T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI

1. Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR
2. Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU

YÜKSEK FRUKTOZLU DİYETLE OLUŞTURULAN DENEYSEL METABOLİK SENDROM MODELİNDE İSTEMLİ FİZİKSEL AKTİVİTENİN KARDİYAK YENİDEN ŞEKİLLENMEDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

(Doktora Tezi)

Nihayet FIRAT

EDİRNE – 2023

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI

1. Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR
2. Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU

YÜKSEK FRUKTOZLU DİYETLE OLUŞTURULAN DENEYSEL METABOLİK SENDROM MODELİNDE İSTEMLİ FİZİKSEL AKTİVİTENİN KARDİYAK YENİDEN ŞEKİLLENMEDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

(Doktora Tezi)

Nihayet FIRAT

Destekleyen Kurum : TÜBAP (2021/103)
EDİRNE – 2023

TEŞEKKÜR

Fizyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirdiğim doktora eğitimim süresince hoşgörüsü yanı sıra bilimsel bakış açısı kazanmamı sağlayan danışman hocam Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR'a, akademik olarak yetişmemde büyük emeği olan yardımcı tez danışman hocam Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Fizyolojinin değerini kavramamda büyük katkıları olan hocalarım Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK'e ve Doç. Dr. Oktay Kaya'ya, ayrıca desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Ebru TAŞTEKİN'e ve Prof. Dr. Nejdet SÜT'e çok teşekkür ederim. Tezimin deneysel aşamalarında emeği olan ekip arkadaşlarım ve tüm Anabilim Dalı çalışanlarına, çalışmamızı destekleyen Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (TÜBAP)'ne ve doktora eğitimim süresince öncelikli alanlarda bursiyeri olduğum Yüksek Öğretim Kurulu'na teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

METABOLİK SENDROM 3

DENEYSEL METABOLİK SENDROM MODELLERİ 6

FRUKTOZ İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL METABOLİK SENDROM MODELİ 7

YÜKSEK FRUKTOZUN VÜCUTTAKİ ETKİLERİ 8

KARDİYAK YENİDEN ŞEKİLLENME 11

DENEYSEL İSTEMLİ FİZİKSEL AKTİVİTE MODELİ 16

GEREÇ VE YÖNTEMLER 22

BULGULAR 38

TARTIŞMA 57

SONUÇLAR 65

ÖZET 66

SUMMARY 68

KAYNAKLAR 70

ŞEKİLLER LİSTESİ 84

ÖZGEÇMİŞ 87

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

AKT **:** Activation Of Protein Kinase B (Protein Kinaz B'nin Aktivasyonu)

ERK **:** Extracellular Signal-Regulated Kinase (Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz)

FFA **:** Free Fatty Acid (Serbest yağ asidi)

GIP **:** Glukoz Bağımlı İnsülinotropik Polipeptit

GLP-1 **:** Glucagon Like Peptide-1 (Glukagon benzeri peptid-1)

GLUT **:** Glucose Transport Protein (Glukoz taşıyıcı protein)

GSK-3 **:** Glikojen Sentaz Kinaz 3

HDL **:** High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)

HOMA-IR **:**Homeostasis Model Assessment Index

IL-1 **:** İnterlökin-1,

IL-2 **:** İnterlökin-2,

IL-6 **:** İnterlökin-6

LDL **:** Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)

MAPK **:** Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz

PI3K **:** Fosfoinositid 3-Kinaz

PKC **:** Protein kinaz C

TG **:** Trigliserit

TNF-α **:** Tümör Nekroz Faktörü-Alfa

VLDL **:** Very Low Density Lipoprotein (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)

DSÖ **:** Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom, insülin direnci, obezite, aterojenik dislipidemi ve hipertansiyon dahil olmak üzere bilinen birkaç kardiyovasküler risk faktörünün bir arada görülmesi olarak ifade edilmektedir (1). Kardiyovasküler hastalıkları da içeren bu risk faktörlerinin, görülme sıklığının yaşla giderek artması ve erken ölüm riskini artırması nedeni ile önemli bir sağlık sorunu olduğu görülmektedir (2, 3). Deneysel metabolik sendrom modellerinde, artan kan basıncına yanıt olarak sol ventrikül duvarında hipertrofi görülmektedir (4-6). Yapılan klinik çalışmalar hipertrofinin, kalp yetmezliği, dilate kardiyomiyopati, iskemik kalp hastalığı ve ani ölüme bağlı artan kardiyovasküler mortalite için önemli bir faktör olduğunu göstermektedir (7).

Patolojik hipertrofinin başlıca sebebi kronik aşırı basınç yükünden kaynaklanmaktadır (8). Bundan başka, kalbin iş yükü arttıkça, vücudun hemodinamiğini kontrol eden bir süreç olarak kalbin hacmi de artmakta ve bu süreç sağlıklı kişilerde egzersize bağlı olarak geliştiğinde ise fizyolojik hipertrofi olarak adlandırılmaktadır. Fizyolojik hipertrofinin aksine patolojik hipertrofi, farklı patolojik nedenler sonucu sol ventrikül fonksiyonunda azalmaya bağlı kalbin hipertrofisine neden olabilmektedir.

Kardiyak hipertrofinin moleküler hücresel mekanizması incelendiğinde; yüksek oranda korunmuş mitojenle aktive olan protein kinazların (MAPK'ler), birçok mitojenik uyarıcı tarafından aktive edildiği ve kardiyak hipertrofinin gelişmesi ve ilerlemesinde rol oynadığı görülmektedir. MAPK ailesinin hücre dışı sinyalle düzenlenen bir üyesi olan ERK aracılı yol, patolojik hipertrofi gelişiminde önem taşımaktadır (9). ERK, aktive edildikten sonra hücre

çekirdeğine geçerek, çeşitli transkripsiyon faktörleri ile birden fazla substratı fosforile etmektedir. Çekirdekteki genlerin aktivasyonu veya baskılanması, büyüme ve çoğalmanın indüksiyonu ve hücre ölümünün önlenmesi ile sonuçlanmakta ve ERK'nın adaptif hipertrofinin gelişiminde rol oynadığı belirtilmektedir (7). Bununla birlikte, hipertrofik süreçte ERK'nın rolü tam olarak anlaşılmamıştır.

Hücresel metabolizmayı ve yeniden yapılanmayı kolaylaştıran AKT, kardiyak hipertrofik sinyalleşmede önemli bir molekül olarak kabul edilmektedir. AKT aktivasyonu çok sayıda kardiyoprotektif etki ile aktive edilmekte ve kardiyomiyosit fonksiyonlarının korunması için önem taşımaktadır (10). Ayrıca literatürde ERK/AKT yolaklarının metabolik sendrom modelinde gelişen kardiyak hipertrofideki rolü henüz tam olarak tanımlanmamıştır.

Düzenli yapılan egzersizin obezitenin azaltılması, sistemik kan basıncının düşürülmesi gibi metabolik sendromun önde gelen belirtilerinin önlenmesini içeren faydaları bildirilmektedir (11, 12). Egzersizin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki yararlı etkilerinin altında yatan moleküler mekanizmalar ise halen tartışılmaktadır. Ayrıca fizyolojik hipertrofiyi uyaran bir faktör olmasına rağmen egzersizin antioksidan etkilerinin patolojik hipertrofiyi önleyici rol oynadığı belirtilmiştir (8). Çalışmamızda sıçanlarda istemli fiziksel aktivitenin fruktozdan zengin beslenme ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde meydana getirdiği kardiyak yeniden şekillenmeyi ERK ve AKT yolakları üzerinden araştırmayı ve bu şekillenmede egzersize bağlı antioksidatif etkinin rolünü incelemeyi amaçlamaktayız.

GENEL BİLGİLER

METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom, insidansı hızla artmakta ve dünya çapında önemli bir halk ve klinik sorun haline gelmektedir. Sendromun tanım ve tanı kriterleri konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, metabolik sendrom, abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, yüksek kan basıncı, insülin direnci ve yüksek glukoz seviyeleri gibi risk faktörlerinin bir arada bulunması ile karakterizedir (13). Metabolik sendrom insidansı ülkelerin beslenme modellerine ve gelişmişlik düzeylerine göre değişkenlik göstermektedir. Amerikalıların %8'ini, Çinlilerin %11'ini etkileyen ve dünya çapında halk sağlığını tehdit eden tip 2 diyabetes mellitus için metabolik sendrom, önemli bir risk faktörüdür (14). Metabolik sendromun görülme oranı ilerleyen yaş ve artan kilo ile doğru orantılıdır. Batı ülkelerinde yetişkin nüfusunun yaklaşık %20'sinin metabolik sendrom olduğu düşünülmektedir (15). Ülkemizde ise Onat ve ark.'nın (16) bulgularına göre, metabolik sendrom gelişme yüzdesi erkek bireylerde %45.1 iken, kadın bireylerde %54.5 olarak bulunmuştur. Metabolik sendrom gelişme olasılığının erkek bireylerde 40-49 yaşları arasında olduğu, kadınlarda ise 60-69 yaşları arasında olduğu belirlenmiştir (17).

İlk kez 1923 yılında hiperglisemi, hipertansiyon ve gut hastalığının birlikte görülmesi olarak tanımlanan metabolik sendrom'in 1940'lı yılların sonunda santral obezite, ateroskleroz, diyabet ve gut ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Sonraki yıllarda Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (European Association for the Study of Diabetes (EASD), 1965'teki yıllık toplantısında obezite, hipertansiyon ve hiperglisemiden oluşan bir sendrom olduğu bildirilmiştir (18, 19).

1980'lerden sonra ise 2001 yılında kriterler geliştirilmiş ve son olarak 2005 yılında The National Cholesterol Education Program (NCEP) ve Adult Treatment Panel III (ATP III)'de tekrar düzenlenmiştir (Tablo 1) (20).

Tablo 1. Metabolik sendrom tanısı için klinik kriterler (14)

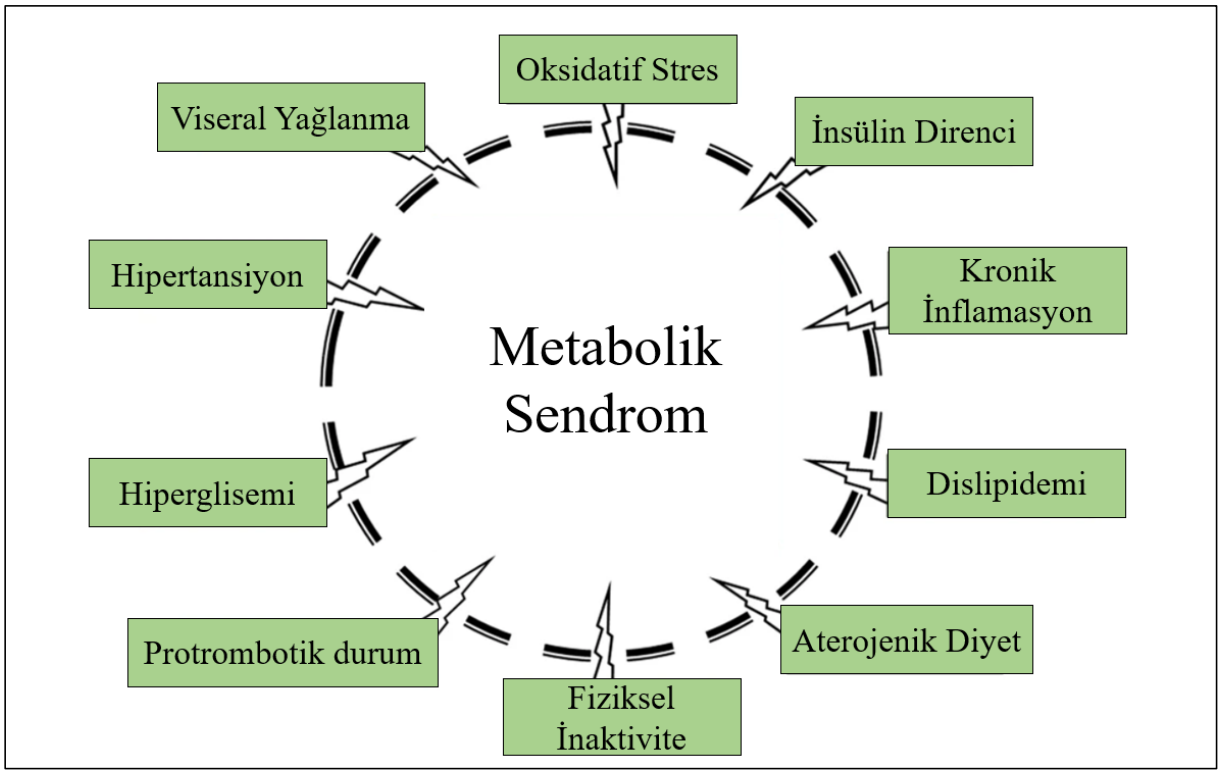
Metabolik parametreler	ATP III	DSÖ	IDF	Diyabet
Abdominal obezite (cm)				
Erkekler: bel çevresi	>102	>102	>94	
Kadınlar: bel çevresi	>88	>88	>80	
Açlık glukozu (mg/dl)	>110, <126	>110	>100	>130
Kan basıncı (mmHg)	>130/85	>140/90	>130/85	
Trigliseritler (mg/dl)	150	150	150	
HDL kolesterol (mg/dl)				
Erkekler	<40	<35	<40	
Kadınlar	<50	<39	<50	

DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; IDF, Uluslararası Diyabet Vakfı.

Günümüzde metabolik sendrom görülme oranındaki artışın temelinde sedanter yaşam tarzı ile beslenme alışkanlıklarındaki değişim gösterilmektedir (21). Ayrıca, çevresel ve genetik etkenler de metabolik sendrom gelişmesinde etkili olabilmektedir. Metabolik sendromlu bireylerde çoğunlukla vücut kitle indeksinde artış ile birlikte obezite ya da abdominal yağlanma görülmektedir. Obezitenin gelişmesinde hazır gıda, aparatif tarzda beslenme, fiziksel aktivitede azalma, yaş, cinsiyet ve genetik faktörler etkili olmaktadır (22).

Metabolik sendrom bileşenleri 4 ana başlık altında incelenmektedir. Bunlar: insülin direnci, visseral obezite, aterojenik dislipidemi ve endotel disfonksiyonudur. Bunlardan ilk ikisi metabolik sendrom tanısı için mutlaka gerekli görülmektedir (Şekil 1) (1). Metabolik sendromlu bireylerin çoğu obezdir, dolayısıyla vücut kitle indeksleri 30 kg/m^2'nin üzerindedir. Obezitenin başta kas ve karaciğer olmak üzere çeşitli organ veya dokulara fazla yağ sağladığına inanılmaktadır. Dokulardaki yağ fazlalığı ektopik yağ olarak tanımlanmaktadır. Kastaki ektopik yağ, insülin direnci ile yakından ilişkilidir. Karaciğerde fazla yağ asitleri tamamen yakılabilir veya kısmen keton cisimlerine parçalanabilmektedir. Kalan yağ asitleri, çok düşük yoğunluklu lipoproteinlere (VLDL) dahil edilen trigliseritlere yeniden esterlenmekte ve dolaşıma salgılanmaktadır (23).

Obezitenin gelişimi, büyük ölçüde gıda alımı ve enerji harcaması arasındaki hassas dengeyi düzenleyen fizyolojik, davranışsal ve psikolojik süreçleri içeren çok faktörlü bir süreç tarafından belirlenen sağlıklı bir enerji dengesinin sürdürülmesine bağlıdır. Vücudun normal metabolik durumu, beslenme davranışı, yağ ve glukoz metabolizması ve interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) dahil olmak üzere proinflamatuar sitokinlerdeki değişikliklerle korunmaktadır. Obezitede, dislipidemi (veya anormal serum serbest yağ asitleri, FFA seviyeleri), proinflamatuar sitokinlerin artan salgılanması, insülin direnci, hiperglisemi, fibroz ve hiperürisemi ile ilişkili belirgin yağ dokusu artışı metabolik sendroma yol açmaktadır (23).



Şekil 1. Metabolik sendrom bileşenleri (24)

İnsülin seviyelerine azalan yanıt, tip 2 diyabet gelişimine neden olmaktadır. Sürecin başlarında β hücreleri, serumda meydana gelen glukoz artışını engellemek için daha fazla insülin salgılamaktadır. Sonunda dekompansasyon sağlanmaktadır. İnsülin tarafından hedeflenen ana dokular göz önüne alındığında, iskelet kasındaki insülin direnci, glikojen sentezinde ve glukoz taşınmasında bir azalmaya neden olurken, karaciğerdeki insülin

direncinin, insülin sinyal yollarının etkinliğinin azalmasına yol açtığı görülmektedir; ancak, hepatik lipogenez devam etmektedir (25).

DENEYSEL METABOLİK SENDROM MODELLERİ

Hastalıkların gelişmesi ve fizyolojik süreçlerin araştırılmasında deneysel hayvan modelleri kullanılmaktadır. Bir hastalığı temsil eden deneysel hayvan modelinde, patofizyolojik süreçlerin çoğu hastalığın kliniği ile benzer şekilde seyrediyorsa bu model iyi bir deneysel modeldir (26). Çok faktörlü olması nedeniyle, insanlarda gelişen metabolik sendromun patofizyolojisini en benzer şekilde temsil eden uygun bir deneysel model geliştirmek oldukça zordur. Metabolik sendrom araştırmalarında çoğunlukla sıçanlar ve fareler ile deneysel hayvan modelleri oluşturulmaktadır. Kemirgenlerde metabolik sendrom meydana getirmek için diyet manipülasyonları, genetik modifikasyon ve bazı ilaçlar kullanılmaktadır (27). Genetik modeller metabolik sendrom, diyabet ve obezite gelişimi gibi ortaya çıkan hastalıklarda moleküler mekanizmaların aydınlatılmasına olanak sağlamaktadır. Diyabet çalışmalarında kullanılan ilk genetik model ob/ob (C57BL/6J-ob/ob) fare modelleridir. Bu farelerde 6. Kromozomda leptin geninde otozomal resesif mutasyon vardır. Bu mutasyon ile farelerde; obezite, hiperglisemi ve hiperinsülinemi gelişmektedir. Deneyin süresi uzatıldığında sol ventrikülde hipertrofi gelişmesi ile kardiyak fibrozis, inflamasyon ve karaciğerde yağlanma görülmektedir (28, 29). db/db (C57BL/KsJ-db/db) farelerinde 4. kromozom üzerindeki leptin reseptöründeki mutasyon nedeniyle reseptör leptine duyarsızdır. Kan glukoz düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Bu modelde insülin direnci ile gelişen, sonrasında lipid profilinde gözlemlenen artış ile vasküler endotel disfonksiyon meydana gelmektedir (30). Diğer genetik modellerde de benzer şekilde leptin reseptörlerinin işlev bozukluğu ile diyabet ve metabolik sendrom modellerinin geliştirildiği görülmektedir (26).

Yüksek kalori alımı ile beslenme, insanlarda metabolik sendromun en önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edildiğinden, hayvan modelleri sıklıkla diyet takviyesi ile oluşturulmaktadır. Deneysel hayvan modellerinde metabolik sendrom geliştirmek için genellikle yüksek miktarda karbonhidrat, yağ veya her ikisini birden içeren diyetler uygulanmaktadır (31). Deney hayvanlarında metabolik sendrom geliştirmek için farklı yüksek yağlı diyet kompozisyonları bulunmaktadır. Bu modellerde toplam enerjinin %20-60'ı hayvansal veya bitkisel yağlardan elde edilmektedir (32). Yüksek yağlı diyetle oluşturulan metabolik sendrom modellerinde insanlarla benzer komplikasyonlar görülmektedir. Yüksek

yağlı diyet ile beslenme, vücut ağırlığında, plazma insülin, trigliserid ve serbest yağ asidi konsantrasyonlarında artışa ve sistolik kan basıncında yükselmeye myokardial nekroz, endotel fonksiyon bozukluğu ve kardiyak hipertrofiye neden olmaktadır (33, 34). Tercih edilen deneysel diyet modellerinden biri içme suyu ya da hayvan yemine fruktoz eklenmesidir. En sık kullanılan modeller genellikle birkaç hafta süre ile içme suyuna %10-20 fruktoz eklenerek oluşturulan modellerdir (31).

FRUKTOZ İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL METABOLİK SENDROM MODELİ

Fruktozun, birçok moleküler sinyal faktörünün düzensizliği yolu ile metabolik sendrom gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (35). Hem hayvan modellerinde hem de insan çalışmalarında, diyetle yüksek fruktoz alımının metabolik sendrom ve bununla ilişkili komplikasyonların gelişiminde önemli bir beslenme faktörü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Hayvan modelleri ile; sıçanlarda fruktozla beslenme hipertansiyon, hiperinsülinemi, insülin direnci, hipertrigliseridemi, VLDL aşırı üretimi, obezite ve hiperglisemiye neden olmaktadır (36, 37). İnsan çalışmaları ayrıca fruktozun tokluk plazma lipidlerini arttırdığı ve hepatik insülin direncini indüklediğini göstermektedir (38, 39). Diyetle alınan fruktoz, glukoz yolağında düzenleyici enzim olan fosfofruktokinaz enzimini atlayarak hepatik lipid metabolizması üzerinde doğrudan bir etki oluşturur. Böylelikle, fruktozdan türetilen karbonların lipogeneze düzensiz akışına neden olmaktadır (40). Artan lipid üretimine ek olarak, fruktozun insanlarda lipid oksidasyonunu azalttığı bulunmuştur (41). Fruktoz kaynaklı dislipidemi ayrıca insülin direncine ve glukoz intoleransına katkıda bulunmaktadır (42-45). Yapılan deneysel çalışmalar ayrıca yakın zamanda fruktozun karaciğer, kas ve yağ dokusu dahil olmak üzere metabolik dokularda insülin direncini indüklemekle kalmayıp aynı zamanda kalp ve bağırsaktaki insülinin etkisini de azaltabileceğini göstermiştir (44, 45).

İnsanlarda metabolik sendrom oluşmasında çevresel etmenler önemli olduğu için genetik modellerden ziyade diyet ile oluşturulan modeller tercih edilmektedir. Yüksek fruktoz ile beslenerek oluşturulan modelde, verilen fruktozun miktarı ve süresine göre değişkenlikler görülmektedir (46). Yapılan çalışmalar fruktozun verilme yöntemi ve miktarı bakımından değişiklik göstermektedir; örneğin diyetle alınan toplam kalorinin %60'ı, oral uygulandığında 8 mg/kg olacak şekilde veya içme suyu ile %10-20 arasında; 4, 6, 8 hafta veya aylarca süren uzun araştırmalar şeklindedir. Saklama koşullarının ve seçilen içerikte yem temininin zor

olması nedeniyle, metabolik sendrom çalışmalarında fruktozun içme suyu ile verilmesi daha çok tercih edilmektedir (47-50).

İçme suyu ile %10'luk fruktoz uygulamasının total kalorinin %48-57'lik fruktoz içeren diyetle eş değer etki gösterdiği saptanmıştır (46). Sánchez ve ark.'nın (49) sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmasında, sekiz hafta süre ile içme suyuna %10 fruktoz katılması veya yem ile %60 fruktoz uyguladıkları iki farklı deney protokolünde, yem uygulamasının metabolik sendrom gelişmesinde daha etkili olduğunu belirtmişlerdir. Ovalı ve ark.'nın (51) yaptıkları çalışmada, Spraque Dawley türü erkek sıçanların içme sularına %20 fruktoz eklenerek 8 hafta boyunca verilmesi kontrol grubuna göre lipid profilini belirgin şekilde etkilemiş, insülin ve kan glukozunu anlamlı bir şekilde yükseltmiştir. Ayrıca aynı çalışmada 6. haftadan itibaren sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Demirtaş ve ark.'nın (52) 8 hafta boyunca içme suyuna %20 fruktoz ekleyerek uyguladıkları diyet modelinde ise 8. haftanın sonunda fruktozun; glikoz, insülin, trigliserit, VLDL ve kolesterol düzeylerinde anlamlı bir artışa neden olduğu, ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sistolik kan basıncını yükselttiği bulunmuştur.

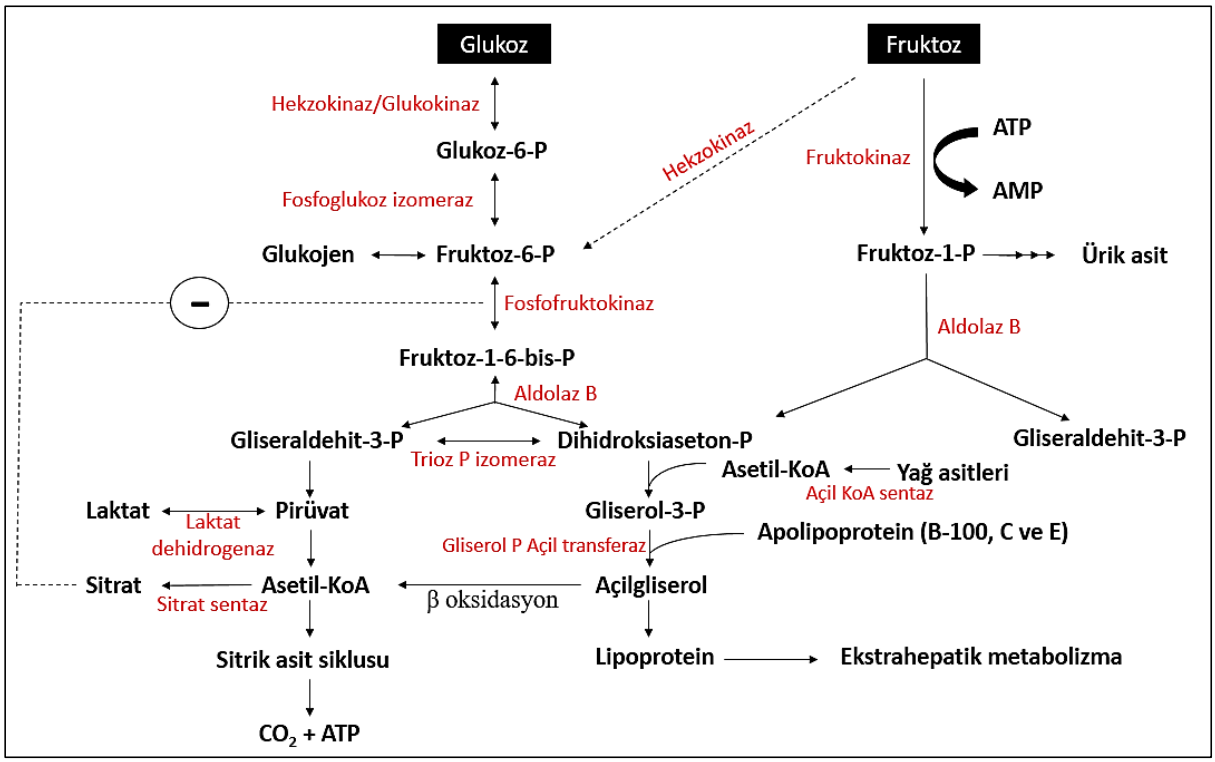
YÜKSEK FRUKTOZUN VÜCUTTAKİ ETKİLERİ

Fruktoz, insan diyetinde bol miktarda bulunan bir monosakkarittir. Alkolsüz içecekler ve gıda üretiminde kullanılan bal, meyve, sebze ve yüksek fruktozlu mısır şurubunda bulunmaktadır (53). Fruktoz alımı Dünya Şeker Örgütü'nün verilerine bakıldığında son yıllarda önemli ölçüde artmıştır (Tablo 2). Genel olarak, dünyada ortalama kişi başına düşen şeker tüketimi son 20 yılda (1986-2007) %16 artarak 56 gr/gün iken 65 gr/güne yükselmiştir (54).

Tablo 2. Dünya'da şeker tüketimi (54)

	Kişi başına düşen şeker tüketimi (gr/gün)	
Kıtalar	1986	2007
Avrupa	107	124
Kuzey Amerika	83	88
Güney Amerika	117	143
Asya	30	45
Afrika	40	46
Okyanusya	122	118

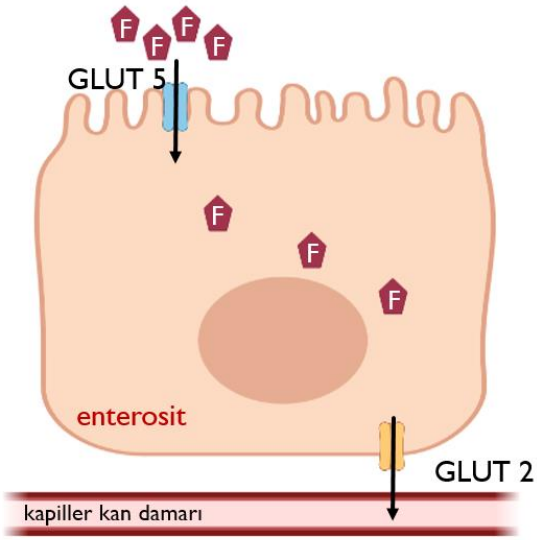
Fruktozun taşınması insülinden bağımsız olduğu için; bu monosakkarit karaciğer, bağırsak, böbrek, yağ dokusu ve kas gibi sadece birkaç dokuda metabolize olmaktadır. Diyetle vücuda alınan fruktozun enerji elde etmek için metabolize olması fruktoliz olarak isimlendirilmektedir. Fruktoliz işlemi, glikoliz yolu ile aynı enzimlerin ve metabolik ara maddelerin çoğunu kullanmaktadır. Bununla birlikte, doğrudan vücutta metabolize olan glukozun aksine, fruktoz ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize olmaktadır. Karaciğer glikojenin yenilenmesine ve trigliseritlerin sentezine yönelir. Fruktozun metabolize olması için iki yol bulunmaktadır. 1) Kas ve yağ dokusundaki heksokinaz, fruktozu fosforile eder ve daha sonra glikolize girer. Karaciğerde bulunan enzimlerin çoğu, heksokinazlardan ziyade glukokinazlardır; fruktozun fosforilasyonunu katalize etmezler. 2) Heksokinaz yolunun aksine, fruktoz karaciğerde fruktoz 1-fosfat yolu ile metabolize edilir (Şekil 2) (53).



