FRUKTOZDAN ZENGİN BESLENMEDE METEORİN-LİKE VE MİYONEKTİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE EGZERSİZİN ETKİLERİNİARAŞTIRILMASI

Mihriban EMEKSİZ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU

Yüksek Lisans Tezi – 2024

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FRUKTOZDAN ZENGİN BESLENMEDE METEORİN-LİKE VE MİYONEKTİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE EGZERSİZİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Mihriban EMEKSİZ

Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından **TYL-2021-2716** Proje numarası ile desteklenmiştir

MALATYA
2024

T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

ETİK BEYANI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak Prof. Dr. Nurettin Aydoğdu danışmanlığında hazırlayıp sunduğum "Fruktozdan Zengin Beslenmede Meteorin-like ve Miyonektin Düzeyleri Üzerine Egzersizin Etkilerinin Araştırılması" başlıklı Yüksek Lisans tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 03/01/2024

Mihriban EMEKSİZ

İmza

İÇİNDEKİLER

ÖZET vii
ABSTRACT viii
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ ix
ŞEKİLLER DİZİNİ xi
TABLOLAR DİZİNİ xiii
1.GİRİŞ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1.Metabolik Bozukluklar 3
2.2.Fruktozdan Zengin Beslenmenin Metabolik Etkileri 4
2.3.Deneysel Metabolik Bozukluk Modelleri 6
2.4.Metabolik Bozukluklarda Egzersizin Rolü 8
2.5.Deneysel Olarak Uygulanan Egzersiz Modelleri 8
2.6.Bir Endokrin Organ Olarak İskelet Kası 10
2.7.Meteorin-Like 12
2.8.Miyonektin 12
2.9.Meteorinlike ve Miyonektinin Metabolik Bozukluklar ve Böbrek Fonksiyonları ile İlişkisi 13
3.MATERYAL METOT 16
3.1.Deney Hayvanları ve Gruplar 16
3.2.Yüksek Fruktoz Diyetinin Uygulanması ve Su Tüketiminin Belirlenmesi 16
3.3.Koşu Egzersiz Protokolü 17
3.4.Kan Basıncının Ölçülmesi 17
3.5.Vücut Ağırlığının Belirlenmesi 18
3.6.Serum ile Doku Örneklerinin Alınması 18
3.7.Biyokimyasal Çalışmalar 19
3.8.Doku Örneklerinin Homojenizasyonu 20
3.9.Malondialdehit (MDA) Miktar Tayini 20
3.10.Glutatyon Düzeyinin Ölçümü 20
3.11.Nitrat ve Nitrit Tayini 21
3.12.Nitrat Aktivitesinin Hesaplanması 21
3.13.Kullanılan Cihazlar 21
3.15.Miyonektin ve Meteorin-like Tayini 22

3.16.İstatiksel analiz 23
4.BULGULAR 24
5.TARTIŞMA 57
6.SONUÇ VE ÖNERİLER 63
KAYNAKLAR 64
EKLER 77
EK-1.Özgeçmiş 77
EK-2.Etik Kurul Onayı 78

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans program boyunca beni teşvik eden, çalışmam süresince tez danışmanlığımı üstlenerek, tez konumun belirlenmesinde ve her aşamasında bana yol gösteren, bilimsel ve manevi desteğini benden esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU' ya,

Çalışmam süresince sonsuz anlayışını ve desteğini benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan ve beni destekleyen kıymetli eşim Seydi Korhan EMEKSİZ' e,

En başından itibaren beni maddi ve manevi destekleyen, sonsuz sevgileri ile yanımda olan ve daha iyisi için teşvik eden canım annem Sümer HANLIOĞLU, canım babam R.Cemil HANLIOĞLU ve aileme,

Bu yola beraber başladığımız, zorlukları yan yana aştığımız çok sevgili canım arkadaşım Ayşegül DOLANBAY DEMİRCİ' ye,

Sonsuz teşekkür ederim…

ÖZET

Fruktozdan Zengin Beslenmede Meteorin-like ve Miyonektin Düzeyleri Üzerine Egzersizin Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Egzersizin metabolik hastalıklar üzerinde yararlı etkileri bildirilmesine rağmen, bu etkilerin mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Egzersiz sırasında iskelet kasında salınan miyokinlerin yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda meteorin-like ve miyonektin düzeylerinin böbrek fonksiyonları ile ilişkisi ve egzersizin meteorin-like ve miyonektin düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve metot: 24 adet 250-300 g ağırlığında Sprague-Dawley erkek sıçan eşit olarak, Kontrol, Fruktoz ve Fruktoz+Egzersiz gruplarına ayrıldı (n=24). Fruktoz ve Fruktoz+Egzersiz grup sıçanlara 8 hafta boyunca içme suyu içerisinde %20 oranında D-fruktoz çözeltisiyle beslendi. Fruktoz+Egzersiz grubundaki sıçanlar çalışmanın son 4 haftası 45 dk süreyle 20 m/dk hızda koşu bandında egzersiz yaptırıldı. Sıçanların 9.hafta ilk gün 24 saatlik idrarları toplandıktan sonra; anestezi altında kan, gastrokinemius kası ve her iki böbreği alınarak ötenazi uygulandı.

Bulgular: Çalışmamızda Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda kan basıncı değerlerinin yüksek olduğu belirlendi ($p<0.01$). Serum üre, glikoz, Lee indeksinin arttığı, serum K^{+}, serum HDL ve serum P^{-3} konsantrasyonlarının azaldığı belirlendi ($p<0.05$). Fruktoz grubuna göre Fruktoz+Egzersiz grubunda serum miyonektin ve serum glikoz konsantrasyonlarının arttığı, serum üre, trigliserid, VLDL konsantrasyonlarının azaldığı belirlendi ($p<0.05$).

Sonuç: Bu sonuçlar ışığında fruktozdan beslenmenin kan basıncını, glikoz ve trigliserid seviyelerini arttırıcı etkisi obeziteyi tanımlayabilecek düzey olarak değerlendirildi. Miyonektin düzeylerindeki artış egzersizin iyileştirici etkisi ile ilişkilendirilebileceği düşünüldü. Fruktozun metabolik etkilerinin egzersiz ile ilişkisinin, egzersizin uygulama süresi, egzersiz türü, başlama zamanı ve fruktoz ile besleme süresi, verilen doz ve veriliş yolu yeniden düzenlenerek daha kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, fruktoz, metabolik sendrom, meteorin-like, miyonektin

ABSTRACT

Investigation of the Effects of Exercise on Meteorin-like and Myonectin Levels in a Fructose-Rich Diet

Aim: Although beneficial effects of exercise on metabolic diseases have been reported, the mechanisms of these effects are not fully understood. Myokines released in skeletal muscle during exercise have been shown to have beneficial effects. Our study aimed to investigate the relationship between meteorin-like and myonectin levels and kidney functions in fructose-rich rats and the effect of exercise on meteorin-like and myonectin levels.

Material and method: 24 Sprague-Dawley male rats weighing 250-300 g were equally divided into Control, Fructose and Fructose+Exercise groups (n = 24). Fructose and Fructose+Exercise group rats were fed with 20% D-fructose solution in drinking water for 8 weeks. Rats in the Fructose+Exercise group were exercised on a treadmill at a speed of 20 m/min for 45 minutes in the last 4 weeks of the study. After collecting the 24-hour urine of the rats on the first day of the 9th week; Euthanasia was performed under anesthesia by removing blood, gastrocnemius muscle and both kidneys.

Results: In our study, blood pressure values were determined to be higher in the Fructose group compared to the Control group ($p<0.01$). It was determined that serum urea, glucose, Lee index increased, serum K^{+}, serum HDL and serum P^{-3} concentrations decreased ($p<0.05$). It was determined that serum myonectin and serum glucose concentrations increased and serum urea, triglyceride and VLDL concentrations decreased in the Fructose+Exercise group compared to the Fructose group ($p<0.05$).

Conclusion: In the light of these results, the increasing effect of fructose nutrition on blood pressure, glucose and triglyceride levels was evaluated as a level that could define obesity. It was thought that the increase in myonectin levels could be associated with the healing effect of exercise. We think that more comprehensive research should be conducted on the relationship between the metabolic effects of fructose and exercise by rearranging the duration of exercise, type of exercise, starting time and duration of fructose feeding, dose given and route of administration.

Key Words: Exercise, fructose, metabolic syndrome, meteorin-like, myonectin

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

ATP III: Yetişkin Tedavi Paneli III

ATP: Adenozin trifosfat

C1q: Tamamlayıcı bileşen 1q

CTRP15: Tümör nekroz faktörü ile ilişkili protein 15

CuSO4: Bakır sülfat

DBP: Diyastolik Kan Basıncı

DN: Diyabetik Nefropatiye

DNL: De Novo Lipogenez

F: Fruktoz

F+E: Fruktoz+egzersiz

GLUT-2: Glikoz Taşıyıcı 2

GLUT-4: Glikoz Taşıyıcı 4

GLUT-5: Glikoz Taşıyıcı 5

GSH: Glutatyon

HCFS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HOMA-IR: Homeostatik Model Değerlendirmesi İnsülin Direnci

HOMA-β: Homeostatik Model Değerlendirmesi βeta

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IL-41: İnterlökin 41

IL-6: İnterlökin 6

IR: İnsülin Direnci

K: Kontrol

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KCl: Potasyum Klorür

KNO3: Potasyum nitrat

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LSG: Laparoskopik sleeve gastrektomi

MDA: Malondialdehit

Metrnl: Meteorin like

MetS: Metabolik Sendrom

Na2HPO4: Disodyum sülfat

NAFLD: Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı

NaNO2: Sodyum nitrit

NaOH: Asetik asit

NCEP-ATPIII: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı - Yetişkin Tedavi Paneli III

NNDA: N-napthiletilen diamin

NO: Nitrik Oksit

PBS: Fosfat Tamponu

PKOS: Polikistik Over Sendrom

SBP: Sistolik Kan Basıncı

SDS: Sodyum dodesil sülfat

TBA: Tiyobarbitürik asit

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri

Tip 2 DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

WAT: Beyaz Yağ Dokusu

ZnSO4: Çinko sülfat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 2.6.1 Egzersiz ile Miyokin İlişkisi..... 11
Şekil 3.3.1. Sıçan koşu bandı ve gösterge ekranı 17
Şekil 3.4.1. Sıçan kan basıncı ölçüm cihazı 18
Şekil 4.1. Sistolik kan basıncı değerlerinin gruplar arası haftalara göre dağılımı..... 32
Şekil 4.2. Diastolik kan basıncı değerlerinin gruplar arası haftalara göre dağılımı 33
Şekil 4.3. Ortalama kan basıncı değerlerinin gruplar arası haftalara göre dağılımı 34
Şekil 4.4. Kalp atım sayısı değerlerinin gruplar arası haftalara göre dağılımı 34
Şekil 4.5. Miyonektin serum konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı..... 35
Şekil 4.6. Miyonektin idrar konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı..... 35
Şekil 4.7. Miyonektin kas konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 36
Şekil 4.8. Meteorin-like serum konsantrasyonları gruplar arası dağılımı 36
Şekil 4.9. Meteorin-like idrar konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 37
Şekil 4.10. Meteorin-like kas konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı..... 37
Şekil 4.11. GSH konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı..... 38
Şekil 4.12. MDA 650 nm konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı..... 38
Şekil 4.13. NO konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 39
Şekil 4.14. Serum kreatin konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 39
Şekil 4.15. Serum üre konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 40
Şekil 4.16. Serum Na^{+} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı..... 40
Şekil 4.17. Serum K^{+} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı..... 41
Şekil 4.18. Serum Ca^{+2} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı..... 41
Şekil 4.19. Serum Mg^{+2} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 42
Şekil 4.20. Serum Cl^{-} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 42
Şekil 4.21. Serum P^{-3} konsantrasyonları gruplar arası dağılımı 43
Şekil 4.22. Serum glikoz konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı..... 43
Şekil 4.23. Serum trigliserid konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı..... 44
Şekil 4.24. Serum kolesterol konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı..... 44
Şekil 4.25. Serum LDL konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı..... 45
Şekil 4.26. Serum HDL konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 45
Şekil 4.27. Serum VLDL konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı..... 46
Şekil 4.28. Serum AST konsantrasyonları gruplar arası dağılımı 46

Şekil 4.29. Serum ALT konsantrasyonları gruplar arası dağılımı 47
Şekil 4.30. Serum CK konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 47
Şekil 4.31. İdrar hacimleri konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 48
Şekil 4.32. İdrar kreatin konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 48
Şekil 4.33. İdrar üre konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 49
Şekil 4.34. İdrar Na^{+} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 49
Şekil 4.35. İdrar K^{+} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 50
Şekil 4.36. İdrar Ca^{+2} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 50
Şekil 4.37. İdrar Mg^{+2} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 51
Şekil 4.38. İdrar P^{-3} konsantrasyonları gruplar arası dağılımı 51
Şekil 4.39. Fe Na^{+} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 52
Şekil 4.40. Fe K^{+} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 52
Şekil 4.41. Fe Ca^{+2} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 53
Şekil 4.42. Fe Mg^{+2} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 53
Şekil 4.43. Fe P^{-3} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 54
Şekil 4.44. Kreatinin klirensi konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 54
Şekil 4.45. Miyonektin klirensi konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 55
Şekil 4.46. Meteorin-like klirensi konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı 55
Şekil 4.47. Haftalara göre kilogram düzeylerinin gruplar arası dağılımı 56
Şekil 4.48. Lee indeks düzeylerinin gruplar arası dağılımı 56

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 3.7.1. Serum ve İdrar örneklerinde incelenecek olan parametreler **19**

Tablo 4.1. Deney gruplarının sistolik kan basınçlarının istatiksel sonuçları 24

Tablo 4.2. Deney gruplarının diastolik kan basınçlarının istatiksel sonuçları 25

Tablo 4.3. Deney gruplarının ortalama kan basınçlarının istatiksel sonuçları 25

Tablo 4.4. Deney gruplarının kalp atım sayısı istatiksel sonuçları 26

Tablo 4.5. Deney gruplarının miyonektin ve meteorin-like elisa ölçümlerinin istatiksel sonuçları 26

Tablo 4.6. Böbrek dokusuna ait parametrelerin istatiksel sonuçları 27

Tablo 4.7. Deney gruplarının serumlarına ait parametrelerin istatiksel sonuçları 27

Tablo 4.8. Deney gruplarının idrarlarına ait parametrelerin istatiksel sonuçları 29

Tablo 4.9. Deney gruplarının fraksiyonel atılımlarının ve klirenslerinin istatisiksel sonuçları 30

Tablo 4.10. Deney gruplarının haftalara göre kilo parametrelerinin istatiksel sonuçları 31

1.GİRİŞ

Yüksek fruktozlu mısır şurubunun (HCFS) tüketimi 1960 yılından başlayarak giderek artmakta ve günümüzde gelişmiş ülkelerde toplam enerjinin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (1). Fruktoz açısından yüksek beslenmenin obeziteden bağımsız olarak Tip 2 Diabetes Mellistus (Tip 2 DM) ve kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği, de novo lipogenezi (DNL) arttıracağı, dislipidemi, obezite ve insülin direncine sebep olacağı bilinmektedir (2, 3). 2015 yılında 187 ülkenin dahil olduğu küresel hastalık yüküne yönelik bir çalışmada dünya çapındaki ölümlerin 184.000'nin fruktoz tüketimiyle ilgili olduğu gösterilmektedir (4). Yapılan deneysel çalışmalarda fruktozdan zengin diyetle beslenen kemirgenlerde insülin direnci varlığını gösteren yüksek Homeostatik Model Değerlendirmesi İnsülin Direnci (HOMA-IR) ve Homeostatik Model Değerlendirmesi βeta (HOMA-β) indekslerinin arttığı görülmektedir (5). Yapılan bir başka deneysel çalışmada, fruktoz içeriği yüksek diyet tüketimi ile Metabolik sendromun (MetS) bileşenleri arasında bir ilişki olduğunu rapor etmektedir (6). Fruktoz içeren besinlerin tüketilmesi MetS'un insidansının artmasına sebep olduğunu ve MetS patofizyolojisine katkıda bulunduğunu göstermektedir (7, 8).

Fiziksel aktivitenin, hareketsiz bir yaşam tarzına sahip bireylerde insülin direnci, obezite, Tip 2 DM, hipertansiyon, kemik ve eklem hastalıkları gibi patolojik durumlarda koruyucu bir role sahip olduğu rapor edilmektedir (9).

İskelet kası lifleri tarafından üretilen, salınan ve otokrin, parakrin veya endokrin etkiler gösteren moleküller miyokin olarak adlandırılmaktadır (10, 11). Miyokinler, diğer organlar (yağ dokusu, karaciğer, bağırsak, pankreas vb. gibi) ile kasın kendisi arasındaki iletişimde rol oynamaktadır (10).

Meteorin like (Metrnl) egzersiz ve soğuğa maruz kalma sonrasında iskelet kası ve yağ dokusundan salgılanan bir miyokin olarak tanımlanmaktadır (12). Metrnl'nin vücutta enerji harcamasını uyardığı, beyaz yağ dokularının esmerleşmesini sağladığı ve bu yolla glikoz toleransını düzenlediği, kahverengi/bej yağ dokularında termojenezi ve iskelet kasında antiinflamatuar sitokinlerin üretimini uyardığı ve bu yolla ise insülin duyarlılığını artırdığı bilinmektedir (13, 14). Yapılan bir çalışmanın sonucunda Metrnl'in koroner kalp hastalığı, obezite ve Tip 2 DM gibi kardiyometabolik hastalıklarda yer alması, Metrnl'in MetS oluşumunda çok önemli bir rolü olduğunu ve burdan yola çıkarak MetS için yeni bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (15).

Miyonektin vücutta yağ asidi metabolizmasını düzenlemek için iskelet kası tarafından salgılanan besine duyarlı (glikoz veya yağ asidi) yeni bir miyokin olarak tanımlanmaktadır. Aynı zamanda miyonektin tamamlayıcı bileşen 1q (C1q)/tümör nekroz faktörü ile ilişkili protein 15 (CTRP15)/eritroferron olarak da adlandırılmaktadır. (16, 17). Yapılan bir çalışmanın sonucunda miyonektinin yağ asidi alımını artırmadaki rolünden yola çıkarak egzersizin obezite ile ilişkili hastalıkları ve metabolik sendromu azaltmada önemli bir rol oynayabileceği ve bununda kısmi olarak miyonektinden kaynaklandığı düşünülmektedir (18).

Metrnl ve miyonektinin üzerine yapılan çalışmalarda egzersizle beraber sekresyonlarının önemli ölçüde arttığı bilinmektedir (19, 20). Yapılan çalışmalarda Metrnl'nin obezite, kalp hastalıkları, insülin direnci ile ilişkili olduğu, miyonektinin ise Tip 2 DM ve obezite ile ilişkili olduğu rapor edilmektedir (15, 21). Metrnl ve miyonektinin fruktozdan zengin beslenen sıçanlardaki rolü ile egzersizin Metrnl ve miyonektin düzeylerine etkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda yüksek fruktozlu diyet ile beslenen sıçanlarda Metrnl ve Miyonektin düzeylerinin böbrek fonksiyonları ile ilişkisinin ve kronik egzersizin miyonektin ve Metrnl düzeylerine etkisinin araştırılması çalışmamızın özgün yönünü oluşturmaktadır.

Bu bilgilere dayanarak 'Fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda meteorin like ve miyonektin düzeylerinin böbrek fonksiyonları ile ilişkisi ve egzersizin meteorin like ve miyonektin düzeylerine etkisi vardır ' hipotezini geliştirdik.

Tez çalışmamızda fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda Metrnl ve miyonektin düzeylerinin böbrek fonksiyonları ile ilişkisi ve kronik egzersizin Metrnl ve miyonektin düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Metabolik Bozukluklar

Metabolik hastalıklar, hipertansiyon, insülin direnci, hiperglisemi, diyabet, obezite, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, hiperlipidemi ve gutu da içeren dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmaktadır (22, 23). Metabolik hastalıkların oluşmasında genetik, diyet, egzersiz ve yaş faktörü büyük ölçüde yer almaktadır (24). Buna ek olarak obezite, yüksek kalori alımı, fiziksel hareketsizlik ve sigara gibi çevresel faktörlerin ve erken yaşamda benimsenen hayat tarzının da metabolik hastalıkların oluşmasında rol oynadığı bilinmektedir (25). Beslenme ve egzersiz, obezite ve metabolik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde kullanılan öncelikli bir yaklaşım olarak yerini almaktadır (26).

MetS'un ilk kez Sendrom X olarak tanımlandığı ve sonrasında farklı tanı ve kriterlere göre değişiklik gösterdiği rapor edilmiştir (27). MetS, Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre klinik olarak obezite ve yüksek trigliserit seviyeleri, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri, yüksek kan basıncı düzeyleri, yüksek açlık plazma glukoz seviyelerini içeren risk faktörlerinden en az ikisi ile karakterize edilmektedir (28). MetS, Tip 2 DM, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkların oluşmasına sebep olan düşük dereceli inflamasyon durumu olarak da tanımlanmaktadır (29). İnflamasyon obezite ve yaşlanmayla beraber insülin duyarlılığını etkileyen beyaz yağ dokusu içerisinde birikmekte ve obez kişilerin metabolik dokularında meydana gelmektedir (29, 30). Yaşlanmayla beraber artan vücut yağ kütlesi, artan iç yağlanma, azalan kas kütlesi ve kas gücü vücut kompozisyonunda değişikliğe sebep olmaktadır. Bu sebeple son on yılda yaşlı insanlarda obezite, insülin direnci, Tip 2 DM gibi metabolik hastalıkların görülme sıklığında artış gözlenmektedir (31). IDF kriterlerine göre MetS görülme sıklığı %43,3 olarak rapor edilmektedir. Abacı ve ark.'nın 2018 yılında sundukları MetS görülme sıklığı verileri ile ilgili meta-analiz raporuna göre Türkiye'de erişkinlerde MetS görülme sıklığı Yetişkin Tedavi Paneli (ATP) III kriterlerine göre %32,9 bulunmaktadır. Bu sonuçlar karşılaştırıldığında Türkiye'de MetS görülme sıklığının çok yüksek düzeyde olduğu görülmektedir (kaynak). İlerleyen yıllarda metabolik bozuklukların, sanayileşmiş ülkelerde başlıca ölüm ve sakatlık nedenleri olarak kalacağını, gelişmekte olan ülkelerde ise insidansının artacağı düşünülmektedir (32).

Ayrıca MetS patofizyolojisinde hiperinsülinemi ve insüline normalin altında bir yanıt olarak tanımlanan insülin direnci birincil etiyolojik faktör olarak bilinmektedir (33). Hiperinsülinemiye ise modern batı diyetinin, aşırı beslenmenin, genetik yatkınlığın, azalmış hepatik insülin klirensinin, pankreatik beta hücrelerinin hasarının, metabolik programlanmanın, pulsatil insülin sekresyon kaybının sebep olabileceği düşünülmektedir (33, 34). MetS patogenezinde obezite ile yağ dokusu hastalıkları, insülin direnci ve sendroma özgü spesifik özellikler olarak 3 patojenik kategori tanımlanmıştır. Obezite de yağ dokusunun aşırı miktarda yağ asitleri ve sitokinler salgıladığı ve bunların insülin direncine sebep olduğu kabul edilmektedir (35).

İnsan vücudunda neredeyse tüm hücre tiplerinde, dokularda ve organlarda sentezlenerek endojen olarak oluşan gazın Nitrik Oksit (NO) olduğu bilinmektedir (36). Hücresel antioksidan savunma kapasitesini aşan zararlı reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin aşırı üretimindeki dengesizliğin ise oksidatif stres olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırma sonuçlarına göre hipertansiyon, obezite, insülin direnci, alkolik olmayan karaciğer hastalığı gibi MetS' un çeşitli bileşenlerinde oksidatif stresin öneminin arttığı rapor edilmektedir (37). Diyet nitratının deneysel ve klinik çalışmaların sonuçlarına göre kan basıncının düşürülmesi, endotelyal fonksiyonun iyileştirilmesi, egzersiz performansının artması ve MetS' un iyileştirilmesi gibi kardiyo-metabolik etkilerinin olduğu da rapor edilmektedir (38).

