

Fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda istemli fiziksel aktivitenin metabolik ve kardiyak işlevlere etkisi*

Pınar Tayfur¹, Orkide Palabıyık², Nurşen Uzun¹, Necdet Süt³, Selma Arzu Vardar¹

¹Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Edirne

²Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Edirne

³Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Edirne

Pınar Tayfur orcid.org/ 0000-0002-2825-0760

Orkide Palabıyık orcid.org/ 0000-0002-3488-3740

Nurşen Uzun orcid.org/ 0000-0002-4826-4940

Necdet Süt orcid.org/ 0000-0001-6678-482X

Selma Arzu Vardar orcid.org/ 0000-0002-1073-1718

Öz

Amaç: Fruktozdan zengin beslenme metabolik değişiklikler ve kardiyak hastalık riskini artırıcı etkiler oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda istemli fiziksel aktivitenin metabolik ve kardiyak işlevlerdeki etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Erkek Wistar albino sıçanlar kontrol (K) grubu (n=7), on hafta boyunca fruktozlu içme suyuyla beslenen fruktoz (F) grubu (n=7) ve fruktozlu içme suyuyla beslenerek istemli fiziksel aktivite yapan fruktoz-aktivite (FA) grubu (n=7) olarak ayrıldı. Beslenme sürecinde grupların günlük sıvı alımları ve haftalık vücut ağırlıkları ölçüldü. Beslenme periyodu sonrasında kanda glukoz, trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL düzeyleri enzimatik yöntemle, insülin, TNF- α ve IL-6 düzeyleri ELİSA metodu ile belirlendi. Kalpler Langendorff düzeneğine yerleştirilerek sol ventrikül gelişim basıncı, maksimum ve minimum sol ventrikül basınç değişim oranları (dp/dt maks ve dp/dt min) kaydedildi. Kalp, akciğer ve karaciğer ağırlıkları belirlendi.

Bulgular: Kilo alımı FA grupta (95,1 \pm 14,3 gr), F grubu (109,0 \pm 6,6 gr) ve K grubundan (113,4 \pm 10,9 gr) daha az düzeydeydi (p=0,04 ve p=0,03). Karaciğer ağırlığı F grubunda (11,8 \pm 1,0 gr), K (9,7 \pm 1,3 gr) ve FA (10,2 \pm 0,7 gr) gruplarından yüksek bulundu (p=0,01 ve p=0,01). Serum glukoz, insülin, trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL, TNF- α ve IL-6 düzeylerinde gruplar arasında farklılık bulunmadı. Kardiyak işlev açısından, dp/dt maks düzeyinin FA grupta (2351,6 \pm 442,2), F grubu (1320,7 \pm 542,2) ve K grubundan (1756,5 \pm 468,7) yüksek olduğu belirlendi (p=0,01 ve p=0,05).

Sonuç: Bu çalışma bulguları on hafta boyunca içme suyuna %10 oranında fruktoz eklenerek beslenen sıçanlarda istemli fiziksel aktivitenin kilo alımını azaltıcı ve kardiyak kontraktiliteyi artırıcı rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Fruktoz, kalp, kontraktilite, istemli fiziksel aktivite, egzersiz

Abstract

Objective: Fructose-rich diet increases risk of cardiac disease and metabolic changes in the body. The aim of this study was to investigate the effect of voluntary physical activity on metabolic and cardiac functions in fructose-rich feed rats.

Material and Methods: Male Wistar albino rats, were divided into groups as control (C; n=7), fructose group which was fed 10% fructose to drinking water (F; n=7) and fructose-activity group (FA; n=7) housed with a running wheel during 10 weeks. Daily fluid intake and body weight of rats were measured weekly. Serum glucose, triglycerides, total cholesterol, HDL, LDL levels were assessed using an enzymatic method. Insulin, TNF- α , and IL-6 levels were determined by ELISA method. Left ventricular developed pressure, maximum and minimum rate of change were recorded by Langendorff apparatus. The weights of the heart, lungs and liver were determined.

Results: Weight gain between the one and the ten weeks were significantly lower for FA group (95,1 \pm 14,3 g), in comparison to F (109,0 \pm 6,6 g) and C (113,4 \pm 10,9 g) groups (p=0,04 and p=0,03). Liver weight was significantly higher for F group (11,8 \pm 1,0 g), in comparison to C (9,7 \pm 1,3 g) and FA (10,2 \pm 0,7 g) groups (p=0,01 and p=0,01). Serum measurements were not different between groups. The maximum rate of change was found higher in FA group (2351,6 \pm 442,2) than F (1320,7 \pm 542,2) and C groups (1756,5 \pm 468,7) (p=0,01 and p=0,05).

Conclusion: The findings of the study suggest that voluntary physical activity may play a role in reducing weight gain and enhancing cardiac contractility in rats fed with 10% fructose in drinking water for ten weeks.

