



# Hipertrofi: Rasyonel Hücresel Mekanizmalar

## Hypertrophy: The Rationalize Cellular Mechanisms

 M. Emin KAFKAS<sup>a</sup>,  
 Cem KURT<sup>b</sup>

<sup>a</sup>İnönü Üniversitesi  
Spor Bilimleri Fakültesi,  
Malatya, TÜRKİYE  
<sup>b</sup>Trakya Üniversitesi  
Kırkpınar Beden Eğitimi ve  
Spor Yüksekokulu,  
Edirne, TÜRKİYE

Received: 27.07.2018  
Received in revised form: 28.01.2019  
Accepted: 29.01.2019  
Available online: 01.02.2019

Correspondence:  
Cem KURT  
Trakya Üniversitesi  
Kırkpınar Beden Eğitimi ve  
Spor Yüksekokulu, Edirne,  
TÜRKİYE/TURKEY  
cemkurt35@gmail.com

**ÖZET** Günümüzde hipertrofi, vücut geliştirme sporu ile uğraşan amatörler/profesyoneller için planlanmış ilave kas kütlesi kazanımı ile ilişkilendirilmesine rağmen, sportif performansa olan katkılardan dolayı performans sporcuları ve genel sağlık düzeylerini korumak/geliştirmek isteyenler için de çok önemlidir. Literatür incelendiğinde, araştırmalar, bireylerin aynı çalışma yoğunluğuna sahip olmalarına rağmen farklı iskelet-kas hipertrofisine sahip olduklarını rapor etmektedir. Hipertrofik yanıtı neden olan fizyolojik yol ve yolların ne olduğu uzun yıllardır merak konusu olmuştur. Özellikle ülkemiz açısından, bu bağlamda herhangi bir araştırmanın yapılmamış olması dikkat çekicidir. Yaklaşık 2 milyona yakın fitness katılımcısının olduğu düşünüldüğünde, ayrıca hipertrofi konusu üzerine çalışma yürüten akademisyenler, antrenörler, öğrenciler ve sporcular için hipertrofinin olası hücresel mekanizmalarının bilinmesi ve anlaşılması son derece önemli katkılar sunacaktır. Dolayısıyla bu çalışmada, son yıllarda hipertrofik yanıtın muhtemel hücresel mekanizmaları olan; uydu hücre proliferasyonu, sitokin ve endokrin cevaplar hakkında kanıta dayalı cevaplar verilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada, akut ve kronik kuvvet antrenmanları sonrası görülen hipertrofik yanıtın rasyonel hücresel mekanizmalarının belirlenmeye çalışılması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertrofi; sitokin; hormon; uydu hücresi

**ABSTRACT** Although hypertrophy is now associated with planned additional muscle mass gain for amateurs/professionals engaged in bodybuilding sports, it is also important for those who want to maintain/improve performance athletes and general health levels due to their contribution to sporting performance. When the literature is examined, researches reports that individuals have different skeletal muscle hypertrophy level, despite having the same intensity of work. It has been a matter of curiosity for many years what physiological pathways cause hypertrophic response. When it is thought that there are close to 2 million fitness participants, knowing and understanding of the possible cellular mechanisms of hypertrophy for academicians, coaches, students and athletes working on the topic of hypertrophy would be provide extremely important contributions. Therefore, this review has sought to provide evidence-based answers to the probable cellular mechanisms such as stellate cells proliferation, cytokines and endocrine responses of the hypertrophic response in recent years. The purpose of this review is to present literature-based evidence on the rationalize cellular mechanisms of the hypertrophic response.

**Keywords:** Hypertrophy; cytokine; hormone; satellite cell

**H**ipertrofi, hem estetik hem de fonksiyonel amaçlarla fitness ve performans dünyasında arzu edilen en önemli konuların başında gelmektedir. Günümüzde hipertrofi, vücut geliştirme sporu ile uğraşan amatörler/profesyoneller için planlanmış ilave kas kütlesi kazanımı ile ilişkilendirilmesine rağmen, sportif performansa olan katkılardan dolayı performans sporcuları ve genel sağlık düzeylerini korumak/geliştirmek isteyenler için de çok önemlidir. Hipertrofi (kasın enine kesit alanının bü-

yümesi) kavramı çok eski zamanlara dayanmaktadır. Antik Yunanda hipertrofi kavramı “ὑπέρ (aşırı) + τροφή (beslenme)” fazla beslenen anlamına gelmektedir. Modern tıp bilimi, hipertrofi kavramını bir organ veya dokunun parçalarının hacminin artışı olarak ifade etmektedir.

Literatür incelendiğinde, araştırmalar, bireylerin aynı çalışma yoğunluğuna sahip olmalarına rağmen farklı iskelet-kas hipertrofisine sahip olduklarını rapor etmektedir.<sup>1,2</sup> Bu farklılığın rasyonel açıklamalarından biri direnç antrenmanlarının yağsız doku büyüme yanıtı üzerine etkisidir. Bu bağlamda literatürde direnç antrenmanları sonrası yağsız doku büyüme yanıtının bireysel farklılığı nedeni ile hipertrofik etki farklılığına neden olabileceği düşünülmektedir.<sup>1</sup> Ancak literatür incelendiğinde, direnç antrenmanlarına hipertrofik yanıt farklılığı detaylı olarak anlaşılamamaktadır. Hipertrofi yanıtını ve düzeyini etkileyen mekanizmalar incelendiğinde; a) Genetik çeşitlilik, b) Genetik polimorfizm (iki veya daha fazla fenotipin aynı tür popülasyondaki varlığı), c) Transkriptomik profil (genlerin işlev ve etkileşimi), d) Kas içi protein sentezinde önemli görevi olan özelleşmiş protein sinyalleri aktivasyonu, e) Mikro RNA ekspresyonu (fonksiyonel protein üretimi) gibi faktörler göze çarpmaktadır.<sup>3-9</sup>

Direnç antrenmanları, kas protein dengesinde derin bir etkiye sahiptir. Kaslar mekanik olarak aşırı yüklendiğinde ve uygun besin maddeleriyle rejenerasyon sağlandığında vücut kas proteinlerinde artışa neden olan uyarlanabilir bir tepki başlatma yeteneğine sahiptir. Mekanik kuvvetlerin iletimi, hem uzunlamasına olarak lif uzunluğu boyunca hem de fasiyal matriks de meydana gelebilmektedir. Bu bağlamda, hipertrofik yanıtın kas içindeki mekanik kuvvetlerin hücre içi anabolik ve katabolik yollara aracılık eden moleküler vasıtasıyla gerçekleşebileceği düşünülmektedir.<sup>10</sup> Literatür incelendiğinde, hipertrofik yanıtın neden olan fizyolojik yol ve yolların ne olduğu uzun yıllardır merak konusu olmuştur. Özellikle ülkemiz açısından bu bağlamda herhangi bir araştırmanın yapılmamış olması dikkat çekicidir. Yaklaşık 2 milyona yakın fitness katılımcısının varlığı düşünüldüğünde, ayrıca hipertrofi konusu üzerine çalışma

yürüten akademisyenler, antrenörler, öğrenciler ve sporcular için hipertrofinin olası hücresel mekanizmalarının bilinmesi ve anlaşılması son derece önemli katkılar sunacaktır.

Bu çalışmada, son yıllarda hipertrofik yanıtın muhtemel hücresel mekanizmaları hakkında kanıta dayalı yanıtlar verilmeye çalışılmıştır. Dolayısıyla, bu çalışmada, hipertrofik yanıtın muhtemel hücresel mekanizmaları hakkında kanıtlar sunulması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### TARAMA VE SEÇİM SÜRECİ

Bu çalışma, hipertrofik yanıtın muhtemel hücresel mekanizmalarını belirlemek amacıyla oluşturulmuş sistematik bir derleme araştırmadır. Sistematik derleme araştırmaları, literatürde sıklıkla kullanılan ve York Üniversitesi Ulusal Sağlık Araştırmaları Enstitüsü tarafından geliştirilen “Derleme ve Yayılım Merkezi 2009 Rehberi Kriterleri baz alınarak (Centre of Reviews and Dissemination) yapılmıştır. Literatür taraması için herhangi bir yıl sınırı olmaksızın “Pubmed”, “Scholar Google”, “Ovid”, “Sciencedirect”, “Wiley Interscience”, “Web of Science”, “Türk Medline” ve “Ulakbilim Türk Tıp Dizini” veri tabanları kullanılmıştır. Literatür araştırmasında, beş Türkçe (hipertrofi possible mekanizması, hipertrofi ve uydu hücre aktivitesi, sitokinler ve hipertrofik yanıt, hormon aktivitesi ve hipertrofik yanıt, kuvvet egzersizleri ve hipertrofik yanıt) ve beş İngilizce (possible hypertrophic mechanism, hypertrophy and satellite cell activity, cytokines and hypertrophic response, hormones activity and hypertrophic response, resistance exercises and hypertrophic response) anahtar kelime kullanılmıştır. Literatür taraması, Ocak-Mart 2018 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Literatür taraması ve süreçleri Şekil 1’de detaylı olarak gösterilmiştir.

