

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
SPOR HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**AKUT UZUN SÜRELİ DOĞA KOŞUSUNUN
SERUM MİYOKİN SEVİYELERİNE ETKİSİ**

Dr. Melda Pelin YARGIÇ

**SPOR HEKİMLİĞİ
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2017**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
SPOR HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**AKUT UZUN SÜRELİ DOĞA KOŞUSUNUN
SERUM MİYOKİN SEVİYELERİNE ETKİSİ**

Dr. Melda Pelin YARGIÇ

**SPOR HEKİMLİĞİ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Ali Haydar DEMİREL**

**ANKARA
2017**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalanarak mesleğimi öğrendiğim, bana güvenlerini ve desteklerini her zaman hissettiğim, öğrencileri olmaktan gurur duyduğum çok değerli hocalarım Prof.Dr.Mahmut Nedim DORAL, Prof.Dr.Ali Haydar DEMİREL, Prof.Dr.Feza KORKUSUZ ve Yrd.Doç.Dr.Gürhan DÖNMEZ'e minnetle teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmamın her aşamasında büyük emeği olan başta tez danışmanım değerli hocam Prof.Dr.Ali Haydar DEMİREL olmak üzere, sevgili arkadaşlarım Dr.Şerife Şeyma Torğutalp, Dr.Naila Babayeva ve Uzm.Dr.Murat Torğutalp'e yürekten teşekkür ederim. Tez çalışmama çok büyük katkısı olan Dr.Şenay Akın'a hem yardımları hem de içten ilgisi için çok teşekkür ederim. Bu çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve bu sayede tez çalışmamın mümkün olmasını sağlayan tüm sporculara ayrıca teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her daim büyük keyif aldığım ve her birinden çok şey öğrendiğim tüm iş arkadaşlarıma, Uzm.Dr.Burkay Utku, Doç.Dr.Defne Kaya, Uzm.Dr.Yiğitcan Karanfil, Uzm.Dr.Murat Yıldırım, Dr.Mehmet Emin Akçer, Dr.Ömer Özkan, Dr. Ömer Serkan Kara, Bedisa Begül Kulaksız, Meryem Yıldırım ve Bektaş Yıldırımoglu'na teşekkür ederim.

Bizi kendi öğrencilerinden ayırmaksızın ilgilenen, öğreten, yol gösteren değerli hocam Prof.Dr.Levent ÖZÇAKAR'a ayrıca teşekkür ederim.

Biricik arkadaşlarım Uzm.Dr.Selin Ardalı ve Ali Seyhun Saral'a destekleri için çok teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca her zaman beni destekleyen canım anneme, babama, Neyyire ablam ve kardeşim Tuna'ya sonsuz sevgi, ilgi ve anlayışları için teşekkür ederim.

ÖZET

Yargıç, Melda Pelin, AKUT UZUN SÜRELİ DOĞA KOŞUSUNUN SERUM MİYOKİN SEVİYELERİNE ETKİSİ. Hacettepe Üniversitesi Spor Hekimliği Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017.

Bu çalışmada, uzun mesafe doğa koşusu sonrasında, kas dokudan sentezlenip endokrin etkiler gösterdikleri bilinen ve miyokin adı verilen peptidlerden IL-6 (İnterlökin 6) ve IL-15'in (İnterlökin 15) seviyesindeki değişimin araştırılması amaçlandı. Uzun süreli, büyük kas gruplarının dahil olduğu konsantrik egzersiz sonrasında IL-6 seviyelerinde artış beklenirken, IL-15'in uzun mesafe koşusu sonrasında seviyesini gösteren çalışma yoktur. Ancak kas kasılması sonucu kanda arttığı bilinen IL-15'in uzun mesafe doğa koşusu sonrasında da artması beklenir, bu bağlamda çalışmanın hipotezi; uzun mesafe doğa koşusu sonrasında IL-6 ve IL-15 seviyelerinde anlamlı artış izleneceğidir. Bu amaçla Kapadokya UltraTrail etkinliğinde 30+km'lik parkurda koşacak sporculardan 37 gönüllünün (11 kadın, 26 erkek) koşu öncesinde ve sonrasında kan örnekleri alındı ve demografik bilgileri ve antrenman durumları kaydedildi. Serum örneklerinden ELISA yöntemi ile IL-6 ve IL-15 seviyeleri analiz edildi. Her iki miyokinde de koşu sonrasında anlamlı yükseklik bulundu. IL-6 seviyesinin koşu sonrasında yaklaşık 13,2 katına, IL-15 seviyesinin ise 2,22 katına çıktığı görüldü. (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$) Bu artışın kişilerin vücut kitle indeksi, kaç yıldır koştukları, haftalık antrenman süresi ve mesafesinden etkilenmediği görüldü. Bazal IL-15 seviyesinin 35 yaş altı sporcularda daha düşük olduğu ($p=0,04$) ancak bu farkın koşu sonrası IL-15'in yükselme miktarını etkilemediği görüldü. Çalışma sonuçları hipotezimizi destekler nitelikte olup, uzun mesafe doğa koşusu serumda IL-6 ve IL-15 seviyelerinde anlamlı artışa yol açmaktadır. **Anahtar Kelimeler:** koşu, IL-6, IL-15, miyokin

ABSTRACT

Yargıç, Melda Pelin, THE EFFECTS OF ACUTE LONG TERM TRAIL RUNNING ON SERUM MYOKINES, Hacettepe University Department of Sports Medicine, Ankara, 2017

In this study, it was aimed to investigate the changes in levels of IL-6 and IL-15 which are peptides called myokines, synthesized from muscle tissue and known to have endocrine effects, after a long-distance trail run. There is no study showing the level of IL-15 after long-distance running, while long lasting concentric exercise involving large muscle groups is known to increase IL-6 levels. However, it is expected that IL-15, which is known to increase due to muscle contraction, also increases after long-distance trail run, in this context hypothesis of this research was that following a long distance trail run, levels of both IL-6 and IL-15 would be elevated. For this purpose, blood samples were collected from 37 athletes (11 women, 26 men) who were to run the 30 + km course of the Cappadocia UltraTrail before and after the run and demographic information and training status of the athletes' were recorded. Serum IL-6 and IL-15 levels were analyzed by ELISA. Significant increase was found in both myokines after running. It was observed that the level of IL-6 increased to about 13.2 times after running and the level of IL-15 to 2.22 times. ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively) It was seen that this increase was not affected by the person's body mass index, the number of years of running, the weekly training period and distance. The level of basal IL-15 was lower ($p = 0.04$) in the under-35 age group ($p = 0.04$), but this difference did not affect the amount of IL-15 increase after running. The results support our hypothesis that the long-distance trail run leads to a significant increase in IL-6 and IL-15 levels in serum. **Key words:** running, IL-6, IL-15, myokine

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	Error! Bookmark not defined.
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	Error! Bookmark not defined.
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. AMAÇ VE GİRİŞ.....	Error! Bookmark not defined.
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Miyokinler.....	4
2.1.1 İnterlökin 6.....	8
2.1.2 İnterlökin 15.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1 Etik Kurul Onayı	15
3.2 Yarış Hakkında Bilgiler	15
3.3 Örneklerin Toplanması ve Saklanması	17
3.4 Serum örneklerinde IL-6 ve IL-15 düzeylerinin ölçülmesi .	18
3.5 İstatistiksel Yöntem.....	19
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	30
7. KAYNAKLAR	32

KISALTMALAR DİZİNİ

AMPK	AMP ile aktive olan protein kinaz
ANOVA	Analysis of variance
BAIBA	β -aminoizobütirik asit
BAT	Beyaz adipoz doku
BDNF	Beyin kökenli nörotrofik faktör
CTNF	Siliyer nörotrofik faktör
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FGF-21	Fibroblast büyüme faktörü 21
GLP-1	Glukagon benzeri peptid 1
GLUT 4	Glukoz taşıyıcı protein tip 4
IL-6	İnterlökin 6
IL-7	İnterlökin 7
IL-8	İnterlökin 8
IL-15	İnterlökin 15
LIF	Lösemi inhibe edici faktör
MAPK	Mitojen ile aktive olan protein kinaz
Metrnl	Meteorin benzeri hormon
MSTN	Miyostatin geni
NFAT	Aktive T hücrelerin nükleer faktörü
NF κ B	Nükleer faktör kappa B
NK	Natural Killer hücre
OSM	Onkostatin M
PPAR γ	Peroksizom prolifetatör ile aktive reseptör γ
SPARC	Asidik sisteinden zengin sekrete protein
TNF α	Tümör nekroze edici faktör alfa
VEGF	Vasküler endotel büyüme faktörü
WAT	Beyaz adipoz doku

TABLÖLAR DİZİNİ**Tablo 4.1:**

Sporculara ait normal dağılım gösteren bulgular Sayfa 21

Tablo 4.2:

Sporculara ait normal dağılım göstermeyen bulgular Sayfa 22

Tablo 4.3:

IL-6 bazal ve koşu sonrası konsantrasyonları Sayfa 22

Tablo 4.4:

IL-15 bazal ve koşu sonrası konsantrasyonları Sayfa 23

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1:	
Miyokinlerin endokrin etkileri	5
Şekil 2.2: Miyokinlerin şiddetli egzersize yanıtı	9
Şekil 2.3: IL-6'nın biyolojik etkileri	10
Şekil 3.4: Kapadokya UltraTrail 30+K parkuru ve istasyonların yerleşimi	16
Şekil 3.5: Kapadokya UltraTrail 30+K istasyonları ve irtifa bilgileri	16
Şekil 4.6: IL-6 koşu öncesi ve sonrası seviyeleri (pg/mL)	23
Şekil 4.7: IL-15 koşu öncesi ve sonrası seviyeleri (pg/mL)	24

1. AMAÇ VE GİRİŞ

Fiziksel aktivite, başta tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, depresyon, demans, kolon ve postmenopozal meme kanseri olmak üzere pek çok kronik hastalığa karşı koruyucudur.¹⁻⁵ Fiziksel aktivitenin bu hastalıklardan koruyucu etkisine aracılık ettiği düşünülen mekanizmalardan biri kas dokunun endokrin fonksiyonudur. Kas dokusunun kasılmaya bağlı otokrin, parakrin ve endokrin etkiler gösteren moleküller sentezlediği ve salgıladığı bilinmektedir. Bu peptidlere miyokin denmektedir.^{6,7}

En iyi bilinen miyokinlerden biri (prototip miyokin) IL-6 olup, büyük kas gruplarının dahil olduğu egzersizler sonrasında kanda seviyesinin yükseldiği görülmüştür. IL-6 makrofajlardan salındığında inflamatuvar sitokin olarak görev yapmaktayken, kas dokudan sentezlendiğinde kasa glukoz alımını artıran ve kas dokusunda yağ oksidasyonunu tetikleyen; karaciğerde glukojenolizi, glukoneogenezi ve böylece kana glukoz sunumunu artıran; yağ dokuda lipolizi uyaran; GLP-1 (glukagon benzeri peptid 1) sentezinde artışa sebep olarak da insulin salınımını artıran etkileri olmaktadır.⁸⁻¹¹ Bu özellikleri ile egzersizin diyabet ve obeziteden koruyucu etkisine aracılık ediyor olabileceği düşünülmektedir.

