etki gösterirler. Ağrıyı nosiseptör denilen spesifik reseptörler algılar. Doku tahribatına neden olabilecek şiddette kimyasal, mekanik veya termal uyaranlar için nosiseptörlerin eşik değeri oldukça yüksektir. Ağrı reseptörleri, serbest olarak bulunan sinir sonlanmaları olup, kendilerine has enerji çeşitleriyle ile uyarılırlar ki bu da özgün uyarı tipine “reseptörün modalitesi” olarak adlandırılır (Yağcı & Saygin, 2019; Borsook & ark., 2013; Meintjes, 2012).

Endorfinergic nöronların somaları hipotalamusta bulunur, raphe magnus ve nucleus reticularis paragigantocellularis

çekirdeklerinde sonlanırlar. Spinohipotalamik yolun ağrı impulsları ile uyarmasıyla birlikte hipotalamustaki endorfinerjik nöronlar aktive olarak raphe magnus ve nucleus reticularis paragigantocellularis çekirdeklerinde bulunan nöronlar ile yapılan β sinapslardan endorfinin salgılanmasına sebep olurlar. Buradan kök alan nöronlara ait aksonlar omuriliğin arka boynuzundaki enkefalinерjik ara nöronlarda sonlanır ve burada bulunan sinaptik boşluğa serotonin salgırlar. Ayrıca hipotalamustan kök almış olan endorfinerjik nöronlar bulbus ve ponsda bulunan noradrenalin salgılayan adrenerjik nöronlarda son bulur ve sinaptik boşluğa endorfin salgırlar. Adrenerjik ve serotoninерjik nöronlar medulla spinalisin arka boynuzundaki enkefalinерjik ara nöronlarda sonlanır, burada bulunan nöronların uyarılması ile sinaptik boşluklarından enkefalin salınır (Corder & ark., 2018; Meintjes, 2012).

Enkefalinler $\mu 1$ reseptörlerine bağlanıp supraspinal, delta reseptörlerinde spinal analjeziye neden olurlar. Nosisеptörlerin aktive olması ile uyarılan A δ ve C sinir lifleri ile medulla spinalisin arka boynuzunda sinaps oluşturan enkefalinерjik nöronlar tarafından salınan enkefalinler, presinaptik membrandaki kalsiyum kanallarını bloke edip presinaptik inhibisyona sebep olurlar. Enkefalinler antidepresan, anksiyolitik ve antikonvülsif etki oluşturlar. 1975 yılında domuz beyninden metionin enkefalin ve lösin enkefalin, bir yıl sonra da 31 amino asitten oluşan beta endorfin izole edilmiştir. Reseptörleri aracılığıyla etki meydana getiren bu maddelere endojen opioid peptidler denilmektedir. Daha sonraki süreçte bu peptidlerin sentezlendikleri hücrelerde bu maddelerin prekürsörleri olan büyük peptidler tespit edilmiştir. Endojen opioidler hipofiz ön lobundaki proenkefalin, pre-proopiомelanokortin ve prodinorfin gibi prohormonların hidrolizi ile meydana gelir. Bunların hidroliziyle enkefalinler, endorfinler ve dinorfinler oluşur (Cansız, Emekli Alturfan & Alturfan, 2021; Corder & ark., 2018; Calvino & Grilo, 2006).

Morfin ve morfin reseptörlerinin keşfedilmesinden sonra ilk defa 1975'te ağrı kesici etkili endojen maddeler izole edilmiştir. Sonraki yıllarda ise vücutta bulunan bu ağrı kesicilerin fizyolojik ve

patolojik durumlarda etkinliği belirlenmiştir. Önemli bir Opioid peptit çeşidi olan β -endorfinin ağrı kesici etkisinin yanı sıra sinir sistemi, immun sistem, kardiyovasküler sistem ve üreme sistemiyle olan etkileşimleriyle ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Heyecan, egzersiz, akupunktur ve stres gibi faktörlerle β -endorfinin salınımı artarken eş zamanlı olarak plazma glikoz düzeyi de yükselmektedir (Koekkoek & ark., 2022; Jain & ark., 2019; Corder & ark., 2018).

5. Opioidler

Morfinin ağrı kesici etkisinin ve reseptörlerin belirlenmesinden sonra morfini bağlayan reseptörlerin yalnız morfin için gelişmiş olmayacağı ve vücutta morfine benzer maddeler bulunması gerektiğini düşünen araştırmacılar domuzun beyin yapısında opiyum etkisi gösteren leu-enkefalin ve met-enkefalin peptidlerini izole etmişlerdir. Enkefalinlerin tespit edilmesinden sonra uzun zincirli endorfinleri hipofiz ara lobundan izole etmişlerdir. Dinorfinler de diğer bir opioid peptid çeşididir (Cansız, Emekli Alturfan & Alturfan, 2021; Corder & ark., 2018).

Endojen opioidler enkefalinler, dinorfinler, endorfinler, endomorfinler ve diğer opioidler olmak üzere sınıflandırılırlar. Bu peptitler merkezi ve periferik sinir sisteminde, bağışıklık hücrelerinde, gastrointestinal sistemde ve damarlarda üretilirler. Opioid reseptörleri sinir sistemi de dahil olarak vücudun her yerinde, karaciğer, adrenal bezler gibi periferik organlarda ve bağışıklık hücrelerinde bulunabilir (Koekkoek & ark., 2022; Holzer, 2009).

Enkefalinler

Bağırsak, adrenal bezler ve sempatik sinir sisteminde üretilen enkefalinler ilk defa memeli canlılarda keşfedilen pentapeptidlerdir. Enkefalinler yoğunlukla beyin striatum ve diensefalonu, hipofiz ara lobu, omurilik ve adrenal medulla kromaffin hücreleri, az miktarda da ekzokrin bezlerde ve mide-bağırsak sinir uçlarında bulunur. Adrenal medulla enkefalin düzeyleri türlere göre farklılık gösterir; köpeklerde 21.2, kedilerde 3.20, ratlarda 0.29, sığırılarda da 20 nmol/g düzeyindedir. Enkefalinler reaktif oksijen çeşitlerini ve lipid

peroksidasyonunu azalttığı, süperoksit radikalini ise ortamdan uzaklaştırdığı, hidroksil radikallerinin deoksiriboza zarar veren etkilerini baskıladığı bildirilmektedir. 100 µM Met ve leu-enkefalin türleri lipid peroksidasyonunu %50-%52 oranında azalttığı belirlenmiştir (Jain & ark., 2019; Akalın & ark., 2011).