Key words: Fructose, heart, voluntary physical activity, exercise

Giriş

Günümüzde fruktozdan zengin beslenmenin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı ve metabolik sendrom gibi patolojik durumların gelişmesine yol açtığı bilinmektedir. Fruktozdan zengin beslenmenin sıçanlarda sol ventrikül kütlesi artışına, diyastolik işlev bozukluğuna yol açtığı (1, 2) ve miyokard dokusunda oksidatif stresin artışına neden olduğu bildirilmiştir (3). Sekiz hafta boyunca içme suyuna %10 fruktoz eklenerek beslenen sıçanlarda plazma glukoz, lipit düzeyleri, kan basıncında artış ve karaciğer büyümesi olduğu gösterilmiştir (4). Yüksek fruktozlu diyetin bu zararlı etkilerini önlemek için, besinlerle alınan fruktoz miktarını azaltmakla birlikte fiziksel aktiviteye odaklanmak gerektiği de belirtilmektedir (5).

Son yıllarda, uzun süre fruktozdan zengin beslenmenin oluşturduğu metabolik ve kardiyak değişikliklerin egzersiz ile önlenemediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Daha önce yapılan bir çalışmada, maksimal oksijen tüketiminin %50-70'i düzeyinde yürüme egzersizinin fruktozdan zengin beslenmeye bağlı oluşan kilo artışını, sistolik ve diyastolik kan basıncı artışını, insülin direncini azalttığı gösterilmiştir (1). Ancak fruktozdan zengin beslenmede koşu bandı egzersizleri ve yüzme egzersizleri daha çok uygulanmasına rağmen, deney hayvanlarının istemli olarak yaptıkları egzersizlerin ne gibi etkilerinin olduğu net olarak bilinmemektedir.

Dünya sağlık örgütü verilerine göre dünya nüfusunun %60'ının fiziksel olarak aktif olmaması son yıllarda deneysel çalışmalarda, istemli olarak yapılan fiziksel aktivitenin vücuttaki etkilerinin daha fazla incelenmesine yol açmıştır (6). İstemli yapılan aktiviteler hem insanlarda hem de hayvanlarda doğal motive edici fiziksel egzersizlerdir. Deneysel istemli egzersizler için kemirgenlerde dönen tekerlekler kullanılmaktadır (7). Döner tekerlek aparatı deney hayvanlarının, yaşam ortamları içerisinde fiziksel aktivite yapabildiğini sağlamaktadır. Daha önceki bir çalışmada döner tekerlek ile istemli egzersiz yapan sıçanların kontrol hayvanlardan daha düşük vücut ağırlığına sahip oldukları belirlenmiştir (8). Ancak sıçanlarda fruktozdan zengin

beslenme süreci boyunca yapılan istemli egzersizlerin kardiyak işlevlere etkilerinin incelendiği çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmanın amacı on hafta boyunca içme suyuna %10 fruktoz eklenerek beslenen sıçanlarda istemli fiziksel aktivitenin metabolik ve kardiyak işleve etkisini araştırmaktır.

Fruktozdan zengin beslenmenin sıçanlarda TNF- α ve IL-6 konsantrasyonlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir (9). Fiziksel aktivite ise obezite gibi metabolik durumlarda oluşan düşük dereceli inflamasyona karşı koruyucu rol oynamaktadır (10). Ancak, istemli olarak yapılan fiziksel aktivitenin fruktozdan zengin beslenmeye bağlı oluşan TNF- α ve IL-6 düzeyindeki değişiminin etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle bu çalışmada ayrıca fruktozla beslenen sıçanlarda istemli fiziksel aktivitenin inflamatuvaraçından etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Deneysel protokolü: Bu çalışma için Wistar albino türü erkek sıçanlar (231 ± 12 gr), Trakya Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Birimi'nden temin edildi. Çalışmada kontrol (K) grubu ($n=7$), %10 fruktozlu içme suyuyla beslenen fruktoz (F) grubu ($n=7$), %10 fruktozlu içme suyuyla beslenen ve istemli fiziksel aktivite yapan fruktoz-aktivite (FA) grubu ($n=7$) olarak üç grup oluşturuldu. Tüm sıçanların haftalık deneysel süreç boyunca Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanlar Birimi Laboratuvarında 12 saatlik karanlık-aydınlık periyoduna uyularak, %55 nem oranı, $21 \pm 2^\circ\text{C}$ sıcaklıktaki ortamda ve her biri ayrı kafeslerde tutuldu. Fruktoz grubu on hafta boyunca aynı standart laboratuvar yemi ve içme suyuna eklenen %10 fruktoz çözeltisi ile beslendi. Grup sayıları, fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda incelenen sol ventrikül ağırlığı baz alınarak Power %88, Alpha=0.05 olacak şekilde belirlenmiş ve örneklem sayısı her bir grup için $n=7$ olarak hesaplanmıştır. Tüm grupların içme suyuna ve standart laboratuvar yemlerine (Optima Besin Maddeleri SAN. ve TİC. A.Ş. Bolu, Türkiye) serbestçe erişimi vardı (Tablo 1). Sıçanların günlük sıvı alımları ve haftalık vücut ağırlıkları ölçüldü. Beslenme süresinin sonunda Trakya Üniversitesi Tıp

Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı İzole Kalp Laboratuvarı'nda tüm sıçanlaratiyopental (I.E. Ulagay A.Ş. İstanbul, Türkiye) intraperitoneal (100 mg/kg)anestezisi uygulandı. Anesteziyi takiben metabolik ve inflamatuvar incelemeler için femoral venden kan örneği alındı ve kalpler Langendorff düzeneğine yerleştirilerek kardiyak hemodinamik ölçümler yapıldı. Koagülasyonu önlemek için anestezi öncesinde 500 U/kg dozda heparin (Nevparin Flakon, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş. İstanbul, Türkiye) intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Tüm gruplardaki sıçanların toplam kalp ağırlığı, sağ ve sol ventrikül ağırlıkları, karaciğer ve akciğer ağırlıkları ölçüldü. Kardiyak hipertrofi açısından incelemek amacıyla kalp ağırlığı/tibia uzunluğu oranları belirlendi. Bu çalışma için Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan onay alınmıştır (TÜHDYEK-2015/11).

Vücut ağırlığı ve su tüketiminin tespiti: Bu çalışmada on haftalık beslenme süresi boyunca deney gruplarındaki tüm hayvanların aldığı sıvı miktarları günlük olarak kaydedildi ve su tüketimi sıçan başına ml/gün olarak hesaplandı. İçme suyunda bakteri gelişimini önlemek için, hem kontrol hem de fruktozlu su verilen hayvanların sulukları her hafta sıcak su ile temizlendi. F ve FA gruplarındaki sıçanlar, standart yem ve on hafta boyunca D-fruktozun (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD) içme suyu içerisinde %10 oranında çözülmesiyle hazırlanan fruktoz çözeltisiyle beslendi (100 gr/l). Fruktoz çözeltisi her gün taze olarak hazırlandı. Bu çalışmadaobeziteyi belirlemek amacıyla Lee indeksi kullanıldı (1).Lee indeksi, sıçanların vücut ağırlığı (gr)1/3 x 10/nazo-anal uzunluk (mm) formülüyle belirlendi.

İstemli fiziksel aktivitenin uygulanması: Sıçanların istemli fiziksel aktivite yapabilmeleri için kafeslere monte edilmiş dönen tekerlek ve dönme sıklığını kaydeden bir kayıt düzeneği kullanıldı (Atatek Otomasyon End. Ürün. San. Ltd. Şti. Tekirdağ, Türkiye).Dönen tekerlek 31,5 cm çapında ve 10 cm genişliğinde olup tekerleğin kafes içi yüksekliği de 7 cm idi. Tekerleğin çevresi ise 1,081 metreydi. Tekerlek kafesten çıkarılabilir ve temizlenebilir özellikteydi.Günlük tekerlek devirleri saat yönü, saat yönünün tersi ve toplam tur sayısı olarak kayıt edildi. FA grubundaki sıçanlar, tekerleği tanımaları için deney başlamadan önce bir hafta boyunca dönen tekerlekli kafeslerde tutuldu. Günlük tekerlek aktiviteleri km/gün olarak belirlendi. Ayrıca, 24 saatlik zaman periyodunda kafes içindeki hayvanın aktif

olduğu zamanlar; hız-zaman grafiğiyle, dönen tekerlekteki her bir turun hızı, hız-tur sayısı grafiği ile gösterildi.

Hemodinamik ölçümler: Kan alımını takiben, göğüs kafesi açıldıktan sonra sıçanların kalpleri çıkarılıpsoğutulmuş Krebs-Henselit çözeltisi içerisine konarak hızlı bir şekilde Langendorff düzeneğine yerleştirildi.Kalpler %95 oksijen ve %5 karbondioksit içeren gaz karışımı ile oksijenlendirilen 37 °C sıcaklıktaki Krebs-Henselit çözeltisiile perfüze edildi.Perfüzyon sıvısı, pH=7,4 olacak şekilde tutuldu. Diğer çalışmalara benzer şekilde ilk on beş dakikalık dengeleme periyodunda perfüzyon basıncı 65-70 mm Hg olacak şekilde tutulmaya çalışıldı (11).Krebs-Henselit çözeltisi, her testten önce taze olarak hazırlandı. Çözelti bileşenleri (mmol/L-1 içinde) NaCl (118,3), NaHCO₃ (25), KCl (4,7), KH₂PO₄ (1,2), MgSO₄ (1,2), D-glukoz (11,1) ve CaCl₂ (2,5) içermekteydi.

