

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR

**FRUKTOZDAN ZENGİN BESLENMEYE BAĞLI
METABOLİK VE KARDİYAK HEMODİNAMİK
DEĞİŞİMLERDE FİZİKSEL AKTİVİTENİN ETKİSİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Pınar TAYFUR

Referans no: 10067452

EDİRNE – 2016

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR

**FRUKTOZDAN ZENGİN BESLENMEYE BAĞLI
METABOLİK VE KARDİYAK HEMODİNAMİK
DEĞİŞİMLERDE FİZİKSEL AKTİVİTENİN ETKİSİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Pınar TAYFUR

Destekleyen Kurum: TÜBAP-2015/27

Tez No

EDİRNE – 2016

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

O N A Y

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Pınar TAYFUR tarafından tez başlığı “**Fruktozdan Zengin Beslenmeye Bağlı Metabolik ve Kardiyak Hemodinamik Değişimlerde Fiziksel Aktivitenin Etkisi**” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 12/02/2016 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “**Yüksek Lisans Tezi**” olarak kabul edilmiştir.


İmza

Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU

İmza

Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR



İmza

Doç. Dr. Özgür KASIMAY ÇAKIR



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Doç. Dr. Tammam SİPAHİ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim sürecinde, yetişmemde büyük katkı ve emeği geçen, ayrıca tez konusunun olgunlaşmasında bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yol gösterici olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU, değerli öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK ve Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK'a, deney aşamasının gerçekleştirilmesinde tecrübeleriyle yardımcı olan Dr. Orkide PALABIYIK ve Dr. Nurşen UZUN'a ve araştırmanın maddi desteğini sağlayan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Birimi'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
BESİN KAYNAĞI OLARAK FRUKTOZ	3
FİZİKSEL AKTİVİTE VE GÖNÜLLÜ FİZİKSEL AKTİVİTE İLE İLGİLİ DENEYSEL ÇALIŞMALAR	14
FRUKTOZDAN ZENGİN BESLENME VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ	18
FRUKTOZDAN ZENGİN BESLENMENİN KARDİYAK İŞLEVE ETKİSİ	21
GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
BULGULAR	38
TARTIŞMA	45
SONUÇLAR	51
ÖZET	53
SUMMARY	55
KAYNAKLAR	57
RESİMLEMELER LİSTESİ	65
ÖZGEÇMİŞ	67
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

CRP	: C-reaktif protein
Dp/dt maks	: Maksimum sol ventrikül basınç değişim oranı
Dp/dt min	: Minimum sol ventrikül basınç değişim oranı
GLUT	: Glukoz taşıyıcı protein
HDL	: High density lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)
IL-6	: İnterlökin-6
İD	: İnsülin direnci
KA / TU	: Kalp ağırlığı / tibia uzunluğu
KH	: Kalp hızı
LDL	: Low density lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)
SVGB	: Sol ventrikül gelişim basıncı
TG	: Trigliserit
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü-alfa
VLDL	: Very low density lipoproteins (Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler)

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yüzyılda, besinlerle kalori alımı artmış bunun yanı sıra teknolojik ve ekonomik gelişmeler ile fiziksel olarak inaktif yaşam tarzı oluşmuştur. Bu durum, enerji dengesinde metabolik sendroma götüren bir kayma ile sonuçlanmıştır (1). Son yıllardaki çalışmalar, besinlerle yüksek miktarda fruktoz alımının vücutta obezite, lipid metabolizması bozukluğu, insülin direnci (İD) oluşumu gibi metabolik değişiklikler meydana getirdiğini göstermektedir (2-4). Diyetteki fruktozun ana kaynağı meyveler, bal, mısır şurubu ve sukrozdur. Günümüzde mısır şurubu ucuz olması nedeniyle besinler içerisinde yoğun olarak kullanılmaktadır.

Fruktoz tüketimi ile obezite insidansındaki artış paralellik göstermektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada, 28 gün boyunca fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda kilo alımı artmasına rağmen metabolik ve kardiyak hemodinamik açıdan belirgin bir etki oluşmadığı bildirilmiştir (5). Ancak, daha uzun süre fruktozla beslenen sıçanlarda, 10 haftalık bir süre boyunca fruktozdan zengin beslenmeye bağlı olarak, belirgin metabolik değişiklikler meydana geldiği de belirtilmektedir (6). Bundan başka, ekokardiyografik incelemelerde fruktozdan zengin beslenmeye bağlı sol ventrikül hipertrofisi oluştuğu ve özellikle ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu meydana geldiği belirtilmiştir (7).

Son yıllarda, uzun süre fruktozdan zengin beslenmenin oluşturduğu metabolik, hemodinamik ve otonomik olumsuz değişikliklerin egzersiz ile önlenemediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (6,8). Mostarda ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmada, maksimal oksijen tüketiminin %50-70'i düzeyinde egzersiz uygulanmış ve egzersizin obezite göstergesi olan Lee indeksi, İD, sistolik ve diyastolik kan basıncında fruktozdan zengin beslenmeye bağlı oluşan değişimleri önleyici etki ettiği belirtilmiştir.

Fruktozdan zengin beslenmede oluşan metabolik etkilerin en önemli komponentlerinden birisi olan obezitede artan adipoz doku, yağ depolanan bir doku olmanın yanı sıra endokrin etkiler de göstermektedir. Bu dokudan başta inflamatuvar sitokinler olmak üzere çok sayıda madde salgılanır. İnterlökin-6 (IL-6), inflamatuvar aktivitede rolü olan en önemli sitokinlerden birisidir. IL-6 yapımı ve dolaşımdaki düzeyi yağ dokusu ile paralel olarak artar (1,9,10). Bunun dışında tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α)'da adipoz doku tarafından salgılanır. TNF- α 'nın lipogenezi inhibe edip, lipolizi ve adipositlerde apoptozu arttırarak obeziteyi önlediği bildirilmiştir (1,9). Ancak, gönüllü olarak yapılan fiziksel aktivitenin fruktozdan zengin beslenmeye bağlı oluşan metabolik, kardiyak ya da inflamatuvar değişimlerdeki rolü tam olarak bilinmemektedir.

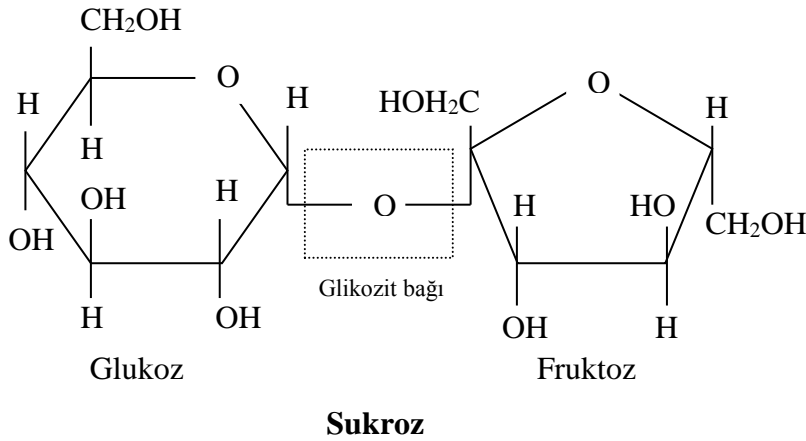
Bu çalışmanın amacı fruktozdan zengin beslenmeye bağlı metabolik ve inflamatuvar değişimler ile kardiyak hemodinamik değişimleri, 10 hafta boyunca içme suyuna %10 fruktoz eklenerek beslenen sıçanlar üzerinde incelemektir. Ayrıca fruktozdan zengin beslenmeye bağlı metabolik ve kardiyak değişikliklerde gönüllü fiziksel aktivitenin etkisini araştırmaktır. Dünya sağlık örgütü verilerine göre dünya nüfusunun %60'ının fiziksel olarak aktif olmadığı belirtilmektedir. Bu nedenle, son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda, gönüllü olarak yapılan, düşük yoğunluktaki egzersizlerin etkileri araştırılmaya başlanmıştır (11). Bu konuda bilimsel dayanakların ortaya çıkması, fiziksel aktivitenin vücut işlevlerindeki rolünün anlaşılması açısından yarar sağlayacaktır.

GENEL BİLGİLER

BESİN KAYNAĞI OLARAK FRUKTOZ

Karbonhidratlar, doğada en çok yer alan organik moleküllerdir. Bütün canlılar içinde önemli besin kaynağı olan karbonhidratlar, karbon, oksijen ve hidrojen atomlarından oluşmuştur. Tüm canlılarda enerji sağlamak amacıyla alınan karbonhidratlar, günlük diyetle alınan enerjinin yaklaşık %50-60'ını sağlarlar (12). İnsan beslenmesinde önemli yer tutan iki basit şeker olan glikoz ve fruktoz, bitkisel karbonhidratların temel yapısını oluşturur.

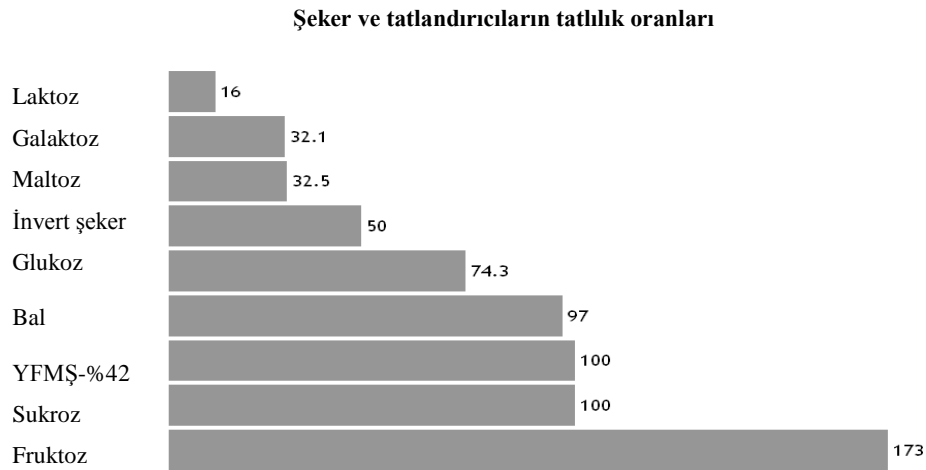
Fruktoz, glukoz ile aynı moleküler formüle sahiptir ($C_6H_{12}O_6$), fakat kimyasal yapıları ve metabolik yönleri farklıdır. Fruktoz, yiyecek ve içeceklerde tatlandırıcı olarak kullanılan basit altı karbonlu bir monosakkarittir (13). Glukoz ve fruktoz bağlanarak sukrozu (sakkaroz, çay şekeri) oluştur (Şekil 1).



Şekil 1. Fruktoz, glukoz ve sukrozun kimyasal formülleri

Bitkisel kaynaklı karbonhidratlar, glukoz, fruktoz ve sukroz (fruktoz + glukoz) şeklinde bulunur. Fruktoz doğal bir beslenme kaynağı olarak, bal ve meyvelerde bulunan bir monosakkarittir. Ayrıca endüstriyel kullanımda, yüksek fruktozlu mısır şurubu içinde yer almaktadır. Mısır şurubunun kullanım alanları gazlı içecekler başta olmak üzere tüm tatlandırılmış hazır içecekler (meyve suyu, meyveli sodalar, soğuk çay vb.), çikolata, şekerleme türleri, hazır gıda olarak kullanılan kek, reçel-marmelat ve diğer jöle türü yiyeceklerdir (14). Yüksek fruktozlu mısır şurubu, mısır şurubundaki glikozun belli bir miktarının fruktoza izomerleştirilmesiyle elde edilmektedir. Kompleks bir damıtma ve kombine prosten sonra farklı fruktoz içerikli (%42, %55 ve %90) şuruplar elde edilmektedir (15).

Fruktozun ticari amaçlı olarak, yiyecek ve içeceklerde tercih edilme sebepleri; diğer karbonhidratlara oranla daha tatlı olması, donma noktasının düşük olması, renk ve tat geliştirme yeteneği, pek çok ürün ile kolay karışabilmesi ve çabuk çözünmesi, nem tutma oranının hızlı olması, glukoz ile aynı enerji yüküne sahip olması, glukozdan daha az tokluk hissi oluşturması, maliyetinin düşük ve raf ömrünün uzun olmasıdır (16). Tüm doğal karbonhidratlar içerisinde en tatlı olan fruktozdur. Karşılaştırma yapılırsa fruktoz, sukrozdan 1,73 kat daha tatlıdır (Şekil 2) (17). Fruktozun önemli oranda bulunduğu besinler meyve ve baldır. Bir çorba kaşığı bal ortalama 9 gr fruktoz içerir iken bir orta boy elmada yaklaşık fruktoz 11 gramdır (18).



Şekil 2. Şeker ve tatlandırıcıların tatlılık oranlarının karşılaştırılması (17)

YMFŞ: Yüksek fruktozlu mısır şurubu

Fruktoz içeren tatlandırıcılardan olan sukroz, yirminci yüzyıldan beri bilinmektedir. İlk kez, 1879 yılında Constantin Fahlberg tarafından geliştirilmiş, üretilmiş ve sofraya, çay şekerinden 300-500 kat daha tatlı bir molekül olarak, Birinci Dünya Savaşı sırasında popüler olmuştur. O zamandan beri birçok yiyecek ve içecekleri tatlandırmak amacıyla dünya pazarına girmiştir. Çay şekerinin aksine sukroz minimum dozlarda aynı tatlandırma etkisine sahip olduğundan, düşük kalorili olması nedeniyle özellikle şeker hastaları ve kilo almak istemeyenler için tercih edilmiştir (18).

1970'li yıllarda tatlandırıcıların kullanımı ani bir artış göstermiştir. Örneğin kişi başına düşen fruktoz tüketimi 64 gr/günden 81 gr/gün seviyesine yükselmiştir (19). Fruktoz, 70'lerin sonunda diyabetik hastaların diyetlerinde yararlı bir ek besin olarak önerilmiştir. Günümüzde ise fruktozun yüksek dozlarının, kardiyovasküler hastalıklarda riskleri arttırdığı, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve metabolik sendrom gibi patolojik durumların gelişmesine yol açtığı bildirilmektedir (20).

Ekonomik ve daha fonksiyonel olduğu için yüksek fruktozlu mısır şurubu, işlenmiş gıdalarda önemli derecede sukrozun yerini almıştır (21). Buna bağlı olarak tüketilen fruktoz önemli miktarlarda artmıştır. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde, günlük olarak tüketilen fruktoz miktarları çocuklarda 55 gr ve gençlerde 73 gr olduğu bildirilmektedir (22). Önceleri üzerinde durulmazken, özellikle son yıllarda neredeyse bütün tatlı gıdaların bileşimine giren bu tatlandırıcının insan sağlığı üzerine etkisi sorgulanmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, aşırı fruktoz tüketiminin ve yüksek fruktozlu mısır şurubunun, obezite (23), koroner hastalıklar, metabolik bozukluklar, plazma trigliserit (TG) seviyesinin artması ve hepatik insülin direnci gibi insan sağlığını olumsuz etkileyen faktörlerle ilişkisi çalışılmıştır (24).

Fruktoz ayrıca, klinikte parenteral beslenmede glikozun yerine alternatif olarak kullanılmıştır. Fruktozun düşük glisemik indekse sahip olması diyabetik bireylerin diyetlerinde ve metabolik basamağın başlangıcında insüline ihtiyaç duymaması nedenleriyle, terapotik bir araç olarak kullanılabilirdi varsayılmıştır. Ancak olumlu etkilerinin yanında, alınan fruktozun artması laktat düzeylerinde artışa, hiperürikasidemiye, hipertrigliseridemiye ve karaciğer hasarlarına yol açtığı belirlenince, fruktoz parenteral beslenmelerde kullanılmamaktadır (25).

Fruktoz Metabolizması

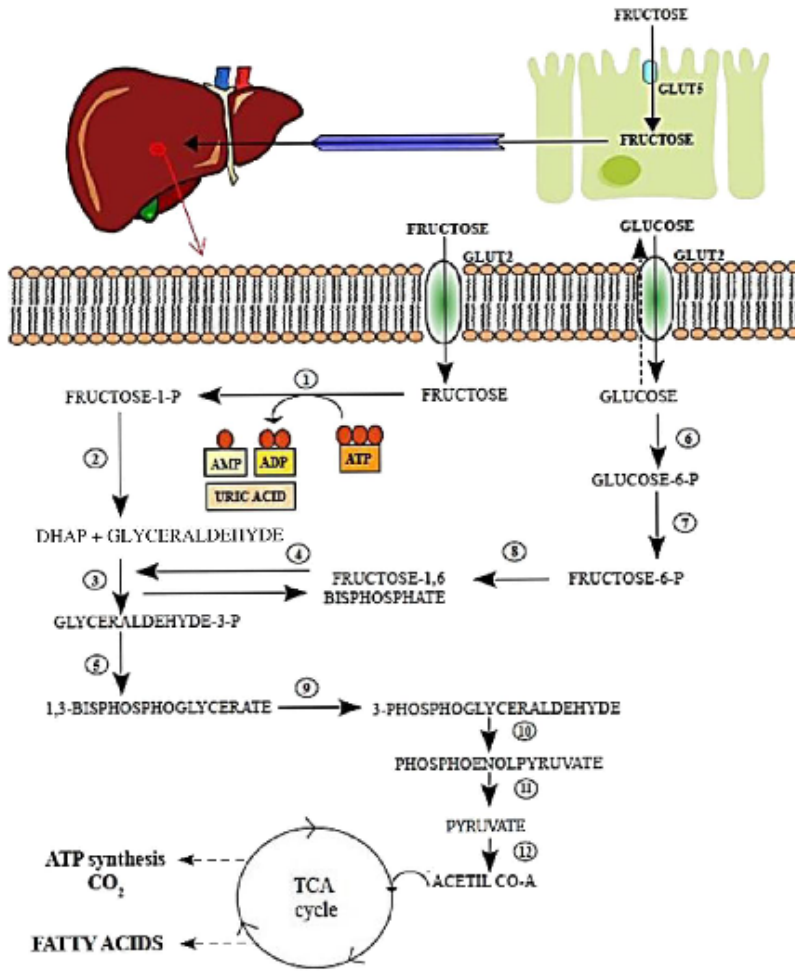
Fruktoz bir karbonhidrattır. Artan fruktoz alımıyla oluşan spesifik etkiler, karbonhidrat metabolizmasının ara maddelerinin artmasından kaynaklanmaktadır. Günümüz koşullarında insanlar için, beslenmede fruktoz alımı, glukoz alımından fazla olabilir. Alınan fruktozun önemli miktarı glukozla dönüştürülür. Fruktoz ve glikoz metabolizması trioz-fosfat düzeyinde birleşir (Şekil 3). Fruktoz metabolizmasındaki olumsuz etkiler bu ara maddelerden kaynaklanabilir (25). Glukoneogenezde rol oynayan trioz-fosfatlar, normal koşullar altında, sindirilen fruktozun %30-%50 oranlarında glukozla çevrilmesinde etkilidir (26) ve yüksek fruktoz, bu şekilde glikojen üretimini uyarmaktadır (27,28).

Fruktoz metabolizması diğer şekerlerden farklıdır ve çeşitli dokulara değişik tipteki glukoz taşıyıcı proteinler ile alınır. Glukozun aksine bu taşınma Na^+ bağımlı değildir ve enerji gerektirmez (29). Fruktoz besin kaynaklarından alımı sonrasında, kolaylaştırıcı glukoz taşıyıcısı (GLUT) ailesinin üyesi olan GLUT 5 tarafından barsak membranı boyunca taşınır. GLUT 5 aynı zamanda fruktoz emilimi ve diğer dokulara dağılımı için önemli bir kontrol noktasıdır (Şekil 3)(18).

Fruktoz, GLUT 5 tarafından enterositlerden emilir. Ayrıca GLUT 5 tarafından apikal taşıma sonrasında, GLUT 2 tarafından bazolateral zar boyunca taşınmaktadır. Diyabetik hastalarda fruktoz metabolizmasındaki değişiklikler araştırılmaktadır. Diyabet ince bağırsaktaki GLUT 5 ekspresyonunu etkilemektedir. Duodenal GLUT 5 mRNA ve protein düzeylerinin tip-2 diyabetli kişilerde diyabet olmayanlardan 3-4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (30). Son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek fruktozlu beslenmenin iskelet kasındaki GLUT 4 aktivitesini etkilediğini ve egzersize GLUT 4 yanıtını baskılayıcı rol oynadığını göstermiştir (31). Bu gözlemler yüksek fruktozlu beslenmeye bağlı metabolik değişikliklerde özellikle GLUT 5'in rol oynayabileceğini düşündürmektedir (18). Artan fruktoz tüketimi ile obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (32).