2.2.Fruktozdan Zengin Beslenmenin Metabolik Etkileri

Yüksek fruktozlu mısır şurubunun 1960 yılında gıda sektöründe piyasaya sürülmesinden sonra fruktoz tüketiminin dünya çapında arttığı gözlemlenmiştir. Fruktoz; meyve, bal, yüksek kalorili tatlandırıcılar, mısır şurubu gibi işlenmiş gıdalarda bulunan bir monosakkarittir (39). Ayrıca fruktoz dünya çapındaki diyetlerde önemli bir şeker kaynağıdır ve gazlı içecekler, meyve aromalı içecekler, sporcu içecekleri, kahvaltılık gevrekler, konserve reçeller ve unlu mamullerde en çok kullanılan gıda bileşenlerinden biridir (40, 41).

Fruktoz metabolizması diğer karbonhidratlardan farklı olup fruktoz emilimine ince bağırsakta enterositlerin apikal uçlarında eksprese edilen bir fruktoz taşıyıcısı olan glikoz taşıyıcı 5 (GLUT-5) aracılık etmektedir (42). Enterositlerden kana fruktoz geçişine de glikoz taşıyıcı 2 (GLUT-2) aracılık etmektedir (43).

Goyaram ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada yüksek fruktoz içerikli diyetin iskelet kasında glikoz taşıyıcı 4 (GLUT4) aktivitesini etkilediği ve egzersizin GLUT4 uyum

yanıtını baskıladığı gözlemlenmiştir (44). Fruktoz GLUT2 yoluyla karaciğere alınmaktadır (45).

Son yıllarda yaşam tarzı değişimiyle beraber fruktoz alımı artmıştır. Fruktozun patolojik etkileri metabolize edilirken oluşturduğu ara ürünlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (46). Artan şeker tüketimi, fruktoz alımının artmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda artan ürik asit üretimine ve arteriyel hipertansiyona yol açan hiperürisemiye neden olabilen adenozin trifosfat (ATP) tükenmesine neden olmaktadır. Fruktoz ayrıca gliseraldehit 3-fosfat ve dihidroksiasetonfosfata metabolize edilerek triasilgliserol sentezi ve DNL'ye neden olmaktadır, bu da hepatik steatozise yol açarken yağ asidi oksidasyonu baskılamaktadır. Diasilgliserol, protein kinaz C'yi aktive ederek hepatik insülin duyarlılığının azalmasına ve glukoneogenezin indüklenmesine neden olmaktadır (47). DNL, substrat Asetil koenzim A'nın fazla olması durumunda hepatosit ve adipositlerin sitozolünde organizmanın enerjiyi yağ olarak depo etmesini sağlamaktadır (48). Artan fruktoz alımı DNL, hipertrigliseridemi ve artmış visseral yağ kütlesi ile ilişkilendirilmektedir (49). Ayrıca yapılan bir çalışmada plazma lipidlerinin ve lipoprotein konsantrasyonlarının artışına ek olarak postprandiyal trigliserit, kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoproteinin (LDL) belirgin bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir (3). Fruktozun insülinden bağımsız olarak artan plazma trigliserit seviyeleri, hepatik steatozis, bozulmuş glikoz toleransı ve insülin direnci ek olarak yüksek kan basıncı gibi olumsuz metabolik etkileri gösterilmiştir (50).

Diyet kaynaklı metabolik sendrom geliştirmek için 20-22 haftalık Yeni Zellanda Beyaz tavşanları yüksek yağlı ve yüksek sükroz içerikli diyetle beslenmiştir (51). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda glikoza kıyasla yüksek fruktozlu diyetin obezite, insülin direnci ve dislipidemiye neden olduğu kanıtlanmıştır. Havel ile ark.'nın insanlarda yaptığı iki çalışmada da yüksek fruktozlu diyetin dislipidemi, insülin direnci ve artan viseral yağlanmaya sebep olduğu gözlemlenmiştir (3, 52).

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) obezite, tip2 diyabet, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik bozukluklarla ilişkili olduğu bilinmektedir (53). Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve yüksek yağlı diyetin aşırı tüketimi NAFLD gelişimine neden olmaktadır (54). 6 haftalık erkek *Wistar Albino* sıçanları üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek yağ ve yüksek fruktozlu diyet ile beslenen hayvanların kontrol grubu hayvanlarına göre kilo artışı, karaciğer ağırlık artışı, transaminaz enzim artışının olduğu gözlemlenmiştir (55).

Erkek *Wistar Albino* sıçanları üzerinde yapılan bir çalışmada fruktozdan yüksek besinle beslenen grupta kontrol grubuna göre sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, kalp atış hızı ve ortalama arter basıncının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (56).

Erkek *Sprague Dawley* sıçanlarının üzerinde yapılan bir çalışmada %35 nişasta, %35 fruktoz %10 yağ ve %20 protein içeren bir diyet uygulanmış ve 4-8-12.haftalarda kontrol edilmiş. Çıkan sonuçlara göre deney grubunun karaciğer ağırlığının önemli derecede arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca trigliserid, transaminaz enzim artışı 8 ve 12.haftalardan sonra artış gösterdiği gözlemlenmiştir (57).

32 haftalık *Wistar* erkek sıçanlarının kullanıldığı bir çalışmada, sadece fruktozdan zengin içecekle beslenen gruptaki sıçanların diğer gruptakilerle karşılaştırılınca glikoz dengesinde önemli değişimler olduğu gözlemlenmiştir. Yağ içeriği yüksek diyetle kombine olan grupta ise açlık glikozu, insülin konsantrasyonu ve HOMA indeksi çok daha büyük bir yükseliş gösterdiği tespit edilmiştir (58).

Yüksek fruktoz alımının Hwang ve ark.'nın yaptığı çalışmalardan fruktozla güçlendirilmiş hipertansiyon oluşturduğu anlaşılmış ve bunun da kardiyovasküler hastalıklara sebep olacağı rapor edilmiştir (59).

2.3.Deneysel Metabolik Bozukluk Modelleri

MetS ilk olarak 1988'de tanımlanmıştır. Sendrom X, Reaven sendromu, ölümcül dörtlü ve insülin direnci sendromu olarak da adlandırılmaktadır (60). MetS obezite, hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci (IR) gibi bir dizi metabolik bozukluğu kapsayan ve genellikle merkezi yağ birikimi, kardiyovasküler hastalıkların gelişimine neden olan kardiyovasküler risk faktörü oluşturan dünya çapında önemli olan bir sağlık sorunu olarak tanımlanmaktadır (61, 62). MetS farklı şekillerde tanımlanmaktadır. En yaygın kullanılan tanım ise Ulusal Kolesterol Eğitim Programı - Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATPIII) tanımıdır (63). NCEP-ATPIII tanımına göre aşağıdaki parametrelerden üçünün veya daha fazlasının varlığı MetS'u göstermektedir (64).

- 5,6 mmol/L'den (100 mg/dl) yüksek kan şekeri veya yüksek kan şekeri için ilaç tedavisi
- Erkeklerde HDL kolesterol < 1,0 mmol/L (40 mg/dl), kadınlarda HDL kolesterol < 1,3 mmol/L (50 mg/dl) veya düşük HDL kolesterol için ilaç tedavisi
- Kan trigliseritleri > 1,7 mmol/L (150 mg/dl) veya yüksek kan trigliseritleri için ilaç tedavisi

- Bel çevresi erkekte > 102 cm, kadında >88 cm
- Kan basıncı > 130/85 mmHg veya yüksek kan basıncı için ilaç tedavisi

MetS'un altında yatan nedenlerin fazla kilo, obezite, fiziksel aktivite azlığı ve genetik yatkınlık olduğu düşünülmektedir. Ayrıca insülin direncine yol açan yağ dokusu ve doku işlev bozukluğunun birikmesinin de MetS'un başlıca sebebi olduğu düşünülmektedir (65). Abdominal obezitenin visseral yağ bileşeni, sadece insülin direncine değil, aynı zamanda adipoz dokudan esterleşmemiş serbest yağ asitlerinin salınmasına da yol açmaktadır. Bu sebeple lipitler karaciğer ve kas gibi diğer bölgelerde birikerek insülin direncine ve dislipidemiye sebep olmaktadır (66). MetS'un dünya çapındaki prevalansı çalışmaların yapıldığı kentsel veya kırsal çevreye, çalışılan popülasyonun bileşimine (cinsiyet, yaş, ırk ve etnik köken) bağlı olarak <%10 ile %84 arasında değiştiği, NCEP-ATP III kriterlerine dayalı olarak (2001) ise erkeklerde %8 ila %43 ve kadınlarda %7 ila %56 arasında değiştiği görülmektedir (67). 2012 yılında yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri çalışmasında ise (TEKHARF-2012) kırk yaş ve üzerindeki Türk erişkinlerde %53 MetS sıklığı görülmekte ve MetS coğrafi bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir (68).

Fare ve sıçanlar üzerinde uygulanan farklı beslenme şekilleri metabolik sendromun patogenezi anlamak için en önemli rolü almaktadır (69). Deneysel MetS modellerinde başlıca yüksek yağ veya yüksek şeker veya her ikisinin beraber kombinasyonuna dayandığı görülmektedir (70). Laboratuvar hayvanlarında kronik yüksek diyet fruktoz alımı ile enerji alımını artırarak, vücut ağırlığında bir artışa, adipoziteye, hipertrigliseridemiye, hiperlipidemiye, hipertansiyona, glikoz intoleransına ve azalmış insülin duyarlılığına bağlı olarak MetS'a yol açmaktadır (71).

Di Luccia ve ark.'larının 100 günlük erkek *Sprague-Dawley* sıçanlarıyla ile yaptığı bir çalışmalarında 8 hafta boyunca yüksek fruktoz içerikli diyetle beslenmiştir. Bu diyetin sonucunda diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran sağlık bozukluklarının bir kombinasyonu olan MetS'u tetikleyebileceği gösterilmiştir (72).

Oliveira ve ark.'larının 3 aylık erkek *C57BL/6* fareleri üzerinde yaptığı bir çalışmalarında fareler 8 hafta beslenmeden sonra her grup rastgele iki alt gruba ayrılmış ve birer gruplara egzersiz protokolü uygulanmıştır. 20 hafta uygulanan deney sonunda ilk 8 haftada yüksek yağ ve yüksek fruktoz ile beslenen farelerde vücut ağırlığı artışı gözlemlenmiştir. Yüksek fruktoz ile beslenen farelerde obezite ile bağımsız insülin direnci geliştiği, yüksek yağ ile beslenen gruptaki farelerde ise obeziteye bağımlı insülin direnci geliştiği gözlemlenmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diğer iki grubun

total kolesterol ve trigliserit seviyesinin yükseldiği gözlemlenmiştir. Kontrol grubu ile yüksek fruktoz grubu karşılaştırıldığında ürik asit seviyesinin fruktoz ile beslenen farelerde önemli derecede arttığı gözlemlenmiştir (73).

Schultz ve ark.'larının 12 haftalık *C57BL6/J* fareleriyle yaptığı başka bir çalışmada fareler 15 hafta süren çalışmanın sonunda hem sakkaroz hem de fruktoz ile beslenen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lipid profili, glikoz, insülin ve HOMA-IR seviyeleri, proinflamatuar adipokinler ve plazma leptin seviyelerinde önemli bir artış olduğu gözlemlenmiştir (74).

2.4.Metabolik Bozukluklarda Egzersizin Rolü

Egzersiz, metabolik hastalığın önlenmesinde ve metabolik hastalığa sahip olan bireylerin tedavisinde çok önemli bir müdahale olarak kabul edilmektedir (75). Egzersizin beden kitle indeksinin sağlıklı aralıkta olmasında, kalp damar hastalığı ile hipertansiyon görülme sıklığını azaltmada, depresyon ve anksiyete ciddiyetinin azalmasında, bazı kanser türlerinin görülme riskini azaltmada, Tip 2 DM ve NAFLD'nin oluşmasını önlemede birçok olumlu etkiye sahip olduğu kabul edilmektedir. Egzersizin enerji homeostazının düzenlenmesinde aerobik kapasiteyi, insülin duyarlılığını, glikoz kontrolünü, oksidatif kapasite ve trigliserolemi ve kronik inflamasyonu azaltma gibi kronik etkileriyle beraber insülin direnci, Tip 2 DM, NAFLD ve kardiyovasküler hastalıklar, MetS, obezite gibi hastalıkların oluşma riskini azalttığı görülmektedir (76). Ayrıca kas kasılmaları ile salgılanan miyokinler metabolik hastalıklardan koruyarak metabolik dengeyi yeniden sağlayabildiği görülmektedir (77).

Yapılan çalışmalar fiziksel olarak daha aktif olmanın MetS'un bileşenlerinin iyileştirdiğini göstermektedir (78). MetS'lu bireylere göre planlanan ve giderek arttırılan egzersiz programının MetS riskini azalttığını rapor edilmektedir (79). Haftalık 100-150 dakika veya 150- 300 dakika kadar süren fiziksel aktivitenin MetS'u engellediği ve MetS bileşenleri üzerinde olumlu etkileri olduğunu ortaya koymaktadır (80).

2.5.Deneysel Olarak Uygulanan Egzersiz Modelleri

Günlük yaşamda, iskelet kaslarının kullanılarak yapıldığı ve enerji harcamasını gerektiren her hareket fiziksel aktivite olarak tanımlanmaktadır. Düzenli olarak yapılan fiziksel aktivitenin kalp hastalığı, inme, diyabet ve bulaşıcı olmayan hastalıkları önlemeye yardımcı olduğu kanıtlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütünün küresel tahminlerine göre her 4 yetişkinden birinin ve ergenlerin %81'nin fiziksel aktivite konusunda yetersiz olduğu görülmektedir (81).

Egzersiz, sağlığı iyileştirmek ve korumak için, vücudun herhangi bir bölümünü iyileştirmek için yapılan planlı ve düzenli tekrarlanan fiziksel aktivite olarak adlandırılmaktadır (82). Egzersizin organizmaya etkileri akut ve kronik olarak iki şekilde tanımlanmaktadır. Akut egzersiz tek seferlik egzersiz periyodu, kronik egzersiz ise tekrarlayan egzersiz periyodu sonucunda organizmada oluşan değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (83). Son on yıl içinde yapılan bilimsel araştırmalar, düzenli fiziksel aktivitenin hipertansiyon, tip 2 diyabet, obezite, kalp hastalığı gibi önemli kronik hastalıklara karşı koruduğunu göstermektedir (84). Düzenli yapılan fiziksel aktivitenin kilo kaybına, kan basıncını düşürmeye, yüksek yoğunluklu lipoproteini (HDL) yükseltmeye, trigliseritleri düşürmeye ve lipid bozukluklarını iyileştirmeye yardımcı olabileceği rapor edilmektedir (78). Günde 30 dakika kadar süren orta şiddetli egzersizin glisemik kontrolü ve insülin duyarlılığını arttıracağı bildirilmektedir (85). Egzersizin, hepatik lipoprotein klirensini arttırdığı ve hepatik çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) üretimini azalttığı rapor edilmektedir. Ayrıca egzersiz, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, hipertrigliseridemi ve hepatik insülin direncinin tedavisinde en etkili tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir (86). MetS'un birincil tedavi basamağını farmakolojik olmayan, çok faktörlü yaşam tarzı değişikliklerini savunan terapötik kılavuzların, kalori kısıtlamasının ve egzersizin oluşturduğu düşünülmektedir (87, 88). Yamaoka ve ark.'larının meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre uzun vadeli çok faktörlü (diyet değişikliği ve düzenli fiziksel aktivite) yaşam tarzı değişikliğinin MetS prevalansını azaltacağına, MetS anormalliklerinin düzeleceğine ve gelecek yıllarda MetS oluşumunun azalacağına dair kanıtların güçleneceği rapor edilmektedir (89). Egzersizin tüm bu etkileri sağlayabilmesi için tedavinin rahatsızlık duymadan yapılabilmesi göz önünde bulundurulmalıdır (85).

Sıçanlarla yapılan deneysel çalışmalarda egzersiz modeli olarak çoğunlukla koşu, yüzme ve tırmanma modelleri tercih edilmektedir. Bu modelleri uygulamak için treadmill (koşu bandı), yüzme havuzları veya tırmanma merdivenleri gibi cihaz veya ekipmanlara ihtiyaç duyulmaktadır (90). Sıçanlarda deneysel olarak uygulanan koşu bandı modeli 2 veya daha fazla bölmeli olup hız ve eğimi koşu protokolüne göre ayarlanabilen, bazılarında ise sıçanların koşmasını uyaran düşük voltajlı elektrik implusları özelliği bulunan cihaz olarak tasarlanmıştır (91). Sıçanlarda 30 dakikadan 60 dakikaya kadar yaptırılan egzersizlerin orta dereceli strese yol açtığının kabul edildiği bildirilmektedir (92).

Alışkın olmayan hayvanlarda tek seferde ve kısa süreli yüksek yoğunluklu olarak uygulanan egzersiz modeli akut egzersiz olarak tanımlanmaktadır (90). Yoo ve ark.'larının yaptığı deneysel bir çalışmada akut egzersiz modeli olarak bir hafta boyunca 10 dakikalık adaptasyon sürecinden sonra % 0 eğimle, 60 dakika boyunca 20 m/dk şeklinde uygulanmıştır (93).

Kronik (uzun süreli) egzersiz ise akut egzersiz modellerindeki protokollerinin birkaç hafta boyunca tekrarlanarak yapıldığı egzersiz modeli olarak tanımlanmaktadır (90). Agarwal ve ark.'larının erkek *Wistar* sıçanlarıyla yaptığı deneysel çalışmalarında egzersiz grubu sıçanlara 2 haftalık adaptasyon sonrası haftada 5 gün günde 60 dakika 18 m/dk % 0 eğimle 16 hafta boyunca kronik koşu egzersizi uygulanmıştır (94).

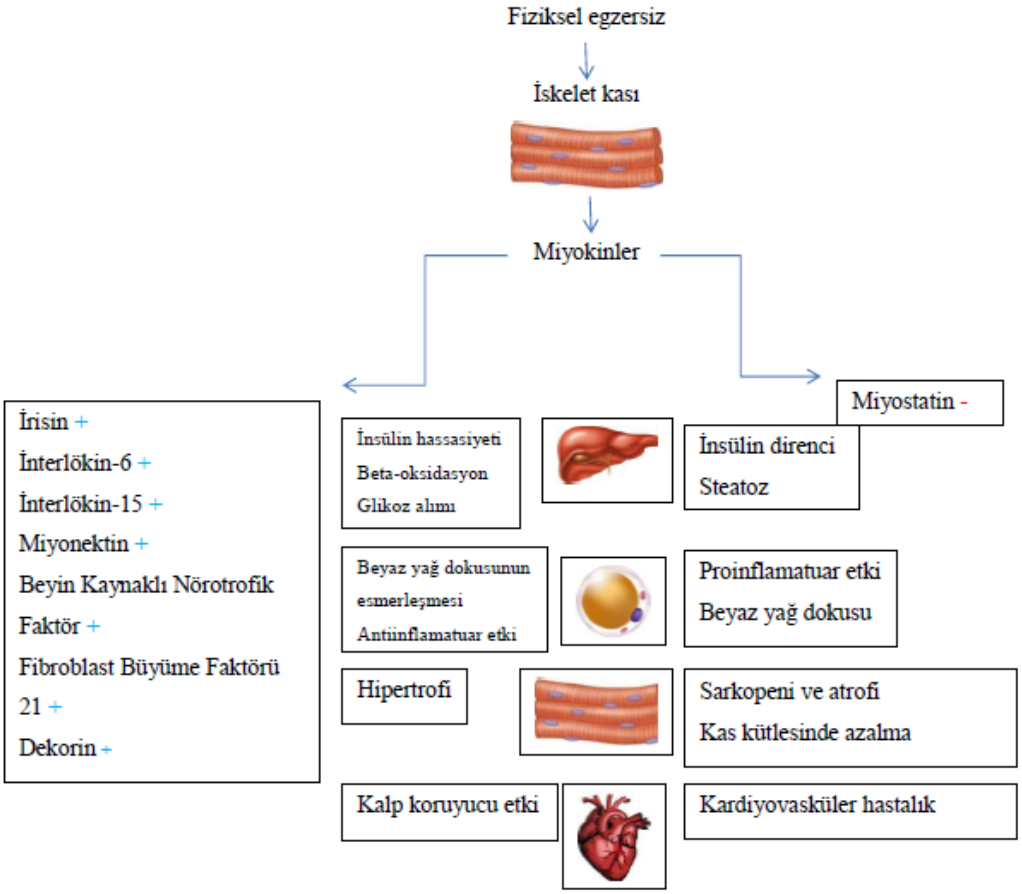
Dayanıklılık egzersizleri, uzun süreli ve yüksek şiddetli olup, koşu, kayak, bisiklete binme, yüzme gibi aerobik veya kardiyovasküler egzersizler olarak tanımlanmaktadır (95). Koşu bandı eğiminin arttırılması veya sıçanlara belli bir oranda ağırlık bağlanarak da dayanıklılık egzersizi yaptırılmaktadır (90). Yapılan bir çalışmada uygulanan egzersiz modeli 6 hafta boyunca haftada 5 gün kademeli şekilde arttırılarak uygulanmıştır. Koşu egzersizi ilk hafta 10 dakika 10 m/dk, ikinci hafta 20 dakika 10 m/dk, üçüncü hafta 14-15 m/dk 20 dk, dördüncü hafta 14–15 m/dk 30 dk, son iki hafta ise 30 dk 17–18 m/dk olacak şekilde uygulanmıştır (96).

Castro ve ark.'larının erkek *Wistar* sıçanlarıyla yaptığı deneysel çalışmalarında tüm deney grupları 1 hafta süreyle koşu bandına (10 dk/gün, 0,3 km/s) adaptasyonu sağlanmıştır. Adaptasyon sonrası 10 hafta boyunca haftada 5 gün 1 saat düşük yoğunlukta egzersiz yaptırılmıştır. Çalışmanın sonucunda sıçanlarda yüksek fruktozlu bir diyetin oluşturabileceği metabolik anormalliklerin önlenmesinde egzersizin etkili bir araç olduğu bildirilmektedir (97). Machado ve ark.'larının *Wistar* sıçanlarıyla yaptığı deneysel başka bir çalışmada ise sıçanlara, bir koşu bandında 12 hafta boyunca haftada 5 gün günde 1 saat egzersiz yaptırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda 12 haftalık egzersiz eğitiminin insülin direncini ve glikoz intoleransını iyileştirdiği bildirilmektedir (98).

2.6.Bir Endokrin Organ Olarak İskelet Kası

İnsan vücudunun, toplam ağırlığın yaklaşık %40-50'sini oluşturan 600 kadar kastan oluştuğu bilinmektedir. İskelete yapışık olarak bulunan ve böylece kemiklere ve eklemlere kuvvet uygulayarak vücudun hareketini sağlayan kaslar, iskelet kası olarak tanımlanmaktadır (99). Kas lifleri tarafından üretilen, ifade edilen ve salınan aynı zamanda otokrin, parakrin ve endokrin işlevler gösteren sitokin veya proteinler miyokin olarak adlandırılmaktadır (100). Miyokinler, fiziksel aktivite varlığında veya

eksikliğinde ifade edilmekte ve diğer vücut dokularıyla iletişim kurmaktadır. Bu özelliği ile miyokinler için yararlı etkilerinin veya metabolik işlev bozukluklarına sebep olan etkilerinin olduğu rapor edilmektedir (101). Miyokinlerin farklı kas lifi tipinden ve farklı fiziksel aktivite türlerinin ekspresyonlarını farklı şekilde düzenlediği gösterilmektedir (102).