Dinorfinler

Prodinorfinden kök alan dinorfinler; 17 aminoasitten oluşan dinorfin A, 13 aminoasitten oluşan dinorfin B, 10 aminoasitten oluşan α -neoendorfin, 9 aminoasitten oluşan β -neoendorfin olmak üzere 4 gruba ayrılır. Dinorfin A doudenumda bulunurken, dinorfin B arka hipofizde ve hipotalamusta, α - neoendorfin ve β -neoendorfin de hipotalamusta bulunur. Dinorfin A ve alfa-neoendorfinin en çok insan spinal kordununun sakral, lumbar, servikal ve torasik bölgelerinde bulunduğu belirlenmiştir. Dinorfinler beyinde 39irçok bölgede yoğun şekilde bulunmasının yanında hipotalamus, amigdala, entorinal korteks, orta beyin, dentat girus, striatum, hipokampusta yüksek seviyede bulunur. Dinorfinler güçlü olarak ağrı kesici etki gösterirler , β -neoendorfinin kobaylarda yapılan ileum testlerde opioid etkisinin olduğu belirlenmiş, dinorfinlerin ratların korpus striatumunda dopamin salınmasını inhibe ettiği belirlenmiştir (Cansız, Emekli Alturfan & Alturfan, 2021; Jain & ark., 2019; Akalın & ark., 2011).

Endorfinler

Endorfinler, merkezi sinir sistemi ve hipofiz bezi tarafından üretilen, insanlarda ve hayvanlarda endojen opioid nöropeptitler ve peptit hormonlarıdır. "Endorfin" terimi endo ve orfin olarak iki bölümden oluşur. Bu "Vücudun içinden kaynaklanan morfin benzeri bir madde" anlamına gelmektedir. Ağrı gidermede en etkili olan β -endorfinlerin üretim düzeyi hayvandan hayvana değişiklik gösterir. Endorfinler doğal olarak ağrıya tepki olarak üretilir ancak bunların üretimi çeşitli aktivitelerle de tetiklenebilir. Endorfinlerin temel işlevi ağrı sinyallerinin iletilmesini engellemek ve diğer opioidlerin ürettiğine benzer bir mutluluk hissi oluşturmaktır. Endorfinlerin 16 aminoasitten oluşan α -endorfin, 31 aminoasitten oluşan β -endorfin

ve 17 aminoasitten oluşan γ -endorfin olmak üzere üç tipi vardır (Jain & ark., 2019; Akalın & ark., 2011).

Endorfinler doğal olarak ağrıya tepki olarak üretilse de üretimleri çeşitli aktivitelerle de tetiklenebilir. Güçlü aerobik egzersiz, insan ve hayvan beyinde güçlü bir μ -opioid reseptör agonisti olan β -endorfinlerin salınımını uyabilir ve bu da "koşucunun sarhoşluğu" olarak bilinen duruma neden olur. Gülmek de endorfin üretimini tetikleyebilir. Beyindeki yüksek endorfin konsantrasyonları mutluluk hissi, haz artışı ve duygusal ve fiziksel acıyı bastırmaya sebep olur. Hayvanın beyindeki düşük endorfin konsantrasyonu sıkıntılı hissetmesine ve ağrının daha fazla hissedilmesiyle hayvanların performansının düşmesine neden olur. β endorfin, μ reseptörüne etki eden, 31 amino asitten oluşan birincil endojen opioid çeşidir (Cansız, Emekli Alturfan & Alturfan, 2021; Jain & ark., 2019).

Stres, canlıda tümörün ilerlemesinde rol oynayan IL-1 ve TNF-a gibi inflamatuvar araçları aktive ederek kansere zemin hazırlayan faktörlerden biridir. Strese yanıt olarak ön hipofiz bezi tarafından hipotalamus yoluyla salgılanan doğal nöropeptit olan β -endorfinler, NK (natural killer) hücrelerini aktive ederek doğal antitümör aktivitesi için kullanılabilir. β -endorfinler bağışıklık hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanarak bağışıklık hücrelerini aktive eder. Ayrıca β -endorfinler antiviral ve apoptotik aktiviteye dahil olan, hücresel proliferasyonu azaltan ve tümör mikroçevresindeki gen ekspresyon ortamını değiştiren IFN-gamayı, NK hücrelerini ve makrofajları aktive ederek anti-karsinogenik aktivite gösterir (Jain & ark., 2019; Zhang & ark., 2015).

Endomorfınler

İlk olarak 1997'de sığır beyinden izole edilmiş olan endomorfınlerin endomorfın-1 ve endomorfın-2 olarak iki tipi bulunur. Diğer opioid peptidlerdeki (enkefalinler, dinorfınler ve endorfinler) amino terminallerinde bulunan ilk beş amino asit dizilişi birbirleriyle aynı olmasına karşın endomorfınlerin dizilimleri diğerlerinden farklıdır. Beta-endorfin, ön hipofizdeki kortikotrof

hücrelerden ACTH ile birlikte salıverilir. Stres yapan durumlarda salıverilmesi artar. Beyin ventrikülleri içine enjekte edildiği zaman güçlü analjeziye neden olur. Beta-endorfinin etki gücü morfine kıyasla yaklaşık olarak 50 kat daha fazladır. Intravenöz yolla verildiğinde de etkisi görülür. Beta-endorfin, peptidazlara karşı dayanıklı oldukları için birkaç saat etkisi devam eder. Sürekli verildiğinde etkilerine tolerans gelişir ve morfine karşı çapraz-tolerans meydana gelir (Webster & Schmidt, 2020; Akalın & ark., 2011).

6. Endojen Opioidler ve Analjezi

Ağrı, periferik serbest sinir uçlarının termal, mekanik ve kimyasal uyartılara karşı tepki vermesi ile başlayan fizyolojik bir durumdur. Canlı vücudundaki koruyucu bir süreç olan ağrı termal, mekanik ve kimyasal uyaranlarla ortaya çıkarak endojen opioidlerin salınmasına sebep olur. Ağrı kontrol sistemi aktif olunca uyarılar mezensefalondan periakvaduktal gri cevher ve periventriküler bölgeden çıkan nöronlara oradan rafe magnus çekirdeğine ve nukleus retikularis paragigantoselularise iletilir. Bu uyarı omuriliğin dorsal boynuzundaki ağrıyı inhibe eden komplekse iner (Webster & Schmidt, 2020; Burns & ark., 2017).

Tüm hayvanlarda doğal şekilde omurilikte ve beyin sapı nöronlarında bulunan morfin gibi özelliklere sahip olan küçük peptitler bulunur. Bu peptitlere enkefalinler denir. Enkefalinler opiat reseptörlerine etki ederek düz kaslarda gevşeme, analjezi ve solunumun deprese olması gibi morfinle benzer özellikler gösterirler. Enkefalinler periakvaduktal gri maddenin açılmasıyla salınırlar ve ağrının endojen olarak giderilmesini sağlarlar. Güçlü stres faktörleri enkefalinden daha uzun süreli ve güçlü etkisi bulunan büyük peptit olan endorfinin hipofizden kortizol ve adrenokortikotropik hormon ile birlikte salınmasına neden olabilir. Ağır egzersizle ilişkili öfori durumunda beyin endorfin seviyesinin arttığı belirlenmiştir. Araştırmacılar tarafından yarış atlarında maksimum eforla koşulan 400-1000 metre koşuların plazma

endorfin konsantrasyonlarını artırdığı belirtilmiştir (Burns & ark., 2017; Gupta & ark., 2014).

Referanslar

Akalın, P.P. Başpınar, N. Bucak, N.M. & Çoyan, K. (2011). Hayvanlarda beta- endorfinin üreme sistemi ile ilişkisi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 8(1): 53-61.