Daha az araştırılmış bir miyokin olan IL-15 ise endotoksinlerin uyarısı ile bağışıklık hücrelerinden sentezlenebildiği gibi egzersize bağlı olarak kas dokudan da sentezlenebilmektedir. IL-15'in insülin direnci gelişiminden koruyucu etkileri olduğu düşünülmektedir. Hayvan iskelet kasında IL-15'in hücre membranına GLUT4 (glukoz taşıyıcı tip 4) taşınmasını arttırdığı görülmüştür. Ayrıca insulin direnci gelişimindeki mekanizmalardan biri olan endoplazmik retikulum stresini IL-15 geri çevirebilmektedir. IL-15 üzerine

egzersiz çalışmaları daha sınırlıdır. Belirli bir tip egzersiz, belirli bir şiddet ve sürede yapıldığında IL-15 yanıtını öngörmek literatür ışığında henüz mümkün değildir. IL-15'in egzersiz ile artışını araştıran sınırlı sayıdaki çalışmalar ağırlıklı olarak kronik egzersiz sonucundaki değişimi ya da akut direnç egzersizine kas dokunun verdiği IL-15 yanıtını araştırmıştır.

Uzun mesafe koşuları, hem dünyada hem ülkemizde artan organizasyon ve katılımcı sayısı ile popülerlik kazanmaktadır. Ülkemizde de çok sayıda şehir ve dağ maratonu, yarımaraaton ve ultramaraton düzenlenmektedir. Uzun mesafe doğa koşuları, kas enerji depolarının önemli ölçüde tükendiği bir aktivite olması nedeniyle egzersizin iskelet kasında yol açtığı değişikliklerin net bir şekilde incelenebilmesi için önemli bir fırsat sağlamaktadır. Bu tarz koşuların ortak özelliği orta şiddette uzun süreli bir egzersiz performansı gerektirmesi ve katılımcılarının profesyonel sporculardan çok, sağlıklı ve aktif bir yaşam için egzersiz yapan kişilerden oluşmasıdır. Böylece düzenli fiziksel aktivite yapan bireylerde doğa koşuları, egzersize bağlı miyokin yanıtının daha net değerlendirilebilmesi açısından önemli bir fırsat sunmaktadır.

Egzersize bağlı olarak miyokinlerin konsantrasyonlarındaki değişimi ve miyokinler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda farklı tip, süre ve şiddetteki egzersizin kullanılmasının yanısıra bakılan miyokinlerin de farklı olması egzersiz ile miyokin arasındaki ilişkiyi açıklamakta bir diğer önemli eksiklik olarak görülmektedir.

Prototip miyokin olması sebebiyle IL-6'nın maratonlar sonrasında kandaki seviyesi araştırılmış, artış olduğu görülmüştür. Öte yandan IL-15 için farklı koşullardaki egzersizlerde seviyesinin ne olduğu henüz tam olarak araştırılmamıştır. Literatürdeki sınırlı veri ışığında ve kas kasılmasına bağlı olarak sentezlendiği bilgisiyle

uzun süreli konsantrik kasılma içeren doğa koşusunun, yağ ve glukoz metabolizması üzerine etkileri bilinen ve insulin direnci gelişimini önlemede rolü olan IL-15'in düzeyinin yükselmesini beklemekteyiz. Çalışmanın amacı bu iki miyokinin uzun mesafe doğa koşusu ile artacağı hipotezini araştırmaktır. Bu amaçla Kapadokya UltraTrail organizasyonuna katılan sporculardan yarış öncesinde ve sonrasında alınan kan örneklerinde bu miyokinlerin düzeyleri değerlendirilmiştir. IL-6 düzeyinin büyük kas gruplarının dahil olduğu ve uzun süren bir egzersiz olan bu yarış sonrasında kandaki seviyesinin belirgin düzeyde artmasını beklemekteyiz. IL-15 düzeylerinin uzun mesafe koşusu sonrasında nasıl değiştiği bilgisi literatürde bulunmamaktadır ancak hipotezimiz kas kasılmasına bağlı olarak sentezlenmesinin arttığı bilinen bu miyokinin düzeyinde de artış görüleceği yönündedir. Bu araştırma sayesinde egzersizin kronik hastalıklardan koruyucu etkisine aracılık eden miyokinler hakkındaki bilgimizin artacağını, bu çalışmayı ilerletecek başka araştırmalar ile de bu mekanizmaların daha iyi kavranacağını düşünüyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

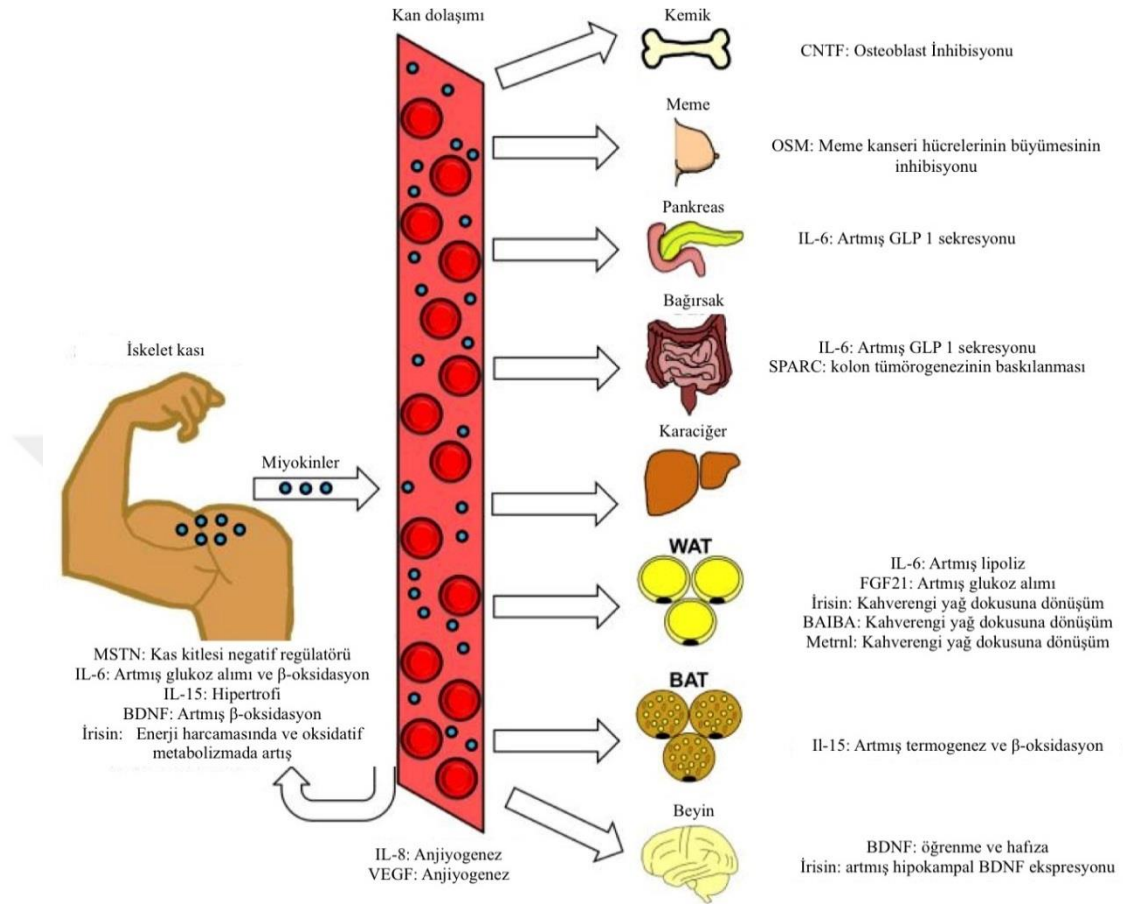
2.1 Miyokinler

Fiziksel inaktivite dünya genelinde başta gelen önlenabilir ölüm sebeplerindendir.¹² Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılı verilerine göre dünya nüfusunun %23'ü, Türkiye toplumunun ise %28,1'i fiziksel olarak inaktiftir.

Yapılan çalışmalar sonucunda fiziksel aktivitenin; tip 2 diyabet gelişme riskini %58, kardiyovasküler hastalık mortalite riskini %35, depresyon, demans gelişme olasılığını %50, kolon kanseri gelişimi riskini %24 ve postmenopozal meme kanseri gelişimi riskini ise en az %20 oranında azalttığı bilinmektedir. ^{1,2,5,3,4}

Günümüzde iskelet kası, egzersizin yukarıda sayılan kronik hastalıklardan koruyucu etkilerinden sorumlu olduğu düşünülen miyokinlerin salındığı aktif bir endokrin organ olarak tanımlanmaktadır.¹³ Egzersiz sırasında ve sonrasında iskelet kasından salınarak, kasta ve uzak dokularda etki gösteren sitokin ve peptidler miyokin olarak adlandırılmaktadır.⁶

Miyokinler otokrin/parakrin olarak lokal, ya da endokrin olarak sistemik etki göstermektedir. Sedanter davranış ile çok sayıda kronik hastalık arasındaki ilişki miyokinlerin fonksiyonu ile açıklanmaktadır. Egzersize bağlı olarak kas dokudan IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, irisin, myonektin, BDNF (brain derived neurotrophic factor), LIF (leukemia inhibiting factor) gibi moleküllerin salındığının ve sistemik dolaşıma katılıp başka organlarda etki ettiğinin gösterilmesi ile kas dokusu endokrin bir organ olarak tanımlanmaya başlanmıştır. Fiziksel inaktivite sonucu bu maddelerin miktarında görülen değişimler; sarkopeni, viseral yağlanma, kalp damar hastalıkları, tip 2 diyabet, kanser, demans, depresyon gibi hastalıkların patogenezinde önemli rol oynar.¹⁴



Şekil 2.1. Miyokinlerin endokrin etkileri ¹⁴

(CNTF: siliyer nörotropik faktör, OSM: onkostatin M, GLP-1: glukagon benzeri peptid, SPARC: asidik sisteinden zengin sekrete protein- diğer ismi osteonektin, FGF-21: fibroblast büyüme faktörü 21, BAIBA: β -aminoizobütirik asit, Metnl: meteorin benzeri hormon, gliyal hücre farklılaşması regülatörü, MSTN: miyostatin, VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü, WAT: beyaz yağ dokusu, BAT: kahverengi yağ dokusu)

Fiziksel inaktivitenin önemli bir bulgusu, süregelen, steril bir inflamasyondur. Kronik sistemik inflamasyon zaman içinde insülin direnci, ateroskleroz, nörodejenerasyon ve tümör gelişimine zemin hazırlar.¹⁵

Uzun zamandır bilindiği gibi, obezitede yağ dokudan salınan proinflamatuvar sitokin (TNF α , IL-6, IL-1 β) salınımı artmakta, bu durum kronik sistemik inflamasyona katkıda bulunmaktadır.¹⁶ Artık iskelet kası ve karaciğer gibi organların da patolojik durumlarda proinflamatuvar sitokin salınımı yaptığı bilinmektedir.¹⁷ Buna ek olarak egzersiz monosit yüzeyindeki toll benzeri reseptörlerin (TLR) ekspresyonunu da azaltarak inflamasyon modülasyonunda rol almaktadır.¹⁸ Ancak çok yüksek şiddette egzersiz seansları, sistemik inflamasyonu tetikleyerek immündefresyona yol açabilmekte ve enfeksiyonlar için daha yüksek riske yol açabilmektedir.¹⁹ İnflamasyon ve kas fonksiyonu arasında ilişkinin bu şekilde karmaşık olmasından dolayı pek çok miyokin, örneğin IL-6, öncelikle prototip proinflamatuvar sitokin olarak tanımlanmıştır. Egzersizin metabolizma ve inflamasyon üzerine etkilerinin ne yönde olacağı çok büyük ölçüde egzersizin şiddetine, süresine ve kişilerin diğer özelliklerine bağlıdır.