Şekil 2.6.1 Egzersiz ile Miyokin İlişkisi (101)

Egzersizin glisemik kontrol ve lipid dengesi üzerindeki yararlı etkisi, tip 2 diyabet gibi metabolik bozuklukların tedavisi için kas liflerinden salınan miyokinlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Egzersizle beraber İnterlökin 6'nın (IL-6) akut artışının ve miyostatinde ki azalmanın sonucuna ek olarak, egzersizle salınan diğer miyokinlerin, metabolizmanın düzenlenmesinde önemli bir yeri olduğu bildirilmektedir (103). Şekil 2.6.1.'de gösterildiği gibi egzersizle beraber artan miyokinlerin insülin hassasiyetini artırdığı, beyaz yağ hücrelerinin esmerleşmesini sağladığı, antiinflamatuar ve kalp koruyucu etkisi olduğu ve miyostatinin olumsuz etkilerinin azaldığı gözlemlenmektedir (101).

2.7.Meteorin-Like

Meteorin-like (Metrnl), 2018 yılında Ushach ve ark.'ları tarafından Meteorin Beta olarak tanımlanmıştır. İnflamatuar yanıtlarla ilişkili yeni bir immün düzenleyici sitokini kodladığını bildirilmektedir (104). Metrnl'nin aynı zamanda IL-41 olarak da bilindiği (105) ve yapılan ilk deneysel fare çalışmalarında kaslardan indüklendiği, insülin direncini azaltmada rol oynadığı ve ayrıca beyaz adipoz dokunun esmerleşmesinin indüklenmesinde rol oynadığı görülmektedir (106). Subfatin olarak da bilinen Metrnl hem beyaz yağ dokusundan (WAT) hem de kolon epitelinden salınan yeni bir adipomiyokin olarak da bilinmektedir (107). Metrnl'in soğuğa akut maruz kalma sırasında arttığı ve bej/kahverengi yağ dokusunda termojenez ile ilişkili genleri indüklediği rapor edilmektedir (12). Yeni keşfedilen bu miyokinin adipoz dokuda enerji harcamasını ve inflamasyonu düzenlediği rapor edilmektedir (108). Yapılan bir çalışmada iskelet kasındaki PGC-1α4 ifadesinin, artan mRNA'yı ve meteorin benzeri (Metrnl) adı verilen bir hormonun salgılanmasını uyardığı bildirilmektedir. Direnç ve aerobik egzersizden 1 ile 4 saat sonra dolaşımdaki Metrnl seviyelerinin arttığı görülmektedir (12). Direnç egzersizlerinden sonra Metrnl' de pozitif bir artış görülmektedir (101). Li ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada Metrnl'nin beyaz yağ dokusunda farklılaşmayı indüklediği ve Metrnl eksikliğinde insülin direncinin şiddetli bir şekilde artış gösterdiği rapor edilmektedir (109). Metrnl' nin diğer organlar üzerindeki metabolik etkileri bilinirken, iskelet kası üzerindeki metabolik etkileri bilinmemektedir (110).

2.8.Miyonektin

Seldin ve ark.'larının 2012 yılında yaptığı bir çalışmada C1q/TNF ile ilişkili protein (CTRP) ailesine yeni bir miyokin eklediği görülmektedir (17). CTRP15 olarak tanımlanan bu yeni miyokin, egzersiz ve beslenme ile uyarılarak iskelet kasının

özellikle tip1 kas liflerinden ve tüm vücutta lipit metabolizmasını düzenlemek için salınmaktadır (17, 111, 112). Aynı zamanda miyonektin eritroferron olarak da tanımlanmaktadır ve kan kaybı durumunda karaciğerden demirin mobilizasyonunu sağlamak için eritroblastlardan salgılanmaktadır (113). Lim ve ark.'larının aeorobik egzersiz eğitimi ile yaptığı bir çalışmada, 10 hafta süren egzersiz sonunda genç ve yaşlı kadınlarda serum miyonektin seviyesinin ve insülin direncinin azaldığı görülmektedir (114). Li ve ark.'larının Tip 2 DM hastalığı olan bireylerle yaptığı bir çalışmada, beden kitle indeksi (BKI) ile serum miyonektin seviyelerinin arasında ters bir korelasyon olduğu ve Tip 2 DM hastalarında serum miyonektin seviyelerinin azaldığı bildirilmektedir (115). Yapılan bir başka çalışmada Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) yapılmadan önce obez grubun kontrol gruba göre serum miyonektin seviyesinin daha düşük olduğu görülmektedir. LSG' den sonra ise obez kişilerde serum miyonektin seviyesinin arttığı ve miyonektinin ağırlık, bel çevresi, kalça çevresi, vücut kitle indeksi, açlık plazma glukozu, insülin direnci ve HbA1c ile negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmektedir (116). Aerobik egzersiz ile miyonektin seviyelerinin ilişkisini inceleyen bir başka çalışmada 8 hafta süren aerobik egzersiz sonunda, egzersiz yapan deney grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum miyonektin seviyesinin önemli ölçüde arttığını ve insülin direnci düzeyinin ile anlamlı olarak düştüğünü göstermektedir (117).

2.9.Meteorinlike ve Miyonektinin Metabolik Bozukluklar ve Böbrek Fonksiyonları ile İlişkisi

İskelet kasının hareket, metabolik denge ve ısı üretimi için çok önemli bir organ olduğu bildirilmektedir (118). İskelet kası tarafından salınan kas kaynaklı moleküller miyokin olarak adlandırılmaktadır (119). Kasın kullanılamama durumunda, diyabet, obezite, böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kanser gibi çeşitli metabolik anormalliklerin arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir (120).

Meteorin like üzerine yapılan bir çalışmada, 8 hafta boyunca bir grup fare normal diyet ile beslenirken diğer grup yüksek yağlı bir diyet ile beslenmiş ve bu gruba intravenöz Metrnl uygulanmıştır. 8 hafta süren çalışmanın sonucunda yüksek yağlı diyetin, normal diyete göre glikoz toleransını belirgin şekilde arttırdığını ve insülin duyarlılığını azalttığını göstermektedir. İntravenöz Metrnl uygulamasında sonra, yüksek yağlı diyetin yol açtığı glukoz toleransının ve insülin direncinin iyileştiği görülmektedir. Ek olarak Metrnl uygulanması, yüksek yağlı diyet ile beslenen grupta kalori alımında bir etkisi olmamasına rağmen, kilo alımı artışını azalttığı gözlemlenmiştir (121). Yapılan bir başka çalışmada ise egzersizin metabolik iyileşme üzerindeki etkilerinin

kastan Metrnl indüksiyonuyla ilişkisi olduğunu göstermektedir (122). Tip 2 DM ve Koroner Arter Hastalığı (KAH) olan bireylerde yapılan bir çalışmada serum Metrnl seviyelerinin düşmesinin KAH ve Tip 2 DM insidansının artmasıyla ile ilişkili olduğu rapor edilmektedir (123). Sıçanlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada 4 hafta süren direnç egzersizinden sonra Metrnl'in artan plazma seviyeleriyle birlikte kahverengi yağ dokusunda da artış görüldüğü gözlemlenmektedir. Sonuç olarak direnç egzersizin plazma Mertnl seviyelerindeki artışla beraber beyaz ve kahverengi adipoz dokulardaki değişiklikler yoluyla metabolik hastalıkları önlemede önemli bir yeri olduğu rapor edilmektedir (124).

Yapılan bir çalışmada, Diyabetik Nefropatiye (DN) sahip olan mikroalbuminüri ve makroalbuminüri bulunan Tip 2 DM hastaları, olmayanlar ile karşılaştırıldığında serum Metrnl seviyesinin daha düşük olduğu gözlemlenmektedir. Çalışmanın sonucunda serum Metrnl seviyelerinin, böbrek fonksiyonu ve DN ile ilişkili olduğunu ve riskin belirlenmesinde yeni bir biyobelirteç olabileceğini rapor etmektedir (125).

Sun ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada serum miyonektin seviyelerinin Tip 2 DM hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (126). Polikistik Over Sendroma (PKOS) sahip kadınlarla yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki miyonektin seviyelerinin kontrollere göre önemli ölçüde azaldığı ve fazla kilolu/obez PKOS hastalarında zayıf PKOS hastalarına göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca serum miyonektin seviyesinin, HOMA-IR, BMI ve trigliserit ile negatif bağımsız bir korelasyon gösterirken, HDL-C ile pozitif bağımsız bir olarak bağımsız bir korelasyon gösterdiği de rapor edilmektedir (127). Obez ve fazla kilolu kadınlarla yapılan bir çalışmada 8 hafta süren egzersiz sonucundaki bulguları obez kadınlarda insülin direncinde önemli bir azalma ve miyonektinde önemli bir artış olduğunu göstermektedir. Egzersizin bu etkisinin kısmen miyonektin ile ilişkili olduğu ve obezite ve metabolik sendrom insidansı azaltabileceği de rapor edilmektedir (18).

Diyabetik Nefropatinin ilerlemesinde renal lipid metabolizmasının bozukluğunun bir belirti olduğu kabul edilmektedir ve miyonektinin lipid metabolizmasında düzenleyici görev görmesi miyonektin ve DN arasında ilişki olabileceği rapor edilmektedir (128). Diyabetik nefropati hastalarıyla yapılan bir çalışmada Tip 2 DM hastalarında kontrol grubundakilere göre daha düşük serum miyonektin konsantrasyonları bulunduğu, sistolik kan basıncı (SBP), diyastolik kan

basıncı (DBP), HDL-C, LDL-C ve serum miyonektininin T2DM ile korele olduğunu bildirmektedir (129).

3.MATERYAL METOT

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı ve İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Tez önerimiz için İnönü Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan İÜHADYEK-12306 onay ve 2021/16-2 karar numarası ile etik onay alınmıştır (Ek-1).

3.1.Deney Hayvanları ve Gruplar

Çalışmamızda İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde yetiştirilmiş ve standart laboratuvar koşullarında (21±2ºC ısıda, %55 nem oranı, 12 saat aydınlık/karanlık döngüsü olan ortamda) tutulan, 250-300 g ağırlığında *Spraque-Dawley* cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar rastgele atama yöntemiyle her grup 8 sıçan olmak üzere 3 gruba ayrıldı ve dörderli şekilde kafeslerde tutuldu. Tüm grupların içme suyuna ve yeme serbestçe erişimi sağlandı. Tüm sıçanlara sekiz haftalık deney süresince standart yem verildi.

Kontrol grubu (K; n=8): Standart yem ve içme suyu ile 8 hafta boyunca beslendi.

Yüksek Fruktoz ile Beslenen grup (F; n=8): Standart yem ve 8 hafta boyunca içme suyu ile birlikte %20 oranında fruktoz verildi.

Yüksek Fruktoz ile Beslenen ve Egzersiz Yapan grup (FE; n=8): Standart yem ve 8 hafta boyunca içme suyu ile birlikte %20 oranında fruktoz verildi. Çalışmanın 29 ve 30. günlerinde 15 dk süreyle 15 m/dk hızda, diğer günlerde (26 gün boyunca) 45 dk süreyle 20 m/dk hızda koşu bandında kronik koşu egzersizi yaptırıldı.

3.2.Yüksek Fruktoz Diyetinin Uygulanması ve Su Tüketiminin Belirlenmesi

Bu çalışmada F ve FE gruplarındaki sıçanlar, içme suyuna %20 oranında D-fruktoz eklenerek hazırlanan çözeltiyle 8 hafta boyunca beslendi. Sıçanların günlük sıvı tüketimleri kaydedildi ve sıvı tüketimi her bir sıçan için ml/gün olarak hesaplandı. 8 haftalık deney süresince tüm sıçanların yem ve içme suyuna serbestçe erişimi sağlandı. Fruktoz çözeltisi her gün taze olarak hazırlandı. Her grup sıçanların sulukları gerek bakteri gelişimini önlemek gerekse çapraz kontaminasyon riskini önlemek amacıyla her haftanın sonunda sıcak su ile temizlendi (130).

3.3.Koşu Egzersiz Protokolü

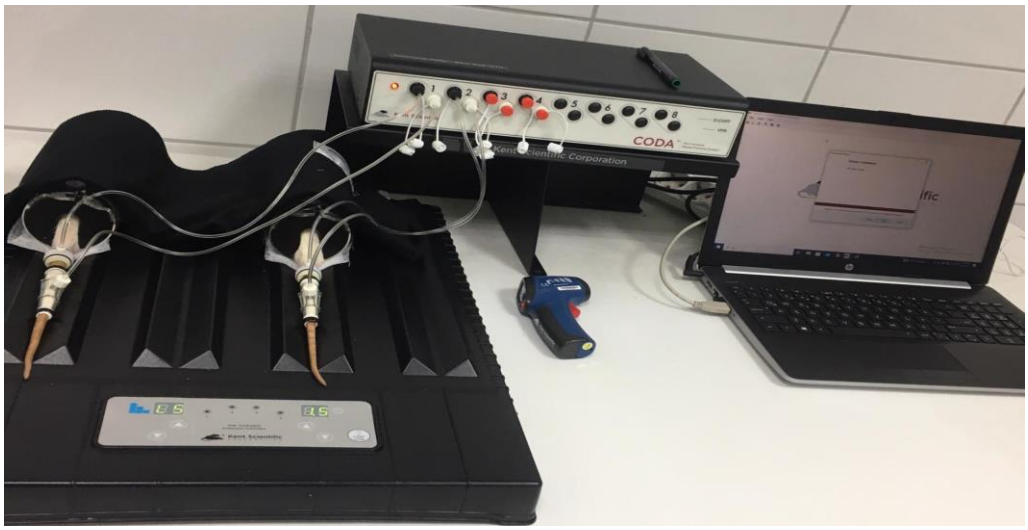
Sıçanlarda koşma egzersizleri İnönü Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde bulunan sıçan koşu bandında gerçekleştirildi. Sıçan koşu bandı zaman ve hız ayarlama, düşük şiddette elektrik uyarımına sahip olup ayrıca sekiz sıçanın aynı anda koşabildiği özellikleri taşımaktadır. Egzersiz protokolü, çalışmanın başlamasından 28 gün sonra başlatıldı. 30 ila 60 dakika arası yaptırılan egzersizlerin sıçanlarda orta dereceli strese sebep olduğu bildirilmektedir. Stres faktörü göz önünde bulundurularak sıçanlara günlük 45 dakikalık koşma egzersizi planlandı. Egzersiz grubundaki sıçanlar, koşma egzersizinin ilk iki günü adaptasyon sağlayabilmeleri için 15 m/dk hızla ve 15 dakika boyunca egzersize tabi tutuldu. Planlanan koşma egzersizin kalan 26 gününde ise 20 m/dk hızla ve 45 dakika boyunca egzersize tabi tutuldu (92).



Şekil 3.3.1. Sıçan koşu bandı ve gösterge ekranı

3.4.Kan Basıncının Ölçülmesi

Deneye başlamadan önce ve 2 hafta ara ile deney sonuna kadar tüm gruplardaki sıçanlardan kan basınçları invazif olmayan tail-cuff yöntemiyle kuyruk arterlerinden alındı. Kan basıncı ölçümlerine başlamadan önce ısı tablasının ısısı 33-34°C'ye çıkarıldı. Sıçanlar restrainera alındıktan sonra sakinleşmesi ve kuyruk arterinin dilatasyonunun sağlanması için 15 dakika karanlık ortamda bekletildi. Bu şekilde sıçanlar ölçümlere hazır hale getirilmiş oldu. Sıçanlardan birer dakikalık aralıklarla 15 ölçüm alındı. Bu ölçümlerden standart ölçüm kriterlerine uygun olanlar kabul edildi. Kabul edilen ölçümlerden 3 ölçüm kalana kadar, en düşük ve en yüksek değerler dışlandı. Belirlenen değerlerin ortalamaları alındı ve bu değerler o günkü kalp hızı, sistolik, diastololik ve ortalama kan basıncı değerleri olarak kabul edildi.



Şekil 3.4.1. Sıçan kan basıncı ölçüm cihazı

3.5.Vücut Ağırlığının Belirlenmesi

Sıçanların başlangıç kiloları, her haftanın sonundaki kiloları ve sakrifikasyondan önceki kiloları terazi ile ölçülerek kaydedildi. Deney süresi sonunda sakrifikasyondan önce anestezi altında bulunan sıçanlardan nazo-anal uzunluk ölçümü alındı. Sıçanların nazo-anal uzunluk ölçümü belirlenmesi, burun ucu ile anüs arasındaki mesafenin ölçümü ile kaydedildi. Bu ölçüm sıçanlarda obezlik durumunu tanımlamak amacıyla hesaplandı (131). Lee indeksi, vücut ağırlığı $(gr)^{1/3}$*10/nazo-anal uzunluk (mm) standart formül kullanılarak hesaplandı.

3.6.Serum ile Doku Örneklerinin Alınması

Çalışmanın 9. haftasının ilk gününde sıçanlar metabolik kafeslere alınarak 24 saat sonra idrarları toplandı ve kanda bakılacak metabolik parametrelerin standart şekilde ölçülmesi için sıçanlar bir gece boyunca aç bırakıldı. Sıçanlar 10 mg/kg rompun ve 50 mg/kg ketamin anestezi sonrası eksanguinasyon yöntemi yani anestezi altında intrakardiyak kan alınması ve doku çıkarılması işlemi ile deneysel çalışma sonlandırıldı. Kan alımından hemen sonra sıçanlardan her iki böbrek ve sol gastrokinemius kasları alınarak buz kalıbı üzerine konuldu. Soğuk zincir korunarak kapsülünden ayrılan sağ böbrek bistüri ile iki eşit parçaya sol böbrek ise dört eşit parçaya ayrıldı. Sol gastrokinemius kası dört eşit parçaya ayrıldı. Paketlenmek üzere alınan dokular soğuk fosfat tamponu (PBS) içinde yıkandıktan sonra kurutma kâğıdı ile kurutularak mikrosantrifüj tüplere alındı ve laboratuvara götürülmek amacıyla sıvı azot içinde taşındı. Paketlenmiş olan dokular -80°C'de laboratuvar çalışmalarına kadar muhafaza edildi. Metabolik kafeste 24 saat boyunca biriken idrar hacimleri kaydedildi. Toplanan idrar ve alınan kan örnekleri (oda ısısında 2 saat bekletildikten sonra) 15 dakika

boyunca +4°C'de 3000 rpm'de santrifüje tabi tutuldu. İdrar ve kan örnekleri de mikrosantrifüj tüplerde -80°C'de laboratuvar çalışmalarına kadar muhafaza edildi.

3.7.Biyokimyasal Çalışmalar

-80°C'de muhafaza edilen serum ve idrar örnekleri laboratuvar çalışmaları için oda ısında 2 saat bekletildi. İncelemeler İnönü Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Laboratuvarı'nda bulunan otoanalizör ile yapıldı. Serum ve idrarda incelenecek olan parametreler Tablo 3.7.1.'de gösterilmektedir.

Tablo 3.7.1 Serum ve İdrar örneklerinde incelenecek olan parametreler

Serum	**İdrar**
Kreatin (mg/dL)	İdrar hacimleri (ml/24s)
Üre (mg/dL)	Kreatin (mg/dL)
Sodyum (Na^+ mmol/L)	Üre (mg/dL)
Potasyum (K^+ mmol/L)	Sodyum (Na^+ mmol/L)
Kalsiyum (Ca^{+2} mg/dL)	Potasyum (K^+ mmol/L)
Magnezyum (Mg^{+2} mg/dL)	Kalsiyum (Ca^{+2} mg/dL)
Klor (Cl^- mmol/L)	Magnezyum (Mg^{+2} mg/dL)
Fosfor (P^{-3} mg/dL)	Klor (Cl^- mmol/L)
Glikoz (mg/dL)	Fosfor (P^{-3} mg/dL)
Trigliserid (mg/dL)	Miyonektin idrar
Kolesterol (mg/dL)	Meteorin-like idrar
LDL (mg/dL)	
HDL (mg/dL)	
VLDL (mg/dL)	
Aspartat aminotransferaz (AST U/L)	
Alanin aminotransferaz (ALT U/L)	
Kreatin kinaz (CK U/L)	
Miyonektin serum	
Meteorin-like serum	

Klirens ve fraksiyonel atılım ise formüller kullanılarak hesaplandı. Klirens hesaplandıktan sonra vücut ağırlığına(kg) bölünerek kaydedildi.

- Kreatinin Klirensi = (idrar kreatinin* idrar hacmi)/serum kreatinin*1440
- Miyonektin Klirensi = (idrar miyonektin* idrar hacmi)/serum miyonektin*1440
- Meteorinlike Klirensi = (idrar meteorinlike* idrar hacmi)/serum meteorinlike*1440
- FeNa (%) = İdrar Na* Serum Kreatinin* 100 /idrar kreatinin* serum Na
- FeK (%) = İdrar K* Serum Kreatinin* 100 /idrar kreatinin* serum K
- FeCa (%) = İdrar Ca* Serum Kreatinin* 100 /idrar kreatinin* serum Ca
- FeMg (%) = İdrar Mg* Serum Kreatinin* 100 /idrar kreatinin* serum Mg
- FeP (%) = İdrar P* Serum Kreatinin* 100 /idrar kreatinin* serum P

3.8.Doku Örneklerinin Homojenizasyonu

-80 °C'de muhafaza edilen böbrek dokularında MDA, GSH ve NO düzeyleri incelendi. MDA ve GSH doku homojenizasyonu için 0.15 potasyum klorür (KCl) çözeltisi ve NO doku homojenizasyonu için 0.01 M soğuk fosfat tamponu (PBS) hazırlandı. Elde edilen homojenatlardan süpernatant elde etmek için 15 dk boyunca 1500 g +4°C'de santrifüj edildi.

3.9.Malondialdehit (MDA) Miktar Tayini

Malondialdehit tayini Ohkawa ve ark yönteminin Devi ve ark tarafından modifiye edilen yöntemine göre yapıldı (132, 133).

Deney; 0.2 ml doku homojenatı (10 kat dilüe), 0.2 ml %8.1'lik Sodyum dodesil sülfat (SDS), 1.5 ml %20'lik Asetik asit (NaOH ile pH 3.5'e ayarlandı), 1.5 ml %0.8'lik tiyobarbitürik asit (TBA) ve 0.6 ml distile su ile karıştırılarak yapıldı. Oluşturulan bu karışım sıcak su banyosunda 95 ˚C'de ve 1 saat bekletildi ve soğutmak için musluk suyu kullanıldı. Soğutma işlemi sonrasında 10 dk boyunca 4000 rpm'de santrifüje tabi tutuldu. Homojenatı olmayan kör karışıma göre absorbanslar okundu. Absorbansların okunması için spektrofotometre ile 650 nm dalga boyu kullanıldı. MDA'nın sonuçları nmol/g yaş doku şeklinde kaydedildi.

3.10.Glutatyon Düzeyinin Ölçümü

Glutatyon tayini Ellman yöntemine göre yapıldı(134).

Deney aşamasında öncelikle 0.25 ml doku homojenatına 0.15 M'lık KCL çözeltisinden 0.75 ml ve 1.5 ml proteinsizleştirme çözeltisi eklenerek karışım

hazırlandı. Hazırlanan karışım 3000 rpm'de 20 dk boyunca santrifüje tabi tutuldu. Sonrasında ise 0.5 ml süpernatanta 0.3 M'lık disodyum sülfat(Na2HPO4) çözeltisinden 2 ml ve 0.5 ml ellman ayıracı eklenerek devam edildi. Homojenatı olmayan kör karışıma göre absorbanslar okundu. Absorbansların okunması için spektrofotometre ile 412 nm dalga boyu kullanıldı. GSH'ın sonuçları mg protein şeklinde kaydedildi.

3.11.Nitrat ve Nitrit Tayini

Nitrat ve nitrit tayininde ise Cortas ve Wakid yöntemi kullanıldı (135).

