



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**METABOLİK SENDROMLU SIÇANLARDA YÜZME
EGZERSİZİ VE DETRAINİNG SÜREÇLERİNİN
HEMOREOLOJİK PARAMETRELER VE OKSİDATİF
STRESE ETKİSİ**

FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BÜŞRA EMİK ÖZDEMİR

TEMMUZ 2020
DENİZLİ

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**METABOLİK SENDROMLU SIÇANLARDA YÜZME
EGZERSİZİ VE DETRAINİNG SÜREÇLERİNİN
HEMOREOLOJİK PARAMETRELER VE OKSİDATİF
STRESE ETKİSİ**

FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BÜŞRA EMİK ÖZDEMİR

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Melek BOR KÜÇÜKATAY

Denizli, 2020

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

Öđrenci Adı Soyadı : Búřra EMİK ÖZDEMİR

İmza

ÖZET

METABOLİK SENDROMLU SIÇANLARDA YÜZME EGZERSİZİ VE DETRAINİNG SÜREÇLERİNİN HEMOREOLOJİK PARAMETRELER VE OKSİDATİF STRESE ETKİSİ

Büşra EMİK ÖZDEMİR

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji AD

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Melek BOR KÜÇÜKATAY

Temmuz 2020, 123 Sayfa

Metabolik sendrom (MetS); diyabet, kardiyovasküler hastalık ve erken ölüm riskini arttıran bir endokrinopatolojik durumdur. MetS gelişimini engellemek, hastalığın kontrolünü sağlamak için egzersiz önerilmektedir. Bununla beraber, MetS'li bireylerde uzun süreli yüzme egzersizinin ve ardından egzersize ara verme sürecinin (detraining) kan reolojisine ve oksidatif strese etkileri bilinmemektedir. Mevcut tez kapsamında monosodyum glutamat (MSG) ile MetS oluşturulan sıçanlarda 18 haftalık yüzme egzersizi ve 8 hafta detraining sürecinin HDL, LDL, Trigliserit (TG), Total kolesterol, insülin, insülin direnci, eritrosit deformabilitesi, otolog ve standart tam kan viskozitesi (TKV), plazma viskozitesi (PV) ve oksidatif stres üzerindeki etkilerinin aydınlatılması amaçlanmıştır. MetS oluşturmak için yenidoğan sıçanlara 2-10 gün arasında, gün aşırı 4mg/g MSG subkutan enjekte edilmiştir. Egzersiz protokolü 3 gün/hafta, 30 dk %5 vücut ağırlığıyla birlikte 18 hafta olacak şekilde uygulanmıştır. Detraining için sıçanların 8 hafta boyunca kafeslerinde serbestçe dolaşmalarına izin verilmiştir. Eritrosit deformabilitesi bir ektasitometre aracılığıyla, TKV ve PV bir cone-plate viskometre ile, total oksidan-antioksidan kapasite (TOS-TAS), plazma HDL, LDL, TG, total kolesterol ve insülin değerleri ticari kitlerle ölçülmüştür. Sonuçlar ortalama±SS olarak verilmiş, istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Verilerimiz MetS'in başarıyla oluşturulduğunu göstermektedir. Sağlıklı sıçanlarla MetS'liler arasında TKV açısından bir fark saptanmamıştır. Yüzme egzersizi TKV'de değişikliğe sebep olmamış, ancak; sağlıklı sıçanlarda 8 haftalık detraining hem otolog hem de standart Htk'de ölçülen TKV'de artışa sebep olmuştur. Bu grupta Htk değeri de yüksek bulunmuştur. Mets grubu zaman 2 (MGZ2)'nin PV'si kontrol grubu zaman 2 (KGZ2)'den düşük bulunmuştur. Gruplar arasında eritrosit deformabilitesi ve TOS değerleri açısından bir fark gözlenmezken, sağlıklı sıçanlarda uygulanan egzersiz protokolünün antioksidan kapasitede artışa sebep olduğu gözlenmiştir. Sağlıklı sıçanlarda TAS değerindeki artış egzersizin bırakılmasıyla devam etmiştir. MSG uygulanmış sıçanlarda da yüzme egzersizi TAS'da artışa sebep olmuştur. Gruplar arasında oksidatif stres indeksi (OSI) açısından fark saptanmamıştır. Sonuçlarımız uzun süreli yüzme egzersiz eğitiminin MetS'lilerde faydalı olabileceğini, antioksidan seviyeleri artırarak olası komplikasyonların önlenmesinde olumlu katkıları olabileceğini göstermektedir. 8 haftalık detraining egzersizle elde edilen kazanımların bir kısmının geri dönmesine sebep olduğundan egzersizin yaşam boyu sürdürülmesi önerilir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom (MetS), yüzme egzersizi, egzersizi bırakma (detraining), oksidatif stres, hemoreoloji

Bu çalışma, PAU Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2018SABE033)

ABSTRACT**THE EFFECTS OF SWIMMING EXERCISE AND DETRAINING PROCESS ON HEMOREOLOGICAL PARAMETERS AND OXIDATIVE STRESS IN RATS WITH METABOLIC SYNDROME**

OZDEMIR-EMIK, B

Ph Thesis in Physiology

Supervisor: Prof. Melek BOR-KUCUKATAY (MD, PhD)

July 2020, 123 Pages

Metabolic syndrome (MetS); is an endocrinopathological condition that increases the risk of diabetes, cardiovascular disease and premature mortality. Exercise is recommended to prevent the development of MetS and to control the disease. However, the effects of long-term swimming exercise and subsequent detraining on blood rheology and oxidative stress in individuals with MetS are unknown. Within the scope of the present thesis, HDL, LDL, triglyceride (TG), total cholesterol, insulin levels, insulin resistance, erythrocyte deformability, whole blood viscosity (WBV) in autologous and standard hematocrit, plasma viscosity (PV) and oxidative stress were determined in rats with MetS induced by monosodium glutamate (MSG) injection, following 18 weeks of swimming exercise and 8 weeks of detraining process. 4mg/g MSG was injected to neonatal rats subcutaneously on days 2-10, every other day to form MetS. The exercise protocol was applied 3 days/week 30 minutes, with 5% body weight, for 18 weeks. Rats were allowed to live freely in their cages for 8 weeks for detraining. Erythrocyte deformability was measured with an ektacytometer, WBV and PV with a cone-plate viscometer, total oxidant-antioxidant capacity (TOS-TAS), plasma HDL, LDL, TG, total cholesterol and insulin values were measured with commercial kits. Results were expressed as mean \pm SD and were compared statistically. Our data shows that MetS was successfully formed. There was no difference in terms of WBV between control and rats with MetS. Swimming exercise did not cause any change in WBV, however; 8-week detraining caused an increase in WBV measured in both autologous and standard Hct in healthy rats. Hct was also increased in this group. PV of mets group time 2 (MGZ2) group was lower than control group time 2 (KGZ2). While there was no difference in erythrocyte deformability and TOS values between the groups, it was observed that the exercise protocol applied caused an increase in antioxidant capacity in healthy rats. The increase in TAS of healthy rats continued with the cessation of exercise. Swimming exercise also caused an increase in TAS in MSG injected rats. Oxidative stress index (OSI) was not altered. Our results demonstrate that, long-term swimming exercise may be beneficial in MetS, and may have positive contributions in preventing the development of its possible complications by increasing antioxidant levels, thus reducing oxidative stress. Since some of the gains of exercise are reversed by detraining of 8 weeks, lifetime exercise may be recommended.

Key Words: Metabolic syndrome (MetS), swimming exercise, detraining, oxidative stress, hemorheology

This work was supported by PAU Scientific Research Projects Coordination Unit (Project number: 2018SABE033)

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerini bana sabır ve güleryüzle aktaran, manevi olarak desteğini hep hissettiğim hocam Prof. Dr. Melek BOR KÜÇÜKATAY'a,

Lisansüstü öğrenimim boyunca bana emeği geçen sevgili hocalarım Sayın Prof. Dr. Vural KÜÇÜKATAY'a, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Sadettin ÇALIŞKAN'a,

Lisansüstü eğitimim boyunca, hayatımın bir köşesine dokunmuş ve ömür boyu dostluklar kazandıran tüm Paü Fizyoloji ailesine,

Desteklerini hep hissettiğim canım aileme, tez çalışmalarımın her bir dakikasında yanımda olup desteğini esirgemeyen en sevdiğim Fizyoloji asistanı, eşim Yasin ÖZDEMİR'e teşekkür ederim.

Saygılarımla

Temmuz-2020

Büşra EMİK ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1 Amaç	5
2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMALARI	6
2.1. Metabolik Sendrom	6
2.1.1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	7
2.1.3. MetS' in Etiyolojisi.....	8
2.1.4. MetS' in Etiyopatonegenezi	8
2.1.4.1. Abdominal Obezite	9
2.1.4.2. İnsülin Direnci	10
2.1.4.3. Dislipidemi.....	12
2.1.4.4. Hipertansiyon.....	12
2.1.4.5. Glikoz İntoleransı	13
2.2. Metabolik Sendrom Deneysel Hayvan Modelleri	14
2.3. Metabolik Sendromda Tedavi Yaklaşımları.....	16
2.3.1. Egzersiz.....	16
2.3.1.1. Egzersiz Tanımı ve Vücudun Egzersize Fizyolojik Yanıtları	16
2.3.1.3. Egzersiz ve MetS.....	18
2.3.1.3.1. Egzersiz ve İnsülin Direnci	19
2.3.1.3.2. Egzersiz ve Abdominal Obezite	21
2.3.1.3.3. Egzersiz ve Dislipidemi	22
2.3.1.3.4. Egzersiz ve Hipertansiyon	23
2.3.2. Yüzme Egzersizi	25

2.3.3 Egzersizi Bırakma ya da Ara Verme Süreci (Detraining).....	26
2.4. Oksidatif Stres	26
2.5. Hemoreoloji	28
2.5.1. Eritrosit Deformabilitesi ve Deformabiliteyi Etkileyen Faktörler	31
2.5.1.1. Eritrosit Membranının Viskoelastik Özellikleri.....	31
2.5.1.2. Hücre Geometrisi (Yüzey Alanı-Hacim İlişkisi)	32
2.5.1.3. Sitoplazmik Viskozite.....	33
2.5.2. Eritrosit Deformabilitesini Etkileyen Fizyopatolojik Durumlar.....	33
2.5.3. Metabolik Sendromda Hemoreolojik Değişiklikler	35
2.5.4. Egzersiz ve Hemoreoloji	38
2.5.4.1. Egzersizin Kan Reolojisine Kısa Süreli Etkileri.....	39
2.5.4.2. Egzersizin Kan Reolojisine Orta Süreli Etkileri.....	39
2.5.4.3. Egzersizin Kan Reolojisine Uzun Süreli Etkileri.....	40
2.5.5. Egzersizin Eritrosit Deformabilitesine Etkisi.....	41
2.6. Hipotez	42
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	43
3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi ve Gruplandırılması	43
3.2. Metabolik sendrom oluşturulması.....	44
3.3. Egzersiz Protokolü.....	45
3.4. Egzersizi Bırakma (Detraining) Protokolü	46
3.5. Deneyin Sonlandırılması ve Kan Örneklerinin Alınması	46
3.6. MetS Tanı Parametreleri	47
3.6.1. Vücut Ağırlığı Ölçümü.....	47
3.6.2. Lee indeksi Hesaplanması	47
3.6.3. Abdominal obezite tespiti	47
3.6.4. İnsülin, Total kolesterol, Trigliserit, HDL ve LDL düzeyleri	49
3.6.5. Kuyruk Veninden Kan Alımı ve Oral glikoz tolerans testi (OGTT).....	49
3.6.6. Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) Skoru Belirlenmesi	50
3.7. Hemoreolojik Parametrelerin ölçümü	51
3.7.1. Eritrosit Şekil Değiştirme Yeteneği (Deformabilite) Ölçümü.....	51
3.7.2. Tam kan ve plazma viskozitesi	52
3.8. Serum Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Belirlenmesi	53
3.9. İstatistiksel Analiz.....	54

4. BULGULAR	55
4.1. MetS Tanı Bulguları	55
4.1.1. Vücut Ağırlığı	55
4.1.2. Lee İndeksi	56
4.1.3. Abdominal Obezite	59
4.1.4. Lipit Profili	62
4.1.5. Açlık Glikoz ve OGTT.....	66
4.1.6. Açlık İnsülini ve HOMA-IR Skoru	68
4.2. Hemoreolojik Parametreler	71
4.2.1. Farklı Kayma Kuvvetlerinde Ölçülmüş Eritrosit Elongasyon İndeksi Değerleri	71
4.2.2. Otolog Htk'de Ölçülen Tam Kan Viskozitesi (TKV)	72
4.2.3. Standart Htk'de (%40) Ölçülen Tam Kan Viskozitesi (TKV)	74
4.2.4. Plazma Viskozitesi Ölçümü.....	75
4.3. Hematokrit Ölçümü.....	76
4.4. Total Oksidan Kapasite, Total Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres İndeksi Değerleri.....	77
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇLAR	94
7. KAYNAKLAR	96
8. ÖZGEÇMİŞ	123

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1 Yenidoğan sıçan.....	46
Şekil 3.2 %5 sıçan vücut ağırlıkları.....	46
Şekil 3.3 Obez sıçanın morfolojik görüntüsü.....	48
Şekil 3.4 Abdominal obezite.....	48
Şekil 3.5 Gavaj uygulaması.....	49
Şekil 3.6 Açlık kan glikozu ölçümü.....	50
Şekil 3.7 Lorca Cihazı.....	52
Şekil 3.8 Viskometre.....	53
Şekil 4.1 Zaman 1 grubu sıçanların 21. hafta, Zaman 2 sıçanların 29. haftada elde edilen ağırlık ölçümleri.....	56
Şekil 4.2 Grupların nazoanal uzunluk ölçümleri.....	57
Şekil 4.3 Grupların Lee indeksi ölçümleri.....	58
Şekil 4.4 Gruplara ait perigonadal yağ ağırlıkları.....	59
Şekil 4.5 Gruplara ait retroperitoneal yağ ölçümleri.....	60
Şekil 4.6 Gruplara ait total yağ ağırlıkları ölçümü.....	62
Şekil 4.7 Gruplara ait HDL değerleri.....	63
Şekil 4.8 Gruplara ait LDL değerleri.....	64
Şekil 4.9 Grupların TG değerleri.....	65
Şekil 4.10 Gruplara ait Total kolesterol değerleri.....	66
Şekil 4.11 Gruplara ait açlık kan glikozu değerleri.....	67
Şekil 4.12 Gruplara ait plazma insülin değerleri.....	69
Şekil 4.13 Gruplara ait insülin direnci göstergesi HOMA-IR skoru değerleri.....	70
Şekil 4.14 76 s ⁻¹ kayma hızında otolog TKV ölçümü.....	72
Şekil 4.15 190 s ⁻¹ kayma hızında otolog TKV ölçümü.....	73
Şekil 4.16 76 s ⁻¹ kayma hızında standart TKV ölçümü.....	74
Şekil 4.17 190 s ⁻¹ kayma hızında standart TKV ölçümü.....	75
Şekil 4.18 190 s ⁻¹ kayma hızında PV ölçüm değerleri.....	76
Şekil 4.19 Grupların hematokrit değerleri.....	77
Şekil 4.20 Serum TOS değerleri.....	78
Şekil 4.21 Serum TAS değerleri.....	79
Şekil 4.22 Grupların OSI değerleri.....	80

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.1 Metabolik Sendromun Klinik Yansımaları	2
Tablo 2.1 WHO metabolik sendrom tanı kriterleri	7
Tablo 2.2 Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) metabolik sendrom tanı kriterleri.....	7
Tablo 3.1 Deney gruplarının oluşturulması.....	44
Tablo 4.1 Gruplara ait OGTT ölçümleri.....	68
Tablo 4.2 Eritrosit deformabilitesi değerleri	74

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACSM	Amerikan Spor Hekimliği Koleji
ADP	Adenozin difosfat
AHA	Amerikan Kalp Derneği
ASKVH	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
AT II	Anjiyotensin II
ATP	Adenozin trifosfat
BMH	Bazal metabolizma hızı
cm	Santimetre
cP	Santipoise
DM	Diabetes mellitus
dl	Desilitre
EGIR	Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu
EI	Elongasyon indeksi
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
fL	Femtolitre
H ⁺	Hidrojen iyonu
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
Hb	Hemoglobin
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
Hg	Hemoglobin
HO ⁻	Reaktif hidroksil radikali
HOMA-IR	Homeostatik değerlendirme modeli-insülin direnci
HT	Hipertansiyon
Htk	Hematokrit
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGF	Bozulmuş açlık glikozu
IGT	Bozulmuş glikoz toleransı
IL-1RA	interlökin-1 reseptör antagonisti
IL-6	Interlökin 6
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları
KVH	Kardiyovasküler hastalık
L	Litre
LCAT	Lesitin-kolesterol asiltransferaz
LDH	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
m	Metre
MCP-1	Monosit kemoatraktan protein-1
MetS	Metabolik sendrom
mg	Miligram
mm	Milimetre
mmHg	Milimetrecıva
MSG	Monosodyum glutamat
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotit hidrojen
NCEP ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III
NHLBI	Amerikan Kalp Birliği / Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü
nm	Nanometre
NO	Nitrik oksit
O ⁻²	Süperoksit anyonu
OGTT	Oral glikoz tolerans testi
OH ⁻	Hidroksil
OSİ	Oksidatif stres indeksi
Pa	Paskal
PV	Plazma viskozitesi
PVN	Paraventriküler nukleus

RAS	Renin anjiotensin sistem
ROS	Reaktif oksijen türleri
SOD	Süperoksit dismutaz
TAS	Total antioksidan kapasite
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TG	Trigliserit
TKV	Tam kan viskozitesi
TNF- α	Tümör nekrozis alfa
TOS	Total oksidan kapasite
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VO ₂ max	Maksimal oksijen tüketimi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
μm	Mikrometre

1. GİRİŞ

Metabolik Sendrom (MetS), glikoz intoleransı, diyabetes mellitus (DM), dislipidemi (yüksek trigliserit (TG), düşük HDL kolesterol düzeyleri), hipertansiyon (HT), abdominal obezite gibi anormalliklerin bir araya gelmesi ile karakterize bir hastalıktır (Samson vd 2014).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) metabolik sendrom tanı kriterleri;

- 1) Hiperinsülinemik öglisemik klemp ile ölçümde insülin direnci (glikoz kullanımı normalden %25 düşük)
- 2) Oral glikoz tolerans testinde (OGTT) bozulmuş glikoz intoleransı (2.saatte plazma glikozu > 140 mg/dl)
- 3) Bozulmuş açlık plazma glikozu (APG \geq 110 mg/dl)

Tanı için yukarıdakilerden mutlaka birisi ve alttakilerden 2 veya daha fazlası olmalıdır.

1) Kan basıncı \geq 140/90 mmHg

2) Trigliserid TG \geq 150 mg/dl

3) HDL kolesterol

Erkek için <35 mg/dl

Kadın için <39 mg/dl

4) Bel–kalça oranı

Erkek için >0.90

Kadın için >0.80

5) mikroalbuminüri >20 µg/dl

MetS prevelansı, HDL kolesterolde azalma, trigliserid seviyesinde, kan glikoz düzeyinde, kan basıncında artış gibi birden fazla faktöre bağlı olarak yükselmektedir (Nanda Kumar vd 2011). MetS'le ilgili diğer risk faktörleri fiziksel inaktivite, yaşlanma, hormonal dengesizlik ve genetik yatkınlık olarak ifade edilebilir (Samson vd 2014).

Etiyopatolojisi hala bilinmeyen MetS, tüm dünyada giderek yaygınlaşan kardiyometabolik komplikasyonları ile yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir halk sağlığı sorunudur. Epidemiyolojik çalışmalar Türk erişkinlerinde de MetS sıklığının giderek arttığını göstermektedir. Yaklaşık her 3 Türk erişkinden 1'inin MetS'li olduğu bilinmektedir (Kozan vd 2007). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzındaki olumsuz değişiklikler ve bazı popülasyonlardaki genetik yatkınlık, MetS'i bir epidemi haline getirerek, kardiyovasküler hastalıkların sıklığında artışa yol açmaktadır (Blaton vd 2008).

Tablo 1.1 Metabolik Sendromun Klinik Yansımaları

Diyabetes Mellitus	Dislipidemi
Esansiyel Hipertansiyon	Uyku apnesi
Visseral Obezite	Hiperkoagulabilite
Osteoporoz	Hiperürisemi
Polikistik Over Sendromu	Yağlı karaciğer sendromu

Hemoreolojinin temel bileşenleri; eritrosit şekil değiştirme yeteneği (deformabilite), eritrosit agregasyonu ve kan akımıdır (El Sayed vd 2005). Büyük kan damarlarında tam kan viskozitesi (TKV); hematokrit (Htk) ve plazma viskozitesine (PV) bağlı olduğu için akımın önemli bileşenidir. Hücrelerin dar kapillerlerden geçmek durumunda olduğu mikrodolaşımda ise, eritrositlerin deformabilite ve agregasyon özellikleri akıma karşı direncin esas belirleyicileridir. Bu sebeple eritrosit deformabilitesi, eritrositlerin oksijen taşıma fonksiyonlarını yerine

getirebilmeleri için yaşamsal öneme sahiptir. Deformabilite yetenekleri aynı zamanda dolaşımdaki eritrosit yarı ömrünün de bir belirleyicisidir (Stuart ve Nash 1990).

MetS kan reolojisinde anormallikler, oksidatif stres artışları ve kronik inflamasyonla karakterize bir hastalık olarak da bilinmektedir (Aloulou vd 2006, Haram vd 2009, Gyawali vd 2014). Yüksek yağ diyetiyle beslenen MetS'li sıçanlarda mikrovasküler disfonksiyon olduğu gösterilmiştir (Czernichow 2010). MetS'de reolojik değişikliklerin periferik vaskülopatiden daha erken veya daha sık görülebileceği ve böylece bu parametrelerin saptanmasının MetS hastalarına klinik fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür (Gyawali ve Richards 2016). MetS'de aterosklerotik hastalık riskini açıklayan patofizyolojik mekanizmalardan biri subklinik inflamasyondur (Ucak vd 2013). Proinflamatuvar madde artışlarıyla kişilerde oksidatif stres ve kronik inflamasyon varlığı, MetS ve bileşenlerinde gösterilen hemoreolojik parametrelerin değişkenliğinden kısmen sorumlu olabilir (Gyawali ve Richards 2016). Bununla birlikte, MetS gibi kronik bir inflamatuvar süreç sırasında, endotel vazodilatatör ve anti-trombotik faktörlerin kaybına uğramakta ve vazokonstriktör ve pro-trombotik ürünlerde bir artışa maruz kalmaktadır (Obadia 2017). MetS'de artmış tam kan viskozitesi ve eritrosit agregasyonu, azalmış eritrosit deformabilitesi gösterilmiştir (Gyawali vd 2014).

Eritrositlerin, serbest radikal oluşumundaki rolü de iyi bilinmektedir (Richards vd 1998). Bu rolde O₂ ile bağlanan Hb önemli yer tutar ve ciddi bir serbest radikal üretme kapasitesine sahiptir (Çimen 2008). Serbest radikaller eritrositlerde membran lipitleri ve proteinlerini hasara uğratarak, bikonkav disk yapısında bozukluklara yol açabilir (Richards vd 1998, Gyawali vd 2012). Oksidatif stres artışında eritrosit agregasyonu ve TKV'nin arttığı, deformabilite değişimlerine bağlı eritrosit ömrünün kısaldığı bilinmektedir (Straat vd 2012). Oksidatif strese bağlı hemoreolojik parametrelerdeki değişimde eritrosit membran lipit ve özellikle proteinlerdeki etkilenme ile bikonkav disk yapısındaki eritrosit şeklinin bozulması önemli rol oynamaktadır (Gyawali ve Richards 2015). MetS'de oksidatif stres artışı gösterilmiştir (Sena ve Chandel 2012).

MetS gelişme riski sedanter yaşam tarzı, fiziksel aktivitenin düşük seviyelerde sürdürülmesi ve kardiyopulmoner iyilik halinin (fitness) bozulmasıyla artmaktadır (Laaksonen vd 2007, Ford ve Li 2006). Amerikan Spor Hekimliği Cemiyeti (ACSM), MetS hastalarına orta şiddette fiziksel aktivite önermektedir (Thompson vd 2009). Dumortier ve arkadaşları MetS'li (obez, insülin direnci olan) sedanter 32 hastada haftada 3 gün 45 dk'lık düşük şiddette egzersiz eğitiminin 2 ay

sonrasında kan reolojisini, vücut kompozisyonunu ve ayrıca egzersizde lipit oksidasyonunu iyileştirdiğini göstermiştir (Dumortier vd 2002).

Yerçekiminin neredeyse sıfıra indiği yüzme sporu, bu sporu yapanların tüm kaslarının bir ahenk ve uyum içinde çalışmasını sağlar. Suyun direncine karşı yapıldığı için yıpratıcı etki göstermeden vücut direncini artırır. Ek olarak, yüzme sporunun kalp ve dolaşım sistemi üzerine olumlu etkileri bilinmektedir (Jennings, G 1997). Yüzme, hayvanlar için doğal bir davranış modeli olup (Arshadi 2015), bu egzersiz tipi minimal düzeyde mekanik stres, dolayısıyla kas hasarı oluşturmakta ve bu özellikleriyle tercih edilebilmektedir (Ravi vd 2004). Monosodyum glutamat (MSG) ile MetS oluşturulan obez sıçanlarda 10 haftalık %50-70 VO_2 max ile treadmill eğitiminden sonra hipertansif olan grupta insülin direncinde kontrol grubuna göre belirgin düşüş gösterilmiştir (Caponi vd 2013). Yine fruktoz ile MetS oluşturulan sıçanlarda 8 haftalık 5 gün/h, 1 saat %50-60 VO_2 max ile treadmill eğitiminden sonra adipoz doku kazanımının ve kan glikoz düzeylerinin normalleştiği, insülin direncinde ise düşüş olduğu gözlemlenmiştir (Sanches vd 2012). 13 hafta yağ diyetiyle desteklenen MetS'li sıçanlarla yapılan bir çalışmada egzersizin fiziksel uygunluğun geliştirilmesinde etkili olduğu ve MetS'li hayvanlarda açlık glikozu, insülin ve toplam kolesterol konsantrasyonlarını normalize ederek etkili olduğu gösterilmiştir (Zacarias 2017).

MSG verilen obez sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada ise 30 dk, 3 gün/hafta 10 hafta süresince yüzme egzersiz eğitimi verilmiş ve insülin duyarlılığında artış, Lee index'inde, visseral yağ depolanmasında (epididimal, retroperitoneal ve mezenterik) ve subkutan adipoz dokuda anlamlı düşüş bulunmuştur (Riberio 2014). Egzersiz, sedanter ve insülin dirençli hastalarda plazma viskozitesini azaltır (Brun vd 2010). Obez ve insülin direnci olan kişilerle 2 ay 3 gün/hafta ve 45 dk süreyle yapılan bir egzersiz çalışmasında PV'nin düştüğü, VO_2 max'ın arttığı gösterilmiştir (Dumortier vd 2002)

Detraining, egzersizi kısmen veya tamamen bırakma süreci olarak ifade edilmektedir (Mujika ve Padilla 2000). Egzersizle elde edilmiş olan olumlu değişikliklerin egzersizin bırakılmasıyla ne kadar süreyle korunacağı konusunda çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Metabolik sendromlularda 4 ay boyunca haftada 3 gün sıklıkla 43 dk süre ile yapılan aerobik interval egzersizinden sonra 1 ay detraining süreci incelenmiş, insülin ve kan glikoz değerlerinin egzersiz öncesine, HDL ve kan basıncının 3 ay öncesi değerlerine geri döndüğü gösterilmiştir (Mora-Rodriguez vd 2014).

1.1 Amaç

Literatür incelendiğinde MetS'li sıçanlarda yüzme egzersizi ve onu izleyen detraining sürecine yanıt olarak hemoreolojik parametreler ve oksidatif stresteki değişimle ilgili veri yoktur. Konu ile ilgili verilerin elde edilmesi, MetS'li hastalar veya genetik olarak risk altındaki bireyler ve sağlık personeli için önem taşımakta olup yeni egzersiz/televi protokollerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilecektir. Bu projede, MetS'li sıçanlara uygulanacak olan uzun süreli (18 hafta) aerobik egzersiz protokolü ve takip eden 8 haftalık detraining sürecinin eritrosit deformabilitesi TKV, PV ve onlarla yakından ilişkili oksidatif stres üzerinde nasıl bir değişime sebep olacağı incelenerek literatürdeki bu konudaki boşluğun doldurulması amaçlanmıştır.

2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMALARI

2.1. Metabolik Sendrom

MetS, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, DM, dislipidemi, HT, hiperglisemi, protrombotik ve proinflamatuvar durumlarla karakterize kardiyometabolik risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (Grundy 2007). MetS dünyada giderek çok sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedeni kabul edilmektedir. MetS, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) ve Tip 2 DM için çoklu risk faktörüdür (Grundy 2016). MetS kavramı tam olarak açıklığa kavuşturulmamış patofizyolojisi için eleştirilmesine rağmen, literatürde hastalık riski belirteci olarak geniş kabul görmüştür (Pucci vd 2017).

MetS prevalansının, HDL kolesterolde azalma, trigliserid seviyesinde, kan glikoz düzeyinde, kan basıncında ve proinflamatuvar sitokinlerde artış gibi birçok faktöre bağlı olarak giderek yükseldiği gösterilmiştir (Nanda Kumar vd 2011). MetS'le ilgili diğer risk faktörleri sedanterlik, hormonal değişimler, yaşlılık ve genetikdir (Samson ve Garber 2014).

MetS' in birçok tanımı vardır ancak şu anda tanım için en yaygın kullanılan kriterler; WHO, Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'na aittir (Huang 2009).

2.1.1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

1998'de WHO MetS'le ilgili ilk evrensel tanımlamasını yayınlamak en yaygın kullanılan dört tanımlamadan birini yapmıştır. WHO metabolik sendrom tanı kriterlerine göre MetS; insülin direnci, bozulmuş glikoz toleransı ya da Tip 2 DM bozukluklarından en az bir tanesi ve HT, dislipidemi, abdominal obezite ve mikroalbuminüri faktörlerinden en az ikisinin bulunması ile oluşan bir sendromdur (Alberti ve Zimmet 1998).

Tablo 2.1 WHO metabolik sendrom tanı kriterleri

Risk Faktörleri	Değerler
Hipertansiyon	Kan basıncı >140/90 mmHg
Hiperlipidemi	Trigliserid (TG) >150 mg/dL ve/veya HDL erkeklerde <35 mg/dL, kadınlarda <40 mg/dL
Santral obezite	Bel/ kalça oranı erkeklerde >0,9; kadınlarda >0,85
Mikroalbuminüri	1 gece açlıktan sonra toplanılan spot idrar örneğinde üriner albümin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/dL
İnsülin direnci	
Bozulmuş glikoz tolerans testi (BGT)	2.saatte Plazma glikozu > 140 mg/dl
DM	Bozulmuş açlık plazma glikozu (APG ≥ 110 mg /dl)

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) kriterlerine göre MetS tanısı HT (Kan basıncı >130/85 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı), dislipidemi (TG >150 mg/dL ve/veya; HDL erkeklerde <40mg/dL, kadınlarda <50mg/dL), obezite (Bel çevresi; erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm), glikoz (Açlık kan glikozu >110mg/dL) bozukluklarından 3 veya daha fazlasının bulunmasıyla belirlenmektedir (Expert Panel on Detection, Evaluation 2001).

Amerikan Kalp Birliği / Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI)'ne göre MetS tanısı için belirtilen kriterlerden 3 ya da daha fazlası gerekmektedir (Wen-Ya Ma vd 2009). Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu ise insülin direncini de içeren WHO'ya ait MetS tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen fakat daha katı metabolik eşik değerleri olan NCEP ATP III'e ait tanı kriterlerinden oluşturulan, yeni tanı kriterleri önermektedir. Bu öneriye göre tip II

DM, bozulmuş glikoz toleransı ya da insülin direncinden en az bir tanesi, diğer bozukluklardan ise en az ikisinin bulunması metabolik sendrom tanısı için yeterli olmaktadır (Arslan vd 2009).

2.1.3. MetS' in Etiyolojisi

Bu sendrom ABD, Çin, Avrupa ve gelişmiş ülkelerin yetişkin nüfusunun %20'sinden fazlasını etkilemektedir. MetS'in prevalansı, cinsiyetle belirli bir korelasyondadır ve yaşla birlikte artar: 50 yaşından önce, erkeklerde prevalans daha yüksekken, 50 yaş üstü kadınlarda prevalans daha yüksek görülür (Pucci vd 2017).

Epidemiyolojik çalışmalarda Türk erişkinlerinde MetS sıklığının giderek arttığı tespit edilmiştir. Her 3 Türk erişkinden birine MetS tanısı konmaktadır (Kozan vd 2007). Türkiye'de yapılan çalışmalarda da MetS'in ülkemiz için ciddi bir tehdit oluşturduğu ortaya çıkmaktadır. TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) verilerine göre, ülkemizde 30 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %32,8 (erkeklerde %27, kadınlarda %38,6) bulunurken METSAR'da (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) NCEP kriterlerine göre 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 33,9 (erkeklerde %28, kadınlarda %39,6) olarak saptanmıştır (Kozan vd 2007).

Etiyopatolojisi hala bilinmemekle birlikte, MetS tüm dünyada giderek yaygınlaşan kardiyometabolik komplikasyonları ile yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir halk sağlığı sorunudur. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzındaki olumsuz değişiklikler ve bazı popülasyonlardaki genetik yatkınlık, MetS'i bir epidemi haline getirerek, kardiyovasküler hastalıkların sıklığında artışa yol açmaktadır (Balton vd 2008).

2.1.4. MetS' in Etiyopatonegenezi

MetS, genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimin bir sonucu olarak kronik düşük dereceli inflamasyon hali olarak da tanımlanabilir (Grundy ve ark 2005). Abdominal obezite, insülin direnci, aterojenik dislipidemi, endotel disfonksiyonu, genetik duyarlılık, yüksek kan basıncı, hiper pıhtılaşma durumu ve kronik stres sendromu oluşturan birkaç faktördür (Grundy vd 2005; Kaur 2014).

2.1.4.1. Abdominal Obezite

Obezite, WHO tarafından sağlığa zarar verebilecek anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmakta ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile sınıflandırılmaktadır (WHO 2018). Vücut ağırlığının kişinin boy ölçüsünün karesine bölünmesi ile elde edilen VKİ obezitenin önemli bir göstergesidir. Klinik açıdan VKİ 25-29,9 kg/m² arasında olanlar fazla kilolu, 30 kg/m² üzerinde olanlar obez, 40 kg/m² üzerinde olan ise morbid obez kabul edilir (WHO 2019). Dünya genelinde yetişkinlerin yaklaşık %50'sinin 2030 yılına kadar obez olması beklenmekte ve bu küresel bir salgın olarak belirtilmektedir. "Obezite salgını" temel olarak ucuz, kalorili yiyeceklerin artması ve fiziksel aktivitenin azalmasından kaynaklanır. Adipoz doku, heterojen bir adiposit, stromal preadiposit, immün hücre ve endotel karışımıdır ve adiposit hipertrofisi ve hiperplazisi yoluyla besin fazlalığındaki değişikliklere hızlı ve dinamik bir şekilde yanıt verebilir (Halberg vd 2008). Obezite, öncelikle diyetle alınan enerji, enerji harcamasını aştığında, enerji depolama ihtiyacından doğar (WHO 2020).

MetS' i oluşturan etmenlerin ortaya çıkmasında vücut yağ miktarına kıyasla abdominal yağ miktarının daha etkili olduğu kabul edilmektedir (Grundy 2005). İnsülin direnci ve MetS gelişimindeki rolü 1991 yılında tanımlanan abdominal (visseral) obezite, diğer yağ birikimlerine bakılmaksızın, sistemik inflamasyon, hiperlipidemi, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür (Pedersen ve Saltin 2015). Artmış abdominal yağ dokusunun, dislipidemi, glikoz toleransında bozulma ve insülin direnciyle ilişkili olması, abdominal obezitenin metabolik sendromda önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir (Després ve Lemieux 2006).

Obezite ve MetS'de, inflamatuvar hücrelerin yağ dokusuna infiltrasyonu ile inflamasyon tetiklenir (Yanai ve Yoshida 2019). Bu koşullar altında yağ dokusu, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-a), interlökin (IL) -6, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), lipokalin-2 ve rezistin gibi proinflamatuvar adipokinler üretir (Zhang vd 2009). Adipokinler, endokrin, otokrin ve parakrin sinyallerini birleştirerek, insülin duyarlılığı, oksidan stres, enerji metabolizması, kan pıhtılaşması ve aterosklerozu, plak rüptürünü ve aterotrombozu hızlandırdığı düşünülen inflamatuvar yanıtlara aracılık eder (Tsimikas vd 2009, Saleem vd 2009). Erkek ve kadınlarda 130 cm²'yi aşan visseral yağ dokusunun lipoprotein metabolizmasında ve insülin-glikoz homeostazında bozukluk yarattığı, bu nedenle de abdominal obezite ile koroner mortalite, insülin direnci, MetS ve Tip 2 DM arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (Pouliot vd 1994, Saxton vd 2019).

2.1.4.2. İnsülin Direnci

Obezite, HT, DM ve dislipidemi durumlarında hem hiperinsülinemi hem de insülin direncinin mevcut olduğu bilinmekte ve bu sebeple insülin direncinin metabolik sendromda anahtar bir role sahip olduğu düşünülmektedir (Gill vd 2005).

İnsülin, hiperglisemiye yanıt olarak pankreas tarafından üretilir ve çeşitli dokularda farklı şekilde glikoz kullanımını uyarır (Huang 2009). Dolaşımdaki glikozu uzaklaştıran ve glikoz metabolizmasını etkileyen dokular en çok iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusudur (Booth vd 2012). İskelet kası ve yağ dokusunda insülin, GLUT4 glikoz taşıyıcısının hücre yüzeyine translokasyonu yoluyla glikoz alımını uyarır. İskelet kası ve karaciğerde insülin, glikozdan glikojen sentezini uyarır ve glikojenolizi inhibe eder (Huang 2009). Karaciğerde, insülin ayrıca hepatik glukoneogenezi azaltır ve kan dolaşımına daha fazla glikoz girişini önler. Yağ dokusunda insülin yağ parçalanmasını veya lipolizi önler ve glikoz alımını uyarır. Tüm bu değişikliklerin net etkisi, glikoz alımını artırmak, dolaşımdaki glikoz seviyelerini azaltmak ve glikozun depolama moleküllerine, glikojen veya yağa dönüşümünü artırmaktır (Kim vd 2006). İnsülin, adipositlerdeki enerji metabolizmasının ana düzenleyicisidir (Shimano 2004) ve aşırı kalori alımı ve hareketsizlikten olumsuz yönde etkilenir (Roberts vd 2013) .

Normal insülin konsantrasyonu, adipoz doku, kas ve karaciğer gibi periferik hedef dokularda insülin cevabını yeterince oluşturamadığında patolojik süreçler ortaya çıkar. İnsülin direncinde yağ, kas ve karaciğer hücreleri insüline uygun şekilde yanıt veremez ve dolaşımdaki glikoz seviyeleri yüksek kalır (Bruce ve Byrne 2009). Bu durumda, pankreas beta hücreleri hiperglisemiyi azaltmak için daha fazla insülin salgılar ve feedback mekanizmalarının bozulmasıyla süreç daha da şiddetlenir (Huang 2009).

İnsüline dirençli bireylerin klinik olarak obez olmalarına gerek olmamasına rağmen, çoğunlukla yüksek abdominal yağla karakterize anormal bir yağ dağılımına sahiptir. Abdominal obezite paterni, insülin direnci ve MetS ile yakından ilişkilidir (Kaur 2014). İnsülin direncinin gelişmesinde önemli bir diğer faktör, artmış yağ dokusu kitlesinden salınan dolaşımdaki yağ asitlerinin fazlalığıdır (Cornier vd 2008). Serbest yağ asitleri, insülin aracılı glikoz alımını inhibe ederek kastaki insülin duyarlılığını azaltır (Rochlani vd 2017). Dolaşımdaki artan glikoz düzeyi, pankreasta insülin sekresyonunu artırarak hiperinsülinemiye neden olur. Karaciğerde serbest yağ asitleri, glikoz, TG ve LDL salgılanmasını artırır (Shimano 2004). Sonuç olarak,

glikozun glikojene dönüşümü azalır ve TG birikimi artar. İnsülin, önemli bir antilipolitik hormondur. İnsülin direnci durumunda, adipoz dokudaki depolanmış triaçilgliserol moleküllerinin artan lipoliz miktarı, daha fazla yağ asidi üretir; bu da insülinin antilipolitik etkisini daha fazla engeller ve ilave lipoliz oluşturur (Shimano 2004).

İnsülinin vasküler sistemdeki vazodilatör rolü bilinmektedir (Grandl ve Wolfrum 2018). İnsülin reseptörü büyük ve küçük damarların endotel hücreleri üzerinde de eksprese edilir ve bu reseptörlerdeki herhangi bir değişiklik, kan basıncının ve vasküler tonusun düzenlenmesinde bozulmalara neden olabilir (Vicent vd 2003). Endotel, insülinin hedef dokulara verilmesinde önemli bir rol oynar. Pankreastan salgılanan insülinin, hedef hücrelere ulaşmak için endoteli geçmesi gerekir (Grandl ve Wolfrum 2018). Kardiyovasküler hastalıklarda görülen endotel disfonksiyonu, iskelet kası ve adipoz doku gibi insülin hedef dokularına kan akımının ve buna bağlı olarak insülin ve glikoz erişiminin azalmasına neden olarak nitrik oksit (NO) üzerinden insülin direncine katkıda bulunur (Kim vdk 2006). Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) tarafından üretilen NO'nun kardiyoprotektif etkileri olmasına rağmen, indüklenebilir NOS (iNOS) tarafından aşırı NO üretimi, patolojik durumlarda sitotoksositeye aracılık eder, çünkü NO reaktif oksijen türleri (ROS) ile reaksiyona girer (Yu vd 2011). Ayrıca, artmış iNOS, insülin sinyal proteinleri olan IR, IRS1 ve Akt'nin aktivitelerini azaltarak insülin direncini indükler (Carvalho-Filho vd 2006).

İnsülin direncine sahip bireylerde, telafi edici bir hiperinsülinemi durumu meydana geldiğinde, insülin sekresyonu ve/veya insülin klirensindeki değişiklikler (Jones vd 1997) nedeniyle ortaya çıkan yanıt, hafif glikoz intoleransı, dislipidemi (yüksek trigliserit, düşük HDL, yüksek LDL) formlarını içerir. İnsülin direnci, ateroskleroza neden olan vasküler anormalliklere yol açabilir (Sylov vd 2017). Reaven tarafından geliştirilen insülin direnci sendromunun patofizyolojik yapısı olan HT, KVH riskinin artmasına, ayrıca inme, polikistik over sendromu, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, kanser ve uyku apnesi gibi durumlara yol açmıştır (Samson vd 2014).

İnsülin direncini belirlemek için klinikte en sık kullanılan yöntem HOMA (homeostasis model assesment) formülüdür.

$$\text{HOMA} = \text{açlık insülini (}\mu\text{U/ml)} \times \text{açlık plazma glikozu (mg/dL)} / 22,5$$

Sağlıklı bireylerde HOMA değeri 2,7' den düşük olarak bildirilmektedir. 2,7' nin üzeri ise farklı derecelerde insülin direncini yansıtmaktadır (American Diab. Ass. 2004; Arslan M vd 2009).

2.1.4.3. Dislipidemi

Aterojenik dislipideminin temel özellikleri, yüksek plazma TG seviyeleri, düşük HDL kolesterol seviyeleri ve LDL'deki artıştır (Semenkovich 2006). İnsülin direnci, birkaç yolla aterojenik dislipidemiye yol açar. İnsülin fizyolojik şartlarda adipositlerdeki lipolizi baskılar, bu nedenle bozulmuş insülin sinyalizasyonu lipolizi artırır ve serbest yağ asidi seviyelerinin artmasına neden olur (Huang 2009). Karaciğerde serbest yağ asitleri TG'lerin sentezi için bir substrat görevi görür. Serbest yağ asitleri ayrıca çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) partiküllerinin ana lipoproteini olan ApoB'nin üretimini stabilize eder ve daha fazla VLDL üretimi ile sonuçlanır (Ginsberg 2006). İnsülin direncindeki hipertrigliseridemi hem VLDL üretiminde bir artışın hem de VLDL klirensindeki azalmanın sonucudur (Huang 2009). Çoğunlukla, insülin direnci ile ilişkili dislipideminin karaciğer tarafından artan VLDL salgılanmasının doğrudan bir sonucu olduğu düşünülmektedir (Ginsberg vd 2006). Bu anomaliler artan oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir, böylece makrovasküler aterosklerotik hastalığın proinflamatuvar yapısını güçlendirir.

Obez bireylerde hepatik lipaz aktivitesi artmış olup HDL'deki fosfolipidleri yıkarak HDL'nin çapını küçültür ve özellikle HDL'nin antiaterojenik etkilerine katkıda bulunan HDL 2 düzeylerini azaltır (Carr ve Brunzell 2004).

2.1.4.4. Hipertansiyon

Erişkinlerde görülen normal ortalama sistolik/diyastolik basınç 120/80 mmHg'dır. Sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik basıncın 90 mmHg üstüne çıkmasına HT adı verilir. HT her yaşta görülebilse de özellikle 40 yaş üstü fazla kilolu bireylerde daha sık görülür (British Hypertension Society).