Şekil 2. Karaciğer hücrelerinde diyet glukoz ve fruktozun metabolik yolları (55)

Fruktoz, glukoz taşıyıcı ailesinin (GLUT) bir üyesi olan GLUT 5 ile insülinden bağımsız olarak enterositlere taşınmaktadır (Şekil 3). Enterosit içine girdikten sonra fruktoz, bazolateral membranda GLUT 2 aracılığıyla kan damarlarına difüze olur; karaciğere ulaşır ve burada, fruktokinaz veya hekzokinaz aracılığıyla hızla fosforillenir. Çoğu fruktoz hekzokinaz ile

fosforillenir, karaciğerde hızla birikir ve burada iki trioza hidrolize olarak dihidroksiaseton ve gliseraldehit-fosfat oluşur. Bu iki trioz 3 farklı yol izleyebilir. İlk olarak, anaerobik koşullar altında laktik aside dönüştürülen veya aerobik koşullar altında asetil KoA olarak sitrik asit döngüsüne giren ve böylece enerji açığa çıkaran pirüvat üreten glikolitik yola katılabilir. İkinci olarak dihidroksiaseton fosfat, trigliseritler (TG) ve fosfolipidler dahil lipitlerin sentezi için gerekli olan gliserol-3-fosfata indirgenebilir. Son olarak dihidroksiaseton fosfat, glukoz veya glikojen oluşturan fruktoz-1,6-difosfat oluşturabilir. Sonuç olarak, pirüvat, lipid ve glikojen üretilir (55).



Şekil 3. Fruktozun GLUT5 ile enterosite girişi ve GLUT2 ile çıkışı

Fruktoz tüketimi, geçmişte doğal kaynaklardan ve günlük 16-20 gr olarak alınırken, son yıllarda tatlandırılmış hazır yiyecek ve içeceklerle birlikte 150 gr'a kadar ulaşmıştır (56). Şekerli gıdalar Batı diyetlerinde günlük toplam enerji alımının yaklaşık %15-17'sini oluşturmaktadır. Bu nedenle, önerilen %5 ilave şeker sınırını aşmaktadır (Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 yönergeleri). Sonuç olarak, aşırı şeker tüketimi tüm dünyada özellikle çocuklarda ve genç nüfusta önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Aşırı fruktoz tüketiminin çoklu kardiyometabolik risk faktörleri üzerinde zararlı etkileri olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Deneysel hayvan modelleri ile, fruktoz veya sakkaroz ile zenginleştirilmiş diyetlerin etkilerine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bir bütün olarak yüksek fruktoz/sakkaroz diyetlerinin; dislipidemi, insülin direnci, hipertansiyon, hiperürisemi

ve kilo alımı dahil olmak üzere çeşitli metabolik ve kardiyovasküler etkilere yol açtığı belirtilmiştir (57). Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketinin (NHANES 2003–2006) verilerine göre, işlenmiş gıdalarda yüksek fruktoz alımının, hipertansiyon öyküsü olmayan kişiler için daha riskli olduğu bulunmuştur. 12-18 yaş aralığındaki 4867 kişinin katıldığı bir başka NHANES (1999–2004) çalışmasında fruktoz tüketimi ile sistolik kan basıncı arasında bir ilişki olduğunu saptanmıştır (58). Kan basıncı ve fruktoz tüketimi arasındaki ilişki, şekerli içecekler yoluyla fruktoz alımının doğrudan sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (59). Sağlıklı genç 15 erişkin gönüllüde, 60 g fruktoz veya saf su içeren sulu bir çözelti tüketiminin ardından 2 saat boyunca kardiyovasküler ve solunum testleri uygulanmış, bireylerde fruktoz alımından yarım saat sonra kan basıncında artış başlamış ve 2 saat süre ile devam etmiştir. Meydana gelen kan basıncındaki artma, periferik vazodilatasyon tarafından telafi edilemeyen artan kalp debisi nedeniyle olmuştur (60). Ayrıca Endo ve ark. (61) 50 g fruktozun ortalama kan basıncını en az 2 saat artırdığını göstermişlerdir. Fruktoz tüketimi ile hipertansiyon arasında bir ilişkiyi incelemek amacıyla önemli çalışmalar yapılsa da, fruktozun kardiyovasküler işlev bozukluklarını tetikleyebileceği mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır. Fruktozun insülin direnci ve hiperlipideminin dışında hipertansiyon gelişimine neden olduğu ilk kez 1987'de Hwang ve arkadaşları tarafından diyet fruktoz ile Sprague-Dawley türü sıçan kullanılarak yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmada fruktozla beslenen sıçanlarda, kontrol sıçanlarına göre daha yüksek sistolik kan basıncı gözlenmiş ve fruktozun bu baskılayıcı etkisi, klonidin ile birlikte yapılan bir tedavi ile engellenmiş; bu durum, fruktozun neden olduğu artan kan basıncının sempatik sinir sisteminin aktivasyonundan kaynaklandığının bir göstergesi olarak yorumlanmıştır (62). Diğer çalışmalarda, yüksek fruktoz diyetinin neden olduğu kan basıncındaki yükselme için sempatik sinir sistemi aktivasyonunun gerekli olduğu sonucuna varılmış, bunun yanında insülin duyarlılığının azalması ve kilo artışı da gözlemlenmiştir (63-65). Fruktoz tarafından tetiklenen bu sempatik aktivasyon, hipotalamustaki presinaptik α_2-adrenoseptör tonusunda bir azalma ile açıklanmış, bunun da dört haftalık bir fruktoz diyetinden sonra aşırı katekolamin salınımına yol açabileceğini düşündürmüştür.

Fruktoz alımından sonra glukozun aksine pankreasta insülin salınımı gerçekleşmez. Bu durum, pankreasta fruktozu taşıyacak olan GLUT-5 proteinin bulunmamasından kaynaklanmaktadır (66). Fruktoz insülinotropik peptitlerden biri olan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) düzeyini arttırırken, glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) etkilenmemektedir (67). Büyük bir çoğunluğu adipositlerden salgılanan ve iştah

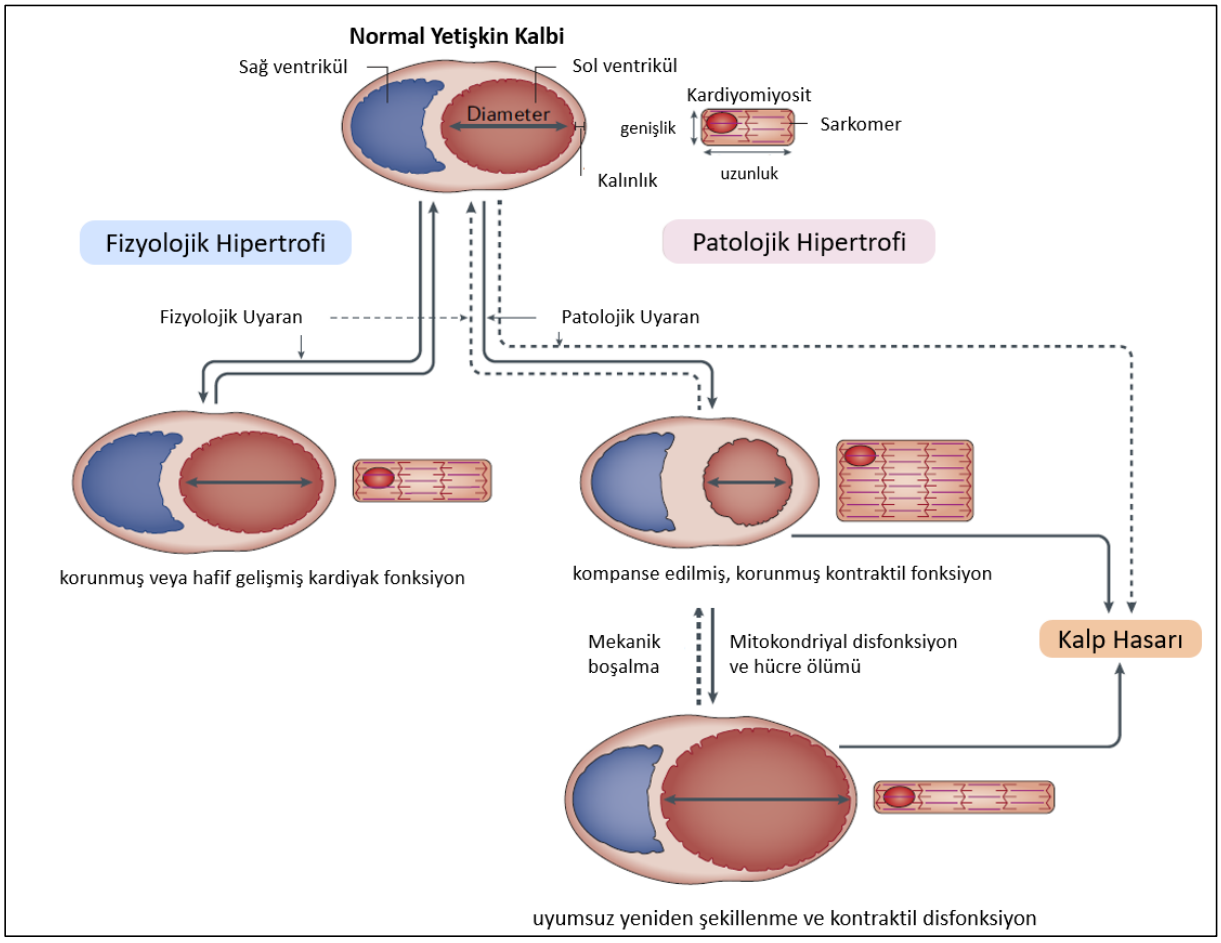
düzenlenmesinden sorumlu olan leptin hormonu fruktoz ile birlikte aşağı regüle edilerek leptin direncinin gelişmesine neden olmaktadır. Diğer yandan insülin duyarlılığını arttıran adiponektin düzeyi kronik yüksek fruktoz tüketimi ile artmaktadır. Bu kompensatuvar yanıt fruktozun olumsuz etkilerini baskılayamamakta ve adiponektin sekresyonunu arttırmaya devam etmektedir (68). Fruktoza bağlı trigliserit ve lipoprotein sentezindeki artış mitokondriyal yağ asiti oksidasyonunda azalmaya neden olmaktadır. Bu azalma ile protein kinaz C (PKC) aktivasyonu meydana gelmektedir. Meydana gelen bu olaylar ile insülin sinyal yolağı bozulmakta ve insülin direnci gelişmektedir (69). Ek olarak yapılan çalışmalarda, fruktozun leptin direnci ve hiperürisemi gelişmesine ve bunun insülin duyarlılığının azalmasına sebep olduğu gösterilmiştir (67, 70).

KARDİYAK YENİDEN ŞEKİLLENME

Kalbin ana işlevi, hem normal hem de stres koşullarında periferik organların perfüzyonunu sürdürmektir. Artmış ön yük veya art yük varlığında bu görevi gerçekleştirmek için kalpte sıklıkla hipertrofik değişiklikler oluşmaktadır (71). Kalp kası hücreleri sınırlı çoğalma yeteneğine sahip olduğundan, kalp, kasılma kuvvetini ve iş yükünü artırmak için hacmini ve kas kütlesini hipertrofik yeniden modelleme yoluyla değiştirebilmektedir (72). Kardiyak hipertrofi başlangıçta, sarkomer birimlerinin eklenmesi yoluyla kasılmayı arttırmaktadır. Bu duruma ek olarak, sol ventrikül duvar kalınlığındaki artışlar, Laplace yasasına göre sol ventrikül duvar stresini azaltmakta, böylece kardiyak etkinlik korunmaktadır. Kardiyak hipertrofiye ayrıca kalitatif değişiklikler, metabolizma, kasılma ve kardiyomiyosit sağ kalımında değişikliklere neden olan gen ekspresyonundaki değişiklikler de eşlik etmektedir (71).

Kardiyak hipertrofi, kalpte artan iş yükünün tipine, süresine ve büyüklüğüne bağlı olarak; fizyolojik veya patolojik kardiyak hipertrofi olarak sınıflandırılmıştır (73) (Şekil 4). Her iki hipertrofi türü de başlangıçta kardiyak strese adaptif bir yanıt olarak gelişmektedir, ancak altta yatan moleküler mekanizmalar, kardiyak fenotip ve prognoz açısından büyük farklılıklar göstermektedir. Fizyolojik hipertrofide, kalp fonksiyonu korunurken, patolojik hipertrofiye kalp yetmezliği, aritmiler ve ölüm dahil olmak üzere olumsuz kardiyovasküler olaylar eşlik etmektedir (71). Egzersiz ve kan basıncı artışı gibi hipertrofik uyaranlar, fizyolojik veya patolojik hipertrofinin gelişimini büyük ölçüde etkilemektedir. Hücre büyümesiyle eş zamanlı olarak ortaya çıkan yanıtlar, iki hipertrofi tipi arasında açıkça farklılık göstermektedir ve sonuç

olarak hipertrofiye uğrayan kalbin fizyolojik veya patolojik yapısını belirlemektedir (Şekil 5). Kardiyak hipertrofinin tamamen uyarlanabilir olması için, bir takım yanıtların aktivasyonu gerekmektedir. Bunlar hücre hayatta kalma sinyali, artan enerji üretimi ve verimliliği, ventriküler duvar büyümesiyle orantılı anjiyogenez, antioksidan sistemler, mitokondriyal kalite kontrolü, kardiyomiyosit proliferasyonu ve rejenerasyonu olarak sayılabilir. Bu özelliklerin eşlik ettiği ventriküler duvar kalınlaşmasının genellikle fizyolojik hipertrofi olduğu kabul edilmektedir (74).



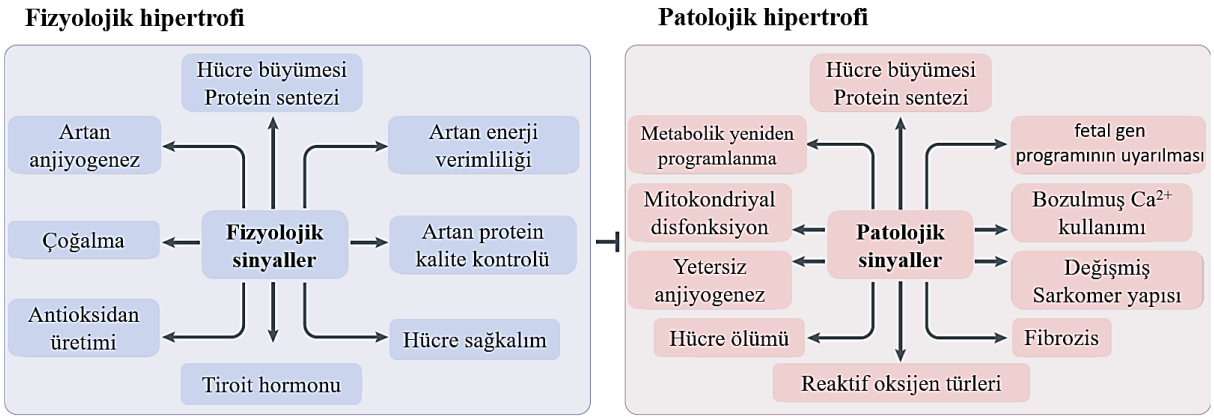
Şekil 4. Fizyolojik ve patolojik hipertrofiye genel bakış (74)

Kardiyak hipertrofi, normal veya gelişmiş kardiyak fonksiyonla ilişkili olduğunda fizyolojik hipertrofi olarak sınıflandırılır ve genellikle vücudun büyümesine, hamileliğe veya egzersize yanıt olarak ortaya çıkmaktadır. Fizyolojik kardiyak hipertrofi, tipik olarak vücut kütlesine normalize edilmiş kalp kütlesinde %10-20'lik bir artışla ilişkili olduğundan, hafif kalp büyümesi ile karakterize edilmektedir. Bu durumda, kardiyak hipertrofinin doğası gereği

adaptif olduğu kabul edilir ve kalp yetmezliği için herhangi bir risk durumu oluşturmamaktadır (73). Yüzme veya koşma ile ilişkili olanlar gibi fizyolojik hipertrofi, büyük ölçüde PI3K/AKT yolundan sinyal göndererek büyüme hormonu/IGF ekseni tarafından düzenlenmektedir (75).

AKT aktive edildiğinde, GLUT, Glikojen sentaz kinaz 3 (GSK-3) ve mTOR dahil olmak üzere bir dizi enzimi fosforile edebilmektedir (76). PI3K/AKT/mTOR yolağı, hücresel durgunluk, proliferasyon, kanser ve uzun ömür ile doğrudan ilişkili olup, hücre döngüsünün düzenlenmesinde yer almaktadır. AKT olarak da bilinen protein kinaz B, fosforilasyon yoluyla fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) tarafından aktive edilmektedir. Protein kinaz B, metabolizmanın düzenlenmesi, hücrenin hayatta kalması, hareketliliği, transkripsiyonu ve hücre döngüsünün ilerlemesini içeren birçok hücre sinyal yolağında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, PI3K/AKT/mTOR yolağının obezite, diyabet, dislipidemi ve bozulmuş glikoz toleransı dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla da ilişkili olduğu görülmektedir (77).

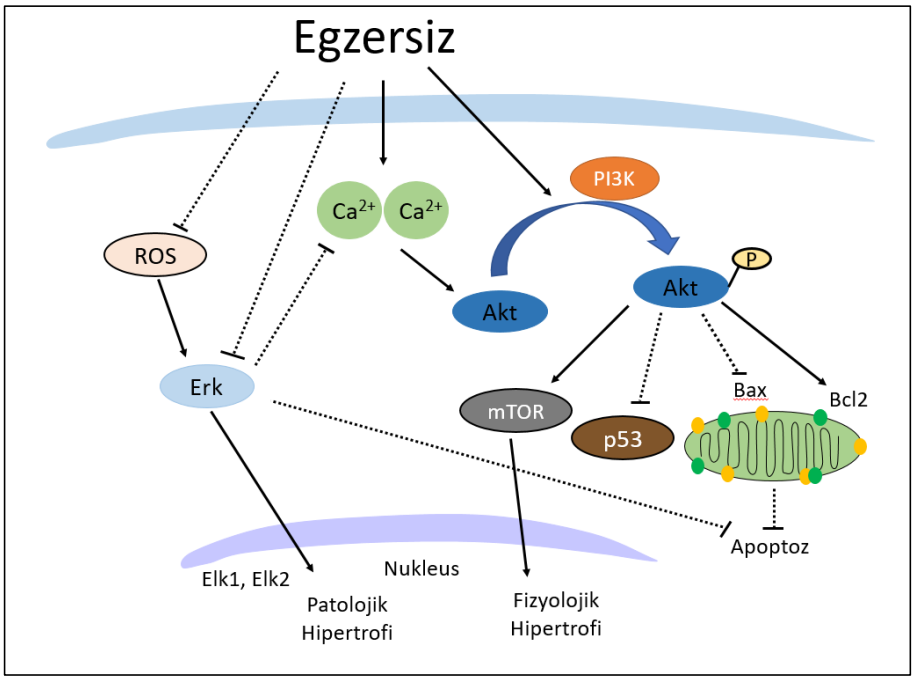
AKT, çoğalma, büyüme ve hayatta kalma dahil olmak üzere önemli hücresel süreçlerde yer alan PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun önemli bir bileşenidir (78). Memelilerde AKT'nin 3 izoformu bulunmaktadır, bunlardan yalnızca AKT1 ve AKT2 kalpte yüksek oranda ifade edilmektedir (79). AKT1-null farelerde, organ boyutunda orantılı azalma ile büyüme kısıtlanmış ve oksidatif strese maruz kaldığında şiddetlenen apoptoz nedeniyle yaşam süresinin azaldığı görülmüştür. AKT-2 eksikliği olan farelerde, azalmış insülin duyarlılığı görülürken, AKT-3'ü olmayan farelerde, kısmen hücre boyutu ve sayısındaki önemli azalma nedeniyle, beyin boyutunda ve ağırlığında %20 ila %25'lik bir azalma saptanmıştır (80). Yapılan çalışmalar AKT-1'in kalbe aşırı basınç yüklenmesi durumunda fonksiyonel kompanzasyon için önemli olduğunu göstermiştir (81-83). AKT-1 geninin düzenlenmesindeki herhangi bir bozukluğun (örn. genetik varyantlar), daha önce kanser (özellikle meme kanseri), kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, diabetes mellitus, Huntington, Alzheimer hastalıkları ve diğer metabolik bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (78). Çeşitli araştırmalar, AKT'nin rs1130233 polimorfizmlerini kilo kaybı, kaşeksi, nazofarenks karsinomu, mide ve akciğer kanseri gibi hastalıklarla ilişkili olduğunu saptamışlardır. Diğer bir deyişle AKT, vücut kitle indeksi yüksek olan bireylerde obezite ile, düşük olan bireylerde de kaşeksi ile ilişkili bulunmuştur (84-87). Nükleer hedefli AKT/Protein kinaz B'yi aşırı eksprese eden transgenik fareler, kardiyak hipertrofi göstermemiş, ancak daha fazla kontraktilite sergilemiş ve iskemik yaralanmadan korunmuşlardır. Bu nedenle, AKT/Protein kinaz B sinyali, fizyolojik koşullar altında akut bir şekilde aktive edildiğinde veya çekirdekte işlev gördüğünde kalbe faydalı görünmektedir (88, 89).



Şekil 5. Fizyolojik ve patolojik hipertrofinin genel özellikleri (74)

Patolojik kardiyak hipertrofi, kalp kasının kalınlaşması, kalp odacıklarının boyutunun küçülmesi ve kalbin vücuttaki doku ve organlara kan pompalama kapasitesinin azalması ile karakterize edilen bir durumdur (90). Patolojik hipertrofi, artmış kardiyomiyosit ölümü ve fibrotik yeniden şekillenme ile ilişkilidir ve sıklıkla kalp yetmezliğine doğru ilerleyen azalmış sistolik ve diyastolik fonksiyon ile birlikte görülmektedir. Kardiyak hipertrofiyi ilk olarak, mekanik stres ve nörohumoral uyarılar tetiklemektedir ve bunlar, kardiyak hipertrofinin gelişmesine ve ilerlemesine yol açan gen ekspresyonu, protein sentezi ve hücre metabolizması dahil olmak üzere çeşitli hücresel olayların gelişmesine neden olmaktadır (75, 91, 92). Yapılan incelemeler, patolojik ve fizyolojik hipertrofinin bu süreçleri yönlendiren sinyal yollarında farklılık olduğunu göstermektedir (Şekil 6). Çalışmalar, sol ventrikül hipertrofisinin kısa vadede fayda ve uzun vadede zarar verdiği yönündedir, ancak adaptif hipertrofiden uyumsuz hipertrofiye geçişi düzenleyen mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (93).

Kalbin hipertansif strese, miyokardiyal hasara veya aşırı nörohumoral aktivasyona yanıt olarak büyümesi, kalp fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Kardiyak fonksiyon başlangıçta adaptif faz olarak tanımlanan, aşırı basınç yüklenmesinin neden olduğu kardiyak hipertrofide korunmaktadır. Bununla birlikte, aşırı basıncın devam etmesi durumunda, azalmış bir ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül dilatasyonu ile karakterize edilen adaptif fazdan maladaptif faza geçiş meydana gelmektedir. Ventriküler duvar gerilimi hem sol ventrikül (LV) kavite yarıçapı hem de LV basıncı ile orantılı iken, LV duvar kalınlığı ile ters orantılıdır. Bu nedenle aşırı basınç hipertrofisinin başlangıç evreleri “telafi edici” olarak tanımlanmış ve faydalı olduğu düşünülmüştür (94).



Şekil 6. Patolojik ve fizyolojik hipertrofide yer alan hücre içi sinyal yolakları (95)
(kesik çizgi:baskılayıcı etki, düz çizgi: uyarıcı etki)

Kardiyak hipertrofinin moleküler hücresel mekanizması incelendiğinde; yüksek oranda korunmuş mitojenle aktive olan protein kinazların (MAPK'ler), birçok mitojenik uyarıcı tarafından aktive ediliği ve kardiyak hipertrofinin gelişmesi ve ilerlemesinde rol oynadığı görülmektedir. Bunlardan hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) yolu, patolojik hipertrofi gelişiminde önemlidir (95). ERK1/2, çekirdeğe yer değiştiren, hedefleri fosforile eden ve transkripsiyonu başlatan hücre dışı sinyaller tarafından aktive edilen kinazlardır. Mitojenle aktive olan kinaz 3/1 (MAPK3/1) olarak da adlandırılan bu kinazlar, büyüme faktörleri ve gerilme ile uyarılmaktadır. ERK1'in aşırı ekspresyonu, iskemi reperfüzyon hasarından koruyucu olan fizyolojik hipertrofiyi uyarmaktadır. ERK1/2'nin inhibisyonu ise, basınç yüklenmesi karşısında artmış dilate kardiyomiyopatiye yol açmaktadır. Bu nedenle ERK1/2, hem egzersize yanıtta hem de patolojik streslere yanıt dengesinde fizyolojik hipertrofik sinyalleşmede anahtar rol oynamaktadır (96, 97). ERK yolağının, adaptif hipertrofiyi geliştirmek için önemli işlevler yerine getirdiği tanımlanmış olmasına rağmen, bazı bilimsel veriler, ERK kaskadının maladaptif hipertrofiye dahil olduğunu göstermektedir. Örneğin, hipertansiyon sırasında ERK kaynaklı hipertrofinin Anjiyotensin II'ye bağlı veya bağımsız bir şekilde mekanik gerilme ile uyarılabileceği gösterilmiştir (98, 99).

Kardiyak hipertrofi, gelişme nedenine göre eksantrik veya konsantrik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Eksantrik hipertrofi kalbe gelen kan miktarında artış olduğunda, konsantrik

hipertrofide ise kalbin maruz kaldığı basınç miktarı arttığında gelişmektedir (100). In vitro çalışmalar, kardiyomiyositlerde ERK1/2'nin kardiyak hipertrofi üzerinde etkili olduğunu doğrulamıştır (101, 102). Bununla birlikte, kalpte MAPK1'in aşırı ekspresyonu ile indüklenen ERK1/2 aktivasyonu, konsantrik kardiyak hipertrofiyi ilerletmektedir. Bu nedenle ERK1/2, hipertansif kardiyak hipertrofide önemli bir rol oynamaktadır (96, 103, 104).

DENEYSEL İSTEMLİ FİZİKSEL AKTİVİTE MODELİ

Fiziksel aktivite enerji harcamasına neden olan herhangi bir bedensel hareket olarak tanımlanmaktadır (105). Fiziksel aktivitenin yapılandırılmış şekli olan egzersiz, fiziksel zindeliğin bir veya daha fazla bileşenini geliştirmek için yapılan planlı, yapılandırılmış ve tekrarlayan vücut hareketlerinden oluşan fiziksel aktivite olarak gerçekleştirilmektedir. Egzersiz, sağlıklı bir yaşam tarzının temel bir unsurudur, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar ve obezite dahil olmak üzere çok çeşitli fiziksel koşulların önlenmesi ve tedavi edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (105, 106).

Fiziksel aktivite eksikliği diğer bir deyişle sedanter yaşam, morbidite ve mortalite için önemli bir risk faktörüdür. Sedanter yaşam, günümüzde bir kişinin uyanık olduğu günün büyük bir kısmı, 1.5 veya daha az metabolik eşdeğer (MET) enerji harcaması ile otururken veya uzanırken gerçekleştirilen uyanma aktivitelerini kapsayan davranışı içermektedir. Yapılan çalışmalar, objektif olarak ölçülen sedanter zamanın sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ile ilişkili olmadığını göstermiştir (107, 108). Larsen ve ark. (109) 19 fazla kilolu veya obez yetişkinde ara vermeden uzun süre oturmaya kıyasla, her 20 dakikada bir 2 dakikalık hafif yoğunluklu veya orta yoğunluklu aktivitelerin SKB'yi (2–3 mmHg) ve DKB'yi (2 mmHg) düşürdüğünü bulmuşlardır. Benzer şekilde Dempsey ve ark. (110) tip 2 diyabetli 24 aktif olmayan yetişkinde 3 dakikalık kısa süreli hafif yoğunluklu yürüyüş veya basit direnç aktivitelerine 30 dakikalık uzun süreli oturmayla ara vererek yaptıkları çalışmada SKB (14–16 mmHg) ve DKB'de (8–10 mmHg) önemli düşüşler bulmuşlardır. SKB ve DKB'deki bu tür azalmalar, hipertansiyon insidansı üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilmektedir. Ayrıca, oturma süresine oranlandığında kan basıncı üzerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir (111).

Aerobik egzersiz, büyük kas gruplarını sürekli ve ritmik olarak kullanan koşu gibi aktivitelerle karakterize edilmekte ve ayrıca genel popülasyondaki çoğu fiziksel aktiviteyi oluşturmaktadır (112, 113). MET Skoru, kişinin günde kaç dakika, haftada kaç gün egzersiz yaptığına ve egzersizin türüne göre hesaplanan bir belirteçtir. Egzersiz türleri ağır şiddetli

(örneğin ağırlık kaldırma, aerobik egzersiz), orta şiddetli (örneğin tenis, normal hızda bisiklet çevirme, yüzme) ve düşük şiddetli (örneğin yürüme) olarak üçe ayrılmaktadır. Her kategoriye ait MET katsayıları bulunmaktadır. Ağır şiddetli aktivitenin katsayısı 8 MET, orta şiddetli aktivitenin katsayısı 4 MET, düşük şiddetli aktivitenin katsayısı 3,3 MET olarak belirlenmektedir (114). Orta ve şiddetli fiziksel aktivitelerin olumlu kardiyovasküler etkilerine ek olarak, oturma, yaslanma ve yatmayı içeren MET skoru 1.5'un altında kalan davranışların sistolik kan basıncını olumsuz etkilediği belirtilmektedir (115, 116).

Hareket çoğu memeli türünde, bireylerin yiyecek, barınak ve eş ararken, rakiplerle etkileşime girerken ve avcılardan kaçınırken günlük yaşamın temel bir unsurunu oluşturmaktadır. Bu tür fiziksel aktivite zorunlu olarak adlandırılabilir (117). İsteğe bağlı aktivite ya da gönüllü egzersiz, hayatta kalma veya homeostaz için doğrudan gerekli olmayan ve doğrudan herhangi bir dış faktör tarafından motive edilmeyen lokomotor aktivite olarak tanımlanmaktadır. İnsan gönüllü egzersizi, görünüşte sonsuz çeşitlilikte (örneğin spor) gerçekleşir ve hem yoğunluk hem de süre bakımından büyük farklılıklar gösterir, her ikisi de enerji maliyetini etkiler ve diğer fizyolojik sonuçlarını değiştirebilmektedir (118). İnsanlarda, gönüllü egzersiz motivasyonu çok faktörlü, son derece karmaşık ve temel kişilik özellikleriyle ilgili olabilmektedir. Laboratuvar koşullarında evcilleştirilmiş kemirgenlerde, gönüllü egzersiz motivasyonunun genellikle tekerleğin dönmesiyle ölçülen insanlara kıyasla daha basit olduğu (örneğin, toplumsal etkilerin olmadığı) varsayılır, ancak yine de kişilik özellikleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (119-121). Kemirgenler için dönen tekerleği çalıştırmak, ödüllendirici bir davranış olarak tanımlanmış, psikologlar bunun klasik kendi kendini motive eden davranışı temsil ettiğini düşünmüşlerdir Sherwin ve ark. (122), çeşitli türlerin, herhangi bir dış ödül olmasa bile, genellikle tekerlekler üzerinde koşmak için oldukça motive olduklarını göstermişlerdir. Ayrıca daha önemlisi, tekerleğin dönmesi yalnızca laboratuvardaki kemirgen türleri tarafından sergilenen bir davranış değildir ve bazı yabani kemirgen türleri, özellikle yüksek tekerlekte koşmak için yetiştirilmiş olanlardan bile daha fazla tekerlek üzerinde koşabilmektedir (122-124). Tekerlekle koşmanın kemirgenlerde bağımlılık yapabileceğine dair kanıtlar çoğalmakta ve belli bir süre boyunca buna sahip olan hayvanlardan tekerleğe erişimin kaldırılmasının davranışta ve beyinde değişikliklere yol açabileceği belirtilmektedir (125-129).