Deney sırasıyla proteinsizleştirme, kadminyum granüllerinin aktifleştirilmesi ve sonuçların kaydedilmesi şeklinde yapıldı. Protensizleştirme işlemi için 0.5 ml distile suya 2 ml çinko sülfat (ZnSO4), 2.5 ml sodyum hidroksit (NaOH) eklendi. Karışım laboratuvar koşullarında 10 dk bekletildi ve 20 dk boyunca 4000 g'de santrifüje tabi tutuldu. Kadminyum granüllerinin aktifleştirilmesi için 3 kere distüle suyla yıkanan granüller hızlıca bakır sülfat (CuSO4) içerisinde çalkalandı. Sonrasında granüllere glisin-NaOH buffer ile 3 kere yıkama işlemi ve 10 dk'da kurutma işlemi yapıldı. Sonuçlar için 10 mM'lık potasyum nitrat (KNO3) çözeltisi kullanılarak 1; 5; 10; 25; 50; 75; 100; 200 şeklinde seri dilüsyon hem numuneler hem de standartlar için uygulandı. Önce 1 ml glisin-NaOH buffer ve üzerinde birer ml numuneler ve standartlar eklendi. Aktifleştirilmiş kadmiyum granüllerinden de eklenerek 90 dk boyunca laboratuvar koşullarında karıştırıldı. 90 dk'dan sonra nitrit ölçümü için karışımdan ikişer ml alınıp 1 ml sülfanilamid ve 1 ml N-napthiletilen diamin (NNDA) eklenerek karışım hazırlandı. Karışım 45 dk sonrasında 545 nm dalga boyunda absorbanslar okundu.

Kadminyum granülleri ile karıştırılmadan nitrit ölçümünde ise sodyum nitrit (NaNO2) standartlarından 1; 5; 10; 25; 50; 75; 100; 200 şeklinde seri dilüsyon hazırlandı. Bu çözeltilerin ikişer ml üzerine 1 ml sülfanilamid ve 1 ml N-napthiletilen diamin (NNDA) eklenerek 45 dk sonunda 545 nm dalga boyunda absorbanslar okundu.

3.12.Nitrat Aktivitesinin Hesaplanması

Elde edilen nitrat sonuçlarından nitrit sonuçları çıkarılır ve seyreltmek amacıyla 20 ile çarpılır. Elde edilen sonuç nitrat standartlarından bulunan değer ile çarpılır. Bu değer μmol/mg protein şeklinde kaydedildi.

3.13.Kullanılan Cihazlar

Kan basıncı ölçüm cihazı	: Kent Scientific Corporation, Amerika
Elisa Okuyucu	: Snergy LX, İngiltere
Spektrofotometre	: Biotek Synergy HT, Amerika
Hassas terazi	: Ohaus, Çin

Soğutmalı santrifüj : Nuve NF 800R, Türkiye

Su banyosu : Nuve NB 9, Türkiye

Otomatik pipetler : Eppendorf,

Vorteks : Dlab, Çin

pH metre : Ohaus, Çin

Manyetik karıştırıcı : Dlab, Çin

Homojenizatör : Next Advance Bullet Blender 24 Gold, Amerika

3.14.Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Fosfat yıkama tamponu : PBS tablet, Kanada

D- Fruktoz : Biomatik corporotion, Kanada

Tiyobarbitürik asit : Sigma aldrich, Almanya

Sülfanilamid : Sigma aldrich, Almanya

Glisin : Sigma aldrich, Almanya

NaCl : Sigma aldrich, Almanya

$CuSO_4$: Sigma aldrich, Almanya

$ZnSO_4$: Sigma aldrich, Almanya

EDTA : Sigma aldrich, Almanya

Sodyum dodesil sülfat : Sigma aldrich, Almanya

NaOH : Merck KGaA, Sigma aldrich, Almanya

KH_2PO_4 : Sigma aldrich, Almanya

Na_2HPO_4 : Riedel-de Haen, Sigma aldrich, Almanya

KCl : Sigma aldrich, Almanya

HCl : Sigma aldrich, Almanya

Butanol : Sigma aldrich, Almanya

Etanol : Sigma aldrich, Almanya

Asetik asit : Sigma aldrich, Almanya

Na_2CO_3 : Merck KGaA, Almanya

DTNB : Sigma aldrich, Almanya

3.15.Miyonektin ve Meteorin-like Tayini

Serum, idrar ve gastrokinemius kas örneklerinde miyonektin ve meteorin-like konsantrasyonları BT Lab marka (Katalog No: E1364Ra ve Katalog No: E1436Ra) olan Elisa kitinin kataloğundaki aşamalar takip edilerek tayin edilmiştir. Çalışmada kullanılan doku homojenatları ise 0.01 M PBS (pH 7.2) tamponu ile %10'luk (w:v) olacak şekilde hazırlanarak 5000 g 5 dk +4°C'de santrifüj edilerek hazırlandı.

3.16.İstatiksel analiz

Çalışmamızda sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Niceliksel veriler Shapiro Wilk test kullanılarak normalliğe uygunluğu incelendi. Normalliğe uygun olan grupların karşılaştırılmasında Student t testi ve normalliğe uygun olmayan grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık derecesi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Sıçanlarda içme suyuna %20 oranında fruktoz eklenerek hazırlanan çözeltinin 8 hafta (56 gün) uygulanmasıyla deneysel model oluşturuldu. Sadece Fruktoz grubunda deneyin 31 ve 44.gününde birer sıçan olmak üzere toplam 2 adet sıçan öldü. Deney süresinin 9.haftanın ilk gününde sıçanlardan idrar örnekleri toplandı ve anestezinin etkisindeyken kan ve doku örnekleri alındı. Fruktoz grubunun 2.sıçanında incelenecek olan serum örneği sonuçlarının mevcut verilerden farklılık gösterdiği ve hemoliz olabileceği düşünüldüğü için serum, fraksiyonel atılım ve kreatinin klirensi sonuçları çıkarıldı. Deney gruplarına ait istatistiksel veriler Tablo 4.1 ve 4.10' da gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Deney gruplarının sistolik kan basınçlarının istatiksel sonuçları

Gruplar	**Kontrol (K) n=8**	**Fruktoz (F) n=6**	**Fruktoz + Egzersiz n=8**	**p (p<0.05 ise anlamlı)**	
	ORT ± SD	**ORT ± SD**	**ORT ± SD**		
0.hafta	131.88 ± 6.49	133.14 ± 7.20	133.38 ± 8.06	**K +F**	0.736
				K+FE	0.688
				F+FE	0.956
2.hafta	134.67 ± 10.11	138.89 ± 4.99	146.00 ± 7.30	**K +F**	0369
				K+FE	0.022
				F+FE	0.063
4.hafta	137.75 ± 13.08	159.83 ± 11.42	139.54 ± 11.60	**K +F**	0.006
				K+FE	0.776
				F+FE	0.007
6.hafta	129.83 ± 13.76	154.72 ± 6.76	145.90 ± 8.24	**K +F**	0.002
				K+FE	0019
				F+FE	0.061
8.hafta	134.75 ± 9.95	151.56 ± 9.50	145.92 ± 11.74	**K +F**	0.008
				K+FE	0.059
				F+FE	0.355

Tablo 4.2. Deney gruplarının diastolik kan basınçlarının istatiksel sonuçları

Gruplar	Kontrol (K) n=8	Fruktoz (F) n=6	Fruktoz + Egzersiz (FE) n=8	p (p<0.05 ise anlamlı)	
	ORT ± SD	ORT ± SD	ORT ± SD		
0.hafta	90.88 ± 5.61	101.50 ± 16.70	89.80 ± 9.55	K +F	0.121
				K+FE	0.752
				F+FE	0.197
2.hafta	92.08 ± 8.96	94.06 ± 5.08	101.21 ± 8.61	K +F	0.639
				K+FE	0.057
				F+FE	0.097
4.hafta	91.25 ± 9.84	110.17 ± 6.97	95.21 ± 14.74	K +F	0.002
				K+FE	0.538
				F+FE	0.041
6.hafta	88.00 ± 13.37	106.17 ± 6.17	101.62 ± 8.63	K +F	0.010
				K+FE	0.039
				F+FE	0.306
8.hafta	92.42 ± 9.43	109.89 ± 7.63	99.17 ± 13.73	K +F	0.003
				K+FE	0.271
				F+FE	0.112

Tablo 4.3. Deney gruplarının ortalama kan basınçlarının istatiksel sonuçları

Gruplar	Kontrol (K) n=8	Fruktoz (F) n=6	Fruktoz + Egzersiz (FE) n=8	p (p<0.05 ise anlamlı)	
	ORT ± SD	ORT ± SD	ORT ± SD		
0.hafta	104.17 ± 4.30	113.36 ± 14.35	105.63 ± 6.56	K +F	0.137
				K+FE	0.793
				F+FE	0.197
2.hafta	105.92 ± 9.10	108.67 ± 4.92	115.83 ± 7.10	K +F	0.518
				K+FE	0.036
				F+FE	0.078
4.hafta	106.42 ± 10.45	126.22 ± 8.18	109.67 ± 13.43	K +F	0.002
				K+FE	0.597
				F+FE	0.021
6.hafta	101.67 ± 13.30	121.89 ± 6.20	116.05 ± 8.29	K +F	0.005
				K+FE	0.028
				F+FE	0.184
8.hafta	106.21 ± 8.89	123.39 ± 7.98	114.42 ± 12.70	K +F	0.003

				K+FE	0.156
				F+FE	0.156

Tablo 4.4. Deney gruplarının kalp atım sayısı istatiksel sonuçları

Gruplar	**Kontrol (K) n=8**	**Fruktoz (F) n=6**	**Fruktoz + Egzersiz (FE) n=8**	**p (p<0.05 ise anlamlı)**	
	ORT ± SD	**ORT ± SD**	**ORT ± SD**		
0.hafta	326.67 ± 30.60	298.47 ± 99.03	323.42 ± 49.98	**K +F**	0.518
				K+FE	0.636
				F+FE	0.796
2.hafta	347.08 ± 21.88	339.94 ± 37.09	343.21 ± 22.64	**K +F**	0.846
				K+FE	0.345
				F+FE	0.519
4.hafta	294.88 ± 73.07	347.28 ± 20.65	343.08 ± 24.68	**K +F**	0.014
				K+FE	0.059
				F+FE	0.747
6.hafta	329.71 ± 42.38	322.61 ± 33.57	339.05 ± 27.52	**K +F**	0.742
				K+FE	0.627
				F+FE	0.352
8.hafta	305.71 ± 44.26	348.06 ± 14.80	310.08 ± 54.58	**K +F**	0.007
				K+FE	0.753
				F+FE	0.197

Tablo 4.5. Deney gruplarının miyonektin ve meteorin-like elisa ölçümlerinin istatiksel sonuçları

Gruplar	**Kontrol (K) n=8**	**Fruktoz (F) n=6**	**Fruktoz + Egzersiz (FE) n=8**	**p (p<0.05 ise anlamlı)**	
	ORT ± SD	**ORT ± SD**	**ORT ± SD**		
Miyonektin serum	2.56 ± 0.26	2.42 ± 0.29	2.70 ± 0.16	**K +F**	0.356
				K+FE	0.193
				F+FE	0.037
Miyonektin idrar	1.99 ± 0.53	2.40 ± 0.54	2.40 ± 0.39	**K +F**	0.194
				K+FE	0.104
				F+FE	0.981
Miyonektin kas	3.24 ± 0.28	3.18 ± 0.16	3.10 ± 0.31	**K +F**	0.622
				K+FE	0.351
				F+FE	0.590

Meteorin-like serum	2.27 ± 0.41	2.29 ± 0.28	2.37 ± 0.37	**K +F**	0.942
				K+FE	0.626
				F+FE	0.657
Meteorin-like idrar	1.82 ± 0.72	2.11 ± 0.60	2.17 ± 0.27	**K +F**	0.450
				K+FE	0.231
				F+FE	0.817
Meteorin-like kas	2.78 ± 0.21	2.62 ± 0.14	2.59 ± 0.28	**K +F**	0.148
				K+FE	0.143
				F+FE	0.774

Tablo 4.6. Böbrek dokusuna ait parametrelerin istatiksel sonuçları

Gruplar	**Kontrol (K) n=8**	**Fruktoz (F) n=6**	**Fruktoz + Egzersiz (FE) n=8**	**p (p<0.05 ise anlamlı)**	
	ORT ± SD	**ORT ± SD**	**ORT ± SD**		
GSH µmol/gram doku	267.04 ± 92.67	271.55 ± 186.59	268.21 ± 61.05	**K +F**	0.245
				K+FE	0.674
				F+FE	0.156
MDA(650 nm) nmol/gram doku	0.40 ± 0.13	0.33 ± 0.07	0.32 ± 0.04	**K +F**	0.366
				K+FE	0.141
				F+FE	0.796
NO µmol/gram doku	296.92 ± 83.48	244.58 ± 51.20	219.90 ± 41.76	**K +F**	0.156
				K+FE	0.021
				F+FE	0.366

Tablo 4.7. Deney gruplarının serumlarına ait parametrelerin istatiksel sonuçları

Gruplar	**Kontrol (K) n=8**	**Fruktoz (F) n=5**	**Fruktoz + Egzersiz (FE) n=8**	**p (p<0.05 ise anlamlı)**	
	ORT ± SD	**ORT ± SD**	**ORT ± SD**		
Kreatin mg/Dl	0.53 ± 0.05	0.50 ± 0.00	0,56 ± 0.07	**K +F**	0.24
				K+FE	0.27
				F+FE	0.07
Üre mg/dL	34.45 ± 3.94	45.41 ± 3.57	40.13 ± 3.55	**K +F**	0.002
				K+FE	0.065
				F+FE	0.025
Na^+ mmol/L	145.88 ±2.23	146.40 ± 3.21	146.38 ± 1.50	**K +F**	0.73
				K+FE	0.61

				F+FE	0.98
K^+ mmol/L	6.33 ± 0.73	5.35 ± 0.43	5.57 ± 0.78	**K +F**	0.02
				K+FE	0.06
				F+FE	0.88
Ca^{+2} mg/dL	9.91 ± 0.23	10.02 ± 0.75	9.85 ± 0.28	**K +F**	0.55
				K+FE	0.49
				F+FE	0.94
Mg^{+2} mg/dL	2.50 ± 0.10	2.30 ± 0.21	2.55 ± 0.29	**K +F**	0.09
				K+FE	0.75
				F+FE	0.14
Cl^- mmol/L	105.5 ± 1.3	106.40 ± 2.30	107.12 ± 1.12	**K +F**	0.49
				K+FE	0.02
				F+FE	0.65
P^{-3} mg/dL	10.61 ± 0.71	8.60 ± 0.99	9.50 ± 1.03	**K +F**	0.008
				K+FE	0.035
				F+FE	0.09
Glikoz mg/dL	139.25 ± 26.72	243.60 ± 15.92	135.50 ± 16.07	**K +F**	0.003
				K+FE	0.96
				F+FE	0.003
Trigliserid mg/dL	31.00 ± 9.86	29.60 ± 9.40	22.26 ± 3.54	**K +F**	0.77
				K+FE	0.04
				F+FE	0.046
Kolesterol mg/dL	58.88 ± 7.76	50.00 ± 8.15	51.38 ± 6.07	**K +F**	0.075
				K+FE	0.049
				F+FE	0.73
LDL mg/dL	10.93 ± 1.85	10.28 ± 1.95	9.93 ± 1.93	**K +F**	0.56
				K+FE	0.31
				F+FE	0.75
HDL mg/dL	41.75 ± 6.50	33.80 ± 5.02	37.00 ± 4.90	**K +F**	0.04
				K+FE	0.12
				F+FE	0.28
VLDL mg/dL	6.20 ± 1.97	5.92 ± 1.88	4.45 ± 0.71	**K +F**	0.77
				K+FE	0.04
				F+FE	0.046
AST U/L	196.50 ± 50.79	201.20 ± 37.23	216.38 ± 37.23	**K +F**	0.88
				K+FE	0.46
				F+FE	0.46
ALT	47.38 ± 6.32	60.80 ± 16.19	49.50 ± 5.10	**K +F**	0.106

U/L				**K+FE**	0.46
				F+FE	0.14
Kreatinin				**K +F**	0.14
kinaz	892.13 ± 398.21	1202.6 ± 227.60	1082.38 ± 245.68	**K+FE**	0.27
U/L				**F+FE**	0.39

Tablo 4.8. Deney gruplarının idrarlarına ait parametrelerin istatiksel sonuçları

Gruplar	**Kontrol (K) n=8**	**Fruktoz (F) n=6**	**Fruktoz + Egzersiz (FE) n=8**	**p (p<0.05 ise anlamlı)**	
	ORT ± SD	**ORT ± SD**	**ORT ± SD**		
İdrar hacimleri ml/24s	8.50 ± 2.78	10.33 ± 3.08	10.13 ± 1.46	**K+F**	0.265
				K+FE	0.165
				F+FE	0.868
Kreatin mg/dL	86.75 ± 21.10	67.00 ± 16.38	71.63 ± 9.41	**K +F**	0.09
				K+FE	0.095
				F+FE	0.516
Üre mg/dL	9972.38 ± 3684.22	5605.39 ± 1505.30	6075.18 ± 2123.46	**K +F**	0.14
				K+FE	0.027
				F+FE	0.897
Na^{+} mmol/dL	103.5 ± 33.21	103.83 ± 25.35	102.5 ± 11.28	**K +F**	0.98
				K+FE	0.937
				F+FE	0.896
K^{+} mmol/dL	192.00 ± 45.95	193.82 ± 43.19	178.93 ± 15.17	**K +F**	0.94
				K+FE	0.457
				F+FE	0.379
Ca^{+2} mg/dL	7.62 ± 2.45	6.33 ± 2.66	4.50 ± 1.20	**K +F**	0.324
				K+FE	0.015
				F+FE	0.184
Mg^{+2} mg/dL	19.43 ± 2.33	16.03 ± 4.70	19.29 ± 1.05	**K +F**	0.105
				K+FE	0.293
				F+FE	0.137
P^{-3} mg/dL	201.00 ± 64.05	182.50 ± 34.67	200.75 ± 29.08	**K +F**	0.536
				K+FE	0.992
				F+FE	0.305

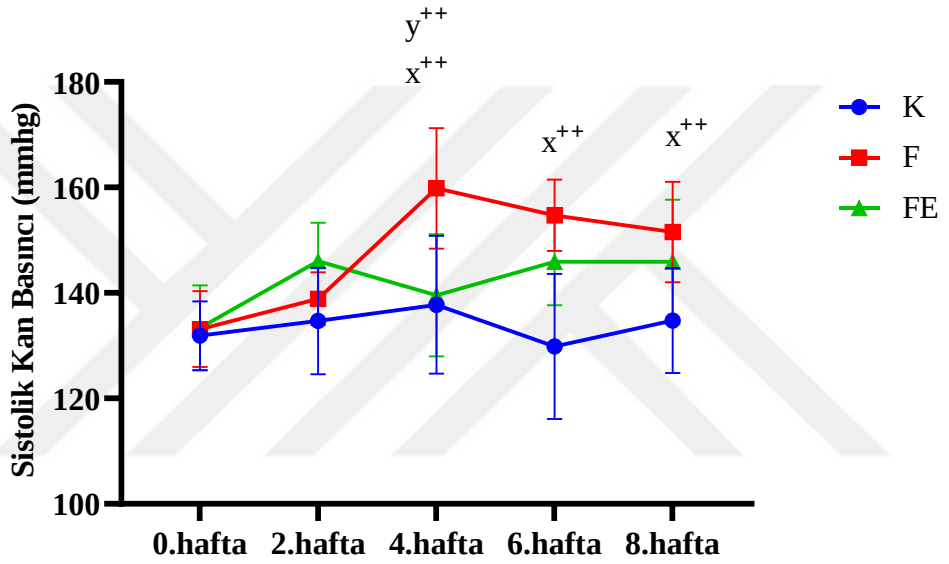
Tablo 4.9. Deney gruplarının fraksiyonel atılımlarının ve klirenslerinin istatisiksel sonuçları

Gruplar	Kontrol (K) n=8	Fruktoz (F) n=5	Fruktoz + Egzersiz (FE) n=8	p (p<0.05 ise anlamlı)	
	ORT ± SD	ORT ± SD	ORT ± SD		
Fe Na^{+}(%)	0.43 ± 0.09	0.56 ± 0.13	0.55 ± 0.10	K +F	0.095
				K+FE	0.019
				F+FE	0.976
Fe K^{+}(%)	18.72 ± 2.87	28.53 ± 1.12	26.05 ± 5.83	K +F	<0.001
				K+FE	0.007
				F+FE	0.374
Fe Ca^{+2}(%)	0.47 ± 0.14	0.47 ± 0.26	0.36 ± 0.10	K +F	0.222
				K+FE	0.172
				F+FE	0.558
Fe Mg^{+2}(%)	4.91 ± 1.13	5.54 ± 2.22	6.02 ± 0.82	K +F	0.509
				K+FE	0.041
				F+FE	0.581
Fe P^{-3}(%)	11.31 ± 1.32	16.42 ± 1.62	16.70 ± 2.43	K +F	<0.001
				K+FE	<0.001
				F+FE	0.83
Kreatinin klirensi ml/dk	0.92 ± 0.15	0.91 ± 0.15	0.91 ± 0.24	K +F	0.897
				K+FE	0.968
				F+FE	0.962
Miyonektin klirensi ml/dk	0.005 ± 0.002	0.007 ± 0.003	0.006 ± 0.001	K +F	0.113
				K+FE	0.136
				F+FE	0.417
Meteorin-like klirensi ml/dk	0.005 ± 0.003	0.007 ± 0.005	0.006 ± 0.002	K +F	0.282
				K+FE	0.235
				F+FE	0.641

Tablo 4.10. Deney gruplarının haftalara göre kilo parametrelerinin istatiksel sonuçları

Gruplar	Kontrol (K) n=8	Fruktoz (F) n=6	Fruktoz + Egzersiz (FE) n=8	p (p<0.05 ise anlamlı)	
	ORT ± SD	ORT ± SD	ORT ± SD		
0.hafta kilo	263.86 ± 17.50	277.33 ± 16.20	283.00 ±17.6	**K +F**	0.168
				K+FE	0.047
				F+FE	0.549
1.hafta kilo	273.86 ± 18.39	289.17 ± 21.29	297.75 ± 19.03	**K +F**	0.175
				K+FE	0.023
				F+FE	0.442
2.hafta kilo	292.50 ± 18.75	306.67 ± 21.89	318.63 ± 21.19	**K +F**	0.217
				K+FE	0.020
				F+FE	0.323
3.hafta kilo	297.13 ± 19.90	309.67 ± 20.80	313.25 ± 25.98	**K +F**	0.274
				K+FE	0.185
				F+FE	0.787
4.hafta kilo	311.25 ± 22.41	324.33 ± 29.37	329.12 ± 24.86	**K +F**	0.362
				K+FE	0.153
				F+FE	0.747
5.hafta kilo	314.75 ± 26.53	327.33 ± 27.29	312.63 ± 31.20	**K +F**	0.402
				K+FE	0.885
				F+FE	0.376
6.hafta kilo	328.87 ± 25.42	340.83 ± 24.80	329.75 ± 27.90	**K +F**	0.396
				K+FE	0.949
				F+FE	0.456
7.hafta kilo	327.25 ± 23.24	348.33 ± 21.07	325.37 ± 24.90	**K +F**	0.106
				K+FE	0.878
				F+FE	0.094
8.hafta kilo	338.87 ± 25.46	361.50 ± 24.12	339.37 ± 25.10	**K +F**	0.118
				K+FE	0.969
				F+FE	0.123
Lee indeks	0.03 ± 0.0006	0.03	0.03 ± 0.0008	**K +F**	0.006
				K+FE	0.018
				F+FE	0.723

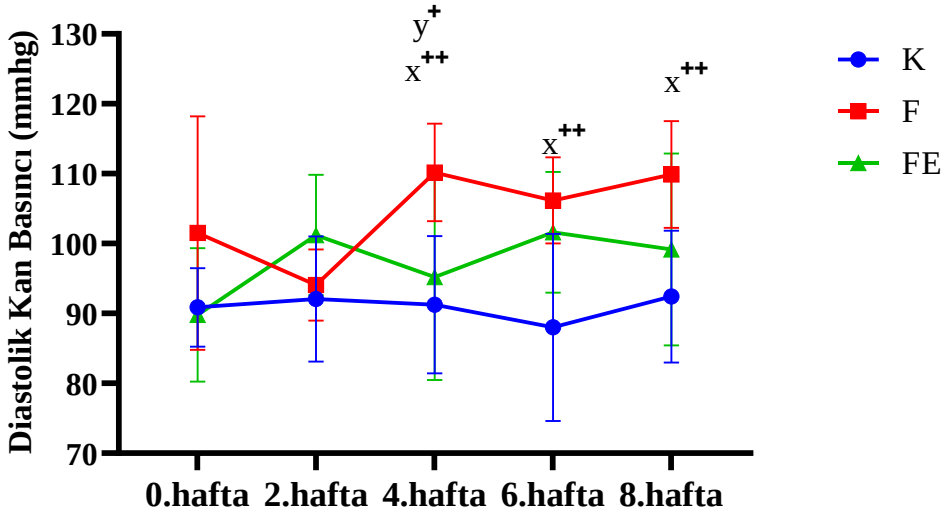
Sistolik kan basıncı değerleri ilk iki hafta gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). 4. haftada kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.01$ düzeyinde artma, Fruktoz grubuna göre Fruktoz+Egzersiz grubunda $p<0.01$ düzeyinde azalma saptandı. 6. haftada Fruktoz ile Fruktoz+Egzersiz grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.01$ düzeyinde artma saptandı. 8 haftada ise Fruktoz ile Fruktoz+Egzersiz grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.01$ düzeyinde artma saptandı. Sistolik kan basıncı değerlerinin gruplar arası haftalara göre dağılımı Şekil 4.1.'de gösterildi.



