



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SİRKADİYEN RİTİM BOZUCU IŞIK
MARUZİYETİNİN SIÇAN SOLEUS VE
EKSTENSOR DİGİTORUM LONGUS
KASLARININ KASILMA PERFORMANSI VE
YORGUNLUĞU ÜZERİNE ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

Tuğba TÜRKMEN KODAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Ahmet AYAR

TRABZON-2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

18/09/2025

Tuğba TÜRKMEN KODAZ

İthaf

Bu yüksek lisans tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili aileme ithaf ediyorum



TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübelerini her zaman cömertçe paylaşan, bana her durumda destek olan, sadece akademik anlamda değil, insani değerleriyle de örnek aldığım kıymetli danışmanım Sayın Prof. Dr. Ahmet AYAR'a, çalışmamın her adımında sabırla rehberlik ettiği için en derin teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin laboratuvar sürecinde yanımda olarak desteğini esirgemeyen Arş. Gör. Burak ÖZGÖREN'e, ayrıca manevi destekleri için Fizyoloji Ana Bilim Dalı ekibine teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olarak beni bu günlere getiren ve varlıkları ile huzur bulduğum annem Ayten TÜRKMEN ve babam Abdullah TÜRKMEN'e, bu süreç boyunca olamadığım tüm yerlerde benim yokluğumu aratmayan kardeşim Tülay TÜRKMEN FEYZI'ye, destek istediğim her yerde yanımda kardeşim İsa Samet TÜRKMEN'e teşekkür ederim.

Eğitim sürecinde, eğitime verdikleri destekle tüm çalışanların her zaman yanında olan Gümüşhane Devlet Hastanesi yönetimine ve özellikle Sayın Çiğdem ATAMAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Tuğba TÜRKMEN KODAZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	
ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ	xiii
ÖZET	xvi
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İskelet Kasları	3
2.1.1. İskelet Kası Genel Yapısı	3
2.1.2. İskelet Kası Proteinleri	5
2.1.2.1. Kontraktil proteinler	5
2.1.2.2. Düzenleyici Proteinler	5
2.1.2.3. Yapısal Proteinler	6
2.1.3. İskelet Kası Organelleri: Transvers Tübül Sistemi, Sarkoplazmik Retikulum ve Mitokondri	7
2.1.3.1. Transvers Tübül Sistemi	7
2.1.3.2. Sarkoplazmik Retikulum	7
2.1.3.3. Mitokondri	8
2.1.4. İskelet Kas Liflerinin Heterojenliği: Kas Lifi Tipleri	8
2.1.4.1. Tip I Kas Lifleri	9
2.1.4.2. Tip II Kas Lifleri	9
2.1.5. Hareketin Kaynağı: Kas Enerji Sistemleri	10
2.1.5.1. Kreatin Fosfat ve Depo ATP	12

2.1.5.2. Glikolizis	12
2.1.5.3. Oksidatif Fosforilasyon	13
2.1.6. Kimyasal Enerjiden Mekaniğe; Kas Kasılması	13
2.1.6.1. Nöromusküler Kavşak	14
2.1.6.2. Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi	15
2.1.6.3. Kuvvet Üretimi: Sarkomer	16
2.1.7. Kas Kasılma Tipleri	17
2.1.7.1. Statik Kas Kontraksiyonu	18
2.1.7.2. Dinamik Kas Kontraksiyonları	18
2.1.8. İskelet Kaslarının Mekanik Özellikleri	18
2.1.8.1. Çoklu Lif (Spatial) Sumasyonu	19
2.1.8.2. Frekans Sumasyonu ve Tetanizasyon	19
2.1.8.3. Merdiven Olayı	20
2.1.9. İskelet Kası Adaptasyonları	20
2.1.9.1 Atrofi ve Hipertrofi	20
2.2. Kas Performansı ve Yorgunluk	21
2.2.1. Kas Performansı	21
2.2.2. Yorgunluk	22
2.2.2.1. Kronik Yorgunluk	22
2.2.2.2. Egzersize Bağlı (Performans) Yorgunluk	23
2.2.2.3. Santral Yorgunluk	24
2.2.2.4. Periferik Yorgunluk	24
2.2.3. Yorgunluğu Etkileyen Faktörler	25
2.3. Sirkadiyen Ritim	28
2.3.1. Sirkadiyen Saat: Endokrin ve Metabolik Düzen	28
2.3.2. Sirkadiyen Ritim Bozukluğu	30
2.4. Kas Performansının Doku-Organ Banyo Sisteminde Deneysel İncelenmesi	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. Etik Kurul Onayı	33
3.2. Deney Hayvanları ve Barınma Koşulları	33
3.3. Sirkadiyen Ritim Değiştirme Protokolü	34
3.3.1. Sirkadiyen Ritim Ters Çevirme Protokolü	34

3.4. Deney Protokollerinin Başlatılması	34
3.5. Kimyasal Çözeltinin Hazırlanması	35
3.6. Kas İzolasyonu ve Bütünlüğü Korunan Kas Kesitlerinin Hazırlanması	35
3.6.1. Soleus Kas Kesitinin Hazırlanması	35
3.6.2. Ekstensor Digitorum Longus Kas Kesitinin Hazırlanması	37
3.7. Doku Organ Banyosu ve Veri Kazanım Sistemlerinin Deneylere Hazırlanması	38
3.8. Kasların Doku Organ Banyosuna Uyumu	39
3.9. Ölçüm Parametreleri	39
3.9.1. Tanımlayıcı Veriler	39
3.10. İzole İskelet Kaslarının Kasılma Parametreleri	40
3.10.1. Kasılma Kinetiği Ölçümleri	41
3.10.2. Yorgunluk Kinetiği Ölçümleri	42
3.11. Elektriksel Uyarım ve Kas Kontraktil Özelliklerinin Ölçülmesi	42
3.12. İzole İskelet Kaslarının Optimal Uzunluğunun Belirlenmesi	42
3.13. Maksimal Seğirme Kuvvetinin Belirlenmesi ve Normalizasyon	42
3.14. Yorgunluk Protokolünün Uygulanması	43
3.14.1. Veri Kayıtlarının Alınması ve Dijital Ortama Entegrasyonu	44
3.15. Verilerin İstatistiği	44
4. BULGULAR	46
4.1. Tanımlayıcı Veriler	46
4.2. Kas Kasılma Parametreleri	46
4.2.1. Maksimal Seğirme Kuvveti	46
4.2.2. Spesifik Seğirme Kuvveti	47
4.3. Kasılma Kinetiği	48
4.3.1. Maksimal Seğirme Yanıtının Pike Ulaşma Süresi	48
4.3.2. Maksimal Seğirme Yanıtının Gevşeme Süreleri	49
4.4. Yorgunluk Analizleri	50
4.4.1. Eğri Altında Kalan Alan	50

4.4.2. Yorgunluk Protokolünde En Büyük ve En Küçük Kasılma Yanıtları	50
4.4.3. Yorgunluk Protokolünde Kuvvet-Zaman İlişkisi	51
4.4.4. Yorgunluk Kinetiği: Maksimal Kuvvetin Azalma Noktaları	54
4.4.5. Yorgunluk Protokolünde Kasların Başlangıç ve Protokol Sonu Gerilimleri	54
4.5. Kasların Optimal Uzunluğu, Gerilimi ve Uyarım Voltajı	54
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	56
6. KAYNAKLAR	61
EKLER	76
EK 1. Etik Kurul Onayı	77
ÖZGEÇMİŞ	79

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No		Sayfa
Tablo 1.	Kas lifi tiplerinin bazı metabolik ve kontraktil özellikleri	10
Tablo 2.	Deney hayvanlarının tanımlayıcı verileri	46
Tablo 3.	EDL ve soleus kaslarının maksimal seğirme kuvveti (Pt) ve spesifik seğirme kuvveti (sPt) büyüklüklerinin gruplar arası karşılaştırması	48
Tablo 4.	EDL ve soleus kaslarında kasılmanın pik noktaya ulaşma ve tam gevşeme süreleri	49
Tablo 5.	Maksimal seğirme kuvvetinin %50 azalma süresi	50
Tablo 6.	Yorgunluk protokolünde EDL kas kuvvetinin zamana bağlı değışimi	51
Tablo 7.	Yorgunluk protokolünde soleus kas kuvvetinin zamana bağlı değışimi	53
Tablo 8.	Kasların optimal uzunluğu, gerilimi ve optimal uyarım voltajları	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa
Şekil 1.	Sarkomerin organizasyonu	4
Şekil 2.	İskelet kası organizasyonu	5
Şekil 3.	Kalın ve ince filamentlerin yapısı	6
Şekil 4.	İskelet kas lifinin mikroskobik organizasyonu	7
Şekil 5.	ATP kullanımını ve re-sentezi	11
Şekil 6.	Egzersiz süresine bağlı olarak ATP üretiminde rol alan enerji sistemleri	12
Şekil 7.	Aksiyon potansiyelinin nöromusküler kavşaktan kasa iletim basamakları	15
Şekil 8.	Dihidropiridin ve ryanodin reseptörlerinin şematik gösterimi	16
Şekil 9.	Kas kasılması sırasında sarkomer içerisinde meydana gelen olaylar dizisi	17
Şekil 10.	Omurilikten çıkan somatik motor nöronların kas lifleri ile bağlantısı ve motor ünite organizasyonu	19
Şekil 11.	Yorgunluğun algılanan ve performans boyutları ile ilişkili mekanizmaları	26
Şekil 12.	Motor ve/veya bilişsel göreve bağlı durumsal yorgunluk çerçevesinin karşılıklı etkileşim içindeki boyutları ve ilgili belirleyicileri	27
Şekil 13.	Sirkadiyen ritim şematik gösterimi	29
Şekil 14.	Sirkadiyen ritim ters çevirme protokolü	34
Şekil 15.	Çalışmamızda elde edilen kasılma kayıtları	41
Şekil 16.	Kasların maksimal seğirme kuvvetleri	47
Şekil 17.	Kasların spesifik seğirme kuvvetleri	48
Şekil 18.	Yorgunluk protokolünde EDL kas kuvvetinin zamana bağlı değişimi	52
Şekil 19.	Yorgunluk protokolünde soleus kas kuvvetinin zamana bağlı değişimi	53

RESİMLER DİZİNİ

Resim No		Sayfa
Resim 1.	Soleus kası diseksiyonu	36
Resim 2.	EDL kası diseksiyonu	38
Resim 3.	Doku organ banyosu, elektriksel alan uyarımı ve kayıt sistemleri	39



KISALTMALAR, SİMGELER VE FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

AASM	Amerikan Uyku Tıbbı Derneği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACh	Asetilkolin
ADP	Adenozin difosfat
ANOVA	Tek yönlü varyans analizi
ATP	Adenozin trifosfat
ATPaz	Adenozin trifosfataz
AUC	Eğri altında kalan alan
BMAL 1	Brain and Muscle ARNT-Like 1
CAM	Cerrahi Araştırma Merkezi
CLOCK	Sirkadiyen lokomotor çıktı döngüleri kaput
CrP	Kreatin Fosfat
CRY 1-2	Sirkadiyen kriptokrom düzenleyici 1-2
ECC	Uyarılma-kasılma eşleşmesi
EDL	Ekstensor Digitorum Longus
EDTA	Etilendiamin Tetra Asetik Asit
FADH₂	Flavin Adenin Dinükleotid
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
IARC	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
ICSD-3-TR	Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması-3.Baskı, Metin Revizyonu
KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
MHC	Miyozin ağır zincir
NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NMK	Nöromusküler Kavşak
OKKA	Ortalama Kas Kesit Alanı
PER 1-3	Sirkadiyen periyot düzenleyici 1-3
Po	Maksimal İzometrik Tetanik Kuvvet
Pt	Maksimal Seğirme Kuvveti
REV-ERB	Reverse-ErbA Nuclear Receptor

ROR	Retinoic acid-related Orphan Receptor
ROS	Serbest oksijen türleri
SERCA	Sarkoendoplazmik Retikulum Kalsiyum ATPaz
SR	Sarkoplazmik Retikulum
SKÇ	Suprakiazmatik Çekirdek
SOL	Soleus
sPo	Spesifik Kuvvet
sPt	Spesifik Seğirme kuvvet
TTFL	Transkripsiyon-translasyon geri besleme döngüsü
VO_{2max}	Maksimum oksijen tüketimi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
ZT	Zeitgeber saati

Simgeler

α	Alfa
%	Yüzde
cm²	Santimetrekare
ρ	Kas yoğunluk sabiti
g	Gram
Hz	Hertz
kg	Kilogram
kN	Kilonewton
L	Litre
<i>l</i>	Kas uzunluğu
mmol	Milimol
mN	Milnewton
ms	Milisaniye
mV	Milivolt
s	Saniye
dm	Desimetre
m	Metre
m²	Metrekare
m³	Metreküp

pH	Hidrojen iyon derişimi
V	Volt
°C	Santigrat derece

Formüller

CaCl₂	Kalsiyum klorür
C₁₀H₁₆N₂O₈	Etilendiamin Tetra Asetik Asit
C₆H₁₂O₆	Glikoz
CO₂	Karbondioksit
KCl	Potasyum klorür
MgCl₂	Magnezyum klorür
NaCl	Sodyum klorür
NaHCO₃	Sodyum bikarbonat
NaH₂PO₄	Sodyum dihidrojen fosfat
Ca²⁺	Kalsiyum
H⁺	Hidrojen
K⁺	Potasyum
Mg²⁺	Magnezyum
O₂	Oksijen
Pi	İnorganik fosfat

ÖZET

Sirkadiyen Ritim Bozucu Işık Maruziyetinin Sıçan Soleus ve Ekstensor Digitorum Longus Kaslarının Kasılma Performansı ve Yorgunluğu Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Sirkadiyen ritimler, organizmanın ışık–karanlık döngüsüne uyum sağlayarak biyolojik işlevlerini 24 saatlik gün periyoduna senkronize eden endojen osilasyonlardır. Merkezi düzenleyici hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdek (SKÇ) olmakla birlikte, birçok dokuda yerel saat düzenleyicileri de bulunmaktadır. Günün saatine bağlı değişimlerin kas performansını etkilediği bilinmektedir. Bu tez çalışması, sirkadiyen ritmi bozan ışık maruziyetinin yetişkin erkek Wistar sıçanların (10 haftalık) soleus (yavaş, oksidatif) ve ekstensor digitorum longus (EDL, hızlı, glikolitik) kaslarının kasılma performansı ve yorgunluk profilleri üzerine etkisini *ex vivo* koşullarda değerlendirmeyi amaçlamıştır. Deney grubunda 12 saatlik karanlık periyodu uzatılarak sirkadiyen ritim sekiz gün boyunca ters çevrilmiş, kontrol grubunda ise doğal 12:12 aydınlık–karanlık döngü korunmuştur. Kaslar, doku banyosunda 30°C’de, %95 O₂ ve %5 CO₂ içeren Krebs-Henseleit çözeltisinde canlı tutularak elektriksel uyarılarla seğirme ve yorgunluk protokollerine tabi tutulmuştur (soleus 100 Hz, EDL 150 Hz). Maksimal seğirme kuvveti (Pt), spesifik seğirme kuvveti (sPt), kasılma–gevşeme kinetiği ve yorgunluk parametreleri ölçülmüştür. Karşılaştırmalarda, sirkadiyen ritmin 8 günlük ters çevrilmesi EDL ve soleus kaslarında sarsı kuvveti üretimini anlamlı düzeyde azaltmıştır ($p<0.05$). Ayrıca EDL kasında spesifik kuvvet de anlamlı olarak düşerken ($p<0.05$), soleus kasında bu parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Yorgunluk analizlerinde anlamlı fark gözlenmemiş olsa da soleus kasında 30. saniyede deney grubunda kontrol grubuna kıyasla daha fazla kuvvet kaybı görülmüştür (80.60 ± 11.10 ve 91.80 ± 7.70 , $p=0.045$). Bu bulgular, sekiz günlük ritim ters çevriminin kas kuvveti kapasitesini olumsuz etkilediğini, ancak kasılma hızı ve yorgunluk direncini doğrudan değiştirmediğini göstermekte ve kas fonksiyonları üzerindeki bu etkinin santral katkı olmaksızın periferik düzeyde ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Ekstensor digitorum longus, Işık maruziyeti, Kas kasılması, Kas yorgunluğu, Soleus, Sirkadiyen ritim

ABSTRACT

Investigation of Effects of Circadian Rhythm Disruptive Light Exposure on Contractile Performance and Fatigue in Isolated Rat Soleus and Extensor Digitorum Longus Muscles

Circadian rhythms are endogenous oscillations that synchronize an organism's biological functions to the 24-hour day by adapting to the light–dark cycle. Although the central pacemaker is the suprachiasmatic nucleus (SCN) in the hypothalamus, many peripheral tissues also contain local circadian regulators. It is well established that diurnal variations influence muscle performance. This thesis aimed to evaluate, under *ex vivo* conditions, the effects of circadian rhythm disruption via altered light exposure on the contractile performance and fatigue profiles of the soleus (slow-twitch, oxidative) and extensor digitorum longus (EDL, fast-twitch, glycolytic) muscles in adult male Wistar rats (10 weeks old). In the experimental group, the 12-hour dark period was extended to reverse the circadian rhythm over eight days; the control group maintained the natural 12:12 light–dark cycle. Muscles were kept viable in a tissue bath at 30°C in oxygenated (95% O₂, 5% CO₂) Krebs-Henseleit solution and subjected to electrical stimulation protocols inducing twitch and fatigue (soleus: 100 Hz; EDL: 150 Hz). Maximal twitch force (Pt), specific twitch force (sPt), contraction–relaxation kinetics, and fatigue parameters were measured. Comparative analyses revealed that the eight-day reversal of the circadian rhythm significantly reduced absolute force production in both EDL and soleus muscles ($p < 0.05$). Furthermore, specific force was significantly decreased in the EDL muscle ($p < 0.05$), whereas no statistically significant change was observed in the soleus. Although fatigue analyses overall showed no significant differences, the experimental group exhibited greater force loss in the soleus at the 30-second mark compared to controls ($80.60 \pm 11.10\%$ vs. $91.80 \pm 7.70\%$, $p = 0.045$). These findings indicate that an eight-day reversal of circadian rhythm adversely affects muscle force-generating capacity, without directly altering contraction velocity or fatigue resistance. Moreover, they suggest that such effects on muscle function may arise at the peripheral level, independent of central contributions.

Key Words: Circadian rhythm, Extensor digitorum longus, Light exposure, Muscle contraction, Muscle fatigue, Soleus

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanlarda davranışlar ve fizyolojik süreçler, yaklaşık 24 saatlik döngüler halinde tekrarlayan ve sirkadiyen ritim olarak tanımlanan biyolojik mekanizma tarafından düzenlenmektedir (1, 2). Sirkadiyen ritim hormon salınımı, vücut sıcaklığı, uyku-uyanıklık döngüsü, metabolik aktiviteler ve kas kasılma performansı dahil olmak üzere pek çok biyolojik işlevin kontrolünde rol oynamaktadır (3). Sirkadiyen ritmin temel düzenleyicisi memelilerde suprakiazmatik çekirdek (SKÇ) olmakla birlikte, böbrekler, karaciğer, dalak ve cilt lenfositleri gibi periferik organlarda da ikincil ritim düzenleyicilerinin bulunduğu gösterilmiştir (4-6). Bu ritim sayesinde organizmalar, ışık-karanlık döngüsüne uyum sağlayarak davranış ve fizyolojilerini çevresel koşullara optimize edebilmektedir (7).

Modern yaşam koşullarıyla birlikte artan yapay ışık maruziyeti, vardiyalı çalışma düzeni ve sosyal jet-lag gibi faktörler, bu biyolojik senkronizasyonu bozarak sirkadiyen ritmin bozulmasına yol açmaktadır (8-10). Literatürde “chronodisruption” olarak da adlandırılan bu durum, biyolojik işlevsellikte olumsuz etkilere neden olmaktadır. Söz konusu etkiler; uyku bozuklukları, bilişsel performansta azalma ve ruh hali değişikliklerinden, obezite, diyabet, kardiyometabolik hastalıklar ve kansere kadar geniş bir yelpazede ortaya çıkabilmektedir (11, 12). Ayrıca sirkadiyen ritim bozulması; sabah uyanmada güçlük, gündüz aşırı uykululuk hali, motivasyon kaybı ve enerji yetersizliği gibi günlük yaşam kalitesini düşüren semptomlarla da kendini gösterebilmektedir (13, 14).

Sirkadiyen sistemin bozulma derecesi; ışığa maruz kalma süresi, günün zaman dilimi, ritimlerin senkronizasyon düzeyi, öğün zamanlaması ve bireysel kronotip (sabahçı/gececi olma) gibi faktörlere bağlıdır (15, 16). Egzersiz fizyolojisi açısından sirkadiyen ritim; aerobik kapasite, kardiyovasküler yanıtlar, metabolik süreçler ve nöromüsküler fonksiyonlar üzerinde belirleyici rol oynamaktadır (11, 16-20). Günlük dalgalanmaların atletik performansı anlamlı şekilde etkilediği, performansın günün saatine göre farklılık gösterebildiği rapor edilmiştir (21). Özellikle jet-lag koşullarında veya günün farklı zaman dilimlerinde gerçekleştirilen müsabakalarda performans kayıpları gözlenmiş ve bu durum sporcular açısından sirkadiyen ritimlerin önemini ortaya koymuştur (22, 23).

Sirkadiyen ritmin kas kasılma performansı üzerinde etkili olduğu bilinmekte olup, bu ritim kas performansı ve yorgunluğun önemli belirleyicilerinden biri olarak değerlendirilmektedir (24). Kas performansı ve yorgunluk; santral (beyin ve spinal mekanizmalar) ve periferik (kas dokusu ve ilişkili bileşenler) faktörlerin etkileşimi

sonucunda ortaya çıkmaktadır. Santral yorgunluk, merkezi sinir sistemi düzeyinde gelişen sinirsel süreçlerden kaynaklanırken; periferel yorgunluk, kas aksiyon potansiyeli iletimi, iyon dengesizlikleri ve metabolik yan ürünlerdeki değişimlerden ileri gelmektedir (22, 25-31). Egzersizin tipi ve süresi, kas performansındaki azalma ve buna bağlı yorgunluk mekanizmalarının farklılaşmasına yol açmaktadır.

Dolayısıyla, sirkadiyen ritim bozulmasının kas kasılma performansı ve yorgunluğu hem santral hem de periferel mekanizmalar aracılığıyla etkilediği düşünülmektedir. Ancak mevcut literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğu insanlarda *in vivo* koşullara odaklanmış olup, sirkadiyen ritim müdahalelerinin yalnızca periferel kas düzeyinde yorgunluk ve performans üzerindeki etkilerine dair veriler sınırlıdır.

Bu bağlamda, bu tez çalışmasının amacı; yetişkin sıçanlarda sirkadiyen ritim bozucu ışık maruziyetinin soleus (oksidatif) ve ekstensor digitorum longus (EDL) (glikolitik) kaslarının kasılma performansı ve yorgunluk profilleri üzerindeki etkilerini izole organ banyo sistemi kullanılarak araştırmaktır. Çalışma, sirkadiyen değişikliğin kas performansı üzerine etkilerini santral katkılardan bağımsız biçimde yalnızca periferel düzeyde inceleyerek literatüre özgün katkılar sunmayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İskelet Kasları

İskelet kası, insan vücudunun en dinamik ve plastik dokularından biridir. İnsanlarda iskelet kası toplam vücut ağırlığının yaklaşık %40'ını oluşturur ve tüm vücut proteinlerinin %50-75'ini içermektedir. Kas içeriğini ise esas olarak %75 su, %20 protein ve %5 inorganik tuzlar, mineraller, yağ ve karbonhidratlar oluşturmaktadır (32).

İskelet kasları, çok yönlü görevleri yerine getirebilen kompleks dokulardır. Temel işlevleri, eklemler ve kemikler ile hareketi açığa çıkarmaktır. Bu işlev mekanik açıdan ele alındığında, kimyasal enerjinin mekanik enerjiye dönüştürülmesidir. Mekanik enerjiye bu dönüşüm; kuvvet ve güç üretimine, postürün sürdürülmesine yani aktivite için öngörülen hareketin üretilmesine olanak sağlamaktadır (33).

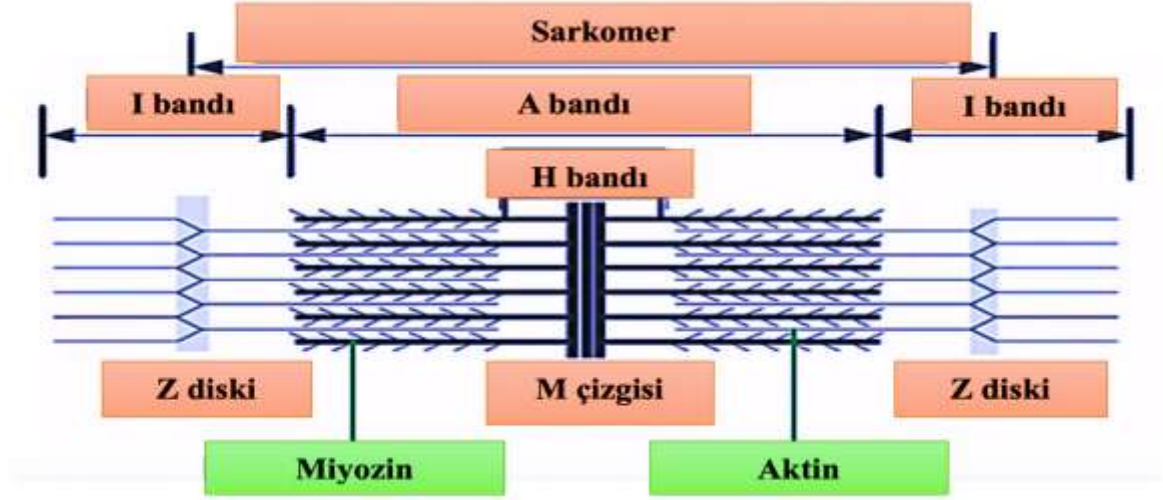
Metabolik perspektiften değerlendirildiğinde ise iskelet kası, karbonhidrat ve aminoasit gibi önemli substratları depo etmektedir. Enerji üretiminde karbonhidratlar, yağlar ve proteinleri kullanarak hem bazal enerji metabolizmasında rol almakta hem de organizmanın ihtiyaç duyduğu optimum vücut sıcaklığının korunmasına yardımcı olmaktadır (32).

Günlük yaşam bağlamında iskelet kasları, dil ve ağız çevresi kasları aracılığıyla konuşmaya; mimik kasları yoluyla ise yüz ve deri hareketlerine katkı sağlayarak sözsüz iletişimin önemli bir parçası olur. Bu yönüyle sosyal etkileşim ve iş yaşamının sürdürülebilmesi için kritik rol oynar. Ayrıca fonksiyonel bağımsızlığın korunması ve günlük yaşam aktivitelerinin yerine getirilebilmesi açısından insan yaşamının temel yapıtaşlarından biridir (34, 35).

2.1.1. İskelet Kası Genel Yapısı

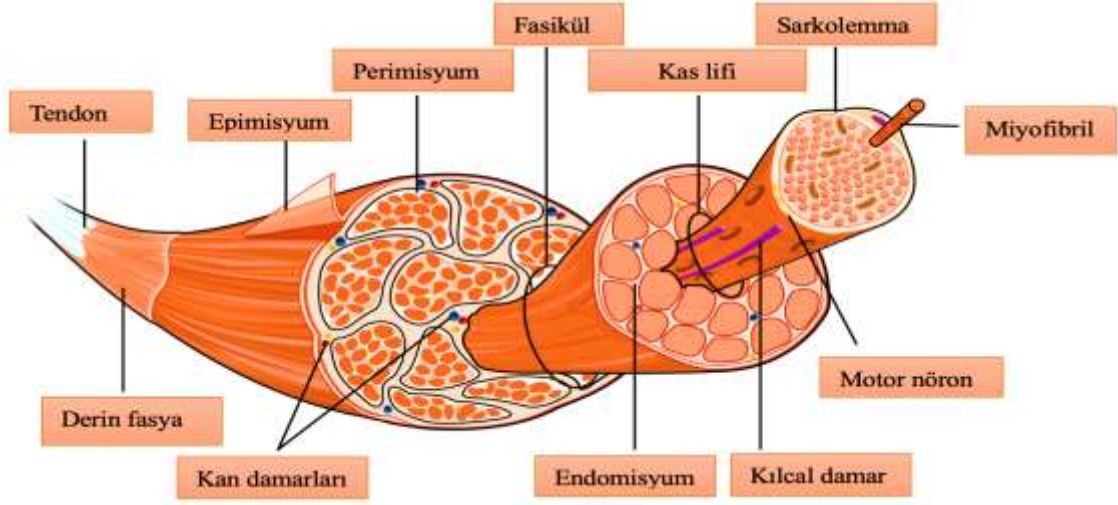
İskelet kası, kasılma, kuvvet üretimi ve hareketin gerçekleştirilmesinden sorumlu, yüksek derecede organize bir dokudur. Kasılma işlevini yerine getiren temel yapısal ve fonksiyonel birimi sarkomerdir. Sarkomer, şematik olarak her iki ucunda yer alan koyu renkli Z diskleri ile sınırlıdır. Z diskleri, komşu sarkomerler arasında bulunan daha açık renkli I bandını ikiye böler. Sarkomerin merkezinde ise kalın filamentlerden oluşan yoğun A bandı yer alır ve A bandının ortasında daha açık renkte bir H bölgesi bulunur. H bölgesinin merkezinde yer alan M çizgisi, kalın filamentleri birbirine bağlayarak yapısal bütünlüğü sağlar. İnce filamentler Z disklerine tutunurken, kalın filamentler M çizgisi aracılığıyla

organize edilmektedir (36). Bu bilgiler ışığında, yazar tarafından oluşturulan sarkomerin organizasyonu Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Sarkomerin organizasyonu

Birden fazla sarkomerin seri şekilde birleşmesiyle miyofibriller oluşmaktadır. İskelet kası miyofibrilleri, uç uca eklenmiş sarkomerlerden meydana gelen uzun yapılar şeklindedir. Miyofibrillerin bir araya gelmesiyle fasiküller, fasiküllerin birleşmesiyle ise bütüncül kas dokusu oluşmaktadır. Her bir katman, ekstraselüler matris ile çevrenmekte ve hücre iskeleti ağları tarafından desteklenerek doku yapısal bütünlük kazanmaktadır (37) (Şekil 2).