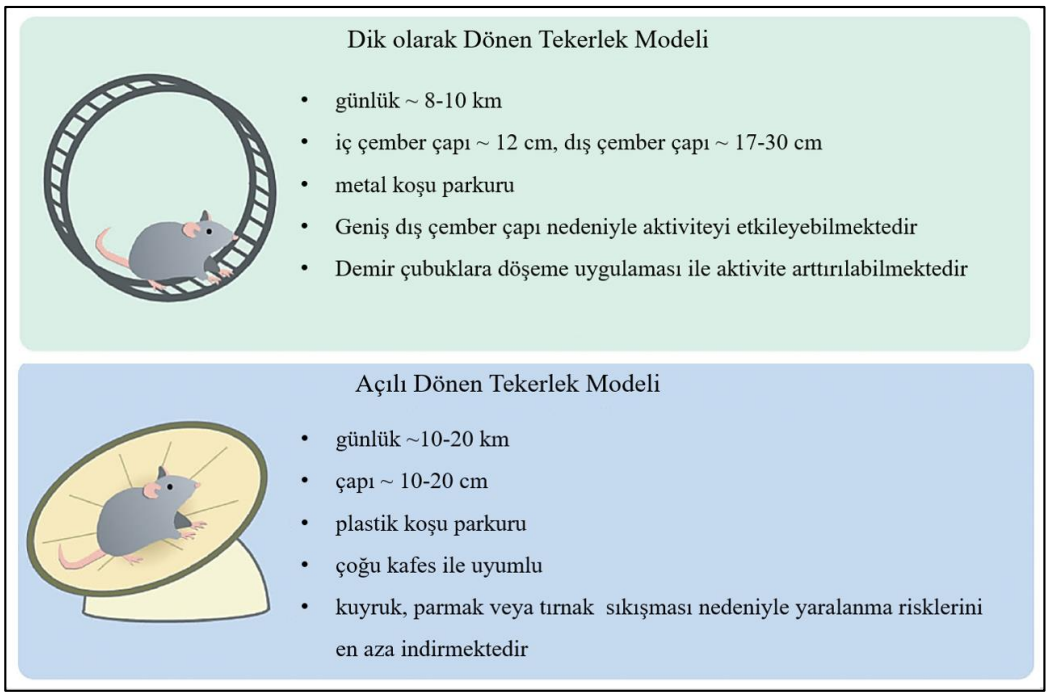
Fare ve sıçanlarda gönüllü tekerlek koşusu, egzersiz ve davranışı incelemek için yaygın olarak kullanılan bir modeldir (130). Laboratuvar fareleri, dönen tekerleklere eriştiklerinde kendiliğinden çalıştırmaktadırlar. İstemli tekerlek koşusu, çevresel kısıtlamalardan kaynaklanabilecek ve herhangi bir amaç veya işlevden yoksun olabilecek basmakalıp bir

davranış değil, ödüllendirici bir davranıştan oluşan, oyun oynama, kaçma veya metabolik ilgili dürtüleri tatmin ediyor gibi görünmektedir (118, 131, 132). Gönüllü tekerlek koşusu, hastalık modellerinde veya genetiği değiştirilmiş farelerde meydana gelenler gibi davranış ve egzersiz kapasitesindeki değişiklikleri değerlendirmek için kullanılabilmektedir. Fareler kendiliğinden tekerlekler üzerinde günlük olarak nispeten yüksek aktivite seviyelerine sahiptirler (133). Bu nedenle, gönüllü tekerlek koşusu, egzersize verilen uyarlanabilir tepkileri incelemek ve egzersizin hastalıklar veya yaşlanma üzerindeki etkilerini belirlemek için de kullanılabilmektedir (134-136). İsteğe bağlı tekerleklerde koşan fare davranışı, zorunlu koşu bandı egzersizinden çok doğal koşu modeline benzemektedir. Ayrıca, isteğe bağlı tekerlek çalıştırma, stressiz koşullar altında, negatif bir uyaran (elektrik çarpması veya zorunlu koşu bandında kullanılan hayvanlara dokunma gibi) gerektirmediği ve hayvanın normal gece-gündüz ritmine müdahale edilmeden gerçekleştirilmektedir (137). İstemli tekerlek çalıştırmanın bir diğer avantajı da deneyi yapan kişinin doğrudan müdahalesi gerekmediğinden uzun süreli çalışmalarda (yani 12 ay veya ömür boyu egzersiz) rahatlıkla kullanılabilmesidir. Bu modelin en önemli dezavantajı ise, araştırmacının gerçekleştirilen toplam egzersiz miktarını ve yoğunluğunu kontrol edememesidir. İstemli dönen tekerlekler kardiyovasküler, metabolik, nöromusküler, nörolojik ve immünolojik çalışmaların egzersize adaptif yanıtlarının araştırılmasında başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (133). Dönen tekerleklerde, toplam mesafeyi, süreyi ve hızı kaydetmenin yaygın bir yöntemi olarak, devir sayısı ve günlük koşu etkinliğinin toplam süresini ölçen bir manyetik sensör tekerleklere takılmaktadır. Dönen tekerlek çalışmalarında ticari olarak temin edilebilen 2 gönüllü egzersiz izleme sistemi bulunmaktadır. Bunlar dik tekerlekler ve açılı tekerleklerdir (Şekil 7) (138).

Dönen tekerlekler ve diğer aparatlardaki aktivite karşılaştırıldığında, daha sıklıkla eşitsizlikler olmasına rağmen bazen pozitif korelasyonlar gözlemlenmiştir. Östrus, gıda yoksunluğu veya diğer çevresel manipülasyonların neden olduğu aktivite artışları dönen tekerlekler, fotoelektrik ışınlar, denge ölçerler veya labirentler ile tespit edilmektedir, ancak kaydedilen artışın dönen tekerleklerde önemli ölçüde daha fazla olduğu görülmektedir (122). Collier ve Hirsch (139), farelerin dönen tekerleklerde koşu bandında olduğundan çok daha uzun mesafeler koştuğunu bulmuşlardır. Benzer şekilde Eayrs ve ark. (140), dönen bir tekerlekte 6332 m'ye kıyasla dairesel bir tüneldeki farelerin 24 saatte bir 153 m koştuğunu bildirmişlerdir.

Dönen tekerlek koşusunda hayvanların cinsiyetler arası farklılıklar saptanmıştır. Drickamer ve Evans (141), dişi farelerin dönen tekerleklerde ve açık alan koşularında erkeklerden daha aktif olduklarını bulmuşlardır. Baba ve ark. (142), aç bırakılmış farelerde koşu

bandında erkek ve dişilerin aktivitelerinin arttığını, erkeklerin ise ayrıca tekerlek koşusunun yoğunluğunu arttırdıklarını bulmuşlardır. Bu bulgular, kaydedilen aktivitelerde motivasyonel farklılıklar olduğunu ve tekerlek koşusunun ayrı bir davranış olarak düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.



Şekil 7. Fare ve sıçanlar için farklı çalışan tekerlek tipleri ve özellikleri (133)

Dönen tekerlek aktivitesinde kaydedilen farklılıkları karşılaştırırken, deneyi yapan kişi tarafından kullanılan prosedür genellikle göz ardı edilen en önemli değişkendir. Bazı araştırmalarda, araştırmacılar hayvanı çalışan tekerleğin içine yerleştirmiş ve böylece tekerleğin dönmesiyle sonuçlanan her türlü aktiviteyi kaydetmişlerdir. Farklı olarak, tekerleğin ana yaşam alanına ek olarak ayrı bir yerde olması daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. Benzer şekilde, farklı aparatlar arasında kaydedilen aktivitedeki eşitsizlikler, tımarlama gibi küçük hareketleri bile içeren tüm aktiviteleri kaydeden bazı düzenlemelerden (örn. denge ölçer kafesler) kaynaklanabilmektedir. Ayrıca, bazı çalışmalarda hayvan kafesten çıkartılır ve gözlem periyodundan hemen önce aparata yerleştirilir, böylece gerçekte kaydedilen aktivite farklılıkları dışlanmaktadır (122). Sıçanlar tarafından tekerleğin döndürülmesinin çevresel karmaşıklığın olmamasıyla veya çevredeki kaynakların ulaşılamazlığıyla ilgili olduğu söylenmektedir (143). Örneğin, Mather ve ark. (144) yaptığı bir çalışmada, tekerleği

döndürmenin ya kendini yakın çevreden uzaklaştırmak ya da belirli kaynakları aramak için seyahat etme dürtüsünden kaynaklandığını belirtmektedir.

Sıçanlarda dönen tekerlek modelinin olumsuz sonuçlarından biri, sıçanlarda ayak tırnaklarının kırılabilmesidir. Deneyin ilk evrelerinde hayvanların arka ayaklarında sıyrıklar gelişebilmektedir. Bu gibi durumlarda, hayvanlar koşmayı reddedebilmektedir. Yaralanan tırnakların iyileşmesi günler alacaksa ve koşmaya devam edecekse bu hayvanlar bir veteriner hekim tarafından değerlendirilmeli ve gerekirse çalışmadan çıkarılabilmektedir (56). İstemli tekerlek koşusu, fare kalp ve iskelet kaslarında dayanıklılık egzersizi adaptasyonu ile uyumlu değişiklikler üretmektedir. Koşu egzersizinin, süre ve yoğunluğu kalbin belirgin hipertrofisine neden olmakta, bu da çoğu koşu bandı egzersiz çalışmalarında beklenmeyen yanıt olarak gözlemlenmektedir (136). Dönen tekerlek çalıştırma modelinin göreceli kolaylığı ve satın alınabilirliği ile birleştiğinde bu uyarlanabilir yanıtın, kalp ve iskelet kası uyarlamasının altında yatan moleküler mekanizmaları aydınlatmak için kullanışlı bir metod olduğu görüşündeyiz.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından yapılan değerlendirme sonucunda 26.02.2021 tarihli (karar no:2021.02.05) kararı ile etik kurul onayı alınarak yapılmıştır (Ek 1). Çalışmanın deneysel aşamaları Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolü Şekil 8'de verilmiştir.

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda yetiştirilen ve standart laboratuvar koşullarında (22±1ºC ısıda, %50-60 nem oranı, 12 saat gece – 12 saat gündüz ışık periyodu olan ortamda) tutulan, 200±20 g ağırlığında Spraque Dawley ırkı erişkin dişi sıçan kullanıldı. Sıçanların standart pelet yem ile ad libitum beslenmeleri sağlandı.

Deney Hayvanları ve Gruplar

Sıçanlar rastgele seçilerek her grupta 6 adet olacak şekilde 4 grup oluşturuldu. Deney öncesi tüm sıçanlar tartılarak, vücut ağırlıklarına göre tüm gruplara homojen bir şekilde dağıtıldı. Deney başlangıcında, 4. ve 8. haftalarda sıçanların kan basıncı ölçümleri alındı. Gruplar aşağıdaki şekilde oluşturuldu:

Kontrol (K, n=6) grubu: Bu gruptaki sıçanlar standart yem ve içme suyu ile 8 hafta boyunca beslendi.

Fruktoz (F, n=6) grubu: Bu gruptaki sıçanlar 8 hafta boyunca standart yem ve içme suyu içerisinde %20 oranında çözülmesiyle hazırlanan fruktoz çözeltisiyle beslendi (200 gr/L).

Aktivite (A, n=6) grubu: Bu gruptaki sıçanlar standart yem ve içme suyu ile 8 hafta boyunca beslendi, ayrıca aynı zaman periyodunda aktivite ölçer tekerleklerin bulunduğu kafeslerde tutularak istemli fiziksel aktivite yapmaları sağlandı.

Fruktoz + Aktivite (FA, n=6) grubu: Bu gruptaki sıçanlar 8 hafta boyunca standart yem ve içme suyu içerisinde %20 oranında çözülmesiyle hazırlanan fruktoz çözeltisiyle beslendi (200 gr/L). Aynı zaman periyodunda aktivite ölçer tekerleklerin bulunduğu kafeslerde tutularak istemli fiziksel aktivite yapmaları sağlandı.



Şekil 8. Deney protokolü

İstemli Fiziksel Aktivitenin Uygulanması

Sıçanların istemli fiziksel aktivite yapabilmeleri için kafeslere monte edilmiş dönen bir tekerlek (31,5×10×108,1 cm) ve dönme sıklığının kayıt altına alındığı bir kayıt düzeneği kullanıldı (145). Deney süresi boyunca her kafeste bir sıçan tutuldu. Bu nedenle de tüm gruplarda yer alan sıçanlar kafeslerde tek olarak barındırıldı (Şekil 9). Deney boyunca her gün tekerleğin her iki yönde dönme sayısı belirlendi. Uygulamaya başlamadan önce aktivite gruplarındaki sıçanlara iki hafta boyunca dönen tekerlekli kafeslerde tekerleği tanımaları ve kullanabilmeleri için alıştırma yaptırıldı. Günlük tekerlek devirleri saat yönü, saat yönünün tersi ve toplam tur sayısı olarak kayıt edildi. Günlük tekerlek aktiviteleri km/gün olarak belirlendi.



Şekil 9. Sıçanların barındığı dönen tekerlekli kafesler

Kan Basıncının Ölçülmesi

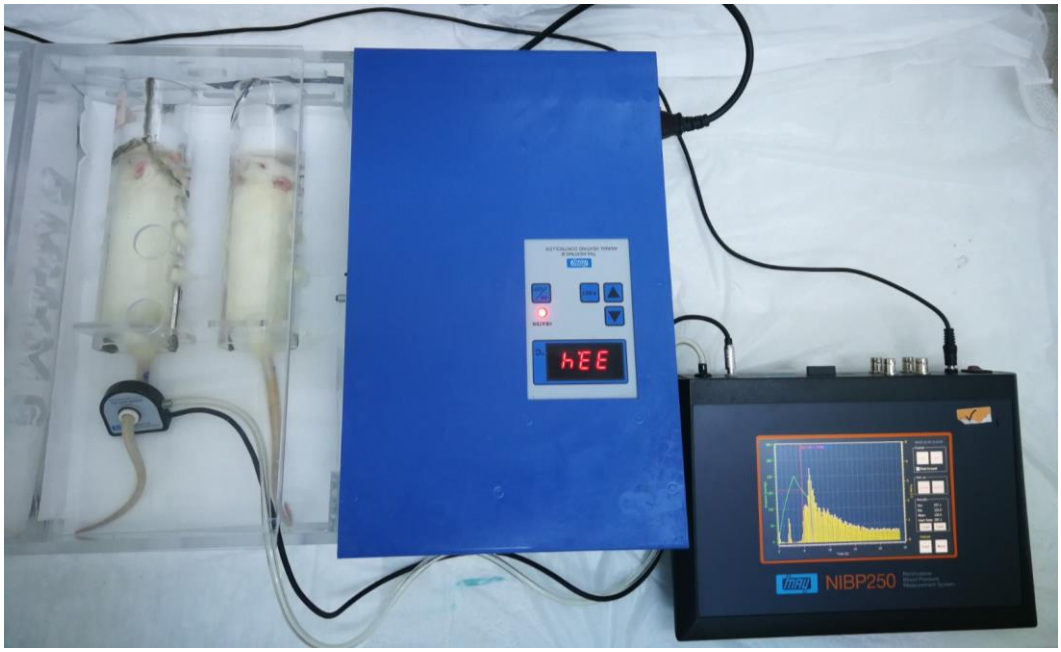
Tüm gruplardaki sıçanların sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı ölçümleri kuyruk arterinden (tail-cuff pletismografi yöntemiyle) yapıldı (Şekil 10). Kan basıncı ölçümleri çalışmanın ilk günü, 4. hafta sonunda ve son gün (8. haftanın sonunda) olacak şekilde 3 kez düzenli olarak tüm sıçanlarda uygulandı. Ölçümlere başlanmadan önce ısı kabinlerinin ortam ısısını yükseltmesi (32-34ºC), sıçanların restrainera uyum sağlaması gibi süreçler için 30-45 dakikalık bekleme süreleri belirlendi. Bu süre sonunda sıçanların sakinleşmeleri sonucu kuyruk arterinin dilatasyonu sağlanmış ve ölçümlere hazır hale getirilmiş oldu. Her sıçandan 1'er dakikalık aralıklarla 5 adet olacak şekilde ölçüm yapıldı, en yüksek ve en düşük 2 ölçüm çıkarılarak, kalan 3 ölçümün ortalamaları alınarak değerlendirmeler yapıldı. Ortalama kan basıncının hesaplanması:

OKB = DKB + (SKB – DKB)/3

OKB: Ortalama kan basıncı

SKB: Sistolik kan basıncı

DKB: Diyastolik kan basıncı



Şekil 10. Kuyruktan kan basıncı ölçümü

Doku ve Kan Örneklerinin Alınması ve Analizler

Deney protokolü, sıçanların anestezi altında kalpten kan alınması ve doku çıkarılması işlemi ile sonlandırıldı. Eksanguinasyon öncesi; rompun (10 mg/kg), ketamin (50 mg/kg) intramüsküler olarak anestezi amaçlı verildi. Ardından kalp dokuları çıkarıldı. Buz kalıbı üzerine alınan kalbin, bistüri yardımıyla sol ventrikülü ayrıştırıldı, bir kısmı histopatolojik incelemeler için %4'lük tamponlu formalin solüsyonuna alındı, kalan kısımları ise buzlu 0,01 M fosfat tamponu ile yıkandıktan sonra paketlenerek laboratuvar çalışmaları yapılıncaya kadar -80°C'de saklandı. Kan örnekleri +4°C'de 3000 rpm'de 15 dk süreyle santrifüj edildi. Elde edilen örnekler mikrosantrifüj tüplere alınarak laboratuvar çalışmaları yapılıncaya kadar -80°C'de saklandı.

Alınan kandan elde edilen serumda glikoz, trigliserit, total kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında analiz edildi. İnsülin direncinin belirlenmesinde Homeostasis Model Assessment Index (HOMA-IR) indeksi kullanıldı. HOMA-IR hesaplanmasında Serum insülin (mU/L)× Serum glikoz (mmol/L) formülü kullanıldı (146).

Doku Örneklerinin Homojenizasyonu

Tüm gruplardan elde edilen kalp dokuları çalışma yapılıncaya kadar -80 °C'de saklandı. 0.15 M KCl solüsyonu, MDA ve GSH düzeyleri için; 0.01 M PBS (pH 7.2) tamponu NO

düzeyleri için %10'luk (w:v) olacak şekilde hazırlandı. Tüpler buz üzerinde tutularak homojenizatör ile homojenize edilerek hazırlanan homojenatlar 1500 g 15 dk +4°C'de santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi. ELİSA çalışmalarında kullanılan doku homojenatları ise 0.01 M PBS (pH 7.2) tamponu ile %10'luk (w:v) olacak şekilde hazırlanarak 5000 g 5 dk +4°C'de santrifüj edilerek hazırlandı.

Malondialdehit Miktar Tayini

Lipit peroksidasyonunun bir belirteci olan MDA'nın sıcak ve asit ortamda tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girmesi neticesinde ortaya çıkan pembe renk spektrofotometrik yöntemle ölçüldü (147).

Çözeltiler:

1. %8.1'lik Sodyum dodesil sülfat (SDS)
2. %20'lik Asetik asit (NaOH ile pH 3.5 olarak ayarlandı)
3. %0.8'lik Titobarbitürik asit (TBA)
4. N-Bütanol/Piridin (15:1)

Deneyin yapılışı: 0.2 ml doku homojenatı; 0.2 ml %8.1'lik SDS, 1.5 ml %20'lik asetik asit, 1.5 ml %0.8'lik TBA ve 0.6 ml distile su ile karıştırıldı. Karışım 1 saat süre ile 95 °C'deki sıcak su banyosunda tutuldu. Musluk suyu altında soğutulduktan sonra üzerine 1 ml distile su ve 5 ml butanol/piridin eklenerek 1 dABHka vorteksle karıştırıldı. Organik fazın ayrılması için 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Spektrofotometrede 532 nm dalga boyunda ayıraç körüne karşı absorbanslar okundu. Sonuçların hesaplanması;

$$C\ (\text{nmol/ml}) = \frac{A \times V_t \times 10^9}{E \times V_s \times L \times 10^3}$$

A : Absorbans

V_t : Total reaksiyon hacmi

10^9: Molün nanomole çevrilmesi

V_s : Total reaksiyon içindeki numune sayısı

E : Tüketim katsayısı (1.56 105 M-1 cm-1)

L : Küvet çapı

10^3 : Litrenin mililitreye çevrilmesi

Sonuçlar MDA nmol/mg protein olarak ifade edildi.

Glutatyon Düzeyinin Ölçümü

Ellman ayıracı ile doku homojenatlarındaki serbest sülfidril gruplarının oluşturduğu rengin spektrofotometrik olarak saptanması glutatyon düzeyinin belirlenmesi için kullanıldı (148).

Çözeltiler:

1. Proteinsizleştirme çözeltisi: 120 g NaCl, 6.68 g metafosforik asit ve 0.8 g sodyum-EDTA atrtıldı ve 400 ml distile suda çözüldü.
2. 0.3 M Disodyum fosfat (Na_2HPO_4),
3. 1 mM Ellman ayıracı: 4 mg 5.5-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit, DNTB), 10 ml %1'lik sodyum sitrat çözeltisinde çözüldü.

Deneyin yapılışı: 0.25 ml doku homojenatı üzerine 0.75 ml 0.15 M KCl ve 1.5 ml proteinsizleştirme çözeltisi eklendi. Bu karışım 20 dk 3000 rpm'de santrifüj edildi. 0.5 ml süpernatant üzerine 2 ml 0.3 M disodyum sülfat ve 0.5 ml Ellman ayıracı eklendi. Spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda ayıraç körüne karşı absorbanslar okundu. Ekstinksiyon katsayısı ($\sum$01.36 104 M^{-1} cm^{-1}) kullanılarak GSH düzeyleri hesaplandı. Sonuçlar GSH/mg protein olarak bildirildi.

Nitrat ve Nitrit Tayini

Nitrat ve nitrit tayini Cartos ve Wakid yöntemi kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü (149).

Çözeltiler:

1. Kadmiyum granülleri: 0.1 mol H_2SO_4 içinde saklandığı sürece 9 ay stabildir.
2. Glisin-NaOH buffer: 7.5 g glisin bir miktar distile suda çözüldü. 2 mol NaOH çözeltisi ile pH'sı 9.7'ye ayarlandı.
3. Sülfanilamid: 5 g sulfanilamid 3 mol sıcak HCl içinde çözülür ve daha sonra soğumaya bırakıldı. 1 yıl oda sıcaklığında stabil kalabilir.
4. N-naftiletilen diamin (NNDA): 50 g NNDA 250 ml distile su içinde çözüldü. 2 ay 0-8 ˚C'de stabildir.
5. Çinko sülfat (ZnSO4): 75 mM; 10.8 g alınıp 500 ml'ye tamamlandı .
6. Bakır sülfat ($CuSO_4$): 5 mM; 250 mg alınıp 200 ml'ye tamamlandı .
7. Sodyum hidroksit (NaOH): 55 mM; 1.1 g alınıp 500 ml ye tamamlandı.

Deneyin yapılışı:

Deproteinizasyon: Test tüpüne 0.5 ml distile su, 2 ml $ZnSO_4$, 2.5 ml NaOH ilave edilip 10 dakika oda ısısında beklettikten sonra 4000 g'de 20 dakika santrifüj edildi.

Kadmiyum granüllerinin aktivasyonu: Granüller 3 defa distile su ile yıkanır. 1-2 dakika içinde $CuSO_4$ içinde çalkalanarak bekletilip, 3 defa da glisin-NaOH ile yıkanıp 10 dakika içinde kullanılmak üzere kurutma kağıdı ile kurutuldu.

Sonucun hesaplanması: KNO_3'ün 10 milimolarlık çözeltisinden 1; 5; 10; 25; 50; 75; 100; 200 milimolarlık seri dilisyonlar hazırlandı ve numunelere uygulanan tüm işlemler standartlara da uygulandı. Tüm tüplere 1 ml glisin-NaOH tamponu konuldu. 1'er ml deproteinize numunelerden ve standartlardan alındı. 2.5 g tartılan ve aktivasyon işleminden geçirilen kadmiyumlardan tüm tüplerin üzerine konuldu. 90 dakika oda ısısında karıştırılarak beklendi.

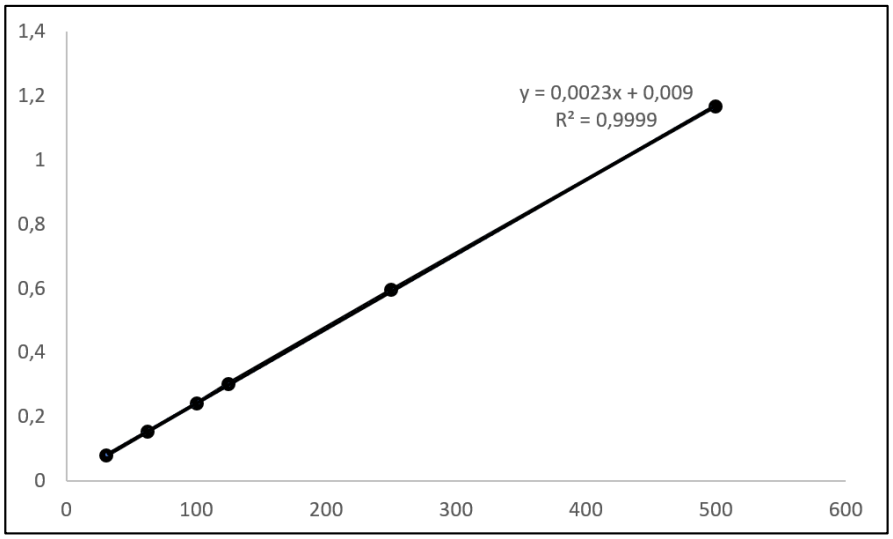
Nitrit Ölçümü

Bu tüplerden 90 dk'lık süre sonunda 2'şer ml alınarak üzerine 1 ml sülfanilamid ve 1 ml N-napthiletilen diamin (NNDA) ilave edildi. Karıştırıldı ve 45 dakika beklendikten sonra 545 nm'de okuma yapıldı.

Direkt nitrit ölçümü: $NaNO_2$ standartları 1; 5; 10; 25; 50; 75; 100; 200 milimolarlık seri dilisyonlar hazırlandı ve deproteinize numunelerden kadmiyum ile reaksiyona sokmadan direkt olarak 2'şer ml alınarak ayrı tüplere konuldu. Üzerine 1 ml sülfanilamid ve 1 ml NNDA eklendi. 45 dakika sonra 545 nm'de okuma yapıldı (Şekil 11).

Nitrat Aktivitesinin Hesaplanması

Nitrit değerleri bulunan nitrat değerlerinden çıkarıldıktan sonra sulandırma faktörü olan 20 ile çarpılıp yine nitrat standardından elde edilen faktör ile çarptıktan sonra çıkan sonuç µmol/mg protein olarak hesaplandı.



Şekil 11. NO standart çalışması regresyon grafiği

Kalp Dokusu Protein Düzeyinin Lowry Yöntemi ile Ölçülmesi

Doku protein düzeyleri, alkali bakır tartarat ayıracının peptid bağları ile kompleks yapması prensibine dayanan Lowry yöntemi ile saptandı (150). Her 7 yada 8 amino asit artığı 1 bakır atomunu bağlar. Fenol ayıracı; bakır ile muamele edilmiş karışıma ilave edildiğinde mavi-mor renk oluşur.

Çözeltiler:

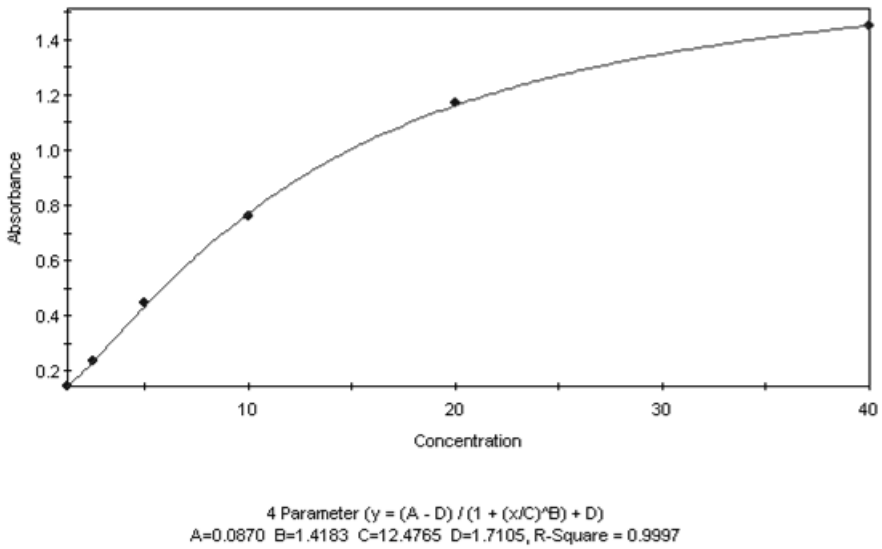
Fenol ayıracı: 2 N folin ayıracından 2.5 ml alınarak distile su ile 45 ml'ye tamamlanır. Bu ayıraç her kullanım için taze hazırlanmalıdır.

Alkali bakır ayıracı: 10 g Na_2CO_3, 0.25 g Na-K Tartarat, 0.05 g $CuSO_4$; ayrı ayrı tartılarak 0.5 N NaOH içinde balon jojede çözülür ve çözelti 0.5 N NaOH ile 100 ml'ye tamamlanır. Bu çözelti 4ºC'de 1 ay saklanabilir.

%5 mg'lık Albumin standardı: %5 mg'lık albumin standardı hazırlamak için mevcut 5 g/dl' lik albumin standardı kullanılmıştır. Albumin solüsyonundan 0.1 ml alınarak ve distile su ile 100 ml'ye tamamlanarak %5 mg'lık albumin standardı elde edilmiş olur. Deneyde kullanılacak standart protein konsantrasyonu %2 mg olarak belirlendiğinden, stok protein standardı sulandırılarak istenilen konsantrasyon elde edildi.