Langendorff düzeneğine yerleştirilen kalplerde sol atriyumabir kesi yapıldı ve sol atriyum ve mitral kapaktan basınç değişikliklerini algılayan bir balon geçirilerek sol ventriküle yerleştirildi. Bu şekilde sol ventrikül gelişim basıncı (SVGB), maksimum sol ventrikül basınç değişim oranı (dp/dt maks), minimum sol ventrikül basınç değişim oranı (dp/dt min), ve kalp hızları, veri kayıt sistemi yardımıyla (MAY LS 06, Commat Ltd. Türkiye)15 dakika boyunca izlendi. Bu dönemin sonunda SVGB, sistol sonu ve diyastol sonu basınç farkları ölçüldü. Dp/dt değerlerinin belirlenmesinde, sol ventrikül basıncı P, zaman t ve değişim hızı d ile ifade edilmektedir. Dp/dt maks ve dp/dt min ventrikülde diyastolün zamana bağlı değişen basınç farklıklarını gösteren hemodinamik parametrelerdir.Dp/dt maks, sol ventrikülün kasılması ile ilgili inotropik özellikleri,dp/dt min ise gevşeme ile ilgili lusiotropik özellikler açısından bilgi vermektedir(12, 13).

Metabolik ve inflamatuvar ölçümler: Bu çalışmada femoral venden alınan kan örnekleri oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi. Sonrasında +4°C de 15 dakika boyunca 3000 devirde santrifüj (MPW 350R, Polonya) edildi. Elde edilen serumlarda glukoz, trigliserit, total kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleri enzimatik yöntemle, insülin (EMD Millipore Corporation, Missouri, USA), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve interlökin-6 (IL-6) (Bender Medsystem, Vienna, Austria) düzeyleri ELISA metodu ile belirlendi. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), Friedewald formülü ile hesaplandı(14). Frie-

dewald formülü: LDL kolesterol=Total kolesterol -[HDL kolesterol + (trigliserit/5)].

İstatistiksel analiz: Değerler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. İstatistiksel karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Bu çalışmada, dönen tekerlek bulunan kafeste kalan sıçanların fiziksel aktivite kayıtları incelendiğinde, on haftalık periyotta günlük olarak toplam 2 ila 6 km (ortalama: $3,28\pm 2,9$ km) arasında mesafe yürümüş oldukları saptandı. Çalışmada FA grubunun kilo alımı (bir ve onuncu hafta arasındaki kilo farkı), F grubu ($p=0,04$) ve K grubundan ($p=0,03$) daha az bulundu (Tablo 2). K grubu ile F grubunun on haftalık süreçte kilo alımlarının benzer olduğu saptandı ($p=0,277$). Ayrıca obezite açısından incelenmelerde kullanılan Lee indeksi değerleri üç grupta karşılaştırıldığında, FA grubunun değerlerinin K grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu ($p=0,003$) belirlendi (Tablo 2). Lee indeksi değerlerinde K ve F grupları ile F ve FA grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Grupların on haftalık beslenme sürecinde haftalık tükettikleri sıvı miktarları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,663$). On haftalık beslenme süreci sonrası izole kalplerden elde edilen bulgular karşılaştırıldığında FA grubunun dp/dt maks değerlerinin K ve F gruplarından daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla; $p=0,048$ $p=0,006$; Tablo 3). Grupların SVGB, dp/dt min ve kalp hızı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu çalışmada, kalp toplam ağırlığı, sağ ve sol ventrikül ağırlıkları ve akciğer ağırlıklarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak F grubunun beslenme periyodu sonrasında belirlenen karaciğer ağırlık değerlerinin K ve FA grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 3). Grupların beslenme sonrası glukoz, insülin, trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL, TNF- α ve IL-6 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Tartışma

Bu çalışmada on hafta boyunca içme suyuna %10 fruktoz eklenerek beslenen sıçanlarda kanda ölçülen glukoz, insülin, lipid düzeyleri ve inflamatuvar belirteçlerde farklılık saptanmamış ancak beslenme periyodu sonrasında ka-

raciğer ağırlığında belirgin artış olduğu görülmüştür. Bu durum fruktozdan zengin beslenmenin kanda glukoz ve lipid düzeyleri açısından belirgin değişiklik oluşturmamasına rağmen öncelikle karaciğer üzerinde metabolik etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre, fruktozdan zengin beslenme sürecinde istemli fiziksel aktivite yapılması karaciğer ağırlığında saptanan bu artışı engellemektedir. Ayrıca istemli fiziksel aktivite, fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda vücut ağırlığının azalmasına neden olmuştur. Kardiyak hipertrofi açısından, gruplar arasında kalp ağırlığı, sağ ve sol ventrikül ağırlıklarında fruktozdan zengin beslenmeye bağlı belirgin farklılık saptanmamıştır. Ancak fruktozdan zengin beslenen ve istemli fiziksel aktivite yapan sıçanlarda sol ventrikülde dp/dt maks düzeylerinde artış görülmesi, istemli fiziksel aktivitenin fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda kardiyak kontraktileti artırıcı yönde etkili olduğuna işaret etmektedir.