Şekil 2. İskelet kası organizasyonu (OpenStax'dan uyarlanmıştır, 38)

2.1.2. İskelet Kası Proteinleri

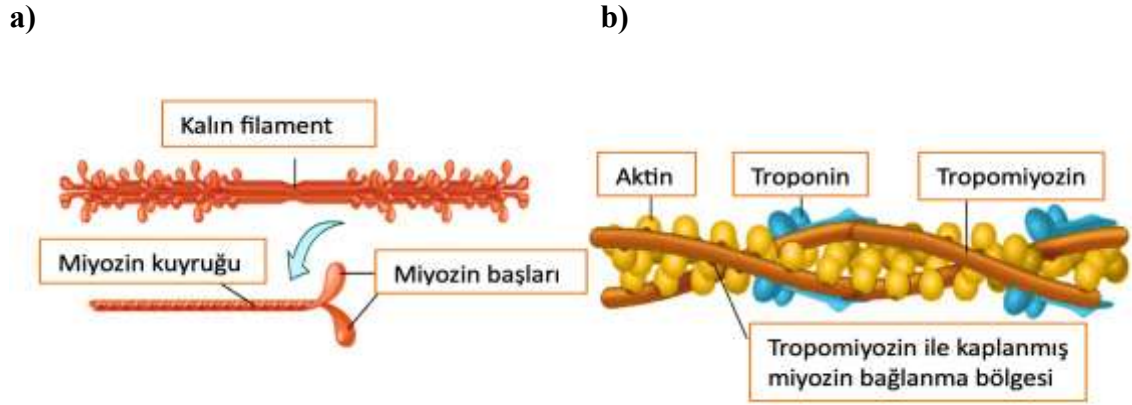
Miyofibriller, üç temel protein grubundan oluşmaktadır:

- Kontraktıl proteinler,
- Düzenleyici proteinler ve
- Yapısal proteinler (39).

2.1.2.1. Kontraktıl Proteinler

Kontraktıl proteinler, kasın kuvvet üretiminden sorumlu temel elemanlardır. Bunlar, sırasıyla ince ve kalın filamentleri oluşturan aktin ve miyozin proteinleridir. Kalın filamentin ana bileşeni olan miyozin, kasın motor proteini olarak görev yapar. Motor proteinler, adenozin trifosfatta (ATP) depolanan kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştürerek kuvvet üretimini sağlamaktadır (34).

İnce filamentler ise sarmal yapıda düzenlenmiş aktin moleküllerinden meydana gelir. Her aktin molekülü üzerinde, miyozin başlarının bağlanmasına olanak sağlayan özgül bağlanma bölgeleri bulunmaktadır (Şekil 3) (40).



Şekil 3. Kalın ve ince filamentlerin yapısı. a) Miyozin filamentinin bölümleri b) Aktinfilamentinin troponin ve tropomiyozin ile ilişkisi (Tortora'dan uyarlanmıştır, 40)

2.1.2.2. Düzenleyici Proteinler

İnce filamentin yapısında bulunan iki temel düzenleyici protein tropomiyozin ve troponindir. Bu proteinler, kasılma ve gevşeme süreçlerinin kontrolünden sorumludur. Gevşemiş kasta, miyozinin aktine bağlanması engellenir; çünkü tropomiyozin iplikleri aktin üzerindeki miyozin bağlanma bölgelerini kapatır ve bu yapı troponin kompleksinin etkisiyle sabitlenmektedir (41).

Kas hücresi bir aksiyon potansiyeli ile uyarıldığında, kalsiyum iyonlarının (Ca^{2+}) troponine bağlanması, troponinin konformasyonunda değişikliğe yol açmaktadır. Bu yapısal değişim tropomiyozinin, aktin üzerindeki miyozin bağlanma bölgelerinden uzaklaşmasına neden olmaktadır. Böylece miyozin başlarının aktine bağlanması mümkün hale gelmekte ve kasılma süreci başlatılmaktadır (42).

2.1.2.3. Yapısal Proteinler

İskelet kası, miyofibrillerin hizalanmasına, stabilitesine, elastikiyetine ve uzayabilirliğine katkıda bulunan yaklaşık bir düzine yapısal protein içerir. Bu proteinler arasında özellikle titin, α -aktinin, miyomesin, nebulin ve distrofin öne çıkar. Yapısal proteinlerin temel görevi, miyofibrilleri sarkolemmaya (kas hücresi zarı) ve hücre dışı matrikse bağlayarak kas dokusunun mekanik bütünlüğünü ve fonksiyonel sürekliliğini sağlamaktır (40).

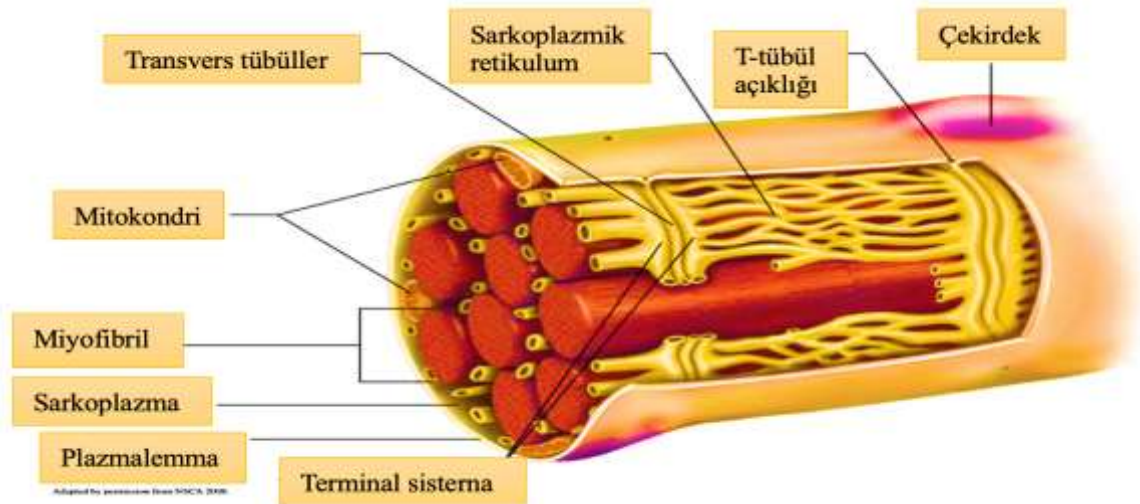
2.1.3. İskelet Kası Organelleri: Transvers Tübül Sistemi, Sarkoplazmik Retikulum ve Mitokondri

2.1.3.1. Transvers Tübül Sistemi

Transvers tübüller, sarkolemanın hücre içine doğru yaptığı invajinasyonlar olarak tanımlanır. Hücre dışı ortamla doğrudan bağlantılı olan bu yapılar, sinir kaynaklı aksiyon potansiyelinin miyofibrillerin derinliklerine kadar hızlı ve homojen şekilde iletilmesini sağlar. Böylece kas hücresinde elektriksel uyarının tüm sarkomerlerde senkronize olarak yayılması ve kasılma sürecinin etkin bir biçimde gerçekleşmesi mümkün olmaktadır (43).

2.1.3.2. Sarkoplazmik Retikulum

Sarkoplazmik retikulum (SR), iskelet kası hücresinde kalsiyumun depolanması, salınması ve yeniden sarkoplazmaya geri alınmasından sorumlu özel bir organeldir. Kalsiyum iyonları, SR'nin transvers tübül sistemi ile yakın ilişki içinde bulunan genişlemiş bölgeleri olan terminal sisternalarda depolanır. Bir T-tübülün her iki yanında yer alan iki terminal sisterna ile birlikte oluşturduğu yapı ise triad olarak adlandırılır. Bu organizasyon, aksiyon potansiyelinin elektriksel uyarıdan mekanik yanıt üretimine (excitation–contraction coupling) etkin şekilde çevrilmesini sağlamaktadır (Şekil 4) (44).



Şekil 4. İskelet kas lifinin mikroskobik organizasyonu (Frontera'dan uyarlanmıştır, 32)

Sarkoplazmik retikulumda bulunan iki temel protein, kalsiyum homeostazının korunmasına katkıda bulunmaktadır. Bu proteinler sarkoendoplazmik retikulum Ca^{2+} -ATPaz (SERCA) ve kalsekestrindir. Sarkoendoplazmik retikulum pompası, kas aktivasyonu sonrasında Ca^{2+} iyonlarının yeniden terminal sisternalara alınması ve depolanmasını sağlarmakta; kalsekestrin ise SR içinde Ca^{2+} iyonlarını gevşek bağlarla tutarak hem depolama kapasitesinin artmasına hem de serbest bırakılma sürecinin düzenlenmesine aracılık etmektedir (45).

2.1.3.3. Mitokondri

Mitokondri, hücre içinde yalnızca izole bir organel değil, aynı zamanda hücre içerisinde uzanan üç boyutlu dinamik bir ağdır. Bu ağ, enerji ihtiyacı fazla olan bölgelerde etkin ATP üretimini desteleyecek biçimde düzenlenmiştir. Mitokondri, kas liflerinde oksijen kullanılarak enerji üretiminin gerçekleştiği oksidatif fosforilasyon sürecinin merkezidir ve aerobik ATP sentezinde temel rol oynamaktadır (22, 46).

2.1.4. İskelet Kas Liflerinin Heterojenliği: Kas Lifi Tipleri

İskelet kası lifi tiplerinin tanımlanması, yaklaşık iki yüz yıl öncesine dayanmaktadır. İlk sınıflandırma, morfolojik farklılıklara göre kırmızı ve beyaz lifler olarak ayrılması ile yapılmıştır. Daha sonra, moleküler, biyokimyasal ve biyofiziksel analizlerin katkısıyla, ATP hidroliz hızı ve metabolik özelliklerine göre yavaş kasılan Tip I ve hızlı kasılan Tip II kas lifleri olarak sınıflandırılmıştır (47).

Farklı miyozin ağır zincir (MHC) izoformlarının keşfiyle MHC I, MHC IIa ve MHC IIb tanımlaması yapılmış ve günümüzde bu izoformlar sırasıyla Tip I, Tip IIa ve Tip IIb kas lifleri olarak sınıflandırılmıştır (48, 49). Kas lifi tipi, kasılma hızı, yorgunluk direnci ve güç üretimi gibi parametreler hakkında genel ve hızlı bir bilgi sağlamaktadır. Ancak iskelet kasları, Tip I ve Tip II lifler bakımından heterojen yapıya sahiptir. Heterojenlik kavramı, kaslarda her iki lifi tipinin farklı oranlarda bir arada bulunduğunu ifade etmektedir. Aynı kasta farklı fizyolojik özelliklere sahip kas liflerinin varlığı, motor nöronlar tarafından yönlendirilen farklı aktivite türlerine adaptasyon kapasitesini yansıtmaktadır. Bu çeşitlilik, kasın motor nöron uyarımına, hormonal duruma, yaş ve genetik yatkınlığa, egzersiz tipi ve yoğunluğuna adaptasyon kabiliyetini artırmaktadır. Kas içerisinde baskın olarak bulunan lif tipi ise, o kasın tipik fizyolojik özelliklerini belirleyen temel unsur olarak kabul edilmektedir (50, 51).

Tip I ve Tip II kas lifleri farklı egzersiz yoğunluklarında işe alınmaktadır. Giderek artan egzersiz yoğunluğunda, kasların ulaştığı en yüksek oksijen kullanım hacmi maksimum oksijen tüketimi (VO_{2max}) olarak tanımlanmakta ve egzersiz yoğunluğunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bu tanımlama içerisinde, VO_{2max} 'ın %46-63'ü orta, %64-90'ı ağır (şiddetli) ve \geq %90 ise maksimale yakın şiddette egzersiz yapıldığını ifade etmektedir (52).

2.1.4.1. Tip I Kas lifleri

Enerjilerini oksijen vasıtasıyla elde eden, yavaş ve uzun süreli kasılma özelliğine sahip kas lifleridir. Oksidatif veya aerobik kas lifleri olarak da adlandırılmaktadır. Oksijen metabolizmalarına dayalı bu özellikleri sebebiyle, Tip II liflere kıyasla daha fazla mitokondri, miyogloblin ve daha yoğun damar ağına sahiptir. Yüksek miyogloblin içeriği sayesinde daha kırmızımsı görünmektedir (53).

Postürün korunması gibi sürekli kasılmayı veya maraton koşucularında olduğu gibi uzun süreli dayanıklılığı gerektiren aktivitelerde önemli rol oynamaktadır. Soleus kası, yoğun Tip I lif içeriğiyle bu kaslara örnektir (54).

2.1.4.2. Tip II Kas lifleri

Hızlı kasılan ancak görece daha erken yorulan Tip II kas lifleri, enerjilerini esas olarak glikolitik mekanizmalar yoluyla, kreatin fosfat (CrP) ve glikojenden elde etmektedir. Bu yönleriyle, glikolitik (anaerobik) lifler olarak da bilinmektedir. Tip I kas liflerine kıyasla, çevresinde daha az kan damarı, mitokondri ve miyogloblin bulunmaktadır. Yorgunluğa dirençleri Tip I liflere oranla düşüktür. Tip II kas lifleri, Tip IIa ve Tip IIb alt birimlerine sahiptir ve Tip IIa lifler yorgunluğa Tip IIb liflerden daha dirençlidir (34, 54, 55).

Fizyolojik açıdan hızlı ve yavaş kasılan lifler arasındaki temel farklılıklar; kalsiyum kinetikleri, uyarılma-kasılma eşleşme mekanizmaları ve kasılma parametrelerini (pik kuvvete ulaşma süresi ve yarı gevşeme süresi gibi) düzenleyen moleküler motor aktivitelerindeki ayrılıklardan kaynaklanır (54). Kas lifi tiplerinin başlıca metabolik ve kontraktıl özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

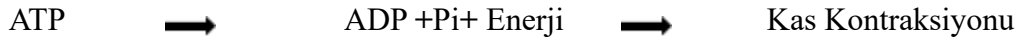
Tablo 1. Kas lifi tiplerinin bazı metabolik ve kontraktil özellikleri

	Tip II		
	Tip I	Tip IIa	Tip IIb
Kontraktıl ve metabolik özellikler	Yüksek oksidatif, yavaş kasılan, yorgunluğa dirençli	Hızlı kasılan, oksidatif-glikolitik, yorgunluğa dirençli	Hızlı kasılan, glikolitik, hızlı yorulan
Kuvvet üretimi (güç çıkışı)	Zayıf	Orta	Güçlü
Endurans kapasitesi	Yüksek	Orta	Düşük
İşe alım eşiği	Tüm yoğunluklarda	>%40 VO _{2max}	>%75 VO _{2max}
Depoladığı temel enerji substratı	Trigliserit	Kreatin fosfat, glikojen	Kreatin fosfat, glikojen
Kullandığı temel enerji metabolizması	Aerobik	Uzun süreli anaerobik	Kısa süreli anaerobik

VO_{2max}: Maksimum oksijen tüketimi, (Ayar ve Thompson ‘dan uyarlanmıştır, 34,52).

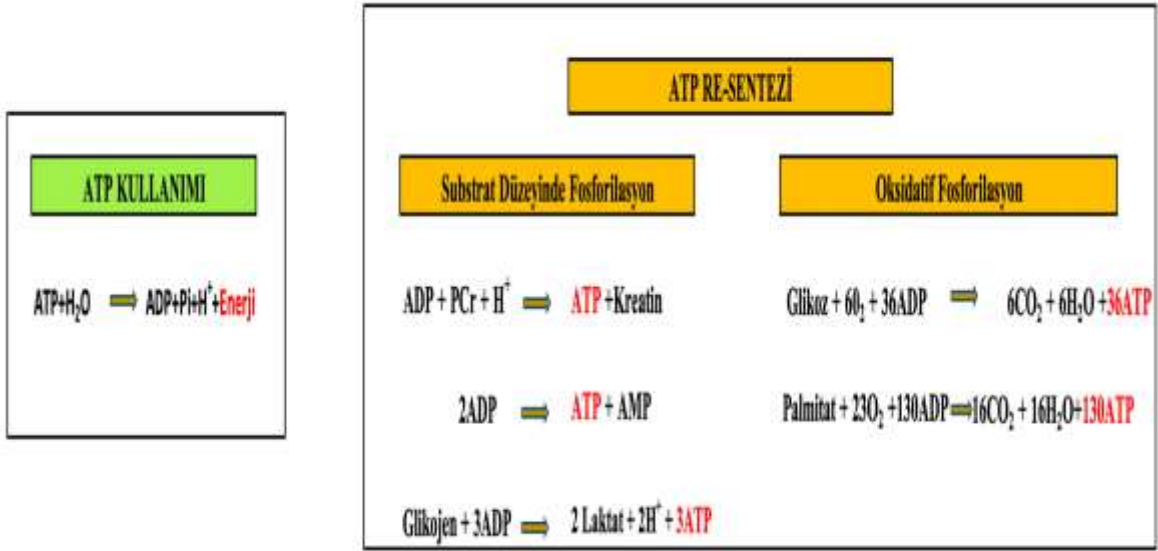
2.1.5. Hareketin Kaynağı: Kas Enerji Sistemleri

Kas kasılması ve dolayısıyla tüm hareketler ATP parçalanmasına ve serbest enerjinin açığa çıkmasına bağlıdır (56).



ADP: adenzin difosfat, Pi: inorganik fosfat

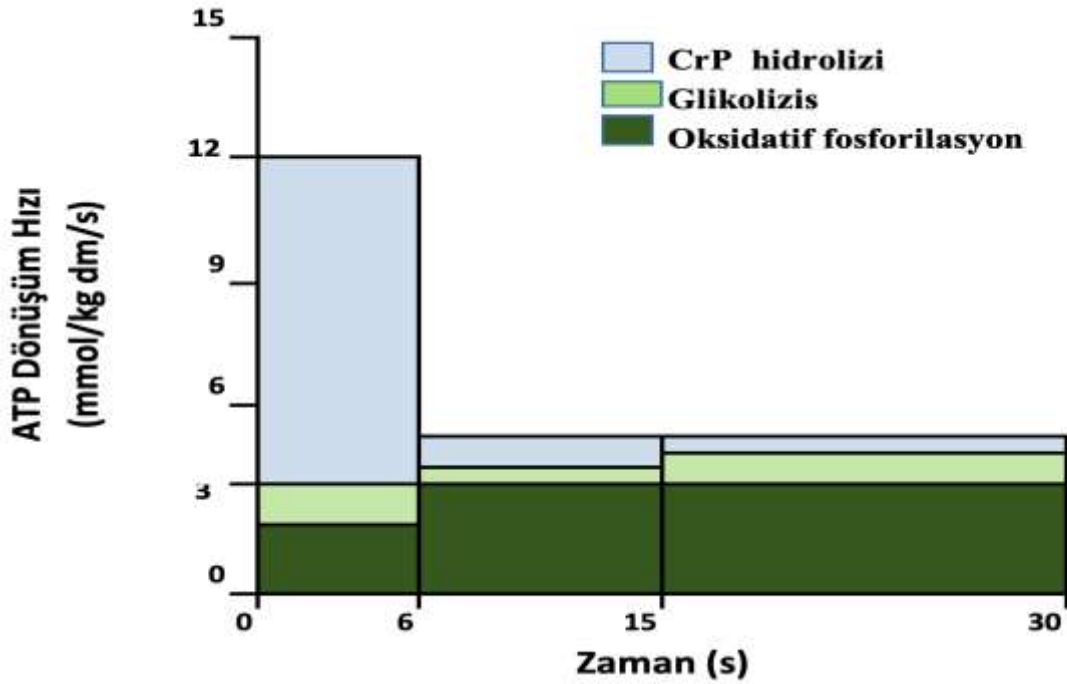
Bu bilgi ışığında, kas dokusunda geniş bir ATP havuzu bulunduğu düşünülebilir. Ancak gerçekte durum farklıdır; kaslar yalnızca çok sınırlı miktarda serbest ATP içerir ve bu depo kasın enerji ihtiyacını yalnızca birkaç saniye süreyle karşılayabilir (57). Enerji ihtiyacını karşılamak için farklı enerji üretim ve depolama mekanizmalarına da ihtiyaç duyulmaktadır. Bu mekanizmalar ve elde edilen ATP Şekil 5’te gösterilmiştir.



Şekil 5. ATP kullanımını ve re-sentezi (Hargreaves'den uyarlanmıştır, 58)

Enerji depolama mekanizmalarında glikojen ve triaçilgliseroller gibi kompleks moleküller kullanılmaktadır ve enerji ihtiyacında artış durumunda, kaslarda metabolizmalarını hızla artıracak hassas kontrol sistemi bulunmaktadır. Bu hassas kontrol sistemi sayesinde kaslar, metabolik hızlarını enerji talebini karşılamak üzere diğer tüm dokulardan daha büyük ölçüde değiştirebilmektedir (56).

Kasların temel enerji yolları, ATP ve CrP depoları, anaerobik glikoliz ve oksidatif fosforilasyondur. Enerji kullanımını sırasında yolların hepsi veya hiçbiri şeklinde bir ayrım bulunmamaktadır. Yollar üst üste binmekte ve eforun yoğunluğuna bağlı olarak tek bir egzersiz sırasında, farklı zaman noktalarında aktive olabilmektedir (Şekil 6) (59).



Şekil 6. Egzersizin süresine bağlı olarak ATP üretiminde rol alan enerji sistemleri. Başlangıçta kreatin fosfat sistemi baskındır; daha sonra glikoliz ve uzun süreli egzersizde oksidatif fosforilasyon ATP üretiminin ana kaynağını oluşturmaktadır (Parolin'den uyarlanmıştır, 59).

2.1.5.1. Kreatin Fosfat ve Depo ATP

Kas liflerindeki ATP ve CrP rezervleri, sınırlı bir enerji havuzunu oluşturur. Bu rezervler, miktarlarının az olması nedeniyle yüksek yoğunluklu ve kısa süreli (yaklaşık 3–15 saniye) aktiviteleri destekleyebilmektedir. Bu enerji depolarının tükenmesinin ardından kasın enerji ihtiyacı, glikolizis ve oksidatif fosforilasyon yoluyla karşılanmaya devam etmektedir (60).

2.1.5.2. Glikolizis

Yunanca "tatlı" anlamına gelen "glykys" ve "bölmek" anlamına gelen "lysis" kelimelerinden türetilen glikolizis, bir glikoz molekülünün son ürün olan iki pirüvat molekülüne bölünmesini ifade etmektedir. Pirüvata kadar parçalanma süreci sonunda net iki mol ATP üretilmektedir. Bu yol oksijen yokluğunda başlıca enerji kaynağı olarak görev yaparken; oksijen varlığında oksidatif enerji metabolizması için temel substrat olan pirüvat kaynağı olarak rol almaktadır (61).

Anaerobik glikoliz, kas hareketlerini birkaç dakika sürdürmek için hızlı bir şekilde ATP üretmektedir. Ancak hidrojen ve laktat gibi metabolik son ürünlerin kasın etkin çalışma düzenini bozması yönüyle yorgunluk ile ilişkilendirilmektedir (62).

2.1.5.3. Oksidatif Fosforilasyon

Kas liflerinde oksijen aracılığıyla (aerobik) ATP üretiminin temel mekanizması, mitokondri içerisinde gerçekleşen oksidatif fosforilasyon sürecidir. Dakikalardan saatlere kadar sürebilen, orta ve uzun süreli egzersizlerde kasın enerji talebinin karşılanması bu mekanizma aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu süreçte mitokondri, oksijen sağlayan yollar ile kas kasılması ve egzersiz performansını sağlayan ATP sentezi arasındaki köprüyü oluşturmaktadır (63). Kasa enerji üretimi için gerekli oksijen, kılcak damarlardan oluşan vasküler ağ ile sağlanmaktadır. Bu ağın kapsamı, kas lifi içerisindeki metabolik talep ile ilişkilidir. Egzersizin uzun vadede sürdürülmesi ve ATP yeniden sentezi, oksidatif fosforilasyon sınırlarıyla doğrudan ilişkilendirilmektedir (63, 64).

Kaslarda enerji üretiminde kullanılan yakıt molekülleri, hem intramüsküler depolardan (serbest yağ asitleri ve glikojen) hem de ektramüsküler kaynaklardan sağlanabilmektedir. Ektramüsküler kaynaklar arasında, yağ dokusundan mobilize edilen serbest yağ asitleri ile diyet yoluyla alınan veya karaciğerden salınan glikoz yer almaktadır. Bu kaynaklardan elde edilen NADH (Nikotinamid Adenin Dinükleotid) ve FADH₂ (Flavin Adenin Dinükleotid) elektronlarının O₂ ile birleşmesi sonucu enerji üretilmektedir (65).

Kas, katabolizmada kullanılmak üzere bir amino asit kaynağına sahiptir ve bu kaynak serbest amino asit havuzu olarak bilinmektedir. Karbonhidrat alımının yetersiz olduğu durumlarda, uzun süreli egzersiz sırasında protein yıkımı ve amino asit oksidasyonu artış göstermektedir. Yoğun egzersiz de amino asit oksidasyonunu artırsa da bu tür aktivitelerin kısa süreli doğası nedeniyle protein katabolizmasına olan katkısı genellikle ihmal edilebilir düzeydedir (66).

Kas hücrelerinde enerji üretimine en büyük katkı oksidatif mekanizmalardan elde edilmektedir. Katkı oranı fizyolojik koşullara bağlı olarak yaklaşık %50–95 arasında değişmektedir. Buna karşılık, sınırlı kapasiteye sahip olan ATP ve CrP depoları ile anaerobik glikoliz, toplam enerji üretimine yaklaşık %5–50 oranında katkı sağlamaktadır (67).

2.1.6. Kimyasal Enerjiden Mekaniğe; Kas Kasılması

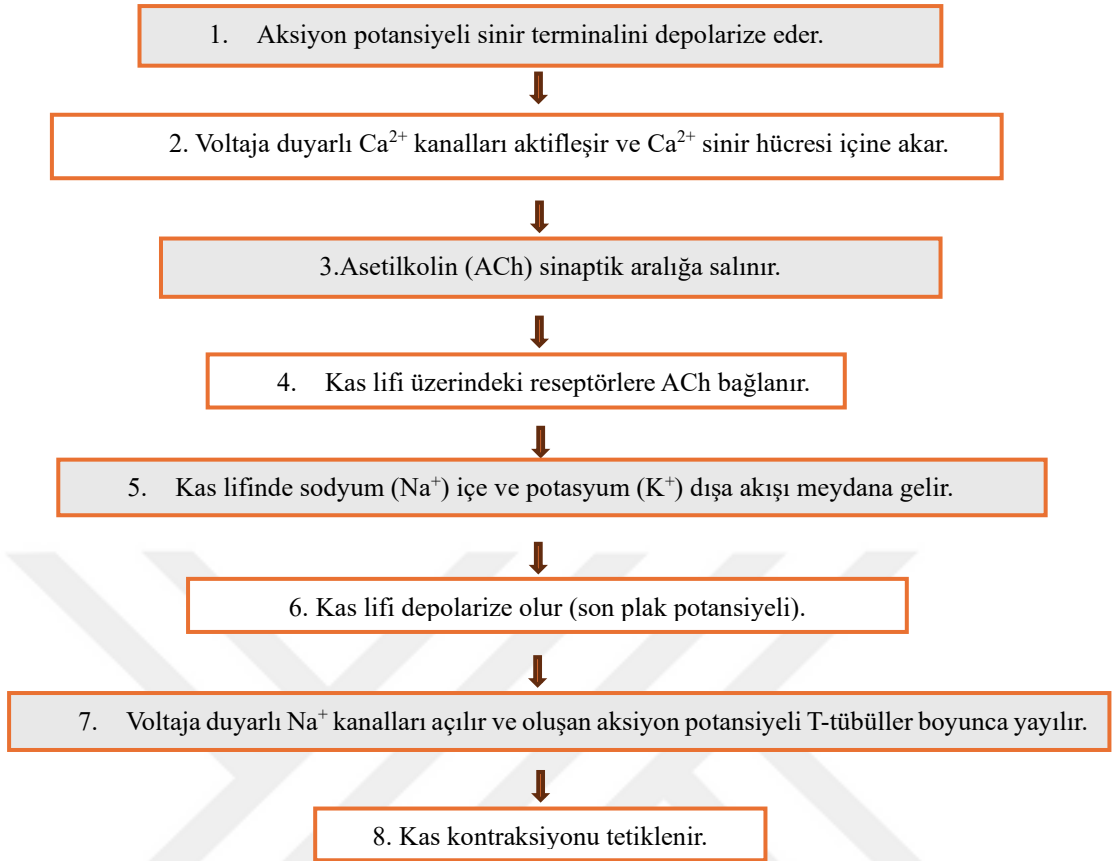
Elektriksel uyarılabilirliğe sahip iskelet kasının kasılma işlevi, yapısal ve fonksiyonel açılardan üç temel birim üzerinden incelenmektedir:

1. Sinir ve kas arasındaki bağlantı olan nöromusküler kavşak (NMK),
2. Uyarıların sinirden kasa iletilmesini sağlayan uyarılma-kasılma eşleşmesi mekanizmaları (excitation–contraction coupling) (ECC),
3. Kuvvet üretiminden sorumlu en küçük fonksiyonel birim olan sarkomer (37).