Borsook, D. Edwards, R. Elman, I. Becerra, L. & Levine, J. (2013). Pain and analgesia: the value of salience circuits. *Progress in neurobiology*, 104(2013): 93-105.

Breivik, H. Borchgrevink, P.C. Allen, S.M. Rosseland, L.A. Romundstad, L. Breivik Hals E.K. Kvarstein, G. & Stubhaug, A. (2008). Assessment of pain. *British journal of anaesthesia*. 101(1): 17-24.

Burns, J.W. Bruehl, S. France, C.R. Schuster, E. Orłowska, D. Buvanendran, A. Chont, M. & Gupta, R.K. (2017). Psychosocial factors predict opioid analgesia through endogenous opioid function. *Pain*, 158(3): 391-399.

Calvino, B. & Grilo, R. M. (2006). Central pain control. *Joint Bone Spine*, 73(1): 10-16.

Cansız, D. Emekli Alturfan, E & Alturfan, A. (2021). Endojen Opioidlerin Ağrı Mekanizması Üzerine Etkileri. *Experimed*. 11(1): 49-56.

Corder, G. Castro, D.C. Bruchas, M.R. & Scherrer, G. (2018). Endogenous and exogenous opioids in pain. *Annual review of neuroscience*, 41(2018): 453-473.

Çelik, S. (2016). Yoğun bakım hastalarında ağrı yönetimi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*. 20(1): 1-8.

Ellison, D.L. (2017). Physiology of pain. *Critical Care Nursing Clinics*, 29(4): 397-406.

Gupta, R.K., Bruehl, S, Burns, J.W. Buvanendran, A. Chont, M. Schuster, E. & France, C.R. (2014). Relationship between endogenous opioid function and opioid analgesic adverse effects. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 39(3): 219-224.

Holzer, P. (2009). Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regulatory peptides*. 155(1-3): 11-7.

Ishak, W.W. Wen, R.Y. Naghdechi, L. Vanle, B. Dang, J. Knosp, M. et al. (2018). Pain and depression: a systematic review. *Harvard review of psychiatry*, 26(6): 352-363.

Jain, A. Mishra, A. Shakkarpude, J. & Lakhani, P. (2019). Beta endorphins: the natural opioids. *International Journal of Chemical Studies*. 7(3): 323-32.

Koekkoek, L.L. van der Gun, L.L. Serlie, M.J. la Fleur, S.E. (2022). The clash of two epidemics: the relationship between opioids and glucose metabolism. *Current Diabetes Reports*. 22(7): 301-10.

Korkan, E.A. & Meltem, U. (2014). Ağrı kontrolünde kanıt temelli yaklaşım: Refleksoloji. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2014(1): 9-14.

Lee, G.I. & Neumeister, M.W. (2020). Pain: pathways and physiology. *Clinics in plastic surgery*, 47(2): 173-180.

Meintjes, R.A. (2012). An overview of the physiology of pain for the veterinarian. *The Veterinary Journal*, 193(2): 344-348.

Webster, L. & Schmidt, W.K. (2020). Dilemma of addiction and respiratory depression in the treatment of pain: a prototypical endomorphin as a new approach. *Pain Medicine*, 21(5): 992-1004.

Yağci, Ü. & Saygin, M. (2019). Ağrı fizyopatolojisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 26(2): 209-20.

Zhang, C. Murugan, S. Boyadjieva, N. Jabbar, S. Shrivastava, P. Sarkar, D. K. (2015). Beta-endorphin cell therapy for cancer prevention. *Cancer Prevention Research*. 8(1): 56-67.

BÖLÜM III

Miyokinler: Endokrin Organ Olarak Kaslar

Sebahattin KARABULUT¹
Ahmet Kemal FİLİZ²

Giriş

Miyokinler iskelet kasları tarafından salgılanan peptidleri içerir. Bu moleküller eksprese edildikleri bölgede otokrin, parakrin ya da dolaşıma katılarak endokrin olarak etki gösterebilirler. Miyokinler vasıtasıyla endokrin haberleşme, iskelet kaslarına enerji metabolizmasındaki rolünün yanında, daha geniş bir perspektiften homeostazisin kontrolünde de bir görev yüklemektedir. Böylece miyokinler kas-yağ, kas-karaciğer ve kas-beyin gibi organlar arasında bir iletişim (organ cross-talk) sağlayabilir. Egzersiz bu salgılanmada aktif olarak rol alarak miyokinlerin faydalı etkilerine aracılık etmektedir. Dahası sedanter yaşamın yol açtığı obezite ile

¹ Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO

² Doç. Dr. , Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD

Tip 2 diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz gibi bazı metabolik hastalıklar arasındaki ilişki miyokinlerin bu koruyucu etkisinin ortadan kalkmasıyla açıklanabilir. Kasların bir endokrin olarak tanımlanması, doğruluğu geniş ölçüde kabul gören egzersizin sağlığa olumlu etkileri için bir arabuluculuk edebilir.

1. TARİHÇE

Neredeyse yarım yüzyıl boyunca araştırmacılar iskelet kaslarının kontraksiyon sırasında artmış glukoz yanıtına yanıt olarak salgılanan bir “humoral faktöre” sahip olduğunu hipotez etmişlerdir. Aslında fiziksel egzersizin immün sistemi modüle eden sitokin IL-6’nın dolaşımdaki konsantrasyonlarında önemli bir artışa neden olduğu uzun yıllar bilinse de, bu sitokinin hücresel orijini ve fonksiyonel rolü henüz tam olarak ortaya konulmamıştı. Ostrowski ve arkadaşlarının bir çalışması egzersiz-IL-6 ilişkisinin doğasını aydınlatmada sonraki çalışmaların habercisi oldu ve sağlıkta ve hastalığındaki organ cross-talkında iskelet kasının rolünü anlamada bir paradigma kayması başlattı.

Çoğu paradigma kayması çalışmalarında olduğu gibi Ostrowski ekibinin yaptığı araştırmadaki ana bulgu biraz tesadüfen ortaya çıktı. Otörler kas hasarına neden olan eksantrik egzersizin aynı zamanda kas hücreleri tarafından veya kas hasarında rol alan fagositik inflamatuvar hücreler tarafından sitokin üretimine yol açtığını varsaydılar. Araştırmacılar 1996 Kopenhag maratonuna katılan sporcu deneklerinden iskelet kası biyopsisi ve kan örnekleri topladılar. Egzersiz öncesi ve hemen egzersiz sonrası kanda IL-6 konsantrasyonu karşılaştırıldığında yaklaşık olarak 75 kat bir artış gözlemlendiler. Geleneksel RT-PCR teknikleri kullanarak egzersizden önce hem kan mononüklear hücrelerinde (BMNCs) hem de iskelet kas örneklerinde IL-6 mRNA’sı belirleyemediler. Koşudan sonra BMNC’lerde IL-6 mRNA’sı tespit edilmese de, maraton sonrasında 8 kas biyopsi örneğinden 5’inde IL-6 mRNA’sı belirlendi. Otörler büyük bir eksantrik bileşen ile uzamış egzersize yanıt olarak IL-6’nın iskelet kasında üretildiği sonucuna vardılar. Bu çalışma ile bazı soruları da beraberinde getirdi. Kas hücreleri IL-6

Üretim yerleri miydi? Eğer yleyse, bu üretim kas hasarı mı yoksa kas kontraksiyonunun kendiliğinden miydi?