Karşılaştırmalar x: kontrol ile y: fruktoz grubu ile karşılaştırıldığında, $^{++}$: $p<0.01$

Şekil 4.1. Sistolik kan basıncı değerlerinin gruplar arası haftalara göre dağılımı

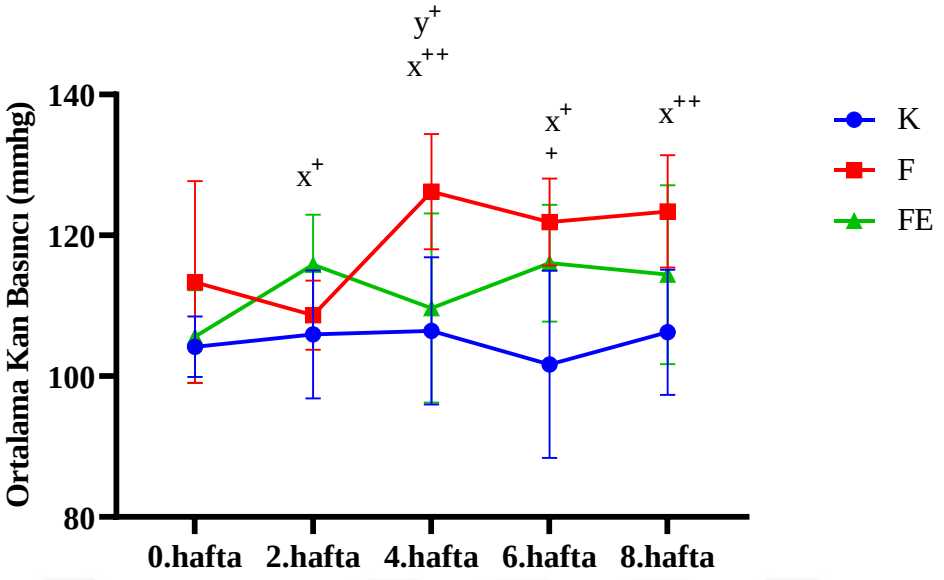
Diastolik kan basıncı değerleri ilk iki hafta gruplar arası anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). 4.haftada Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.01$ düzeyinde artma ve Fruktoz grubuna göre Fruktoz+Egzersiz grubunda $p<0.05$ düzeyinde azalma saptandı. 6.haftada Fruktoz ile Fruktoz+Egzersiz grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.01$ düzeyinde artma saptandı. 8.haftada ise Fruktoz ile Fruktoz+Egzersiz grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) Kontrol grubuna göre ve Fruktoz grubunda $p<0.01$ düzeyinde artma saptandı. Diastolik kan basıncı değerlerinin gruplar arası haftalara göre dağılımı Şekil 4.2.'de gösterildi.



Karşılaştırmalar: x: kontrol ile y: fruktoz grubu ile karşılaştırıldığında, $^{+}$: $p<0.05$, $^{++}$: $p<0.01$

Şekil 4.2. Diastolik kan basıncı değerlerinin gruplar arası haftalara göre dağılımı

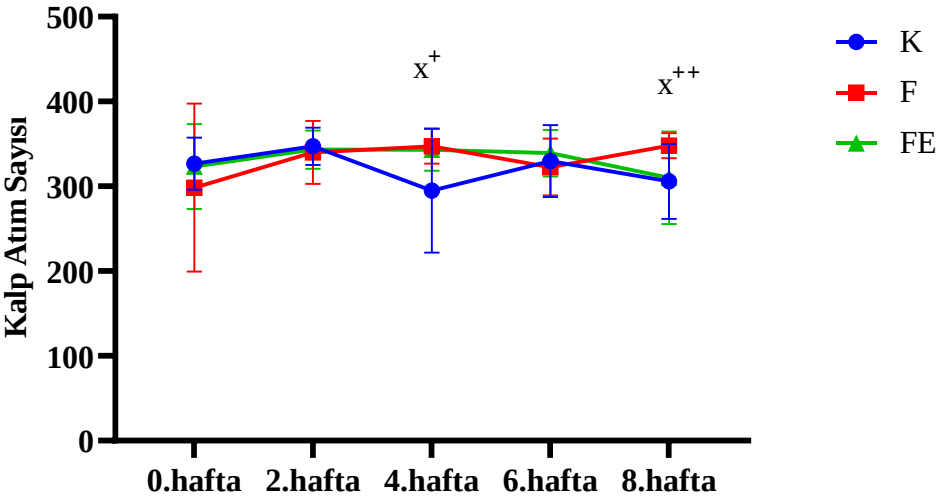
Ortalama kan basıncı değerleri 0.haftada gruplar arası anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). 2.haftada Fruktoz ile Fruktoz+Egzersiz grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.05$ düzeyinde artma saptandı. 4.haftada Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.01$ düzeyinde artma ve Fruktoz grubuna göre Fruktoz+Egzersiz grubunda $p<0.05$ düzeyinde azalma saptandı. 6.haftada Fruktoz ile Fruktoz+Egzersiz grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.01$ düzeyinde artma saptandı. 8.haftada ise Fruktoz ile Fruktoz+Egzersiz grupları arası anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.01$ düzeyinde artma saptandı. Ortalama kan basıncı değerlerinin gruplar arası haftalara göre dağılımı Şekil 4.3.'te gösterildi.



Karşılaştırmalar: x: kontrol ile y: fruktoz grubu ile karşılaştırıldığında, $^{+}$: $p<0.05$, $^{++}$: $p<0.01$

Şekil 4.3. Ortalama kan basıncı değerlerinin gruplar arası haftalara göre dağılımı

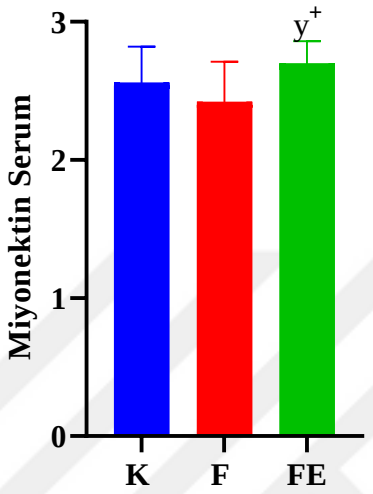
Kalp atım sayısı değerleri ilk iki hafta ve 6.haftada gruplar arası anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). 4 ve 8.haftalarda Fruktoz ile Fruktoz+Egzersiz grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). 4.haftada Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.05$ düzeyinde ve 8.haftada Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.01$ düzeyinde artma saptandı. Kalp atım sayısı değerlerinin gruplar arası haftalara göre dağılımı Şekil 4.4'te gösterildi.



Karşılaştırmalar: x: kontrol ile y: fruktoz grubu ile karşılaştırıldığında, $^{+}$: $p<0.05$, $^{++}$: $p<0.01$

Şekil 4.4. Kalp atım sayısı değerlerinin gruplar arası haftalara göre dağılımı

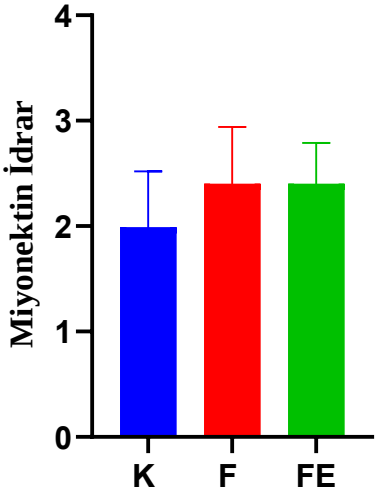
Miyonektin serum konsantrasyonları Kontrol ile Fruktoz grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Fruktoz ile Fruktoz+Egzersiz grupları karşılaştırıldığında Fruktoz+Egzersiz grubunda p<0.05 düzeyinde anlamlı artış saptandı. Miyonektin serum konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.5.'te gösterildi.



Karşılaştırmalar: y: fruktoz grubu ile karşılaştırıldığında, +: p<0.05

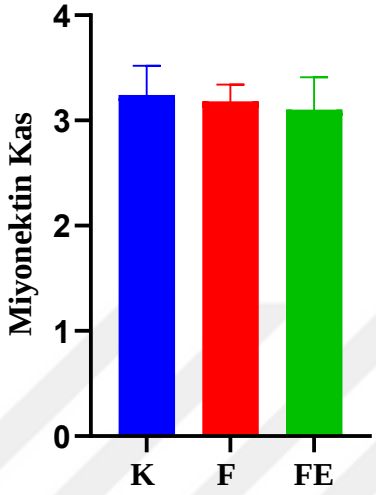
Şekil 4.5. Miyonektin serum konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Miyonektin idrar konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Miyonektin idrar konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.6.' da gösterildi.



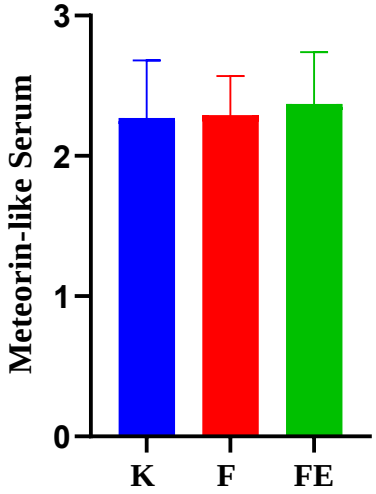
Şekil 4.6. Miyonektin idrar konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Miyonektin kas konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Miyonektin kas konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.7.'de gösterildi.



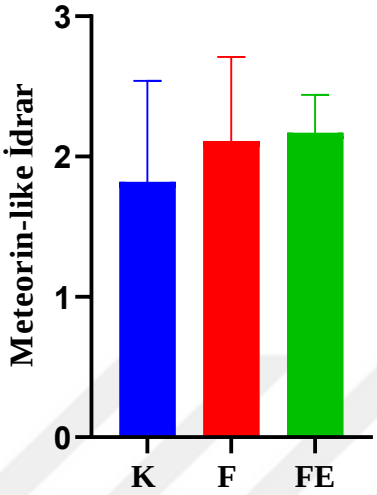
Şekil 4.7. Miyonektin kas konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Meteorin-like serum konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Meteorin-like serum konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.8.'de gösterildi.



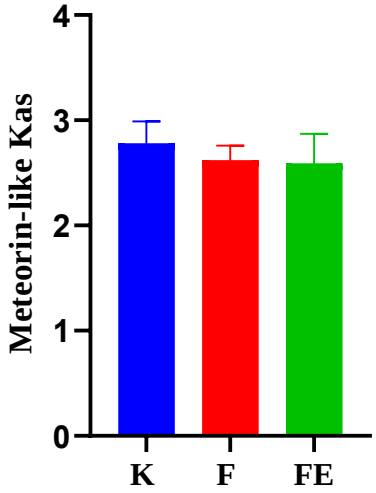
Şekil 4.8. Meteorin-like serum konsantrasyonları gruplar arası dağılımı

Meteorin-like idrar konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Meteorin-like idrar konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.9.'da gösterildi.



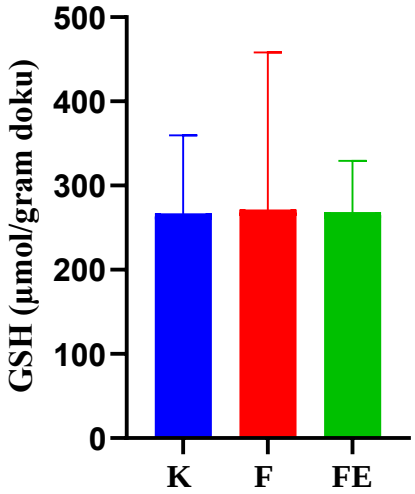
Şekil 4.9. Meteorin-like idrar konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Meteorin-like kas konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Meteorin-like kas konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.10.'da gösterildi.



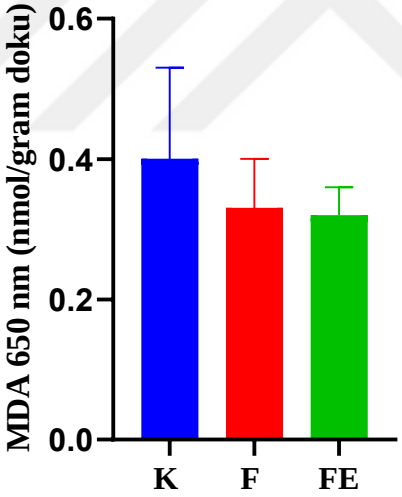
Şekil 4.10. Meteorin-like kas konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

GSH konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). GSH konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.11.'de gösterildi.



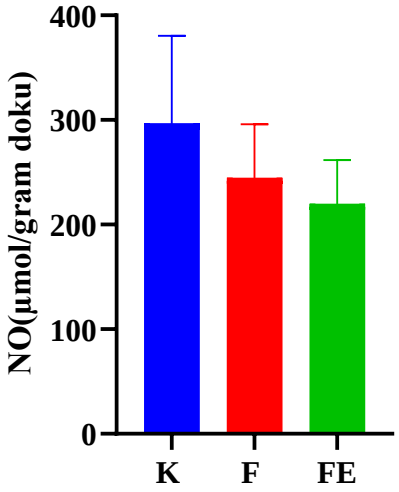
Şekil 4.11. GSH konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

MDA konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). MDA konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.12.'de gösterildi.



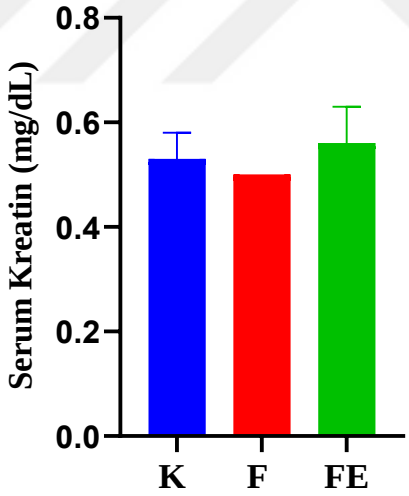
Şekil 4.12. MDA 650 nm konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

NO konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). NO konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.13.'te gösterildi.



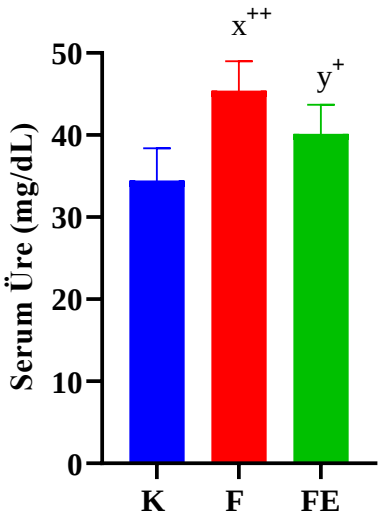
Şekil 4.13. NO konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Serum kreatin konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Serum kreatin konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.14.'de gösterildi.



Şekil 4.14. Serum kreatin konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

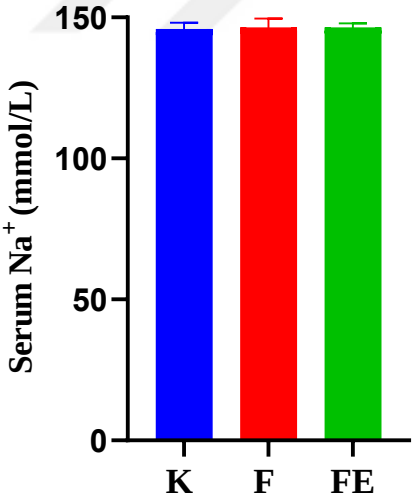
Serum üre konsantrasyonları Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.01$ düzeyinde artma ve Fruktoz grubuna göre Fruktoz+Egzersiz grubunda $p<0.05$ düzeyinde azalma saptandı. Serum üre konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.15.'te gösterildi.



Karşılaştırmalar: x: kontrol ile y: fruktoz grubu ile karşılaştırıldığında, $^{+}$: $p<0.05$, $^{++}$: $p<0.01$

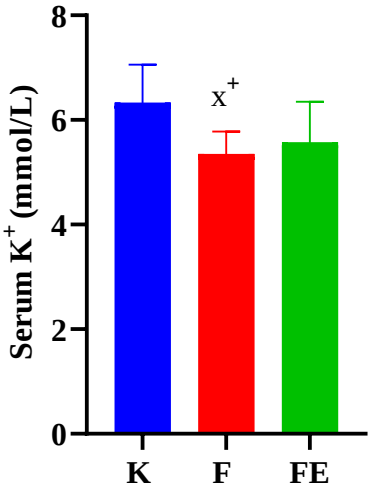
Şekil 4.15. Serum üre konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Serum sodyum konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Serum Na^{+} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.16.'da gösterildi.



Şekil 4.16. Serum Na^{+} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

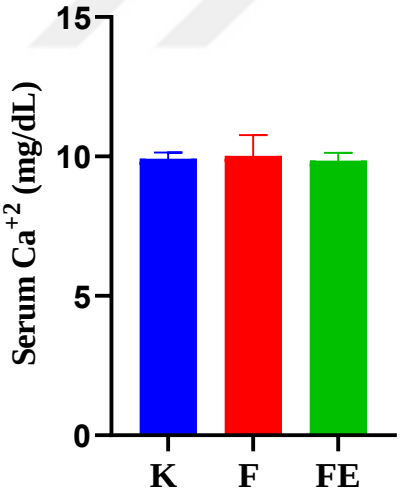
Serum potasyum konsantrasyonları Fruktoz ile Fruktoz+Egzersiz grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.05$ düzeyinde azalma saptandı. Serum K^{+} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.17.'de gösterildi.



Karşılaştırmalar: x: kontrol ile karşılaştırıldığında, +: p<0.05

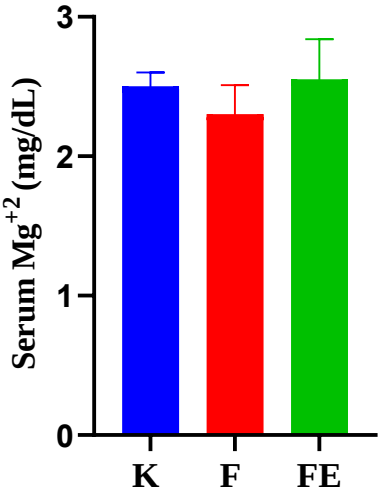
Şekil 4.17. Serum K^+ konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Serum kalsiyum konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Serum Ca^{+2} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.18.'de gösterildi.



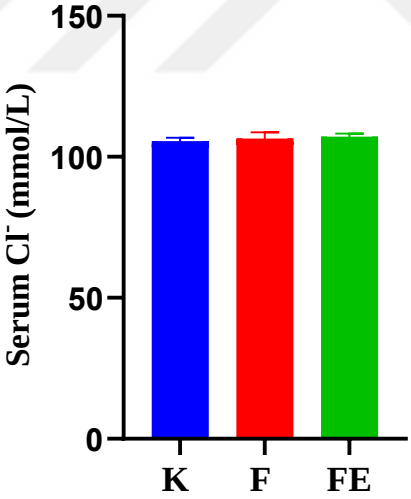
Şekil 4.18. Serum Ca^{+2} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Serum magnezyum konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Serum Mg^{+2} konsatrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.19.'da gösterildi.



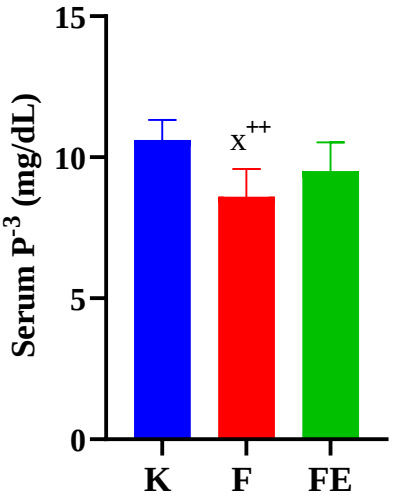
Şekil 4.19. Serum Mg^{+2} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Serum Klor konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Serum Cl^- konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.20.'de gösterildi.



Şekil 4.20. Serum Cl^- konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

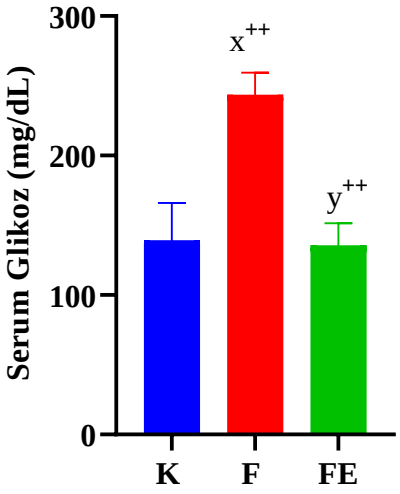
Serum fosfor konsantrasyonları Fruktoz ile Fruktoz+Egzersiz grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.01$ düzeyinde azalma saptandı. Serum P^{-3} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.21.'de gösterildi.



Karşılaştırmalar: x: kontrol ile karşılaştırıldığında, $^{++}$: p<0.01

Şekil 4.21. Serum P^{-3} konsantrasyonları gruplar arası dağılımı

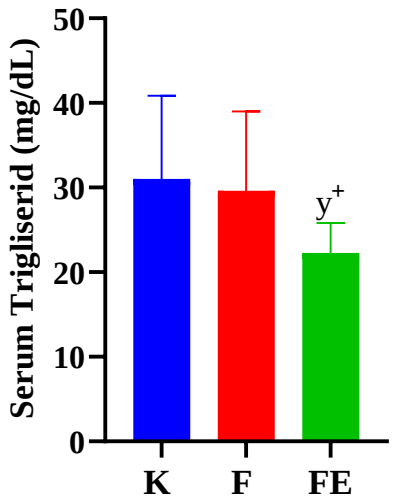
Serum glikoz konsantrasyonları Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda p<0.01 düzeyinde artma ve Fruktoz grubuna göre Fruktoz+Egzersiz grubunda p<0.01 düzeyinde azalma saptandı. Serum glikoz konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.22.'de gösterildi.