2.1.6.1. Nöromusküler Kavşak

Nöromusküler kavşak, elektriksel sinyalin kasa iletilmesini sağlayan, motor nöronlar ile hedef kas lifleri arasındaki kimyasal sinaptik temas bölgesidir. Bu bölge, presinaptik alan, sinaptik aralık ve postsinaptik alanı içermektedir. Elektriksel uyarının (aksiyon potansiyeli) sinirden kasa aktarımında nöromusküler kavşak seviyesinde gerçekleşen olaylar Şekil 7’de gösterilmiştir (37).

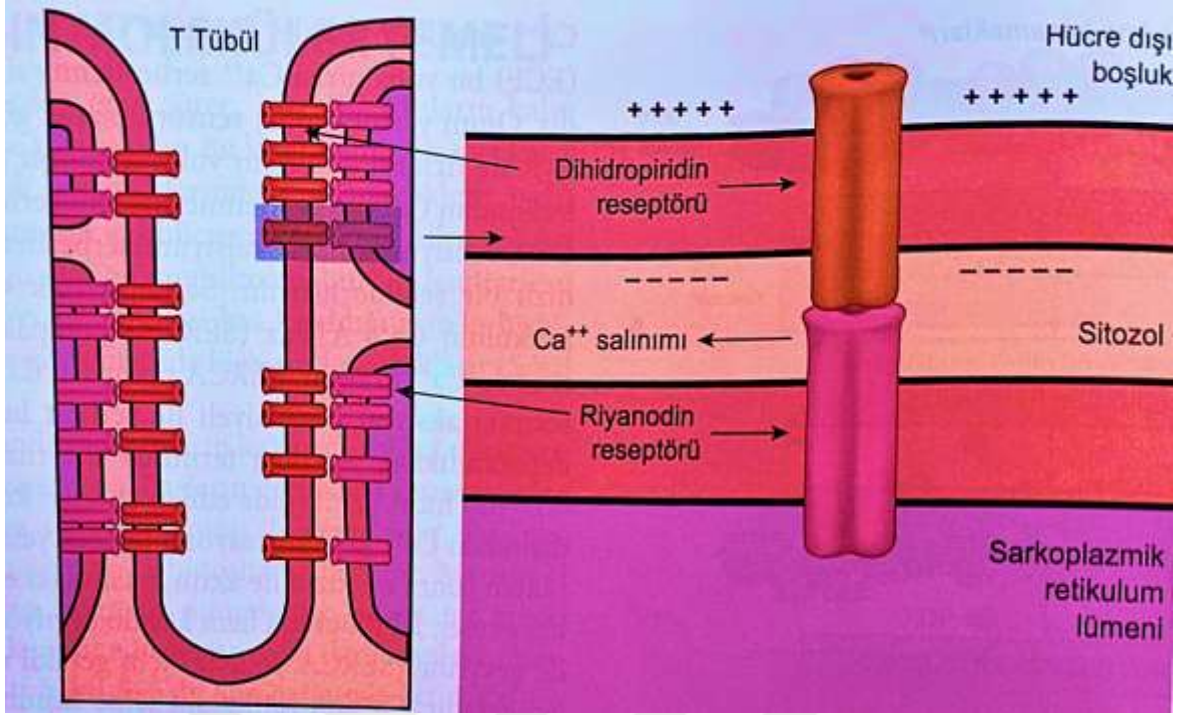
Olgun iskelet kasındaki nöromusküler kavşağın (NMK) değişmeyen bir yapı olmadığı bunun yerine çeşitli ipuçlarına yanıt olarak yeniden şekillenen belirgin bir yapısal plastisiteye sahip olduğu ortaya konmuştur (68). Bu plastisite, performansı etkileyen fizyolojik adaptasyonların (örneğin artan içerik veya salınan nörotransmitter miktarı) yanı sıra morfolojik adaptasyonlarla da (daha fazla sayıda ve uzunlukta terminal dallar veya sinaptik son plak boyutundaki değişiklikler) sonuçlanabilir. Egzersiz, bu uyarılar arasında önemli bir yere sahiptir (69, 70).



Şekil 7. Aksiyon potansiyelinin nöromüsküler kavşaktan kasa iletim basamakları (Mukund'dan, 37)

2.1.6.2. Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi

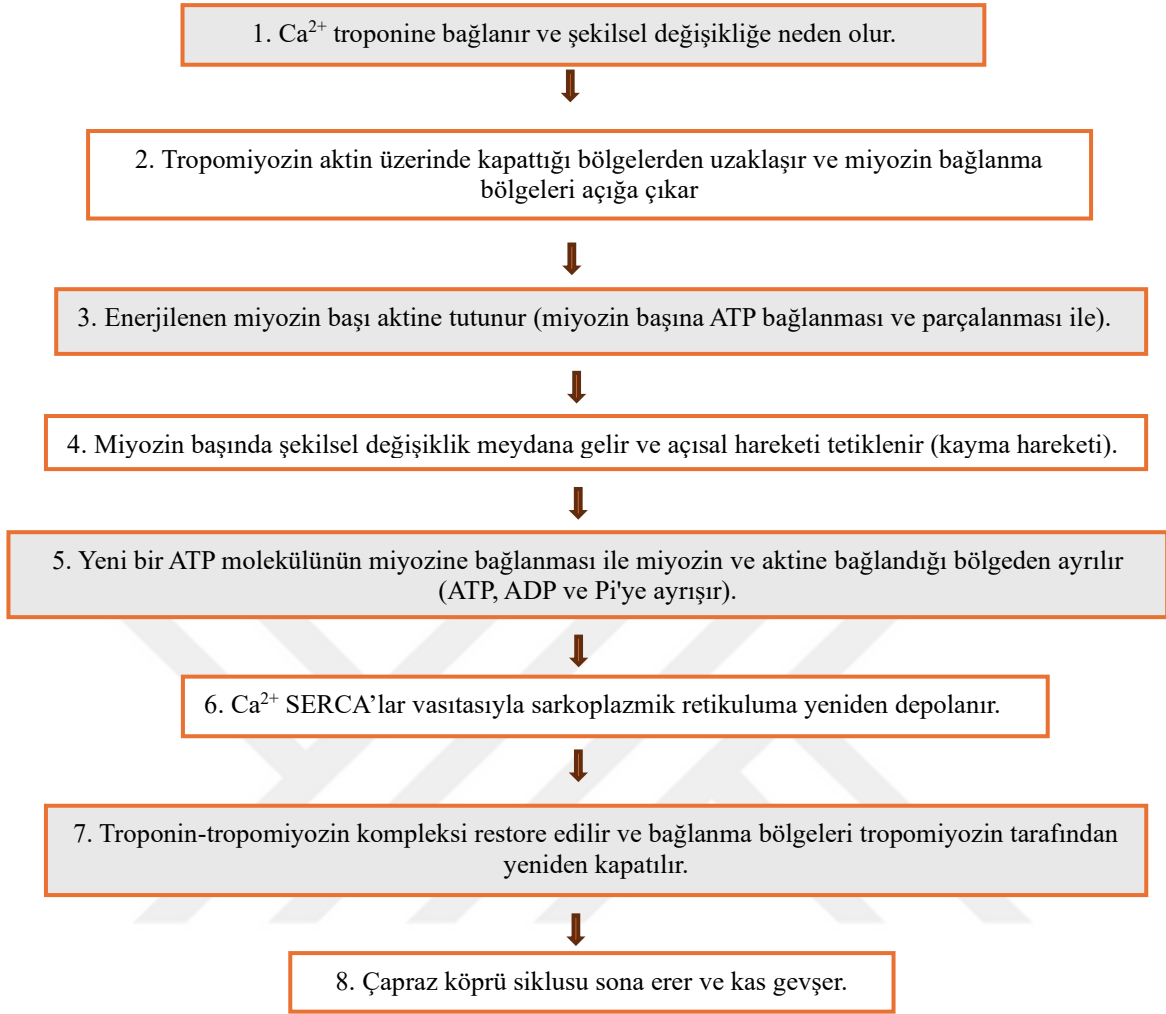
Kas kasılması, postsinaptik membranda bulunan hızlı sodyum kanallarının aktivasyonu ile başlamaktadır. Bu süreç, kas lifinde bir aksiyon potansiyeli oluşturur ve kasılmanın başlamasını sağlamaktadır. Uyarılma-kasılma eşleşmesi, triad olarak adlandırılan, T-tübülü ile sarkoplazmik retikulumun terminal sisternalarından oluşan iki membranöz yapı arasındaki bölgede gerçekleşmektedir. İletilen sinir aksiyon potansiyeli, T-tübüller üzerindeki voltaj kapılı Ca²⁺ kanalı olarak görev yapan dihidropiridin reseptörlerinde (DHPR) depolarizasyon meydana getirmekte ve ardından ryanodin reseptörleri (RYR) uyarılmaktadır. Bu uyarılma sarkoplazmik retikulundan sarkoplazmaya büyük miktarda Ca²⁺ salınımını tetiklemektedir. Uyarılma kasılma eşleşmesinin reseptörleri Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Dihidropiridin ve rıyanodin reseptörlerinin şematik gösterimi (Barrett'den, 41)

2.1.6.3. Kuvvet Üretimi: Sarkomer

Kuvvet üretimi ve hareket, sarkomerin kasılmasıyla meydana gelmektedir ve bu durum iskelet kasının temel ayırt edici özelliğidir. Sarkomerin kasılmasından önce, nöromüsküler kavşakta (NMK) gerçekleşen olaylar ve uyarılma-kasılma eşleşmesi süreçleri devreye girdiği ve gerçekleşen olaylar dizisi yukarıdaki bölümlerde anlatılmıştır. Bu aşamaların ardından, sarkoplazmik retikulumdan hücre içine büyük miktarda kalsiyum iyonu salınır ve kas hücresi içerisinde bir dizi olay tetiklenir (71) (Şekil 9).



Şekil 9. Kas kasılması sırasında sarkomer içerisinde meydana gelen olaylar dizisi (Pınar'dan uyarlanmıştır, 71)

Kuvvet üretimine bu dönüşüm eşzamanlı olarak 1954'te yayınlanan iki makalede, birbirinden bağımsız çizgili kasın proteinlerini içeren iki filament seti (aktin ve miyozin) arasındaki kaymanın bir sonucu olarak kısaldığını öne sürmüştür (72). Kas kasılmasında kayma hareketi, miyozin başlarının güç vurumu ile aktin filamentlerini orta hatta doğru sürüklemesi şeklinde gerçekleşir (73). Kayan filamentler teorisi, kas kasılmasının biyofiziksel temellerini açıklamada bir dönüm noktası olmuş ve günümüzdeki araştırmalar için temel bir model niteliği kazanmıştır (72, 74).

2.1.7. Kas Kasılma Tipleri

İskelet kasının uyarılması sonucunda, statik (izometrik) ya da dinamik (izotonik; konsantrik ve eksantrik) kontraksiyonlar olarak sınıflandırılabilen farklı kasılma türleri meydana gelmektedir (75, 76).

2.1.7.1. Statik Kas Kontraksiyonu

Statik kas kontraksiyonu (izometrik kasılma), kasın güç üretmesine rağmen ilgili eklemden veya ekstremitede herhangi bir hareketin oluşmadığı kasılma tipini ifade etmektedir (32). Üretilen kas kuvveti, karşı koyan dirençten daha düşük olduğunda gözle görülür bir hareket açığa çıkmamaktadır. Bu tür kontraksiyonlar, günlük yaşamda duvarı itme gibi aktiviteler sırasında ortaya çıkar (77).

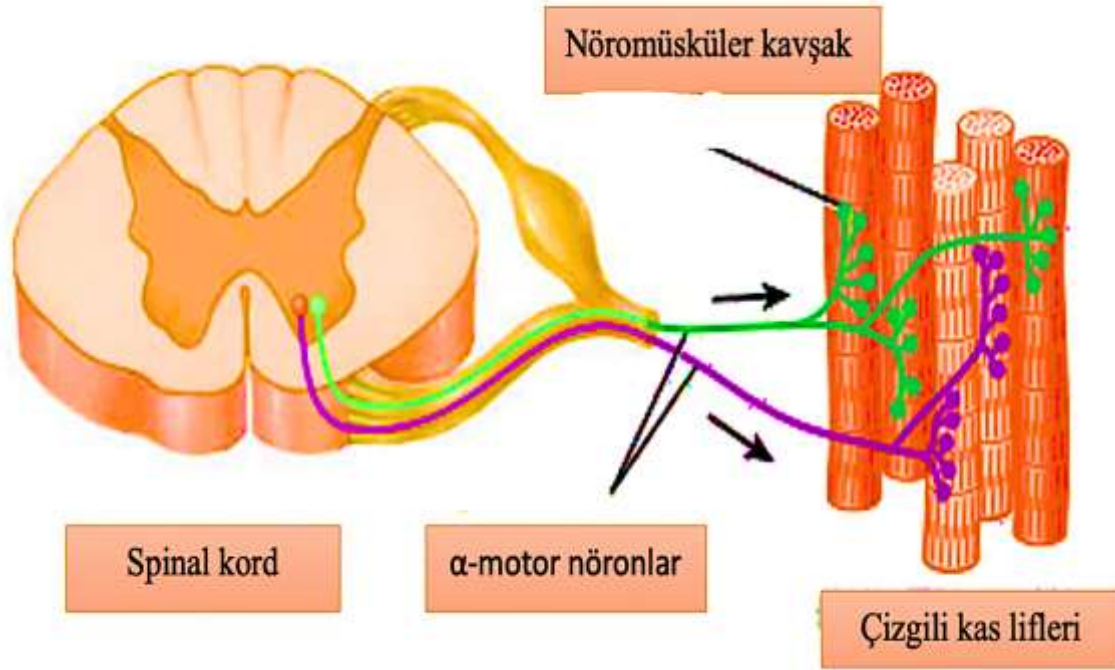
2.1.7.2. Dinamik Kas Kontraksiyonları

Dinamik (izotonik) kas kontraksiyonları, gözlemlenebilir hareketlerin ortaya çıktığı kasılma tipleridir. Bu kasılma tipleri, konsantrik ve eksantrik olmak üzere iki alt grupta sınıflandırılmaktadır. Konsantrik kontraksiyonlarda, kas güç üretirken başlangıç ve bitiş noktaları arasındaki mesafe azalmakta; bir başka ifadeyle kas boyu kısalmaktadır. Günlük yaşamda, dirsek fleksör kasları aracılığıyla bir yükün yukarı kaldırılması bu kasılma tipine örnek olarak verilebilir. Eksantrik kas kontraksiyonu, kasın aktif olarak gerilmesi sırasında başlangıç ve bitiş noktaları arasındaki mesafenin artmasına rağmen kuvvet üretiminin devam etmesiyle tanımlanmaktadır. Bu tür kasılmalar, hareketlerin yavaşlatılması, eklemlerin stabil tutulması ve mekanik enerjinin absorbe edilmesinde kritik rol oynamaktadır. Günlük yaşamda yokuş aşağı yürümek ya da merdiven inmek eksantrik kasılmalara örnektir (78).

Yukarıda sayılan kasılmaların yanı sıra izokinetik kas kontraksiyonları da bulunmaktadır. Bu kontraksiyon, hareketin sabit açısal hızla sınırlandırıldığı ve direnç mekanizmasının her noktada değişebildiği bir kasılma tipidir; fakat yalnızca özel ekipman desteğiyle ölçülüp ve değerlendirilebilmektedir (79).

2.1.8. İskelet Kaslarının Mekanik Özellikleri

İskelet kasları, elektriksel uyarılabilme özelliğine sahiptir. Kas kontraksiyonunu başlatan uyarılar, merkezi sinir sisteminden α -motor nöronlar aracılığıyla kasa iletilmektedir. Tek bir motor nöron, birden fazla kas lifini innerve eder ve bu nöron ile uyardığı kas liflerinin tümü birlikte motor ünite olarak adlandırılmaktadır (Şekil 10). Kaslar, farklı büyüklüklerde motor üniteler içerir ve hareketin gereksinimlerine göre uygun motor ünitelerin devreye girmesiyle kuvvet üretilmektedir. Motor ünite büyüklüğü, fonksiyonel ihtiyaca bağlı olarak larinks kaslarında 2–3 kas lifi gibi çok küçük birimlerden, gastroknemius kasında 2000–3000 kas lifini kapsayan büyük birimlere kadar geniş bir aralıkta değişiklik gösterebilmektedir (40).



Şekil 10. Omurilikten çıkan somatik motor nöronların kas lifleri ile bağlantısı ve motor ünite organizasyonu (Tortora'dan uyarlanmıştır, 40)

Kasın oluşturduğu yanıtın büyüklüğü, uyarının şiddeti ya da uygulanma sıklığındaki değişimlere bağlıdır (80).

2.1.8.1. Çoklu Lif (Spatial) Sumasyonu

Merkezi sinir sisteminden veya çevreden gelen uyarıların artması sonucu daha fazla motor ünite aktivasyonu sağlanması ve buna bağlı olarak da daha fazla kas lifinin işe alınmasına spatial sumasyon (birikim) denmektedir. Uyarandaki bu artış kas gücünün artışı ile de sonuçlanmaktadır. İhtiyaca göre devreye alınan motor ünitelerin büyüklüğü değişiklik gösterebilmektedir. Böylece organizmalar amaçlanan hareket için gerekli kas gücünü oluşturabilmektedir (71).

2.1.8.2. Frekans Sumasyonu ve Tetanizasyon

Kasın saniyedeki uyarım miktarı frekans olarak adlandırılmakta ve uyarı/saniye olarak formüle edilmektedir. Frekansın birimi Hertz (Hz)'dir. İskelet kaslarında milisaniye düzeyinde hesaplama yapılmaktadır. Örneğin bir kasın 100 Hz uyarı frekansı ile uyarılması 1 saniyede (1000 ms) 100 kez başka bir ifadeyle her 10 ms'de bir uyarı alması anlamına gelmektedir (71).

Uyarı frekansının artması, kasın tam olarak gevşemeden bir sonraki uyarıyı almasına yol açmaktadır. Her kasılma bir öncekine eklenmekte ve frekansların sumasyonu (birikimi) ile sonuçlanmaktadır. Bu durum ise daha güçlü bir kasılma ortaya çıkarmaktadır (81).

Frekans belirli bir düzeye ulaştığında, kas henüz gevşeyemeden yeni bir kasılma başlatılmaktadır. Sonuçta kasılmalar üst üste binerek tepe gerilimde düz bir plato oluşturmaktadır. Frekansın artırılması ile kasılma yanıtında daha fazla artışın görülmediği bu durum tetanizasyon olarak adlandırılmaktadır. (82, 83).

2.1.8.3. Merdiven Olayı

Merdiven olayı, kasa gönderilen iki uyarı arasındaki sürenin tetani oluşturmayacak kadar kısaltılması, yani uyarı frekansının artırılması sonucunda kasılma yanıtında gözlenen artışa dayanmaktadır. Bu olgunun kesin mekanizması tam olarak açıklanamamış olsa da ilk uyarı sonrasında hücre içine salınan Ca^{2+} iyonlarının tamamının sarkoplazmik retikuluma geri alınamaması ve hücre içinde kalan Ca^{2+} iyonlarının birikiminin sonraki uyarılara daha güçlü yanıt oluşturmaya aracılık ettiği düşünülmektedir (84, 85).

2.1.9. İskelet Kas Lifi Adaptasyonları

İskelet kasları, fiziksel aktivite, hareketsizlik ve belirli hormonal uyaranlar gibi eksternal ve internal değişikliklere yanıt olarak kütlelerini, metabolik özelliklerini ve kasılma fenotipini değiştirme yeteneği olan plastik dokulardır (86, 87).

Kasın plastik özellikleri, enerji ve işlev açısından ekonomik bir kas tasarımına olanak sağlamaktadır. Bu ekonomik tasarım, belirli bir zaman ve koşul için gerekli kas dokusunun korunmasına imkân tanırken, aynı zamanda kasın çevresel faktörler veya kullanım biçimleri tarafından dayatılan değişikliklere uyum göstermesini mümkün kılmaktadır (88).

2.1.9.1. Atrofi ve Hipertrofi

Kas protein içeriğinde ve buna bağlı olarak kas kütlelerinde meydana gelen artış hipertrofi olarak tanımlanmaktadır. Bu süreç, kasa paralel ya da seri sarkomerlerin eklenmesiyle gerçekleşmekte; kontraktıl ve yapısal elemanlardaki bu artış ise kas boyutunun büyümesiyle sonuçlanmaktadır (89). İskelet kası atrofi, tetikleyici olayın ne olduğuna bakılmaksızın, kas protein içeriğinde, lif çapında, kuvvet üretiminde ve yorgunluk direncinde azalma ile karakterize edilmektedir (90).

Farklı fizyolojik özellikleri ve metabolik faaliyetleri nedeniyle (Bkz. Tablo 1), iskelet kas liflerinin alt tipleri, atrofiye yol açan sinyallere farklı düzeylerde duyarlılık göstermektedir. Örneğin oksidatif/tip I lifler, daha yüksek protein sentezi ve yıkımı oranlarına sahip olmaları nedeniyle açlığa karşı tip II glikolitik liflere kıyasla daha dirençlidir. Hareketsizlik, mikrogravite ve denervasyon kaynaklı atrofiye tip I lifler daha hassasken (91-93); diyabet, kronik kalp yetmezliği gibi hastalıklara ve yaşlanmaya karşı tip II lifler daha savunmasızdır (54, 94).

2.2. Kas Performansı ve Yorgunluk

2.2.1. Kas Performansı

Kas performansı, kasın kuvvet, güç üretme ve aktiviteyi sürdürme yeteneğini ifade etmektedir ve bu yetenek, kasın gücü, kalitesi, yapısı ve yorgunluk direncinden etkilenmektedir. Ancak literatürde üzerinde uzlaşıya varılmış tek bir tanımı bulunmayıp, çok yönlü bileşenlerden oluşan bir kavram olarak açıklanmaktadır. Bu kavram yalnızca kasın yapısal özellikleri ile sınırlı olmayıp; kemik sistemi, nörolojik girdiler, kardiyovasküler durum ve motivasyonel faktörler gibi çok sayıda parametrenin etkileşimi ile şekillenmektedir (95). Kas performansının temel belirleyicileri arasında kuvvet, güç, dayanıklılık ve kas lif tipi ile kas yoğunluğu yer almaktadır. Ayrıca kasın büyüklüğü, mimarisi, nöral aktivasyon düzeyi ve yorgunluğa karşı direncinin değerlendirilmesi, kas performansı hakkında kapsamlı bilgiler sunmaktadır (95-97). Bunların yanı sıra bireyin bilişsel durumu, motivasyonu, yaşı, cinsiyeti ve mevcut hastalıkları gibi çok sayıda değişkenin de performansı etkilendiği bilinmektedir (98, 99).

Yukarıda sayılan değişkenler göz önüne alındığında, performans değerlendirmelerinin spor türüne özgü olarak yapılma gerektiği bildirilmiştir (100). Bu bağlamda dayanıklılık sporlarında aerobik kapasite ve yorgunluğa direnç ön plana çıkarken, patlayıcı güç gerektiren spor dallarında hız ve kuvvet bileşenleri performansın temel belirleyicileri olarak değerlendirilmektedir (101, 102).

Kas performansının ölçümü hem saha testleri (örneğin 6 dakika yürüme testi, tekrarlı otur-kalk testi) hem de laboratuvar testleri (izokinetik dinamometre, elektromiyografi, metabolik analizler) ile yapılabilmektedir. Ayrıca günümüzde kas fizyolojisinin daha ayrıntılı incelenmesi amacıyla doku-organ banyo sistemleri kullanılarak *ex vivo* değerlendirmeler de gerçekleştirilmektedir.

Laboratuvar ortamında yapılan performans değerlendirmelerinde en büyük/pik seğirme kuvveti (twitch), maksimal izometrik kontraksiyon kuvveti ve belirli bir yük altında aktiviteyi sürdürme yeteneği (yorgunluk direnci) gibi parametreler kullanılmaktadır (103).

2.2.2. Yorgunluk

Yorgunluk, genel olarak bir görev ya da egzersizin gerçek veya algılanan zorluğundaki artışa bağlı olarak fiziksel performansın azalması ve egzersiz sırasında kasların belirlenen gc düzeyini sürdürememesi şeklinde tanımlanabilmektedir (104).

Ayrıca yorgunluk, günlük yaşamı bozan ve sağlıkla ilişkili olayları öngörebilen yaygın semptomlardan biridir (105). Sağlıklı bireyler görülmesinin yanı sıra kanser hastalarında yaklaşık %49 oranında, akut inmeli bireylerin %55'i ve daha sonraki süreçlerde %53' yorgunluk bildirmiştir (106-108). Ayrıca altı ay ve daha uzun süren, nedeni açıklanamayan yorgunluk olarak tanımlanan kronik yorgunluk sendromunun gençlerde hem sosyal gelişimi hem de okula devamı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (109, 110).

Sosyal yaşamı kısıtlaması nedeniyle istenmeyen bir semptom olarak değerlendirilebilecek yorgunluk, aynı zamanda genel sağlık durumu hakkında bilgi veren değerli bir belirteçtir. Bu belirteç, hastalıklar için önleyici tedbirlerin alınmasına aracılık ederek sağlık harcamalarının azaltılmasına da katkı sağlayabilir. Konuyla ilgili yürütülen prospektif gözlemsel bir kohort çalışmasında, yeni bir yorgunluk epizodu ile başvuran ancak herhangi bir hastalık tanısı almayan bireylerin %46,9'unun bir yıl içinde en az bir hastalık tanısı aldığı rapor edilmiştir. Bu tanıların başlıcalarını kas-iskelet sistemi hastalıkları (%19,4) ve psikiyatrik sorunlar (%16,5) oluşturmuştur (111). Benzer şekilde, 2023 yılında yayımlanan bir meta-analizde, kadınlarda erkeklere kıyasla 1,4 kat daha sık grldği; ayrıca nedeni tıbbi olarak açıklanamayan yorgunluğun, tıbbi olarak açıklanabilen yorgunluktan 2,7 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (105). Öte yandan, hastalıkla ilişkili kronik yorgunluk ile egzersize bağlı yorgunluğun birbirinden ayrılması, kavramın doğru anlaşılması ve klinik değerlendirmelerin sağlıklı yapılabilmesi açısından kritik öneme sahiptir (99).

2.2.2.1. Kronik Yorgunluk

Kronik yorgunluk, bireyler tarafından haftalar ya da aylar boyunca deneyimlenen sürekli bir yorgunluk sürecini ifade etmektedir ve parkinson hastalığı, romatoid artrit ve

çeşitli kanserler gibi pek çok hastalıkla ilişkili bir semptom olarak görülmektedir (106, 112, 113).

Kronik yorgunluk, hastalıkla ilişkili nörodejenerasyon ve inflamasyon gibi birincil mekanizmaların yanı sıra depresyon, uyku bozuklukları ve ilaç kullanımı gibi doğrudan hastalıkla bağlantısı olmayan ancak hastalıkla ilişkili ikincil mekanizmaların bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte, kronik yorgunluk sağlıklı bireylerde de daha ılımlı düzeyde görülebilmektedir (114).