Esansiyel HT, sıklıkla obezite, glikoz intoleransı ve dislipidemi gibi en sık görülen birkaç metabolik anormallik ile ilişkilidir (Ferrannini ve Natali 1991). Yapılan son çalışmalar hem hiperglisemi hem de hiperinsülineminin, anjiyotensinojen, anjiyotensin II (AT II) ve AT 1 reseptörünün ekspresyonunu artırarak renin anjiyotensin sistemini (RAS) aktive ettiğini göstermektedir (Malhotra vd 2001). İnsülin direncinin ve hiperinsülineminin sempatik sinir sistemi aktivasyonuna yol açtığına dair kanıtlar vardır ve sonuç olarak böbrekler sodyum (Na) reabsorpsiyonunu ve kalp debisini artırır; arteriyel vazokonstriksiyonla HT'ye neden

olur (Farmer 2004). Yakın zamanda, adipositlerin de AT II'ye yanıt olarak aldosteron ürettikleri keşfedilmiştir (Briones vd 2012). Na^+/K^+ -ATPaz fonksiyonunun azalması, Na^+/H^+ pompasının etkinliğinin artışı, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve inflamatuvar mediatörlerin salınımı HT'yi tetikler (Yanai vd 2008).

2.1.4.5. Glikoz İntoleransı

Bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci ile ilişkili olan hipergliseminin prediyabet aşamasıdır (McGraw ve Lee 2015). Bozulmuş glikoz toleransı (IGT), bozulmuş açlık glikozu (IFG) ve DM koşullarını içerir. Bu şartlara sahip kişilerde DM ve KVH gelişme riski artmaktadır (Qiao vd 2001). Glikoz intoleransını belirlemek için 75 g glikoz ağız yoluyla verilerek, oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulanır. İnsanlarda, testten 2 saat sonra ölçülen kan glikoz seviyesi 140-199 mg/dl ise glikoz intolerans tanısı konur (WHO 2006).

IFG ve IGT, beta hücre fonksiyon bozukluğu ile ilişkili insülin direnci durumlarıdır (Eckel vd 2005). Başlangıçta, glikoz seviyelerini normal aralıkta tutan insülin sekresyonunda kompensatuvar bir artış vardır. Zamanla beta hücreleri değişir ve insülin sekresyonu glikoz homeostazını koruyamaz ve glikoz intoleransı ortaya çıkar (Grundy 2016). Fizyolojik koşullardaki pulsatil insülin sekresyonu, glikoz intoleransı olan kişilerde körelir ve beta hücrelerinin glikoz seviyelerinde meydana gelen değişiklikleri algılama ve cevap verme yeteneği bozulur (Eckel vd 2005).

Aşırı kilolu veya obez kişilerde, karaciğer yağ oksidasyonunda artış görülür. İnsülin direncinde plazma lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması sonucunda, plazma TG'leri artarken, HDL yıkımı ve hepatik glikoneojenez artar (McGraw ve Lee 2005), karaciğer ve iskelet kaslarında glikoz intoleransına yatkınlık ortaya çıkar (Nathan vd 2007). Ayrıca insülin direncinde plazma serbest yağ asidi konsantrasyonu artışı gözlenir ve artan serbest yağ asitleri de karaciğerde TG artışını uyarır (Gelmez vd 2012).

2.2. Metabolik Sendrom Deneysel Hayvan Modelleri

Obezitenin uyarılması, hayvanlarda nöroendokrin, diyetle ait veya genetik faktörler ile gerçekleştirilebilir. Kemirgenlerin ve insanların genomları arasındaki büyük benzerlik bu hayvan modellerini obeziteyi incelemek için önemli bir araç haline getirmektedir. Hayvanlar, kısa sürede cevap almamızı sağlar, çünkü bir farenin ömrünün 10 günü, vücut ağırlığındaki değişiklikleri karşılaştırırken insanlarda yaklaşık 1 yıla karşılık gelir (Von Diemen vd 2006). Literatürde sıçanlarda yapılmış bazı obezite indüksiyon modelleri bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi diyetle indüklenme modelleridir. Bu yöntem fruktoz, sakkaroz ve doymuş yağlardan zengin olan diyetlerle oluşturulmaktadır. Fruktoz ile MetS modeli yapılan sıçanlarda fruktoz; hiperglisemi, hiperinsülinemi, insülin direnci, obezite, HT ve hipertrigliseridemiye ve karaciğerde VLDL'lerin aşırı üretimine sebep olmaktadır (Miller ve Adeli 2008). Fruktoz ile MetS modelini oluşturmak için deney hayvanlarının diyetlerine total enerjinin %60- 70'ini oluşturacak şekilde fruktoz ya da içme sularına %10-20 oranında fruktoz ilave edilebilir (Kaplan Bulut ve Mir 2011).

Sakkaroz ile indüklenen MetS modeli, sıçanlarda insülin direnci, obezite, HT oluştururken, TG ve anjiyotensin II plazma düzeylerinde artış görülür (Coelho vd 2010). Wistar albino türü erkek sıçanlarda sakkaroz ile indüklenen MetS modeli oluşturmak için 8 hafta süresince %60-70 kcal'lik sakkaroz ya da nişasta diyeti verilmelidir (Von Diemen vd 2006).

Yüksek yağlı diyet ile indüklenen MetS modellerinde, vücut ağırlığı, plazma insülin, TG ve serbest yağ asidi seviyelerinde artış ve karaciğerde TG birikimi görülür. Bu değişimler sonucunda ise artmış sistolik kan basıncı, kardiyak hipertrofi, albuminüri, böbreklerde lipit depolanması ve endotel fonksiyon bozukluğu görülmektedir (Gelmez vd 2012).

Literatürdeki bir diğer yöntem monosodyum glutamat (MSG) veya doğrudan elektrik uygulaması ile ventromedial hipotalamik çekirdeğe (VMH) hasar vererek deneysel hayvan modeli oluşturma ilkesine dayanır (Von Diemen ve ark 2006). İlk kez Olney (1969) tarafından tarif edilen MSG kaynaklı obezite modeli, MetS ile ilgili özellikler gösterir. Yenidoğan sıçanlara MSG uygulaması, arkuat nükleusa ve hipotalamusun median eminensine zarar verir (Olney 1969, Olney ve Sharpe 1969), anterior hipofiz somatozomları tarafından salgılanan büyüme hormonu (GHRH) salgılanmasını azaltır. Yetişkinlik döneminde MSG sıçanları büyüme geriliği, obezite,

artmış yağ birikimi, dislipidemi, hiperleptinemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci göstermektedir (Hernández Bautista vd 2019).

MSG'nin yenidoğan sıçanlara uygulanması ventromedial hipotalamik ve arkuat nükleusun tahrip olmasına neden olarak, absorpsiyon ve enerji harcanması arasındaki kontrol eksikliğinden dolayı obezite gelişmesine neden olmuştur. Bu hipotalamik hasarın obeziteye neden olma mekanizması net olarak bilinmemektedir, ancak bilinen şey, artan yiyecek alımı nedeniyle olmadığıdır. Yenidoğan döneminde tek bir doz MSG uygulamasıyla, obezite gelişmemiş olmasına rağmen, MSG hipotalamik dopaminde düşüğe neden olmuştur. MSG kullanımından sonra şişmanlığın uyarılmasında ince bağırsak enzim aktivitesinin ve adrenal bezin etkisi araştırılmıştır (Guimarães vd 2002). MSG doza bağımlı olarak, hipofaji, obezite, yumurtalık ağırlığı, geç ergenlik ve kortikosteroidlerin yüksek serum düzeylerinin azalması dahil olmak üzere, hipotalamo-pituitar eksende kontrol eksikliği ile ilgili değişiklikler göstermiştir. Adrenal bezin, MSG enjekte edilen sıçanlarda meydana gelen yüksek serum leptin seviyelerine kronik olarak maruz kalmasının, leptinin adrenal bez üzerine uyguladığı inhibitör düzenleyici etkinin kaybına neden olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu nedenle MSG, kısmen de olsa yetişkin sıçanlarda glukokortikoid artışından sorumludur (Perelló vd 2003).

MSG, yenidoğan döneminde 2-4 mg/g sıçan vücut ağırlığına göre değişen dozlarda ve obeziteye neden olan 4-10 gün arasında değişen sürelerde deri altına veya periton içine uygulanabilir. MSG, günlük olarak tüketilen birçok gıdada bulunan bir madde olduğundan, ağızdan alındığında etkileri üzerine çalışmalar yapılmıştır. Diniz ve ark., bir yayında, sıçanları 4 gruba ayırmış ve bu sıçanlarda standart yem, 100 g/kg MSG ilave edilmiş standart yem, lif açısından zengin diyet ve 100 g/kg MSG ilave edilmiş lif açısından zengin bir diyeti karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada MSG'nin, gıda alımını, oksidatif stres ile ilişkili indüklenen metabolik bozuklukları ve ayrıca obezite yokken glikoz, triaçilgliserol, insülin, leptin seviyelerini artırdığı gözlenmiştir (Diniz vd 2005).

Günümüzde diyetle alınan MSG miktarı, MetS salgınlarına paralel olarak dünya çapında artmaktadır (Hernández Bautista vd 2019). MSG ile oluşturulan MetS, obezite ve ilişkili diğer anormallikler arasındaki ilişkiyi deney modeline yansıtmaktadır. Bahsedilen tüm bu değişiklikler sebebiyle çalışmamızda MSG ile oluşturulan MetS modeli kullanılmıştır.

2.3. Metabolik Sendromda Tedavi Yaklaşımları

MetS, derin sistemik etkileri olan kronik düşük dereceli inflamasyon hali olarak tanımlanabilir (Reddy vd 2019). MetS birçok sistemik bozukluğun bir araya gelmesiyle oluştuğundan, tedavi hedefleri de kendisini oluşturan bileşenlere göre düzenlenmelidir. Etkili önleyici yaklaşımlar arasında yaşam tarzı değişikliği (diyet, egzersiz) ile kilo kaybı, ve belirli risk faktörlerini azaltmak için farmakolojik ajanları içerir (Deen 2004). Önleyici yaklaşımlar ve yaşam tarzı değişiklikleri ile risk faktörleri kontrol altına alınamadığında farmakolojik tedavi düşünülmelidir.

MetS'in klinik yönetimi zordur, çünkü sendromu tamamen önleyen veya iyileştiren bilinen bir yöntem yoktur (Reaven 1988). Bu nedenle daha çok MetS'in her bir bileşeninin ayrı ayrı tedavisi yapılır ve ilaç tedavisine kolayca yanıt veren bileşenler üzerinde yoğunlaşılır (Yanai ve Yoshida 2019). Metabolik sendromun çoklu ilaçlarla tedavisi (antihipertansif, antidiyabetik, antilipidemik ve antiobezite ilaçlar) maliyeti yüksek ve yan etki bakımından riskli bir yöntemdir. Aynı şekilde bariatrik cerrahinin de maliyeti yüksektir ve ciddi komplikasyonları vardır. Oysa diyet ve düzenli fiziksel aktivite; MetS'in ve komponentlerinin önlenmesinde ve tedavisinde yer alan etkili, ucuz ve güvenli seçeneklerdir (Laaksonen 2007, Aoi vd 2011, Strasser 2013, Zhang vd 2017, Myers vd 2019). Bahsedilen sebeplerle düzenli egzersizle birlikte diğer yaşam tarzı değişiklikleri (davranış terapisi, stres yönetimi, düzenli uyku, diyet, sigaranın bırakılması vb.) MetS tedavisi için primer terapötik yaklaşımlar olmalıdır. Yaşam tarzı değişikliği tüm metabolik risk faktörlerinde orta derecede azalma sağlayabilmektedir (Donato 1998).

2.3.1. Egzersiz

2.3.1.1. Egzersiz Tanımı ve Vücudun Egzersize Fizyolojik Yanıtları

Fiziksel aktivite, enerji harcanarak iskelet kaslarının kasılmasıyla meydana gelen herhangi bir bedensel hareket olarak tanımlanabilir. Egzersiz ise fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla bileşeninin iyileştirilmesi veya korunmasının amaçlandığı planlanmış, yapılandırılmış, tekrarlayan fiziksel aktivitelerdir (WHO 2017). Düzenli yapılan egzersizin, sağlıklı yaşam açısından birçok olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Egzersiz, bireylerin sağlığının korunması ve geliştirilmesinde, esneklik,

kas kuvveti, vücut kompozisyonu ve postürün iyileştirilmesinde (Kraemer 2002, Jenkins ve Jenks 2017), mekanik bel, boyun ve omuz ağrısı gibi baskın kas-iskelet sistemi bozuklukları, koroner arter hastalığı (KAH), HT, DM, MetS, osteoporoz, obezite, ve kolon kanseri gibi hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde temel bir davranış olarak önerilmektedir (Elmagd 2016).

Egzersiz, vücuttaki çeşitli hücre tipleri ve dokularda yararlı adaptasyonları tetikler. Egzersiz, adipositlerde (Haq vd 2015, Stanford vd 2015, Stanford ve Goodyear 2016), iskelet kası miyositlerinde (Lundby ve Jacobs 2016) mitokondriyal biyogenezi uyarır ve bu dokularda aerobik solunumun artmasına neden olur. Vazodilatasyon HT'nin kontrol altına alınmasına katkı sağlar. Ayrıca, egzersiz tipik olarak KVH ve obezitede görülen artmış inflamasyonla ters ilişkili uzun süreli bir anti-inflamatuvar etkiye neden olur (Kasapis ve Thompson 2005). Fiziksel egzersiz sırasında iskelet kasından salınan miyokinler kısmen bu antiinflamatuvar etkilere aracılık eder (Seldin vd 2012, Joki vd 2015).

Egzersizin farklı sistemler üzerindeki etkileri bilinmektedir. Fiziksel egzersiz kalp ve damar sistemi adaptasyonları ile kardiyovasküler fonksiyonu iyileştirebilir. Düzenli fiziksel egzersiz, istirahat kalp atış hızını, kan basıncını azaltır ve fizyolojik kardiyak hipertrofiyi artırır (Platt vd 2015, Che ve Li 2017, Vega vd 2017, Nystoriak ve Bhatnagar 2018). Ek olarak, egzersiz vücutta oksijen dağıtımını vazodilatasyon ve anjiyogenez yoluyla (Olver vd 2015) miyokard perfüzyonunu artırarak kalbi iskemi-reperfüzyon hasarına karşı korur (Sattelmair vd 2011, Borges vd 2017). Egzersiz yapmak, sağlıklı ve hastalıklı bireylerde kalp üzerindeki stresi azaltan ve kalp damar fonksiyonlarını iyileştiren HDL kolesterol seviyelerini artırır (Duncker ve Bache 2008, Che ve Li 2017).

Egzersizde endokrin sistem metabolizmayı düzenler. Egzersizde hormonal değişimler merkezi sinir sistemi yoluyla başlatılır, metabolik ve çevresel gereksinimlere göre düzenlenir (Koz vd 2016). Sempatik aktivitenin artmasıyla birlikte, büyüme hormonu, tiroid hormonları, glukagon, kortizol, katekolaminler artar (Ribeiro vd 2014) ve RAS aktivasyonu gözlenir (Consitt vd 2002).

Bağışıklık sistemi de egzersizden etkilenir. Egzersizin bağışıklık sistem fonksiyonları üzerindeki etkisi; egzersizin süresi, şiddeti, yoğunluğu ve bireyin fiziksel uygunluk düzeyine bağlıdır (Tvede vd 1993). Tek sefer yapılan akut kısa süreli yüksek şiddetteki egzersizden hemen sonra lökosit konsantrasyonu artar (Brun vd 2007) ve bu artış daha çok nötrofiller üzerinden gerçekleştirilir. Egzersiz sonrasında nötrofil miktarındaki artış devam eder (Walsh vd 2011). Uzun süreli bir

egzersizi takiben ise lenfosit konsantrasyonundaki artış neredeyse 5 kat fazladır (Simpson vd 2015). Orta şiddetteki egzersizi takiben akut dönemde Naturel Killer (NK) hücrelerin etkinliği artar, nötrofil işlevleri uyarılır, makrofaj fonksiyonları, T ve B lenfosit hücre sayı ve etkinlikleri artar. NK hücreler, tümör hücrelerine karşı vücudun temel koruyucu sistemidir. Doğal immün sistemin kronik egzersiz stresine yanıtı farklıdır (Simpson vd 2015). Orta şiddette düzenli egzersiz yaşlılık ve stres ile oluşan immün sistemdeki baskılanmayı ve kanser insidansını azaltır (Shephard ve Shek 1999).

Egzersiz tipleri, kullanılan enerji kaynaklarına göre aerobik ve anaerobik olarak sınıflandırılmaktadır. Şiddeti giderek artan egzersizde kasa gelen O₂'nin azalması ile enerji metabolizması anaerobik yola kayar, bu kaymanın ilk başladığı yer anaerobik eşiktir. Bu eşiğin altındaki şiddetteki egzersizlere aerobik, üstündeki şiddetteki egzersizlere ise anaerobik egzersiz denir (Powell vd 2011).

Aerobik Egzersiz, büyük kas gruplarının kullanıldığı, maksimum kalp hızının %50-80'i ile yapılan, hafif veya orta şiddette uzun süreli tekrarlı ritmik hareketlerden oluşur. Aerobik egzersiz, anaerobik egzersize kıyasla daha uzun süreli fakat daha az kuvvet harcanarak yapılır (Guyton 2010). Aerobik egzersizde kastaki depolanmış enerji kaynaklarının yanı sıra, yağ ve karaciğer glikojeni de kullanılmaktadır. Yürüyüş, jogging, bisiklet binme, yüzme aerobik egzersize örnek olarak verilebilir (Powell vd 2011). Aerobik egzersiz kardiyovasküler ve respiratuar sistemin etkinliğini ve kapasitesini artırmaktadır. Çalışmalarda aerobik egzersizin lipit profilini düzelttiği, özellikle HDL' yi artırdığı gösterilmiştir (Blumenthal vd 1991).

Anaerobik egzersiz, maksimum kalp hızının %85- 90'ı arasında, kısa süreli yapılan yüksek şiddetli aktivitelerdir ve kaslar ihtiyacı olan enerjiyi oksijenin kullanılmadığı anaerobik mekanizmalardan elde etmektedir. Anaerobik egzersizde genellikle egzersiz dayanıklılığını, kas gücünü ve kütlesini artırmak amaçlanmaktadır. Ağırılık kaldırma, sprint, sıçrama egzersizleri, yüksek şiddette kısa süreli yapılan interval egzersizler anaerobik egzersiz örnekleridir (Guyton 2010, Patel vd 2017).

2.3.1.3. Egzersiz ve MetS

Fiziksel aktivitenin yetersiz olması, birçok kronik hastalıkla yakından ilişkilidir (Boots vd 2012). Günümüzde düzenli fiziksel aktivite, morbidite ve mortaliteyi düşürmek için farmakolojik olmayan bir çözüm haline gelmektedir (Pinckard vd 2019). MetS'de ve

bileşenlerinde egzersizin nasıl bir etki yarattığı henüz netlik kazanmamıştır (Irving vd 2008, 2009, Ostman vd 2017). Bu durum egzersizin tipi, şiddeti, kişinin fiziksel hali vb. kaynaklanıyor olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda, orta şiddette düzenli yapılan fiziksel aktivitenin MetS'i önlediği ve tedavi edebileceği gösterilmiştir (Churilla ve Zoeller 2008). Fiziksel aktivitenin MetS'i hangi mekanizmalarla önlediği tam olarak bilinmese de (Anderssen vd 2007) literatürde artan fiziksel aktivitenin metabolik sendromun bileşenlerinin her biri üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu yer almaktadır (Strasser 2013, Zhang vd 2017, Myers vd 2019).

2.3.1.3.1. Egzersiz ve İnsülin Direnci

Fiziksel aktivite, insülin duyarlılığını artırır ve insülin direncini azaltır (Van Loon ve Goodpaster 2006). Egzersizin Tip 2 DM ve obezlerdeki insülin direncini nasıl iyileştirdiği net olarak bilinmese de akut ve kronik egzersizde insülin duyarlılığındaki iyileşme birkaç faktöre bağlanmıştır (Christ-Roberts vd 2004). Bunlar lif tipi değişimleri, azalmış abdominal obezite, endotelial fonksiyon ve kapillerizasyonun artması, mitokondriyal biyogenez, oksidatif kapasite ve yağ asidi oksidasyonunda gelişme (Van Loon 2004), anahtar enzimlerin ve GLUT-4 ve glikojen sentaz aktivitesi gibi sinyal proteinlerin artan ekspresyonudur (De Filippis vd 2006).

İskelet kası kitlesi toplam vücut kitlesinin yaklaşık %40'ını oluşturur ve vücuttaki insüline çok duyarlı bir dokudur, insülin aracılı glikoz alımı ve yağ asidi oksidasyonunun primer kaynağıdır ve bu nedenle insülin direncini azaltmak için primer hedefdir (Mackie ve Zafari 2006; Myers vd 2019). Çalışmalar, egzersize bağlı glikoz alımı için en önemli faktörlerden birinin GLUT-4 olduğunu göstermektedir. GLUT-4, kas hücresi yüzeyinde (%20) ve hücre içindeki GLUT-4 veziküllerinde bulunur (%80) (Evans vd 2019). Egzersiz sırasında kas içine glikoz geçirgenliğinin artması, GLUT-4'ün sarkolemmaya ve t-tübüllerine bağlanmasıyla ilişkilidir (Sylov vd 2017). Kas kasılması ile uyarılan GLUT-4 veziküllerinden sarkolemmaya taşınır ve kas içine glikoz taşınması artırılmış olur (Evans ve ark 2019; Tuomilehto ve ark 2001). GLUT-4 transkripsiyonunda ve ekspresyonunda artışın egzersizden sonra 3 ila 24 saat devam ettiği gösterilmiştir (Richter ve Hargreaves 2013). Sonuç olarak düzenli egzersizle bu artış kararlı bir hal alır ve daha sonra zamanla glikoz kontrolünde iyileşmeye dönüşür (Way vd 2016).

Egzersize bağlı glikoz alımında önemli olan bir diğer faktör metabolik taleplerdir. Kan akışının ve oksijen tüketiminin artması egzersiz sırasında kaslara

yeterli glikoz girişini sağlar. Kastaki kan akımı ve oksijen kullanımı arasındaki ilişki, bizzat kas kasılması ile oluşturulan bir ya da birden fazla sinyalle düzenlenmektedir. Bu sinyallerin nedeni henüz net olarak bilinmese de vazodilatatör maddelerin artmış olması muhtemeldir (Hellsten vd 2012). Bu moleküller, iskelet kası, vasküler endotel hücreleri veya egzersiz sırasında eritrositlerden salgılanan NO, adenozin, adenozin di fosfat (ADP) ve adenozin trifosfat'ı (ATP) içerir (Hellsten vd 2012, Joyner ve Casey 2015). ATP'nin iskelet kasından salınması, kas glikoz alımını da artırabilir. Bu nedenle, ATP egzersizle uyarılan kas kan akışını ve glikoz alımını uyarmada önemli bir koordinatör olabilir (Joyner ve Casey 2015).

İnsülin direncini iyileştiren olası bir diğer mekanizma egzersizle birlikte endotel fonksiyonunun gelişmesidir. Hiperglisemi ve hiperinsülinemiye maruz kalma, NO ve vazodilatör prostaglandinlerin üretiminin azalması ve ROS gibi vazokonstrüktör madde üretiminin artması endotel disfonksiyona yol açar (Olver ve Laughlin 2016). Egzersiz, eNOS aktivitesini artırarak endotel fonksiyonunu iyileştirir ve bu durum insülin direncini düşürebilir (Xu vd 2019).

Egzersize bağlı insülin direncinin iyileşmesinde kas lifi tipi adaptasyonları da etkili olabilir. Egzersiz sırasında iskelet kası lifi tipi ve yapısı, vaskülarizasyon, kapiller sıvı değişimi, vasküler yapı, vazomotor kontrol mekanizmaları ile kasların içindeki ve arasındaki kan akışının bölgesel dağılımı üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (Olver ve Laughlin 2016). Egzersiz, iskelet kası arter ve arteriollerinin vasküler adaptasyonlarını sağlayarak kas lifi tipi ve kan akışı arasındaki ilişkileri değiştirir (H. Laughlin vd 2012). Bu değişikliklerle insülin direncinin iyileşmesine katkıda bulunabilir (Olver ve Laughlin 2016).

ACSM, Amerikan Diyabet Derneği (Colberg vd 2010) ve Amerikan Kalp Derneği (Marwick vd 2009) egzersiz kılavuzları, Tip 2 DM'li bireylerin egzersiz aralarının 48 saatten fazla olmamasını önermektedir (Richter ve Hargreaves 2013). Buna sebep olarak egzersizin insülin duyarlılığındaki iyileştirici etkisinin 48-72 saat sonra kaybedilebileceği öne sürülmektedir. Düzenli egzersizde insülin duyarlılığında görülen kronik iyileşmeler, glikoz/insülin metabolizmasındaki fizyolojik adaptasyonlara (Borghouts ve Keizer 2000) ve kilo kaybına bağlıdır (Wright ve Swan 2001).

Direnç egzersizleri de bozulmuş glikoz toleransını ve insülin direncini iyileştirebilir (Dela ve Kjaer 2006). Direnç egzersiziyle kas kitlesinde gözlenen artış sağlıklı (Dionne vd 2004) ve diyabetik (Cauza vd 2005) kişilerde glikoz ve insülin cevabını artırabilir ve insülin direncini iyileştirebilir.

2.3.1.3.2. Egzersiz ve Abdominal Obezite

Obezite, VKİ 30 veya daha üstü olarak tanımlanmaktadır. Fiziksel egzersiz eksikliği ve aşırı kalori alımı, plazma serbest yağ asidi artışıyla ilişkili olan obezitenin gelişmesine yol açar. Düzenli egzersiz programlarının abdominal yağ depolarını, kilo kaybından bağımsız olarak önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Lee vd 2005, Davidson vd 2009).

Abdominal yağ, potansiyel olarak insülin direnci, tip II diyabet ve ateroskleroza neden olan düşük dereceli sistemik inflamasyonun bir nedenidir (Pedersen ve Brandt 2010). Metabolik sendrom tedavisinde vücut bileşimindeki değişikliklerin özellikle abdominal yağ depolarında bir azalmanın, genel vücut ağırlığındaki veya VKİ'deki düşüşlerden daha önemli olduğu kabul edilmektedir (Després vd 2008). Serbest yağ asidi alımı, lipit depolanması ve yağ arasındaki yapısal dengesizlik hem lipitlerin hem de yağ asidi metabolitlerinin progresif intramusküler birikimine neden olur; bu, anormal insülin sinyalizasyonuna yol açarak iskelet kası insülin direncine yol açar (Pedersen ve Brandt 2010). Aşırı lipit birikimleri, TNF- α 'yı uyararak ve/veya mitokondriyal hasarı indükleyerek iskelet kası insülin direncini ve lipit peroksidasyonunu artırır (Pedersen 2009). Bu da plazma serbest yağ asidi alımı ile yağ asidi oksidasyonu arasında bir dengesizlikle sonuçlanır. Buna karşılık, normal kilolu ve fiziksel olarak aktif bireylerde daha fazla kas içi lipit depolama kapasitesi, egzersiz sırasında kas içi lipit seviyelerinin bir substrat kaynağı olarak kullanılmasını sağlar.

Yağsız vücut kitlesini korumak, glikoz transportu ve yağ metabolizması için gereklidir. Yağ kitlesindeki azalma, adiponektin seviyelerini artırmada ve sitokin düzeylerini iyileştirmede yardımcı olur; adipokinler ve sitokinlerdeki değişiklikler MetS ile ilişkilidir (Mcmurray ve bo Andersen 2010). TNF- α ve IL-6 gibi en az iki sitokin salınımının ve aktivitesinin kontrolü, fiziksel aktivitenin doğal koruyucu etkilerine katkıda bulunabilir. IL-6, egzersiz sırasında dolaşıma salınan ilk sitokindir ve egzersize cevaben salınımı artmaktadır (Erdei vd 2007). IL-6 mRNA, iskelet kası kasılmasıyla (Nieman vd 2003) yükselir ve IL-6 geninin transkripsiyon hızı da egzersiz ile belirgin şekilde artar (Keller vd 2001). IL-6 hem proinflamatuvar, hem de antiinflamatuvar sitokin olarak görev yapar (Febbraio ve Pedersen 2005). IL-6, T hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılandığında, immün yanıtı uyarır ve inflamatuvar reaksiyonları artırır, kas tarafından salgılandığında ise TNF- α , IL-1b ve interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) ve IL-10'un aktivasyonu üzerindeki inhibitör etkileri yoluyla anti-inflamatuvar etki oluşturur.

Hiperglisemi ve/veya hiperinsülinemiye ek olarak, MetS'li hastalarda, dolaşımdaki serbest yağ asitleri ve TG' ler, iskelet kaslarında birikir (Le Roith ve Zick 2001). Artan intramiyoselüler lipitler, sonraki reaktif oksijen türleri (ROS) ile hücrel oksidatif stresi artıracak, lipit membranı mitokondriyal zarların peroksidatif hasarını uyaracaktır. Egzersizin temel etkilerinden biri, tüm vücut yağ oksidasyon oranında bir iyileşme ile sonuçlanan iskelet kaslarının oksidatif kapasitesinin artırılmasıdır (Turcotte vd 1992). Egzersiz ayrıca, yağ asidi oksidasyonunu, glikoz alımını ve mitokondriyal biyogenezini uyararak AMP kinazı aktive eder (Golbidi vd 2012). İnsülin duyarlılığı, iskelet kasları tarafından azalan trigliserit birikimi ile de artmaktadır (Evans vd 2002).

Akut ve kronik hafif ve orta şiddette egzersiz, yağ metabolizmasını artırır. Bu durum, hormona duyarlı lipaz ve katekolaminlerin aktivasyonu ile gerçekleşir (Achten ve Jeukendrup 2004). Ayrıca kronik egzersiz, egzersiz sırasında substrat kullanımını karbonhidrat kaynaklarından çok yağ kullanımına doğru yönlendiren enzimatik ve mitokondriyal değişikliklere neden olur (Melanson vd 2009). Egzersiz sırasında yağların daha fazla kullanılması vücut ağırlığını, endokrin sistemi ve inflamasyonu etkileyebilir.

2.1.3.1.3. Egzersiz ve Dislipidemi

Düzenli egzersizin kalp-damar hastalıkları üzerindeki koruyucu etkisi LDL, HDL, TG gibi lipoproteinlerin düzenlenmesi ile de sağlanmaktadır (Tambalis vd 2009). Dislipidemi, yüksek plazma TG seviyeleri, düşük HDL kolesterol seviyeleri ve LDL'deki artıştır. Dislipideminin düzeltilmesinde egzersiz tiplerinden özellikle aerobik egzersizler üzerinde durulmuştur (Kodama vd 2007, Tambalis vd 2009). Son yıllarda ise direnç egzersizleri ve aerobik egzersizler ile birlikte kombine direnç egzersizi üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (Mestek 2009). Ayrıca hücre membranlarındaki doymamış yağlar insülin duyarlılığı için önemlidir ve fiziksel aktivite hücre membranlarında doymamış yağ içeriğini artırır (Borkman vd 1993). Bu sayede kan lipit profilinin düzelmesi, insülin direncinin iyileşmesine katkıda bulunur.

Düşük ve orta şiddetteki aerobik antrenmanın kan lipitleri üzerine olan etkisi çelişkilidir ancak TG'lerden zengin lipoproteinlerin parçalanmasına yol açan lipolitik enzimlerin, egzersiz ile etkinleştirilmesi bir etmen olarak görülmektedir (Yalın ve Gök 2001). En belirgin ve olumlu değişiklik HDL seviyelerindedir. HDL kan seviyelerinde anlamlı bir artış için gerekli egzersiz miktarı haftalık en az 120 dakikadır ve haftalık

en az 900 kcal harcanmalıdır (Kodama vd 2007). Kronik egzersiz serbest yağ asitlerini HDL'ye dönüştüren lesitin-kolesterol asiltransferaz (LCAT) seviyesini yükseltir ve kolesterolün HDL'den uzaklaştırılmasını sağlar. Artan HDL seviyeleri, ateroskleroz ve KAH gelişiminden korur.

Aerobik egzersizle TG seviyelerinin düşürülmesi için haftalık yaklaşık 1200 kcal harcanmalıdır ve TG seviyelerinde daha belirgin düşüş için egzersiz yoğunluğunun artması gerekmektedir (Durstine vd 2001). Düzenli aerobik egzersiz, dolaşımdaki TG'leri azaltan lipoprotein lipaz aktivitesini artırır (Shono vd 1999, 2002, Svidnicki vd 2013). Aerobik egzersizle TG seviyelerinin düşmesi genellikle HDL seviyelerindeki yükselme ile birlikte gözlenmektedir (Mestek 2009).

Egzersizin total kolesterol ve LDL seviyelerini ne yönde etkilediği literatürde net değildir (Kelley vd 2005). Yapılan bazı çalışmalarda total kolesterol ve LDL seviyeleri egzersizle birlikte düşerken (Halverstadt vd 2007, Guo vd 2011) bazı çalışmalarda ise anlamlı olarak değişiklik göstermemiştir (Wilund vd 2002, Halverstadt vd 2003). Kronik aerobik egzersize birlikte LDL'de küçük azalmalar meydana gelse de, LDL heterojenitesi düzelir ve küçük yoğun LDL'den, büyük, daha az yoğun ve daha az aterojenik forma dönüşür (Miller vd 1997, Yalın ve Gök 2001). LDL ve total kolesterol seviyelerinde egzersize bağlı düşüşlerin daha çok kilo kaybına sekonder geliştiği öne sürülmektedir (Kasprzak ve Pilaczyńska-Szcześniak 2014). LDL'nin çevresel dokular tarafından alımında artma, egzersiz sonrası kan seviyelerinde azalmasının nedeni olabilir (Yalın ve Gök 2001).

2.3.1.3.4. Egzersiz ve Hipertansiyon

HT patogenezi, böbrek NaCl kullanımının düzenlenmesini, arteriyollerdeki değişiklikleri ve beyindeki regülatör mekanizmaları içeren karmaşık bir süreçtir (Hegde ve Solomon 2015). Hem egzersiz hem de fiziksel aktivite, çeşitli mekanizmalar yoluyla kan basıncını düşürür (Diaz ve Shimbo 2013; Hegde ve Solomon 2015) Örneğin, sol ventrikül hipertrofinin önlenmesine yol açan periferik vasküler dirençte, sempatik sinir sistemi ve RAS aktivitesi egzersizle azalır (Hegde ve Solomon 2015). Ek olarak, inflamatuvar durum, endotelial fonksiyon, arteriyel uyum, vücut kütlesi, RAS aktivitesi, parasempatik aktivite, böbrek fonksiyonu, insülin duyarlılığı ve oksidatif strese meydana gelen olumlu değişiklikler, egzersize yanıt olarak, düşük kan basıncı ve egzersiz arasında güçlü mekanik bağlantılar olarak kabul edilir (Tofas vd 2019). Yaşam tarzı değişiklikleri, yüksek tansiyonun

azaltılması için başlangıç tedavi stratejisi olarak önerilmektedir. Düzenli egzersiz, orta derecede antihipertansif etki oluşturur (Eriksson vd 1997) ve HT'nin erken dönemlerinde en faydalı yöntem egzersizdir (Golbidi vd 2012). Aerobik egzersizin ayrıca aşırı kilolu yetişkinlerde kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (Eriksson vd 1997, Miller vd 2002). Fazla kilolu kişilerde %3-9'luk kilo kaybı, sistolik ve diyastolik kan basıncında yaklaşık 3 mmHg'lik azalma ile ilişkilidir (Hermansen 2000).

Fiziksel aktivite, hem hayvanlarda hem de insanlarda vasküler eNOS ekspresyonunu artırır (Fukai vd 2000, Hermansen 2000, Kojda vd 2001, Fleming ve Busse 2003, Hambrecht vd 2003). Bu ekspresyon artışı stabil KAH ve kronik kalp yetmezliği olan hastalarda doğrulanmıştır (Hambrecht, Gielen vd 2000, Hambrecht, Wolf, vd 2000). Egzersize bağlı vasküler eNOS ekspresyon düzenlenmesinin, frekans değişimleri ve damar içindeki fiziksel kuvvetlerin yoğunluğunun, özellikle kayma gerilimi ile yakından ilgili olduğunu gösteren birkaç çalışma vardır (Golbidi ve Laher 2013). Kalp atış hızındaki egzersize bağlı artışlar kalp debisi ve damar kayma stresini artırarak eNOS ekspresyonunun artmasına neden olur (Fleming ve Busse 2003). Yüksek kayma gerilimine bağlı artan NO sentezi, hücre dışı süperoksit dismutaz (SOD) ekspresyonunu pozitif feedback yoluyla uyarır (Gielen vd 2010). Bu uyum içinde yer alan diğer bir paralel mekanizma, eNOS'un egzersize bağlı ROS üretimi yoluyla düzenlenmesidir, çünkü kayma geriliminde egzersize bağlı artışlar, endotel bağımlı bir yolla ROS'un vasküler üretimini uyarır (Laurindo vd 1994). Endotelial NADPH oksidaz bu süreçte kritik bir role sahiptir (De Keulenaer vd 1998). Süperoksitler, SOD ile hidrojen peroksite (H_2O_2) dönüştürülür; H_2O_2 daha sonra damar duvarında yayılır, eNOS ekspresyonu ve aktivitesini artırır (Laurindo vd 1994). Bu nedenle, süperoksitten H_2O_2 oluşumunu kolaylaştıran artmış SOD 1 ve SOD 3 ekspresyonu, H_2O_2 'nin egzersize bağlı eNOS ekspresyonu üzerindeki etkisini artırır (Doltra vd 2013). Diğer bir olası mekanizma, egzersize bağlı plazma ET-1 konsantrasyonunun azalması ve arteriyel uyumun sağlanmasıdır. On iki haftalık aerobik egzersiz eğitimi, plazma ET-1 seviyelerinin azalmasının eşlik ettiği artmış arteriyel kompliance sonuçlanır. Ayrıca, ET-reseptör blokajı ile egzersiz öncesi gözlenen merkezi arteriyel uyumdaki artış, egzersiz eğitimi sonrasında elimine edilmiştir (Maeda vd 2009). Bu sonuçlar, NO ve endojen ET-1'in, düzenli aerobik egzersizin merkezi arteriyel uyum üzerine faydalı etkisinin altında yatan mekanizmalara katıldığını göstermektedir.

Egzersiz çeşitli kan damarlarının morfolojisi üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir. Egzersize bağlı meydana gelen yapısal değişiklikleri fonksiyonel

değişiklikler takip eder ve kan akışında iyileşme sağlanır. Egzersiz, anjiyonezi ve arteriyonezi de uyarıcı etkilere sahiptir (Leung vd 2008).

ACSM HT'liler için direnç egzersiziyle desteklemiş orta yoğunlukta aerobik egzersiz önermektedir (Appel vd 2011).

Aerobik egzersizin;

- Haftanın çoğu günü tercihen 7 günü
- Max kalp hızının %70' ini aşmadan, VO₂ max %40-60 aralığında
- 30 – 60 dk sürekli (ya da en az 10 dk yaptıktan sonra ara verilmeli)

Direnç egzersizinin;

- Büyük kas gruplarını içeren
- Sağlıklı bireylerde haftada 2-3 gün, 2-3 set, 10-12 tekrarlı
- Yaşlı bireylerde haftada 2-3 gün, 8-10 tekrarlı olacak şekilde yapılması önerilmektedir.

2.3.2. Yüzme Egzersizi

Yerçekiminin neredeyse sıfıra indiği yüzme sporu, bu sporu yapanların tüm kaslarının bir ahenk ve uyum içinde çalışmasını sağlar. Suyun direncine karşı yapıldığı için yıpratıcı etki göstermeden vücut direncini artırır. Ek olarak, yüzme sporunun kalp ve dolaşım sistemi üzerine olumlu etkileri bilinmektedir (Jennings, G 1997).

Yüzme, küçük laboratuvar hayvanları için bir egzersiz modeli olarak sıklıkla tercih edilir ve diğer egzersiz türlerine göre çeşitli avantajları vardır (Kramer vd 1993). Yüzme, koşu bandına göre daha ucuzdur ve daha az ekipman gerektirir. Yüzmeyle koşu bandı ve gönüllü tekerlek egzersizi karşılaştırıldığında, yüzme ayak yaralanmalarına neden olmaz, bu nedenle hayvan için fiziksel olarak travmatik yaralanma olasılığı en azdır (Yalcin vd 2000).

Yüzme sıçan için doğal bir davranış biçimidir. Ayrıca deney hayvanlarında koşmayı indüklemek için kullanılan uyarıcılar yüzme için kullanılmaz (Yalcin vd 2000).

2.3.3 Egzersizi Bırakma ya da Ara Verme Süreci (Detraining)

Detraining, egzersizin azaltılması veya egzersizi bırakmanın sonucu olarak egzersize bağlı adaptasyonların kısmi veya tam kaybedilmesidir (Joo 2018). Düşük başlangıç kondisyonu, düşük motivasyon, mevsimsel tatiller, seyahat, yaralanma ve hastalık gibi genel konular egzersizin fazla yapılmaması veya sonlanmasının nedenidir (Mujika ve Padilla 2000). Bu nedenle, görünüşte sağlıklı yetişkinlerde egzersizin sonlandırılmasının kardiyometabolik sağlık üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi anlaşılması gereken önemli bir alandır. Egzersizle elde edilen olumlu değişikliklerin egzersizin bırakılmasıyla ne kadar sürede kaybedileceği konusunda yeteri kadar çalışma mevcut değildir (Van Roie vd 2017).

2.4. Oksidatif Stres

Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin varlığı 1954'te bulunmuştur (Commoner vd 1954). İyonlaştırıcı radyasyonun serbest radikaller yoluyla hücrelere zarar verdiği öne sürülmüş ve patolojik koşulların gelişiminde yer aldıkları düşünülmeye başlanmıştır (Gershman 1954). Hidroksil radikali (OH[·]), süperoksit anyonu (O²⁻) ve H₂O₂ gibi maddeler ROS türleridir (Halliwell 1987). Fizyolojik koşullar altında, normal hücre ve vasküler fonksiyon için düşük ROS konsantrasyonu gerekli olduğundan, organizma için yararlı bir etki ortaya koyan antioksidan savunma mekanizması yoluyla düşük ROS seviyeleri korunur (Pizzino vd 2017). Düşük seviyelerde ROS, hücrel sinyal iletim yolları için spesifik ikinci haberciler olarak işlev görür. Oksitleyici ve indirgeyici türler arasındaki dengenin, hücrel homeostazın önemli bir düzenleyicisi olduğu bilinmektedir (Sugamura ve Keaney 2011). Öte yandan, yüksek seviyelerde veya aşırı ROS üretimi, çeşitli molekülleri okside eder, lipitlere, proteinlere ve DNA'ya zarar verir.

Oksidatif stres, ROS'un üretimi ile endojen antioksidan mekanizmalar arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır ve makromoleküllere hasar verir (Powers vd 2011, Lee vd 2012, Tofas vd 2019). Oksidatif stres KVH, ateroskleroz, DM (çoğunlukla tip 2), MetS, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH), HT ve kanser gibi çok sayıda hastalığın gelişimi ile ilişkilidir ve bu hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (Roxburgh ve McMillan 2010, Taverne vd 2013,

Franceschi vd 2017). MetS, ROS üretimini aktive eden serbest yağ asitlerinin plazmada aşırı artmasıyla karakterizedir (Inoguchi vd 2000). Mekanizması net olmasa da, serbest yağ asitlerinin artışı endotelial ve vasküler düz kas hücrelerinde OH^\cdot , O^\cdot ve H_2O_2 'nin üretimini tetiklenmesine neden olmaktadır (Spahis vd 2017). Ayrıca, yağ birikimi, muhtemelen antioksidan enzimleri düşürerek yağ dokusunda ROS üretimine neden olmaktadır. MetS'de yağ dokularının oksidatif strese maruz kalması, antiinflamatuvar adiponektinde azalmaya ve inflamatuvar sitokinlerde artışa neden olmaktadır (Otani 2011). Bu iki sonuç, insülin reseptörü fosforilasyonu ve GLUT-4 translokasyonunun bozulması yoluyla insülin direncine sebep olur. Uzun süreli hiperglisemi de oksidatif stres biyobelirteçlerini artırarak bu sürece katkı yapar (Çolak vd 2005).

Yüksek oksidatif stres, MetS'lilerde hipertrigliseridemi, yetersiz HDL antioksidan kapasitesi ve kronik inflamatuvar durum ile ilişkilendirilmiştir (Bostan vd 2015). Obez farelerde bağırsak kolesterol emiliminin inhibe edilmesiyle insülin direncinin iyileşmesi ROS üretimini azalması eşliğinde olmuştur (Sugizaki vd 2014). Yapılan çalışmalar sonucunda potansiyel mekanizmalar, oksidatif stres ve lipoprotein seviyeleri arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. Bunlar, (1) hipertrigliseridemi, HT ve obezitede NADP oksidaz yoluyla artan O^{2-} üretimi tespit edilmiştir (Brasier vd 2002); (2) küçük, yoğun LDL parçacıklarının oksidasyona yatkınlığı, hipertrigliseridemi artırır (Spahis vd 2017); (3) LDL oksidasyonu, artmış bel çevresi, C reaktif protein konsantrasyonu ve LDL partiküllerinin sayısı ile orantılıdır (Gallagher vd 2000, Spahis vd 2017).

Tekrarlanan düşük seviyeli ROS maruziyeti, endojen antioksidanları artırma yönünde düzenlemek için hayati bir uyarıcıdır (Goszcz vd 2015). Bu nedenle, araştırmacılar oksidatif stresi azaltmak için dikkatlerini çoğunlukla egzersiz ve fiziksel aktivite gibi farmakolojik olmayan tedavilere yöneltmişlerdir. Yaklaşık 40 yıldır yapılan çalışmalarda, kronik egzersizin endojen antioksidan mekanizmaları geliştirirken, akut egzersizin oksidatif strese neden olduğu bilgileri netlik kazanmıştır (Camiletti-Moirón vd 2013).

Akut egzersiz şiddeti, süresi ve tipine bağlı olarak serbest radikal oluşumuna neden olabilmektedir (Schröder vd 2000). Akut aerobik egzersizde oksidatif stres iki mekanizmayla açıklanmaktadır; birincisi O_2 kullanımının istirahatten 10-15 kat fazla olması (şiddetli bir egzersizde 100- 200 kat), ikincisi ise oksidanların oluşumu sonrası antioksidan aktivitenin yetersiz kalmasıdır (Alessio vd 2000).