Bu sistematik araştırmada, dâhil edilme kriterleri olarak; akut ve kronik şekilde uygulanmış direnç antrenmanları sonrası muhtemel hipertrofik yanıt mekanizmalarını açıklamaya yönelik randomize, randomize kontrollü, deneysel, derlemeler, ve olgu sunumu araştırmaları belirlenmiştir. Araş-

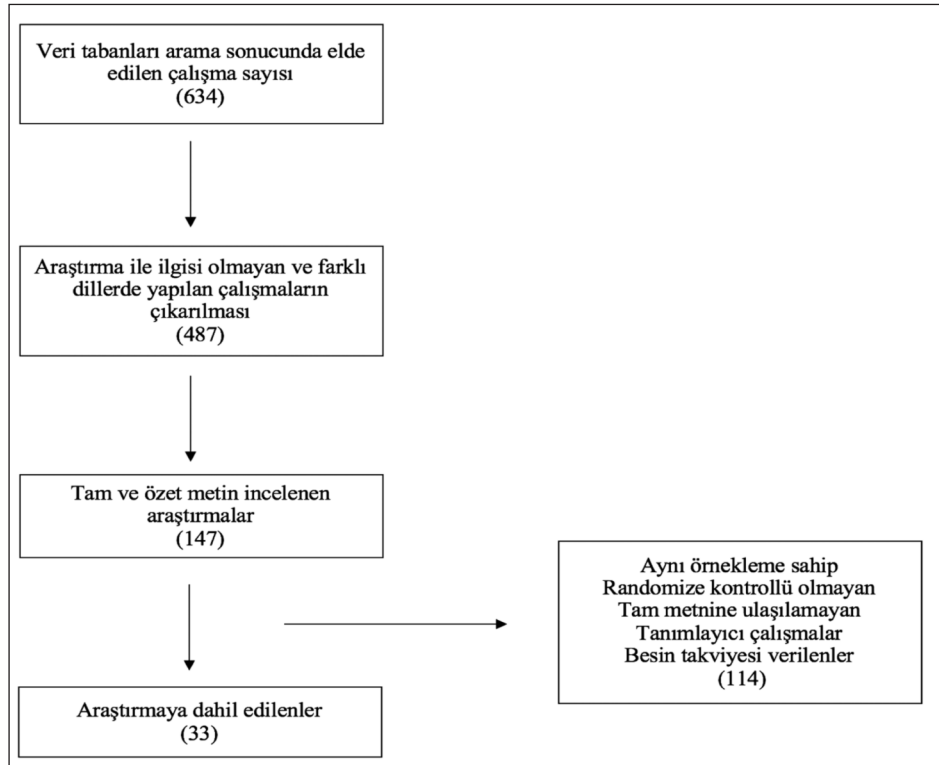
tırma dışlanma kriteri olarak, kalitatif ve tanımlayıcı araştırmalar, araştırma dilinin “Türkçe ve İngilizce” olmaması olarak belirlenmiştir. Belirlenen anahtar kelimeler eşliğinde yapılan tarama sonucu elde edilen 634 makaleye erişilmiştir. Elde edilen bu araştırmalar sistematik olarak öncelikle başlıklarına göre incelenmiş ve çalışma konusu ile ilgisi olmayan, farklı dillerde yapılmış olan toplam 487 araştırma kapsam dışı bırakılmıştır. Bu sürecin sonunda kalan 147 araştırmanın özet ve tam metinleri araştırma kapsamında belirlenen dâhil olma ve çıkarılma kriterlerine göre incelenmiş ve araştırmaya uygun olan 33 makale değerlendirmeye alınmıştır.

## BULGULAR

### UYDU HÜCRELERİ

İskelet kasları postmitotik (sabit hücreler) dokulardır ve bu dokuların yaşam boyunca önemli hücre değişimi göstermediği bilinmektedir. İskelet kasları, kas fibrili yenilenmesi, fonksiyonlarının sürdürülmesi veya apoptozdan (hücre ölümlerinden) kaçınabilmek için etkili bir mekanizmaya ihtiyaç

duymaktadır. Bu mekanizma, bazal lamina ve sarkolemma arasında bulunan miyojenik (kasta olan) kök hücreler aracılığıyla gerçekleştirilebilmektedir.<sup>11</sup> Bu miyojenik kök hücreler, ilk kez Aleksander Mauro tarafından 1961 yılında uydu hücresi (satellite cells) olarak adlandırılmıştır. Uydu hücreleri, mekanik yük ve yaralanma gibi koşullarda etkinliğini ve proliferasyonunu (çoğalma) artırarak, yeni çekirdekler üretebilmekte veya çekirdeklerini var olan kas fibrillerine aktarabilmektedirler. Uydu hücrelerinin aktivite proliferasyonu miyojen düzenleyici faktörler olarak bilinen transkripsiyon faktörler aracılığıyla yönetilmektedir. Temelde uydu hücrelerinin rolünün, iskelet-kas fonksiyonu sağlığının sürdürülmesi olmasına rağmen, tartışmalı bir şekilde uydu hücrelerinin egzersiz kaynaklı kas hipertrofisini kolaylaştıran bir rolü olduğu da büyük ölçüde kabul gören bir teoridir. Direnç egzersizi uygulanan araştırmalardan elde edilen bazı bulgular egzersiz kaynaklı artan hipertrofik yanıtın uydu hücreleri ile ilişkili olabileceğini vurgulamaktadır. Literatürde, organizmanın büyüme faktörleri ara-



ŞEKİL 1: Sistematik derleme PRISMA akış diyagramı.

sında uydu hücre yanıtı oldukça kabul gören bir yaklaşım olarak göze çarpmaktadır. Aynı zamanda, iskelet kasının proliferasyonunun kas fibrilinin adaptasyonuna bağlı olduğu ve bu noktada uydu hücrelerinin çekirdeklerini kas fibriline aktararak bu süreci etkinleştirdiği de ifade edilmektedir.

Uydu hücrelerinin akut direnç antrenmanını takiben etkinliğini ölçmeye çalışan Petrella ve ark. 2008 yılında direnç antrenmanları ile miyojenik yanıt arasında ilişki olabileceğini iddia etmişlerdir.<sup>2</sup> Akut direnç antrenmanı sonrası uydu hücre akut yanıtının 24-72 saatleri arasında kademeli bir artış gösterebileceğini iddia etmişlerdir.<sup>6</sup> Ayrıca, literatürde, direnç antrenmanı kaynaklı uydu hücre aktivitesinin egzersiz takiben 72-96 saate kadar yüksek düzeyde olduğu vurgulanmaktadır.<sup>12-14</sup> Egzersiz sonrası oluşan akut uydu hücre aktivitesinin egzersiz yoğunluğu (kaldırılan ağırlık yoğunluğuna) ile de ilişkili olduğu ve daha yüksek yoğunluğa sahip çalışmalar sonrası uydu hücre aktivitesinin daha yüksek olduğu iddia edilmiştir.<sup>15-18</sup>

Direnç egzersizleri sonrası artan uydu hücre aktivitesini etkileyen faktörler arasında, egzersiz deneyimi ve biyolojik yaş gibi faktörlerden bahsedilmektedir. Literatürde, bu konu ile ilgili olarak, özellikle akut direnç antrenmanları sonrası uydu hücre aktivitesi düzeyinin genç ve yaşlı kişilerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>12,13</sup> Ayrıca, kronik direnç egzersizlerini takiben uydu hücre aktivitesi gençlerde daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu bulgu, genç popülasyonların diğer yaş gruplarına göre düzenli direnç antrenmanı sonrası daha yüksek uydu hücre aktivitesi düzeyine erişebileceğini göstermektedir.<sup>6</sup> Başka bir ifadeyle, hipertrofik yanıtın optimizasyonu açısından genç yaşların daha avantajlı olabileceği düşünülmektedir. Ancak, her yaş grubu açısından direnç antrenmanları sonrası oluşan uydu hücre aktivitesi potansiyeli farklı düzeylerde de olsa hipertrofik bir yanıt oluşturma potansiyeli açısından son derece önemlidir. Bu bağlamda, yaşa bağlı olarak gelişen kas kaybının (sarkopeni) önlenmesi için direnç antrenmanları etkili bir strateji olarak kullanılabilir.