Şimdiye kadar tanımlanmış ve araştırmalara konu olmuş miyokinlerin sayısı fazla değildir ancak hızla artmaktadır, bu miyokinlerin çoğunun hangi koşullarda ne yönde değiştiği ve fonksiyonları konusundaki bilgiler ise sınırlıdır. Öte yandan iskelet kasının sekretuar fonksiyonunun bugünkü bilgimizi çok aşan bir seviyede olduğu tahmin edilmektedir.

İskelet kası sekretomunun (iskelet kasından sentezlenen proteinlerin tümünün) ortaya konması için insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalar potansiyel otokrin, parakrin, endokrin etkileri olan çok sayıda peptidi ortaya çıkarmıştır. Bu peptidler arasında

endokrin etkisi olanların saptanması ile yeni miyokinlerin tanımlanması da mümkün olabilecektir.

İskelet kasının sekretuar özelliğinin daha iyi ortaya konulması için başvurulan yöntemlerden biri tandem kütle spektrometresi olmuştur. Bu yöntem ile yapılan analizde murin C2C12 iskelet kası hücre kültüründe farklılaşma sırasında kasta eksprese olan, içlerinde 35 büyüme faktörü, 40 sitokin, 36 metalloproteinaz da bulunan toplam 635 protein saptanmıştır. Ayrıca seçilen bazı proteinlerin mRNA ve plazma seviyeleri incelendiğinde ortaya çıkan uyumsuzluk, bu proteinlerde yüksek oranda posttranslasyonel modifikasyon izlendiğini düşündürmüştür.

19

İskelet kasından salınan proteinlerin on bir haftalık kuvvet antrenmanına yanıt olarak ekspresyonlarındaki değişimi araştıran bir çalışmada ise insan miyotübüllerinden yapılan hücre kültürünün proteom analizinde toplam 236 protein saptanmıştır. Bunlar arasında SPARC, PAI-1, LUM, FTSL1, C1S, ECM1, A2M, GSN, PEDF, CTSB, CTSD ve CTSL1 proteinlerinin ekspresyonunda kuvvet antrenmanı ile artış olduğu bu çalışma ile ilk kez gösterilmiştir ancak bu proteinlerin plazma seviyelerinde de artış olup olmadığı, yani etkilerinin lokal ya da sistemik olduğunun ayrımı henüz araştırılmamıştır. Bu ve benzeri çalışmaların ilerletilmesi ile yeni potansiyel miyokinlerin saptanması olasıdır.¹⁹

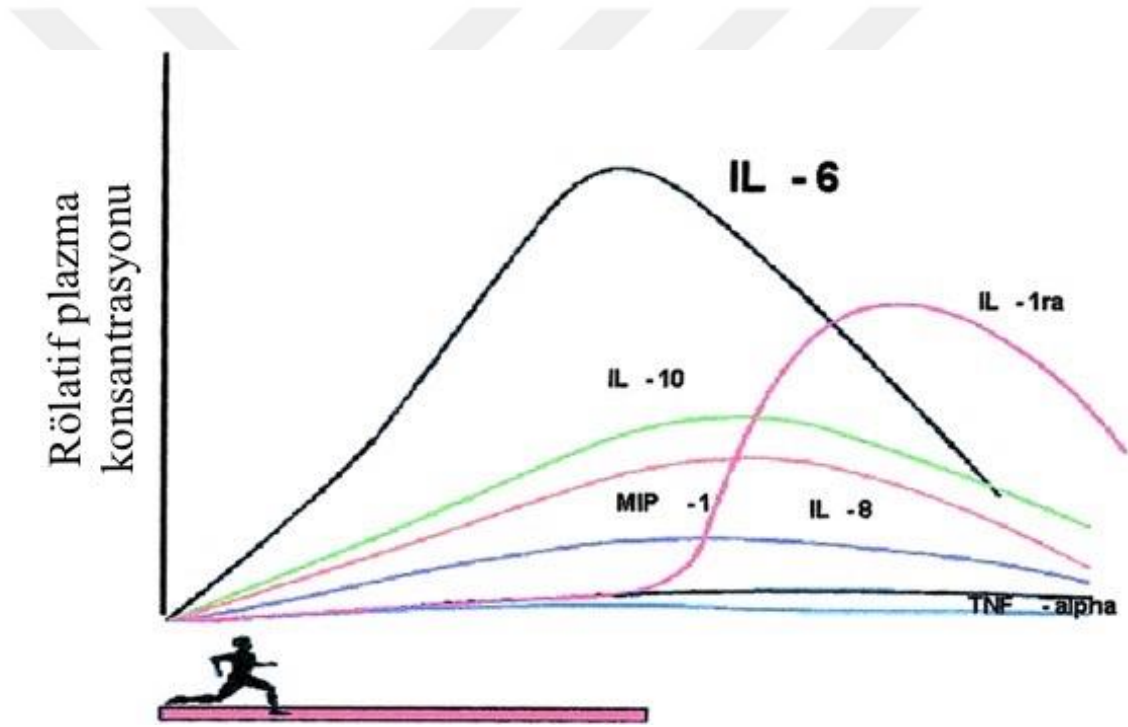
2.1.1 İnterlökin 6

Başlangıçta prototip proinflamatuvar sitokin olarak bilinen IL-6'nın daha sonra antiinflamatuvar özellikleri de fark edilmiştir.²⁰ Ayrıca IL-6 ilk tanımlanmış ve en iyi araştırılmış prototip miyokindir. Hem adipöz dokudan, hem iskelet kasından salınımı gösterildiği için adipomiyokin olarak isimlendirilmektedir.²¹ *In vivo* monosit/makrofajlardan, fibroblastlardan ve vasküler endotelial hücrelerden de salgılanan IL-6,²² makrofajlardan salındığında NFκB (*nuclear factor κ light chain enhancer of activated B cells*) sinyal yolunu izleyerek proinflamatuvar etki gösterirken, iskelet kasından salındığında Ca/NFAT (*kalsiyum/nuclear factor of activated T-cells*) ve MAPK (*glycogen/p38 mitogen-activated protein kinase*) yollarını izleyerek antiinflamatuvar etki göstermektedir.²³ Yani IL-6'nın inflamasyonu ne yönde etkileyeceği hangi hücreden salındığına göre farklılık göstermekte; egzersize bağlı IL-6 yükselmesinin inflamasyonu baskılayıcı etkisi olurken, makrofajların sekresyonuna bağlı IL-6 artışının ise sistemik inflamasyonu ve periferik insulin direncini tetikleyen etkisi olmaktadır.

Ayrıca, kas kasılmasına bağlı olan IL-6 yüksekliğine diğer inflamatuvar mediyatörlerin yüksekliği eşlik etmez (özellikle TNF-α); hatta aksine fiziksel aktivite antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-1ra, IL-10 gibi) dolaşımdaki seviyesini artırır.²⁴

IL-6, iskelet kasında otokrin ve parakrin etki gösterirken, metabolik ve antiinflamatuvar etkilerini endokrin şekilde gerçekleştirmektedir.⁷ Tek ekstremitayı içeren egzersiz protokolleri sonrası iskelet kasından sistemik dolaşıma IL-6 salınımının olduğu gösterilmesi, IL-6 ile ilgili çalışmalarda kilometre taşı niteliğinde olmuştur.²⁵

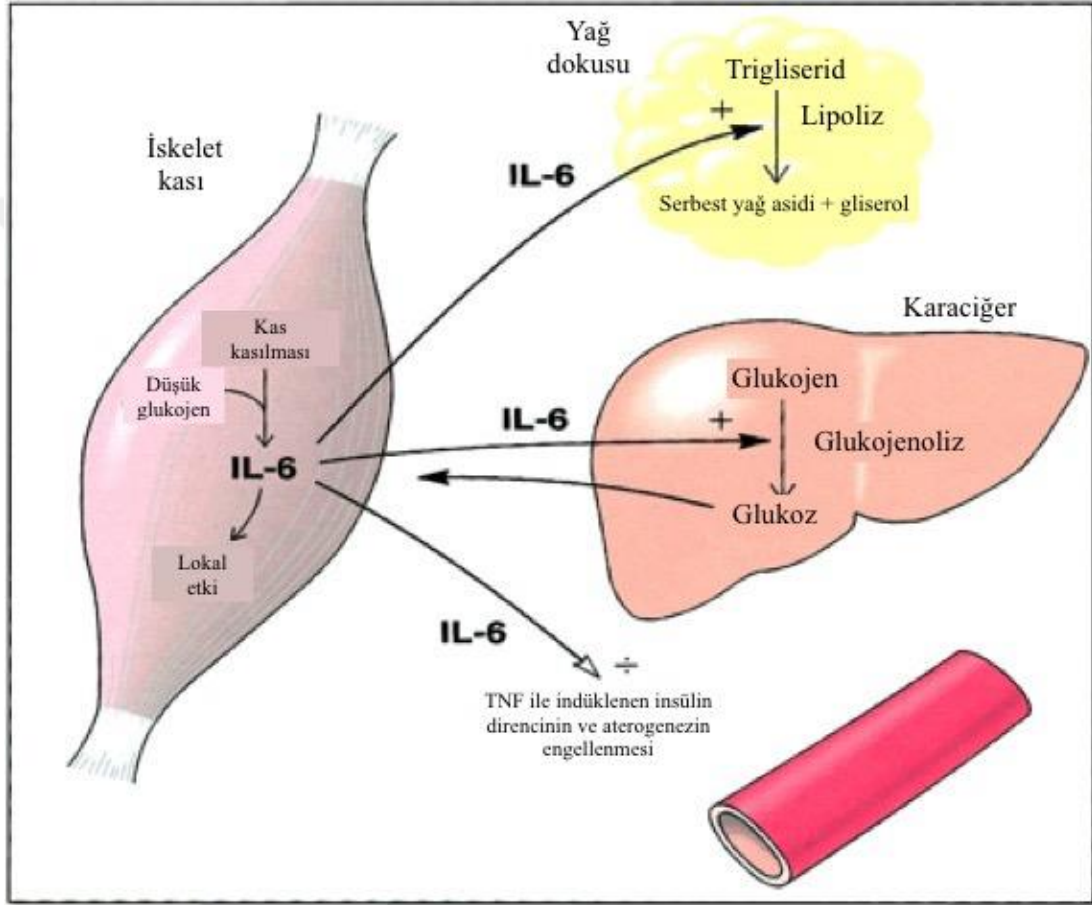
Egzersiz takiben IL-6 üssel biçimde artar ve egzersiz bitiminden sonra düşmeye başlar. IL-6 seviyesindeki artış, egzersizin süresi, şiddeti, aktive olan kas kitlesinin büyüklüğü, açlık tokluk ve kas glukojen depolarının durumundan etkilenir. En belirgin IL-6 artışı birçok büyük kas grubunun katıldığı koşu egzersizi sonrasında gözlenmiştir. Glukojen depoları boş olduğunda ve açlıkta IL-6 salınımı daha belirgin olmaktadır. ²⁶