Milenyumun sonlarında yayınlanan iki alışma Ostrowskinin bulgularını kısmen doğruladı. Aynı grubun yaptığı bir çalışmada, kontrakte bir ekstremiteden dolaşıma IL-6 salınımını gösterebilmek ve IL-6'nın sistemik yükselişini açıklayabilmek için arteriovenöz balans teknikleri kullandılar. Aynı anda, başka bir grup çalışmalarında RT-PCR kullanarak aslında kontrakte olmayan kas örneklerinde IL-6 mRNA'sının belirlenebilir olduğunu, bisiklet ya da 60 dakikalık koşu egzersizinin iskelet kasında IL-6 mRNA'sında 20-30 kat artış sağladığını gösterdiler. Bu çalışmalarda egzersiz protokolü olarak dinamik diz ekstensör ve bisiklet gibi egzersizlerin kullanılması ve ikisinde de kas tarafından IL-6 retimi gösterilmesiyle birlikte ilk akla gelen bunun kas hasarı ile ilgili olmayışıydı. Daha sonra in-situ hibridizasyon, immünohistokimya gibi teknikler kullanılarak kontraksiyon sırasında IL-6 üreten hücrelerin aslında kas hücreleri olduğunu kesin olarak doğrulandı.

Eğer kas hücreleri tarafından salgılanan IL-6 antiinflamatuvar, akut faz yanıtı ile ilgili değilse, kontrakte kastan IL-6'nın böyle hızlı salınımını teşvik eden uyarıcı neydi? 2000 yılında The Journal of Physiology'de yayınlanan başyazısında, Gleeson kas tarafından salınan IL-6'nın uzamış egzersizde kasta karbonhidrat tükenmesi durumunda glukoz üretimi için karaciğere sinyal gönderen bir hormon olarak rol oynayabileceğini ileri sürmüştür. Biriken kanıtlar IL-6 inflamasyondan ziyade enerji yoksunluğu ve metabolizmayla ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Egzersiz sırasında karaciğerde glukoz üretimini uyarmak için kontrakte kastan IL-6'nın salınması hipotezine destek, yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında gözlenen sistemik IL-6 seviyelerini taklit etmek için düşük yoğunluklu egzersiz sırasında rekombinant human IL-6 infüzyonunun, yüksek yoğunluklu egzersizde gözlenene benzer seviyelerde endojen glukoz üretiminin arttığının gösterilmesiyle gerçekleşmiştir. Bu alışma yıllar önce varsayılan "humoral" faktörün IL-6 olduğunu göstermiş ve egzersiz sırasında glukoz üretiminde rol alan faktörlere yeni bir bakış açısı sağlamıştır.

2. MİYOKİNLER

İskelet kasları obez olmayan insanlarda vücut kütlelerinin yaklaşık olarak % 40-50'sini oluşturan en büyük organ olmakla birlikte, çeşitli uyaranlara (egzersiz, elektriksel stimülasyon, ısı, hipoksi, büyüme faktörleri, inflamasyon mediyatörleri vs) karşı yapısal ve fonksiyonel olarak uyum sağlayabilen bir doku olarak da tanımlanabilir. Son yıllarda ise iskelet kasları metabolik ve inflamatuvar süreçleri regüle etmede endokrin, parakrin ya da endokrin tarzda rol oynayan çeşitli humoral faktörleri salgılayan bir organ olarak ifade edilmektedir (1). Bu faktörler bazı sitokinleri ve peptidleri içermektedir; IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, miyostatin, LIF, irisin, FSTL-1, FGF-21. İskelet kası lifleri tarafından sentezlenen ve dolaşıma verilen faktörler Pedersen ve arkadaşları tarafından “miyokin” olarak tanımlanmıştır (2). Bu miyokinlerin egzersizin fizyolojik ve metabolik etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir (3). Kas hücrelerinin humoral faktör üretebilme ve salgılayabilme fikri aslında daha eskilere dayanmaktadır. Goldstain ve arkadaşları iskelet kaslarının egzersiz sırasında glikoz homeostazisini korumaya katkı sağlayan bir “humoral faktöre” sahip olduğunu varsaydılar (4). Ostrowski ve arkadaşlarının 1996 Kopenhag maratonuna katılan insan deneklerinden egzersiz öncesi ve sonrası kan ve kas biyopsi örnekleri alarak yaptıkları çalışma, egzersiz ve inflamasyon arasındaki ilişkiye ışık tutarak iskelet kaslarının bir endokrin organ olarak tanımlanması yolundaki sonraki araştırmalara öncülük etmiştir (5). Sonraki yapılan çalışmalar sözde “humoral faktörün” immünomodülatör bir sitokin olarak bilinen IL-6 olduğunu gösterdi (2). IL-6 kas kasılmasına yanıt olarak dolaşıma salındığı belirlenen ilk miyokin olmuştur. Daha sonra IL-8, IL-10, miyostatin, LIF, IL-17, BDNF, FGF-21, irisin, IGF-1, IGF-2, IL-4, IL-7, IL-15, miyonektin, musclin giderek büyüyen miyokin listesine dâhil olmuştur.

2.1. IL-6

IL-6, IL-6 tip sitokin ailesine ait proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özelliklere sahip bir sitokindir. IL-6, 2000 yılında

egzersize yanıt olarak iskelet kasından salgılandığı keşfedilen ilk miyokin olmuştur (1). Egzersiz sırasında dolaşımdaki IL-6 seviyesi üssel bir oranda artar ve bu artışın büyüklüğü egzersiz süresi, yoğunluğu ve egzersize katılan kas kütlesi miktarıyla ilişkilidir (6). Kassal aktiviteye yanıt olarak ortaya çıkan plazma IL-6 artışının çalışan kasta hasarın neden olduğu immün yanıtla ilgili olabileceği hipotezi, hem mRNA hem de protein seviyesinde çürütülmüştür (7). Kas hücrelerinin egzersiz sırasında IL-6 üretiminin ana kaynağı olduğu artık kabul edilmektedir (8). İstirahat koşullarında IL-6 proteini düşük seviyede olmak üzere kas liflerinde boyunca dağılmış olup, egzersiz sırasında IL-6 üretimindeki artış hızlı liflerde yavaş liflere kıyasla daha fazla olmuştur (9). Kasta IL-6 geni istirahat koşulları altında “sessizken”, kontraksiyon ile aktive olmaktadır. Öyle ki, egzersizin ilk 30 dakikası içerisinde IL-6 nüklear transkripsiyon oranı ve IL-6 mRNA seviyeleri belirgin biçimde artmıştır (10). Mikrodializ teknikleri kontrakte iskelet kasında IL-6 düzeylerinin dolaşımdaki düzeylerine nazaran 5-100 kat fazla daha yüksek olduğunu göstermiştir (11). Yine, egzersiz yapan bacak boyunca kan akımı ve IL-6 konsantrasyonlarının eş zamanlı ölçümü, IL-6’nın büyük miktarda egzersiz yapan bacadan dolaşıma verildiğini göstermiştir (12).