Petrella ve ark. düzenli uygulanan direnç egzersizleri sonrası uydu hücre havuzunda da artışların meydana gelebileceği konusunda iddialarda bulunmuşlardır.<sup>2</sup> Direnç egzersizleri sonrasında kas fibrili açısından incelenen uydu hücre aktivitesi, Tip II kas fibrili aktivitesi ile uydu hücrelerinin etkinleşmesi arasında ilişki olabileceği iddia edilmektedir.<sup>11</sup> Ancak, literatürde Bellamy ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, akut direnç antrenmanı sonrası sadece Tip II kas fibrilinde değil, aynı zamanda Tip I lifleri aktivitesi ile uydu hücreleri etkinliği arasında da benzer ilişkilerin olabileceği savunulmuştur.<sup>6</sup> Benzer şekilde, direnç antrenmanlarını takiben artan uydu hücre sayısının hem Tip II hem de Tip I kas fibrili çapraz kesit alanı artışı ile ilişkili olabileceği savunulmaktadır.<sup>11,19</sup> Aynı çalışmada, akut direnç antrenmanlarının Tip I kas fibriline göre Tip II kas fibrilinde uydu hücre aktivitesinde daha büyük artışa neden olabileceği ve bunun sonucu olarak da hipertrofik yanıtın daha fazla olabileceği savı öne sürülmektedir. Kassal hipertrofinin derecesinde, akut direnç antrenmanı sonrası 24-72 saat içerisinde uydu hücre aktivitesinde meydana gelen artışlar önemli rol oynamaktadır. Bu noktada uydu hücrelerinin rolünün rasyonel açıklaması olarak hem kas çekirdeğinin boyutunun sürdürülmesi hem de miyofibriller hipertrofinin desteklenmesinde uydu hücreleri aracılığı ile yeni kas çekirdeği eklenmesi şeklinde gösterilebilmektedir.<sup>19</sup>

Egzersiz kaynaklı uydu hücre aktivitesi açısından türlerin çeşitliliği karşılaştırıldığında, erişkin insan kas hücresi ile fare ve sıçanların kas çekirdeği boyut büyüklüklerinin hemen hemen özdeş bir yapıya sahip olduğu ifade edilmektedir.<sup>20</sup> Ayrıca, hem insanlar hem de kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda, kas fiberinin büyümesi üzerine direnç egzersizleri aracılığıyla artan veya uyarılan uydu hücresi aktivitesi sonucunda kas fibrilinde var olan çekirdeğe uydu hücrelerinin kendi çekirdeklerini bağışlama/aktarma potansiyeli vurgulanmaktadır.<sup>21,22</sup> Bu süreç sonucunda kasılabilen protein kapasitesinde artışlar görülmektedir. Başka bir ifadeyle, direnç egzersizlerinin uyardığı uydu hücreleri sınırlı bir sarkoplazmik hacim ve kas fibril boyutunda artış sağlamak için kas çekirdeklerinde

mRNA üretiminde artış oluşturmayı amaçlamaktadır.<sup>2,23-25</sup>

## HİPERTROFİDE HORMONAL YANITLAR VE ADAPTASYONLAR

Hipertrofide hormon sekresyonu (salınımı) son derece önemlidir. Hipertrofik yanıt üzerinde hormonal yanıtın oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Bu noktada hipertrofik yanıtın hormonlar açısından açıklanması, konunun anlaşılmasına önemli katkılar sunacaktır. Endokrin hormonlar vücutta bazı bezler tarafından üretilen ve kan içine salındıktan sonra sarkolemma üzerinde veya sarkoplazma içinde bulunan hedef reseptörlere taşınmaktadır. Anabolik hormonların bazal konsantrasyon düzeyinin iskelet kaslarının hem rejenerasyonunu hem de büyüme durumunu etkilediğine dair oldukça güçlü kanıtlar göze çarpmaktadır.<sup>26</sup> Literatür incelendiğinde, anabolik etki düzeyine sahip bazı endokrin hormonlar [insülin benzeri büyüme faktörü 1 “insulin-like growth factor 1 (IGF-1)”, büyüme hormonu, testosteron, insülin gibi] bulunmaktadır.<sup>27</sup>

### İNSÜLİN

İnsülin, pankreasın Langerhans (Paul Langerhans tarafından bulunduğu için böyle adlandırılmıştır) adacıklarında bulunan beta hücreleri tarafından peptid bir hormon olarak üretilmektedir. Literatür incelendiğinde, insülinin özellikle sağlıklı bireylerde enerji metabolizmasında görev aldığı (glukoz metabolizmasında), hatta glukozun hücrelere girişini, enerji döngüsünün sürdürülmesinde ve fazla glukozun yağ olarak depo edilmesi sırasında aktif olarak görev aldığı bilinmektedir. Tüm bu önemli özelliklerinin yanında insülin, aynı zamanda anabolik etkilere de sahiptir. İnsülin, protein çeviri sürecinin başlatılması ve sürdürülmesinde oldukça kritik öneme sahiptir. Bu kritik sürecin başlaması ve sürdürülmesinde insülin rapamisinin memeli hedefi [mammalian target of rapamycin (mTOR)] aktivitesi yoluyla anabolik etkiye katkı sağlamaya çalışmaktadır. Bir serin/treonin protein kinazı olan mTOR aktivitesi, hücre büyümesinin düzenlenmesinde, kas hücresi içerisinde besin, oksijen ve enerji seviyesinin sürdürülmesi gibi oldukça önemli gö-

revlere sahiptir. Bu noktada insülinin, direnç antrenmanları sonrası artan hipertrofik yanıtı nasıl artırdığına dair en güçlü kanıt protein yıkımı azaltıcı etkiye sahip olması olarak gösterilmektedir.<sup>28-30</sup> Başka bir ifadeyle, proteoliz aktivitenin insülin aracılığıyla azaltılması şu ana kadar çok iyi anlaşılmasına rağmen, protein yıkımında yarattığı azaltma sonrası kasılan proteinlerin artışına neden olarak daha büyük hipertrofik yanıtı artırabileceğine inanılmaktadır.<sup>27</sup> Bu noktada unutulmaması gereken önemli konuların başında, nondiyabetik olan kişilerin egzersiz sonrası insülin seviyelerinde çok az bir miktar değişim gözlemlendiğidir. Fakat bu değişim egzersiz öncesi besin alımı, egzersiz yoğunluğu, süresi gibi faktörlerden etkilenmektedir.

### İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ

IGF-1, adından da anlaşılacağı üzere yapısal olarak insüline benzeyen homolog (Yüksek seviyede dizilim benzerliği) bir peptittir (Amino-asitlerin birbirine bağlanması ile oluşan kısa bileşikler.). IGF-1, doğadaki en önemli memeli anabolik hormonu olarak gösterilmektedir. Vücut için bütün olarak temel anabolik tepkiyi ürettiği düşünülmektedir ve mekanik yüklemeye tepki olarak güçlenmiş etkiler göstermektedir. IGF-1 alıcıları harekete geçmiş uydur hücrelerde, erişkin kas lifindeki Schwann hücrelerinde bulunmaktadır. IGF-1 hücre içi sinyallemeyi birden fazla yol kullanarak gerçekleştirebilmektedir. IGF-1'in kullandığı bu farklı sinyalleme yolları hem anabolik hem de anti-katabolik etkiler oluşturarak kas üzerinde doku büyümesini teşvik edebilmektedir.<sup>31,32</sup> Bir invitro araştırmada (Laboratuvarda veya yapay koşullarda), IGF-1'in protein sentezini, protein yıkımı inhibisyonunu, miyotüp çapını (kas proteinini oluşturan temel hücreler) ve miyotüp çekirdek sayısını teşvik edebildiği gösterilmiştir.<sup>33</sup> Ancak, tüm bu anabolik özelliklerine rağmen egzersiz kaynaklı kas hipertrofisi için IGF-1 reseptör fonksiyonunun gerekli olmadığı da ifade edilmektedir.<sup>34</sup> Mekanik bir yük sonrası protein translasyonunun (amino-asit zinciri veya polipeptid sentezi süreci) başlatılması ve gerekli sinyal iletimini aktive etmek için ihtiyaç duyulan PI3K/Akt (hücresele fonksiyonların yerine



getirilmesi için gerekli olan başlıca sinyal) yolağının güçlü bir efektörü IGF-1'dir. Ancak, egzersiz açısından sistemik IGF-1 düzeyinin anabolik yanıtta başlıca bir role sahip olup olmadığı tartışmalıdır.<sup>27,35-37</sup> Fakat egzersizi takiben sistemik IGF-1 ile uydu hücre düzenlenmesi arasında bir uyum olduğu ve ayrıca IGF-1'in hücre içi sinyalleme artışına da neden olduğu kabul gören bir yaklaşımdır. Bu uyumun rasyonel açıklaması, sistemik IGF-1'in hipertrofik etkisi, egzersiz kaynaklı mikro travma sonrası farklılaşmayı ve füzyonun (iki hafif elementin nükleer reaksiyonlar sonucu birleşerek daha ağır bir element oluşturması) uyarılabilme yeteneğini artırarak DNA protein oranlarını sürdürebilmesi ve böylece kas çekirdeklerinin kas liflerine bağlanmasını kolaylaştırması olarak gösterilebilmektedir.

## TESTOSTERON

Testosteron, testislerde bulunan Leydig hücrelerinde (Franz Leydig tarafından 1950 yılında bulunduğu için böyle adlandırılmaktadır.) kolesterolden türetilen streoid yapılı anabolik etkili bir hormondur. Ayrıca, testosteron adrenal bezlerde ve yumurtalıklarda da küçük miktarlarda sentezlenebilmektedir.<sup>38</sup> Testosteron düzeyinin cinsiyet açısından farklılıklar gösterdiği ve bundan dolayı özellikle erkeklerin ergenlik sonrası kadınlara oranla daha fazla kassal kütleyle sahip oldukları bilinmektedir. Bu farklılığın rasyonel bir açıklaması olarak, ergenlik sonrası erkeklerin dolaşımdaki testosteron düzeyinin kadınlardan 10 kat daha fazla oluşu gösterilmektedir.<sup>33</sup> Anabolik etkileri açısından testosteronun etkisi göz ardı edilemeyecek kadar baskındır. Bazı literatür örnekleri, cinsiyet farkı gözetmeksizin ekzojen (dışarıdan alınan) kaynaklı testosteron alımının kas kütlelerinde büyük artışlara neden olabileceğini göstermektedir.<sup>39-41</sup> Aynı zamanda, testosteronun etkisi direnç antrenmanları ile birlikte daha yüksek boyutlara ulaşmaktadır.<sup>42</sup> Testosteronun bu anabolik etkilerinin özellikle proteolizin (Proteaz enzimi ile proteinlerin parçalanması) azalmasına ve protein sentezinde görülen artışlara bağlı olduğu iddia edilmektedir.<sup>43,44</sup> Bu özelliklerinin yanı sıra, testosteronun diğer anabolik hormonların aktivitesinde artışa ve

katabolik aktivitenin de inhibisyonuna etki edeceği ifade edilmektedir.<sup>43,45</sup> Tüm bu etki mekanizmalarına ek olarak, testosteronun hipertrofik yanıt artışının, doza bağlı olarak artan uydu hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının miyojenik hücrelerin sayısında artışı ile karakterize olduğu iddia edilmektedir.<sup>33,41</sup> Göz önünde bulundurulması gereken bir diğer nokta da hipertrofik yanıtın androjen reseptörler tarafından oldukça fazla etkilenmesidir. Androjen reseptörlerin aktivitesi direnç antrenmanları sonrası azalma göstermesine rağmen, birkaç saat içerisinde büyük ölçüde artmaktadır. Direnç antrenmanı sonrası azalan androjen reseptör aktivitesi, artan testosteron düzeyi sayesinde düzenlenmektedir.<sup>46,47</sup> Bu bağlamda, direnç antrenmanları sonrası akut olarak yükselen testosteron düzeyinin egzersiz kaynaklı hipertrofik yanıtı artırabileceği düşünülmektedir.<sup>27</sup>