2.2.2.2. Egzersize Bağlı (Performans) Yorgunluk

Egzersize bağlı performans yorgunluğu, motor ya da bilişsel görevlerin ardından ortaya çıkan ve dinlenme ile azalan geçici performans değişikliklerini ifade eder. Bu bağlamda yorgunluk, fiziksel veya bilişsel aktiviteler sonrası performansta azalma ve yorgunluk algısında artışla karakterize edilen psikofizyolojik bir durum olarak tanımlanmaktadır (104).

Performans yorgunluğu, objektif olarak ölçülebilen performans düzeyindeki düşüşe işaret ederken; algılanan yorgunluk, bireyin performans kapasitesini düzenleyen öznel hislere ve duyuşal süreçlere karşılık gelmektedir (115). Bu psikofizyolojik süreç, motor ve bilişsel fonksiyonları etkileyerek reaksiyon sürelerinin uzamasına, bilişsel kapasitenin azalmasına ve genel performansın düşmesine yol açmaktadır. Altta yatan mekanizmalar, nöromüsküler sistem ile santral sinir sistemi bütünlüğü ve vücut homeostazisi arasındaki karmaşık etkileşimleri içermektedir (99, 116).

Nöromüsküler sistem, santral sinir sistemi ya da vücut homeostazisindeki bir veya birkaç fizyolojik sürecin bozulması sonucunda gelişen yorgunlukta rol oynayan bu süreçler, literatürde 'göreve özgü faktörler' (task-dependent factors) olarak adlandırılmıştır (104). Bu terim, yorgunluğun tek bir nedene indirgenemeyeceğini ifade etmektedir; çünkü yorgunluk, mekanik başarısızlıktan önce ve sırasında kasın hem içinde hem de dışında meydana gelen çok sayıda ve karmaşık fizyolojik değişiklikleri kapsayan kademeli bir süreç olarak kabul edilmektedir (117). Bu süreçte ortaya çıkan değişikliklerin iki ana mekanizma üzerinden gerçekleştiği tanımlanmıştır: santral sinir sistemine bağlı santral yorgunluk ve periferal sinir sistemi ile kasları içeren periferal yorgunluk. (118).

2.2.2.3. Santral Yorgunluk

Santral yorgunluk, kortikal motor çıkışın yetersiz aktivasyonu sonucu ortaya çıkan, performansı azaltan ve hatta aktiviteyi sonlandırabilen bir durum olarak tanımlanmaktadır (25). Geleneksel olarak nöromüsküler iletimin farklı basamaklarında meydana geldiği düşünülse de güncel çalışmalar santral yorgunluğun esasen beyinde ortaya çıktığını göstermektedir (119).

Santral yorgunluğun ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca biyokimyasal değişiklikler arasında hücre dışı serotonin birikimi ile gama-aminobütirik asit (GABA), glutamat ve dopamin düzeylerindeki değişiklikler yer almaktadır. Ayrıca, kas iğcikleri ve golgi tendon organlarından gelen afferent girdiler aracılığıyla omurilik düzeyinde gerçekleşen değişikliklerin de etkili olduğu bildirilmektedir (120-122).

Santral yorgunluk yalnızca fiziksel performansı zayıflatmakla kalmaz, aynı zamanda davranışsal ve duygudurum bozukluklarıyla ilişkili bilişsel yorgunluğa da yol açmaktadır. Yorgunluk sürecinin uzaması; uyku bozuklukları, depresyon, ağrı, bilişsel uyanıklıkta azalma ve dikkatin sürdürülememesi gibi sorunlara neden olabilmektedir (123).

2.2.2.4. Periferel Yorgunluk

Periferel yorgunluk, kas aksiyon potansiyelinin iletim mekanizmalarında ortaya çıkan değişiklikler sonucunda kas liflerinin kasılma gücünün azalmasıyla karakterizedir (119). Egzersiz sırasında hem metabolik hem de biyokimyasal süreçlerde önemli değişimler meydana gelmektedir. Nöromüsküler kavşak, kas lifi ve çevresindeki mekanizmalardan kaynaklanan bu değişiklikler, nöromüsküler sistemi etkileyerek kas kasılma kapasitesinde ilerleyici bir azalmaya yol açmaktadır (25-27, 30).

Periferel yorgunluğun başlıca nedenleri arasında laktat ve H^+ iyonlarının artışına bağlı pH (potansiyel hidrojen, hidrojen iyon derişimini gösteren ölçü birimi) düşüşü (metabolik asidoz), inflamatuvar sitokinlerin açığa çıkması, serbest oksijen (ROS) artış, inorganik fosfat (Pi) ve ADP birikimi sayılabilir (29).

Metabolitler ve birikim düzeyi kasın yapısal özelliklerine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Dolayısıyla farklı kas lifi tipleri arasında yorgunluk mekanizmaları da değişkenlik göstermektedir. Glikolitik liflerde yorgunluk; yoğun glikoliz sonucu açığa çıkan H^+ iyonları ve laktat konsantrasyonundaki artışa bağlı pH değişimleri, inorganik fosfatların Ca^{2+} ile etkileşerek kalsiyum dinamiklerini bozması ve ADP- Mg^{2+} birikiminin kasılma

süreçlerini sekteye uğratması ile ortaya çıkar. Buna karşın oksidatif liflerde yorgunluk daha çok ROS birikimi, glikojen depolarının tükenmesi ve Ca^{2+} homeostazisinin bozulması sonucu mitokondriyal fonksiyonların ve ATP üretiminin aksaması ile ilişkilendirilmektedir (124). Ayrıca Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ve Mg^{2+} iyon gradientlerindeki değişiklikler de periferel yorgunluk gelişimine katkıda bulunmaktadır (29).

2.2.3. Yorgunluğu Etkileyen Faktörler

Yorgunluk, yaşam kalitesini belirleyen temel unsurlardan biridir. Bu nedenle yorgunluğu etkileyen her faktör, dolaylı olarak yaşam kalitesinin de belirleyicisi olarak değerlendirilebilmektedir. Günlük yaşamın sürdürülebilmesi için gerekli olan hareket, yalnızca motor kapasitenin değil aynı zamanda bilişsel süreçlerin etkinliğini de zorunlu kılmaktadır. Bu doğrultuda yorgunluk; bilişsel, fiziksel ve fizyolojik pek çok faktörün etkileşimi sonucu ortaya çıkan, çok boyutlu bir olgu olarak tanımlanmaktadır (99, 104, 113).

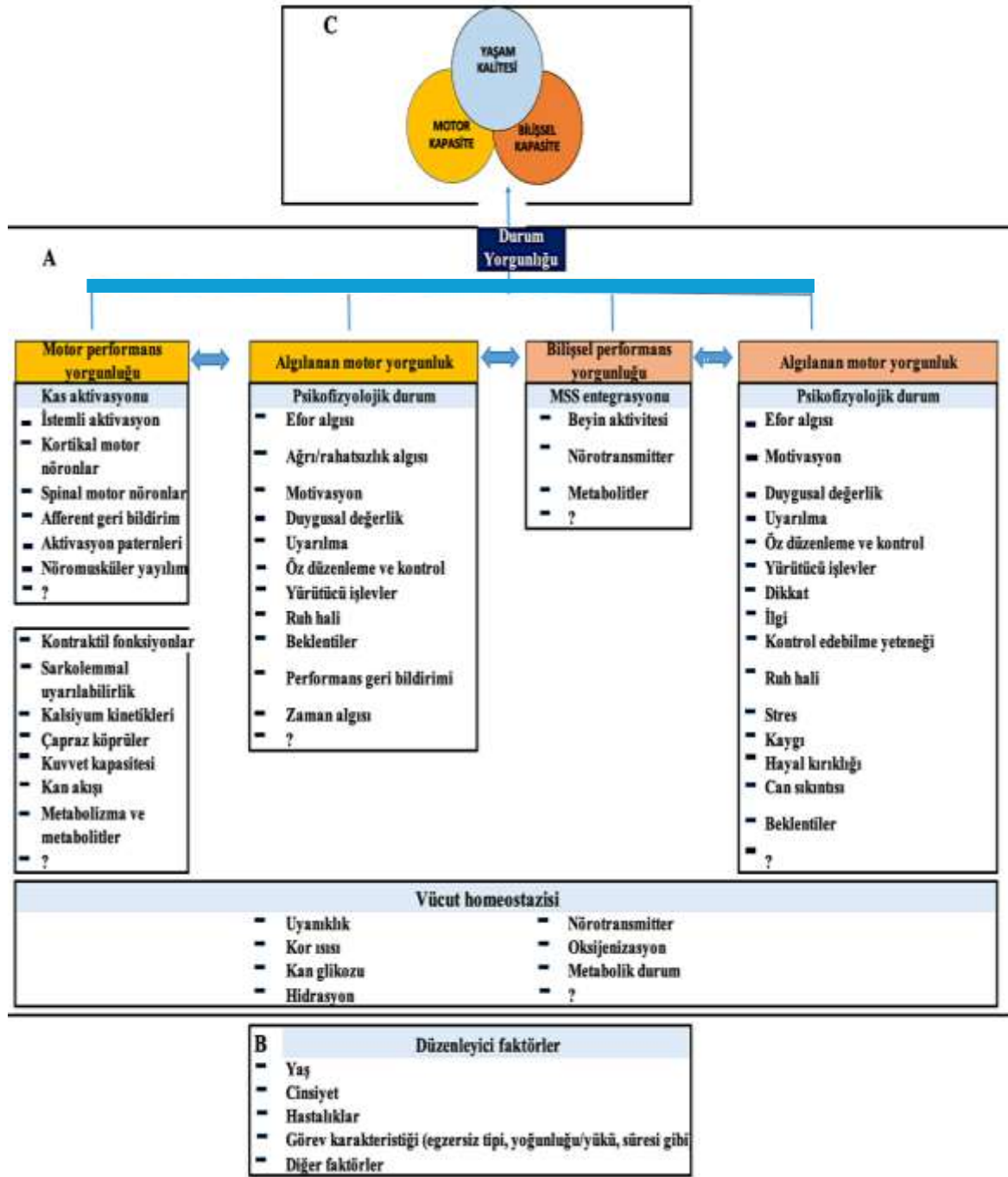
Kluger ve arkadaşlarının (2013) önerdiği sınıflandırmada yorgunluk, algılanan yorgunluk (perceived fatigue) ve performans yorgunluğu (performance fatigability) olmak üzere iki boyutta ele alınmakta ve bu yaklaşım, yorgunluğun altında yatan belirleyici mekanizmaları daha sistematik bir şekilde açıklamaktadır. Her bir parametrede meydana gelen değişimin, yorgunluğun süresi ve ortaya çıkış biçimi gibi özellikleri belirlediği ve sonuçta bireysel performansı düşürdüğü ifade edilmiştir. İlgili çalışmada beklenti, ruh hali ve motivasyon gibi psikososyal faktörler açıklanmaya çalışılmış olsa da; yaş, cinsiyet ve görev karakteristiği gibi yorgunluğu ve performans kaybını etkileyebilecek diğer değişkenler değerlendirmeye dahil edilmemiştir (Şekil 11) (113).

YORGUNLUK

ALGILANAN YORGUNLUK		PERFORMANS YORGUNLUĞU	
Homeostazis	Psikolojik Durumlar	Kontraktıl Fonksiyon	Kas Aktivasyonu
<ul style="list-style-type: none">• Kan glikozu• Kor ısısı• Hidrasyon• Nörotransmitterler• Metabolitler• Oksijenasyon• Uyanıklık	<ul style="list-style-type: none">• Uyarılma• Yürütücü işlev• Beklentiler• Ruh hali• Motivasyon• Ağrı• Performans geri bildirim	<ul style="list-style-type: none">• Kalsiyum kinetikleri• Kuvvet kapasitesi• Kan akışı• Metabolizma ve ürünler	<ul style="list-style-type: none">• İstemli aktivasyon• Aksiyon paternleri• Motor nöronlar• Afferent geri bildirim

Şekil 11. Yorgunluğun algılanan ve performans boyutları ile ilişkili mekanizmaları (Kluger'den uyarlanmıştır, 113)

Enoka ve Duchateau (104) tarafından yapılan çalışma ile yorgunluğu etkileyen bu faktörler daha geniş bir bakış açısıyla gösterilmiştir. Yorgunluk ile performans arasındaki ilişkinin, homeostatik süreçler, duygusal durumlar, bilişsel yetiler ve motor beceriler tarafından şekillendirildiği öne sürülmüştür. Yorgunluk mekanizmaları ve belirleyicilerini göstermeyi amaçlayan bu çalışmalar öz düzenleme, çaba algısı gibi bilişsel düzeylerini de açıklamayı amaçlamıştır. Behrens ve ark. (99) tarafından 2023 yılında yapılan çalışma, Enoka ve arkadaşlarının özgün sınıflandırmasına, vücut homeostazisi, yaş ve cinsiyet gibi düzenleyici faktörler de eklemiş ve böylece yorgunluğun çoklu boyutu ve faktörleri yeniden şekillendirilmiştir. Yaşam kalitesi, motor kapasite ve bilişsel kapasitedeki olumsuz etkisi ve alakalı faktörler Şekil 12'de Türkçe'ye uyarlanarak sunulmuştur.



Şekil 12. Motor ve/veya bilişsel göreve bağlı durumsal yorgunluk çerçevesinin karşılıklı etkileşim içindeki boyutları ve ilgili belirleyicileri. A) Bu boyutların yansıttığı durumsal yorgunluğun düzeyi, çeşitli düzenleyici etmenlere bağlıdır. B) motor ile bilişsel kapasitede olumsuz sonuçlara yol açarak, özellikle savunmasız, kondisyonu düşük ve klinik popülasyonlarda yaşam kalitesini azaltabilir. C) Çift yönlü oklar, tüm boyutlar arasındaki karşılıklı bağımlılığı göstermektedir. Enoka ve Duchateau'nun (104) özgün çerçevesine ek olarak, çaba algısı, duygulanım değeri, öz-düzenleme ve öz-denetim, zaman algısı algılanan motor yorgunluğun potansiyel belirleyicileri arasında dahil edilmiştir. Ayrıca bilişsel performans yorgunluğu, algılanan bilişsel yorgunluk ve bunlara katkıda bulunabilecek etmenler de çerçeveye eklenmiştir. MSS: Merkezi sinir sistemi; ? : gelecekte eklenmesi gereken bilinmeyen etmenler. (Behrens'den Türkçe'ye uyarlanmıştır, 99)

2.3. Sirkadiyen Ritim

2.3.1. Sirkadiyen Saat: Endokrin ve Metabolik Düzen

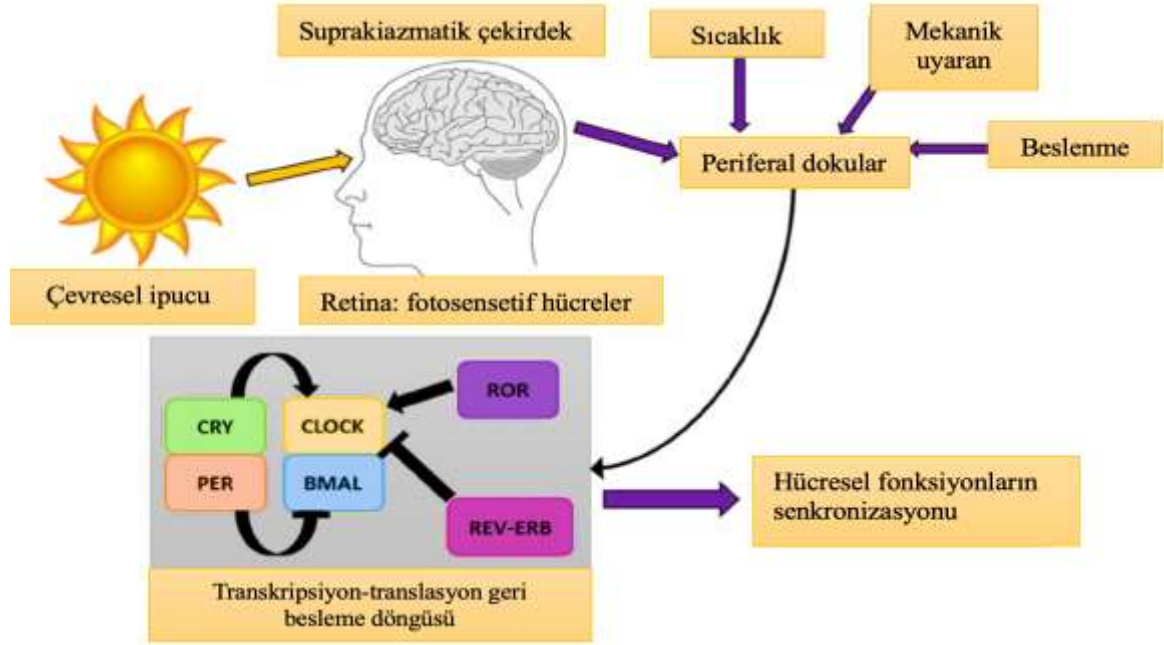
Sirkadiyen ritim (Latince circa: yaklaşık ve diem: gün), dünyanın ışık ve karanlık döngüleriyle uyumlu olarak, insanın biyolojik ve fizyolojik işlevleri ile günlük faaliyetlerinin yaklaşık 24 saatlik bir döngü şeklinde düzenlenmesidir. Dolayısıyla ile, yaklaşık 24 saatlik bir döngü boyunca tekrarlanan fizyolojik işlevlerdir (2). Bu işlevler arasında uyku-uyanıklık döngüsü, vücut ısısı, hormon seviyeleri, açlık-yeme döngüsü ve metabolizma yer almaktadır. Sirkadiyen ritim, organizmanın içsel biyolojik saatleri ile çevresel zaman işaretçilerinin (zeitgeber) etkileşimiyle düzenlenmektedir. Bu kontrol hem merkezi hem de çevresel düzeylerde gerçekleşmektedir. Merkezi saat, yani hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeği (SKÇ), memelilerde birincil sirkadiyen pacemaker olup “orkestra şefi” rolünü üstlenmektedir. Hipotalamustaki bu çekirdek, ışık-karanlık döngüsünden aldığı bilgiyi melatonin ve glukokortikoidler gibi hormonlarla sistemik ritme yansıtarak birçok fizyolojik ve davranışsal döngünün 24 saatlik gün periyoduna uyumunu sağlamaktadır (4, 7).

Sirkadiyen sistem yalnızca merkezi saatle sınırlı değildir. Son keşifler, kalp, karaciğer, böbrek, akciğer, bağırsak, cilt, lenfositler, yemek borusu, dalak, timüs, böbrek üstü bezleri, prostat ve koku bulbusu gibi pek çok organda ikinci dereceden veya çevresel osilatörlerin bulunduğunu ortaya koymuştur (125). Suprakiazmatik çekirdek, tüm organ sistemlerinde bulunan periferik osilatörlerin faz ve senkronizasyonunu düzenlemektedir (126). Aynı zamanda periferik osilatörler, beslenme zamanı, metabolik sinyaller, egzersiz ve sıcaklık değişimleri gibi çevresel faktörlerden de doğrudan etkilenmektedir. Özellikle beslenme zamanlaması, periferik saatlerin fazını ve gen ekspresyon profilini değiştirebilmektedir (127).

Fotoperiyot (ışık süresi), tüm organizmalarda sirkadiyen osilatörlerin faz senkronizasyonu için en baskın zeitgeber (zaman verici çevresel etken, sirkadiyen eş zamanlayıcı) olarak kabul edilmektedir (125). Suprakiazmatik çekirdek hücreleri, retinohipotalamik traktus aksonları aracılığıyla retinadan ışık bilgisini sinaptik iletim yoluyla almaktadır. Bu elektriksel uyarı SKÇ alt nöronları tarafından saat genlerinin ekspresyon fazını değiştiren kimyasal bilgiye dönüştürülmektedir (128).

Suprakiazmatik çekirdek tarafından oluşturulan bu ritmik bilgi, diğer beyin bölgelerine ve periferik organlara çeşitli yollarla iletilir. Bu yolla arasında nöronal

bağlantılar, endokrin sinyaller, vücut ısısı ritimleri ve davranış kaynaklı dolaylı ipuçları yer almaktadır (Şekil 13) (129).



Şekil 13. Sirkadiyen ritim şematik gösterimi. Işık, retina aracılığıyla beyne girer ve fotosensitif hücrelerden suprakiazmatik çekirdeğe iletilir. Suprakiazmatik çekirdek, ardından vücuttaki çeşitli periferik dokulara ve hücelere sinyal gönderir. Bu sinyaller, hedef genler üzerinde etkili olan moleküler saat oto-düzenleyici geri besleme döngüsüne entegre olur ve sonuç olarak hücresel fonksiyonların senkronizasyonunu sağlar (Rogers'dan uyarlanmıştır, 129).

Moleküler düzeyde sirkadiyen ritim, hücre içinde işleyen transkripsiyon-translasyon geri besleme döngüsü (TTFL) ile düzenlenmektedir. Bu mekanizmada BMAL1 (Brain and Muscle ARNT-Like 1) ve Circadian Locomotor Output Cycles Kaput (CLOCK) proteinleri birlikte hareket ederek Period 1–3 (PER 1-3) ve Cryptochrome 1–2 (CRY 1-2) genlerinin ekspresyonunu başlatır. Zamanla biriken bu proteinler, çekirdeğe geri dönüp BMAL1–CLOCK kompleksini baskılayarak yaklaşık 24 saatlik ritmik bir döngü oluşturmaktadır. Reverse-Erba nuclear receptor (REV-ERB) ve Retinoic acid-related Orphan Receptor (ROR) gibi düzenleyiciler ise bu sistemin dengesini koruyarak ritmin sürekliliğini sağlamaktadır (129, 130).

Hormonlar, bu sistemde hem ritim sürücüleri (örneğin melatonin, glukokortikoidler) hem de zamanlayıcısı (zeitgeber) işlevi görebilmektedir. Bazı hormonlar, çekirdek saat genlerini yeniden ayarlayarak periferik dokulardaki fazı etkilerken, beslenme zamanlarıyla hormon düzeyleri arasında çift yönlü bir etkileşim söz konusudur (131, 132).

Sirkadiyen sistemin temel işlevi, canlıların çevresel değişikliklere uyum sağlamasını kolaylaştırmaktır. Bu içsel saat sayesinde organizmalar, gıda erişilebilirliği, radyasyon ve sıcaklık gibi çevresel faktörlerdeki değişimleri öngörmekte, enerji harcamasını düzenlemekte ve iç fizyolojisini optimize edebilmektedir (7).

Tarihsel olarak, gün evresinde ışığa maruziyetin süresi ve şiddeti, elektrikli aydınlatmanın ortaya çıkışıyla köklü bir değişime uğramıştır. İnsanlar günün aydınlık evresini yapay olarak uzatabilmiş, bu durum dinlenme/aktivite döngüleri ile çevresel ışık/karanlık döngüleri arasındaki doğal uyumu bozmuştur. Böylece sirkadiyen ritimde kaymalar ortaya çıkmış ve bunun sonucunda birçok fizyolojik süreç etkilenmiştir. Yapay ışık maruziyeti, geç ya da düzensiz beslenme, uyku bozuklukları ve gece vardiyalı çalışma sistemi gibi modern yaşamın getirdikleri, sirkadiyen sistemi etkileyebilmektedir. Bu etkilenim metabolik fonksiyon bozuklukları, inflamasyon ve kronik hastalık riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (18, 133).

2.3.2. Sirkadiyen Ritim Bozukluğu

Sirkadiyen ritim bozulması, farklı düzeylerde ortaya çıkan sirkadiyen fizyoloji aksaklıklarını kapsayan şemsiye bir terimdir (8, 9). Bu bağlamda, literatürde sıklıkla kullanılan kavramlardan kronodisrüpsiyon (İng:chronodisruption), biyolojik iç saatlerin, çevresel zamanlayıcılarla (özellikle ışık-karanlık döngüsü) uygun faz ilişkisini yitirmesi sonucu fizyolojik zaman düzeninin bozulmasını ifade etmektedir. Dünya sağlık örgütüne (WHO) bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) 2019 güncellemesinde gece vardiyalı çalışmayı insanlar için muhtemel kanserojen (Grup 2A) olarak sınıflandırmış ve hayvanlar için yeterli düzeyde kanıt temelinde sunmuştur (134). Bu bağlamda uygunsuz zamanlı ışık maruziyeti sirkadiyen bozulmanın tetikleyicileri arasında gösterilmiştir. Tetikleyiciler arasında özellikle gece ışığı gibi uygunsuz zamanlı ışık maruziyetinin yanı sıra melatonin faz kayması veya akut baskılanması, düzensiz uyku ve yemek saatleri, vardiyalı çalışma ve jet-lag yer almaktadır (11).

Klasikte jet-lag kavramı, farklı bir zaman diliminde olan coğrafi bölgeye yapılan seyahat sonucu biyolojik ritimlerdeki uyumsuzluğu ifade ederken; günlük yaşamda sık karşılaşılan “sosyal jet-lag” kavramı da iş ve sosyal yükümlülüklerin neden olduğu, çalışma günleri ile serbest günler arasındaki uyku zamanlaması farkı olarak açıklanmakta ve sirkadiyen uyumsuzluğun pratikteki ölçütlerinden biri olarak kabul edilmektedir (9). Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM), uyku bozukluklarının uluslararası

sınıflandırmasında (ICSD-3), sirkadiyen bozulmaları uyku-uyanıklık bozukluklarının bir alt grubu olarak düzenlemektedir (135). Bu bozukluklar ICSD-3'ün 2023 versiyonunda içsel (intrinsik) ve dışsal (ekstrinsik) bozukluklar olarak iki alt grupta toplanmıştır. İçsel bozukluklar endojen osilatörlerin faz veya periyodundaki bozulmaları ifade etmektedir. Öte yandan dışsal bozukluklar normal çalışan bir sirkadiyen sistemin çevresel düzenleyiciler (zeitgeber) ile senkronizasyonunun bozulması olarak tanımlanmaktadır ve jet-lag bozukluğu (ışık karanlık döngüsüne geçici uyumsuzluk) ve vardiya çalışması (işin gece veya dönüşümlü saatlerde devam ettirilmesi) bozukluğu olarak alt gruplara ayrılmıştır (136, 137).

Sirkadiyen ritim bozuklukları klinikte; uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede zorluk, gündüz aşırı uykululuk, sabahları belirgin enerji kaybı, konsantrasyon güçlüğü, bilişsel görevleri yerine getirmede azalma, aşırı uyuma veya uyanmada zorlanma ve olumsuz ruh halleri gibi belirtilerle kendini gösterebilmektedir. Sirkadiyen bozulmanın derecesini ve yeniden uyum sağlama süresini etkileyen faktörler arasında ışığa maruziyetin zamansal yönü, değişkene maruziyet sıklığı, diyet içerikleri ve öğün zamanlaması, sabahçı/gececi eğilimler, kişilik özellikleri ve motivasyon gibi bireysel değişkenler yer alır (15, 16).

Sirkadiyen ritmin, egzersizle ilişkili fizyolojik parametreler ve özellikle aerobik kapasite üzerinde belirleyici bir rol oynadığı gösterilmiştir (16, 20). Günlük ritmik dalgalanmalar yalnızca metabolik süreçleri değil, aynı zamanda atletik performansı şekillendiren çok sayıda fizyolojik ve davranışsal işlevi de etkilemektedir (15, 16). Bu kapsamda, nöromüsküler fonksiyonlar, davranışsal süreçler, kardiyovasküler yanıtlar ve metabolik değişkenler performansla doğrudan bağlantılı başlıca alanlar olarak öne çıkmaktadır (17-19).

Atletik performans; motivasyon düzeyi, bireysel kronotip (sabahçı/gececi olma) farklılıkları, uyku düzeni, beslenme alışkanlıkları, cinsiyet ve yaş gibi çok sayıda faktörün etkileşimiyle belirlenmekte ve bu yönüyle sirkadiyen ritme duyarlılık göstermektedir. Nitekim, yapılan çalışmalar fiziksel performansın günün farklı zaman dilimlerinde anlamlı farklılık gösterebildiğini ortaya koymuştur (21).

2.4. Kas Performansının Doku-Organ Banyo Sisteminde Deneysel İncelenmesi

Kas fizyolojisinin anlaşılmasında kullanılan yöntemlerden biri doku/organ banyo sistemleridir. Bu sistemler, izole edilmiş kasların canlılığını sürdürmesini sağlayarak fizyolojik özelliklerinin kontrollü koşullarda incelenmesine imkân tanır. Kas, besi solüsyonu içerisinde tutulur; bir ucu sabitlenir, diğer ucu ise kuvvet ölçer cihaza (transdüser) bağlanır.

Böylece kasılmalar sırasında üretilen kuvvet doğrudan kayıt altına alınabilir. Bu yöntem, kasın kontraktıl özelliklerinin ve yorgunluk mekanizmalarının değerlendirilmesinde model olarak kabul edilmektedir (138).