Deneysel İşlemler: Deney tüpüne 1/20 oranında sulandırılmış olan süpernatanttan 0.5 ml standart tüpüne %2'lik standarttan 0.5 ml ve kör tüpüne de 0.5 ml distile su konuldu. Ardından her tüpe 0.5 ml alkali bakır ayıracı ilave edildi. Tüpler vortekslenerek iyice karışmaları sağlandı. 10 dakika oda ısısında bekletildikten sonra her tüpe 2 ml fenol ayıracı eklendi ve tekrar vortekslendi. 30 dakika 37ºC'lik su banyosunda bekletildikten sonra; tüplerin

köre karşı absorbansları 660 nm. dalga boyunda spektrofotometre ile okundu. Protein düzeyleri standart çalışması regresyon eğrisi kullanılarak hesaplandı (Şekil 12).



Şekil 12. Protein düzeyi standart çalışması regresyon grafiği

Serum İnsülin Düzeylerinin Ölçülmesi

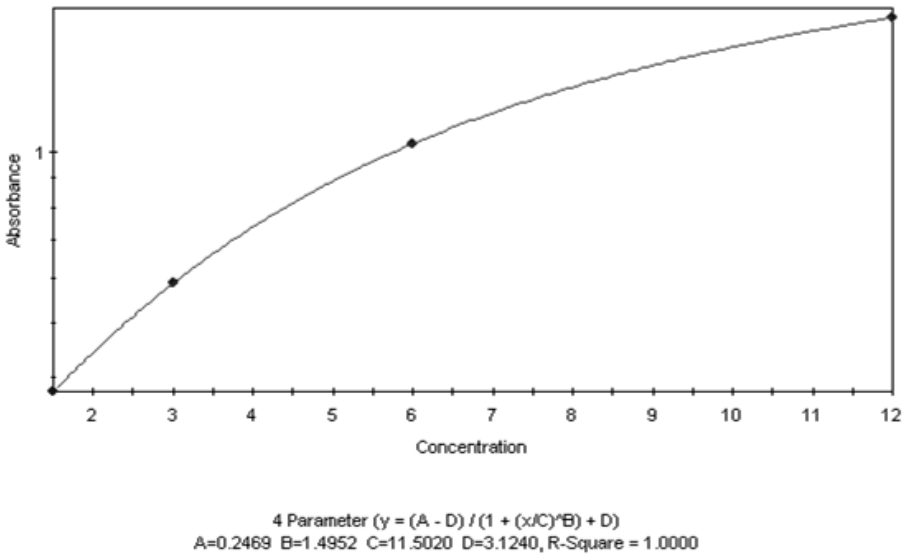
Serum örneklerinde yapılan insülin ölçümleri BT LAB Rat Insulin ELISA (katalog no:E070Ra) ticari test kiti kullanılarak yapıldı. Deneysel çalışmalar yapılıncaya kadar -80°C'de saklanan örnekler ve kullanılacak çözeltiler oda ısısına getirildi. Kit prosedüründe belirtilen standartlar hazırlanarak ilgili kuyucuklara 50 µL, örnekler ise 40 µL olacak şekilde pipetlendi. Örneklerin bulunduğu kuyucuklara 10 µL anti-INS antibody eklendi, ardından reaktif körü hariç tüm kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklendi. Yavaş bir şekilde karıştırıldıktan sonra 37°C'de 60 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından laboratuvarımızda bulunan otomatik plaka yıkama cihazı (Bio Tek Instruments, Inc, USA, Şekil 13) ile kitte belirtilen koşullarda 5 kez (300 µL) yıkama yapıldı. Yıkama sonunda, tüm kuyucuklara 50 µL solüsyon A ve 50 µL solüsyon B eklendi ve 37°C'de 10 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm dalga boyunda ELISA reader cihazında (Bio Tek Instruments, Inc, USA; Şekil 14) absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 15'da verilmiştir.



Şekil 13. ELISA yönteminde otomatik plaka yıkama cihazı



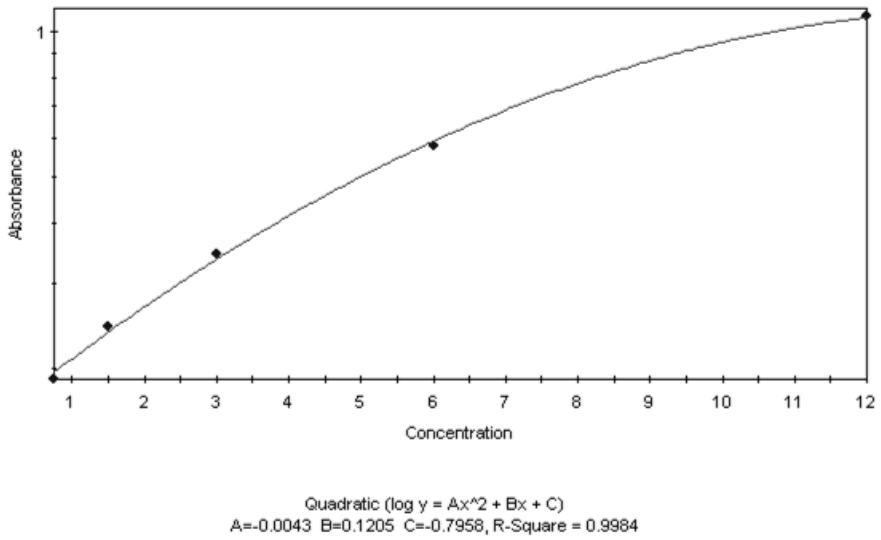
Şekil 14. ELISA yönteminde plakaların reader cihazı ile okunması



Şekil 15. İnsülin düzeyi standart çalışması regresyon grafiği

Serum IL-6 Düzeylerinin Ölçülmesi

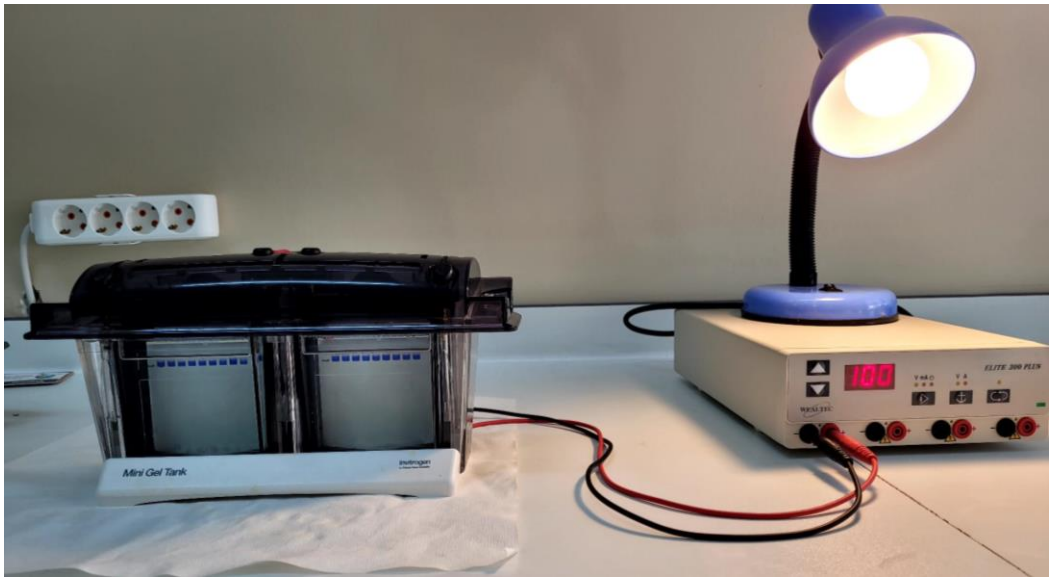
Serum örneklerinde yapılan IL-6 ölçümleri Nepenthe Rat IL-6 ELISA (katalog no: NE010013503) ticari test kiti kullanılarak yapıldı. Deneysel çalışmalar yapılıncaya kadar -80°C'de saklanan örnekler ve kullanılacak çözeltiler oda ısısına getirildi. Kit prosedüründe belirtilen standartlar hazırlanarak ilgili kuyucuklara 50 µL, örnekler ise 40 µL olacak şekilde pipetlendi. Örneklerin bulunduğu kuyucuklara 10 µL anti-IL-6 antibody eklendi, ardından reaktif körü hariç tüm kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklendi. Yavaş bir şekilde karıştırıldıktan sonra 37°C'de 60 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından laboratuvarımızda bulunan otomatik plaka yıkama cihazı (Bio Tek Instruments, Inc, USA, Şekil 13) ile kitte belirtilen koşullarda 5 kez (350 µL) yıkama yapıldı. Yıkama sonunda, tüm kuyucuklara 50 µL solüsyon A ve 50 µL solüsyon B eklendi ve 37°C'de 10 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm dalga boyunda ELISA reader cihazında (Bio Tek Instruments, Inc, USA, Şekil 14) absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 16'da verilmiştir.



Şekil 16. IL-6 düzeyi standart çalışması regresyon grafiği

Western Blot Yöntemi ile Protein Tayini

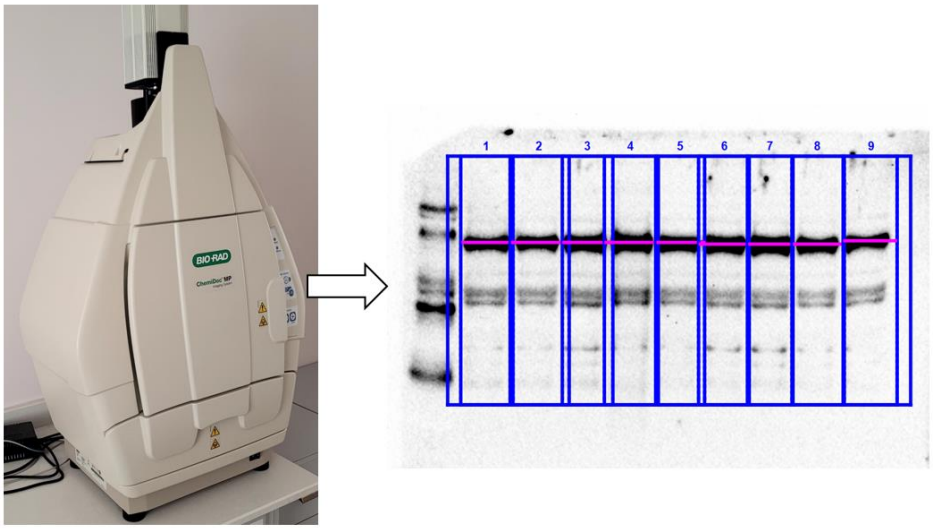
Numunelerimizdeki proteinlerin moleküler ağırlığına göre ayrıştırmak amacıyla sodyum dodesilsülfat poliakrilamit (SDS PAGE) jel elektroforezi metodu kullanıldı. Bu amaçla %12'lik jeller hazırlanarak proteinler ayrıştırıldı. Çalışmalarımızda 30 µg toplam protein içeriği kullanıldı. Hazırlanan örnekler (30 µg protein örneği, 10× sample reducing agent (SRA), 4× lityum dodesil sülfat (LDS) sample buffer ve deiyonize su) 70°C'de 10 dakika boyunca denatüre edildi. Denatürasyon işlemini takiben örnekler hazırlanmış olan jellere yüklendi. 130 V'de 2 saat süresince elektroforez işlemine tabi tutuldu (Şekil 17). Elektroforez işlemi sonrası, jel üzerindeki protein örnekleri poliviniliden florür (PVDF) membrana transfer edildi (Şekil 18). PVDF membrana aktarılan protein örnekleri oda ısısında 1 saat süre ile %5'lik süt tozu ile inkübasyona bırakıldı. Ardından 15 dakikalık periyotlar ile 3 kere TBS-T ile yıkama yapıldı. PVDF membranlar bir gece boyunca primer antikor ile 4°C'de inkübe edildi. Ertesi gün yıkama işlemi aynı prosedürde tekrarlandı ve oda ısısında 1 saat süre ile sekonder antikora tabi tutuldu. Ardından son kez yıkama prosedürü tekrarlandı ve kemilüminesans boyama işlemi ile spesifik protein bantlarının görüntülenmesi sağlandı (Şekil 19).



Şekil 17. SDS-PAGE jel elektroforez yöntemi



Şekil 18. Örneklerin PVDF membrana aktarılması, blotlama işlemi



Şekil 19. Örneklerin Biorad sistemi ile görüntülenmesi ve yoğunluğunun hesaplanması

Histolojik Çalışmalar

Işık mikroskobik inceleme: Sagital olarak ikiye bölünen sağ böbrek dokularının birer yarısı %10'luk tamponlu formalin solüsyonunda 24 saat boyunca fikse edildi. Dokular parafin bloklara gömülerek, 5 μm kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler ışık mikroskobunda patolojik değerlendirme için hematoksilen-eozin ile boyandı. Renal hasarın derecesini değerlendirmek için semikantitatif bir skala ile skorlama yapıldı. Renal hasarın derecesi; tübüler hücre nekrozu, sitoplazmik vakuol oluşumu, tübüler dilatasyon değerlendirilerek belirlendi. Skala değerlendirmesi:

0: Normal böbrek

1: Minimal hasar (%0-5 tutulum)

2: Hafif dereceli hasar

3: Orta dereceli hasar (%25-75 tutulum)

4: Şiddetli hasar (%75-100 tutulum) olarak değerlendirilmiştir.

Ek olarak kast gözlenen tübüller % cinsinden ifade edildi. Toplayıcı kanalların olanmadığı alanlarda sayım yapılması göz önünde bulundurularak sadece proksimal ve distal tübüllerin bulunduğu alanlarda sayım yapılmıştır (151).

İmmünohistokimyasal çalışmalar: Bu çalışmada aranacak proteine karşı geliştirilmiş işaretli poliklonal ya da monoklonal antikorlar kullanıldı. Tüm gruplardaki %10'luk formoline fikse edilen parafine gömülü doku bloklarından 2 mikronluk kesitler alınarak, poly-L-lysine (PLL) ile kaplanmış lamlara alındı. 37 °C'lik etüvde bir gece bekletildi. İki kez 15 dakikalık sürelerle ksilol ile deparafinize edildi. Kesitler saf alkolden başlayarak %90-80-70'lik alkollerden geçirildikten sonra distile su ile yıkandı. Böylece deparafinizasyon işlemi tamamlanmış oldu. Kesitler daha sonra tampon solüsyon içinde mikrodalga fırında 4 kez 5 dk kaynatıldı ve oda ısısında 20 dk soğumaya bırakıldı. Bu işlemden sonra distile su ile yıkanan kesitler tris-buffer solüsyonuna atıldı. Endojen peroksit kaynaklı non-spesifik zemin boyamasını azaltmak için %3'lük hidrojen peroksit ile 20 dk muamele edildi. Kesitler distile su ile yıkandıktan sonra tekrar tris-buffer solüsyonuna atıldı. Non-spesifik zemin boyanmasını önlemek için 5 dk oda ısısında Ultra V-Blok (protein blokajı) uygulaması yapıldı. Daha sonra anjiyotensin II tip 1 primer antikoru ile 30 dk inkübe edildi. Tris-buffer ile 3 kez yıkanan kesitler biotinyalated sekonder antikorlar ile 20dk, enzim işaretli streptavidin ile 20 dk inkübe edildi. Tris-buffer'e alınan kesitler amino-etilkarbazol (AEC) kromojen'de 20'şer dk tutuldu. Kesitler distile su ile yıkandıktan sonra Mayer's Hematoksilen ile 3 dk inkübe edilerek zıt boyama

yapıldı. Kesitler su ile bolca yıkandıktan sonra aqueous-mount jel ile kapatıldı. Her bir olgu için hazırlanan kesitler ışık mikroskobunda incelendi. İmmün boyamanın spesifikliğinin kontrolünde, pozitif kontrol amacıyla antikor üretici firma verilerine uygun olarak sıçan böbrek kesitleri kullanıldı. Olgular sitoplazmik boyamanın yaygınlığı ve yoğunluğu açısından değerlendirildi. Boyama yaygınlığı epitelyal komponent yüzdesi esas alınarak yapıldı. Boyanma olmaması 0, <%25 boyanma +1, %25-50 boyanma +2, %50-75 boyanma +3, >%75 boyanma +4 olarak skorlandı. Boyanma yoğunluğu ise, doku kesitlerinde sitoplazmik boyanma gösteren hücrelerin kromojen ile boyanma yoğunluğunu yansıtmakta olup, hiç boyanma gözlenmeyen olgularda 0, hafif boyanan olgularda +1, orta yoğunlukta boyanan olgularda +2, kuvvetli boyanan olgularda +3 olarak skorlandı. Toplam immünohistokimyasal skorlama, boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu skorlarının çarpılması ile elde edildi (152).

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 20.0 paket programı (Lisans No:10240642) kullanılarak analiz edildi. Verilerin sunumunda ortalama ± standart sapma kullanıldı. Verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Testi, bağımsız grupların ikili karşılaştırılmasında ise Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışmada istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

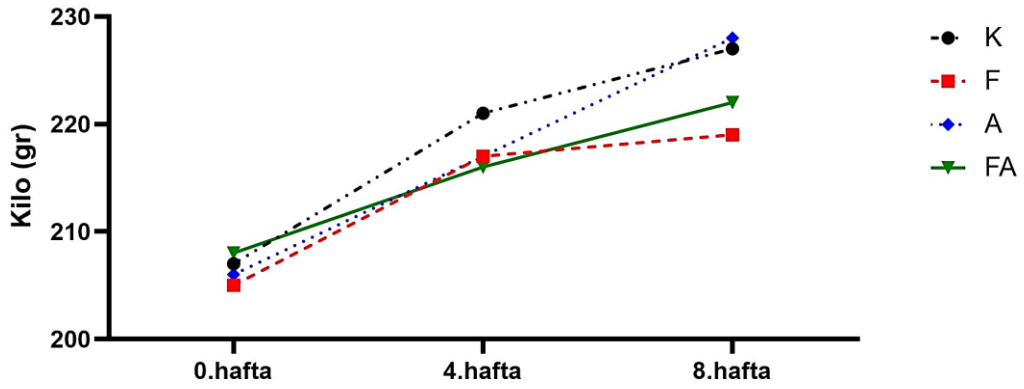
Çalışmamızda 24 adet Spraque Dawley türü dişi sıçan kullanılarak K, F, A ve FA şeklinde 4 grup oluşturuldu. Fruktoz gruplarının içme sularına 8 hafta boyunca 200 gr/L dozunda fruktoz ilave edildi. Aktivite gruplarındaki sıçanlar gönüllü egzersiz yapmaları için tekerlekli kafeslere konuldu. Tüm sıçanlar 8 haftalık deney protokolünü tamamladı. Çalışmamızın deneysel sürecinin ilk gününde (0. hafta), 4. ve 8. haftasında deney protokolünde belirtildiği gibi kan basıncı ölçümleri yapıldı. Deneyin son günü serum ve doku örnekleri alınarak, analiz aşamasına geçildi.

Vücut Ağırlığı Bulgularının İncelenmesi

Çalışmamızda yer alan grupların deneyin 0. günü, 4. ve 8. haftası vücut ağırlıkları ölçülmüş ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 3, Şekil 20).

Tablo 3. Deney gruplarında vücut ağırlıklarının karşılaştırılması

Gruplar	Kontrol (n=6)	Fruktoz (n=6)	Aktivite (n=6)	Fruktoz + Aktivite (n=6)	p
0. gün	207 ± 3	205 ± 7	206 ± 9	208 ± 12	0,842
4. hafta	221 ± 10	217 ± 8	217 ± 10	216 ± 13	0,656
8. hafta	227 ± 10	219 ± 9	228 ± 9	222 ± 10	0,233



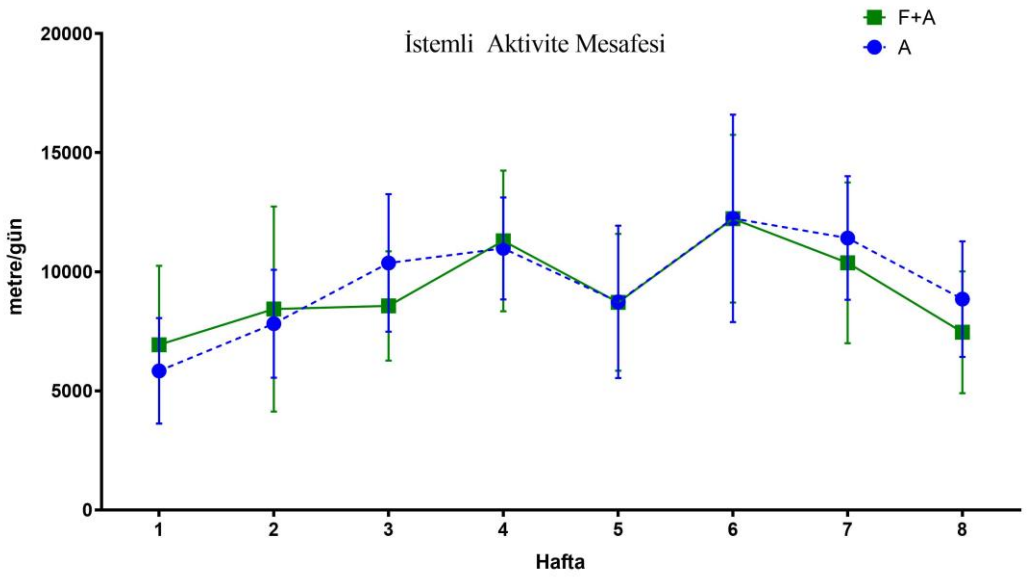
Şekil 20. Vücut ağırlıklarının karşılaştırılması
K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite

İstemli Fiziksel Aktivitenin Ölçülmesi

Çalışmamızda A ve FA gruplarında tekli olacak şekilde dönen tekerlekli kafeslerde tutulan ve gönüllü egzersiz yapmaları sağlanan sıçanların sekiz hafta boyunca aktivite kayıtları incelendiğinde A grubunun günlük ortalama fiziksel aktivitesi 9534 ± 1734 metre/gün iken, FA grubunun günlük ortalama fiziksel aktivitesinin 9253 ± 2796 metre/gün olduğu görüldü (Şekil 21). Haftalık katedilen mesafeler gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (her hafta için $p>0,05$).

Sıvı Tüketimlerinin İncelenmesi

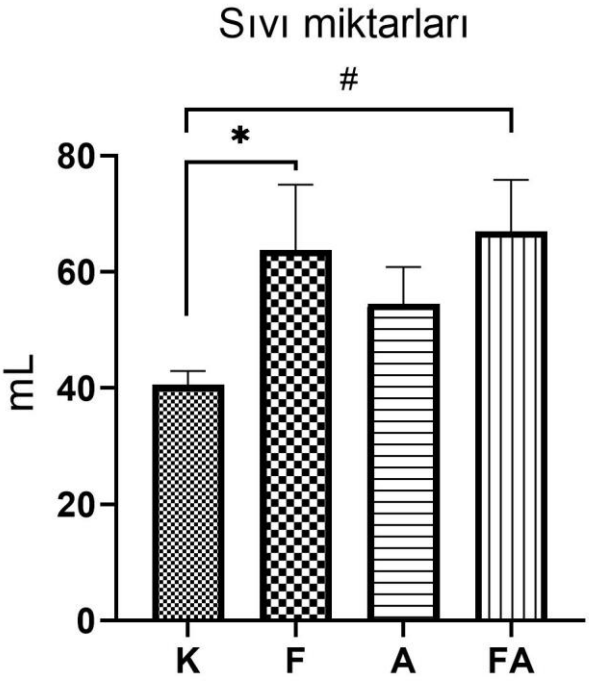
Tüm gruplarda son dört hafta süresince günlük sıvı alım miktarları takibi yapıldı ve tüketilen ortalama sıvı miktarları hesaplandı. Tüketilen sıvı miktarları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0,001$, Tablo 4). Grupların son dört haftalık ortalama sıvı tüketimleri incelendiğinde sıvı alımı farklılığının fruktoz tüketimine bağlı olduğu görüldü. Düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda K grubuna göre F ve FA gruplarında anlamlı olarak artış saptandı (sırasıyla $p= 0,013$, $p=0,001$, Şekil 22).



Şekil 21. Aktivite gruplarının haftalık yürüyüş-koşu mesafesi ölçümleri
A: Aktivite, **FA:** Fruktoz+Aktivite.

Tablo 4. Grupların son dört hafta boyunca tükettikleri ortalama sıvı miktarları

	Kontrol (n=6)	**Fruktoz (n=6)**	**Aktivite (n=6)**	**Fruktoz + Aktivite (n=6)**	**p**
Sıvı tüketimi (mL)	40,59 ± 2,33	63,75 ± 11,25	54,54 ± 6,34	66,97 ± 8,89	0,001



Şekil 22. Grupların sıvı alımı ortalama değerlerin karşılaştırılması
K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite
*: p= 0,013,
#: p=0,001

Kan Basıncı Ölçümlerinin İncelenmesi

0.Gün Verilerinin Karşılaştırılması

Gruplar arasında sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı verileri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05, Tablo 5).

Tablo 5. Deney grupları hemodinamik ölçümlerinin 0. gün karşılaştırılması

	Kontrol (n=6)	**Fruktoz (n=6)**	**Aktivite (n=6)**	**Fruktoz + Aktivite (n=6)**	**p**
Sistolik Kan Basıncı	129,57 ± 3,56	127,65 ± 4,65	127,69 ± 5,67	127,64 ± 3,02	0,758
Diyastolik Kan Basıncı	98,09 ± 2,41	98,00 ± 9,98	92,95 ± 6,39	95,81 ± 4,87	0,328
Ortalama Arteriyal Kan Basıncı	108,59 ± 2,57	107,88 ± 8,00	104,53 ± 5,86	106,42 ± 4,06	0,422

4.Hafta Verilerinin Karşılaştırılması

Gruplar arası ortalama kan basıncı verileri değerlendirildiğinde, 4. haftada tüm gruplarda sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,048$, $p=0,002$, Tablo 6). Düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda sistolik kan basıncında A ve FA gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir artışın olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,032$, $p<0,001$). Düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda diyastolik ve ortalama kan basıncı verilerine bakıldığında, FA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir artışın olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,030$, $p<0,001$).

Tablo 6. Deney grupları hemodinamik ölçümlerinin 4.hafta karşılaştırılması

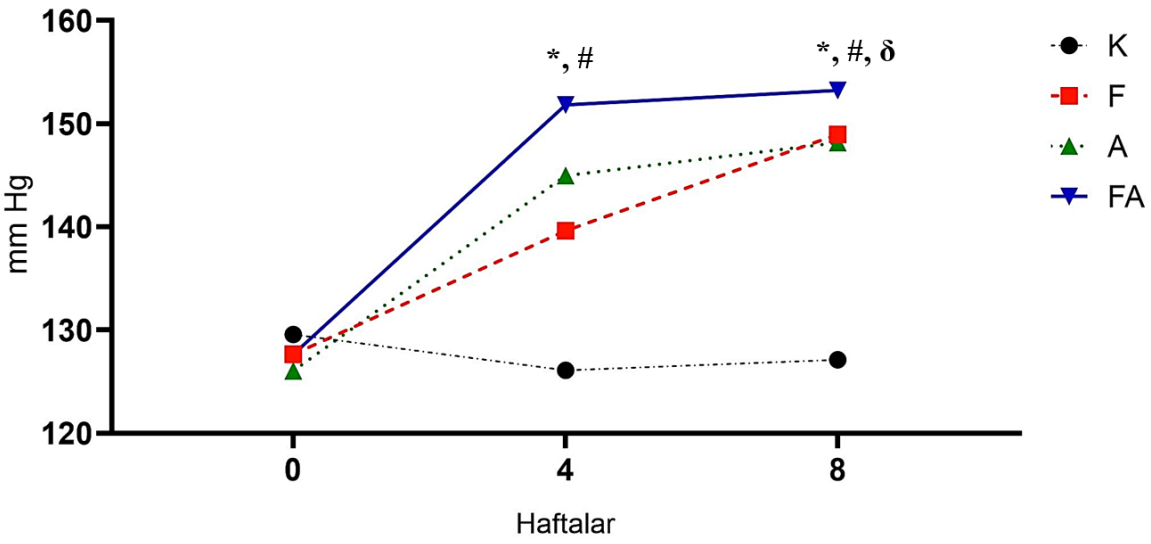
	Kontrol (n=6)	**Fruktoz (n=6)**	**Aktivite (n=6)**	**Fruktoz + Aktivite (n=6)**	**p**
Sistolik Kan Basıncı	126,11 ± 3,73	139,62 ± 4,98	144,96 ± 11,53	151,84 ± 2,23	<0,001
Diyastolik Kan Basıncı	94,69 ± 5,99	99,60 ± 5,54	103,05 ± 6,47	104,82 ± 3,04	0,048
Ortalama Arteriyal Kan Basıncı	105,16 ± 5,00	112,94 ± 5,07	117,02 ± 7,81	120,50 ± 2,09	0,002

8.Hafta Verilerinin Karşılaştırılması

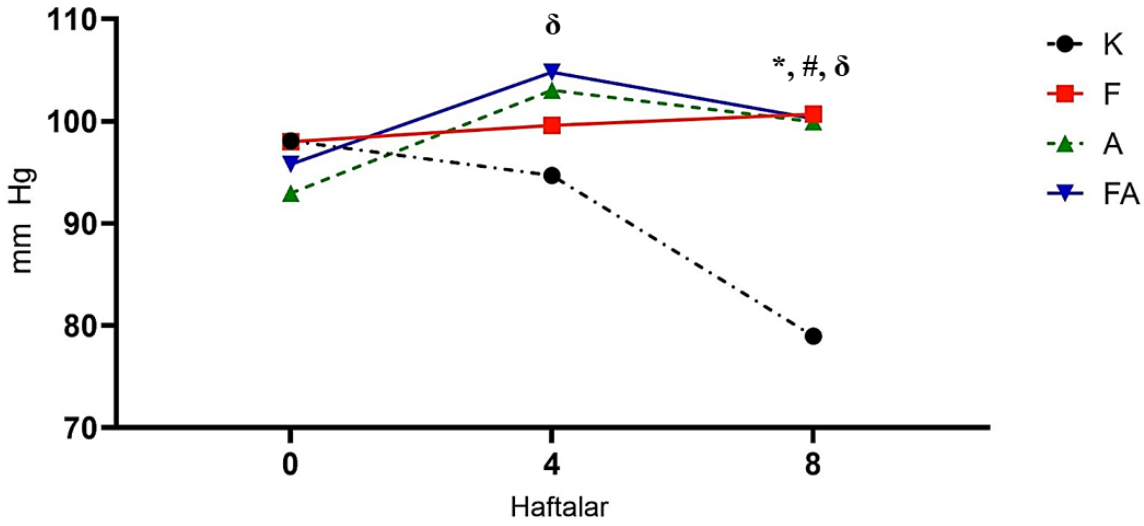
Gruplar arası kan basıncı verileri değerlendirildiğinde tüm gruplarda anlamlı farklılıklar olduğu saptandı ($p<0,05$, Tablo 7). Düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda F, A ve FA grubunun sistolik kan basıncı verisinin K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0,016$, $p=0,044$ ve $p=0,005$). Benzer şekilde, F, A ve FA grubunun diyastolik kan basıncının K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,024$ ve $p=0,015$). Ayrıca, F, A ve FA grubunun ortalama kan basıncı düzeylerinin K grubuna göre yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,040$ ve $p=0,005$). Tüm gruplara ait haftalık sistolik kan basıncı değişim grafiği Şekil 23'de, diyastolik kan basıncı değişim grafiği Şekil 24'de ve ortalama kan basıncı değişim grafiği Şekil 25'de verilmiştir.