## BÜYÜME HORMONU

Büyüme hormonu, adenohipofizden (ön hipofiz) salınan polipeptit yapılı bir hormondur. Büyüme hormonunun egzersiz kaynaklı artışının yanında en yüksek salınım düzeyi uyku boyunca görülmektedir. Büyüme hormonu diğer hormonlara göre hem anabolik hem de katabolik etkilere sahiptir.<sup>48</sup> Büyüme hormonu iskelet-kas kütlelerinin düzenlenmesinde son derece önemli roller almaktadır. Büyüme hormonu, görevlerini yerine getirebilmek için IGF-1'e ihtiyaç duymaktadır.<sup>38</sup> Literatürde bu iddiayı destekleyen bazı araştırmalar göze çarpmaktadır.<sup>49-51</sup> Tüm bu açıklamalara ek olarak, iskelet kası içerisinde büyüme hormon reseptörlerinin azlığı miyofibril boyutunda azalmalara neden olabilmektedir.<sup>52</sup> Büyüme hormonunun bu etkilerinin rasyonel açıklaması olarak, miyotüp başında çekirdek artışına neden olabileceği vurgulanmaktadır. Ayrıca, tüm bunlara ek olarak; büyüme hormonu aktivitesi, kas protein sentezi sırasında mediyatör (ara bulucu) olarak yardımcı olabilmektedir.

## DİRENÇ ANTRENMANLARI SONRASI AKUT VE KRONİK HORMONAL DEĞİŞİMLER

Direnç antrenmanlarını takiben anabolik hormonların salınımında artışlar olabileceği vurgulanmak-

tadır. Literatürde birçok çalışma, hipertrofik etkiye sahip direnç antrenman türleri ile büyüme hormonu salınımı arasında güçlü ilişkiler olduğunu göstermektedir.<sup>53-57</sup> Bu nedenle, hipertrofik etkiye sahip direnç antrenmanları sonrası artan H<sup>+</sup> birikiminden kaynaklanan asidoz, kas içi meta-botropik reseptörler (ökaryot hücrelerde membran reseptörü) tarafından uyarılan kemoreflaksler aracılığıyla büyüme hormonunun salgısında artışlar olduğu düşünülmektedir.<sup>58,59</sup> Benzer şekilde, dolaşımında IGF-1 hormonu seviyesinde hipertrofik tipte yapılan direnç antrenmanları sonrası artışlar olabileceği savunulmaktadır.<sup>60</sup> Hipertrofik etkiye sahip direnç antrenmanları sonrası testosteron salınımı düzeyinde farklılıklar bulunmaktadır. Literatürde bazı kaynaklar bu tip antrenmanların hemen sonrasında testosteron düzeyinde artışlar olduğunu iddia etmelerine rağmen, bazı araştırmalarda ise herhangi bir artış olmadığı vurgulanmaktadır.<sup>38,54,61-64</sup> Bu noktada, direnç egzersizlerinden sonra testosteron düzeyine ait sonuçların rasyonel açıklaması olarak söz konusu araştırmaların farklı cinsiyet, yaş ve antrenman düzeyi gibi bireysel farklılıklara sahip olmaları testosteron sentezini farklılaştıracağı kanısını güçlendirmektedir.<sup>65</sup> Yukarıda ifade edildiği gibi, hipertrofik etkiye sahip direnç antrenmanları sonrası artan anabolik hormon sentezinin uzun dönemde kas kütlesinde artışa neden olacağı bazı çalışmalarda ifade edilmektedir.<sup>53,66</sup> Bu iddiaları doğrulayabilecek bazı önemli mekanizmalar bulunmaktadır. Rasyonel mekanizmaların ilki olarak, artan anabolik hormon salınımının hedef doku reseptörleriyle etkileşim kuracağı ve bunun sonucu olarak kas dokuda anabolik süreçlerin başlamasına neden olacağı düşünülmektedir. Bir diğer önemli mekanizma ise hipertrofik tip direnç antrenmanları sonrası yükselen hormonal yanıtların hücre içi sinyal etkileşimini pozitif etkileyebileceği ve bunun sonucunda ise hem egzersiz sonrası proteoliz düzeyinde azalma hem de anabolik süreçlerin üstesinden gelebilmek için daha büyük süperkompensasyon (fazla tamlama) yanıtı neden olacağı kanısı yatmaktadır.<sup>27</sup>

Tüm bu anabolik etkiye sahip hormonların hipertrofik direnç antrenmanları sonrası artan salınım düzeylerine dayanan hormon temelli yak-

laşımın yanı sıra, bu hormon temelli hipertrofik yanıtı sorgulayan araştırmalar da bulunmaktadır.<sup>7,67</sup> Bu araştırmaların ortak iddiaları, doku içerisindeki anabolik artıştan ziyade biyolojik temelli bir yaklaşıma, yani enerji depolarının mobilizasyonu gibi faktörlere dayanmaktadır.<sup>68</sup> Bu dayanağın en önemli kanıtı ise genetik mühendisliği uygulanmış bazı çalışmalarda ekzojen kaynaklı enjekte edilen rekombinant (genetik mühendisliği tarafından üretilmiş doğada kendiliğinden oluşması mümkün olmayan farklı DNA parçalarının birleştirilmesi) büyüme hormonunun daha fazla kas kütlesinin artışına neden olmadığına dair kanıtlar bulunmasıdır.<sup>69</sup> Ancak, biyolojik temelli bu yaklaşımın özellikle egzersiz kaynaklı meydana gelen hormonal yükselmelerin büyüklüğünü ve zamanlamasını taklit edemeyeceği gerçeği unutulmamalıdır. Genetik mühendisliği tarafından üretilen rekombinat büyüme hormonu 22-kDa izoforma (proteinlerin amino-asit dizilimleri açısından çok az farklı olma hâli) sahip olmasına rağmen, endojen olarak üretilen büyüme hormonu 100 izoformdan daha fazla 22-kDa'ya sahiptir.<sup>70</sup> Ayrıca, daha önce de belirtildiği gibi, egzersizler sonrası akut dönemde bu izoformların en yüksek düzeye eriştiği, ancak bu izoformların yukarıda belirtilen ekzojen kaynaklı verilen 22-kDa izoformları olmadığı iddia edilmektedir.<sup>71</sup> Bu nedenle hücre içi ortamın, hipertrofik tipte uygulanan direnç antrenmanları sonrası görülen büyüme hormon salınımındaki artışın anabolik süreçlerin oluşabilmesi için katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Hipertrofik etkinin hormonal yanıt ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, hipertrofik direnç antrenmanları sonrası artan anabolik hormon yanıtının protein sentezi ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir.<sup>72</sup> Benzer şekilde, hipertrofik direnç antrenmanları sonrası akut protein sentezindeki artışın her zaman anabolik sinyal artışı ile ilişkili olamayacağı da iddia edilmektedir.<sup>73</sup> Fakat literatürde, özellikle uzun dönem uygulanan hipertrofik direnç antrenmanları sonrası akut hormonal yanıtlardaki artışın uzun dönemde meydana gelen kas kütlesindeki artış ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Büyüme hormonunun akut artışı ile Tip I ve II kas fibril çapraz kesit alanındaki büyümenin

ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.<sup>74</sup> Başka bir araştırmada ise akut testosteron artışı ile kuadriseps femoris kasının çapraz kesit alanı arasında güçlü ilişkiler olduğu ifade edilmektedir.<sup>75</sup> Tüm bu literatür örneklerine rağmen, egzersiz sonrası artan anabolik hormon salınımı artışının kas kütleindeki artış ile ilişkili olup olmadığı hâlâ net olarak açıklanamamıştır. Fakat yine de unutulmaması gereken önemli nokta, hipertrofik direnç antrenmanları sonrası akut sistemik yanıtın uydu hücre aktivitesi üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olabileceği ve bunun sonucunda uzun dönemde büyüme potansiyelinin gelişmesine yardımcı olacaktır. Bir diğer önemli nokta ise hipertrofik yanıt üzerine genetik faktörlerin ve erişilebilir uydu hücre havuzu farklılığının etki edebileceği gerçeğidir.