Şekil 2.2: Miyokinlerin şiddetli egzersize yanıtı ²⁶

İskelet kasında IL-6, gp130R β /IL-6Ra homodimer aracılığıyla AMPK ve/veya fosfotidil inositol 3 kinaz (PI3K) aktivasyonuna yol açarak kas dokuya glukoz alımını ve yağ asidi oksidasyonunu artırır.¹⁰ Benzer şekilde IL-6 sinyaline bağlı artmış AMPK aktivasyonu yağ dokuda da olur.⁹ Bunlara ek olarak IL-6

karaciğerde glukojenolizi, glukoneogenezi ve glukoz salınımını uyarmaktadır.⁸ Ayrıca IL-6, GLP-1 sekresyonunu uyararak pankreastaki α ve bağırsaktaki L hücrelerinden insulin salınımının artmasına yol açmaktadır.¹¹



Şekil 2.3: IL-6'nın biyolojik etkileri ²⁶

Yapılan klinik araştırmalarda, obez hastalarda IL-6 seviyesi yüksek saptanırken, bariyatrik cerrahi sonrası düşüş görülmüştür.²⁷

Plazma IL-6 seviyesi ile Tip-2 diyabet arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda, insülin direnci olan kişilerde yağ hücrelerinde artmış IL-6 ekspresyonu izlenmiş olup, kronik dönemde izlenen IL-6 yüksekliğinin adipositlerden olan IL-6

salınımına bağlı olduğu ve insülin direnci gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir.²⁸

Diğer yandan kronik egzersizin IL-6 seviyesine etkisi hakkında çelişkili sonuçlar vardır. Yapılan bir çalışmada bir yıl süren egzersiz çalışması sonrası bazal IL-6 seviyesinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.²⁹

Başka çalışmalara göre ise IL-6 seviyeleri düzenli fiziksel aktivite yapıldığında düşüş göstermektedir.³⁰

Özetle IL-6; sedanterlerde kronik olarak yağ dokudan salınımı olan, makrofajlardan salındığında inflamasyonu tetikleyen, diğer yandan egzersiz ile akut olarak kas dokusundan da salınımı artan ve iskelet kasından salındığında obezite ve diyabet gibi kronik hastalıklardan koruyucu etkileri gösterilmiş bir miyokindir.

2.1.2 İnterlökin 15

IL-15, nötrofil, makrofaj, fibroblast, epitelyal hücreler, keratinositler, astrositler, kemik iliği hücreleri, karaciğer, plasenta ve iskelet kasından salınan proinflamatuvar bir sitokindir. α, β, γ olmak üzere üç alt ünitte oluşan bir reseptöre bağlanarak etki gösterir. İmmün hücrelerden IL-15 salınımı endotoksinler ile, iskelet kasından salınımı ise egzersiz ile indüklenir. IL-15, hücre kültürlerinde IL-2 benzeri T hücre çoğalmasını artıran etkileri sayesinde keşfedilmiştir ve IL-2 reseptörünün β alt ünitlerini kullandığı anlaşılmıştır. ³¹

Fatty Zucker diyabetik farelere 12 hafta boyunca haftada beş gün, 60 dakikalık koşu bandı egzersizi yaptırıldığında vücut

ağırlığındaki değişimle ters orantılı olarak IL-15 düzeylerinin arttığı görülmüştür.³²

IL-15 transgenik farelerin, kontrol farelere kıyasla tükenene kadar yapılan koşu testinde iki kat daha uzun koştuğu ve daha ziyade yağ oksidasyonundan enerji elde ettikleri görülmüştür. Ayrıca IL-15 transgenik farelerde hızlı kasılan kaslarda sirtüin 1, peroksizom proliferatör aktive reseptör γ (PPAR- γ), PPAR- γ koaktivatör 1 α , PPAR- γ koaktivatör 1 β gibi egzersizle indüklenen oksidatif metabolizma mediyatörlerinde artış izlenmiştir. Bu farelerde, dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerde yükselme olmaksızın, miyozin ağır zincir ve troponin I mRNA izoformları da kontrol farelere kıyasla daha çok oksidatif fenotip göstermektedir. Bu bulgular IL-15'in egzersize bağlı görülen dayanıklılık artışı, oksidatif metabolizmanın aktivasyonu ve iskelet kası moleküler adaptasyonunda aracı rolü olduğunu desteklemektedir.³³ Aynı çalışma ekibinin IL-15'in yukarıda bahsi geçen molekülleri akut egzersizden sonra nasıl etkilediğini araştırdığı deneyde IL-15 "knock-out" fareler ve kontrol fareler 20 dakika koşubandında koşturulduktan sonra gastrokinemius kasları incelenmiştir. PPAR- γ ve SIRT 1 mRNA ekspresyonu sadece kontrol farelerde artmış olup IL-15 knockout farelerde bu artış olmamıştır. Bir başka deneyde IL-15 "knock-out" farelere sistemik IL-15 enjekte edildikten sonra 30 dakika içinde PPAR- γ ve SIRT 1 mRNA ekspresyonunun arttığı izlenmiştir.³⁴

Yirmi hafta yüksek yağlı diyetle beslenerek insülin direnci geliştirilen farelerde gastrokinemius kasında IL-15 ve IL-15R α protein ve mRNA seviyeleri kontrol farelere göre azalmıştır. Aynı farelere 8 hafta koşu bandında egzersiz yaptırıldığında insülin direncinin gerilediği ve IL-15 ile IL-15R α seviyelerinin kontrol farelerdeki düzeye yaklaştığı görülmüştür.

İnsülin direnci gelişiminde etkili olduğu saptanmış olan kronik endoplazmik retikulum stresinin, IL-15 tarafından kas hücrelerinde direk etkiyle mi geri çevrildiğini araştırmak üzere kas hücrelerinde önce tunikamisin ile endoplazmik retikulum stresi indüklenmiş, daha sonra bu hücrelere IL-15 eklendiğinde stres ile ilişkili proteinlerin ekspresyonu azalmıştır. Bu deneyler sonucunda egzersize bağlı olarak IL-15 ve IL-15R α proteinlerinin ekspresyonunun arttığı ve IL-15'in insülin direncini azaltma yönünde etki gösterebildiği anlaşılmıştır.³⁵

C2C12 farelerin iskelet kaslarından yapılan hücre kültürüne IL-15 eklendiğinde hücrelere glukoz alımı ve plazma membranına GLUT 4 translokasyonu artmıştır. Sinyal yolları araştırıldığında IL-15'in p-Akt, p-Akt substratları, p-AMPK, p-Jak1, p-STAT5 üzerinde etkisinin olmadığı ancak p-Jak3 ve p-STAT3 seviyelerinin IL-15 eklenen hücre kültürlerinde arttığı bulunmuştur. Böylece IL-15'in Jak3/STAT3 sinyal yolunu kullanarak glukoz metabolizmasında etki gösterdiği anlaşılmıştır.³⁶

IL-15'in insanlarda obezite patogenezindeki yeri merak konusu olmuş; 199 kişide yapılan bir çalışmada plazma IL-15 ile total yağ kültesi, gövde yağ kitlesi ve vücut yağ oranı arasında tip 2 diyabetten bağımsız, negatif korelasyon saptanmıştır.³⁷

Katılımcıların VO₂max seviyelerinin %70'iyle yapılan 30 dakikalık koşu egzersizi sonrası IL-15 seviyelerinde anlamlı yükselme izlenmiştir, egzersiz bitiminden 3 saat sonra IL-15 bazal seviyesine dönmüştür.³⁸

Sağlıklı erkeklerle yapılan bir araştırmada, 12 haftalık dayanıklılık egzersizi, plazma IL-15 ve mRNA düzeylerinde değişikliğe yol açmazken, kasta IL-15 artışına yol açmıştır.³⁹

Akut eksentrik ve konsantrik egzersizin plazma IL-15 düzeylerine etkisine bakılan bir çalışmada sporcular ile sedanter

kişiler kıyaslanmıştır. Sedanter kişilerde iki tür egzersizin de IL-15 seviyelerinde artışa yol açtığı bulunurken, sporcularda sadece eksentrik egzersiz IL-15'te anlamlı yükselmeye yol açabilmiştir.⁴⁰

Orta yaş obez erkeklere uygulanan, orta-yüksek şiddetli aerobik ve direnç egzersizlerinden oluşan program sonrasında kilo kaybı ve diyetten bağımsız olarak proinflatuar sitokin miktarlarında düşme izlenirken, IL-15 seviyesinin üçüncü ve dördüncü aylarda kontrol grubuna göre yükseldiği görülmüştür.⁴¹

Hayvan deneyleri ve hücre kültürü çalışmalarına dayanarak kurulmuş olan, IL-15'in iskelet kası – kan dolaşımı – yağ doku aksını izleyerek, yağ dokuda lipolizi tetiklediğine dair hipotezi araştırmak için yapılan insan çalışmaları sonucunda araştırmacılar *in vivo* iskelet kasından salınan IL-15'in subkutanöz yağ dokuda lipolizi artırdığına dair kanıt bulamamıştır. Ancak *in vitro* insan adipoz dokusunda yaptıkları deneylerde IL-15'in normal vücut ağırlığındaki katılımcılara ait yağ dokuda lipolizi indüklerken, obezlere ait yağ dokuda lipolizi baskıladığını görmüşlerdir.⁴²

IL-15 ile ilgili yukarıda sunulmuş olan literatürle gelişen çalışmalar da yayınlanmıştır. Örneğin, bir çalışmada IL-15 "knockout" farelerde yüksek yağlı diyetle bağlı obezitenin gelişmediği, kahverengi ve bej yağ dokularında termojenik kapasitenin arttığını, ayrıca karaciğer yağlanması ve dislipidemi de izlenmediği bildirilmiştir.⁴³ Diğer bir çalışma IL-15Ra yokluğunda farelerde obezite gelişmediğini ve karaciğerde yağ birikiminin daha az olduğunu göstermiştir.⁴⁴ Ayrıca yaşlı farelerde sistemik enjekte edilen IL-15'in kas yıkımına yol açtığı da görülmüştür.⁴⁵ IL-15'in bağışıklıktaki rolünü inceleyen bir araştırma sonucunda ise IL-15 transgenik farelerde NK ve CD8+ hücrelerin aşırı aktive olduğu ve ölümcül lenfositik lösemi geliştiği fark edilmiştir.⁴⁶

Özetle; IL-15 kas dokusunun yanında pek çok dokudan

salınmakta olup, yapılan çalışmalar IL-15'in kas kitlesi artışı ve beyaz yağ kitlesinin azaltılmasında ve insulin direncinin gelişiminin önlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