Fruktoz ve glukoz enterositler tarafından emildikten sonra, karaciğere doğrudan portal dolaşım ile taşınır. Karaciğer, kandaki fruktozun hem temel hedef organıdır. Aktif hepatik enzim sistemi hızla fruktozu metabolize eder. Fruktoz, gliseraldehit ve dihidroksiaseton fosfata dönüşerek, fruktoz ve glikozun her ikisi de bu metabolik yola bağlanır. Glukoz metabolizması ile karşılaştırıldığında glukoz metabolizmasının fruktoz metabolizmasından ayırt edici özelliklerinden biri de fosfofruktokinaz aktivitesidir (Şekil 3). Glikoz metabolizması sırasında fosfofruktokinaz, fruktoz-6-fosfatı fruktoz 1,6 bifosfata dönüştürür.

Bu enzim, AMP, ADP ve fruktoz 2,6-bifosfat gibi metabolitlerin yüksek miktardaki konsantrasyonu ile kontrol edilir. Glikozun pirüvata hepatic dönüşümü insülin tarafından düzenlenir. Bu süreçten farklı olarak, fruktozun trioz-fosfata dönüşümü insülininden bağımsız olarak gerçekleşen hızlı bir süreçtir. Fruktoz glikolizin temel düzenleyici basamağı yani fosfofruktokinaz basamağını atlar ve glikolitik yola girer. Fruktoz hepatic metabolizmada trioz fosforlara dönüşür ve glikoz metabolizmasında önemli rol oynayan bir peptid hormon olan insülininden etkilenmez (18).

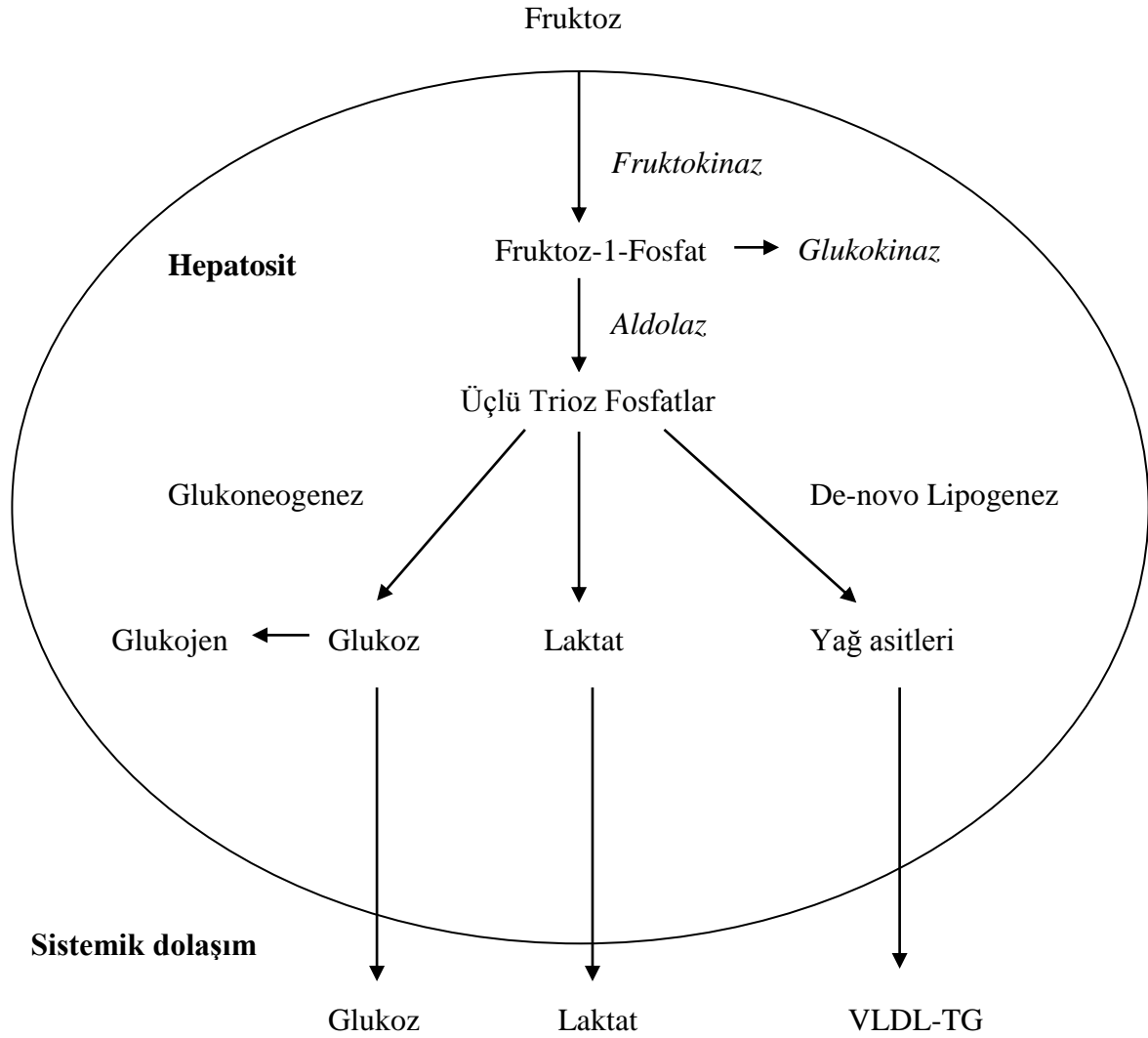


Fruktoz ve glukoz metabolizmasından sorumlu hepatic enzim sistemi şu katalizörleri içerir:

1. Fruktozinaz
2. Fruktoz 1, 6-bifosfat aldolaz
3. Trioz-fosfat izomeraz
4. Fruktoz 1,6-bifosfat aldolaz
5. Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz
6. Heksokinaz
7. Fosfoglikoz izomeraz
8. Fosfofruktokinaz-1
9. Fosfogliserat kinaz
10. Enolaz
11. Piruvat kinaz
12. Piruvat dehidrojenaz kompleksi

Şekil 3. Karaciğerde fruktoz ve glukoz metabolizması (18)

Fruktoz, karaciğerde fruktokinaz enzimi ile fosforillenerak fruktoz-1 fosfata dönüştürülür. Bu molekülden ise gliseraldehit, dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehit-3-fosfat üretilir. Böylece fruktozdan enzimatik basamaklarla üç karbonlu (trioz) ara ürünler oluşur (Şekil 4). Triozlar, glukoneogenez ile glukoz ve glikojen üretimlerinde kullanılır. Besinlerle alınan glukoz hem karaciğer glikojen depolarını hem de kan şekerini arttırdığı için, fruktoz metabolizması genellikle *de novo* TG sentezine yönlendirilir (33).



Şekil 4. Karaciğerdeki fruktoz metabolizması

Karaciğer tarafından TG, çok küçük dansiteli lipoprotein (VLDL) olarak kana verilir. Kanda bulunduğu sürede VLDL lipoprotein lipaz tarafından non-esterifiye yağ asitlerine ve monoasil gliserole hidrolize edilir. Adipoz dokusu bu ara ürünleri alarak yeniden TG sentezler ve depo eder. Bu nedenle yüksek fruktoz tüketiminin kan yağ asit düzeyini yükselttiği ve insülin bağımsız olarak yağ depolanmasına sebep olarak obeziteye yol açtığı belirtilmektedir (34).

Fruktozdan Zengin Beslenmenin Metabolik Etkileri

Yüksek fruktoz tüketiminin hepatik ve periferal insülin direncine neden olduğuna ilişkin birçok çalışma bulunmaktadır (19). İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarındaki β

hücrelerinden salgılanır. Kan şekerini düşüren bir hormondur. İnsülin hemen hemen karbonhidrat mekanizmasını etkilediği ölçüde, yağ ve protein metabolizmasını da etkilemektedir (35). İnsülinin karbonhidrat metabolizmasındaki işlevleri, fazla glukozu kas ve karaciğerde glikojen, yağ dokusunda TG olarak depo ettirmektir.

Fruktozla beslenme sıçanlarda; hipertansiyon, hiperünsülinemiye, insülin direnci, hipertrigliseridemi, heptaik VLDL'nin aşırı üretimine, obezite ve hiperglisemiye neden olur (6,7,36,37). Glikozun aksine kemirgenlerde diyetle aşırı fruktoz tüketimi; hipertansiyon, İD, bozulmuş glukoztoleransı ve dislipemi gibi metabolik sendrom belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Metabolik sendrom, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen karmaşık bir metabolik bozukluktur. Son zamanlarda batı toplumlarında görülen metabolik sendromlu hastalarda dramatik artış sebebinin, yüksek kalorili diyetlerin artan tüketimi ve azalmış fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzındaki değişiklikleri olduğu belirtilmektedir (38, 39). Metabolik sendromun çeşitli tanımları çeşitli kuruluşlar tarafından yapmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) bir araya gelerek metabolik sendromu abdominal obezite, yüksek kan basıncı, yüksek TG düzeyleri, düşük HDL ve yüksek glikoz düzeylerini içerecek bir şekilde Tablo 1'de tanımlamıştır (40).

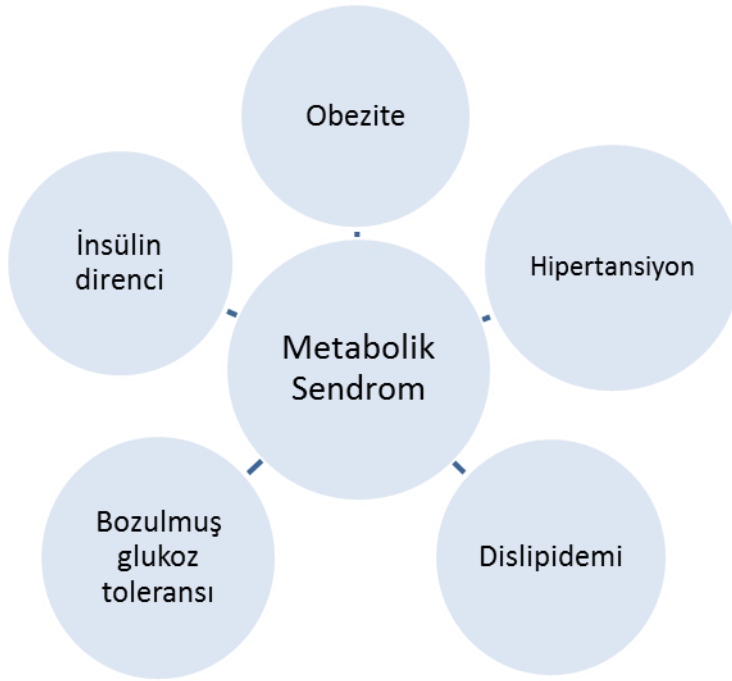
Tablo 1. Metabolik sendrom NCEP-ATP III tanı kriterleri (40)

Faktör	Kriter
Abdominal Obezite	Bel çevresi: Kadınlarda >88 cm, Erkeklerde >102 cm
Hipertrigliseridemi	Açlık trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dL
Düşük HDL-Kolesterol	HDL-Kolesterol: Kadınlarda <50 mg/dL, Erkeklerde <40 mg/dL
Hiperglisemi	Açlık kan glikozu ≥ 110 mg/dL
Hipertansiyon	Kan basıncı $\geq 135/85$ mm/Hg

* Faktörlerden en az üç tanesinin karşılanması metabolik sendrom tanımı için gereklidir.

Bu sendrom cinsiyet açısından incelendiğinde erkek obezlerin %59'u, fazla kiloluların %22.4'ü ve normal kiloluların %4.6'sında görülmüştür. Benzer şekilde kadınlarda da gözlenmiştir. Metabolik sendrom oluşum açısından yüksek vücut kitle indeksi, sigara tüketimi, düşük hane geliri, yüksek karbonhidrat alımı ve fiziksel inaktivite artışı ile orantılı bir ilişki bulunmuştur (41).

Metabolik sendromla bağlantılı olarak, kardiyovasküler hastalıklar, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı; mesane, meme, pankreatik gibi kanser çeşitleri; böbrek disfonksiyonu ve pankreatik disfonksiyon gibi durumlar bildirilmektedir (42). Bu çoklu risk faktörleri, kardiyovasküler hastalıkların insidansını hızlandırır (Şekil 5). Obezite ABD’de son 25 yılda dört kat artmıştır. Obez bireylerden çocukların %16 ve yetişkinlerin %30 metabolik sendromdan etkilenmiştir (43). Türkiye’de 20 yaş ve üzeri kadınlarda metabolik sendrom sıklığı ve riskleriyle ilgili yapılan bir çalışmada, metabolik sendrom sıklığı %31,9 olduğu saptanmıştır. En yaygın metabolik sendrom bileşenleri ise HDL düşüklüğü ve abdominal obezitedir. Yaş ile HDL arasında negatif, diğer metabolik sendrom bileşenleri ile pozitif korelasyon saptanmıştır (44).



Şekil 5. Metabolik sendromla ilişkili durumlar (42)

Çağdaş batı toplumunda artan fruktoz tüketimi, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendromun yüksek prevalansı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle konu ile ilgili deneysel çalışmaların sıklığı da artmış bulunmaktadır. Moura ve ark (37) 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada yüksek fruktoz içeren diyetlerle beslenen deney hayvanları, glukoz intoleransı, insülin direnci, hiperinsülinemi ve dislipidemi göstermektedir.

Karaciğere fruktozun alımının artışı, glukoz alımını, glukoz metabolizmasını etkileyebilmekte; triaçil gliserol sentezi ve lipogenezin önemli ölçüde artışına yol

açabilmektedir. Bu metabolik bozukluklar, insülin direncinin uyarılmasının altında yatan neden olarak hayvan modellerinde yüksek fruktozlu beslenmede gözlenmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülen metabolik sendrom başlangıcı sessiz bir hastalık olduğu için tanı ve tedavi için özel dikkat gerektirir. Kilo kaybı ve fiziksel aktivite artışı ile insülin duyarlılığı düzeltilebildiği için kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabetten korunma amacıyla yaşam tarzı değişikliklerinin önemini vurgulayan toplumsal eğitim programlarına ihtiyaç duyulmaktadır (39). Bilinçli bir egzersiz programı ve vücut ağırlığı kontrolü uygulanarak iyi kondüsyonlu bir bedene sahip olan insanların, uzun bir yaşam sürdürdüklerini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle 50-70 yaş arası insanlar üzerindeki araştırmalarda fizik kondüsyonu iyi olanlarda, olmayanlara göre mortalitenin üç kat daha az olduğunu göstermiştir. Fizik kondüsyonun mortalite üzerine olumlu etkisi çeşitli şekillerde ifade edilmektedir. Öncelikle, fizik kondüsyonun iyi olmasıyla birlikte vücut ağırlığının kontrolü, kalp-damar hastalıkları riskini ileri derecede azaltır. Bu durum, kan kolesterol ve LDL düzeylerinin düşürülmesi ve HDL düzeylerinin artırılması ve kan basıncının düşük düzeyde korunması gibi faktörlere bağlıdır. Ayrıca, atletik olarak kondüsyonlu kadın veya erkeğin solunum ve kardiyak rezervlerinin yüksek olması da koruyucu etki oluşturabilmektedir (35).

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar açısından birçok risk faktörünü içerir. Tanımı için belirlenen beş klasik risk faktörlerinin dışında, bu bireylerde inflamasyona ve tromboza da eğilim vardır. Metabolik sendroma neden olan en önemli patogenetik mekanizmaların başında gelen insülin direnci, özellikle proinflamatuvar durumlarla yakından ilgilidir (39). Metabolik sendromun en önemli faktörlerinden biri olan obezitede artmış olan adipoz dokunun, basit bir yağ depolanan doku olmasından çok endokrin bir doku olduğu artık bilinmektedir.

Adipoz doku, yağ depolayan bir depo olmayıp, aynı zamanda salgıladığı hormonlarla çok sayıda fizyolojik süreci etkileyen aktif bir dokudur. Adipoz dokunun, kilo artışına yol açan aşırı birikimi obezite olarak adlandırılmaktadır. Vücut ağırlığı artmasıyla, adipoz doku genişler. Trigliseritlerin hücre içinde birikmesiyle adipositlerin boyutlarında artış görülür. Obezitede çeşitli endokrin ve metabolik sinyaller, insülin direncine sebep olur (45).

Adipoz doku enerji deposudur ve enerji homeostazisi için oldukça önemlidir. Enerji ihtiyacının olduğu zamanlarda triaçilgliserol mobilizasyonu ile enerji elde edilir (46). Adiposit hacminin yaklaşık %90'u triaçilgliserol deposu, %10'u nuklues, mitokondri, intrasellüler membran sistemi ve sitoplazma içerir. Adipositlerin çapları 20-200 µm kadar olup fizyolojik

faktörlere yanıt olarak 20 kat değişebilir. Adiposit boyutunu etkileyen bilinen bir faktör egzersizdir. Egzersiz, kasların aktivitesiyle depolanmış enerjinin mobilizasyonuna neden olur. Uzun süre boyunca egzersiz yapılması negatif enerji dengesi oluşturacak düzeyde ise adiposit boyu zamanla azalacaktır. İnsanlarda, glukokortikoidler, seks steroidleri, adipoz doku biyolojisi, cinsiyet, yaş ve enerji dengesi gibi faktörler bireylerin bölgesel adipoz doku dağılımını belirlemektedir. Adipoz dokunun bölgesel dağılımı, hastalıkların riskiyle ilişkilidir. Örneğin kadınlarda erkeklerden daha yaygın olan üst vücut yağlanmasının kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet için riskin artması ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bölgesel yağ depolarındaki farklılıklarla birlikte lipolitik duyarlılık, yağ asit/triaçilgliserol siklusu, leptin sekresyonu, gen ekspresyonu, lipoprotein lipaz, fosfofruktokinaz ve heksokinaz enzimlerin aktivitesi gibi özelliklerde kişiler arasında değişiklikler olabilmektedir. Bu değişiklikler kişilerin egzersize verdikleri yanıtların da farklı olmasına yol açmaktadır (46).

Adipositlere, ekstrasellüler sıvıdan glikoz alımı özellikle GLUT 4 taşıyıcı ile gerçekleşir. Bazal koşullar altında, bu taşıyıcı, hücre içinde endozomlarda ve Golgi kompleksinde bulunur. İnsüline maruz kalmanın dakikalar sonrasında, GLUT 4 plazma zarına transloke edilmiştir ve glukoz alımı adipositlerin kapasitesini artırır. Adiposit glukoz alımı ayrıca egzersiz ile de uyarılır (46).

Akut egzersizin insanlarda adipositlerin lipolitik duyarlılığını azalttığı belirtilmektedir. Egzersiz, epinefrin ve isoproterenol ile lipolitik uyarılma, izole edilmiş adipositlerin duyarlılığını belirgin şekilde artırır. Bu durum hem insanlarda hem de hayvanlarda görülmektedir. Sedanter sıçanlarla karşılaştırıldığında, egzersiz yaptırılan sıçanların adipositlerinde insülinin anti-lipolitik etkilerine duyarlılık artmıştır. Egzersiz ile artan bu duyarlılık, artmış adiposit cAMP fosfodiasteraz aktivitesinin bir sonucu olabileceği belirtilmiştir (46).

Prostaglandinler, TNF- α , IL-6, adenosin, steroidler, adiponektin, anjiyotensin, leptin, resistin adipositlerden salgılanırlar. Bunlar, sırasıyla hem lokal hem de sistemik etkilere sahip olabilir. Lokal etkiler arasında adiposit lipoliz düzenleyici, triaçilgliserol sentezi, adiposit farklılaştırma sayılabilir. Sistemik olarak ise beyin ile ilgili iştahın düzenlenmesi ve enerji durumu, immün sistemi, insülin duyarlılığını ve üreme sistemini etkiler (46).