Elektriksel uyarım (Electrical Field Stimulation, EFS) bu sistemlerde sık kullanılan bir yöntemdir. Kas dokusuna platin elektrotlar aracılığıyla verilen uyarılar, aksiyon potansiyeli oluşturmakta ve kasılmasını tetiklemektedir. Bu özelliği vasıtasıyla kasın kuvvet üretimi, gevşeme hızı ve dayanıklılığı gibi parametrelerin ölçümü yapılabildiği çalışmalarda gösterilebilmektedir (139). Uyarı frekansları kas tipine ve yapılan protokole bağılı olarak değişmektedir. Örneğin hızlı kas lifleri (Tip II) ile yapılan deneylerde tetanik kasılma için daha yüksek frekanslar kullanılırken, tekli kas kasılması (twitch/sarsı) için daha düşük frekanslar tercih edilmektedir (140).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması, Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylandı (Dosya No: 2024/47). Deneyler, laboratuvar hayvanlarının bakımına ve kullanımına ilişkin kılavuzda belirtilen ilke ve önerilere uygun şekilde Karadeniz Teknik Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

3.2. Deney Hayvanları ve Barınma Koşulları

Bu tez çalışmasına Wistar cinsi, ağırlıkları 275-350 gram aralığında, genç (8-10 haftalık) erkek sıçanlar dahil edildi. Wistar cinsi erkek sıçanlar, Karadeniz Teknik Üniversitesi Cerrahi Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (KTÜ CAM) çoğaltılıp büyütüldü. Kontrol ve deney gruplarında kullanılan sıçanlar, hayvan ünitemizden (KTÜ Cerrahi Araştırma ve Uygulama Merkezi) temin edildi.

Deney hayvanlarının stres seviyesini en aza indirmek için 363 cm² yüzey alanına sahip Tip 2 kafesler kullanıldı ve her kafese en fazla dört sıçan yerleştirilecek şekilde düzenlemeler yapıldı. Hayvanların beslenmesinde standart sıçan pelet yemleri ve musluk suyu ad libitum olarak sağlandı. Hayvan ünitemizde, 12 saatlik aydınlık (06:00-18:00) ve 12 saatlik karanlık (18:00-06:00) döngüsü, 500 lüks yoğunluğunda polikromatik beyaz ışık kullanılarak uygulanmıştır (141). Bu döngüde, ışıkların açıldığı an Zeitgeber Saati 0 (ZT0) olarak tanımlanmış olup saat 06:00'ı ifade etmektedir. Ortam sıcaklığı 22-27 °C ve nem oranı %40-60 aralığında tutulmuş, bakım koşulları konvansiyonel standartlara uygun şekilde sağlandı.

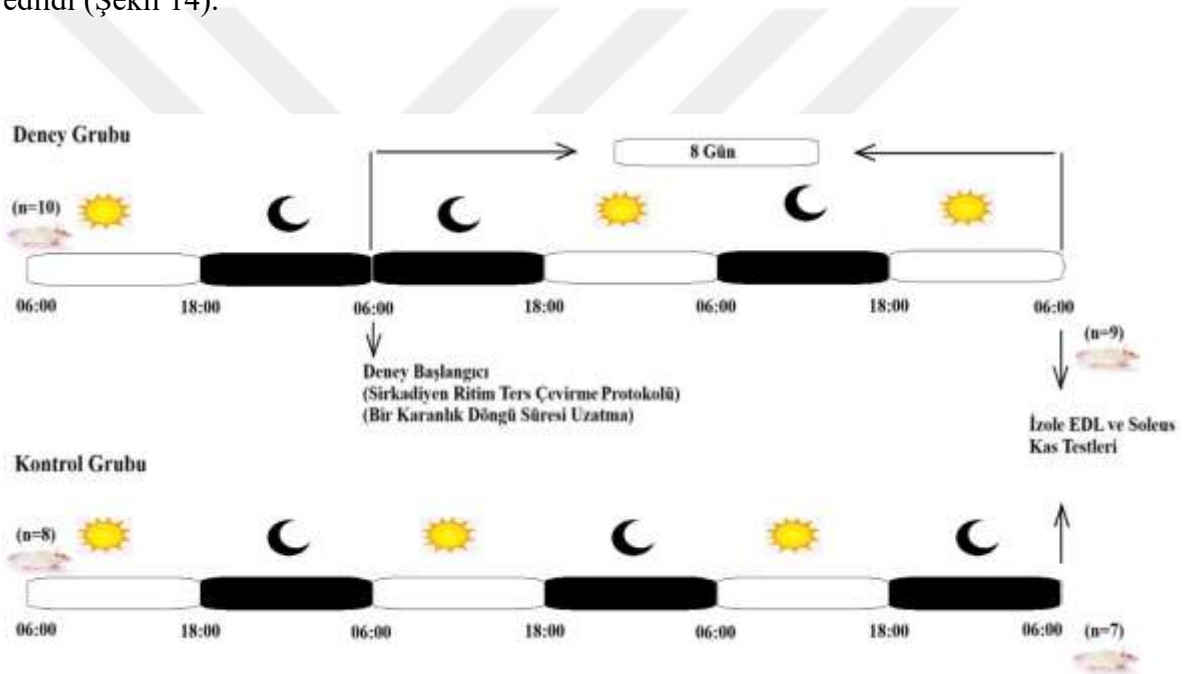
Başlangıçta deney grubunda 10 hayvan ve kontrol grubunda 8 hayvan olacak şekilde planlanan çalışmada, hayvanların ağırlık ve genel durumları iki günde bir olacak şekilde gözlemlendi ve veriler kayıt altına alındı. Sağlık durumunda değişiklik olmadığı gözlemlenen hayvanlar ile başlanan protokoller, *ex vivo* deney sırasında pH bozulması gibi nedenlerle deney grubunda n=9 ve kontrol grubunda n=7 (toplam 16) hayvan ile tamamlandı.

3.3. Sirkadiyen Ritim Değiştirme Protokolü

Bu grupta standart aydınlık-karanlık döngüsü, 12 saat aydınlık (06:00-18:00) ve 12 saat karanlık (18:00-06:00), uygulanan sıçanlara, “sirkadiyen ritim ters çevirme protokolü” 12 saatlik faz kayması şeklinde literatüre benzer olarak uygulandı (142).

3.3.1. Sirkadiyen Ritim Ters Çevirme Protokolü

Bir karanlık periyodun 12 saat uzatılması (06:00-18:00 arası karanlık yapılarak) ile günün aydınlık-karanlık evresi ters çevrildi ve ardından bu 12 saatlik yeni döngü tekrar edildi. Yani, 06:00-18:00 aydınlık, 18:00-06:00 karanlık döngüsü, 06:00-18:00 karanlık, 18:00-06:00 aydınlık döngüsü ile değiştirildi ve yeni ters döngüye 8 gün süresince devam edildi (şekil 14).



şekil 14. Sirkadiyen ritim ters çevirme protokolü

Değişen günlük ritmin kas kasılması ve yorgunluk üzerine etkilerini belirlemek amacıyla hayvan sakrifikasyonu yapıldı. Ardından kas kesitlerinden hazırlanan preparatlar ile analizler gerçekleştirildi.

3.4. Deney Protokollerinin Başlatılması

Bu çalışmada, hayvanların deneysel koşullara eş zamanlı alınmamasının getirebileceği sirkadiyen sapmalar (hormonal, melatonin dalgalanmaları, performansın günün saatine bağlı etkilenimi vb.) ve kısıtlamaları (cihaz sayısı, deney süresi uzunluğu vb.)

en aza indirmek amacıyla basamaklı zamanlama (İng.: staggered scheduling) yöntemi uygulandı. Bir karanlık siklusun uzatılmasına ilk gün 3, ikinci gün 3 ve üçüncü gün 4 Wistar sıçan ile başlandı. Bu yaklaşım, hayvanların biyolojik saatleriyle eş zamanlı aydınlık fazında deneylerin yapılmasına, deneysel standardizasyonun korunmasına ve ölçüm güvenirliliğinin artırılmasına olanak sağlamıştır.

3.5. Kimyasal Çözeltinin Hazırlanması

İzole kasların fonksiyonel testleri, fizyolojik çözeltiler içeren bir organ banyosunda gerçekleştirilir. Bu yöntemin temel amacı, deney süresince kasın stabilitesini korumak için fizyolojik koşulları sürdürmektir; bu koşullar arasında iyonik ve ozmotik denge, metabolit seviyesi ve pH yer almaktadır.

İzole iskelet kası kesitlerinde *ex vivo* kasılma kuvveti ölçümleri sırasında, kas liflerinin doğal ortamına benzer iyon konsantrasyonu, sıcaklık, pH ve gaz dengesi sağlamak için "kas fizyolojik çözeltisi" olarak adlandırılan özel çözeltiler kullanılmaktadır.

Çalışmamızda, kas kesitlerinin fizyolojik şartlarının sağlanması amacıyla içeriği NaCl (121 mmol/L), KCl (5.0 mmol/L), CaCl₂ (1.8 mmol/L), MgCl₂ (0.5 mmol/L), NaH₂PO₄ (0.4 mmol/L), C₁₀H₁₆N₂O₈ (Etilendiamin Tetra Asetik Asit, EDTA) (0.1 mmol/L), C₆H₁₂O₆ (Glikoz) (5.5 mmol/L) ve NaHCO₃ (24 mmol/L) şeklinde olan Krebs-Henseleit çözeltisi hazırlandı. Bu çözelti kas kesitleri hazırlanmadan yaklaşık 30 dakika önce ve deney süresince sürekli olarak oksijen ve karbondioksit karışımı ile gazlandırıldı (%95 O₂+%5 CO₂). Kasların kasılma gücünün korunması için çözelti sıcaklığı, ısı sirkülatörü vasıtasıyla, banyo içerisinde 30 °C'de tutuldu ve pH 7.4'te sabitlendi.

3.6. Kas İzolasyonu ve Bütünlüğü Korunan Kas Kesitlerinin Hazırlanması

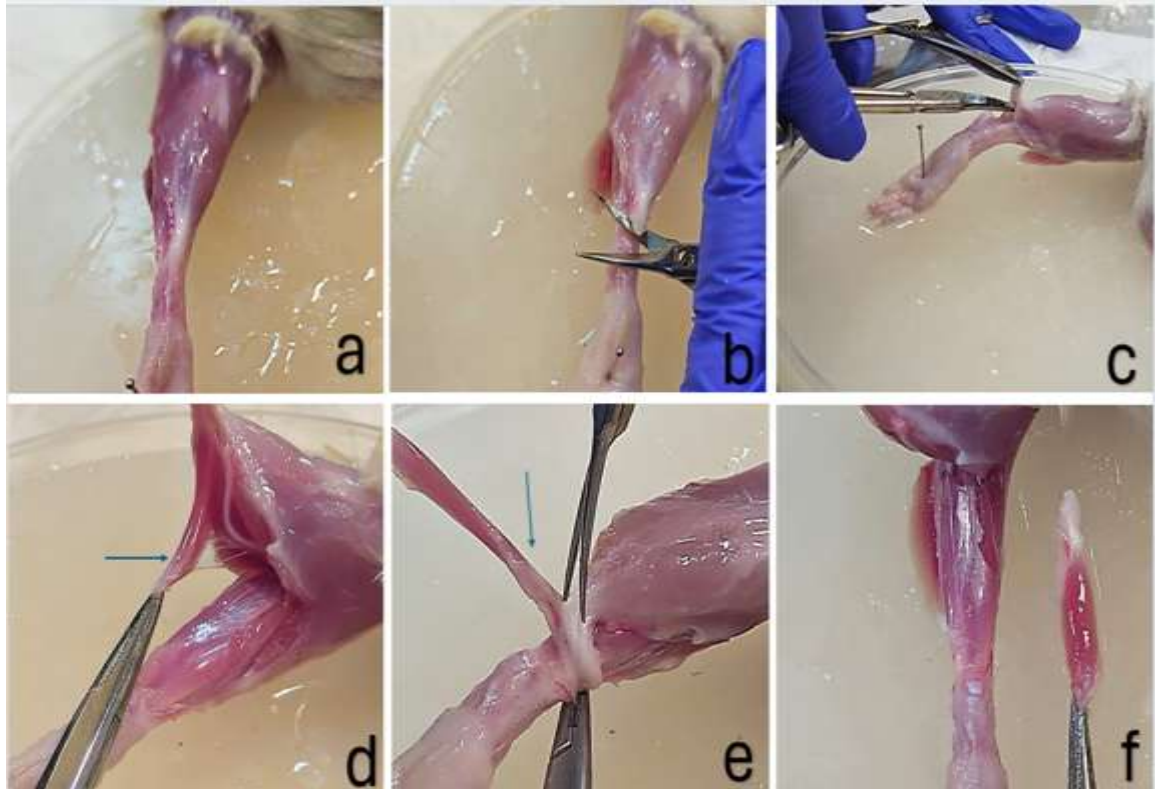
Kas izolasyonu amacıyla, sıçanlar servikal dislokasyon/dekapitasyon yöntemiyle feda edildi ve dolaşımın durduğu doğrulandıktan hemen sonra, sağ arka bacaklarından soleus ve ekstensor digitorum longus (EDL) kasları hızlı bir şekilde diseke edildi. Kas kesitlerinin diseksiyonu aşağıda anlatılan şekilde gerçekleştirildi.

3.6.1. Soleus Kas Kesitinin Hazırlanması

Soleus, ağırlıklı olarak yavaş oksidatif (Tip I) liflerden oluşan ve kırmızımsı görünümüne sahip bir kastır. Temel fonksiyonu, ayak bileğini aşağı yönde bükme (plantar fleksiyon) ve vücut duruşunun stabilizasyonudur. Bu kas, tibial sinir tarafından innerve

edilir. Ekstensor digitorum longusa kıyasla daha kısa ancak ondan biraz daha ağırdır (Tablo 8) (143).

Soleus kasının diseksiyonu bacağın postero-lateralinden gerçekleştirildi. İşlemin hızla gerçekleştirilmesi amacıyla kalkaneal tendon, kalkaneus kemiğine yakın yani olabildiğince distalden (kasın insersiyosu) oftalmik (yaylı) makas yardımı ile kesildi. Gastrokinemius ve soleus kaslarının bileşkesi olan tendon nazikçe yukarı kaldırılırken, bağlantı noktalarına, kas bütünlüğünün korunmasına azami dikkat edilerek, küçük kesiler yapıldı. İnsersiyolarından tutularak birlikte yavaşça yukarı yönlü kaldırılan kaslardan, gastrokinemiusun altında, koyu kırmızı renkte soleus kası belirlendi. Soleus kasının proksimal yarısında bulunan bağlar, orijin (proksimal) noktasında posterior tibianın soleal çizgisi boyunca ve posterior fibulanın proksimal üçte biri boyunca uzanır. Bu bölgedeki bağların kesisi gerçekleştirildi ve soleus kas tendonunun kemiğe bağlanma noktasından (dize yakın bölgesinden) serbestleştirildi (Resim 1). Soleus kasının diseksiyon işlemi literatüre benzer şekilde tamamlandı (144).



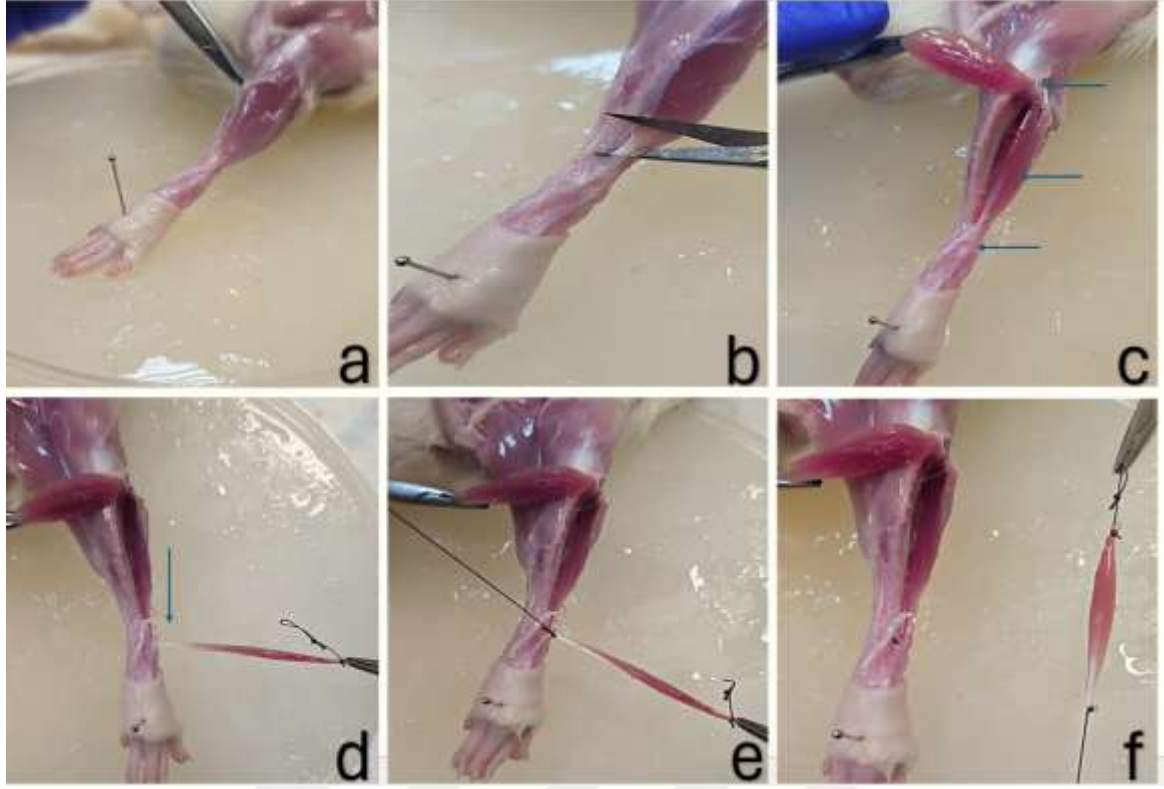
Resim 1. Soleus kası diseksiyonu. a) Arka bacak bölümünde soleus kası lokalizasyonu b) Gastrokinemius kası ve soleus kasının aşil tendonu (insersiyosu) hizasından ayrılması c) Gastrokinemius ve soleus kaslarının bağlantılardan serbestleştirilmesi d) Soleus kasının origo bölgesinin kesilerek gastrokinemius kası altından ayrıştırılması e) Soleus ve gastrokinemius kaslarının distalden ayrıştırılması f) izole intakt soleus kası

Diseke işlemi tamamlanan soleus kası içerisinde Krebs-Henseleit çözelti bulunan diseksiyon kabına aktarıldı. Düğüm yerinin belirlenmesi amacıyla ölçü kılavuzu olarak tendonun orta kısmının biraz üstü belirlendi. Belirlenen bölgeye 3.0 cerrahi ipek iplik kullanılarak sıkı bir cerrahi düğüm atıldı. Daha sonra oksijene doygun organ banyosuna (Commat Ltd, MAY, Ankara), bir ucu alt halkaya ve diğer ucu güç çevirgecine bağlı olacak şekilde asıldı.

3.6.2. Ekstensor Digitorum Longus Kas Kesitinin Hazırlanması

Ekstensor Digitorum longus kası, bacağın tibial bölümünün dorsolateralinde konumlanmıştır. Yoğun olarak hızlı kasılan (glikolitik, Tip II) kas lifleri içermektedir ve bu nedenle açık pembe görümdedir. Hızlı kas fizyolojisi, yorgunluk/proteostaz/atrofi modelleri, kas stimülasyon-kontraksiyon çalışmaları, farmakolojik ajan etkileri ve tek lif analizleri için yaygın kullanılmaktadır. Soleus kasına kıyasla daha hızlı ve güçlü kasılma cevabı üretmesine rağmen daha erken yorulur (145-147).

Ekstensor digitorum longus kasının diseksiyon işlemi, literatürde belirtilen standart protokole benzer şekilde yapıldı (148). İşleme deriden yüzeysel bir kesi ile başlandı ve ön kol bölgesi açığa çıkarıldı. Ardından tibialis anterior kası üzerindeki fasya kaldırıldı. Tibialis anterior ve posteriorundaki kaslar arasındaki bağlantı belirlendi ve tibialis anterior kası diseke edildi. Diseksiyon işleminin ardından EDL kasına ulaşıldı. EDL'nin orijin kısmı tibianın lateral kondili ve fibulanın üst dörtte üçlük kısmına anterior yüzeyden bağlıdır. Bu bağlantı noktalarından olabildiğince ligamente yakın şekilde ayrıştırma işlemi yapıldı. Orijin kısmının serbestleşmesini takiben, EDL ve diğer kasların perimisyumlarına küçük kesiler atıldı. Yavaşça çekilerek kasın insersiyosuna doğru ilerlendi. Distalde 2-5. parmakların orta ve distal falanklarında bulunan EDL kası insersiyosu, olabildiğince kasa uzak şekilde tendon seviyesinden kesildi. Bu adımların tamamı kas bütünlüğünü korumak amacıyla oldukça hassas şekilde gerçekleştirildi.



Resim 2. EDL kası diseksiyonu. a) Ön bacak bölümünde fasyanın ayrıştırılması b) Tibialis anterior kasının kaldırılması c) EDL kasının tibialis anterior kası altındaki lokalizasyonu d) EDL kası tendonunun origo bölgesinden serbestleştirilmesi ve cerrahi iplik ile bağlanması e) EDL kasının distal tendon bölgesinden ayrıştırılması ve cerrahi iplik ile bağlanması f) Doku organ banyo sistemine asılmak üzere hazırlanmış intakt izole EDL kası

İzole edilmiş olan EDL, yukarıda soleus kası için belirtilen şekilde Krebs-Henseleit çözeltilisine konuldu ve yine benzer şekilde doku organ banyo sistemine asıldı.

3.7. Doku Organ Banyosu ve Veri Kazanım Sisteminin Deneylere Hazırlanması

Kas performans analizi yapmak amacıyla kullanılan çift çeperli 20 ml hacimli banyo haznelinde, pH'ı yaklaşık 7.4 değerinde dengelenmiş, 30 °C ısıda, tıbbi gaz silindiri vasıtasıyla %95 O₂ ve %5 CO₂ gaz karışımı ile sürekli gazlandırılan Krebs-Henseleit çözeltilisi bulunmaktadır. Bu sistem deneyler başlamadan yaklaşık yarım saat önce çalıştırıldı ve deney için elverişli standart koşullar sağlandı.



Resim 3. Doku organ banyosu, elektriksel alan uyarımı ve kayıt sistemleri

Kaslar, organ banyo cam haznelerine bir ucu sabit bir kancaya diğer ucu güç transdüserine olacak şekilde asıldıktan sonra kayıt işlemine başlandı. Bu amaçla kasılma güç transdüseri ölçümler öncesinde kalibre edildi. Bazal gerilim değerinin doğru ölçülmesi için gerektiğinde veri-kazanım ve yazılım sisteminin ilgili özelliği kullanılarak sıfırlama işlemi yapıldı. Laboratuvarında kullanılan PowerLab sistemi özelinde, bu sıfırlama işlemi köprü amplifikatörünün işlevi olup, deney protokollerine bağlı olarak kasılma gücünde gerçekleşecek değişikliklerin belirlenmesini kolaylaştırır.

3.8. Kasların Doku Organ Banyosuna Uyumu

Hayvanların sağ bacaklarından hızlı şekilde çıkarılan ve 3.0 cerrahi ipek iplik ile bağlanan EDL ve soleus kasları, banyo sistemine vertikal olarak asılmalarının ardından, 30 dakikalık süre ile takip edildi. Uyumlanma takibi sırasında her 10 dakikada bir olacak şekilde, taze Krebs-Henseleit çözeltisi ile sistemin tahliye musluğu vasıtasıyla yıkandı. 30 dakikalık ilk uyum sürecinin ardından 1 gram gerilime alınarak, kasın yeni gerilime/boya uyum sağlaması için 5 dakika süre ile beklendi. Kasın yeni gerilim/boya uyumu için olan 5 dakikalık bekleme süresi her gerilim değişiminde tekrar edildi.

3.9. Ölçüm Parametreleri

3.9.1. Tanımlayıcı Veriler

Çalışmada hayvanların canlı ağırlıkları, ıslak kas ağırlıkları, kasların vücut ağırlığına oranları belirlendi.

3.10. İzole İskelet Kaslarının Kasılma Parametreleri

Çalışmamızda değerlendirilmesi amaçlanan kasılma parametreleri aşağıda sıralanmıştır:

- Maksimal kasılma kuvveti (İng.: Maximal twitch force, mN) (Pt),
- Maksimal tetanik kasılmış kuvvet (İng.: Maximal tetanus force, mN),
- Maksimal kasılmanın pike ulaşma süresi (İng.: Time to peak, TTP, ms)
- Maksimal tetanik kasılmışlığın yarıya düşmesi için geçen süre (İng.: Time to half peak tetanus, ms),
- Son uyarımdan sonraki yarı gevşeme süresi (İng: Last stimulus to half relaxation, RT50, genellikle milisaniye cinsinden ifade edilir),
- Tam gevşeme süresi (İng.: Time to 100% relaxation, RT100, ms).

Kasılma parametrelerinin maksimum izometrik tetanik kuvvet üzerinden değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ancak tetanik plato elde etmeye yönelik tren uyarımı donanım/ayar sınırlamaları nedeniyle gerçekleştirilememiştir. Bu nedenle primer kuvvet çıktısı maksimal seğirme kuvveti (Pt) olarak belirlenmiş ve gerekli parametreler bu kuvvet üzerinden değerlendirilmiştir. Maksimal seğirme kuvveti, çalışmamızda kasın optimal uzunluğunda, voltaj kademeli artırılarak elde edilen en büyük sarsı/twitch yanıtını ifade etmektedir. Mevcut çalışmada değerlendirilen parametreler şu şekildedir:

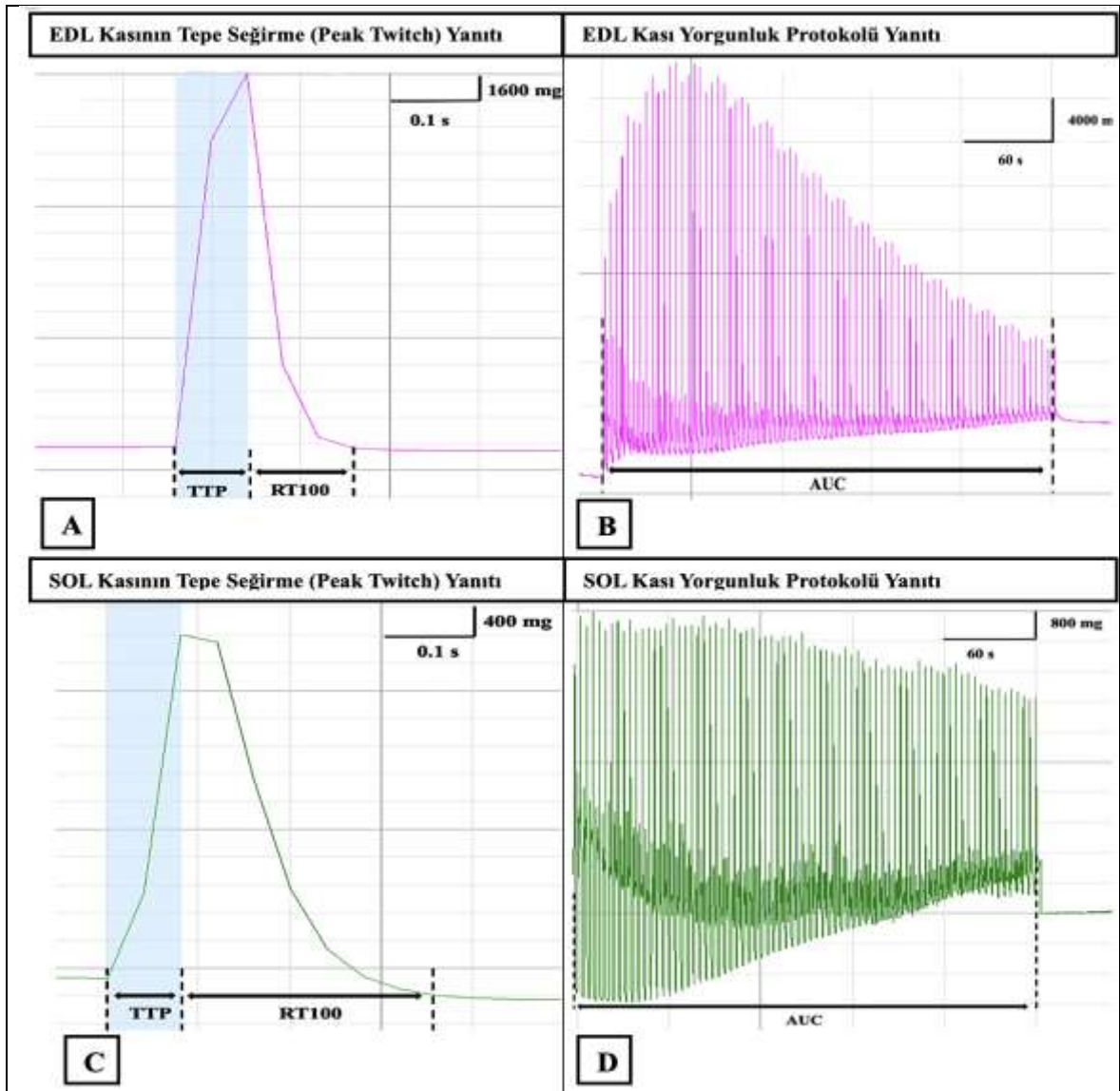
- Maksimal seğirme kuvveti (İng.: Maximal twitch force, mN) (Pt),
- Maksimal seğirme kuvvetinin pike ulaşma süresi (İng.: Time to peak, TTP, ms)
- Maksimal seğirme kuvvetinin yarıya düşmesi için geçen süre (ms), (yorgunluk protokolünde kullanılmıştır)
- Yarı gevşeme süresi (İng.: Half-relaxation time, RT50; ms), maksimal seğirme kuvvetininin (Pt) pik noktasından başlanarak, maksimal kuvvetin %50'sine düştüğü ana kadar geçen süreyi ifade etmektedir.
- Tam gevşeme süresi (İng.: Time to 100% relaxation, RT100, ms).