IL-6’nın inflammatuar süreçler açısından proinflammatuar ya da antiinflammatuar olarak sınıflandırılması konusu çelişkilidir. IL-6 inflamasyon bölgesinde üretilen ve akut faz yanıtta önemli rol oynayan proinflammatuar bir sitokin olarak bilinir. Bu yönüyle IL-6’nın romatoid artrit ve diğer kronik inflammatuar hastalıkların etyolojisindeki rolü negatiftir (13). IL-6’nın başta C-reaktif protein (CRP) olmak üzere akut faz proteinlerinin sentezini stimüle emektedir. Romatoid artritli hastaların serum IL-6 seviyelerindeki yükselme CRP düzeyindeki artışla pozitif olarak korelasyon göstermektedir (14). Bununla birlikte IL-6 aynı zamanda antiinflammatuar özellikler de sergilemektedir. Egzersizi takiben IL-6 artışı, IL-1a ve IL-10 gibi antiinflammatuar sitokinlerin dolaşımdaki seviyelerini artırmaktadır (15). Dahası sağlıklı donörlere IL-6’nın infüzyonu bu iki antiinflammatuar sitokin ve kortizolün kandaki

seviyelerini artırmıştır (16). Bununla birlikte hem egzersiz hem de IL-6 infüzyonu bir proinflatuar sitokin olan TNF- α 'nın üretimini baskılar (17). IL-6 için bu çelişkili durumun ortaya çıkmasında bu sitokinin farklı dokular üzerinde farklı etkiye sahip olmasının ve/veya akut ve uzun dönem etkileri arasındaki tutarsızlıkların yer aldığı ileri sürülmektedir. Ayrıca immünomodülatör etkili diğer pro-ve antiinflatuar sitokinler ile IL-6'nın karşılıklı etkileşimlerinin karmaşıklığı da bu belirsizliğe katkıda bulunmaktadır.

IL-6'nın bir "miyokin" olarak tanımlanması inflamatuvar süreçlerdeki rolünden ziyade, onun karaciğer ve adipoz doku gibi metabolik olarak aktif dokulardaki glikoz ve lipid metabolizmasının önemli oyuncusu olması yönüyledir. Kaslardan derive edilen IL-6'nın glikoz yıkımını ve yağ asidi oksidasyonunu artırdığına ilişkin kanıtlar vardır (18). IL-6'nın glikoz metabolizmasındaki rolüne odaklanan çok sayıda çalışma mevcuttur. Gleeson, artmış IL-6 yanıtının uzamış egzersiz sonunda kas glikojen seviyesinin kritik seviyeye ulaştığının bir işareti olabileceği ve aktif kasların karaciğerden glikoz ihtiyacını karşılamada aracı molekül olarak IL-6'yı kullanabileceğini ileri sürmüştür (19). İki bacak diz ekstensör egzersizi yaptıran kişilerde önceden glikojen deposu tükenen bacağın diğer bacağına nazaran daha fazla IL-6 salgıladığını gösterilmiştir (20). Fare kas hücrelerinin IL-6 ile tedavisi bazal glikoz alımını ve bir glikoz taşıyıcı protein olan GLUT4'ün hücre membranına translokasyonunu artırmıştır (21). Aynı çalışmada IL-6 ile tedavinin endogeneiz glikoz üretimini baskılamadan glikoz infüzyon hızını artırdığı gösterilmiştir. Dinlenme halindeki sağlıklı insanlara IL-6'nın akut olarak uygulanmasının tüm vücut glikoz kullanımı, glikoz alımı ve endojen glikoz üretimine etkisi olmamıştır (22). Fakat yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında gözlemlenen sistemik IL-6 seviyesini taklit için düşük yoğunluklu egzersiz yapan sağlıklı insanlara rekombinant insan IL-6 infüzyonu endojen glikoz üretimini yüksek yoğunluklu egzersizde gözlenen düzeye yükseltmiştir (8). Dolayısıyla IL-6'nın egzersiz sırasında endojen glikoz üretiminde bir rol oynadığı görülmektedir.

IL-6'nın lipit metabolizmasında olası rolleri yağ depolama ve gerektiğinde enerji yakıtı olarak kullanabilme süreçlerini kapsamaktadır. Öyle ki, kilo kaybına yanıt olarak hem serum hem de adipoz dokuda IL-6'nın azaldığı gösterilmiştir (24). Dolayısıyla IL-6'nın yağ depolanmasında rol oynadığı söylenebilir. Bununla birlikte IL-6 hem yağ asidi oksidasyonunu hem de lipolizisi artıran lipolitik bir faktör olarak tanımlamıştır. Ayrıca rekombinant insan IL-6 infüzyonunun sağlıklı genç erkeklerde dolaşımdaki triaçilgliserol düzeyinde değişim olmadan kanda serbest yağ asidi oranını artırdığı gösterilmiştir (24). Adipoz doku interstisiyel sıvısında IL-6 konsantrasyonunun plazmadan daha fazla olması yağ metabolizmasında bu sitokinin muhtemel parakrin rolünü de akla getirmektedir.

IL-6 ve AMP-aktif protein kinaz (AMPK) arasındaki ilişkiyi ele alan çalışmalar bu sitokinin metabolik etkilere sahip olduğu varsayımını teyit etmektedir. AMPK enerji dengesinin ana regülatörü olarak rol oynayan hücresel bir enerji sensörüdür (25). Enerji açığının ortaya çıktığı koşullarda aktive olan AMPK, glikoz alımını artırır ve yağ oksidasyonunu stimüle eder. IL-6 egzersiz yanıtı olarak hem kasta hem de adipoz dokuda AMPK'yı aktive edebilir (26). Dolayısıyla IL-6 hem iskelet kası hem de adipoz dokudaki metabolik süreçlerin regülasyonunda işe karışmaktadır.

2.2. IL-8

IL-8 CXC kemokin ailesine mensup olup inflamasyon, enfeksiyon, doku hasarı ve tümör büyümesinde rol oynayan önemli bir kemoatraktan faktördür. Makrofajlardan, epitel hücrelerinden ve aynı zamanda vasküler endotel hücrelerinden salgılanabilir. Kemokin özelliklerinin yanında angiogeneizde de rol oynamaktadırlar. IL-8 biyoaktivitesini CXC kemokin reseptörleri CXCR1 ve CXCR2'ye bağlanarak gerçekleştirmektedir. IL-8 CXCR1 reseptörü aracılığıyla kemotaktik süreçleri regüle ederken, insan mikrovasküler endotelial hücrelerde eksprese edilen CXCR2 reseptörü vasıtasıyla angiogenezdeki olaylara karışır (27).