Tablo 7. Deney grupları hemodinamik ölçümlerinin 8.hafta karşılaştırılması

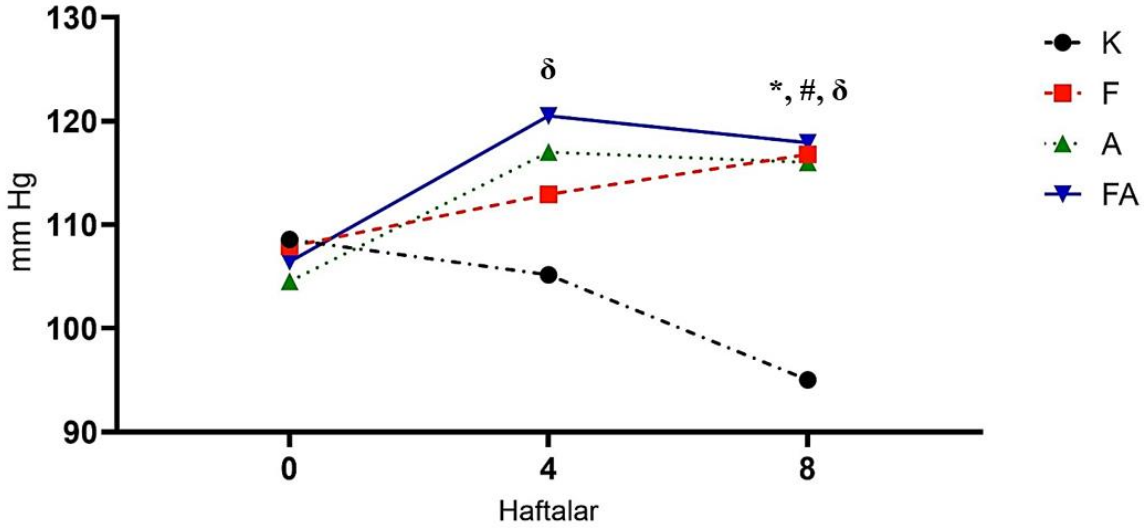
	Kontrol (n=6)	Fruktoz (n=6)	Aktivite (n=6)	Fruktoz + Aktivite (n=6)	p
Sistolik Kan Basıncı	127,13 ± 4,47	148,97 ± 2,09	148,16 ± 12,55	153,25 ± 7,04	0,003
Diyastolik Kan Basıncı	78,97 ± 7,53	100,71 ± 4,73	99,95 ± 8,55	100,26 ± 5,65	0,006
Ortalama Arteriyal Kan Basıncı	95,02 ± 6,07	116,80 ± 3,17	116,02 ± 9,50	117,92 ± 5,35	0,004



Şekil 23. Grupların sistolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması
K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite,
4. hafta için; *: K-F, p=0,032; #: K-FA, p<0,001,
8. hafta için; *: K-F, p=0,016; #: K-A, p=0,044 ve δ: K-FA, p=0,005.



Şekil 24. Grupların diyastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması
K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite
4. hafta için; δ: K-FA, p=0,030
8. hafta için; *: K-F, p=0,012; #: K-A, p=0,024 ve δ: K-FA, p=0,015.



Şekil 25. Grupların ortalama kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması
K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite
Kontrol grubuna göre;
4. hafta için; δ: K-FA, p<0,001
8. hafta için; *: K-F, p=0,008; #: K-A, p=0,040 ve δ: K-FA, p=0,005.

Metabolik İncelemeler

Sıçanlardan alınan serum örneklerinde yapılan analizler sonucunda gruplar arasında serum glikoz, trigliserit, LDL ve HOMA-IR düzeylerinde anlamlı farklılık olduğu saptandı (Tablo 8). Ancak gruplar arasında kolesterol değerleri anlamlılığa yakın olmakla birlikte belirgin bir istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0,052). Sıçanlarda insülin direnci değerleri HOMA-IR verileri hesaplanarak şu şekilde belirlendi:

HOMA-IR: (serum insülin × serum glikoz)/14,5 (146).

Sıçanlardan alınan kalp dokusu örneklerinde yapılan analizlere bakıldığında, MDA, GSH, NO, Kalp dokusu/Vücut Ağırlığı, Kalp dokusu/Tibia uzunluğu, Sol kalp Ağırlığı /Vücut Ağırlığı, AKT, p-ERK 1/2 ve ERK 1/2 verilerinde anlamlı farklılıklar olduğu saptandı (Tablo 9).

Tablo 8. Serum örneklerinde metabolik parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol (n=6)	**Fruktoz (n=6)**	**Aktivite (n=6)**	**Fruktoz + Aktivite (n=6)**	**p**
IL-6 (ng/L)	3,32 ± 0,80	3,85 ± 0,89	4,26 ± 0,92	4,11 ± 0,67	0,232
İnsülin (mIU/L)	6,50 ± 1,10	9,32 ± 2,18	7,11 ± 1,22	7,37 ± 1,17	0,618
Glikoz (mg/dL)	296,4 ± 66,42	469,17 ± 98,50	308,83 ± 71,32	430,50 ± 52,66	0,006
HOMA-IR	7,18 ± 1,59	16,86 ± 6,31	8,07 ± 1,66	11,78 ± 2,43	0,003
Trigliserit (mg/dL)	79,17 ± 28,81	133,00 ± 31,62	61,00 ± 17,98	108,17 ± 8,13	0,001
Total kolesterol (mg/dL)	63,83 ± 8,80	68,33 ± 5,32	46,83 ± 6,85	58,83 ± 12,61	0,010
HDL (mg/dL)	46,00 ± 7,92	53,50 ± 3,45	33,00 ± 5,83	45,50 ± 13,05	0,009
LDL (mg/dL)	3,33 ± 2,66	4,83 ± 0,75	5,17 ± 1,47	4,67 ± 0,82	0,017

Tablo 9. Sol ventrikül dokusu metabolik ve morfolojik parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol (n=6)	Fruktoz (n=6)	Aktivite (n=6)	Fruktoz + Aktivite (n=6)	p
IL-6 (ng/mg prot.)	0,52 ± 0,17	0,52 ± 0,11	0,64 ± 0,15	0,55 ± 0,12	0,068
MDA (nmol/mg prot.)	2,05 ± 0,42	1,79 ± 0,52	1,51 ± 0,35	1,40 ± 0,31	0,034
GSH (µmol/mg prot.)	11,04 ± 1,27	13,63 ± 2,44	17,22 ± 4,85	13,79 ± 2,45	0,044
NO (µmol/mg prot.)	23,61 ± 1,77	24,26 ± 1,77	24,77 ± 6,32	22,25 ± 3,42	0,813
Kalp Ağ./Vücut Ağ. (mg/g)	3,60 ± 0,14	3,90 ± 0,40	4,10 ± 0,26	4,04 ± 0,34	0,038
Sol ventrikül Ağ./ Vücut Ağ. (mg/g)	2,78 ± 0,11	3,15 ± 0,31	3,43 ± 0,18	3,44 ± 0,38	0,003
Kalp Ağ./Tibia uz. (mg/mm)	24,00 ± 0,86	25,03 ± 2,23	27,09 ± 1,59	26,19 ± 1,27	0,020

Serum IL-6

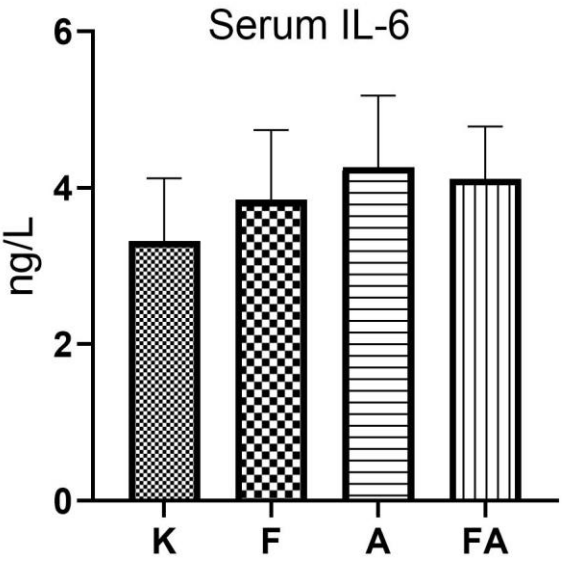
Tüm grupların serum IL-6 verileri incelendiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi (p=0,232, Şekil 26).

Serum İnsülin

Tüm grupların insülin verileri incelendiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi (p=0,168, Şekil 27).

Serum Glikoz

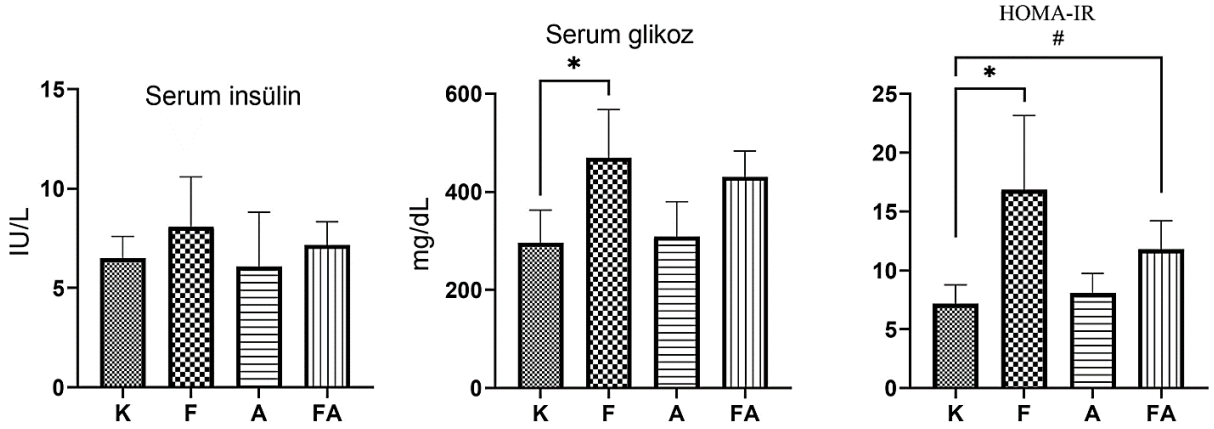
Tüm grupların serum glikoz verileri karşılaştırıldığında F grubunun glikoz değerlerinin K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı görüldü (p=0,028, Şekil 27).



Şekil 26. Grupların serum IL-6 değerlerinin karşılaştırılması
K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite

HOMA-IR

Tüm grupların HOMA-IR verileri incelendiğinde gruplar arası anlamlı bir farklılığın olduğu belirlendi (p=0,003). Düzeltmeli ikili karşılaştırmalara bakıldığında, K grubuna göre HOMA-IR düzeylerinin F ve FA gruplarında anlamlı düzeyde arttığı saptandı (sırasıyla p=0,012, p:0,045, Şekil 27). Ayrıca F grubuna göre FA grubunda meydana gelen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.



Şekil 27. Grupların serum insülin, glikoz ve HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması
K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite

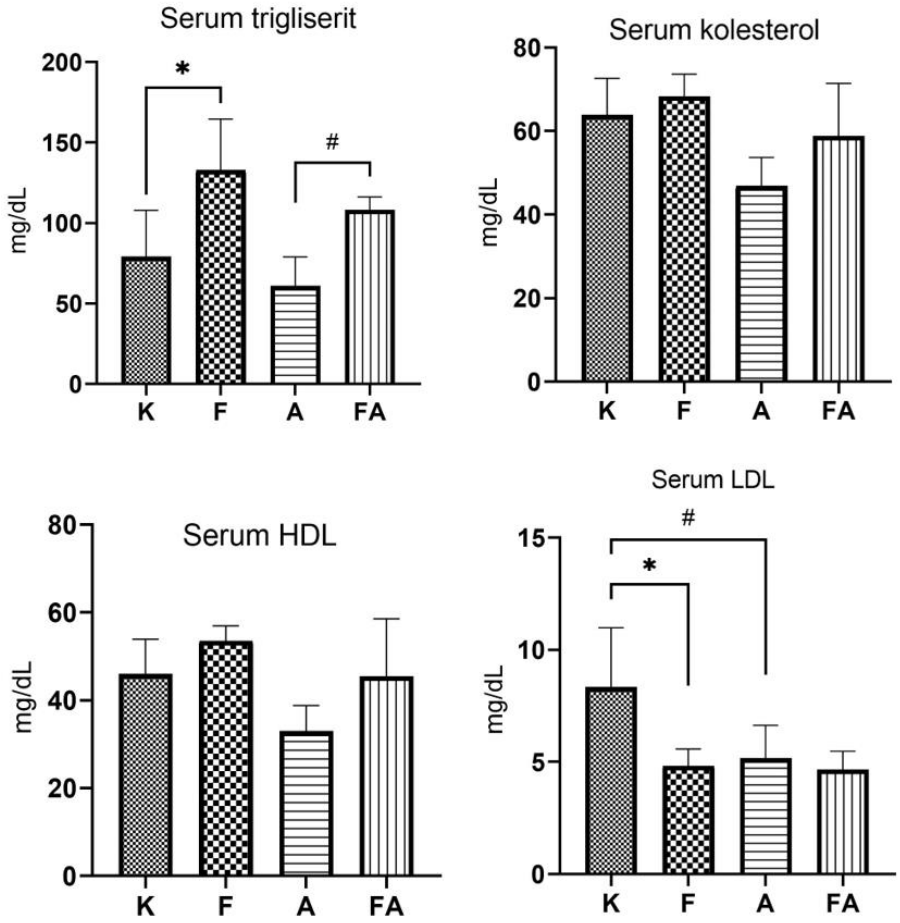
Serum Lipid Profili

Tüm grupların serum trigliserit verileri karşılaştırıldığında F grubunun trigliserit düzeylerinin K grubuna kıyasla anlamlı düzeyde arttığı, A grubu ile karşılaştırıldığında FA grubunda anlamlı düzeyde artış olduğu görüldü (sırasıyla p=0,024, p=0,040, Şekil 28).

Grupların serum kolesterol verileri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0,010). Düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmedi (Şekil 28).

Tüm grupların serum HDL verileri incelendiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu (p=0,009). Ancak düzeltilmiş ikili karşılaştırmalarda gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Şekil 28).

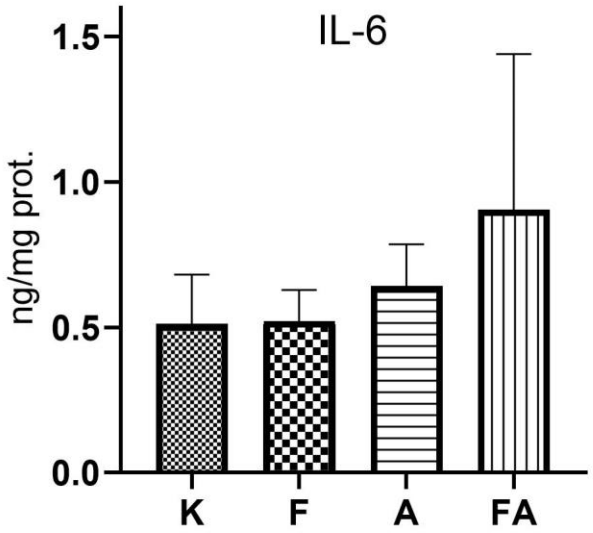
Tüm grupların serum LDL verileri incelendiğinde, kontrol grubuna kıyasla F ve A gruplarında meydana gelen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla p=0,048, p=0,06, Şekil 28).



Şekil 28. Grupların serum lipid profili değerlerinin karşılaştırılması
K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite

Sol Ventrikülde IL-6 Düzeyi

Tüm grupların sol ventrikül IL-6 verileri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,068, Şekil 29).



Şekil 29. Grupların kalp doku IL-6 değerlerinin karşılaştırılması
K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite
*: p=0,043.

Sol Ventrikülde MDA Düzeyi

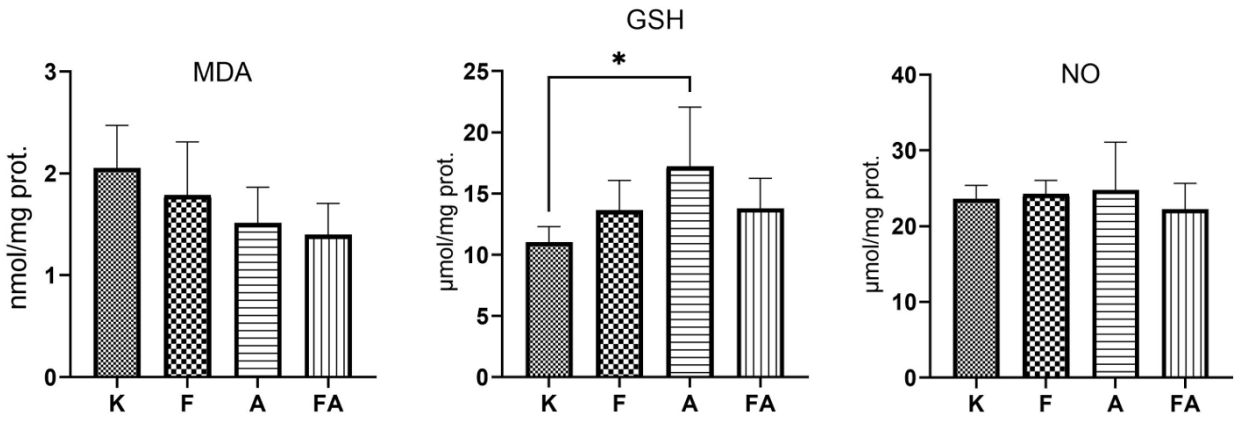
Grupların sol ventrikül malondialdehit verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,034, Şekil 30). Ancak düzeltilmiş ikili karşılaştırmalarda gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sol Ventrikülde GSH Düzeyi

Grupların sol ventrikül GSH (glutatyon) verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,044, Şekil 30). Gruplar arası düzeltilmiş ikili karşılaştırmalarda A grubunda K grubuna göre anlamlı bir artışın olduğu görüldü (p=0,024).

Sol Ventrikülde NO Düzeyi

Grupların sol ventrikül NO verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,813, Şekil 30).



Şekil 30. Sol ventrikül MDA, GSH ve NO değerlerinin karşılaştırılması
K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite

Kalp Ağırlığı/Vücut Ağırlığı Oranı

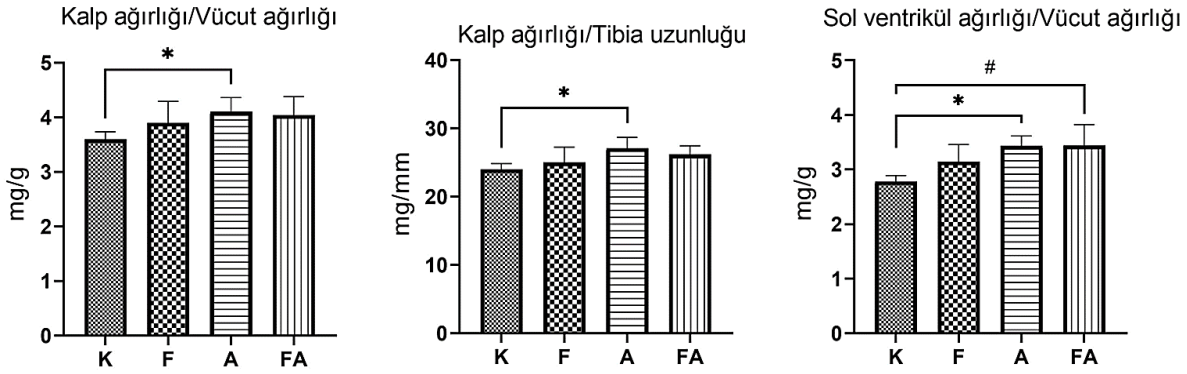
Grupların kalp ağırlığı/vücut ağırlığı oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,038, Şekil 31). Gruplar arası düzeltilmiş ikili karşılaştırmalarda A grubunda K grubuna göre anlamlı bir artışın olduğu görüldü (p=0,028).

Kalp Ağırlığı/Tibia Uzunluğu Oranı

Grupların Kalp ağırlığı/Tibia uzunluğu oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,020, Şekil 31). Gruplar arası düzeltilmiş ikili karşılaştırmalarda A grubunda K grubuna göre anlamlı bir artışın olduğu görüldü (p=0,016).

Sol Ventrikül Ağırlığı/Vücut Ağırlığı Oranı

Grupların sol ventrikül ağırlığı/vücut ağırlığı oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,003, Şekil 31). Gruplar arası düzeltilmiş ikili karşılaştırmalarda A grubunda K grubuna göre anlamlı bir artışın olduğu görüldü (p=0,004).



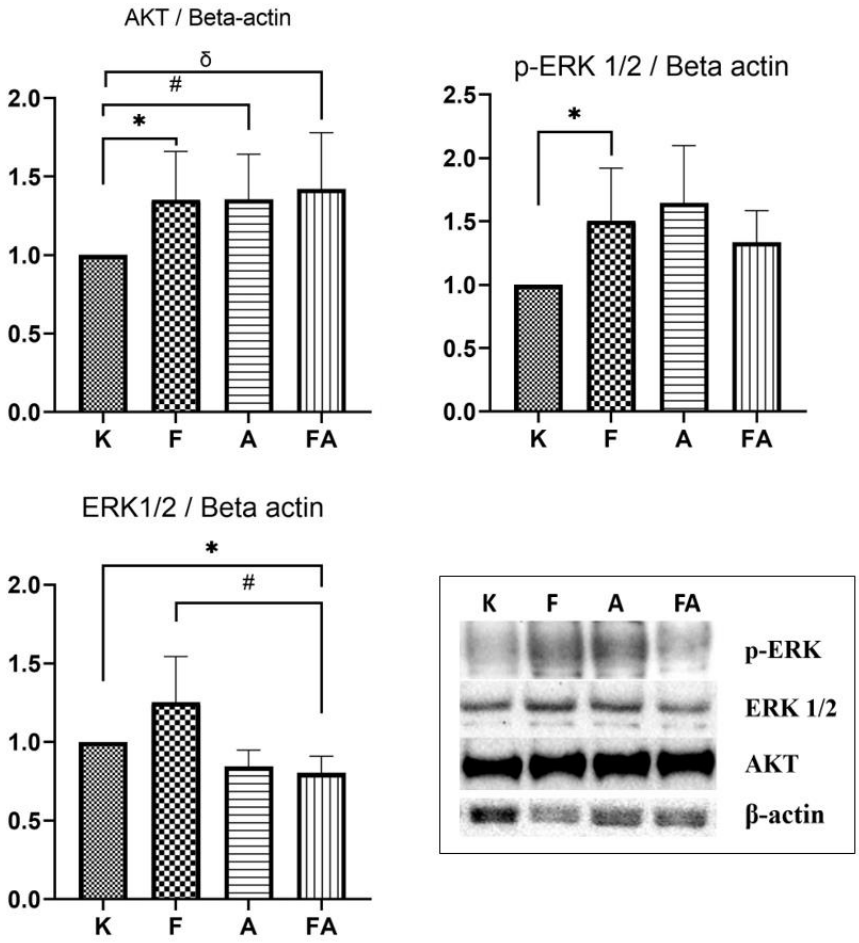
Şekil 31. Grupların morfolojik kalp ağırlığı, vücut ağırlığı ve tibia uzunluğuna ilişkin verilerin karşılaştırılması, K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite

Sol Ventrikül p-ERK 1/2 protein düzeyi

Grupların sol ventrikül p-ERK 1/2 protein ifadeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,030). Düzeltmeli ikili karşılaştırmalar dikkate alındığında F grubunda K grubuna göre anlamlı bir azalmanın olduğu görüldü (p=0,036 Şekil 32).

Sol Ventrikül ERK 1/2 protein düzeyi

Grupların sol ventrikül ERK 1/2 protein ifadeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,003, Şekil 32). Tüm grupların düzeltmeli ikili karşılaştırmalarına bakıldığında K grubuna göre FA grubunda anlamlı bir azalmanın olduğu, F grubunda meydana gelen ERK protein ifadelerindeki artışın FA grubunda anlamlı bir düşüşe neden olduğu belirlendi (sırasıyla p:0,040, p:0,018). K grubu ile karşılaştırıldığında F grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p= 0,150).



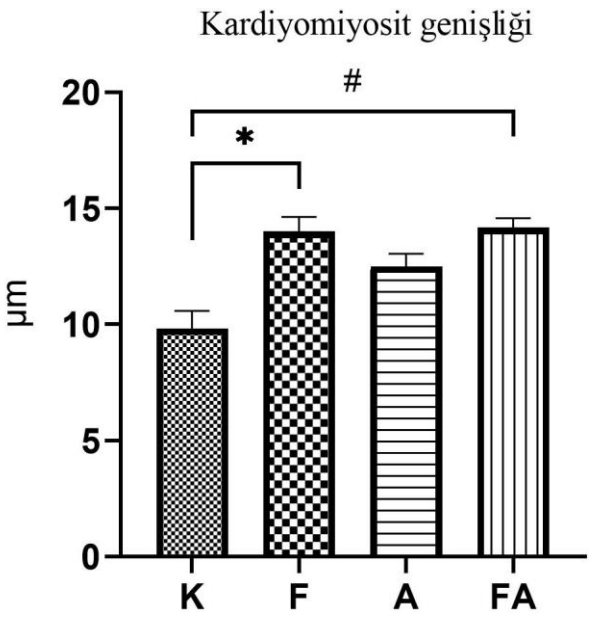
Şekil 32. Sol ventrikül dokusunda AKT, p-ERK 1/2 ve ERK 1/2 protein ifadelerinin karşılaştırılması, K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite

Sol Ventrikül Dokusunun Histolojik Değerlendirilmesi

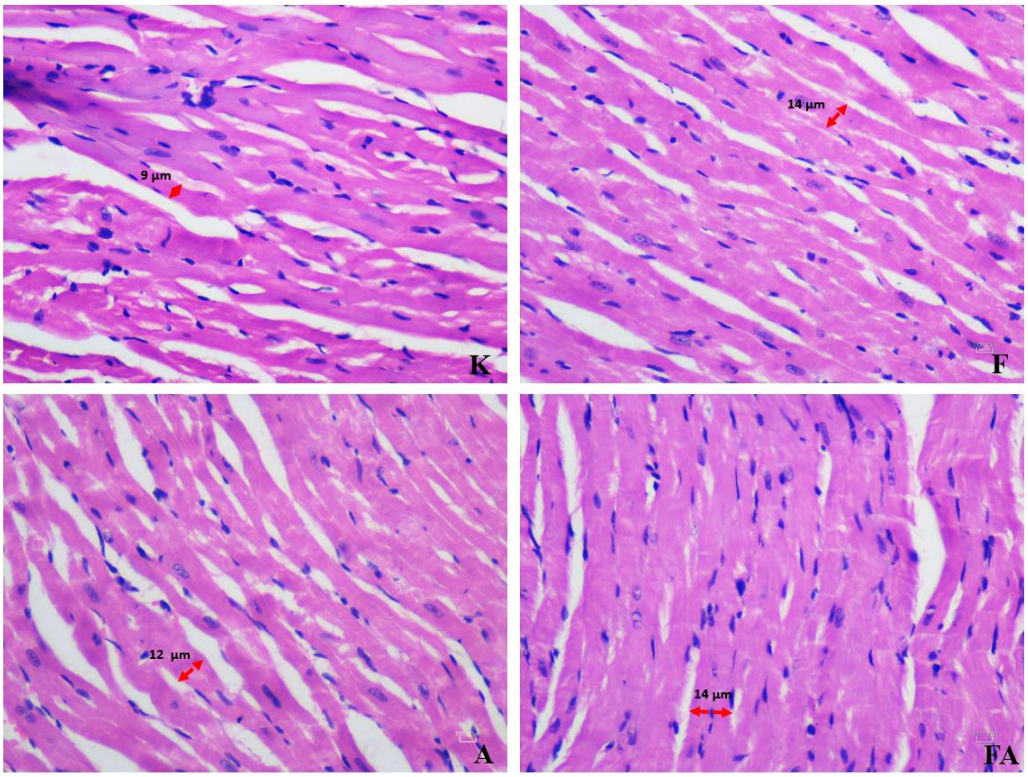
Sol ventrikül kardiyomiyosit genişliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı ($p<0,001$, Tablo 10). Yapılan morfolojik incelemelerde düzeltilmiş ikili karşılaştırmalara bakıldığında, K grubuna göre F ve FA gruplarında kardiyomiyosit genişliğinin anlamlı düzeyde artmış olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,001$, Şekil 33, 34). K grubuna göre A grubunda meydana gelen artış anlamlı değildi ($p=0,456$).

Tablo 10. Sol ventrikül dokusu histolojik değerlendirmenin karşılaştırılması

	Kontrol (n=6)	**Fruktoz (n=6)**	**Aktivite (n=6)**	**Fruktoz + Aktivite (n=6)**	**p**
Kardiyomiyosit genişliği (µm)	9,83 ± 0,75	14,00 ± 0,63	12,50 ± 0,55	14,17 ± 0,41	<0,001



Şekil 33. Kardiyomiyosit genişliğinin gruplar arası karşılaştırılması
K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite
*: p= 0,002,
#: p= 0,001.