Karşılaştırmalar: x: kontrol ile y: fruktoz grubu ile karşılaştırıldığında, $^{++}$: p<0.01

Şekil 4.22. Serum glikoz konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

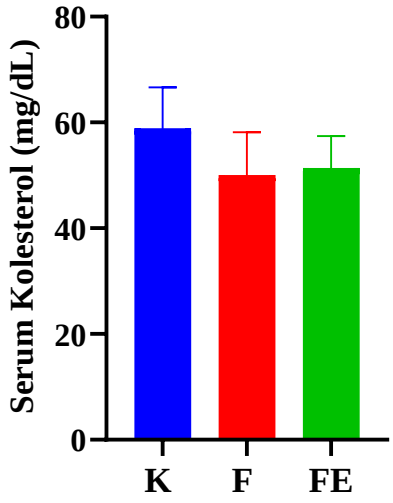
Serum trigliserid konsantrasyonları Kontrol ile Fruktoz grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Fruktoz grubuna göre Fruktoz+Egzersiz grubunda p<0.05 düzeyinde azalma saptandı. Serum trigliserid konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 2.23.'te gösterildi.



Karşılaştırmalar: x: kontrol ile y: fruktoz grubu ile karşılaştırıldığında, $^{+}$: $p<0.05$

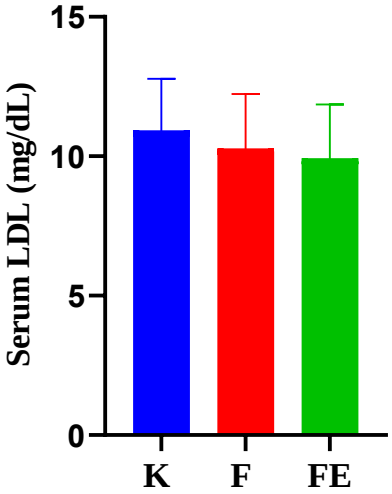
Şekil 4.23. Serum trigliserid konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Serum kolesterol konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı Serum kolesterol konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.24.'te gösterildi.



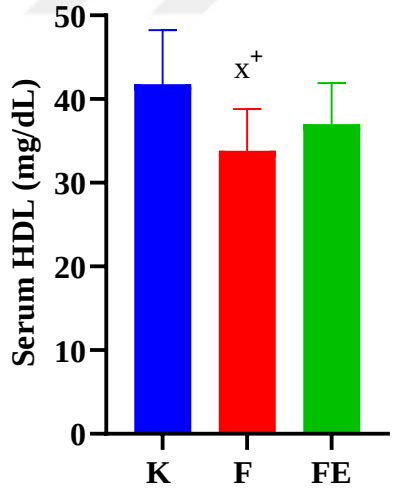
Şekil 4.24. Serum kolesterol konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Serum LDL konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Serum LDL konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.25.'te gösterildi.



Şekil 4.25. Serum LDL konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

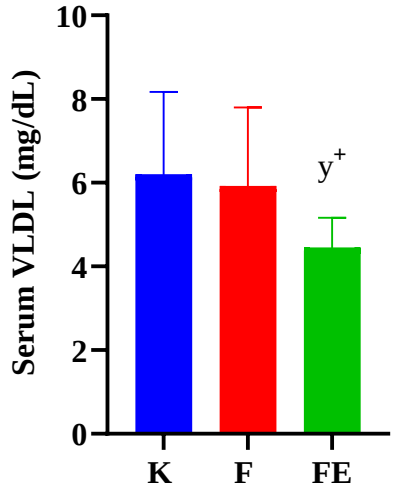
Serum HDL konsantrasyonları Fruktoz ile Fruktoz+Egzersiz grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.05$ düzeyinde azalma saptandı. Serum HDL konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.26.'da gösterildi.



Karşılaştırmalar: x: kontrol ile karşılaştırıldığında, $^{+}$: $p<0.05$

Şekil 4.26. Serum HDL konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

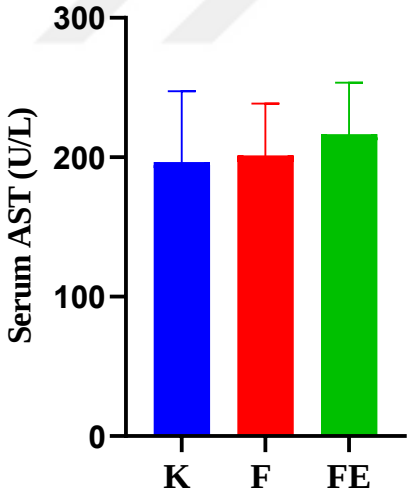
Serum VLDL konsantrasyonları Kontrol ile Fruktoz grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Fruktoz grubuna göre Fruktoz+Egzersiz grubunda $p<0.05$ düzeyinde azalma saptandı. Serum VLDL konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.27.'de gösterildi.



Karşılaştırmalar: y: fruktoz grubu ile karşılaştırıldığında, $^{+}$: $p<0.05$

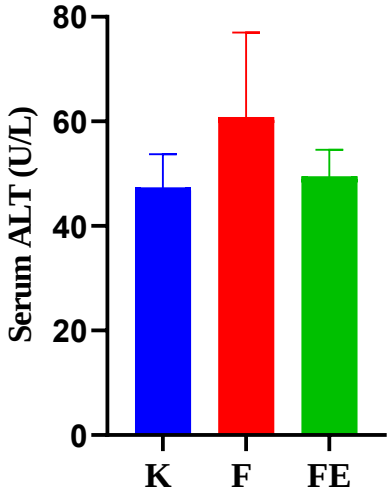
Şekil 4.27. Serum VLDL konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Serum AST konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Serum AST konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.28.'de gösterildi.



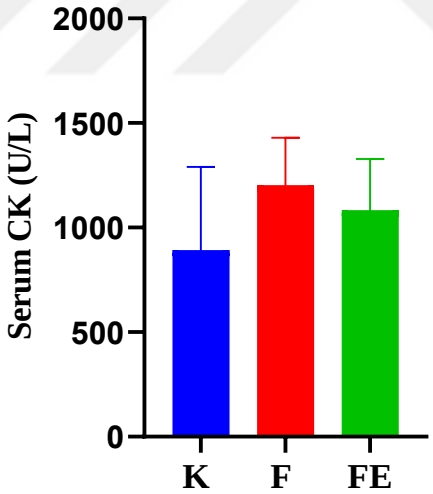
Şekil 4.28. Serum AST konsantrasyonları gruplar arası dağılımı

Serum ALT konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Serum ALT konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.29.'da gösterildi.



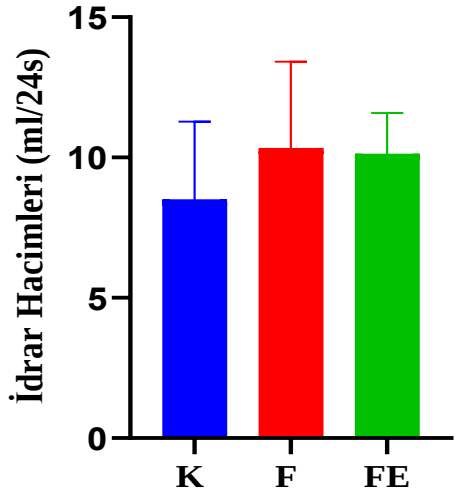
Şekil 4.29. Serum ALT konsantrasyonları gruplar arası dağılımı

Serum kreatinin kinaz konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Serum kreatinin kinaz konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.30.'da gösterildi.



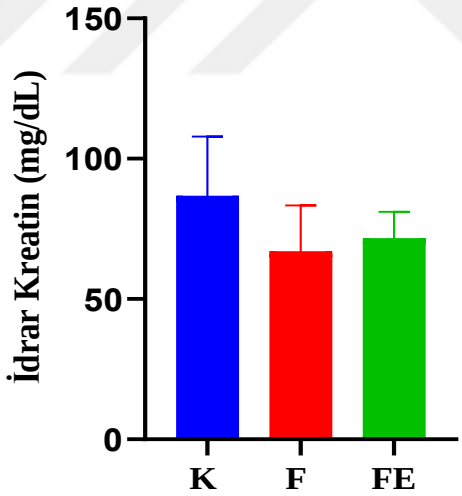
Şekil 4.30. Serum CK konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

İdrar hacimleri konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). İdrar hacimleri konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.31.'de gösterildi.



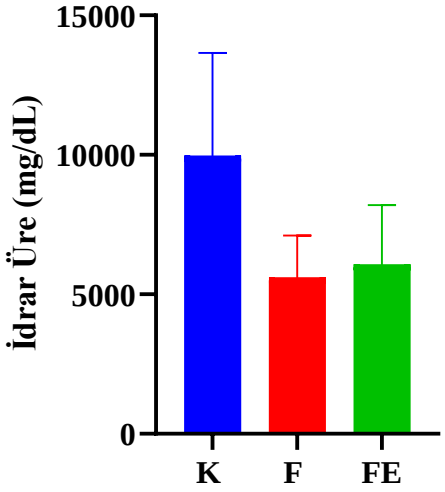
Şekil 4.31. İdrar hacimleri konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

İdrar kreatin konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). İdrar kreatin konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.32.'de gösterildi.



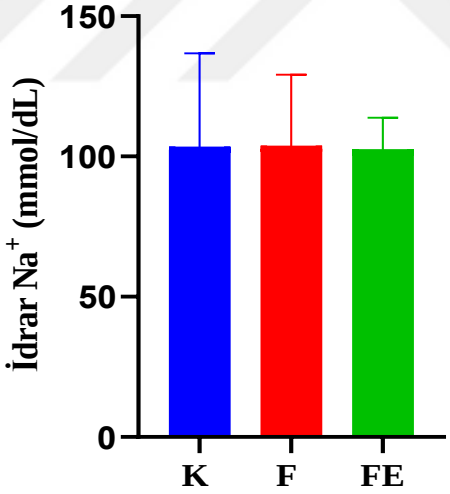
Şekil 4.32. İdrar kreatin konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

İdrar üre konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). İdrar üre konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.33.'te gösterildi.



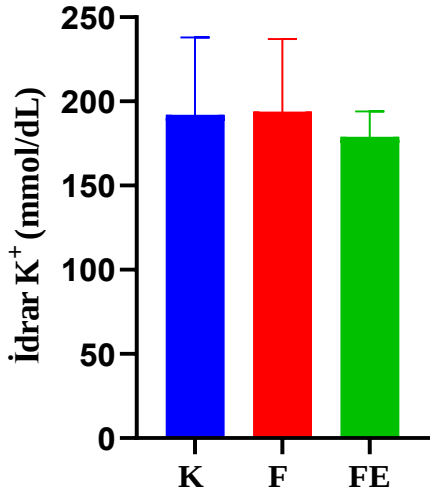
Şekil 4.33. İdrar üre konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

İdrar sodyum konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). İdrar Na^+ konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.34.'te gösterildi.



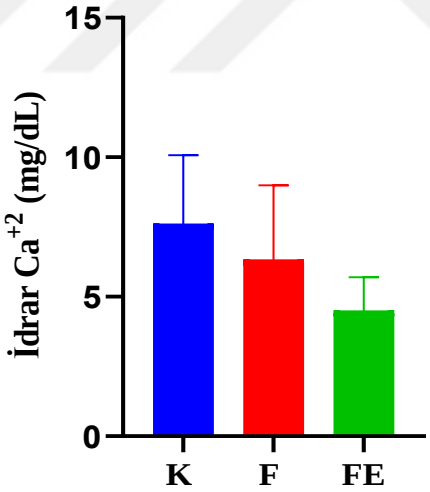
Şekil 4.34. İdrar Na^+ konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

İdrar potasyum konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). İdrar K^+ konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.35'te gösterildi.



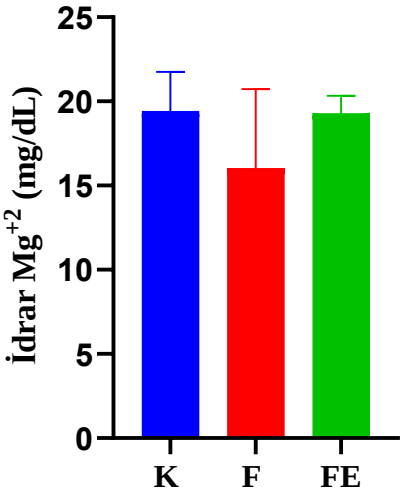
Şekil 4.35. İdrar K^+ konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

İdrar kalsiyum konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). İdrar Ca^{+2} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.36.'da gösterildi.



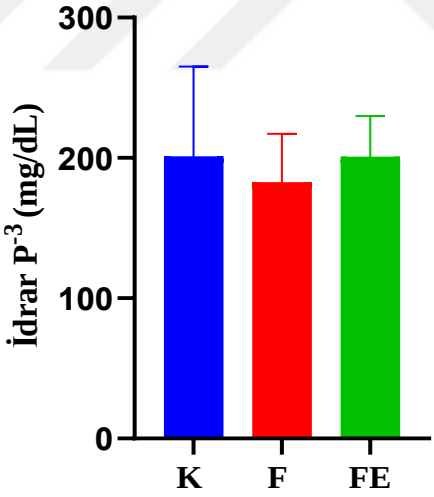
Şekil 4.36. İdrar Ca^{+2} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

İdrar magnezyum konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). İdrar Mg^{+2} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.37.'de gösterildi.



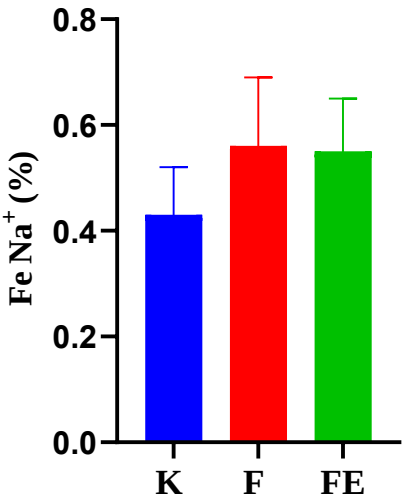
Şekil 4.37. İdrar Mg^{+2} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

İdrar fosfor konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). İdrar P^{-3} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.38.'de gösterildi.



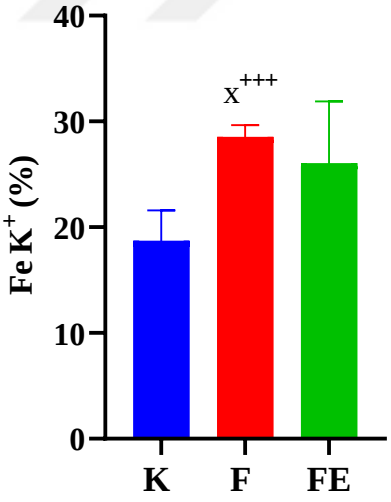
Şekil 4.38. İdrar P^{-3} konsantrasyonları gruplar arası dağılımı

Fe Na^{+} konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Fe Na^{+} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.39.'da gösterildi.



Şekil 4.39. Fe Na^+ konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

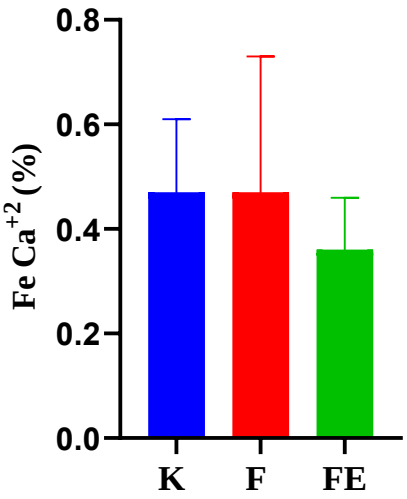
Fe K^+ konsantrasyonları Fruktoz ile Fruktoz+Egzersiz grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.001$ düzeyinde artma saptandı. Fe K^+ konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.40.'da gösterildi.



Karşılaştırmalar: x: kontrol ile karşılaştırıldığında, $^{+++}$: $p<0.001$

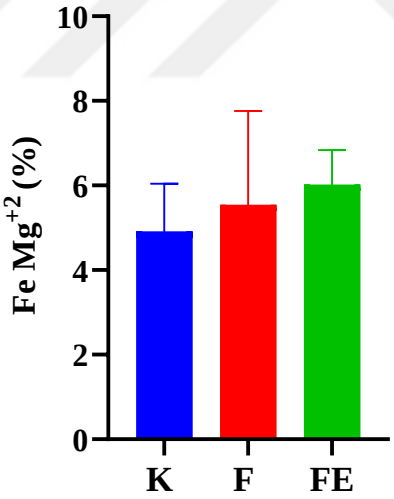
Şekil 4.40. Fe K^+ konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Gruplar arası Fe Ca^{+2} konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Fe Ca^{+2} konsantrasyonlarının gruplardaki dağılımı Şekil 4.41.'de gösterildi.



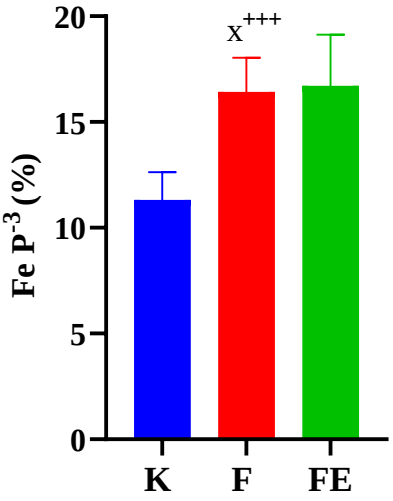
Şekil 4.41. Fe Ca^{+2} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Fe Mg^{+2} konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Fe Mg^{+2} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.42.'de gösterildi.



Şekil 4.42. Fe Mg^{+2} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

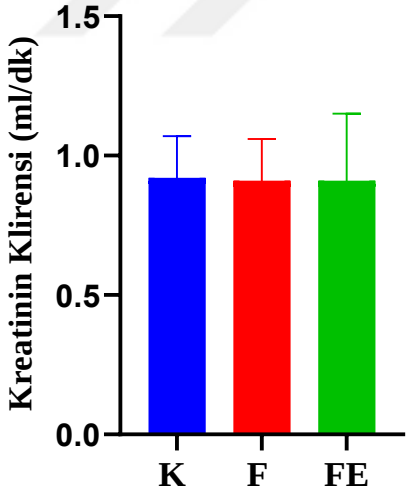
Fe P^{-3} konsantrasyonları Fruktoz ile Fruktoz+Egzersiz grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.001$ düzeyinde artma saptandı. Fe P^{-3} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.43.'te gösterildi.



Karşılaştırmalar: x: kontrol ile karşılaştırıldığında, $^{+++}$: $p<0.001$

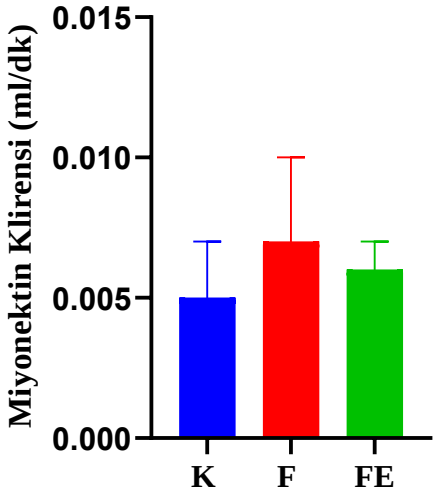
Şekil 4.43. Fe P^{-3} konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Kreatinin klirensi konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Kreatinin klirensi konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.44.'te gösterildi.



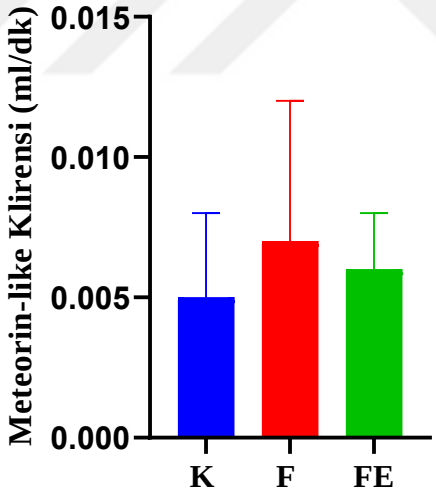
Şekil 4.44. Kreatinin klirensi konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Miyonektin klirensi konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Miyonektin klirensi konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.45.'te gösterildi.



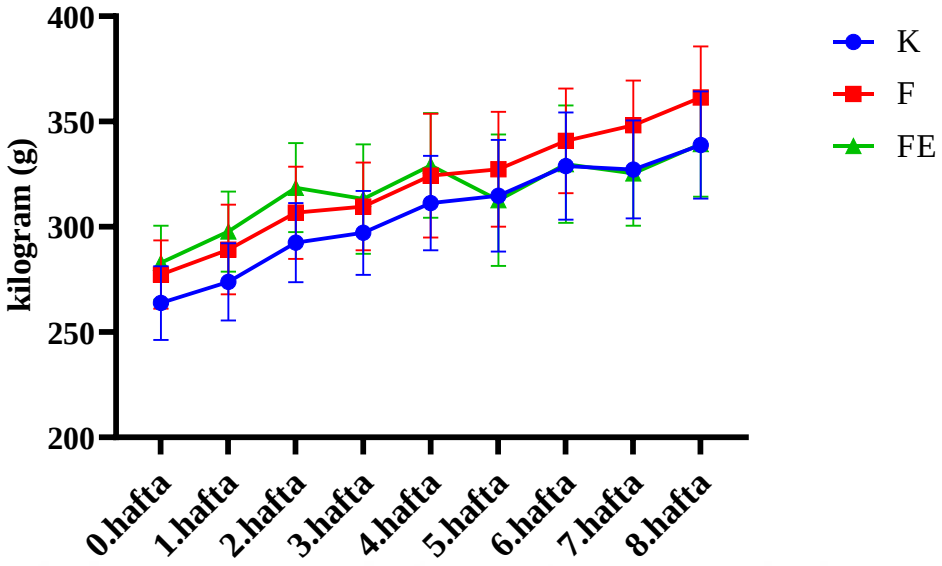
Şekil 4.45. Miyonektin klirensi konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Meteorin-like klirensi konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Meteorin-like klirensi konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı Şekil 4.46.'da gösterildi.



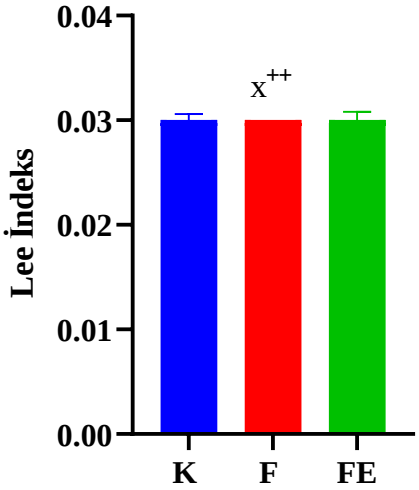
Şekil 4.46. Meteorin-like klirensi konsantrasyonlarının gruplar arası dağılımı

Deney gruplarının kilogram düzeyleri deney boyunca gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Haftalara göre kilogram düzeylerinin gruplar arası dağılımı Şekil 4.47.'de gösterildi.



Şekil 4.47. Haftalara göre kilogram düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Lee indeks düzeyleri Fruktoz ile Fruktoz+Egzersiz grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubuna göre Fruktoz grubunda $p<0.01$ düzeyinde artma saptandı. Lee indeks düzeylerinin gruplar arası dağılımı Şekil 4.48.'de gösterildi.



Karşılaştırmalar: x: kontrol ile karşılaştırıldığında, $^{++}$: $p<0.01$

Şekil 4.48. Lee indeks düzeylerinin gruplar arası dağılımı

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda yüksek fruktozlu beslenme modeline ek olarak koşma egzersizi uygulandı. Sekiz haftalık deney periyodunda beslenmeyle beraber kan glikoz, trigliserit konsantrasyonlarının yükseldiği ve kan basıncının arttığı ve koşma egzersizinin sistolik kan basıncını 4. haftada anlamlı düzeyde azalttığı, serum miyonektin düzeyini arttırdığı görüldü.

Çalışmamızda sistolik kan basıncı değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Fruktoz grubunda 2. hafta ve sonrasında anlamlı düzeyde artış olduğu saptandı. Fruktoz grubu ile Fruktoz+Egzersiz grubu karşılaştırıldığında 4. haftada sistolik kan basıncı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmasına rağmen, 6 ve 8. haftalardaki sistolik kan basıncı düzeyindeki azalma anlamlı değildi. İlginç bir şekilde 6 ve 8. Haftalarda fruktoz grubunda da sistolik kan basıncında anlamlı olmayan bir azalma saptandı. Bu durum fruktoz grubundaki sıçanların adaptasyonu sonucu olabilir. Diyastolik kan basınç değerleri, Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Fruktoz grubunda 4., 6 ve 8. haftalarda arttığı görüldü. Fruktoz ile karşılaştırıldığında Fruktoz+Egzersiz grubunda 4. haftada diastolik kan basıncı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmasına rağmen, 6 ve 8. haftalardaki diastolik kan basıncı düzeyindeki azalma anlamlı değildi. Ortalama kan basıncı değerleri incelendiğinde 2.hafta ve sonrasında kontrol ile karşılaştırıldığında fruktoz grubunda daha yüksek olduğu kaydedildi. Fruktoz ile karşılaştırıldığında fruktoz+egzersiz grubunda 4.haftada azaldığı kaydedildi. Kalp atım sayısı, kontrol grubuna göre fruktoz grubunda 4. ve 8. haftada anlamlı olarak yükselme görüldü. Azza S. Abdelhaffez ve ark. içme sularına %20 fruktoz 12 hafta verilen erkek Wistar Albino sıçanların sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı değerlerinin arttığı bildirilmiştir. Çalışmamız sonuçları bu çalışmanın 3. haftadan itibaren artan kan basıncı değerleri ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda içme suyuna karıştırarak verdiğimiz fruktoz miktarı (%20) ile aynı dozda fruktoz ve %4 NaCl verilen erkek ve dişi sıçanlarda Fruktoz grubunda ortalama arteriyel basınç değerlerinin erkek sıçanlarda arttığı rapor edilmiştir. Araştırıcılar fruktozdan zengin beslenmenin kan basıncındaki artışa sempatik sinir aktivitesi artışının aracılık ettiğini bildirmişlerdir (136). Bizim çalışmamızda erkek sıçanlardaki kan basıncı artışlarının sempatik sinir sistemi aracılığıyla olabileceğini düşündürtmektedir. Bu durumun ileriki araştırmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz. Xu ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada %60 oranında yüksek fruktoz

içeren diyet ile beslenen tuza duyarlı ve dirençli Dahl sıçanların kontrol grubuna göre; tuza dirençli olan Dahl sıçanlarda anlamlı farklılık görülmemesine rağmen, tuza duyarlı Dahl sıçanlarda sistolik kan basıncında belirgin bir anlamlı artış olduğu rapor edilmektedir (137). Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi fruktoz verilen gruplarda görülen kan basıncındaki artış çalışma sonuçlarımız ile uyumlu olduğu görülmektedir. Fruktozdan zengin beslenmenin kardiyavasküler hastalıklar yanında kan basıncında artış sağladığı çalışmamız ile de ortaya konulmuştur. Hipertansiyon, MS hastalarının yaklaşık %85'ini etkilemektedir. Birçok çalışmada belirtildiği üzere kronik fruktoz uygulaması kan basıncında erken yükselmeye neden olduğu bildirilmektedir (138).

Meteorin-like ve miyonektinin de içinde bulunduğu miyokinler, kas ve diğer organ ve dokuların fizyolojisini etkileyen kas liflerinin miyositleri tarafından üretilen ve salınan peptitlerdir. Egzersizin sağlık üzerindeki yararlı etkilerine aracılık etmede rol oynadığı rapor edilmektedir (139). Egzersiz (ya da kısaca iskelet kası kasılması) miyokinlerin salgılanma profilini etkiler, bu yüzden bunlara "egzersiz faktörleri" de denir. Miyokinler, iskelet kası ile beyin, yağ dokusu, karaciğer ve pankreas gibi diğer organların yanı sıra kasın kendi içindeki iletişime de aracılık eder (140). Miyonektinin insülin benzeri etkilere sahip olduğu, katabolizmayı baskıladığı ve protein sentezini uyararak kas kütlesini arttırdığı bildirilmektedir. Metrnl'nin egzersiz ve soğuğa kalma durumunda iskelet kası ve yağ dokusundan salınan bir adipomiyokin olduğu rapor edilmiştir (141).

Çalışmamızda Fruktoz grubu ile karşılaştırıldığında Fruktoz+Egzersiz grubunda miyonektin serum konsantrasyonlarının yükseldiği görüldü. Diyabet oluşturulan erkek sıçanlarda 8 hafta yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin soleus kasında miyonektin düzeyini arttırdığı, ancak serum düzeylerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı bildirilmiştir. Rahmati-Ahmadabad ve ark. diyabet modelinde soleus kasındaki miyonektin gen ekspresyonunu belirgin şekilde azalttığı ve hem yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz ile orta şiddette kronik egzersiz uygulamasının miyonektin gen ekspresyonunu arttırdığı rapor edilmiştir (142). Zhang ve ark tip II diyabetli hastaların serum miyonektin düzeylerinde belirgin bir düşüşe neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca miyonektin seviyeleri ile diyabetik nefropatinin yoğunluğu arasında bir korelasyon olabileceğini de öne sürmüşlerdir (129). Bu çalışmada, miyonektin seviyeleri ile kan basıncı parametreler arasında ilişkinin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Ancak mevcut çalışma sonuçlarına rağmen, miyonektin ve egzersizle

ilgili kan basıncı ve böbrek hasarı ilişkisinin araştırıldığı daha ileri çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Peterson ve ark. erkek zayıf Zucker ve obez Zucker sıçanlarının diyafram kasında miyonektin düzeylerinin incelendiği araştırmada; 9 hafta boyunca egzersiz yapılan obez sıçanların diyafram kasında miyonektin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (143). Pourranjbar ve ark. maksimum kalp atış hızının %50-70'i ile koşmayı içeren 8 hafta boyunca haftada üç kez 45 dakikalık aerobik egzersiz yapan obez kadınların antrenmandan 24 saat önce ve sonra açlık serum miyonektin seviyelerinin anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (18). Miyonektin idrar, miyonektin kas, meteorin-like serum, meteorin-like idrar, meteorin-like kas konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Oskay A. tez çalışmasında akut egzersiz grubu 30 dk'lık tek seans; kronik egzersiz grubu ise 6 hafta boyunca, haftada 5 gün, her gün 30 dk olacak şekilde yüzme egzersizi uygulanan farelerde plazma ve gastroknemius-soleus kas kompleksinde akut ve 6 haftalık yüzme egzersizini takiben 0, 3 ve 48. saatlerde gastroknemius-soleus kas kompleksinde Metrnl konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik ortaya çıkmamıştır. Kronik egzersizden sonra 3. ve 48. saatlerde plazma Metrnl düzeyleri artmış olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada kronik egzersiz yapılan farelerde plazma Metrnl düzeylerinin artması; Metrnl sadece uzun süreli egzersizlere adaptasyona aracılık ediyor olabileceğini bildirmişlerdir (144). Çalışmamızda 28 gün süreyle koşu bandında her gün 45 dk orta düzeyde bir egzersiz uygulandı. Çalışmamızda meteorin like düzeylerindeki değişimin anlamlı olmaması; egzersizin tipi, uygulama süresine ve uygulama zamanına bağlı olabilir. Farklı zaman uzunluğu, egzersiz süresi ve egzersiz tipine bağlı olarak yapılacak ileri çalışmalarla bu farklılığın araştırılması gerektiğini düşünüyoruz. Pourranjbar ve ark.'ları obez kadınlar ve kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada 8 hafta süren aerobik egzersiz sonunda serum miyonektin seviyesinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (117). Çalışmamızla uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda Meteorin like düzeylerinde anlamlı artış olmamasının nedeni, deneysel modelimiz, egzersiz tipi ve incelenen dokuların farklılığı sonucu olabilir.

Çalışmamızda oksidatif stres parametresi olarak lipid peroksidasyonunun bir belirteci olarak kullanılan MDA düzeyleri ve güçlü bir antioksidan olan glutatyon düzeyleri incelendi. Çalışmamızda gruplar arasında MDA, GSH ve NO düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. Azza S. Abdelhaffez ve ark. içme sularına %20 fruktoz eklenerek 12 hafta boyunca verilen erkek Wistar Albino sıçanların MDA değerlerinin arttığı ve total antioksidan kapasitenin azaldığı rapor edilmiştir (138).

Çalışmamızda oksidatif parametrelerde anlamlı farklılık olmaması, fruktoz verilme sürelerindeki farklılığa bağlı olabilir. %10 fruktoz çözeltisiyle sıçanlarda metabolik sendrom oluşturulan deneysel modelde 12 haftalık beslenme sonrası 6 hafta yüzme egzersizi yaptırılmış ve MetS grubunda GSH değerlerinin azaldığı, MDA düzeylerinin arttığı, egzersizin dokulardaki oksidatif hasarı azaltarak MDA düzeylerini azalttığı rapor edilmiştir (145). Branyan ve ark.'larının Zucker sıçanları üzerinde yaptığı deneysel bir çalışmada kontrol gruplarına göre egzersiz gruplarında NO biyoyararlanımının daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve egzersizin iyileştirici etkisinin nitrik oksit yolaklarıyla ilişkilendirildiği rapor edilmektedir (146). Çalışmamız MDA, GSH ve NOsonuçlarının literatür sonuçları ile uyumlu olmaması fruktoz verilme süreleri ile verilen fruktoz dozlarına bağlı olarak farklılık gösterdiğini düşünüyoruz.

Serum kreatin, sodyum, kalsiyum, magnezyum, klor, kolesterol, LDL, AST, ALT, kreatinin kinaz konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark kaydedilmedi. Serum üre konsantrasyonları kontrol ile karşılaştırıldığında fruktoz grubunda arttığı, fruktoz grubu ile karşılaştırıldığında ise fruktoz+egzersiz grubunda azaldığı kaydedildi. Serum potasyum ve fosfor konsantrasyonları kontrol ile karşılaştırıldığında fruktoz grubunda azaldığı kaydedildi. Serum glikoz konsantrasyonları kontrol ile karşılaştırıldığında fruktoz grubunda arttığı, fruktoz ile karşılaştırıldığında fruktoz+egzersiz grubunda azaldığı kaydedildi. Serum trigliserid konsantrasyonları fruktoz ile karşılaştırıldığında fruktoz+egzersiz grubunda azaldığı kaydedildi. Serum HDL konsantrasyonları kontrol ile karşılaştırıldığında fruktoz grubunda azaldığı kaydedildi. Serum VLDL konsantrasyonları fruktoz ile karşılaştırıldığında fruktoz+egzersiz grubunda azaldığı kaydedildi.

Azza S. Abdelhaffez ve ark. içme sularına %20 fruktoz 12 hafta verilen erkek Wistar Albino sıçanların glikoz, LDL, total kolesterol ve trigliserid değerlerinin arttığı ve HDL düzeyininde azaldığı rapor edilmiştir (138). Bu çalışmada HDL düzeyindeki azalma ile glikoz düzeyinde artış çalışma sonuçlarımız ile uyumluluk gösterdi. Ancak LDL ve total kolesterol düzeyleri uyumlu değildi. Bu durumun fruktoz verilme süresiyle ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Erkek Sprague-Dawley sıçanlarına %30 fruktoz içeren çeşme suyu verilerek deneysel MetS modeli oluşturulmuş ve 6 haftalık yüzme egzersizi uygulanmıştır. Deney gruplarının karaciğer enzim parametreleri olan ALT ve AST konsantrasyonları MetS grubunda kontrol ile Mets+egzersiz gruplarına göre yüksek olduğu rapor edilmiştir. Elde edilen bu veriler çalışmamızla farklılık göstermektedir. Egzersize başlama süresi,

uygulanan egzersiz modeli veya fruktoz ile beslenme oranı bu farklılığın sebebi olabilir. Yine aynı çalışmada glikoz düzeyleri MetS grubunda daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bu veriler ise çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Lipit profili için LDL, HDL, kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları incelendiği, HDL konsantrasyonları MetS+egzersiz grubunda daha yüksek düzeyde, LDL, kolesterol ve trigliserid konsantrasyonlarının ise MetS grubunda daha yüksek düzeyde olduğu rapor edilmektedir. Elde edilen bu veriler çalışmamızla benzerlik göstermektedir (147). Dişi Wistar-Albino sıçanlarına %30 fruktoz içeren çeşme suyu verilerek deneysel MetS modeli oluşturulmuş ve 12 haftalık yüzme ve koşu egzersizleri uygulanmıştır. Deney gruplarının karşılaştırılmasında HDL ve kreatinin konsantrasyonlarının farklılık göstermediği, LDL, total kolesterol, trigliserid, glikoz ve kreatinin kinaz konsantrasyonlarının farklılık gösterdiği rapor edilmektedir. Elde edilen bu veriler çalışmamızla hem benzerlikler hem de farklılık göstermektedir (148). Bunun sebebi deneysel modelimizde verilen froktoz dozu, süresi ile sıçan türü ve cinsiyetinden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda metabolik kafeste tüm sıçanlardan 24 saatlik idrar örnekleri toplanarak incelendi. İdrar hacimleri, idrar kreatin, üre, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor konsantrasyonları gruplar karşılaştırıldığında farklılık göstermediği kaydedildi. Mervat H. El-Saka ve ark. Erkek Wistar Albino sıçanlara 20 hafta boyunca içme sularına %20 oranında fruktoz ve yüksek yağlı diyet verilen grupta; ortalama arteriyel kan basıncı değerleri ile Lee indeksinin arttığı, Serum üre, kreatinin, idrar kreatinin ve kreatin klirensinin arttığı gösterilmiştir (149). Mevcut çalışmamızda serum üre düzeylerinin sonuçları bu çalışmamnın sonuçları ile uyumluydu. Ancak diğer parametrelerde anlamlı değişiklik olmadı. Bununda verilen fruktozun süresi ve yağlı diyetten kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda fraksiyonel atılım ve klirens değerleri standart formüllere göre hesaplandı. Fraksiyonel sodyum, kalsiyum, magnezyum değerleri gruplar karşılaştırıldığında farklılık kaydedilmedi ancak fraksiyonel potasyum ve fosfor değerlerinde kontrol ile karşılaştırıldığında fruktoz grubunda arttığı kaydedildi. İncelenen klirens değerleri gruplar karşılaştırıldığında farklılık göstermediği kaydedildi. Dahl tuzuna duyarlı erkek sıçanlara %60 fruktoz verilerek deneysel model oluşturulmuş ve bir gruba 12 haftalık egzersiz modeli uygulanmıştır. Yüksek fruktozun kreatin klirensini artırdığı ve egzersiz ile bu değerlerin kontrol sınırlarına kadar azalttığı rapor

edilmektedir (150). Çalışmamız elde edilen bu veriler ile farklılık göstermektedir. Bunun sebebi deney süresi veya verilen fruktoz miktarından kaynaklıyor olabilir.

Çalışmamızda sıçanların başlarken ve her haftanın sonunda deney süresi bitimine kadar kilo ölçümleri kaydedildi ve gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldığında herhangi bir fark saptanmadı. Ayrıca obeziteyi belirlemek için Lee indeks hesaplanarak kaydedildi ve kontrol ile karşılaştırıldığında fruktoz grubunda artış olduğu saptandı. Tayfur ve ark.' ları sıçanlara %10 fruktoz verilerek oluşturdukları deneysel modelde sıçanlara dönen tekerlek egzersizi yaptırılmıştır. 10 hafta süren deney sonunda kontrol ile fruktoz grubu kilo alımı aynı derecede, egzersiz yapan fruktoz grubunun kilo alımı kontrol ve fruktoza göre daha az olduğu kaydedildi. Lee indeks değerlerine bakıldığında ise kontrol grubuna göre egzersiz yapan grupta daha az olduğu kaydedildi (151). %10 fruktoz çözeltisiyle sıçanlarda metabolik sendrom oluşturulan deneysel modelde 12 haftalık beslenme sonrası 6 hafta yüzme egzersizi yaptırılmış ve MetS grubundaki sıçanların vücut ağırlıklarının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (145).

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışmamızda içme suyu ile birlikte %20 oranında fruktoz (sekiz hafta boyunca) verilen ve kronik egzersiz protokolü uygulanan sıçanlarda Metrnl ve miyonektin düzeylerinin böbrek fonksiyonları ile ilişkisi ve kronik egzersizin Metrnl ve miyonektin düzeylerine etkisi incelendi. Elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

1. Sıçanların içme suyu ile birlikte %20 oranında fruktoz (sekiz hafta boyunca) ile beslenmesi serum glikoz, üre ve kan basıncının artmasına sebep oldu. Bu sonuçlar metabolik sendrom benzeri etkiler oluştuğu görüldü.

2. Çalışmamızda Fruktoz grubu ile karşılaştırıldığında Fruktoz+Egzersiz grubunda miyonektin serum konsantrasyonlarının yükseldiği görüldü. Egzersizin metabolik sendrom bulgularında iyileştirici etkisinin miyonektin aracılı olabileceğini düşdürtmektedir.

3. Egzersizin, fruktozdan zengin beslenme sonucu artan glikoz, trigliserit ve VLDL konsantrasyonlarını azalttığı tespit edildi.

4. Fruktoz grubunda sekiz hafta boyunca kilo değişiminin anlamlı olmadığı ama obeziteyi tanımlayan Lee indeks ölçümlerinin belirgin bir şekilde artışı metabolik sendromun bulgusunu gösterdiği düşünülmektedir.

5. Böbrek fonksiyonları ile ilişkilendirilen serum üre konsantrasyonun F grubunda arttığı, serum K^+ konsantrasyonun azaldığı, Fe K^+ ve Fe P^{-3} konsantrasyonlarının arttığı, serum kreatinin, idrar hacimleri, klirens değerleri ve böbrek MDA, GSH ile NO konsantrasyonlarında anlamlı farklılık olmadığını saptadık.

Bu sonuçlar ışığında fruktozdan zengin beslenmenin kan basıncını, glikoz ve trigliserit seviyelerini arttırıcı etkisi ve obeziteyi tanımlayabilecek ölçüde olduğu görüldü. Bunlara ek olarak egzersizin iyileştirici etkisinin miyonektin düzeylerindeki artış ile ilişkilendirilebileceği düşünüldü. Tüm bunlara rağmen bulgularımızın böbrek fonksiyonları ile etkisinin araştırıldığı miyokinlerin mekanizmasının yetersiz kaldığı ve net olarak ortaya koymak için farklı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz. Egzersizin miyokinler ile böbrek fonksiyonlarına etkisinin açıklanabilmesi için uygulama şekli, uygulamaya başlama süreci ve uygulama süresi ayrıca fruktoz ile besleme süresi, verilen doz ve veriliş yolu gözden geçirilerek yeniden düzenleme ile daha detaylı ve kapsamlı ileri araştırmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Tappy L, Rosset R. Health outcomes of a high fructose intake: the importance of physical activity. *J Physiol* 2019, 597: 3561-71.
2. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation* 2010, 121: 1356-64.
3. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beysen C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009, 119: 1322-34.
4. Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Lim S, Ezzati M, Mozaffarian D. Estimated global, regional, and national disease burdens related to sugar-sweetened beverage consumption in 2010. *Circulation* 2015, 132: 639-66.
5. Castro MC, Villagarcía HG, Román CL, Maiztegui B, Flores LE, Schinella GR, Massa ML, Francini F. Chronological appearance of endocrine and metabolic dysfunctions induced by an unhealthy diet in rats. *Medicina (Kaunas)* 2021, 58.
6. Chan W, Smith B, Stegall M, Borrows R. Obesity and metabolic syndrome in kidney transplantation: the role of dietary fructose and systemic endotoxemia. *Transplantation* 2019, 103: 191-201.
7. Semnani-Azad Z, Khan TA, Blanco Mejia S, de Souza RJ, Leiter LA, Kendall CWC, Hanley AJ, Sievenpiper JL. Association of major food sources of fructose-containing sugars with incident metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020, 3: e209993.
8. Coronati M, Baratta F, Pastori D, Ferro D, Angelico F, Del Ben M. Added fructose in non-alcoholic fatty liver disease and in metabolic syndrome: a narrative review. *Nutrients* 2022, 14.
9. Bahremand M, Hakak Dokht E, Moazzami M. A comparison of CrossFit and concurrent training on myonectin, insulin resistance and physical performance in healthy young women. *Arch Physiol Biochem* 2020: 1-7.

10. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocr Rev* 2020, 41: 594-609.
11. Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The role of exercise in the interplay between myokines, hepatokines, osteokines, adipokines, and modulation of inflammation for energy substrate redistribution and fat mass loss: a review. *Nutrients* 2020, 12.
12. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, Jedrychowski MP, Ruas JL, Wrann CD, Lo JC, Camera DM, Lachey J, Gygi S, Seehra J, Hawley JA, Spiegelman BM. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell* 2014, 157: 1279-91.
13. Cai J, Wang QM, Li JW, Xu F, Bu YL, Wang M, Lu X, Gao W. Serum meteorin-like is associated with weight loss in the elderly patients with chronic heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022, 13: 409-17.
14. Jung TW, Pyun DH, Kim TJ, Lee HJ, Park ES, Abd El-Aty AM, Hwang EJ, Shin YK, Jeong JH. Meteorin-like protein (METRNL)/IL-41 improves LPS-induced inflammatory responses via AMPK or PPARδ-mediated signaling pathways. *Adv Med Sci* 2021, 66: 155-61.
15. Alizadeh H. Meteorin-like protein (Metrnl): A metabolic syndrome biomarker and an exercise mediator. *Cytokine* 2022, 157: 155952.
16. Kawaguchi M, Kawao N, Takafuji Y, Ishida M, Kaji H. Myonectin inhibits the differentiation of osteoblasts and osteoclasts in mouse cells. *Heliyon* 2020, 6: e03967.
17. Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, Wei Z, Wong GW. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J Biol Chem* 2012, 287: 11968-80.
18. Pourranjbar M, Arabnejad N, Naderipour K, Rafie F. Effects of aerobic exercises on serum levels of myonectin and insulin resistance in obese and overweight women. *J Med Life* 2018, 11: 381-6.
19. Liu J, Jia S, Yang Y, Piao L, Wang Z, Jin Z, Bai L. Exercise induced meteorin-like protects chondrocytes against inflammation and pyroptosis in osteoarthritis by inhibiting PI3K/Akt/NF-κB and NLRP3/caspase-1/GSDMD signaling. *Biomed Pharmacother* 2022, 158: 114118.

20. Gamas L, Matafome P, Seiça R. Irisin and myonectin regulation in the insulin resistant muscle: implications to adipose tissue: muscle crosstalk. *J Diabetes Res* 2015, 2015: 359159.
21. Li Z, Yang Y-L, Zhu Y-J, Li C-G, Tang Y-Z, Ni C-L, Chen L-M, Niu W-Y. Circulating serum myonectin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2021, 129: 528-34.
22. Xu X, Yi H, Wu J, Kuang T, Zhang J, Li Q, Du H, Xu T, Jiang G, Fan G. Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: both pharmacological data and clinical evidence. *Biomed Pharmacother* 2021, 133: 110984.
23. Akbar N, Azzimato V, Choudhury RP, Aouadi M. Extracellular vesicles in metabolic disease. *Diabetologia* 2019, 62: 2179-87.
24. Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, Machtinger R, Mantovani A, Mendez MA, Nadal A, Palanza P, Panzica G, Sargis R, Vandenberg LN, Vom Saal F. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod Toxicol* 2017, 68: 3-33.
25. Zhou LY, Deng MQ, Zhang Q, Xiao XH. Early-life nutrition and metabolic disorders in later life: a new perspective on energy metabolism. *Chin Med J (Engl)* 2020, 133: 1961-70.
26. Zhu S, Surampudi P, Rosharavan B, Chondronikola M. Intermittent fasting as a nutrition approach against obesity and metabolic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2020, 23: 387-94.
27. Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. *Int J Mol Sci* 2018, 20.
28. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med* 2006, 23: 469-80.
29. Khan S, Luck H, Winer S, Winer DA. Emerging concepts in intestinal immune control of obesity-related metabolic disease. *Nat Commun* 2021, 12: 2598.
30. Khan S, Chan YT, Revelo XS, Winer DA. The immune landscape of visceral adipose tissue during obesity and aging. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020, 11: 267.
31. Kitada M, Koya D. Autophagy in metabolic disease and ageing. *Nat Rev Endocrinol* 2021, 17: 647-61.

32. Maréchal L, Laviolette M, Rodrigue-Way A, Sow B, Brochu M, Caron V, Tremblay A. The CD36-PPARγ pathway in metabolic disorders. *Int J Mol Sci* 2018, 19.
33. Janssen J. New insights into the role of insulin and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in the metabolic syndrome. *Int J Mol Sci* 2022, 23.
34. Janssen J. Hyperinsulinemia and its pivotal role in aging, obesity, type 2 diabetes, cardiovascular disease and cancer. *Int J Mol Sci* 2021, 22.
35. Çelebi MM. Metabolik sendrom ve fiziksel aktivite. *Turkiye Klinikleri J Sports Med-Special Topics* 2015, 1: 13-23.
36. Tenopoulou M, Doulias PT. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. *F1000Res* 2020, 9.
37. Tain YL, Hsu CN. Metabolic syndrome programming and reprogramming: mechanistic aspects of oxidative stress. *Antioxidants (Basel)* 2022, 11.
38. Lundberg JO, Carlström M, Weitzberg E. Metabolic effects of dietary nitrate in health and disease. *Cell Metab* 2018, 28: 9-22.
39. Régnier M, Van Hul M, Knauf C, Cani PD. Gut microbiome, endocrine control of gut barrier function and metabolic diseases. *J Endocrinol* 2021, 248: R67-r82.
40. Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest* 2018, 128: 545-55.
41. Zhang DM, Jiao RQ, Kong LD. High dietary fructose: direct or indirect dangerous factors disturbing tissue and organ functions. *Nutrients* 2017, 9.
42. Hoffman S, Alvares D, Adeli K. Intestinal lipogenesis: how carbs turn on triglyceride production in the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019, 22: 284-8.
43. Taskinen MR, Packard CJ, Borén J. Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Nutrients* 2019, 11.
44. 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: E275-83.
45. Jegatheesan P, De Bandt JP. Fructose and NAFLD: the multifaceted aspects of fructose metabolism. *Nutrients* 2017, 9.
46. Andres-Hernando A, Orlicky DJ, Kuwabara M, Ishimoto T, Nakagawa T, Johnson RJ, Lanaspa MA. Deletion of fructokinase in the liver or in the intestine reveals

differential effects on sugar-induced metabolic dysfunction. *Cell Metab* 2020, 32: 117-27.e3.

47. Mirtschink P, Jang C, Arany Z, Krek W. Fructose metabolism, cardiometabolic risk, and the epidemic of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018, 39: 2497-505.
48. Geidl-Flueck B, Gerber PA. Insights into the hexose liver metabolism-glucose versus fructose. *Nutrients* 2017, 9.
49. Hernández-Díazcouder A, Romero-Nava R, Carbó R, Sánchez-Lozada LG, Sánchez-Muñoz F. High fructose intake and adipogenesis. *Int J Mol Sci* 2019, 20.
50. Tappy L, Lê KA, Tran C, Paquot N. Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. *Nutrition* 2010, 26: 1044-9.
51. Arias-Mutis Ó J, Genovés P, Calvo CJ, Díaz A, Parra G, Such-Miquel L, Such L, Alberola A, Chorro FJ, Zarzoso M. An experimental model of diet-induced metabolic syndrome in rabbit: methodological considerations, development, and assessment. *J Vis Exp* 2018.
52. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. *J Nutr* 2009, 139: 1236s-41s.
53. Carneros D, López-Lluch G, Bustos M. Physiopathology of lifestyle interventions in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients* 2020, 12.
54. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2016, 61: 1282-93.
55. Milton-Laskibar I, Marcos-Zambrano LJ, Gómez-Zorita S, Fernández-Quintela A, Carrillo de Santa Pau E, Martínez JA, Portillo MP. Gut microbiota induced by pterostilbene and resveratrol in high-fat-high-fructose fed rats: putative role in steatohepatitis onset. *Nutrients* 2021, 13.
56. Bošković M, Živković M, Korićanac G, Stanišić J, Zec M, Krga I, Stanković A. Walnut supplementation restores the SIRT1-FoxO3a-MnSOD/catalase axis in the heart, promotes an anti-inflammatory fatty acid profile in plasma, and lowers blood pressure on fructose-rich diet. *Oxid Med Cell Longev* 2021, 2021: 5543025.
57. Wang C, Wang X, Song G, Xing H, Yang L, Han K, Chang YZ. A high-fructose diet in rats induces systemic iron deficiency and hepatic iron overload by an inflammation mechanism. *J Food Biochem* 2021, 45: e13578.
58. Melo BP, Zacarias AC, Oliveira JCC, de Souza LMC, Sabino J, Ferreira AVM, Tonoli C, Dos Santos ML, de Avelar GF, Meeusen R. Thirty days of combined

consumption of a high-fat diet and fructose-rich beverages promotes insulin resistance and modulates inflammatory response and histomorphometry parameters of liver, pancreas, and adipose tissue in Wistar rats. *Nutrition* 2021, 91: 111403.

59. Febbraio MA, Karin M. "Sweet death": fructose as a metabolic toxin that targets the gut-liver axis. *Cell Metab* 2021, 33: 2316-28.
60. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018, 36: 14-20.
61. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. *Int J Sports Med* 2021, 42: 199-214.
62. Cozma A, Sitar-Taut A, Orăşan O, Leucuta D, Alexescu T, Stan A, Negrean V, Sampelean D, Pop D, Zdrenghea D, Vulturar R, Fodor A. Determining factors of arterial stiffness in subjects with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2018, 16: 490-6.
63. Catharina AS, Modolo R, Ritter AMV, Sabbatini AR, Lopes HF, Moreno Junior H, Faria AP. Metabolic syndrome-related features in controlled and resistant hypertensive subjects. *Arq Bras Cardiol* 2018, 110: 514-21.
64. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2018, 20: 12.
65. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic syndrome. StatPearls [internet]: StatPearls Publishing; 2022.
66. Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. Metabolic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017, 22: 365-7.
67. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014, 2014: 943162.
68. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Cakmak HA, Karagöz A, Can G. Turkish adult risk factor study survey 2012: overall and coronary mortality and trends in the prevalence of metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013, 41: 373-8.
69. Gunawan S, Aulia A, Soetikno V. Development of rat metabolic syndrome models: a review. *Vet World* 2021, 14: 1774-83.
70. Preguiça I, Alves A, Nunes S, Fernandes R, Gomes P, Viana SD, Reis F. Diet-induced rodent models of obesity-related metabolic disorders-a guide to a translational perspective. *Obes Rev* 2020, 21: e13081.

71. Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, Fairus A, Ima-Nirwana S. Animal models of metabolic syndrome: a review. *Nutr Metab (Lond)* 2016, 13: 65.
72. Di Luccia B, Crescenzo R, Mazzoli A, Cigliano L, Venditti P, Walser JC, Widmer A, Baccigalupi L, Ricca E, Iossa S. Rescue of fructose-induced metabolic syndrome by antibiotics or faecal transplantation in a rat model of obesity. *PLoS One* 2015, 10: e0134893.
73. de Oliveira Sá G, Dos Santos Neves V, de Oliveira Fraga SR, Souza-Mello V, Barbosa-da-Silva S. High-intensity interval training has beneficial effects on cardiac remodeling through local renin-angiotensin system modulation in mice fed high-fat or high-fructose diets. *Life Sci* 2017, 189: 8-17.
74. Schultz A, Barbosa-da-Silva S, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Differences and similarities in hepatic lipogenesis, gluconeogenesis and oxidative imbalance in mice fed diets rich in fructose or sucrose. *Food Funct* 2015, 6: 1684-91.
75. Gabriel BM, Zierath JR. Circadian rhythms and exercise - re-setting the clock in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 2019, 15: 197-206.
76. Thyfault JP, Bergouignan A. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. *Diabetologia* 2020, 63: 1464-74.
77. Zunner BEM, Wachsmuth NB, Eckstein ML, Scherl L, Schierbauer JR, Haupt S, Stumpf C, Reusch L, Moser O. Myokines and resistance training: a narrative review. *Int J Mol Sci* 2022, 23.
78. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Nutrients* 2019, 11.
79. Akman K, Başak Ö, Bilgin MG. Fiziksel aktivitenin metabolik sendrom üzerine etkisi. *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2023, 6: 1-9.
80. Balkan F. Metabolik sendrom. *Ank Med J* 2013, 13: 85-90.
81. World Health Organization Physical activity. https://www.who.int/health-topics/physical-activity#tab=tab_1. Son Erişim Tarihi 4 Aralık 2023.
82. Tutkun E. Sürdürülebilir yaşam ve egzersiz mucizesi. *Dünya Senin Ellerinde* 2022: 221.
83. Civan A, Özdemir İ, Gencer YG, Durmaz M. Egzersiz ve stres hormonları. *Türkiye Spor Bilimleri Dergisi* 2018, 2: 1-14.
84. Berra K, Rippe J, Manson JE. Making physical activity counseling a priority in clinical practice: the time for action is now. *Jama* 2015, 314: 2617-8.

85. Kramer A. An overview of the beneficial effects of exercise on health and performance. *Adv Exp Med Biol* 2020, 1228: 3-22.
86. Boström PA, Graham EL, Georgiadi A, Ma X. Impact of exercise on muscle and nonmuscle organs. *IUBMB Life* 2013, 65: 845-50.
87. Pucci G, Alcidi R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: a review of the literature. *Pharmacol Res* 2017, 120: 34-42.
88. van Namen M, Prendergast L, Peiris C. Supervised lifestyle intervention for people with metabolic syndrome improves outcomes and reduces individual risk factors of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2019, 101: 153988.
89. Yamaoka K, Tango T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2012, 10: 138.
90. Çınar Y, Kabakçı R. Egzersiz çeşitlerinin ratlarda uygulama protokolleri ve akut yorucu egzersizin oksidatif stres ile ilişkisi. *Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 1: 126-39.
91. Şahin AM, Sönmez OF, Mengi M, Altan M, Toprak MS, Ekmekçi H, Dinçer Ş, Metin G, Çakar L. Effects of acute exhaustive exercise on oxidant and antioxidant system parameters in rats with streptozotocin induced diabetes mellitus. *Turk J Sports Med* 2020, 55.
92. Ugurlu I, Baltaci SB, Unal O, Mogulkoc R, Ucaryilmaz H, Baltaci AK. Chronic running exercise regulates cytotoxic cell functions and zinc transporter SLC39A10/ZIP10 levels in diabetic rats. *Biol Trace Elem Res* 2022, 200: 699-705.
93. Yoo SZ, No MH, Heo JW, Park DH, Kang JH, Kim JH, Seo DY, Han J, Jung SJ, Kwak HB. Effects of acute exercise on mitochondrial function, dynamics, and mitophagy in rat cardiac and skeletal muscles. *Int Neurourol J* 2019, 23: S22-31.
94. Agarwal D, Welsch MA, Keller JN, Francis J. Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. *Basic Res Cardiol* 2011, 106: 1069-85.
95. Ersoy N, Ersoy G. Barsak mikrobiyotası ve dayanıklılık egzersizleri. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi* 2019, 6: 170-8.
96. Keshvari M, Rahmati M, Mirnasouri R, Chehelcheraghi F. Effects of endurance exercise and urtica dioica on the functional, histological and molecular aspects of

the hippocampus in STZ-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2020, 256: 112801.

97. Castro EF, Mostarda CT, Rodrigues B, Moraes-Silva IC, Feriani DJ, De Angelis K, Irigoyen MC. Exercise training prevents increased intraocular pressure and sympathetic vascular modulation in an experimental model of metabolic syndrome. *Braz J Med Biol Res* 2015, 48: 332-8.
98. Machado MV, Vieira AB, Nascimento AR, Martins RL, Daleprane JB, Lessa MA, Tibiriçá E. Physical exercise restores microvascular function in obese rats with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2014, 12: 484-92.
99. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1α, myokines and exercise. *Bone* 2015, 80: 115-25.
100. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012, 8: 457-65.
101. de Oliveira Dos Santos AR, de Oliveira Zanuso B, Miola VFB, Barbalho SM, Santos Bueno PC, Flato UAP, Detregiachi CRP, Buchaim DV, Buchaim RL, Tofano RJ, Mendes CG, Tofano VAC, Dos Santos Haber JF. Adipokines, myokines, and hepatokines: crosstalk and metabolic repercussions. *Int J Mol Sci* 2021, 22.
102. Lombardi G, Ziemann E, Banfi G. Physical qctivity and bone health: what is the role of immune system? a narrative review of the third way. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019, 10: 60.
103. Hoffmann C, Weigert C. Skeletal muscle as an endocrine organ: the role of myokines in exercise adaptations. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017, 7.
104. Ushach I, Arrevillaga-Boni G, Heller GN, Pone E, Hernandez-Ruiz M, Catalan-Dibene J, Hevezi P, Zlotnik A. Meteorin-like/Meteorin-β is a novel immunoregulatory cytokine associated with inflammation. *J Immunol* 2018, 201: 3669-76.
105. Bridgewood C, Russell T, Weedon H, Baboolal T, Watad A, Sharif K, Cuthbert R, Wittmann M, Wechalekar M, McGonagle D. The novel cytokine Metrnl/IL-41 is elevated in psoriatic arthritis synovium and inducible from both entheseal and synovial fibroblasts. *Clin Immunol* 2019, 208: 108253.
106. Zheng SL, Li ZY, Song J, Liu JM, Miao CY. Metrnl: a secreted protein with new emerging functions. *Acta Pharmacol Sin* 2016, 37: 571-9.

107. Gholamrezayi A, Mohamadinarab M, Rahbarinejad P, Fallah S, Barez SR, Setayesh L, Moradi N, Fadaei R, Chamani E, Tavakoli T. Characterization of the serum levels of meteorin-like in patients with inflammatory bowel disease and its association with inflammatory cytokines. *Lipids Health Dis* 2020, 19: 230.
108. Hu C, Zhang X, Song P, Yuan YP, Kong CY, Wu HM, Xu SC, Ma ZG, Tang QZ. Meteorin-like protein attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating cAMP/PKA/SIRT1 pathway. *Redox Biol* 2020, 37: 101747.
109. Li ZY, Song J, Zheng SL, Fan MB, Guan YF, Qu Y, Xu J, Wang P, Miao CY. Adipocyte metrnl antagonizes insulin resistance through PPARγ signaling. *Diabetes* 2015, 64: 4011-22.
110. Huh JY. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. *Arch Pharm Res* 2018, 41: 14-29.
111. Otaka N, Shibata R, Ohashi K, Uemura Y, Kambara T, Enomoto T, Ogawa H, Ito M, Kawanishi H, Maruyama S, Joki Y, Fujikawa Y, Narita S, Unno K, Kawamoto Y, Murate T, Murohara T, Ouchi N. Myonectin is an exercise-induced myokine that protects the heart from ischemia-reperfusion injury. *Circ Res* 2018, 123: 1326-38.
112. Onat T, Inandiklioglu N. Circulating myonectin and irisin levels in gestational diabetes mellitus - a case-control study. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2021, 225: 320-6.
113. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014, 46: 678-84.
114. Lim S, Choi SH, Koo BK, Kang SM, Yoon JW, Jang HC, Choi SM, Lee MG, Lee W, Shin H, Kim YB, Lee HK, Park KS. Effects of aerobic exercise training on C1q tumor necrosis factor α-related protein isoform 5 (myonectin): association with insulin resistance and mitochondrial DNA density in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97: E88-93.
115. Li Z, Yang YL, Zhu YJ, Li CG, Tang YZ, Ni CL, Chen LM, Niu WY. Circulating serum myonectin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2021, 129: 528-34.
116. Li L, Wang Q, Qin C. Serum myonectin is increased after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Ann Clin Biochem* 2020, 57: 360-4.
117. Pourranjbar M, Arabnejad N, Naderipour K, Rafie F. Effects of aerobic exercises on serum levels of myonectin and insulin resistance in obese and overweight women. *J Med Life* 2018, 11: 381.

118. Yin L, Li N, Jia W, Wang N, Liang M, Yang X, Du G. Skeletal muscle atrophy: from mechanisms to treatments. *Pharmacol Res* 2021, 172: 105807.
119. Chen W, Wang L, You W, Shan T. Myokines mediate the cross talk between skeletal muscle and other organs. *J Cell Physiol* 2021, 236: 2393-412.
120. Das DK, Graham ZA, Cardozo CP. Myokines in skeletal muscle physiology and metabolism: recent advances and future perspectives. *Acta Physiol (Oxf)* 2020, 228: e13367.
121. Jung TW, Lee SH, Kim HC, Bang JS, Abd El-Aty AM, Hacımüftüoğlu A, Shin YK, Jeong JH. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPARδ-dependent pathways in skeletal muscle of mice. *Exp Mol Med* 2018, 50: 1-11.
122. Javaid HMA, Sahar NE, ZhuGe DL, Huh JY. Exercise inhibits NLRP3 inflammasome activation in obese mice via the anti-Inflammatory effect of meteorin-like. *Cells* 2021, 10.
123. Dadmanesh M, Aghajani H, Fadaei R, Ghorban K. Lower serum levels of meteorin-like/subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines. *PLoS One* 2018, 13: e0204180.
124. Amano Y, Nonaka Y, Takeda R, Kano Y, Hoshino D. Effects of electrical stimulation-induced resistance exercise training on white and brown adipose tissues and plasma meteorin-like concentration in rats. *Physiol Rep* 2020, 8: e14540.
125. Wang R, Hu D, Zhao X, Hu W. Correlation of serum meteorin-like concentrations with diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2020, 169: 108443.
126. Sun H, Li Z, Hu W, Ma W. Association of serum and aqueous humor myonectin concentrations with diabetic retinopathy. *Sci Rep* 2021, 11: 7215.
127. Demir İ, Guler A. Association of decreased myonectin levels with metabolic and hormonal disturbance in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2020, 36: 947-50.
128. Yang M, Luo S, Yang J, Chen W, He L, Liu D, Zhao L, Wang X. Myokines: novel therapeutic targets for diabetic nephropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022, 13: 1014581.
129. Zhang J, Hu W, Lin P, Wang R. Decreased serum myonectin concentrations in diabetic nephropathy patients. *Clin Exp Med* 2020, 20: 601-7.

130. Tayfur P, Palabıyık O, Uzun N, Süt N, Vardar SA. Fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda istemli fiziksel aktivitenin metabolik ve kardiyak işlevlere etkisi.
131. Mostarda C, Moraes-Silva IC, Salemi VM, Machi JF, Rodrigues B, De Angelis K, Farah Vde M, Irigoyen MC. Exercise training prevents diastolic dysfunction induced by metabolic syndrome in rats. *Clinics (Sao Paulo)* 2012, 67: 815-20.
132. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979, 95: 351-8.
133. Devi GS, Prasad MH, Saraswathi I, Raghu D, Rao DN, Reddy PP. Free radicals antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different types of leukemias. *Clin Chim Acta* 2000, 293: 53-62.
134. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959, 82: 70-7.
135. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990, 36: 1440-3.
136. Komnenov D, Rossi NF. Fructose-induced salt-sensitive blood pressure differentially affects sympathetically mediated aortic stiffness in male and female sprague-dawley rats. *Physiol Rep* 2023, 11: e15687.
137. Xu L, Hu G, Qiu J, Fan Y, Ma Y, Miura T, Kohzuki M, Ito O. High fructose-induced hypertension and renal damage are exaggerated in dahl salt-sensitive rats via renal renin-angiotensin system activation. *J Am Heart Assoc* 2021, 10: e016543.
138. Abdelhaffez AS, Abd El-Aziz EA, Tohamy MB, Ahmed AM. N-acetyl cysteine can blunt metabolic and cardiovascular effects via down-regulation of cardiotrophin-1 in rat model of fructose-induced metabolic syndrome. *Arch Physiol Biochem* 2023, 129: 854-69.
139. Díaz BB, González DA, Gannar F, Pérez MCR, de León AC. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. *Immunol Lett* 2018, 203: 1-5.
140. Özçatal Y, Akat F, Tatar Y, Fıçıcılar H, Serdaroğlu B, Topal Çelikkan F, Baştuğ M. Effects of high-intensity interval training (HIIT) on skeletal muscle atrophy, function, and myokine profile in diabetic myopathy. *Cytokine* 2023, 169: 156279.
141. Zhou Y, Liu L, Jin B, Wu Y, Xu L, Chang X, Hu L, Wang G, Huang Y, Song L, Zhang T, Wang Y, Xiao Y, Zhang F, Shi M, Liu L, Wang T, Yan R, Guo B. Metrnl alleviates lipid accumulation by modulating mitochondrial homeostasis in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2023, 72: 611-26.
142. Rahmati-Ahmadabad S, Rostamkhani F, Meftahi GH, Shirvani H. Comparative effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training

on soleus muscle fibronectin type III domain-containing protein 5, myonectin and glucose transporter type 4 gene expressions: a study on the diabetic rat model. *Mol Biol Rep* 2021, 48: 6123-9.

143. Peterson JM, Mart R, Bond CE. Effect of obesity and exercise on the expression of the novel myokines, myonectin and fibronectin type III domain containing 5. *PeerJ* 2014, 2: e605.
144. Oskay A. Kısa ve Uzun Süreli Yüzme Egzersizini Takiben Gastroknemius-Soleus Kas Kompleksi ve Plazma Miyokin Cevaplarının Zamana Bağlı Değişimlerinin İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Denizli: Pamukkale Üniversitesi, 2022.
145. Çevikelli-Yakut ZA, Özçelik R, Çevik Ö, Şener TE, Şener G. Exercise and caloric restriction improve cardiovascular and erectile function in rats with metabolic syndrome. *Int J Impot Res* 2020, 33: 844-53.
146. Branyan KW, Devallance ER, Lemaster KA, Skinner RC, Bryner RW, Olfert IM, Kelley EE, Frisbee JC, Chantler PD. Role of chronic stress and exercise on microvascular function in metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2018, 50: 957-66.
147. Arat Z. Metabolik Sendromlu Ratlara Uygulanan Orta Şiddetli Egzersize Miyokin Yanıtının İncelenmesi. Sağlık BİIimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, 2022.
148. Baradaran M. Deneysel Olarak Oluşturulan Metabolik Sendrom Modelinde Yüzme ve Koşu Egzersizlerinin Biyokimyasal Parametrelere Etkisinin Kıyaslanması. Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Antrenörlük Eğitimi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2021.
149. El-Saka MH, Abo El Gheit RE, El Saadany A, Alghazaly GM, Marea KE, Madi NM. Effect of spexin on renal dysfunction in experimentally obese rats: potential mitigating mechanisms via galanin receptor-2. *Arch Physiol Biochem* 2023, 129: 933-42.
150. Xu L, Hu G, Qiu J, Miura T, Yamakoshi S, Namai-Takahashi A, Kohzuki M, Ito O. Exercise training prevents high fructose-induced hypertension and renal damages in male dahl salt-sensitive rats. *Med Sci Sports Exerc* 2023, 55: 803-12.
151. Tayfur P, Palabıyık O, Uzun N, Süt N, Vardar SA. Fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda istemli fiziksel aktivitenin metabolik ve kardiyak işlevlere etkisi. *Genel Tıp Dergisi* 2019, 29: 65-72.

EKLER

EK-1.Özgeçmiş

EK-2.Etik Kurul Onayı