İzole iskelet kaslarının tüm deneyleri elektriksel alan uyarımı ile gerçekleştirildi. Seğirme (twitch) yanıtları için 0,20 ms süreli kare dalga uyarılar kullanıldı. Uyarım şiddeti artışı biçimde düzenlenerek, kasın maksimal seğirme yanıtını oluşturan voltaj saptandı. İzometrik kasılmalar, kas boyu optimal uzunluğa (Lo) ayarlanarak yürütüldü. Kuvvet–frekans ilişkisine dayalı plato frekansları literatürde bildirildiği üzere soleus için 100 Hz,

EDL için 150 Hz olarak kabul edildi. Yorgunluk incelemelerinde 2 s uyarım süresiyle protokol uygulandı ve veriler 300 s boyunca kaydedildi.

3.10.1. Kasılma Kinetiği Ölçümleri

Kasılma kinetiği, bir kas lifinin elektriksel uyarıya (twich veya tetanik tren) cevaben oluşturduğu kuvvet dalga formunun zaman eksenindeki özelliklerini incelemektedir. Maksimal (protokolde elde edilen en büyük) seğirme kuvvetinin pike ulaşma süresi (TTP), yarı gevşeme (RT50) ve tam gevşeme (RT100) süreleri bu başlık altında toplanmıştır. Çalışmamıza ait örnekler Şekil 15'te gösterilmiştir.



Şekil 15. Çalışmamızda elde edilen kasılma kayıtları. A) EDL kası pik seğirme yanıtı B) Art arda yüksek frekanslı uyarılarla indüklenen kas yorgunluğu yanıtı C) Soleus kası pik seğirme yanıtı D) Art arda yüksek frekanslı uyarılarla indüklenen kas yorgunluğu yanıtı (AUC: Eğri altında kalan alan, TTP; Pike ulaşma süresi, RT100; Tam gevşeme süresi, SOL: Soleus kası).

3.10.2. Yorgunluk Kinetiği Ölçümleri

Kasların yorgunluk profillerinin belirlenmesi için kasların yorgunluk protokolünde ürettiği maksimal (en büyük) seğirme kuvveti (Pt) referans alındı. Bu seğirme kuvvetinin %50 oranında azaldığı zaman noktası kaydedildi.

Bir ölçüm parametresi olarak yorgunluk protokolünde (300 saniyelik zaman dilimi) her 30 saniye sonunda kasın ürettiği kuvvetin maksimal seğirme kuvvetine oranı yüzde olarak ifade edildi ve kuvvet-zaman eğrileri oluşturuldu. Kasların yorgunluğa dayanıklılığı veya tükenme hızı nicel olarak tanımlandı.

3.11. Elektriksel Uyarım ve Kas Kontraktil Özelliklerinin Ölçülmesi

Seğirme yanıtlarının elde edilmesinde 0,20 ms kare dalga uyarıları kullanıldı; voltaj kademeli olarak artırılarak maksimal seğirme yanıtını doğuran uyarı şiddeti belirlendi. Yorgunluk protokolünde 2 s süreli kare dalga uyarılar, ilgili kasın plato frekansında (soleus 100 Hz, EDL 150 Hz) uygulandı.

3.12. İzole İskelet Kaslarının Optimal Uzunluğunun Belirlenmesi

Maksimal izometrik kasılma (twitch) kuvvetlerinin belirlenmesi için kas boyunun optimal uzunluk (Lo) konumunda sabitlenmesi gerekmektedir. Ön testlerde tek uyarı verilerek kasılma büyüklüğü kaydedildi; ardından izometrik ölçümlerin standartlaştırılması amacıyla kas uzunluğu Lo konumunda sabitlendi. Ön testlerde tek uyarı verilerek kasılma büyüklüğü kaydedildi; ardından 1–15 V aralığında artan uyarılarla maksimal uyarım voltajı saptandı ve Lo tayininde bu voltaj kullanıldı.

Doku–organ banyo sistemindeki mikrovida mekanizması ile başlangıç gerilimi 1000 mg olarak ayarlandı; gerilim sırasıyla 1500 mg, 2000 mg ve 2500 mg gerilim değerlerine getirilerek saptanan voltaj ile uyarımlar tekrarlandı. En büyük kasılmanın gözlemlendiği uzunluk Lo olarak kabul edildi. Kas boyu, muskulotendinöz bileşkeler arası mesafe esas alınarak Vernier kumpas ile ölçüldü ve kayda geçirildi.

Kuvvet–frekans eğrilerinin plato bölgesini temsil etmesi nedeniyle soleus için 100 Hz, EDL için 150 Hz uyarı frekansları tercih edildi.

3.13. Maksimal Seğirme Kuvvetinin Belirlenmesi ve Normalizasyon

Maksimal seğirme kuvveti (Peak twitch, Pt), soleus ve EDL kasları için plato frekansı olan sırasıyla 100 Hz ve 150 Hz’de ölçüldü. Ölçümler sırasında kas boyu Lo’ya ayarlandı ve

en büyük seğirme yanıtının elde edildiği voltaj kullanılarak maksimal seğirme kuvvet değerleri belirlendi.

Farklı büyüklükteki kaslar farklı büyüklükte kuvvetler üretirler. Bu kuvvetlerin yorumlanması için Pt'nin, ortalama kas kesit alanına (OKKA) oranlanması başka bir ifadeyle normalizasyon işlemi gerekmektedir (52). Bu yöntem kasın birim karesi başına üretebildiği kuvveti ifade eder ve kasların kuvvet üretme kapasitelerinin karşılaştırılmasına olanak sağlar. OKKA'nın hesaplanması için gerekli formül Eşitlik 1'de gösterilmiştir:

$$OKKA = \frac{m}{\rho \times l} \quad (\text{Eşitlik 1})$$

OKKA: Ortalama kas kesit alanı, m: Kas kütlesi, ρ : Kas yoğunluğu sabiti, l: Kas uzunluğu

Yukarıda belirtilen formülde OKKA ortalama kas kesit alanını (m^2), m kasın kütlesini (kg), ρ kas yoğunluğunu (1060 kg/m^3) ve l kasın (m) ifade etmektedir (149, 150). Çalışmamızda kas uzunluğu Lo olarak kabul edilmiştir. Kütlesi ve/veya uzunluğu farklı kasların, kuvvet karşılaştırmasına imkân sağlayan normalizasyonun ardından, Pt'nin OKKA'ya bölünmesi ile elde edilen spesifik seğirme kuvveti (kN/m^2) formülü Eşitlik 2'de gösterilmiştir:

$$\text{Spesifik Seğirme Kuvveti (sPt)} = \frac{Pt}{OKKA} \quad (\text{Eşitlik 2})$$

OKKA: Ortalama kas kesit alanı, Pt: Maksimal seğirme (twitch) kuvveti

3.14. Yorgunluk Protokolünün Uygulanması

Periferik yorgunluk, kas içerisinde ve kasa yakın bölümlerde meydana gelen metabolik ve biyokimyasal süreçlerin etkilenmesiyle, kasın motor uyarana yeterince cevap verememe veya yeterli kuvveti üretememesi olarak tanımlanabilir. Bu bağlamda yorgunluk değerlendirmesi yapılırken belli bir uyarana karşı, kasın ürettiği cevapların gözlemlenmesi ve kas kuvvetlerinin ölçülmesi günümüzde halen kullanılan bir yöntemdir.

Bu amaçla çalışmamızda EDL ve soleus kasları için sırasıyla 150 Hz ve 100 Hz frekans değerlerinde elektriksel kullanıldı (151). Kaslar, kare dalga formunda, 2 saniye uyarım süresi ile 300 saniye boyunca kayda alındı. Alınan kayıtlardan en büyük kuvvet belirlendi. Belirlenen kuvvetinin azalma miktarlarını belirlemek için sırasıyla 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300 saniye zaman noktalarındaki kuvvetler belirlendi. Bu süre

noktalarındaki kuvvetler, yorgunluk protokolünde elde edilen maksimal kuvvete oranlanarak en büyük yanıtın yüzdesi olarak normalize edildi. Bu değerler kuvvet-zaman eğrileri üzerinde gösterildi.

3.14.1. Veri Kayıtlarının Alınması ve Dijital Ortama Entegrasyonu

Transdüser/güç çevirgeci kullanılarak elde edilen sinyaller, doğrudan DA100C amplifikatörüne (Biopac Systems, ABD) bağlanarak güçlendirildi ve bilgisayara aktarıldı. Bilgisayarda yüklü olan AcqKnowledge Software v3.8.2, Biopac, ABD yazılımı aracılığıyla sinyallere uygun filtreleme uygulandı ve veriler kaydedildi.

İzometrik kasılmalara özgü veri toplama ve yazılım sistemi (PowerLab, Norton, MA, ABD) kullanıldı ve dijital sinyallere (16-bit A/D dönüştürücü, PowerLab) dönüştürüldü. Sonrasında bu dijitalleştirilmiş izometrik kasılma verileri, aynı yazılım programı ile 10 kHz örnekleme hızı ile kaydedildi.

Toplanan tüm verilerin analizleri deney sonunda çevrimdışı (off-line) olarak gerçekleştirildi.

3.15. Verilerin İstatistiği

İstatistiksel analizler ve grafiklerin çizici Microcal Origin yazılım programı (Originpro 2025b, OriginLab Corp., ABD) aracılığıyla gerçekleştirildi.

Karşılaştırmalar için deney ve kontrol grubundaki hayvanlardan tek bir EDL ve soleus kası kullanıldı. Elektriksel uyarıya kasılma yanıtları, uyarı sonrası ölçülen kasılma cevabı değerinden bazal gerilim değeri çıkarılarak elde edildi. Ayrıca yorgunluk protokolü hesaplamasında kuvvet-zaman grafiği kullanıldı. Kasların yorgunluk veya dayanıklılıklarının yorumlanabilmesi amacıyla 300 saniyelik zaman dilimi için eğri altında kalan alan (İng: area under curve: AUC) (mg·sn) ölçümleri alındı. Bu ölçümlerde AUC'deki göreceli daha büyük değerler, dayanıklılık/yorgunluğa direnci ifade ederken; AUC'nin sayısal değerinin göreceli olarak küçük olması daha erken yorulma/tükenme olarak değerlendirildi. Zamansal verilerin (%100 gevşeme veya %50 gevşeme süreleri gibi) analizi, veri kayıt ve analiz sistemi hassasiyetine bağlı olarak ± 1 ms şeklinde ölçüldü. Bu ölçüm sınırı, cihazın maksimum çözünürlüğünü temsil eder.

Gruplar arası karşılaştırmalar için başlangıç adımları olarak Shapiro-Wilk normalite testi ve değişkenlerin homojenlik kontrolü için One Way ANOVA (Leneve) testi uygulandı. Normal dağılım ve homojenlik varsayımı durumunda bağımsız örneklem Student's t testi;

normallik varsayımı ihlal edildiğinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar testi için ortalama±standart sapma (SS) şeklinde ve Mann-Whitney U testi için medyan (minimum değer-maksimum değer) olarak sunuldu. Normalliğin sağlandığı ancak homojen olmayan dağılım varlığında Welch t-testi kullanıldı.

Deneiler sırasında zaman-bağımlı ve tamamlanmamış gözlemlerin değerlendirilmesinde Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı ve gruplar arası farklar log-rank testi ile karşılaştırıldı.

Analizlerden elde edilen p değeri <0.05 olduğunda anlamlı olarak yorumlandı. Tüm istatistiksel sonuçlar %95 güven aralığı (GA) ile raporlandı. Kullanılan n sayısı çalışmada kullanılan hayvan sayısını veya hayvandan alınarak deneyleri tamamlanan kas sayısını temsil etti. Deneilerden elde edilen sonuçlar raporlanırken virgülden sonra iki ondalık basamak kalacak şekilde yuvarlandı.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Veriler

Deney protokolü sırasında iki günde bir ve deneylerin başlangıcında olmak üzere deney hayvanlarının canlı vücut ağırlıkları tartıldı ve kaydedildi. Deneylerin başlangıcında, deney grubunda bulunan hayvanların (n=9) ortalama ağırlıkları 297 ± 17 g ve kontrol grubundaki hayvanların (n=7) ortalama ağırlıkları ise 317 ± 18 g olarak belirlendi.

Kas ağırlığı belirlenirken kasılabilir ünitelerin ağırlıkları (kasın tendonları çıkarılarak) baz alındı. Kasların ıslak ağırlıkları fazla suyun peçete ile uzaklaştırılması sonrasında ölçüldü. Hızlı kasılan ve glikolitik metabolizmayı temsil eden EDL kaslarının deney grubu hayvanlarda (n=9) ağırlık ortalaması 131.48 ± 22.89 mg olarak belirlenirken; kontrol grubundaki hayvanların (n=7) EDL kas ağırlığı ortalamaları 149.49 ± 14.62 mg olarak belirlendi. Yavaş kasılan ve oksidatif metabolizmayı temsil eden soleus kasının deney grubunda (n=8) ortalama ağırlığı 130.8 ± 15.08 mg ve kontrol grubundaki (n=7) soleus kası ortalama ağırlığı ise 163.53 ± 21.56 mg olarak ölçüldü.

Tablo 2. Deney hayvanlarının tanımlayıcı verileri

Parametre (birim)	n (Deney)	Ortalama±SS (Deney)	n (Kontrol)	Ortalama ± SS (Kontrol)	p
Canlı ağırlık (gram)	9	297.00 ± 17.00	7	317 ± 18.00	0.042*
EDL kası ıslak ağırlığı (mg)	9	131.48 ± 22.89	7	149.49 ± 14.62	0.077
SOL kası ıslak ağırlığı (mg)	8	130.80 ± 15.08	7	163.53 ± 21.56	0.007*

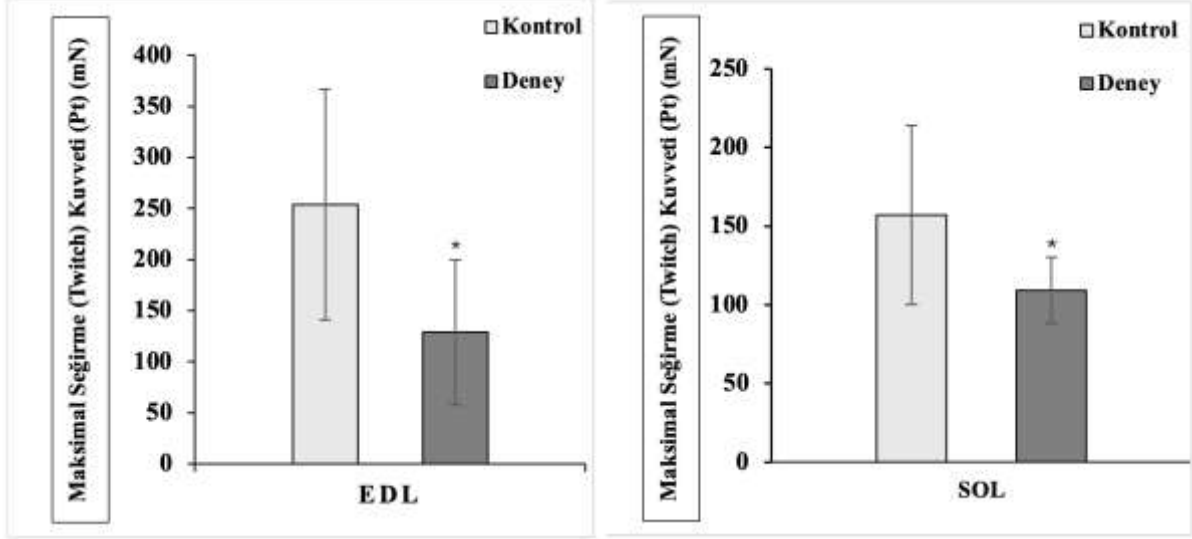
EDL: Ekstensor digitorum longus kası, SOL: Soleus kası, *: $p<0.05$.

4.2. Kas Kasılma Özellikleri

4.2.1. Maksimal Seğirme Kuvveti

Deney grubunda bulunan hayvanlardan elde edilen maksimal seğirme kuvvetleri EDL kası için ortalama 128.71 ± 71.29 mN (n=9) iken, kontrol grubunda aynı kuvvet ortalaması 253.78 ± 113.48 mN (n=7) olarak belirlendi ($p=0.017$). Aynı kuvvet, soleus kası için deney grubu hayvanlarda 108.99 ± 21.55 mN (n=8) olarak bulunurken, kontrol grubu için

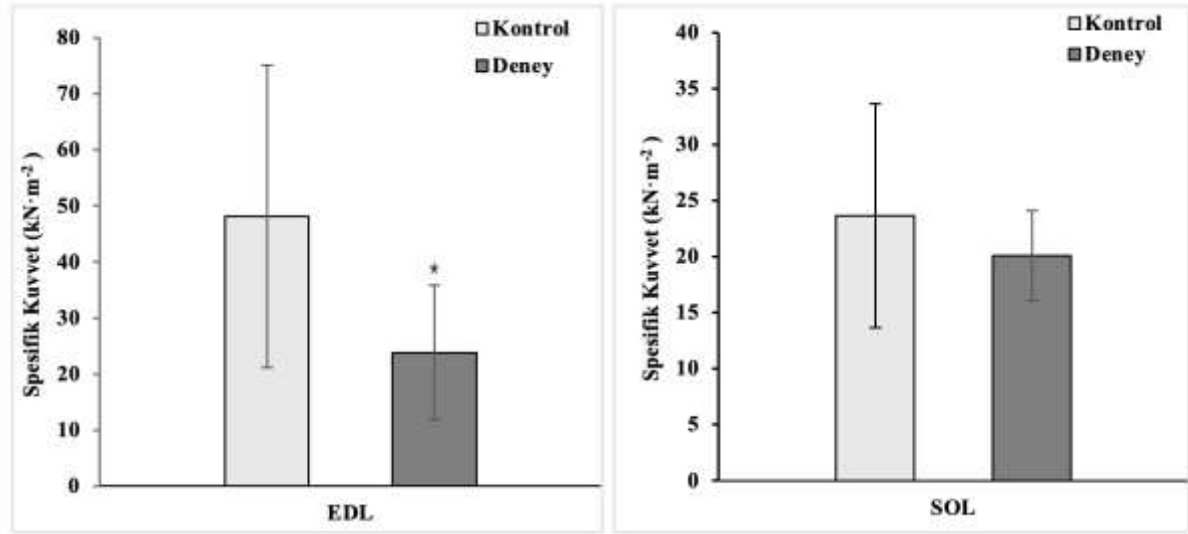
157.00±57.18 mN (n=7) olarak hesaplandı ($p=0.045$). Sonuçlar istatistiki açıdan anlamlı olup Tablo 3’ de ve gruplar arası grafiksel karşılaştırma Şekil 16’da sunuldu.



Şekil 16. Kasların maksimal seğirme kuvvetleri

4.2.2. Spesifik Seğirme Kuvveti

Deney hayvanlarından izole edilen kaslardan elde edilen maksimal seğirme kuvveti, tezin yöntem bölümünde belirtilen formül ile spesifik seğirme kuvvetine ($\text{kN}\cdot\text{m}^{-2}$) dönüştürüldü. Ardından yapılan istatistiksel analiz sonucunda EDL kası için spesifik seğirme kuvveti ortalaması deney grubunda (n=9) $23.81\pm 12.62 \text{ kN}\cdot\text{m}^{-2}$ ve kontrol grubu hayvanlar (n=7) için $48.12\pm 27.15 \text{ kN}\cdot\text{m}^{-2}$ olarak bulundu. Soleus kası için bu parametre deney grubunda (n=8) $20.09 \pm 4.74 \text{ kN}\cdot\text{m}^{-2}$ ve kontrol grubunda $23.65\pm 10.22 \text{ kN}\cdot\text{m}^{-2}$ olarak hesaplandı. Soleus kasında anlamlı bir fark gözlemlenmezken ($p=0.391$), EDL kasında anlamlı fark saptandı ($p=0.028$). İstatistiksel sonuçlar Tablo 3’te ve her iki kas için gruplar arası karşılaştırma Şekil 17’de sunuldu.



Şekil 17. Kasların spesifik seğirme kuvvetleri (*: $p<0.05$)

Tablo 3. EDL ve soleus kaslarının maksimal seğirme kuvveti (Pt) ve spesifik seğirme kuvveti (sPt) büyüklüklerinin gruplar arası karşılaştırması

Kas	Parametre (Birim)	Grup	n	Ortalama \pm SS	t(df)	p	Cohen d
EDL	Pt (mN)	Deney	9	128.71 \pm 71.29	2.70(14)	0.017*	1.36
		Kontrol	7	253.78 \pm 113.48			
EDL	sPt ($\text{kN}\cdot\text{m}^{-2}$)	Deney	9	23.16 \pm 12.91	2.40(14)	0.028*	1.21
		Kontrol	7	48.16 \pm 27.14			
SOL	Pt (mN)	Deney	8	108.99 \pm 21.55	2.22(13)	0.045*	1.14
		Kontrol	7	157.00 \pm 57.18			
SOL	sPt ($\text{kN}\cdot\text{m}^{-2}$)	Deney	8	20.09 \pm 4.74	0.89(13)	0.391	0.46
		Kontrol	7	23.65 \pm 10.22			

EDL: Ekstensor digitorum longus kası, SOL: Soleus kası.

4.3. Kasılma Kinetiği

4.3.1. Maksimal Seğirme Yanıtının Pike Ulaşma Süresi

Deney protokolünde yer alan pik kasılmaya ulaşma süresi, bir elektriksel uyarıya cevaben oluşan en büyük (maksimal) seğirme/twitch yanıtının, başlangıç noktası ile pik

noktası arasındaki zaman farkı ms cinsinden hesaplanarak belirlendi. Dağılım varsayımı nedeniyle Mann-Whitney U testi kullanıldı. EDL kası için deney grubunda 40 (40-80) ms, kontrol grubunda da aynı şekilde 40 (40-80) olarak saptandı. Yapılan soleus kası ölçümünde deney grubu değerleri 80 (80-120) ms bulunurken, kontrol grubunda 80 (80-80) ms sürelerinde tespit edildi. Yapılan analizde hem EDL hem de soleus kasları deney ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu değerler ve testin ayrıntıları Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. EDL ve soleus kaslarında kasılmanın pik noktaya ulaşma ve tam gevşeme süreleri

Kas	Grup (n)	Parametre (Birim)	Tanımlayıcı Değer (ms)	Test İstatistiği	<i>p</i>	Etki Büyüklüğü
EDL	Deney (n=9) Kontrol (n=7)	TTP (ms)	40 (40-80) 40 (40-80)	U=30 Z=-0.121	0.904	r=0.03
SOL	Deney (n=8) Kontrol (n=7)	TTP (ms)	80 (80-120) 80 (80-80)	U=34.5 Z=0.905	0.366	r=0.23
EDL	Deney (n=9) Kontrol (n=7)	RT100 (ms)	97.78±29.06 91.43±19.52	t(df) 0.50(14)	0.628	r=0.14
SOL	Deney (n=8) Kontrol (n=7)	RT100 (ms)	220 (180-560) 240 (200-280)	U=28 Z=0	1.000	r=0.00

EDL: Ekstensor digitorum longus kası, SOL: Soleus kası, TTP: Pike ulaşma süresi, RT100: Tam gevşeme süresi.

4.3.2. Maksimal Seğirme Yanıtının Gevşeme Süreleri

EDL kasında %50 gevşeme süresi varyans homojenliğini sağlamaması sebebiyle Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Kasın bu değeri deney grubunda 22 (22-44) ms tespit edilirken, kontrol grubu hayvanlarda 24 (22-33) ms ölçümü yapılmış olup, değerler istatistik açısından anlamsızdı ($p=0.292$).

Soleus kasının %50 gevşeme süresi değerlendirmesinde varyans ve normal dağılım özellikleri sağladığı için Student-t testi kullanıldı. Soleus kası değerleri deney grubunda 86.38±32.57 ms ve kontrol grubunda 65.42±18.62 ms olarak belirlendi. Her iki kas grubu için de istatistiksel anlamlılık bakımından fark saptanmadı ($p=0.158$) (Tablo 5).

Tablo 5. Maksimal seğirme kuvvetinin %50 azalma süresi

Kas	Grup (n)	Parametre (Birim)	Tanımlayıcı Değer	Test İstatistiği	<i>P</i>	Etki Büyüklüğü
EDL	Deney (9) Kontrol (7)	RT50 (ms)	22 (22-44) 24 (22-33)	U=21.5 Z=-1.05	0.292	r=0.26
SOL	Deney (8) Kontrol (7)	RT50 (ms)	86.38±32.57 65.42±18.62	t(df) t(13)=1.50	0.158	d=0.77

EDL: Ekstensor digitorum longus kası, SOL: Soleus kası, RT50: Yarı gevşeme süresi.

Tam gevşeme süresini (RT100) bulmak için bazal gerilime döndüğü esas alınarak yapılan ölçümde EDL kası için deney grubunda 97.78±29.06 ms bulunurken, kontrol grubunda 91.43±18.51 ms değerinde tespit edildi. Tablo 4'te gösterilen bu değerlerde anlamlı fark gözlemlenmedi ($p=0.628$).

Parametrik varsayımlara uymayan soleus kasına yapılan Mann-Whitney U testine sonuçlarına göre RT100, deney grubunda 180 ile 560 ms arasında değişirken medyan değer 220 ms olarak belirlendi. Kontrol grubunda 200-280 ms arasında olan değerlerin medyanı 240 ms belirlendi. Her iki grup bakımında RT100 anlamlı bir fark oluşturmadı ($p=1.000$)

4.4. Yorgunluk Analizleri

4.4.1. Eğri Altında Kalan Alan

Kontrol ve deney gruplarının 300 saniyelik kuvvet-zaman integrali (AUC) değerleri karşılaştırmasında EDL kası için deney grubunda 428 489.18±311 579.30 mg·s ve kontrol grubunda 359 220.53±180 545.01 mg·s şeklinde hesaplanmış olup bu değerler istatistiksel olarak anlamlı farka sebep olmadı ($p=0.245$).

Soleus kası için yapılan hesaplamalarda ise deney grubu 778 654.79±435 117.46 mg·s ve kontrol grubu 708 404.69±349 139.47 mg·s olarak ölçüldü. Yapılan ölçümlerde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.738$).

4.4.2. Yorgunluk Protokolünde En Büyük ve En Küçük Kasılma Yanıtları

Kasların yorgunluk protokolü sırasında ürettiği en büyük ve en küçük cevaplar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Glikolitik lifleri temsil eden EDL kasının ürettiği en büyük

cevap deney grubunda $437.76 \pm 268.93 \text{ kN} \cdot \text{m}^{-2}$ olurken, kontrol grubunda $488.33 \pm 167.07 \text{ kN} \cdot \text{m}^{-2}$ olarak belirlendi. Bu veriler arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlenmedi ($p=0.673$).

Soleus kasının protokolde ürettiği en yüksek kasılma cevabı sırasıyla deney grubunda $278.33 \pm 70.73 \text{ kN} \cdot \text{m}^{-2}$ ve kontrol grubunda $287.34 \pm 75.73 \text{ kN} \cdot \text{m}^{-2}$ olarak bulundu ($p=0.816$).