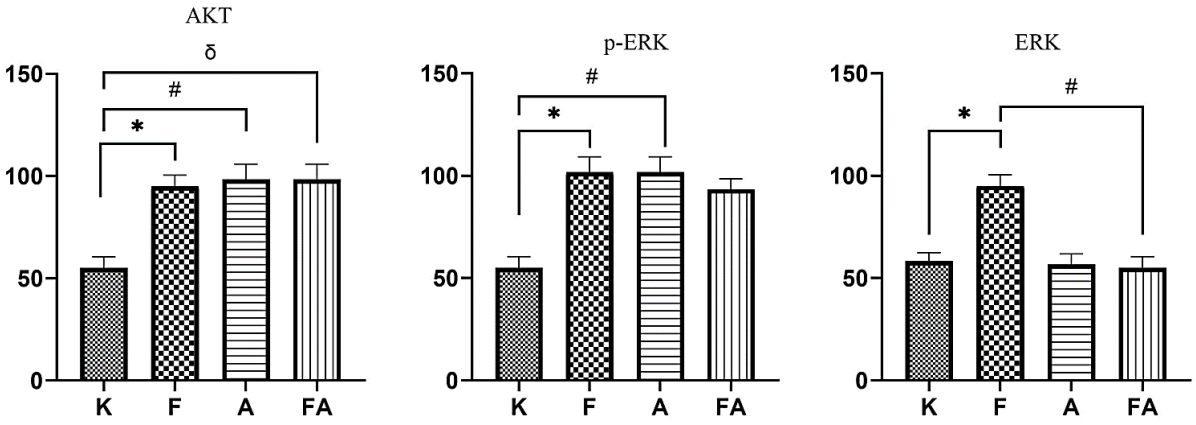
Şekil 34. Hematoksilen-eozin ile boyanmış sol ventrikül kesiti (HEx400)
K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite

Sol Ventrikül Dokusunun İmmünreaktivite Sonuçları

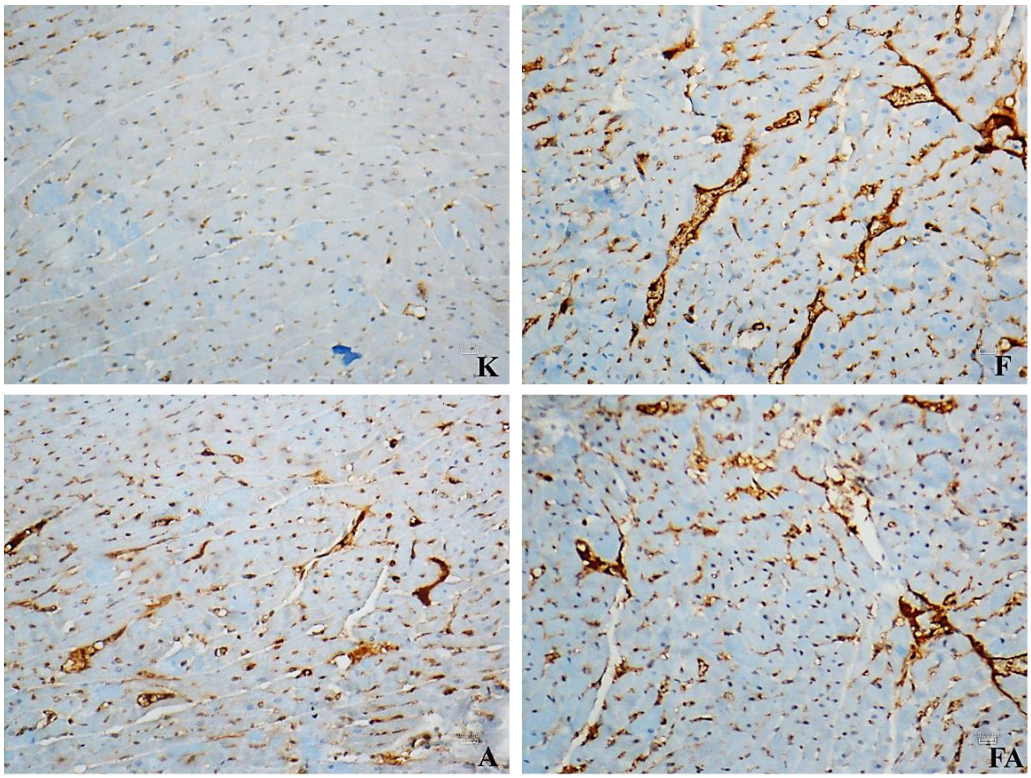
Sol ventrikül dokusunda AKT, ERK ve p-ERK antikorlarının immünohistokimyasal aktiviteleri sitoplazmik boyamanın yoğunluğu baz alınarak değerlendirildi. Boyamanın yoğunluğu 0-100 arası değerler ile skorlandırıldı. Grupların AKT aktivite düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılıkların olduğu görüldü (p=0,002, Tablo 11). Düzeltilmiş ikili karşılaştırmalarda AKT aktivitelerinin, K grubuna göre F, A ve FA gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı görüldü (sırasıyla p=0,028, p=0,004 ve p=0,004, Şekil 35). Grupların p-ERK 1/2 aktivite düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılıkların olduğu görüldü (p=0,001, Tablo 11). Düzeltilmiş ikili karşılaştırmalarda p-ERK 1/2 aktivitelerinin K grubuna göre F ve A gruplarında anlamlı olarak arttığı saptandı (p= 0,003, Şekil 35). Grupların ERK aktivite düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılıkların olduğu görüldü (p=0,001, Tablo 11). Düzeltilmiş ikili karşılaştırılmalarda ERK 1/2 aktivitelerinin K grubuna göre F grubunda anlamlı olarak arttığı, F grubundaki bu artışın ise FA grubunda anlamlı olarak düştüğü görüldü (sırasıyla p=0,020, p=0,002; Şekil 35). Grupların sol ventrikül dokusunda AKT aktivitelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 36'da, p-ERK 1/2 aktivitelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 37'de ve ERK 1/2 aktivitelerinin mikroskop görüntüleri ise Şekil 38'de verilmiştir.

Tablo 11. Sol ventrikül dokusu immünohistokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

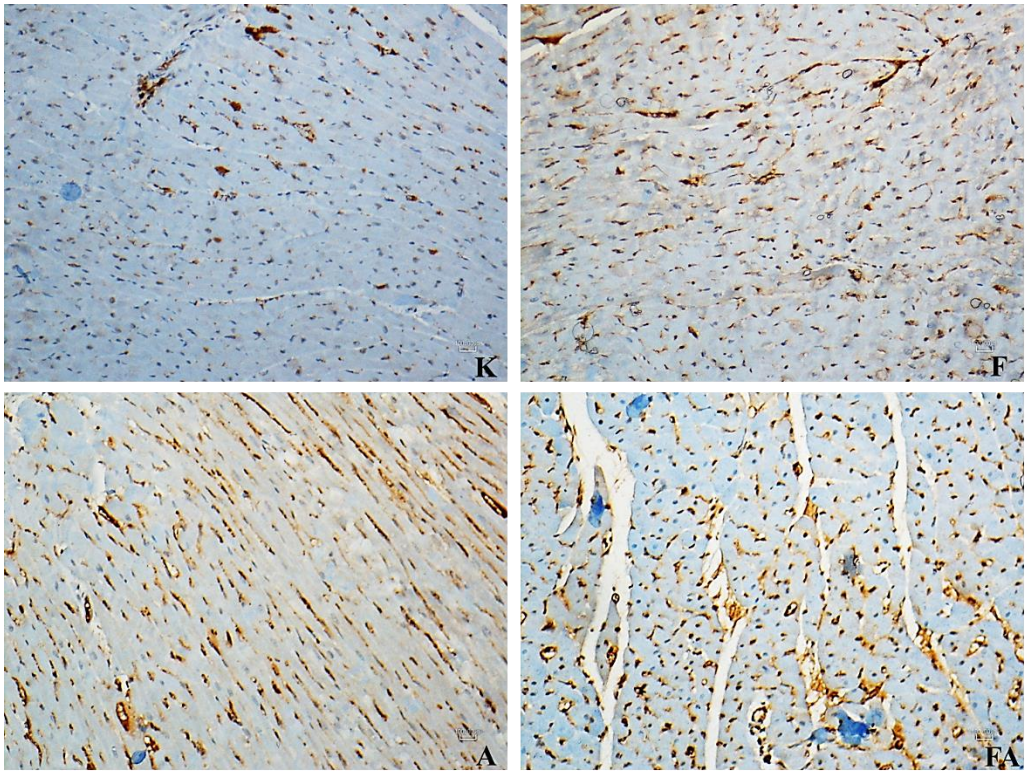
	Kontrol (n=6)	**Fruktoz (n=6)**	**Aktivite (n=6)**	**Fruktoz + Aktivite (n=6)**	**p**
AKT	55,00 ± 5,48	95,00 ± 5,48	98,33 ± 7,53	98,33 ± 7,53	0,002
p-ERK 1/2	55,00 ± 5,48	101,67 ± 7,53	101,67 ± 7,53	93,33 ± 5,16	0,001
ERK 1/2	58,33 ± 4,08	95,00 ± 5,48	56,67 ± 5,16	55,00 ± 5,48	0,001



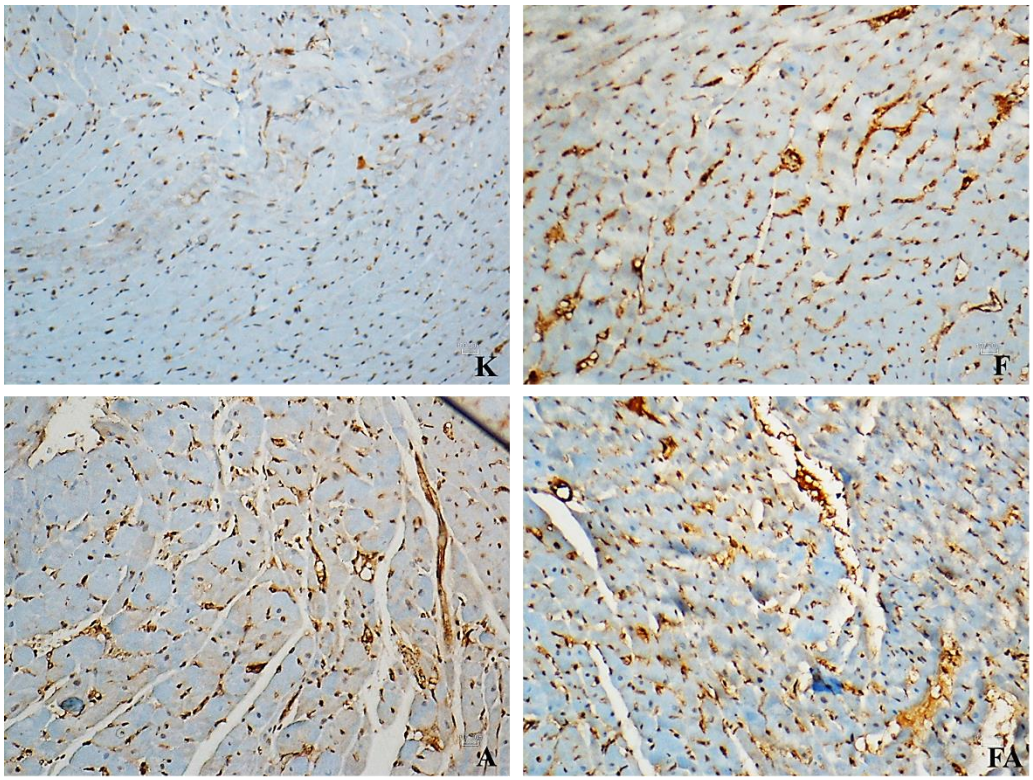
Şekil 35. Sol ventrikül dokusunda immünreaktivite sonuçlarının karşılaştırılması
K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite



Şekil 36. Sol ventrikül doku kesitlerinde AKT aktivite karşılaştırmaları
K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite



Şekil 37. Sol ventrikül doku kesitlerinde p-ERK 1/2 aktivite karşılaştırmaları
K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite



Şekil 38. Sol ventrikül doku kesitlerinde ERK 1/2 aktivite karşılaştırmaları
K: Kontrol, **F:** Fruktoz, **A:** Aktivite **FA:** Fruktoz+Aktivite

TARTIŞMA

Bu çalışmanın başlıca amacı istemli fiziksel aktivitenin fruktozdan zengin beslenmeye bağlı oluşan kardiyak yeniden şekillenmede AKT ve ERK aracılı sinyal yolaklarına etkisini araştırmaktı. Bu amaçla fruktozdan zengin beslenme ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde kardiyak hipertrofi yönünde bulgular saptanmış olup bu hipertrofik değişimlerde AKT ve ERK yolaklarının aktif olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda elde edilen bulgular, fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda istemli fiziksel aktivitenin patolojik hipertrofi belirteci olan ERK 1/2 yolağını baskıladığını göstermektedir.

Fruktoz, birçok moleküler sinyal faktörünün düzensizliği yolu ile metabolik sendrom gelişiminde rol oynamaktadır (35). Fruktozun içme suyuna ya da yeme katılarak verildiği deneysel modellere bakıldığında metabolik sendrom ve bununla ilişkili komplikasyonların gelişiminde önemli bir beslenme faktörü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar, sıçanlarda fruktozdan zengin beslenmenin insülin direnci, hipertrigliseridemi, obezite, kan basıncı artışı ve hiperglisemi gelişimine neden olduğunu göstermektedir (36, 37). Metabolik sendrom tanısı için bu metabolik değişimlerin en az üçünün olması gerektiği bildirilmektedir. Bu metabolik değişimlerin birden fazla olması da kardiyovasküler hastalık insidansını arttırmaktadır (47). Bu tez çalışmasında içme suyuna fruktoz katılarak oluşturulan deneysel modelde fruktoz tüketimine bağlı kan glukoz düzeyinde, HOMA-IR indeksinde, kan trigliserit düzeyinde, sistolik ve diyastolik kan basıncında artış saptanmıştır. Bu çalışmada fruktozdan zengin beslenme modeli oluşturmak için içme suyuna %20 oranında fruktoz katılmıştır, benzer şekilde model oluşturulan çalışmalarda fruktozun içme suyuna %10-30 oranında eklendiği görülmektedir (47-50). Daha önce bölümümüzde yapılan çalışmalarda

fruktozun %20 oranında eklenmesi ile metabolik hastalık tablosu oluşumu sağlandığı dikkate alınarak bu tez çalışmasında da aynı dozda fruktoz kullanımı tercih edilmiştir (51). Elde edilen bulgulara göre fruktozdan zengin beslenme ile metabolik sendrom modeli bu çalışmada oluşturulmuştur.

Fruktozdan zengin beslenme ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde vücut ağırlığında oluşan değişim tam olarak bilinmemektedir; bazı çalışmalarda vücut ağırlığında artış (153, 154), bazı çalışmalarda da düşüş (155) saptanmış olmasına rağmen fruktozdan zengin beslenmenin değişim oluşturmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (49, 156-158). Çalışmamızda, son gün ağırlık verilerine bakıldığında gruplar arasında vücut ağırlıklarının benzer olduğu saptanmıştır. Bölümümüzde yapılan bir diğer çalışmada, fruktoz tüketilen gruplarda belirgin bir kilo artışı görülmemiştir (56), bu yönüyle değerlendirildiğinde bulgularımız fruktozdan zengin beslenmeyle oluşturulan metabolik sendrom modelinde belirgin kilo değişiminin olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda fruktozdan zengin beslenmeye bağlı gelişen metabolik sendrom modelinde, kan lipid düzeylerinde artış, kan basıncı artışı ve insülin direnci oluşumu gibi belirtiler kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü oluşturabilecek değişimler olarak kabul edilebilir. Bu tez çalışmasında elde edilen parametrelere ek olarak fruktozdan zengin beslenmeye bağlı metabolik sendrom modelinde kardiyak hipertrofik değişimlerin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda yüksek yağlı ve yüksek sükrozlu diyetin, sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik işlev bozukluğuna yol açtığı belirtilmiştir (159, 160). Sadece fruktozdan zengin beslenme ile oluşturulan deneysel modellerde de kardiyak hipertrofi geliştiği görülebilmektedir (159-161). Bizim çalışmamızda da fruktozdan zengin beslenmeye bağlı kardiyak hipertrofi geliştiği saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda fruktozdan zengin beslenmeye ek olarak kardiyak hipertrofi gelişimi ile ilişkili olabilecek bir başka faktör olarak istemli fiziksel aktivitenin etkileri incelendi. Buna göre oluşan hipertrofinin fruktozdan zengin beslenmeye ya da aktiviteye bağlı olup olmadığı açısından çalışmamızdaki morfolojik veriler ile histopatolojik incelemeye dayalı veriler arasında farklılık olduğu görülmektedir. Morfolojik açıdan hipertrofi belirteci olan kalp ağırlığı/tibia uzunluğu ve kalp ağırlığı/vücut ağırlığı verilerine bakıldığında, A grubunun değerlerinin K grubuna göre belirgin düzeyde yüksek olması, kardiyak hipertrofinin aktiviteye bağlı gelişmiş olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte histopatolojik olarak miyosit çapları değerlendirildiğinde, F ve FA grubunun her ikisinde de kardiyomiyosit genişliklerinin

K grubuna göre belirgin derecede yüksek olduğu görülmektedir. K grubuna göre F grubunda kardiyomiyosit genişliğinin 4,17 mikrometre, FA grubunda 4,34 mikrometre, A grubunda ise 2,67 mikrometre artış gösterdiği saptanmıştır. Bu veriler kardiyomiyosit genişliğinde aktiviteye bağlı artış yönünde bir eğilim olduğunu ancak fruktozdan zengin beslenmenin etkisinin daha belirgin düzeyde olduğunu düşündürmektedir.

Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda hem fruktozdan zengin beslenme (159, 160) hem de egzersiz yapılan (94) deneysel hayvan modellerinde kardiyak hipertrofi geliştiği görülmektedir. Kardiyak hipertrofi, kalpte artan iş yükünün tipine, süresine ve büyüklüğüne bağlı olarak; fizyolojik veya patolojik kardiyak hipertrofi olarak sınıflandırılmaktadır (73). Her iki hipertrofi türü de başlangıçta kardiyak strese adaptif bir yanıt olarak gelişmektedir, ancak altta yatan moleküler mekanizmalar, kardiyak fenotip ve prognoz açısından büyük farklılıklar göstermektedir (71). Fizyolojik kardiyak hipertrofi genellikle PI3K-AKT sinyal yolu ile değerlendirilmektedir (162). Egzersiz gibi çeşitli fizyolojik uyaranlar ile meydana gelen kardiyak hipertrofide kalp kütlesinde %10-20'lik bir artış meydana gelmektedir (73). Yüzme veya koşma gibi sebeplerle gelişen fizyolojik hipertrofi, büyük ölçüde PI3K/AKT yolağı tarafından düzenlenmektedir (75).

Kemi ve ark. (163) tarafından, 6 haftalık koşu bandı eğitiminden sonra farelerde artan AKT aktivasyonunun sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde Zakula (164) ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada içme suyuna %10 fruktoz katarak 9 hafta besledikleri dişi Wistar sıçanlarda, fruktoz tüketimine bağlı oluşan kardiyak hipertrofi sonucu AKT düzeylerinin arttığı belirtilmiştir. Bu çalışmada elde edilen verilerimiz, yüksek fruktoz tüketiminden etkilenen bir erken kardiyometabolik belirteç olan sol ventrikül hipertrofisi ile AKT düzeyinin (immünohistokimyasal ve protein analizi ile) arttığını göstermektedir. Bu bulgularımız fruktozdan zengin beslenme ile kalp dokusunda AKT ifadesinde artışın görüldüğü diğer deneysel modeller ile benzerlik göstermektedir (165-167). Çalışmamızda kontrole göre aktivite gruplarında da AKT aktivasyonunun artması dikkat çekmektedir. Bu durumda fruktoz tüketiminin yanı sıra egzersize bağlı da AKT aktivasyonunda artış olduğu düşünülebilir.

Hipertansif stres, miyokardiyal hasar veya aşırı nörohumoral aktivasyona yanıt olarak gelişen patolojik hipertrofide gen ekspresyonu ve protein sentezi gibi çeşitli hücresel değişimler oluşmaktadır (91, 92). Hücre içi sinyal yolaklarının içerisinde önemli yeri olan ERK 1/2, hem egzersize yanıtta hem de patolojik streslere yanıt sırasında oluşan hipertrofik sinyalleşmede anahtar rol oynamaktadır (96, 97). Zeng (104) ve ark.'nın sıçanlarda kardiyak hipertrofi modeli

oluşturdukları çalışmada, kardiyak p-ERK ve ERK düzeylerinin belirgin şekilde arttığını saptamışlardır. Böylelikle gelişen patolojik hipertrofi modelinde ERK düzeylerinin bir belirteç olabileceği görülmektedir. Fruktozdan zengin beslenmenin kardiyak sinyal yolaklarına etkisi açısından ERK sinyal yolağının az sayıda çalışmada incelendiği görülmektedir. Sıçanlarda fruktozdan zengin beslenme ve egzersizin ERK 1/2 sinyal yolağı aracılığıyla oluşturdukları kardiyak hipertrofik değişimler ile ilgili literatürde incelediğimiz kadarıyla, bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada, Kindlovits ve ark. (167), fruktozdan zengin besledikleri erkek sıçanlara 10 hafta boyunca orta yoğunlukta egzersiz yaptırmış ve sol ventrikülde AKT düzeylerinin hem fruktozdan zengin beslenme hem de egzersize bağlı artış gösterdiğini saptamışlardır. Ancak yukarıdaki çalışmada, p-ERK ve total ERK ifadelerinde fruktozdan zengin beslenmeye bağlı değişim görülmemiş, özellikle aktivite gruplarında belirgin artış olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın bulguları yukarıdaki çalışmadan farklı olarak fruktozdan zengin beslenmeye bağlı p-ERK 1/2 ve total ERK protein ifadelerinde artışa işaret etmektedir. ERK sinyal yolağının bir patolojik hipertrofi belirteci olduğu düşünüldüğünde fruktozdan zengin beslenmeye bağlı saptanan bu artışlar kardiyak dokuda bu sinyal yolağının önemine işaret etmektedir. Çalışmamızda sol ventrikül ERK 1/2 protein ifadesi düzeylerinin fruktoz ile beslenen ve aktivite yapan grupta fruktoz grubuna göre düşük olduğunun saptanması, ERK sinyal yolunun fiziksel aktiviteye bağlı baskılandığını düşündürmektedir.

Bu tez çalışmasında fruktozdan zengin beslenme ile metabolik sendromda oluşan glikoz metabolizması değişiklikleri incelenmiştir. Fruktoz diyeti ile serumda glikoz düzeylerinin artması tüketilen fruktozun insülinden bağımsız bir şekilde karaciğerde metabolize olarak glikojene dönüşümü, karaciğer glikojeninin glikoz olarak kana salınmasının artması ile açıklanmaktadır (53). Çalışmamızda serum glikoz düzeylerinin artmış, serum insülin düzeylerinde ise gruplar arasında belirgin farklılık bulunmaması, insülinden bağımsız bir glikoz artışına işaret etmektedir. Bu çalışmada son dört haftadaki su tüketimlerinin fruktoz gruplarında belirgin şekilde yüksek olması kan glikoz düzeyindeki yüksekliği destekleyen bir başka neden olabilir. Ayrıca, serum insülin ve glikoz değerleri ile hesaplanarak elde ettiğimiz HOMA-IR düzeylerine bakıldığında K grubuna göre fruktoz tüketen gruplarda anlamlı bir artış saptanmıştır. Bu durum fruktozdan zengin beslenmeye bağlı insülin direncinde artış olduğunu göstermektedir. Bu bulgularımız fruktozdan zengin beslenme ile HOMA-IR değerlerinde artışın saptandığı diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (51, 56, 153). Daha önce yapılan bir deneysel hipertansiyon çalışmasında glikoz deregülasyonu ve insülin direncinin kardiyak hipertrofi gelişimine aracılık edebileceği ileri sürülmektedir (168). Bu nedenle bizim

çalışmamızda kan glikoz ve HOMA-IR değerlerinde fruktozdan zengin beslenmeye bağlı görülen artışlar kardiyak hipertrofi gelişimi ile ilişkili olabilir.

Bu tez çalışmasının sonuçları, diğer çalışmalarda görüldüğü gibi, normal sıçanların yüksek fruktozlu bir diyetle beslendiğinde insülin direnci, hiperglisemi ve hipertrigliserideminin nispeten kısa sürede geliştiğini göstermektedir. Urdanivia ve ark.'nın (169) dişi ve erkek sıçanlara içme suyuna şeker katarak, 2 ve 6 ay süre ile metabolik sendrom modeli geliştirdikleri çalışmalarında, erkek sıçanlarda metabolik sendrom belirteçlerinin 2 aylık periyotta geliştiğini, erken dönemde dişilerde glikoz intoleransının daha belirgin olduğunu ancak 6 aylık periyotta erkek sıçanlarda metabolik sendromun daha belirgin bir şekilde geliştiğini vurgulamaktadırlar. Bu tez çalışmasında 2 aylık bir süre ile uygulanan fruktozdan zengin beslenme ile oluşan metabolik sendromda meydana gelen trigliserit artışı ve gelişen insülin direnci daha önceki çalışma verileri ile uyumluluk göstermektedir (169).

İnsülin direnci ile serum insülin düzeylerinin yükselmesi, sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonunu, renal sodyum geri emiliminde artışı ve vasküler düz kas dokusunun proliferasyonunu uyarabilmekte ve bu nedenle kan basıncında artışa neden olabilmektedir. Çalışmamızda insülin direncinin belirteci olan HOMA-IR düzeylerinin fruktoz verilen gruplarda artışı, sinirsel bir aktivasyon oluşturabilir, sempatik sinir sistemini aktive ederek, anjiyotensin II reseptörlerini uyarabilir ve nitrik oksit sentezini azaltarak kalp atım hızının ve kan basıncının artmasına yol açabilir. Ayrıca, metabolik sendromda artan leptin etkisi, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen aktivasyonu, obstrüktif uyku apnesi varlığı ve barorefleks disfonksiyonu gibi faktörler sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna katkı sağlamaktadır (170). Kotsis ve ark.'nın (171) obez hastalarda yapmış oldukları çalışmaya göre, renal tübüler reabsorpsiyondaki artışa bağlı olarak sodyum retansiyonun geliştiği, bunun da kan basıncında artışa katkıda bulunduğu ifade edilmiştir. Sonuç olarak, metabolik sendromda HOMA-IR düzeylerinin artışı kan basıncındaki artışa katkı sağlayan bir faktör olarak düşünülebilir.

Brown ve ark.'nın (59) yaptıkları bir çalışmada kan basıncı ve şekerli içeceklerin tüketimi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve şekerli içecekler aracılığıyla fruktoz alımının doğrudan sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Bu tez çalışmasının kan basıncı verilerine bakıldığında 4. haftadan itibaren anlamlı artışlar saptanmıştır. Ayrıca 8. hafta ölçülen kan basıncı verilerinde tüm gruplarda K grubuna göre anlamlı bir yükselmenin olduğu görülmektedir. Bu yükselmenin sistolik ve diyastolik kan

basıncının her ikisinde ve ortalama kan basıncında olduğu görülmüştür. Bu çalışmada fruktoz tüketen gruplarda kan basıncı verilerinde meydana gelen artışlar diğer çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir (172-174). Çalışmamızda ilginç olarak aktivite grubunda kan basıncının artmış olduğu görülmektedir. Aktivite grubunda ortalama kan basıncı normal aralıkta iken, artışın özellikle sistolik kan basıncında olduğu saptanmıştır.

Fruktozun karaciğerde metabolize olması, burada ve diğer dokularda çeşitli metabolitler olarak depolanması serum lipid profilini de etkilemektedir. Yüksek yağ ve/veya karbonhidrat alımı lipogenezi uyararak, aşırı intramiyokardiyal yağ birikimi, kardiyomiyopati ve koroner kalp hastalığı ile sonuçlanmaktadır (175). Tajri (176) ve ark.'nın yüksek yağlı diyet ile besledikleri spontan hipertansif sıçanlarda, patolojik hipertrofi geliştiği ve kalpte yağ oksidasyonunun ileri derecede bozulduğu belirtilmiştir. Gelişen hipertansiyon dislipidemi ve insülin direnci ile ilişkilidir (176). Spontan hipertansif sıçan kalplerinde, erken evrelerde trigliseritin öncülü olan diaçilgliserol düzeylerindeki artışın, hipertansiyon gelişmeden önce kardiyak hipertrofinin başlamasıyla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (177, 178). Bednarski (179) ve ark.'nın lipidlerin kardiyak hipertrofi gelişimi üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında diaçilgliserol birikiminin kardiyak hipertrofinin başlamasıyla ilişkili olduğunu doğrulamışlardır. Çalışmamızda serum trigliserit düzeylerine bakıldığında, yüksek fruktoz tüketen gruplarda anlamlı bir artışın olduğu, bu gruplarda ayrıca kardiyak hipertrofi geliştiği de görülmektedir. Fruktoz tüketen gruplarda görülen serum trigliserit artışı bölümümüzde daha önce yapılan diğer fruktoz modeli ile ilgili çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (180, 181).