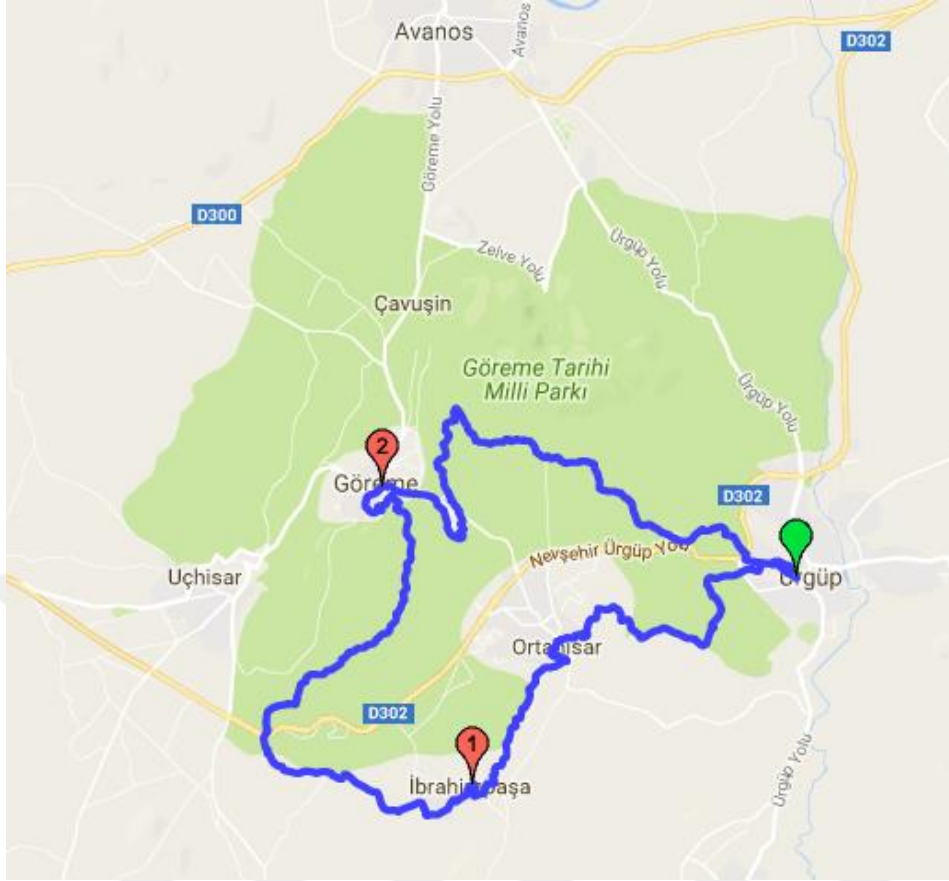
3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı

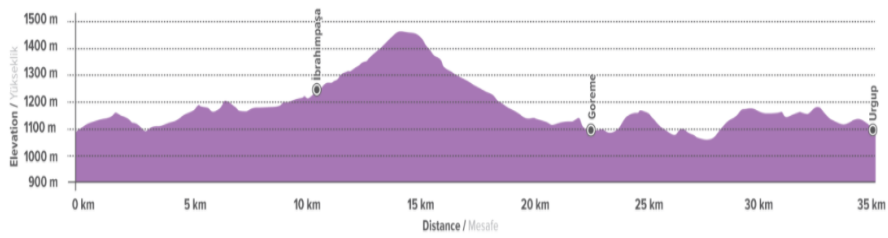
Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (GO 15/590-17)

3.2 Yarış Hakkında Bilgiler

35 km'lik bir doğa koşusu olan Argeus Travel & Events tarafından organize edilen Kapadokya UltraTrail 30k parkuru Ürgüp'ten başlayıp, İbrahimpasha ve Göreme istasyonlarından geçildikten sonra yine başlangıç noktasında bitmektedir. Başlangıçtan 10,6 km sonra İbrahimpasha'da ve başlangıçtan 22,5 km sonra Göreme'de toplam iki adet istasyon bulunmaktadır. İstasyonlarda sporculara arzu ettikleri ölçüde su, soğuk ve sıcak içecek, yemek sağlanmaktadır. Ayrıca istasyonlarda sağlık ekipleri ve merkeze nakli gereken sporcular için araçlar hazır bulunmaktadır. Büyük ölçüde Göreme Tarihi Milli Parkı sınırları içinde gerçekleşmekte olan yarış boyunca toplam tırmanış 940 m kadardır. Yarışa katılmak için kayıt yaptıran sporcuların hekim tarafından imzalanmış ve bu etkinliğe katılmasında sakınca olmadığını bildiren bir rapor beyan etmeleri gerekmektedir. Yarış günü, yani 24 Ekim 2015 tarihinde Nevşehir'de hava sıcaklığı 13-18°C arasında olup, sağanak yağmur yağmıştır. Yarış günü hava nem oranı %68-93, rüzgar hızı ortalama 13km/sa olmuştur. Yarış sabah 10:00'da başlamış ve kurallar gereği katılımcıların yarışı altı saat içinde bitirmeleri beklenmiştir.



Şekil 3.4: Kapadokya UltraTrail 30+K parkuru ve istasyonların yerleşimi



İSTASYON	TOPLAM MESAFE (KM)	SONRAKİ İSTASYONA MESAFE (KM)	TOPLAM TIRMANIŞ (M)	SONRAKİ İSTASYONA TIRMANIŞ	SONRAKİ İSTASYONA İNİŞ (M)	ZAMAN SINIRI (SAAT)	İMKANLAR
Start Ürgüp	0	10,6	0	310	125	00:00	🔥 🍷 🍴 🚰 🚗
CP1 İbrahimpaşa	10,6	12,2	310	284	459	02:00	🔥 🍷 🍴 🚰 🚗
CP2 Göreme	22,8	12,4	594	346	356	04:00	🔥 🍷 🍴 🚰 🚗
Finish Ürgüp	35,2	0	940	0	0	06:00	🔥 🍷 🍴 🚰 🚗

Şekil 3.5: Kapadokya UltraTrail 30+K istasyonları ve irtifa bilgileri

3.3 Örneklerin Toplanması ve Saklanması:

24 Ekim 2015 tarihinde düzenlenen Kapadokya UltraTrail organizasyonuna kayıt yaptırmış olan tüm koşuculara organizasyon tarafından çalışmayı duyuran ve içeriği hakkında bilgi veren bir e-posta yarıştan iki hafta önce gönderilmiştir. Koşudan bir önceki gün ve koşu günü yarışın başlangıç alanında kurulan standda 30+km parkurunu koşacak sporculara çalışmanın amacı tekrar anlatıldıktan sonra gönüllü olanlara onam formu imzalatılmıştır. Katılımcıların yaş, cinsiyet, bilinen hastalık, kullandığı ilaç, sigara kullanımı, antrenman sıklığı/süresi/şiddeti bilgilerini sorgulayan bir form doldurulmuştur. Koşudan bir önceki gün ve koşu sabahı hemogram ölçümü ve serum elde edilmesi için toplam 10 mL, ve koşu bitiminden sonra ilk on beş dakika içinde de aynı şekilde toplam 10 mL kan antekubital venden alınmıştır. Serum elde etmek için alınan kan örnekleri "BD Vacutainer Clot Activator Tube" markalı kırmızı kapaklı biyokimya tüpüne, hemogram ölçümü için alınan kan örnekleri ise "BD Vacutainer Hemogram tüpü" marka mor kapaklı EDTA'lı tüpe alınmıştır. Serum ayırtırmak amacıyla alınan kan örnekleri yarım saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra "Elektro Mag M615 E" markalı santrifüj cihazı ile 1500 rpm devirde 10 dk santrifüj edilmiş ve soğuk taşıma zinciri ile sporculara ait serum örnekleri Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Kas Fizyolojisi ve Egzersiz Biyokimyası Laboratuvarı'na getirilmiş, araştırma kapsamındaki belirteçler çalışılmak üzere -80C derecede saklanmıştır. Yarış öncesi ve sonrası sporculardan alınan kan örneklerinden hematokrit düzeyleri, Beckman Coulter marka Ac T diff 2 model otomatik hemogram ölçüm cihazı ile ölçülerek plazma hacmindeki değişim hesaplanmıştır.

3.4 Serum Örneklerinde IL-6 ve IL-15 Düzeylerinin Ölçülmesi

Saklanan serum örneklerinde IL-6 ve IL-15 düzeylerine ELISA yöntemi ile bakılmıştır. Sandviç ELISA metodunu kullanan ve duyarlılığı 4.688pg/mL, saptama aralığı 7.812-500pg/mL olan ElabScience marka İnsan IL-6 ELISA kiti ve sandviç ELISA metodunu kullanan ve duyarlılığı 9.375 pg/mL, saptama aralığı 15.625-1000 pg/mL olan ElabScience marka Human IL-15 ELISA kiti kullanılmıştır. Kitlerin saptayabildiği minimum protein konsantrasyonu IL-6 için 4.69pg/mL, IL-15 için ise 9.38pg/mL olarak ticari kitin prospektüsünde belirtilmiştir. Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Kas Fizyolojisi ve Egzersiz Biyokimyası Laboratuvarı'nda gerçekleştirilen deney prosedürü, ticari kitin talimatları doğrultusunda gerçekleştirilmiş olup şöyledir: Kit içeriğinde IL-6'ya özgül antikorlarla önceden kaplanmış kuyucukların olduğu mikroparka mevcuttur. Her kuyucuğa 100µg/standart ya da serum örneği pipetlendi. 37°C'de 90 dakika inkübasyonu takiben biotinle kaplı saptama antikor kuyucuklara eklendi. Bir saat 37°C'de inkübe edildikten sonra üç kez yıkandı. Daha sonra 100 µL HRP (horse radish peroxidase) konjugatı eklendi ve 37°C'de yarım saat inkübe edildi. Kuyucuklar aspire edildi ve beş kez yıkandı. 90µL substrat reaktanı eklendikten sonra 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. Son olarak 50µL stop solüsyonu eklendi ve optik dansite ölçümü 450 nm dalga boyunda, SPECTRA max PLUS 384 marka mikroparka spektrofotometre ile yapıldı.

Yarış sonrasında sporcularda görülecek olan hemokonsantrasyonun IL-6 ve IL-15 seviyelerindeki değişimi olduğundan fazla göstermesini önlemek amacıyla plazma hacmindeki değişim, koşu öncesi ve sonrası alınan kan örneklerindeki hematokrit değerlerine göre hesaplandı ve koşu

sonrası alınan örneklerdeki IL-6 ve IL-15 konsantrasyonlarında her sporcuda formülüne göre düzeltme yapıldı. Bulgular kısmında verilen tüm değerler bu düzeltme yapıldıktan sonra elde edilmiş olan sonuçlardır.

Serum örneklerinde IL-6 ve IL-15 değerlendirilirken ilk olarak IL-6 ölçümleri yapılmış, ölçüm sonrasında kalan serum miktarı 11 sporcuda IL-15 ölçümüne yeterli olmamıştır ($<100\mu\text{L}$). Bu nedenle IL-15 düzeylerinde toplam 26 sporcunun verileri mevcuttur.