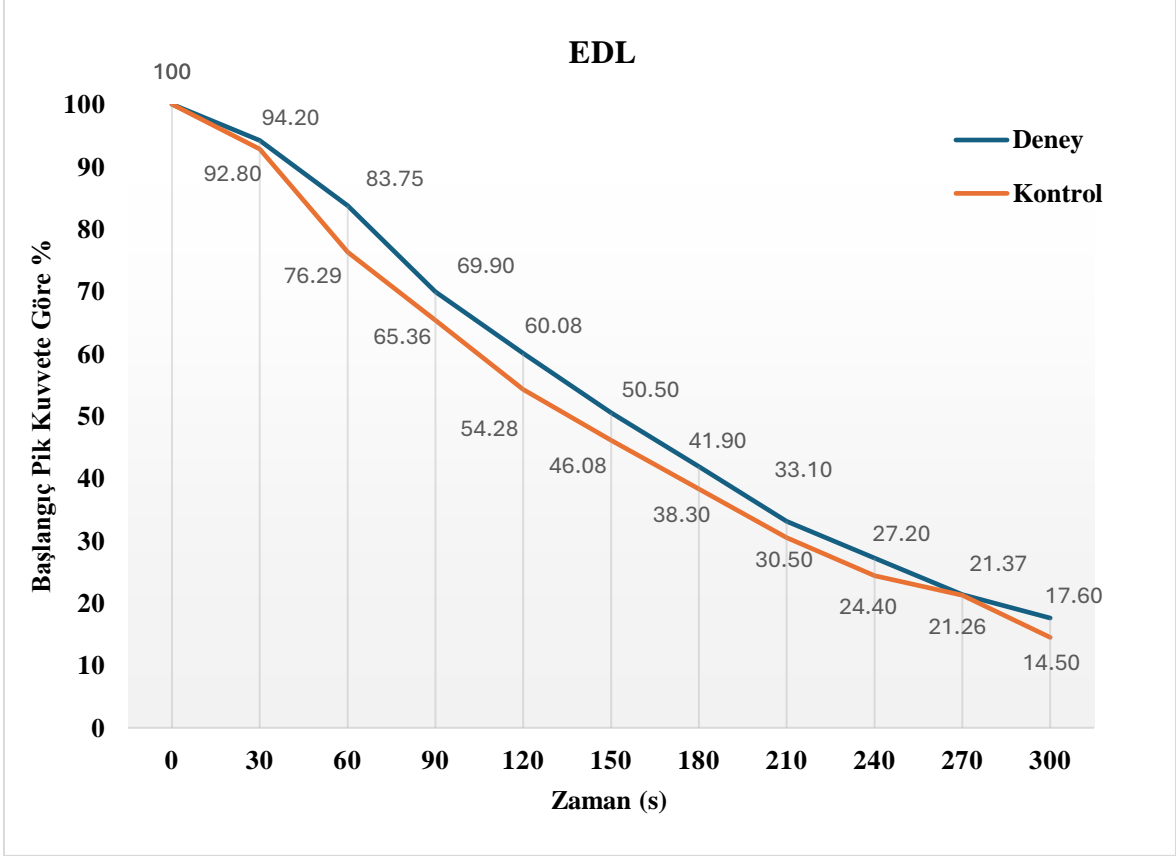
4.4.3. Yorgunluk Protokolünde Kuvvet-Zaman İlişkisi

Kuvvetin zamanla değişim ilişkisini incelemek amacıyla, her 30 saniyelik zaman noktalarında 300 s boyunca kasın oluşturduğu kuvvet cevabı belirlendi. Ardından bu değerler pik kuvvetin yüzdesi şeklinde ifade edilerek normalize edildi. Kuvvet yanıtlarının başlangıç pik kuvvete göre yüzde değerleri tablo olarak sunulurken, bu kuvvetlerin zamansal değişim eğrilerin grafiksel karşılaştırması EDL ve soleus kasları için sırasıyla Şekil 18 ve Şekil 19'da sunuldu.

Tablo 6. Yorgunluk protokolünde EDL kas kuvvetinin zamana bağlı değişimi

Zaman	Deney grubu pik kuvvete göre %	Kontrol grubu pik kuvvete göre %	<i>p</i>
0	100	100	-
30	94.20 (86.8-98.2) ⁺	92.8 (71.3-100) ⁺	1.000
60	83.75±11.45	76.29±17.20	0.315
90	69.90±12.61	65.36±20.43	0.592
120	60.08 (52.78-67.11) ⁺	54.28 (41.87-71.81) ⁺	0.597
150	50.50±9.00	46.08±18.73	0.541
180	41.90±8.40	38.30±17.60	0.597
210	33.10±7.20	30.50±15.30	0.658
240	27.20±7.40	24.40±14.90	0.630
270	21.37±5.85	21.26±12.30	0.981
300	17.60±5.90	14.50±7.40	0.381

⁺: Mann-Whitney U testi sonucu ortalama (minimum-maksimum), diğerleri Student's t testi sonucu ortalama±SS olarak sunulmuştur.



Şekil 18. Yorgunluk protokolünde EDL kas kuvvetinin zamana bağlı değişimi

EDL kası için deney ve kontrol grupları arasında hiçbir zaman noktasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), soleus kasında 30. saniyede anlamlı fark saptandı, 120. saniyede bu fark sönümlendi ve sonrasında deney grubu lehine değişim gözlemdi. Ortalamalar açısından gruplar arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 7. Yorgunluk protokolünde soleus kas kuvvetinin zamana bağlı değişimi

Zaman	Deney grubu maksimal/pik kuvvete göre %	Kontrol grubu maksimal/pik kuvvete göre %	<i>p</i>
0	100	100	-
30	80.60±11.10	91.80±7.70	0.045*
60	76.10±13.50	86.20±8.50	0.112
90	74.30±20.30	77.10±14.10	0.762
120	70.10±24.30	70.70±15.70	0.960
150	65.80±28.30	61.80±17.50	0.750
180	61.40±31.40	52.70±17.70	0.526
210	56.10±31.60	46.30±16.80	0.456
240	52.20±31.30	40.80±16.30	0.403
270	47.62±29.71	35.13±15.54	0.337
300	42.47±28.26	30.97±14.28	0.350

*: $p < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlıdır.



şekil 19. Yorgunluk protokolünde soleus kas kuvvetinin zamana bağlı değişimi. (SOL: Soleus kası).

4.4.4. Yorgunluk Kinetiği: Maksimal Kuvvetin Azalma Noktaları

Pik kuvvetin azalma noktalarının değerlendirilmesi için yapılan analizde, EDL kasında pik kuvvetin yarıya düşme süresi medyanı deney grubunda 128.8 (96.2-152.4) s ve kontrol grubunda 105.6 (44.7-201.6) saniyedir. Bu sonuçlar istatistiksel bakımdan anlamlı bulunmamıştır ($U=34$, $Z=0.212$, $p=0.812$).

Yorgunluk kinetiği ölçümleri sonrasında sansürlü veriler bulunduğu durumlar için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Soleus kasında yapılan hesaplamalar pik kuvvetin yarıya düşme süresi bakımından deney grubunda 4 adet (toplam deneyde kullanılan kas sayısının %50'si) kasta sansürlü veriler ortaya çıkarken, kontrol grubunda tüm örneklerde pik kuvvetten %50 kayıp meydana geldi. Yapılan log-rank analizinde deney grubu 208.8 s ve kontrol grubunda 181 s olarak hesaplandı. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($\chi^2=2,25$; $p=0,134$).

4.4.5. Yorgunluk Protokolünde Kasların Başlangıç ve Protokol Sonu Gerilimleri

EDL kasına uygulanan yorgunluk protokolünde (2 s, 15 V supramaksimal elektriksel uyarım) ilk uyarı ve kasa verilen son uyarı sonrasında (300 s sonunda) belirlendi.

Protokoldeki ilk uyarım analizi, deney ve kontrol grupları için sırasıyla 5362.66 ± 2329.97 mg ve 5606.20 ± 3244.42 mg değerlerinde bulundu. Gruplar arası ortalama fark (deney-kontrol) -243.50 olarak hesaplandı ve bu fark anlamlılık ifade etmedi ($p=0.863$). EDL kasının yorgunluk sonu geriliminde de anlamlı fark saptanmazken ($p=0.923$), bulunan değerler sırasıyla deney ve kontrol grupları için 4706.31 ± 2014.17 mg ve 4617.59 ± 1429.97 mg analiz edildi.

Soleus kasında ise protokolde ilk uyarım sonrası gerilim, deney grubu hayvanlar için 5469.06 ± 1646.60 mg, kontrol grubu hayvanlar için 5880.79 ± 2756.92 mg olarak belirlendi ve belirlenen değerler bakımından gruplar arası fark saptanmadı ($p=0.924$).

Son uyarım sonrası soleus kası gerilimi deney grubunda 6702.40 ± 2053.51 mg ve kontrol grubunda 6562.34 ± 1826.05 mg olarak bulundu. Sonuçlar istatistiksel anlamlılık taşımadı ($p=0.884$).

4.5. Kasların Optimal Uzunluğu, Gerilimi ve Uyarım Voltajı

Deneyde kullanılan kasların optimal uzunluğu, gerilimi ve optimal uyarım voltajları belirlendi ve bu sonuçlar Tablo 8'de verildi.

Tablo 8. Kasların optimal uzunluğu, gerilimi ve optimal uyarım voltajları

Kas	Optimal uyarım voltajı (V)	Optimal gerilim (Lo) (mg)	Optimal gerilimdeki kas uzunluğu (cm)
EDL (Deney)	14	1500	2.38
EDL (Kontrol)	12	1000	2.61
SOL (Deney)	14	2500	2.30
SOL (Kontrol)	14	2500	2.34

EDL: Ekstensor digitorum longus kası, SOL: Soleus kası.

Yapılan Mann-Whitney U testi sonuçları optimal uyarım voltajı için, EDL kası deney grubunda 14 (12-15) V, kontrol grubunda ise 12 (5-15) V olarak hesaplandı. Aynı voltaj değerleri soleus kasında deney grubu 14 (12-15) V, kontrol grubu 14 (11-15) V belirlendi.

Kasların optimal gerilimleri EDL kası deney ve kontrol grubu için belirlendi. Gerilim değerleri istatistiği sırasıyla 1500 (1000-2500) mg ve 1000 (1000-1000) mg şeklinde tespit edildi. Optimal gerilim değerinde yapılan ölçüm sonucunda EDL kası Lo değeri 2.39 ± 0.34 cm ve kontrol grubu 2.61 ± 0.41 cm olarak analiz edildi.

Soleus kası gerilim değeri deney grubunda 2500 (2500-2500) mg iken, kontrol grubunda 2500 (1000-2500) mg saptandı. Soleus kası değerleri ise deney ve kontrol grubunda sırası ile 2.30 ± 0.21 cm ve 2.34 ± 0.42 cm şeklinde hesaplandı. Optimal gerilim, uzunluk ve voltaj değerlerinin tümü bakımından istatistiksel anlamlılık bulunamadı ($p < 0.05$).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Sirkadiyen ritim bozulması, merkezi ve periferik saatlerdeki bozulmaları tanımlayan çatı bir terimdir. Sirkadiyen bozulma yalnızca fizyolojik değil, aynı zamanda sosyal ve ekonomik sonuçlarıyla da dikkate değerdir. Literatürde, sirkadiyen ritim bozukluklarının bireylerde yorgunluk düzeyini artırarak sosyal yaşama katılımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca bu bozuklukların toplum düzeyinde iş gücü kaybına yol açtığı ve sağlık harcamalarında belirgin artışlar bildirilmektedir (152). Bu nedenle sirkadiyen ritim bozulması, bireysel düzeyde yaşam kalitesini düşürürken, toplumsal düzeyde üretkenlik kaybı ve ekonomik yük oluşturmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kas performansında azalma olarak tanımlanabilecek yorgunluğu, modern yaşamın çevresel faktörleriyle de ilişkilendirmektedir. Özellikle ekran kullanımının artması ve yapay ışığa maruziyet sürelerinin uzaması, sirkadiyen ritmin bozulmasına yol açmaktadır (153). Dolayısı ile ışığa maruziyet kas performansını da olumsuz etkilemektedir.

İskelet kasları, periferik saat tarafından yönetilen geniş bir gen havuzuna sahiptir. Çekirdek saat faktörlerinin (BMAL1 gibi), kasa özgü düzenleyiciler ile etkileşimi, kasın metabolik ve mekanik işlevlerini zaman-bağımlı biçimde ayarlamaktadır. Sirkadiyen bozulma, kas yapısı, metabolizması ve fonksiyonunda bozulmalarla ilişkilendirilmiştir. Bu bağlam, kas gücünde gün içerisindeki dalgalanmaları ve performansın günün zamanına duyarlılığını açıklamaktadır (154).

Bu tez çalışmasında, 10 haftalık genç erişkin Wistar cinsi sıçanlar tercih edilmiştir (155). Sirkadiyen ritim bozucu ışık maruziyetinin etkilerini incelemek amacıyla, ışık-karanlık döngüsü 8 gün ters çevrilmiştir. Literatürde geniş faz geciktirmeleri sonrası yeniden senkronizasyonun üst sınırının yaklaşık 7 gün olduğu bildirildiğinden, akut desenkronizasyon etkilerini elimine etmek amacıyla 8. gün ölçümler yapılmıştır (156). Kas fizyolojisine uygun tetanik füzyon eşiği dikkate alınarak soleus için 100 Hz, EDL için 150 Hz uyarım frekansları seçilmiştir (157). Literatürde EDL ve soleus kaslarının uyarım voltajları geniş bir aralıkta yer almaktadır (157, 158). Kasların tüm motor ünitelerinin güvenle devreye girmesi için uyarım şiddeti 15 V olarak standartlaştırılmış ve sabit frekanslı tetanik trenlerden oluşan bir yorgunluk protokolü ile zaman içindeki kuvvet azalımı değerlendirilmiştir.

En belirgin bulgumuz, 8 günlük ters aydınlık karanlık döngünün özellikle hızlı/glikolitik EDL kas liflerinde belirgin Pt ($p=0.017$; $d=1.36$) ve sPt ($p=0.028$; $d=1.14$) düşüştür. Daha büyük kas kütlelerine sahip kaslar daha büyük kas kuvveti üretebilmektedir. Bu kuvveti büyüklüklerinin doğrudan yorumlanması, kasa lifi kalitesi ve lifin kuvvet üretme kapasitesine özgü kısıtlı bilgiler sunar. Kas lifinin kuvvet üretme kapasitesini yorumlamak amacıyla yapılan, kas kesit alanına göre düzeltme sonrasında da EDL kasında kuvvet (sPt) deney grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çalışmamızda elde edilen Pt ve sPt düzeyleri, sıçan EDL kası için literatürde bildirilen değerler ile uyumludur. Kissane ve ark. (159) EDL seğirme/tetanik kuvvet (maksimal izometrik tetanik kuvvet) oranlarını yaklaşık 0.24 aralığında rapor etmiştir. Literatürde maksimal izometrik tetanik kuvvet değerleri yaklaşık $250-300 \text{ kN}\cdot\text{m}^{-2}$ olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki sPt değerlerimiz bu bantlarla kıyaslanabilir düzeydedir (159,160).

Ekstensor digitorum longus kasında Pt ve sPt değerlerinde anlamlı fark olmasının yanı sıra kasın ıslak ağırlıkları arasında gruplar arası fark gözlemlenmemiştir. Bu çerçevede kuvvetin azalmasında kasların boyutsal değişikliğe uğramadan, içerisindeki metabolik süreçleri yansıtmaktadır. Glikolitik lif tipine sahip EDL'nin Ca^{2+} geri alımı/serbestleşmesi, enerji metabolizasyonu, çapraz köprü etkileşimi gibi süreçlerindeki dalgalanmalara işaret etmektedir. Ekstensor digitorum longus kasının Pt ve sPt parametrelerindeki Cohen's d değerleri bu etkilenimin klinik ve gerçek hayata yansımalarının önemli olabileceğini düşündürmektedir. Kas performansı çerçevesinde patlayıcı ve ani yüklenen spor dallarında, sporcuların performanslarının 8 günlük terslemede özellikle basketbol, atletizm gibi splinte dayalı spor dallarını etkileneceği sonucu literatür ile desteklenmektedir (161, 162). Araştırmalar, insan vücudunun biyolojik ritimlerinin, özellikle sirkadiyen ritimlerin, egzersiz kapasitesini ve performansını etkilediğini göstermiştir. Bu nedenle, egzersiz zamanını ve yoğunluğunu insan sirkadiyen ritminin özelliklerine göre ayarlamak, antrenman verimliliğini artırmak, egzersiz yaralanmalarının oluşumunu azaltmak ve biyolojik saat bozukluklarının üstesinden gelmek için önemlidir.

Bu bağlamda, 2022 yılında özellikle Amerikan Basketbol Ligi gibi yüksek tempolu spor organizasyonlarında seyahat ve zaman dilimi değişikliklerinin performans üzerindeki etkileri incelenmiş ve dikkate değer sonuçlar raporlanmıştır. Araştırmalar yalnızca bu etkilerin varlığını göstermekle kalmamış, aynı zamanda jet-lag ve sirkadiyen uyumsuzlukların azaltılması için çözüm önerileri geliştirmiştir. Böylelikle sirkadiyen

biyolojiye ilişkin bulgular, antrenörler ve sporcular açısından performansı artırmaya, jet-lag'ın olumsuz etkilerini en aza indirmeye ve yeniden uyum süreçlerini kolaylaştırmaya yönelik kanıta dayalı bir bilgi zemini oluşturmuştur (22).

Song ve ark. (163) tarafından yapılan, 20 yıl ve 40000 üzerinde oyunun dahil edildiği çalışmada, majör beyzbol liginde doğu ve batıya batı yönündeki uzak mesafe turnuvalarında oyuncuların spesifik performans metrikleri incelenmiştir. Sirkadiyen değişikliklerin hem doğu hem de batı yönünde faz kaymalarının kas performansını etkilediği ancak doğu yönündeki etkilenimin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin seyahat yorgunluğu değil sirkadiyen faz uyumsuzluğundan kaynaklandığı belirtilmiştir.

Rensburg ve arkadaşlarının (23) atletlerde jet-lag yönetimine ilişkin fikir birliği derlemesinde, bu durumla başa çıkmaya yönelik pratik öneriler sunulmuştur. Çalışmamızda uygulanan 12 saatlik karanlık döngüsü uzatımı, bireylerin batı yönünde 12 saatlik zaman dilimi geçişine karşılık gelmektedir. Söz konusu derleme, sirkadiyen ritmin batıya geçişte saat dilimi başına yaklaşık 0,5 gün hızla yeniden senkronize olabileceğini bildirmektedir; bu nedenle kuramsal uyum süresi yaklaşık 6 gün olarak öngörülür. Bununla birlikte, sekizinci günün sonunda yapılan ölçümlerde EDL kasında sPt değerlerindeki anlamlı düşüşün sürmesi, periferik saat-kontraktilite ekseninde yeniden hizalanmanın gecikebileceğine işaret etmektedir. Bu bulgu, olası mekanizmaların aydınlatılması açısından araştırılmaya değer görülmektedir.

Oksidatif liflerin temsilcisi olan soleus kasında, Pt değeri anlamlı olarak düşük bulunurken ($p=0.045$, $d=1.14$), bu kas kuvveti değeri kas kesit alanına normalize edildiğinde anlamlı fark gözlemlenmemiştir ($p=0.391$). Bulgulardaki bu farkın kasların ıslak ağırlıklarında da görülmüş olması, kas kütlesi arasındaki farkın yansıması olabileceği ve güvenilir yöntem olan normalizasyonun gerekliliğini ortaya koymaktadır. Soleus kasının sPt değerinde farklılık olmaması oksidatif liflerin sirkadiyen değişikliklere EDL'den daha dayanıklı olduğunu yansıtan çalışmalar ile uyumludur (164).

Kontraksiyon ve relaksasyonun süreleri bazında Ca^{2+} dinamikleri (salınım ve geri alımı) temel belirleyicilerdendir. Çalışmamızda, kasılma kinetiklerinin belirlenmesinde TTP, RT50 ve RT100 değerlendirilmiştir. Yapılan deneysel incelememiz sonucunda bu parametrelerde anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sürelerin etkilenmemesi ve buna karşın kuvvet üretme kapasitesindeki azalma (Pt üzerinden değerlendirilen), sirkadiyen müdahalenin 8 günde Ca^{2+} akış düzenini belirgin bozmadığı ancak enerji ekonomisi ve

çapraz köprü düzenini bozarak pik/maksimal kuvveti sınırlayabileceğini düşündürür. Li ve ark. (165) tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde zaman sabitlerinin (TTP, RT50, RT100) değişmeden, kasın ürettiği maksimal kuvveti değiştirebileceği bildirilmiştir.

Sirkadiyen tersleme sonrasında (8 gün), kuvvet-zaman integrali (AUC) ve her 30 saniyelik zaman noktasındaki yüzde normalize kuvvet ölçütleri EDL ve soleus kaslarında geniş ölçüde benzer profil çizmiştir. Soleus kasında 30. saniyede kontrol grubu lehine küçük bir saptanmış ($p=0.045$), bu fark 120. saniyede sönümlenmiştir. Yorgunluk protokolü sırasında kasların ürettiği en büyük ve en küçük kuvvetler de istatistiksel olarak anlamsız kalmıştır. Kasların çizdiği bu desen, sirkadiyen müdahalenin maksimal kuvvet büyüklüğünü azaltırken, yorgunluk direncini büyük ölçüde koruduğuna dikkat çeker. Bu sonuçlar eksitasyon-kontraksiyon eşleşme sürelerinin bozulmadan kaldığını; kuvvet kaybının ise enerji veya çapraz-köprü verimindeki azalmadan kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.

Soleus kasında 30. saniyede gözlenen anlamlı kuvvet kaybı ($p=0.045$), oksidatif metabolizmanın erken evrede etkilenebileceğini düşündürmektedir. Bu durum, mitokondriyal fonksiyonun veya substrat kullanımının (glikojen, yağ asitleri) sirkadiyen bozulmadan etkilendiğine dair bir ipucu olabilir. Ancak 120. saniyeden sonra bu farkın kaybolması ve hatta deney grubunun lehine yönelmesi, oksidatif sistemlerin adaptasyon kapasitesinin daha yüksek olduğunu göstergesi kabul edilebilir. Bu sonuçlar, oksidatif liflerin enerji üretimini sürdürmede daha esnek olduğunu ve uzun süreli aktivitelerde daha dayanıklı kaldığını destekleyen literatürle örtüşmektedir (164).

Ters çevrilmiş aydınlık karanlık müdahalesinin kas performansı ve yorgunluk profilleri üzerine etkileri, laboratuvarımızda literatürden esinlenerek tasarlanmıştır (142, 144, 157). Ancak kas liflerinin tipi, kuvvet üretme kapasiteleri ve lif tipi yoğunluklarında farklılıklar bulunduğu bilinmektedir (145, 146). Mevcut literatür incelendiğinde bu parametrelerdeki standart sapmaların hayvanların yaşı, cinsiyeti, ırkı, yetiştirilme koşulları ve gün içerisindeki hareketlilik durumu gibi birçok faktörden etkilendiği bilinmektedir (166). Standart saptamalarda yüksek fark, kasların yalnızca tek bir lif tipinden değil heterojen olarak oluştuğunu ve bu lif tipleri oluşurken yukarıda sayılan birçok parametrenin de etkili olduğu göstermektedir (159). Bireyler arası farklılıkları göstermesi yönüyle kasların doğasını yansıtmaktadır.

Önemle vurgulamak gerekir ki saat geni profilleri insan iskelet kasında doğrudan gösterilmiştir ve bu profiller, gündüz-aktif insan ile gece-aktif kemirgen arasında genel bir

benzerlik sergiler. Nitekim BMAL1 ekspresyonu günün aktif dönemden dinlenmeye geçişinde en yüksek düzeyine ulaşır. Bu faz uyumu, çalışmamızda hayvan modeli kullanmamızın gerekçesini güçlendirir: invaziv örnekleme ve sık zamanlamalı ölçümleri etik ve teknik olarak yalnızca kontrollü bir kemirgen düzeninde yapılabilir kılar; elde edilen sonuçların insana aktarılabilirliği ise saat genlerinin türler arası benzer fazlanmasıyla desteklenmektedir (167, 168).

Dokuların yakından araştırılması ve diğer değişkenlerin dışlanabilmesi yönüyle, deney hayvanlarının araştırmalarda kullanımı günümüzde değerini korumaktadır. Çalışmamız, deney hayvanları özelinde, sirkadiyen değişikliklerin kas performansı etkilerini, santral, hormonal ayrıca performans düşüşüne sebep olabilecek motivasyonel faktörleri de dışlayarak, salt olarak kas ve çevresini daha yakından incelemeye olanak sağlamıştır.

Sekiz günlük sirkadiyen tersleme protokolüne dayalı pilot çalışmamız, glikolitik lif ağırlıklı kas dokusunda maksimal kuvvet üretiminin sirkadiyen düzenlemelere duyarlı olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, bireyin günlük işlevselliğinden farklı spor disiplinlerindeki performans çıktılarının düzeyine kadar uzanan geniş bir yelpazede zamanlama-bağımlı etkiler doğurur. Klinik açıdan, egzersiz reçetelerinin biyolojik saat ile hizalanması; kuvvet üretiminde verimliliği artırma, yorgunluk birikimini yönetme ve potansiyel yaralanma riskini azaltma hedefleri için rasyonel bir çerçeve sunar. Sporcu popülasyonlarında ise antrenman ve müsabaka saatlerinin sirkadiyen uyum gözetilerek planlanması, maksimal kuvvet ve yorgunluk profillerinin optimizasyonuna katkı sağlayabilir. Bulguların genellenebilirliğini güçlendirmek üzere, daha geniş örneklemler, farklı uygulama süreleri ve yorgunluk protokolleri ile çok merkezli tasarımlar gereklidir; bu yaklaşım, kas rehabilitasyonu ve performans artırma stratejilerinin kanıta dayalı bireyselleştirilmesine yönelik bir yol haritası oluşturacaktır.

Sınırlılıklar

Tetanik plato ölçümleri yapılamadığı için veriler tetanik parametreler üzerinden raporlanmamıştır. Bu yüksek lisans tezi çalışmasında, kasların kasılma performansları ve yorgunluk profilleri seğirme (twitch) kuvvetleri üzerinden, kuvvetler normalize edilerek incelenmiştir. Bu yaklaşım kas boyutuna bağımlılığı azaltan ve literatürde yaygın kullanılan bir metrik olduğundan grup karşılaştırmalarının geçerliliğini desteklemektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Fagiani F, Di Marino D, Romagnoli A, Travelli C, Voltan D, Di Cesare Mannelli L, Racchi M, Govoni S, Lanni C (2022). Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases. *Signal Transduct Target Ther* 7(1): 41.
2. Foster RG, Kreitzman L (2014). The rhythms of life: What your body clock means to you! *Exp Physiol* 99(4): 599-606.
3. Aschoff J (1984). Circadian timing. *Ann N Y Acad Sci* 423: 442-468.
4. Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M (2018). Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci* 19(8): 453-469.
5. Ono D, Weaver DR, Hastings MH, Honma KI, Honma S, Silver R (2024). The suprachiasmatic nucleus at 50: Looking back, then looking forward. *J Biol Rhythms* 39(2): 135-165.
6. Bautista J, Ojeda-Mosquera S, Ordonez-Lozada D, Lopez-Cortes A (2025). Peripheral clocks and systemic zeitgeber interactions: From molecular mechanisms to circadian precision medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)* 16: 1606242.
7. Reddy S, Reddy V, Sharma S (2023). *Physiology, Circadian Rhythm*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Erişim adresi: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk519507>
8. Vetter C (2020). Circadian disruption: What do we actually mean? *Eur J Neurosci* 51(1): 531-550.
9. Wittmann M, Dinich J, Mellow M, Roenneberg T (2006). Social jetlag: Misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int* 23(1-2): 497-509.
10. Lunn RM, Blask DE, Coogan AN, Figueiro MG, Gorman MR, Hall JE, Hansen J, Nelson RJ, Panda S, Smolensky MH, Stevens RG, Turek FW, Vermeulen R, Carreon T, Caruso CC, Lawson CC, Thayer KA, Twery MJ, Ewens AD, Garner SC, Schwingl PJ, Boyd WA (2017). Health consequences of electric lighting practices in the modern world: A report on the national toxicology program's workshop on shift work at night, artificial light at night, and circadian disruption. *Sci Total Environ* 607-608: 1073-1084.
11. Erren TC, Reiter RJ (2009). Defining chronodisruption. *J Pineal Res* 46(3): 245-247.