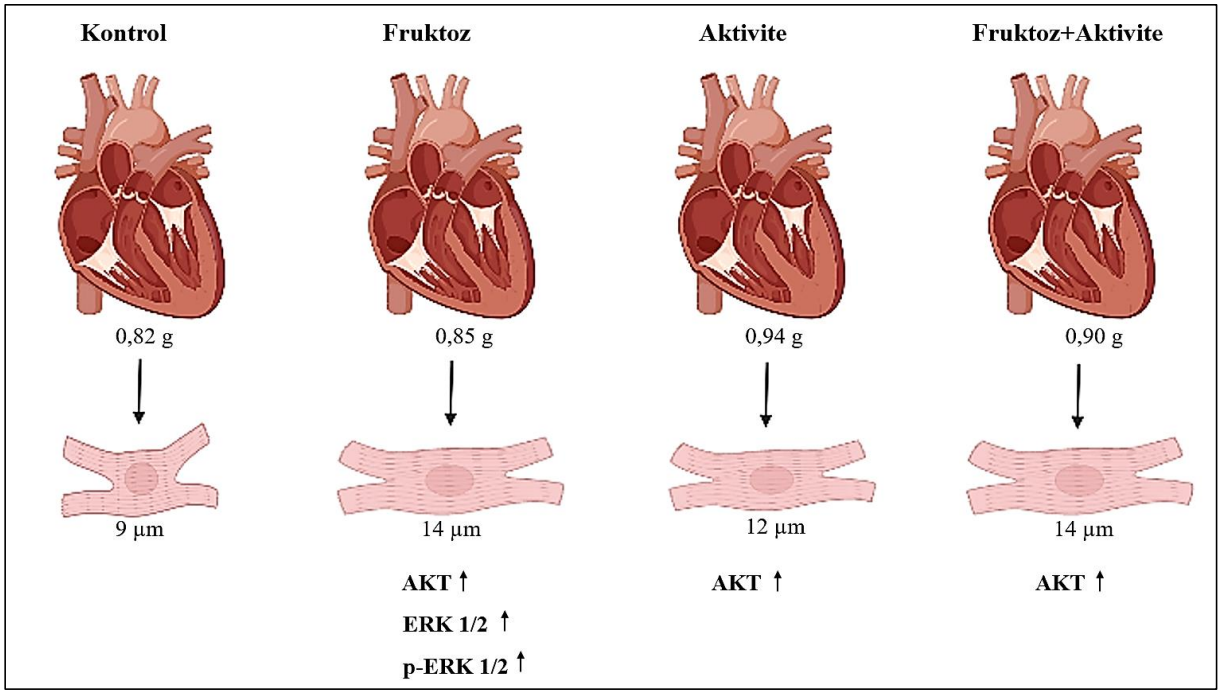
Fruktozun damarlardaki etkisi, kardiyovasküler hastalıklarda tetikleyici rolü olduğunu göstermektedir. Moreno ve ark. (182), sıçanlarda tek toz (5g/kg) fruktoz tüketiminden 4 saat sonra aort endotelinde fonksiyon bozukluğu olduğunu, aynı zamanda kan basıncının da yükseldiğini bulmuşlardır. Yüksek fruktozlu bir diyetin neden olduğu bu endotel disfonksiyonu için önerilen mekanizmalar arasında oksidatif stres ve bozulmuş NO vasküler modülasyonu yer almaktadır (58). Vasküler endotel hücreler iyi birer NO üreticisidir ve bu yoldaki değişiklikler, hipertansiyon, diyabet ve ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır (183). Chou ve ark. (184) 8 hafta fruktozlu diyet ile besledikleri sıçanlarda NO'nun fruktozlu gruplarda anlamlı olarak düştüğünü bulmuşlardır. Yapılan benzer çalışmalar yüksek fruktozlu diyetin yalnızca NO üretimini değil, aynı zamanda kan damarları üzerindeki gevşetici etkisini de bozduğunu, bu durumun oksidatif stresle ilişkili olduğunu göstermektedir (58, 184, 185). Çalışma verilerimiz, fruktozlu diyetle yapılan diğer deneysel modellerle karşılaştırıldığında kalp dokusunda NO düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığı görüldü. Ancak antioksidan bir

enzim olan glutatyon düzeylerinde aktivite grubunda artışlarının anlamlı olduğu saptandı. Literatüre bakıldığında sıçanların dönen tekerleklerle istemli fiziksel aktivite yaptığı çalışmada, çalışmamız ile benzer şekilde kardiyak dokuda egzersizin GSH düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (186). Gönüllü fiziksel aktivite ile glutatyon seviyelerinde oluşan artışın, egzersizin bozulan serbest oksijen radikalleri-antioksidan savunma sistemleri arasında pozitif yönde düzenleyici rol oynayabileceğini göstermektedir. Ancak çalışma bulgularımıza göre fruktozdan zengin beslenme antioksidan bir faktör olan GSH düzeyindeki artışı baskılıyor gibi görülmektedir.

Bu çalışmada egzersize bağlı önemli değişimler gösteren bir inflamasyon belirteci olarak hem serum hem sol ventrikül dokusunda IL-6 düzeylerine bakıldı. Vücudun birçok hücresi tarafından üretilebilen bir sitokin olan IL-6'nın, kardiyomiyositlerde akut yanıt sırasında koruyucu rol oynadığı ancak kronik olarak yüksek kaldığında, hipertrofiye neden olarak ve kasılma fonksiyonunu azalttığı belirtilmiştir (187). Çalışmamızda, 2 aylık egzersiz ve aktivite periyodu sonrasında sol ventrikül dokusunda IL-6 düzeylerinde gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü. Bu nedenle çalışma bulgularımız IL-6'nın kardiyak hipertrofi gelişiminde etkin bir rolü olmadığını düşündürmektedir.

Düzenli fiziksel aktivite metabolik profili iyileştirmektedir ve bu sebeple fiziksel egzersizin metabolik etkilerini, altta yatan hücresel ve moleküler mekanizmalar üzerindeki etkilerini değerlendirmek için hayvan modelleri kullanılmaktadır. Deneysel çalışmalarda sıçanlara genellikle koşu, yüzme ve tırmanma gibi çeşitli egzersiz modelleri uygulanmaktadır. Bu yöntemleri uygulamak için koşu bandı, dönen tekerlek aktivitesi, tırmanma merdivenleri veya yüzme havuzları kullanılmaktadır. Çalışmamızda gönüllü koşu egzersizi, insan günlük aktivitelerine daha uygun olduğu düşünülerek tercih edilmiştir. Koşu bandı kullanılarak uygulanan egzersizde hayvanın koşmasını uyarmak için düşük voltajlı elektrostimulasyon uygulanmaktadır. Bu durumun deney hayvanında stres oluşturması sebebi ile dönen tekerlek modeli tercih edilmiştir (188). Deney hayvanlarında dönen tekerlek uygulaması ile gerçekleştirilen gönüllü egzersiz modeli haftalarca sürdürülebilen bir egzersiz uygulama yöntemidir. Çalışmamızda laboratuvarımızda gerçekleşen diğer çalışmalar ile benzer şekilde ilk dört hafta artan bir ivme ile devam eden egzersiz performansı sergileyen sıçanlar, beşinci haftada kısa bir düşüş sergilemiş, ardından sonraki hafta tekrar artan ivmeyi yakalamışlardır (56, 189).

Sonuç olarak, bu çalışmada dişi sıçanlarda sekiz hafta boyunca %20 oranında fruktoz tüketimi ile serum glikoz, trigliserit düzeylerinin arttığı, insülin direncinin ve bununla birlikte kan basıncı artışının geliştiğini saptadık. Çalışmamızın bu verileri ile metabolik sendrom modeli geliştiği görülmektedir. Bu çalışmada fruktozdan zengin beslenme ile gelişen insülin direncinin istemli düzenli fiziksel aktivite ile önlenebileceği görülmektedir. Çalışmamızın amacı doğrultusunda kardiyak yeniden şekillenmenin moleküler yolakları incelenmiş olup fruktozdan zengin beslenmenin AKT ve ERK sinyal yolağı aracılı patolojik hipertrofi için uyarıcı olabileceğini göstermektedir. Çalışma bulgularımız istemli fiziksel aktivitenin fruktozdan zengin beslenmeye bağlı oluşan patolojik hipertrofiyi ERK 1/2 yolağını baskılayarak önleyici rol oynayabildiği yönündedir.



Şekil 39. Grupların kalp ağırlıkları ve kardiyomiyosit çaplarının genişlikleri ve hücresel sinyal yolaklarında kontrol grubuna göre değişimler

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yaptığımız bu tez çalışmasında içme suyuna fruktoz ekleyerek oluşturulan deneysel metabolik sendrom modelinde istemli fiziksel aktivitenin, kalp dokusunda kardiyak hipertrofi belirteçleri olan AKT, ERK 1/2 düzeyleri ile AKT, ERK 1/2 reseptör aktivitelerine ek olarak antioksidan ve inflamatuar parametreler incelendi. Bu incelemeler sonucunda aşağıdaki veriler edilmiştir:

1. Dişi sıçanlarda sekiz hafta boyunca %20 oranında fruktozdan zengin beslenme, serumda glikoz, trigliserit ve kan basıncında artışa neden olarak metabolik sendrom bulguları meydana getirmiştir.
2. Bu çalışma, fruktozdan zengin beslenmenin AKT ve ERK sinyal yolağı aracılığı ile gelişen patolojik hipertrofi için uyarıcı olabileceğini göstermektedir.
3. Bu çalışmanın bulguları, istemli fiziksel aktivitenin fruktozdan zengin beslenmeye bağlı oluşan patolojik hipertrofiyi ERK 1/2 yolağını baskılayarak önlediğini göstermektedir.
4. Bu çalışmada fruktozdan zengin beslenme ile gelişen insülin direncinin istemli düzenli fiziksel aktivite ile önlenebileceği görülmektedir.
5. Bu çalışmada fruktozdan zengin beslenme ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde kardiyak doku nitrik oksit düzeylerinin belirgin şekilde değişmediği görüldü.
6. Çalışmamızda kardiyak dokuda egzersizin GSH düzeylerini arttırarak antioksidan etki gösterdiği saptanmıştır. Ancak fruktozdan zengin beslenme antioksidan etkileri baskılıyor gibi görülmektedir.

ÖZET

Fruktozdan zengin beslenmeye bağlı oluşturulan metabolik sendrom modelinde kardiyak hipertrofiyi etkileyen moleküler mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda sıçanlarda fruktozdan zengin beslenmeye bağlı oluşan metabolik sendrom modelinde meydana gelen kardiyak yeniden şekillenmeyi AKT ve ERK yolakları üzerinden araştırmayı ve bu yeniden şekillenmede istemli fiziksel aktivitenin etkilerini belirlemeyi hedefledik.

Çalışmamızda Sprague-Dawley ırkı 24 adet erişkin dişi sıçan kontrol, fruktoz, aktivite ve fruktoz+aktivite gruplarına ayrıldı. Fruktoz ve fruktoz+aktivite gruplarının içme sularına 200 g/L dozunda fruktoz eklenerek metabolik sendrom gelişmesi sağlandı. Aynı zaman periyodunda aktivite ve fruktoz+aktivite gruplarındaki sıçanlar istemli fiziksel aktivite yapmaları için aktivite ölçer tekerleklerin bulunduğu kafeslerde tutuldu. Çalışmanın ilk günü, 4. haftası ve 8. haftası olmak üzere üç farklı zamanda kan basıncı ölçümü alındı. Çalışmanın 8. haftasının sonunda tüm sıçanların kan ve sol ventrikül doku örnekleri alındı.

Çalışmamızda fruktoz grubunda kontrol grubuna göre HOMA-IR indeksinde, kan trigliserit düzeyinde, sistolik ve diyastolik kan basıncında artış saptandı (tüm gruplar için $p<0,05$). Sol ventrikül dokusunda kontrol grubuna göre tüm gruplarda AKT protein ifadesinde belirgin bir artış görüldü ($p<0,05$). Fruktoz grubunda kontrol grubuna göre p-ERK 1/2 ve ERK 1/2 ifadelerinin arttığı, ERK 1/2 ifadesinde meydana gelen artışın fruktoz+aktivite grubunda azaldığı belirlendi ($p<0,05$).

Bu çalışmanın sonuçları, fruktozdan zengin beslenme ile metabolik sendrom oluşturulan sıçanlarda AKT ve ERK yolaklarının aktivitesi ile kardiyak hipertrofinin geliştiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda elde edilen bulgular, fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda istemli fiziksel aktivitenin patolojik hipertrofi belirteci olan ERK 1/2 yolağını baskıladığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: AKT, egzersiz, ERK, fruktoz, istemli fiziksel aktivite.

INVESTIGATION OF THE ROLE OF VOLUNTARY PHYSICAL ACTIVITY IN CARDIAC REMODELING IN HIGH FRUCTOSE DIET INDUCED EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME MODEL

SUMMARY

The molecular mechanisms affecting cardiac hypertrophy in the metabolic syndrome model created due to a fructose-rich diet are not fully known. In our study, we aimed to investigate the cardiac remodeling that occurs in the metabolic syndrome model caused by a fructose-rich diet in rats through the AKT and ERK pathways and to determine the effects of voluntary physical activity on this remodeling.

In our study, 24 adult female Sprague-Dawley rats were divided into control, fructose, activity and fructose+activity groups. The development of metabolic syndrome was achieved by adding 200 g/L fructose to the drinking water of fructose and fructose+activity groups. During the same time period, rats in the activity and fructose+activity groups were kept in cages with activity meter wheels for voluntary physical activity. Blood pressure measurements were taken at three different times, on the first day, 4th week and 8th week of the study. At the end of the 8th week of the study, blood and left ventricular tissue samples were taken from all rats.

.

In this study, HOMA-IR index, blood triglyceride level, systolic and diastolic blood pressure were increased in the fructose group compared to the control group (for all groups $p<0.05$). A significant increase in AKT protein expression was observed in all groups compared to the control group in left ventricular tissue ($p<0.05$). It was determined that p-ERK 1/2 and ERK 1/2 expressions increased in the fructose group compared to the control group, and the increase in ERK 1/2 expression decreased in the fructose+activity group ($p<0.05$).

The results of this study suggest that cardiac hypertrophy develops with the activity of AKT and ERK pathways in rats with metabolic syndrome induced by a fructose-rich diet. The findings of our study show that voluntary physical activity suppresses the ERK 1/2 pathway, which is a marker of pathological hypertrophy, in fructose-rich rats.

Key words: AKT, ERK, exercise, fructose, voluntary physical activity.

KAYNAKLAR

1. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. Dis Model Mech 2009;2(5-6):231-7.

2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001;24(4):683-9.

3. Nizar JM, Bhalla V. Molecular mechanisms of sodium-sensitive hypertension in the metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep 2017;19(8):60.

4. Doenst T, Pytel G, Schrepper A, Amorim P, Farber G, Shingu Y, et al. Decreased rates of substrate oxidation ex vivo predict the onset of heart failure and contractile dysfunction in rats with pressure overload. Cardiovasc Res 2010;86(3):461-70.

5. Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, Nazer R, Alam MA, Diwan V, et al. High-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. J Cardiovasc Pharmacol 2011;57(5):611-24.

6. Yu M, Liu Y, Xiang F, Li Y, Cullen D, Liao R, et al. CHF1/Hey2 promotes physiological hypertrophy in response to pressure overload through selective repression and activation of specific transcriptional pathways. OMICS 2009;13(6):501-11.

7. Gallo S, Vitacolonna A, Bonzano A, Comoglio P, Crepaldi T. ERK: A key player in the pathophysiology of cardiac hypertrophy. Int J Mol Sci 2019;20(9).

8. Baghaiee B, Karimi P, Siahkouhian M, Pescatello LS. Moderate aerobic exercise training decreases middle-aged induced pathologic cardiac hypertrophy by improving Klotho expression, MAPK signaling pathway, and oxidative stress status in Wistar rats. Iran J Basic Med Sci 2018;21(9):911-9.

9. Mutlak M, Schlesinger-Laufer M, Haas T, Shofti R, Ballan N, Lewis YE, et al. Extracellular signal-regulated kinase (ERK) activation preserves cardiac function in pressure overload induced hypertrophy. Int J Cardiol 2018;270:204-13.

10. Sussman MA, Volkers M, Fischer K, Bailey B, Cottage CT, Din S, et al. Myocardial AKT: the omnipresent nexus. Physiol Rev 2011;91(3):1023-70.

11. Barengo NC, Hu G, Lakka TA, Pekkarinen H, Nissinen A, Tuomilehto J. Low physical activity as a predictor for total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women in Finland. Eur Heart J 2004;25(24):2204-11.

12. Zorba E, Saygın Ö. Fiziksel aktivite ve fiziksel uygunluk. 3 ed. Ankara: Fırat matbaacılık; 2013.

13. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. Int J Sports Med 2021;42(3):199-214.

14. Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. J Endocrinol 2014;220(2):T1-T23.

15. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28(4):629-36.

16. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Çakmak HA, et al. TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. Türk Kardiyol Dern Arş 2013;41:373-8.

17. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. Diabetes Care 2004;27(10):2444-9.

18. Balkau B, Valensi P, Eschwege E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. Diabetes Metab 2007;33(6):405-13.

19. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. The European Society of Cardiology 2005;7(suppl_D):D3–D5.

20. Huang PL. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. Trends Endocrinol Metab 2009;20(6):295-302.

21. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. Compr Physiol 2013;3(1):1-58.

22. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the united states, national health and nutrition examination survey, 1988-2012. Prev Chronic Dis 2017;14:E24.

23. Aromolaran AS, Boutjdir M. Cardiac ion channel regulation in obesity and the metabolic syndrome: relevance to long qt syndrome and atrial fibrillation. Front Physiol 2017;8:431.

24. Aboonabi A, Meyer RR, Singh I. The association between metabolic syndrome components and the development of atherosclerosis. J Hum Hypertens 2019;33(12):844-55.

25. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. Clin Dermatol 2018;36(1):14-20.

26. Gelmez MY, Kasapoğlu P, Adaş ÇU, Tahralı İ, Gazioğlu SB, Çevik A, et al. Metabolik sendromda deneysel hayvan modelleri. Deneysel Tıp Dergisi 2012;2(4):15-21.

27. Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, Fairus A, Ima-Nirwana S. Animal models of metabolic syndrome: a review. Nutr Metab (Lond) 2016;13:65.

28. Panchal SK, Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. J Biomed Biotechnol 2011;2011:351982.

29. Polotsky VY. Mouse model of the metabolic syndrome: the quest continues. J Appl Physiol (Bethesda, Md : 1985) 2007;102(6):2088-9.

30. Sharma K, McCue P, Dunn SR. Diabetic kidney disease in the db/db mouse. Am J Physiol Renal Physiol 2003;284(6):F1138-44.

31. Gancheva S, Zhelyazkova-Savova M, Galunska B, Chervenkov T. Experımental models of metabolıc syndrome in rats. Scripta Sci Medica 2015;47(2):14-21.

32. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. Nutr Res Rev 2010;23(2):270-99.

33. Bell RR, Spencer MJ, Sherriff JL. Voluntary exercise and monounsaturated canola oil reduce fat gain in mice fed diets high in fat. J Nutr 1997;127(10):2006-10.

34. Ghibaudi L, Cook J, Farley C, van Heek M, Hwa JJ. Fat intake affects adiposity, comorbidity factors, and energy metabolism of sprague-dawley rats. Obes Res 2002;10(9):956-63.

35. Miller A, Adeli K. Dietary fructose and the metabolic syndrome. Curr Opin Gastroenterol 2008;24(2):204-9.

36. Barros CM, Lessa RQ, Grechi MP, Mouço TL, Souza M, Wiernsperger N, et al. Substitution of drinking water by fructose solution induces hyperinsulinemia and hyperglycemia in hamsters. Clinics (Sao Paulo) 2007;62(3):327-34.

37. Taghibiglou C, Carpentier A, Van Iderstine SC, Chen B, Rudy D, Aiton A, et al. Mechanisms of hepatic very low density lipoprotein overproduction in insulin resistance. Evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular ApoB degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model. J Biol Chem 2000;275(12):8416-25.

38. Jeppesen J, Chen YD, Zhou MY, Wang T, Reaven GM. Effect of variations in oral fat and carbohydrate load on postprandial lipemia. Am J Clin Nutr 1995;62(6):1201-5.

39. Wei Y, Wang D, Topczewski F, Pagliassotti MJ. Fructose-mediated stress signaling in the liver: implications for hepatic insulin resistance. J Nutr Biochem 2007;18(1):1-9.

40. Rutledge AC, Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. Nutr Rev 2007;65(6 Pt 2):S13-23.

41. Chong MF, Fielding BA, Frayn KN. Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. Am J Clin Nutr 2007;85(6):1511-20.

42. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. Nutr Metab (Lond) 2005;2(1):5.

43. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. Am J Clin Nutr 2004;79(4):537-43.

44. Deng JY, Huang JP, Lu LS, Hung LM. Impairment of cardiac insulin signaling and myocardial contractile performance in high-cholesterol/fructose-fed rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007;293(2):H978-87.

45. Federico LM, Naples M, Taylor D, Adeli K. Intestinal insulin resistance and aberrant production of apolipoprotein B48 lipoproteins in an animal model of insulin resistance and metabolic dyslipidemia: evidence for activation of protein tyrosine phosphatase-1B, extracellular signal-related kinase, and sterol regulatory element-binding protein-1c in the fructose-fed hamster intestine. Diabetes 2006;55(5):1316-26.

46. Dai S, McNeill JH. Fructose-induced hypertension in rats is concentration- and duration-dependent. J Pharmacol Toxicol Methods 1995;33(2):101-7.

47. de Moura RF, Ribeiro C, de Oliveira JA, Stevanato E, de Mello MA. Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols. Br J Nutr 2009;101(8):1178-84.

48. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. Am J Physiol Renal Physiol 2006;290(3):F625-31.

49. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Jiménez A, Bautista P, Cristóbal M, Nepomuceno T, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. Am J Physiol Renal Physiol 2007;292(1):F423-9.

50. Buniam J, Chukijrungroat N, Khamphaya T, Weerachayaphorn J, Saengsirisuwan V. Estrogen and voluntary exercise attenuate cardiometabolic syndrome and hepatic steatosis in ovariectomized rats fed a high-fat high-fructose diet. Am J Physiol Endocrinol Metab 2019;316(5):E908-E21.

51. Ovali MA, Oztopuz O, Vardar SA. Melatonin ameliorates cardiac remodelling in fructose-induced metabolic syndrome rat model by using genes encoding cardiac potassium ion channels. Mol Biol Rep 2021;48(8):5811-9.

52. Yilmaz Demirtas C, Bircan FS, Pasaoglu OT, Turkozkan N. The effects of resveratrol on hepatic oxidative stress in metabolic syndrome model induced by high fructose diet. Bratisl Lek Listy 2018;119(1):36-40.

53. Dholariya SJ, Orrick JA. Biochemistry, Fructose metabolism. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

54. Tappy L, Le KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. Physiol Rev 2010;90(1):23-46.

55. Dornas WC, de Lima WG, Pedrosa ML, Silva ME. Health implications of high-fructose intake and current research. Adv Nutr 2015;6(6):729-37.

56. Tayfur P. Fruktozdan zengin beslenmede serum natriüretik peptid düzeyleri ve lipoliz üzerine istemli fiziksel aktivitenin etkisi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi 2021.

57. Taskinen MR, Packard CJ, Boren J. Dietary fructose and the metabolic syndrome. Nutrients 2019;11(9).

58. Lelis DF, Andrade JMO, Almenara CCP, Broseguini-Filho GB, Mill JG, Baldo MP. High fructose intake and the route towards cardiometabolic diseases. Life Sci 2020;259:118235.

59. Brown IJ, Stamler J, Van Horn L, Robertson CE, Chan Q, Dyer AR, et al. Sugar-sweetened beverage, sugar intake of individuals, and their blood pressure: international study of macro/micronutrients and blood pressure. Hypertension 2011;57(4):695-701.

60. Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani JP. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008;294(3):R730-7.

61. Endo MY, Fujihara C, Yamazaki C, Kashima H, Eguchi K, Miura A, et al. Acute responses of regional vascular conductance to oral ingestion of fructose in healthy young humans. J Physiol Anthropol 2014;33:11.

62. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. Hypertension 1987;10(5):512-6.

63. Mayer MA, Höcht C, Opezzo JA, Peredo HA, Navacchia D, Taira CA, et al. Role of hypothalamic alpha-adrenoceptor activity in fructose-induced hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 2006;33(10):904-9.

64. Pénicaud L, Berthault MF, Morin J, Dubar M, Ktorza A, Ferre P. Rilmenidine normalizes fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. J Hypertens Suppl 1998;16(3):S45-9.

65. Rosen P, Ohly P, Gleichmann H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-fed rat. J Hypertens Suppl 1997;15(1):S31-8.

66. Curry DL. Effects of mannose and fructose on the synthesis and secretion of insulin. Pancreas 1989;4(1):2-9.

67. Adams SH, Stanhope KL, Grant RW, Cummings BP, Havel PJ. Metabolic and endocrine profiles in response to systemic infusion of fructose and glucose in rhesus macaques. Endocrinology 2008;149(6):3002-8.

68. Shapiro A, Mu W, Roncal C, Cheng KY, Johnson RJ, Scarpace PJ. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008;295(5):R1370-5.

69. Dekker MJ, Su Q, Baker C, Rutledge AC, Adeli K. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab 2010;299(5):E685-94.

70. Han T, Lan L, Qu R, Xu Q, Jiang R, Na L, et al. Temporal relationship between hyperuricemia and insulin resistance and its impact on future risk of hypertension. Hypertension 2017;70(4):703-11.

71. Braunwald E. Heart failure. JACC Heart Fail 2013;1(1):1-20.

72. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. N Engl J Med 2008;358(13):1370-80.

73. Oldfield CJ, Duhamel TA, Dhalla NS. Mechanisms for the transition from physiological to pathological cardiac hypertrophy. Can J Physiol Pharmacol 2020;98(2):74-84.

74. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. Nat Rev Cardiol 2018;15(7):387-407.

75. Maillet M, van Berlo JH, Molkentin JD. Molecular basis of physiological heart growth: fundamental concepts and new players. Nat Rev Mol Cell Biol 2013;14(1):38-48.

76. Ghafouri-Fard S, Khanbabapour Sasi A, Hussen BM, Shoorei H, Siddiq A, Taheri M, et al. Interplay between PI3K/AKT pathway and heart disorders. Mol Biol Rep 2022;49(10):9767-81.

77. Eshaghi FS, Ghazizadeh H, Kazami-Nooreini S, Timar A, Esmaeily H, Mehramiz M, et al. Association of a genetic variant in AKT1 gene with features of the metabolic syndrome. Genes Dis 2019;6(3):290-5.

78. Hers I, Vincent EE, Tavaré JM. Akt signalling in health and disease. Cell Signal 2011;23(10):1515-27.

79. Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. Nat Rev Mol Cell Biol 2006;7(8):589-600.

80. Pillai VB, Sundaresan NR, Gupta MP. Regulation of Akt signaling by sirtuins: its implication in cardiac hypertrophy and aging. Circ Res 2014;114(2):368-78.

81. DeBosch B, Treskov I, Lupu TS, Weinheimer C, Kovacs A, Courtois M, et al. Akt1 is required for physiological cardiac growth. Circulation 2006;113(17):2097-104.

82. Cho H, Thorvaldsen JL, Chu Q, Feng F, Birnbaum MJ. Akt1/PKBalpha is required for normal growth but dispensable for maintenance of glucose homeostasis in mice. J Biol Chem 2001;276(42):38349-52.

83. Chen WS, Xu PZ, Gottlob K, Chen ML, Sokol K, Shiyanova T, et al. Growth retardation and increased apoptosis in mice with homozygous disruption of the Akt1 gene. Genes Dev 2001;15(17):2203-8.

84. Avan A, Avan A, Le Large TY, Mambrini A, Funel N, Maftouh M, et al. AKT1 and SELP polymorphisms predict the risk of developing cachexia in pancreatic cancer patients. PLoS One 2014;9(9):e108057.

85. Giovannetti E, Zucali PA, Peters GJ, Cortesi F, D'Incecco A, Smit EF, et al. Association of polymorphisms in AKT1 and EGFR with clinical outcome and toxicity in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. Mol Cancer Ther 2010;9(3):581-93.

86. Piao Y, Li Y, Xu Q, Liu JW, Xing CZ, Xie XD, et al. Association of MTOR and AKT gene polymorphisms with susceptibility and survival of gastric cancer. PLoS One 2015;10(8):e0136447.

87. Zhang X, Chen X, Zhai Y, Cui Y, Cao P, Zhang H, et al. Combined effects of genetic variants of the PTEN, AKT1, MDM2 and p53 genes on the risk of nasopharyngeal carcinoma. PLoS One 2014;9(3):e92135.

88. Rota M, Boni A, Urbanek K, Padin-Iruegas ME, Kajstura TJ, Fiore G, et al. Nuclear targeting of Akt enhances ventricular function and myocyte contractility. Circ Res 2005;97(12):1332-41.

89. Shiraishi I, Melendez J, Ahn Y, Skavdahl M, Murphy E, Welch S, et al. Nuclear targeting of Akt enhances kinase activity and survival of cardiomyocytes. Circ Res 2004;94(7):884-91.

90. Kavazis AN. Pathological vs. physiological cardiac hypertrophy. J Physiol 2015;593(17):3767.

91. Francis GS, McDonald KM, Cohn JN. Neurohumoral activation in preclinical heart failure. Remodeling and the potential for intervention. Circulation 1993;87(5 Suppl):Iv90-6.

92. Lyon RC, Zanella F, Omens JH, Sheikh F. Mechanotransduction in cardiac hypertrophy and failure. Circ Res 2015;116(8):1462-76.

93. Schiattarella GG, Hill JA. Inhibition of hypertrophy is a good therapeutic strategy in ventricular pressure overload. Circulation 2015;131(16):1435-47.

94. Olah A, Matyas C, Kellermayer D, Ruppert M, Barta BA, Sayour AA, et al. Sex differences in morphological and functional aspects of exercise-induced Cardiac Hypertrophy in a Rat Model. Front Physiol 2019;10:889.

95. Stansfield WE, Ranek M, Pendse A, Schisler JC, Wang S, Pulinilkunnil T, et al. The pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure. Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease: Elsevier Inc.; 2014. p. 51-78.

96. Bueno OF, De Windt LJ, Tymitz KM, Witt SA, Kimball TR, Klevitsky R, et al. The MEK1-ERK1/2 signaling pathway promotes compensated cardiac hypertrophy in transgenic mice. EMBO J 2000;19(23):6341-50.

97. Lips DJ, Bueno OF, Wilkins BJ, Purcell NH, Kaiser RA, Lorenz JN, et al. MEK1-ERK2 signaling pathway protects myocardium from ischemic injury in vivo. Circulation 2004;109(16):1938-41.

98. Pellieux C, Sauthier T, Aubert JF, Brunner HR, Pedrazzini T. Angiotensin II-induced cardiac hypertrophy is associated with different mitogen-activated protein kinase activation in normotensive and hypertensive mice. J Hypertens 2000;18(9):1307-17.

99. Yamazaki T, Komuro I, Yazaki Y. Role of the renin-angiotensin system in cardiac hypertrophy. Am J Cardiol 1999;83(12a):53h-7h.

100. Yildiz M, Oktay AA, Stewart MH, Milani RV, Ventura HO, Lavie CJ. Left ventricular hypertrophy and hypertension. Prog Cardiovasc Dis 2020;63(1):10-21.

101. Glennon PE, Kaddoura S, Sale EM, Sale GJ, Fuller SJ, Sugden PH. Depletion of mitogen-activated protein kinase using an antisense oligodeoxynucleotide approach downregulates the phenylephrine-induced hypertrophic response in rat cardiac myocytes. Circ Res 1996;78(6):954-61.

102. Yue TL, Gu JL, Wang C, Reith AD, Lee JC, Mirabile RC, et al. Extracellular signal-regulated kinase plays an essential role in hypertrophic agonists, endothelin-1 and phenylephrine-induced cardiomyocyte hypertrophy. J Biol Chem 2000;275(48):37895-901.

103. Kehat I, Davis J, Tiburcy M, Accornero F, Saba-El-Leil MK, Maillet M, et al. Extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 regulate the balance between eccentric and concentric cardiac growth. Circ Res 2011;108(2):176-83.

104. Zeng SY, Yang L, Lu HQ, Yan QJ, Gao L, Qin XP. Rutaecarpine prevents hypertensive cardiac hypertrophy involving the inhibition of Nox4-ROS-ADAM17 pathway. J Cell Mol Med 2019;23(6):4196-207.

105. Schuch FB, Vancampfort D. Physical activity, exercise, and mental disorders: it is time to move on. Trends Psychiatry Psychother 2021;43(3):177-84.

106. Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period: ACOG Committee Opinion, Number 804. Obstet Gynecol 2020;135(4):e178-e88.

107. Qi Q, Strizich G, Merchant G, Sotres-Alvarez D, Buelna C, Castañeda SF, et al. Objectively measured sedentary time and cardiometabolic biomarkers in us hispanic/latino adults: the hispanic community health study/study of latinos (HCHS/SOL). Circulation 2015;132(16):1560-9.

108. Healy GN, Winkler EA, Owen N, Anuradha S, Dunstan DW. Replacing sitting time with standing or stepping: associations with cardio-metabolic risk biomarkers. Eur Heart J 2015;36(39):2643-9.

109. Larsen RN, Kingwell BA, Sethi P, Cerin E, Owen N, Dunstan DW. Breaking up prolonged sitting reduces resting blood pressure in overweight/obese adults. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;24(9):976-82.

110. Dempsey PC, Sacre JW, Larsen RN, Straznicky NE, Sethi P, Cohen ND, et al. Interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities reduces resting blood pressure and plasma noradrenaline in type 2 diabetes. J Hypertens 2016;34(12):2376-82.

111. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. JAMA 2002;288(15):1882-8.

112. Bakker EA, Sui X, Brellenthin AG, Lee DC. Physical activity and fitness for the prevention of hypertension. Curr Opin Cardiol 2018;33(4):394-401.

113. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2018;71(6):1269-324.

114. Savcı S, Öztürk M, Arıkan H, İnce Dİ, Tokgözoğlu L. Üniversite ö¤rencilerinin fiziksel aktivite düzeyleri. Türk Kardiyol Dern Arfl - Arch Turk Soc Cardiol 2006;34:166-72.

115. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, Latimer-Cheung AE, et al. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) - Terminology Consensus Project process and outcome. Int J Behav Nutr Phys Act 2017;14(1):75.

116. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. Circ Res 2019;124(5):799-815.

117. Human energy requirements: report of a joint FAO/ WHO/UNU Expert Consultation. Food Nutr Bull 2005;26(1):166.

118. Garland T, Jr., Schutz H, Chappell MA, Keeney BK, Meek TH, Copes LE, et al. The biological control of voluntary exercise, spontaneous physical activity and daily energy expenditure in relation to obesity: human and rodent perspectives. J Exp Biol 2011;214(Pt 2):206-29.

119. Dishman RK. Gene-physical activity interactions in the etiology of obesity: behavioral considerations. Obesity (Silver Spring) 2008;16 Suppl 3:S60-5.

120. Rhodes RE, Smith NE. Personality correlates of physical activity: a review and meta-analysis. Br J Sports Med 2006;40(12):958-65.

121. Jonas I, Schubert KA, Reijne AC, Scholte J, Garland T, Gerkema MP, et al. Behavioral traits are affected by selective breeding for increased wheel-running behavior in mice. Behav Genet 2010;40(4):542-50.

122. Sherwin CM. Voluntary wheel running: a review and novel interpretation. Anim Behav 1998;56(1):11-27.

123. Dewsbury DA. Wheel-running behavior in 12 species of muroid rodents. Behav Processes 1980;5(3):271-80.

124. Garland T, Jr .Oxford: BIOS Scientific Publishers. Selection experiments: an under-utilized tool in biomechanics and organismal biology. In Vertebrate Biomechanics and Evolution 2003:23-56.

125. Kanarek RB, D'Anci KE, Jurdak N, Mathes WF. Running and addiction: precipitated withdrawal in a rat model of activity-based anorexia. Behav Neurosci 2009;123(4):905-12.

126. Brené S, Bjørnebekk A, Aberg E, Mathé AA, Olson L, Werme M. Running is rewarding and antidepressive. Physiol Behav 2007;92(1-2):136-40.

127. Werme M, Thorén P, Olson L, Brené S. Running and cocaine both upregulate dynorphin mRNA in medial caudate putamen. Eur J Neurosci 2000;12(8):2967-74.

128. Rhodes JS, Garland T, Jr., Gammie SC. Patterns of brain activity associated with variation in voluntary wheel-running behavior. Behav Neurosci 2003;117(6):1243-56.

129. Malisch JL, Breuner CW, Kolb EM, Wada H, Hannon RM, Chappell MA, et al. Behavioral despair and home-cage activity in mice with chronically elevated baseline corticosterone concentrations. Behav Genet 2009;39(2):192-201.

130. de Visser L, van den Bos R, Spruijt BM. Automated home cage observations as a tool to measure the effects of wheel running on cage floor locomotion. Behav Brain Res 2005;160(2):382-8.

131. Banjanin S, Mrosovsky N. Preferences of mice, Mus musculus, for different types of running wheel. Lab Anim 2000;34(3):313-8.

132. Meijer JH, Robbers Y. Wheel running in the wild. Proc Biol Sci 2014;281(1786).

133. Manzanares G, Brito-da-Silva G, Gandra PG. Voluntary wheel running: patterns and physiological effects in mice. Braz J Med Biol Res 2018;52(1):e7830.

134. McMullan RC, Kelly SA, Hua K, Buckley BK, Faber JE, Pardo-Manuel de Villena F, et al. Long-term exercise in mice has sex-dependent benefits on body composition and metabolism during aging. Physiol Rep 2016;4(21).

135. Carter GT, Wineinger MA, Walsh SA, Horasek SJ, Abresch RT, Fowler WM, Jr. Effect of voluntary wheel-running exercise on muscles of the mdx mouse. Neuromuscul Disord 1995;5(4):323-32.

136. Allen DL, Harrison BC, Maass A, Bell ML, Byrnes WC, Leinwand LA. Cardiac and skeletal muscle adaptations to voluntary wheel running in the mouse. J Appl Physiol (1985) 2001;90(5):1900-8.

137. Goh J, Ladiges W. Voluntary wheel running in mice. Curr Protoc Mouse Biol 2015;5(4):283-90.

138. Lozano WM, Parra G, Arias-Mutis OJ, Zarzoso M. Exercise Training Protocols in Rabbits Applied in Cardiovascular Research. Animals (Basel) 2020 Jul 24;10(8):1263.

139. Collier G, Hirsch E. Reinforcing properties of spontaneous activity in the rat. J Comp Physiol Psychol 1971;77:155-60.

140. Eayrs JT. Spontaneous activity in the rat. Brit. J. anim. Behav. 1954;2(1):25-30.

141. Drickamer LC, Evans TR. Chemosignals and activity of wild stock house mice, with a note on the use of running wheels to assess activity in rodents. Behav Processes 1996;36(1):51-66.

142. Baba M. An experimental study of the effect of starvation on activity in the white rat. Ann Anim Psychol 1959;8:47-55.

143. Nicol CJ, Guilford T. Exploratory activity as a measure of motivation in deprived hens. Anim Behav 1991;41(2):333-41.

144. Rodnick KJ, Reaven GM, Haskell WL, Sims CR, Mondon CE. Variations in running activity and enzymatic adaptations in voluntary running rats. J Appl Physiol (1985) 1989;66(3):1250-7.

145. Speaker KJ, Cox SS, Paton MM, Serebrakian A, Maslanik T, Greenwood BN, et al. Six weeks of voluntary wheel running modulates inflammatory protein (MCP-1, IL-6, and IL-10) and DAMP (Hsp72) responses to acute stress in white adipose tissue of lean rats. Brain Behav Immun 2014;39:87-98.

146. van Dijk TH, Laskewitz AJ, Grefhorst A, Boer TS, Bloks VW, Kuipers F, et al. A novel approach to monitor glucose metabolism using stable isotopically labelled glucose in longitudinal studies in mice. Lab Anim 2013;47(2):79-88.

147. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem 1979;95(2):351-8.

148. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. Archives of biochemistry and biophysics 1959;82(1):70-7.

149. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. Clin Chem 1990;36(8 Pt 1):1440-3.

150. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem 1951;193(1):265-75.

151. Erdogan H FE, Yagmurca M, Uçar M, Irmak MK. Protein oxidation and lipid peroxidation after renal ischemia-reperfusion injury: protective effects of erdosteine and N-acetylcysteine. Urol Res 2006;34:41-6.

152. Korkmaz A, Kolankaya D. Inhibiting inducible nitric oxide synthase with rutin reduces renal ischemia/reperfusion injury. Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie 2013;56(1):6-14.

153. Panda V, Mistry K, Sudhamani S, Nandave M, Ojha SK. Amelioration of Abnormalities Associated with the Metabolic Syndrome by Spinacia oleracea (Spinach) Consumption and Aerobic Exercise in Rats. Oxid Med Cell Longev 2017;2017:2359389.

154. Hu G, Xu L, Ma Y, Kohzuki M, Ito O. Chronic exercise provides renal-protective effects with upregulation of fatty acid oxidation in the kidney of high fructose-fed rats. Am J Physiol Renal Physiol 2020;318(3):F826-F34.

155. Li Y, Higashiura K, Ura N, Torii T, Agata J, Wang L, et al. Effects of the Chinese medicine, TSJN on insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats. Hypertens Res 2000;23(2):101-7.

156. Aguilera-Mendez A, Hernandez-Equihua MG, Rueda-Rocha AC, Guajardo-Lopez C, Nieto-Aguilar R, Serrato-Ochoa D, et al. Protective effect of supplementation with biotin against high-fructose-induced metabolic syndrome in rats. Nutr Res 2018;57:86-96.

157. Farah D, Nunes J, Sartori M, Dias DD, Sirvente R, Silva MB, et al. Exercise Training Prevents Cardiovascular Derangements Induced by Fructose Overload in Developing Rats. PLoS One 2016;11(12):e0167291.

158. Moreno-Fernández S, Garcés-Rimón M, Vera G, Astier J, Landrier JF, Miguel M. High Fat/High Glucose Diet Induces Metabolic Syndrome in an Experimental Rat Model. Nutrients 2018;10(10).

159. Delbosc S, Paizanis E, Magous R, Araiz C, Dimo T, Cristol JP, et al. Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat. Atherosclerosis 2005;179(1):43-9.

160. Zhang YB, Meng YH, Chang S, Zhang RY, Shi C. High fructose causes cardiac hypertrophy via mitochondrial signaling pathway. Am J Transl Res 2016;8(11):4869-80.

161. Bouchard-Thomassin AA, Lachance D, Drolet MC, Couet J, Arsenault M. A high-fructose diet worsens eccentric left ventricular hypertrophy in experimental volume overload. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011;300(1):H125-34.

162. Siriguleng S, Koike T, Natsume Y, Iwama S, Oshida Y. Effect of prior chronic aerobic exercise on overload-induced skeletal muscle hypertrophy in mice. Physiol Res 2018;67(5):765-75.

163. Kemi OJ, Ceci M, Wisloff U, Grimaldi S, Gallo P, Smith GL, et al. Activation or inactivation of cardiac Akt/mTOR signaling diverges physiological from pathological hypertrophy. J Cell Physiol 2008;214(2):316-21.

164. Zakula Z, Koricanac G, Tepavcevic S, Stojiljkovic M, Milosavljevic T, Isenovic ER. Impairment of cardiac insulin signaling in fructose-fed ovariectomized female Wistar rats. Eur J Nutr 2011;50(7):543-51.

165. Ivanova M, Janega P, Matejikova J, Simoncikova P, Pancza D, Ravingerova T, et al. Activation of Akt kinase accompanies increased cardiac resistance to ischemia/reperfusion in rats after short-term feeding with lard-based high-fat diet and increased sucrose intake. Nutr Res 2011;31(8):631-43.

166. Prakash P, Khanna V, Singh V, Jyoti A, Jain M, Keshari RS, et al. Atorvastatin protects against ischemia-reperfusion injury in fructose-induced insulin resistant rats. Cardiovasc Drugs Ther 2011;25(4):285-97.

167. Kindlovits R, Bertoldi J, Rocha HNM, Bento-Bernardes T, Gomes JLP, de Oliveira EM, et al. Molecular mechanisms underlying fructose-induced cardiovascular disease: exercise, metabolic pathways and microRNAs. Exp Physiol 2021;106(5):1224-34.

168. Olatunji LA, Olaniyi KS, Usman TO, Abolarinwa BA, Achile CJ, Kim IK. Combined oral contraceptive and nitric oxide synthesis inhibition synergistically causes cardiac hypertrophy and exacerbates insulin resistance in female rats. Environ Toxicol Pharmacol 2017;52:54-61.

169. Hiriart-Urdanivia M, Sánchez-Soto C, Velasco M, Sabido-Barrera J, Ortiz-Huidobro RI. El receptor soluble de insulina y el síndrome metabólico. Gac Med Mex 2019;155(5):541-5.

170. Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M, Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. Curr Hypertens Rev 2020;16(1):12-8.

171. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. Hypertens Res 2010;33(5):386-93.

172. Higashiura K, Ura N, Takada T, Agata J, Yoshida H, Miyazaki Y, et al. Alteration of muscle fiber composition linking to insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats. Am J Hypertens 1999;12(6):596-602.

173. Togashi N, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Shimamoto K. The contribution of skeletal muscle tumor necrosis factor-alpha to insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats. J Hypertens 2000;18(11):1605-10.

174. Wang L, Higashiura K, Togashi N, Saitoh S, Ura N, Shimamoto K. Effects of the Chinese medicine Jiang-Tang-Ke-Li on insulin resistance in fructose-fed rats. Hypertens Res 2001;24(3):303-9.

175. Saponaro C, Gaggini M, Carli F, Gastaldelli A. The Subtle Balance between Lipolysis and Lipogenesis: A Critical Point in Metabolic Homeostasis. Nutrients 2015;7(11):9453-74.

176. Hajri T, Ibrahimi A, Coburn CT, Knapp FF, Jr., Kurtz T, Pravenec M, et al. Defective fatty acid uptake in the spontaneously hypertensive rat is a primary determinant of altered glucose metabolism, hyperinsulinemia, and myocardial hypertrophy. J Biol Chem 2001;276(26):23661-6.

177. Kondo J, Yamada Y, Okumura K, Hashimoto H, Ito T, Satake T. 1,2-diacylglycerol content in myocardium from spontaneously hypertensive rats during the development of hypertension. Basic Res Cardiol 1990;85(5):453-60.

178. Sambandam N, Chen X, Cam MC, Rodrigues B. Cardiac lipoprotein lipase in the spontaneously hypertensive rat. Cardiovasc Res 1997;33(2):460-8.

179. Bednarski TK, Duda MK, Dobrzyn P. Alterations of Lipid Metabolism in the Heart in Spontaneously Hypertensive Rats Precedes Left Ventricular Hypertrophy and Cardiac Dysfunction. Cells 2022;11(19).

180. Özen ST, Palabiyik O, Guksu Z, Arslan E, Tosunoglu EA, Süt N, et al. The effect of high-fructose feeding on hemodynamic behavior and infarct size of isolated rat hearts subjected to low-flow ischemia. Genel Tıp Dergisi 2022;32(3):324 - 9.

181. Tayfur P, Tezel GK, Barutçu Ö, Yılmaz S, Ozgur EÖ, Sut N, et al. Voluntary wheel running is effective on suppressing of obesity but not on blood pressure and insulin resistance in female rats fed with high fructose diet. Trakia Journal of Sciences 2021;19:21-8.

182. Moreno JA, Hong E. A single oral dose of fructose induces some features of metabolic syndrome in rats: role of oxidative stress. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2013;23(6):536-42.

183. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev 1991;43(2):109-42.

184. Chou CL, Pang CY, Lee TJ, Fang TC. Direct renin inhibitor prevents and ameliorates insulin resistance, aortic endothelial dysfunction and vascular remodeling in fructose-fed hypertensive rats. Hypertens Res 2013;36(2):123-8.

185. Nyby MD, Abedi K, Smutko V, Eslami P, Tuck ML. Vascular Angiotensin type 1 receptor expression is associated with vascular dysfunction, oxidative stress and inflammation in fructose-fed rats. Hypertens Res 2007;30(5):451-7.

186. Szabó R, Börzsei D, Hoffmann A, Lesi ZN, Gesztelyi R, Juhász B, et al. Lifestyle-Induced Redox-Sensitive Alterations: Cross-Talk among the RAAS, Antioxidant/Inflammatory Status, and Hypertension. Oxid Med Cell Longev 2021;2021:3080863.

187. Fontes JA, Rose NR, Cihakova D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. Cytokine 2015;74(1):62-8.

188. Çınar Y, Kabakçı R. Egzersiz Çeşitlerinin Ratlarda Uygulama Protokolleri ve Akut Yorucu Egzersizin Oksidatif Stres ile İlişkisi. Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2021(2):126-39.

189. Tayfur P, Palabıyık O, Uzun N, Süt N, Vardar SA. Fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda istemli fiziksel aktivitenin metabolik ve kardiyak işlevlere etkisi. Genel Tıp Dergisi 2019;29:65-72.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Metabolik sendrom bileşenleri ……..….5
Şekil 2. Karaciğer hücrelerinde diyet glukoz ve fruktozun metabolik yolları ……...…..9
Şekil 3. Fruktozun GLUT5 ile enterosite girişi ve GLUT2 ile çıkışı……..……10
Şekil 4. Fizyolojik ve patolojik hipertrofiye genel bakış ……..…….13
Şekil 5. Fizyolojik ve patolojik hipertrofinin genel özellikleri …….…….15
Şekil 6. Patolojik ve fizyolojik hipertrofide yer alan hücre içi sinyal yolakları ……16
Şekil 7. Fare ve sıçanlar için farklı çalışan tekerlek tipleri ve özellikleri ……...…20
Şekil 8. Deney protokolü ……..…23
Şekil 9. Sıçanların barındığı dönen tekerlekli kafesler ……..…....……24
Şekil 10. Kuyruktan kan basıncı ölçümü ……..…….....23
Şekil 11. NO standart çalışması regresyon grafiği …….…….…29
Şekil 12. Protein düzeyi standart çalışması regresyon grafiği ……..…30
Şekil 13. ELISA yönteminde otomatik plaka yıkama cihazı …….31
Şekil 14. ELISA yönteminde plakaların reader cihazı ile okunması ……...……31
Şekil 15. İnsülin düzeyi standart çalışması regresyon grafiği …….…….....32
Şekil 16. IL-6 düzeyi standart çalışması regresyon grafiği ……..…..33
Şekil 17. SDS-PAGE jel elektroforez yöntemi ……34
Şekil 18. Örneklerin PVDF membrana aktarılması, blotlama işlemi …….....…….34
Şekil 19. Örneklerin Biorad sistemi ile görüntülenmesi ve yoğunluğunun hesaplanması ……34
Şekil 20. Vücut ağırlıklarının karşılaştırılması ……..39
Şekil 21. Aktivite gruplarının haftalık yürüyüş-koşu mesafesi ölçümleri …….…40

Şekil 22. Grupların sıvı alımı ortalama değerlerin karşılaştırılması ……..……41
Şekil 23. Grupların sistolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması …….……43
Şekil 24. Grupların diyastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması ……..……44
Şekil 25. Grupların ortalama kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması …….……...44
Şekil 26. Grupların serum IL-6 değerlerinin karşılaştırılması …….…..47
Şekil 27. Grupların serum insülin, glikoz ve HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması ……47
Şekil 28. Grupların serum lipid profili değerlerinin karşılaştırılması ……..…….48
Şekil 29. Grupların kalp doku IL-6 değerlerinin karşılaştırılması ……49
Şekil 30. Sol ventrikül MDA, GSH ve NO değerlerinin karşılaştırılması …….50
Şekil 31. Grupların morfolojik kalp ağırlığı, vücut ağırlığı ve tibia uzunluğuna ilişkin verilerin karşılaştırılması ……51
Şekil 32. Sol ventrikül dokusunda AKT, p-ERK 1/2 ve ERK 1/2 protein ifadelerinin karşılaştırılması ……..……..52
Şekil 33. Kardiyomiyosit genişliğinin gruplar arası karşılaştırılması ……..53
Şekil 34. Hematoksilen-eozin ile boyanmış sol ventrikül kesiti (HEx400) ……..…….53
Şekil 35. Sol ventrikül dokusunda immünreaktivite sonuçlarının karşılaştırılması ……...55
Şekil 36. Sol ventrikül doku kesitlerinde AKT aktivite karşılaştırmaları ……..…55
Şekil 37. Sol ventrikül doku kesitlerinde p-ERK 1/2 aktivite karşılaştırmaları ……56
Şekil 38. Sol ventrikül doku kesitlerinde ERK 1/2 aktivite karşılaştırmaları ……56
Şekil 39. Grupların kalp ağırlıkları ve kardiyomiyosit çaplarının genişlikleri ve hücresel sinyal yolaklarında kontrol grubuna göre değişimler ……..64

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Metabolik sendrom tanısı için klinik kriterler ……..….4
Tablo 2. Dünya'da şeker tüketimi …….….8
Tablo 3. Deney gruplarında vücut ağırlıklarının karşılaştırılması ……38
Tablo 4. Grupların son dört hafta boyunca tükettikleri ortalama sıvı miktarları ……...40
Tablo 5. Deney grupları hemodinamik ölçümlerinin 0. gün karşılaştırılması ……..41
Tablo 6. Deney grupları hemodinamik ölçümlerinin 4.hafta karşılaştırılması …….42
Tablo 7. Deney grupları hemodinamik ölçümlerinin 8.hafta karşılaştırılması ……43
Tablo 8. Serum örneklerinde metabolik parametrelerin karşılaştırılması …….45
Tablo 9. Sol ventrikül dokusu metabolik ve morfolojik parametrelerin karşılaştırılması ……46
Tablo 10. Sol ventrikül dokusu histolojik değerlendirmenin karşılaştırılması …….52
Tablo 11. Sol ventrikül dokusu immünohistokimyasal parametrelerin karşılaştırılması ……..54

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında İstanbul'da doğdum. Lise eğitimimi 2006 yılında Eyüp Lisesi'nde, lisans eğitimimi 2012 yılında Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde tamamladım. 2012 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda başladığım yüksek lisans eğitimimi 2015 yılında tamamladım. Şubat 2016 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı'nda başladığım ikinci yüksek lisans eğitimimi 2018 yılında tamamladım. 2018 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı'nda YÖK 100/2000 proje bursiyeri olarak başladığım doktora eğitimime devam etmekteyim.

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

1. Aydoğdu N, Yalçınkaya Yavuz Ö, Taştekin E, Tayfur P, Kaya O, **Kandemir N**. The Effects of Irisin on Nω-Nitro-L-arginine Methyl Ester Hydrochloride-Induced Hypertension in Rats. Balkan Med J. 2019 Oct 28;36(6):337-346. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.5.113. Epub 2019 Sep 5.

2. Kudaibergenova A, Aydogdu N, **Kandemir N**, Aydin MA. Investigation of Kisspeptin Role in Experimental Kidney Ischemia/Reperfusion Injury. Folia Med (Plovdiv) 2020 Mar 31;62(1):82-88. doi: 10.3897/folmed.62.e47913.

Ulusal Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

1. Sekerci G, Varlık ÖG, Akaltın M, **Firat N**, Süt N, Vardar SA. Comparıson Of Ergogenıc Substance Use And Physıcal Actıvıty Levels In Trakya Unıversıty School Of Medıcıne And School Of Health Scıences Students. Turk Med Stud J 2022;9(2):59-63. Doi: 10.4274/tmsj.galenos.2022.2022-2-1

Hakemli Kongre/Sempozyum Bildiri Kitaplarında Yer Alan Yayınlar/Bildiriler

1. Selma Arzu Vardar, Muhammed Ali Aydın, Orkide Palabıyık, Ecem Büşra Değer, Esra Akbaş Tosunoğlu, Nihayet Fırat, Necdet Süt. İsatinin Fiziksel Olarak Aktif Sıçanlarda Kardiyak Hemodinamik İşlev Üzerine Etkisi. TFBD 47. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 2022, PS-26.

2. Övgü Güneş Varlık, Görkem Şekerci, Mert Akaltın, **Nihayet Fırat**, Necdet Süt, Selma Arzu Vardar. Fiziksel Aktivite Düzeylerine Göre Üniversite Öğrencileri Arasında Ergojenik Madde Kullanımının Karşılaştırılması. Uluslararası Katılımlı Online TFBD 46. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 2021, PS64.

3. **Nihayet Firat**, Muhammed Ali Aydin, Nilay Tot, Sevval Simsek, Seyma Tastekin, Nurettin Aydogdu. The Role of Adropine and Irisin in an Experimental Hypertension Model. Online 4th International Congress Of Turkish Neuroendocrinology Socienty. Abstract Book PC-017. Istanbul, 2020.

4. Iskan NG, Soyleyici B, **Kandemir N**, Ali Aydin M, Aydogdu N. The role of kisspeptin in myoglobinuric acute kidney injury in rats. Federation of European Physiological Societies 2019 September 10-13; Bologna, Italy, (Acta Physiol 2019, 227 (suppl S718) p:125) PP152.

5. Hatice Ozata, Nurettin Aydogdu, Ebru Tastekin, **Nihayet Kandemir**, Muhammed Ali Aydın, Esra Tosunoglu Akbas. Deneysel Miyoglobinürik Akut Böbrek Hasarında Oksitosinin Etkilerinin Araştırılması. Uluslararası Katılımlı TFBD 45. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Kuşadası 2019, PS139.

6. Nurettin Aydogdu, Muhammed Ali Aydın, **Nihayet Kandemir**, Neşe Ulusoy, Ece Onay Ozgur, Betul Calisgan. Deneysel Böbrek İskemi/Reperfüzyon Hasarının Fizyopatolojisinde İrisin ve Adropinin Rolünün Araştırılması. Uluslararası Katılımlı TFBD 45. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Kuşadası 2019, PS137.

7. Nilay Tot, Sevval Simsek, Seyma Tastekin, **Nihayet Kandemir**, Muhammed Ali Aydin, Nurettin Aydogdu. Deneysel Hipertansiyon Modelinin Fizyopatolojisinde Asprosinin Rolünün Araştırılması. Uluslararası Katılımlı TFBD 45. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Kuşadası 2019, SS44.

8. Ozlem Yalcinkaya Yavuz, Nurettin Aydogdu, Ebru Tastekin, Muhammed Ali Aydin, **Nihayet Kandemir**, Assel Kudaibergenova. Investigation of the Effect of Kisspeptin on Blood Pressure in Experimental Hypertension Model. Acta Physiol 2018; 225 (suppl 716) PC039 (Eylül 2018).

9. Nurettin Aydogdu, Hakan Erbas, Ebru Tastekin, Oktay Kaya, **Nihayet Kandemir**, Muhammed Ali Aydin, Nejdet Sut. Investigation of the effects of tetrahydrobiopterin on renal nitric oxide syntase isoforms in experimental myoglobinuric acute kidney injury. Europhysiology 2018 PCB-367. London, United Kingdom, September 14-16, 2018.

10. Muhammed Ali Aydin, Nurettin Aydogdu, Ebru Tastekin, **Nihayet Kandemir**, Ozlem Yalcinkaya Yavuz, Assel Kudaibergenova. Investigation of the relation of nesfatin-1 and adropin with blood pressure in experimental hypertension model. Neuroendocrinology 2018; 107 (suppl 1) PC-006. Malatya, 2018.

11. Nur Gülce Iskan, Begum Soyleyici, **Nihayet Kandemir**, Muhammed Ali Aydin, Assel Kudaibergenova, Nurettin Aydogdu. Investigation of adropin levels in experimental myoglobinuric acute kidney injury. 3rd International Congress Of Turkish Neuroendocrinology Socienty Abstract Book PC-004. Malatya, 2018.

12. Nurettin Aydoğdu, Ebru Taştekin, Pınar Tayfur, Özlem Yalçınkaya Yavuz, Oktay Kaya, **Nihayet Kandemir**. The Effects of Irisin on Experimental Hypertension in Rats. Acta Physiol 2017, 221 (suppl 714) PC026 (Eylül 2017).

13. Assel Kudaibergenova, Nurettin Aydogdu, **Nihayet Kandemir**, Muhammed Ali Aydin. Investigation of Kisspeptin Role in Experimental Kidney Ischemia/Reperfusion Injury. Acta Physiol 2017; 221 (suppl 714) PC088 (Eylül 2017).

14. **Nihayet Kandemir**, Nurettin Aydogdu, Ebru Tastekin, Assel Kudaibergenova, Muhammed Ali Aydin. Investigation of the Effects of Lycopene on Experimentally Hypertension-induced Rats. Acta Physiol 2017; 221 (suppl 714) OC07 (Eylül 2017).

15. H. Erbas, **N. Kandemir**, I. Dibirdik, N. Aydogdu, E. Cakir. Investigation of the possible role of luteolin in breast cancer. 41st FEBS Congress, Molecular and Systems Biology for a Better Life, Ephesus/Kuşadasi, Turkey, September 3-8, 2016, P-05.02.2-046.

Proje Deneyimi

1. Spirulina platensis'ten Elde Edilen Biyopeptidlerin Enkapsülasyonu ve Gıda Uygulamaları'' (proje no: 117O941) Tübitak 1001 projesi, Bursiyer, 2019-2020.

2. Deneysel Miyoglobinürik Akut Böbrek Hasarının Fizyopatolojisinde Nitrik Oksit Sentaz ''Uncoupling''in Rolü: Böbrek Fonksiyonları ve Hasarı Üzerine Tetrahidrobiopterin ve L-argininin Etkilerinin İncelenmesi, (Proje no: 115S183) TÜBİTAK 1001 projesi, Bursiyer, 2016-2018.

EKLER

Ek-1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(Trakya University, Local Ethics Committee of Animal Experiments)

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 2021/02 **Karar Tarihi**: 26.02.2021
Karar No: 2021.02.05
Hayvan Sayısı ve Cinsi: Sıçan 32 adet

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR'ın yaptığı, Nihayet FIRAT'ın Doktora Tezi olarak planlanan, TÜHADYEK-2021/06 protokol nolu "**Yüksek fruktozlu diyet ile oluşturulan deneysel metabolik sendrom modelinde istemli fiziksel aktivitenin kardiyak yeniden şekillenmedeki rolünün araştırılması**" başlıklı çalışma isteği görüşüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan deneyleri etik kurullarının çalışma usul ve esaslarına dair yönetmelik ve Trakya Üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurulu yönergesinde belirtilen ilke ve kurallara uygun bulunarak, çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Enis ULUÇAM
Başkan
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Hakan ERBAŞ
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Suat ERDOĞAN
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Y. Arakan SEZER
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Tevfik AKTOZ
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Necdet SÜT
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Doç. Dr. Elvan BAKAR
Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

-MAZERETLİ-
Doç. Dr. Filiz SANAL
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Dr. Öğr. Üyesi F. Gülfeşan ÇANAKÇI
Diş Hekimliği Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Vet. Hek. Kenan SELVİ
Vet. Hek. Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Ecz. F. Uygar GÜLER
Sivil Toplum Kuruluşu Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Ayhan YILMAZ
Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır
-KATILMADI-