Fiziksel aktivite, metabolik bozukluklara neden olan riskleri azaltmakta rol oynayan bir faktördür (5). Bu çalışmada dönen tekerlek aparatı olan kafeslerin kullanılmasında deney hayvanlarının yaşam ortamı içerisinde fiziksel aktivite yapabildiğini sağlamıştır. Dönen tekerlek kullanılarak yapılan istemli fiziksel aktivite çalışmaları deney hayvanına psikolojik olarak rahat şekilde, daha fazla egzersiz süresi ve sıklığı sağladığı için tercih edilmektedir. Bu çalışmada on hafta boyunca dönen tekerlek bulunan kafeslerde kalan sıçanlar, istemli olarak günde ortalama 3 km kadar ($3,28\pm 2,9$ km/gün) tekerlek çevirmiş bulunmaktadır. FA grubunda kısıçanlar tarafından kat edilen günlük mesafe düzeyi diğer çalışmalarda bildirilen mesafelere benzerdi (15, 16). Bununla birlikte, literatürde istemli fiziksel aktivite düzeyleri incelendiğinde, sıçanların günlük maksimum 43 km'ye kadar yürüyüş-koşu yapabildiği de belirtilmektedir (7). Xu ve ark. (15) yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada, istemli fiziksel aktivite yapan sıçanların iskelet kaslarında oluşan fizyolojik ve biyokimyasal değişimleri standart kafeslerde tutulan sedanter sıçanlarla karşılaştırmış, 6 yada 12 haftalık dönem boyunca sıçanların dönen tekerlek bulunan kafeslerde günde 1-4 km kadar mesafe kat ettiklerini belirtmiştir. Araştırmacılar bu çalışmalarında belirtilen sürenin iskelet kaslarında fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler oluşturan ve vücut ağırlığında %10 oranda azalmaya neden olan bir süre olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda sıçanlar 10 hafta boyunca istemli fiziksel

aktivite yapmıştır. Bu süreyi istemli fiziksel aktivite yapan sıçanlardaki metabolik ve kardiyak etkileri standart kafeslerde tutulan sedanter sıçanlarla karşılaştırmak açısından yeterli bulmaktayız.

Bulgularımıza göre istemli fiziksel aktivite yapan FA grubunun fruktozdan zengin beslenme süresindeki kilo alımının fruktozla beslenen sedanter gruptandaha az olduğunu saptadık. Daha önce yapılan çalışmalarda standart diyetle beslenen ve istemli fiziksel aktivite yapan sıçanlardavücut ağırlığında azalma olduğu gösterilmiştir(8, 15). Benzer şekilde, bulgularımız istemli fiziksel aktivitenin hem standart yemle beslenen hem de yüksek fruktozlu beslenen sıçanlarda kilo alımını önleme etkisi olduğunu göstermektedir. Mostarda ve ark. (1) maksimal oksijen tüketiminin %50-70'i düzeyinde uygulanan yürüme egzersizinin, on hafta boyunca fruktozdan zengin içme suyu verilen sıçanlarda görülen kilo artışını önlediğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular fruktozdan zengin beslenmede oluşan kilo artışını önleme istemli fiziksel aktivitenin de orta yoğunluktaki egzersize benzer şekilde rolü olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada fruktozdan zengin beslenme periyodu sonrasında kardiyak açıdan morfolojik değişim olup olmadığı ve kardiyak işlevin nasıl etkilendiği incelenmiştir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda fruktozdan zengin beslenmenin sol ventrikül hipertrofisine yol açtığı bildirilmiştir(17). Ayrıca fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda sol ventrikül morfometresinde değişiklikler ile birlikte diastolik fonksiyon bozukluğu olduğu da bildirilmiştir (18). Ancak bu konuda çalışmalar arasında tam bir fikir birliği mevcut değildir. Mellor ve ark. (19), farelerde 10, 12 ve 20 hafta boyunca yüksek fruktozlu yem ile beslenme uygulamışlar ve kalp ağırlığı/tibia uzunluğu oranını kullanarak kardiyak hipertrofiyi değerlendiklerinde gruplar arasında farklılık saptamadıklarını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda kardiyak hipertrofinin bir belirteci olan kalp ağırlığı/tibia oranı değerlendirildiğinde gruplar arasında fruktozdan zengin beslenmeye bağlı anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Ancak izole kalpleri şevsel açıdan karşılaştırıldığında, FA grubunun dp/dt maks değerlerinin gerek F grubu gerekse K grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 3). K ve F grupları arasında kardiyak işlevler açısından anlamlı farklılık saptanmamış olması, FA grupta görülen dp/dt maks artışının istemli fiziksel aktiviteden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Fruktozdan zengin beslenmenin uygulandığı deneysel çalışmalarda kan glukoz, insülin ve lipit düzeylerindeki değişim ile ilgili olarak tam bir uyum olmadığı görülmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada Bundalo ve ark. (20) Wistar türü sıçanları 9 hafta boyunca %10 fruktozlu su ile beslemiş, bizim bulgularımıza benzer şekilde sıvı tüketimleri, insülin ve glukoz değerleri açısından gruplar arasında farklılık saptamamışlardır. Joyeux-Faure ve ark. (21) ise dört hafta boyunca yüksek fruktozla besledikleri sıçanlardaglukoz ve TG değerlerinde değişim saptamamış olmasına rağmen serum kolesterol değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, içme suyunda %10 fruktoz verilen ve glukoz, TG, HDL, LDL düzeyleri açısından metabolik değişiklikler saptanan başka çalışmalar da mevcuttur (1, 22, 23). Mostarda ve ark.(1) %10 fruktozlu içme suyu ile on hafta boyunca beslenen sıçanlarda metabolik ve kardiyak bozuklukların oluştuğunu aynı zamanda fruktoz alımına bağlı oluşan olumsuz etkilere karşı fiziksel aktivitenin koruyucu olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda %10 fruktozlu içme suyu ile on hafta boyunca beslenme sonucunda sıçanların metabolik kan parametrelerinde belirgin değişiklik saptanmamış olması, fiziksel aktivitenin olası etkilerinin incelenmesinde deneysel modelin içme suyuna daha yüksek oranda fruktoz katılarak oluşturulabileceğini düşündürmüştür. Fruktozdan zengin beslenme uygulanan çalışmalarda kullanılan fruktozun miktarı, oral uygulanması veya içme suyunda verilmesi gibi uygulanma şekline yönelik faktörler etkili olabilmektedir (24). Çalışmalarda içme suyuyla verilen fruktoz miktarları %5-40 arasında değişiklik göstermektedir(25-27). Ayrıca, bu çalışmada günlük sıvı alım miktarları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış olması verilen fruktoz içeriğinin, sıvının tadını belirgin düzeyde değiştirmediğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada kanda incelenen metabolik belirteçlerde gruplar arasında farklılık saptanmamasına rağmen karaciğer ağırlığı, fruktozdan zengin beslenen grupta diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur (Tablo 3). Karaciğer, kandaki fruktozun temel hedef organıdır. Fruktoz, GLUT5 taşıyıcı proteini ile enterositlere alındıktan sonra, portal sistemle karaciğer hücresine taşınır. Fruktozdan enzimatik basamaklarla üç karbonlu trioz ara ürünler oluşur. Triozlar, glukoneogenezle glukoz ve glikojen üretiminde kullanılabilir. Ancak gıdalarla alınan fruktoz genellikle