Düzenli egzersiz iskelet kaslarında antioksidan savunma sistemlerini güçlendirir (Powers ve Jackson 2008). Sonuç olarak insülin hassasiyeti, mitokondriyal içerik (Ljubicic vd 2010), kas fonksiyonları artırılarak metabolik bozuklukların oluşumuna karşı koruma adaptasyonu sağlanmış olur (Korsager vd 2016).

Detraining, düzenli egzersizin oksidatif stres üzerine olumlu etkilerini kaybettirir. Hipertansif sıçanlarla yapılan bir çalışmada 60 dk 5gün/ hafta 10 haftalık yüzme egzersizi ve sonrasında 10 hafta detraining sürecinin oksidatif strese etkileri incelenmiştir (Kilic-Erkek vd 2016). Detraining hipertansif sıçanların dokularında oksidatif stresi anlamlı olarak yükseltmiştir. Oksidatif stresin bu yükselişi oksidan düzeyin artışından ve antioksidanlardaki azalmadan kaynaklanmıştır. Yine hipertansif sıçanlarla yapılan bir başka çalışmada 60 dk/gün, 5 gün/hafta, 4 haftalık treadmill egzersizi ardından 2 haftalık detraining sürecinin paraventriküler nukleusta (PVN) oksidatif stresi nasıl etkilediği incelenmiştir (Agarwal vd 2012). Deney sonunda PVN'de oksidatif stres artmış bulunmuştur. Sonuç olarak, düzenli egzersizin yararlı etkileri, 2 hafta gibi kısa bir süre de olsa detraining ile birlikte sonlanabilir. Sağlıklı yaşlı erkeklerle yapılan çalışmada, her hafta 2 dk artırılarak 12-42 dk/gün, 3 gün/hafta 16 hafta boyunca treadmill egzersizi ve 16 hafta detraining süreci sonrası egzersizle birlikte gelişen antioksidan kapasitenin tamamen kaybedildiği, oksidatif stresin tekrar arttığı gözlemlenmiştir (Fatouros vd 2004).

MetS'de ise detraining sürecinin oksidatif stresi nasıl etkilediği ile ilgili bir bilgi mevcut değildir.

2.5. Hemoreoloji

Reoloji maddelerin, akış ve şekil değiştirebilme yeteneği (deformabilite) davranışlarıyla ilgilenen bilim dalıdır (Errill 1969, Copley 1990). Hemoreoloji, kanı oluşturan hücresel elemanların (eritrosit, lökosit ve trombositler) ve plazmanın damar içerisindeki davranışını ve kan akımına etkilerini inceler. Hemoreolojik incelemelerde kullanılan başlıca parametreler; Htk, TKV ve PV, eritrosit deformabilitesi ve eritrosit agregasyonudur (Leschke vd 2003).

Hemoreoloji, kan akışının yanı sıra kan hücrelerinin özellikleri ve etkileşimlerine de odaklanır. Kanın spesifik akış davranışı esas olarak yapısı

tarafından belirlenir. Kan, plazma ve hücrel elemanlardan oluşan iki fazlı bir süspansiyondur (Baskurt ve Meiselman 2003). Kanın reolojik özellikleri, iki fazın fiziksel özellikleri ve toplam kan hacmine katkıları ile belirlenir. Lökosit ve trombositler kan reolojisini etkileyebilir, ancak normal şartlar altında eritrositler en büyük etkiye sahiptir (Pop vd 2002).

Kan akımı organizmada, damar sisteminin geometrik özelliklerine, kanın fiziksel özelliklerine ve akım hızına bağlı olarak laminar (düzgün) veya türbülant karakterde görülebilir. Fizyolojik koşullarda kanın damardaki akımı, laminar akım şeklindedir (Baskurt ve Meiselman 2003).

Laminar akım uzun ve düz bir damardan sabit hızla, düzgün akış anlamına gelmektedir ve sıvı tabakalarının birbiri üzerinde kayması şeklinde gerçekleşir. Laminar akımda hız, damarın çeperinde minimumken merkezinde ise maksimumdur (Lowe ve Barbenel 1988). Bernouilli yasasına göre bir akışkan içinde hızın maksimum olduğu yerde basınç minimum, hızın minimum olduğu yerde ise basınç maksimumdur (Çelebi 1999). Buna göre akım hızı basınç ile ters orantılıdır ve çeperlerdeki daha yüksek basınç nedeni ile kanın şekilli elemanları merkeze doğru itilerek damarın merkezinde akarlar (Baskurt 2003, William 2005). Sıvının akım hızı arttırıldığında ise, akımın düzensiz ve girdaplı bir hale geldiği gözlenir. Bu düzensiz akıma “türbülant akım” denir (Ross ve Schmid-Schönbein 1990). Akım hızı arttıkça türbülansın derecesi de artar. Türbülant akım koşullarında, akışkanın basıncı, akım hızının karesiyle doğru orantılıdır ve akıma karşı olan direnç, laminar akımdan büyüktür (Başkurt ve Meiselman 2003).

Sıvılar reolojik olarak, “Newton tipi olan (Newtonian)” ve “Newton tipi olmayan (Non-Newtonian)” olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Viskozite, laminar sıvı akımında akışkanlığın tersi anlamına gelir ve Newton tarafından sıvı tabakalarını hareket ettiren kuvvetin (kayma kuvveti – shear stress) kayma hızına (shear rate) oranı olarak tanımlanmıştır (El-Sayed vd 2005). Kan, tiksotropik ve viskoelastik özelliklere sahip, Newtonian olmayan, viskozitesi kayma hızı arttıkça azalan (Non-Newtonian-shear-thinning) bir sıvıdır (Nader vd 2019).

Suyun viskozitesi 20 °C’ de 1 cP’dir (Stoltz vd 1999). Tam kan viskozitesi düşük kayma hızında (0,1 s⁻¹) suyun viskozitesinden yaklaşık 50-200 kat daha büyük olabilir. Yüksek kayma hızlarında (>100 sn⁻¹) ise kan, çapı ≥ 3 mm’den büyük arterlere özgü bir akış düzeninde, daha az visköz olur, eritrositler dağılır ve burada TKV suyun viskozitesinden yaklaşık 3-5 kat daha büyük olup normal kan viskozitesi 37 °C’de, yaklaşık 4-5 cP olarak ölçülür (Lowe 2005, Hamlin ve Benedik 2014,

Holsworth vd 2014, Lowe vd Barbenel 2019). Kayma hızı arttıkça kan viskozitesi azalır, kayma hızının büyük arterlerdeki değerine ($100-400 \text{ sn}^{-1}$) ulaşmasından sonra ise kan Newtonian davranış göstermeye başlar, yani kayma hızının yüksek olduğu büyük arterlerde kanın akışkanlığı kayma hızından bağımsızdır (Lowe 2005). Düşük kayma hızlarında kan, daha yavaş hareket eder, eritrositler agregate olmaya başlar ve kan daha visköz hale gelir. Eritrosit agregasyonu nedeniyle tam kan viskozitesi suyun 20-30 katına çıkar ve makromoleküller oluşur. Bu eritrosit agregatlarının oluşumu, plazma proteinlerinden etkilenir ve düşük kayma hızlarında artmış TKV'den sorumludur (Holsworth vd 2014). Yüksek kayma hızlarında ise, eritrosit deformabilitesi ve bu hücrelerin kan akımına uyumları viskoziteyi belirleyen temel faktörlerdendir. Akım hızı arttıkça kan viskozitesi azalır. Bu azalma eritrosit deformabilitesi sayesinde olur. Şekilleri değişen eritrositlerin, akım yönüne uyum sağlamaları direnci düşürür, böylece viskozite de en düşük değerini almış olur (Stoltz vd 1999, Başkurt ve Meiselman 2003, Kilic-Erkek vd 2014).

TKV, akış hızına, sıcaklığa, eritrosit deformabilitesine, mikro agregasyon varlığına, kayma hızına, kayma kuvvetine, Htk ve PV'ye bağlıdır (Hamlin ve Benedik 2014). Örneğin, kan sudan daha viskozdur, çünkü akan kanda katmanlar arasında sudan daha fazla sürtünme vardır. Farklı sıvılar, farklı iç sürtünme veya viskozite seviyelerine sahip oldukları için aynı kuvvet uygulandığında farklı hızlarda akarlar. Diğer herhangi bir sıvı gibi, kan da bir kuvvet uygulandığında akar (El-Sayed 1998).

Laminer akış koşulları altında, akış çizgilerini bozan hücresel elemanların varlığı, kan viskozitesinin PV'den daha yüksek olmasının birincil nedenidir. TKV, kandaki eritrosit sayısına ve hacmine bağlıdır ve bu yüzden de Htk ile doğrusal olarak ilişkilidir. Kan viskozitesi, yüksek Htk seviyelerinde, Htk değişikliklerine karşı giderek daha hassas hale gelir ve %45'ten %46'ya %1'lik bir Htk değişimi kandaki viskoziteyi %4 kadar artırır (Baskurt ve Meiselman 2003). Otolog TKV ölçümlerinde kana hiçbir işlem yapılmazken standart TKV ölçümlerinde ise Htk standartize edilip %40'a ayarlanarak Htk'nın TKV'deki belirleyici etkisi ortadan kaldırılır.

Normal şartlarda 37°C 'de plazma, yaklaşık 1,2-1,3 cP viskoziteye sahiptir (Késmárky vd 2008) ancak bu değerler çeşitli inflamatuvar, metabolik veya kardiyovasküler hastalıklarda daha yüksek olabilir. PV sıcaklıktan etkilenir ve PV katsayısı, $25-37^{\circ}\text{C}$ arasında her 1°C ısı artışında %2-3 oranında azalır. PV ayrıca fibrinojen, alfa1-globülinler, alfa2-globülinler, glo-globülinler ve γ -globülin gibi plazma proteinlerinin konsantrasyonuna da bağlıdır (Connes vd 2008). Plazma proteinleri, şekil ve büyüklüklerine bağlı olarak plazma viskozitesine farklı etki ederler. Bu

proteinlerin konsantrasyonlarındaki herhangi bir artış PV ve dolayısıyla TKV'nin artmasına neden olabilir (Késmárky vd 2008).

Deformabilite, belli bir yapının herhangi bir kuvvetin etkisi altında şeklini geri dönüşümlü olarak değiştirebilme yeteneğidir. Eritrosit deformabilitesi ise kan akımı sırasında eritrositin kendisine uygulanan güçlere şekil değiştirerek cevap verebilme yeteneğidir (Baskurt vd 2004). Eritrositler, oksijeni akciğerlerden dokulara taşıyan ve karbondioksitin dokulardan akciğerlere geçmesine izin veren oldukça uzmanlaşmış hücrelerdir. Olgun eritrositler çapı yaklaşık 8 mikrometre (μm) olan ve 2 μm kalınlığında bikonkav disklerdir. Eritrositlerin benzersiz şekli ve yapısı bu hücrelere özel mekanik özellikler kazandırır ve fizyolojik fonksiyonları için gereklidir (Baskurt ve Meiselman 2003). Bu şeklin iki ana avantajı vardır. İlk olarak, solunum gazlarının verimli bir şekilde difüzyonu için önemli olan daha büyük yüzey alanı/eritrosit hacim oranına izin verir. İkincisi, eritrosit deformabilite özelliği gösterir (Schmid-Schonbein 1976). Eritrosit deformabilitesi veya hücrenin uygulanan stres altında şeklini değiştirme kapasitesi, eritrosit fonksiyonu için önemlidir. Eritrositlerin şekil değiştirme yeteneği, dolaşımda hayatta kalmalarının en önemli belirleyicilerinden biridir, çünkü çapı 7,2 μm olan ortalama bir eritrosit, çapı 3-4 μm gibi küçük dar kapilerden geçmek zorundadır (Mohandas vd 1980). Eritrosit deformabilitesi hücre geometrisi, sitoplazmik bileşim, iç viskozite ve membran özellikleri ile belirlenir (Connes vd 2016). Hücre membranının viskoelastisitesi ise, membranın moleküler yapısına ve hücrenin metabolik durumuna bağlıdır (Başkurt ve Meiselman 2003, El-Sayed 2005).

2.5.1. Eritrosit Deformabilitesi ve Deformabiliteyi Etkileyen Faktörler

2.5.1.1. Eritrosit Membranının Viskoelastik Özellikleri

Nükleussuz eritrositin tek yapısal bileşeni olan plazma zarı, çeşitli antijenik, taşıyıcı ve mekanik özelliklerinin tümünü oluşturmaktadır. İnsan eritrositlerinin elastik özellikleri, membran deformabilitesi ve stabilitesidir (Mohandas ve Gallagher 2008). 7~8 μm çapında normal eritrosit, deformabilitesini kullanarak çapı yaklaşık 4 μm olan bir kapillerden geçebilir (Li vd 2007). Eritrosit membranı, yaklaşık 20 majör protein ve en az 850 minör proteinin katıldığı bir sıvı çift katlı lipit tabakadan oluşur (Andolfo vd 2016). Eritrosit membranının ana yapı proteinleri spektrin, aktin ve protein 4.1'dir (Discher 2000). Fosfolipid zarına bağlı spektrin moleküler ağı,

eritrositin belli kuvvetler altında kolayca deformabiliteye uğraması için gerekli mekanik özellikleri sağlar. Spektrinin ağsı yapısı hücreye esneklik ve güç verir. Ortamda kuvvet yokken spektrin katlanmış haldedir, kuvvet altında ise spektrinin bir bölümü uzayıp bir bölümü büzülür ve eritrositin şekli değişmiş olur (Mohandas ve Chasis 1993). Kendilerine özgü bikonkav yapısıyla eritrositler çok ince kapillerlerden bile bu esneklikleri sayesinde kolayca geçerler ve hemen bikonkav şekillerine geri dönerler. Membran üzerindeki diğer proteinlerden bir kısmı ise transmembran proteinleridir ve temel olarak taşıyıcı fonksiyona sahiptirler. Band 3, eritrositlerde majör bir transmembran protein ve anyon değiştirici olup membran yapısının korunmasında etkilidir. Membrandaki lipoprotein tabakanın altında spektrin, aktin, band 4.1 proteinlerinin hegzogonal olarak dizildiği iki zincirden oluşan güçlü, esnek, daha az hareketli membran iskeleti vardır. Membran, eritrosit şekli, stabilitesi ve deformabilitesini sağlayan protein-protein ve lipit-protein etkileşimleriyle hücre iskeletine bağlanır. Hücre iskeletinin birçok özelliği için spektrin-ankirin-band 3 ilişkisi gereklidir (Palek 1987); ancak band 3 yokluğunda bile iskelet sağlam kalmaktadır. Band 4.1 proteini spektrin-aktin iskeletinin esnekliğini sağlamaktadır (Diakowski vd 2006).

2.5.1.2. Hücre Geometrisi (Yüzey Alanı-Hacim İlişkisi)

Fizyolojik olarak, eritrositler, oksijenin ve karbondioksitin verimli bir şekilde alışverişi için gerekli olan geniş yüzey alanını korumak zorundadır ve bunun için de mikrosirkülasyondan geçtiği her seferde doğal bikonkav formlarından farklı bir şekle dönüşmelidir (Tutwiler vd 2018).

İstirahat halindeki eritrositin bikonkav disk şeklindeki yapısı 90 femtolitre (fL) kadar bir hacimde, 8 μm çaptadır ve 140 μm^2 membran yüzey alanına sahiptir. Eritrosit eğer sferosit şeklinde olsaydı aynı hacimdeki membran yüzey alanı 97 μm^2 'de kalırdı. Yani bikonkavlık aynı hacime sahip küresel bir yapıdan %40 oranında daha fazla yüzey alanı sağlamaktadır. Eritrositlerin bu özel şeklinin korunmasında etkili bazı faktörler vardır. Bunlar, membran içindeki elastik kuvvetler, membran yüzeyindeki elektriksel kuvvetler, yüzey gerilimi, osmotik ve hidrostatik basınçlardır (Huisjes vd 2018). Bu faktörlerden herhangi biri sağlanmadığında eritrosit şekli bozulur, deformabilite yeteneği de azalır.

2.5.1.3. Sitoplazmik Viskozite

Eritrosit hacminin %70'i sudan oluşur. Geri kalan %30'luk hacmin ise %25'ini hemoglobin (Hb) ve %5'ini protein, lipoprotein ve membran materyalleri oluşturmuştur (Guyton ve Hall 1996). Normal eritrositlerin kayma kuvvetlerine cevap olarak şeklini hızla değiştirme kabiliyeti sitoplazmik viskoziteye bağlıdır. Sitoplazmik viskozite ise Hb konsantrasyonu ile belirlenir (Mohandas vd 1983). Normal koşullarda Hb sıvı yapısı ve düşük viskozitesi nedeniyle eritrosit deformabilitesini anlamlı ölçüde etkilemez. Ortalama eritrosit Hb konsantrasyonu normal insanlarda 27-37 gr/dl arasındadır, bu aralıkta sitoplazmik viskozite 5-15 cP kadardır ve bu değer üzerinde Hb solüsyonunun viskozitesi hızlı bir şekilde artar (Mohandas ve Chasis 1993). Hb konsantrasyonlarında 37 g/dL'nin üzerindeki artışlar hem uzama hem de bükülmeden sonra hücrenin başlangıç şeklini geri kazanma oranını belirgin şekilde azaltır (Evans vd 1984). Bu şekilde kapiller mikrosirkülasyonda dar kapillerlere uyum sağlama yeteneği ve bununla birlikte dokulara oksijen dağıtılması, artmış sitoplazmik viskozite nedeniyle riske atılmış olur (Mohandas ve Gallagher 2008).

Eritrositlerin Hb konsantrasyonlarını dar bir aralıkta tutma yetenekleri, kendi hacimlerini kontrol altında tutmalarıyla ilişkilidir. Eritrosit hacmi de ilk olarak total katyon içeriği ile belirlenir ve membrandan Na⁺ ve K⁺ taşınmasında rol oynayan çok sayıda transport proteini sitoplazmik viskozitenin düzenlenmesinde etkindir (Lew ve Bookchin 2005).

2.5.2. Eritrosit Deformabilitesini Etkileyen Fizyopatolojik Durumlar

Eritrosit deformabilitesinin klinik önemi karmaşıktır. Bozulmuş eritrosit deformabilitesi doku perfüzyonunu ve oksijenlenmeyi azaltabilir (Parthasarathi ve Lipowsky 1999). Kanın, yüksek Htk değerinde bile sıvı fazda tutulması ve daha büyük damarlarda kan viskozitesinin azaltılmasına izin verilmesi, eritrosit sağkalımının ana belirleyicisi olarak kabul edilir. Normal eritrosit deformabilitesinin korunması ATP formundaki metabolik enerjinin mevcudiyetine bağlıdır (Baskurt ve Meiselman 2003).

Eritrositin rijiditesi ve deformabilitesi doku perfüzyonunda ve kardiyovasküler hastalıkların etiolojisinde çok önemli bir rol oynar (Dagianti vd 2000, Fornal vd

2010). Genetik anormallikler, hücrenin yaşı, yaşlanma, HT, DM, dislipidemi veya diğer herhangi bir faktörün neden olduğu eritrosit deformabilitesindeki azalma kan viskozitesini artırır ve dolayısıyla uygun doku perfüzyonunu bozar. Fizyolojik koşullarda, kan akımı ve doku perfüzyonunda herhangi bir değişiklik olduğunda, vasküler kontrol mekanizmaları damar çapını değiştirerek kompanse ederler; ancak, damar yapısı aterosklerozis gibi belli hastalık süreçlerine bağlı olarak bozulmuşsa, yeterli vazomotor rezerv olmadığından bu kompanseasyon gerçekleşmeyebilir (Baskurt vd 2004). Anormal hemoreolojik parametreler hem makro hem de mikrosirkülasyonda bozulmuş hemodinamiye yol açar. Vasküler endotelin geniş bir alanı, endotel fonksiyon bozukluğu, arteryel duvarın yeniden şekillenmesi ve adezyon moleküllerinin aşırı ekspresyonuna neden olan, nihayetinde inflamasyonu ve aterosklerotik plak oluşumunu teşvik eden düşük osilasyonlu kayma stresine maruz kalır (Alexy vd 2015).

Yaygın bir KVH risk faktörü olan hiperkolesterolemiyle birlikte plazma kolesterol seviyesinin artması, eritrosit membranında lipit peroksidasyonunun yoğunluğu ve akışkanlığında değişikliklere neden olmaktadır (Koter vd 2002, 2003, Broncel vd 2007). Membran kolesterolünün artması, eritrosit deformabilitesinde progresif bir azalmaya neden olur.

Reolojik kan davranışı, yaşlanmadan da etkilenir. Yapılan çalışmalarda artan plazma fibrinojen konsantrasyonu, yaşla birlikte daha sık görülen vasküler sorunların (miyokard enfarktüsü, felç vb.) en güçlü belirleyicisi olarak tanımlanmıştır. Hemoreolojik bir değişken olan PV, plazma fibrinojen konsantrasyonundan doğrudan etkilenir ve bu nedenle yaşlanma ile plazma viskozitesinde artış gözlemek şaşırtıcı değildir (Feher vd 2006).

Membrandaki su ve elektrolit dengesini etkileyen metabolik değişiklikler veya ozmotik etkileri yansıtan sitoplazmik Hb konsantrasyonu ve viskozite değişiklikleri de eritrosit deformabilitesini bozabilmektedir. Eritrositlerin bulunduğu ortamın osmotik basıncındaki artış, hücre yüzey alanı sabit olmak koşuluyla eritrosit hacminde azalmaya sebep olur. Yüksek osmolarite ayrıca membran komponentleri ile Hb arasında bir etkileşim meydana getirerek eritrosit deformabilitesini azaltır. Osmolaritenin azalması, eritrosit hacminde artışa neden olarak deformabiliteyi zıt yönde etkiler (Mohandas ve Chasis 1993). Hipoosmolar bir ortamda Hb konsantrasyonunda, dolayısıyla sitoplazmik viskozitede bir azalma olacağından kitle halindeki akım kolaylaşırken, belli bir yüzey alanında hacim artmış olacağından dar bir kanaldaki akım zorlaşır (Üyüklü 2006).

2.5.3. Metabolik Sendromda Hemoreolojik Değişiklikler

MetS terimi, KVH risk faktörleri kümesini ifade eder. MetS patofizyolojisi, kan reolojisine değinilmeden tanımlanırsa eksik kalır. Eritrositlerin oksidatif strese maruz kalma eğilimi her zaman vardır ve bu nedenle MetS'in tüm bileşenlerinde oksidatif stres ortak bir patoloji sebebidir (Gyawali vd 2012). Yapılan çalışmalar eritrosit membran yapısal değişikliklerinin MetS ile ilişkili olduğu sonucunu doğurmuştur (Anichkov vd 2005, Starodubtseva vd 2007, Vayá vd 2011)

MetS'de görülen bazı anormalliklerin kanın reolojik özelliklerini etkileyebileceği bilinmektedir (Solá vd 2009). Reolojik indekslerle (özellikle eritrosit deformabilitesi) bazı lipoproteinler, insülin konsantrasyonu, morbid obezite ve MetS arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Wiewiora vd 2014).

PV birçok çalışmada bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Seviyesi, fibrinojene paralel olarak değişebildiği gibi, trigliserit seviyesinden de etkilenebilir. (Késmárky vd 2008). TKV'nin artması insülin ve glikozun insüline duyarlı dokulara girişini azaltır ve bu nedenle insülin direncine, MetS veya Tip 2 DM'ye yol açabilir (Minato vd 2017).

DM'yle ilişkili hipergliseminin neden olduğu glikoz oksidasyonu ve protein glikasyonu, eritrositlerin mekanik ve reolojik özelliklerinde değişikliklere neden olabilir. Glikozun eritrosit deformabilitesi üzerindeki etkisini göstermek için eritrositler, artan glikoz konsantrasyonu ile in vitro 2 saat inkübe edildiğinde deformabilite özellikleri glikoz içermeyen ortamda inkübe edilen eritrositlerle karşılaştırıldığında azalmıştır (Gyawali vd 2017). Membran proteini glikasyonu, kısmen eritrositlerdeki yapısal değişiklikleri, azalmış deformabiliteyi ve sonuç olarak artmış TKV'yi belirleyebilir (Schmid-Schönbein vd 1969). DM'de membran lipid-protein etkileşimindeki değişikliklere bağlı eritrosit membranının viskoelastik özellikleri azalır (Radosinska ve Vrbjar 2016). DM'de eritrosit deformabilitesinin azalmasının bir başka nedeni, Na⁺-K⁺-ATPaz aktivitesindeki düşüşle membran rijiditesinin artmasıdır (Juhan-Vague vd 1986; Radosinska ve Vrbjar 2016). Bir çalışmada hiperglisemiyle birlikte, eritrosit çevresinin artıp alanının azaldığı ve membranda düzensizliğin geliştiği gösterilmiştir (Babu ve Singh 2004). Ayrıca, başka bir çalışmada, diyabetik deneklerde kontrollere kıyasla daha fazla sayıda akantosit (Membranda dikensi çıkıntılara sahip eritrosit formu) ve stomatosit (fincan formları) varlığı tespit edilmiştir (Straface vd 2002). Bununla birlikte, gerekli tedaviden sonra eritrosit morfolojisinin normale döndüğü gösterilmiştir. Sonuç olarak

eritrosit morfolojik değişikliklerinin, DM ve MetS gibi patofizyolojilerde klinik önemi vardır.

Son on yılda, insülin direnci ile kan reolojisi anormallikleri arasındaki korelasyonlar tanımlanmıştır (Høiegggen vd 1998). Hipervizkozite, insülin direncinin bir belirtisi olarak kabul edilebilir (Brun 2002) ve insülin direnci bulunan metabolik bozuklukların çoğunun kan reolojisini bozması muhtemeldir (Moan vd 1994, Brun vd 2002). İnsülin direnci, obezitenin hemoreolojik bozukluklarla ilişkili olduğunu bildiren bulgulara destek sağlar (Brun vd 2002).

MetS'in bir diğer bileşeni HT'dir. Hipertansif hastalarda TKV ile PV'nin yüksek olduğu ve eritrosit deformabilitesinin azaldığı bildirilmiştir (Kilic-Erkek vd 2014). Esansiyel HT'si olanların eritrosit membranlarında Na^{+1} iyonu taşınması ve membran tarafından Ca^{+2} bağlanması değişmektedir (Postnov vd 1977). Ayrıca esansiyel HT'de eritrositlerin sitoplazmasında serbest Ca^{+2} konsantrasyonunun arttığı da bildirilmiştir (Y. V. Postnov 1990). İyon taşınması ve konsantrasyonundaki bu defektler eritrosit membran değişikliklerini ve bozulmuş hücre iskeletini açıklayabilir. Spektrin fosforilasyonu artan sitozolik Ca^{+2} konsantrasyonları nedeniyle azalır ve bu nedenle eritrositler daha az şekil değiştirebilir. Bu hastalarda ATP havuzu da etkilenir ve eritrosit membran özellikleri ile morfolojisinde değişiklikler ortaya çıkar (Gyawali vd 2012).

MetS'de dislipidemi, yüksek TG ve/veya düşük HDL'yi ifade eder. Otolog ve standart TKV, total kolesterol, TG ve LDL ile pozitif, HDL ile negatif korelasyon göstermektedir. Hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi, yüksek lipoprotein konsantrasyonuna bağlı olarak PV'yi artırır (Pollak ve Falk 1992). LDL eritrositler arasındaki etkileşimi veya agregasyonu artırabilir ve böylece TKV'nin yükselmesine neden olabilir (Gyawali vd 2017). Yüksek seviyelerde total kolesterol ve LDL, eritrosit membran lipidlerinin oksidasyonunu artırabilir. Araştırmacılar obezite ve insülin direncinin hemoreoloji üzerindeki etkisinin dolaylı olarak dislipidemi ile olabileceğini öne sürmüşlerdir. İn vivo eritrosit permeabilitesinin yüksek seviyelerde total kolesterol ve LDL tarafından bozulduğu gösterilmiştir (Lee vd 2004). HDL, eritrosit membranlarında Ca^{+2} ile indüklenen prokoagülan aktiviteyi inhibe eder. HDL ayrıca eritrosit membranına bağlanmada LDL ile rekabet eder, LDL'nin neden olduğu eritrosit agregasyonunu inhibe eder ve böylece TKV'yi azaltır (Gyawali vd 2017). Plazmadaki artan kolesterol konsantrasyonu, eritrosit membranında da görülür, bu da şeklin değişmesine ve rijiditenin artmasına neden olur (Kanakaraj ve Singh 1989). Dolayısıyla dislipidemi eritrosit deformabilitesini azaltır. Hipertrigliseridemi eritrositlere toksiktir ve azalan deformabilite, membran akışkanlığı

ve artan osmotik kırılabilirliğe yol açabilir (Zhao vd 2006). Serum kolesterolünde 100 mg/dl'lik bir yükseliş, ortalama PV'de 0.05 cP artışa sebep olur. TG'lerin TKV üzerinde deneysel olarak belirgin bir etkisi vardır ancak bu etki PV'deki değişikliklerle değil, eritrosit agregasyonu ile açıklanmaktadır (Brun vd 2018). Serumdaki ve LDL fraksiyonundaki yüksek kolesterol seviyesinin etkisine yönelik çalışmalar, hiperkolesterolemik hasta grubunda eritrosit deformabilitesinin normokolesterolemik deneklere göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir (Kohno vd 1997). Tip 2 DM'li hastalarda LDL seviyesi ile eritrositteki Na⁺-K⁺-ATPaz aktivitesi arasında negatif korelasyon vardır ve anlamlı olarak daha düşüktür (Chakraborty vd 2011).

Obezlerde adipoz doku, metabolik risk faktörleri ile ilişkili birçok faktör salgılar. Esterifiye olmamış yağ asitlerinin aşırı miktarda salınması karaciğer, kas ve visseral adipoz dokuda ektojik yağ birikmesine yol açar. Ektojik yağ ile MetS risk faktörlerinin yakın ilişkisi bulunmaktadır (Metabolik Sendrom Derneği 2009). Obez bireylerde %3'den fazla kilo kaybının, gelişmiş kan reolojisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Sato vd 2009). Bir çalışmada morbid obezler normal kilolu sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, obezler daha yüksek PV ve eritrosit agregasyonu (3 s^{-1}) ve düşük eritrosit deformabilitesi göstermiştir (Vayá vd 2011). MetS olan ve olmayan obez bireyler arasında reolojik parametreler açısından ise istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır. Araştırmacılar değişen reolojinin sadece MetS ile değil, obezitenin kendisiyle de ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Standart TKV obez vakalarda obez olmayan vakalara göre daha yüksek bulunmuştur. Obezitede yüksek Htk ve eritrositlerin agregat olma eğilimi, artmış TKV için ana faktörler olarak düşünülebilir (Wiewiora vd 2007). Morbid obez kadınlarda eritrosit akışkanlığı azalmıştır (Levy vd 1993). Mikrokanallar yoluyla kanın geçiş süresi, MetS'lilerde MetS olmayan obezlere göre yüksek bulunmuştur ve ayrıca vücut ağırlığındaki artışlar, VKİ, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve serum TG düzeyi gibi MetS değişkenleri ile anlamlı derecede koreledir (Sato vd 2009). Bununla birlikte, MetS'li obez hastalar, MetS olmayan obez hastalardan daha düşük eritrosit deformabilitesine sahiptir ve bu nedenle, obezitenin değil, insülin direncinin düşük deformabiliteden sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır (Gyawali vd 2012). Ancak yapılan çalışmalardan sonra kan reolojisinin obezite ile ilişkisinin basit ve doğrudan olmadığı düşünülmektedir.

MetS, oksidatif stres ve sistemik inflamasyon durumudur. Oksidatif stres ve inflamasyon, vasküler bozukluklar ve dolaşım bozukluklarında önemli bir rol oynar (Gyawali ve Richards 2015). Pro-oksidan ve inflamatuvar sitokinler endotelial

disfonksiyona neden olur. Endotelial disfonksiyonda NO biyoyararlanımı azalır (Shimokawa 1999). NO eritrosit deformabilitesinin iyileştirilmesinde rol oynar. Bu olaylar zinciri eritrosit deformabilitesini tamamen azaltır (Korbut ve Gryglewski 1993). Araştırmacılar, eritrositlerin morfolojik değişikliklerinin (diskositlerin stomatositlere veya ekinositlere dönüşmesi) oksidatif stresin ve sistemik inflamasyonun bir sonucu olabileceğini savunmaktadır. Morfolojik olarak anormal eritrositler endotel ile etkileşime girebilir, endotel disfonksiyonunu daha da artırabilir. Bu sonuçlar TKV'nin artmasına neden olur. Eritrositler serbest radikallerin atılmasında önemli bir rol oynar (Richards vd 1998) ve bu rolü yerine getirirken endojen indirgeyici maddeleri tüketen oksidasyon nedeniyle hasar gördükleri öne sürülmüştür (Richards vd 2000). Bu hasar daha sonra şekil değişikliklerine ve eritrosit membran değişiklikleri ile iskelet proteinlerindeki kararsız grupların oksidasyonuna yol açar (Gyawali vd 2012). MetS'in dört bileşeninden (DM, dislipidemi, HT ve obezite) herhangi birinin iki veya daha fazlasının eşzamanlılığı, eritrosit oksidatif stres ve morfolojik değişikliklerinde ek bir etkiye sahip olabilir; TKV' de bir artışla vaskülopatiyeye yol açabilir. Dolayısıyla, MetS KVH için kaçınılmaz bir risk faktörü olabilir.

2.5.4. Egzersiz ve Hemoreoloji

Egzersiz hemoreolojisi klinik hemoreolojinin büyüyen bir alanıdır (Caminiti vd 2009, Brun vd 2010, 2012) ve sporcularda, sedanterlerde, çeşitli hastalıklara sahip hastalarda birçok çalışmanın konusu olmuştur (Bishop vd 2004, Józsa 2011). Fiziksel inaktivite evrensel olarak önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilir, ancak bu konudaki mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılammıştır. Kan akışı özelliklerinin egzersize bağlı değişiklikleri makul bir açıklama sunabilir. Dintenfass ve Ernst tarafından yapılan öncü çalışmalardan sonra, egzersiz sırasında kan akışkanlığının bozulduğu (kısa süreli egzersize bağlı hiperviskozite) ve düzenli egzersiz uygulamasının bir sonucu olarak iyileştiği görülmüştür (Dintenfass ve Lake 1976, Ernst 1985). Egzersizin tipi, şiddeti ve süresi reolojik değişikliklerin ortaya çıkmasını etkilemektedir (Kılıç-Toprak vd 2019). Son 30 yıl içerisinde farklı egzersiz tiplerinin hemoreolojik parametreler üzerindeki etkileri çalışılmış ancak hangi mekanizmalarla etki ettiği netlik kazanamamıştır.

Egzersiz hemoreolojik etkileri 3 dönemde incelenir;

1. Kısa dönem etkisi; sıvı kaymalarından kaynaklanan hiperviskozite durumu

2. Orta süreli etkisi; akut etkilerin tersine plazma hacminde artış, plazma viskozitesi ve Htk'da azalma (oto-hemodilüsyon fenomeni)
3. Uzun süreli etki; hormonal ve metabolik değişimler sonucu kan akışkanlığının artışı

2.5.4.1. Egzersizin Kan Reolojisine Kısa Süreli Etkileri

Akut egzersizde O₂ taşıma kapasitesini artırmak için Hb konsantrasyonu plazma hacminin azaltılması yoluyla artırılır, Gerçekte Hb sayısı artmaz ancak sıvı hacmi azaldığından kanın belli bir miktarına düşen Hb miktarı artar. Egzersiz sonrası hemokonsantrasyonun Htk ve PV'deki artıştan sorumlu başlıca mekanizma olduğu sonucuna varılmıştır ve egzersiz sırasında belirli bir kayma hızında TKV'nin de artmasına katkıda bulunur. (Letcher vd 1981, Brun vd 2013). Denekler ister sedanter ister antrene olsunlar kısa süreli maksimal veya submaksimal egzersiz yaptıklarında, PV egzersiz sonunda bazale göre genellikle %5-10 kadar artar (Ernst 1985, Connes vd 2004, 2013). Artan PV, fibrinojen, alfa1-globülinler, alfa2-globülinler, beta-globulinler gibi plazma protein içeriğindeki artışa ve muhtemelen en azından kısmen dehidratasyona bağlanmıştır (Connes vd 2013). Kan viskozitesinin artması metabolik hastalıklar için risk faktörüdür. Hemokonsantrasyona bağlı değişiklikler beş ayrı mekanizmayla ortaya çıkmaktadır (Brun vd 2010).

1. Eritrositlerin dolaşım sisteminde yeniden dağılımı
2. Dalak kontraksiyonu ile dolaşımdaki eritrosit sayısının artması
3. Plazma proteinlerinin artması
4. Isı regülasyonu için terlemeyle ısı kaybı
5. Kas hücrelerinde su tutulması (Vandewalle vd 1988, Brun vd 1998, Waltz vd 2013).

2.5.4.2. Egzersizin Kan Reolojisine Orta Süreli Etkileri

Egzersiz izleyen saatlerde, akut egzersize yanıt olarak gözlenen akut hiperviskozitenin tersine çevrilmesini temsil eden ve "otohemodilüsyon" ile

sonuçlanan plazma hacminde bir artış vardır (Brun vd 1998; Ernst vd 1991). Egzersizin düzenli olması, kronik bir otohemodilüsyona yol açar. Sporculardaki düşük Htk otohemodilüsyonla açıklanabilir ve sporcularda Htk ve fiziksel iyilik hali arasında negatif korelasyon vardır (Brun 2000, Brun vd 2010). Hemoreolojik modifikasyonlar egzersiz sırasında O₂ taşınması ve dokuya iletimini büyük ölçüde etkileyebilir çünkü kalp debisini (Connes vd 2009, Stark ve Schuster 2012) ve vasküler direnci değiştirebilirler.

2.5.4.3. Egzersizin Kan Reolojisine Uzun Süreli Etkileri

Egzersizin uzun süreli etkisi ile hormonal ve metabolik değişimler sonucu kan akışkanlığında artışa sebep olduğu bilinmektedir. 1986 yılında, Dudaev erkek KAH'lılarda 30 günlük bisiklet egzersizinin etkilerini kontrollerle kıyasladığı bir çalışmada, düzenli egzersizin eritrosit membranında fibrinojen, TG ve kolesterol düzeylerini düşürürken, HDL seviyesini artırdığını göstermiştir (Dudaev vd 1986). Fibrinojen ve TG konsantrasyonlarının, hemoreolojik ve hemodinamik iyileşmelerle korele olduğu, egzersizin neden olduğu lipid metabolizması değişikliklerinin muhtemelen kan reolojisinin iyileştirilmesinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (Brun vd 2010).

Toplam yaşlı eritrosit sayısının yaklaşık %1'i her gün genç eritrositler ile değiştirilir. Bu yeni genç eritrositler sürekli olarak dolaşıma salınırken, eski hücreler retikülo-endotelyal sistem tarafından dolaşımdan atılır (El-Sayed vd 2005). Uzun dönem yapılan düzenli egzersizin de, eritrositleri yüksek oranda hemolize uğratarak, onların yaşam sürelerini kısaltıp genç eritrositlerle yer değiştirmelerinde etkili olduğu saptanmıştır (Smith 1995). Daha önceki çalışmalar, genç eritrositlerin reolojik özelliklerinin yaşlı eritrositlerden farklı olduğunu ve dayanıklılık eğitilmiş sporcuların kanının sedanter bireylerden daha genç eritrositlere sahip olduğunu göstermiştir. Genç eritrositler daha fazla şekil değiştirme yeteneğine sahiptirler ve agregasyon özellikleri düşüktür (Green vd 1991). Ayrıca, antremanlı sporcularda PV, Htk, eritrosit agregasyonu ve rijiditesi, sedanter bireylere göre daha düşüktür. Genç ve yaşlı eritrosit süspansiyonları, fiziksel olarak aktif sporcularda kontrollerden daha fazla akışkanlık gösterir (El-Sayed vd 2005). Eritrositlerin içindeki toplam su içeriği, serbest ve bağlı suyun yüzdelik dağılımı, egzersiz ile değişmektedir. Peyreigne ve arkadaşları egzersiz eğitimin eritrosit su içeriğinde bir artış ile ilişkili olduğunu ve bunun serbest suda orantılı bir düşüş ve bağlı sudaki artışla paralel olarak

gerçekleştiğini belirtmiştir. Eritrosit hacmi egzersiz ile değişmese de, bağlı sudaki yüzdelik artışın, eritrositlerin daha çok deformabiliteye uğramasına neden olduğu ve dolayısıyla oksijen iletimini kolaylaştırması nedeniyle avantajlı olduğu düşünülmüştür (Peyreigne vd 1998, 2001, El-Sayed vd 2005).

2.5.5. Egzersizin Eritrosit Deformabilitesine Etkisi

Yapılan çalışmalarda hem akut anaerobik (Yalcin vd 2003) hem aerobik kronik egzersizin (Oostenbrug vd 1997, Yalcin vd 2000), eritrosit deformabilitesi üzerine etkileri bakımından farklı sonuçlar bulunmuştur, bu çalışmaların çoğu bir azalma bildirmiştir (Ernst 1985, Connes vd 2013) ve bu azalma egzersiz sırasında kan viskozitesindeki artışa katkıda bulunabilir. Eritrosit deformabilitesinde hafif bir azalma oksijen ekstraksiyonunu artırmak için faydalı olabilirken (Tripette vd 2009), DM (Schmid vd 1976) gibi çeşitli hastalıklarda gözlenen ciddi eritrosit deformabilite bozukluğunun zararlı olduğu açıktır (Connes vd 2011, Lamarre vd 2014). Az sayıda çalışma ise egzersize cevaben eritrosit deformabilitesinde iyileşme olduğunu göstermiştir (Connes vd 2004, Connes vd 2009, Wahl vd 2012). Bu sonuçlar egzersizin eritrosit deformabilitesi üzerine etkilerinin, egzersiz tipine, şiddetine, süresine, bireyin antrenman düzeyine ve deformabilitenin ölçümü için kullanılan metoda bağlı olduğunu göstermiştir.

Egzersiz sırasında eritrosit deformabilitesinin bozulmasına yol açan farklı mekanizmaların olduğu ileri sürülmüştür. Egzersiz sırasında anaerobik glikoliz sonucu ortaya çıkan laktik asit, kanda belli bir düzeye ulaştığında eritrosit içinde birikir (Lipovac vd 1985, Smith vd 1996) ve eritrosit deformabilitesini olumsuz etkiler (Brun vd 1998). Egzersiz esnasında eritrosit rijiditesini etkileyen bir diğer mekanizma serbest radikallerin üretimidir (Connes vd 2004). Oksidatif stres eritrosit deformabilitesini azaltır (Yalcin vd 2003). Eritrosit membranındaki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu artar, eritrosit membran proteinlerinin polimerizasyonu oluşur, katyon geçirgenliği artar, eritrosit membranı ile Hb arasında çapraz bağlantılar artar ve tüm bunların sonucunda deformabilite azalır (Mohandas ve Chasis 1993). Koşma gibi sporlarda eritrositlerin plantar sirkülatauar yatakta travmatik hasarlanmaları deformabiliteyi azaltabilir (Brun vd 2002), ancak bu konu tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır.

Egzersiz sırasında sıvı tüketilmesi de eritrosit reolojisini etkiler (Vandewalle vd 1988) ve akut egzersizin eritrositlerde serbest su yüzdesini artırdığını gösteren

nükleer manyetik rezonans ölçümleri mevcuttur (Brun vd 2002). Ayrıca hormonlar da glukagon (Muravyov ve Tikhomirova 2013), norepinefrin, lökotrien B4 (Mary vd 1989), lökotrien C4 veya atriyal natriüretik peptit (Zamir vd 1992) kan reolojisini etkileyebilir.

2.6. Hipotez

MetS'li bireylere medikal tedaviye başlamadan önce yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Literatürde MetS'lilerde basit, ekonomik, güncel ve aerobik bir egzersiz türü olan yüzme eğitimine cevap olarak otolog ve standart tam kan viskozitesi, plazma viskozitesi, eritrosit deformabilitesi ve oksidatif hasarı inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ek olarak, bu parametrelerdeki olası değişimlerin detraining sürecinden nasıl etkileneceği de bilinmemektedir. Mevcut tez kapsamında, literatürdeki bahsedilen bu bilgi açıklıklarının kapatılması amacıyla aşağıdaki hipotezler geliştirilmiştir;

- 1) Metabolik sendrom oluşturulan sıçanlarda erken yaşta başlanan, uzun süreli, hafif-orta şiddette geniş kas gruplarını içerecek şekilde uygulanan aerobik egzersiz protokolü MetS gelişiminin önlenmesine katkıda bulunur, hematolojik, hemoreolojik parametreler üzerinde olumlu etkilere neden olur.
- 2) Metabolik sendromlu sıçanlarda uzun süre devam eden kronik egzersizlere adaptasyon sonucu oksidatif stres azalır.
- 3) MetS'li sıçanlarda 8 haftalık detraining süreci egzersizin olumlu etkilerinin- kısmen de olsa- geri dönmesine sebep olur.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan 29.08.2018 tarihli/60758568-020/56743 sayı numarası ile etik onay alınmıştır.

Araştırmamız Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ve Pamukkale Üniversitesi Deneysel Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapılmıştır ve tüm çalışma boyunca deney hayvanları çalışma etiğine uygun davranılmıştır.

3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi ve Gruplandırılması

Çalışmada kullanılan 80 adet yeni doğan erkek Wistar Albino sıçan Pamukkale Üniversitesi deney hayvanları biriminden temin edilmiştir. Deney süresi boyunca hayvanlar ortam ısısı $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ olan ve 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsü otomasyonuna sahip olan Deney Hayvanları Ünitesi Laboratuvarlarında barındırılmıştır. Sıçanların emme süreleri bitince, beslenmelerinde 8 mm'lik standart sıçan pellet yemi kullanılmıştır. İçme suyu olarak musluk suyu verilmiştir. Hayvanların istedikleri kadar yem ve su tüketmelerine izin verilmiştir.

Çalışmamızda Kontrol grubu Zaman 1 (KGZ1, n=10), Kontrol grubu Zaman 2 (KGZ2, n=10), Egzersiz grubu Zaman 1 (EGZ1, n=10), Egzersiz grubu Zaman 2 (EGZ2, n=10), MetS grubu Zaman 1 (MZ1, n=10), MetS grubu Zaman 2 (MGZ2, n=10), MetS Egzersiz grubu Zaman 1 (MEGZ1, n=10) ve MetS Egzersiz grubu Zaman 2 (MEGZ2, n=10) grubu olmak üzere 8 grup oluşturulmuştur.