Egzersizle sekresyonu etkilenen iki adiposit ürünü TNF- α ve leptindir. Her ikisi de insülin duyarlılığı ve enerji dengesinde rol oynar. Adipositler tarafından üretilen, plazma leptin seviyeleri vücut yağ içeriği ile doğru orantılıdır. Egzersiz yağ kütlelerini azaltarak, leptin

düzeylerini azaltabilir. Bu azalma yiyecek alımı, üreme, hematopoez, anjiogenez, ,immün yanıt, kan basıncı kontrolü ve kemik oluşumu gibi çeşitli fizyolojik özellikleri etkileyebilir. Leptinin adipoz dokuda lipit sentezi, yağ asidi sentezi ve asetil-CoA karboksilaz gen ekspresyonunun azaltarak direk etkiler oluşturur. Leptinin aynı zamanda bir nitrik oksit aracılı mekanizma ile lipoliz uyardığı da bildirilmiştir (46).

Adipoz dokudan başta inflamatuvar sitokinler olmak üzere çok çeşitli maddeler de salgılanır. IL-6 inflamatuvar aktivitede rolü olan en önemli sitokinlerden biridir. Sentezi ile dolaşımdaki düzeyi yağ dokusuyla paralel olarak artar. IL-6, C-reaktif protein (CRP) yapımının da en güçlü uyarıcısıdır. Proinflamatuvar durumun, metabolik sendromlu hastalardaki en önemli belirteci CRP düzeyi yüksekliğidir. Sistemik dolaşımdaki IL-6'nın yaklaşık 1/3 ü adipoz dokudan kaynaklanır. Sitokinlerin çoğu otokrin veya parakrin mekanizmalarla etki yaparken, IL-6 endokrin etki yapan ve dolaşımda bulunan bir sitokin olarak diğerlerinden ayrılır. TNF- α ve birçok inflamatuvar sitokin, adipoz dokudan salgılanır. TNF- α lipogenezi inhibe ederek, lipolizi ve apoptotik adiposit ölümünü attırır. Bu şekilde obeziteyi önler. Bir kısmı endokrin, bir kısmı da otokrin ve parakrin etkili olan bu maddeler aterosklerotik sürecin önemli bir parçası olan inflamatuvar aktiviteyi sürekli uyarırlar (47,48).

FİZİKSEL AKTİVİTE VE GÖNÜLLÜ FİZİKSEL AKTİVİTE İLE İLGİLİ DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Fiziksel aktivite günlük hayat içerisinde eklem ve kaslarımızı kullanarak enerji tüketimi ile gerçekleşen, solunum ve kalp hızını arttırarak farklı şiddetlerde yorgunlukla sonuçlanan aktiviteler olarak tanımlanabilir (49). Fiziksel aktivite, vücudun hareket etmesi sonucuyla iskelet kasları vasıtasıyla oluşan enerji harcanmasıdır. Her türlü fiziksel aktivite enerji harcanmasını gerektirmektedir. Fiziksel aktivite aerobik, anaerobik veya statik, dinamik gibi farklı şekillerde çalışmalarla gerçekleştirilebilir (49).

Fiziksel aktivite ölçümleri enerji tüketimi yoluyla ayrıca açıklanır. Fiziksel aktivite, yapılmış bir çalışmanın miktarı olarak, aktivitenin periyot zamanı olarak, hareketin birimi olarak ya da bir ankete verilen cevaplardan türetilen sayısal skor olarak da belirtilebilir. Egzersiz ise fiziksel aktivitenin alt sınıfı olarak kabul edilen, gönüllü ve düzenli olarak yapılan fiziksel aktivitelerdir. Planlı ve tekrarlı vücut hareketlerini içerir (50).

Egzersiz, kalp-damar sistemini etkileyen fizyolojik bir stres olduğu için, kalbin fonksiyonlarını ve performansını değerlendirmede de kullanılır. Egzersiz sırasında, dinlenme durumuna göre kalp debisi ve metabolizma hızı artar. Bu artış, egzersizin tipi, kilo, yaş, cinsiyet, dolaşım ve solunum sistemi hastalıkları veya metabolik hastalıkların varlığına bağlı olarak değişir (51).

Egzersiz, dinamik (izotonik) egzersiz, statik (izometrik) ve direnç (izotonik ve izometrik) egzersizleri olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca, dayanıklılık/güç isteyen veya aerobik/anaerobik egzersizler şeklinde de sınıflandırmalar mevcuttur. Dayanıklılık ya da aerobik egzersizler, nefes ve kalp hızını arttırarak, kalp, akciğerler ve dolaşım sistemini korumaya sağlar. Güç egzersizleri, kuvvet antrenmanı ya da direnç eğitiminde, kasları güçlendirmek için yapılan egzersizlerdir. Denge ve esneklik egzersizleri, kasları germek, vücudu formda tutmak için yapılır (52).

Düzenli yapılan fiziksel aktiviteler uygun vücut kompozisyonunu korumayı sağlar. Statik ve dinamik egzersizler farklı derecelerde uygulanmasına bağlı olarak kalbe yeni bir biçim verir. Bu fizyolojik değişikliklerin derecesi yapılan egzersiz tipine göre değişir. Statik egzersizlerde daha çok sol ventrikül kitlesinde artma ile karakterize olan konsantrik hipertrofi oluşurken, dinamik egzersizlerde, kalpte sol ventrikül kitlesindeki artışa ek olarak kalbin çapında artma belirlenen eksantrik hipertrofi meydana gelir (52,53).

Günlük hayatta, fiziksel olarak aktif olmayan bir yaşam tarzı, insanlarda hastalık ve mortalite açısından önemli bir rol oynamaktadır. Düzenli fiziksel aktivitenin farklı kronik hastalıkları önleyebileceği veya geciktirebileceği gerçeği günümüzde iyi anlaşılmıştır. Tablo 2’de insanlarda ve kemirgenlerde çeşitli fiziksel aktivite belirleme yöntemleri gösterilmiştir.

İnsanlarda gönüllü egzersiz yapmak kişilik özellikleriyle ilgilidir ve bu davranışın uygulanması karmaşık, birçok faktöre bağlı olabilir. Aynı zamanda fiziksel ve psikolojik olarak tatmin edici olabilir Gönüllü egzersizin araştırıldığı deneysel çalışmalarda sıçan ve fareler laboratuvar hayvanı olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda koşu bandı, dönen tekerlek aktivitesi ve yüzme egzersizleri yapılmaktadır (54).

Kemirgenlerde gönüllü egzersizler, öncelikle Morris su tankı gibi yüzme etkinliklerinde kullanılmıştır. Bu labirentlerle gönüllü fiziksel aktivitenin öğrenme hızına etkileri araştırılmıştır (55). Örneğin yaşlı hayvanlarda Van Praag ve ark. (56) dönen tekerlek üzerinde 45 gün aktif olan hayvanlarda, aynı yaştaki sedanter kontrollere göre su labirentini daha hızlı tanımladıklarını ve akılda tutma yeteneklerinin daha fazla olduklarını bildirmişlerdir. Böylece gönüllü yapılan egzersizin yaşlanmanın morfolojik ve davranışsal bazı zararlı etkilerini iyileştirebildiğini yorumlamışlardır. Genellikle dönen tekerlek aktivitesinin laboratuvar kemirgenleri için ödüllendirici ve kendi kendini motive edici olduğu kabul edilmektedir (57).

Gönüllü dönen tekerlek (voluntary wheel running) aktivitesi, hayvanlar tarafından gerçekleştirildiği bilinen en yaygın davranışlardan biridir. Uzun bir araştırma geçmişi vardır, 1898’de Stewart, dönen tekerlekler üzerinde, yabani sıçanlarda (*Rattus norvegicus*) barometrik basınç, alkol ve diyetin etkilerini araştırmıştır (58).

Tablo 2. İnsanlarda, kemirgenlerde spontan fiziksel aktivite ve gönüllü egzersiz için ölçüm teknikleri örnekleri (59)

	İnsanlar	Laboratuvar kemirgenleri
Gönüllü egzersiz	Pedometreler	Tekerlek aktivitesi
	Akselerometreler	Çeşitli boyutlar
	Kendinden-rapor	Çeşitli konfigürasyonlar
	Yazılı anketler	
	Anketler	
	Günlükler	
	Doğrudan gözlem	
	Kalp hızı monitörleri	
	İndirekt kalorimetre	
Spontan fiziksel aktivite	Pedometreler	Kafes aktivitesi
	Akselometreler	Photobeams
	İndirekt kalorimetre	Pasif kızılötesi sensörler
	Doğrudan gözlem/video analizleri	Kuvvet plakaları
		Video analizleri

Gönüllü dönen tekerlek, evcil ve laboratuvar kemirgenleriyle ilişkili olmasına rağmen; yerli tavuk, kırmızı tilki, evcil kedi, makak maymunu, tavşan, gelincik, fındık faresi, uçan sincap, tarla sincabı ve Tazmanya şeytanını da içeren çeşitli türlerde yapılmış çalışmalar kaydedilmiştir. Gönüllü dönen tekerlek ile hayvanlar çeşitli aktiviteler gerçekleştirmiştir. Günlük koşu mesafesi, sıçanlarda maksimum 43 km, yabani farede 31 km, lemmingde 19 km, kırmızı tilkide 17 km, laboratuvar farelerinde 16 km, golden hamsterda 9 km, gerbilde 8 km ve gelincikte 3,5 km olarak ölçülmüştür (58).

Sherwin 1998'de, hayvanlarda gönüllü dönen tekerleğe dikkat çekmiştir. Açıklamasında, kendi kendini güçlendiren ve laboratuvar ortamının doğal bir parçası olabileceğinden, dönen tekerleği önermiştir. Dönen tekerlek kullanım nedeni, insandaki gönüllü fiziksel aktiviteye benzer şekilde gönüllü egzersizi sağlayabilmesidir. İnsanlarda gönüllü olarak yapılan fiziksel aktiviteler, uzun vadeli sağlığa faydalı olabilir. İnsan egzersizi ve hayvanlarda yapılan dönen tekerlek aktivitesi arasında birçok benzerlik mevcuttur. Hem gönüllü egzersizde hem de dönen tekerlekte enerji harcanması düşüktür. Laboratuvar ortamı hayvanları, hayatta kalmak için çok az aktivite yapmaları gerekir (60).

Günümüz toplumunda obezite endişesinin yanında diğer bir hususta hareketsizliktir. Yapılan çalışmalarda tekerlek erişimi olan sıçanlar, inaktif kontrol hayvanlardan daha düşük vücut ağırlığına sahiptirler, bu da aktif hayvanların obeziteden korunabileceğini düşündürmektedir. Böylece hem kilo düzenlenmesinde hem de aktivite açısından, dönen tekerlek ve gönüllü egzersiz arasındaki ilişkinin önemli bir araştırma alanı olabileceği gösterilmiştir (60,61).

Gönüllü olarak yapılan, doğal motive edici egzersizin bireyin fiziksel sağlığı için uzun vadeli faydaları vardır. Fiziksel egzersizin ruh sağlığına da olumlu etkileri olduğu ileri sürülmüştür. Düzenli egzersiz programı, depresif bireylerde olumlu etkiler oluşturmaktadır (62). Fiziksel aktivite yoksunluğunun ruh ve beden sağlığı üzerinde olumsuz etkileri vardır. Hem insanlarda hem hayvanlarda gönüllü egzersiz beyinde endorfin ve monoamin düzeylerini etkilemektedir. Dönen tekerlek, hayvan çalışmalarında, egzersizin psikolojik faydalarının nöral temelini aydınlatmak için kullanılan bir model oluşturmaktadır (63).

FRUKTOZDAN ZENGİN BESLENME VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

Günümüzde, fruktozdan zengin beslenmeye bağlı oluşan metabolik bozukluklar ile inflamasyon arasındaki ilişki bulunduğu bilinmektedir (64). Dünyada ölümlerin büyük sebebi, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, kronik akciğer hastalıkları ve diyabet gibi kronik hastalıklardır. Bu kronik hastalıklar dünya çapında bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Düzenli egzersiz özellikle ateroskleroz, tip 2 diyabet, kolon kanseri ve meme kanserine karşı ve tüm bu nedenlere bağlı mortaliteye karşı koruma sağlar. Buna ek olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı, iskemik kalp hastalıkları ve kalp yetmezliği hastalarının tedavisinde etkilidir (65).

Ateroskleroz büyük arterlerde fibroz ve lipidlerin birikimi ile karakterizedir. Aterosklerozun patofizyolojisi ile ilgili görüşler günümüzde değişmektedir. 1970'lere kadar baskın düşünce, ateroskleroz gelişiminde özellikle ateroskleroz ve lipidler arasındaki bağlantıya dayalıydı. 1970 ve 1980'li yıllardan bu yana gelişmekte olan vasküler biyoloji, düz kas hücrelerinin çoğalması ve büyüme faktörlerinin rolü üzerinde odaklanmaya yol açmıştır. Geçmiş on yıl içinde aterosklerozun patogenezi inflamasyonun rolü önem taşıyan konu olmuştur. Bundan başka inflamasyonun insülin direncinde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (65).

İnflamasyonun çeşitli belirteçlerini inceleyen bazı raporlar, farklı popülasyonlarda ateroskleroz, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ile düşük dereceli inflamasyon arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (65). Düşük dereceli inflamasyon olarak bahsedilen durumda, CRP konsantrasyonları ve bazı sitokinlerin sistemik düzeyleri artmıştır.

Kronik düşük-dereceli sistemik inflamasyon göz önüne alındığında, diyabet patogenezi ve ateroskleroz da inflamasyon mevcut olabilir. Son bulgular, fiziksel aktivitenin, anti-inflamatuar özellikleri olan sitokinlerin sayılarını sistemik düzeyde arttırdığı, böylece düşük-dereceli inflamasyon ile ilişkili kronik tıbbi hastalıklara karşı koruyucu olduğu yönündedir.

Kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezi, obezite ile ilişkilidir. Bu da büyük ölçüde visceral adipoz dokuda, kronik lokal doku inflamasyonuna bağlı olabilir. Adipoz doku ve karaciğerde, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun, obez insanlar, ve farelerde arttığını gösteren çalışmalar vardır (66,67). Bu inflamatuvar sitokinler İD ile ilişkili, kronik sistemik düşük dereceli inflamasyonla sonuçlanır. Bu yüzden, obeziteye bağlı inflamatuvar durumu değerlendirmek için bu mediyatörler bir belirteç olarak kullanılabilir (68).

Sitokinler immün sistem hücrelerinin fonksiyonlarını düzenleyen önemli maddelerdir. Sitokinler, uyarılmış hücrelerden salgılanarak, hedef hücrelerin aktifleşmesini, çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlarlar. Bazı sitokinler inhibitör etkilidirler ve aşırı aktivasyonu engeller. Sitokinler ayrıca **interlökin** ismi altında toplanarak IL-1, IL-2, IL-6 gibi sayısal ifadelerle belirtilmektedir. Sitokinler, reseptör aracılığıyla etkili moleküllerdir. Sitokinlerin salgısı ile uyarılmış hücrelerin yüzeyinde, sitokine özgün reseptörler sentezlenir. Reseptör yoğunluğu, sitokin düzeyi yükseldikçe azalır. Bu şekilde sitokin hücre üzerine etkisi kontrol edilmiş olur. İmmün hücreleri aktive ettikten sonra, sitokinlerin zincirleme (kaskad) aktivasyonu olabilir (69).

Sitokinler otokrin, parakrin ve endokrin etkili moleküllerdir. Dolaşım sistemine geçerek etki gösterirler. İmmün hücreler arasındaki haberleşme, sitokin zinciri arasındaki etkileşim, endotel hücreler, fibroblastlar gibi kaynak hücrelerden salgılanmaları immün sistemin bütünlük içinde çalışması sitokinlerle sağlanmaktadır. Kemik gelişimi, yapım-yıkım olaylarının düzenlenmesi, hormonal aktivitenin düzenlenmesinde sitokinler önem taşır. Fizyolojik düzenlemelerde hormonlar, nörotransmitterler kadar sitokinlerin de etkinliği önemsenerek araştırılmaktadır ve tedavi amaçlı kullanılmaktadır (69). Günümüzde 100'ün üstünde sitokin belirlenmiştir. En sık karşılaşılan sitokinler; Interlökin-1 (IL-1), Interlökin-2 (IL-2), IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF, Interferon alfa (IFN- α), Interferon beta (IFN- β), Interferon gama (IFN- γ), lenfotoksinler, perforinler, akut faz proteinleridir (65).

Enfeksiyon ve doku yaralanmalarında yerel yanıt, inflamasyon yerinde bazı sitokinler üretilmektedir. Sitokinler küçük polipeptitlerdir, başlangıçta bağışıklık düzenleyici rollere sahip oldukları tespit edilmiştir. Bu sitokinlerin bazıları lenfosit, nötrofil, monosit ve diğer hücrelerin işlevlerini kolaylaştırabilir. Bu lokal inflamasyon yanıtı, sistemik yanıt olarak bilinen akut-faz yanıtıdır. Bu yanıt CRP gibi hepatosit-türevli akut faz proteinlerinin büyük kısmının üretilmesini içerir ve laboratuvar hayvanı ve insanlarda TNF- α , IL-1b ve IL-6 sitokinlerin enjeksiyonu ile taklit edilebilir (65).

Travma ve akut enfeksiyonlara karşılık, sitokinler ve sitokinlerin inhibitörleri birkaç kat artabilir veya azalabilir. Düşük-dereceli inflamasyon, TNF-a, CRP, IL-6 ve IL-1'in sistemik konsantrasyonlarında 2-3 kat artışı ile tanımlanabilir. Düşük-dereceli inflamasyonda TNF-a'nın kaynağı adipoz dokudur. TNF-a, adipoz doku ve kan mononükleer hücrelerinde, IL-6 üretimini de uyarır. IL-6, IL-10 ve CRP'nin sistemik seviyelerini artırır (65).

Obezitede, ateroskleroz, tip 2 diyabet ve insülin direncinde düşük dereceli inflamasyon bulunur. Bunlar, metabolik sendromda TNF- α rol oynadığını düşündürmektedir. Diyabetli

hastaların iskelet kası ve plazmalarında TNF- α 'nın yüksek ekspresyonları görülür. Çalışmalarda belirtilen bir nokta da, insülin sinyalizasyonu üzerinde TNF- α 'nın etkisidir. TNF- α insan kas hücre kültürlerinde insülin ile uyarılan glikoz depolarının oranını değiştirir ve sıçanlarda insülin-aracılı glikoz alımını bozar (65,66,67).

TNF- α geni silinmiş olan obez fareler, insülin direncinden korunur (70) ve insülin direnci sıçan modelinde, TNF- α antikor tedavisi ve TNF- α 'nın inhibisyonuyla insülin duyarlılığı arttırılır (71). TNF- α , insülin sinyali üzerinde doğrudan inhibe edici etkilere sahiptir. Buna ek olarak TNF- α 'nın adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını arttırarak dolaylı olarak *in vivo* insülin direncine neden olduğu ileri sürülmüştür (72).

Sıçan ve insanda TNF- α , 3T3-L1 adipositlerde lipolizi arttırır. Son zamanlarda, TNF- α 'nın kas-yağ asit oksidasyonu üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı bulunmuştur. Ancak diaçilgliserol ile yağ asit birleşmesini arttırmış, bu durumun da iskelet kasında TNF- α kaynaklı İD gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (65).

Çalışmalar sağlıklı insanlarda, fiziksel inaktivite ve düşük-dereceli inflamasyon arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (73,74). Akut egzersizin anti-inflamatuar yanıtı teşvik edip etmediğini incelemek için, randomize sağlıklı gönüllülere *Escherichia coli* endotoksinin düşük dozu enjekte edilerek “düşük-dereceli inflamasyon” modeli geliştirilmiştir. Kişilerde endotoksin uyarılımlıyla, dolaşımdaki TNF- α seviyeleri üç kat artmıştır (75).

Egzersiz sonrasında, aktif kas liflerinden salınan IL-6 çeşitli metabolik etkilere neden olur. IL-6, lipoliz ve yağ oksidasyonunu indükler ve egzersiz sırasında glikoz homeostasinde yer almaktadır. IL-6'nın yüksek düzeyleri, IL-10 ve artışı takip etmektedir. IL-6 ve IL-10 üretimini uyararak, anti-inflamatuar ortamı indükler aynı zamanda hayvan çalışmalarından görülen, TNF- α üretimini inhibe eder. Artan TNF- α , IL-6 ve IL-1 ekspresyonları hepatik insülin direncini uyarır (76).