### MIYOKİNLERİN (SİTOKİNLER) HİPERTROFİDEKİ ROLÜ

Son yıllarda birçok araştırma, özellikle direnç antrenmanları sonrası iskelet kasında antrenmana bağlı artış gösteren miyokin/sitokin varlığını göstermektedir. Bugün kullanılan miyokin terimi, 2003 yılında kullanımını öneren Dr. Bente Klarlund Pedersen ve çalışma ark. atfedilmiştir. Literatür incelendiğinde, ilk tanımlanan miyokinin “myostatin (MSTN)” olduğu görülmektedir. Ancak, kas kasılmasına yanıt olarak kan dolaşımına sekresyonu olan ilk miyokinin interlökin 6 (IL-6) olduğu saptanmıştır. Sitokinler, hücre içi ve arası iletişim (signalling) için son derece önemli küçük yapıli proteinlerdir. Sitokin salınımı, etrafındaki hücrelerin davranışları üzerinde etkilere sahiptir. Ayrıca, sitokinlerin bağışıklık düzenleyici ajanlar olarak otokrin (Kendi kendine sinyal gönderen) sinyalizasyon, parakrin (Yerel etkili hormon, etrafındaki diğer küçük hücrelere sinyal gönderen) ve endokrin (Yakın ve hedef hücrelere sinyal gönderen) sinyalleme gibi fonksiyonlarının da olduğu ifade edilmektedir.<sup>76,77</sup> Egzersizin, iskelet kası içinde bulunan bu sitokinlerin sentezini artırdığı da bilinmektedir. Aynı zamanda, bu sitokinler iskelet kası üzerinde anabolik ve katabolik süreçleri geliştirebilecek potansiyele sahiptirler.<sup>78-80</sup> Miyokin/sitokin üretimi, kasların hücreler arası ve diğer organlarla nasıl iletişime geçtiğini açıklamak için

kavramsal bir temel oluşturmaktadır. Literatür incelendiğinde, 10’larca miyokin olduğu ve hâlâ yenilerinin tanımlandığı görülmektedir.

### İTERLÖKİNLER

İmmün yanıtın oluşmasını kontrol ve koordine etmeye yarayan IL’ler, birçok vücut dokusundan salınan sitokin sınıfı olarak bilinmektedir. Literatür incelendiğinde, egzersiz kaynaklı kas büyümesi hakkında en fazla çalışılan, kritik rol ve öneme sahip olan sitokinlerin alt izoformu olarak IL-6 göze çarpmaktadır. Aynı zamanda, IL-6 mekanik stresin seviyesine bağlı olarak kas dokunun büyüme yanıtını da etkilemektedir. Direnç antrenmanları sonrası başlangıç IL-6 seviyesinde 100 kat daha fazla artış olabileceği vurgulanmaktadır.<sup>81</sup> Egzersiz sonrası IL-6 seviyesinin araştırıldığı bir çalışmada, sekresyon seviyesindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde hipertrofik adaptasyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>82</sup> Temelde kas hasarı, IL-6 sitokin yanıtının bir aracı olarak kabul görmektedir. Bu teoriyi destekler nitelikte kas dokusundaki hasarın inflamatuvar bir kaskad (Kademeli bir dizi aktivasyonu) başlattığı düşünülmektedir. Fakat egzersiz kaynaklı IL-6 yanıtının kas hasarı olmadan da artabileceğini savunan çalışmalar bulunmaktadır.<sup>83</sup> Bir araştırmada, IL-6’nın hipertrofik yanıtının gerekçesi olarak uydu hücreleri üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Bu etkiler, uydu hücre aktivitesinin artması ve miyonükleer çoğalma olarak ifade edilmektedir.<sup>80,84,85</sup> İskelet kasının büyümesinde potansiyel role sahip olan bir diğer sitokin ise IL-15’tir. Direnç antrenmanını takiben artan IL-15 yanıtı inflamasyon ve oksidatif stresin (veya her ikisi) bir cevabı olarak kas fibrilinde meydana gelen mikrotravmalar yoluyla sekrete olmaktadır. IL-15 açısından bilinmesi gereken en önemli konu ise IL-15 yanıtının Tip II kas lifinde, Tip-I kas lifine göre mRNA seviyesinde daha fazla artış göstermesidir. Bu nedenle, hipertrofik antrenmanlar kas morfolojisi açısından farklı etkilere sahip olabilmektedir. Başka bir ifadeyle, farklı direnç antrenmanı içerikleri veya programları farklı hipertrofik yanıtlar oluşturabilmektedir. Ayrıca, IL-15’in protein yıkımını azaltarak, protein sentezinin gelişmesinde etkili olabileceği bazı hayvan çalışmalarında rapor edilmiştir. Hayvan çalışmalarından elde edilen so-



nuçlar, rekombinant olarak verilen IL-15'in ratlarda protein yıkımını üç kat daha fazla azalttığını göstermiştir.<sup>79</sup> Tüm bu bilgilere rağmen IL-15'in hipertrofik adaptasyonu etkilemeyeceğini iddia eden araştırmalar da bulunmaktadır. Bu kanıyı güçlendirecek nitelikte transgenik fareler üzerinde yapılan bir araştırmada, hipertrofik yanıt olmamasına rağmen farelerin yağ oranlarında düşüş olduğu gösterilmiştir.<sup>86</sup> Diğer taraftan, İL izoformlarının hipertrofik yanıt üzerine etkisini araştıran araştırmalar oldukça sınırlıdır. IL-6 ve IL-7'nin kas hipertrofisi ve miyogenez üzerinde oldukça önemli bir role sahip olduğu vurgulanmaktadır.<sup>87</sup> IL-10 miyofibril büyümesi ve miyoblast (Kas lifini oluşturacak öncü hücre), proliferasyon süreçlerinde görev olan önemli bir mediyatördür (Arabulucu).<sup>76</sup> Aynı zamanda, IL-4'ün miyojenik farklılaşmaya neden olacağına dair kanıtlar da bulunmaktadır.<sup>88</sup> Bu bağlamda, IL alt formlarının egzersiz kaynaklı kas adaptasyonuna pozitif katkılar sağlama potansiyeli bulunmaktadır. IL izoformları hakkındaki tüm bu kanıtlara rağmen, IL alt formlarının egzersiz kaynaklı kas adaptasyonu yanıtına ilişkin etkilerinin anlaşılması veya çözümlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Tüm bu bilgiler ışığında, direnç egzersizlerine İL'lerin akut yanıtı ile kronik etkilerinin farklılık gösterebileceği anlaşılmaktadır. Ancak, İL'lerin kronik yanıtı incelendiğinde, proinflatuar sitokinlerin dolaşımdaki konsantrasyon artışının düşük dereceli kronik inflamasyona neden olduğu ve bu durumun da özellikle yaşlı populasyonda görülen kas kaybı ve protein yıkımı ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Bu bağlamda, literatürde ratlarla yapılan bir araştırmada, İL düzeyinde meydana gelen kronik artışları nonstroid olan antiinflatuar ilaçlarla azaltmanın kas protein anabolizmasını iyileştirdiği ve yaşlanan ratların kas kaybını önemli oranda düşürdüğü rapor edilmiştir.<sup>89</sup> Benzer şekilde, fiziksel aktivitenin düşük dereceli sistemik inflamasyon ile ters ilişkili olduğu bildirilmektedir. Başka bir ifadeyle, fiziksel aktivite kaynaklı İL'lerin akut artışı anabolik etkiyi geliştirirken, kronik yükselmesinin baskılanmasının katabolik süreçleri yavaşlatabileceği düşünülmektedir.

## MIYOSTATİN

İnsan iskelet kasının büyüme ve çoğalma faktörlerini inhibe edici (engelleyici) ve negatif düzenleyici bazı faktörler bulunmaktadır. Bu inhibe edici ve negatif düzenleyici faktörlerin başında MSTN gelmektedir. MSTN, dönüştürücü büyüme faktörü-beta (transforming growth factor-beta) ailesinin, kas kütlesi gelişiminin güçlü bir negatif dönüştürücüsü olarak bilinmektedir.<sup>90</sup> Ayrıca, MSTN'nin direnç antrenmanlarının neden olduğu hipertrofik etkiyi tersine baskılama özelliği olduğu da savunulmaktadır. MSTN'nin direnç antrenmanlarının hipertrofik yanıtını baskılamasının yanında hem Tip I hem de Tip II kas fibrilinde uydu hücre etkinleşme düzeyinde de baskılayıcı rolü olduğu yönünde bulgular bildirilmektedir.<sup>6,12</sup> Tüm bunlara ek olarak, literatürde hayvanlarla yapılan birçok araştırmada, *MSTN* geni üzerinde oluşturulan mutasyonlar/inhibisyonların büyük ölçüde kas kütlesinde artışa neden olduğu bildirilmiştir.<sup>91</sup> Schuelke ve ark., *MSTN* geni olmayan bir bebeğin olağanüstü kas kütlesi ile doğduğunu ve yaşamın ileriki yıllarında (4,5 yaşında) kas kütlesi ve kuvvetinde artışın devam ettiğini bildirmişlerdir.<sup>92</sup> MSTN'nin kas kütlesi üzerindeki atrofik etki nedeninin, uydu hücre aktivitesini baskılaması ve bunun sonucunda protein sentezinde meydana gelen bozulmalar olduğu düşünülmektedir.

MSTN açısından konu biraz daha incelendiğinde, direnç antrenmanlarının *MSTN* geninin inhibisyon faktörlerinde azalmalara neden olduğu da ifade edilmektedir. Antrenmansız kişilerin direnç egzersizleri sonrasında *MSTN* gen aktivitesinde orta düzeyde düşmeler görülmesine rağmen, bu oranın daha deneyimli kişilerde üç kat daha fazla olduğu vurgulanmaktadır.<sup>93,94</sup> Bu bağlamda, direnç antrenmanı yapan kişilerin *MSTN* geninin inhibitör faktörlerinden egzersiz yapmayan kişilere oranla daha az etkilenebilecekleri sonucuna varılabilmektedir.

## MEKANİK BÜYÜME FAKTÖRÜ

Mekanik büyüme faktörleri (MBF)'nin, IGF-1'e göre daha fazla kas büyümesini indükleyebileceği yaygın olarak kabul görmektedir.<sup>33</sup> Direnç egzer-

sizleri, MBF'nin akut mRNA yanıtında (expression) upregülasyon (yukarı doğru artış) artışına neden olduğu bilinmektedir. Bunun anlamı, MBF'nin kas travması (miyotravma) sonrası lokal olarak kas rejenerasyonu ve tamirini kolaylaştırarak egzersiz sonrası kas toparlanmasına yardımcı olabileceğidir.<sup>95</sup> Bu kanıyı doğrulayacak nitelikte, Bamman ve ark., çeşitli yaşlarda kadın ve erkeklere uyguladıkları 16 haftalık alt ekstremitte hipertrofik direnç antrenmanı sonrası, katılımcılarından bazılarının (aşırı tepki veren) MBF değerlerinde %127'lik bir artış sergilediklerini gözlemlemişlerdir.<sup>96</sup> Ayrıca, bu artışa paralel olarak katılımcıların biyopsi örneklerinde %58 oranında miyofibril hipertrofisi gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar ışığında, hipertrofik direnç antrenmanlarına bağlı olarak artmış MBF aktivitesinin gen ekspresyonunda artışa neden olacağı ve bu artışın kas üzerinde yeni boyutlanma/şekillenme için kritik ipuçları oluşturacağı düşünülmektedir. Tüm bunlara ek olarak, maksimal hipertrofik kazançlar elde etmek için artmış MBF aktivitesine ihtiyaç duyulacağı vurgulanmaktadır. Bu noktada MBF, proteoliz gibi katabolik süreçleri yavaşlatarak protein sentezini yükseltmektedir. Ayrıca, MBF direnç antrenman yanıtı olarak uydu hücrelerinin aktivitesinin artırılmasında arabolucuk görevi üstlendiğine inanılmaktadır.<sup>27</sup>

### HEPATOSİT BÜYÜME FAKTÖRÜ

Hepatosit büyüme faktörü (HBF)'nin kas doku da dâhil olmak üzere organizmada birçok doku da mitojenik etkilere sahip olduğu ifade edilmektedir. Ancak, bu noktada HBF hakkında bilinmesi gereken en önemli özellik, uyku durumunda (deaktif) uydu hücrelerinin aktifleşmesi veya uyanması için kritik role sahip olmalarıdır. Direnç antrenmanları nedeni ile artan kas kasılması nitrik oksit sentezini artırarak hücre dışı matrikste bulunan HBF aktivitesinde değişikliklere neden olmakta ve böylece uyku durumunda bulunan uydu hücrelerinin aktifleşmesini sağlamaktadır.<sup>97,98</sup> Artan kas kasılmasının indüklediği (uyardığı) HBF aktivitesinin, düzenli egzersiz yapan kişilerde uydu hücre aktivitesini artırarak hipertrofik yanıtı neden olacağı düşünülmektedir.

## SONUÇ

Akut veya kronik direnç antrenmanları sonrası, iskelet kasında hipertrofik yanıtların olduğu literatür örneklerinde büyük çoğunlukla ifade edilmektedir. İskelet kasında meydana gelen bu hipertrofik yanıtların muhtemel mekanizmaları kısmen tanımlanmış olmasa da büyük oranda net olarak ifade edilmemiştir. Ancak, özellikle direnç antrenmanları sonrası hücresel düzeyde gelişen katabolik süreçlerin varlığı ve hızlı şekilde bu katabolik süreçlere (Kas hasarı ve sitokin salınımı vb.), anabolik reaksiyonların oluşması (Uydu hücre aktivitesi ve anabolik hormon salınımı) hipertrofik yanıtın rasyonel başlangıcı olarak düşünülebilmektedir. Ayrıca, direnç antrenmanlarına erken dönemde gözlenen kuvvet artışının hipertrofik yanıt ile ilgili olmadığı ifade edilebilmektedir. Çünkü, direnç antrenmanlarının erken dönem etkileri; a) Nöral gelişmeler, b) Artan motor ünite katılımı, c) Hareketi kodlamak, d) Senkronizasyon, e) Motor ünite ateşleme hızı, f) Nöral sürüş gelişimi gibi nörofizyolojik mekanizmalar üzerinden açıklanmaktadır. Tüm bu faktörlerin gerçekleşme hızı ve süresi yapılan hareketlerin karmaşıklığına ve serbestlik derecesine bağlıdır.

Erken dönem nörofizyolojik gelişmelerden sonra oluşabilecek hipertrofik yanıtın hücre içi anabolik ve katabolik sinyalleme yeteneğine bağlı olduğu söylenebilmektedir. Her ne kadar bireysel farklılıklar hipertrofik yanıt farklılığına neden olsa da düzenli uygulanan direnç antrenmanları sonrası iskelet kasında belirli düzeyde hipertrofik bir yanıt görülmektedir. Meydana gelen bu hipertrofik yanıtın, özellikle iskelet kasında tekrarlayan mekanik gerim sonucu oluşma potansiyelinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Mekanik gerimin metabolik strese neden olma potansiyeli nedeni ile iskelet kasında bazı metabolik yanıtlara neden olabileceği ve bu metabolik yanıtların kas hasarı ile ilişkilendirildiği bilinmektedir. Metodolojik olarak, iskelet kasının maruz kaldığı bir direnç sonrası bu üç mekanizma ile katabolik bir süreci başlattığı ve sonrasında katabolik sürecin üstesinden gelebilmek için anabolik mekanizmaları etkinleştirdiği düşünülmektedir. Özellikle direnç antrenmanları sonrası oluşan kata-

bolik sürecin üstesinden gelebilmek ve hipertrofik yanıtı başlatabilmek için iskelet kasında uyku hâlinde bulunan ve kendi çekirdeğini bağışlama potansiyeli bulunan uydu hücrelerinin aktifleştiği bilinmektedir. Bu noktada, hipertrofik yanıt açısından uydu hücrelerinin rolünün miyofibrillerde var olan nükleusa, kendi nükleuslarını bağışlayarak kasların mitotik (hücre bölünmesi) kapasitelerini artırmalarıdır. Ayrıca, direnç egzersizleri ile uyarılan veya aktifleştirilen uydu hücreleri, hasar görmüş kas dokunun remodellenmesi ve tamir edilmesi gibi anabolik süreçlere de katkı sağlamaktadır. İskelet kasında oluşan hasarın önlenmesi ve hipertrofik yanıt oluşumu açısından, endokrin sistem bir diğer önemli faktör olarak düşünülmektedir. Bu bağlamda, direnç egzersizleri sonrası meydana gelen kas hasarına merkezi ve perifer düzeyde endokrin yanıt sağlanmaktadır. İskelet kasının direnç antrenmanları ile uyarılan uydu hücre aktivitesine ek olarak, bazı anabolik hormonların (testosteron, IGF-1, insülin, büyüme hormonu) iskelet kasında protein sentezi süreçlerinde etkin rol alarak kassal adaptasyona katkı sağladığı düşünülmektedir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** M. Emin Kafkas; **Tasarım:** M. Emin Kafkas, Cem Kurt; **Denetleme/Danışmanlık:** M. Emin Kafkas, Cem Kurt; **Veri toplama veya işleme:** M. Emin Kafkas, Cem Kurt; **Analiz veya yorum:** M. Emin Kafkas; **Kaynak Taraması:** M. Emin Kafkas; **Makalenin yazımı:** M. Emin Kafkas, Cem Kurt; **Eleştirel inceleme:** Cem Kurt; **Kaynaklar ve fon sağlama:** M. Emin Kafkas **Malzemeler:** M. Emin Kafkas.

## KAYNAKLAR

- Hubal MJ, Gordish-Dressman H, Thompson PD, Price TB, Hoffman EP, Angelopoulos TJ, et al. Variability in muscle size and strength gain after unilateral resistance training. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(6):964-72. [PubMed]
- Petrella JK, Kim JS, Mayhew DL, Cross JM, Bamman MM. Potent myofiber hypertrophy during resistance training in humans is associated with satellite cell-mediated myonuclear addition: a cluster analysis. *J Appl Physiol* (1985). 2008;104(6):1736-42. [Crossref] [PubMed]
- Devaney JM, Tosi LL, Fritz DT, Gordish-Dressman HA, Jiang S, Orkunoglu-Suer FE, et al. Differences in fat and muscle mass associated with a functional human polymorphism in a post-transcriptional BMP2 gene regulatory element. *J Cell Biochem.* 2009;107(6):1073-82. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Clarkson PM, Hubal MJ. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002; 81(11 Suppl):52-69. [Crossref]
- Riechman SE, Balasekaran G, Roth SM, Ferrell RE. Association of interleukin-15 protein and interleukin-15 receptor genetic variation with resistance exercise training responses. *J Appl Physiol* (1985). 2004;97(6):2214-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bellamy LM, Joannisse S, Grubb A, Mitchell CJ, McKay BR, Phillip SM, et al. The acute satellite cell response and skeletal muscle hypertrophy following resistance training. *PLoS One.* 2014;9(10):e109739. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Phillips SM. Physiologic and molecular bases of muscle hypertrophy and atrophy: impact of resistance exercise on human skeletal muscle (protein and exercise dose effects). *Appl Physiol Nutr Metab.* 2009;34(3):403-10. [Crossref] [PubMed]
- Terzis G, Georgiadis G, Stratakos G, Vogiatzis I, Kavouras S, Manta P, et al. Resistance exercise-induced increase in muscle mass correlates with p70S6 kinase phosphorylation in human subjects. *Eur J Appl Physiol.* 2008;102(2):145-52. [Crossref] [PubMed]
- Davidsen PK, Gallagher IJ, Hartman JW, Tamopolsky MA, Dela F, Helge JW, et al. High responders to resistance exercise training demonstrate differential regulation of skeletal muscle microRNA expression. *J Appl Physiol* (1985). 2011;110(2):309-17. [Crossref] [PubMed]
- Schoenfeld B. *Science and Development of Muscle Hypertrophy.* 1<sup>st</sup> ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2016. p.224.
- Vierck J, O'Reilly B, Hossner K, Antonio J, Byrne K, Bucci L, et al. Satellite cell regulation following myotrauma caused by resistance exercise. *Cell Biol Int.* 2000;24(5):263-72. [Crossref] [PubMed]
- Martin NR, Lewis MP. Satellite cell activation and number following acute and chronic exercise: a mini review. *Cell Mol Exerc Physiol.* 2012;1(1):1-5.e3. [Crossref]
- Snijders T, Nederveen JP, McKay BR, Joannisse S, Verdijk LB, van Loon LJ, et al. Satellite cells in human skeletal muscle plasticity. *Front Physiol.* 2015;6:283. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Pugh JK, Faulkner SH, Turner MC, Nimmo MA. Satellite cell response to concurrent resistance exercise and high-intensity interval training in sedentary, overweight/obese, middle-aged individuals. *Eur J Appl Physiol.* 2018;118(2):225-38. [Crossref] [PubMed] [PMC]

15. Cramer RM, Langberg H, Magnusson P, Jensen CH, Schröder HD, Olesen JL, et al. Changes in satellite cells in human skeletal muscle after a single bout of high intensity exercise. *J Physiol.* 2004;558(Pt 1):333-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. O'Reilly C, McKay B, Phillips S, Tarnopolsky M, Parise G. Hepatocyte growth factor (HGF) and the satellite cell response following muscle lengthening contractions in humans. *Muscle Nerve.* 2008;38(5):1434-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. McKay BR, De Lisio M, Johnston AP, O'Reilly CE, Phillips SM, Tarnopolsky MA, et al. Association of interleukin-6 signalling with the muscle stem cell response following muscle-lengthening contractions in humans. *PLoS One.* 2009;4(6):e6027. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Mikkelsen UR, Langberg H, Helmark IC, Skovgaard D, Andersen LL, Kjaer M, et al. Local NSAID infusion inhibits satellite cell proliferation in human skeletal muscle after eccentric exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(5):1600-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. McKay BR, O'Reilly CE, Phillips SM, Tarnopolsky MA, Parise G. Co-expression of IGF-1 family members with myogenic regulatory factors following acute damaging muscle-lengthening contraction humans. *J Physiol.* 2008;586(22):5549-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Liu L, Rando TA. Manifestations and mechanisms of stem cell aging. *J Cell Biol.* 2011;193(2):257-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Van der Meer SF, Jaspers RT, Degens H. Is the myonuclear domain size fixed? *Musculoskelet Neuronal Interact.* 2011;11(4):286-97.
22. Murach KA, Englund DA, Dupont-Versteegden EE, McCarthy JJ, Peterson CA. Myonuclear domain flexibility challenges rigid assumptions on satellite cell contribution to skeletal muscle fiber hypertrophy. *Front Physiol.* 2018;9:635. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Mackey AL, Kjaer M, Dandanell S, Mikkelsen KH, Holm L, Døssing S, et al. The influence of anti-inflammatory medication on exercise-induced myogenic precursor cell responses in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(2):425-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Allen DG, Whitehead NP, Yeung EW. Mechanisms of stretch-induced muscle damage in normal and dystrophic muscle: role of ionic changes. *J Physiol.* 2005;567(3):723-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Moss FP, Leblond CP. Satellite cells as the source of nuclei in muscles of growing rats. *Anat Rec.* 1971;170(4):421-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Barton-Davis ER, Shoturma DI, Sweeney HL. Contribution of satellite cells to IGF-I induced hypertrophy of skeletal muscle. *Acta Physiol Scand.* 1999;167(4):301-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, Girma ER, Weissman IL, Rando TA. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature.* 2005;433(7027):760-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Denne SC, Liechty EA, Liu YM, Brechtel G, Baron AD. Proteolysis in skeletal muscle and whole body in response to euglycemic hyperinsulinemia in normal adults. *Am J Physiol.* 1991;261(6 Pt 1):809-14.
29. Gelfand RA, Barrett EJ. Effect of physiologic hyperinsulinemia on skeletal muscle protein synthesis and breakdown in man. *J Clin Invest.* 1987;80(1):1-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Heslin MJ, Newman E, Wolf RF, Pisters PW, Brennan MF. Effect of hyperinsulinemia on whole body and skeletal muscle leucine carbon kinetics in humans. *Am J Physiol.* 1992;262(6 Pt 1):E911-8. [[PubMed](#)]
31. Rommel C, Bodine SC, Clarke BA, Rossman R, Nunez L, Stitt TN, et al. Mediation of IGF-1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI(3)K/Akt/mTOR and PI(3)K/Akt/GSK3 pathways. *Nat Cell Biol.* 2001;3(11):1009-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Sandri M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology* (Bethesda). 2008;23:160-70. [[Crossref](#)]
33. Harridge SD. Plasticity of human skeletal muscle: gene expression to in vivo function. *Exp Physiol.* 2007;92(5):783-97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Spangenburg EE, Le Roith D, Ward CW, Bodine SC. A functional insulin-like growth factor receptor is not necessary for load-induced skeletal muscle hypertrophy. *J Physiol.* 2008;586(1):283-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Spangenburg EE. Changes in muscle mass with mechanical load: possible cellular mechanisms. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2009;34(3):328-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. O'Connor RS, Pavliath GK. Point: counterpoint: satellite cell addition is/is not obligatory for skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(3):1099-100. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. McCarthy JJ, Esser KA. Counterpoint: satellite cell addition is not obligatory for skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(3):1100-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Buresh R, Berg K, French J. The effect of resistive exercise rest interval on hormonal response, strength, and hypertrophy with training. *J Strength Cond Res.* 2009;23(1):62-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med.* 1996;335(1):1-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Mac RP, Lee M, et al. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):678-88. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Sinha-Hikim I, Cornford M, Gaytan H, Lee ML, Bhasin S. Effects of testosterone supplementation on skeletal muscle fiber hypertrophy and satellite cells in community-dwelling older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):3024-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Bhasin S, Woodhouse L, Storer TW. Proof of the effect of testosterone on skeletal muscle. *J Endocrinol.* 2001;170(1):27-38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Urban RJ, Bodenbun YH, Gilkison C, Foxworth J, Coggan AR, Wolfe RR, et al. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol.* 1995;269(5 Pt 1):E820-6. [[PubMed](#)]
44. Zhao W, Pan J, Zhao Z, Wu Y, Bauman WA, Cardozo CP. Testosterone protects against dexamethasone-induced muscle atrophy, protein degradation and MAFbx upregulation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;110(1-2):125-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Veldhuis JD, Keenan DM, Mielke K, Miles JM, Bowers CY. Testosterone supplementation in healthy older men drives GH and IGF-I secretion without potentiating peptidyl secretagogue efficacy. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(4):577-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Vingren JL, Kraemer WJ, Ratamess NA, Anderson JM, Volek JS, Maresh CM. Testosterone physiology in resistance exercise and training: the up-stream regulatory elements. *Sports Med.* 2010;40(12):1037-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Spiering BA, Kraemer WJ, Vingren JL, Ratamess NA, Anderson JM, Armstrong LE, et al. Elevated endogenous testosterone concentrations potentiate muscle androgen receptor responses to resistance exercise. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;114(3-5):195-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Velloso CP. Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. *Br J Pharmacol.* 2008;154(3):557-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Aperghis M, Velloso CP, Hameed M, Brothwood T, Bradley L, Bouloux PM, et al. Serum IGF-I levels and IGF-I gene splicing in muscle of healthy young males receiving rhGH. *Growth Horm IGF Res.* 2009;19(1):61-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Hameed M, Lange KH, Andersen JL, Schjer-



- ling P, Kjaer M, Harridge SD, et al. The effect of recombinant human growth hormone and resistance training on IGF-I mRNA expression in the muscles of elderly men. *J Physiol*. 2004;555(Pt 1):231-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Rigamonti AE, Locatelli L, Cella SG, Bonomo SM, Giunta M, Molinari F, et al. Muscle expressions of MGF, IGF-IEa, and myostatin in intact and hypophysectomized rats: effects of rhGH and testosterone alone or combined. *Horm Metab Res*. 2009;41(1):23-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  52. Sotiropoulos A, Ohanna M, Kedzia C, Menon RK, Kopchick JJ, Kelly PA, et al. Growth hormone promotes skeletal muscle cell fusion independent of insulin-like growth factor 1 up-regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(19):7315-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
  53. Goto K, Ishii N, Kizuka T, Takamatsu K. The impact of metabolic stress on hormonal responses and muscular adaptations. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(6):955-63. [[PubMed](#)]
  54. Häkkinen K, Pakarinen A. Acute hormonal responses to two different fatiguing heavy-resistance protocols in male athletes. *J Appl Physiol* (1985). 1993;74(2):882-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  55. Pierce JR, Clark BC, Ploutz-Snyder LL, Kanaley JA. Growth hormone and muscle function responses to skeletal muscle ischemia. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101(6):1588-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  56. Takano H, Morita T, Iida H, Asada K, Kato M, Uno K, et al. Hemodynamic and hormonal responses to a short-term low-intensity resistance exercise with the reduction of muscle blood flow. *Eur J Appl Physiol*. 1993;95(1):65-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  57. Takarada Y, Nakamura Y, Aruga S, Onda T, Miyazaki S, Ishii N. Rapid increase in plasma growth hormone after low-intensity resistance exercise with vascular occlusion. *J Appl Physiol* (1985). 2000;88(1):61-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  58. Loenneke JP, Wilson GJ, Wilson JM. A mechanistic approach to blood flow occlusion. *Int J Sports Med*. 2010;31(1):1-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  59. Viru M, Jansson E, Viru A, Sundberg CJ. Effect of restricted blood flow on exercise-induced hormone changes in healthy men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1998;77(6):517-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  60. Kraemer WJ, Gordon SE, Fleck SJ, Marchitelli LJ, Mello R, Dziados JE, et al. Endogenous anabolic hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise in males and females. *Int J Sports Med*. 1991;12(2):228-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  61. Gotshalk LA, Loebel CC, Nindl BC, Putukian M, Sebastianelli WJ, Newton RU, et al. Hormonal responses of multiset versus single-set heavy-resistance exercise protocols. *Can J Appl Physiol*. 1997;22(3):244-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  62. McCaulley GO, McBride JM, Cormie P, Hudson MB, Nuzzo JL, Quindry JC, et al. Acute hormonal and neuromuscular responses to hypertrophy, strength and power type resistance exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2009;105(5):695-704. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  63. Reeves GV, Kraemer RR, Hollander DB, Clavier J, Thomas C, Francois M, et al. Comparison of hormone responses following light resistance exercise with partial vascular occlusion and moderately difficult resistance exercise without occlusion. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101(6):1616-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  64. Suga T, Okita K, Morita N, Yokota T, Hirabayashi K, Horiuchi M, et al. Dose effect on intramuscular metabolic stress during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108(6):1563-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  65. Kraemer WJ, Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med*. 2005;35(4):339-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  66. Hansen S, Kvorning T, Kjaer M, Sjøgaard G. The effect of short-term strength training on human skeletal muscle: the importance of physiologically elevated hormone levels. *Scand J Med Sci Sports*. 2001;11(6):347-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  67. Loenneke JP, Fahs CA, Wilson JM, Bemben MG. Blood flow restriction: the metabolite/volume threshold theory. *Med Hypotheses*. 2011;77(5):748-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  68. West DW, Phillips SM. Anabolic processes in human skeletal muscle: restoring the identities of growth hormone and testosterone. *Phys Sportsmed*. 2010;38(3):97-104. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  69. Lange KH, Andersen JL, Beyer N, Isaksson F, Larsson B, Rasmussen MH, et al. GH administration changes myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle but does not augment muscle strength or hypertrophy, either alone or combined with resistance exercise training in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):513-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  70. Nindl BC, Hymer WC, Deaver DR, Kraemer WJ. Growth hormone pulsatility profile characteristics following acute heavy resistance exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2001;91(1):163-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  71. Ehrborg C, Rosén T. Physiological and pharmacological basis for the ergogenic effects of growth hormone in elite sports. *Asian J Androl*. 2008;10(3):373-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  72. West DW, Kujbida GW, Moore DR, Atherton P, Burd NA, Padzik JP, et al. Resistance exercise-induced increases in putative anabolic hormones do not enhance muscle protein synthesis or intracellular signalling in young men. *J Physiol*. 2009;587(Pt 21):5239-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
  73. Coffey VG, Shield A, Canny BJ, Carey KA, Cameron-Smith D, Hawley JA. Interaction of contractile activity and training history on mRNA abundance in skeletal muscle from trained athletes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(5):849-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  74. McCall GE, Byrnes WC, Fleck SJ, Dickinson A, Kraemer WJ. Acute and chronic hormonal responses to resistance training designed to promote muscle hypertrophy. *Can J Appl Physiol*. 1999;24(1):96-107. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  75. Ahtiainen JP, Pakarinen A, Alen M, Kraemer WJ, Häkkinen K. Muscle hypertrophy, hormonal adaptations and strength development during strength training in strength-trained and untrained men. *Eur J Appl Physiol*. 2003;89(6):555-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  76. Pillon NJ, Bilan PJ, Fink LN, Klip A. Cross-talk between skeletal muscle and immune cells: muscle-derived mediators and metabolic implications. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304(5):E453-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  77. Pistilli EE, Quinn LS. From anabolic to oxidative: reconsidering the roles of IL-15 and IL-15 R $\alpha$  in skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev*. 2013;41(2):100-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
  78. Nielsen AR, Pedersen BK. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(5):833-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  79. Quinn LS. Interleukin-15: a muscle-derived cytokine regulating fat-to-lean body composition. *J Anim Sci*. 2008;86(14 Suppl):E75-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  80. Serrano AL, Baeza-Raja B, Perdiguero E, Jardi M, Muñoz-Cánoves P. Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *Cell Metab*. 2008;7(1):33-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  81. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev*. 2005;33(3):114-9. [[Crossref](#)]
  82. Mitchell CJ, Churchward-Venne TA, Bellamy L, Parise G, Baker SK, Phillips SM. Muscular and systemic correlates of resistance training-induced muscle hypertrophy. *PLoS One*. 2013;8(10):e78636. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
  83. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol*. 2011;214(Pt 2):337-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]



84. Kami K, Senba E. Localization of leukemia inhibitory factor and interleukin-6 messenger ribonucleic acids in regenerating rat skeletal muscle. *Muscle Nerve*. 1998;21(6):819-22. [[Crossref](#)]
85. Tomiya A, Aizawa T, Nagatomi R, Sensui H, Kokubun S. Myofibers express IL-6 after eccentric exercise. *Am J Sports Med*. 2004;32(2):503-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
86. Quinn LS, Anderson BG, Conner JD, Pistilli EE, Wolden-Hanson T. Overexpression of interleukin-15 in mice promotes resistance to diet-induced obesity, increased insulin sensitivity, and markers of oxidative skeletal muscle metabolism. *Int J Interferon Cytokine Mediat Res*. 2011;3:29-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
87. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):457-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
88. Saclier M, Yacoub-Youssef H, Mackey AL, Arnold L, Ardjoune H, Magnan M, et al. Differentially activated macrophages orchestrate myogenic precursor cell fate during human skeletal muscle regeneration. *Stem Cells*. 2013;31(2):384-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
89. Rieu I, Magne H, Savary-Auzeloux I, Averous J, Bos C, Peyron MA, et al. Reduction of low grade inflammation restores blunting of post-prandial muscle anabolism and limits sarcopenia in old rats. *J Physiol*. 2009;587(Pt 22):5483-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
90. Kim JS, Petrella JK, Cross JM, Bamman MM. Load-mediated downregulation of myostatin mRNA is not sufficient to promote myofiber hypertrophy in humans: a cluster analysis. *J Appl Physiol* (1985). 2007; 103(5):1488-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
91. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*. 1997;387(6628):83-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
92. Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, Hübner C, Riebel T, Kömen W, et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2682-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
93. Kim JS, Cross JM, Bamman MM. Impact of resistance loading on myostatin expression and cell cycle regulation in young and older men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(6):E1110-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
94. Nader GA, von Walden F, Liu C, Lindvall J, Gutmann L, Pistilli EE, et al. Resistance exercise training modulates acute gene expression during human skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* (1985). 2014;116(6):693-702. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
95. Goldspink G. Mechanical signals, IGF-I gene splicing, and muscle adaptation. *Physiology* (Bethesda). 2005;20:232-8. [[Crossref](#)]
96. Bamman MM, Shipp JR, Jiang J, Gower BA, Hunter GR, Goodman A, et al. Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(3):E383-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
97. Adams G. The molecular response of skeletal muscle to resistance training. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 2010;61(3):61-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
98. Adams G, Bamman MM. Characterization and regulation of mechanical loading-induced compensatory muscle hypertrophy. *Comp Physiol*. 2012;2(4):2829-70. [[Crossref](#)]