Egzersiz yaptırılacak sıçanlar 21 günlük olunca 1. gün 10 dakika ile başlamak suretiyle, süresi orantılı olarak artırılarak, 3. gün 30 dk'ya çıkacak şekilde yüzme egzersizi uygulanmış; havuz ve egzersize adapte olmaları sağlanmıştır. Egzersiz gruplarına aynı şiddet ve sürede egzersiz uygulanmıştır. Egzersiz yapan sıçanlar ve zaman 1 grubu sıçanlar 150 günlük (5 aylık) iken kesilmiştir. Egzersizi takiben 8 hafta detraining uygulanmış, zaman 2 grubu sıçanlar da aynı süre kafeslerinde bekletildikten sonra kesilmiştir. Böylece tüm gruplardaki sıçanların yaş olarak benzer olmaları sağlanmış; parametrelerdeki yaşa bağlı değişimler standardize edilmiştir. Uygulanan egzersiz ve detraining protokolü daha ayrıntılı açıklanacaktır.

Tablo 3.1 Deney gruplarının oluşturulması

Kontrol grubu Zaman 1 (n=10)	MetS grubu Zaman 1 (n=10)
Kontrol grubu Zaman 2 (n=10)	MetS grubu Zaman 2 (n=10)
Egzersiz grubu Zaman 1 (n=10)	MetS Egzersiz grubu Zaman 2 (n=10)
Egzersiz grubu Zaman 2 (n=10)	MetS Egzersiz grubu Zaman 2 (n=10)

Olası bir enfeksiyon deney sonucunu önemli oranda etkileyebileceğinden hayvanlar enfeksiyon yönünden çok sıkı kontrol edilmiştir.

3.2. Metabolik sendrom oluşturulması

Yetişkin erkek sıçanlar ısı ve ışık kontrollü odalarda çiftleştirilerek hamile sıçanlar elde edilmiştir. Doğumdan sonra yenidoğan sıçanlara monosodyum glutamat (MSG) 2. 4. 6. 8. ve 10. gün (4mg/g/vücut ağırlığı) subkutan olarak enjekte edilmiştir. Kontrol gruplarına bu süreç boyunca %0,9'luk izotonik NaCl enjeksiyonu yapılmıştır.

Hayvanlar 21. gün sütten kesilerek standart sıçan yemi ile beslenerek, ısı ve ışık kontrollü odalarda 129 gün boyunca takip edilmiştir.



Şekil 3.1 Yenidoğan sıçan görüntüsü

3.3. Egzersiz Protokolü

Tüm egzersiz gruplarında 24. gün egzersize başlanılmış 18 hafta boyunca, haftada 3 kez, günde 30 dk süreyle %5 vücut ağırlığı bağlanarak yüzme egzersizi uygulanmıştır (Gomes J 2016). Ağırlıklar Şekil 3.2'de gösterilen kuyruğa takılan “ev yapımı” aparatlarla uygulanmış ve boncuk sayısı değiştirilmek suretiyle standardize edilmiştir. Yüzme egzersizi için su ısı 32 ± 3 °C'da sabit tutulmuştur. Vücut ağırlıkları her egzersiz öncesinde kuyruklara bağlanmış, yüzme egzersizi bitiminde çıkarılmıştır. Her yüzme egzersizi uygulamasından sonra sıçanlar su havuzundan çıkarıldıktan sonra havlu ile kurulanmıştır.



Şekil 3.2 %5 sıçan vücut ağırlıkları

3.4. Egzersizli Bırakma (Detraining) Protokolü

EGZ2 ve MEGZ2 detraining gruplarını oluşturmaktadır. EGZ2 ve MEGZ2 grubundaki sıçanlar egzersiz süresi bitimini takiben 8 hafta boyunca kafeslerinde sedanter olarak bırakılmıştır. Detraining için sıçanların, sedanter gruptakiler gibi aynı koşullar altında kendi kafeslerinde serbestçe dolaşmalarına izin verilmiştir.

3.5. Deneyin Sonlandırılması ve Kan Örneklerinin Alınması

KGZ1, EGZ1, MGZ1, MEGZ1 gruplarına ait sıçanlar 18. hafta, detraining gruplarındaki KGZ2, EGZ2, MGZ2 ve MEGZ2 hayvanlar 26. haftanın sonunda Ketamin-HCl/Xylazine-HCl (75 mg/kg-10 mg/kg) anestezisi altında abdominal aortalarından 5 ml'lik steril enjektörle kan almak suretiyle kansızlaştırılarak öldürülmüşlerdir. Deney böylece sonlandırılmıştır. Serum TAS, TOS düzeyi ölçümleri için alınan kan örnekleri cam tüplere (serum tüpleri) aktarılmıştır. 7660

rpm'de 6 dakika santrifüj edilen kan örneklerinden serumlar ayrılarak –80 °C'de saklanmıştır. Hemoreolojik ve biyokimyasal parametreler için heparinize kan örnekleri kullanılmış ve örnekler deneyin sonlandırılmasından sonra yaklaşık 4 saat içinde çalışılmıştır.

3.6. MetS Tanı Parametreleri

3.6.1. Vücut Ağırlığı Ölçümü

Hayvanların vücut ağırlıkları doğumlarından 4. haftasından itibaren her hafta aynı gün olacak şekilde deney süreleri sonlanıncaya kadar düzenli olarak tartılmış ve kayıt edilmiştir.

3.6.2. Lee indeksi Hesaplanması

Hayvanın vücut ağırlığının küp kökünün nazoanal uzunluğuna bölünmesi ile hesap edilmiştir. Nazoanal uzunluk ise, hayvanın sırt üstü pozisyonda burun ucu ile anüsü arasındaki mesafenin caliper aracılığıyla ölçümü yapılarak belirlenmiştir.

3.6.3. Abdominal obezite tespiti

Abdominal obezitenin tespiti için retroperitoneal ve perigonadal yağ kitlesi çıkarılıp tartılmıştır.



Şekil 3.3 Obez sıçanın morfolojik görüntüsü



Şekil 3.4 Abdominal obezite

3.6.4. İnsülin, Total kolesterol, Trigliserit, HDL ve LDL düzeyleri

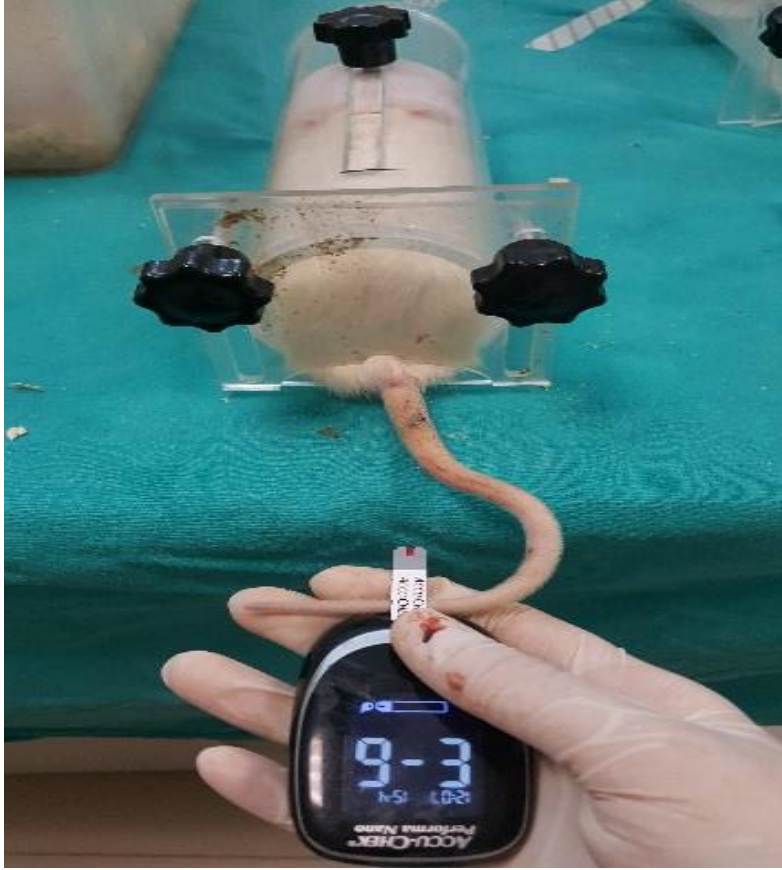
İnsülin, total kolesterol, TG, HDL ve LDL 12 saatlik açlık sonrası sıçanların lateral kuyruk venine yerleştirilen kanül ile alınan kan örneklerinden elde edilen plazmadan ELISA kitleri (sırasıyla, Sinogeneclon, SG-20161, SG-20559, SG-20636, SG-20660, SG-20763) kullanılarak ölçülmüştür.

3.6.5. Kuyruk Veninden Kan Alımı ve Oral glikoz tolerans testi (OGTT)

Deney sürelerinin tamamlanmasıyla, 12 saatlik açlığı takiben sıçanlar tekli uygun kafeslere alınmış ve vücut ağırlığı başına 2 mg/g dozda glikozun gavaj yoluyla verilmesini takiben 0, 15, 30, 60, 120. dakikalarda lateral kuyruk venine yerleştirilen kanül ile kan örnekleri alınmıştır. Ölçüm parmak ucu kan ölçüm cihazı (ACCU-CHEK Performa Nano) ile yapılmıştır. Alınan kanlardan elde edilen plazma ve serum örnekleri daha sonra çalışılmak üzere -80°C'de saklanmıştır.



Şekil 3.5 Gavaj uygulaması



Şekil 3.6 Açlık kan glikozu ölçümü

3.6.6. Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) Skoru Belirlenmesi

İnsülin direncini belirlemek için sıklıkla kullanılan HOMA-IR skoru aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

$$\text{HOMA-IR skoru} = \text{açlık insülin düzeyi (1U/ml)} \times \text{açlık kan şekeri (mmol)} / 22,5$$

3.7. Hemoreolojik Parametrelerin ölçümü

3.7.1. Eritrosit Şekil Değiştirme Yeteneği (Deformabilite) Ölçümü

Eritrosit deformabilitesi bir ektasitometre (LORCA, RR Mechatronics, Hoorn, The Netherlands) kullanılarak, çeşitli sıvı kayma kuvvetlerinde lazer difraksiyon analizi ile değerlendirilmiştir (Hardeman vd 1994). Bu ektasitometrenin çalışma prensibi kısaca şu şekildedir: Eritrosit süspansiyonları aralarında 0,3 mm boşluk kalacak şekilde birbirine uyan iki cam silindirden oluşan bir viskometre sistemine yerleştirilmiştir. İki cam silindirin arasındaki boşluğa doldurulan süspansiyon, dıştaki cam silindirin sistemi kontrol eden bilgisayar tarafından, uygun kayma kuvvetlerini oluşturmak üzere hesaplanan bir hızda döndürülmesiyle, bu kuvvetlerin etkisi altında bırakılmıştır. Bu sırada sabit silindirin içinde yer alan bir lazer kaynağından çıkan ışın, eritrosit süspansiyonuna ulaşmakta ve sonra bir ekran üzerine yansıyan difraksiyon paterni, süspansiyondaki eritrositlerin şeklini ve dönme hareketinin oluşturduğu akıma oryantasyonlarını yansıtmıştır. Artan kayma kuvvetlerine paralel olarak, dairesel bir formdan elipsoid forma dönüşümün derecesi ile eritrositlerin şekil değiştirme yetenekleri (deformabilite) arasında doğru orantı bulunmuştur. Elipsoid difraksiyon paterninin uzun (A) ve kısa (B) eksenlerinin uzunluklarının bilgisayar tarafından saptanması $EI = \frac{A-B}{A+B}$ şeklinde bir elongasyon indeksi (EI)'nin hesaplanmasına olanak tanımıştır.



Şekil 3.7 Lorca Cihazı

3.7.2. Tam kan ve plazma viskozitesi

Tam kan ve plazma viskozitesi bir Wells-Brookfield cone-plate viskometre (model DV-II+Pro, Brookfield engineering Labs, Middleboro, MA) kullanılarak belirlenmiştir. Htk değerleri bir santrifüje (Nüve NF 048) uygun rotor başı takılarak belirlenmiş ve hem orijinal Htk'de hem de plazma eklenmesi/veya çıkarılması ile Htk %40'a ayarlanarak standart Htk'de tam kan viskoziteleri ölçülmüştür. 7260 rpm'de 6 dakika santrifüj edilen kan örneklerinden alınan plazma ile plazma viskozitesi de aynı viskometre ile ölçülmüştür.



Şekil 3.8 Viskometre

3.8. Serum Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Belirlenmesi

Total Oksidan Seviye (TOS) ölçümünün prensibi örneğin içindeki oksidanların ferröz iyon şelatör kompleksinin ferrik iyonla dönüşümünün sağlanması ve bunun da asidik bir ortamda kromojen ile reaksiyona girerek absorbands artışına sebep olmasına dayanmaktadır. Spektrofotometrik olarak izlenen absorbands artışı örnekteki oksidan moleküllerle doğru orantılıdır. TOS elde edilen serumlardan ticari bir kit aracılığıyla (Rel Assay Diagnostic, Türkiye) çalışılmıştır (Erel 2005). Örnekte bulunan oksidanların (lipitler, proteinler vb.) miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti 492 nm dalga boyunda ELISA okuyucu ile spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L başına ifade edilmiştir.

Total Antioksidan Seviye (TAS) ölçümünün prensibi örneğin içindeki tüm antioksidanların mavi- yeşil 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS) radikalini renksiz redükte ABTS haline getirmesi esasına dayanır. Örneğin absorbandsındaki değişiklik, onun antioksidan düzeyi ile orantılıdır. TAS ölçümü ticari bir kit aracılığıyla (Rel Assay Diagnostic, Türkiye) yapılmış (Erel 2004), 405 nm

dalga boyunda ELISA okuyucu ile spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar $\mu\text{mol Trolox Equiv/L}$ başına ifade edilmiştir.

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), oksidatif stres düzeyinin bir diğer göstergesi hesapla elde edilen değerdir. Bu indeks TAS ve TOS değerleri kullanılarak aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$\text{OSİ} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv/L}) / \text{TAS } (\mu\text{mol Trolox Eqv/L}) \times 100 \text{ (Kosecik vd 2005).}$$

3.9. İstatiksel Analiz

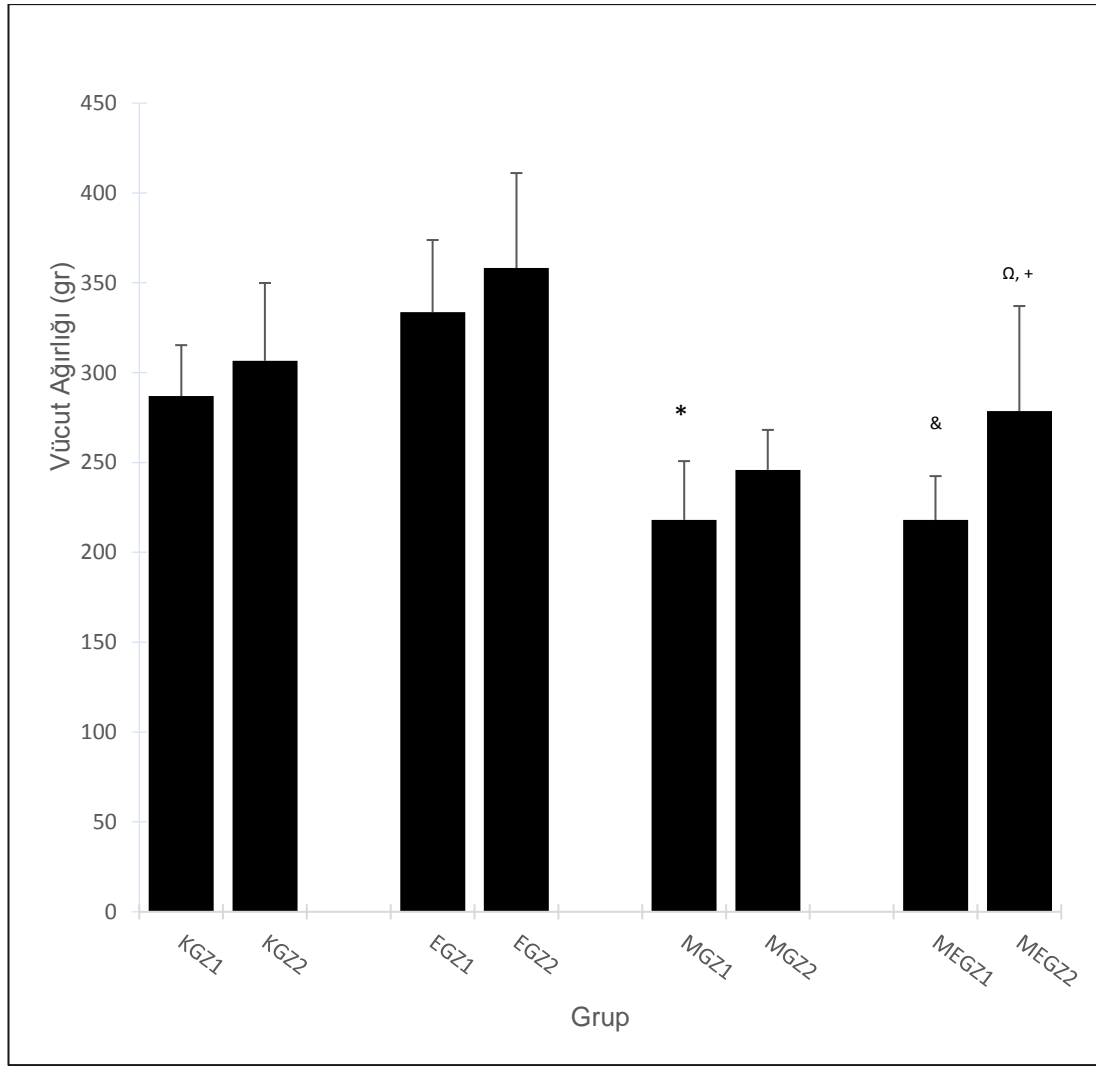
Veriler SPSS paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SS) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise, bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında, Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise, Friedman Testi kullanılmıştır. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson Korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki Kare analiziyle incelenmiştir. $d=1,5$ kabul edilerek yapılan güç analizinde %80 güç için %95 güven düzeyinde her grup için en az 7 sıçan kullanılması gerektiği hesaplanmıştır. Süreç içinde ve yüzme protokolü sırasında hayvan kayıpları olabileceği, kan alırken sorunlar yaşanabileceği göz önünde bulundurularak deneylere her grupta 10 sıçan olacak şekilde başlanmasına karar verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. MetS Tanı Bulguları

4.1.1. Vücut Ağırlığı

Deney süresi boyunca KGZ1, EGZ1, MGZ1 ve MEGZ1 grubu hayvanların 4. haftadan itibaren 5 aylık olana kadar haftalık vücut ağırlıkları tartılmıştır. KGZ2, EGZ2, MGZ2 ve MEGZ2 grubu hayvanlarında ise 4. haftadan itibaren 7 aylık olana kadar tartım yapılmıştır. Şekil 4.1'de Zaman 1 grubu sıçanların 21. hafta, Zaman 2 sıçanların 29. haftadaki ağırlık ölçümleri verilmiştir. MetS'li hayvanların MetS olmayan gruplara göre genel olarak daha zayıf oldukları gözlenmiştir. MGZ1 sıçanların vücut ağırlıkları, KGZ1'e göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,001$). MEGZ1 sıçanların ise EGZ1 grubu sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük vücut ağırlığına sahip olduğu gözlenmiştir ($p=0,0001$). MEGZ2 sıçanlar EGZ2 grubuna göre daha hafif olarak tespit edilmiştir ($p=0,002$). Öte yandan, MEGZ2 grubu sıçanların, MEGZ1'e göre daha yüksek vücut ağırlığına sahip olduğu gözlenmiştir ($p=0,038$, Şekil 4.1).



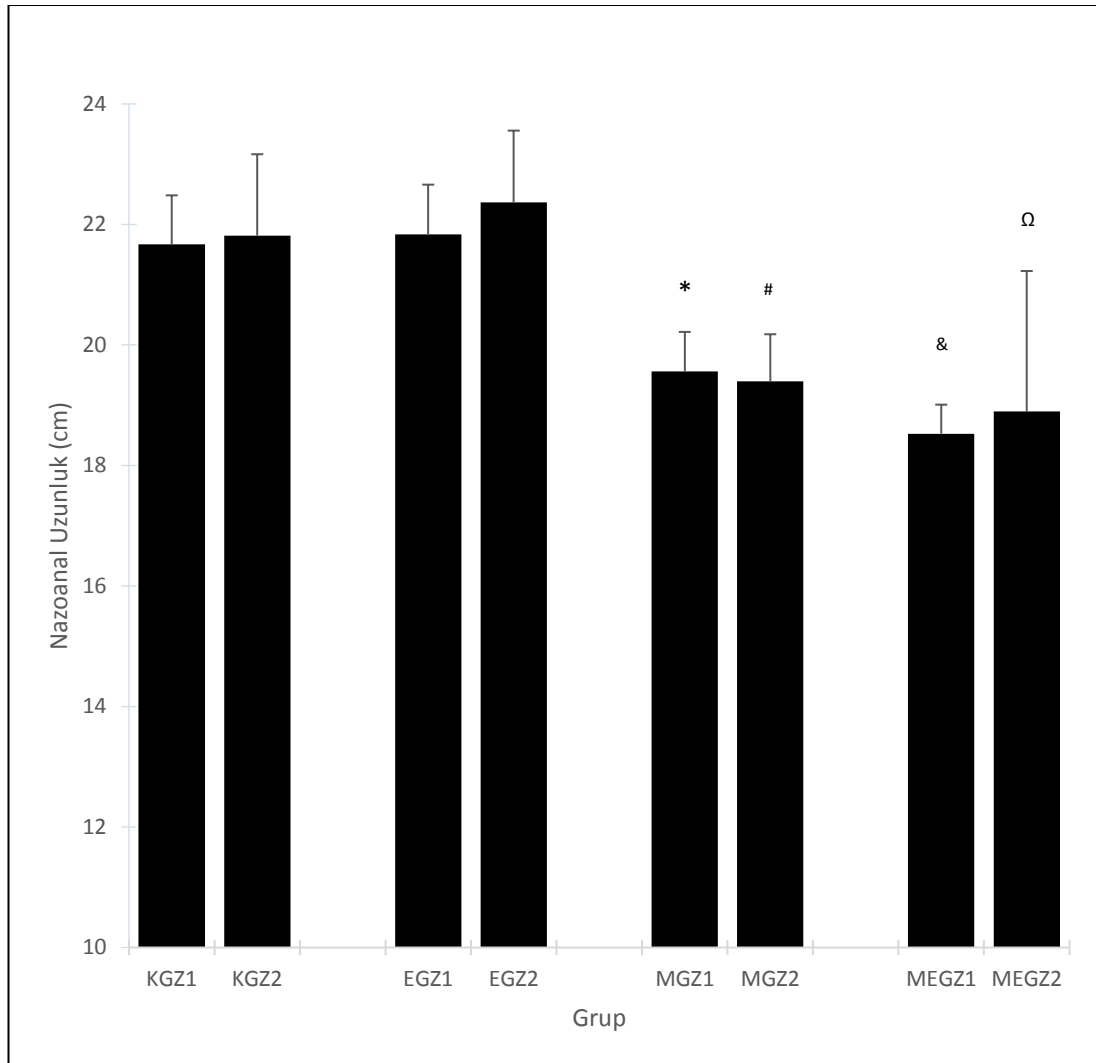
Şekil 4.1 Zaman 1 grubu sıçanların 21. hafta, Zaman 2 sıçanların 29. haftada elde edilen ağırlık ölçümleri

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama±SS, *: KGZ1'den fark $p<0,05$; &: EGZ1'den fark $p<0,05$; Ω: EGZ2'den fark $p<0,05$; +: MEGZ1'den fark $p<0,05$)

4.1.2. Lee İndeksi

Kemirgenlerde obezitenin göstergesi olarak kullanılan Lee indeksi, vücut ağırlığının küp kökünün nazoanal uzunluğa bölünmesi ile hesap edilmektedir. Şekil 4.2'de nazoanal uzunluklar, Şekil 4.3'de ise Lee indeksleri verilmiştir.

Sağlıklı sıçanlarda egzersiz ve detraining nazoanal uzunlukta değişikliğe sebep olmamıştır. MetS'li sıçanların nazoanal uzunlukları sağlıklı sıçanlardan istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olup (MGZ1'in KGZ1 ile karşılaştırılması $p=0,0001$; MGZ2'nin KGZ2 ile karşılaştırılması $p=0,024$), bu sıçanlarda egzersiz ve detraining süreçleri nazoanal uzunlukta değişikliğe sebep olmamıştır. Egzersiz yapan gruplar karşılaştırıldığında MEGZ1 sıçanlar EGZ1 sıçanlara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük nazoanal uzunluğa sahiptirler ($p=0,009$). MEGZ2 sıçanlar da, EGZ2 sıçanlara göre anlamlı olarak daha kısadır ($p=0,014$, Şekil 4.2).

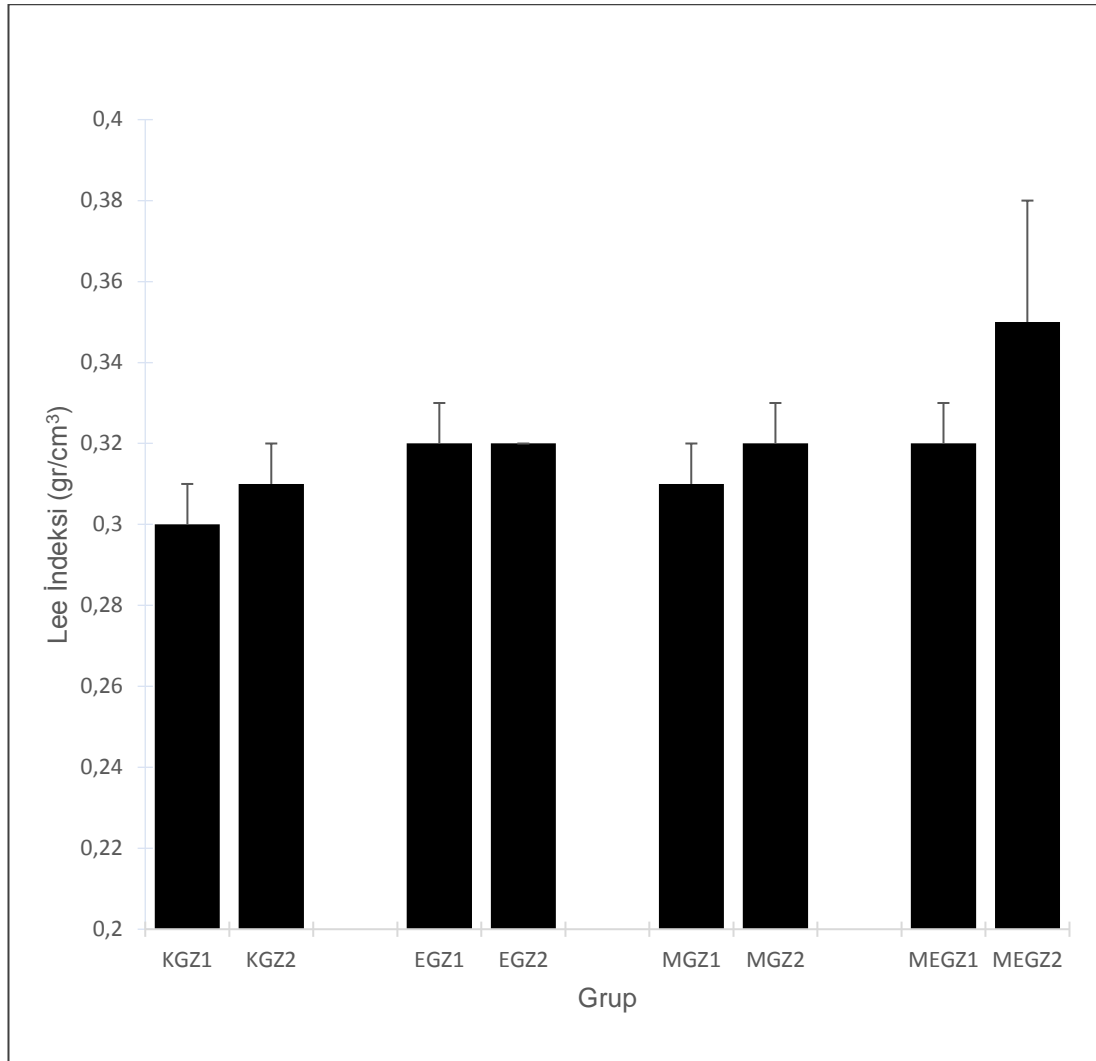


Şekil 4.2 Grupların nazoanal uzunluk ölçümleri

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama±SS, *: KGZ1'den fark

$p < 0,05$; #: KGZ2'den fark $p < 0,05$; &: EGZ1'den fark $p < 0,05$; Ω : EGZ2'den fark $p < 0,05$)

Lee indeksi hesaplama sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlemlenmemiştir (Şekil 4.3).

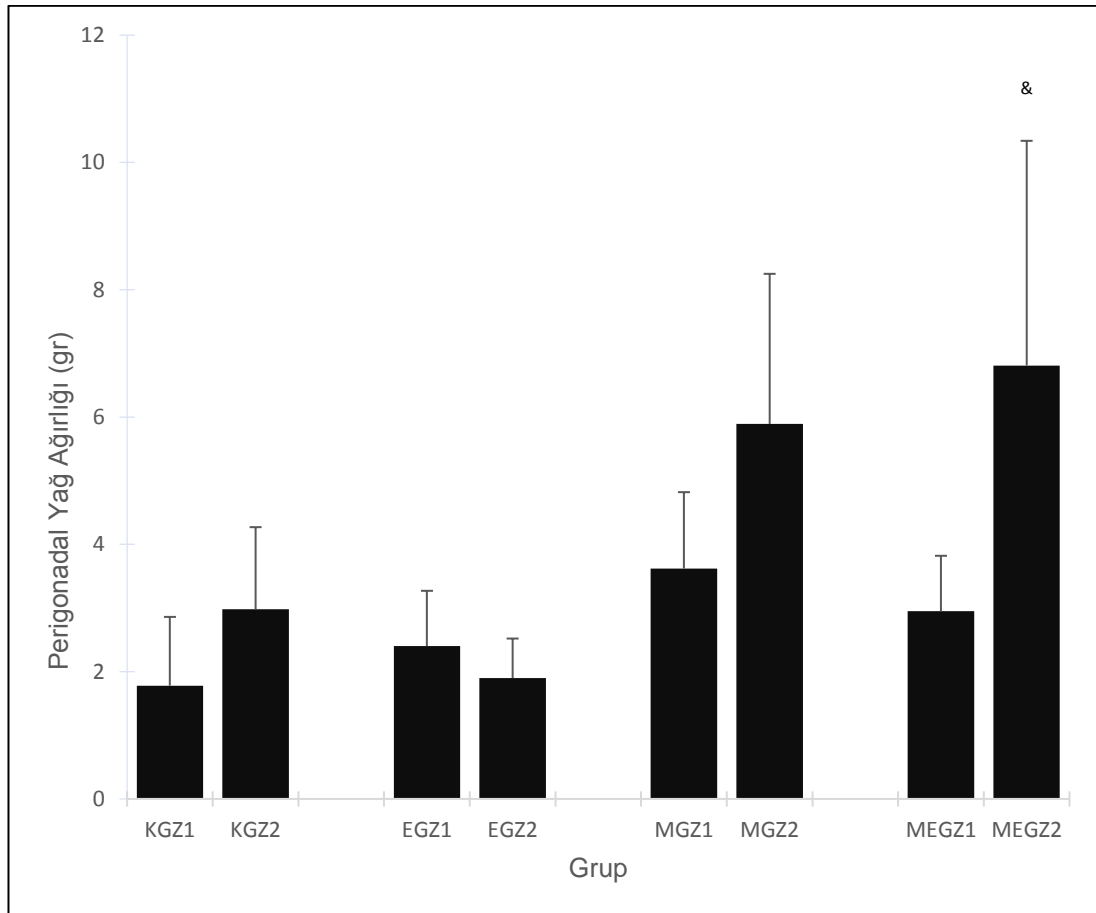


Şekil 4.3 Grupların Lee indeksi ölçümleri

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama \pm SS)

4.1.3. Abdominal Obezite

Abdominal obezitenin tayini amacıyla hayvanların perigonadal ve retroperitoneal yağ tartımları yapılmıştır. Bu tartım sonuçlarına göre MetS'li gruplar kontrol gruplarına göre daha yüksek yağ ağırlıklarına sahiptir (Şekil 4.4, Şekil 4.5). Perigonadal yağ tartımları açısından bakıldığında MEGZ2 sıçanlar EGZ2 grubu sıçanlara göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek yağ ağırlığına sahiptir ($p=0,008$, Şekil 4.4).

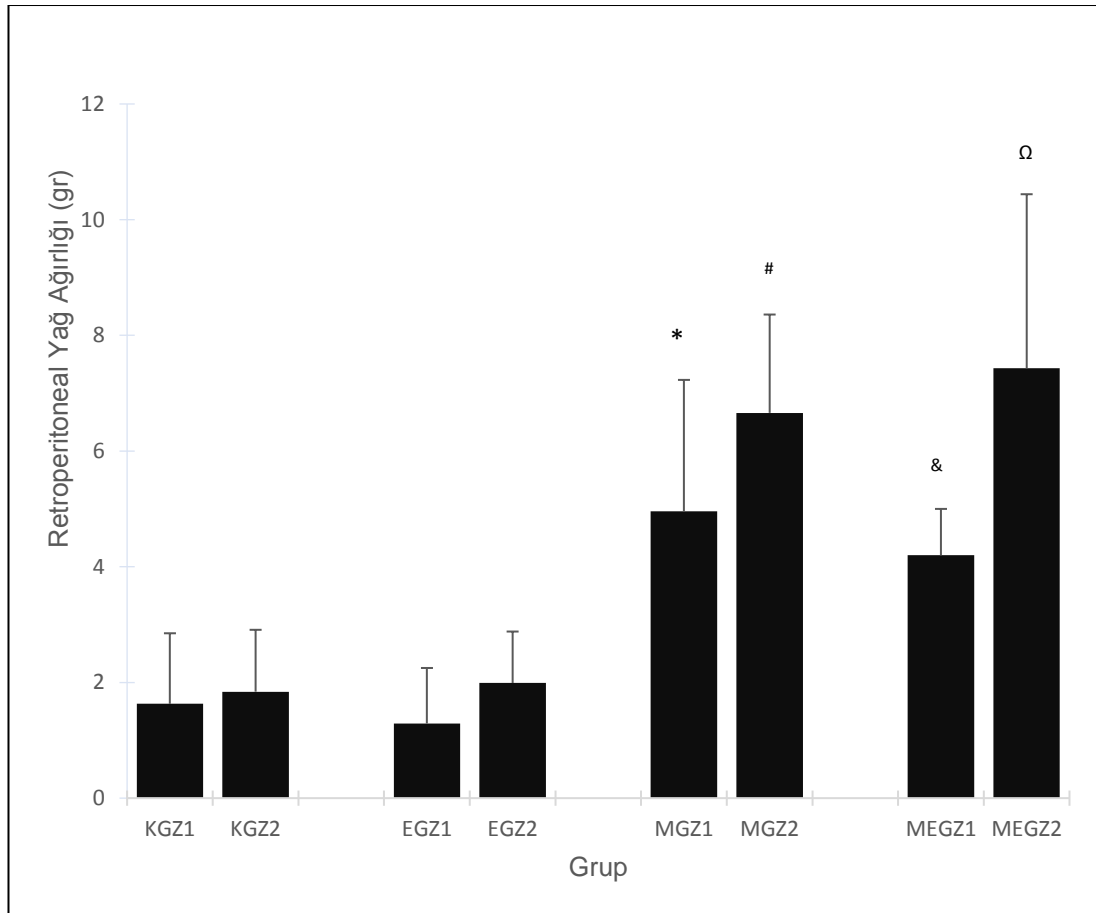


Şekil 4.4 Gruplara ait perigonadal yağ ağırlığı ölçümü

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama \pm SS, &: EGZ2'den fark $p<0,05$).

Genel olarak MetS'li grupların retroperitoneal yağ ağırlıklarının sağlıklı sıçanlara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. MGZ1 grubu sıçanlar KGZ1 grubu sıçanlara, MGZ2 sıçanlar ise KGZ2

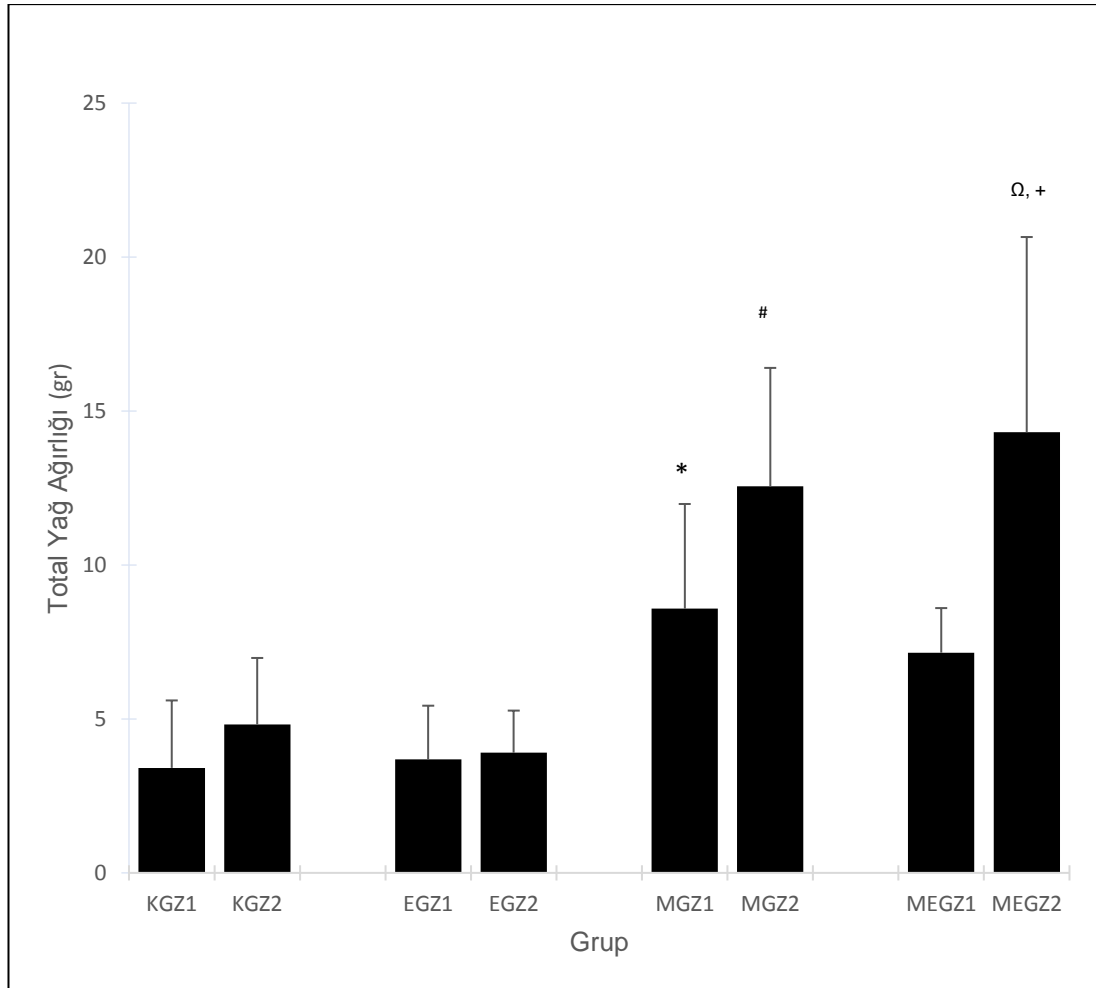
sıçanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek retroperitoneal yağ ağırlığına sahiptir (MGZ1 ile KGZ1 karşılaştırıldığında $p=0,012$; MGZ2 ile KGZ2 karşılaştırıldığında $p=0,001$). Egzersiz yapan gruplar incelendiğinde ise MEGZ1 sıçanlar EGZ1 sıçanlara, MEGZ2 sıçanlar ise EGZ2 sıçanlara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek retroperitoneal yağ ağırlığına sahiptir (MEGZ1 ile EGZ1 karşılaştırıldığında $p=0,047$; MEGZ2 ile EGZ2 karşılaştırıldığında $p=0,008$). Egzersiz grupları ve detraining grupları arasında retroperitoneal yağ ağırlığı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 Gruplara ait retroperitoneal yağ ağırlığı ölçümleri

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama \pm SS, *: KGZ1'den fark $p<0,05$; #: KGZ2'den fark $p<0,05$; &: EGZ1'den fark $p<0,05$; Ω: EGZ2'den fark $p<0,05$).

Grupların total yağ ağırlığı değerleri incelendiğinde MetS'li sıçanlar kontrol gruplarına göre daha yüksek yağ ağırlığına sahiptir. MGZ1 sıçanların KGZ1 sıçanlara göre; MGZ2 sıçanların ise KGZ2 sıçanlara göre total yağ ağırlıkları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (MGZ1 ile KGZ1 karşılaştırıldığında $p=0,003$; MGZ2 ile KGZ2 karşılaştırıldığında $p=0,0001$). Egzersiz yapan MetS gruplarıyla egzersiz yapan kontrol grupları arasında anlamlı fark MEGZ2 ile EGZ2 arasında görülmüş olup MEGZ2 sıçanların değerleri istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). EGZ1 ve EGZ2 grupları arasında anlamlı fark görülmezken detraining farkı MEGZ1 ve MEGZ2 arasında saptanmış, MEGZ2 sıçanların yağ ağırlıkları MEGZ1 sıçanlara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$, Şekil 4.6).



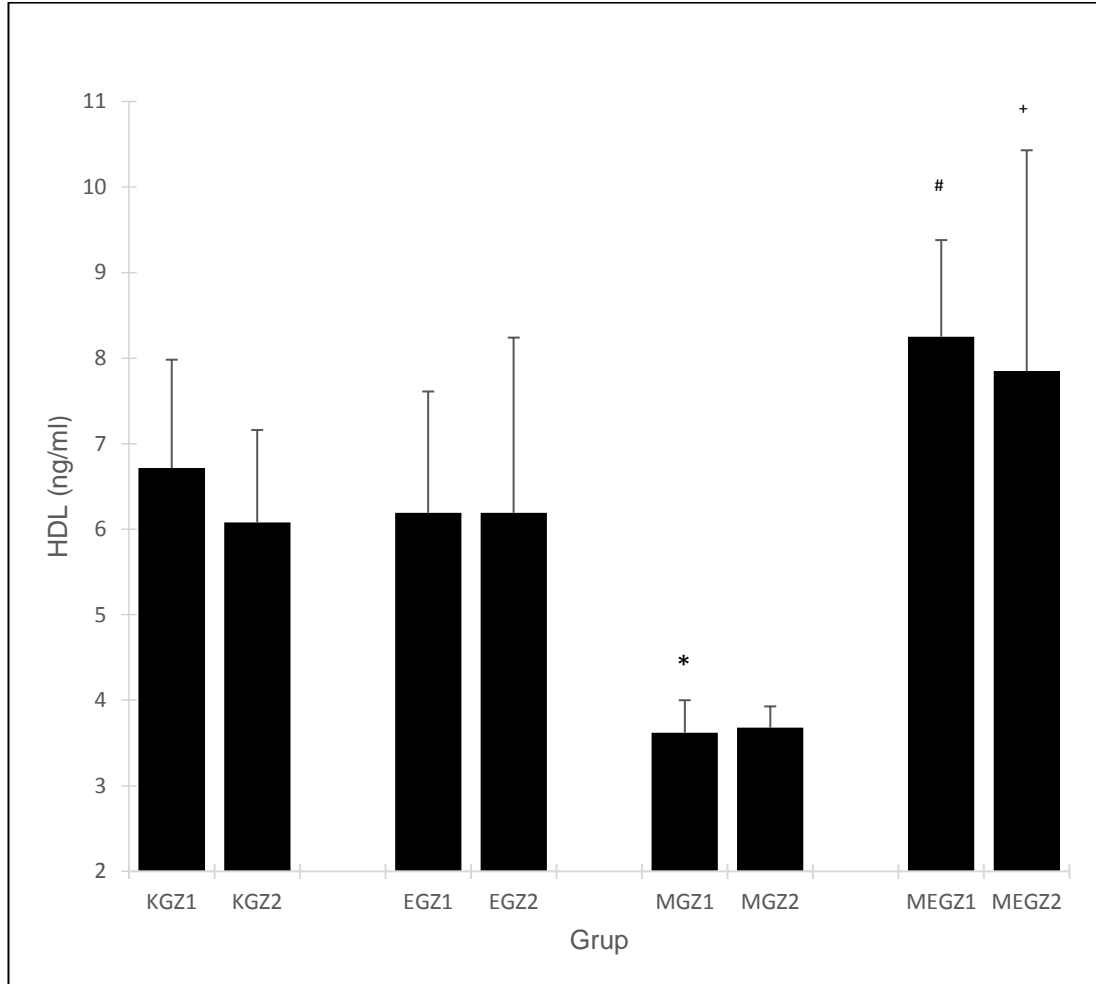
Şekil 4.6 Gruplara ait total yağ ağırlıkları ölçümü

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama±SS, *: KGZ1'den fark $p<0,05$; #: KGZ2'den fark $p<0,05$; Ω: EGZ2'den fark $p<0,05$; +: MEGZ1'den fark $p<0,05$)

4.1.4. Lipit Profili

Grupların lipit profilleri HDL, LDL, TG ve Total Kolesterol ölçülerek karşılaştırılmıştır. MGZ1 grubunun KGZ1 grubuna göre HDL seviyesinin istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,006$). MGZ2 grubu HDL düzeyleri de KGZ2 grubuna göre düşük olmakla beraber fark, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. MEGZ1 grubu sıçanların MGZ1 grubu sıçanlara göre, MEGZ2 grubu

sıçanların ise MGZ2 grubu sıçanlara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek HDL seviyelerine sahip oldukları tespit edilmiştir (MEGZ1 ile MGZ1 karşılaştırıldığında $p=0,0001$; MEGZ2 ile MGZ2 karşılaştırıldığında $p=0,0001$, Şekil 4.7).