FRUKTOZDAN ZENGİN BESLENMENİN KARDİYAK İŞLEVE ETKİSİ

Fiziksel olarak aktif kişilerde ya da sporcularda, egzersiz performansını arttırmak amacıyla tüketilen içeceklerin türü üzerinde önemle durulmaktadır. Sık tüketilen sporcu içecekleri fruktoz içermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda fruktoz içeren içeceklerin, yalnız glukoz kullanımına göre sporcularda aerobik performansı artırdığı, fazladan bir enerji desteği sağladığı, gücü artırarak yorgunluğu azalttığı bildirilmiştir (77-79). İnsanlarda açlık kan fruktoz değeri 1 mg/dl düzeylerindedir ve fruktozdan zengin beslenme, plazma fruktoz seviyesinde yükselmelere neden olur (80). Bağırsaklardan emilerek portal sisteme geçen fruktozun büyük bir kısmı karaciğerde metabolize edilir. Plazma fruktoz düzeyi arttığında ise kalp gibi non-hepatik dokularda, fruktoz metabolizması belirgin hale gelebilir. Çalışmalarda yüksek fruktozlu beslenmenin kardiyak işlev üzerine etkileri Tablo 3'te gösterilmiştir (81).

Tablo 3. Fruktozdan zengin beslenmenin kardiyak etkileri (81,82)

Parametreler	Oluşan etkiler
Kalp hızı	Artar veya değişmez
Kardiyak kütle	Artar, azalır veya değişmez
Kan Basıncı	Artar veya değişmez
Sol ventrikül sistolik fonksiyon	Azalır veya değişmez
Sol ventrikül anjiyotensin II tip 1 reseptör	Artar
Kardiyak anjiyotensin II	Artar
Kardiyak antioksidanlar	Azalır
Sol ventrikül reaktif oksijen ürünleri	Artar
Lipid peroksidasyon	Artar veya değişmez
Kalp yağ asit taşıyıcısı CD36	Artar
Kardiyak TG birikimi	Artar

Kalbin Hemodinamik Yanıtlarının İzole Kalp Sisteminde İncelenmesi

İzole perfüze kalp sistemi gelişimi, yüzyıldan fazla bir süreçte oluşmuştur. İlk izole perfüze kalp preparatı, 1866'da kurbağa kalbinde Elias Cyon ve Carl Ludwing tarafından oluşturulmuştur. İzole memeli kalp için perfüzyon sistemi ise 1883 yılında H.Newell ve 1895 yılında Oscar Langendorff tarafından geliştirilmiştir. Çalışmalarda, izole perfüze sıçan kalbi de 1960 yılında kullanılmıştır. Kardiyak metabolizması, koroner kan akımının düzenlenmesi ve miyokard fonksiyonu ile ilgili temel bilgilerin zenginliğinde, metodoloji prosedürünün

gelişimi uzun bir zaman içinde oluşmuştur. İzole perfüze kalp fonksiyonunu inceleme fikri, Carl Ludwing öğrencisi Wild tarafından kısa süren deneylerde gerçekleştirilerek geliştirilmiştir. Kardiyovasküler araştırmalarda pek çok önemli keşifler, izole sıçan kalbinde yapılmıştır. Sidney Ringer tarafından, izole kurbağa kalbi kullanılarak, kalp kasılması için kalsiyum iyonlarının rolü aydınlatılmıştır (83). Otto Frank, kalbin ünlü kanunlarını, izole edilmiş kurbağa kalbinde keşfetmiştir. Otto Loewi kurbağa kalbinde, vagus etkisinin iletiminin kimyasal modunu göstermiştir. Henry Hallett Dale ile birlikte 1936 da tıp fiziyojji Nobel ödülüne layık görülmüştür (84).

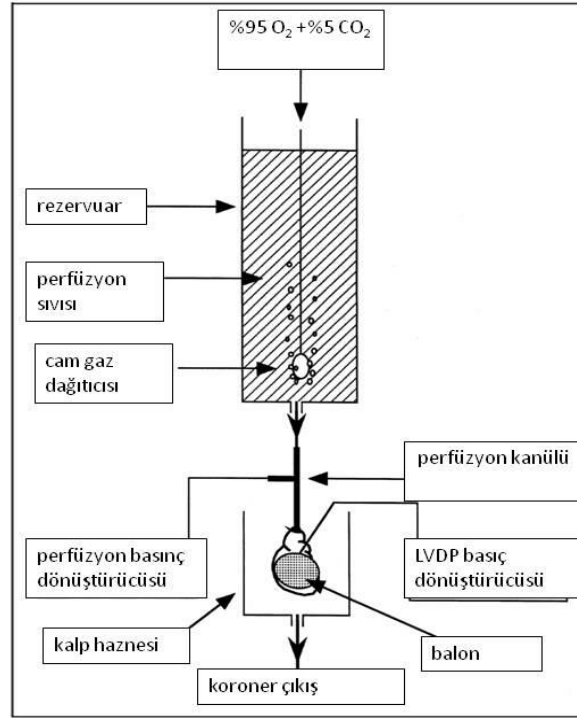
Langendorff , bir memeli kalbini çıkarılmasından sonraki adımda, perfüze edip, birkaç saat için canlı tutmaya çalışmıştır. Bununla “Langendorff kalp” terimi 100 yılı aşkın süredir laboratuvar jargonunda günümüze ulaşmıştır. Keşif, buluş veya yöntem Ludwing’in adıyla ilişkilidir. Langendorff deneyleri çoğunlukla kedilerde ama aynı zamanda tavşan ve köpekler üzerinde yapılmıştır. Bugüne kadar birçok modifikasyona uğramış olan preparat, farmokolojik, fiziyojji ve biyokimyasal araştırmalarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. En çok akut ilaç etkileri araştırmak için kullanılsa da uygulama yapılan hayvanların kalplerindeki değişiklikler ve bu kalpler üzerine ilaçların akut etkileri de incelenebilmektedir (84).

Langendorff İzole Kalp Preparatının Hazırlanması

Kalbin izolasyonu için eksizyondan önce hayvan baygın hale getirilir. Anestezi için eter, halotan, metoksiflüoran gibi maddeler solutulur veya pentobarbital gibi maddeler (intravenöz ya da intraperitoneal yolla) enjekte edilir. Eter, son derece tehlikeli ve hayvan için tahrik edici olduğundan sadece iyi havalandırılan bir alanda kullanılması gerekir. En yaygın kullanılan anestezi pentobarbital, hücrenin yüksek enerjili fosfat azalmasına yol açarak, kardiyovasküler ve solunum depresyonu yaratır. Ayak çekme refleksine bakılarak, anestezi durumu kontrol edilir. Trombin oluşumunu önlemek için de intravenöz heparin ya da diğer antikoagülanlar uygulanır. Heparin lipolitik etkiye sahip olduğundan uygun dozlarda uygulanması gerekir (85).

Hayvan anestezi edildikten sonra kalp eksize edilir. Genellikle diyaframa bir transabdominal kesi ile girilir, göğüs boşluğu dikkatle kesilir. Toraks, ilk kaburganın son alt kenarı boyunca bilateral insizyon ile açılır. Sonra aort, vena kava ve pulmoner damarlar kesilerek kalp alınır. Eksizyonun hemen sonrasında kalp, +4 C°’de soğutulmuş perfüzyon solüsyonuna batırılır. Bazı araştırmacılar süreci 10 dakika olarak rapor etmelerine rağmen, kalp eksizeyonu uygulama ve perfüzyon aparatına yerleştirilmesinin tüm süresi 30 saniye

altında olmalıdır. Şekil 6’da gösterildiği gibi oksijenasyonlu perfüzyon sıvısı içeren bir hazneye (rezervuara) bağlı olan kanüle, aort yerleştirilir. Bu sıvı daha sonra, sabit bir akış hızı veya sabit bir hidrostatik basınçla (genellikle 60-100 mmHg), merdaneli- roller- bir pompa (veya infüzyon) ile aorta retrograd yönde gönderilir. Her iki durumda da, aort kapakları kapanmaya zorlanır ve perfüzyon sıvısı, koroner sinüs yoluyla sağ atriyuma boşalarak kalbin bütün ventrikül kütlesi perfüze eden koroner boşlukların içine yönlendirilir (85).



Şekil 6. Sabit basınçlı kalp perfüzyon sistemi (85)

Perfüzatta ısı regülasyonu için, istenmeyen sıcaklık düşüşünü önlemek ve kalbin sıcaklığını (35-37,5 C °) korumak için sıcak su sirkülasyonu yapılır. Aort kanülünün üzerinde yer alan bir su ceket deposu bulunur. Perfüzyon sıvısı %95 O₂ + %5 CO₂ içeren gaz aracılığıyla oksijenlendirilir. Kanüle edilen kalpte hava emboli riskini en aza indirmek için, aort kanüle asılmadan önce damlayan perfüzyon sıvısı olması önerilir. Aort, küçük künt bir klips ile kanüle kenetlenir. Bir ligatür ile hızlıca kanüldeki aort bağlanır. Perfüzyonun kalbe tam akışı, kanül üzerine monte edilmiş olduğunda başlanmalıdır. Kanülasyon tamamlanır ve sonrasında koroner perfüzyon başlatılır. Kalp ritmi ve kasılma fonksiyonu birkaç saniye içinde geri dönecektir ama maksimum işlev için 10 dakika ve daha fazla beklenebilir. Bu süre boyunca, kalbin çeşitli ölçümleri yapılabilir. Sadece temel verilerin sağlanması için değil aynı zamanda kalbin ritim bozukluklarının derecesini ve kalbin stabilitesi incelenebilir (85).

Kasılma aktivitesi, kalbin apeksine veya sol ventrikül içine yerleştirilen bir balon ile basınç iletilmesiyle değerlendirilebilir. Balonlar genellikle ince silikon kauçuk veya ev içi kullanılan gıda bandajı ile yapılır. İzovolumik sol ventrikül fonksiyonu ölçümüyle birlikte kalp hızı da ölçülebilir. Sol atriyuma küçük sivri uçlu bir makas ile kesi atılır. Kısa katater ve basınç transdüktörüne bağlı sönmüş balon, mitral kapak yoluyla sol ventriküle sokulur. Sıkı bir şekilde küçük bir mumlu kil parçasıyla kanüle bağlanır. Balon, 4- 8 mmHg lık sol ventrikül diyastol sonu basıncı kadar içi su olan mikro şırıngayla şişirilir (aşırı balon hacminden kaçınılması gerekir çünkü bu doku sıkıştırılmasına ve subendokardiyal iskemiye neden olabilir) (85).

Perfüzyon Solüsyonları

Langendorff düzeneğinde kullanılan izole kalp modellerinde, kan yerine Tyrode veya Krebs Henseleit solüsyonları kullanılabilir. Hazırlanan solüsyonun kaliteli olması, sistemin çalışmasını olumlu etkiler. Bu nedenle solüsyon distile su ile hazırlanmalı, pH iyi ayarlanmalı ve solüsyonun hazırlandığı kaplar temiz olmalıdır.

Ölçülen ve Hesaplanan Parametreler

Perfüzasyon sıvıları toplanarak, kalp ile çeşitli patolojik, histolojik ve biyokimyasal incelemeler yapılabilir. Elektrokardiyografik kayıtlar alınarak, kardiyak ritim anormallikleri, iletim yolu haritalama ve selektif ablasyon mümkündür. Kalbin mekanik gücünü inceleyen hemodinamik ölçümler yapılabilir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu tarafından yapılan değerlendirmeler sonucunda 06.02.2015 tarihli kararı ile etik kurul onayından geçmiştir (Ek 1). Çalışma, Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Birimi ve Fizyoloji Anabilim Dalı İzole Kalp Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (TÜBAP 2015-27).

Deney Hayvanları ve Gruplar

Deney prosedürü için, yirmi bir adet 231,57±12 gr ağırlığında Wistar albino türü erkek sıçan, Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Birimi'nden temin edilmiştir. Tüm hayvanlar, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyoduna uyularak, % 55 nem oranı, 21±2°C sıcaklıktaki ortamda ve her biri ayrı kafeslerde tutuldu. Tüm sıçanlara, on hafta boyunca %24 protein, %5,5 yağ, %11 karbonhidrat ayrıca selüloz, vitamin ve mineral karışımı içeren standart sıçan yemi ve kontrol grubuna normal içme suyu, fruktoz gruplarına fruktozlu içme suyu *ad libitum* olarak verilmiştir.

Deney Prosedürü

Sıçanlar, eşit şekilde (n=7), rastgele 3 gruba ayrıldı. Kontrol (K) grubundaki sıçanlar, standart yem ve su ile 10 hafta boyunca beslendi. Fruktoz (F) grubundaki sıçanlar, standart yem ve 10 hafta boyunca D-fruktozun (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD) içme suyu içerisinde %10 oranında çözülmesiyle hazırlanan fruktoz çözeltisiyle beslendi (100 gr/l).

Fruktoz çözeltilisi her gün taze olarak hazırlandı. Fruktoz- Aktif (FA) grubundaki sıçanlar da, 10 hafta boyunca fruktozdan zengin içme suyu ve standart yem ile beslendi ve bu sıçanlar aynı zaman periyodunda aktivite ölçer tekerleklerin (Atatek Otomasyon End. Ürün. San. Ltd. Şti) bulunduğu kafeslerde tutularak gönüllü fiziksel aktivite yaptılar. Çalışmada yer alan gruplar ve grupların beslenmeleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Çalışmada yer alan gruplar

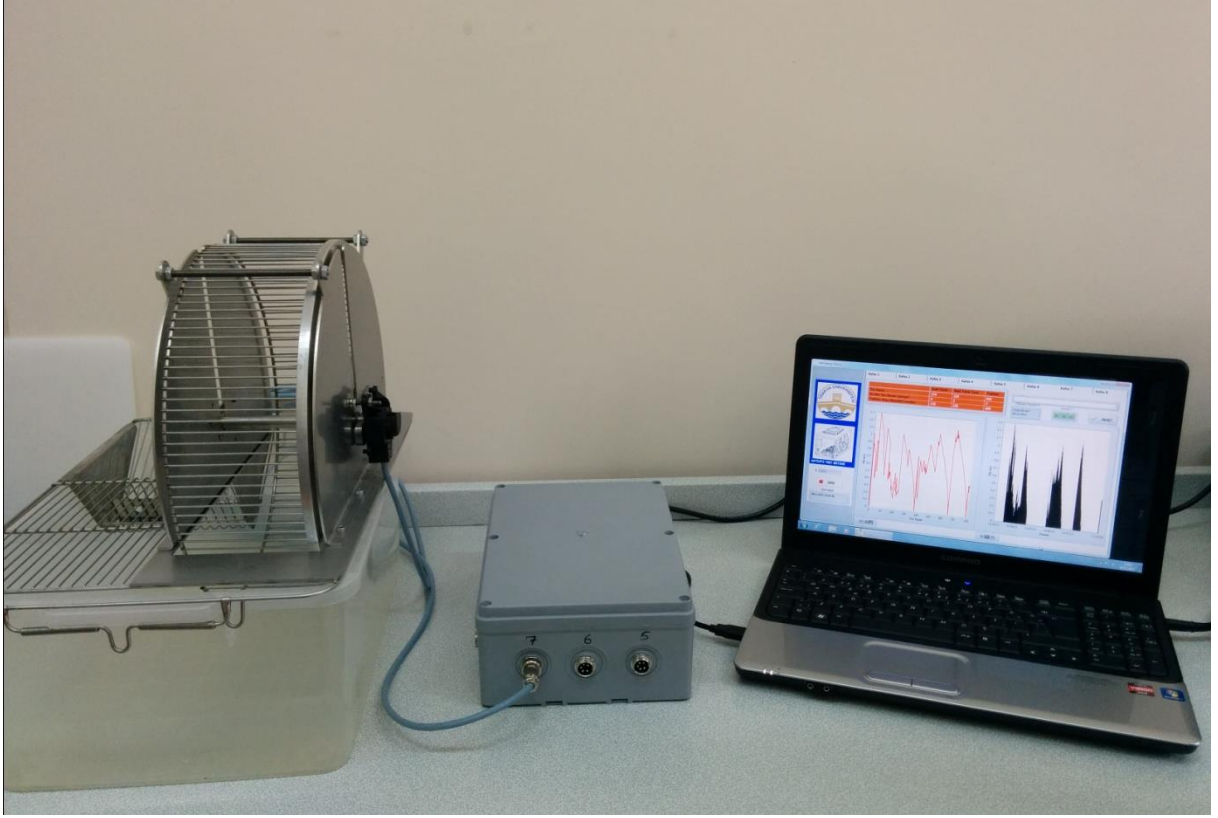
Grup Adı	Grup Sayısı (n)	İçme suları	Fiziksel aktivite
K	7	Normal içme suyu	Yok
F	7	Fruktoz eklenmiş içme suyu	Yok
FA	7	Fruktoz eklenmiş içme suyu	Var

K: Kontrol grubu. **F:** Fruktozla beslenen grup. **FA:** Fruktozla beslenip aktivite yapan grup.

Grup sayıları, fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda incelenen sol ventrikül ağırlığı baz alınarak (power %88, Alpha=0.05 olacak şekilde) örneklem sayısı her bir grup için n=7 olarak hesaplanmıştır (6).

Fiziksel Aktivitenin Yaptırılması

Sıçanların gönüllü fiziksel aktivite yapabilmeleri için kafeslere monte edilerek dönen bir tekerlek ve dönme sıklığını kaydeden bir kayıt düzeneği kullanıldı, Şekil 7’de gösterilmiştir (86,87).



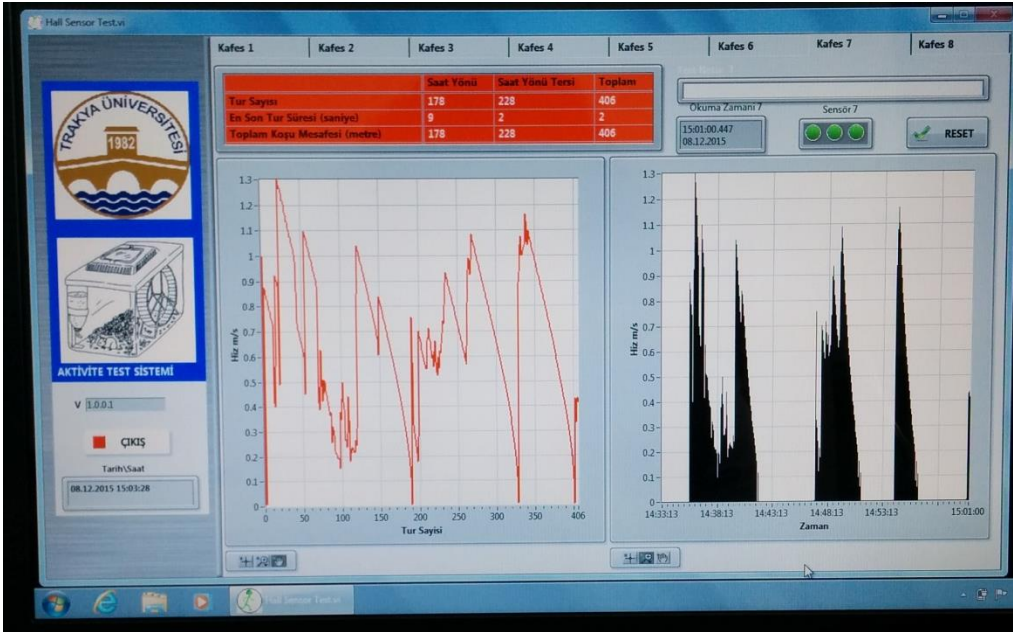
Şekil 7. Gönüllü tekerlek aktivitesi kayıt düzeneği

Bu düzenegin bulunduğu her kafeste deney süresi boyunca bir sıçan tutuldu (Şekil 8). Deney boyunca her gün tekerleğin her iki yönde dönme sayısı belirlendi. Uygulamaya başlamadan önce FA grubundaki sıçanlara bir hafta boyunca dönen tekerlekli kafeslerde tekerleği tanımaları ve kullanabilmeleri için alıştırmaya yaptırıldı. Günlük tekerlek devirleri saat yönü, saat yönünün tersi ve toplam tur sayısı olarak kayıt edildi. Dönen tekerlek, 31,5 cm çapında ve 10 cm genişliğinde, tekerleğin kafes içi yüksekliği de 7 cm idi. Tekerleğin çevresi ise 1,081 metreydi. Tekerlek kafesten çıkarılabilir ve temizlenebilir özellikteydi. Günlük tekerlek aktiviteleri km/gün olarak belirlendi.