IL-6'da olduğu gibi IL-8'de egzersize yanıt olarak iskelet kasından salındığını gösteren çalışmalar vardır. IL-8'in plazma konsantrasyonunun yoğun bisiklet egzersizi ve koşu gibi yorucu egzersizleri takiben arttığı gösterilmiştir (28). Nieman ve arkadaşları 3 saat koşu bandı egzersizini takiben deneklerden alınan kan ve kas biopsi örneklerinde, plazma IL-8 konsantrasyonunun arttığını ve kasta IL-8 mRNA'sının 7 kat arttığını rapor etmişlerdir (29). Aynı şekilde Buford ve arkadaşları genç erkeklerde hasar yapıcı eksantrik egzersiz sonucu vastus lateralis kasında IL-8 mRNA'sında bir artış olduğunu bulmuşlardır (30). Başka bir çalışmada, konsantrik egzersizin kas liflerinin vasküler endotel hücrelerinde CXCR2 protein ve mRNA ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (32). Bu çalışmalar ışığında IL-8 egzersizin angiogenezi stimüle etmedeki rolüne aracılık etmektedir.

Sonuç olarak, IL-8 egzersize yanıt olarak kastan salgılanan ve angiogenezde görev alarak parakrin tarzda etki gösteren bir miyokindir. Bu miyokinin metabolizmadaki rolleri için bilgiler şu an için oldukça sınırlıdır.

2.3. IL-15

IL-15 1994'de iki bağımsız grup tarafından eş zamanlı olarak keşfedilmiş bir sitokindir (32). IL-2 süper ailesine ait bir sitokin olup monosit, makrofaj, beyin, karaciğer, böbrek, akciğer ve kaslardan sentez edilmektedir. IL-15 α , β ve δ zincirlerinden oluşan heterotrimerik IL-15 reseptörleriyle (IL-15R) fonksiyonlarını yerine getirmektedir. İskelet kasında en bol bulunan bir sitokin olarak bilirse de, egzersizin bu sitokinin ekspresyonundaki regülatör rolü henüz net değildir. Nieman ve arkadaşları 3 saat koşudan sonra IL-15 mRNA'sı düzeylerinin değişmediğini göstermişlerdir (29). Benzer olarak Ostrowski ve arkadaşları 2,5 saat koşu bandı egzersizinden sonra plazma IL-15 konsantrasyonunun değişmediğini göstermişlerdir (33). Quinn ve arkadaşları hem antremansız hem de 10 hafta antremanlı insan deneklerinde direnç egzersizi sonucu plazma IL-15 seviyelerinin arttığını rapor etmiştir (34).

İskelet kasında yüksek derecede eksprese edilen IL-15 kas için anabolik bir faktör olarak tanımlanmıştır. İnsan miyojenik kültürleriyle yapılan çalışmalarda IL-15'in kas hücrelerinde miyozin ağır zincir birikiminde bir artışı indüklediğini gösterilmiştir (35). Yine hücre kültür deneylerinde IL-15'in iskelet kası protein yıkımı ve kas nüklear apoptozu inhibe ettiği bulunmuştur (36). Bir kanser kaşeksi modelinde IL-15'in kas protein yıkımını antagonize ettiğinin gösterilmesi (37), bu miyokinin kastaki anabolik etkisinin in-vivo olarak teyit edilmesini sağlamıştır.

IL-15'in yağ doku ve glikoz metabolizması üzerinde etkisiyle ilgili yapılan çalışmalar, bu sitokinin metabolik etkilere de sahip olduğuna işaret etmektedir. Kastaki anabolik etkilerine karşın IL-15 adipoz doku kitlesini azaltma eğilimindedir. IL-15'in 7 gün boyunca yetişkin sıçanlara uygulanması beyaz yağ dokusu kitlesinde % 33'lük bir azalmaya yol açmıştır (38). Hücre kültürü çalışmaları IL-15'in preadipositlerin farklılaşmalarını ve lipolizisi stimüle ederek lipogenezi inhibe ettiğini göstermiştir (39). Yine IL-15'in sistemik uygulaması obez rodentlerde yağ depolanmasında azalmaya neden olmuştur (41). Lipid metabolizmasındaki etkileri yanında IL-15'in iskelet kasları tarafından glikoz alımını ve kullanımını artırdığına ve IL-15 insülin duyarlılığında rol oynayan bir sitokin olduğuna ilişkin kanıtlar vardır. C2C12 kas hücre kültüründe IL-15 glikoz transporter GLUT4 ve glikoz alımını artırmış ve sıçanlarda IL-15'in uygulanması glikoz alımını stimüle etmiştir (42). IL-15 ile tedavi edilen obez farelerde glikoz homeostazisinin ve insülin duyarlılığının kontrollere nazaran iyileşme gösterdiği bulunmuştur (43). Bu çalışmalar IL-15'in antidiyabetik özeliğe sahip olduğu noktasında birbirleriyle paraleldir.

Özet olarak, IL-15 kas-yağ doku karşılıklı iletişiminde rolü olduğu varsayılan ve iskelet kaslarında anabolik bir faktör olarak tanımlanan bir sitokin olarak öne çıkmaktadır. Glikoz ve lipid metabolizmasındaki rolleri de göz önüne alındığında IL-15 potansiyel bir miyokin olarak sınıflandırılmaktadır.

2.4. Miyostatin

Miyostatin (büyüme/farklılaşma faktör 8) bir miyokin kriterini karşılayan ilk kas faktörü olmuştur. Miyostatin TGF- β süper ailesinin yüksek derecede korunmuş bir üyesidir ve miyostatin geni inaktive (knock out) farelerde, sığırlarda ve insanlarda iskelet kasında aşırı hipertrofiyle sonuçlanmıştır (44). İskelet kası büyümesi üzerindeki regülatör etkisine ek olarak, bu miyokin metabolik homeostazinin korunmasında ve adipoz dokunun fonksiyonunun modülasyonunda da işe karışır (45-46). Farelerde miyostatinin delesyonu iskelet kası hipertrofisiyle birlikte total vücut adipoz dokusunda azalmaya yol açmıştır (47).

İnsanlarda ve rodentlerde aerobik ve dayanıklılık egzersizleri miyostatinin ekspresyonunu azaltırken, miyostatin inaktivasyonunun metabolizma üzerine dayanıklılık egzersizlerinin yararlı etkilerini potansiyalize ettiği görülmüştür (48). Bazı kanıtlar obesite artmış miyostatin ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Kas ve dolaşımdaki miyostatin protein düzeyleri obeziteli bireylerde yüksektir ve zayıf kadınlarla karşılaştırıldığında kas biyopsilerinin izole miyoblastlarından üretilen miyotüblerin miyostatin sekresyonu artmıştır (49).

2.5. İrisin

2012 yılında Spiegelman'ın ekibi hafif aktiviteyle iskelet kası tarafından sentezlenen ve beyaz yağı kahverengi yağa dönüştürme ve kas tarafından glikoz alımını artırma yeteneğine sahip bir miyokini keşfetmişlerdir (50). İrisin transkripsiyon faktörü peroksizom proliferatörü ile aktifleşen reseptör- γ ko-aktivatör 1 α 'yı (PGC1 α) eksprese eden kas hücreleri tarafından salgılanan bir miyokindir. Yeni deneysel klinik çalışmalar obez veya Tip 2 diyabetli hastalarda Sirt-1 seviyeleri ile PGC1 α /irisin ekspresyonu arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir (51).