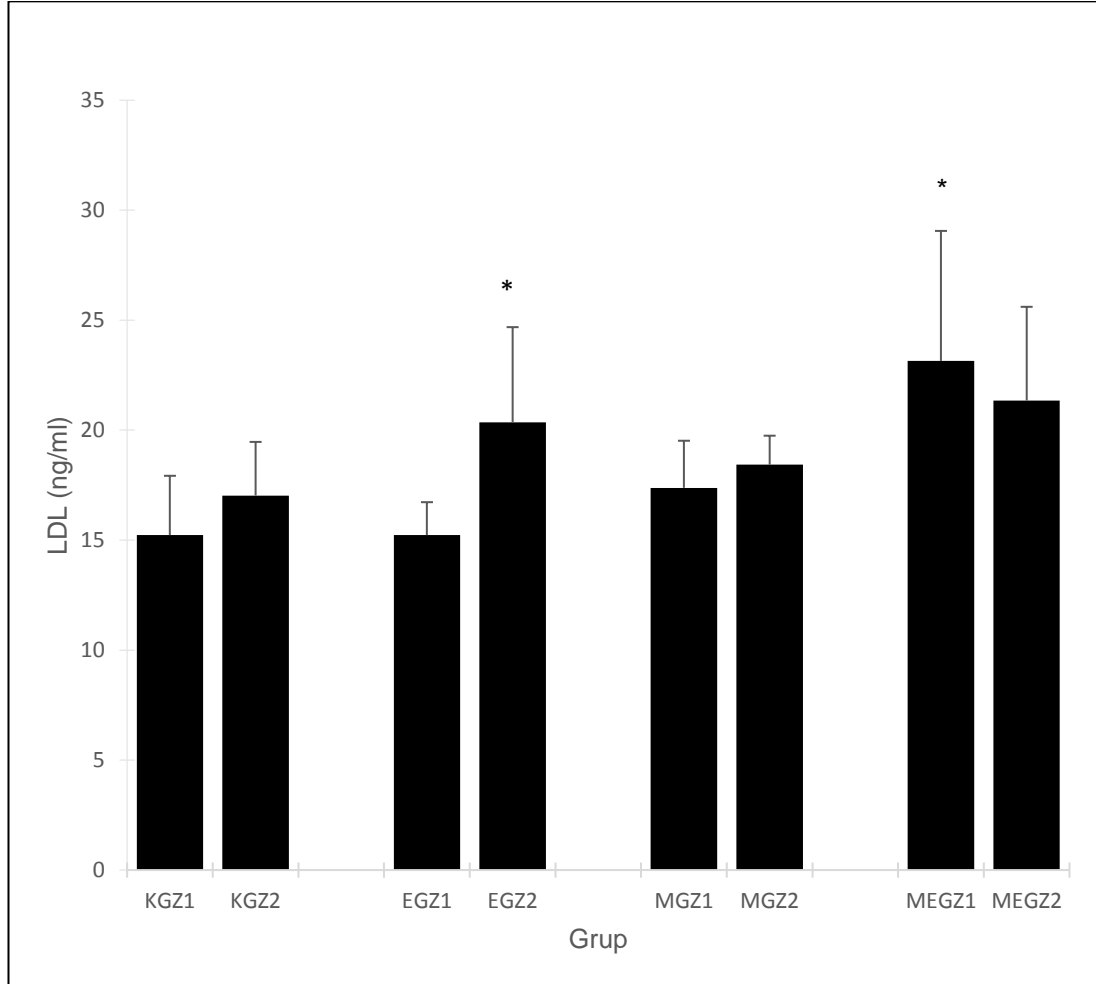


Şekil 4.7 Gruplara ait HDL değerleri

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama \pm SS, *: KGZ1'den fark $p<0,05$; #: MGZ1'den fark $p<0,05$; +: MGZ2'den fark $p<0,05$)

Grupların LDL ölçümleri değerlendirildiğinde, MEGZ1 grubu sıçanların EGZ1 grubu sıçanlara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek LDL değerlerine sahip olduğu tespit edilmiştir ($p=0,003$). Detraining sürecinin LDL değerleri üzerindeki etkisi incelendiğinde ise EGZ2 grubu sıçanların EGZ1 grubu sıçanlara

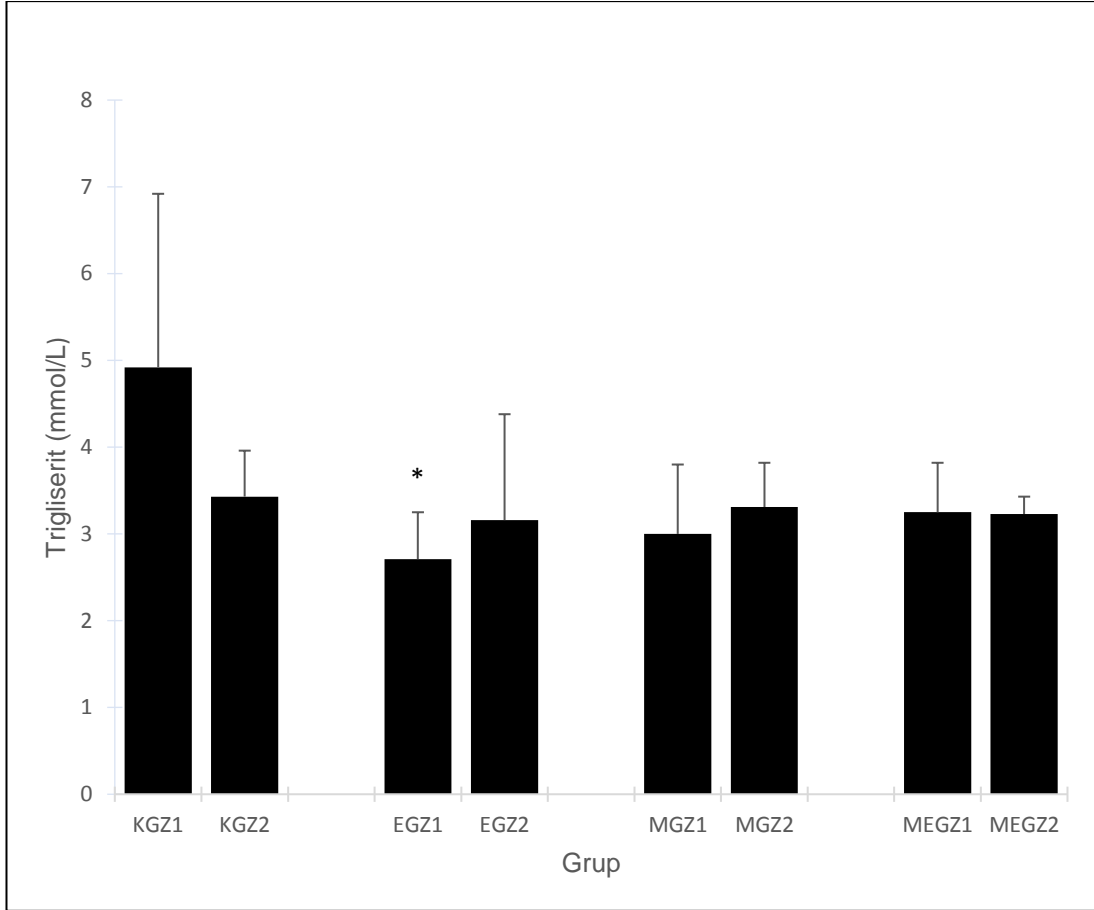
göre anlamlı olarak daha yüksek LDL değeri gösterdiği tespit edilmiştir ($p=0,011$, Şekil 4.8).



Şekil 4.8 Gruplara ait LDL değerleri

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama \pm SS, *: EGZ1'den fark $p<0,05$)

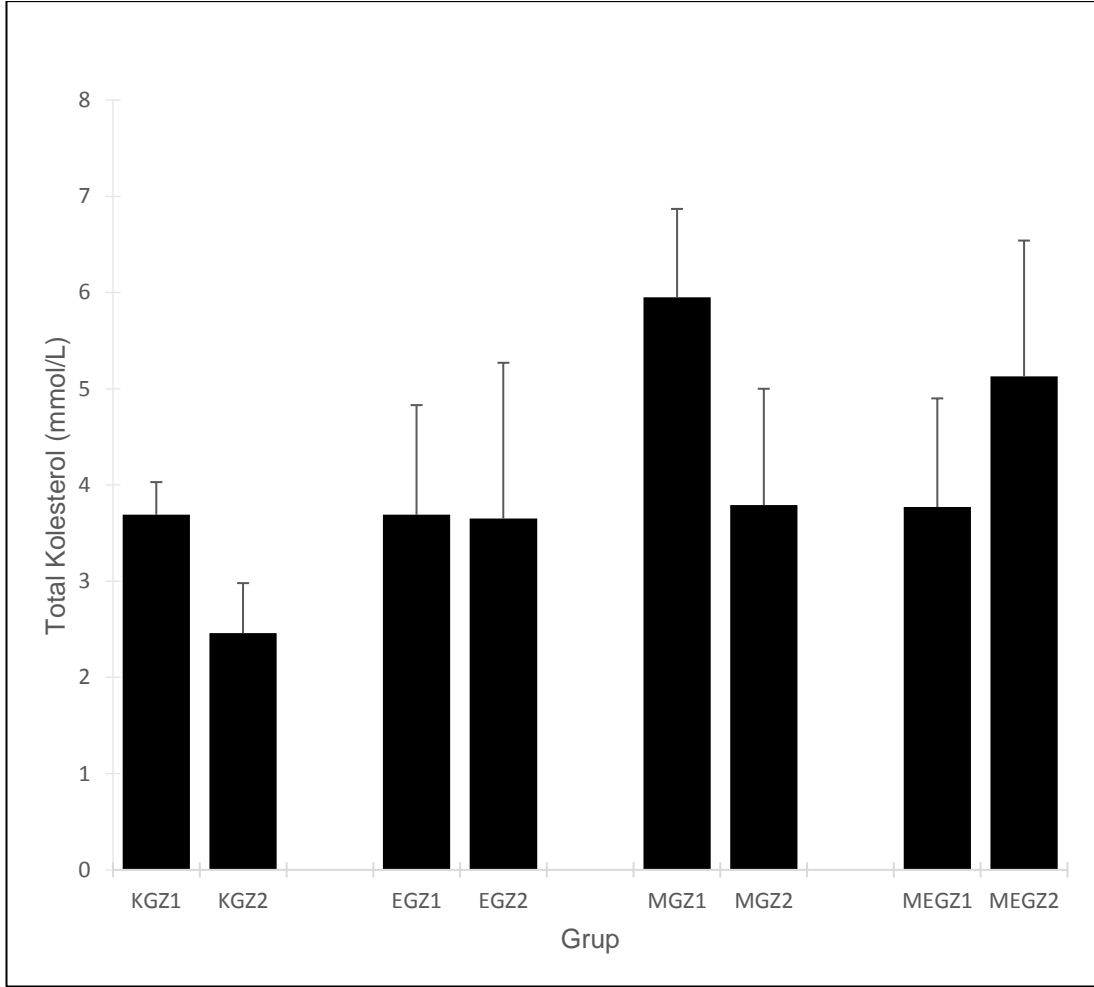
Trigliserit değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak tek anlamlı fark KGZ1 ve EGZ1 grupları arasında tespit edilmiştir. Sağlıklı sıçanlara 18 hafta süreyle uygulanan egzersiz protokolü trigliserit düzeyinde istatistiksel olarak önemli düzeyde azalmaya sebep olmuştur ($p=0,019$, Şekil 4.9).



Şekil 4.9 Grupların TG değerleri

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama \pm SS, *: KGZ1'den fark $p < 0,05$)

MetS grupları kontrol gruplarına göre genel olarak yüksek total kolesterol seviyelerine sahipse de grup içi ve gruplar arası istatistiksel olarak önemli düzeyde fark tespit edilmemiştir (Şekil 4.10).

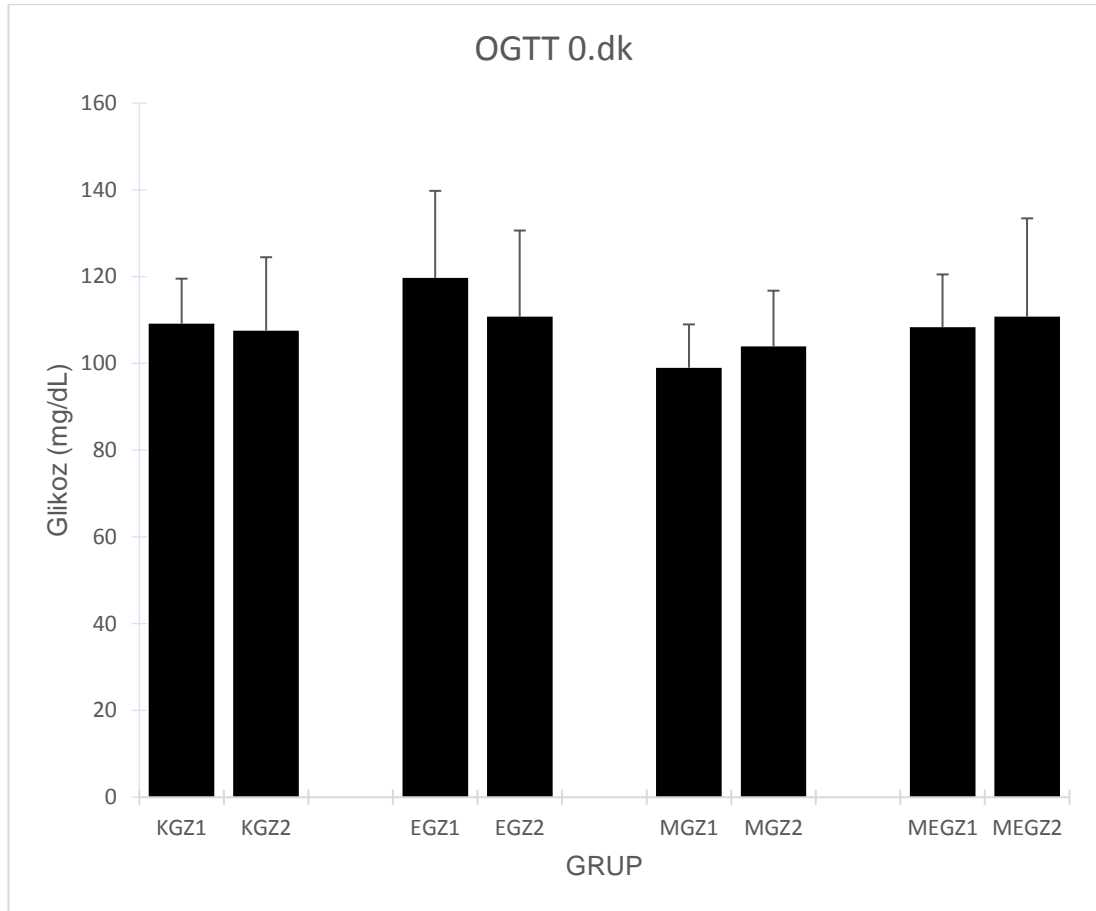


Şekil 4.10 Gruplara ait Total kolesterol değerleri

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama \pm SS)

4.1.5. Açlık Glikoz ve OGTT

Açlık kan glikoz düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark tespit edilmemiştir (Şekil 4.11).



Şekil 4.11 Gruplara ait açlık kan glikozu değerleri

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama \pm SS)

OGTT sonuçları Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark görülmemiştir.

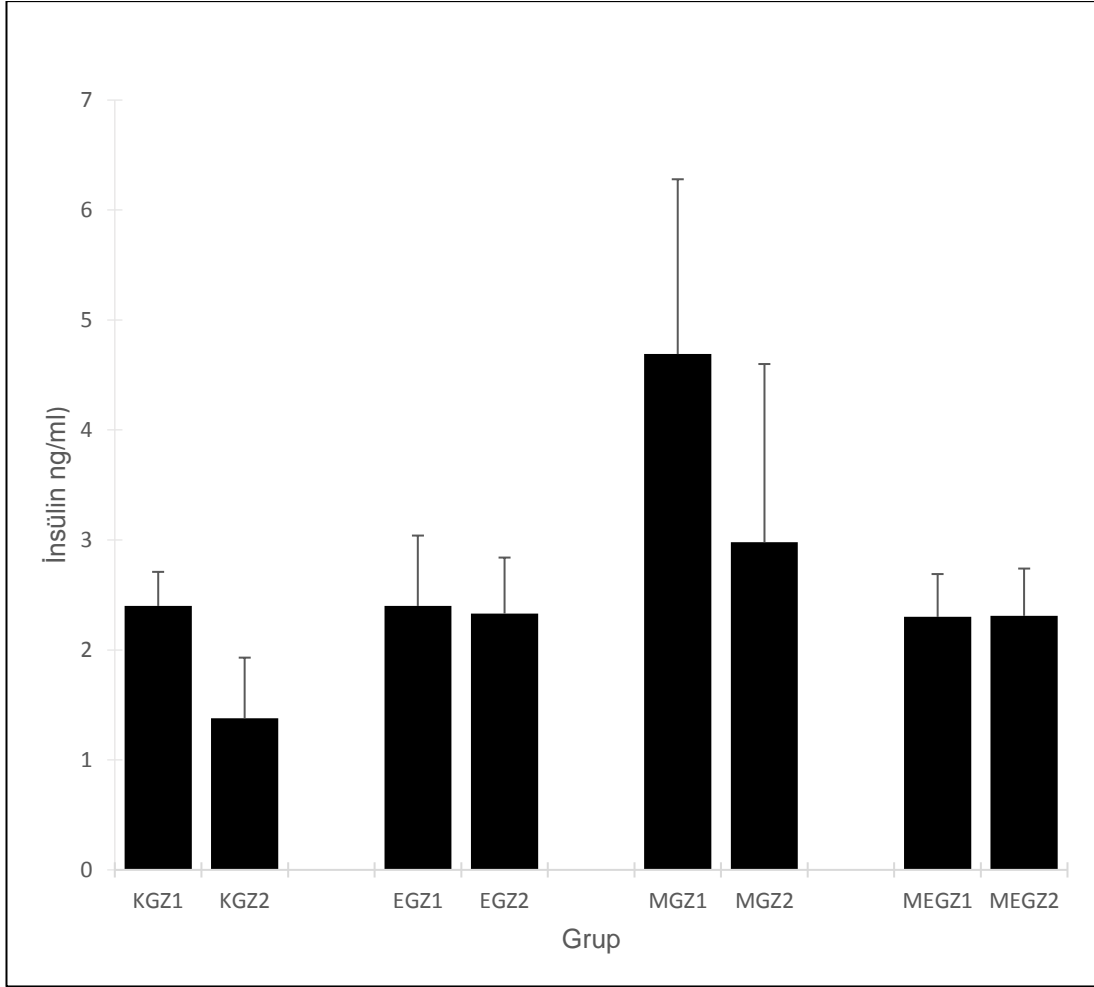
Tablo 4.1 Gruplara ait OGTT ölçümleri

OGTT Glikoz mg/dl	KGZ1 Ort±SS	KGZ2 Ort±SS	EGZ1 Ort±SS	EGZ2 Ort±SS	MGZ1 Ort±SS	MGZ2 Ort±SS	MEGZ1 Ort±SS	MEGZ2 Ort±SS
0.dk	109,17± 10,36	107,55± 16,92	119,7± 20,07	110,75± 19,88	99± 9,99	103,9± 12,86	108,33± 12,18	110,75± 22,68
15.dk	162,58± 40,92	159,64± 40,92	150± 22,64	166± 66,83	135,42± 22,49	158,8± 20,14	121,14± 58,93	106,29± 35,95
30.dk	172,92± 58,45	150,55± 29,85	174,2± 39,29	147,43± 38,77	144,67± 19,58	140± 31,09	174,71± 57,64	125,29± 44,26
60.dk	180,58± 31,23	178,36± 30,55	197,1± 30,34	139,86± 28,81	175,92± 12,35	162± 15,89	195,86± 40,15	157,29± 44,49
120.dk	148,75± 22,09	153,18± 30,69	160± 41,45	149,63± 64,85	161,25± 25,99	135± 16,64	208,57± 21,13	188,57± 19,81

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama±SS)

4.1.6. Açlık İnsülini ve HOMA-IR Skoru

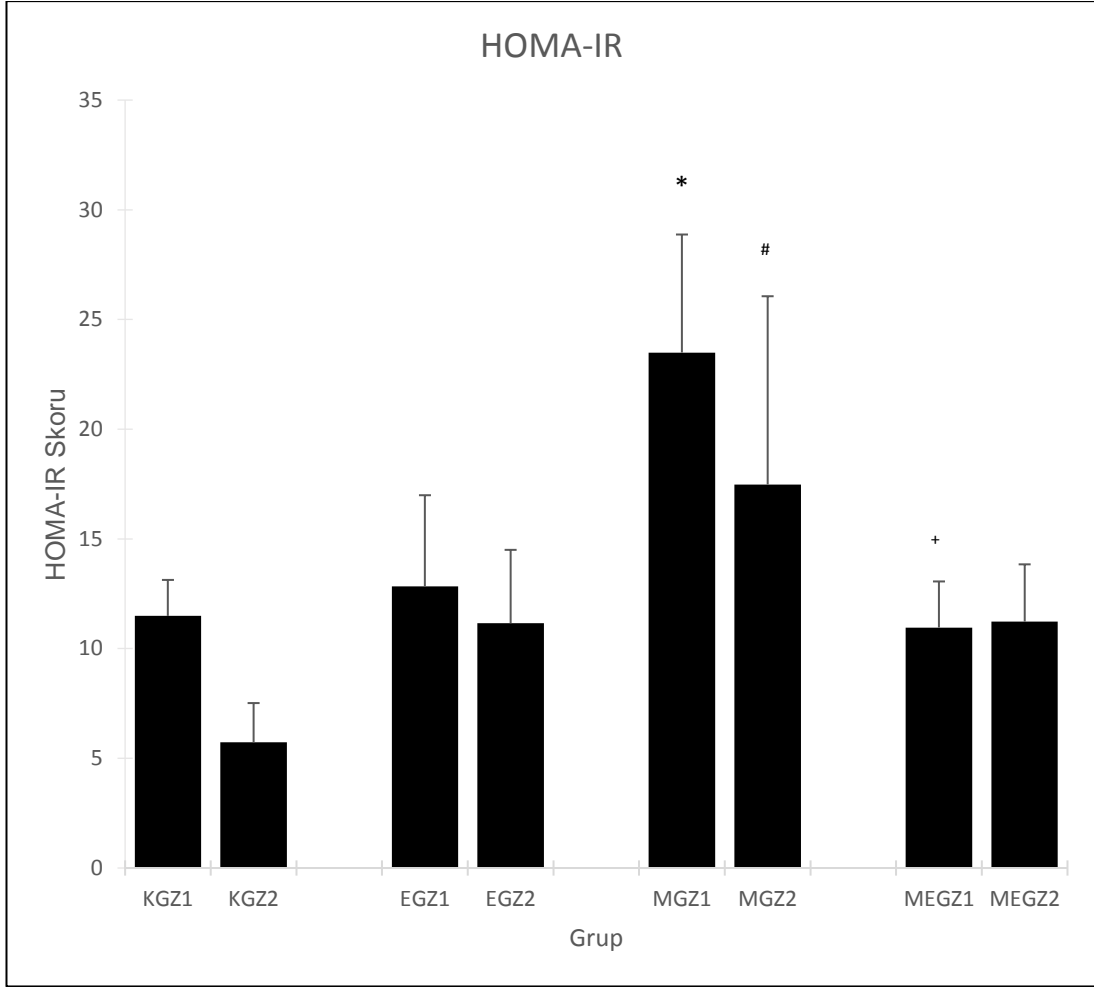
Gruplararası plazma insülin seviyeleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli düzeyde fark saptanmamıştır (Şekil 4.12).



Şekil 4.12 Gruplara ait plazma insülin değerleri

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama \pm SS)

MGZ1 sıçanların insülin direncinin bir göstergesi olan HOMA-IR skor sonuçları KGZ1 grubuna göre, MGZ2 grubunun ise KGZ2'ye göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). MEGZ1 grubunun HOMA-IR skoru MGZ1'e göre düşük olarak tespit edilmiştir ($p=0,0001$, Şekil 4.13).



Şekil 4.13 Gruplara ait insülin direnci göstergesi HOMA-IR skoru değerleri

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama±SS, *: KGZ1'den fark $p < 0,05$; #: KGZ2'den fark $p < 0,05$; MGZ1'den fark $p < 0,005$)

4.2. Hemoreolojik Parametreler

4.2.1. Farklı Kayma Kuvvetlerinde Ölçülmüş Eritrosit Elongasyon İndeksi Değerleri

Eritrosit deformabilitesinin göstergesi olan elongasyon indeksleri (EI), 0,30 Pa ile 30,00 Pa arasındaki 9 farklı kayma kuvvetinde ölçülmüş ve ortalamalar karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.2'de verilmiştir. Grup içi ve gruplar arasında eritrosit deformabilitesi açısından istatistiksel olarak önemli düzeyde fark saptanmamıştır.

Tablo 4.2 Eritrosit deformabilitesi değerleri

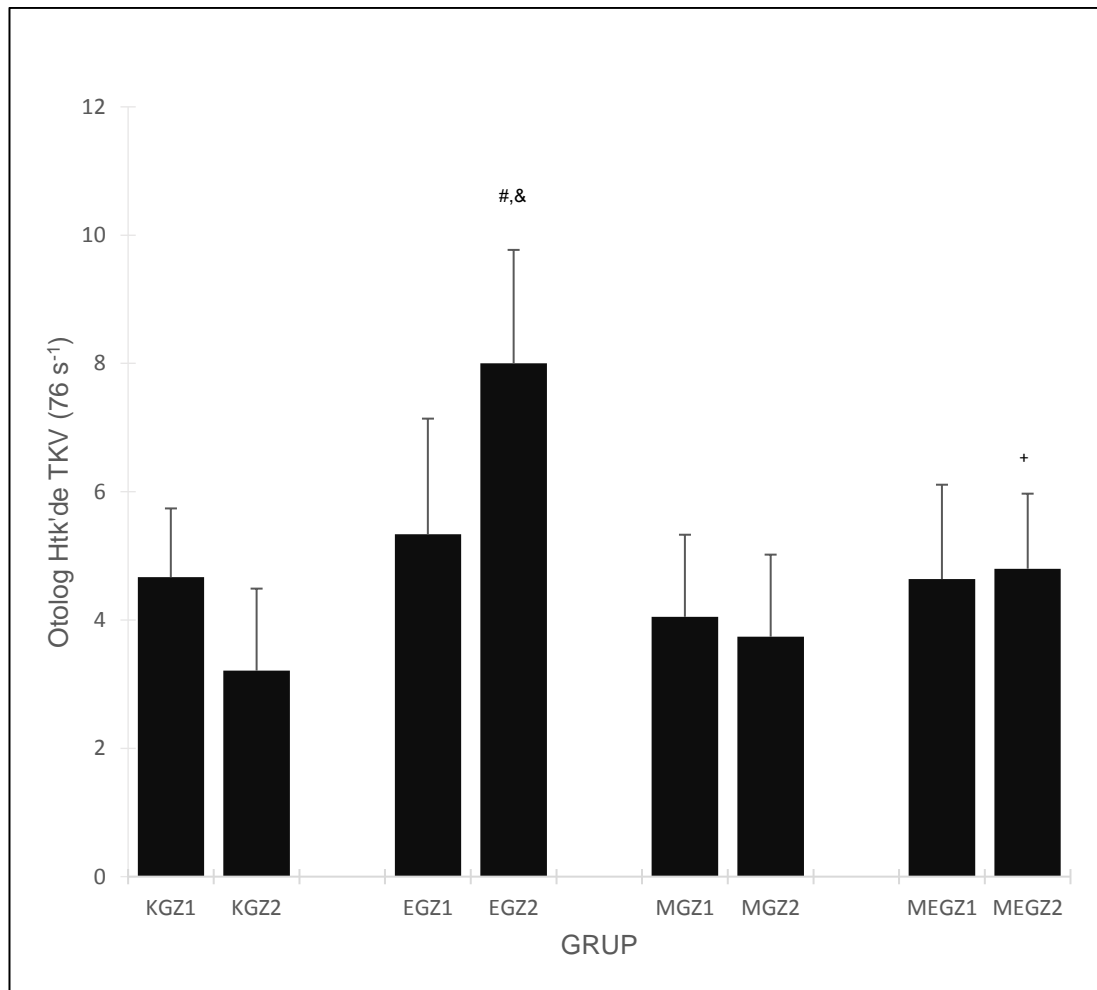
Kayma Kuvveti (Pa)	KGZ1	KGZ2	EGZ1	EGZ2	MGZ1	MGZ2	MEGZ1	MEGZ2
0,30	0,2± 0,04	0,2± 0,04	0,2± 0,02	0,2± 0,02	0,2± 0,03	0,16± 0,03	0,18± 0,04	0,2± 0,02
0,53	0,24± 0,05	0,26± 0,03	0,25± 0,02	0,25± 0,02	0,25± 0,03	0,21± 0,04	0,24± 0,04	0,25± 0,02
0,95	0,32± 0,05	0,33± 0,03	0,32± 0,02	0,32± 0,02	0,31± 0,03	0,29± 0,04	0,31± 0,04	0,32± 0,03
1,69	0,39± 0,04	0,4± 0,02	0,4± 0,02	0,4± 0,01	0,37± 0,03	0,36± 0,05	0,38± 0,03	0,39± 0,03
3,00	0,44± 0,04	0,45± 0,02	0,45± 0,02	0,46± 0,01	0,42± 0,03	0,42± 0,05	0,44± 0,02	0,44± 0,02
5,33	0,47± 0,03	0,49± 0,02	0,49± 0,02	0,5± 0,01	0,45± 0,04	0,46± 0,05	0,49± 0,02	0,47± 0,03
9,49	0,49± 0,04	0,5± 0,03	0,51± 0,02	0,52± 0,01	0,47± 0,04	0,49± 0,05	0,51± 0,01	0,5± 0,03
16,87	0,51± 0,04	0,53± 0,04	0,52± 0,02	0,54± 0,02	0,49± 0,04	0,52± 0,05	0,53± 0,01	0,52± 0,03
30,00	0,52± 0,04	0,55± 0,04	0,53± 0,03	0,55± 0,02	0,51± 0,03	0,54± 0,05	0,55± 0,01	0,53± 0,03

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1,

MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama \pm SS)

4.2.2. Otolog Htk'de Ölçülen Tam Kan Viskozitesi (TKV)

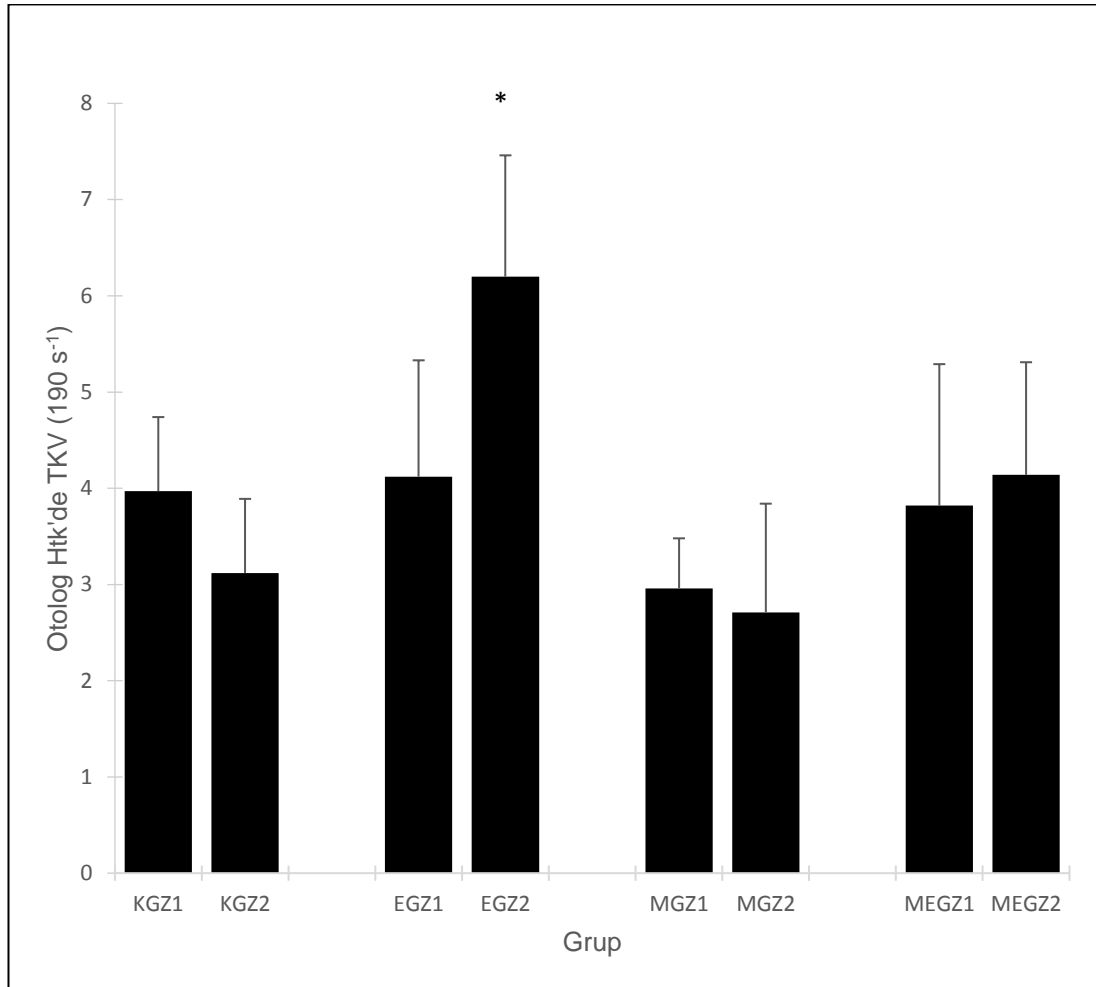
Sıçanların orijinal Htk değerlerinde TKV 76, 190 s⁻¹ kayma hızlarında ölçülmüştür. 76 s⁻¹'de otolog Htk'de ölçülen TKV'de EGZ2 grubu sıçanların KGZ2, EGZ1 ve MEGZ2 grubu sıçanlarından istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek kan viskozitesi değerlerine sahip oldukları görülmüştür (sırasıyla p=0,0001, p=0,005, p=0,003). Bu kayma hızında ölçülen TKV değerlerinde başka herhangi bir anlamlılık görülmemiştir (Şekil 4.14).



Şekil 4.14 76 s⁻¹ kayma hızında otolog TKV ölçümü

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama \pm SS, #: KGZ2'den fark $p<0,05$; &: EGZ1'den fark $p<0,05$; +: EGZ2'den fark $p<0,05$).

190 s⁻¹ kayma hızında otolog Htk'de ölçülen TKV değerleri Şekil 4.15'de gösterilmiş ve EGZ2 grubu sıçanların TKV değerlerinin KGZ2 grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,008$). Gruplar arasında başka anlamlı fark görülmemiştir.



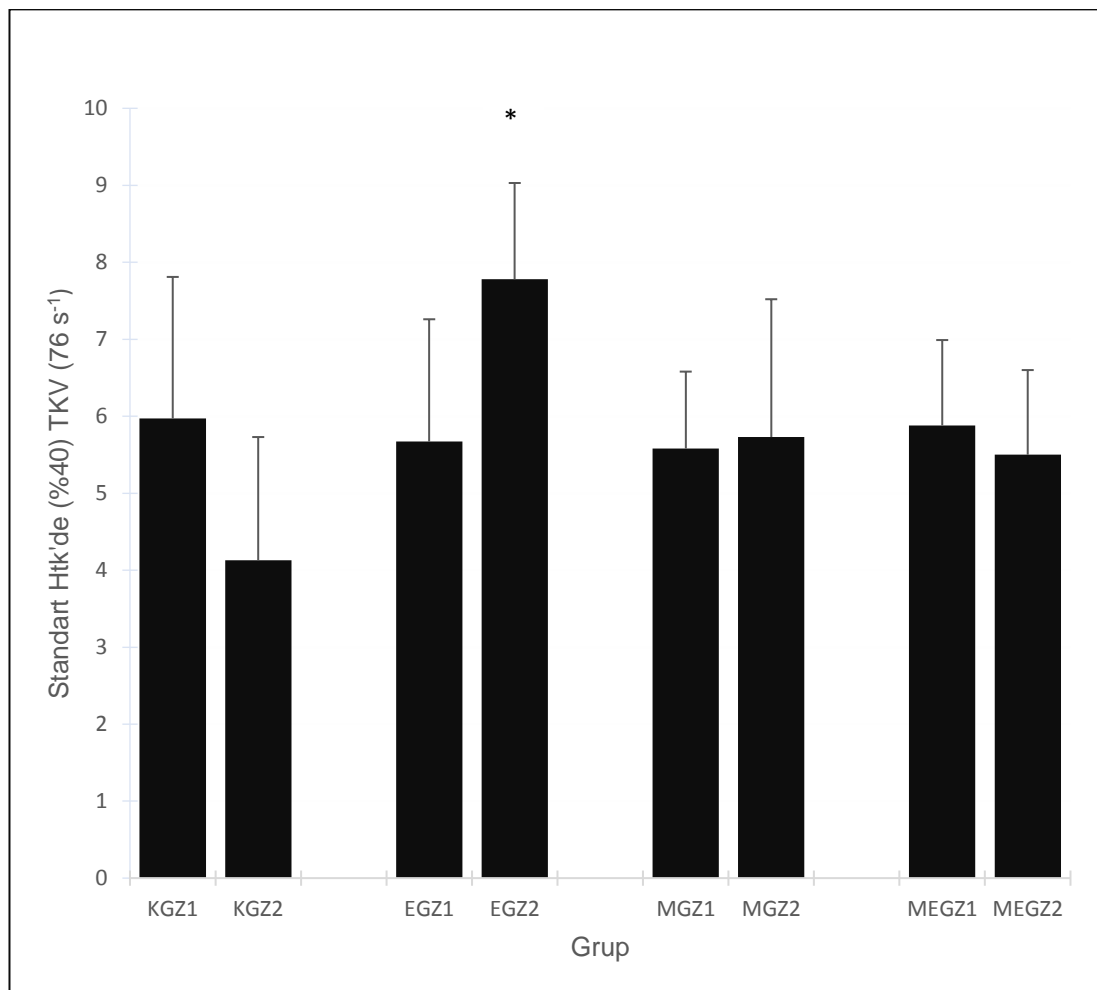
Şekil 4.15 190 s⁻¹ kayma hızında otolog TKV ölçümü

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1,

MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama \pm SS, *: KGZ2'den fark $p<0,05$)

4.2.3. Standart Htk'de (%40) Ölçülen Tam Kan Viskozitesi (TKV)

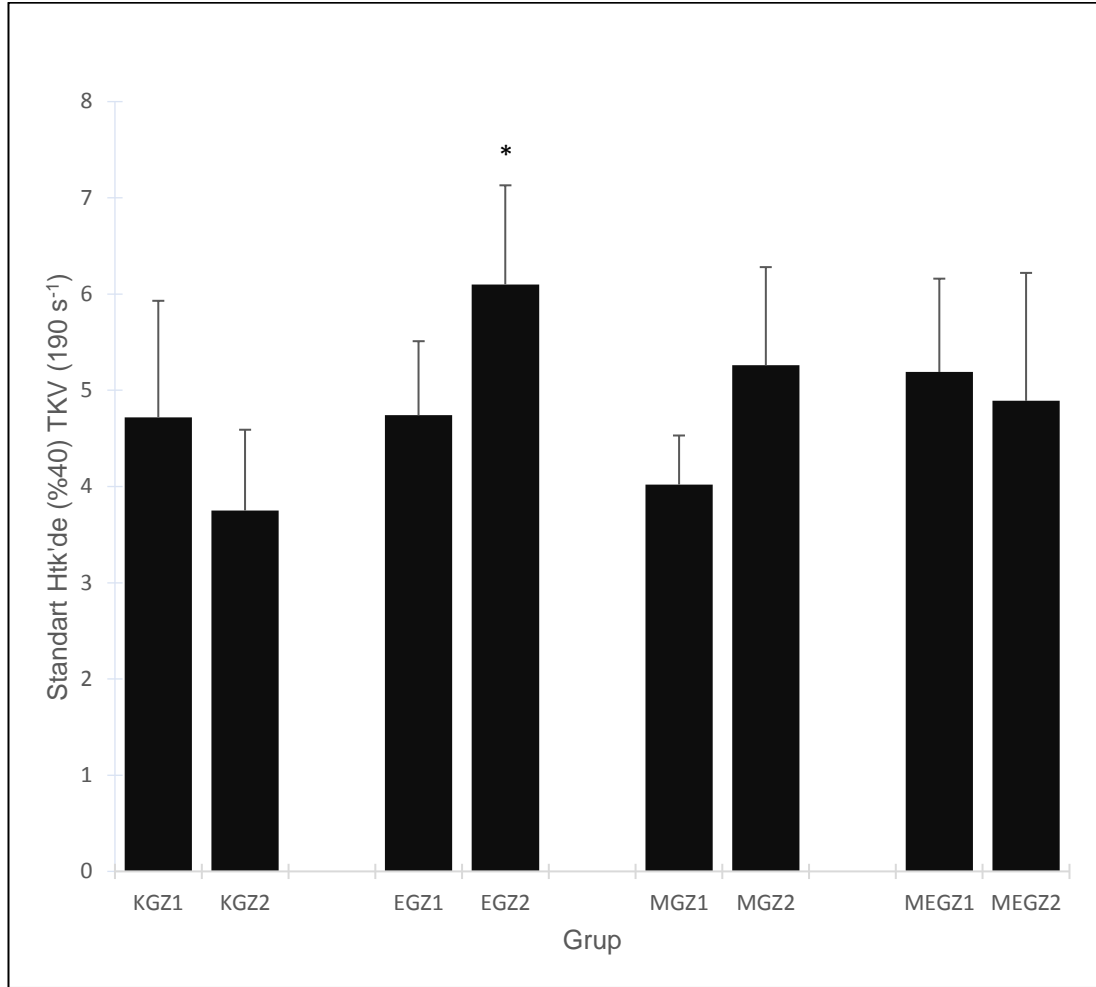
Plazma eklenmesi/çıkarılması yoluyla deneklerin Htk değerleri %40'a ayarlandıktan sonra standart Htk'de TKV $76, 190 \text{ s}^{-1}$ kayma hızlarında ölçülmüştür. EGZ2 sıçanların TKV değeri, KGZ2 sıçanlardan istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek ölçülmüştür ($p=0,004$, Şekil 4.16).



Şekil 4.16 76 s^{-1} kayma hızında standart TKV ölçümü

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama \pm SS, *: KGZ2'den fark $p<0,05$)

190 s⁻¹ kayma hızında standart Htk'de ölçülen TKV'nin EGZ2 grubu sıçanlarda KGZ2 grubu sıçanlara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir (p=0,001, Şekil 4.17).

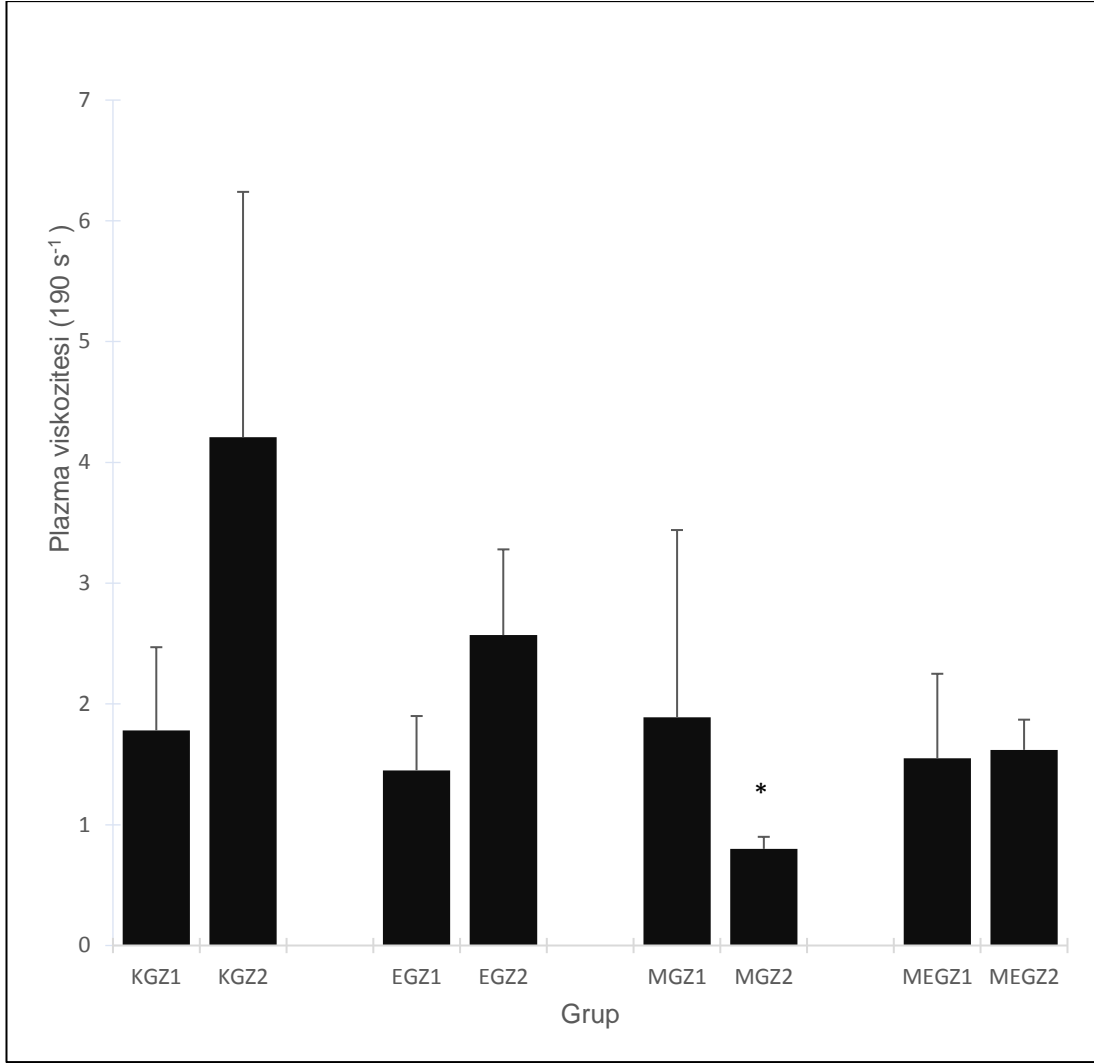


Şekil 4.17 190 s⁻¹ kayma hızında standart TKV ölçümü

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama±SS, *: KGZ2'den fark p<0,05)

4.2.4. Plazma Viskozitesi Ölçümü

PV 190 s⁻¹ kayma hızında ölçülmüştür. Deneklerin PV ölçümleri Şekil 4.18'de gösterilmiştir. MGZ2 grubu sıçanların PV değerleri KGZ2 grubu sıçanlara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,002).

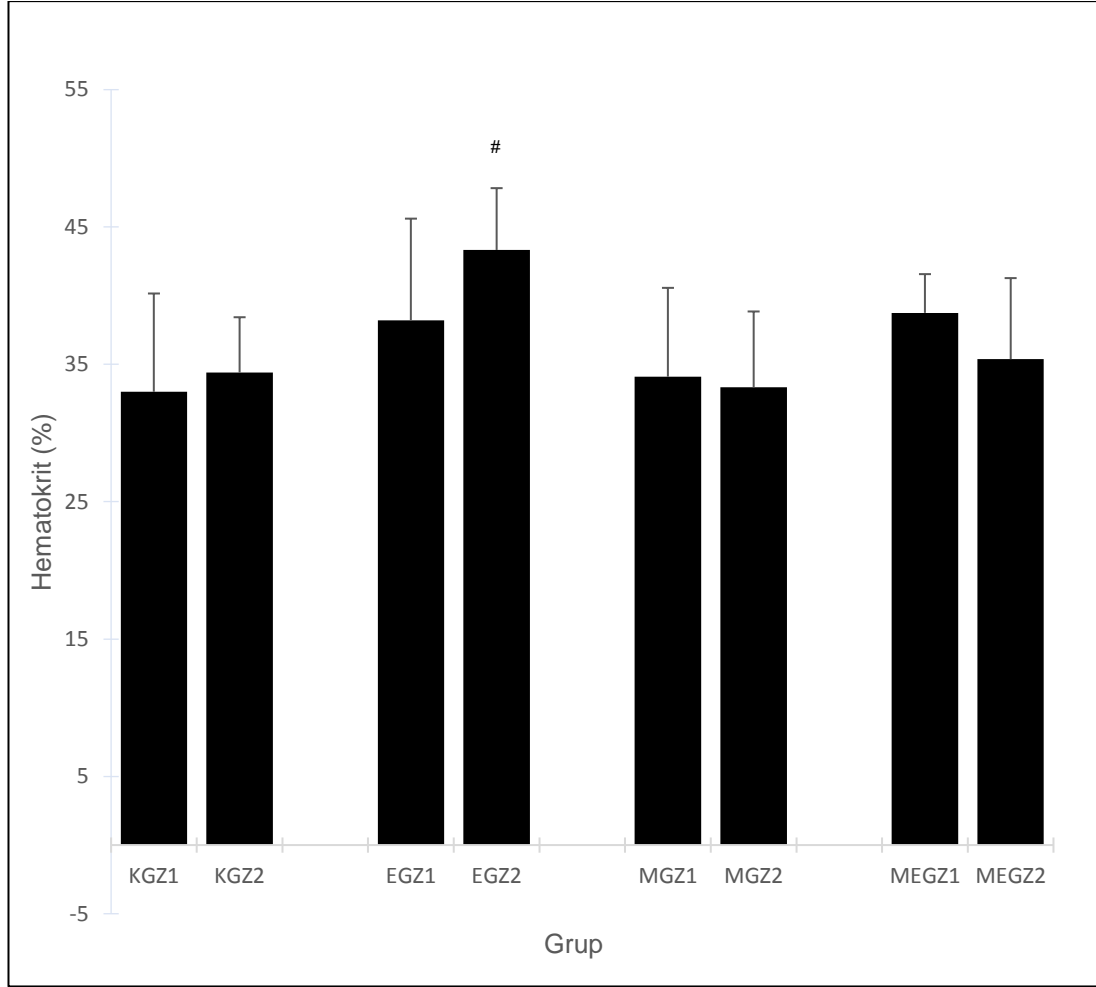


Şekil 4.18 190 s⁻¹ kayma hızında PV ölçüm değerleri

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama±SS, *: KGZ2'den fark p<0,05)

4.3. Hematokrit Ölçümü

Grupların Htk ölçümleri Şekil 4.19'da gösterilmiştir. EGZ2 grubu sıçanların Htk değerleri KGZ2 sıçanların Htk değerlerinden istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,022).

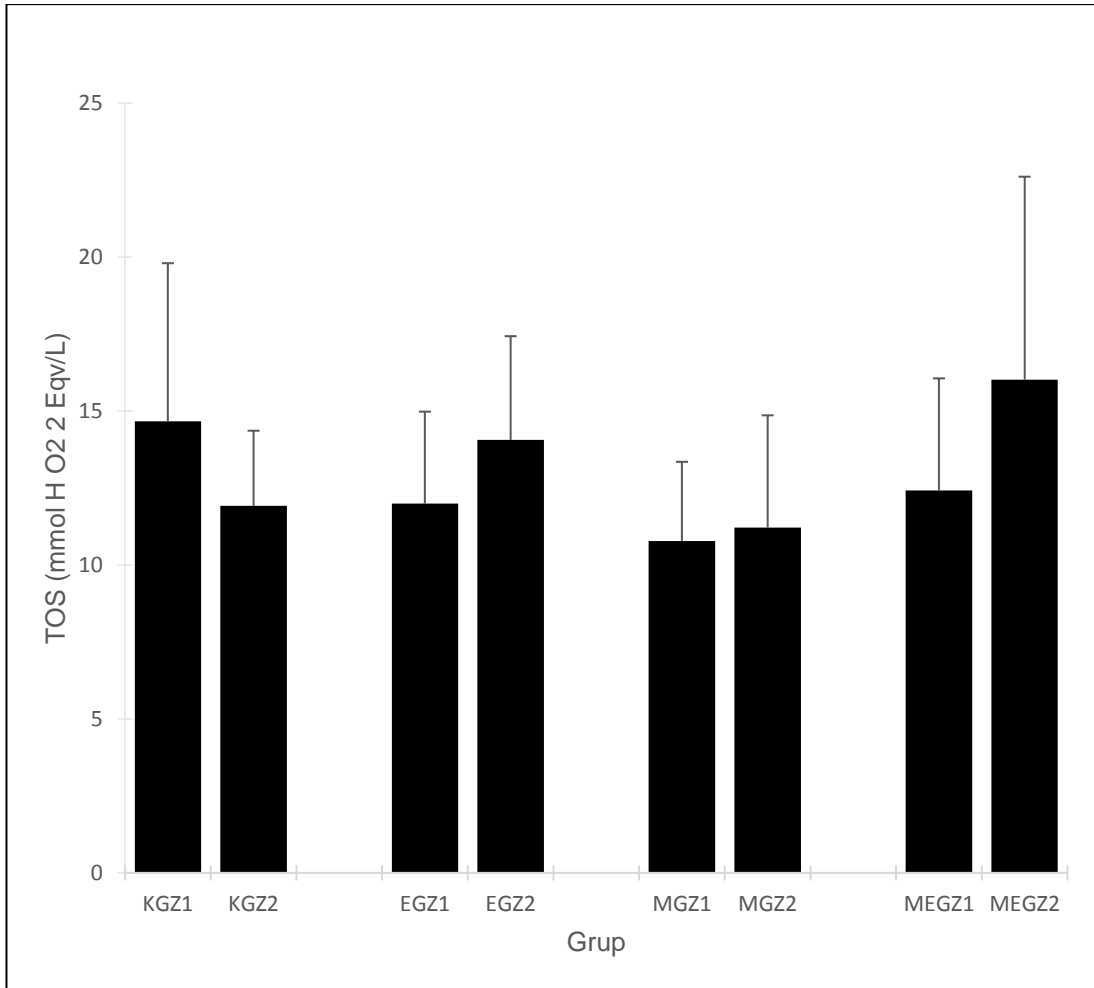


Şekil 4.19 Grupların hematokrit değerleri

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama \pm SS, #: KGZ2'den fark $p<0,05$)

4.4. Total Oksidan Kapasite, Total Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres İndeksi Değerleri

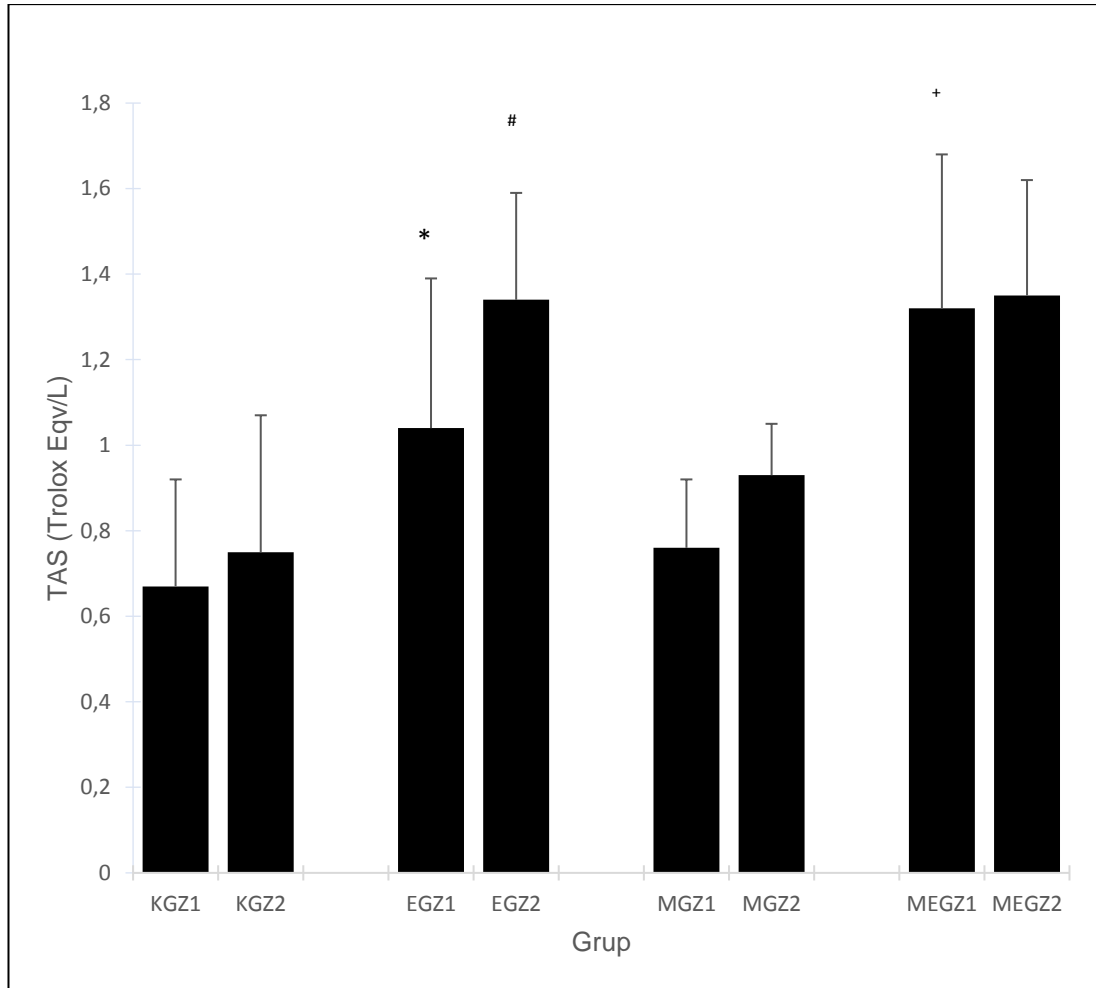
Sıçanların TOS değerlerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde fark bulunamamıştır (Şekil 4.20).



Şekil 4.20 Serum TOS değerleri

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama±SS, $p < 0,05$)

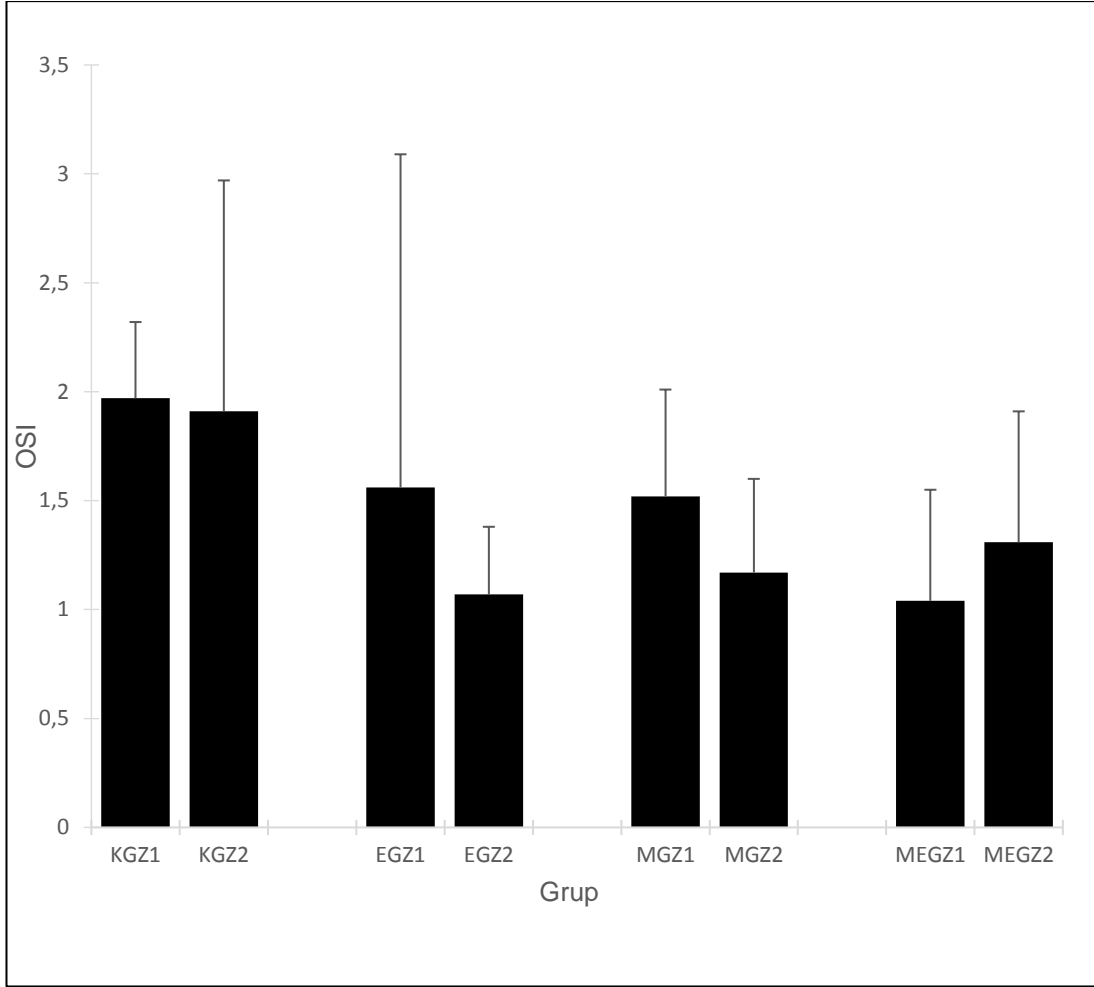
EGZ1 grubu sıçanların KGZ1 grubu sıçanlara göre; EGZ2 grubu sıçanların ise KGZ2 grubu sıçanlara göre anlamlı derecede yüksek TAS değerine sahip olduğu gözlenmiştir (EGZ1 ile KGZ1 karşılaştırıldığında $p=0,046$; EGZ2 ile KGZ2 karşılaştırıldığında $p=0,0001$). MEGZ1 sıçanlar ise MGZ1 sıçanlara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek TAS değerlerine sahiptir ($p=0,001$, Şekil 4.21).



Şekil 4.21 Serum TAS değerleri

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama±SS, *: KGZ1'den fark $p<0,05$; #: KGZ2'den fark $p<0,05$; +: MGZ1'den fark $p<0,05$).

Grupların oksidatif stres indeksleri (OSI) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Şekil 4.22).



Şekil 4.22 Grupların OSI değerleri

(KGZ1: Kontrol Grubu Zaman1, KGZ2: Kontrol Grubu Zaman2, EGZ1: Egzersiz Grubu Zaman1, EGZ2: Egzersiz Grubu Zaman2, MGZ1: MetS Grubu Zaman1, MGZ2: MetS Grubu Zaman2, MEGZ1: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman1, MEGZ2: Egzersiz yapan MetS Grubu Zaman2, Ortalama \pm SS)

5. TARTIŞMA

MetS'in Tip 2 DM ve KAH gibi kronik hastalıkların öncü hali olduğu bilinmektedir ve son yıllarda yaygınlığı dünya çapında oldukça artmıştır (Cho vd 2020). MetS'li hastaların tedavisinde temel tedavi ilkeleri, risk altındaki hastalara erken tanı koymak, etkili tedaviyi erken başlatmak ve yaşam tarzı değişiklikleri uygulanmaktır (Tuomilehto 2005). MetS ile ilişkili kardiyovasküler riski azaltmanın ilk adımı, özellikle vücut ağırlığının düzenlenmesi ve fiziksel aktivitenin artırılmasıyla sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesidir (De Backer vd 2003). Uygun egzersiz reçetesiyle hastanın daha fazla enerji harcayarak insülin duyarlılığı geliştirilip, visseral yağlanması azaltılabilir. Orta ve şiddetli fiziksel egzersiz için harcanan zaman MetS'in risk skoruyla ters orantılıdır (Stabelini Neto vd 2014). Bu nedenle, fiziksel aktivite MetS için önemli bir tedavi yöntemidir (Fornari ve Maffei 2019). Öte yandan, egzersize başlandıktan bir süre sonra çeşitli sebeplerle ara vermek veya egzersizi tamamen bırakmak anlamına gelen "detraining" çok sık görülen bir davranış biçimidir. Bu çalışmada, MSG verilerek MetS oluşturulan sıçan modelinde, uygulanan uzun süreli (18 hafta) yüzme egzersizi ve takip eden 8 haftalık detraining sürecinin eritrosit deformabilitesi, TKV, PV ve onlarla yakından ilişkili oksidatif stres üzerindeki etkileri incelenmiştir. Verilerimiz sağlıklı sıçanlarla MSG uygulanmış sıçanlar arasında TKV açısından bir fark olmadığını, uygulanan egzersiz protokolünün TKV'de önemli bir değişikliğe sebep olmadığını, ancak; sağlıklı sıçanlarda 8 haftalık detraining sürecinin hem otolog hem de standart (%40) Htk'de ölçülen TKV'de artışa sebep olduğunu göstermiştir. Bu grupta Htk değeri de yüksek bulunmuştur. 7 aylık MetS'li sıçanların PV'si yaş uyumlu sağlıklı sıçanlardan düşük bulunmuştur. Gruplar arasında eritrosit deformabilitesi ve TOS değerleri açısından bir fark gözlenmezken, sağlıklı sıçanlarda uygulanan egzersiz protokolünün antioksidan kapasitede artışa sebep olduğu gözlenmiştir. Sağlıklı sıçanlarda TAS değerindeki artış egzersizin bırakılmasıyla devam etmiştir. MSG uygulanmış

sıçanlarda da yüzme egzersizi TAS'da artışa sebep olmuştur. Gruplar arasında OSI açısından önemli bir değişiklik saptanmamıştır.

MSG uzun yıllardır deney modellemelerinde MetS oluşturma yöntemi olarak kullanılmaktadır. Vücut ağırlığı ve enerji metabolizması gibi faktörleri kontrol eden hipotalamus alanları MSG'den etkilenmektedir (Hernández vd 2019). Yenidoğan sıçanlara subkutan MSG uygulaması, insülin sekresyonu dahil olmak üzere metabolik homeostazın düzenlenmesi için çok önemli olan arkuat nükleusta ve yakın hücrelerde nörotoksik etki oluşturur ve hücreleri hasara uğratar (Olney 1969, Imbernon vd 2013). MSG bu nörotoksositeyle birlikte, endokrin bozukluklara, glikoz artışına ve metabolik hastalıklara yol açmaktadır (Swamy vd 2013). Bu değişikliklerin hepsi metabolik homeostazın bozulmasına sebep olur. Literatür incelendiğinde MSG uygulamasına başlama zamanı, uygulanma süresi, MSG dozu ve uygulama yolu ile ilgili farklar gözlenmesine rağmen, MSG'nin MetS deney modeli oluşumunda başarılı bir yöntem olduğu tespit edilmiş ve bu sebeple çalışmamız kapsamında MetS oluşturmak için bu yöntem tercih edilmiştir.

MetS, santral obezite, insülin direnci, HT, glikoz intoleransı ve dislipidemi dahil olmak üzere metabolik bozukluklardan oluşan bir küme topluluğudur (Hoffman vd 2015). İnsanlar gibi sıçanlarda da MetS tanımlanması için bu kriterlerden en az üç tanesi olmalıdır (Espitia-Bautista vd 2017). Çalışmamızda bu sebeple, bel çevresi için retroperitoneal ve perigonadal yağ miktarı, dislipidemi için total kolesterol, TG, HDL ve LDL düzeyleri, obezite indeksini belirlemek için nazoanal uzunluk ve vücut ağırlığını kullanarak Lee indeksi, insülin direnci için HOMA-IR skoru incelenmiştir. MSG uygulanan MGZ1 ve MGZ2 grubu sıçanların retroperitoneal ve total yağ ağırlıklarının sağlıklı sıçanlardan istatistiksel olarak önemli düzeyde fazla olduğu tespit edilmiştir. MGZ1 ve MGZ2 grubu sıçanların HDL düzeyleri de sağlıklı sıçanlara göre düşük olarak elde edilmiş olup, istatistiksel olarak önemli fark sadece MGZ1 grubunda gözlenmiştir. MSG uygulanan MGZ1 ve 2 grubu sıçanların HOMA-IR skorları sırasıyla KGZ1 ve 2 grubu sıçanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu 3 veri çalışmamızda yenidoğan sıçanlara doğumu takiben 2-10. günler arasında gün aşırı 4 g/kg dozda subkutan MSG uygulaması ile MetS modelinin başarıyla oluşturulduğunu göstermektedir. MGZ1 ve 2 grubu sıçanlarda vücut ağırlığı ve nazoanal uzunluktaki değişimler de MetS oluşumunu desteklemektedir. Ek olarak Lee indeksi, perigonadal yağ ağırlığı, LDL, total kolesterol, OGTT, insülin düzeyi verilerindeki değişiklikler de istatistiksel olarak önemli düzeye erişmemekle beraber MSG uygulanan sıçanlarda MetS modeli oluşumu ile uyumludur.

Çalışma kapsamında sıçanların kesimden önceki son ağırlık tartımları değerlendirildiğinde MetS oluşturulan grupların sağlıklı sıçanlara göre daha zayıf oldukları gözlenmiştir. Bu bulgular literatürdeki subkutan MSG enjeksiyonu ile MetS oluşturulan sıçan çalışmalarıyla uyumludur (Dolnikoff vd 2001, Ribeiro vd 2013 , Miranda vd 2014). Caetono ve arkadaşları yenidoğan sıçanlara ilk 5 gün 4 g/kg dozda subkutan MSG enjeksiyonu yapmış ve sıçanlar 120 günlük olduklarında MetS oluşturulan sıçanların sağlıklı sıçanlara göre daha zayıf olduklarını tespit etmişlerdir (Caetano vd 2017). Bizim bulgularımız 150 ve 210 gün sonra yapılan tartımlarda da aynı farkın devam ettiğini göstermektedir.

Çalışmamız kapsamında 18 haftalık yüzme egzersizi hem sağlıklı hem de MetS'li sıçanların vücut ağırlığında istatistiksel olarak önemli düzeyde değişime sebep olmamıştır. Bu bulgular değerlendirilirken sıçanların hızlı büyüme döneminde oldukları ve muhtemelen uygulanan egzersiz protokolüyle bu süreçteki olası kilo alımının egzersiz tarafından engellendiği göz önüne alınabilir. MEGZ1 grubu sıçanların EGZ1 sıçanlara göre daha düşük vücut ağırlığına sahip oldukları gözlenmiştir. Svidnicki ve arkadaşları yenidoğan sıçanlara ilk 5 gün MSG (4mg/g) enjekte etmiş, 21 günlükken kuyruklarına %5 vücut ağırlığına eş ağırlık bağlayarak haftada 3 gün 30 dk 10 hafta yüzme egzersizi uygulamışlardır. Araştırmacılar, hayvanlar 90 günlük olduklarında egzersiz yapan MetS'li sıçanların ağırlıklarının sedanter ve egzersiz yapan sağlıklı sıçanlara göre daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada bizim verilerimize benzer şekilde MetS'li sedanter grup ve MetS'li egzersiz grupları arasında vücut ağırlığı açısından fark gözlenmemiştir (Svidnicki vd 2015). Öte yandan, Sagae ve arkadaşları yenidoğan sıçanlara 5 gün boyunca subkutan MSG enjeksiyonu yapmış, 21 günlükken egzersize başlatmış ve 60 günlük olduklarında sonlandırmışlardır. Haftada 5 gün 30 dk %5 ağırlıkla birlikte 8 hafta boyunca egzersiz protokolü uygulanmıştır. Bu çalışmada egzersiz yapan MetS'li sıçanların vücut ağırlığının sağlıklı sedanter ve egzersiz gruplarına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada uygulanan egzersiz protokolü MetS'li sıçanların kilo vermesine sebep olmuştur (Sagae vd 2011). Çalışmaların sonuçları arasındaki küçük uyumsuzluklar MSG uygulama protokolü ve sıçanların yaşları ile egzersiz protokolleri arasındaki farklardan kaynaklanmış olabilir.

Egzersiz eğitimi söz konusu olduğunda çok sık karşılaşılan bir sorun risk altındaki bireyin / hastanın hekimin önerisi ile egzersize başlaması ancak bunu bir yaşam biçimi haline getirmekte zorlandığı için bir süre sonra egzersizi bırakmasıdır. Son yıllarda pek çok hastalık grubunda egzersizin etkilerinin incelendiği çalışmalarda detrainingin etkisi de araştırılmaktadır (Moker vd 2014, Tokmakidis vd

2014, Marshner vd 2017). Verilerimiz 8 hafta boyunca egzersizin bırakılmasının sağlıklı sıçanlarda hafif bir kilo alımına sebep olduğunu, ancak MetS'li sıçanlarda aynı süre detraining sonucunda istatistiksel olarak önemli düzeyde vücut ağırlığı artışı meydana geldiğini göstermektedir. Bu süre içinde sedanter sıçanların vücut ağırlığında önemli değişimler gözlenmemiştir.

Literatürde MSG'li sıçanlarda detraining etkisinin incelendiği çalışma kısıtlıdır. Bir çalışmada aralıklı ve devamlı aerobik egzersiz uygulamaları karşılaştırılmıştır. Yenidoğan sıçanlara 2-14. günlerde subkutan MSG enjeksiyonu yapılmış, haftada 5 gün 45 dk %5 ağırlıkla birlikte 12 hafta boyunca yüzme egzersizi protokolü uygulanmıştır. Aralıklı egzersizde de yine aynı protokol uygulanıp 15 sn yüzme, 20 sn dinlenme olarak 45 dk boyunca egzersiz protokolü kullanılmış ve sıçanlar 8 hafta detraininge bırakılmışlardır. Deney sonunda vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında MSG'li devamlı aerobik egzersiz grubu ve aralıklı egzersiz grubunun sırasıyla sağlıklı devamlı ve aralıklı egzersiz gruplarına göre düşük ağırlığa sahip oldukları bulunmuştur. Her iki MSG'li egzersiz grubu da MSG'li sedanter gruba göre daha zayıftır. 8 hafta detraining sonrasında ise bu durum tersine dönmüş ve MSG'li sedanter gruptan anlamlı olarak daha yüksek ağırlık kazanmışlardır (Braga vd 2004). MetS'li çocuklarla yapılan bir araştırmada ise kombine egzersiz protokolü uygulanmıştır. Aerobik egzersiz olarak ilk 6 hafta düşük yoğunlukta haftada 2 gün 30 dk; 7-12. haftalarda 35 dakika orta yoğunlukta yürüyüş egzersizi; direnç egzersizi olarak elastik bantlarla 9 farklı egzersiz haftada 2 gün 50 dk olacak şekilde uygulanmıştır. 12 haftalık egzersizden sonra 6 hafta detraining uygulanmış ve vücut ağırlıkları karşılaştırılmıştır. MetS'li hastalarda uygulanan egzersiz protokolünün kilo kaybına sebep olduğu, detrainingle bu değişikliğin geri dönmediği ancak vücut yağ oranının arttığı bildirilmiştir (Jeon vd 2013). Veriler arasındaki farklar MSG protokolü, denekler arasındaki farklılıklara, egzersizin tür ve süresi ile detrainingin süresine bağlı olabilir.

Çalışmamız kapsamında literatür verileri ile uyumlu olarak (Kumar ve Bhandari 2016, Franco vd 2017) MGZ1 ve 2 gruplarının nazooanal uzunluklarının sağlıklı sıçanlardan düşük olduğu tespit edilmiştir. Egzersiz ve detraining nazooanal uzunlukta değişikliğe sebep olmamış ve MetS'li hayvanlarla sağlıklılar arası fark devam etmiştir. Egzersiz ve detrainingin nazooanal uzunluğa etkisi ile ilgili literatürde bilgi mevcut değildir. Vücut ağırlığı ve nazooanal uzunluk değerlerimiz birlikte ele alındığında, MetS'li hayvanların büyümesinin düşük kaldığı saptanmıştır. Kemirgenlerde bu durumdan MSG sorumlu tutulmaktadır (Hernández Bautista vd 2019). Hayvanlarda MSG, nöroendokrinolojik değişikliğe yol açan hipotalamik

lezyonlar üretir (Sasaki-Hamada vd 2015). Arkuat nukleustaki bu hasarlar gıda alımını etkilemekte ve büyüme hormonu salgılanmasını azaltmaktadır (Hernández Bautista vd 2019). Dolayısıyla MSG verilen sıçanlar hipofajik olup, büyüme geriliği gibi tipik fiziksel özelliklere sahiptir (Collison vd 2012). Ancak ilginç bir şekilde bu hayvanlarda obezite gelişmektedir (Olney 1969). Yani MSG uygulanan sıçanlar yaşlılarına göre zayıf ve kısıdır ancak abdominal obeziteye sahiptir.

Tez kapsamında, obezite varlığı, kemirgenlerde obezite tespiti için yaygın olarak kullanılan (Bernardis ve Patterson 1968, Majewski 2018) Lee indeksi ile araştırılmıştır. MetS'li sıçanların Lee indeksinin sağlıklı sıçanlardan istatistiksel olarak önemli oranda farklı olmadığı saptanmıştır. Egzersiz ve detraining de Lee indeksinde değişiklik oluşturmamıştır. Literatürde MSG ile obezite modeli oluşturulan hayvanlarda Lee indeksinin arttığı gözlenmiştir (Guimarães vd 2017, Franco vd 2017). Bu çalışmaların bazılarında Lee indeksi hesaplanmasında bizimkinden biraz farklı bir formül kullanılmıştır (Benevides vd 2019). Bununla beraber MSG ile indüklenen MetS modellerinde egzersiz ve detrainingin Lee indeksine etkisi incelenmemiştir.

MetS tanısı için abdominal obezite varlığının tespiti, obezitenin gösterilmesinden daha önemlidir (John vd 2019, Pierce vd 2019). Abdominal obezite belirtisi olarak sıklıkla perigonadal ve retroperitoneal yağ ağırlığı ölçümleri dikkate alınmaktadır. Çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak (Caetano vd 2017, Franco vd 2017) yağ ağırlıkları MGZ1 ve 2 gruplarında sağlıklı sıçanlara göre yükselmiş olup bu yükseklik perigonadal yağ ağırlığında istatistiksel olarak önemli düzeyde olmamış; retroperitoneal ve total yağ ağırlıklarında ise istatistiksel olarak önemli seviyeye ulaşmıştır. Uyguladığımız egzersiz protokolü perigonadal, retroperitoneal ve total yağ ağırlığında istatistiksel olarak önemli değişikliğe sebep olmamıştır. Bununla beraber, detraining süreci sonunda sadece MetS'li sıçanların ölçülen yağ miktarlarında artış saptanmış, total yağ miktarındaki bu artış istatistiksel olarak önemli düzeye ulaşmıştır. Bu durum 8 hafta boyunca egzersizin bırakılmasının MetS'li sıçanlarda, sağlıklı sıçanlara göre yağ miktarını daha olumsuz olarak etkilediğini göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada MSG enjekte edilen sıçanların 8 haftalık yüzme egzersizi protokolü sonunda retroperitoneal ve perigonadal yağ ağırlıkları sağlıklı egzersiz grubuna göre yüksek, sedanter MetS'li gruba göre ise düşük bulunmuştur (Sagae vd 2011). Yine bir çalışmada subkutan MSG verilen sıçanlara 21 günlük olduklarında 10 hafta boyunca haftada 3 gün 30 dk yüzme egzersizi uygulanmıştır. Bizim verilerimizle uyumlu olarak, MetS'li sıçanların retroperitoneal yağ miktarının

sağlıklı sıçanlardan yüksek olduğu, egzersizin ise bu parametrede değişikliğe sebep olmadığı gösterilmiştir (Borck vd 2020).

Literatürde MSG ile MetS oluşturulan deney hayvanlarında detrainingin etkisini inceleyen çok sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Braga ve arkadaşlarının araştırmasında 12 haftalık egzersizi takiben 8 haftalık detrainingin epididimal yağ ağırlığında artışa sebep olduğu gösterilmiştir (Braga vd 2004). MetS'li bireylerde 4 ve 6 haftalık detrainingin bel çevresi ölçümlerinde değişikliğe sebep olmadığı saptanmıştır (Jeon vd 2013, Mora-Rodriguez vd 2014).

Çalışmamızda lipit profili için plazma HDL, LDL, trigliserit ve total kolesterol değerleri ölçülmüştür. Elde ettiğimiz sonuçlara göre MGZ1 ve 2'nin HDL düzeyleri sağlıklı gruplara göre düşük bulunmuş, istatistiksel olarak önemli fark MGZ1 ve KGZ1 arasında tespit edilmiştir. Literatürün genelinde bizim verilerimizle uyumlu olarak MetS'li sıçanlarda HDL düzeylerinin sağlıklı sıçanlara göre düşük seviyede olduğu yer almaktadır. Rosa ve arkadaşları yenidoğan sıçanlara ilk 6 gün intradermal olarak MSG vermiş, sıçanlar 10 haftalıkken ölçümler yapılmış ve HDL MetS grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Rosa vd 2016). Yapılan başka bir çalışmada ise yenidoğan sıçanlara 2-14. gün subkutan enjeksiyonla MSG verilmiş, hayvanlar 30 günlük olduklarında MetS grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük HDL değerleri gözlenmiştir (Kumar ve Bhandari 2013). Tez kapsamında uygulanan MetS oluşturma protokolü LDL, TG, total kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde değişikliklere sebep olmamıştır. Literatür incelendiğinde MSG ile MetS modeli oluşturulan hayvanlarda dislipidemi farklılık göstermekle birlikte kan yağlarından en az birinin bozulduğu görülmektedir (Gaspar vd 2016, Rosa vd 2016, Jin vd 2018, Quines vd 2018). Yukarıda bahsedilen HDL seviyelerindeki değişiklik literatürü desteklemektedir.

Dislipidemi yüksek trigliserit ve LDL, düşük HDL seviyeleri ile seyreden bir bozukluktur (Kopin ve Lowenstein 2017). Aerobik egzersiz dislipidemi tedavisinde önerilen ilk seçeneklerden bir tanesidir. Birçok çalışma aerobik egzersiz ve HDL arasındaki ilişkiye odaklanmıştır (Wang ve Xu 2017, Hsu vd 2019). Çalışmamızda uygulanan yüzme egzersizinin sadece MetS'li sıçanlarda HDL'de artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı sıçanlarda yüzme egzersizinin HDL üzerine belirgin etkisi tespit edilmemiştir. MSG verilen obez farelerde yapılan bir çalışmada fareler 8 hafta boyunca haftada 3 gün 15 dk % 2,5'lik vücut ağırlıklarıyla yüzdürülmüş, deney sonunda MetS'li egzersiz grubunun sedanter MetS'li gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek HDL seviyesine sahip olduğu tespit edilmiştir (Scomparin ve 2011).

Literatürde MSG ile indüklenen MetS modellerinde yüzme egzersizinin etkilerini inceleyen çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir (Davidson vd 2011, Scomparin vd 2011, Ostman vd 2017, Borck vd 2020). Bununla beraber, HDL seviyelerinin aerobik egzersize, LDL ve TG'e göre daha duyarlı olduğu ileri sürülmektedir (Wang ve Xu 2017). Bu bilgi ile uyumlu olarak çalışmamız kapsamında MetS'li sıçanlara uygulanan yüzme egzersizi LDL, TG ve total kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak önemli değişime sebep olmamıştır. Sadece sağlıklı sıçanlarda egzersiz TG düzeyinde azalmaya sebep olmuştur. Borck ve arkadaşları MSG verilen sıçanlarda yüzme egzersizinin TG düzeyleri üzerine etkisini araştırmış, 30 dk 3 gün/hafta 10 hafta boyunca %5 vücut ağırlığıyla yüzdürülen MetS'li sıçanların TG düzeylerinde azalma tespit etmişlerdir (Borck vd 2020).

18 haftalık yüzme egzersizini takiben uygulanan 8 haftalık detraining MetS'li sıçanlarda egzersizle elde edilen HDL artışını geri çevirmekte yeterli olmamıştır. Bu veriler egzersizle elde edilen olumlu etkilerin, egzersizin bırakılması durumunda ne kadar süreyle korunduklarının ortaya çıkarılması açısından önem arz etmektedir. Sağlıklı sıçanlarda egzersiz, plazma LDL seviyeleri üzerine etkili olmazken, detraining LDL'de istatistiksel olarak önemli düzeyde artışa sebep olmuştur. Uygulanan detraining protokolü hem sağlıklı hem de MetS'li sıçanlarda kan yağları üzerine ek bir etki oluşturmamıştır. Mora-Rodriguez ve arkadaşlarının araştırmalarında MetS hastalarının 4 ay boyunca haftada 3 gün 43 dk aerobik aralıklı egzersiz protokolünden sonra 4 haftalık detraining süreci HDL düzeylerinde anlamlı olarak azalmaya sebep olmuştur. (Mora-Rodriguez vd 2014). Başka bir çalışmada araştırmacılar MetS tanısı alan çocuklarda 31 ay boyunca zamanla yoğunluk artacak şekilde haftada 3 gün 90 dk egzersiz protokolü ve takiben 6 ay süreyle de detraining uygulamışlar, bizim verilerimizle uyumlu olarak HDL seviyesinde değişiklik tespit etmemişlerdir (Hermoso vd 2014). Literatürde MetS'de egzersiz ve detrainingin kan yağları üzerine etkilerini inceleyen sınırlı sayıda çalışmanın sonuçları uygulanan egzersizin tip, süre, şiddeti ve detrainingin süresine göre farklılıklar göstermektedir.

Çalışmamızda kuyruk veni kanıyla ölçülen açlık kan glikoz sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Tüm gruplar normal glikoz düzeyi göstermiştir. Literatürde MSG verilen sıçanlarda açlık kan glikozu ölçümlerinde normoglisemik sonuçlar alınmıştır (Ribeiro vd 2013, 2014, Rosa vd 2015). OGTT sonuçlarında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark izlenmemiştir. Literatür incelendiğinde, bir çalışmada yenidoğan sıçanlara 2-6.

günlerde 5 defa subkutan enjeksiyonla MSG verilmiş, 76 günlükken OGTT değerlerine bakıldığında MSG'li obez gruba kontrol grubu arasında herhangi anlamlı fark ortaya çıkmamıştır (Guareschi vd 2019). Yapılan başka bir çalışmada dişi Wistar sıçanlara doğduktan sonra ilk 5 gün içinde MSG subkutan enjeksiyonla verilmiş, 90 günlük olduklarında ölçümler yapılmış ve kontrol grubuyla MSG obez grup arasında anlamlı fark 15 ve 30. dk'larda ortaya çıkmıştır (Benevides vd 2019). Verilerimiz uygulanan egzersiz ve detraining protokollerinin OGTT sonuçlarını etkilemediğini göstermektedir. Literatürde MetS'li sıçanlarda egzersizin etkisini inceleyen çalışmalarda azalmış ve değişmemiş bulanlar mevcut (Skomparin vd 2011, Suzukı vd 2011, Machado vd 2017, Yao vd 2017) olmakla beraber detrainingin etkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır.

Gaspar ve arkadaşları yenidoğan sıçanlara subkutan enjeksiyonla MSG vererek MetS oluşturmuş, 60 günlükken açlık plazma insülin seviyelerini ölçmüş ve MetS'li sıçanlarda sağlıklı sıçanlara göre artmış insülin değerleri tespit etmişlerdir (Gaspar vd 2016). Yenidoğan sıçanlara 5 günlük MSG enjeksiyonu da 100. günde elde edilen değerlerde insülin düzeyinde artışa sebep olmuştur (Franco vd 2017). Mevcut tezde MGZ1 grubunun 150 günlük, MGZ2 grubunun ise 210 günlük olduklarında açlık plazma insülin değerleri incelenmiştir. MGZ1 grubunda daha yüksek olmakla beraber insülin seviyesinde artış tespit edilmiş ancak bu artış istatistiksel olarak önemli düzeye ulaşmamıştır. Çalışmamız kapsamında glikoz homeostazisini değerlendirmek için kullanılan parametreler için glikoz oral yoldan gavajla verilmiş ve bu durum sıçanlarda ciddi bir strese sebep olmuştur. Kan da kuyruk veninden alınmış olup, bu işlem bazen uzun sürmüş ve hayvanlara ek bir strese sebep olmuştur. Dolayısıyla glikoz homeostazisini değerlendiren parametrelerdeki değişimlerin beklenen düzeyde olmamasında bu faktörlerin göz önüne alınması uygun olacaktır. MSG verilen kemirgenler artan insülin ve kan glikoz seviyeleri, periferik insülin direnci, glikoz intoleransı, dislipidemi, HT, obezite gibi metabolik özellikler nedeniyle prediyabetik hayvan modeli olarak kabul edilmektedir (Balbo vd 2007, Franco vd 2017). MSG'li MetS modellerinin normoglisemik olduğu da literatürde yer almaktadır (Olney 1969). Bu bilgi bizim verilerimizle uyumludur. Çalışmamızda MetS'li sıçanlar, artan glikoz konsantrasyonlarına cevap olarak daha fazla insülin salgılamış ve kan glikoz konsantrasyonu normal düzeylerde tutulmaya çalışılmıştır.

Düzenli fiziksel aktivitenin MetS'li hastaların tedavilerinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiş, bu hastalarda egzersizin insülin duyarlılığını ve glikoz toleransını arttırdığı, kan glikoz düzeyini düşürdüğü belirtilmiştir (Ciolac ve Guimarães 2004).

Morvan ve arkadaşları fruktoz ile MetS oluşturulan sıçanlara 60 dk 5 gün/hafta 8 hafta boyunca yaptırılan egzersizin insülin duyarlılığını ve glikoz hemostazını iyileştirdiğini bildirmişlerdir (Morvan vd 2013). Ribeiro ve arkadaşları çalışmasında egzersizin MetS'de insülin düzeyini azalttığını bildirmişlerdir (Ribeiro vd 2014). Verilerimiz uygulanan egzersiz protokolünün MetS'li sıçanların artmış insülin düzeylerini azalttığını ancak bu azalmanın istatistiksel olarak önemli düzeyde olmadığını göstermektedir. Literatürde MetS'li sıçanlarda detrainingin plazma insülin düzeyi üzerine etkilerini gösteren ilk verileri oluşturan çalışmamızın sonuçları 8 haftalık detrainingin insülin düzeyi açısından egzersizin olumlu etkilerinin geri dönmesine sebep olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda MSG verilen hayvanlarda insülin direnci HOMA-IR skoru ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, MetS gruplarının HOMA-IR skorunun kontrol gruplarına göre yükseklik gösterdiği, dolayısıyla insülin direncinin varlığı tespit edilmiştir. Bu beklenen bir bulgu ve yukarıda bahsedildiği gibi MetS tanı kriteri olup literatürle uyumludur (Miranda vd 2014, Caetano vd. 2017). Uyguladığımız yüzme protokolü sağlıklı sıçanlarda HOMA-IR skorunu etkilemediği gibi, detraining de bu sıçanlarda HOMA-IR skoru üzerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmamıştır. Öte yandan, MetS'li sıçanlarda 18 haftalık ağırlıkla uygulanan yüzme egzersizi sıçanların HOMA-IR skoru, dolayısıyla insülin direncinde istatistiksel olarak önemli oranda azalmaya sebep olmuş ve bu düzelmeye egzersizin 8 hafta boyunca bırakılması ile geri dönmemiştir. Egzersizin insülin direncine olumlu etkileri iyi bilinmekte olup, tedavide de kullanılmaktadır (Sakr vd 2013). Amaral ve arkadaşları, MetS oluşturdukları sıçanlara uyguladıkları 60 dk 5 gün/hafta 9 haftalık treadmill egzersizinin insülin direncinde iyileşmeye yardımcı olduğunu bildirmişlerdir (Amaral vd 2015). Yüzme egzersizinin özellikle MetS'li sıçanlarda insülin direncini azalttığını ve 2 ay egzersizi bırakma ile bu etkinin geri dönmediğini gösteren verilerimiz egzersizin MetS tedavisindeki rolüne ışık tutmaktadır. Detrainingin MetS'li sıçanlarda HOMA-IR skoru üzerine etkisini inceleyen başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Eritrositlerin şekil değiştirme yeteneği (deformabilite) dolaşımda oksijen taşıma fonksiyonunu yerine getirebilmeleri için yaşamsal öneme sahiptir. Ek olarak deformabilite yeteneği dolaşımda eritrosit ömrünü belirleyen önemli faktörlerden biridir (Smith 1995, Tikhomirova vd 2002). Metabolik sendromda görülen dislipidemi, HT, insülin direnci, abdominal obezite gibi patolojilerde kanın reolojik özelliklerinin etkilendiği bilinmektedir (Solá vd 2009). Özellikle eritrosit deformabilitesi ile bazı lipoproteinler, insülin konsantrasyonu, morbid obezite ve metabolik sendrom

arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Wiewiora vd 2014). Gyawali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 100 katılımcıda MetS kriterleri ile EI arasındaki ilişki, a) hiçbir şikayeti olmayan kontrol grubu, b) MetS kriterlerinden bir tanesi bulunanlar c) en az 3 kriter bulunan olarak 3 grup oluşturulmuş ve incelenmiştir. 30 Pa kayma kuvvetinde ölçülen EI değerleri, HT, abdominal obezite ve TG bozukluğu bulunan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır. Diğer kayma kuvvetlerinde ölçülen EI değerlerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde fark saptanmamıştır (Gyawali vd 2014). Başka bir çalışmada ise 61 MetS hastasının 12, 30 ve 60 Pa'da EI ölçümleri yapılmıştır. Her 3 Pa değerinde de MetS'li hastaların EI değerleri, kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (Vayá vd 2011). Mevcut tez çalışmasında ise istatistiksel olarak önemli düzeyde olmasa da MGZ1 grubu sıçanların KGZ1'e göre 0,95–30 Pa'da, MGZ2'nin KGZ2'ye göre tüm kayma kuvvetlerinde ölçülen EI değerlerinin düşük olduğu gözlenmiştir. Bu veriler, MetS'li sıçanlarda dolaşım bozukluğu ortaya çıkışını destekleyici nitelikte olabilir. Yukarıda literatürden refere edilen 2 çalışma insan çalışmaları olup, sonuçlarının verilerimizle tam uyuşmaması denek ve dolayısıyla deneysel model ile deformabilite ölçmek için kullanılan yöntem farklılıklarına bağlanabilir. Mevcut tezde eritrosit deformabilitesi bir ektasitometre (LORCA) aracılığıyla ölçülmüş olup, cihazın geçerli, güvenilir ve tekrarlanabilirliği yüksek sonuçlar verdiği bilinmektedir. Yüzme egzersizi ve takiben uygulanan detraining sağlıklı ve MetS'li sıçanlarda eritrosit deformabilitesinde istatistiksel olarak önemli düzeyde değişikliğe sebep olmamıştır. Literatürde MSG uygulaması ile MetS oluşturulan sıçanlarda egzersiz ve detrainingin eritrosit deformabilitesine etkisini inceleyen veri yoktur.

Hemoreolojinin önemli bir bileşeni de TKV ve PV'dir. Htk değeri, tam kan viskozitesinin belirlenmesinde önemli bir role sahiptir (Merrill 1969, Stoltz 1985). Bu nedenle çalışmamızda TKV, deneklerin orijinal Htk değerlerinde ve plazma eklenmesi ve çıkarılmasıyla Htk değerleri standart olarak %40'a ayarlandıktan sonra 2 farklı kayma hızında ölçülmüştür. MSG uygulanarak MetS oluşturulan sıçanların orijinal ve standart Htk'de her 2 kayma hızında ölçülen TKV'lerinin sağlıklı sıçanlardan farklı olmadığı gözlenmiştir. Htk değerleri açısından da bu gruplar arasında fark saptanmamıştır. Vaya ve arkadaşları MetS'li ve sağlıklı bireyler arasında 230 s^{-1} kayma hızında otolog ve standart (Htk %45'e ayarlanmış) TKV ölçümleri yapmış, her iki ölçümde de MetS'li kişilerin TKV'leri yüksek bulunmuştur (Vayá vd 2011). Bu çalışmada TKV bizimkine göre oldukça yüksek bir kayma hızında ölçülmüştür. Zhang ve arkadaşları ise MetS ve MetS olmayan erkek ve kadınları çalışmalarına dahil etmiş, 10 s^{-1} , 50 s^{-1} ve 200 s^{-1} kayma hızlarında TKV ölçümleri yapmışlardır. Ölçümler sonucunda 3 kayma hızında MetS'li erkeklerin,

MetS olmayan erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek TKV değerlerine sahip oldukları; kadın MetS hastalarının ise MetS olmayan kadınlara göre yalnızca düşük kayma hızında TKV değerlerinin yükseldiği bulunmuştur (Zhang vd 2020). Bahsedilen 2 çalışma da insan çalışması olup, kadınlardan elde edilen veriler bizim sonuçlarımıza benzer olarak kabul edilebilir.

Genel anlamda aerobik kapasite ve performans artmış kan akışkanlığı ile ilişkililiken, hareketsizlik egzersiz performansının düşmesine ve hiperviskozitesiye yol açar. Bu bilgiler yüzme dışındaki aerobik egzersiz uygulamalarıyla elde edilmiştir.(Brun vd 2013). Çalışmamız kapsamında 18 haftalık kronik bir yüzme egzersizi modeli uygulanmış olmasına rağmen, TKV'de değişiklik gözlenmemiştir. Sağlıklı ve MetS'li sıçanlarda yüzme egzersizi TKV'de değişikliğe sebep olmazken, detraining sağlıklı sıçanlarda hem standart hem de otolog Htk'de ölçülen TKV'de artışa yol açmıştır. Böylece detraining kan viskozitesini artırır savı desteklenmiştir. TKV artışı kanın akışkanlık özelliklerini olumsuz yönde etkileyen bir faktör olarak ele alınır (Çekirdekçi ve Bugan 2020). MetS'li sıçanlarda egzersizin bırakılmasıyla bu olumsuz etki gözlenmemiştir. Egzersiz ve detraining Htk değerinde de değişikliğe neden olmazken, sadece sağlıklı sıçanlarda egzersizin bırakılması ile Htk değeri artmıştır.

Çalışma kapsamında PV de ölçülmüştür. KGZ1 ile MGZ1 grubu arasında PV açısından istatistiksel olarak önemli düzeyde fark saptanmazken, MGZ2 grubunda PV' düşük bulunmuştur. Vaya ve arkadaşları 61 MetS tanısı almış hastanın PV değerlerinin 59 sağlıklı gönüllüye göre yüksek olduğunu göstermişlerdir (Vayá vd 2011). Öte yandan, Irace ve arkadaşları MetS tanılı erkek ve kadınlarda PV'nin nasıl değiştiği araştırmış, MetS'li ve sağlıklı erkekler arasında anlamlı bir fark gözlemezken, MetS'li kadınların sağlıklı kadınlara göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek PV değerlerine sahip olduklarını tespit etmişlerdir (Irace vd 2009). Irace ve arkadaşlarının çalışmasındaki erkek denek grubunda görülen sonuçlar bizim çalışmamızın bulgularıyla örtüşmektedir. Literatürdeki MetS'li bireylerde PV değişimlerini inceleyen araştırmalar insan çalışmalarıdır. Araştırmacılar MetS'li kişilerde tespit edilen yüksek PV değerlerinin MetS bileşenlerinden (Aloulou vd 2006, Vayá vd 2011) ve plazma fibrinojen değerlerinin yüksekliğinden (Irace vd 2009) kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.

Düzenli egzersiz'in PV'yi içeren hemoreolojik parametrelerde iyileşme sağladığı bilinmekte (Ernst 1987) ve kan reolojisini iyileştirmek için düzenli egzersiz yapılmasının önemi vurgulanmaktadır (Bateman vd 2001, Brun vd 2012). Aloulou ve arkadaşlarının araştırmasında MetS'lilerde 8 hafta boyunca haftada 3 gün 45 dk

egzersiz uygulanmış ve egzersiz protokolü sonrası PV değerinin, egzersiz öncesi PV değerine göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldığı bildirilmiştir (Aloulou vd 2006). Çalışmamızda ise uygulanan egzersiz protokolü hem sağlıklı sıçanlarda hem MetS'li sıçanlarda PV değerini değiştirmemiştir. Literatürde MetS'de egzersizi bırakma ya da ara vermenin PV üzerine nasıl etkide bulunacağı bilgisi yer almamaktadır. Tez kapsamında detraining süreci, sağlıklı sıçanlarda PV değerlerinde bir artışa sebep olsa da istatistiksel olarak önemli düzeye ulaşmamıştır. MetS'li sıçanlarda ise PV değerleri üzerinde bir etki yaratmamıştır. Elde edilen veriler yeni araştırmalar için basamak olacaktır.

ROS artışı pek çok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (Evans vd 2002, Valko vd 2007). MetS oksidatif stres ve sistemik inflamasyon durumudur (Gyawali vd 2017). Oksidatif stres, MetS bileşenlerinin her birine ayrı ayrı bağlı ortak bir faktördür (Furukawa vd 2017). DM, HT ve obezitede üretilen oksidatif stres ve yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri endotelial disfonksiyona neden olur (Gyawali vd 2017). Hiperglisemi, hiperinsülinemi, insülin direnci (Anderson vd 2009) ve serbest yağ asitlerindeki artışın, kaslarda ROS üretiminin yükselmesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (Farinha vd 2015). Uzun süreli yüksek glikoz, enerji metabolizmasındaki substratları artırır ve böylece daha fazla ROS üretimi ile sonuçlanabilir (Bonnard vd 2008). Sukrozlu su verilerek MetS oluşturulan sıçanların 20 hafta sonunda serum TOS değerleri ölçülmüştür. MetS grubunun TOS değerleri sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Bilginoglu 2019). MetS'de ve ilişkili patolojilerde ROS üretimi artarken antioksidan seviyelerin de azaldığını ileri süren çalışmalar mevcuttur (Vona vd 2019). Bilginoğlu'nun yaptığı araştırmada TAS seviyeleri de değerlendirilmiş ve MetS grubunun sağlıklı gruba göre TAS değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Bilginoğlu 2019). Demirtaş ve arkadaşları fruktozlu su verilerek MetS oluşturulan sıçanlarda TOS değerlerini, sağlıklı sıçanlardan farklı bulmamıştır (Demirtaş vd 2018). Mevcut tez çalışmasında MSG verilerek oluşturulan MetS modeli TOS, TAS ve OSI değerlerinde değişikliğe sebep olmamıştır.

Kronik egzersiz eğitimi Tip 2 DM gibi birçok hastalıkta oksidatif stresi azaltmak için önerilmektedir (Bogdanis vd 2013). Aerobik egzersiz eğitimi MetS tedavisi için de en etkili nonfarmakolojik araç olarak kabul edilmektedir (Farinha vd 2015). Ancak redoks homeostazisindeki en uygun değişiklik için gerekli egzersiz yoğunluğu hala net olarak açıklığa kavuşturulmamıştır (Bouzid vd 2014, Parker vd 2014, Vezzoli vd 2014). Düzenli fiziksel aktivite, antioksidan enzimlerin aktivitelerinde artışa neden olur (Kruk ve Duchnik 2014). MetS'li hastalara aerobik

egzersiz türü olan tai chi egzersiz protokolü 50 dk 5 gün/hafta 5 ay boyunca uygulanmış protokol sonunda TAS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükselmiştir (Mendoza-Núñez vd 2018). Yapılan bir çalışmada MetS tanılı hastalar 3 ay boyunca 5 gün/hafta düşük şiddette egzersiz protokolüne dahil edilmişler ve deney sonunda egzersiz öncesine göre TAS değerleri anlamlı olarak yükselmiştir (Rosety-Rodríguez vd 2012). Uyguladığımız egzersiz protokolü literatürle uyumlu olarak hem sağlıklı sıçanlarda hem de MetS'li sıçanlarda antioksidan seviyelerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde artışa sebep olmuştur. OSI değerlerinde değişim saptanmamıştır. Öte yandan 8 haftalık detraining süreci, sağlıklı ve MetS'li sıçanlarda TOS değerini hafif düzeyde artırmış, TAS değerinde ise kazanılan iyileşmeyi geri döndürmemiştir.

Sonuç olarak, tez kapsamında yenidoğan sıçanlara 2-10 gün arasında gün aşırı 4 mg/g subkutan MSG enjeksiyonu ile başarıyla MetS oluşturulmuştur. Verilerimiz uzun süreli yüzme egzersizinin MetS'in önlenmesi ve tedavisinde faydalı olabileceğini göstermektedir. Sıçanlarda 18 haftalık ağırlık uygulanarak gerçekleştirilen 30 dk süreli yüzme egzersizinin hemoreolojik parametrelerde dolayısıyla kan akımının sağlanmasında olumlu etkilerinin gözlenmemiş olmasına rağmen total antioksidan seviyeyi artırarak MetS'e bağlı olası komplikasyonların gelişimini önleyebileceği ileri sürülebilir. 8 haftalık detraining Mets'li sıçanlarda vücut ağırlığı ve total yağ miktarında artışa sebep olmuştur. Ek olarak detraining sağlıklı sıçanlarda LDL ve otolog Htk'de 76 s^{-1} kayma hızında ölçülen TKV'de artışa yol açtığından egzersizle elde edilen kazanımlardan bir kısmının geri dönmesine neden olmuştur. Verilerimiz hem sağlıklı bireyler hem de MetS tanısı almış hastalara uzun süreli yüzme egzersizinin bir yaşam biçimi haline getirilerek kesintisiz uygulanmasının önerilmesinin faydalı olacağını göstermektedir. Konunun aydınlatılması için insanları da içeren denek gruplarında daha uzun süreli ve farklı tür, şiddet ve sıklıkta egzersiz protokolleri ile daha uzun detraining süreçlerinin etkilerinin incelenmesini içeren ileri çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

Tez çalışmamız sonucunda sıçanlarda doğumdan itibaren MSG enjeksiyonu sonrası deney sonunda MetS geliştiği gösterilmiştir. Bunun ispatı adına;

- 1) MSG uygulanan sıçanların sağlıklı sıçanlardan istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek retroperitoneal ve total yağ ağırlıklarına sahip oldukları gösterilmiştir.
- 2) MSG uygulanan sıçanların HDL düzeyleri sağlıklı sıçanlardan düşük bulunmuştur. MGZ1 ile KGZ1 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemli düzeydedir.
- 3) MSG uygulanan sıçanların HOMA-IR skorları kontrolden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
- 4) MGZ1 ve 2 grubu sıçanlarda vücut ağırlığı ve nazoanal uzunluktaki değişimler de MetS oluşumunu desteklemektedir.
- 5) Lee indeksi, perigonadal yağ ağırlığı, LDL, total kolesterol, OGTT, insülin düzeylerindeki değişiklikler istatistiksel olarak önemli düzeye erişmemekle beraber MSG uygulanan sıçanlarda MetS modeli oluşumu ile uyumludur.

MSG ile MetS oluşturulmuş sıçanlarda 18 haftalık yüzme egzersizi ve takiben uygulanan 8 haftalık egzersizi bırakma (detraining) süreçlerinin etkileri aşağıda özetlenmiştir;

- 1) 18 haftalık yüzme egzersizi hem sağlıklı hem de MetS'li sıçanların vücut ağırlığında istatistiksel olarak önemli düzeyde değişime sebep olmamıştır.
- 2) 8 hafta süresince egzersizin bırakılması MetS'li sıçanlarda kilo alımına sebep olmuştur.
- 3) Egzersiz ve detraining nazoanal uzunlukta, Lee indeksinde değişikliğe sebep olmamıştır.

- 4) Uyguladığımız egzersiz protokolü perigonadal, retroperitoneal ve total yağ ağırlığında istatistiksel olarak önemli değişiklik oluşturmamıştır.
- 5) Detraining süreci MetS'li sıçanların total yağ miktarını olumsuz yönde etkilemiştir.
- 6) Yüzme egzersizi MetS'li sıçanların HDL değerinde artışa sebep olmuştur. Sağlıklı sıçanlarda yüzme egzersizinin HDL üzerine belirgin etkisi tespit edilmemiştir.
- 7) 8 haftalık detraining MetS'li sıçanlarda egzersizle elde edilen HDL artışını geri çevirememiştir.
- 8) Egzersiz MetS'li sıçanlarda LDL, TG ve total kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde değişime sebep olmamış, sadece sağlıklı sıçanlarda TG düzeyinde azalma oluşturmuştur.
- 9) Detraining sağlıklı sıçanların LDL değerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde artışa sebep olmuştur.
- 10) Uygulanan egzersiz ve detraining protokolleri MetS'li ve sağlıklı sıçanlarda kan şekeri, OGTT ve insülin düzeylerini etkilememiştir.
- 11) Yüzme egzersizi ve detraining sağlıklı sıçanlarda HOMA-IR skorunda değişikliğe sebep olmamıştır.
- 12) 18 haftalık yüzme egzersizi MetS'li sıçanların HOMA-IR skoru, dolayısıyla insülin direncinde istatistiksel olarak önemli oranda azalmaya sebep olmuş ve bu düzelme egzersizin 8 hafta boyunca bırakılması ile geri dönmemiştir.
- 13) Gruplar arasında eritrosit deformabilitesi açısından bir fark gözlenmemiştir
- 14) Sağlıklı sıçanlarla MSG uygulanmış sıçanlar arasında TKV açısından bir fark gözlenmemiştir. Uygulanan egzersiz protokolü TKV'de değişikliğe sebep olmamıştır.
- 15) Sağlıklı sıçanlarda detraining süreci hem otolog hem de standart Htk'de ölçülen TKV'de artış oluşturmuştur. Bu grupta Htk değeri de yüksek bulunmuştur.
- 16) MGZ2 grubu sıçanların PV'si KGZ2 grubundan düşük bulunmuştur.
- 17) Gruplar arasında TOS değerleri açısından bir fark gözlenmemiştir. MetS'li ve sağlıklı sıçanlarda uygulanan egzersiz protokolünün antioksidan kapasitede artışa sebep olduğu gözlenmiştir. Bu artış egzersizin bırakılmasıyla devam etmiştir.
- 18) Gruplar arasında OSI açısından önemli bir değişiklik saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

Achten J, Jeukendrup AE. Optimizing fat oxidation through exercise and diet. *Nutrition* 2004; (20): 716-727.

Agarwal D, Dange RB, Vila J, Otamendi AJ, Francis J. Detraining Differentially Preserved Beneficial Effects of Exercise on Hypertension: Effects on Blood Pressure, Cardiac Function, Brain Inflammatory Cytokines and Oxidative Stress. *PLoS One* 2012; 7 (12): 52569.

Alessio M, Hagerman E, Fulkerson K, Am-brose J, Rice E, Wiley L. Generation of reactive oxygen species after exhaustive aerobic and isometric exercise. *Med. Sci. Sports Exerc* 2000; 32 (9): 1576-1581.

Alexy T, Pais E, Wenby RB, Mack WJ, Hodis HN, Kono N, Wang J, Baskurt OK, Fisher TC, Meiselman HJ. Abnormal blood rheology and chronic low grade inflammation: Possible risk factors for accelerated atherosclerosis and coronary artery disease in Lewis negative subjects. *Atherosclerosis* 2015; 239 (1): 248–251.

Aloulou I, Varlet-Marie E, Mercier J, Brun J-F. Hemorheological disturbances correlate with the lipid profile but not with the NCEP-ATPIII score of the metabolic syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; 35 (1–2): 207–212.

Aloulou I, Varlet-Marie E, Mercier J, Brun J. Hemorheologic effects of low intensity endurance training in sedentary patients suffering from the metabolic syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; 35 (1-2): 333-339.

Amaral F, Lima NEA, Ornelas E, Simardi L, Fonseca FLA, Maifrino LBM. Effect of different exercise intensities on the pancreas of animals with metabolic syndrome. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* 2015; 8 : 115–120.

Anderson EJ, Lustig ME, Boyle KE, Woodlief TL, Kane DA, Lin C Te, Price JW, Kang L, Rabinovitch PS, Szeto HH, Houmard JA, Cortright RN, Wasserman DH, Neuffer PD. Mitochondrial H₂O₂ emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *J Clin Invest* 2009; 119 (3): 573–581.

Anderssen SA, Carroll S, Urdal P, Holme I. Combined diet and exercise intervention reverses the metabolic syndrome in middle-aged males: Results from the Oslo Diet and Exercise Study. *Scand J Med Sci Sport* 2007; 17 (6): 687–695.

Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica* 2016; 101(11): 1284-1294.

Anichkov DA, Maksina AG, Shostak NA. Relationships between erythrocyte membrane properties and components of metabolic syndrome in women. *Med Sci Monit* 2005; 11 (4): 203-210.

Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE, Pearson TA, Sacco RL, Seals DR, Sacks FM, Smith SC, Vafiadis DK, Van Horn L V. The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: A Call to action from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123 (10): 1138–1143.

Arshadi S, Azarbayjani MA2. Evaluation of Trigonella foenum-graecum extract in combination with swimming exercise compared to glibenclamide consumption on type 2 Diabetic rodents, *Food Nutr Res* 2015; 59.

Babu N, Singh M. Influence of hyperglycemia on aggregation, deformability and shape parameters of erythrocytes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; 31 (4): 273–280.

Balbo S, Grassioli S, Ribeiro R, Bonfleur M, Gravena C, Brito M, Andreazzi A, Mathias P, Torrezan R. Fat storage is partially dependent on vagal activity and insulin secretion of hypothalamic obese rat. *Endocrine* 2007; 31 (2): 142–148.

Balton VH., Korita I., Buló A., How is metabolic syndrome related to dyslipidemia?, *Bioch Med* 2008; 18:14–24.

Baskurt OK. Pathophysiological significance of blood rheology. *Turk. J. Med. Sci* 2003; 33: 347-355.

Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood Rheology and Hemodynamics. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(5): 435-450.

Baskurt OK, Yalcin O and Meiselman HJ. Hemorheology and vascular control mechanisms. *Clin. Hemorheol. Microcirc* 2004; 30: 169-178.

Benevides ROA, Vale CC, Fontelles JLL, França LM, Teófilo TS, Silva SN, Paes AMA, Gaspar RS. Syzygium cumini (L.) Skeels improves metabolic and ovarian parameters in female obese rats with malfunctioning hypothalamus-pituitary-gonadal axis. *J Ovarian Res* 2019; 12 (1).

Bernardis LL, Patterson BD. Correlation between “Lee index” and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol* 1968; 40 (4): 527–528.

Bilginoglu A. Cardiovascular protective effect of pioglitazone on oxidative stress in rats with metabolic syndrome. *J Chinese Med Assoc* 2019; 82 (6): 452–456.

Bishop JJ, Nance PR, Popel AS, Intaglietta M, Johnson PC. Relationship between erythrocyte aggregate size and flow rate in skeletal muscle venules. *Am J Physiol Circ Physiol* 2004; 286 (1): 113–120.

Blaton VH, Korita I, Buló A. How is metabolic syndrome related to dyslipidemia? *Biochem Medica* 2008; 18 (1): 14–24.

Blumenthal JA, Emery CF, Madden DJ, Coleman RE, Riddle MW, Schniebolk S,

Cobb FR, Sullivan MJ, Higginbotham MB. Effects of exercise training on cardiorespiratory function in men and women >60 years of age. **Am J Cardiol** 1991; 67 (7): 633–639.

Bonnard C, Durand A, Peyrol S, Chansemaume E, Inra F, Insa-lyon F. The Restart Project - let's fix our relationship with electronics The Restart Project. 2008; 118 (2): 789–800.

Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. **Compr Physiol** 2012; 2 (2): 1143–1211.

Borck PC, Leite N de C, Valcanaia AC, Rickli S, Alípio JC d L, Machado M, Velloso JC, Mathias PC d F, Boschero AC, Grassioli S. Swimming training reduces glucose-amplifying pathway and cholinergic responses in islets from lean- and MSG-obese rats. **Clin Exp Pharmacol Physiol** 2020; 47 (2): 286–293.

Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity: A review. **Int J Sports Med** 2000; 21 (1): 1-12.

Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell L V. The Relation between Insulin Sensitivity and the Fatty-Acid Composition of Skeletal-Muscle Phospholipids. **N Engl J Med** 1993; 328 (4): 238–244.

Bostan C, Yildiz A, Ozkan AA, Uzunhasan I, Kaya A, Yigit Z. Beneficial effects of rosuvastatin treatment in patients with metabolic syndrome. **Angiology** 2015; 66 (2): 122–127.

Braga L, Mello M, Manchado F, Gobatto C. *Exercício contínuo e intermitente: Efeitos do treinamento e do destreinamento sobre o peso corporal e o metabolismo muscular de ratos obesos.* **Rev Port Cien Desp.** 2006; 6 (2) 160-169.

Brasier AR, Recinos A, Eledrisi MS, Runge MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2002; 22 (8): 1267-1266.

Brown MD, Moore GE, Korytkowski MT, McCole SD, Hagberg JM. Improvement of insulin sensitivity by short-term exercise training in hypertensive African American women. **Hypertension** 1997; 30 (6): 1549–1553.

Bruce KD, Byrne CD. The metabolic syndrome: Common origins of a multifactorial disorder. **Postgrad Med J** 2009; 85 (1009): 614-621.

Brun JF, Exercise hemorheology as a three acts play with metabolic actors: is it of clinical relevance?, **Clin Hemorheol Microcirc** 2002; 26: 155–174.

Brun JF, Aloulou I, and Varlet-Marie E. Hemorheological aspects of the metabolic syndrome: Markers of insulin resistance, obesity or hyperinsulinemia? **Clin Hemorheol Microcirc** 2004, 30: 203–209.

Brun J F, Khaled S, Raynaud E, Bouix D, Micallef JP, Orsetti A. The triphasic effects of exercise on blood rheology: Which relevance to physiology and pathophysiology? **Clin Hemorheol Microcirc** 1998; 19 (2): 89–104.

Brun J, Metz L, Cassan D, Varlet Marie E, Gaudard A. *From exercise hemorheology to hemorheologic fitness* **Boletim Hemorreologia** 2002; 1: 1-22.

Brun J, Varlet-Marie E, Jrme A, Mercier J. "Measurement and Physiological

Relevance of the Maximal Lipid Oxidation Rate During Exercise (LIPOXmax)". An International Perspective on Topics in Sports Medicine and Sports Injury, 1, Dr. Kenneth R. Zaslav; *InTech*. 2012, s.1-40.

Brun J, Varlet-Marie E, Connes P, Aloulou I. Hemorheological alterations related to training and overtraining. *Biorheology* 2010; 47 (2): 95–115.

Brun Jean-Frédéric, Varlet-Marie E, Romain A-J, Guiraudou M, Raynaud de Mauverger E. Exercise hemorheology: Moving from old simplistic paradigms to a more complex picture. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013; 55 (1): 15–27.

Brun JF, Varlet-Marie E, Raynaud E, Fedou C, Pollatz M. Hemorheologic effects of low intensity endurance training in type 2 diabetic patients: A pilot study. *Clin Hemorheol Microcirc* 2016; 61 (4): 579-589.

Brun JF, Varlet-Marie E, Richou M, Mercier J, Raynaud E. Blood rheology as a mirror of endocrine and metabolic homeostasis in health and disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 2018; 69 (1–2): 239–265.

Broncel M, Bała A, Koter M, DUchnowicz P, WOjsznis W, CHojnowskajeziarska J: Physicochemical modifications induced by statins therapy on human erythrocytes membranes. *Wiad Lek* 2007; 60: 321-328.

Caetano LC, Bonfleur ML, Ribeiro RA, Nardelli TR, Lubaczeuski C, do Nascimento da Silva J, Carneiro EM, Balbo SL. Taurine supplementation regulates I κ -B α protein expression in adipose tissue and serum IL-4 and TNF- α concentrations in MSG obesity. *Eur J Nutr* 2017; 56 (2): 705–713.

Caimi G, Sinagra D, Scarpitta AM, Lo Presti R. Plasma viscosity and insulin resistance in metabolic syndrome. *Int J Obes* 2001; 25 (12): 1856-1857.

Camiletti-Moirón D, Aparicio VA, Aranda P, Radak Z. Does exercise reduce brain oxidative stress? A systematic review. *Scand J Med Sci Sports* 2013; 23 (4): 202–212.

Caminiti G, Volterrani M, Marazzi G, Massaro R, Vitale C, Gatta L, Mammi C, Miceli M, Rosano G. Metabolic syndrome predicts lower functional recovery in female but not in male patients after an acute cardiac event. *Int J Cardiol* 2009; 135 (3): 296–301.

Caponi P, Lehnen M, Pinto G, Borges J, Markoski M. Aerobic exercise training induces metabolic benefits in rats with metabolic syndrome independent of dietary changes. *Clinics* 2013, 68 (7): 1010–1017.

Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: Importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2601-2607.

Carvalho-Filho MA, Ueno M, Carvalheira JBC, Velloso LA, Saad MJA. Targeted disruption of iNOS prevents LPS-induced S-nitrosation of IR β /IRS-1 and Akt and insulin resistance in muscle of mice. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 2006; 291 (3): 476-482.

Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, Metz-Schimmerl S, Pacini G, Wagner O, Georg P, Prager R, Kostner K, Dunky A, Haber P. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of

people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86 (8): 1527–1533.

Cekirdekci EI, Bagan B. Whole blood viscosity in microvascular angina and coronary artery disease: Significance and utility. *Rev Port Cardiol* 2020; 39 (1): 17–23.

Chakraborty A, Chowdhury S, Bhattacharyya M. Effect of metformin on oxidative stress, nitrosative stress and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93 (1): 56–62.

Cho J-Y, Jeong JY, Sohn W. Risk of metabolic syndrome in participants within the normal range of alanine aminotransferase: A population-based nationwide study. *PLoS One* 2020; 15 (4).

Christ-Roberts CY, Pratipanawatr T, Pratipanawatr W, Berria R, Belfort R, Kashyap S, Mandarino LJ. Exercise training increases glycogen synthase activity and GLUT4 expression but not insulin signaling in overweight nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 2004; 53 (9): 1233–1242.

Churilla JR, Zoeller RF. Physical Activity: Physical Activity and the Metabolic Syndrome: A Review of the Evidence. *Am J Lifestyle Med* 2008; 2 (2): 118-125.

Cimen MYB. Free radical metabolism in human erythrocytes. *Clin Chim Acta* 2008; 390 (1-2): 1-11.

Ciolac EG, Guimarães GV. Exercício físico e síndrome metabólica. *Rev Bras Med do Esporte* 2004; 10 (4): 319-330.

Coelho MS, Lopes KL, Freitas R de A, de Oliveira-Sales EB, Bergamaschi CT, Campos RR, Casarini DE, Carmona AK, Araújo M da S, Heimann JC, Dolnikoff MS. High sucrose intake in rats is associated with increased ACE2 and angiotensin-(1-7) levels in the adipose tissue. *Regul Pept* 2010; 162 (1–3): 61–7.

Čolak E, Majkić-Singh N, Stanković S, Srecković-Dimitrijević V, Djordjević PB, Lalić K, Lalić N. Parameters of antioxidative defense in type 2 diabetic patients with cardiovascular complications. *Ann Med* 2005; 37 (8): 613–620.

Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: Joint position statement. *Diabetes Care* 2010; 33 (12): 147-167.

Collison KS, Makhoul NJ, Zaidi MZ, Al-Rabiah R, Inglis A, Andres BL, Ubungen R, Shoukri M, Al-Mohanna FA. Interactive effects of neonatal exposure to monosodium glutamate and aspartame on glucose homeostasis. *Nutr Metab* 2012; 9 (1): 58.

Connes P, Bouix D, Durand F, Kippelen P, Mercier J, Prefaut C, Brun JF, Caillaud C. Is Hemoglobin Desaturation Related to Blood Viscosity in Athletes During Exercise? *Int J Sports Med* 2004; 25 (8): 569–574.

Connes P, Alexy T, Detterich J, Romana M, Hardy-Dessources MD, Ballas SK. The role of blood rheology in sickle cell disease. *Blood Rev* 2016; 30 (2): 111–118.

Connes P, Bouix D, Py G, Prefaut C, Mercier J, Brun J-F, Caillaud C. Opposite effects of in vitro lactate on erythrocyte deformability in athletes and untrained subjects. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; 31 (4): 311–318.

Connes P, Hue O, Tripette J, Hardy-Dessources M-D. Blood rheology abnormalities and vascular cell adhesion mechanisms in sickle cell trait carriers during exercise. ***Clin Hemorheol Microcirc*** 2008; 39 (1–4): 179–84.

Connes P, MacHado R, Hue O, Reid H. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. ***Clin Hemorheol Microcirc*** 2011; 49 (1-4): 151-163.

Connes P, Simmonds MJ, Brun J-F, Baskurt OK. Exercise hemorheology: Classical data, recent findings and unresolved issues. ***Clin Hemorheol Microcirc*** 2013; 53 (1–2): 187–199.

Connes P, Tripette J, Mukisi-Mukaza M, Baskurt OK, Toth K, Meiselman HJ, Hue O, Antoine-Jonville S. Relationships between hemodynamic, hemorheological and metabolic responses during exercise. ***Biorheology*** 2009; 46 (2): 133–143.

Consitt LA, Copeland JL, Tremblay MS. Endogenous anabolic hormone responses to endurance versus resistance exercise and training in women. ***Sport Med*** 2002; 32(1): 1-22.

Copley AL. Fluid mechanics and biorheology. ***Biorheology*** 1990; 27 (1): 3–19.

Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH. The metabolic syndrome. ***Endocr Rev*** 2008; 29 (7): 777-822.

Czernichow S, Lee CM, Barzi F, Greenfield JR. Efficacy of weight loss drugs on obesity and cardiovascular risk factors in obese adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. ***Obes Rev*** 2010; 11 (2): 150-158.

Çelebi, G. (1999) Akışkanlar. Biyomedikal Fizik. İzmir, Fakülteler Kitabevi, Barış Yayınları, 3. baskı, s 65-83.

Dagianti A, Ciancarelli MT, Penco M, Romano S, Dagianti A, Tozzi-Ciancarelli MG. Modifications of whole blood filterability during acute myocardial infarction. ***Clin Hemorheol Microcirc*** 2000; 22: 153-159.

Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, Kuk JL, McMillan K, Janiszewski PM, Lee S, Lam M, Ross R. Effects of exercise modality on insulin resistance and functional limitation in older adults: A randomized controlled trial. ***Arch Intern Med*** 2009; 169 (2): 122–131.

Davidson MH, Ballantyne CM, Jacobson TA, Bittner VA, Braun LT, Brown AS, Brown WV, Cromwell WC, Goldberg RB, McKenney JM, Remaley AT, Sniderman AD, Toth PP, Tsimikas S, Ziajka PE, Maki KC, Dicklin MR. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: Advice from an expert panel of lipid specialists. ***J Clin Lipidol*** 2011; 5 (5): 338–367.

De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Cats VM, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in clinical practice. ***Eur Heart J*** 2003; 24 (17): 1601-1610.

De Filippis E, Cusi K, Ocampo G, Berria R, Buck S, Consoli A, Mandarino LJ.

Exercise-induced improvement in vasodilatory function accompanies increased insulin sensitivity in obesity and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (12): 4903–4910.

De Keulenaer GW, Chappell DC, Ishizaka N, Nerem RM, Wayne Alexander R, Griending KK. Oscillatory and steady laminar shear stress differentially affect human endothelial redox state: Role of a superoxide-producing NADH oxidase. *Circ Res* 1998; 82 (10): 1094–1101.

Dela F, Kjaer M. Resistance training, insulin sensitivity and muscle function in the elderly. *Essays Biochem* 2006; 42: 75–88.

Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444 (7121): 881–887.

Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodés-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (6): 1039–1049.

Diakowski W, Grzybek M and Sikorski AF. Protein 4.1, a component of the erythrocyte membrane skeleton and its related homologue proteins forming the protein 4.1/FERM superfamily. *Folia Histochem. Cytobiol* 2006; 44: 231–248.

Diaz KM, Shimbo D. Physical activity and the prevention of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15 (6): 659–668.

Diniz YS, Faine LA, Galhardi CM, Rodrigues HG, Ebaid GX, Burneiko RC, Cicogna AC, Novelli ELB. Monosodium glutamate in standard and high-fiber diets: Metabolic syndrome and oxidative stress in rats. *Nutrition* 2005; 21 (6): 749–755.

Dintenfass L, Lake B. Exercise fitness, cardiac work and blood viscosity factors in patients and normals. *Eur Surg Res* 1976; 8 (2): 174–184.

Dionne IJ, Mélançon MO, Brochu M, Ades PA, Poelhman ET. Age-related differences in metabolic adaptations following resistance training in women. *Exp Gerontol* 2004; 39 (1): 133–138.

Discher DE. New insights into erythrocyte membrane organization and microelasticity. *Curr Opin Hematol* 2000; 7 (2): 117–122.

Dolnikoff M, Martín-Hidalgo A, Machado UF, Lima FB, Herrera E. Decreased lipolysis and enhanced glycerol and glucose utilization by adipose tissue prior to development of obesity in monosodium glutamate (MSG) treated-rats. *Int J Obes* 2001; 25 (3): 426–433.

Doltra A, Dietrich T, Schneeweis C, Kelle S, Doltra A, Stawowy P, Fleck E. Magnetic Resonance Imaging of Cardiovascular Fibrosis and Inflammation: From Clinical Practice to Animal Studies and Back Cardiovascular MRI View project Magnetic Resonance Imaging of Cardiovascular Fibrosis and Inflammation: From Clinical Practice to Ani. *Biomed Res Int* 2013; 676489 (10): 1–2.

Dudaev VA, Diukov I V, Andreev EF, Borodkin V V, Al'-Murabak M. [Effect of physical training on lipid metabolism and the rheologic properties of the blood of patients with ischemic heart disease]. *Kardiologija* 1986; 26 (12): 55–60.

Dumortier M, Pérez-Martin A, Pierrisnard E, Mercier J, Brun JF. Regular exercise (3 × 45 min/wk) decreases plasma viscosity in sedentary obese, insulin resistant patients parallel to an improvement in fitness and a shift in substrate oxidation balance. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002; 26 (4): 219–229.

Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: A quantitative analysis. *Sport Med* 2001; 31 (15): 1033-1062.

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365 (9468): 1415-1428.

El-Sayed MS. Effects of exercise and training on blood rheology. *Sport Med* 1998; 26 (5): 281-292.

El-Sayed MS, Ali N, Ali ZES. Haemorheology in exercise and training. *Sport Med* 2005; 35 (8): 649-670.

Elmagd MA. Benefits, need and importance of daily exercise. ~ 22 ~ *Int J Phys Educ Sport Heal* 2016; 3 (5): 22–27.

Erdei N, Bagi Z, Édes I, Kaley G, Koller A. H₂O₂ increases production of constrictor prostaglandins in smooth muscle leading to enhanced arteriolar tone in Type 2 diabetic mice. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* 2007; 292 (1): 649-656.

Eriksson J, Taimela S, Koivisto VA. Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia* 1997; 40 (2): 125-135.

Ernst E. Changes in blood rheology produced by exercise. *JAMA* (1985). 253 (20): 2962–2963.

Ernst E. Influence of regular physical activity on blood rheology. *Eur Heart J* 1987; 8 Suppl G:59-62.

Ernst E, Daburger L, Saradeth T. The kinetics of blood rheology during and after prolonged standardized exercise, *Clin Hemorheol* 1991; 11: 429–439.

Errill EW. Rheology of blood. *Physiol Rev* 1969; 49 (4): 863-888.

Espitia-Bautista E, Velasco-Ramos M, Osnaya-Ramírez I, Ángeles-Castellanos M, Buijs RM, Escobar C. Social jet-lag potentiates obesity and metabolic syndrome when combined with cafeteria diet in rats. *Metabolism* 2017; 72: 83–93.

Evans E, Mohandas N, Leung A. Static and dynamic rigidities of normal and sickle erythrocytes. Major influence of cell hemoglobin concentration. *J Clin Invest* 1984; 73 (2): 477–488.

Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: A unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23 (5): 599–622.

Evans PL, Mcmillin SL, Weyrauch LA, Witczak CA. Regulation of Skeletal Muscle Glucose Transport and Glucose Metabolism by Exercise Training. *Nutrients* 2019; 11 (10): 2432.

Farinha JB, Steckling FM, Stefanello ST, Cardoso MS, Nunes LS, Barcelos RP,

Duarte T, Kretzmann NA, Mota CB, Bresciani G, Moresco RN, Duarte MMMF, dos Santos DL, Soares FAA. Response of oxidative stress and inflammatory biomarkers to a 12-week aerobic exercise training in women with metabolic syndrome. **Sport Med - Open** 2015; 1 (1): 19.

Fatouros IG, Jamurtas AZ, Villiotou V, Pouliopoulou S, Fotinakis P, Taxildaris K, Deliconstantinos G. Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining. **Med Sci Sports Exerc** 2004; 36 (12): 2065–2072.

Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: Is skeletal muscle an endocrine organ? **Exerc Sport Sci Rev** 2005; 33 (3): 114-119.

Feher G, Koltai K, Kesmarky G, Szapary L, Juricskay I, Toth K. Hemorheological parameters and aging. **Clin Hemorheol Microcirc** 2006; 35 (1–2): 89–98.

Fleming I, Busse R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. **Am J Physiol** 2003; 284 (1): 1-12.

Ford ES, Li C. Physical activity or fitness and the metabolic syndrome, **Expert Rev Cardiovasc Ther** 2006; 4: 897–915.

Fornal M, Korbut RA, Królczyk J, Grodzicki T. Evolution of rheological properties of erythrocytes and left ventricular geometry in cardiovascular disease risk patients. **Clin Hemorheol Microcirc** 2010; 45 (2–4): 155–159.

Fornari E, Maffei C. Treatment of Metabolic Syndrome in Children. **Front Endocrinol (Lausanne)** 2019; 10:702.

Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, Capri M, Salvioli S. Inflammaging and ‘Garb-aging’. **Trends Endocrinol Metab** 2017; 28 (3): 199-212.

Franco CCS, Prates K V, Previante C, Moraes AMP, Matusso CCI, Miranda RA, de Oliveira JC, Tófolo LP, Martins IP, Barella LF, Ribeiro TA, Malta A, Pavanello A, Francisco FA, Gomes RM, Alves VS, Moreira VM, Rigo KP, Almeida DL, de Sant Anna JR, Prado MAAC, Mathias PCF. Glibenclamide treatment blocks metabolic dysfunctions and improves vagal activity in monosodium glutamate-obese male rats. **Endocrine** 2017; 56 (2): 346–356.

Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. **J Clin Invest** 2000; 105 (11): 631–1639.

Furukawa S, Matsuda M, Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome Find the latest version: Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **J Clin Invest** 2017; 114 (12): 1752–1761.

Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. **Am J Clin Nutr** 2000; 72 (3): 694–701.

Gaspar RS, Benevides ROA, de Lima Fontelles JL, Vale CC, França LM, Silva Barros P de T, de Andrade Paes AM. Reproductive alterations in hyperinsulinemic but normoandrogenic MSG obese female rats. **J Endocrinol** 2016; 229 (2): 61–72.

Gelmez Y, Kasapoğlu P, Adaş Ç, Tahralı İ, Gazioğlu-Bilgiç S, Çevik A, Deniz G.

Metabolik Sendromda Deneysel Hayvan Modelleri. **Deneysel Tip Araştırma Enstitüsü Dergisi** 2012; 2 (4): 14-21.

Gielen S, Schuler G, Adams V. Cardiovascular effects of exercise training: Molecular mechanisms. **Circulation** 2010; 122 (12): 1221-1238.

Ginsberg HN. Review: Efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. **J Clin Endocrinol Metab** 2006; 91 (2): 383-392.

Golbidi S, Laher I. Exercise and the Aging Endothelium. **J Diabetes Res** 2013;

Golbidi S, Mesdaghinia A, Laher I. Exercise in the metabolic syndrome. **Oxid Med Cell Longev** 2012; 2012.

Goszcz K, Deakin SJ, Duthie GG, Stewart D, Leslie SJ, Megson IL. Antioxidants in Cardiovascular Therapy: Panacea or False Hope? **Front Cardiovasc Med** 2015; 2: 29.

Graham DA, Rush JWE. Exercise training improves aortic endothelium-dependent vasorelaxation and determinants of nitric oxide bioavailability in spontaneously hypertensive rats. **J Appl Physiol** 2004; 96 (6): 2088–2096.

Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. **Semin Immunopathol** 2018; 40 (2):215-224.

Green HJ, Sutton JR, Coates G, Ali M, Jones S. Response of red cell and plasma volume to prolonged training in humans. **J Appl Physiol** 1991; 70 (4): 1810–1815.

Grundy SM. Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor. **J Clin Endocrinol Metab** 2007; 92 (2): 399–404.

Grundy SM. Metabolic syndrome update. **Trends Cardiovasc Med** 2016; 26 (4): 364-373.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. **Circulation** 2005; 112 (17): 2735-2752.

Guareschi ZM, Valcanaia AC, Ceglarek VM, Hotz P, Amaral BK, De Souza DW, De Souza TA, Nardelli T, Ferreira TR, Leite NC, Lubackzeuski C, De Emilio HR, Grassioli S. The effect of chronic oral Vitamin D supplementation on adiposity and insulin secretion in hypothalamic obese rats. **Br J Nutr** 2019; 121 (12): 1334–1344.

Guimarães E da SG, de Caires Júnior LC, Musso CM, Macedo de Almeida M, Gonçalves CF, Pettersen KG, Paes ST, González Garcia RM, de Freitas Mathias PC, Torrezan R, Mourao-Júnior CA, Andreazzi AE. Altered behavior of adult obese rats by monosodium l-glutamate neonatal treatment is related to hypercortisolemia and activation of hypothalamic ERK1 and ERK2. **Nutr Neurosci** 2017; 20 (3): 153–160.

Guimarães RB, Telles MM, Coelho VBO, Mori RCT, Nascimento CMO, Ribeiro EB. Adrenalectomy abolishes the food-induced hypothalamic serotonin release in both normal and monosodium glutamate-obese rats. **Brain Res Bull** 2002; 58 (4): 363–369.

Guo W, Kawano H, Piao L, Itoh N, Node K, Sato T. Effects of aerobic exercise on lipid profiles and high molecular weight adiponectin in Japanese workers. *Intern Med* 2011; 50 (5): 389–395.

Guyton AC and Hall JE. Tıbbi Fizyoloji Cep kitabı, Solakoğlu Z, (Çeviri editörü). 1 Baskı. Ankara, Nobel tıp kitabevi, 2010: 55-60.

Guyton AC and Hall JE. (1996) Dolaşım Sistemi; Basınç, Akım ve Direncin Tıbbi Fizik Prensipleri; Alyuvarlar, Anemi ve Polisitemi. Tıbbi Fizyoloji, (Çeviri editörleri: Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B, Aydın Z, Alican İ), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s160-170; s425-433.

Gyawali P, Richards RS. Association of altered hemorheology with oxidative stress and inflammation in metabolic syndrome. *Redox Rep* 2015; 20 (3): 139–144.

Gyawali P, Richards RS, Tinley P, Nwose EU. Hemorheology, ankle brachial pressure index (ABPI) and toe brachial pressure index (TBPI) in metabolic syndrome. *Microvasc Res* 2014; 95 (1): 31–36.

Gyawali P, Richards RS, Uba Nwose E. Erythrocyte morphology in metabolic syndrome. *Expert Rev Hematol* 2012; 5 (5): 523-531.

Gyawali P, Richards RS, Uba Nwose E, Bwititi PT. Clinical Lipidology Whole-blood viscosity and metabolic syndrome. 2017; 7 (6): 709-719.

Halverstadt A, Phares DA, Ferrell RE, Wilund KR, Goldberg AP, Hagberg JM. High-density lipoprotein-cholesterol, its subfractions, and responses to exercise training are dependent on endothelial lipase genotype. *Metabolism* 2003; 52 (11): 1505–1511.

Halverstadt A, Phares DA, Wilund KR, Goldberg AP, Hagberg JM. Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women. *Metabolism* 2007; 56 (4): 444–450.

Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y, Baither Y, Gielen S, Thiele H, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003; 107 (25): 3152–3158.

Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, Schoene N, Schuler G. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *J Am Med Assoc* 2000; 283 (23): 3095–3101.

Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342 (7): 454–460.

Hamlin SK, Benedik PS. Basic Concepts of Hemorheology in Microvascular Hemodynamics. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2014; 26 (3): 337-344.

Haram PM, Kemi OJ, Lee SJ, Bendheim MØ, AlShare QY, Waldum HL, Gilligan LJ, Koch LG, Britton SL, Najjar SM, Wisløff U. Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low

aerobic capacity. *Cardiovasc Res* 2009; 81 (4):723-32.

Hegde SM, Solomon SD. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17 (10): 77.

Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG, Mortensen SP. Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. *J Physiol* 2012; 590 (24): 6297–6305.

Hermansen K. Diet, blood pressure and hypertension. *Br J Nutr* 2000; 83 (S1): 113–119.

Hernández Bautista RJ, Mahmoud AM, Königsberg M, López Díaz Guerrero NE. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomed Pharmacother* 2019; 111: 503-516.

Hoffman EL, VonWald T, Hansen K. The metabolic syndrome. *S D Med* 2015; 24-28.

Høieggen A, Fossum E, Moan A, Enger E, Kjeldsen SE. Whole-blood viscosity and the insulin-resistance syndrome. *J Hypertens* 1998; 16 (2): 203–210.

Holsworth RE, Cho YI, Weidman JJ, Sloop GD, St Cyr JA. Cardiovascular benefits of phlebotomy: Relationship to changes in hemorheological variables. *Perfus United Kingdom* 2014; 29 (2): 102-116.

Hsu CS, Chang ST, Nfor ON, Lee KJ, Lee SS, Liaw YP. Effects of regular aerobic exercise and resistance training on high-density lipoprotein cholesterol levels in taiwanese adults. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16 (11).

Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *DMM Dis Model Mech* 2009; 2 (5-): 231-237.

Huisjes R, Bogdanova A, van Solinge WW, Schiffelers RM, Kaestner L, van Wijk R. Squeezing for life - Properties of red blood cell deformability. *Front Physiol* 2018; 9: 636.

Imbernon M, Beiroa D, Vázquez MJ, Morgan DA, Veyrat-Durebex C, Porteiro B, Díaz-Arteaga A, Senra A, Busquets S, Velásquez DA, Al-Massadi O, Varela L, Gándara M, López-Soriano FJ, Gallego R, Seoane LM, Argiles JM, López M, Davis RJ, Sabio G, Rohner-Jeanrenaud F, Rahmouni K, Dieguez C, Nogueiras R. Central melanin-concentrating hormone influences liver and adipose metabolism via specific hypothalamic nuclei and efferent autonomic/JNK1 pathways. *Gastroenterology* 2013; 144 (3): 636.

Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, Aoki T, Etoh T, Hashimoto T, Naruse M, Sano H, Utsumi H, Nawata H. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000; 49 (11): 1939–1945.

Irace C, Scavelli F, Carallo C, Serra R, Gnasso A. Plasma and blood viscosity in metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19 (7): 476–480.

Irving BA, Davis CK, Brock DW, Weltman JY, Swift D, Barrett EJ, Gaesser GA, Weltman A. Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40 (11): 1863–1872.

Irving BA, Weltman JY, Patrie JT, Davis CK, Brock DW, Swift D, Barrett EJ, Gaesser GA, Weltman A. Effects of exercise training intensity on nocturnal growth hormone secretion in obese adults with the metabolic syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2009; 94 (6): 1979–1986.

Jenkins DW, Jenks A. Exercise and Diabetes: A Narrative Review. **J Foot Ankle Surg** 2017; 56 (5): 968-974.

Jeon J-Y, Han J, Kim H-J, Park MS, Seo DY, Kwak Y-S. The combined effects of physical exercise training and detraining on adiponectin in overweight and obese children. **Integr Med Res** 2013; 2 (4): 145–150.

Jennings G. Exercise and blood pressure: walk, run or swim?. **J Hypertens** 1997; 15 (6): 567–569.

Jia B, Wang X, Kang A, Wang X, Wen Z, Yao W, Xie L. The effects of long term aerobic exercise on the hemorheology in rats fed with high-fat diet. **Clin Hemorheol Microcirc** 2012; 51 (2): 117–127.

Jin W, Cui B, Li P, Hua F, Lv X, Zhou J, Hu Z, Zhang X. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects obese rats from metabolic syndrome via promoting regulatory T cell-mediated resolution of inflammation. **Acta Pharm Sin B** 2018; 8 (2): 178–187.

John OD, Mouatt P, Majzoub ME, Thomas T, Panchal SK, Brown L. Physiological and metabolic effects of yellow mangosteen (*Garcinia dulcis*) rind in rats with diet-induced metabolic syndrome. **Int J Mol Sci** 2020; 21 (1).

Joo CH. The effects of short term detraining and retraining on physical fitness in elite soccer players. **PLoS One** 2018; 13 (5): 196-212.

Joyner MJ, Casey DP. Regulation of increased blood flow (Hyperemia) to muscles during exercise: A hierarchy of competing physiological needs. **Physiol Rev** 2015; 95 (2): 549–601.

Józsa LG. Obesity in the paleolithic era. **Hormones** 2011; 10 (3): 241-244.

Juhan-Vague I, Roul C, Rahmani-Jourdheil D, Mishal Z, Driss F, Durand-Gasselín M, Aillaud MF, Vague P. Rapid modifications of biophysical and biochemical parameters of red blood cell membrane from insulin dependent diabetics after insulin administration. **Klin Wochenschr** 1986; 64 (20): 1046–1049.

Kanakaraj P, Singh M. Influence of cholesterol-enrichment under in vivo and in vitro conditions on the erythrocyte membrane lipids and its deformability. **Indian J Biochem Biophys** 1989; 26 (6): 381–385.

Kaplan Bulut İ, Mir S. *Derleme-Review Fruktoz ve böbrek hastalıkları Fructose and kidney diseases.* **Cumhur Med J Cumhuriyet Med J** 2011; 33 (4): 499-507.

Kasprzak Z, Pilaczyńska-Szcześniak Ł. Accepted for printing in. **J Hum Kinet** 2014; 41 : 71–79.

Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. **Cardiol Res Pract** 2014; 2014.

Keller C, Steensberg A, Pilegaard H, Osada T, Saltin B, Pedersen BK, Neufer PD. Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle:

influence of muscle glycogen content. *FASEB J* 2001; 15 (14): 2748–2750.

Kelley GA, Kelley KS, Tran Z V. *Exercise, Lipids, and Lipoproteins in Older Adults: A Meta-Analysis NIH Public Access. Prev Cardiol* 2005; 8 (4):206-214.

Késmárky G, Kenyeres P, Rábai M, Tóth K. Plasma viscosity: A forgotten variable. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 39 (1-4): 243-246.

Kilic-Erkek O, Kilic-Toprak E, Caliskan S, Ekbic Y, Akbudak IH, Kucukatay V, Bor-Kucukatay M. Detraining reverses exercise-induced improvement in blood pressure associated with decrements of oxidative stress in various tissues in spontaneously hypertensive rats. *Mol Cell Biochem* 2016; 412 (1–2): 209–219.

Kilic-Erkek O, Kilic-Toprak E, Kucukatay V, Bor-Kucukatay M. Exercise training and detraining modify hemorheological parameters of spontaneously hypertensive rats. *Biorheology* 2014; 51 (6): 355–367.

Kim JA, Montagnani M, Kwang KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: Molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113 (15): 1888-1904.

Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, Suzuki E, Shimano H, Yamamoto S, Kondo K, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167 (10): 999-1008.

Kohno M, Murakawa K, Yasunari K, Yokokawa K, Horio T, Kano H, Minami M, Yoshikawa J. Improvement of erythrocyte deformability by cholesterol-lowering therapy with pravastatin in hypercholesterolemic patients. *Metabolism* 1997; 46 (3): 287–91.

Kojda G, Cheng YC, Burchfield J, Harrison DG. Dysfunctional regulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression in response to exercise in mice lacking one eNOS gene. *Circulation* 2001; 103 (23): 2839–44.

Kopin L, Lowenstein C. In the Clinic® dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2017; 167 (11): 81–95.

Korbut R, Gryglewski RJ. Nitric oxide from polymorphonuclear leukocytes modulates red blood cell deformability in vitro. *Eur J Pharmacol* 1993; 234 (1): 17–22.

Korsager Larsen M, Matchkov V V. Hypertension and physical exercise: The role of oxidative stress. *Med* 2016; 52 (1): 19-27.

Koter M, Broncel M, Chojnowska-Jeziarska J, Kłkczynska K, Franiak I: The effect of atorvastatin on erythrocyte membranes and serum lipids in patients with type-2 hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 501-506.

Koter M, Franiak I, Broncel M, Chojnowska-Jeziarska J: Effects of simvastatin and pravastatin on peroxidation of erythrocyte plasma membrane lipids in patients with type 2 hypercholesterolemia. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81: 485-492.

Koz M, Akgül MŞ, Atıcı E. Egzersizin Endokrin Sistem Üzerine Etkileri ve Hormonal Regülasyonlar. *Türkiye Klin Fiz ve Rehabil - Özel Konular* 2016; 2 (1): 48–56.

Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of

the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61 (4): 548–553.

Kramer K, Dijkstra H, Bast A. Control of physical exercise of rats in a swimming basin. *Physiol Behav* 1993; 53 (2): 271–6.

Kruk J, Duchnik E. Oxidative stress and skin diseases: Possible role of physical activity. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2014; 15 (2): 561-568.

Kumar P, Bhandari U. Fenugreek Seed Extract Prevents Fat Deposition in Monosodium Glutamate (MSG)-Obese Rats. *Drug Res (Stuttg)* 2016; 66 (4): 174–180.

Kumar Parveen, Bhandari U. Protective effect of *Trigonella foenum-graecum* Linn. on monosodium glutamate-induced dyslipidemia and oxidative stress in rats. *Indian J Pharmacol* 2013; 45 (2): 136–140.

Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002; 25: 1612–1618.

Lamarre Y, Hardy-Dessources MD, Romana M, Lalanne-Mistrih ML, Waltz X, Petras M, Doumido L, Blanchet-Deverly A, Martino J, Tressières B, Maillard F, Tarer V, Etienne-Julan M, Connes P. Relationships between systemic vascular resistance, blood rheology and nitric oxide in children with sickle cell anemia or sickle cell-hemoglobin C disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014; 58 (2): 307–316.

Laurindo FRM, Pedro MDA, Barbeiro HV, Pileggi F, Carvalho MHC, Augusto O, Da Luz PL. Vascular free radical release: Ex vivo and in vivo evidence for a flow-dependent endothelial mechanism. *Circ Res* 1994; 74 (4): 700–709.

Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001; 24 (3): 588-597.

Lee CYJ, Kim KC, Park HW, Song JH, Lee CH. Rheological properties of erythrocytes from male hypercholesterolemia. *Microvasc Res* 2004; 67 (2): 133–138.

Lee R, Margaritis M, M Channon K, Antoniadis C. Evaluating Oxidative Stress in Human Cardiovascular Disease: Methodological Aspects and Considerations. *Curr Med Chem* 2012; 19 (16): 2504–2520.

Lee S, Kuk JL, Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, Ross R. Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005; 99 (3): 1220–1225.

Leschke M, Klimek W, Jung F. Rheologische Determinanten von Endorganschäden. *Internist* 2003; 44: 853–863.

Letcher RL, Pickering TG, Chien S, Laragh JH. Effects of exercise on plasma viscosity in athletes and sedentary normal subjects. *Clin Cardiol* 1981; 4 (4): 172–179.

Leung FP, Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (Part 1). *Sports Med*. 2008; 38 (12):1009-24.

Levy Y, Elias N, Cogan U, Yeshurun D. Abnormal erythrocyte rheology in patients with morbid obesity. **Angiology** 1993; 44 (9): 713–7.

Lew VL, Bookchin RM. Ion transport pathology in the mechanism of sickle cell dehydration. **Physiol Rev** 2005; 85 (1): 179-200.

Li J, Lykotrafitis G, Dao M, Suresh S. Cytoskeletal dynamics of human erythrocyte. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2007; 104 (12): 4937–4942.

Lipovac V, Gavella M, Turk Z, Škrabalo Z. Influence of lactate on the insulin action on red blood cell filterability. **Clin Hemorheol** 1985; 5 (5): 421–428.

Ljubicic V, Joseph AM, Saleem A, Uguccioni G, Collu-Marchese M, Lai RYJ, Nguyen LMD, Hood DA. Transcriptional and post-transcriptional regulation of mitochondrial biogenesis in skeletal muscle: Effects of exercise and aging. **Biochim Biophys Acta - Gen Subj** 2010; 1800 (3): 223-234.

Lowe G D O, Barbenel JC. "Plasma and Blood Viscosity". **Clin Blood Rheol** 2019; 11-44.

Lowe Gordon DO. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. **J Thromb Haemost** 2005; 3 (8):1618-1627.

Machado MV, Vieira AB, da Conceição FG, Nascimento AR, da Nóbrega ACL, Tibirica E. Exercise training dose differentially alters muscle and heart capillary density and metabolic functions in an obese rat with metabolic syndrome. **Exp Physiol** 2017; 102 (12): 1716–1728.

Mackie BD, Zafari AM. Physical Activity and the Metabolic Syndrome. **Hospital Physician**. 2006; s.26-38.

Maeda S, Sugawara J, Yoshizawa M, Otsuki T, Shimojo N, Jesmin S, Ajisaka R, Miyauchi T, Tanaka H. Involvement of endothelin-1 in habitual exercise-induced increase in arterial compliance. **Acta Physiol** 2009; 196 (2): 223–229.

Majewski M, Jurgoński A, Fotschki B, Juśkiewicz J. The toxic effects of monosodium glutamate (MSG) – The involvement of nitric oxide, prostanoids and potassium channels in the reactivity of thoracic arteries in MSG-obese rats. **Toxicol Appl Pharmacol** 2018; 359 : 62–69.

Marschner RA, Pinto G, Borges J, Markoski MM, Schaan BD, Lehnen AM. Short-Term Detraining does not Change Insulin Sensitivity and RBP4 in Rodents Previously Submitted to Aerobic Exercise. **Horm Metab Res** 2017; 49 (1): 58–63.

Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, Philippides G, Rocchini A. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: Impact on cardiovascular risk: A scientific statement from the american heart association. **Circulation** 2009; 119 (25): 3244–3262.

Mary A, Modat G, Gal L, Bonne C. Leukotriene C4decreases red blood cell deformability, as assessed by increased filtration index. **Clin Hemorheol** 1989; 9 (2): 209–217.

McGraw K, Lee J. "Glucose intolerance" Insulin Resistance and Polycystic Ovarian Syndrome. **Wolters Kluwer Health Adis (ESP)**, 2007, s.223-239.

- Mcmurray RG, bo Andersen L. The Influence of Exercise on Metabolic Syndrome in Youth: A Review. *Am J Lifestyle Med* 2010; 4 (2):176-186.
- Melanson EL, MacLean PS, Hill JO. Exercise improves fat metabolism in muscle but does not increase 24-h fat oxidation. *Exerc Sport Sci Rev* 2009; 37 (2): 93-101.
- Mendoza-Núñez VM, Arista-Ugalde TL, Rosado-Pérez J, Ruiz-Ramos M, Santiago-Osorio E. Hypoglycemic and antioxidant effect of Tai Chi exercise training in older adults with metabolic syndrome. *Clin Interv Aging* 2018; 13: 523–531.
- Mestek ML. Physical Activity, Blood Lipids, and Lipoproteins. *Am J Lifestyle Med* 2009; 3 (4): 279–283.
- Miller A, Adeli K. Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24 (2): 204-9.
- Miller ER, Erlinger TP, Young DR, Jehn M, Charleston J, Rhodes D, Wasan SK, Appel LJ. Results of the diet, exercise, and weight loss intervention trial (DEW-IT). *Hypertension* 2002; 40 (5): 612–618.
- Miller TD, Balady GJ, Fletcher GF. Exercise and its role in the prevention and rehabilitation of cardiovascular disease. *Ann Behav Med* 1997; 19 (3): 220-9.
- Minato S, Takenouchi A, Uchida J, Tsuboi A, Kurata M, Fukuo K, Kazumi T. Association of Whole Blood Viscosity With Metabolic Syndrome in Type 2 Diabetic Patients: Independent Association With Post-Breakfast Triglyceridemia. *J Clin Med Res* 2017; 9 (4): 332–338.
- Miranda RA, Agostinho AR, Trevenzoli IH, Barella LF, Franco CCS, Trombini AB, Malta A, Gravena C, Torrezan R, Mathias PCF, de Oliveira JC. Insulin Oversecretion in MSG-Obese Rats is Related to Alterations in Cholinergic Muscarinic Receptor Subtypes in Pancreatic Islets. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33 (4): 1075–1086.
- Moan A, Nordby G, Os I, Birkeland KI, Kjeldsen SE. Relationship between hemorrheologic factors and insulin sensitivity in healthy young men. *Metabolism* 1994; 43 (4): 423–427.
- Mohandas N, Chasis JA. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: Regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Semin Hematol* 1993; 30 (3):171-92.
- Mohandas N, Clark MR, Jacobs MS, Shohet SB. Analysis of factors regulating erythrocyte deformability. *J Clin Invest* 1980; 66 (3): 563–573.
- Mohandas Narla, Gallagher PG. Red cell membrane: Past, present, and future. *Blood* 2008; 112 (10): 3939–3948.
- Moker EA, Bateman LA, Kraus WE, Pescatello LS. The relationship between the blood pressure responses to exercise following training and detraining periods. *PLoS One* 2014; 9 (9).
- Mora-Rodriguez R, Ortega JF, Hamouti N, Fernandez-Elias VE, Cañete Garcia-Prieto J, Guadalupe-Grau A, Saborido A, Martin-Garcia M, Guio de Prada V, Ara I, Martinez-Vizcaino V. Time-course effects of aerobic interval training and detraining in patients with metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24 (7):

792–798.

Morvan E, Lima NEA, Machi JF, Mostarda C, De Angelis K, Irigoyen MC, Wichi RB, Rodrigues B, Maifrino LBM. Metabolic, hemodynamic and structural adjustments to low intensity exercise training in a metabolic syndrome model. **Cardiovasc Diabetol** 2013; 12 (1): 89.

Mujika I, Padilla S. Detraining: loss of training-induced physiological and performance adaptations. Part I: short term insufficient training stimulus. **Sports Med** 2000; 30 (2): 79-87.

Muravyov AV, Tikhomirova I. **Clinical hemorheol micro** 2013; 53: 45–59.

Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. **Nutrients** 2019; 11 (7): 1652.

Nader E, Skinner S, Romana M, Fort R, Lemonne N, Guillot N, Gauthier A, Antoine-Jonville S, Renoux C, Hardy-Dessources M-D, Stauffer E, Joly P, Bertrand Y, Connes P. Blood Rheology: Key Parameters, Impact on Blood Flow, Role in Sickle Cell Disease and Effects of Exercise. **Front Physiol** 2019; 10: 1329.

Nanda Kumar LG, Kaveri NK, Anmol MNY. Metabolic syndrome: A clinic based rural study - Are women at high risk? **Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev** 2011; 5 (2): 81–84.

Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B, Kahn R. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Implications for care. **Diabetes Care** 2007; 30 (3):753-759.

Nieman DC, Davis JM, Henson DA, Walberg-Rankin J, Shute M, Dumke CL, Utter AC, Vinci DM, Carson JA, Brown A, Lee WJ, McAnulty SR, McAnulty LS. Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run. **J Appl Physiol** 2003; 94 (5): 1917–1925.

Obadia N, Lessa M, Daliry A, Silvaes R, Gomes F. Cerebral microvascular dysfunction in metabolic syndrome is exacerbated by ischemia–reperfusion injury. **BMC Neurosci** 2017; 18: 67.

Olney JW. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. **Science** 1969; 164 (3880): 719–721.

Olver TD, Laughlin MH. Endurance, interval sprint, and resistance exercise training: impact on microvascular dysfunction in type 2 diabetes. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2016; 310 (3): 337-350.

Oostenbrug GS, Mensink RP, Hardeman MR, De Vries T, Brouns F, Hornstra G. Exercise performance, red blood cell deformability, and lipid peroxidation: Effects of fish oil and vitamin E. **J Appl Physiol** 1997; 83 (3): 746–752.

Ostman C, Smart NA, Morcos D, Duller A, Ridley W, Jewiss D. The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Cardiovasc Diabetol** 2017; 16 (1): 110.

Otani H. Oxidative stress as pathogenesis of cardiovascular risk associated with metabolic syndrome. **Antioxidants Redox Signal** 2011; 15 (7): 1911-1926.

Palek J. Hereditary elliptocytosis, spherocytosis and related disorders: consequences of a deficiency or a mutation of membrane skeletal proteins. **Blood Rev** 1987; 1 (3): 147–68.

Parthasarathi K, Lipowsky HH. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability. **Am J Physiol** 1999; 277 (6): 45-57.

Patel H, Alkhawam H, Madanieh R, Shah N, Kosmas CE, Vittorio TJ. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system . **World J Cardiol** 2017; 9 (2): 134.

Pedersen BK. The disease of physical inactivity - and the role of myokines in muscle-fat cross talk. **J Physiol** 2009; 587 (23): 5559-5568.

Pedersen BK, Brandt C. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. **J Biomed Biotechnol** 2010; 2010.

Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - Evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scand J Med Sci Sport** 2015; 25: 1–72.

Perelló M, Gaillard RC, Chisari A, Spinedi E. Adrenal enucleation in MSG-damaged hyperleptinemic male rats transiently restores adrenal sensitivity to leptin. **Neuroendocrinology** 2003; 78 (3): 176–184.

Peyreigne C, Bouix D, Fédou C, Mercier J. Effect of hydration on exercise-induced growth hormone response. **Eur J Endocrinol** 2001; 145 (4): 445–450.

Pierce D, Merone L, Lewis C, Rahman T, Croese J, Loukas A, McDonald M, Giacomini P, McDermott R. Safety and tolerability of experimental hookworm infection in humans with metabolic disease: Study protocol for a phase 1b randomised controlled clinical trial. **BMC Endocr Disord** 2019; 19 (1).

Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. **Oxid Med Cell Longev** 2017; 2017.

Pollak A, Falk RH. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count. **Circulation** 1992; 85 (5): 1956.

Pop GAM, Duncker DJ, Gardien M, Vranckx P, Versluis S, Hasan D, Slager CJ. The clinical significance of whole blood viscosity in (cardio)vascular medicine. **Neth Heart J** 2002; 10 (12): 512–516 .

Postnov Y V. An approach to the explanation of cell membrane alteration in primary hypertension. **Hypertension** 1990; 15 (3): 332-337.

Postnov Yuvenaly V, Orlov SN, Shevchenko A, Adler AM. Altered sodium permeability, calcium binding and Na-K-ATPase activity in the red blood cell membrane in essential hypertension. **Pflügers Arch Eur J Physiol** 1977; 371 (3): 263–269.

Powell KE, Paluch AE, Blair SN. Physical Activity for Health: What Kind? How Much? How Intense? On Top of What? **Annu Rev Public Health** 2011; 32 (1): 349–365.

Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: Cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev* 2008; 88 (4): 1243-1276.

Powers SK, Ji LL, Kavazis AN, Jackson MJ. Reactive oxygen species: Impact on skeletal muscle. *Compr Physiol* 2011; 1 (2): 941–969.

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.

Qiao Q, Larsen S, Borch-Johnsen K, Nissinen A, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P, Lindstrøm J, Pyörälä M, Pyorala K, Balkau B, Eschwege E, Gallus G, Garancini MP, Bouter LM, Dekker JM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CDA, Feskens EJM, Kromhout D, Peltonen M, Pajak A, Eriksson J. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161 (3): 397–405.

Quines CB, Rosa SG, Velasquez D, Prado VC, Neto JSS, Nogueira CW. (p-CIPhSe)₂ stabilizes metabolic function in a rat model of neuroendocrine obesity induced by monosodium glutamate. *Food Chem Toxicol* 2018; 118 : 168–180.

Radosinska J, Vrbjar N. The Role of Red Blood Cell Deformability and Na,K-ATPase Function in Selected Risk Factors of Cardiovascular Diseases in Humans: Focus on Hypertension, Diabetes Mellitus and Hypercholesterolemia. *Physiol Res* 2016; 65 : 43–54.

Ravi K, Subramanyam M, Asha DS. Swim exercise training and adaptations in the antioxidant defense system of myocardium of old rats: relationship to swim intensity and duration. *Comp. Biochem. Physiol B: Biochemistry and Molecular Biology* 2004; 137 (2): 187-196.

Reddy P, Lent-Schochet D, Ramakrishnan N, McLaughlin M, Jialal I. Metabolic syndrome is an inflammatory disorder: A conspiracy between adipose tissue and phagocytes. *Clin Chim Acta* 2019; 496: 35-44.

Ribeiro R A, Bonfleur ML, Vanzela EC, Zotti AI, Scomparin DX, Boschero AC, Balbo SL. Physical exercise introduced after weaning enhances pancreatic islet responsiveness to glucose and potentiating agents in adult MSG-obese rats. *Horm Metab Res* 2014; 46 (9): 609–614.

Ribeiro Rosane Aparecida, Balbo SL, Roma LP, Camargo RL, Barella LF, Vanzela EC, De Freitas Mathias PC, Carneiro EM, Boschero AC, Bonfleur ML. Impaired muscarinic type 3 (M3) receptor/PKC and PKA pathways in islets from MSG-obese rats. *Mol Biol Rep* 2013; 40 (7): 4521–4528.

Richards R S, Roberts TK, Dunstan RH, McGregor NR, Butt HL. Free radicals in chronic fatigue syndrome: Cause or effect? *Redox Rep* 2000; 5 (2–3): 146–147.

Richards Ross S, Roberts TK, Dunstan RH, McGregor NR, Butt HL. Erythrocyte antioxidant systems protect cultured endothelial cells against oxidant damage. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 46 (5): 857–865.

Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev* 2013; 93 (3): 993–1017.

Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance:

Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Compr Physiol* 2013; 3 (1):1-58.

Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: Pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017; 11 (8): 215-225.

Rosa DD, Grześkowiak LM, Ferreira CLLF, Fonseca ACM, Reis SA, Dias MM, Siqueira NP, Silva LL, Neves CA, Oliveira LL, MacHado ABF, Peluzio MDCG. Kefir reduces insulin resistance and inflammatory cytokine expression in an animal model of metabolic syndrome. *Food Funct* 2016; 7 (8): 3390–3401.

Rosety-Rodríguez M, Díaz-Ordoñez A, Rosety I, Fornieles G, Camacho-Molina A, García N, Rosety MA, Ordoñez FJ. [Aerobic training improves antioxidant defense system in women with metabolic syndrome]. *Medicina (B Aires)* 2012; 72 (1): 15–8

Ross R, Dagnone D, Jones PJH, Smith H, Paddags A, Hudson R, Janssen I. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133 (2): 92–103.

Ross J and Schmid-Schönbein G. Dynamics of the peripheral circulation, in *Physiological Basis of Medical Practice*, (West, J.B., Eds.), **MD:Williams & Wilkins; Baltimore** 1990; 138-158.

Roxburgh CSD, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Futur Oncol* 2010; .6 (1): 149-163.

Sagae SC, Grassioli S, Raineiki C, Balbo SL, Marques da Silva AC. Sex differences in brain cholinergic activity in msg-obese rats submitted to exercise. *Can J Physiol Pharmacol* 2011; 89 (11): 845–853.

Samson SL, Garber AJ, Guinan EM, Connolly EM, Healy LA, Carroll PA, Kennedy MJ, Hussey J, Schmitz KH, Neuhouser ML, Agurs-Collins T, Zanetti KA, Cadmus-Bertram L, Dean LT, Drake BF. "Metabolic syndrome The development of the metabolic syndrome and insulin resistance after adjuvant treatment for breast cancerImpact of obesity on cancer survivorship and the potential relevance of race and ethnicity". *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43 (1): 1-23.

Sanches IC, Brito J, Candido G. Cardiometabolic benefits of exercise training in an experimental model of metabolic syndrome and menopause. *Menopaus* 2012; 19 (5): 562-568.

Sasaki-Hamada S, Hojo Y, Koyama H, Otsuka H, Oka JI. Changes in hippocampal synaptic functions and protein expression in monosodium glutamate-treated obese mice during development of glucose intolerance. *Eur J Neurosci* 2015; 41 (11): 1393–1401.

Satoh N, Kotani K, Wada H, Himeno A, Shimada S, Sasaki Y, Yamada K, Shimatsu A, Hasegawa K. Unfavorable blood rheology is closely associated with arterial stiffness in obese patients. *Endocr J* 2009; 56 (7): 915–918.

Schmid-Schönbein H, Wells R, Goldstone J. Influence of deformability of human red cells upon blood viscosity. *Circ Res* 1969; 25 (2): 131–143.

Schmid Schoenbein H, Volger E. Red cell aggregation and red cell deformability in diabetes. *Diabetes* 1976; 25 (2): 897–902.

Schröder H, Navarro E, Tramullas A, Mora J, Galiano D. Nutrition antioxidant status and oxidative stress in professional basketball players: Effects of a three compound antioxidative supplement. *Int J Sports Med* 2000; 21 (2): 146–150.

Scomparin DX, Grassioli S, Gomes RM, Torrezan R, De Oliveira JC, Gravena C, Pêra CC, De Freitas Mathias PC. Low-intensity swimming training after weaning improves glucose and lipid homeostasis in MSG hypothalamic obese mice. *Endocr Res* 2011; 36 (2): 83–90.

Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Molecular Cell* 2012.

Shephard RJ, Shek PN. Effects of exercise and training on natural killer cell counts and cytolytic activity: A meta-analysis. *Sport Med* 1999; 28 (3): 177–195.

Shimano H. Pathophysiology of metabolic syndrome. *Nippon rinsho Japanese J Clin Med* 2004; 62 (6): 1029-1035.

Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31 (1): 23-37.

Shono N, Mizuno M, Nishida H, Higaki Y, Urata H, Tanaka H, Quistorff B, Saltin B, Shindo M, Nishizumi M. Decreased skeletal muscle capillary density is related to higher serum levels of low-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in men. *Metabolism* 1999; 48 (10): 1267–71.

Shono Naoko, Urata H, Saltin B, Mizuno M, Harada T, Shindo M, Tanaka H. Effects of low intensity aerobic training on skeletal muscle capillary and blood lipoprotein profiles. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9 (1): 78–85.

Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the Regulation of Immune Functions. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 135: 355-380.

Smith JA. Exercise, Training and Red Blood Cell Turnover. *Sport Med* 1995; 19 (1): 9-31.

Smith JA, Telford RD, Kolbuch-Braddon M, Weidemann MJ. Lactate/H⁺ uptake by red blood cells during exercise alters their physical properties. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1996; 75 (1): 54–61.

Solá E, Vayá A, Martínez M, Moscardó A, Corella D, Santaolaria M-L, España F, Hernández-Mijares A. Erythrocyte Membrane Phosphatidylserine Exposure in Obesity. *Obesity* 2009; 17 (2): 318–322.

Spahis S, Borys JM, Levy E. Metabolic Syndrome as a Multifaceted Risk Factor for Oxidative Stress. *Antioxidants Redox Signal* 2017; 26 (9): 445-461.

Stabelini Neto A, de Campos W, dos Santos GC, Mazzardo Junior O. Metabolic syndrome risk score and time expended in moderate to vigorous physical activity in adolescents. *BMC Pediatr* 2014; 14 (1).

Stark H, Schuster S. Comparison of various approaches to calculating the optimal hematocrit in vertebrates. *J Appl Physiol* 2012; 113 (3): 355–367.

Starodubtseva MN, Kuznetsova TG, Cherenkevich SN. Effect of peroxynitrite on mechanical properties of human erythrocyte membranes. *Bull Exp Biol Med* 2007; 143 (2): 264–267.

Straface E, Malorni W, Rivabene R, Masella R, Santulli M, Paganelli R. Structural changes of the erythrocyte as a marker of non-insulin-dependent diabetes: Protective effects of N-acetylcysteine. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290 (5): 1393–1398.

Straat M, Bruggen R, Korte D, Juffermans NP. Red blood cell clearance in inflammation. *Transfus Med Hemother* 2012; 39 (5): 353-361.

Stuart J, Nash GB. Red cell deformability and haematological disorders. *Blood Rev* 1990; 4: 141-147.

Sugamura K, Keaney JF. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2011; 51 (5): 978-992.

Sugizaki T, Watanabe M, Horai Y, Kaneko-Iwasaki N, Arita E, Miyazaki T, Morimoto K, Honda A, Irie J, Itoh H. The niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) inhibitor ezetimibe improves metabolic disease via decreased liver X receptor (LXR) activity in liver of obese male mice. *Endocrinology* 2014; 155 (8): 2810–2819.

Suzuki M, Shindo D, Kimura M, Waki H. Effects of exercise, diet, and their combination on metabolic-syndrome- related parameters in OLETF rats. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2011; 21 (3): 222–232.

Svidnicki PV, Leite NC, Vicari MR, de Almeida MC, Artoni RF, Favero GM, Grassioli S, Nogaroto V. Swim training and the genetic expression of adipokines in monosodium glutamate-treated obese rats. *Arch Endocrinol Metab* 2015; 59 (3): 210–214.

Svidnicki P V, de Carvalho Leite N, Venturelli AC, Camargo RL, Vicari MR, de Almeida MC, Artoni RF, Nogaroto V, Grassioli S. Swim training restores glucagon-like peptide-1 insulinotropic action in pancreatic islets from monosodium glutamate-obese rats. *Acta Physiol* 2013; 209 (1): 34–44.

Swamy AHMV, Patel NL, Gadad PC, Koti BC, Patel UM, Thippeswamy AHM, Manjula D V. Neuroprotective Activity of *Pongamia pinnata* in Monosodium Glutamate-induced Neurotoxicity in Rats. *Indian J Pharm Sci* 2013; 75 (6): 657.

Sylow L, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Exercise-stimulated glucose uptake-regulation and implications for glycaemic control. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13 (3): 133-148.

Tambalis K, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Sidossis LS. Responses of blood lipids to aerobic, resistance, and combined aerobic with resistance exercise training: A systematic review of current evidence. *Angiology* 2009; 60 (5): 614-632.

Tikhomirova IA, Muravyov A V, Levin VN. Major alterations in body fluid status and blood rheology. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002; 26 (3): 195–8.

Tofas T, Draganidis D, Deli CK, Georgakouli K, Fatouros IG, Jamurtas AZ. Exercise-Induced Regulation of Redox Status in Cardiovascular Diseases: The Role of Exercise Training and Detraining. *Antioxidants* 2019; 9 (1): 13.

Tokmakidis SP, Touvra AM, Douda HT, Smilios I, Kotsa K, Volaklis KA. Training, detraining, and retraining effects on glycemic control and physical fitness in women with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2014; 46 (13): 974–979.

Thompson W, Gordon N, Pescatello LS. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2009, s.250-253.

Tripette J, Alexy T, Hardy-Dessources MD, Mouganel D, Beltan E, Chalabi T, Chout R, Etienne-Julan M, Hue O, Meiselman HJ, Connes P. Red blood cell aggregation, aggregate strength and oxygen transport potential of blood are abnormal in both homozygous sickle cell anemia and sickle-hemoglobin C disease. *Haematologica* 2009; 94 (8): 1060–1065.

Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Aunola S, Cepaitis Z, Moltchanov V, Hakumäki M, Mannelin M, Martikkala V, Sundvall J, Uusitupa M. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344 (18): 1343–1350.

Tuomilehto J. Cardiovascular risk: Prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68 (2): 28-35.

Turcotte LP, Richter EA, Kiens B. Increased plasma FFA uptake and oxidation during prolonged exercise in trained vs. untrained humans. *Am J Physiol* 1992; 262 (1): 791-9.

Tutwiler V, Mukhitov AR, Peshkova AD, Le Minh G, Khismatullin RR, Vicksman J, Nagaswami C, Litvinov RI, Weisel JW. Shape changes of erythrocytes during blood clot contraction and the structure of polyhedrocytes. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 1–14.

Tvede N, Kappel M, Halkjoer-Kristensen J, Galbo H, Pedersen BK. The effect of light, moderate and severe bicycle exercise on lymphocyte subsets, natural and lymphokine activated killer cells, lymphocyte proliferative response and interleukin 2 production. *Int J Sports Med* 1993; 14 (5): 275–282.

Ucak S, Basat O, Çetinkaya E. Plasma viscosity in patients with metabolic syndrome. *Clin Hemorheol and Microcirc* 2013; 54 (1): 15-22.

Unver F, Kilic-Toprak E, Kilic-Erkek O, Korkmaz H, Yasin O, Oymak B, Oskay A, Bor-Kucukatay M. Hemorheological alterations following an acute bout of nordic hamstring exercise in active male participants. *Clin Hemorheol Microcirc* 2019; 71 (4): 463–473.

Üyüklü MM. Atorvastatin Tedaviyle Plazma Kolesterol Konsantrasyonunun Düşürülmesinin Eritrosit Mekaniğine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Antalya, 2006.

Van Loon LJC. Use of intramuscular triacylglycerol as a substrate source during exercise in humans. *J Appl Physiol* 2004;

Van Loon LJC, Goodpaster BH. Increased intramuscular lipid storage in the insulin-resistant and endurance-trained state. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 2006; 451 (5): 606-616.

Van Roie E, Walker S, Van Driessche S, Baggen R, Coudyzer W, Bautmans I, Delecluse C. Training load does not affect detraining's effect on muscle volume, muscle strength and functional capacity among older adults. *Exp Gerontol* 2017; 98 : 30–37.

Vandewalle H, Lacombe C, Lelievre JC, Poirot C. Blood viscosity after 1-h submaximal exercise with and without drinking. *Int J Sports Med* 1988; 9 (2): 104–107.

Vayá A, Hernández-Mijares A, Bonet E, Sendra R, Solá E, Pérez R, Corella D, Laiz B. Association between hemorheological alterations and metabolic syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011; 49 (1–4): 493–503.

Vayá A, Hernández-Mijares A, Suescun M, Solá E, Cámara R, Romagnoli M, Bautista D, Laiz B. Metabolic alterations in morbid obesity. Influence on the haemorheological profile. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011; 48 (4): 247–255.

Vicent D, Ilany J, Kondo T, Naruse K, Fisher SJ, Kisanuki YY, Bursell S, Yanagisawa M, King GL, Kahn CR. Cauliflower vs. *J Clin Invest* 2003; 111 (0021–9738): 1373–1380.

Von Diemen V, Trindade EN, Trindade MRM. Experimental model to induce obesity in rats. *Acta Cir Bras* 2006; 21 (6): 425–429.

Vona R, Gambardella L, Cittadini C, Straface E, Pietraforte D. Biomarkers of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome and Associated Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019 .

Wahl P, Bloch W, Mester J, Born D-P, Sperlich B. Effects of different levels of compression during sub-maximal and high-intensity exercise on erythrocyte deformability. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112 (6): 2163–9.

Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, Fleshner M, Green C, Pedersen BK, Hoffman-Goetz L, Rogers CJ, Northoff H, Abbasi A, Simon P. Position statement part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011; 17: 6-63.

Waltz X, Romana M, Lalanne-Mistrih ML, Machado RF, Lamarre Y, Tarer V, Hardy-Dessources MD, Tressières B, Divialle-Doumido L, Petras M, Maillard F, Etienne-Julan M, Connes P. Hematologic and hemorheological determinants of resting and exercise-induced hemoglobin oxygen desaturation in children with sickle cell disease. *Haematologica* 2013; 98 (7): 1039–1044.

Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis* 2017; 16 (1).

Way KL, Hackett DA, Baker MK, Johnson NA. The Effect of Regular Exercise on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016; 40(4): 253–271.

WHO | Overweight and obesity. *WHO* 2019.

Wiewiora Maciej, Slowinska-Lozynska L, Glück M, Piecuch J, Sosada K, Monkos K. Association between hemorheological alteration and clinical diagnosis of metabolic syndrome among patients qualified for bariatric surgery. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014; 56 (2): 101–109.

- Wiewiora Maclej, Sosada K, Wylezol M, Slowinska L, Zurawinski W. Red blood cell aggregation and deformability among patients qualified for bariatric surgery. **Obes Surg** 2007; 17 (3): 365–371.
- Wilund KR, Colvin PL, Phares D, Goldberg AP, Hagberg JM. The effect of endurance exercise training on plasma lipoprotein AI and lipoprotein AI:All concentrations in sedentary adults. **Metabolism** 2002; 51 (8): 1053–1060.
- Wright DC, Swan PD. Optimal Exercise Intensity for Individuals With Impaired Glucose Tolerance. **Diabetes Spectr** 2001; 14 (2): 93–97.
- Xu M, Duan Y, Xiao J. Exercise Improves the Function of Endothelial Cells by MicroRNA. **J Cardiovasc Transl Res** 2019; 12 (5): 391-393.
- Yalcin O, Bor-Kucukatay M, Senturk UK, Baskurt OK. Effects of swimming exercise on red blood cell rheology in trained and untrained rats. **J Appl Physiol** 2000; 88 (6): 2074–2080.
- Yalcin O, Erman A, Muratli S, Bor-Kucukatay M, Baskurt OK. Time course of hemorheological alterations after heavy anaerobic exercise in untrained human subjects. **J Appl Physiol** 2003; 94 (3): 997–1002.
- Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. **Nutr J** 2008; 7 (1): 10.
- Yanai H, Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: Mechanisms and perspectives. **Int J Mol Sci** 2019; 20 (5): 1190.
- Yao L, Wei J, Shi S, Guo K, Wang X, Wang Q, Chen D, Li W. Modified lingguizhugan decoction incorporated with dietary restriction and exercise ameliorates hyperglycemia, hyperlipidemia and hypertension in a rat model of the metabolic syndrome. **BMC Complement Altern Med** 2017; 17 (1): 132.
- Yilmaz Demirtas C, Bircan FS, Pasaoglu OT, Turkozkan N. The effects of resveratrol on hepatic oxidative stress in metabolic syndrome model induced by high fructose diet. **Bratislava Med J** 2018; 119 (1): 36–40.
- Yu Q, Gao F, Ma XL. Insulin says NO to cardiovascular disease. **Cardiovasc Res** 2011; 89 (3): 516–24.
- Zacarias A. Swimming training induces liver adaptations to oxidative stress and insulin sensitivity in rats submitted to high-fat diet. **J Redox Rep** 2017; 22 (6): 515-523.
- Zamir N, Tuvia S, Riven-Kreitman R, Levin S, Korenstein R. Atrial natriuretic peptide: Direct effects on human red blood cell dynamics. **Biochem Biophys Res Commun** 1992; 188 (3): 1003–1009.
- Zhang D, Liu X, Liu Y, Sun X, Wang B, Ren Y, Zhao Y, Zhou J, Han C, Yin L, Zhao J, Shi Y, Zhang M, Hu D. Leisure-time physical activity and incident metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. **Metabolism** 2017; 75: 36-44.
- Zhang G, Zhang T, Sun X, Tang F, Lin H, Liu Y, Zhang C, Xue F. Whole blood

viscosity is an independent early predictor for metabolic syndrome and its components in men: A prospective cohort study in Northern Chinese population. ***Clin Hemorheol Microcirc*** 2020; 1–8.

Zhao T, Guo J, Li H, Huang W, Xian X, Ross CJD, Hayden MR, Wen Z, Liu G. Hemorheological abnormalities in lipoprotein lipase deficient mice with severe hypertriglyceridemia. ***Biochem Biophys Res Commun*** 2006; 341 (4): 1066–1071.

8. ÖZGEÇMİŞ

12.06.1994 yılında Denizli’de dünyaya gelen Büşra Emik Özdemir ilk öğrenimini ve orta öğrenimini Denizli’nin Acıpayam ilçesinde ve lise öğrenimini de Afyonkarahisar Bolvadin Mustafa Hüsnü Gemici Anadolu ve Öğretmen Lisesi’nde tamamlamıştır. 2017 yılında Pamukkale Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon bölümünden mezun olup aynı yıl Eylül ayında Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Ana Bilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başlamıştır. Evli olan Büşra Emik Özdemir 2019’un Ekim ayından itibaren Balıkesir Bigadiç Devlet Hastanesi’nde Fizyoterapist olarak çalışmaktadır.