Şekil 8. Hayvanların tek tek barındığı dönen tekerlekli kafesler

Ayrıca, Şekil 9’da gösterildiği gibi 24 saatlik zaman periyodunda kafes içindeki hayvanın aktif olduğu zamanlar; hız-zaman grafiğiyle, hayvanın dönen tekerlekteki her bir turun hızı; hız-tur sayısı grafiği belirlenmiştir.



Şekil 9. Tekerlek aktivitesiyle meydana gelen grafikler

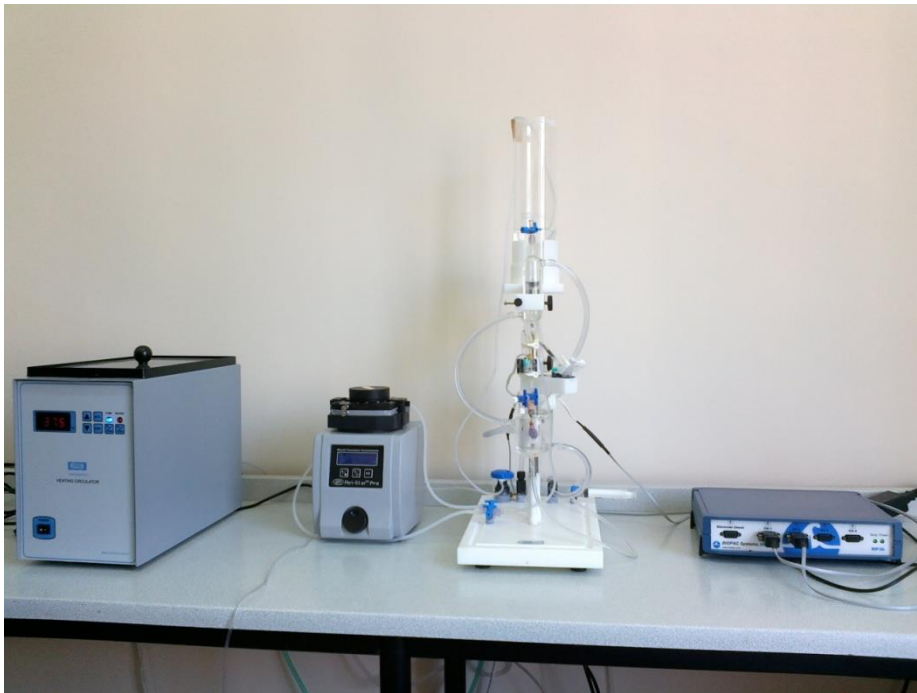
Vücut Ağırlığı ve Su Tüketiminin Tespiti

Bu çalışmada 10 haftalık beslenme süresi boyunca deney gruplarındaki tüm hayvanların aldığı sıvı miktarları günlük olarak kaydedildi ve su tüketimi sıçan başına ml/gün olarak hesaplandı. İçme suyunda bakteri gelişimini önlemek için, hem kontrol hem de fruktozlu su verilen hayvanların sulukları her hafta temizlendi.

Hayvanlar deneyin başlangıcında, her haftanın sonunda ve feda edilmeden hemen önce vücut ağırlıkları ölçüldü. Deney sonunda sıçanlar anestezisi altındayken nazooanal uzunluğu ölçüldü. Obeziteyi belirlemek amacıyla Lee indeksi kullanıldı (6). Bunun için sıçanların vücut ağırlığı (gr)/nazoanal uzunluk (mm)'nin küp kökü belirlendi. Belirlenen değer, 0.300 ya da daha yüksek ise sıçanlar obez olarak kabul edildi.

Hemodinamik Ölçümler

Çalışmada yer alan gruplar on haftalık beslenme periyodlarının sonunda izole kalp düzeneğine (Langendorff düzeneği) alındı (Şekil 10). Bu uygulama için, hayvanlar çalışmaya alınmadan önceki yemleri alınarak bir gece aç bırakıldı. Beslenme süresini tamamlayan deneklere, ağırlıkları ölçüldükten sonra, koagülasyonu önlemek için 500 U/kg dozda heparin (Nevparin Flakon, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş. İstanbul/Türkiye) intraperitoneal yolla uygulandı. Sonrasında her deneğe anestezisi amacıyla 100 mg/kg dozda tiyopental (I.E. Ulagay A.Ş., İstanbul/ Türkiye) intraperitoneal yolla uygulandı.

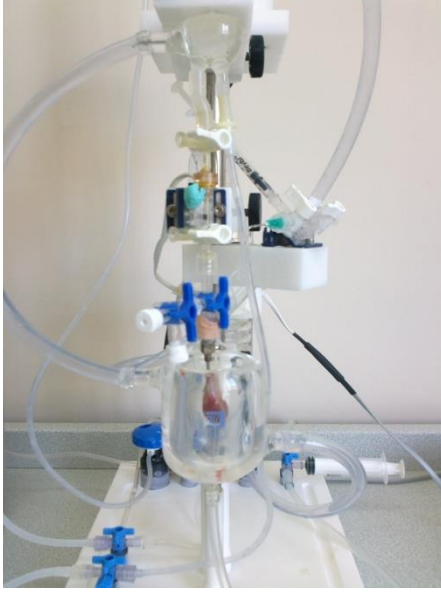


Şekil 10. Langendorff düzeneği

Anestezi altındaki sıçanlardan batin açılarak, femoral venden vakumlu tüpe yaklaşık 10 ml kadar kan örneği alındı. Kan örnekleri oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi. Sonrasında +4°C de 15 dakika boyunca 3000 devirde santrifüj (MPW 350R, Polonya) edildi. Elde edilen serumlarda glukoz, TG, insülin, total kolesterol, HDL (Yüksek yoğunluklu lipoprotein), LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein), TNF- α ve IL-6 düzeyleri belirlenmek üzere ependorff tüplerine konuldu. Çalışma planına göre porsiyonlanarak -80°C derin dondurucuya yerleştirildi.

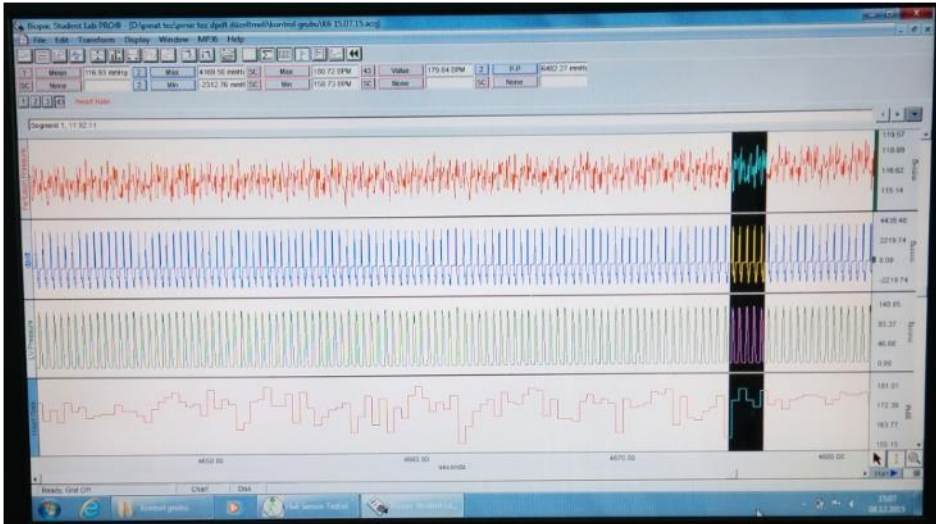
Anestezi altındaki sıçanların kalpleri, göğüs kafesi açıldıktan sonra hızla daha önce hazırlanmış bulunan soğutulmuş Krebs-Henselit Solüsyonu içerisine konuldu. Bu çalışmada daha önceki çalışmalara benzer şekilde kullanılan Krebs Henseleit solüsyonu NaCl 118.3 mmol L⁻¹, NaHCO₃ 25.0 mmol L⁻¹, KCl 4.7 mmol L⁻¹, KH₂ PO₄ 1.2 mmol L⁻¹, MgSO₄ 1.2 mmol L⁻¹, CaCl₂ 2.5 mmol L⁻¹ ve glukoz 11.1 mmol L⁻¹ içermekteydi.

Hemodinamik ölçümler için, kalp çevre dokulardan temizlendikten sonra, arcus aortadan kanüle edilip hızlı bir şekilde Langendorff düzeneğine yerleştirildi (Şekil 11). Kalpler burada %95 oksijen ve %5 karbondioksit içeren gaz karışımı ile oksijenlendirilen 37 °C sıcaklıktaki Krebs-Henselit Solüsyonu ile perfüze edildi. Her gruptaki izole kalpler için kullanılan perfüzyon sıvısının pH=7,4 olacak şekilde tutuldu. Krebs-Henselit Solüsyonu her gün taze olarak hazırlandı ve pH düzeyi, hidroklorik asidin (HCL) Krebs solüsyonuna damla damla aktarılmasıyla ayarlandı. Diğer çalışmalara benzer şekilde on beş dakikalık dengeleme periyodunda perfüzyon basıncı 65-70 mm Hg olacak şekilde tutulmaya çalışıldı (88). Dengeleme periyodunun ardından sol atriya bir kesi atıldı. Bu kesi vasıtasıyla basınç değişikliklerini algılayan balon, sol atriya ve mitral kapaktan geçirilerek sol ventriküle yerleştirildi. Bu şekilde sol ventrikül gelişim basıncı (SVGB), aort perfüzyon basınçları, maksimum sol ventrikül basınç değişim oranı (Dp/dt maks), minimum sol ventrikül basınç değişim oranı (Dp/dt min), ve kalp hızları (KH), veri kayıt sistemi yardımıyla (MAY LS 06, Commat Ltd. Türkiye) deney boyunca izlendi (Şekil 12).



Şekil 11. İzole kalbin asıldığı düzenek

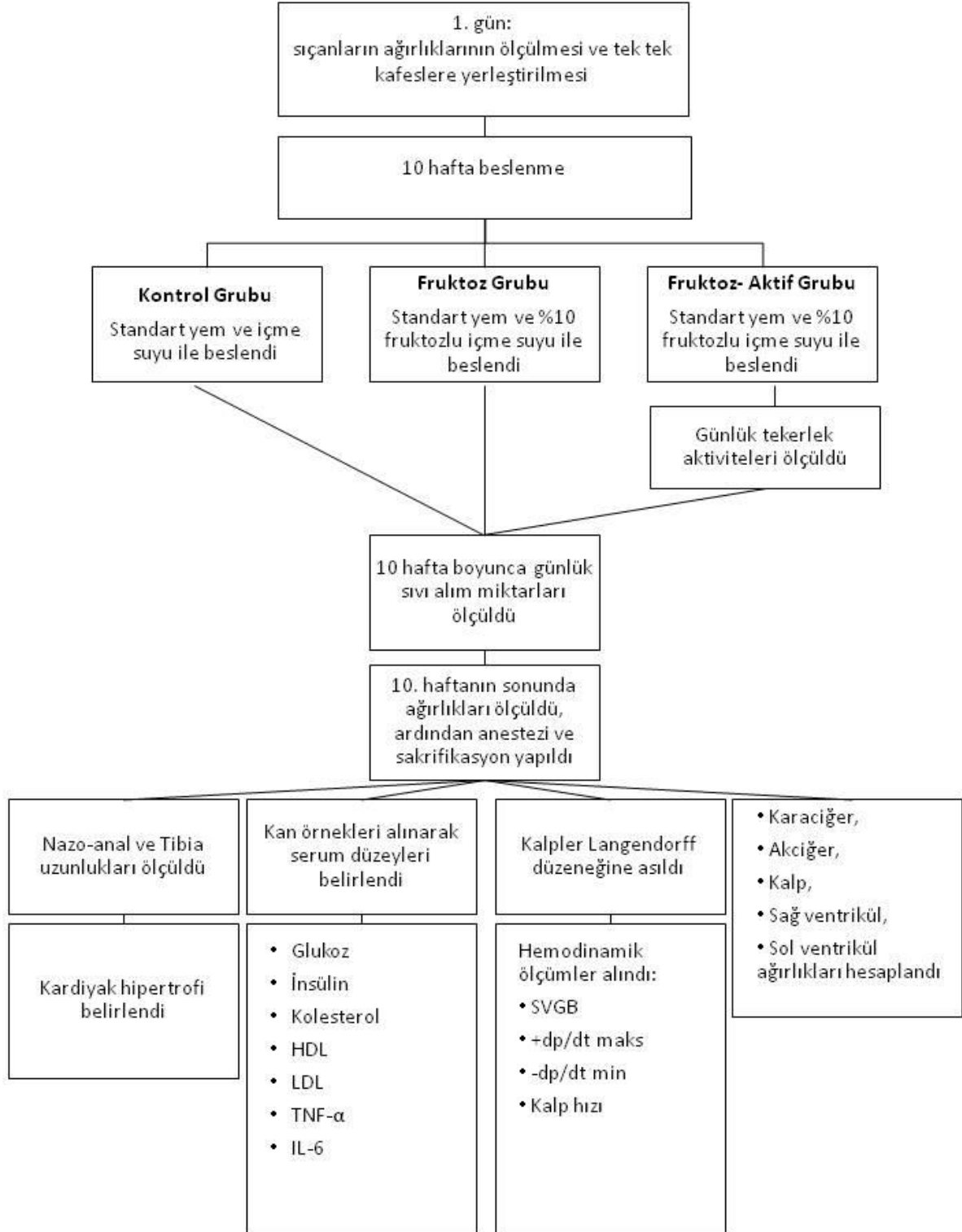
Sol ventrikül gelişim basınçları, sistol sonu ve diyastol sonu basınç farklarından belirlendi. dp/dt belirlenmesinde, sol ventrikül basıncı P , zaman t ve değişim hızı d ile ifade edilmektedir. $+dp/dt$ değerleri ventriküldeki inotropik özelliklerin belirlenmesinde önemlidir (88).



Şekil 12. SVGB, + dp/dt, - dp/dt, aort perfüzyon basıncı ve kalp hızının kayıt edilmesi

Ötenazi sonrasında, tüm gruptaki sıçanların toplam kalp ağırlığı, karaciğer ve akciğer ağırlığı, sağ ve sol ventriküllerin ayrıldıktan sonraki ağırlıkları hassas terazi (WTB300, RADWAG) ile ölçüldü. Kardiyak hipertrofi parametresi olan kalp ağırlığı/tibia

uzunluğu oranları belirlendi. Bunun için kalp ağırlığı ölçümüne ek olarak tibia boyu belirlendi. Deney prosedürü Şekil 13’de gösterilmiştir.



Şekil 13. Deney prosedürü şeması

Metabolik Ölçümler

Metabolik ölçümler yapmak amacıyla çözdürülen serumlarda glukoz (Abbott Laboratories, Abbott Park, USA), TG (Abbott Laboratories, Abbott Park, USA), HDL (Archem Diagnostics Industry LTD. ŞTİ. İstanbul, Türkiye), LDL (Archem Diagnostics Industry LTD. ŞTİ. İstanbul, Türkiye) ve total kolesterol (Abbott Laboratories, Abbott Park, USA) düzeyleri uygun enzimatik analiz kitleri kullanılarak tayin edildi. Serumda insülin düzeyleri ise ELISA kiti (EMD Millipore Corporation, Missouri, USA) ile belirlendi. İnsülin ELISA kitindeki malzemeler aşağıdaki gibidir (Tablo 5).

Tablo 5. İnsülin ELISA kitindeki malzemeler

1.	Antikor kaplı ELISA plakası	12x8 kuyu
2.	Yapışkan film	1 adet
3.	Yıkama Tamponu konjugatı (10x) (Wash buffer concentrate)	50 mL
4.	Sıçan/Fare İnsülin standart solüsyonu	0,25 mL
5.	Sıçan/Fare İnsülin kontrolü (QC 1 ve QC 2)	0,25 mL
6.	Matrix Solüsyonu (Fare için)	0,5 mL
7.	Deney Tamponu (Assay buffer concentrate)	20 mL
8.	Sıçan / Fare İnsülin Tanıma Antikoru (Detection antibody)	10 mL
9.	Enzim Solüsyonu	12 mL
10.	Substrat Solüsyonu	12 mL
11.	Durdurma solüsyonu (Stop solution)	12 mL

İnsülin ELISA kitinin deney prosedürü aşağıdaki aşamalara göre sırasıyla gerçekleştirildi.

1. Çalışma öncesi örnekler oda sıcaklığında çözdürüldü. 50 mL yıkama tamponu konjugatı, 450 mL distile su ile konsantre edildi. Manuel yıkama metodu ile ELISA plakası kuyucuk başına 300 µl yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı. Yıkamadan hemen sonra kuyucukların kurumasına izin verilmeden diğer aşamaya geçildi.
2. Boş (Blank), örnek (Sample) ve standartların konulacağı kuyucuklara 10 µl deney tamponu eklendi.
3. Uygun kuyucuklara 10 µl standartlar ikişer örnek şeklinde konuldu.
4. Uygun kuyucuklara 10 µl QC1 ve 10 µl QC2 eklendi.
5. Örnek kuyucuklarına, her örnekten 10 µl eklendi.
6. Tüm kuyucuklara 80 µl insülin tanıma antikoru eklendi.

7. Plaka, yapıştırıcı film ile kapatıldı ve 400 rpm'de mikro plaka karıştırıcısı ile 18-25 °C oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi.
8. İnkübasyondan sonra plaka, test protokölüne göre 3 kez yıkandı.
9. Tüm kuyucuklara 100 µl enzim solüsyonu eklendi.
10. Plaka, tekrar yapıştırıcı film ile kapatıldı ve 400 rpm'de mikro plaka karıştırıcısı ile 18-25 °C oda sıcaklığında 30 inkübe edildi.
11. İnkübasyondan sonra yapışkan film çıkarılarak 6 kez yıkandı.
12. Tüm kuyucuklara 100 µl substrat solüsyonu eklendi. Plaka üzerinde renk gelişimi gözlemek için 400 rpm'de mikro plaka karıştırıcısı ile 18-25 °C oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi.
13. Enzim reaksiyonunun durdurulması için her kuyucuğa 100 µl durdurma solüsyonu eklendi ve karanlıkta renk değişimi için beklendi (maviden sarıya).
14. Durdurma solüsyonu eklendikten 5 dakika içinde 450 nm dalga boyu altında absorbans ölçüldü.
15. Standartlara ve absorbansa göre, standart eğrinin lineer regresyon denklemi hesaplandı. Daha sonra numunelerin absorbans değerine göre karşılık gelen numune konsantrasyonu hesaplandı.

İnflamasyon Ölçümleri

Serum TNF- α ve IL-6 düzeyleri ELISA kiti (Bender Medsystem, Vienna, Austria ELISA kitleri) ile üretici firmanın talimatına uygun olarak çalışıldı. IL-6 ELISA kitindeki malzemeler aşağıdaki gibidir (Tablo 6).

Tablo 6. IL-6 ELISA kitindeki malzemeler

1.	Antikor kaplı ELISA plakası	12x8 kuyu
2.	Biyotin konjugatı (Biotin-conjugate)	70 µl
3.	Streptavidin-HRP	150 µl
4.	Standart solusyon	4 ng/ mL
5.	Deney Tamponu (Assay buffer concentrate) (20x)	5 mL
6.	Yıkama Tamponu konjugatı (Wash buffer concentrate) (20x)	50 mL
7.	TBM Substrat Solüsyonu	15 mL
8.	Durdurma solüsyonu (Stop solution)	15 mL
9.	Yapışkan filmler	4 adet

ELISA çalışması öncesi aşağıdaki şekilde reaktifler hazırlandı ve kullanıma hazır hale getirildi.

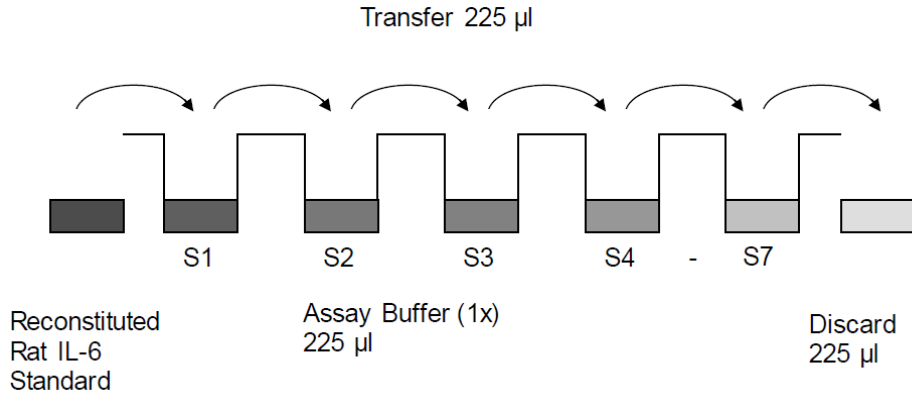
Yıkama tamponu: 50 ml yıkama tamponu konjugatı, 950 ml distile su ile hazırlandı.