3.5 İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21 yazılımı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca, çeyrekler açıklığı (IQR) ve minimum-maksimum değerler kullanılarak verildi. IL-6 koşu öncesi ve sonrası değerlerinin normal dağılım göstermediği izlenmiş ve bununla ilişkili analizler nonparametrik testler kullanılarak yapılmıştır. IL-15 koşu öncesi ve sonrası değerleri normal dağılım göstermektedir. Koşuculara ait bilgilerden yaş, vücut kitle indeksi ve yarışı bitirme süresi normal dağılım göstermekte olup diğerlerinde normal dağılım izlenmemiştir. IL-15 düzeyleri ile normal dağılım gösteren parametreler arasındaki korelasyon incelenirken Pearson testinden yararlanılmış, diğer tüm korelasyon analizleri için Spearman testi kullanılmıştır. Korelasyon katsayısı 0-0,3 arasında ise çok düşük, 0,31-0,5 arasında ise zayıf, 0,51-0,7 arasında ise orta, 0,71-1 arasında ise yüksek korelasyon olarak kabul edilmiştir. IL-6 ve 15'in bazal düzeylerinin diğer parametrelerle ilişkisi araştırılırken

katılımcı verileri (yaş, haftalık antrenman süresi, koşu yaşı, haftalık koşulan mesafe, vücut kitle indeksi, yarış bitirme süresi) her iki grupta yeterli sayıda sporcu olacak şekilde medyan değere yaklaşık bir değerden bölünmüş ve bu iki grup arasında fark olup olmadığı IL-6 için Mann Whitney U testi, IL-15 için T-test ile değerlendirilmiştir. Yarış sonrasında IL-15 seviyelerinde görülen değişimin, korelasyon saptanan parametrelerle ilişkisi ANOVA tekrarlı değişimler varyans analizi ile, IL-6 için ise tabakalama yapılarak değerlendirilmiştir. Yapılan karşılaştırmalarda P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya katılan toplam 37 sporcu (n=37) vardır. Sporcuların demografik bilgileri Tablo 1’de verilmiştir, buna göre 26’sı erkek (%70,27), 11’i kadındır (%29,72). Sporcuların ortalama yaşı $38,9 \pm 10,1$; ortalama vücut kitle indeksleri $23,22 \pm 2,21$ ’dir. Sporcuların koşu yaşı (ne kadar süredir koşmakta oldukları) yıl olarak kaydedilmiştir. Ortanca koşu yaşı 6 yıl olup, minimum 0,41, maksimum koşu yaşı 35’tir. Haftalık koşu mesafelerinde ortanca değer 30 km, minimum mesafe 2 km, maksimum mesafe ise 100 km’dir. Haftalık toplam antrenaman süresi saat cinsinden sorgulanmıştır. Ortanca değer 4,5 saat, minimum 1 saat, maksimum 15 saat olarak bulunmuştur. Sporcular yarışı ortalama $308,3 \pm 37,4$ dakikada tamamlamışlardır. Sporcuların sadece beş tanesi (%13,5) sigara içmektedir.

	Ortalama	Standart sapma
Yaş	38,97	10,14
Boy (m)	1,72	0,09
Vücut Ağırlığı (kg)	69,2	11,02
Vücut kitle indeksi	23,22	2,21
Yarış bitirme süresi (dk)	308,32	37,49

Tablo 4.1: Sporculara ait normal dağılım gösteren bulgular

	Ortanca değer	Minimum – Maksimum	IQR (Çeyrekler açıklığı)
Koşu yaşı (yıl)	6,00	0,41 – 35	8
Haftalık antrenman süresi (saat)	4,5	1 - 15	3,25
Haftalık koşulan mesafe (km)	30	2 - 100	26,25

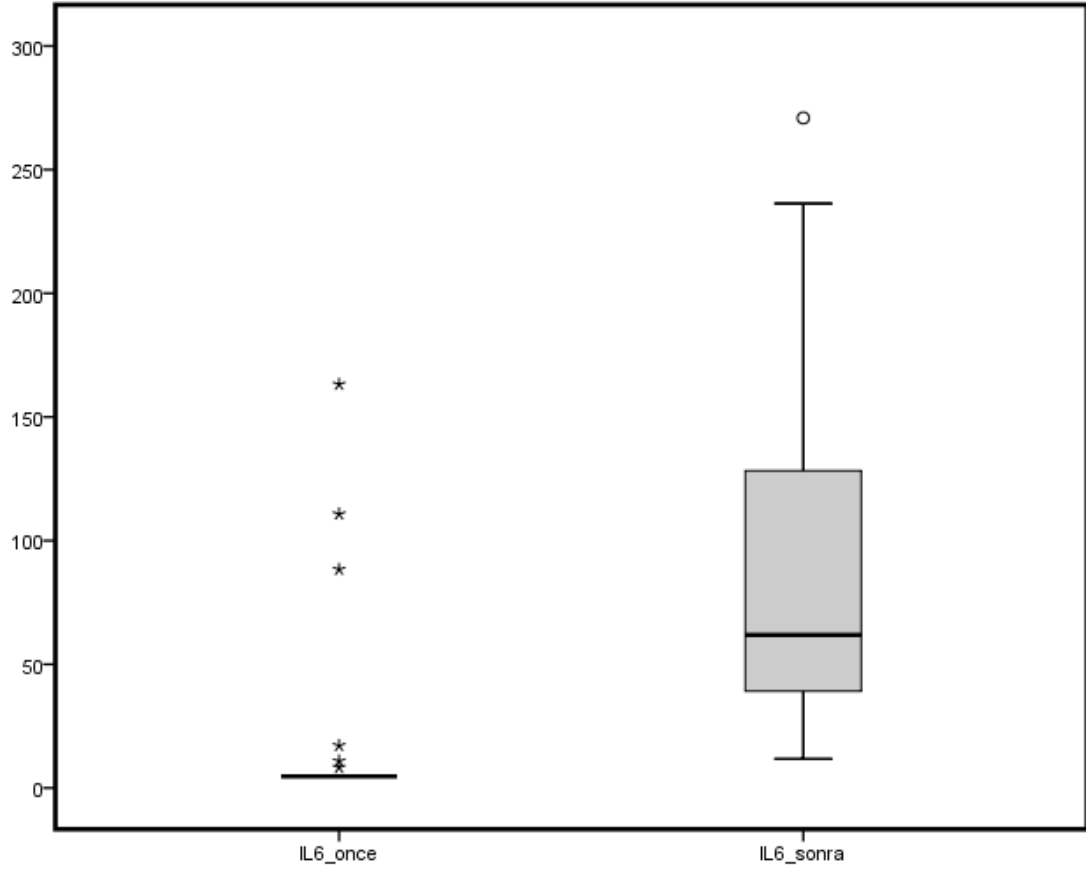
Tablo 4.2: Sporculara ait normal dağılım göstermeyen bulgular

IL-6 bazal değerleri otuz sporcuda, kullandığımız ELISA kitinin saptayabildiği minimum değer olan 4.69pg/mL'nin altında kalmıştır. Bu nedenle herhangi bir sayısal veri elde edilememiştir. İstatistiksel analizin mümkün olabilmesi için bu sporcuların tamamının IL-6 bazal değerleri 4.68pg/mL olarak kabul edilmiştir.

	n	Ortanca değer	Minimum – maksimum	IQR (Çeyrekler açıklığı)
IL-6 bazal düzeyi	37	4,68 pg/ml	4,68 - 163,21 pg/ml	0,00
IL-6 koşu sonrası	37	61,82 pg/ml	11,74-270,89 pg/ml	93,83

Tablo 4.3: IL-6 bazal ve koşu sonrası konsantrasyonları

Koşu sonrasında IL-6 konsantrasyonu, bazal düzeyine göre, tutucu bir yaklaşımla ortalama 13,2 katına çıkmıştır. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0,001$)

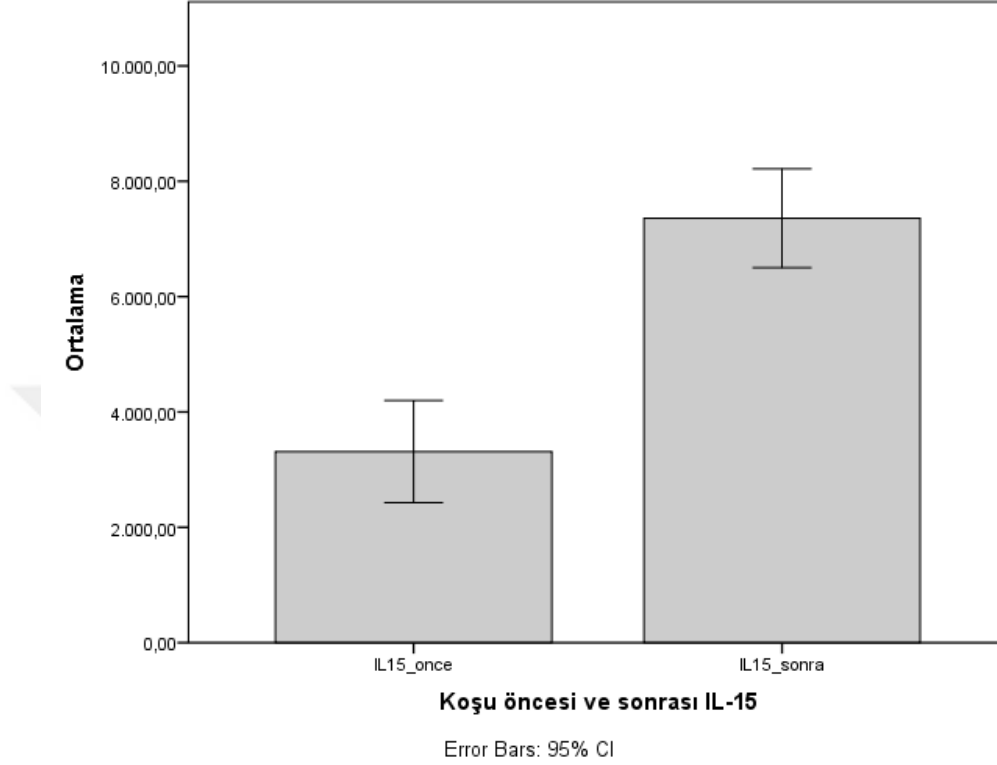


Şekil 4.6: IL-6 koşu öncesi ve sonrası seviyeleri (pg/mL)

	n	Ortalama	Standart Sapma
IL-15 bazal düzeyi	26	3312,95 pg/ml	2191,90
IL-15 koşu sonrası	26	7357,25pg/ml	2121,69

Tablo 4.4: IL-15 bazal ve koşu sonrası konsantrasyonları

IL-15 konsantrasyonları bazal düzeyine kıyasla koşu sonrasında ortalama 2,22 katına çıkmıştır. Bu yükselme istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).



Şekil 4.7: IL-15 koşu öncesi ve sonrası düzeyleri (pg/mL)

IL-6 ve IL-15'in bazal seviyelerinin yaş, cinsiyet, VKİ, koşu yaşı, haftalık antrenman süresi, haftalık koşulan mesafe ve yarış bitirme süresi ile arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla bu değişkenler şu şekilde iki gruba ayrılarak incelenmiştir: 35 yaşından küçük veya eşit olan sporcular ile 35 yaşından büyük sporcular; VKİ 23 kg/m²'den küçük ve 23 kg/m²'den büyük olan sporcular; koşu yaşı (yıl) 5'ten küçük veya 5'e eşit olanlar ile 5'ten büyük olanlar; haftalık koşulan mesafe 30 km'den küçük veya 30 km'ye eşit olanlar ile 30 km'den fazla olanlar; yarış bitirme süresi 300 dakikadan az veya 300 dakikaya eşit olanlar ile 300 dakikadan fazla olanlar. Sporcular bu şekilde gruplandırıldıktan sonra IL-6 ve

IL-15 bazal seviyelerinin bu gruplar arasında farklı olup olmadığı analiz edildiğinde, sadece yaşı bu miyokinlerin bazal düzeyine etkisi olduğu görülmüştür. IL-15 bazal düzeyinde 35 yaş altı ve üstündeki sporcular arasında fark istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p=0,04$). IL-6 bazal seviyesinin yaşı grupları arasındaki farkı istatistiksel anlamlılığa yakın düzeyde saptanmıştır ancak anlamlı değildir ($p=0,08$).