trigliserit sentezine yönlendirilir(28, 29). Bu çalışmanın bulguları istemli fiziksel aktivitenin fruktozdan zengin beslenme sürecinde oluşan karaciğer ağırlığındaki artışı önleyici bir faktör olduğunu göstermektedir.

Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda, fruktozdan zengin beslenmenin metabolik bozukluk oluşumuna yol açtığı belirlenmiş olmasına rağmen kilo alımına yol açması açısından tam bir uyum mevcut değildir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Meyers ve ark. (30) tarafından, fruktozdan zengin beslenmeye bağlı, kilo alımı olmaksızın metabolik bozuklukların oluşabileceği belirtilmiştir; bu durumun fruktozdan zengin beslenmenin beyinde kilo alımından bağımsız olarak dopamin işlevlerini bozucu etki göstermesinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da, %10 fruktozlu içme suyuyla beslenen F grubunun karaciğer ağırlığının K grubuna göre artış gösterdiği ancak kan lipid ve glukoz düzeyleri ve vücut ağırlığındaki değişimin K grubuna göre belirgin farklılık göstermediğini saptadık. Bu çalışmada ayrıca, fruktozdan zengin beslenme sürecinde oluşabilecek muhtemel inflamatuvar değişikliklerin incelenmesi amacıyla kanda TNF- α ve IL-6 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Obezite, insülin direnci ve tip-2 diyabet gibi metabolik durumların incelenmesinde TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler önem taşımaktadır(31). Ancak çalışmamızda TNF- α ve IL-6 düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bulgularımız bu modelde %10'luk fruktozla beslenmenin, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin kilo alımı ve inflamatuvar etkiler yaratmadığı yönündedir.

Bu çalışmada sadece istemli egzersiz yapan bir kontrol grubu yer almamıştır. Bu nedenle elde edilen bulguların istemli fiziksel aktiviteye bağlı olup olmadığını gösterecek fiziksel aktivite yapan ancak fruktozdan zengin beslenmeyen bir grubun da yer aldığı başka çalışmaların yapılması yararlı olabilir.

Sonuç olarak bu çalışmanın bulguları on hafta boyunca içme suyuna %10 oranında fruktoz eklenerek beslenen sıçanlarda istemli fiziksel aktivitenin kilo alımını azaltıcı ve kardiyak kontraktiletiyi arttırıcı yönde etkileri olduğunu göstermektedir. Bu bulgular fruktozdan zengin beslenmeye bağlı oluşabilecek metabolik ve kardiyak hastalıklardan korunmada istemli fiziksel aktivitenin artırılmasına yönelik stratejilerin uygun bir yaklaşım olduğuna işaret

etmektedir.

Tablo 1. Standart laboratuvar yeminin kimyasal bileşimi.

Ham protein (%)	24,0
Ham selüloz (%)	3,00
Ham yağ (%)	5,55
Ham kül (%)	9,00
Lizin (%)	1,35
Metiyonin (%)	0,45
Kalsiyum (%)	1,16
Fosfor (%)	0,84
Sodyum (%)	0,24
Vitamin A (İ.Ü/kg)	22200
Vitamin D3 (İ.Ü/kg)	4884
İyot (kalsiyum iyot anhidrit) (mg/kg)	0,8
Kobalt (kobalt karbonat monohidrat) (mg/kg)	0,15
Bakır (bakırsülfat pentahidrat) (mg/kg)	10
Mangan (mangan oksit) (mg/kg)	50
Çinko (çinko oksit) (mg/kg)	50
Selenyum (sodyum selenit) (mg/kg)	0,15

Tablo 2. Birinci ve onuncu hafta arasındaki kilo farkları, Lee indeksi ve sıvı tüketimleri değerleri.

	K (n=7)	F (n=7)	FA (n=7)	P
Kilo alımı (gr)	113,4±10,9	109,0±6,6	95,1±14,3*#	0,036
Lee İndeksi	296±0,1	291±0,1	286±0,1*	0,007
Sıvı tüketimleri (ml)	39,1±3,0	48,7±16,9	42,1±4,6	0,663

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

* K grubuna göre anlamlı farklılık (p<0,05).

F grubuna göre anlamlı farklılık (p=0,041).

Tablo 3. Grupların kardiyak ölçümleri ve morfolojik incelemeler.

	K (n=7)	F (n=7)	FA (n=7)	P
SVGB (mmHg)	75,2±13,4	64,6±20,3	82,5±15,7	0,117
Dp/dt maks (mmHg)	1756,5±468,7	1320,7±542,2	2351,6±442,2*#	0,011
Dp/dt min (mmHg)	-1351,5±259	-968,5±478,8	-1142,5±1255,7	0,147
Kalp hızı (dk)	214,1±13,4	222,3±39,6	224,4±37,1	0,532

Fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda istemli fiziksel aktivitenin metabolik ve kardiyak işlevlere etkisi - Tayfur P, Palabıyık O, Uzun N, Süt N. ve Vardar SA.

Kalp toplam ağırlığı (gr)	1,3±0,1	1,3±0,1	1,2±0,2	0,219
Sağ ventrikül ağırlığı (gr)	0,2±0,0	0,2±0,0	0,2±0,0	0,416
Sol ventrikül ağırlığı (gr)	1±0,1	1±0,1	1±0,1	0,934
KA / TU (mg/mm)	25,4±2,1	26,2±1,3	24,7±3,5	0,500
Akciğer ağırlığı (gr)	1,5±0,2	1,4±0,1	1,4±0,2	0,765
Karaciğer ağırlığı (gr)	9,7±1,3	11,8±1,0*Δ	10,2±0,7	0,016

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

* K grubuna göre anlamlı farklılık (p<0,05).

F grubuna göre anlamlı farklılık (p=0,006).

Δ FA grubuna göre anlamlı farklılık (p=0,013).

Tablo 4. Beslenme periyodu sonrası kanda metabolik ve inflamatuvar belirteçler.

	K (n=7)	F (n=7)	FA (n=7)	P
Glukoz (mg/dl)	148,0±17,6	175,4±53,0	139,3±25,4	0,183
İnsulin (ng/ml)	2,4±0,8	3,0±1,0	2,0±0,3	0,092
Total kolesterol (mg/dl)	53,8±5,2	50,1±11,7	55,4±6,7	0,642
Trigliserit (mg/dl)	16,3±6,1	19,0±8,8	19,3±10,4	0,606
HDL (mg/dl)	28,9±2,5	30,0±3,4	31,1±3,3	0,442
LDL (mg/dl)	21,6±2,5	16,5±10,1	20,4±2,5	0,395
TNF-α (pg/ml)	17,3±5,9	12,4±9,8	21,5±10,2	0,200
IL-6 (pg/ml)	20,5±20,6	12,7±12,3	28,4±22,9	0,280

K: Kontrol grubu. F: Fruktozla beslenen grup. FA: Fruktozla beslenip aktivite yapan grup. HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; TNF-α: Tümör nekroz faktörü-alfa; IL-6: İnterlökin-6. Ortalama±standart sapma.

Kaynaklar

1. Mostarda C, Moraes-Silva IC, Salemi VM, et al. Exercise training prevents diastolic dysfunction induced by metabolic syndrome in rats. *Clinics* 2012;67:815-20.
2. Chess DJ, Lei B, Hoit BD, Azimzadeh AM, Stanley WC. Deleterious effects of sugar and protective effects of starch on cardiac remodeling, contractile dysfunction, and mortality in response to pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:1853-60.
3. Chess DJ, Xu W, Khairallah R, et al. The antioxidant tempol attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction in mice fed a high-fructose diet. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:2223-30.
4. Zemancikova A, Torok J. Cardiovascular effects of high-fructose intake in rats with nitric oxide deficiency. *Interdisciplinary Toxicology* 2014;7:159-64.
5. Bidwell AJ, Fairchild TJ, Redmond J, et al. Physical activity offsets the negative effects of a high-fructose diet. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2014;46:2091-8.
6. Garland T, Jr., Schutz H, Chappell MA, et al. The biological control of voluntary exercise, spontaneous physical activity and daily energy expenditure in relation to obesity: human and rodent perspectives. *J Experimental Biology* 2011;214:206-29.
7. Sherwin CM. Voluntary wheel running: a review and novel interpretation. *Animal Behaviour* 1998;56:11-27.
8. Garvey SM, Russ DW, Skelding MB, Dugle JE, Edens NK. Molecular and metabolomic effects of voluntary running wheel activity on skeletal muscle in late middle-aged rats. *Physiological Reports* 2015;3:e12319.
9. Samadi Noshahr Z, Shahraki MR, Ahmadvand H, Nourabadi D, Nakhaei A. Protective effects of Withania somnifera root on inflammatory markers and insulin resistance in fructose-fed rats. *Reports Biochem Mol Biol* 2015;3:62-7.
10. Moraes-Silva IC, Mostarda C, Moreira ED, et al. Preventive role of exercise training in autonomic, hemodynamic, and metabolic parameters in rats under high risk of metabolic syndrome development. *J Applied Physiol* 2013;114:786-91.
11. Lu HR, Whittaker R, Price JH, et al. High Throughput Measurement of Ca⁺⁺ Dynamics in Human Stem Cell-Derived Cardiomyocytes by Kinetic Image Cytometry: A Cardiac Risk Assessment Characterization Using a Large Panel of Cardioactive and Inactive Compounds. *Toxicological sciences:an official journal of the Society of Toxicology*. 2015;148:503-16.
12. Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clinical Invest* 1976;58:751-60.
13. Opie LH. Ventricular function. Heart physiology from cell to circulation. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1998:343-89.
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chem* 1972;18:499-502.

15. Xu H, Ren X, Lamb GD, Murphy RM. Physiological and biochemical characteristics of skeletal muscles in sedentary and active rats. *J Muscle Res Cell Motility* 2018;38:1-16
16. Broch-Lips M, de Paoli F, Pedersen TH, Overgaard K, Nielsen OB. Effects of 8 wk of voluntary unloaded wheel running on K⁺ tolerance and excitability of soleus muscles in rat. *J Applied Physiol* 2011;111:212-20.
17. Chang KC, Liang JT, Tseng CD, et al. Aminoguanidine prevents fructose-induced deterioration in left ventricular-arterial coupling in Wistar rats. *Br J Pharmacol* 2007;151:341-6.
18. Lehnen AM, Rodrigues B, Irigoyen MC, De Angelis K, Schaan BD. Cardiovascular changes in animal models of metabolic syndrome. *J Diabetes Res* 2013;2013:761314.
19. Mellor KM, Wendt IR, Ritchie RH, Delbridge LM. Fructose diet treatment in mice induces fundamental disturbance of cardiomyocyte Ca²⁺ handling and myofilament responsiveness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302:964-72.
20. Bundalo MM, Zivkovic MD, Romic S, et al. Fructose-rich diet induces gender-specific changes in expression of the renin-angiotensin system in rat heart and upregulates the ACE/AT1R axis in the male rat aorta. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2016;17:1470320316642915.
21. Joyeux-Faure M, Rossini E, Ribout C, Faure P. Fructose-fed rat hearts are protected against ischemia-reperfusion injury. *Experiment Biol Med* 2006;231:456-62.
22. Meirelles CJ, Oliveira LA, Jordao AA, Navarro AM. Metabolic effects of the ingestion of different fructose sources in rats. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes :official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2011;119:218-20.
23. Al-Rasheed N, Al-Rasheed N, Bassiouni Y, Faddah L, Mohamad AM. Potential protective effects of *Nigella sativa* and *Allium sativum* against fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Journal of Oleo Science* 2014;63:839-48.
24. de Moura RF, Ribeiro C, de Oliveira JA, Stevanato E, de Mello MA. Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols. *The Br J Nutr* 2009;101:1178-84.
25. Mamikutty N, Thent ZC, Sapri SR, et al. The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male Wistar rats. *BioMed research international* 2014;2014:263897.
26. Cardinali DP, Bernasconi PA, Reynoso R, Toso CF, Scacchi P. Melatonin may curtail the metabolic syndrome: studies on initial and fully established fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Int J Mol Sci* 2013;14:2502-14.
27. Wilson RD, Islam MS. Fructose-fed streptozotocin-injected rat: an alternative model for type 2 diabetes. *Pharmacol Rep* 2012;64:129-39.
28. Tappy L, Le KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiological Reviews* 2010;90:23-46.
29. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr* 1993;58:754-65.
30. Meyers A.M., Mourra D, Beeler J.A. High fructose corn syrup induces metabolic dysregulation and altered dopamine signaling in the absence of obesity. *Plos One* 2017 12:e0190206.
31. Kawanishi N, Yano H, Mizokami T, Suzuki K. Mechanisms of chronic inflammation improvement by exercise: Focus on immune response of local tissue. *J Physical Fitness and Sports Medicine* 2013;2:487-92.