Deney tamponu: 5 ml deney tamponu konjugatı, 95 ml distile su ile hazırlandı.

Biyotin-konjugatı: Deney tamponu ile 1: 100 şeklinde sulandırıldı.

Streptavidin-HRP: Deney tamponu ile 1: 100 şeklinde sulandırıldı.

Sıçan IL-6 standartları: Seri sulandırma tekniği ile Şekil 14'deki gibi hazırlandı.



Şekil 14. Standartların seri sulandırma tekniğiyle hazırlanması

IL-6 ELISA kitinin deney prosedürü aşağıdaki aşamalara göre sırasıyla gerçekleştirildi.

1. Manuel yıkama metodu ile ELISA plakası kuyucuk başına 400 µl yıkama tamponu ile 2 kez yıkandı. Yıkamadan hemen sonra kuyucukların kurumasına izin verilmeden diğer aşamaya geçildi.
2. Standartların konulacağı kuyucuklara 100µl deney tamponu eklendi.
3. Kuyucuk sayısına göre eklenecek numune belirlendi. Standart solüsyon kuyucuklara göre ayarlandı ve hazırlanan standart solüsyonlar uygun kuyucuklara pipetlendi.
4. Boş (Blank) kuyucuklarına 100µl deney tamponu eklendi.
5. Örnek kuyucuklarına 50 µl deney tamponu eklendi.
6. Örnek kuyucuklarına, her bir örnekten 50 µl eklendi.
7. Tüm kuyucuklara 50 µl biyotin-konjugatı eklendi.
8. Plaka, yapıştırıcı film ile kapatıldı ve 400 rpm'de mikrolaka karıştırıcısı ile 18-25 °C oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi.
9. İnkübasyondan sonra test protokölüne göre 6 kez yıkandı.
10. Tüm kuyucuklara 100 µl streptavidin-HRP eklendi.

11. Plaka, yapıştırıcı film ile kapatıldı ve 400 rpm de mikrolaka karıştırıcısı ile 18-25 °C oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi.
12. İnkübasyondan sonra yapışkan film çıkarılarak 6 kez yıkandı.
13. Tüm kuyucuklara 100 µl TBM substrat solüsyon eklendi.
14. Plaka üzerinde renk gelişimi gözlemek için 18-25 °C oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi.
15. Enzim reaksiyonunun durdurulması için her kuyucuğa 100 µl durdurma solüsyonu eklendi ve karanlıkta renk değişimi için beklendi (maviden sarıya).
16. Durdurma solüsyonu eklendikten 10 dakika içinde 450 nm dalga boyu altında absorbans ölçüldü.
17. Standartlara ve absorbansa göre, standart eğrinin lineer regresyon denklemi hesaplandı. Daha sonra numunelerin absorbans değerine göre karşılık gelen numune konsantrasyonu hesaplandı.

TNF- α ELISA kitindeki malzemeler Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. TNF- α ELISA kitindeki malzemeler

1.	Antikor kaplı ELISA plakası	12x8 kuyu
2.	Biyotin konjugatı (Biotin-conjugate)	70 µl
3.	Streptavidin-HRP	150 µl
4.	Standart solüsyon	5 ng/ mL
5.	Sample diluent	12 mL
6.	Deney Tamponu (20x) (Assay buffer concentrate)	5 mL
7.	Yıkama Tamponu konjugatı (20x) (Wash buffer concentrate)	50 mL
8.	Substrat Solüsyonu	15 mL
9.	Durdurma solüsyonu (Stop solution)	15 mL
10.	Yapışkan filmler	4 adet

TNF- α ELISA kitindeki reaktiflerin hazırlanması IL-6 ELISA kitindeki prosedürlere göre hazırlandı. TNF- α ELISA kitindeki Assay Buffer yerine Sample Diluent kullanıldı. Deney prosedürü aşağıdaki aşamalara göre sırasıyla gerçekleştirildi.

1. Manuel yıkama metodu ile ELISA plakası kuyucuk başına 400 µl yıkama tamponu ile 2 kez yıkandı. Yıkamadan hemen sonra kuyucukların kurumasına izin verilmeden diğer aşamaya geçildi.

2. Standartların konulacağı kuyucuklara 100µl sample diluent eklendi.
3. Kuyucuk sayısına göre eklenecek numune belirlendi. Standart solüsyon kuyucuklara göre ayarlandı ve hazırlanan standart solüsyonlar uygun kuyucuklara pipetlendi.
4. Boş (Blank) kuyucuklarına 100µl sample diluent eklendi.
5. Örnek kuyucuklarına 50 µl sample diluent eklendi.
6. Örnek kuyucuklarına, her örnekten 50 µl eklendi.
7. Tüm kuyucuklara 50 µl biyotin-konjugatı eklendi.
8. Plaka, yapıştırıcı film ile kapatıldı ve 400 rpm'de mikrolaka karıştırıcısı ile 18-25 °C oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi.
9. İnkübasyondan sonra test protokolüne göre, plaka 4 kez yıkandı.
10. Tüm kuyucuklara 100 µl streptavidin-HRP eklendi.
11. Plaka, yapıştırıcı film ile kapatıldı ve 400 rpm de mikrolaka karıştırıcısı ile 18-25 °C oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi.
12. İnkübasyondan sonra yapışkan film çıkarılarak 4 kez yıkandı.
13. Tüm kuyucuklara 100 µl TBM substrat solüsyonu eklendi.
14. Plaka üzerinde renk gelişimi gözlemek için 18-25 °C oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi.
15. Enzim reaksiyonunun durdurulması için her kuyucuğa 100 µl durdurma solüsyonu eklendi ve karanlıkta renk değişimi için beklendi (maviden sarıya).
16. Durdurma Solusyonu eklendikten 10 dakika içinde 450 nm dalga boyu altında absorbans ölçüldü.
17. Standartlara ve absorbansa göre, standart eğrinin lineer regresyon denklemi hesaplandı. Daha sonra numunelerin absorban değerine göre karşılık gelen numune konsantrasyonu hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bulguların istatistiksel analizleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yapıldı. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Grup sayıları güç analizi yapılarak belirlendi. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde gruplar arası karşılaştırma Kruskal Wallis Testi, bağımsız grupların ikili karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak belirlendi. Verilerin analizinde SPSS 20.0 paket programı (Lisans No:10240642) kullanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmada her grupta 7 adet sıçan olmak üzere 3 grup oluşturularak toplam 21 adet sıçan üzerinde çalışıldı. Grup sayıları, sol ventrikül ağırlığı baz alınarak (power %88, Alpha=0.05 olacak şekilde) örneklem sayısı her bir grup için n=7 olarak hesaplandı (6).

Kontrol grubundaki sıçanlar, standart yem ve içme suyu ile on hafta boyunca beslendi. Fruktozdan zengin beslenen gruplar standart yem ve %10 oranında fruktoz çözdürülen içme suyu ile beslendi. Tüm gruplarda standart yem ve içme suyu, 10 hafta boyunca ad libitum verildi.

Tüm gruplarda 10 hafta süresince ağırlık takibi yapıldı. Deney protokolü süresince, her bir grup için bazal değerlere göre onuncu haftada belirlenen ağırlık farkları Tablo 8'de verilmiştir. Beslenme öncesinde ve sonrasındaki on hafta boyunca üç grubun ağırlık farkları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (Tablo 8). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için ikili karşılaştırma yapıldı. K grubu ile FA arasında anlamlı bir farklılık olduğu saptandı (p=0.030). F ve FA gruplar arasında da anlamlı bir farklılık saptandı (p=0.041). FA grubunun vücut ağırlıklarının K grubuna göre düşük olduğu belirlendi. K grubu ile F grubu arasında ise beslenme periyodu sonrası vücut ağırlıkları farklarında istatistiksel olarak bir farklılık göstermediği saptandı (p=0.277).

Onuncu haftanın sonunda sıçanların ağırlık ölçümüyle birlikte nazo-anal uzunluğu ölçülerek Lee indeksi hesaplandı. Lee indeksi, diğer çalışmalara benzer şekilde ağırlık (g)^{1/3} X 10/nazo-anal uzunluk (cm) değerlendirilmesi ile yapılmaktadır (89). Bu çalışmada elde edilen Lee indeksi sonuçları Tablo 8’de verilmiştir. Lee indeksine göre üç grup karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0.007). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için ikili karşılaştırma yapılmıştır. Bunun sonucunda K ve FA grupları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.003). K ve F grupları ile F ve FA grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Grupların on haftalık fruktozdan zengin beslenme sonrasında kardiyak hipertrofiyi belirlemek için kullanılan kalp ağırlığı/tibia uzunluğu (KA/TU) oranı değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.500; Tablo 11).

Grupların on haftalık beslenme sürecinde haftalık tükettikleri sıvı miktarları Tablo 9’da gösterilmiştir. Tüketilen sıvı miktarları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.133). Grupların birinci ve onuncu haftalarda kilo ve sıvı alımı farkının karşılaştırılması Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Birinci ve onuncu haftalarda kilo ve sıvı alımı farkının karşılaştırılması

	K	F	FA	p
Kilo farkı (gr)	113,4±10,9	109,0±6,6	95,1±14,3*#	0.036
Lee İndeksi	0,296±0	0,291±0	0,286±0*	0.007
Sıvı farkı (ml)	0,3±4,0	0,2±13,6	8,4±9,8	0.133

K: Kontrol grubu. **F:** Fruktozla beslenen grup. **FA:** Fruktozla beslenip aktivite yapan grup.
Ortalama±standart sapma.

* : K grubuna göre anlamlı farklılık (p<0.05); # : F grubuna göre anlamlı farklılık (p=0.041)

Tablo 9. Grupların tükettikleri sıvı miktarları (ml/gün)

	K	F	FA	p
1.hafta	38,4±4,6	48,4±20,0	35,1±6,9	0.087
2.hafta	42,0±3,9	46,7±19,2	41,7±11,6	0.789
3.hafta	39,3±4,1	41,9±9,9	41,4±8,9	1.000
4.hafta	38,3±3,1	49,7±18,0	46,1±10,1	0.285
5.hafta	39,9±5,5	47,4±20,6	45,1±9	0.552
6.hafta	38,3±4,0	54,1±20,4	43,0±6,4	0.042
7.hafta	39,7±2,2	48,1±19,9	44,3±7,2	0.643
8.hafta	36,7±3,0	52,7±19,9	40,2±5,5	0.092
9.hafta	40,2±5,1	50,2±21,2	43,5±3,9	0.517
10.hafta	38,7±3,1	48,6±15,8	42,4±5,6	0.284

K: Kontrol grubu. **F:** Fruktozla beslenen grup. **FA:** Fruktozla beslenip aktivite yapan grup.
Ortalama±standart sapma.

On haftalık beslenme periyodu boyunca FA grubunun günlük fiziksel aktiviteleri belirlendi. Bunun için her bir hayvanda kafes içine monte edilen dönen tekerlekler kullanıldı. Tekerleğin dönme sıklığı ile hayvanın günlük yürüdüğü mesafe kilometre cinsinden hesaplandı. FA grubunun on haftalık beslenme sürecinde haftalık ortalama tekerlek aktivite ölçümleri ve 1.ve 10. haftalardaki fiziksel aktivite miktarının karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Fruktozla beslenip aktivite yapan grubunun tekerlek aktivitesi ölçümleri

	FA grup (km/gün)
1.hafta	2,40±2,50
2.hafta	4,04±3,77
3.hafta	3,30±4,12
4.hafta	4,80±5,51
5.hafta	5,73±5,78
6.hafta	3,78±3,45
7.hafta	2,30±1,95
8.hafta	1,95±2,23
9.hafta	2,46±3,57
10.hafta	2,40±3,43
1.ve 10. Haftaların karşılaştırılması p değerleri	0.237

FA: Fruktozla beslenip aktivite yapan grup. Ortalama±standart sapma.

Çalışmada yer alan gruplar on haftalık beslenme periyodlarının sonunda izole kalp düzeneğine alındı. Tüm sıçanlara ait hemodinamik parametreler; SVGB, dp/dt maks, dp/dt min ve KH kaydedildi. Grupların 10 haftalık beslenme süreci sonrası elde edilen kardiyak hemodinamik ölçümler ve morfolojik ölçümlerine ait istatistiksel veriler Tablo 11’de verilmiştir. Hemodinamik veriler açısından K, F ve FA gruplarına ait SVGB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Grupların dp/dt maks değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptandı (p=0.011). Bu farklılığın gruplar arasında ikili karşılaştırmalarla incelenmesi sonucunda K ve FA grupları (p=0.048) ile F ve FA grupları (p= 0.006) arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. K ve F grupları arasında ise bir fark saptanmamıştır. FA grubunun dp/dt maks değerlerinin K ve F gruplarından daha yüksek olduğu görülmüştür. Her üç grubun dp/dt min değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.147). Aynı şekilde bu üç grubun kalp hızları da karşılaştırıldığında değerlerin benzer olduğu saptandı (p=0.532; Tablo 11).

Tablo 11. Kardiyak hemodinamik ölçümler ve morfolojik incelemeler

	K	F	FA	p
SVGB (mmHg)	75,2±13,4	64,6±20,3	82,5±15,7	0.117
Dp/dt maks (mmHg)	1756,5±468,7	1320,7±542,2	2351,6±442,2*#	0.011
Dp/dt min (mmHg)	-1351,5±259	-968,5±478,8	-1142,5±1255,7	0.147
Kalp hızı (dk)	214,1±13,4	222,3±39,6	224,4±37,1	0.532
Kalp toplam ağırlığı (gr)	1,3±0,1	1,3±0,1	1,2±0,2	0.219
Sağ ventrikül ağırlığı (gr)	0,2±0,0	0,2±0,0	0,2±0,0	0.416
Sol ventrikül ağırlığı (gr)	1±0,1	1±0,1	1±0,1	0.934
Karaciğer ağırlığı (gr)	9,7±1,3	11,8±1,0*Δ	10,2±0,7	0.016
Akciğer ağırlığı (gr)	1,5±0,2	1,4±0,1	1,4±0,2	0.765
KA / TU (mg/mm)	25,4±2,1	26,2±1,3	24,7±3,5	0.500

K: Kontrol grubu. **F:** Fruktozla beslenen grup. **FA:** Fruktozla beslenip aktivite yapan grup. **SVGB:** Sol ventrikül gelişim basıncı. **Dp/dt maks:** Maksimum sol ventrikül değişim oranı. **Dp/dt min:** Minimum sol ventrikül değişim oranı. **KA:** Kalp ağırlığı. **TU:** Tibia uzunluğu. Ortalama±standart sapma.

*: K grubuna göre anlamlı farklılık (p<0.05).

#: F grubuna göre anlamlı farklılık (p=0.006).

Δ: FA grubuna göre anlamlı farklılık (p=0.013).

Hemodinamik ölçümlerin sonrasında morfolojik inceleme yapılmak üzere toplam kalp ağırlığı, sağ ve sol ventrikül ağırlıkları, karaciğer ve akciğer ağırlıkları tartıldı. Grupların istatistiksel verileri Tablo 11’de verilmiştir. Karaciğer ağırlıklarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptandı (p=0.016). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için yapılan ikili karşılaştırma sonucunda K ve F grupları (p=0.015) ile F ve FA grupları (p=0.013) arasında anlamlı bir farklılık bulundu. K ve FA grupları arasında bir fark saptanmadı. Bu

sonuca göre F grubunun karaciğer ağırlıkları, K ve FA gruplarına göre yüksek olduğu görüldü.

Bu çalışmada sıçanlardan, beslenme periyodu sonrası metabolik ölçümler için glukoz, insülin, TG, total kolesterol, HDL ve LDL düzey tayini için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldı. LDL, Friedewald formülü ile hesaplandı (90). Friedewald formülü: LDL kolesterol = Total kolesterol - [HDL kolesterol + (TG/5)]. Grupların beslenme süreci sonrasında metabolik ölçümlerine ait istatistiksel verileri Tablo 12’de gösterilmiştir. Grupların beslenme sonrası kan glukoz değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplar arası beslenme sonrası insülin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. K, F ve FA gruplarında beslenme sonrası TG, total kolesterol, HDL ve LDL değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların metabolik incelemeleri

	K	F	FA	p
Glukoz (mg/dl)	148,0±17,6	175,4±53,0	139,3±25,4	0.183
İnsülin (mg/dl)	2,4±0,8	3,0±1,0	2,0±0,3	0.092
Total kolesterol (mg/dl)	53,8±5,2	50,1±11,7	55,4±6,7	0.642
TG (mg/dl)	16,3±6,1	19,0±8,8	19,3±10,4	0.606
HDL (mg/dl)	28,9±2,5	30,0±3,4	31,1±3,3	0.442
LDL (mg/dl)	21,6±2,5	16,5±10,1	20,4±2,5	0.395

K: Kontrol grubu. **F:** Fruktozla beslenen grup. **FA:** Fruktozla beslenip aktivite yapan grup.
TG: Trigliserit; **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein; **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein.
Ortalama±standart sapma.

Sıçanların beslenme sonrası inflamatuvar ölçümleri için alınan kan örneklerinden TNF- α ve IL-6 düzeylerine bakıldı. Her üç grubun TNF- α ve IL-6 değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmedi (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların inflamatuvar ölçümleri

	K	F	FA	p
TNF-α (pg/ml)	17,3 \pm 5,9	12,4 \pm 9,8	21,5 \pm 10,2	0.200
IL-6 (pg/ml)	20,5 \pm 20,6	12,7 \pm 12,3	28,4 \pm 22,9	0.280

K: Kontrol grubu. **F:** Fruktozla beslenen grup. **FA:** Fruktozla beslenip aktivite yapan grup.

TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa;. **IL-6:** İnterlökin-6.

Ortalama \pm standart sapma.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı fruktozdan zengin beslenmeye bağı olarak oluşan metabolik, inflamatuvar ve kardiyak hemodinamik değişikliklerin incelenmesi ve gönüllü fiziksel aktivitenin bu değişikliklere etkisinin belirlenmesidir. Bu amaçla çalışmamızda 10 hafta boyunca normal diyet ve içme suyu ile beslenen kontrol grubuna ek olarak içme suyuna %10 oranında fruktoz eklenen F grubu ve FA grubunun metabolik, kardiyak hemodinamik ve inflamatuvar verileri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonunda, her üç grupta 10 haftalık beslenme periyodu sonrasında serum glukoz, insülin, total kolesterol, HDL, LDL ve TG açısından gruplar arasında belirgin farklılık saptanmamıştır (Tablo 12). Bu durum, on hafta boyunca, içme suyuna %10 oranında fruktoz katılarak oluşturulan bu deneysel modelin incelenen parametreler dikkate alındığında belirgin metabolik değişikliklere yol açmadığını göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada kontrol ve fruktoz gruplarının kardiyak hemodinamik ve inflamatuvar açıdan benzer olduğu saptanmıştır. Bu nedenle bu çalışmada gönüllü fiziksel aktivitenin fruktozdan zengin beslenme ile oluşması beklenen muhtemel değişime etkisi tam olarak değerlendirilemedi. Ancak bu çalışmanın bulguları gönüllü fiziksel aktivitenin, sıçanlarda kilo alımını azaltıcı ve kardiyak kontraktiletiyi artırıcı yönde etkili olduğunu işaret etmektedir.