İrisinin hedef hücrede etki gösterdiği hücre içi mekanizmalardan biri, hücresel otofaji süreçlerinin aktif düzenlenmesiyle ilişkilidir. Otofaji hücredeki besin ve enerji

homeostazisinde oldukça önemli olup, lizozomal bozulmayı kolaylaştırarak hasarlı proteinlerin ve organellerin yeniden kullanımını teşvik etmektedir. Ayrıca irisin beyaz yağdan kahverengi adipositlere dönüşüm ve insülin direnci mekanizması gibi metabolik süreçlerde rol almaktadır (52). İrisinin aynı zamanda bilişsel işlev üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı görülmektedir (53). Son çalışmalar, irisinin kardiyomiyoblastlarda mitokondriyal fonksiyonu arttırdığını ve fare kalbinde ex-vivo iskemik ve reperfüzyon hasarına karşı koruduğunu göstermiştir (54).

3. Sonuç

Vücudun en büyük organı olan ve lokomasyonda görev alan iskelet kasları, aynı zamanda bir salgı organı olarak da tanımlanmaktadır. İskelet kaslarından salgılanan bu proteinler etkilerini otokrin, parakrin ve endokrin tarzda gösteren “miyokinler” olarak bilinmektedir. Kas kasılmasına bağlı olarak dolaşıma salgılanan yüzlerce mitokin başta karaciğer, beyin, böbrekler, pankreas, kemikler, yağ dokusu gibi vücudun diğer organlarıyla etkileşim halindedir. Bazı miyokinlerin antikanser özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir ki, bu durum egzersizle salgılanan miyokinlerin organizmaların sağlığa yararlı etkilerine aracılık edebileceğine işaret etmektedir.

KAYNAKÇA

1. Gomasasca, M., Banfi, G., & Lombardi, G. (2020). Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone. *Advances in clinical chemistry*, 94, 155–218.
2. Pedersen, B. K., Steensberg, A., Fischer, C., Keller, C., Keller, P., Plomgaard, P., ... & Saltin, B. (2003). Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate?. *Journal of Muscle Research & Cell Motility*, 24, 113-119.
3. Kwon, J. H., Moon, K. M., & Min, K. W. (2020). Exercise-Induced Myokines can Explain the Importance of Physical Activity in the Elderly: An Overview. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 8(4), 378.
4. Goldstein, M. S. (1961). Humoral nature of hypoglycemia in muscular exercise. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 200(1), 67-70.
5. Ostrowski, K., Schjerling, P., & Pedersen, B. K. (2000). Physical activity and plasma interleukin-6 in humans-effect of intensity of exercise. *European journal of applied physiology*, 83(6), 512–515.
6. Pedersen, B. K., & Fischer, C. P. (2007). Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine. *Trends in pharmacological sciences*, 28(4), 152–156.
7. Starkie, R. L., Arkinstall, M. J., Koukoulas, I., Hawley, J. A., & Febbraio, M. A. (2001). Carbohydrate ingestion attenuates the increase in plasma interleukin-6, but not skeletal muscle interleukin-6 mRNA, during exercise in humans. *The Journal of physiology*, 533(Pt 2), 585–591.
8. Febbraio, M. A., Hiscock, N., Sacchetti, M., Fischer, C. P., & Pedersen, B. K. (2004). Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes*, 53(7), 1643-1648.

9. Macdonald, T. L., Wan, Z., Frendo-Cumbo, S., Dyck, D. J., & Wright, D. C. (2013). IL-6 and epinephrine have divergent fiber type effects on intramuscular lipolysis. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 115(10), 1457–1463.
10. Keller, C., Steensberg, A., Pilegaard, H., Osada, T., Saltin, B., Pedersen, B. K., & Neufer, P. D. (2001). Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. *The FASEB Journal*, 15(14), 1-15.
11. Rosendal, L., Sogaard, K., Kjaer, M., Sjøgaard, G., Langberg, H., & Kristiansen, J. (2005). Increase in interstitial interleukin-6 of human skeletal muscle with repetitive low-force exercise. *Journal of Applied Physiology*, 98(2), 477-481.
12. Steensberg, A., van Hall, G., Osada, T., Sacchetti, M., Saltin, B., & Klarlund Pedersen, B. (2000). Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *The Journal of physiology*, 529 Pt 1(Pt 1), 237–242.
13. Srirangan, S., & Choy, E. H. (2010). The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 2(5), 247–256.
14. Jarlborg, M., & Gabay, C. (2022). Systemic effects of IL-6 blockade in rheumatoid arthritis beyond the joints. *Cytokine*, 149, 155742.
15. Ropelle, E. R., Flores, M. B., Cintra, D. E., Rocha, G. Z., Pauli, J. R., Morari, J., de Souza, C. T., Moraes, J. C., Prada, P. O., Guadagnini, D., Marin, R. M., Oliveira, A. G., Augusto, T. M., Carvalho, H. F., Velloso, L. A., Saad, M. J., & Carnevali, J. B. (2010). IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKKbeta and ER stress inhibition. *PLoS biology*, 8(8), e1000465.

16. Steensberg, A., Fischer, C. P., Keller, C., Møller, K., & Pedersen, B. K. (2003). IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 285(2), E433–E437.

17. Starkie, R., Ostrowski, S. R., Jauffred, S., Febbraio, M., & Pedersen, B. K. (2003). Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 17(8), 884–886.

18. Lin, W., Song, H., Shen, J., Wang, J., Yang, Y., Yang, Y., Cao, J., Xue, L., Zhao, F., Xiao, T., & Lin, R. (2023). Functional role of skeletal muscle-derived interleukin-6 and its effects on lipid metabolism. *Frontiers in physiology*, 14, 1110926.

19. Gleeson M. (2000). Interleukins and exercise. *The Journal of physiology*, 529 Pt 1(Pt 1), 1.

20. Helge, J. W., Stallknecht, B., Pedersen, B. K., Galbo, H., Kiens, B., & Richter, E. A. (2003). The effect of graded exercise on IL-6 release and glucose uptake in human skeletal muscle. *The Journal of physiology*, 546(Pt 1), 299–305.

21. Carey, A. L., Steinberg, G. R., Macaulay, S. L., Thomas, W. G., Holmes, A. G., Ramm, G., ... & Febbraio, M. A. (2006). Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes*, 55(10), 2688-2697.

22. Steensberg, A., Fischer, C. P., Sacchetti, M., Keller, C., Osada, T., Schjerling, P., ... & Pedersen, B. K. (2003). Acute interleukin-6 administration does not impair muscle glucose uptake or whole-body glucose disposal in healthy humans. *The Journal of physiology*, 548(2), 631-638.

23. Bastard, J. P., Jardel, C., Bruckert, E., Blondy, P., Capeau, J., Laville, M., Vidal, H., & Hainque, B. (2000). Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous

adipose tissue of obese women after weight loss. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(9), 3338–3342.

24. Trinh, B., Peletier, M., Simonsen, C., Plomgaard, P., Karstoft, K., Klarlund Pedersen, B., van Hall, G., & Ellingsgaard, H. (2021). Blocking endogenous IL-6 impairs mobilization of free fatty acids during rest and exercise in lean and obese men. *Cell reports. Medicine*, 2(9), 100396.

25. Grahame Hardie D. (2014). AMP-activated protein kinase: a key regulator of energy balance with many roles in human disease. *Journal of internal medicine*, 276(6), 543–559.

26. Diniz, T. A., Aquino Júnior, J. C. J., Mosele, F. C., Cabral-Santos, C., Lima Junior, E. A., Teixeira, A. A. S., Lira, F. S., & Rosa Neto, J. C. (2019). Exercise-induced AMPK activation and IL-6 muscle production are disturbed in adiponectin knockout mice. *Cytokine*, 119, 71–80.

27. Addison, C. L., Daniel, T. O., Burdick, M. D., Liu, H., Ehlert, J. E., Xue, Y. Y., ... & Strieter, R. M. (2000). The CXC chemokine receptor 2, CXCR2, is the putative receptor for ELR+ CXC chemokine-induced angiogenic activity. *The Journal of Immunology*, 165(9), 5269-5277.

28. Akerstrom, T., Steensberg, A., Keller, P., Keller, C., Penkowa, M., & Pedersen, B. K. (2005). Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle. *The Journal of physiology*, 563(Pt 2), 507–516.

29. Nieman, D. C., Davis, J. M., Henson, D. A., Walberg-Rankin, J., Shute, M., Dumke, C. L., Utter, A. C., Vinci, D. M., Carson, J. A., Brown, A., Lee, W. J., McAnulty, S. R., & McAnulty, L. S. (2003). Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 94(5), 1917–1925.

30. Buford, T. W., Cooke, M. B., Shelmadine, B. D., Hudson, G. M., Redd, L., & Willoughby, D. S. (2009). Effects of eccentric

treadmill exercise on inflammatory gene expression in human skeletal muscle. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 34(4), 745–753.

31. Frydelund-Larsen, L., Penkowa, M., Akerstrom, T., Zankari, A., Nielsen, S., & Pedersen, B. K. (2007). Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle. *Experimental physiology*, 92(1), 233–240.

32. Steel, J. C., Waldmann, T. A., & Morris, J. C. (2012). Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer. *Trends in pharmacological sciences*, 33(1), 35–41.

33. Ostrowski, K., Hermann, C., Bangash, A., Schjerling, P., Nielsen, J. N., & Pedersen, B. K. (1998). A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *The Journal of physiology*, 513 (Pt 3)(Pt 3), 889–894.

34. Quinn, L. S., Anderson, B. G., Conner, J. D., & Wolden-Hanson, T. (2013). IL-15 overexpression promotes endurance, oxidative energy metabolism, and muscle PPAR δ , SIRT1, PGC-1 α , and PGC-1 β expression in male mice. *Endocrinology*, 154(1), 232–245.

35. Nielsen, A. R., Mounier, R., Plomgaard, P., Mortensen, O. H., Penkowa, M., Speerschnieder, T., Pilegaard, H., & Pedersen, B. K. (2007). Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle effect of exercise and muscle fibre type composition. *The Journal of physiology*, 584(Pt 1), 305–312.

36. Pistilli, E. E., & Quinn, L. S. (2013). From anabolic to oxidative: reconsidering the roles of IL-15 and IL-15R α in skeletal muscle. *Exercise and sport sciences reviews*, 41(2), 100–106.

37. Carbó, N., López-Soriano, J., Costelli, P., Busquets, S., Alvarez, B., Baccino, F. M., Quinn, L. S., López-Soriano, F. J., & Argilés, J. M. (2000). Interleukin-15 antagonizes muscle protein waste in tumour-bearing rats. *British journal of cancer*, 83(4), 526–531.

38. Carbó, N., López-Soriano, J., Costelli, P., Alvarez, B., Busquets, S., Baccino, F. M., Quinn, L. S., López-Soriano, F. J., & Argilés, J. M. (2001). Interleukin-15 mediates reciprocal regulation of adipose and muscle mass: a potential role in body weight control. *Biochimica et biophysica acta*, 1526(1), 17–24.

39. Ajuwon KM, Spurlock ME. Direct regulation of lipolysis by interleukin-15 in primary pig adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287: R608–R611, 2004

40. Quinn, L. S., Anderson, B. G., Strait-Bodey, L., Stroud, A. M., & Argilés, J. M. (2009). Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 296(1), E191–E202.

41. Nadeau, L., Patten, D. A., Caron, A., Garneau, L., Pinault-Masson, E., Foretz, M., Haddad, P., Anderson, B. G., Quinn, L. S., Jardine, K., McBurney, M. W., Pistilli, E. E., Harper, M. E., & Aguer, C. (2019). IL-15 improves skeletal muscle oxidative metabolism and glucose uptake in association with increased respiratory chain supercomplex formation and AMPK pathway activation. *Biochimica et biophysica acta. General subjects*, 1863(2), 395–407.

42. Ye J. (2015). Beneficial metabolic activities of inflammatory cytokine interleukin 15 in obesity and type 2 diabetes. *Frontiers of medicine*, 9(2), 139–145.

43. Barra, N. G., Chew, M. V., Holloway, A. C., & Ashkar, A. A. (2012). Interleukin-15 treatment improves glucose homeostasis and insulin sensitivity in obese mice. *Diabetes, obesity & metabolism*, 14(2), 190–193.

44. McPherron, A. C., Lawler, A. M., & Lee, S. J. (1997). Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature*, 387(6628), 83–90.

45. Feldman, B. J., Streeper, R. S., Farese Jr, R. V., & Yamamoto, K. R. (2006). Myostatin modulates adipogenesis to

generate adipocytes with favorable metabolic effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(42), 15675-15680.

46. Zhao, B., Wall, R. J., & Yang, J. (2005). Transgenic expression of myostatin propeptide prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Biochemical and biophysical research communications*, 337(1), 248-255.

47. Lin, J., Arnold, H. B., Della-Fera, M. A., Azain, M. J., Hartzell, D. L., & Baile, C. A. (2002). Myostatin knockout in mice increases myogenesis and decreases adipogenesis. *Biochemical and biophysical research communications*, 291(3), 701-706.

48. Allen, D. L., Hittel, D. S., & McPherron, A. C. (2011). Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation. *Medicine and science in sports and exercise*, 43(10), 1828.

49. Hittel, D. S., Berggren, J. R., Shearer, J., Boyle, K., & Houmard, J. A. (2009). Increased secretion and expression of myostatin in skeletal muscle from extremely obese women. *Diabetes*, 58(1), 30-38.

50. Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463-468.

51. Flori, L., Testai, L., & Calderone, V. (2021). The “irisin system”: From biological roles to pharmacological and nutraceutical perspectives. *Life Sciences*, 267, 118954.

52. Grygiel-Górniak, B., & Puszczewicz, M. (2017). A review on irisin, a new protagonist that mediates muscle-adipose-bone-neuron connectivity. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 21(20).

53. Pignataro, P., Dicarlo, M., Zerlotin, R., Zecca, C., Dell’Abate, M. T., Buccoliero, C., ... & Grano, M. (2021). FNDC5/Irisin system in neuroinflammation and neurodegenerative

diseases: update and novel perspective. International Journal of Molecular Sciences, 22(4), 1605.

54. Wang, H., Zhao, Y. T., Zhang, S., Dubielecka, P. M., Du, J., Yano, N., ... & Zhao, T. C. (2017). Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. Journal of cellular physiology, 232(12), 3775-3785.