12. Jagielo AD, Benedict C, Spiegel D (2023). Circadian, hormonal, and sleep rhythms: Effects on cancer progression implications for treatment. *Front Oncol* 13: 1269378.
13. Qian J, Scheer F (2016). Circadian system and glucose metabolism: Implications for physiology and disease. *Trends Endocrinol Metab* 27(5): 282-293.
14. Sletten TL, Cappuccio FP, Davidson AJ, Van Cauter E, Rajaratnam SMW, Scheer F (2020). Health consequences of circadian disruption. *Sleep* 43(1).
15. Atkinson G, Reilly T (1996). Circadian variation in sports performance. *Sports Med* 21(4): 292-312.
16. Ayala V, Martinez-Bebia M, Latorre JA, Gimenez-Blasi N, Jimenez-Casquet MJ, Conde-Pipo J, Bach-Faig A, Mariscal-Arcas M (2021). Influence of circadian rhythms on sports performance. *Chronobiol Int* 38(11): 1522-1536.
17. Chellappa SL, Morris CJ, Scheer F (2018). Daily circadian misalignment impairs human cognitive performance task-dependently. *Sci Rep* 8(1): 3041.
18. Chellappa SL, Vujovic N, Williams JS, Scheer F (2019). Impact of circadian disruption on cardiovascular function and disease. *Trends Endocrinol Metab* 30(10): 767-779.
19. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM (2018). Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism* 84: 11-27.
20. Pradhan S, Parganiha A, Agashe CD, Pati AK (2024). Circadian rhythm in sportspersons and athletic performance: A mini review. *Chronobiol Int* 41(2): 137-181.
21. Winget CM, DeRoshia CW, Holley DC (1985). Circadian rhythms and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc* 17(5): 498-516.
22. Cook JD, Charest J, Walch O, Bender AM (2022). Associations of circadian change, travel distance, and their interaction with basketball performance: A retrospective analysis of 2014-2018 national basketball association data. *Chronobiol Int* 39(10): 1399-1410.
23. Janse van Rensburg DC, Jansen van Rensburg A, Fowler PM, Bender AM, Stevens D, Sullivan KO, Fullagar HHK, Alonso JM, Biggins M, Claassen-Smithers A, Collins R, Dohi M, Driller MW, Dunican IC, Gupta L, Halson SL, Lastella M, Miles

- KH, Nedelec M, Page T, Roach G, Sargent C, Singh M, Vincent GE, Vitale JA, Botha T (2021). Managing travel fatigue and jet lag in athletes: A review and consensus statement. *Sports Med* 51(10): 2029-2050.
24. Morrison M, Halson SL, Weakley J, Hawley JA (2022). Sleep, circadian biology and skeletal muscle interactions: Implications for metabolic health. *Sleep Med Rev* 66: 101700.
 25. Ament W, Verkerke GJ (2009). Exercise and fatigue. *Sports Med* 39(5): 389-422.
 26. Cordeiro LM, Rabelo PC, Moraes MM, Teixeira-Coelho F, Coimbra CC, Wanner SP, Soares DD (2017). Physical exercise-induced fatigue: The role of serotonergic and dopaminergic systems. *Braz J Med Biol Res* 50: e6432.
 27. Korzeniewski B (2019). P(i)-induced muscle fatigue leads to near-hyperbolic power-duration dependence. *Eur J Appl Physiol* 119(10): 2201-2213.
 28. Michaud F, Beron S, Lugris U, Cuadrado J (2024). Four-compartment muscle fatigue model to predict metabolic inhibition and long-lasting nonmetabolic components. *Front Physiol* 15: 1366172.
 29. Tornero-Aguilera JF, Jimenez-Morcillo J, Rubio-Zarapuz A, Clemente-Suarez VJ (2022). Central and peripheral fatigue in physical exercise explained: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health* 19(7).
 30. Westerblad H, Bruton JD, Katz A (2010). Skeletal muscle: Energy metabolism, fiber types, fatigue and adaptability. *Exp Cell Res* 316(18): 3093-3099.
 31. Zając A, Chalimoniuk M, Maszczyk A, Gołaś A, Lngfort J (2015). Central and peripheral fatigue during resistance exercise—a critical review. *J Hum Kinet* 49: 159.
 32. Frontera WR, Ochala J (2015). Skeletal muscle: A brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int* 96(3): 183-195.
 33. Joseph J (1979). The locomotor system. II. Essential anatomy. Springer Netherlands, Pages: Sayfa: 58-87.
 34. Ayar A (2024). İskelet kası. Açar E (Ed). Sağlık bilimleri İçin İnsan fizyolojisi. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic.Ltd.Şti., İstanbul, Sayfa: 69-75.
 35. Wolfe RR (2006). The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr* 84(3): 475-482.

36. Huxley HE (1957). The double array of filaments in cross-striated muscle. *J Biophys Biochem Cytol* 3(5): 631-648.
37. Mukund K, Subramaniam S (2020). Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 12(1): e1462.
38. Openstax (2016). Anatomy and physiology: Overview of muscle tissues [online]. Available from: <https://open.oregonstate.education/anatomy2e/chapter/skeletal-muscle>. [Accessed 10 October 2025].
39. Herzog W (2022). What can we learn from single sarcomere and myofibril preparations? *Front Physiol* 13: 837611.
40. Tortora GJ, Derrickson BH (2018). Muscular tissue. *Principles of anatomy and physiology*. 15th ed. John Wiley & Sons. Pages: 293-329.
41. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL (2022). Uyarılabilir doku: Kas. *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*. 25th ed. Ümmühan İA (Ed). Sayfa: 99-119.
42. Ebashi S (1972). Calcium ions and muscle contraction. *Nature* 240(5378): 217-218.
43. Jayasinghe I, Launikonis BS (2013). Three-dimensional reconstruction and analysis of the tubular system of vertebrate skeletal muscle. *J Cell Sci* 126(Pt 17): 4048-4058.
44. Lamboleley CR, Murphy RM, McKenna MJ, Lamb GD (2014). Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} uptake and leak properties, and serca isoform expression, in type I and type II fibres of human skeletal muscle. *J Physiol* 592(6): 1381-1395.
45. Xu H, Van Remmen H (2021). The sarcoendoplasmic reticulum calcium ATPase (serca) pump: A potential target for intervention in aging and skeletal muscle pathologies. *Skeletal Muscle* 11(1): 25.
46. Dahl R, Larsen S, Dohlmann TL, Qvortrup K, Helge JW, Dela F, Prats C (2015). Three-dimensional reconstruction of the human skeletal muscle mitochondrial network as a tool to assess mitochondrial content and structural organization. *Acta Physiol (Oxf)* 213(1): 145-155.
47. Barany M (1967). ATPase activity of myosin correlated with speed of muscle shortening. *J Gen Physiol* 50(6): Suppl:197-218.

48. Schiaffino S (1986). Muscle fiber types identified by monoclonal antibodies to myosin heavy chain. *Biochemical aspects of physical exercise*: 27-34.
49. Smerdu V, Karsch-Mizrachi I, Campione M, Leinwand L, Schiaffino S (1994). Type iix myosin heavy chain transcripts are expressed in type iib fibers of human skeletal muscle. *Am J Physiol* 267(6 Pt 1): C1723-1728.
50. MacDougall KB, Devrome AN, Kristensen AM, MacIntosh BR (2020). Force–frequency relationship during fatiguing contractions of rat medial gastrocnemius muscle. *Sci Rep* 10(1): 11575.
51. Moreno-Justicia R, Van der Stede T, Stocks B, Laitila J, Seaborne RA, Van de Loock A, Lievens E, Samodova D, Marin-Arraiza L, Dmytriyeva O, Browaeys R, Van Vossel K, Moesgaard L, Yigit N, Anckaert J, Weyns A, Van Thienen R, Sahl RE, Zanuteli E, Lawlor MW, Wierer M, Mestdagh P, Vandesompele J, Ochala J, Hostrup M, Derave W, Deshmukh AS (2025). Human skeletal muscle fiber heterogeneity beyond myosin heavy chains. *Nat Commun* 16(1): 1764.
52. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS, American College of Sports M (2013). Acsm's new preparticipation health screening recommendations from acsm's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep* 12(4): 215-217.
53. Schiaffino S (2018). Muscle fiber type diversity revealed by anti-myosin heavy chain antibodies. *FEBS J* 285(20): 3688-3694.
54. Schiaffino S, Reggiani C (2011). Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev* 91(4): 1447-1531.
55. Scott W, Stevens J, Binder-Macleod SA (2001). Human skeletal muscle fiber type classifications. *Phys Ther* 81(11): 1810-1816.
56. Glaister M (2005). Multiple sprint work : Physiological responses, mechanisms of fatigue and the influence of aerobic fitness. *Sports Med* 35(9): 757-777.
57. Hargreaves M, Spriet LL (2020). Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nat Metab* 2(9): 817-828.
58. Hargreaves M (2000). Skeletal muscle metabolism during exercise in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 27(3): 225-228.

59. Parolin ML, Chesley A, Matsos MP, Spriet LL, Jones NL, Heigenhauser GJ (1999). Regulation of skeletal muscle glycogen phosphorylase and pdh during maximal intermittent exercise. *Am J Physiol* 277(5): E890-900.
60. McArdle WD, Katch FI, Katch VL (2010). *Exercise physiology: Nutrition, energy, and human performance*. Lippincott Williams & Wilkins.
61. Chandel NS (2021). Glycolysis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 13(5).
62. Cairns SP (2006). Lactic acid and exercise performance : Culprit or friend? *Sports Med* 36(4): 279-291.
63. Conley KE (2016). Mitochondria to motion: Optimizing oxidative phosphorylation to improve exercise performance. *J Exp Biol* 219(Pt 2): 243-249.
64. Mølmen KS, Almquist NW, Skattebo Ø (2025). Effects of exercise training on mitochondrial and capillary growth in human skeletal muscle: A systematic review and meta-regression. *Sports Med* 55(1): 115-144.
65. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL (2022). Tıbbi fizyolojinin hücresel ve moleküler temeli. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. 25th ed. Ümmühan İA (Ed). Sayfa: 3-32.
66. Baker JS, McCormick MC, Robergs RA (2010). Interaction among skeletal muscle metabolic energy systems during intense exercise. *J Nutr Metab* 2010: 905612.
67. Nagle FJ (1973). Physiological assessment of maximal performance. *Exerc Sport Sci Rev* 1(1): 313-338.
68. Tomas i Ferre J, Mayayo E, Fenoll i Brunet R (1987). Morphometric study of the neuromuscular synapses in the adult rat with special reference to the remodelling concept. *Biol Cell* 60(2): 133-144.
69. Andonian MH, Fahim MA (1987). Effects of endurance exercise on the morphology of mouse neuromuscular junctions during ageing. *J Neurocytol* 16(5): 589-599.
70. Deschenes MR, Roby MA, Glass EK (2011). Aging influences adaptations of the neuromuscular junction to endurance training. *Neuroscience* 190: 56-66.
71. Pınar L (2021). İskelet kası. Erdal A (Ed). İnsan fizyolojisi. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Sayfa: 115-127.

72. Huxley H, Hanson J (1954). Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. *Nature* 173(4412): 973-976.
73. Tyska MJ, Warshaw DM (2002). The myosin power stroke. *Cell Motil Cytoskeleton* 51(1): 1-15.
74. Huxley AF, Niedergerke R (1954). Structural changes in muscle during contraction; interference microscopy of living muscle fibres. *Nature* 173(4412): 971-973.
75. Hill AV (1938). The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 126(843): 136-195.
76. Pertici I, Bongini L, Caremani M, Reconditi M, Linari M, Piazzesi G, Lombardi V, Bianco P (2023). Matching mechanics and energetics of muscle contraction suggests unconventional chemomechanical coupling during the actin-myosin interaction. *Int J Mol Sci* 24(15).
77. Ryschon TW, Fowler MD, Wysong RE, Anthony A, Balaban RS (1997). Efficiency of human skeletal muscle in vivo: Comparison of isometric, concentric, and eccentric muscle action. *J Appl Physiol* (1985) 83(3): 867-874.
78. Franchi MV, Reeves ND, Narici MV (2017). Skeletal muscle remodeling in response to eccentric vs. Concentric loading: Morphological, molecular, and metabolic adaptations. *Front Physiol* 8: 447.
79. Moffroid M, Whipple R, Hofkosh J, Lowman E, Thistle H (1969). A study of isokinetic exercise. *Phys Ther* 49(7): 735-747.
80. Enoka RM, Duchateau J (2017). Rate coding and the control of muscle force. *Cold Spring Harb Perspect Med* 7(10).
81. Gilson ASJ (1952). Twitch summation in the genesis of isometric tetanus of skeletal muscle. *Am J Physiol* 170(2): 362-370.
82. MacDougall KB, Devrome AN, Kristensen AM, MacIntosh BR (2020). Force-frequency relationship during fatiguing contractions of rat medial gastrocnemius muscle. *Sci Rep* 10(1): 11575.

83. Marsh DR, Hinds LR, Lester WS, Reinking BE, Booth FW (1998). The force-frequency relationship is altered in regenerating and senescent rat skeletal muscle. *Muscle Nerve* 21(10): 1265-1274.
84. Balakrishnan V, Srinivasan G, Von Gersdorff H (2010). Post-tetanic potentiation involves the presynaptic binding of calcium to calmodulin. *J Gen Physiol* 136(3): 243-245.
85. Balcazar D, Regge V, Santalla M, Meyer H, Paululat A, Mattiazzi A, Ferrero P (2018). Serca is critical to control the bowditch effect in the heart. *Sci Rep* 8(1): 12447.
86. Mallett G (2025). The effect of exercise and physical activity on skeletal muscle epigenetics and metabolic adaptations. *Eur J Appl Physiol* 125(3): 611-627.
87. Pette D (2006). Skeletal muscle plasticity—history, facts and concepts. *Skeletal muscle plasticity in health and disease*. Springer, 1-27.
88. Fluck M, Hoppeler H (2003). Molecular basis of skeletal muscle plasticity-from gene to form and function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 146(1): 159-216.
89. Schoenfeld BJ (2021). Mechanisms of Hypertrophy. *Science and Development of Muscle Hypertrophy* (2nd ed.). Human Kinetics, Champaign (IL), Sayfa: 30–45.
90. Jackman RW, Kandarian SC (2004). The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol* 287(4): C834-C843.
91. Macpherson PC, Wang X, Goldman D (2011). Myogenin regulates denervation-dependent muscle atrophy in mouse soleus muscle. *J Cell Biochem* 112(8): 2149-2159.
92. Sandona D, Desaphy J-F, Camerino GM, Bianchini E, Ciciliot S, Danieli-Betto D, Dobrowolny G, Furlan S, Germinario E, Goto K (2012). Adaptation of mouse skeletal muscle to long-term microgravity in the mds mission. *PloS One* 7(3): e33232.
93. Von Walden F, Jakobsson F, Edström L, Nader GA (2012). Altered autophagy gene expression and persistent atrophy suggest impaired remodeling in chronic hemiplegic human skeletal muscle. *Muscle Nerve* 46(5): 785-792.

94. Picard M, Ritchie D, Thomas MM, Wright KJ, Hepple RT (2011). Alterations in intrinsic mitochondrial function with aging are fiber type-specific and do not explain differential atrophy between muscles. *Aging cell* 10(6): 1047-1055.
95. Beudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, Bauer JM, Sieber C, Cooper C, Al-Daghri N, Araujo de Carvalho I, Bautmans I, Bernabei R (2019). Assessment of muscle function and physical performance in daily clinical practice: A position paper endorsed by the european society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (esceo). *Calcif Tissue Int* 105(1): 1-14.
96. Kuschel LB, Sonnenburg D, Engel T (2022). Factors of muscle quality and determinants of muscle strength: A systematic literature review. *Healthcare*, 1937.
97. Bartolomei S, Grillone G, Di Michele R, Cortesi M (2021). A comparison between male and female athletes in relative strength and power performances. *J Funct Morphol and Kinesiol* 6(1): 17.
98. Tieland M, Trouwborst I, Clark BC (2018). Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 9(1): 3-19.
99. Behrens M, Gube M, Chaabene H, Prieske O, Zenon A, Broscheid K-C, Schega L, Husmann F, Weippert M (2023). Fatigue and human performance: An updated framework. *Sports Med* 53(1): 7-31.
100. Chaabene H, Negra Y, Bouguezzi R, Capranica L, Franchini E, Prieske O, Hbacha H, Granacher U (2018). Tests for the assessment of sport-specific performance in olympic combat sports: A systematic review with practical recommendations. *Front Physiol* 9: 386.
101. Suchomel TJ, Nimphius S, Stone MH (2016). The importance of muscular strength in athletic performance. *Sports Med* 46(10): 1419-1449.
102. Alemdaroğlu U (2012). The relationship between muscle strength, anaerobic performance, agility, sprint ability and vertical jump performance in professional basketball players. *J Hum Kinet* 31: 149.
103. Herskind J, Kristensen AM, Ortenblad N, de Paoli F, Vissing K, Overgaard K (2022). Prolonged loss of force and power following fatiguing contractions in rat soleus

- muscles. Is low-frequency fatigue an issue during dynamic contractions? *Am J Physiol Cell Physiol* 323(6): C1642-C1651.
104. Enoka RM, Duchateau J (2016). Translating fatigue to human performance. *Med Sci Sports Exerc* 48(11): 2228.
 105. Yoon J-H, Park N-H, Kang Y-E, Ahn Y-C, Lee E-J, Son C-G (2023). The demographic features of fatigue in the general population worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health* 11: 1192121.
 106. Al Maqbali M, Al Sinani M, Al Naamani Z, Al Badi K, Tanash MaI (2021). Prevalence of fatigue in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 61(1): 167-189. e114.
 107. Cumming TB, Packer M, Kramer SF, English C (2016). The prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 11(9): 968-977.
 108. Koch H, Van Bokhoven MA, Riet Gt, Van Der Weijden T, Dinant GJ, Bindels PJ (2007). Demographic characteristics and quality of life of patients with unexplained complaints: A descriptive study in general practice. *Qual Life Res* 16(9): 1483-1489.
 109. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A, Group. ICFSS (1994). The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 121(12): 953-959.
 110. Farmer A, Fowler T, Scourfield J, Thapar A (2004). Prevalence of chronic disabling fatigue in children and adolescents. *Br J Psychiatry* 184(6): 477-481.
 111. Nijrolder I, Van der Windt D, De Vries H, Van der Horst H (2009). Diagnoses during follow-up of patients presenting with fatigue in primary care. *CMAJ* 181(10): 683-687.
 112. Pope JE (2020). Management of fatigue in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 6(1).
 113. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 80(4): 409-416.
 114. Müller T, Apps MA (2019). Motivational fatigue: A neurocognitive framework for the impact of effortful exertion on subsequent motivation. *Neuropsychologia* 123: 141-151.

115. Gandevia SC (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 81(4): 1725-1789.
116. Lock AM, Bonetti DL, Campbell A (2018). The psychological and physiological health effects of fatigue. *Occup Med (Lond)* 68(8): 502-511.
117. Cairns SP, Knicker AJ, Thompson MW, Sjøgaard G (2005). Evaluation of models used to study neuromuscular fatigue. *Exerc Sport Sci Rev* 33(1): 9-16.
118. McKenna MJ, Hargreaves M (2008). Resolving fatigue mechanisms determining exercise performance: Integrative physiology at its finest! : American Physiological Society; Sayfa: 286-287.
119. Zajac A, Chalimoniuk M, Maszczyk A, Golas A, Lngfort J (2015). Central and peripheral fatigue during resistance exercise - a critical review. *J Hum Kinet* 49: 159-169.
120. Maddock RJ, Casazza GA, Buonocore MH, Tanase C (2011). Vigorous exercise increases brain lactate and glx (glutamate+ glutamine): A dynamic 1h-mrs study. *Neuroimage* 57(4): 1324-1330.
121. Meeusen R, Van Cutsem J, Roelands B (2021). Endurance exercise-induced and mental fatigue and the brain. *Exp Physiol* 106(12): 2294-2298.
122. Meeusen R, Watson P, Hasegawa H, Roelands B, Piacentini MF (2006). Central fatigue: The serotonin hypothesis and beyond. *Sports Med* 36(10): 881-909.
123. Leavitt VM, DeLuca J (2010). Central fatigue: Issues related to cognition, mood and behavior, and psychiatric diagnoses. *PM R* 2(5): 332-337.
124. Filler K, Lyon D, Bennett J, McCain N, Elswick R, Lukkahatai N, Saligan LN (2014). Association of mitochondrial dysfunction and fatigue: A review of the literature. *BBA Clin* 1: 12-23.
125. Dibner C, Schibler U, Albrecht U (2010). The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol* 72: 517-549.
126. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS (2012). Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci* 35: 445-462.

127. Pickel L, Sung H-K (2020). Feeding rhythms and the circadian regulation of metabolism. *Front Nutr* 7: 39.
128. Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA (2010). Suprachiasmatic nucleus: Cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol* 72: 551-577.
129. Rogers EH, Pekovic-Vaughan V, Hunt JA (2018). Mechanical stretch and chronotherapeutic techniques for progenitor cell transplantation and biomaterials. *Biomedicine (Taipei)* 8(3): 14.
130. Begemann K, Rawashdeh O, Olejniczak I, Pilorz V, de Assis LVM, Osorio-Mendoza J, Oster H (2025). Endocrine regulation of circadian rhythms. *NPJ Biol Timing Sleep* 2(1): 10.
131. Partch CL, Green CB, Takahashi JS (2014). Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol* 24(2): 90-99.
132. Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, Tronche F, Kellendonk C, Reichardt HM, Schutz G, Schibler U (2000). Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science* 289(5488): 2344-2347.
133. Fishbein AB, Knutson KL, Zee PC (2021). Circadian disruption and human health. *J Clin Invest* 131(19).
134. International Agency for Research on Cancer (2020). Night shift work International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1–371.
135. ICSD (2023). International classification of sleep disorders, third edition-text revision (icsd-3-tr) [online]. Available from: <https://aasm.org/clinical-resources/international-classification-sleep-disorders>. [Accessed 10 October 2025].
136. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM (2015). Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: Advanced sleep-wake phase disorder (aswpd), delayed sleep-wake phase disorder (dswpd), non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (n24swd), and irregular sleep-wake rhythm disorder (iswrd). An update for 2015: An american academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 11(10): 1199-1236.
137. Meyer N, Harvey AG, Lockley SW, Dijk DJ (2022). Circadian rhythms and disorders of the timing of sleep. *Lancet* 400(10357): 1061-1078.

138. Park KH, Brotto L, Lehoang O, Brotto M, Ma J, Zhao X (2012). Ex vivo assessment of contractility, fatigability and alternans in isolated skeletal muscles. *Journal of visualized experiments: J Vis Exp* (69): 4198.
139. Neyroud D, Cheng AJ, Bourdillon N, Kayser B, Place N, Westerblad H (2016). Muscle fatigue affects the interpolated twitch technique when assessed using electrically-induced contractions in human and rat muscles. *Front Physiol* 7: 252.
140. Honda Y, Takahashi A, Tanaka N, Kajiwaru Y, Sasaki R, Kataoka H, Sakamoto J, Okita M (2024). Electrical stimulation-based twitch exercise suppresses progression of immobilization-induced muscle fibrosis via downregulation of *pgc-1 α /vegf* pathway. *Physiol Res* 73(2): 285.
141. Krigel A, Berdugo M, Picard E, Levy-Boukris R, Jaadane I, Jonet L, Dernigoghossian M, Andrieu-Soler C, Torriglia A, Behar-Cohen F (2016). Light-induced retinal damage using different light sources, protocols and rat strains reveals led phototoxicity. *Neuroscience* 339: 296-307.
142. Wang A, Foppen E, Rumanova VS, Kool T, Kalsbeek A, Stenvers DJ (2025). Circadian phase inversion causes insulin resistance in a rat model of night work and jet lag. *Sci Rep* 15(1): 9687.
143. Barclay CJ, Weber CL (2004). Slow skeletal muscles of the mouse have greater initial efficiency than fast muscles but the same net efficiency. *J Physiol* 559(Pt 2): 519-533.
144. Bolatto C, Olivera-Bravo S, Cerri S (2021). Dissection of single skeletal muscle fibers for immunofluorescent and morphometric analyses of whole-mount neuromuscular junctions. *J Vis Exp* (174).
145. Park KH, Brotto L, Lehoang O, Brotto M, Ma J, Zhao X (2012). Ex vivo assessment of contractility, fatigability and alternans in isolated skeletal muscles. *J Vis Exp* (69): e4198.
146. Hudlicka O, Dodd L, Renkin EM, Gray SD (1982). Early changes in fiber profile and capillary density in long-term stimulated muscles. *Am J Physiol* 243(4): H528-535.

147. Zhang FM, Wu HF, Wang KF, Yu DY, Zhang XZ, Ren Q, Chen WZ, Lin F, Yu Z, Zhuang CL (2024). Transcriptome profiling of fast/glycolytic and slow/oxidative muscle fibers in aging and obesity. *Cell Death Dis* 15(6): 459.
148. Hakim CH, Wasala NB, Duan D (2013). Evaluation of muscle function of the extensor digitorum longus muscle ex vivo and tibialis anterior muscle in situ in mice. *J Vis Exp* (72).
149. Segal SS, White TP, Faulkner JA (1986). Architecture, composition, and contractile properties of rat soleus muscle grafts. *Am J Physiol* 250(3 Pt 1): C474-479.
150. Sacks RD, Roy RR (1982). Architecture of the hind limb muscles of cats: Functional significance. *J Morphol* 173(2): 185-19550.
151. Barton ER 2019 Measuring isometric force of isolated mouse muscles in vitro: Sop dmd_m.1.2.002. Newcastle upon Tyne.
152. Sletten TL, Cappuccio FP, Davidson AJ, Van Cauter E, Rajaratnam SM, Scheer FA (2020). Health consequences of circadian disruption. *Sleep* 43(1): zsz194.
153. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D (2017). Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci* 173: 94-106.
154. Martin RA, Viggars MR, Esser KA (2023). Metabolism and exercise: The skeletal muscle clock takes centre stage. *Nat Rev Endocrinol* 19(5): 272-284.
155. Bostani M, Rahmati M, Mard SA (2020). The effect of endurance training on levels of linc complex proteins in skeletal muscle fibers of stz-induced diabetic rats. *Sci Rep* 10(1): 8738.
156. Nagano M, Adachi A, Nakahama K, Nakamura T, Tamada M, Meyer-Bernstein E, Sehgal A, Shigeyoshi Y (2003). An abrupt shift in the day/night cycle causes desynchrony in the mammalian circadian center. *J Neurosci* 23(14): 6141-6151.
157. Jakobsgaard JE, Andresen J, de Paoli FV, Vissing K (2021). Skeletal muscle phenotype signaling with ex vivo endurance-type dynamic contractions in rat muscle. *J Appl Physiol* (1985) 131(1): 45-55.
158. Tastekin B, Pelit A, Sapmaz T, Celenk A, Majeed M, Mundkur L, Nagabhushanam K (2023). The effects of antioxidants and pulsed magnetic fields on slow and fast

- skeletal muscle atrophy induced by streptozotocin: A preclinical study. *J Diabetes Res* 2023: 6657869.
159. Kissane RWP, Egginton S, Askew GN (2018). Regional variation in the mechanical properties and fibre-type composition of the rat extensor digitorum longus muscle. *Exp Physiol* 103(1): 111-124
 160. Plant DR, Gregorevic P, Williams DA, Lynch GS (2001). Redox modulation of maximum force production of fast-and slow-twitch skeletal muscles of rats and mice. *J Appl Physiol* (1985) 90(3): 832-838.
 161. Leota J, Hoffman D, Czeisler ME, Mascaro L, Drummond SPA, Anderson C, Rajaratnam SMW, Facer-Childs ER (2022). Eastward jet lag is associated with impaired performance and game outcome in the national basketball association. *Front Physiol* 13: 892681.
 162. Mirizio GG, Nunes RSM, Vargas DA, Foster C, Vieira E (2020). Time-of-day effects on short-duration maximal exercise performance. *Sci Rep* 10(1): 9485.
 163. Song A, Severini T, Allada R (2017). How jet lag impairs major league baseball performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114(6): 1407-1412.
 164. Mansingh S, Handschin C (2022). Time to train: The involvement of the molecular clock in exercise adaptation of skeletal muscle. *Front Physiol* 13: 902031.
 165. Li X, Zhao X, Qin Z, Li J, Sun B, Liu L (2025). Regulation of calcium homeostasis in endoplasmic reticulum-mitochondria crosstalk: Implications for skeletal muscle atrophy. *Cell Commun Signal* 23(1): 17.
 166. Brooks SV, Faulkner JA (1994). Skeletal muscle weakness in old age: Underlying mechanisms. *Med Sci Sports Exerc* 26(4): 432-439.
 167. Gutierrez-Monreal MA, Harmsen JF, Schrauwen P, Esser KA (2020). Ticking for metabolic health: The skeletal-muscle clocks. *Obesity (Silver Spring)* 28 Suppl 1(Suppl 1): S46-S54.
 168. Douglas CM, Hesketh SJ, Esser KA (2021). Time of day and muscle strength: a circadian output? *Physiology (Bethesda)* 36(1): 44-51.



EKLER

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Tuğba TÜRKMEN KODAZ
Uyruğu : T.C.
Doğum Tarihi :
Telefon (İş) :
E-Posta :
Yazışma Adresi (İş) :

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi/Fizyoloji Ana Bilim Dalı	202-
Lisans	Süleyman Demirel Üniversitesi/Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	2012
Lise	Alaca Mehmet Çelik Anadolu Lisesi	2008

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
1. Öğretim Görevlisi	Gümüşhane Üniversitesi	2024-2025

YABANCI DİL

İngilizce

HOBİLER

1. Kitap okumak
2. Yürüyüş yapmak