Fruktoz ile beslenmenin uygulandığı deneysel çalışmalarda gözlenen metabolik değişiklikler ile ilgili olarak çalışmalar arasında tam bir uyum görülmemektedir. Çalışmalarda kullanılan sıçanların türü, fruktozun miktarı ve uygulanma şekli, diyetin oral uygulanması veya içme suyunda verilmesi, deneyin başlangıcında kullanılan hayvanların yaşı, genç veya yetişkin olması gibi nedenler bu farklılıklara yol açabilmektedir (37). İçme suyuyla verilen fruktoz miktarları %5-40 arasında değişiklik göstermektedir (91-94). Bu çalışmada

oluşturulan deneysel fruktozdan zengin beslenme modelinde fruktoz, içme suyuna %10 oranında katılarak uygulanmıştır. Fruktoz tüketimi grupların günlük sıvı alım miktarları dikkate alınarak incelenmiş ve farklılık olup olmadığı karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre günlük sıvı alım miktarları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 8). Bu durum içme suyu ile %10'luk düzeyde fruktoz içeriğinin, sıvının tadını etkileyerek belirgin bir sıvı alımı artışı oluşturmadığını düşündürmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada, Mamikutty ve ark. (94) Wistar türü erkek sıçanlara, fruktozu içme suyunda %20 ve %25 oranlarında vermiş ve günlük tükettikleri sıvı miktarlarını incelemiştir. Buna göre, sıçanların %25 fruktozlu içme suyunu %20 oranında olandan daha az tükettiği bildirilmiştir. Ayrıca belirtilen çalışmada içme suyunda %20 oranında fruktoz eklenen grubun, kontrol grubundan daha fazla su tükettiği bildirilmiştir. Bu durum, sıçanların %20'lik fruktozlu suyun tadını sevmiş oldukları, %25 fruktozlu su daha tatlı olduğundan, daha az tüketmiş oldukları şeklinde yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda kullanılan %10'luk fruktoz tat olarak belirgin değişiklik gerçekleştirilmemiş olabilir.

Bu çalışmada metabolik açıdan incelemelerde gruplar arasında farklılık saptanmaması kullanılan laboratuvar hayvanının türünden kaynaklanmış olabilir. Moura ve ark. (37) çalışmalarında Wistar türü erkek sıçanlarda fruktozu içme suyunda %10 oranında vererek 8 hafta beslemişlerdir. 8 hafta sonunda kontrol ve fruktoz ile beslenen gruplar arasında hiçbir metabolik farklılık gözlenmemiştir. Aynı prosedür kullanılarak Sanchez-Lozada ve ark. (95) çalışmasında Sprague-Dawley türü erkek sıçanlarda fruktoz tüketiminin, hipertansiyon, hiperürisemi ve hipertrigliseridemi yaptığı görülmüştür. Ayrıca Sprague-Dawley sıçanların, Wistar türü sıçanlara göre metabolik değişikliklerden daha çabuk etkilendiği belirtilmiştir. Bu durum çalışmada kullanılan deneğin türünün, sonucu farklı etkileyebileceğini göstermektedir.

Fruktozlu ve/veya yüksek-yağlı diyetler obez kemirgen modelleri oluşturmak için, yaygın olarak kullanılmıştır. Obeziteye ek olarak bu diyetler aynı zamanda hiperglisemi, dislipidemi ve vücutta insülin direnci oluşumunu teşvik eder (38). Ancak Buettner ve ark. (96) diyetin içeriği ve bileşimi, kullanılan sıçan ya da farelerin beslenme süresi, beslenme şeklinin farklı çalışmaları arasında önemli değişiklikler gösterdiğini ve bu faktörlerin sonucu önemli şekilde etkileyebileceğini belirtmektedir. Bu nedenle sıçanlarda fruktoz uygulama şeklinin farklılığı, fizyolojik yanıtlarda değişkenlik derecelerini uyarır (37).

Fruktozdan zengin beslenme modellerinde fruktozun ne şekilde verildiği de önem taşımaktadır. Sanchez-Lozada ve ark. (95) bir çalışmalarında Sprague-Dawley türü erkek sıçanlarda %60 fruktoz diyeti ya da içme suyunda %10 fruktoz verip, her iki grubun

metabolik etkilerini karşılaştırmışlardır. %60 fruktozlu yemin verildiği hayvanlarda yüksek fruktoz enerji alımı ile metabolik sendrom parametrelerinin arttığını belirlemişlerdir. Çalışmamızda kullandığımız içme suyunda %10 fruktoz Wistar türü sıçanlarda on haftalık beslenme sürecinde metabolik değişiklik göstermemiştir. Ancak, içme suyunda %10 fruktoz verilen ve glukoz, TG, HDL, LDL düzeyleri açısından metabolik değişiklikler saptanan çalışmalarda mevcuttur (6,97,98).

Düzenli yapılan fiziksel aktiviteler, vücut kompozisyonun uygun düzeyde tutulmasını sağlar. Egzersiz, yağ dokusunda azalmaya bağlı olarak kilo kaybına neden olmaktadır. Deneysel çalışmalarda yağ dokusunu ve vücut ağırlığını azaltıcı etkisinin ortaya çıkmasında egzersizin tipi, süresi ve yoğunluğunun önemli olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da gönüllü fiziksel aktivite yapan FA grubunda, K ve F gruplarına oranla vücut ağırlıklarında anlamlı bir azalma görülmüştür. Bu çalışmada, FA grubunda yer alan sıçanların fiziksel aktivite kayıtları incelendiğinde, on haftalık periyotta günlük 2 ila 6 km arasında mesafe yürümüş olduğunu saptadık. Fiziksel aktivite ölçümü için kafeslere yerleştirilen tekerleklerde, hayvan istediği zamanda tekerleği döndürerek aktivite yapmıştır. Tekerleğin toplam döndüğü tur sayısı belirlenerek, günlük alığı yol metre/gün cinsinden hesaplanmıştır. Zorunlu egzersiz yaptırılmayıp, gönüllü egzersiz yaparak aktif olan bu sıçanlarda, fiziksel aktivitenin, vücut ağırlığı azalması üzerine olumlu etkisi, diğer çalışmaları destekler bir şekilde görülmüştür (61). Mostarda ve ark. (6) yaptığı bir çalışmada 10 hafta boyunca fruktozdan zengin içme suyu uygulanan sıçanlarda görülen kilo artışını, yürüme egzersizinin azalttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz bulgular, yüksek fruktozun neden olduğu kilo artışını önlemede egzersizin azaltıcı rolü olduğunu desteklemektedir.

Fruktozdan zengin beslenmeyle hayvan modellerinde gözlenen ana kardiyovasküler bulgular: yüksek kan basıncı düzeyleri, yüksek kalp hızı, artmış kan basıncı değişkenliği, kalpte ve damarlarda artan sempatik modülasyon, vasküler oksidatif stres, sol ventriküler morfometresinde değişiklikler ve diastolik disfonksiyondur (99). Bu çalışmadaki grupların kardiyak hemodinamik ölçümleri karşılaştırıldığında, dp/dt maks değerlerinde FA grubunda gerek F grubu gerekse K grubuna göre anlamlı bir yükseklik olduğu saptanmıştır (Tablo 11). Dp/dt maks değeri ventrikülde diyastolün zamana bağlı değişen basınç farklılıklarını gösteren ve sol ventrikülün inotropik özellikleri hakkında bilgi veren bir hemodinamik parametredir.

Çalışmamızda K ve F grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamış olması, FA grupta görülen dp/dt maks artışının fruktodan zengin beslenmeden değil, gönüllü fiziksel aktiviteden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu çalışmada belirlenen SVGB'da kalbin

kontraktilite özelliği hakkında bilgi veren bir parametredir. SVGB değerleri, sol ventrikül kontraktilitesini göstermektedir. Bu inotropik indeks olarak adlandırılmaktadır (100). Çalışmamızda grupların SVGB değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak SVGB değeri K grubunda $75,2 \pm 13,4$, F grubunda $64,6 \pm 20,3$ iken FA grubunda $82,5 \pm 15,7$ olup istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu değer diğer iki gruptan yüksektir. Bu çalışmada ayrıca, ventriküler gevşemeyi gösteren dp/dt min ve ayrıca kalp hızları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık oluşup oluşmadığı incelenmiş ve grupların bu değerler açısından benzer olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada aktivite yapan grupta, sıçanların kafesleri içerisinde gönüllü olarak egzersiz yapabilecekleri dönen tekerlekler konulmuş ve bu şekilde günlük fiziksel aktivitelerini yapmaları sağlanmıştır. Fruktozdan zengin beslenmenin oluşturacağı muhtemel değişikliklerde egzersizin rolü araştırıldığından, standart yem ve su ile beslenen ve sadece gönüllü fiziksel aktivite yapan bir grup oluşturulmamıştır. Ancak bu çalışmanın bulguları, kardiyak kontraktilitede artışı işaret eden hemodinamik değişimin fruktozdan zengin beslenmeden değil fiziksel aktiviteden kaynaklandığını göstermektedir. Bu durumda standart yem ve su ile beslenip aynı zamanda gönüllü fiziksel aktivite yapan bir grubun planlanmamış olması bu çalışmanın bir kısıtlılığı olarak düşünülebilir.

Yüksek fruktoz ve yüksek sukroz diyetler, kemirgenlerde metabolik ve fizyolojik değişikliklere neden olduğu için kullanılmıştır. Hem yüksek fruktoz hemde yüksek sakkaroz ile beslenen sıçanlarda açlık kan şekeri ve TG düzeylerinde artış, glukoz intoleransı ve İD gelişimi görülmektedir (38). Çalışmamızda, 10 hafta boyunca fruktozla beslenen F ve FA gruplarında deney sonrasındaki TG değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmedi. Ayrıca her üç grupta incelenen beslenme sonrası glukoz, insülin ve TC, HDL ve LDL düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir farklılık saptanmadı. Daha önce Topçu ve ark. (5) tarafından yapılan çalışmada, 4 hafta boyunca fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda glikoz, TG ve total kolesterol düzeylerine bakılmış. Fruktozla beslenen ve kontrol grupları arasında bir farklılık görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçları bulduk.

Joyeux-Faure ve ark. (101) çalışmalarında yüksek fruktozla dört hafta boyunca besledikleri sıçanlarda, kan glukoz, TG ve kolesterol düzeylerine bakmışlardır. Serum kolesterol değerlerinde, kontrol grubuna göre anlamlı bir artış bulmalarına rağmen, bizim çalışmamıza benzer bir şekilde, glukoz ve TG değerlerinde anlamlı bir artış belirtilmemiştir. Sıçanlarda 4 haftalık fruktozla beslenme periyodunun kan lipid düzeylerinde metabolik sendrom belirtileri oluşturacak şekilde değişimler göstermediğini belirtmişlerdir. Bu

çalışmada uygulanan fruktozdan zengin beslenme süresi yukarıda belirtilen çalışmalardan daha uzun olup on haftalık bir zaman periyodunu kapsamaktadır. Bulgularımız sıçanların on haftalık fruktozdan zengin beslenme periyodunda, lipid düzeylerinde belirgin bir değişim oluşturmadığını göstermiştir.

Yüksek fruktozlu diyetlerin kalp üzerinde yapısal ve metabolik değişiklere neden olduğu bilinmektedir. Hüresel fruktoz kullanımı ve metabolizması en iyi hepatositlerde açıklanmıştır. Bu çalışmada sıçanların morfolojik incelemelerinde toplam kalp ağırlığı, akciğer ağırlığı, sağ ve sol ventrikül ağırlıklarında anlamlı bir farklılık bulunmazken, karaciğer ağırlığı, fruktozdan zengin beslenen grupta ($11,8 \pm 1,0$ gr), fruktozdan zengin beslenip aktivite yapan grup ($10,2 \pm 0,7$ gr) ve kontrol ($9,7 \pm 1,3$ gr) grubundan yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.01$ ve $p=0.02$).

Bu çalışmada fruktozdan zengin beslenmeye bağlı oluşabilecek muhtemel inflamatuvar değişiklikliklerin incelenmesi amacıyla inflamatuvar sitokinlerden TNF- α ve IL-6 düzeylerine bakılmıştır. Bu sitokinler obezite, insülin direnci ve tip-2 diyabet ile ilişkilidir (68). Ancak çalışmamızda TNF- α ve IL-6 düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu modelde %10'luk fruktozla beslenmenin, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin inflamatuvar etkiler yaratmadığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda, kalp ağırlığının tibia uzunluğuna oranı ile kardiyak hipertrofi oluşumu açısından inceleme yapılmıştır. Bu parametre gruplar arasında karşılaştırıldığında elde edilen bulgu, sıçanların yaptığı gönüllü fiziksel aktivitenin, kardiyak hipertrofiye yol açmadığı yönündedir. Bunun nedeni ise yapılan aktivenin gönüllü ve yoğunluğunun düşük olmasına bağlı olabilir. Fruktozdan zengin beslenmenin sol ventrikül hipertrofisine yol açtığı bilinmektedir (102). Yüksek fruktozlu beslenmenin, kardiyak hipertrofi oluşturucu etkisiyle ilgili yapılan çalışmalarda, kardiyak hipertrofinin gelişmesinde fruktozdan zengin beslenin süresinin de etkili olduğu görülmüştür (103). Çalışmamızda kardiyak hipertrofinin belirteci olan kalp ağırlığı/tibia oranı değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Buna benzer şekilde Mellor ve ark. (80), farelerde 10, 12 ve 20 hafta boyunca yüksek fruktozlu yem ile beslenme uygulamışlar ve kalp ağırlığı/tibia uzunluğu oranını kullanarak kardiyak hipertrofiyi değerlendiklerinde gruplar arasında farklılık saptamadıklarını belirtmişlerdir. Bu bulgular, 10 hafta gibi uzun bir dönem boyunca yüksek fruktozla beslenmenin kalpte hipertrofi yönünde belirgin bir morfolojik değişiklik oluşturmadığını düşündürmektedir.

Fiziksel aktivite, metabolik bozukluklarla ilgili risk faktörlerini azaltmak için uygulanan bir yaşam tarzı değişikliğidir ve klinik olarak, yüksek fruktozlu diyetin zararlı etkileri ile mücadelede kullanılabilir. Bu nedenle kamu sağlığı girişimleriyle, risk faktörlerini azaltmak için fruktozdan zengin beslenmeyi azaltmakla birlikte fiziksel aktiviteye odaklanmak gerektiği bildirilmektedir (10).

SONUÇLAR

Bu çalışmada, on hafta boyunca içme suyunda fruktoz verilen sıçanlarda, metabolik, inflamatuvar ve kardiyak hemodinamik değişimler incelenmiştir. Ayrıca gönüllü fiziksel aktivitenin bu değişimler üzerinde etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada elde edilen bulgular ışığında aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Bu çalışmada on hafta boyunca %10 oranında verilen fruktozun sıçanlarda belirgin bir kilo artışına yol açmadığı görüldü. Ancak fruktozla beslenip, gönüllü yapılan fiziksel aktivitenin kilo alımını azaltıcı etkisi belirlendi.
2. Tüketilen sıvı miktarları ölçüldüğünde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bu durum çalışmamızda kullanılan %10'luk fruktozun içme suyunda tat olarak belirgin değişiklik oluşturmadığını düşündürmüştür.
3. Grupların hemodinamik ölçümlerinden maksimum sol ventrikül değişim oranı, fruktozdan zengin beslenip aktivite yapan grupta yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın bulguları gönüllü fiziksel aktivitenin, sıçanlarda kardiyak kontraktileti artırıcı yönde etkili olduğunu göstermiştir. Bu durumda gönüllü yapılan fiziksel aktivitenin kardiyak kasılmayı artırıcı etki gösterdiği ancak fruktozdan zengin beslenmenin kardiyak kasılma ve gevşeme fonksiyonunu değiştirmediği düşünülmektedir. Ancak gruplarda sol ventrikül gelişim basıncı, minimum sol ventrikül basınç değişim oranı ve kalp hızları değerleri arasında farklılık gözlenmemiştir.
4. Bu çalışmada glukoz, insülin, TG, total kolesterol, HDL, LDL, TNF- α ve IL-6 düzeylerinde gruplar arasında bir fark bulunmaması, on haftalık %10'luk fruktozdan zengin beslenme periyodunun sıçanlarda metabolik sendromla ilişkili metabolik ve inflamatuvar bozuklukları oluşturacak düzeyde bir değişime yol açmadığını düşündürmektedir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda farklı fruktoz düzeyleri uygulanan modellerin kullanılması uygun olabilir.

Ayrıca sıçanlarda gönüllü fiziksel aktivitenin farklı deneysel modelleri üzerine etkisini inceleyen çalışmalar da uygulanabilir.

ÖZET

Bu çalışmada fruktozdan zengin beslenmeye bağlı metabolik, kardiyak hemodinamik ve inflamatuvar değişikliklere gönüllü fiziksel aktivitenin etkisi araştırılmıştır.

Erkek sıçanlar, kontrol grubu (n=7), %10 fruktozlu içme suyuyla beslenen fruktoz grubu (n=7), %10 fruktozlu içme suyu ile beslenen ve aynı zamanda gönüllü fiziksel aktivite yapan fruktoz aktif grup (n=7) olarak ayrıldı. Sıçanların on hafta boyunca günlük sıvı alımları, haftalık vücut ağırlıkları ölçüldü. Bir ve onuncu haftada arasında kilo alımı fruktoz aktif grupta ($95,1\pm 14,3$ gr), fruktoz grubu ($109,0\pm 6,6$ gr) ve kontrol grubundan ($113,4\pm 10,9$ gr) daha düşük bulundu (sırasıyla, $p=0.04$ ve $p=0.03$). Onuncu haftanın sonunda, kan örneği alınmasını takiben kalpler, Langendorf düzeneğine yerleştirilerek sol ventrikül gelişim basıncı, maksimum ve minimum sol ventrikül basınç değişim oranları ve kalp hızları kaydedildi. Maksimum sol ventrikül değişim oranı, fruktoz aktif grupta ($2351,6\pm 442,2$), fruktoz grubu ($1320\pm 542,2$) ve kontrol ($1756\pm 468,7$) grubundan yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.01$ ve $p=0.05$). Sol ventrikül gelişim basıncı, minimum sol ventrikül basınç değişim oranı ve kalp hızları değerleri arasında farklılık saptanmadı. Serum glukoz, insülin, trigliserit, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein, düşük yoğunluklu lipoprotein, tümör nekroz faktörü-alfa ve interlökin-6 düzeylerinde gruplar arasında farklılık bulunmadı. Toplam kalp, akciğer, sağ ve sol ventrikül ağırlıkları, kalp ağırlığı/tibia uzunluğu oranlarında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç olarak sıçanlarda içme suyuna %10 oranında fruktozun eklendiği ve on hafta beslendiği bu deneysel modelde, metabolik, kardiyak hemodinamik ve inflamatuvar açıdan belirgin değişiklik saptanmamıştır. Ancak, çalışma bulguları gönüllü fiziksel aktivitenin,

sıçanlar da kilo alımını azaltıcı ve kardiyak kontraktiliteyi artırıcı yönde etkili olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Fruktoz diyeti, kalp, fiziksel aktivite, metabolik sendrom, egzersiz.

EFFECTS OF PHYSICAL ACTIVITY ON METABOLIC AND CARDIAC HEMODYNAMIC ALTERATIONS WHICH WAS RELATED WITH FRUCTOSE RICH DIET

SUMMARY

The effect of voluntary physical activity on the metabolic, cardiac hemodynamic and inflammatory changes result from the fructose-rich diet has been investigated in this study.

Male rats, were separated as control group (n=7), fructose group which was fed 10% fructose to drinking water (n=7), and fructose active group which was fed 10% fructose in drinking water and also subject to the voluntary physical activity (n=7). Daily fluid intake and body weight of rats were measured weekly during ten weeks. Weight gain between the one and the ten weeks were significantly lower for fructose active group (95.1 ± 14.3 g), in comparison to fructose group (109.0 ± 6.6 g) and control group (113.4 ± 10.9 g) (respectively, $p=0.04$ and $p=0.03$). The hearts were placed on the Langendorff apparatus following the blood samples were taken and left ventricular developed pressure, maximum and minimum rate of change and heart rate were recorded. The maximum rate of change was found higher in fructose active group (2351.6 ± 442.2) than fructose group (1320 ± 542.2) and control group (1756 ± 468.7) (respectively, $p=0.01$ and $p=0.05$).

No difference was observed for left ventricular developed pressure, minimum rate of change and heart rate values among the groups. Serum glucose, insulin, triglycerides, total cholesterol, high density lipoprotein, low density lipoprotein, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 levels were not differ between groups. Total weight of the heart, lung, right

ventricle and left ventricle, and heart weight/tibia length ratio were not found significantly different between groups.