Yapılan korelasyon analizinde, IL-6 bazal düzeyleri ile yaşı arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur ($r=-0,377$, $p=0,022$). IL-15 bazal seviyesi ile yaşı arasında ise zayıf düzeyde pozitif korelasyon izlenmiştir, bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($r=0,350$, $p=0,07$).

IL-6 koşu öncesi ve sonrası düzeyleri arasındaki değişim miktarında cinsiyete göre anlamlı farklılık izlenmiştir. IL-6 seviyesindeki artış miktarı ve yarış sonucu değerler erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. ($p=0,01$) IL-15 düzeyleri cinsiyete göre farklılık göstermemiştir.

Yarış bitirme süresi, VKİ ile pozitif yönde zayıf korelasyon ($r=0,384$, $P=0,019$) gösterirken, haftalık antrenman süresi, haftalık koşu mesafesi ve koşu yaşı ile yarış bitirme süresi arasında negatif yönde zayıf korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=-0,372$, $p=0,023$; $r=-0,418$, $p=0,01$; $r=-0,484$, $p=0,002$).

IL-6 ve IL-15 seviyelerinin koşu öncesi ve sonrası değişimine yaşı, haftalık koşulan mesafenin, haftalık antrenman süresinin, koşu yaşının ve yarış bitirme süresinin etkisi olup olmadığı değerlendirildiğinde bu faktörlerden hiçbirinin etkili olmadığı saptanmıştır.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada hem IL-6 hem de IL-15 serum konsantrasyonlarında, koşu sonrasında, bazal seviyelerine göre anlamlı artış bulunmuştur. Serum IL-6 konsantrasyonu yaklaşık on üç katına çıkmıştır. Çalışmada kullandığımız kitin saptayabildiği en düşük protein konsantrasyonu (4,69 pg/mL), dayanıklılık sporcularında beklenen bazal IL-6 seviyelerinin yaklaşık dört ile sekiz kat üstündedir. Bu göz önüne alındığında bu artışın gerçekte daha da yüksek olduğu çıkarımı yapılabilir. Nitekim, antrenman düzeyi yüksek yirmi kürek sporcusundan dinlenim halindeyken alınan kan örneklerinde IL-6 seviyesi $0,51 \pm 0,26$ pg/mL olarak saptanmıştır.⁴⁷ Benzer şekilde yirmi üç erkek maratoncunun bazal IL-6 seviyelerinin ortalaması 1 pg/mL'den düşük bulunmuş, maraton bitiminde ise yaklaşık kırk kat artış gözlenmiştir.⁴⁸ Uzun mesafe koşucularının sitokin düzeylerini araştıran bir araştırmada ise on altı yarımaraatoncunun bazal IL-6 seviyesi $1,1 \pm 0,2$ pg/mL bulunmuştur. Yarımaraaton sonrasında IL-6'da kırk kat artış gözlenmiştir.⁴⁸ Diğer bir çalışmada, dokuz erkek ultramaratoncunun bazal IL-6 seviyesi ortalaması 0.54 ± 0.07 pg/mL olarak bulunmuştur.⁴⁹ Öte yandan IL-6 bazal düzeyleri bireysel olarak büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin bir çalışmada kırk adet iyi antrenmanlı dayanıklılık sporcusunun yarış öncesi ve sonrası kan örneklerinde IL-6 konsantrasyonu analiz edilmiş ve bazal düzey 3.91 ± 3.81 pg/mL olarak tespit edilmiştir.⁵⁰ Bu çalışmada maraton, ultratriatlon, alpin kayak ve uzun triatlon etkinlikleri sonrasında IL-6 konsantrasyonunda yaklaşık on katlık bir artış görülmüştür. Bu nedenle kitin tespit edebileceğinden daha düşük konsantrasyonlar için bir tercih, 0-4.69 pg/mL'nin ortalama değerini sayısal değer elde edilemeyen örneklerle vermek olabilecekken, biz saptanamayan en büyük konsantrasyon olan

4.68 pg/mL değerini kullanmayı tercih ettik. Bu nedenle çalışma sonucunu otuz kilometrelik doğa koşusu sonrasında sporcularda IL-6 konsantrasyonundaki değişim en az on üç kat olmuştur şeklinde yorumlamak daha doğru olacaktır.

IL-6 prototip miyokin olduğu için farklı egzersiz tipleri, şiddetleri, egzersizin süresi ve karbonhidrat alımı ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar göstermektedir ki IL-6, büyük kas gruplarının dahil olduğu kürek, koşu gibi egzersizlerde daha belirgin yükselmektedir.⁵¹ Konsantrik ve eksentrik kasılma farklı IL-6 yanıtlarına yol açmaktadır. Konsantrik egzersizi takiben IL-6 yükselmesi daha geç olurken, koşu gibi konsantrik kasılma içeren ve uzun süren egzersizlerin hemen bitiminde en yüksek IL-6 seviyesi izlenmekte ve sonrasında düşüş başlamaktadır.⁵¹ Bu nedenle bizim çalışmamızda kan örnekleri, literatürde belirtildiği üzere en yüksek IL-6 düzeylerinin görüldüğü egzersizin hemen sonrasında, yani koşu bitiminde beklemeden alınmıştır. IL-6 seviyeleri egzersiz süresince karbonhidrat alımından etkilenmektedir. Egzersiz sırasında karbonhidrat tüketildiğinde IL-6 seviyesindeki artış sınırlanmaktadır.⁵² Bizim çalışmamızda sporcular istedikleri ölçüde yemek yemiş ve sıvı tüketmiştir. Sporcuların koşu sırasında ve istasyonlarda tükettiği besin ve sıvı miktarı ve çeşidinin bilinmiyor olması IL-6 artış miktarını etkileyen değişkenleri bu çalışma kapsamında daha detaylı araştırmaya izin vermemektedir.

Serum IL-15 konsantrasyonunun egzersizle değişimini ölçen daha az sayıda çalışma vardır. Bizim çalışmamızda IL-15 serum konsantrasyonu koşu sonrasında bazal seviyesinin 2,2 katına çıkmıştır. Bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. IL-15 seviyesinin farklı egzersiz tipleriyle değişimini araştıran çalışmalardan birinde sedanter bireylerde hem eksentrik hem konsantrik egzersizin artışa sebep olduğu ancak sporcularda sadece

eksentrik egzersizin IL-15 seviyelerini anlamlı düzeyde yükseltebildiği bulunmuştur. Ancak bu çalışmada katılımcılara direnç egzersizi yaptırılmış ve protokol incelendiğinde bir saati aşmayan bir egzersiz yapıldığı görülmektedir. Nitekim IL-15'te görülen artış da bizim bulgularımıza kıyasla daha düşüktür (yaklaşık 1,2 kat).⁵³

Bizim çalışmamızda VKİ egzersize bağlı IL-6 ve IL-15 düzeylerinin yükselmesinde etkili bir faktör olarak görülmemiştir. Ancak bizim örneklem grubumuz VKİ açısından yeterince belirgin farklar içermemektedir. Sporcuların büyük çoğunluğu normal (18,5-24,9) VKİ değerine sahiptir, ortalama VKİ 23,2 kg/m², en küçük VKİ 19 kg/m², en büyük VKİ 29 kg/m²'dir. Bu sporcu grubunda yapılan değerlendirme VKİ'nin etkisini araştırmak için yeterli değildir. Nitekim literatürde sağlıklı ve obez kadın ve erkeklerin kıyaslandığı, iki saatlik bisiklet ergometresi ile yapılan egzersiz öncesi ve sonrasında kan örneklerinin alındığı bir çalışmada obez bireylerde IL-6 yüksekliğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.⁵⁴ Ancak IL-15 artış miktarı bu çalışmada da VKİ'den etkilenmemiştir.

Kişilerin kaç yıldır koştukları, haftalık antrenman süreleri ve haftalık koştukları mesafenin egzersize verdikleri IL-6 ve IL-15 yanıtına etkisi bizim araştırmamızda saptanamamıştır. Çalışmamıza katılan sporcuların antrenmalılık düzeyleri arasında ciddi farklılıklar bulunmaktadır, ancak yine de hepsi 30+km'lik zorlu bir parkuru altı saatten kısa süre içinde tamamlamayı başarmış kişilerdir. Bu çalışmada sedanter kontrol grubu olmaması bu anlamda bir değerlendirmenin yapılmasını engellemektedir. Kondüsyon durumunun egzersize verilen miyokin yanıtına etkisini araştıran, obez ve sağlıklı kişilerin karşılaştırıldığı çalışmada egzersize bağlı IL-6 artışı ile VO₂max düzeyi arasında korelasyon saptanamamıştır. Bu çalışmada IL-15'in VO₂max ile ilişkisine değinilmemiştir.⁵⁴

Çalışmamızda IL-6 seviyesinin yarış öncesi ve sonrası değerinin farkının ve yarış sonrası düzeyin erkeklerde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak bu bulgu literatürle çelişmektedir. IL-6, IL-8 ve IL-15'in 2 saatlik bisiklet ergometresi egzersizi sonrası değişimini araştıran bir yayında cinsiyete bağlı farklılık sadece IL-8'de izlenmiş, IL-8 kadınlarda daha belirgin artış göstermiştir.⁵⁴ Her iki çalışmada da kadın katılımcı sayısının kısıtlılığı ve miyokin seviyelerinde bireysel farklılıkların çok yüksek olması bu duruma sebep olmuş olabilir. Kadın katılımcı sayısı daha yüksek örnek gruplarıyla miyokin düzeylerinin kadınlarda da araştırılması bu açıdan faydalı olacaktır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma kapsamında uzun mesafe doğa koşusunun sporcularda kandaki IL-6 ve IL-15 düzeylerini anlamlı derecede yükselttiği bulunmuştur. Özellikle IL-15'in farklı egzersiz tip, şiddet ve sürelerinde ne seviyede yükseldiği konularında yeterli literatür bilgisi olmayıp, bu çalışma uzun mesafe doğu koşusunda IL-15 yüksekliğini göstermede bir ilk niteliğindedir.

Çalışmanın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. IL-6 başta olmak üzere bazı miyokinlerin egzersize verdiği yanıt egzersiz sırasında alınan karbonhidrat miktarına göre değişmektedir. Karbonhidrat tüketiminin takip edilmesi ya da sabitlenmesi bulguların daha iyi değerlendirilebilmesine olanak sağlayacaktır. Bu araştırmada karbonhidrat alımının takip edilmemiş olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

Bu çalışmada sedanter kontrol grubu bulunmamaktadır. Her ne kadar çalışmaya katılan kişiler farklı antrenman düzeylerine sahip olup farklı sürelerde koşuyu tamamlamış olsalar da genel olarak 30+km doğa koşusunu tamamlayabilecek antrenman düzeyine sahip kişilerdir. Bu nedenle vücut kitle indeksi ya da antrenmanlılık durumunun miyokin seviyelerine etkisini bu örneklem grubuyla değerlendirmek mümkün değildir.

Cinsiyetin, egzersize kas dokusunun verdiği miyokin yanıtına etkisiyle ilgili literatürde hala doyurucu bilgi yoktur. Bizim çalışmamız da literatürde başka çalışmalarla çelişen bulgular ortaya koymuştur. Kadın katılımcı sayısının daha yüksek olduğu çalışmalar yapılarak bu konunun araştırılması bu eksikliği giderebilir.

Her ne kadar kullanılan IL-6 ELISA kitinin minimum ölçüm değerinin literatürde var olan bazı değerlerin üzerinde görülmesi bazal değerlerin karşılaştırılmasını mümkün kılmasa da koşu sonrası en az on üç katına çıktığı görülmüştür.

Bu kısıtlılıklarına karşın çalışmamız miyokinlerin egzersizle değişen düzeyleri konusunda bilgimizi artıran bir araştırmadır ve daha geniş bir miyokin paneliyle ve farklı egzersiz tipleri, süre ve şiddetlerinde tekrarlanması anlamlı olacaktır.



7.KAYNAKLAR

1. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology*. 2007;18(1):137-157. doi:10.1097/01.ede.0000251167.75581.98.
2. Rovio S, K  reholt I, Helkala E-L, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):705-711. doi:10.1016/S1474-4422(05)70198-8.
3. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-1350. doi:10.1056/NEJM200105033441801.
4. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee I-M. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009;100(4):611-616. doi:10.1038/sj.bjc.6604917.
5. Nocon M, Hiemann T, M  ller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(3):239-246. doi:10.1097/HJR.0b013e3282f55e09.
6. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol*. 2011;214(Pt 2):337-346. doi:10.1242/jeb.048074.
7. Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol*. 2013;3(3):1337-1362. doi:10.1002/cphy.c120033.
8. Gleeson M. Interleukins and exercise. *J Physiol*. 2000;529 Pt 1:1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11080244>.

Accessed May 28, 2017.

9. Kelly M, Keller C, Avilucea PR, et al. AMPK activity is diminished in tissues of IL-6 knockout mice: the effect of exercise. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;320(2):449-454. doi:10.1016/j.bbrc.2004.05.188.
10. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes*. 2006;55(10):2688-2697. doi:10.2337/db05-1404.
11. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med*. 2011;17(11):1481-1489. doi:10.1038/nm.2513.
12. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of Exercise Is a Major Cause of Chronic Diseases. In: *Comprehensive Physiology*. Vol 2. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2012:1143-1211. doi:10.1002/cphy.c110025.
13. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):457-465. doi:10.1038/nrendo.2012.49.
14. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone*. 2015;80:115-125. doi:10.1016/j.bone.2015.02.008.
15. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008;454(7203):463-469. doi:10.1038/nature07206.
16. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in

obesity-linked insulin resistance. *Science*.

1993;259(5091):87-91.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7678183>. Accessed May 28, 2017.

17. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):141-150. doi:10.1016/j.diabres.2014.04.006.
18. Gleeson M, McFarlin B, Flynn M. Exercise and Toll-like receptors. *Exerc Immunol Rev*. 2006;12:34-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17201071>. Accessed May 28, 2017.
19. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol*. 2007;103(2):693-699. doi:10.1152/japplphysiol.00008.2007.
20. Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen T. Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? *Diabetes*. 2005;54 Suppl 2:S114-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16306329>. Accessed May 28, 2017.
21. Raschke S, Eckel J, Raschke S EJ. Adipo-myokines: two sides of the same coin--mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:320724. doi:10.1155/2013/320724.
22. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol*. 1993;54:1-78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8379461>. Accessed May 28, 2017.
23. Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun*. 2011;25(5):811-816.

doi:10.1016/j.bbi.2011.02.010.

24. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008;88(4):1379-1406. doi:10.1152/physrev.90100.2007.
25. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund Pedersen B. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol.* 2000;529 Pt 1:237-242. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11080265>. Accessed May 28, 2017.
26. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J.* 2002;16(11):1335-1347. doi:10.1096/fj.01-0876rev.
27. Illán-Gómez F, González-Ortega M, Orea-Soler I, et al. Obesity and Inflammation: Change in Adiponectin, C-Reactive Protein, Tumour Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2012;22(6):950-955. doi:10.1007/s11695-012-0643-y.
28. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res.* 2001;9(7):414-417. doi:10.1038/oby.2001.54.
29. Rokling-Andersen MH, Reseland JE, Veierød MB, et al. Effects of long-term exercise and diet intervention on plasma adipokine concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(5):1293-1301.
30. Gondim OS, de Camargo VTN, Gutierrez FA, et al. Benefits of Regular Exercise on Inflammatory and Cardiovascular Risk Markers in Normal Weight, Overweight and Obese Adults.

- Ahmad R, ed. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140596.
doi:10.1371/journal.pone.0140596.
31. Grabstein KH, Eisenman J, Shanebeck K, et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science*. 1994;264(5161):965-968.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8178155>. Accessed May 28, 2017.
 32. Kim H-J, Park JY, Oh SL, et al. Effect of treadmill exercise on interleukin-15 expression and glucose tolerance in Zucker diabetic Fatty rats. *Diabetes Metab J*. 2013;37(5):358-364.
doi:10.4093/dmj.2013.37.5.358.
 33. Quinn LS, Anderson BG, Conner JD, Wolden-Hanson T. 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*. 2013;154(1):232-245. doi:10.1210/en.2012-1773.
 34. Quinn LS, Anderson BG, Conner JD, Wolden-Hanson T, Marcell TJ. IL-15 is required for postexercise induction of the pro-oxidative mediators PPAR δ and SIRT1 in male mice. *Endocrinology*. 2014;155(1):143-155. doi:10.1210/en.2013-1645.
 35. Yang H-T, Luo L-J, Chen W-J, et al. IL-15 expression increased in response to treadmill running and inhibited endoplasmic reticulum stress in skeletal muscle in rats. *Endocrine*. 2015;48(1):152-163. doi:10.1007/s12020-014-0233-y.
 36. Krolopp JE, Thornton SM, Abbott MJ. IL-15 Activates the Jak3/STAT3 Signaling Pathway to Mediate Glucose Uptake in Skeletal Muscle Cells. *Front Physiol*. 2016;7:626.
doi:10.3389/fphys.2016.00626.

37. Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, et al. Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4486-4493. doi:10.1210/jc.2007-2561.
38. Tamura Y, Watanabe K, Kantani T, Hayashi J, Ishida N, Kaneki M. Upregulation of circulating IL-15 by treadmill running in healthy individuals: is IL-15 an endocrine mediator of the beneficial effects of endurance exercise? *Endocr J*. 2011;58(3):211-215.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307608>. Accessed May 29, 2017.
39. Rinnov A, Yfanti C, Nielsen S, et al. Endurance training enhances skeletal muscle interleukin-15 in human male subjects. *Endocrine*. 2014;45(2):271-278.
doi:10.1007/s12020-013-9969-z.
40. Bazgir B, Salesi M, Koushki M, Amirghofran Z. Effects of Eccentric and Concentric Emphasized Resistance Exercise on IL-15 Serum Levels and Its Relation to Inflammatory Markers in Athletes and Non-Athletes. *Asian J Sports Med*. 2015;6(3):e27980. doi:10.5812/asjrm.27980.
41. Brunelli DT, Chacon-Mikahil MPT, Gáspari AF, et al. Combined Training Reduces Subclinical Inflammation in Obese Middle-Age Men. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(10):2207-2215.
doi:10.1249/MSS.0000000000000658.
42. Pierce JR, Maples JM, Hickner RC. IL-15 concentrations in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue in lean and obese humans: local effects of IL-15 on adipose tissue lipolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;308(12):E1131-9. doi:10.1152/ajpendo.00575.2014.
43. Lacraz G, Rakotoarivelo V, Labbé SM, et al. Deficiency of

- Interleukin-15 Confers Resistance to Obesity by Diminishing Inflammation and Enhancing the Thermogenic Function of Adipose Tissues. Aguila MB, ed. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162995. doi:10.1371/journal.pone.0162995.
44. Loro E, Seifert EL, Moffat C, et al. IL-15Ra is a determinant of muscle fuel utilization, and its loss protects against obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309(8):R835-44. doi:10.1152/ajpregu.00505.2014.
 45. Pistilli EE, Alway SE. Systemic elevation of interleukin-15 in vivo promotes apoptosis in skeletal muscles of young adult and aged rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;373(1):20-24. doi:10.1016/j.bbrc.2008.05.188.
 46. Fehniger TA, Suzuki K, Ponnappan A, et al. Fatal leukemia in interleukin 15 transgenic mice follows early expansions in natural killer and memory phenotype CD8+ T cells. *J Exp Med*. 2001;193(2):219-231.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208862>. Accessed May 29, 2017.
 47. Jürimäe J, Tillmann V, Purge P, Jürimäe T. Body composition, maximal aerobic performance and inflammatory biomarkers in endurance-trained athletes. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017;37(3):288-292. doi:10.1111/cpf.12299.
 48. Santos VC, Sierra APR, Oliveira R, et al. Marathon Race Affects Neutrophil Surface Molecules: Role of Inflammatory Mediators. *PLoS One*. 2016;11(12):e0166687. doi:10.1371/journal.pone.0166687.
 49. Krzemiński K, Buraczewska M, Miśkiewicz Z, et al. Effect of ultra-endurance exercise on left ventricular performance and plasma cytokines in healthy trained men. *Biol Sport*. 2016;33(1):63-69. doi:10.5604/20831862.1189767.

50. La Gerche A, Inder WJ, Roberts TJ, Brosnan MJ, Heidbuchel H, Prior DL. Relationship between Inflammatory Cytokines and Indices of Cardiac Dysfunction following Intense Endurance Exercise. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130031. doi:10.1371/journal.pone.0130031.
51. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J*. 2002;16(11):1335-1347. doi:10.1096/fj.01-0876rev.
52. Starkie RL, Arkinstall MJ, Koukoulas I, Hawley JA, Febbraio MA. Carbohydrate ingestion attenuates the increase in plasma interleukin-6, but not skeletal muscle interleukin-6 mRNA, during exercise in humans. *J Physiol*. 2001;533(Pt 2):585-591. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11389214>. Accessed May 29, 2017.
53. Bazgir B, Salesi M, Koushki M, Amirghofran Z. Effects of Eccentric and Concentric Emphasized Resistance Exercise on IL-15 Serum Levels and Its Relation to Inflammatory Markers in Athletes and Non-Athletes. *Asian J Sports Med*. 2015;6(3):e27980. doi:10.5812/asjrm.27980.
54. Christiansen T, Bruun JM, Paulsen SK, et al. Acute exercise increases circulating inflammatory markers in overweight and obese compared with lean subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(6):1635-1642. doi:10.1007/s00421-013-2592-0.