In summary, no significant metabolic, cardiac hemodynamic and inflammatory change was detected in this experimental model that was added 10% fructose to drinking water during 10 weeks in rats. However, the findings of this study shows that voluntary physical activity effective for decreasing weight gain and increasing cardiac contractility in rats.

Key words: Fructose diet, heart, physical activity, metabolic syndrome, exercise

KAYNAKLAR

1. Rutledge AC, Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutr Rev* 2007;65(6):13-23.
2. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(4):403-14.
3. Gelmez MY, Kasapoğlu P, Adaş ÇU, Tahralı İ, Gazioğlu S, Çevik A ve Deniz G. Metabolik sendromda deneysel hayvan modelleri. *Deneysel Tıp A Ens Derg* 2012;2(4):15-21.
4. Hecker PA, Mapanga RF, Kimar CP, Ribeiro RF, Brown BH, O'Connell KA, et al. Effects of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on the metabolic and cardiac responses to obesogenic or high-fructose diets. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;303(8):959-72.
5. Özen Topçu S, Vardar SA, Palabıyık O, Guksu Z, Karaca A. İzole sıçan kalbinde iskemi reperfüzyon hasarına bağlı oluşan hemodinamik yanıtlara yüksek fruktozlu ve yüksek glukozlu diyetin etkisi. 39. Ulusal Fizyoloji Kongresi Özet Kitabı s.156, Ankara, 2013.
6. Mostarda C, Moraes-Silva IC, Salemi VM, Machi JF, Rodrigues B, De Angelis K, et al. Exercise training prevents diastolic dysfunction induced by metabolic syndrome in rats. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67(7):815-20.
7. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab* 2005;2(1):5. doi:10.1186/1743-7075-2-5
8. Moraes-Silva IC, Mostarda C, Moreira ED, Silva KA, dos Santos F, de Angelis K, et al. Preventive role of exercise training in autonomic, hemodynamic, and metabolic parameters in rats under high risk of metabolic syndrome development. *J Appl Physiol* 2013;114(6):786-91.

9. Hori Y, Nakatani K, Morioka K, Katsuki A, Gabazza EC, Yano Y, et al. Insulin enhanced thrombin-activable fibrinolysis inhibitor expression through PI3 kinase/Akt pathway. *Int J Mol Med* 2005;15(2):265-8.
10. Bidwell AJ, Fairchild TJ, Redmond J, Wang L, Keslacy S, Kanaley JA. Physical activity offsets the negative effects of a high-fructose diet. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46(11):2091-8.
11. Garland T, 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(2):206-29.
12. BAYSAL A. Beslenme. Ankara: Hatiboğlu Yayınları, 2008:1.Bölüm.12 Baskı.
13. Bhosale SH, Rao MB, Deshpande VV. Molecular and industrial aspects of glucose isomerase. *Microbiol Rev* 1996;60(2):280-300.
14. Korkmaz A. Fruktöz; Kronik Hastalıklar İçin Gizli Bir Tehdit. *TAF Prev Med Bull* 2008;7(4):343-6.
15. Parker K, Salas M, Nwosu VC. High fructose corn syrup: Production, uses and public health concerns. *Biotechnol Mol Biol Rev* 2010;5(5):71-8.
16. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86(4):899-906.
17. Hanover LM, White JS. Manufacturing, composition and application of fructose. *Am J Clin Nutr* 1993;58:724-32.
18. Di Bartolomeo F, Van den Ende W. Fructose and Fructans: Opposite Effects on Health? *Plant foods Hum Nutr* 2015;70(3):227-37.
19. Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002;76(5):911-22.
20. Niewoehner CB. Metabolic effects of dietary versus parenteral fructose. *J Am Coll Nutr* 1986;5(5):443-50.
21. Karaoğlu MM. Yüksek fruktozlu mısır şurubu. *Gıda Mühendisliği Derg* 2014;33.
22. Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM. Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape J Med* 2008;10(7):160.
23. Bizeau ME, Pagliassotti MJ. Hepatic adaptations to sucrose and fructose. *Metabolism* 2005;54(9):1189-201.
24. Tappy L, Le KA, Tran C, Paquot N. Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. *Nutrition* 2010;26(11-12):1044-9.
25. Feinman RD, Fine EJ. Fructose in perspective. *Nutr Metab (Lond)* 2013;10(45):1-11.

26. Sun SZ, Empie MW. Fructose metabolism in humans - what isotopic tracer studies tell us. *Nutr Metab* 2012;9(1):89.
27. Parniak MA, Kalant N. Enhancement of glycogen concentrations in primary cultures of rat hepatocytes exposed to glucose and fructose. *Biochem J* 1988;251(3):795-802.
28. Petersen KF, Laurent D, Yu C, Cline GW, Shulman GI. Stimulating effects of low-dose fructose on insulin-stimulated hepatic glycogen synthesis in humans. *Diabetes* 2001;50(6):1263-8.
29. Bjorkman O, Crump M, Phillips RW. Intestinal metabolism of orally administered glucose and fructose in Yucatan miniature swine. *J Nutr* 1984;114(8):1413-20.
30. Dyer J, Wood IS, Palejwala A, Ellis A, Shirazi-Beechey SP. Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282(2):241-8.
31. Goyaram V, Kohn TA, Ojuka EO. Suppression of the GLUT4 adaptive response to exercise in fructose-fed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;306(3):275-83.
32. Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298(2):141-5.
33. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr* 1993;58(5):754-65.
34. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 2008;19(1):16-24.
35. Hall JE. Sports Physiology. In: Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia, Saunders. 2010;1038.
36. Morvan E, Lima NE, Machi JF, Mostarda C, De Angelis K, Irigoyen MC, et al. Metabolic, hemodynamic and structural adjustments to low intensity exercise training in a metabolic syndrome model. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12(89):1-10.
37. 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.
38. Axelsen LN, Lademann JB, Petersen JS, Holstein-Rathlou NH, Ploug T, Prats C, et al. Cardiac and metabolic changes in long-term high fructose-fat fed rats with severe obesity and extensive intramyocardial lipid accumulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298(6):1560-70.
39. Gören B, Fen T. Metabolik Sendrom. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:686-96.
40. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C, National Heart L, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(2):13-8.

41. Golbidi S, Mesdaghinia A, Laher I. Exercise in the metabolic syndrome. *Oxid Med Cell Longev* 2012;(2012):349710.
42. Panchal SK, Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. *J Biomed Biotechnol* 2011;(2011):351982.
43. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1(2):80-6.
44. Kitiş Y, Bilgili N, Hisar F, Ayaz S. Yirmi yaş ve üzeri kadınlarda metabolik sendrom sıklığı ve bunu etkileyen faktörler. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010;10(2):111-9.
45. Irigaray P, Newby JA, Lacomme S, Belpomme D. Overweight/obesity and cancer genesis: more than a biological link. *Biomed Pharmacother* 2007;61(10):665-78.
46. Mooren FC, Völker K. Molecular and cellular exercise physiology. In: Carey GB (Ed). *Exercise and the Adipocyte*. Champaign, IL: Human Kinetics;2005.
47. Chan DC, Watts GF, Ng TW, Uchida Y, Sakai N, Yamashita S, et al. Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Clin Chem* 2005;51(3):578-85.
48. Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, Dermitzaki E, Charalampopoulos I, Minas V, et al. Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;335(4):1254-63.
49. Zorba E, Saygın Ö. Fiziksel aktivite ve fiziksel uygunluk. Ankara: Fırat Matbaacılık Ltd. Şti, 2013:1-8.
50. ACSM. Benefits and Risks Associated with Physical Activity. In: Thompson PD, FACSM, FACC (eds). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:2.
51. Froelicher VF, Myers J. Basic exercise physiology. In: *Exercise and the Heart*. 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania, USA: W.B. Saunders Company; 2006:1-10.
52. Olgun H, Özer S. Genç sporcularda aritmi ve ani ölüm. *Hacettepe Tıp Derg* 2006;37(3):132-41.
53. Fernandes T, Soci UP, Oliveira EM. Eccentric and concentric cardiac hypertrophy induced by exercise training: microRNAs and molecular determinants. *Braz J Med Biol Res* 2011;44(9):836-47.
54. Dishman RK. Gene-physical activity interactions in the etiology of obesity: behavioral considerations. *Obesity*. 2008;16(3):60-5.
55. Kramer AF, Erickson KI. Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cogn Sci* 2007;11(8):342-8.

56. Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci* 2005;25(38):8680-5.
57. Jonas I, Schubert KA, Reijne AC, Scholte J, Garland T, Jr., 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.
58. Sherwin CM. Voluntary wheel running: a review and novel interpretation. *Anim Behav* 1998;56(1):11-27.
59. Westerterp KR. Assessment of physical activity: a critical appraisal. *Eur J Appl Physiol* 2009;105(6):823-8.
60. Eikelboom R. Human parallel to voluntary wheel running: exercise. *Anim Behav* 1999;57(3):11-2.
61. Garvey SM, Russ DW, Skelding MB, Dugle JE, Edens NK. Molecular and metabolomic effects of voluntary running wheel activity on skeletal muscle in late middle-aged rats. *Physiol Rep* 2015;3(2): pii: e12319. doi: 10.14814/phy2.12319
62. Taylor CB, Sallis JF, Needle R. The relation of physical activity and exercise to mental health. *Public Health Rep* 1985;100(2):195-202.
63. Goldfarb AH, Jamurtas AZ. Beta-endorphin response to exercise. An update. *Sports Med* 1997;24(1):8-16.
64. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24(3):278-301.
65. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005;98(4):1154-62.
66. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):2282-9.
67. Chen A, Mumick S, Zhang C, Lamb J, Dai H, Weingarh D, et al. Diet induction of monocyte chemoattractant protein-1 and its impact on obesity. *Obes Res* 2005;13(8):1311-20.
68. Kawanishi N, Yano H, Mizokami T, Suzuki K. Mechanisms of chronic inflammation improvement by exercise: Focus on immune response of local tissue. *J Sports Med Phys Fitness* 2013;2(4):487-92.
69. Yiğit G. Hematoloji ve Endokrin Fizyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2011:45-82
70. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 1997;389(6651):610-4.
71. Borst SE, Bagby GJ. Neutralization of tumor necrosis factor reverses age-induced impairment of insulin responsiveness in skeletal muscle of Sprague-Dawley rats. *Metabolism* 2002;51(8):1061-4.

72. Botion LM, Brasier AR, Tian B, Udupi V, Green A. Inhibition of proteasome activity blocks the ability of TNF alpha to down-regulate G(i) proteins and stimulate lipolysis. *Endocrinology* 2001;142(12):5069-75.
73. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med* 2002;162(11):1286-92.
74. King DE, Carek P, Mainous AG, Pearson WS. Inflammatory markers and exercise: differences related to exercise type. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(4):575-81.
75. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J* 2003;17(8):884-6.
76. Lazar MA. The humoral side of insulin resistance. *Nat Med* 2006;12(1):43-4.
77. Azevedo JL, Tietz E, Two-Feathers T, Paull J, Chapman K. Lactate, fructose and glucose oxidation profiles in sports drinks and the effect on exercise performance. *PloS One* 2007;2(9):1-9.
78. Byars A, Keith S, Simpson W, Mooneyhan A, Greenwood M. The influence of a pre-exercise sports drink (PRX) on factors related to maximal aerobic performance. *J Int Soc Sports Nutr* 2010;7(12):1-6.
79. Jeukendrup AE. Carbohydrate and exercise performance: the role of multiple transportable carbohydrates. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13(4):452-7.
80. Mellor KM, Wendt IR, Ritchie RH, Delbridge LM. Fructose diet treatment in mice induces fundamental disturbance of cardiomyocyte Ca²⁺ handling and myofilament responsiveness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302(4):964-72.
81. Mellor KM, Ritchie RH, Davidoff AJ, Delbridge LM. Elevated dietary sugar and the heart: experimental models and myocardial remodeling. *Can J Physiol Pharmacol* 2010;88(5):525-40.
82. Koricanac G, Tepavcevic S, Romic S, Zivkovic M, Stojiljkovic M, Milosavljevic T, et al. Estradiol enhances effects of fructose rich diet on cardiac fatty acid transporter CD36 and triglycerides accumulation. *Eur J Pharmacol* 2012;694(1-3):127-34.
83. Miller DJ. Sydney Ringer; physiological saline, calcium and the contraction of the heart. *J Physiol* 2004;555(3):585-7.
84. Zimmer HG. The Isolated Perfused Heart and Its Pioneers. *News Physiol Sci* 1998;13:203-10.
85. Sutherland FJ, Hearse DJ. The isolated blood and perfusion fluid perfused heart. *Pharmacognosy Res* 2000;41(6):613-27.
86. 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.

87. Schultz RL, Kullman EL, Waters RP, Huang H, Kirwan JP, Gerdes AM, et al. Metabolic adaptations of skeletal muscle to voluntary wheel running exercise in hypertensive heart failure rats. *Physiol Res* 2013;62(4):361-9.
88. Vardar SA, Palabıyık O, Yalta T, Topçu Özen S, Guksu Z, Topuz R ve ark. Atriyal natriüretik peptid infüzyonunun izole sıçan kalbinde iskemi sonrası oluşturduğu hemodinamik değişikliklerde egzersizin rolü. *Genel Tıp Derg* 2015;25(2):40-5.
89. Castro EF, Mostarda CT, Rodrigues B, Moraes-Silva IC, Feriani DJ, De Angelis K, et al. Exercise training prevents increased intraocular pressure and sympathetic vascular modulation in an experimental model of metabolic syndrome. *Braz J Med Biol Res* 2015;48(4):332-8.
90. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499-502.
91. Wilson RD, Islam MS. Fructose-fed streptozotocin-injected rat: an alternative model for type 2 diabetes. *Pharmacol Rep* 2012;64(1):129-39.
92. Cardinali DP, Bernasconi PA, Reynoso R, Toso CF, Scacchi P. Melatonin may curtail the metabolic syndrome: studies on initial and fully established fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Int J Mol Sci* 2013;14(2):2502-14.
93. Paşaoğlu ÖT. Ratlarda oluşturulan fruktoz aracılı metabolik sendrom modelinde melatonin böbrek NO-ADMA yolu ve enerji metabolizması üzerine etkisinin araştırılması (tez) Ankara: Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2014.
94. Mamikutty N, Thent ZC, Sapri SR, Sahrudin NN, Mohd Yusof MR, Haji Suhaimi F. The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male Wistar rats. *Biomed Res Int* 2014;2014:263897.
95. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Jimenez A, Bautista P, Cristobal 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):423-9.
96. Buettner R, Scholmerich J, Bollheimer LC. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity* 2007;15(4):798-808.
97. Meirelles CJ, Oliveira LA, Jordao AA, Navarro AM. Metabolic effects of the ingestion of different fructose sources in rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119(4):218-20.
98. Al-Rasheed N, Al-Rasheed N, Bassiouni Y, Faddah L, Mohamad AM. Potential protective effects of *Nigella sativa* and *Allium sativum* against fructose-induced metabolic syndrome in rats. *J Oleo Sci* 2014;63(8):839-48.
99. Lehnen AM, Rodrigues B, Irigoyen MC, De Angelis K, Schaan BD. Cardiovascular changes in animal models of metabolic syndrome. *J Diabetes Res* 2013;2013:761314.
100. Cheung MM, Smallhorn JF, Redington AN, Vogel M. The effects of changes in loading conditions and modulation of inotropic state on the myocardial performance index: comparison with conductance catheter measurements. *Eur Heart J* 2004;25(24):2238-42.

101. Joyeux-Faure M, Rossini E, Ribuot C, Faure P. Fructose-fed rat hearts are protected against ischemia-reperfusion injury. *Exp Biol Med* 2006;231(4):456-62.
102. Chang KC, Liang JT, Tseng CD, Wu ET, Hsu KL, Wu MS, et al. Aminoguanidine prevents fructose-induced deterioration in left ventricular-arterial coupling in Wistar rats. *Br J Pharmacol* 2007;151(3):341-6.
103. Xiao J, Xu T, Li J, Lv D, Chen P, Zhou Q, et al. Exercise-induced physiological hypertrophy initiates activation of cardiac progenitor cells. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(2):663-9.

RESİMLEMELER LİSTESİ

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Fruktoz, glukoz ve sukrozun kimyasal formülleri	3
Şekil 2. Şeker ve tatlandırıcıların tatlılık oranlarının karşılaştırılması	4
Şekil 3. Karaciğerde fruktoz ve glukoz metabolizması	7
Şekil 4. Karaciğerdeki fruktoz metabolizması	8
Şekil 5. Metabolik Sendromla ilişkili durumlar	10
Şekil 6. Sabit basınçlı kalp perfüzyon sistemi	23
Şekil 7. Gönüllü tekerlek aktivitesi kayıt düzeneği	27
Şekil 8. Hayvanların tek tek barındığı dönen tekerlekli kafesler	28
Şekil 9. Tekerlek aktivitesiyle meydana gelen grafikler	28
Şekil 10. Langendorff düzeneği	29
Şekil 11. İzole kalbin asıldığı düzenek	31
Şekil 12. SVGB, + dp/dt, - dp/dt, aort perfüzyon basıncı ve kalp hızının kayıt edilmesi	31
Şekil 13. Deney prosedürü şeması	32
Şekil 14. Standartların seri sulandırma tekniğiyle hazırlanması	35

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Metabolik sendrom NCEP-ATP III tanı kriterleri	9
Tablo 2. İnsanlarda, kemirgenlerde spontan fiziksel aktivite ve gönüllü egzersiz için ölçüm teknikleri örnekleri	16
Tablo 3. Fruktozdan zengin beslenmenin kardiyak etkileri	21

Tablo 4. Çalışmada yer alan gruplar.....	26
Tablo 5. İnsülin ELISA kitindeki malzemeler.....	33
Tablo 6. IL-6 ELISA kitindeki malzemeler.....	34
Tablo 7. TNF- α ELISA kitindeki malzemeler.....	36
Tablo 8. Birinci ve onuncu haftalarda kilo ve sıvı alımı farkının karşılaştırılması.....	39
Tablo 9. Grupların tükettikleri sıvı miktarları (ml/gün).....	40
Tablo 10. Fruktozla beslenip aktivite yapan grubunun tekerlek aktivitesi ölçümleri.....	41
Tablo 11. Kardiyak hemodinamik ölçümler ve morfolojik incelemeler.....	42
Tablo 12. Grupların metabolik incelemeleri.....	43
Tablo 13. Grupların inflamatuvar ölçümleri.....	44

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında İstanbul'da doğdum. Lisans eğitimimi Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde tamamladım. Yüksek lisans eğitimime 2013 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda başladım. 2014 yılında ÖYP programı ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programına yerleştim.

Çalışma hayatına Şubat 2014 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak başladım ve halen Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.

Yayınları:

1) Palabıyık O, Tayfur P, Durmuş Altun G. Sıçanlarda, GH Uygulaması ve Yüzme Egzersizinin Kemik Mineral İçeriği ve Kas Kitlesine Etkisi. 27.Ulusal Biyofizik Kongresi Özet Kitabı s.134, Malatya, 2015.

EKLER

Ek 1



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

(Trakya University, Local Ethics Committee of Animal Experiments)

Oturum Sayısı: 2015/01

Karar Tarihi: 06.02.2015

KARAR NO: 2015.01.11

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Doç.Dr. Selma Arzu VARDAR'ın yaptığı, Yüksek Lisans öğrencisi Pınar TAYFUR'un yüksek lisans tezi olarak planlanan TÜHADYEK-2015/11 protokol nolu "Fruktozdan zengin beslenmeye bağlı metabolik ve kardiyak hemodinamik değişimlerde fiziksel aktivitenin etkisi." başlıklı çalışma görüşüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan deneyleri yerel etik kurulu yönergesinde belirtilen ilke ve kurallara uygun bulunarak, çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Enis ULUÇAM
Başkan

Araştırma ile İlişki: var yok

Toplantı Katılım: evet hayır

Vet. Hekim Ziya ÇUKUR
Vet. Hek. Üye

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Yrd. Doç. Dr. Hayati ARDA
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Hüseyin KOÇ
Sivil Toplum Kuruluşu Üyesi Sivil
Üye

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Yrd. Doç. Dr. Beytullah ÖZKAN
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Doç. Dr. Y. Atakan SEZER
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Doç. Dr. Tevfik AKTOZ
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Yrd. Doç. Dr. Hakan GÜRKAN
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Osman GÜLTEKİN
Sivil Üye

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır