

**T.C.**  
**FIRAT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI**



**METABOLİK SENDROM MODELİNDE**  
**EGZERSİZ UYGULAMASININ**  
**APOPTOZ VE MYOGENEZ İLE İLİŞKİLİ**  
**BAZI GEN EKSPRESYONLARI VE BU GENLERİ**  
**HEDEFLEYEN MİRNA'LARIN**  
**DÜZENLENMESİNDEKİ ROLÜ**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**MUHAMMED PERİHAN**

**2021**

## ONAY SAYFASI

.....

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

.....

Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

\_\_\_\_\_

Danışman

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_



## ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamaların da etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Muhammed PERİHAN

Tarih

İmza

Prof. Dr. Cengiz ARSLAN

Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı

ELAZIĞ

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans sürecinde değerli bilimsel katkıları, gösterdiği ilgi, sabır ve anlayıştan dolayı saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Cengiz ARSLAN'a, tez çalışmamın tüm aşamalarında bilgi ve becerisi ile ve sabırla bana yol gösteren Arş. Gör. Dr. Muhammed Emre KARAMAN'a, uygulamanın yapıldığı Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi kıymetli çalışanlarına teşekkür ederim.

Ve bütün hayatım boyunca sonsuz güvenleriyle attığım her adımda beni destekleyen Anne ve Babama, varlığıyla huzur veren ve tez sürecinde desteğini fazlasıyla hissettiğim kıymetli eşime çok teşekkür ederim.

Muhammed PERİHAN

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b> .....	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b> .....	<b>ii</b>
<b>ETİK BEYAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>3. GİRİŞ</b> .....	<b>5</b>
3.1. Egzersiz .....	6
3.1.1. Egzersiz Çeşitleri .....	8
3.1.1.1. Aerobik Egzersiz .....	8
3.1.1.2. Anaerobik Egzersiz .....	10
3.2. Metabolik Sendrom.....	12
3.3. Metabolik Sendrom ve Egzersiz .....	13
3.4. Apoptoz .....	16
3.4.1. Egzersiz ve Apoptozis.....	17
3.4.2. Bax .....	18
3.4.3. Fas .....	20
3.5. Myogenez.....	21
3.5.1. Mitofusin 1 (MFN1) ve Mitofusin 2 (MFN2).....	22
3.5.2. Miyostatin .....	23

3.6. MikroRNA .....	24
3.6.1. miR-329-5p .....	24
3.6.2. MiR-17-3p.....	25
<b>4. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>27</b>
4.1. Yöntem.....	27
4.2. Analizler.....	28
4.3. Kantitatif Real Time PCR .....	28
4.4. ELISA .....	29
4.5. İstatistiksel Değerlendirmeler .....	29
<b>5. BULGULAR.....</b>	<b>30</b>
<b>6. TARTIŞMA .....</b>	<b>38</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>49</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>60</b>
EK-1. Etik Kurul Raporu .....	60
<b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>63</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Kas Dokusunda BCL2 Protein Düzeyi .....	30
<b>Tablo 2.</b> BCL2 Protein Düzeyi Mann-Whitney U Analizi.....	31
<b>Tablo 3.</b> Kas Dokusunda MFN2 (Mitofusin 2) Protein Düzeyi .....	34
<b>Tablo 4.</b> MFN2 Protein Düzeyi Mann-Whitney U Analizi.....	35



## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Kas Dokusunda BAX (Bcl2 ilişkili X) Gen İfade Düzeyi .....	30
<b>Şekil 2.</b>	Kas Dokusunda FAS (Hücre Yüzeyi Ölüm Reseptörü) Gen İfade Düzeyi .....	32
<b>Şekil 3.</b>	Kas Dokusunda MFN1 (Mitofusin 1) Gen İfade Düzeyi.....	33
<b>Şekil 4.</b>	Kas Dokusunda MFN2 (Mitofusin 2) Gen İfade Düzeyi.....	33
<b>Şekil 5.</b>	Kas Dokusunda MSTN (Myostatin) Gen İfade Düzeyi.....	35
<b>Şekil 6.</b>	Kas Dokusunda miR-329-5p İfade Düzeyi .....	36
<b>Şekil 7.</b>	Kas Dokusunda miR-17-1-3p İfade Düzeyi.....	37

## KISALTMALAR

<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>cDNA</b>	: Tamamlayıcı DNA
<b>DCM</b>	: Dilate Kardiyomiyopati
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>BAX</b>	: Bcl2 ilişkili X
<b>FAS</b>	: Hücre Yüzeyi Ölüm Reseptörü
<b>FasL</b>	: Fas Ligand
<b>FÜBAP</b>	: Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
<b>IDF</b>	: Uluslar Arası Diyabet Federasyonu
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>MCT</b>	: Mast Hücre Tümörü (Mast Cell Tumor)
<b>MetS</b>	: Metabolik Sendrom
<b>MFN1</b>	: Mitofusin 1
<b>MFN2</b>	: Mitofusin 2
<b>mRNA</b>	: mikroRNA
<b>MSTN</b>	: Myostatin
<b>NCEP-ATP III</b>	: Ulusal Erişkin Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>O<sub>2</sub></b>	: Oksijen
<b>PCR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asid
<b>TNF</b>	: Tümör Nekroz Faktörü
<b>TNF-R1</b>	: Tümör Nekroz Faktörü-Reseptör
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör- $\alpha$
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## 1. ÖZET

Çalışmamızın amacı; fruktoz aracılığı ile metabolik sendrom oluşturulan sıçanlarda orta şiddetli yüzme egzersiz uygulamasının, kas dokudaki apoptoz ve myogenezde rol alan bazı gen ekspresyonları ve bu genleri hedefleyen miRNA'ları düzenleyici etkilerinin araştırılmasıdır.

Çalışmada toplam 21 deney hayvanı kullanıldı ilk 5 hafta da içme suyu içerisine %30 oranında fruktoz katılarak metabolik sendrom oluşturulan sıçanlar (kontrol grubu hariç) her kafeste 7 sıçan olacak şekilde rasgele 3 gruba ayrıldı daha sonra egzersiz grubundaki sıçanlara 6 hafta boyunca haftada 3 gün %50-%60 oranında orta şiddette yüzme egzersizi yaptırıldı. Kas dokularına ait örnekler bu çalışma kapsamında mRNA (BAX, FAS, MFN1, MFN2 ve MSTN) ve miRNA (miR-329-5p ve miR-17-1-3p) Fırat Üniversitesi Hastanesinde çalışıldı. Çalışmada BAX geninin egzersiz yapılan grupta kontrol ve metabolik sendrom oluşturulan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görülmektedir ( $p<0.05$ ). FAS'ın Egzersiz uygulanan grupta ( $0.47\pm 0.01$ ) kontrol ve metabolik sendrom grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görülmektedir ( $p<0.05$ ). MSTN, egzersiz uygulaması yapılan grupta metabolik sendrom oluşturulan gruba göre anlamlı bir şekilde düştüğü görülmektedir. MFN1 ve MFN2'nin egzersiz uygulanan grupta kontrol ve metabolik sendrom oluşturulan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olduğu görülmektedir. miR-329-5p'nin Egzersiz uygulanan grupta metabolik sendrom oluşturulan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde bir yükseldiği görülmektedir ( $p<0.05$ ). miR-17-1-3p'nin Egzersiz

uygulanan grupta kontrol ve metabolik sendrom grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görülmektedir ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak; metabolik sendromlu sıçanlara %50-60 oranında orta şiddette uygulanan egzersizin metabolik sendrom bileşenlerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Egzersiz, metabolik sendrom, apoptoz, myogenez, gen ekspresyonları



**2. ABSTRACT**  
**IN METABOLIC SYNDROME MODEL EXERCISE APPLICATION**  
**RELATED TO APOPTOSIS AND MYOGENESIS SOME GENE**  
**EXPRESSIONS AND THESE GENES THE ROLE IN REGULATION OF**  
**TARGET MIRNAS**

The aim of our study; The aim of this study is to investigate the regulatory effects of moderate-intensity swimming exercise in rats with fructose mediated metabolic syndrome, some gene expressions involved in apoptosis and myogenesis in muscle tissue, and miRNAs targeting these genes.

A total of 21 experimental animals were used in the study. The rats in which metabolic syndrome was formed by adding 30% fructose to the drinking water in the first 5 weeks (except the control group) were randomly divided into 3 groups with 7 rats in each cage, then the rats in the exercise group were divided into 50% 50% for 3 days a week for 6 weeks. -60% of moderate intensity swimming exercises were performed. In this study, samples of muscle tissues mRNA (BAX, FAS, MFN1, MFN2 and MSTN) and miRNA (miR-329-5p and miR-17-1-3p) were studied at Firat University Hospital. In the study, it was observed that the BAX gene decreased statistically significantly in the exercise group compared to the control and metabolic syndrome groups ( $p < 0.05$ ). It was observed that there was a statistically significant decrease in FAS in the exercise-applied group ( $0.47 \pm 0.01$ ) compared to the control and metabolic syndrome groups ( $p < 0.05$ ). It is observed that MSTN decreased significantly in the exercise group compared to the metabolic syndrome group. It is seen that there is a statistically significant increase in MFN1 and MFN2 in the exercise group compared to the control and metabolic syndrome

groups. It was observed that miR-329-5p increased statistically significantly in the exercise group compared to the metabolic syndrome group ( $p < 0.05$ ). It was observed that there was a statistically significant decrease in miR-17-1-3p in the exercise group compared to the control and metabolic syndrome groups ( $p < 0.05$ ).

As a result; showed that 50-60% of moderate-intensity exercise applied to rats with metabolic syndrome has positive effects on the components of metabolic syndrome.

**Keywords:** Exercise, metabolic syndrome, apoptosis, myogenesis, gene expressions

### 3. GİRİŞ

Günümüzde engellenebilen ölümlerin ilk sırada sigara ve ikinci olarak en önemli neden obezitedir. Obezite insan sağlığı üzerine olumsuz olarak etki gösteren kompleks ve çok boyutlu bir hastalık şeklinde tanımlanmaktadır. WHO (dünya sağlık örgütü) tarafından, abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci ile ayırt edilmiş patolojik bir vaka tanımı koymuştur (1). Bireylerin genetik özellik ve sosyal yaşamın tesirlerine göre oluşan KVH risk artışında, metabolik sendrom etkilidir (2). Glukoz düzeyini indirme rolünün gerçekleştiremediği insülin hassasiyetinde azalış olarak tanımlanan insülin direnci MetS'in ortaya çıkmasındaki ana sebep olarak belirtilmektedir (3).

MetS, obezite ve tip2 diyabet; özellikle içinde bulunduğumuz yüzyılda insanların teknoloji ile iş yerlerinde ve sosyal yaşam içerisinde çok fazla ilişkili olması ve bununla beraber sağlıksız beslenme ve hareketsiz yaşamdan dolayı gidererek artmaktadır bunun gelecek toplum içerisinde ciddi risk oluşturduğu için yaptığımız çalışma ile elde ettiğimiz verilerin insan sağlığı açısından ciddi risklerin olduğu bu dönemde yaptığımız çalışmada özellikle metabolik sendromlu kişilerde ve diğer sağlıklı kişilerde egzersizin önemine vurgu yaparak toplum sağlığında egzersizin hayati değer taşıdığını göstermek ve bu çalışma ile düşük ve orta şiddetli egzersiz biçiminin metabolik sendrom üzerine baskılayıcı etkisi ve metabolik sendromun bir çok hastalığın alt yapısını oluşturduğunu düşündüğümüzde bu çalışmanın büyük bir kitleye uygulanabilecek şiddette olması ile toplumsal sağlığa önemli katkılar sunulması amaçlanmıştır.

### 3.1. Egzersiz

Egzersiz, iskelet kaslarının kasılması ve yapılması gereken seviyenin üzerinde enerji harcanması ile gerçekleşen fiziksel hareketlerin bütünüdür (4).

Güncel olarak pek çok hastalığın tedavi sürecinde uygulanan egzersiz, dolaşım sistemi hastalıkları, şeker hastalığı, kanser ve obezite hastalıklarının önüne geçilmesi ve tedavisinde kullanılır. Egzersizin, kan şekerinin normal seviyesinin altına düşmesinin engellenmesi, faydalı metabolik tesirler, kan basıncı azaltıcı, kan yağları umumi dengeyi geliştirmesine benzer tesirleri bulunur (5; 6).

ATP ve kreatin fosfat benzer çok güçlü moleküller hareketlerin gerçekleşmesinde kontraksiyon için kullanılır (4). Egzersiz sırasında kasılan iskelet kası, adenosin trifosfat inşa etmek amacıyla kreatin fosfat, glikojen, glikozu, laktat, serbest yağ asitlerine benzer türlü intra-kas ajanları kullanılabilir. Egzersiz, beslenme şekli ile diğer sosyal ve çevresel faktörler bu maddelerin kullanımında rol oynamasıyla beraber egzersizin zamansal kapsamı ve verilen önem bilhassa kıymetlidir. Egzersiz, aerobik ve anerobik olarak harcanan enerjiye bağlı olarak ikiye ayrılmıştır (7; 8). Enerji metabolizması azar azar yükselen egzersizde kastaki O<sub>2</sub> azalması sebebiyle anaerobik tarafa kayıyor ve bu kayma anına anaerobik eşik denilmektedir. Bu eşik seviyesinin altında kalan egzersizlere aerobik egzersiz denir ve bu yoğunluğun üzerinde gerçekleşen egzersizlere de anaerobik egzersiz denilir (9).

Bilimsel kaynaklara dayalı planlanan egzersiz plan ve programları günlük yaşamda bir zorunluluk olmuştur. Yoğun çalışma sürecinde kişilerin günlük aktivitelerini tamamlamaları hareketsiz yaşamdan uzak planlanan egzersiz

programları ekonomik yönden de yeni bir çalışma sektörünün öne çıkmasına neden olmaktadır (10). İskelet kaslarındaki kasılma ile durağan anda harcanan enerji seviyesinde daha üst seviyede enerji harcanmasını olağanlaştıran duruma fiziksel aktivite denilmektedir. Fiziksel aktivitenin alt dallarından bir tanesi olarak kabul edilebilecek egzersiz de fiziki olarak bir veya birden fazla istemli hareketin beden gelişimi sağlayan, bir plan ve program dâhilinde gerçekleştirilen hareket topluluğunun tamamıdır. Egzersizde bir hedef belirlenir. Belirlenmiş bir amaca ulaşmak için programlanmıştır. Burada yapılan hareketler arasında, yoğun bir aktiviteye bedeni hazır tutmak bunun yanında bedenin aktivasyon kapasitesini belirli seviyede kontrol etmek için gerçekleştirilen hareket topluluğu bulunmaktadır. Beden yeni bir hareketi tanıma ya da yapılan bir hareketi daha doğru ve de basit bir şekilde gerçekleştirilmeye yardım eden şeklindeki hareketler egzersizin amacına hizmet eder. Bu hareketler topluluğu ile hedeflenen fiziksel açıdan görsel güzellik sağlamak daha dirençli ve bu sonuçların getireceği sağlıklı yaşamsır (11). Egzersiz uygulaması ile bu durumların meydana getirilmesi olağandır. Nitekim sedanter yaşam şekli kişinin hem fiziksel hem psikolojik açıdan geride kalmasına neden olmaktadır. Egzersiz kişilerin fiziksel, sosyal ve psikolojik sağlıklı kalması kolaylaşmaktadır. Bilhassa gelişmiş olan ülkeler egzersizin belirtilen avantajlarının önemini farketmiş ve egzersize gereken önemi vermektedirler (11). Kas gerilmesinde en küçük bir yükseliş metabolik hızda kayda değer oranda bir yükseliş göstermektedir. Fiziksel hareketliliğin enerji ihtiyacına kayda değer oranda tesiri olan bazal metabolik hıza tesir etmesi, genel enerji tüketimindeki etkilerini ortaya çıkarmaktadır. Fiziksel çalışma tamamlandığında bir yoğun çalışmanın dahi bazal enerji ihtiyacını kayda değer oranda birkaç saatliğine

arttırdığı gösterilmiştir. Fiziksel aktivideler kişiler arasında farklı seviyelerde olsa dahi enerji alımının harcamadan fazla gerçekleştiği anlarda artan bu enerjinin yağ olarak birikmesinin önlenmesi ve obezliği engelleme niyetiyle belirli oranda fiziksel aktivitenin gerekliliği anlaşılmaktadır. Egzersiz aktivite seviyeleri sedanter veya düşük seviyede olan kişilerde dahi günlük yaşamın akışında yaptıkları basit hareketler ve dahi kıpırdanmaya benzer egzersizin dışında kalan hareketler içinde belirli ölçüde enerji harcadığı belirtilmektedir (12).

### **3.1.1. Egzersiz Çeşitleri**

#### **3.1.1.1. Aerobik Egzersiz**

Kişinin anaerobik eşiğin altında, uzun zaman devam eden ve minimum kuvvet harcayarak düzenli olarak uyguladığı egzersiz şeklidir. Aerobik egzersizler esnasında aktif olan kaslara taşınan oksijen miktarında önemli oranda artışlar gerçekleşir. Aerobik egzersizler esnasında yoğun olarak kullanılan kaslarda kan damarlarında sayısal çoğalış, ATP depolarında ve aynı şekilde miyogloblin sayısında çoğalışlar karşılaşılmaktadır (13). Aerobik egzersizlere, kasta kasılmaların düşük olduğu, dirençsiz veya düşük dirence karşı gerçekleştirilen egzersizleri kapsayan yürüyüş, bisiklet vb. düşük şiddetli egzersizler örnek verilebilir (14).

Aerobik egzersiz üç temel parçadan oluşur: 1. Şiddet 2. Sıklık 3. Süredir egzersiz şiddetinin oluşturulmasında ise üç hususdan bahsedilir. Maksimum oksijen kullanımı, kalp atım sayısı ve algılanan zorluk derecesi şeklindedir.

1. Maksimum oksijen kullanımı (VO<sub>2</sub>maks): (aerobik güç) kullanılabilen en üst oksijen değeri belirtir. Bireye artarak devam eden bir çalışma uygulandığında tükettiği oksijen miktarında gitgide artar. Çalışmanın sonunda yapılan iş artsada oksijen kullanımında artış devam etmez. Tamda bu anda kişinin tükettiği oksijen maksimaldir (15).

2. Kalp atım sayısı: egzersiz şiddeti yükseldikçe, yükselen metabolik gereksinimi dengelemek için kalbini debisi artmaktadır.

Kalbin akışını meydana getiren ve rahatlıkla ölçülebilen kalp atım hızı egzersizin şiddetini tespit etmede değerlendirilebilir (16).

3. Algılanan zorluk derecesi: Egzersizin şiddetini tayin etmek amacıyla yararlanılan görsel bir araçtır. Egzersizi yapan kişi egzersizde ne kadar zorlandığını görseldeki aşamalardan belirleyerek söylemektedir (17).

Sıklık ve süre: Sağlığa faydası amacıyla haftalık üç gün 50 dakika veya haftalık beş gün 30 ar dakika orta şiddetli spor faaliyetleri yapılmalıdır. Şu şekilde sonuçlandırabiliriz haftalık minimum 150 dakika orta şiddetli fiziksel çalışmaların yapılması tavsiye edilmektedir (18; 19).

Planlı ve düzen içerisinde gerçekleştirilen aerobik egzersizler, devamlı hastalıkların meydana gelme yoğunluğunu ve hastalıkların görülmesindeki riski düşürmektedir.

Aerobik egzersiz Stres seviyesini azaltır, depresyon, anksiyete gibi hastalık belirtilerinin azalmasını olanaklaştırır, pozitif duyuşsal bakışı artırıp ve menfi duyuş seviyelerini düşürerek duyuşsal gidişatı tertipli hale getirir (20; 21).

### 3.1.1.2. Anaerobik Egzersiz

Anaerobik egzersizler, kısa sürede gerçekleştirilen yüksek şiddetli ve anaerobik eşiğin üstünde süren egzersizlerdir. Şiddeti yüksek olan egzersizlerde, kişide solunum aracılığıyla aldığı oksijen kasta ATP üretimi için yetersiz olur ve anaerobik enerji depoları ATP üretimi için işlemeye başlar. Anaerobik bir egzersizin uzun süreli sürdürülememesinin temel nedeni, anaerobik glikoz esnasında glikozun pirüvik aside kadar düşürülmesi ve pirüvik asidin laktik aside tahavvülü ile ortamın Ph'nin düşmesi sebebiyle meydana gelen metabolik asidoz ve buna tabi olarak oluşan yorgunluk durumudur. Anaerobik glikoliz ile biriken laktat karaciğer ve kalp kaslarına dolaşım sistemi ile ulaştırılır. Karaciğerde glikoz ve glikojene dönüştürülen laktat, kalp kaslarında enerji üretimi için kullanılır (22). 1.5 dakika kadar süren 100-200 metre koşularına benzer egzersizler anaerobik olarak belirtilebilir. Belirli bir nizamda gerçekleştirilen anaerobik egzersizlerin, kas kuvvetini artırdığı ve vücuttaki tüm yağ oksidasyonunu yükselttiği belirtilmektedir (23).

Gerçekleştirilecek bir fiziksel çalışmada ya da çalışmanın kısa sürede ve yoğun şiddette uygulanmasında anaerobik aşamaların etkinliğinden bahsedilebilir.

Maksimal ve/veya supramaksimal güçlükte gerçekleştirilen çalışmalarda, harcan ve dokulara ulaşan oksijen oranı yeterli seviyeye ulaşmayabiliyor, bu durumlarda ise kullanılan enerji anaerobik aşamalardan tedarik edilmektedir. Laktik asit düzeninde glikojen ya da glikoz ön etapta pirüvik aside kadar yıkılmakta, müteakiben yeterli oksijen eksikliği devamından dolayı pirüvik asit laktik aside tahavvül etmektedir. Oksijenin yetersiz kaldığı durumlarda oluşan

glikozun son hali olan laktat, kalp-damar düzeniyle kaslardan atılarak kalp ve karaciğere taşınmakta; karaciğerde glikojen ya da glikoza dönüştürülmektedir (24).

Yoğun fiziksel aktivitelerde ATP hareketinin düşmesi, hücre sarkolemmasında sodyum-potasyum ATP az pompasının sınırlılığına sebep olarak hücrede sodyum ulaşımın yükselmesine ve hücreden dışarıya potasyumun çıkarılmasına neden olup intrasellüersu artışı meydana gelmesi ile hücresel şişliklere neden olma ile sonuçlanmaktadır. Potasyumun haricinde, sarkolemmanın kreatinkinaz ve miyoglobini kontrol etmede de düşüş gözlenmektedir (25; 26). “Anaerobik kapasite” Maksimal ya da submaksimal uygulanan egzersizler çalışmaları süresince, enerjinin sürekliliğini anaerobik süreçlerden oluşturduğu iş kabiliyeti diye belirtilmektedir. Meydana getirilen çalışmanın birim zamandaki önemi, anaerobik güç (kg/sn, kg/dk, watt) şeklinde belirtilmektedir. Anaerobik kuvvetin tespitinin de direkt ve indirekt ölçüm yolları değerlendirilmektedir. laboratuvar ve saha testleri bunlar arasında belirtilmektedir. Bununla birlikte anaerobik kapasitenin kayda değer bir belirtiş ise kandaki laktat seviyesidir. Bu yüzden, antrenman veya egzersiz çalışmalarında egzersizden önce ve de sonrasında kan laktat seviyelerinin tesbiti tavsiye edilmektedir (27; 28).

Daha sık ve kısa zamanlı spor performansı gerektiren zamanlarda daha hızlı enerji kaynağı olması amacıyla kastaki kreatin fosfat depoları uygulanmaktadır. Tekrar anaerobik olarak uygulanan bu egzersiz çalışmalarında yan ürün olan laktik asit meydana gelmeden enerji gereksinimi tedarik edilmektedir (29).

### 3.2. Metabolik Sendrom

Metabolik Sendrom, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubuna göre; insülin direnci ile harekete geçen abdominal obezite, glukoz intöleransı veya şeker hastalığı, yüksek tansiyon ve koroner arter hastalığı gibi düzenli bozuklukların birlikte olduğu öldürücü bir endokrinopatidir (30). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Ulusal Erişkin Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) gibi kuruluşlar metabolik sendrom tanı kriterleri ile ilgili araştırmalar gerçekleştirmişlerdir. Araştırmalar neticesinde metabolik sendrom tanısı için en çok bilinen ve kabul edileni NCEP-ATP III'ün gerçekleştirdiği tanı kriteri tablosudur. Bu tanı kriteri tablosunda metabolik sendrom tanısı koymak için yeterlilik, beş kriterden üçünün bulunmasıdır (31).

Dünyada genel olarak obezitenin yoğun olarak görülmesiyle eş zamanlı olarak metabolik sendrom hastalığına yakalanan kişi sayısı da yükselmektedir. Metabolik sendrom genel olarak bütün yaşlarda rastlanılabilir olması ile birlikte çoğunlukla ileri yaşlarda daha sık görülür.

Devam eden yıllarda obezitenin görülme sıklığının artacağı tahmin edilmesiyle birlikte aynı oranda metabolik sendromunda yayılım göstereceği sanılmaktadır. Metabolik sendromun görülme sıklığı bilhassa kadınlarda daha açık görüldüğü ve abdominal obezite ile bu konunun alakalı olduğu tahmin edilmektedir (32). Metabolik sendromun Türkiye'de görülme yoğunluğu ile alakalı Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması çalışması 2002 yılı verilerine göre; Türk erkeklerinde metabolik sendrom görülme sıklığı %27 iken

Türk kadınlarında oran %38.6 şeklinde açıklanmaktadır. Aynı tarama çalışmasının 2009-2011 verileri ile metabolik sendromun görülme sıklığı Türk erkeklerinde %49.8 iken Türk kadınlarında bu oran %54.5 olarak açıklanmış ve son yıllardaki dikkat çekici artışa vurgu yapılmıştır (33). Fiziksel olarak aktif olmayan yaşam şekli ve düzensiz veya aşırı beslenme ile meydana gelen metabolik sendroma, diyetle var olan fruktoz temel sebeplerinden biri olmaktadır. Fruktoz bal ve meyvelerde doğal olarak, endüstriyel mamullerde tatlandırıcı olarak yer almaktadır (34). Karaciğer dokusu Fruktozun metabolize olduğu esas doku olduğu için, yüksek fruktozlu diyetle bağlı negatif tesirlerin en yoğun rastlanıldığı dokudur (35). Deneysel metabolik sendrom örneği oluşturmada sıçanlarda da yüksek fruktozlu beslenme şekli uyarlanmaktadır. Bu beslenmelerde fruktoz oranı ve nasıl kullanıldığı aynı şekilde süresine de bağlı olarak sıçanlarda, karaciğerde yağlanma, glukoz intöleransı gibi metabolik sendroma benzer hususlar meydana gelmektedir (36). Daha önceki çalışmalarda fruktozun sıçanlara tatbik etme yöntemi ve dozajı, içme suyu ile %10-30 arasında, oral gavaj ile 8 mg/kg oranında ve beslenme ile elde edilen tüm kaloringin %60'ı şeklinde olmuştur.

Metabolik sendrom oluşturmada, ülkemizde saklama koşullarının yeterli düzeyde olmaması ve bilhassa yem tedarikindeki zorluk sebebiyle içme suyu aracılığıyla fruktoz uygulaması tercih sebebi olmaktadır (37).

### **3.3. Metabolik Sendrom ve Egzersiz**

Metabolik sendrom ile alakalı preenfeksiyon müzmin iltihaplanma bir döngü hali alan fiziksel inaktivasyona neden olabilmektedir. Fiziksel hareketlilik, iltihaplanmanın bulunduğu psikolojik ve fiziksel olarak istenmeyen bir duruma

gelir. Deneysel hayvanları kullanarak meydana çıkarılan “Enflamasyon temelli hastalık hali” bu hipotezi besleyecek boyuttadır (38). Kaloriyi azaltma diyeti ve egzersiz çalışmaları, anti-enflamatuar etkileri etkinleşmesine yol açarak, biyolojik açıdan ve de egzersiz yeteneğini ilerleterek daha da iyileştirmeyi tetikleyen çalışmalardır. Gereğinden fazla üretilmesinin negatif etkilerinin var olduğu gözlenmiş olsa da; iskelet kasının düzenli çalışması ve yüksek olmayan bir sınırdaki üretilen serbest radikaller oksidatif yıkımı engelleyici enzim aktivitelerini harekete geçirir ve özel adaptasyonlar oluşturarak oksidatif stres karşısında bir güç oluşumuna yardımcı eder (39). Fiziksel hareketsizlik ve obezite arasındaki bağlantıyı ortaya çıkaran çalışmalarda; vücut kitle indeksi, bel kalınlığı ve bel kalça dengesi parametrelerine bağlı istatistiksel açıdan negatif bir bağlantının var olduğu aktarılmaktadır. Bu sonuçlar ile Metabolik sendrom durumunun ilerlemesini önlemek için fiziksel açıdan hareketli bir yaşam biçimini sürdürme ile karın içi yağlanmayı düşürme gerekliliğini ortaya koymaktadır (40). Yağ kitlesinin düşürülmesi adiponektin seviyelerinin yükseltilmesi ve metabolik sendrom ile bağlantılı sitokin profilinin güçlendirilmesine destek sağlayabilir. Tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interleükin-6 (IL-6) isimli iki sitokin salgınını ve kontrolünü, fiziksel hareketliliğin normal muhafaza etkilerine yardımcı etmektedir. Egzersiz sırasında dolaşıma salınan ilk sitokin IL-6'nın düzeylerinin artması egzersize verilen tepkinin sonucudur. IL-6 hem pro-enflamatuar hem de anti-enflamatuar etkiler meydana çıkaran bir sitokindir.

Düzenli egzersiz; Sıradan sağlıklı kişilerde, şişman, metabolik sendromlu ve şeker hastalığı olan hastalarda insülin işlevi ve glikoz toleransını düzenleyici etkiler açığa çıkarır.

İskelet kaslarındaki lipid oksidasyonu miktarını yükseltip bütün vücuttaki lipid oksidasyonunun artması ile neticelenmesi egzersizin esas tesirlerinden biridir.

Lipid oksidasyon yeteneğindeki yükseliş, yağ asidi yüklenici proteinlerinin artışına öncülük ederek, aynı zaman da plazma serbest yağ asitlerinin daha temiz olması için kılavuz olur.

Hayat şeklinin farklılaştırılması kan basıncının düşürülmesi için sunulmaktadır.

Sistemik olarak gerçekleştirilen egzersiz çalışmaları orta seviyede anti-hipertansif tesir meydana çıkarır. Aerobik egzersiz çalışmaları da aynı şekilde, aşırı kilolu kişilerde kan basıncını düzenli olarak azaltır. Bu kontekste, sistolik ve diyastolik kan basıncındaki azalışlar aşırı kilolu kişilerde kilo verme ile bağlantılı olduğu görülmüştür (41). Kilo kaybı ve egzersiz çalışmaları, kan basıncını da kapsayan damak sistemindeki işlevsel ve yapısal düzenlemeleri etkiler. Renin-anjiyotensin sistemindeki farklılaşmalar, sempatik sinir sistemindeki ikazların eksilmesi ve yükselen insülin hassasiyeti ile etkiler (42). Egzersiz farklı kan damarlarının morfolojik yapılarına önemli tesirleri bulunmaktadır. Bu yapısal farklılaşmayı kan akışının fazlaşmasını sağlayan işlevsel varyasyonlar izler. Buna benzer egzersiz çalışmaları, anjiyogenezi harekete geçirip kılcal damarların büyümesine, kılcal direnç atardamarlarının tanzim edilmesine ve mevcut damarların büyümesini destekler (43).

### 3.4. Apoptoz

İnsan bedeni takribi 1014 hücreden meydana gelmekte ve her gün milyarlarca hücre ve vücudun fonksiyonelliğini devam ettirmek için yok olmaktadır. Hücre dengesini temin etmek gayesiyle olağan gidişatta hücre ölümü ve hücre bölünmesi arasında bir balanstan bahsedilebilir (44). Apoptoz, fizyolojik ve patolojik şartlarda meydana gelebilen düzenli hücre ölümü sürecidir. Bu aşamada hücre ölümü ve bölünmesi arasında dengesizlik oluşmuş ve hücreler ölüm uyarısını alamadığından hücre ölümü gerçekleşmemektedir (45).

1964 yılında ortaya çıkarılmış olan programlı hücre ölümü tanımı esas olarak gelişim aşamasında hücre ölümünün random olmadığı aksine düzenli aşamalardan geçtiği ortaya atılmıştır (46). Apoptoz olması gerektiği aşamalarda bir uyarı sırası ile oluşturulan hücre ölümü şeklidir. Reseptörler, enzimler ve proteinleri içinde bulunduran farklı uyarı moleküllerinin birlikte etkin olması ile Apoptozun sinyal alabilmektedir (47).

Apoptotik hücre morfolojik olarak kompakt sitoplazma, hücre membranında vakuollerin ortaya çıkması, kromatin kondenzasyonu, DNA parçalanması ve apoptotik zerreciklerin meydana gelmesi ile karakterize bir durumdur (48). Üç temel biyokimyasal çeşitliliği oluşturan Apoptozda kaspazların etkinleşmesi, DNA ve protein parçalanması ve fagositik hücrelerce farkedilebilen hücre zarı değişiklikleridir (49). Sistein, apoptozda kaspazlar ismi verilmiştir, proteaz ailesine ait bir grup enzimin etkinliği kayda değer öneme sahiptir. Sistein (c) proteazlarından dolayı, hedef olan proteinleri C-uçlarında yer alan aspartik asit

(asp) rezidülerinden kesmeleri ve enzim (ase) olmaları sebebiyle kaspaz (caspase) diye adlandırılmıştır (50). Kaspaz etkinliği farklı yollar ile oluşabilmektedir.

Kaspazlar iki temel yolak ile harekete geçirilebilmektedir, birincisi ekstrinsik veya ölüm uyarıları yoluyla hücre ölümü ikinci olarak intrinsik veya mitokondri aracılı hücre ölümüdür (45).

### **3.4.1. Egzersiz ve Apoptozis**

Egzersiz, farklı sitokinlerin, hormonların, büyüme faktörlerinin ve oksidatif ortama tesir eden bir fizyolojik stres türüdür. Bununla birlikte, egzersiz, karbonhidratlar ve serbest yağ asitleri gibi güçlü bir oranla maddeyi mobilize ve metabolize ederek enerji dengesine etki eder. Tüm bu faktörlerin potansiyel olarak hızlandırılmış ölüme veya uzun süreli hücresel hayatta kalmaya aracılık ettiği bilinmektedir. Bu nedenle, egzersize bağlı apoptoz uyarısı, prosurvival ve proapoptotik unsurlar ile apoptoz direncine katkıda bulunan hücre içi savunma sistemleri arasındaki önemli balansı etkileyen egzersiz yoğunluğuna ve süresine tabidir (51). Farklı çalışmalar, egzersizin kan ve dokulardaki lökositlerin sayısı ve işlevleri üzerinde net bir tesiri olduğunu işaret etmektedir. Direnç egzersizi ile beraber dayanıklılık sonrası apoptozis artışı müşahade edilmiştir. Özellikle, maraton koşusu, yoğun koşu bandı egzersizleri ve ergometre bisikletine benzer yükleme yapılan egzersizlerin ardından bu dokularda apoptozis artışı gözlenmiştir (52; 53; 54). Buna karşın, orta derecede egzersiz lenfosit apoptozisini kayda değer oranda etkilememiştir. Potansiyel apoptoz mediatörler yoğunluğunun artan egzersiz yoğunluğu ile aşamalı olarak ifade edildiği ve özel bir aşamayı geride bıraktıktan sonra apoptozu indükledikleri tahmin edilmektedir (52). Yoğun koşu bandı

egzersizinin farelerde, bağırsak dokusu, timus, dalak, kemik iliği ve diğer bir takım organlarda lenfosit apoptozisini arttırdığı gösterilmiştir (55; 56). Yapılan bilimsel çalışmalar, egzersizin miyositlerdeki apoptotik sinyalleri farklı türde tesir ettiğini göstermektedir. Akut uzun süreli egzersizler iskelet kası hasarına sebebiyet verir ve apoptozisi harekete geçirir (57). Akut uzun süreli egzersiz sonrasında DNA fragmentasyonunda, miyofibril ve sitoskeletal hasarda, Bax proteinlerinin ekspresyonu ve kaspaz-3 aktivasyonunda kayda değer yükseliş gerçekleştiği görülmüştür. Bu durumda apoptozun, kasın tekrar yapılandırılması ve onarılması esnasında ciddi rol aldığı belirtilmektedir. Bununla birlikte düzenli fiziksel egzersizin miyosit apoptozisini azalttığı düşünülmektedir (58; 59). Song ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 12 haftalık bir koşu bandı egzersiz programının yaşlı sıçanların gastrocnemius kasındaki Bax proteini ekspresyonunu hafiflettiğini göstermiştir (60). Bu duruma artan bir fiber kesit alanı ve azalan ekstramyosit alanı eşlik etmiştir. Benzer şekilde, ölüm reseptör yolağının yaşa bağlı yükselişinin, egzersiz ile tersine çevrildiği gözlenmiştir. Marzetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada egzersiz çalışmasının, yaşlı sıçanların ekstansör digitorum longus kasındaki TNF-R1, aktif kaspaz-8 ve bölünmüş kaspaz-3 aktivitesinin azalttığını göstermiştir. Buna denk olarak, koşu bandında gerçekleştirilen egzersizlerde, apoptotik DNA fragmentasyonu da azalmıştır. Bu adaptasyonlara egzersiz kapasitesindeki iyileşmeler eşlik etmiştir (58; 59).

### **3.4.2. Bax**

Bax, Bax proteini Bcl-2 grubundan mitokondriyal membranda bölümler açarak apoptoz ile hücre ölümüne sebep olan proteinlerden biridir (61). 24

CCMCT'nin gereç amacıyla değerlendirildiği ve Bax'ın immunohistokimyasal ekspresyonunu, histolojik derece ve prognostik ölçütünü tetkik eden bir araştırmada, bax ekspresyonu'nun histolojik derece ile beraber büyüdüğünü, yüksek bax ekspresyona sahip hayvanların ölüm oranlarının hastalık nedeniyle yükseldiği belirtilmiş ve müdahalenin ardından yaşam sürelerinin kısaldığı, bu elde edilen daların bax ekspresyonunun tümörün agresyonu ile alakalı olma durumunu ortaya çıkardığını işaret etmektedir (62).

Bir diğer araştırmada ise, elli vakada bulunan örneklerle gerçekleştirilmiş, aynı şekilde yüksek bax ekspresyonlarını gösteren vakaların, MCT sebebiyle beş kat daha fazla ölüm oranının gerçekleştiği ortaya çıkarılmıştır (63).

Bcl2 ile ilişkili X proteini, Bcl2'nin homolog bağlanma partneri şeklinde belirtilmiştir. Stres ikazlarına karşılık meydana gelir Bcl2'nin tersine apoptoza yönlendirir (64). BAX mitokondriyal apoptotik sürecinin aşağı yönlü cereyan medyatörü gibi kabul edilmektedirler. Takip edildiğinde, BAX ekspresyonunun düştüğü anlarda birçok apoptotik reaksiyonun yok olduğu gözlenmiştir. Ters yönde aktive gerçekleştiğinde, BAX dış mitokondriyal membranı geçirimli duruma götürür. Takiben kaspazların aktivasyonuna neden olan sitokrom-c benzer proapoptotik etkenlerin bağımsız bırakılmasına neden olur (65). BAX'ın aktivasyonu, hücre içi apoptoz yolağında geri dönülemez ön aşamadır ve genel olarak hücrenin yok olmasına sebep olacak bir serüveni başlatmış olur (64).

### 3.4.3. Fas

Apoptotik bir unsur olan Fas Ligand (FasL), TNF reseptör-II ailesine aittir ve 281 aa'dan meydana gelmektedir (66). FasL'in N terminali sitoplazmadadır, C terminali ise ekstrasellüler bölgeye doğru devam etmektedir. İnsanlarda FasL geni, 1q23 kromozomunda bulunmaktadır ve 4 ekzonu bulunmaktadır. Sitotoksik T lenfositlerde ve natural killer (NK) hücrelerde bulunur (67). Hedef hücrede bulunan reseptörü Fas ile birleştiğinde apoptozisi harekete geçirir. Membrana bağlı TNF ve FasL'in metalloproteinaz enzimleri aracılığı ile proteolizi sonucunda membrandan ayrılıp serbest duruma gelen formları mevcuttur. Bu serbest formlarına, solubl TNF ve solubl FasL ismi verilmektedir. Solubl formda bulunan TNF ve FasL da, apoptozisi harekete geçirmektedir (67). APO-1 ya da CD95 olarak da bilinen Fas, tip-1 membran proteini olup, TNF reseptör- I süperailisinin bir üyesidir (68). 45 kDa ağırlığındadır. 319 aminoasit ihtiva eden Fas proteini, 3 bölgeden meydana gelir: Ekstrasellüler, transmembran ve sitoplazmik bölgeler. Sitoplazmik bölge (145 aminoasit) kinazlar, fosfatazlar veya diğer enzimler için bölge içermez (69). Ekstrasellüler ligand bağlayan bölge, 157 aminoasit'den meydana gelir ve sisteinden bol tekrarlar içerir (68). Transmembran bölge ise, 17 aminoasit boyutundadır. İnsanlarda Fas geni, 10q24.1 kromozomunda bulunup, 9 ekzon içerir. Timus, karaciğer, kalp, böbrek gibi çeşitli dokularda eksprese edilir. Daha da 17 fazlası, T ve B lenfositleri, nötrofiller ve monositler üzerinde de mevcuttur. Fas ve FasL, beta hücre yüzeylerinde ve yüksek oranda adacağı infiltre eden T hücrelerinin yüzeyinde saptanmıştır (70).

### 3.5. Myogenez

İskelet kası, organizmada birçok sayıda işleve hizmet eden epey karışık ve heterojen bir dokudur. Kas oluşturma süreci-miyogenez-çeşitli aşamalara ayrılabilir (71).

Yetişkin iskelet kası, bütün yenilenen organlar gibi, doku homeostazını devam ettirmek için terminal olarak başkalaşmış hücrelerin dönüşümünü telafi eden bir mekanizmaya dayanır (72; 73). Bu tür miyogenez, yeni liflere başkalaşma yeteneğine sahip uydu hücrelerinin aktivasyonuna tabidir (74). En kapsamlı açıdan irdelenen miyogenez formu, olgun kas hasara uğradığı zaman ve büyük uydu hücre kohortları mitotik olarak büyüdüğünde ve dokuyu onarmak ve homeostazı tekrar sağlamak amacıyla başkalaştığında meydana gelir (75).

Geniş bir sinyal molekülleri spektrumu, embriyonik gelişim esnasında ve doğumdan sonraki süreçte miyogenez konusunda yönlendirir (76; 77). Bu uyarılar tarafından hücre yüzeyi reseptörlerinin aktivasyonu, nihayetinde spesifik transkripsiyon ve kromatin tekrar örnekleme unsurlarından oluşan bir pil üzerinde birleşen hücre içi yolları indükler. Bu unsurlar, hücre dışı uyarıları, kas progenitörlerine miyojenik kimlik veren gen ve mikroRNA ekspresyon programına döndürür. Miyojenik transkripsiyon unsurları, soy devam etmesi sürecinde uzay-zamansal olarak indüklenen veya bastırılan hiyerarşik gen ekspresyon ağlarında düzenlenir. Gelişim esnasında hücre kimlik, restorasyon yeteneği ve mitotik yaşlanmayı veya DNA hasarını önleme kapasitesine benzer içsel mekanizmalarla daha da tarif edilir (78).

### 3.5.1. Mitofusin 1 (MFN1) ve Mitofusin 2 (MFN2)

Akut bir uzun süreli egzersiz nöbeti, füzyon proteini Mfn1/2'nin gen ekspresyonunu baskıladığı ve bu değişikliğin büyüklüğünün egzersiz zamanına tabidir. Mfn'nin yoğun ekspresyonu mitokondriyal dağılmayı önlese de, Mfn'nin aşırı aşağı regülasyonu mitokondriyal solunum işlevini ve homeostazı da bozabilir. Örneğin, sıçan iskelet kasındaki obezitenin sebep olduğu Mfn2 eksikliği, elektron nakil zincirinin nükleer açıdan kodlanmış alt birimlerini zorlayabilir (79). 120 dakikalık egzersizin ardından Mfn1/2 mRNA'da (%70-90 oranında) ve Mfn1 proteininde (%50-60 oranında) dramatik bir düşüşün, yaygın olarak azalmış iç membran bütünlüğü gerçekleşmiştir (80).

Cartoni ve ark. (81), akut bir egzersiz sürecinin insan bacak kasındaki Mfn1/2 mRNA ve protein düzeylerini, yüksek PGC-1 $\alpha$  ve nükleer solunum (NRF)-2 ekspresyonu ile beraber yükselttiğini gösterdi. Garnier ve ark. (82) tepe VO sağlıklı insanlarda ortaya 2 lineally insan bacağı kasında Mfn2 ve Drp1 seviyelerine korelasyon PGC-1 $\alpha$ , koordineli ifadesi bağımlıydı. Soriano ve ark. (83) L6E9 miyositlerinde soğuk ve  $\beta$  3-agonist ile indüklenen Mfn2 ekspresyonu, PGC-1 $\alpha$ 'nın inhibisyonu ile önemli oranda engellendi, oysa yüksek PGC-1 $\alpha$  ile transfekte edilen hücreler, ciddi oranda daha yüksek Mfn2 ekspresyonu gösterdi

Bu çalışmada, egzersiz sonrası süreçte Mfn1/2 ve Fis1 ifadesini irdeledik. Bulgularımız, Mfn1 proteininin aşağı regüle edildiğini gösterdi.

Mfn1 / 2 için mRNA'nın tümüyle iyileştiği ve akut bir egzersiz sürecinden 24 saat sonra "süper kompanzasyon" gösterdiği, öncesinde hiç rapor edilmemiş bir olgu olduğu fark edildi. Mfn2'nin hücreleri oksidatif hasardan muhafaza ettiği ve

apoptozu inhibe ettiği net olarak bilindiğinden, bu bulgunun fizyolojik değeri henüz olmasa da, yüksek seviyede füzyon gerektiren hasarlı ve/veya parçalanmış mitokondrilerin onarıldığını düşünülebilir (84).

### 3.5.2. Miyostatin

TGF- $\beta$  süper ailesinin bir üyesi olan miyostatin (GDF-8), iskelet kası büyümesinin menfi tertip edilmesinde güçlü bir öneme sahip ve bilhassa gelişimsel ve yetişkin iskelet kasında eksprese edilir (85; 86). Follistatin aracılığıyla inhibe edilen miyostatin, son zamanlarda kas kütlesini muhafaza etmek ve atrofiyi engellemek amacıyla yararlı bir farmakolojik amaç olarak öneme sahip olduğu görülmüştür (87). McPherron ve ark. ve Gonzalez-Cadavid ve ark. sırasıyla fare miyostatin ve insan miyostatin genlerini izole etti ve karakterize etti (85; 88). Bir çalışmada, üç denek grubunda (19-35, 60-75 ve 76-92 yaş) plazma miyostatin konsantrasyonu, 76-92 yaşındaki grupta en yüksekti ve bu, plazma miyostatininin bir ilaç olarak uyarlanabileceği tahmin edilmektedir (89).

Direnç çalışması, sağlıklı erkeklerde plazma miyostatin konsantrasyonlarını düşürür ve akut direnç egzersizi, sıçanlarda Notch sinyalini harekete geçirerek miyostatin uyarısını düşürür (90; 91). Sıçanlarda aerobik egzersize cevap olarak miyostatin mRNA ve plazma protein düzeyleri düşer ve insanlarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (92; 93; 94; 95). Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda miyostatin mRNA ve proteinde artış görülür; bununla birlikte, egzersizle azalır, bu da kronik kalp yetmezliği olan hastalarda faydalı bir anti-katabolik tesir oluşturur (96; 97). Aynı sonuç kronik böbrek hastalığı olan hastalarda da karşılaşılmıştır (98; 99). Miyostatin inhibisyonu ve dayanıklılık çalışmasının bir

birleşimini özellikle lipidomik anormalliklerin tedavisi için önemli etkiye sahiptir (100). Bazı durumlarda yaşa, cinsiyete, egzersiz şekline (aerobik veya anaerobik) ve lokalizasyona (plazma veya kas) bağlı olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir. Miyostatinin karmaşık in vivo rolleri için çalışmalar gerçekleştirilmiş ve (101; 102; 103; 104; 105) üzerinde spekülasyon yapılmıştır ve ilerideki araştırmalar için ilginç bir hedef adaydır.

### **3.6. MikroRNA**

miRNA, miRNAlar takriben 22 nt boyutunda, kodlanmayan ancak transkripsiyonu takiben bir düzeyde gen hareketini düzene koyan küçük RNA'lardır. 1993'te Lee ve arkadaşları aracılığı ile keşfedilmiştir (106), fakat mikroRNA terimi ilk olarak 2001 yılında yararlanıldığı belirtilmiştir (107). Hedef miRNAlara genel olarak 3'UTR bölgesinde bağlanıp gen hareketi üzerindeki etkiyi gösterirler (108). Nitekim miRNA'nın harekete geçmesini sağlayan bağlanacağı miRNA'nın ve kendisinin dizilimidir. Bağlanma ile beraber miRNA tutunduğu genin hareketinde değişiklik meydana getirir. Genel olarak menfi tarafta olan bu başkalaşma çift taraflı gerçekleşebilmektedir (109). miRNA ökaryotik hücrelerin olağan fonksiyonlarda yer almakla beraber miRNA'nın normal çalışmaması da hastalığa sebebiyet verir.

#### **3.6.1. miR-329-5p**

Yapılan bu araştırmada biyomekanik zorlanmış ve kodlayıcı olmayan RNA'ların Femur başında glukokortikoid kaynaklı osteonekrozdeki görevini

hedeflemiştir. Femur başında glukokortikoid kaynaklı osteonekrozun *in vivo*, sıçanlarını kullanarak ve biyomekanik güçlerin ve bulunmayanların görevlerini çözümlenme amacıyla koşu bandı egzersizi ile testler uygulandı. Sonuç olarak MALAT1, PRIP'yi yukarı ayarlamak amacıyla miR-329-5p'yi süngerleyerek femur ucunda glukokortikoid temelli osteonekrozun patogenezinde önemli bir görev aldı (110).

### 3.6.2. MiR-17-3p

Egzersize bağlı fizyolojik kardiyak büyüme, ikisi işlev ve yapı ayırt edilemez olduğunda erken bir aşamada bile patolojik hipertrofiye farklıdır. miR-17-92 kümesi, miR-17, -18a, -19a, -20a, -19b-1 ve -92a (111) dahil olmak üzere altı üyeye sahip en çok çalışılan miRNA kümeleri arasındadır. miR-17-92 kümesi, doğum sonrası ve yetişkin kalplerde (111) kardiyomiyosit proliferasyonunu indüklemek için gerekli ve yeterlidir. miR-17-92 kümesinin yolcu miRNA'larının son zamanlarda miRNA hedef moleküllerinin düzenleyici ağlarında rol oynamaktadır (112; 113). Bununla birlikte, bu miRNA'ların herhangi birinin egzersize kardiyak yanıtındaki rolü bilinmemektedir.

Burada miR-17\*'nin (miR-17-3p, miR-17'nin bir yolcu miRNA'sı) iki farklı murin egzersiz modelinde sürekli olarak artmaktadır. miR-17-3p, sırasıyla metalopeptidaz inhibitörü 3'ü (TIMP3) hedefleyerek ve sırasıyla PTEN-AKT yolunun yukarı akışında hareket ederek kardiyomiyosit proliferasyonunu ve hücre boyutunu *in vitro* arttırmaktadır. miR-17-3p, *in vivo* olarak egzersize bağlı kardiyak büyüme katkısında bulunmuştur ve miR-17-3p agomirin terapötik olarak

verilmesi, miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarından (IRI) sonra olumsuz yeniden şekillenmeye karşı koruma sağlamak için yeterli olmaktadır (114).

Egzersize Bağlı Fizyolojik Hipertrofide miR-17-3p artmaktadır. MiR-17-92 küme üyelerinin ve onların yolcu miRNA'larının ekspresyon düzeyleri, hareketsiz kontrollere mukayese edilince yüzen farelerden alınan ventriküler örnekler kullanılarak qRT-PCR ile belirlendi. Sağlıklı kalp büyümesi yüzme ile indüklenmiştir. miR-17-3p, gönüllü tekerlek uygulandıktan sonra farelerden temin edilen kalplerde ~1.4 kat yukarı regüle edilirken miR-18a-3p başkalaşmadan kaldı. İlginç bir şekilde, miR-17-3p yüzen farelerden alınan yetişkin kardiyomiyositlerde spesifik olarak yükseldi, lakin yüzen farelerden alınan kardiyomiyosit olmayanlarda miR-17-3p düzeyinin zılması yönünde anlamlı olmayan bir yönelimdir (114).

## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

### 4.1. Yöntem

Daha önce yürütülen FÜBAP projesi kapsamındaki (BSY.19.04) deney hayvanları 5 hafta boyunca içme suyu içerisinde %30 oranında fruktoz katılarak metabolik sendrom oluşturuldu (115) ve her haftanın sonunda ağırlık kontrolleri yapıldı. Kontrol grubu standart yem ve normal su ile beslendi. Sıçanlar (6-8 haftalık, 200-250 gr ağırlıkta) 5 hafta boyunca fruktoz içerikli beslendikten ve metabolik sendromun oluşması sağlandıktan sonra (kontrol grubu hariç) aşağıdaki gibi her kafeste 7 sıçan olacak şekilde rasgele 3 gruba ayrıldı.

Grup 1 (n:7): Kontrol grubu (MetS oluşturulmayan sıçanlar)

Grup 2 (n:7): Metabolik sendrom grubu (egzersiz yapmayacak olan MetS oluşturulmuş sıçanlar)

Grup 3 (n:7): MetS + Egzersiz

Sıçanlar gruplara ayrıldıktan sonra 3. gruptaki sıçanlar ilk gün 5 dakika yüzme egzersizi yaptırıldı. İkinci gün süre 10 dakikaya çıkarılarak bir hafta boyunca adaptasyonları sağlandı. Adaptasyonun ardından egzersiz uygulanacak grubun maksimum koşma kapasiteleri Koch ve Birton'a göre belirlendi (116). Grup 3'teki hayvanlara Yüzme Egzersiz cihazında 6 hafta boyunca haftada 3 gün sabah saatlerinde günde 20 dakika sıfır eğimle maksimum koşma kapasitelerinin %50-%60 oranında orta şiddette egzersiz yaptırıldı. Bu süreçte bütün sıçanlar standart

pellet yem ile beslendi. Deney süresince tüm sıçanlar sıcaklığı ve nem düzeyi kontrol altında olan 12 saat aydınlık/karanlık odalarda tutuldu.

## **4.2. Analizler**

Örnek Toplanması ve Metotlar:

Çalışmaların bitiminde hayvanların tamamı sabah 09:00-10:00 saatleri arasında dekapite edilerek gerekli analizlerde kullanılmak üzere kas dokusu örnekleri alınıp çalışmaların yapılacağı güne kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'ye kaldırılmış ve kas dokusu örnekleri  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklanan bu kas dokularına ait örnekler bu çalışma kapsamında gen (BAX, FAS, MFN1, MFN2) ve miRNA (mir329-5p ve mir-17-1-3p) ekspresyon düzeyleri Kantitatif Real Time PCR yöntemi ile çalışılmıştır.

## **4.3. Kantitatif Real Time PCR**

Real Time PCR çalışmaları için daha önceki çalışmadan alınan kas doku örnekleri sıvı azot içerisinde dondurularak bekletilmiş ve işlemlerin yapıldığı güne kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır.

RNA izolasyonu: Örnekler  $-80^{\circ}\text{C}$ 'den çıkartılarak oda sıcaklığına getirildikten sonra standart TRIzol izolasyon protokolü ile RNA izolasyonu yapılmıştır. Örnekler trizole alındıktan sonra doku parçalayıcısı ile homojenize edilerek RNA izolasyon protokolü uygulanmıştır (117).

cDNA sentezi: Reverse transkripsiyon için 2 mikrogram RNA kullanılmıştır (final hacmi  $20\ \mu\text{L}$ ). Amplifikasyon için cDNA elde edilerek çalışmada adı geçen genlere spesifik primerler kullanılarak ilgili gen bölgeleri çoğaltılmıştır.

Kantitatif RT-PCR analizi: Bu analizler sırasında üretici firmanın PCR döngü ve reaksiyon içerikleri protokolleri uygulanmıştır. Sonuçlar kat artışı şeklinde ifade edilmiş ve 2 ( $-\Delta\Delta CT$ ) yöntemine göre değerlendirmeler yapılmıştır. Çalışmada doku spesifik kontrol genler (housekeeping) kullanılmıştır. Genlere ait primerler hazır paneller şeklinde satın alınmıştır.

#### **4.4. ELISA**

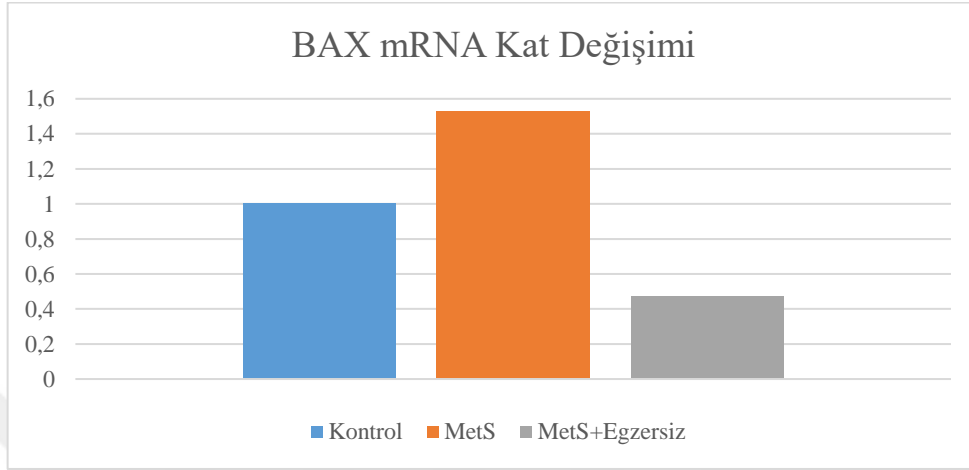
Daha önceki çalışmadan elde edilen ve  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklanan dokular çalışma günü çıkarılıp homojenizasyon işlemleri yapıldıktan sonra satın alınan Kuyucuk yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (Biotek Instruments, USA), absorbans okumalarında da ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanılarak test sonuçları ELISA kit prosedürleri uygulanarak dokudaki protein konsantrasyonları belirlenmiştir.

#### **4.5. İstatistiksel Değerlendirmeler**

Elde edilen verilerin öncelikle normallik dağılımları tespit edilmiştir. Veriler normal dağılım göstermediği için non-parametrik testlerden, Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri uygulanmıştır. Bu testler IBM-SPSS-22 paket programı ile yapılmıştır. Analiz testlerinde anlamlılık değeri  $p<0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

## 5. BULGULAR

**Şekil 1.** Kas Dokusunda BAX (Bcl2 ilişkili X) Gen İfade Düzeyi



Şekil 1’ de kas dokusunda gen ifade düzeyleri araştırılan BAX’ın metabolik sendrom oluşturulan sıçanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği ( $1.54 \pm 0.02$ ) egzersiz uygulaması yapılan grupta ise hem kontrol hem metabolik sendrom oluşturulan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü ( $0.47 \pm 0.01$ ) görülmektedir ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 1.** Kas Dokusunda BCL2 Protein Düzeyi

BCL2	N	Ortalama	Std. Sapma	Sıra Ortalaması	X <sup>2</sup>	p
Kontrol	7	0.36	0.01	10.07		
MetS	7	1.63	0.03	18.00	15.850	0.001
MetS+ Eg	7	0.29	0.05	4.93		

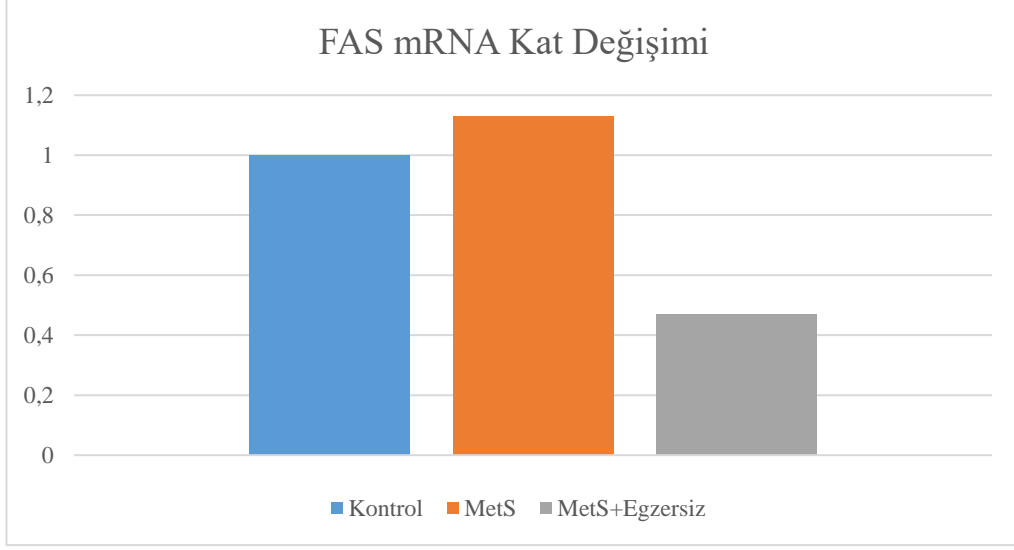
Tablo 1’de kas dokusunda BCL2 protein düzeyleri araştırılarak kontrol grubu ( $0.36 \pm 0.01$ ), metabolik sendrom oluşturulan grup ( $1.63 \pm 0.03$ ) ve metabolik sendrom oluşturulup egzersiz uygulanan grup ( $0.29 \pm 0.05$ ) arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir farklılaşma olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ).Gruplar arasındaki farklılaşma Mann-Whitney U analizleri ile araştırılarak Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** BCL2 Protein Düzeyi Mann-Whitney U Analizi

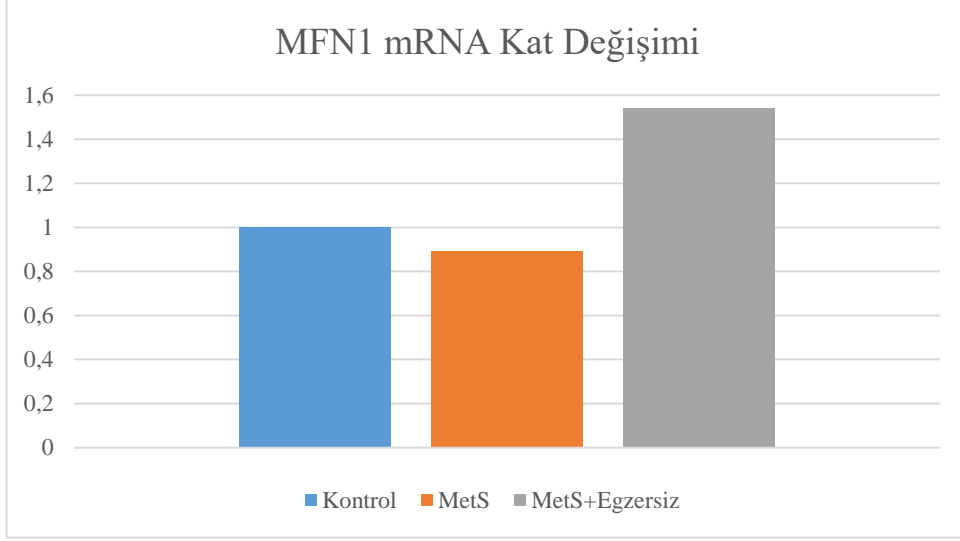
(I) Grup	(J) Grup	Sıra Ortalaması	U	p
Kontrol	MetS	77.00*	0.001	0.002
	MetS+Eg.	34.00*		
MetS	Kontrol	77.00*	0.001	0.002
	MetS+Eg.	28.00*		
MetS+Eg	Kontrol	34.00*	0.001	0.002
	MetS	28.00*		

Tablo 2’de BCL2 kas dokusu protein düzeyinin gruplar arasındaki farklılaşması Mann-Whitney U analizi açısından incelendiğinde kontrol grubu, metabolik sendrom oluşturulan grup ve metabolik sendrom oluşturulan ve egzersiz uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılaşma olduğu gösterilmektedir ( $p<0.05$ ).



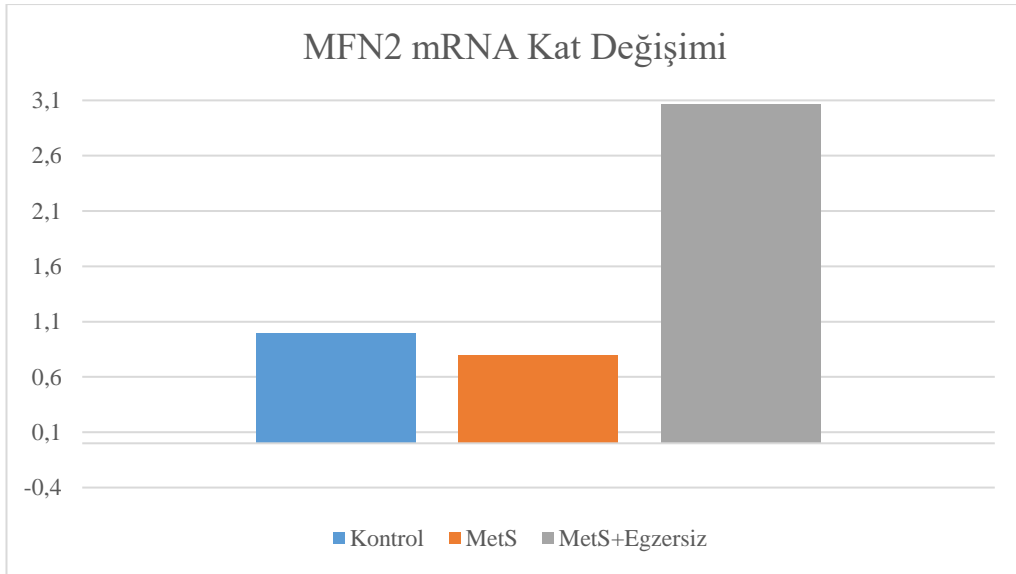
**Şekil 2.** Kas Dokusunda FAS (Hücre Yüzeyi Ölüm Reseptörü) Gen İfade Düzeyi

Şekil 2’de kas dokusunda gen ifade düzeyleri araştırılan FAS’ın metabolik sendrom oluşturulan grupta ( $1.13\pm 0.01$ ) istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükseliş gösterdiği görülmektedir ( $p>0.05$ ). Egzersiz uygulanan grupta ise ( $0.47\pm 0.01$ ) hem kontrol hem de metabolik sendrom grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görülmektedir ( $p<0.05$ ).



**Şekil 3.** Kas Dokusunda MFN1 (Mitofusin 1) Gen İfade Düzeyi

Şekil 3'te kas dokusunda gen ifade düzeyleri araştırılan MFN1'in metabolik sendrom oluşturulan grupta ( $0.89\pm 0.01$ ) istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş gösterdiği tespit edilmiştir ( $p>0.05$ ). Egzersiz uygulanan grupta ise ( $1.54\pm 0.01$ ) hem kontrol hem de metabolik sendrom oluşturulan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olduğu görülmektedir ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.** Kas Dokusunda MFN2 (Mitofusin 2) Gen İfade Düzeyi

Şekil 4'te kas dokusunda gen ifade düzeyleri araştırılan MFN2'nin metabolik sendrom oluşturulan grupta ( $0.80\pm 0.01$ ) istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p>0.05$ ). Egzersiz uygulanan grupta ise ( $3.07\pm 0.02$ ) istatistiksel olarak anlamlı şekilde hem kontrol hem de metabolik sendrom oluşturulan gruba göre yüksek olduğu görülmektedir ( $p<0.05$ ).

**Tablo 3.** Kas Dokusunda MFN2 (Mitofusin 2) Protein Düzeyi

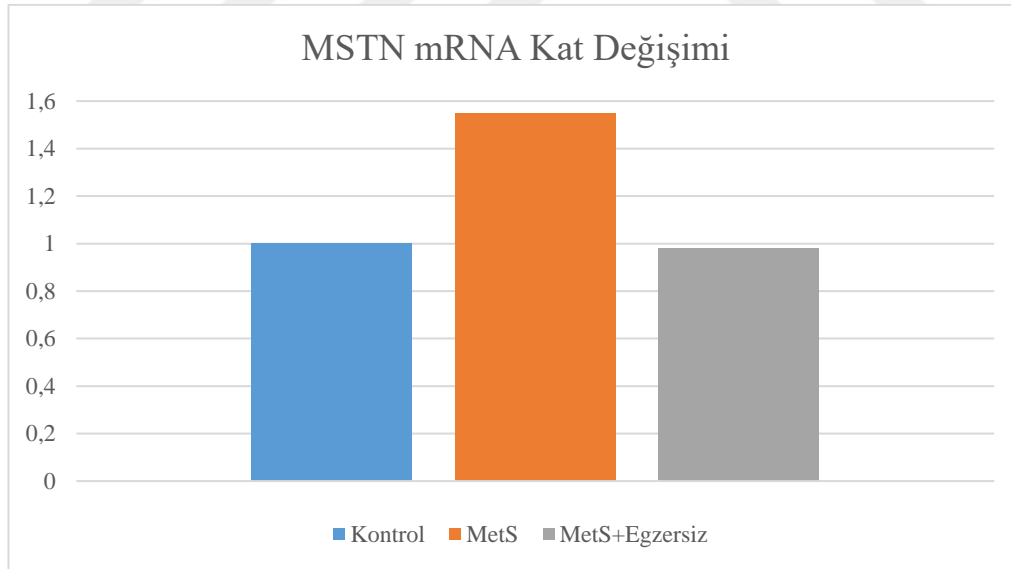
MFN2	N	Ortalama	Std. Sapma	Sıra Ortalaması		
					X <sup>2</sup>	p
Kontrol	7	1308.28	61.90	11.00		
MetS	7	1141.57	33.63	4.00	17.830	0.001
MetS+ Eg	7	1619.00	17.45	18.00		

Tablo 3'te kas dokusunda MFN2 protein düzeyleri Kruskal-Vallis testi ile araştırılarak kontrol grubu ( $1308.28\pm 61.90$ ), metabolik sendrom oluşturulan grup ( $1141.57\pm 33.63$ ) ve metabolik sendrom oluşturulup egzersiz uygulanan grup ( $1619.00\pm 17.45$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılaşma olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Gruplar arasındaki farklılaşma Mann-Whitney U analizleri ile araştırılarak Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** MFN2 Protein Düzeyi Mann-Whitney U Analizi

(I) Grup	(J) Grup	Sıra Ortalaması	U	p
Kontrol	MetS	77.80*	0.001	0.002
	MetS+Eg.	77.00*		
MetS	Kontrol	28.00*	0.001	0.002
	MetS+Eg.	77.00*		
MetS+Eg	Kontrol	77.00*	0.001	0.002
	MetS	77.00*		

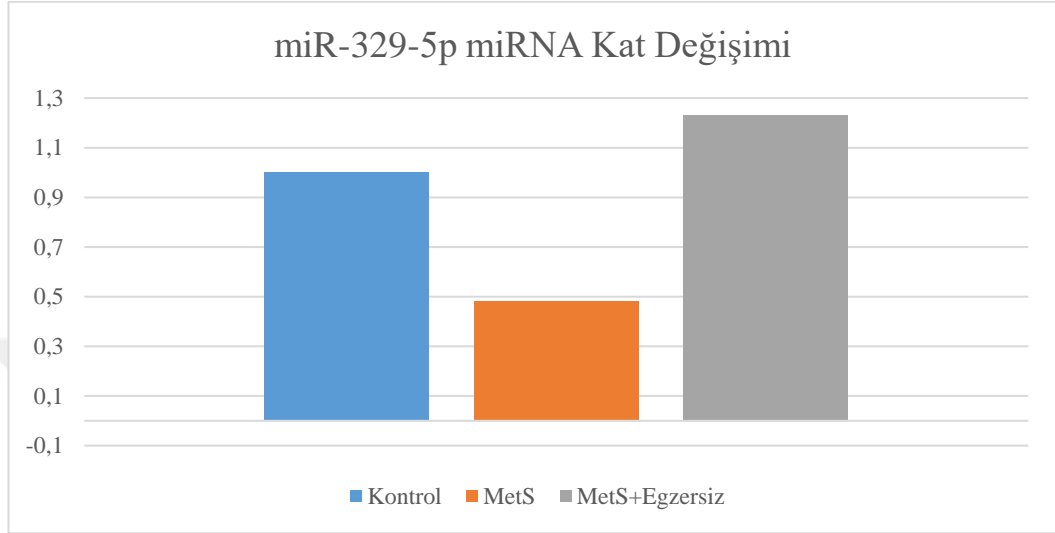
Tablo 4'te MFN2 kas dokusu protein düzeyinin gruplar arasındaki farklılaşması Mann-Whitney U analizi açısından incelendiğinde kontrol grubu, metabolik sendrom oluşturulan grup ve metabolik sendrom oluşturulan ve egzersiz uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılaşma olduğu gösterilmektedir ( $p < 0.05$ ).



**Şekil 5.** Kas Dokusunda MSTN (Myostatin) Gen İfade Düzeyi

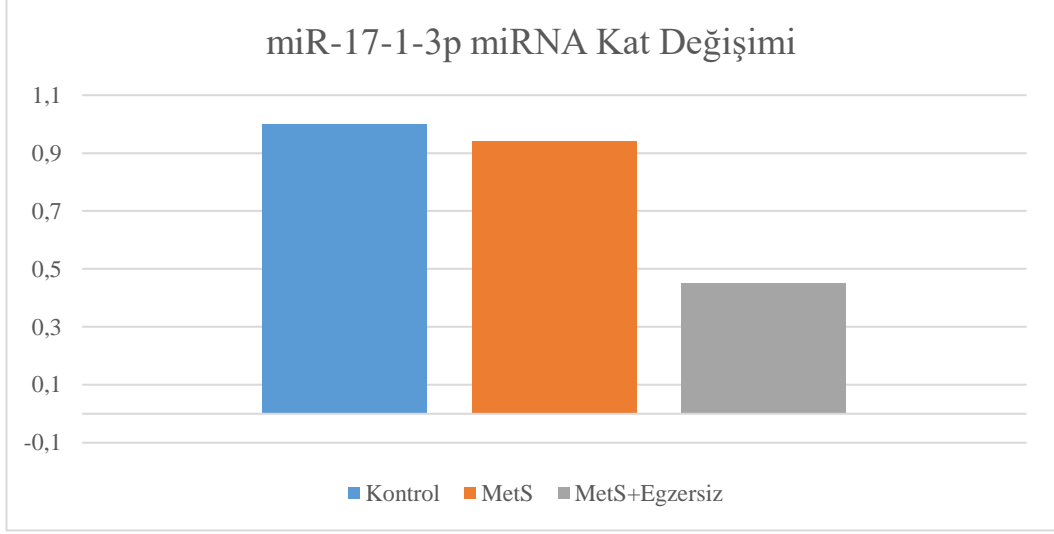
Şekil 5'te kas dokusunda gen ifade düzeyleri araştırılan MSTN'nin metabolik sendrom oluşturulan sıçanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak

anlamli bir sekilde yükseldiği ( $1.55\pm 0.02$ ) egzersiz uygulaması yapılan grupta ise ( $0.98\pm 0.01$ ) metabolik sendrom oluşturulan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir sekilde düştüğü görülmektedir ( $p<0.05$ ).



**şekil 6.** Kas Dokusunda miR-329-5p İfade Düzeyi

şekil 6'da kas dokusunda ifade düzeyleri araştırılan miR-329-5p'nin metabolik sendrom grubunda ( $0.48\pm 0.01$ ) hem kontrol hem de egzersiz uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı sekilde düşük olduğu görülmektedir ( $p<0.05$ ). Egzersiz uygulanan grupta ise ( $1.23\pm 0.02$ ) metabolik sendrom oluşturulan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı sekilde bir yükselme olduğu görülmektedir ( $p<0.05$ ).



**Şekil 7.** Kas Dokusunda miR-17-1-3p İfade Düzeyi

Şekil 7’de kas dokusunda ifade düzeyleri araştırılan miR-17-1-3p’nin metabolik sendrom oluşturulan grupta ( $0.94 \pm 0.02$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermediği tespit edilmiştir ( $p > 0.05$ ). Egzersiz uygulanan grupta ise ( $0.45 \pm 0.02$ ) hem kontrol hem de metabolik sendrom grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görülmektedir ( $p < 0.05$ ).

## 6. TARTIŞMA

Bu bölümde araştırma sonucunda elde edilen bulgular, literatürdeki diğer araştırma sonuçlarıyla karşılaştırılıp tartışılarak sunulmuştur.

Daha önce yürütülen FÜBAP projesi kapsamındaki (BSY.19.04) deney hayvanlarında metabolik sendrom oluşturuldu (23) toplamda 11 hafta süren çalışmamızda 5 hafta boyunca fruktoz içerikli beslendikten ve metabolik sendromun oluşması sağlandıktan sonra 6 hafta boyunca düşük ve orta şiddette yüzme egzersizi yaptırıldı. Bu süreçte (BAX, FAS, MFN1, MFN2 ve MSTN) 2 miRNA mir329-5p ve mir-17-1-3p protein düzeyleri üzerine oluşturduğu etkileri incelenmiştir. Bununla birlikte bahsedilen parametrelerin arasındaki ilişkiler de her grup için ayrı ayrı incelenmiştir.

Orta şiddette yüzme egzersiz çalışmaları şeker hastalığı, obezite ve metabolik sendroma benzer devamlı hastalıklardan korur ve iğleştirme sağlar. Bu sonuçlar ile beraber yüzme egzersiz çalışmasının bozulmuş açlık glikozunun yükselen TG seviyelerini ve düşük HDL seviyelerini tertipleyen ve serum miyostatin seviyelerini azaltan iğleştiren bir çalışma yöntemi olarak görülebilir (118).

Araştırma gruplarımızın çalışma sonunda kas dokusunda gen ifade düzeyleri araştırılan BAX'ın metabolik sendrom oluşturulan sıçanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği ( $1.54 \pm 0.02$ ) egzersiz uygulaması yapılan grupta ise hem kontrol hem metabolik sendrom oluşturulan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görülmektedir (Şekil 1).

Kas dokusunda BCL2 protein düzeyleri araştırılarak kontrol grubu, metabolik sendrom oluşturulan grup ve metabolik sendrom oluşturulup egzersiz uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılaşma olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1). Araştırma sonuçlarımız ele alındığında orta şiddete yapılan egzersizin BAX'ın gen ifade düzeyini düşürdüğü söylenebilir. BCL2 kas dokusu protein düzeyinin gruplar arasındaki farklılaşması Mann-Whitney U analizi açısından incelendiğinde kontrol grubu, metabolik sendrom oluşturulan grup ve metabolik sendrom oluşturulan ve egzersiz uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılaşma olduğu gösterilmektedir (Tablo 2). tabloya göre egzersizin metabolik sendromu baskılayarak hücre ölümünü azalttığını çıkarabiliriz.

Gönüllü egzersizin hipokampal iskemide apoptozu baskıladığını gösteren bir çalışmada Bireyin istekli egzersizi serebral enfarktüsü düşürdü ve beyin kökenli nörotrofik faktör ifadesini yükseltti. Egzersiz apoptotik Bax/Bcl-2 değerini ve kaspaz-3 protein ifadesini azalttı. Sonuçlar, istekli tekerlek çalıştırmanın, hipokampal beyin temelli nörotrofik seçeneğini desteklediği görülmekte ve iskeminin hasar görmesine sebep olduğu hücre apoptozunu inhibe ettiğini işaret etmektedir (119). Bu çalışmada gönüllü egzersiz çalışmasına karşın sonuçlar benzer şekilde bax protein düzeyini düşürdüğü görülmektedir bax'ın apoptoz ile hücre ölümüne sebep olan proteinlerden olması çıkan sonucun benzer şekilde egzersizin protein bax düzeyini düşürerek pozitif etki gösterdiği düşünülebilir.

Metabolik sendromlu ratlarda 8 hafta süre ile yapılan dayanıklılık ve direnç egzersizi ile sarımsak özü desteğinin bax gen ekspresyonu, metabolik sendrom ve nitrik oksite ilişkin tesirlerini irdelemek için gerçekleştirilmiş çalışmada sarımsak

özü tüketimi ile gerçekleştirilen mukavemet ve dayanıklılık egzersizi ratlar da nitrik oksit, metabolik sendrom ve glikoza karşı güçlü tesiri olduğu ve kardiyak apoptoz belirteci bax'ın ekspresyonunu düşürebilir (120). Bu çalışmada sarımsak özü desteği ile beraber dayanıklılık antrenmanı ve dayanma egzersizi sonrasında elde edilen sonuçlar çalışmamıza benzer sonuçlar ortaya çıkarmış ve bax gen ekspresyonunu azalttığı görülmektedir.

Araştırma gruplarımızın 6 hafta boyunca uygulanan egzersizler sonunda kas dokusunda gen ifade düzeyleri araştırılan FAS'ın metabolik sendrom oluşturulan grupta ( $1.13 \pm 0.01$ ) istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükseliş gösterdiği görülmektedir ( $p > 0.05$ ). Egzersiz uygulanan grupta ise ( $0.47 \pm 0.01$ ) hem kontrol hem de metabolik sendrom grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görülmektedir (Şekil 2). araştırma sonuçları ele alındığında metabolik sendromlu sıçanlarda orta şiddette yapılan egzersiz ile FAS gen ifade düzeyini anlamlı bir şekilde düşürdüğü görülmektedir.

Egzersiz, streptozotosin ile tedavi edilen sıçanlarda FAS sentazını aşağı düzenlediğine yönelik yapılan bir çalışmada şiddetli uzun süreli bir egzersiz çalışmasının FAS mRNA'sını ve karbonhidrat oranı yüksek diyetin sebep olduğu hareketi düşürdüğü belirtilmiştir. Bu çalışmanın hedefi, FAS'ın bu egzersizi aşağı yönlü ayarlamasında insülinin etkisini araştırmaktır. Egzersiz normal ve de streptozotosin sıçanlarında früktoz ile indüklenen FAS mRNA düzeylerini yok etti ve streptozotosin plazma glukoz yoğunlaşmasını düşürdü (121). bu çalışmada uzun süreli şiddetli bir egzersiz çalışmasının bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde FAS mRNA'sının hareketini düşürdüğünü göstermiştir bu çalışmada egzersizin ek olarak karbonhidrat oranı yüksek diyetin sebep olduğu hareketi

düşürdüğü bizim çalışmamızda ise egzersizin gen hareketini engelleyerek metabolik sendrom üzerindeki etkisini göstermiştir.

Obezitede egzersizin kardiyak apoptotik yollar üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla gerçekleştirilen bir egzersiz çalışmasında 5-6 aylık 16 Zucker Sıçanı ve 16 obez Zucker Sıçanı ile ve üçüncü grupta yer alan diğer 16 obez Sıçan 3 ay süreyle günde 1 saat koşu egzersizi yaptırılarak elde edilen sonuçlarda, egzersiz çalışmasının obezite ile etkin olan Fas'a bağımlı ve mitokondriye bağımlı apoptotik hareketi engelleyebilir. Bulgular Fas ve mitokondri aracılı apoptozu engellemek amacıyla egzersiz çalışmasının güncel bir etkisini göstermektedir (122). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar bizim çalışmamız ile paralel bir sonuçta ulaşılabileceği egzersizin Fas gen hareketini engellediği görülmektedir.

Araştırma gruplarımızın 6 hafta boyunca uygulanan egzersizler sonunda istatistiksel analizler ele alındığında kas dokusunda gen ifade düzeyleri araştırılan MFN1'in metabolik sendrom oluşturulan grupta ( $0.89 \pm 0.01$ ) istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş gösterdiği tespit edilmiştir ( $p > 0.05$ ). Egzersiz uygulanan grupta ise ( $1.54 \pm 0.01$ ) hem kontrol hem de metabolik sendrom oluşturulan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olduğu görülmektedir ( $p < 0.05$ ) (Şekil 3). Orta şiddette egzersizin metabolik sendromu MFN1 gen ifade düzeyini önemli oranda yükselttiği görülmektedir. Bununla birlikte kas oluşumunda egzersizin önemli rolü ile birlikte apoptozu azalttığını çıkarabiliriz.

Kasta aşırı büyüme indükleyen direnç ve akut egzersiz çalışmasının sıçan iskelet kasında mitokondriyal hareketler hakkında proteinlerin ifadesine etkisini incelemektir. 4 haftalık dayanma çalışmaları bir haftada üç kez uygulanarak mitokondriyal oksidatif fosforilasyon proteinlerini etkilemeden MFN1 ( $P < 0.01$ ),

MFN2 ( $P<0.05$ ) ve Opa1 ( $P<0.01$ ) protein düzeylerini yükseltti. Elde edilen bu izlenimler, dayanma çalışmasının mitokondriyal biyogeneze tesirinin bir hayli az olduğunu, fakat mitokondriyal fisyon ve de füzyonda bulunan proteinlerin ifadesini değişime uğrattığı nitekim bu da mitokondriyal nitelik denetimine ve mitokondriyal işlevinin düzeltebileceği etkiler bırakabileceğini işaret etmektedir (123). Bu çalışmada da bizim elde ettiğimize benzer sonuçlar çıkarılmış ve egzersizin MFN1 protein düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselttiği görülmekte ve çalışmamızda kullanılan kas dokularında metabolik sendromu baskılayarak bir büyüme sağladığı görülmektedir.

Egzersize son derece makro bir motivasyon, insülin hassasiyetinin güçlü bir şekilde belirleyen iskelet kası mitokondriyal işlevi ve kabiliyetindeki düzelmedir. Mitokondriyal işlevdeki ilerlemeler, aktif bir mitokondriyal ağ teşkil eden proteinlerde yükselişe ihtiyaç duymaktadır. Yapılan araştırmada insan iskelet kasında şiddetli dayanıklılık çalışmalarına cevap olarak mitokondriyal füzyon proteinleri Mfn1 ve Mfn2'nin gen ifadesinde belirli yükseliş gerçekleştiği belirtilmiştir (6). Bu araştırmada da bizim çalışmamıza paralel bir gelişim sağladığı görülmektedir.

Araştırma gruplarımızın 6 hafta boyunca uygulanan egzersizler sonunda kas dokusunda gen ifade düzeyleri araştırılan MFN2'nin metabolik sendrom oluşturulan grupta ( $0.80\pm 0.01$ ) istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p>0.05$ ) Egzersiz uygulanan grupta ise ( $3.07\pm 0.02$ ) istatistiksel olarak anlamlı şekilde hem kontrol hem de metabolik sendrom oluşturulan gruba göre yüksek olduğu görülmektedir ( $p<0.05$ ) (şekil 4). Elde edilen bu sonuçlar göz önüne alındığında orta şiddette uygulanan egzersizin metabolik

sendrom etkisini azaltabilecek gen ifade düzeylerini arttırdığını çıkartabiliriz. Tablo 3'te kas dokusunda MFN2 protein düzeyleri Kruskal-Vallis testi ile araştırılarak kontrol grubu (1308.28±61.90), metabolik sendrom oluşturulan grup (1141.57±33.63) ve metabolik sendrom oluşturulup egzersiz uygulanan grup (1619.00±17.45) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılaşma olduğu tespit edilmiştir (p<0.05) MFN2'nin kas oluşum süreci olan myogenezini etkilediğini apoptoz sürecini yavaşlatarak hücre ölümünü azalttığını istatistiksel değerlendirmeler ile çıkarabiliriz. Tablo 4'te MFN2 kas dokusu protein düzeyinin gruplar arasındaki farklılaşması Mann-Whitney U analizi açısından incelendiğinde kontrol grubu, metabolik sendrom oluşturulan grup ve metabolik sendrom oluşturulan ve egzersiz uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılaşma olduğu gösterilmektedir (p<0.05). Metabolik sendrom oluşturulan ve egzersiz yaptırılan grupta istatistiksel değerlendirmelere göre kas oluşum sürecini desteklediği ve metabolik sendrom sürecini yavaşlattığını çıkarabiliriz.

Egzersize son derece makro bir motivasyon, insülin hassasiyetinin güçlü bir şekilde belirleyen iskelet kası mitokondriyal işlevi ve kabiliyetindeki düzelmedir. Mitokondriyal işlevdeki ilerlemeler, aktif bir mitokondriyal ağ teşkil eden proteinlerde yükselişe ihtiyaç duymaktadır. Yapılan araştırmada insan iskelet kasında şiddetli dayanıklılık çalışmalarına cevap olarak mitokondriyal füzyon proteinleri Mfn1 ve Mfn2'nin gen ifadesinde belirli yükseliş gerçekleştiği belirtilmiştir (81). Bu araştırmada da bizim çalışmamıza paralel bir gelişim sağladığı görülmektedir.

Gerçekleştirilen bu araştırmada krosin kullanımının yoğunluk bakımından yüksek olan aralıklı antrenmanın ve yoğunluğu düşük kapasiteli devamlı

antrenmanın tesirleri ve bunların iskelet kası ve şeker ve insülinde Mfn2 ve Drp1 gen ifadelerini ilişkili tesirlerini incelemeyi amaçlayarak yapılan bu çalışmada egzersiz çalışması ile krosin kullanımı, birlikte veya ayrı olarak, mitokondriyal füzyon ve fisyon indekslerini (Mfn2 ve Drp1) yükselterek insülün direnci indeksini ve glukoz homeostazını farklılaştırarak mitokondriyal hareketlilikler ile şeker hastalığına yarar sağlayıcı bir tesir gösterdiğini belirtmektedir (124). Kas dokusundaki MFN2 gen ifade düzeyinin egzersiz aracılığı ile yükseldiğini ve yine bizim araştırmamıza benzer bir sonuca ulaşıldığı egzersizin kas dokuda MFN2 gen ifade düzeyini anlamlı bir şekilde yükselttiği görülmektedir.

Araştırma gruplarımızın 6 hafta boyunca uygulanan egzersizler sonunda kas dokusunda gen ifade düzeyleri araştırılan MSTN'nin metabolik sendrom oluşturulan sıçanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği ( $1.55 \pm 0.02$ ) egzersiz uygulaması yapılan grupta ise ( $0.98 \pm 0.01$ ) metabolik sendrom oluşturulan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görülmektedir ( $p < 0.05$ ) (Şekil 5). Uygulanan orta şiddetli egzersiz aracılığı ile kontrollü büyümeyi desteklediği görülmektedir.

Gerçekleştirilen bu araştırmada diyabetli sıçanlarda uzun süreli egzersiz çalışması sonunda MSTN'deki farklılaşması ve bu farklılaşmanın şeker ile hemoglobin ve infalamatuar sitokinler ile bağlantı ihtimalini inceleme hedeflenmiştir. 48 erkek wistar sıçanı, diyabetsiz, hareketsiz, diyabetli, diyabetli hareketsiz ve diyabetli hareketli olarak farklı gruplara bölündü. Koşu bandında yapılan çalışmalar haftada beş gün olarak 6 hafta gerçekleştirildi. Bu çalışmanın sonucunda tip1 diyabette de glikozile hemoglobin ve plazma IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'yi düşürerek uzun süreli egzersiz çalışmasının plazma ve iskelet kasındaki

MSTN seviyelerini düşürebileceğini belirtmiştir (125). Bu çalışmada da bizim çalışmamıza paralel bir sonuca ulaşılmış egzersizin MSTN seviyelerini düşürebildiği çıkarılabilir.

Araştırma gruplarımızın 6 hafta boyunca uygulanan egzersizler kas dokusunda ifade düzeyleri araştırılan miR-329-5p'nin metabolik sendrom grubunda ( $0.48 \pm 0.01$ ) hem kontrol hem de egzersiz uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görülmektedir ( $p < 0.05$ ). Egzersiz uygulanan grupta ise ( $1.23 \pm 0.02$ ) metabolik sendrom oluşturulan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde bir yükselme olduğu görülmektedir ( $p < 0.05$ ) (Şekil 6). Kas dokudaki egzersiz ile oluşan anlamlı yükselişin metabolik sendromu baskıladığı çıkarımına ulaşabiliriz.

Yapılan bu çalışmada biyomekanik zorlanmış ve kodlayıcı olmayan RNA'ların Femur başında glukokortikoid kaynaklı osteonekrozdeki görevini hedeflemiştir. Femur başında glukokortikoid kaynaklı osteonekrozün in vivo, sıçanlarını kullanarak ve biyomekanik güçlerin ve bulunmayanların görevlerini çözümü amacıyla koşu bandı egzersizi ile testler uygulandı. Sonuç olarak MALAT1, PRIP'yi yukarı ayarlamak amacıyla miR-329-5p'yi süngerleyerek femur ucunda glukokortikoid temelli osteonekrozün patogenezinde önemli bir görev aldı (110). Bizim çalışmamıza benzer sonuçlar göstererek egzersizle bir yükseliş görülmektedir.

Araştırma gruplarımızın 6 hafta boyunca uygulanan egzersizler kas dokusunda ifade düzeyleri araştırılan miR-17-1-3p'nin metabolik sendrom oluşturulan grupta ( $0.94 \pm 0.02$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermediği tespit edilmiştir ( $p > 0.05$ ). Egzersiz uygulanan grupta ise ( $0.45 \pm 0.02$ ) hem kontrol

hem de metabolik sendrom grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görülmektedir ( $p < 0.05$ ) (Şekil 7). Çalışmada metabolik sendromlu ve kontrol grubuna karşın egzersiz uygulanan grupta anlamlı bir düşüş göstermesini egzersizin kasın kontrollü büyümesi üzerindeki etkisi olarak düşünebiliriz.

MiR-17-92 küme üyelerinin ve onların yolcu miRNA'larının ekspresyon düzeyleri, hareketsiz kontrollere mukayese edilince yüzen farelerden alınan ventriküler örnekler kullanılarak qRT-PCR ile belirlendi. Sağlıklı kalp büyümesi yüzme ile indüklenmiştir (114).

miR-17-3p, gönüllü tekerlek uygulandıktan sonra farelerden temin edilen kalplerde ~1.4 kat yukarı regüle edilirken miR-18a-3p başkalaşmadan kaldı. İlginç bir şekilde, miR-17-3p yüzen farelerden alınan yetişkin kardiyomiyositlerde spesifik olarak yükseldi, lakin yüzen farelerden alınan kardiyomiyosit olmayanlarda miR-17-3p düzeyinin azalması yönünde anlamlı olmayan bir yönelim ile karşılaşıldı. Böylece, miR-17-92 kümesinin tüm üyeleri ve yolcu miRNA'ları arasında, her iki egzersiz şeklinde de sadece miR-17-3p dinamik olarak düzenlendi (114). Bu çalışma kalp kası üzerinde yapıldığı ve bizim çalışmada iskelet kası üzerinde gerçekleştiğinden dolayı aldığımız sonuçların tersi bir yönde sonuç aldıklarını görüyoruz bunun iki farklı kas üzerinde yapıldığı için olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak çalışmamızın örneklem grubunda bulunan, metabolik sendromun yüksek fruktozlu beslenme ile indüklendiği sıçanlara uygulanan egzersizlerin etkileri incelendiğinde; orta şiddete yapılan egzersizin altı haftalık zaman diliminde pozitif yönde etkileri tespit edilmiştir. BAX gen ifade düzeyinin egzersiz uygulaması ile metabolik sendromlu sıçanlarda anlamlı bir düşüş

göstermiştir. FAS gen ifade düzeyinin metabolik sendromlu grupta istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş göstermiş ve metabolik sendromu baskıladığı çıkarımı yapılabilir. Kas dokuda MFN1 ve MFN2 gen ifade düzeyinin hem kontrol hem metabolik sendromlu gruba göre egzersiz yapılan grupta anlamlı bir yükseliş göstermiş ve hücre metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynayan MFN1 ve MFN2'nin kas dokudaki egzersizle birlikte metabolik sendroma karşı etkisi görülmektedir. Kas Dokusunda MSTN Gen İfade Düzeyi metabolik sendrom oluşturulan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görülmektedir. MetS+Egzersiz grubundaki sıçanlarda MSTN'nin metabolik sendromlu kas hücrelerinin büyümesini baskılayarak egzersizin etkisini göstermiştir. Kas Dokusunda miR-329-5p İfade Düzeyi Egzersiz uygulanan grupta metabolik sendrom oluşturulan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde bir yükselme olduğu görülmektedir. Kas Dokusunda miR-17-1-3p İfade Düzeyi Egzersiz uygulanan grupta hem kontrol hem de metabolik sendrom grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görülmektedir kas dokudaki anlamlı büyümenin egzersiz etkisi ile gerçekleştiğini çıkarabiliriz.

Literatürde var olan ve bizim araştırmamız sonunda elde ettiğimiz bilgiler, güncel yaşamdaki sağlıksız diyet, hareketsiz yaşamdan dolayı ortaya çıkan metabolik sendrom, tip2 diyabet ve obezite'nin ve bununla beraber çeşitli bir çok hastalığa alt yapı oluşturması yaşam kalitesini düşürdüğü bilindiğinden yaptığımız çalışmanın daha önce az örnekleri olduğundan literatüre önemli katkı sağlayacağını düşünerek egzersizin metabolik sendromu baskılayıcı rolünün önemini görebiliriz.

Günümüzde artan sedanter yaşam biçimi, teknolojinin gelişmesi hareketsiz yaşamın giderek artması ve hastalıkların giderek hızlı bir şekilde yayılması, bu

Çalışma kapsamında elde ettiğimiz sonuçlarla günlük yaşamda egzersizin önemi özellikle birçok hastalığı tetikleyen metabolik sendrom hastalığını baskılayabileceğini ve günlük yaşamda düşük ve orta şiddetli egzersizin tüm yaş gruplarının uygulayabileceği bir egzersiz türü olması toplumda uygulanabilirlik düzeyi yüksek olması toplum sağlığına önemli katkılar sunacağını düşünüyoruz.



## 7. KAYNAKLAR

1. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current hypertension reports* 2018; 20: 1-8.
2. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *American journal of epidemiology* 2002; 156: 1070-1077.
3. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index United States Division of Health and Nutrition Examination Surveys. *National Health Statistics Reports* 2009; 5: 1-7
4. Foss ML, Keteyian SJ. *Fox's Physiological Basis for Exercise and Sport*. 6th ed. WCB/McGraw-Hill, 1998: 32.
5. Ji LL, Leeuwenburgh C, Leichtweis S, Gore M, Fiebig R, Hollander J, Bejma J. Oxidative stress and aging: role of exercise and its influences on antioxidant systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998; 854: 102-117.
6. Hargreaves M. Skeletal muscle metabolism during exercise in humans. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2000; 27: 225-228.
7. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: 502-516.
8. Günay M, Tamer K, Cicioğlu İ. *Spor Fizyolojisi ve Performans Ölçümü*, 2. Baskı, Ankara: Gazi Kitabevi, 2010; 317-346.
9. Powell KE, Paluch AE, Blair SN. Physical activity for health: What kind? How much? How intense? On top of what? *Annu Review Public Health* 2011; 32: 349-365.
10. Demir M, Filiz K. Spor egzersizlerinin insan organizması üzerindeki etkileri. *Gazi Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi* 2004; 5: 109-114.
11. Akkurt A. Sekiz haftalık fitness egzersizlerinin bayanlarda kardiyovasküler risk faktörlerine etkisinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018.
12. Altunsoy K. Aerobik egzersiz ve kombine egzersiz uygulamalarının vücut kompozisyonu ve dinlenme metabolik hız üzerine olan etkilerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2014.

13. Hsu CL, Best JR, Davis JC, Nagamatsu LS, Wang S, Boyd LA, Hsiung GR, Voss MW, Eng JJ, Liu-Ambrose T. Aerobic exercise promotes executive functions and impacts functional neural activity among older adults with vascular cognitive impairment. *British journal of sports medicine* 2018; 52: 184-191.
14. Akbulut T. Farklı egzersiz uygulamalarının irisin, ısı şok protein 70 ve bazı biyokimyasal parametrelere etkisinin incelenmesi. Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, 2019.
15. Beltz N, Gibson A, Janot J, Kravitz L. Graded exercise testing protocols for the determination of VO2Maks: Historical perspectives, progress, and future considerations, review article. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Sports Medicine*, 2016; 1-12.
16. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Kajimura S. A PGC1-[Agr]-Dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-468.
17. Esten R. Use of ratings of perceived exertion in sports. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 2012; 7: 175-182.
18. Özer K. Fiziksel uygunluk. Dördüncü Baskı. Ankara, Nobel Akademik Yayıncılık, 2013; 237-238.
19. Robert SW, Danial G. *Foundations of Sport and Exercise Psychology*, 6. Baskı, Ankara, 2015; 443-444.
20. The world health report; Reducing risks, promoting healthy life. World Health Organization, Geneva, 2002; 145-157.
21. Thorogood A, Mottillo S, Shimany A, Filion K, Joseph L, Genest J, Pilote L, Poirier P, Schiffrin E. L. Eisenberg M. J. Isolated aerobic exercise and weight loss: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine* 2011; 124: 747-755
22. Akcan F. Farklı şiddetlerde uygulanan aerobik ve anaerobik egzersizlerin sporcu ve sedanterlerde serum irisin seviyesine akut etkisinin incelenmesi. Doktora Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018.
23. Talanian JL, Galloway SD, Heigenhauser GJ, Bonen A, Spriet LL. Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. *Journal of applied physiology* 2007; 102: 1439-1447.

24. Morton J, MacLaren D, Cable N, Campbell I, Evans L, Bongers T, Griffiths RD, Kayani AC, McArdle A, Drust B. Elevated core and muscle temperature to levels comparable to exercise do not increase heat shock protein content of skeletal muscle of physically active men. *Acta physiologica* 2007; 190: 319-327.
25. Newham D. The consequences of eccentric contractions and their relationship to delayed onset muscle pain. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 1988; 57: 353-359.
26. Proske U, Morgan D. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *The Journal of physiology* 2001; 537: 333-345.
27. McArdle A, Jackson MJ. Exercise, oxidative stress and ageing. *The Journal of Anatomy* 2000; 197: 539-541.
28. Myers J, Ashley E. Dangerous curves: a perspective on exercise, lactate, and the anaerobic threshold. *Chest* 1997; 111: 787-795.
29. Powers SK, Howley ET. *Exercise physiology: Theory and application to fitness and performance*. 10. Baskı, Published by McGraw-Hill Education, New York, 2014; 22.
30. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkale N, Beyhan Z, Bolu E, Can S, Çorakçı A, Dağdelen S, Güvener Demirağ N, Nar Demirel A, Erbaş T, Gürsoy A, Güllü S, Dağcı İlgin Ş, Karakoç A, Kulaksızoğlu M, Şahin M Tanacı N, Törüner F, Başçıl Tütüncü N, Üçkaya G, Yetkin İ, Yılmaz M. *Metabolik sendrom kılavuzu. Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ankara, 2009: 22.*
31. Doğan AE. *Metabolik sendrom ve metabolik sendrom bileşenlerinin renal hücreli karsinomda tümör agresifliği üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara, 2019.*
32. Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult US population, 1999–2010. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62: 697-703.
33. Onat A, Can G, Yüksel H. *TEKHARF Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük*. Ed. Onat A. Logos Yayıncılık, İstanbul, 2017: 35.
34. Kahraman, NG. *Metabolik Sendrom Modelinde Egzersiz ve Kalori Kısıtlamasının Beyin Ve Karaciğerde Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2015.*

35. Bagul, PK, Middela H, Matapally S, Padiya, R. Bastia, T. Madhusudana, K. Reddy, BR. Chakravarty, S. Banerjee, SK. Attenuation Of İnsulin Resistance, Metabolic Syndrome And Hepatic Oxidative Stress By Resveratrol İn Fructose-Fed Rats. *Pharmacol Res* 2012; 66: 260-268
36. Morvan E, Lima NAE, Machi JF, Mostarda C, Angelis KD, Irigoyen MC, Wichi RB, Rodrigues B, Maifrino LBM. Metabolic, Hemodynamic And Structural Adjustments To Low İntensity Exercise Training İn A Metabolic Syndrome Model. *Cardiovascular Diabet* 2013; 12: 1-10
37. Er F. Fruktoz Aracılıklı Metabolik Sendrom Modelinde Kuersetin Uygulaması ve Egzersizin Etkisi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2017.
38. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation And İts Discontents: The Role Of Cytokines İn The Pathophysiology Of Major Depression. *Biological Psychiatry* 2009; 65: 732-741.
39. Golbidi S, Mesdaghinia A, Laher I. Exercise İn The Metabolic Syndrome. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2012.
40. Slentz CA, Houmard JA, Kraus WE. Exercise, Abdominal Obesity, Skeletal Muscle, And Metabolic Risk: Evidence For A Dose Response. *Obesity* 2009; 17: 27-33.
41. Ritchie LD, Campbell NC, Murchie P. New NICE Guidelines For Hypertension. *BMJ* 2011; 7: 343.
42. Francischetti EA, Genelhu VA. Obesity–Hypertension: An Ongoing Pandemic. *International Journal Of Clinical Practice* 2007; 61: 269-280.
43. Leung FP, Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y. Exercise, Vascular Wall And Cardiovascular Diseases. *Sports Medicine* 2008; 38: 1009-1024.
44. Raff MC. Social controls on cell survival and cell death. *Nature* 1992; 356: 397-400.
45. Wong RS. Apoptosis İn Cancer: From Pathogenesis To Treatment. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011; 30: 1-14.
46. Lockshin RA, Williams CM. Programmed Cell Death. II. Endocrine Potentiation Of The Breakdown Of The İntersegmental Muscles Of Silkmoths. *J Insect Physiol* 1964; 10: 643-649.
47. Launay S, Hermine O, Fontenay M, Kroemer G, Solary E, Garrido C. Vital Functions For Lethal Caspases. *Oncogene* 2005; 24: 5137–5148.
48. Ziegler U, Groscurth P. Morphological Features Of Cell Death. *News Physiol Sci*. 2004; 19: 124–128.

49. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robins And Cotran: Pathologic Basis Of Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010; 25–32.
50. Lavrik IN, Golks A, Krammer PH. Caspases: Pharmacological Manipulation Of Cell Death. *J Clin Invest*. 2005; 115: 2665–2672.
51. Kruger K, Mooren FC. Exercise-induced leukocyte apoptosis. *Exerc Immunol Rev* 2014; 20: 117–134.
52. Mooren FC, Lechtermann A, Volker K. Exercise-induced apoptosis of lymphocytes depends on training status. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 1476–1483.
53. Atamaniuk J, Stuhlmeier KM, Vidotto C, Tschan H, Dossenbach-Glaninger A, Mueller MM. Effects of ultra-marathon on circulating DNA and mRNA expression of pro- and anti-apoptotic genes in mononuclear cells. *Eur J Appl Physiol* 2008; 104: 711–717.
54. Mooren FC, Bloming D, Lechtermann A, Lerch MM, Volker K. Lymphocyte apoptosis after exhaustive and moderate exercise. *J Appl Physiol* 2002; 93: 147–153.
55. Kruger K, Frost S, Most E, Volker K, Pallauf J, Mooren FC. Exercise affects tissue lymphocyte apoptosis via redox-sensitive and Fas-dependent signaling pathways. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296: 1518-1527.
56. Quadrilatero J, Hoffman-Goetz L. N-Acetyl-L-cysteine prevents exercise-induced intestinal lymphocyte apoptosis by maintaining intracellular glutathione levels and reducing mitochondrial membrane depolarization. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319: 894-901.
57. Paulsen G, Mikkelsen UR, Raastad T, Peake JM. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Exerc Immunol Rev* 2012; 18: 42–97.
58. Marzetti E, Privitera G, Simili V, Wohlgemuth SE, Aulisa L, Pahor M, et al. Multiple pathways to the same end: mechanisms of myonuclear apoptosis in sarcopenia of aging. *ScientificWorldJournal* 2010; 10: 340–349.
59. Marzetti E, Calvani R, Bernabei R, Leeuwenburgh C. Apoptosis in skeletal myocytes: a potential target for interventions against sarcopenia and physical frailty - a mini-review. *Gerontology* 2012; 58: 99–106.
60. Song W, Kwak H-B, Lawler JM. Exercise training attenuates age-induced changes in apoptotic signaling in rat skeletal muscle. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8: 517–528.
61. Westphal D, Dewson G, Czabotar PE, Kluck RM. Molecular biology of Bax and Bak activation and action. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2011; 1813: 521–531.

62. Strefezzi R, De F, Kleeb SR, Xavier JG, Fukumasu H, Catao-Dias JL. The Value Of Immunohistochemical Expression Of Bax In Formulating A Prognosis For Canine Cutaneous Mast Cell Tumours. *J. Comp. Path* 2012; 146: 314-319.
63. Barra CN, Macedo BM, Cadrobbi KG, Pulz LH, Huete GC, Kleeb SR, Xavier JG, Catao-Dias JL, Nishiya AT, Fukumasu H, Strefezzi RF. Apoptotic Intrinsic Pathway Proteins Predict Survival In Canine Cutaneous Mast Cell Tumours. *Vet Comp Oncol* 2017; 16: 38-44.
64. Edlich F. Bcl2 proteins and apoptosis: recent insights and unknowns. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 500: 26-34.
65. Wong WWL, Puthalakath H. Bcl-2 family proteins: the sentinels of the mitochondrial apoptosis pathway. *IUBMB Life* 2008; 60: 390-397.
66. Suda T, Takahashi T, Golstein P, Nagata S. Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell* 1993; 75: 1169-1178.
67. Chávez-Galán L, Arenas-Del Angel MC, Zenteno E, Chávez R, Lascurain R. Cell death mechanisms induced by cytotoxic lymphocytes. *Cell Mol Immunol* 2009; 6: 15-25.
68. Signore A, Annovazzi A, Gradini R, Liddi R, Ruberti G. Fas and Fas ligand mediated apoptosis and its role in autoimmune diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14: 197-206.
69. Itoh N, Nagata S. A novel protein domain required for apoptosis. Mutational analysis of human Fas antigen. *J Biol Chem* 1993; 268: 10932-10937.
70. Pirot P, Cardozo AK, Eizirik DL. Mediators and mechanisms of pancreatic beta cell death in type 1 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52: 156-165.
71. Tajbakhsh S. Skeletal muscle stem cells in developmental versus regenerative myogenesis. *J Intern Med* 2009; 266: 372-389.
72. Schmalbruch H, Lewis DM. Dynamics of nuclei of muscle fibers and connective tissue cells in normal and denervated rat muscles. *Muscle Nerve* 2000; 23: 617-626.
73. Pellettieri J, Sanchez Alvarado A. Cell turnover and adult tissue homeostasis: From humans to planarians. *Annu Rev Genet* 2007; 41: 83-105.
74. Charge SB, Rudnicki MA. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. *Physiol Rev* 2004; 84: 209-238.
75. Rudnicki MA, Le Grand F, McKinnell I, Kuang S. The molecular regulation of muscle stem cell function. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2008; 73: 323-331.

76. Kuang S, Rudnicki MA. The emerging biology of satellite cells and their therapeutic potential. *Trends Mol Med* 2008; 14: 82–91.
77. Bentzinger CF, von Maltzahn J, Rudnicki MA. Extrinsic regulation of satellite cell specification. *Stem Cell Res Ther* 2010; 1: 27.
78. He S, Nakada D, Morrison SJ. Mechanisms of stem cell self-renewal. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2009; 25: 377–406.
79. Pich S, Bach D, Briones P, Liesa M, Camps M, Testar X, Palacín M, Zorzano A. The Charcot-Marie-Tooth type 2A gene product, Mfn2, up-regulates fuel oxidation through expression of OXPHOS system. *Hum Mol genet* 2005; 14: 1405-1415.
80. Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 1979; 59: 527-605.
81. Cartoni R, Léger B, Hock MB, Praz M, Crettenand A, Pich S, Russell AP. Mitofusins 1/2 and ERR $\alpha$  expression are increased in human skeletal muscle after physical exercise. *The Journal of physiology* 2005; 567: 349-358.
82. Garnier A, Fortin D, Zoll J, N'Guessan B, Mettauer B, Lampert E, Ventura-Clapier R. Coordinated changes in mitochondrial function and biogenesis in healthy and diseased human skeletal muscle. *The FASEB Journal* 2005; 19: 43-52.
83. Soriano FX, Liesa M, Bach D, Chan DC, Palacín M, Zorzano A. Evidence for a mitochondrial regulatory pathway defined by peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , estrogen-related receptor- $\alpha$ , and mitofusin 2. *Diabetes* 2006; 55: 1783-1791.
84. Neuspiel M, Zunino R, Gangaraju S, Rippstein P, McBride H. Activated mitofusin 2 signals mitochondrial fusion, interferes with Bax activation, and reduces susceptibility to radical induced depolarization. *Journal of Biological Chemistry* 2005; 280: 25060-25070.
85. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 1997; 387: 83-90.
86. Sharma M, Kambadur R, Matthews KG, Somers WG, Devlin GP, Conaglen JV, Fowke PJ Myostatin a transforming growth factor-beta superfamily member, is expressed in heart muscle and is upregulated in cardiomyocytes after infarct. *J. Cell Physiol* 1999; 180: 1–9.
87. Lee SJ, Lee YS, Zimmers TA, Süleymani A, Matzuk MM, Tsuchida K, Cohn RD, Barton ER. Regulation of muscle mass by follistatin and activins. *Mol. endokrinol.* 2010; 24: 1998–2008.

88. Gonzalez-Cadavid NF, Taylor WE, Yarasheski KE, Sinha-Hikim I, Ma K, Ezzat S, Shen R, Lalani R, Asa S, Mamita M, Nair G, Arver S, Bhasin S. Organization of the human myostatin gene and expression in healthy men and HIV-infected men with muscle wasting. *Proc Natl Acad* 1998; 95: 14938-14943.
89. Yarasheski KE, Bhasin S, Sinha-Hikim I, Pak-Loduca J, Gonzalez-Cadavid NF. Serum myostatin-immunoreactive protein is increased in 60-92 year old women and men with muscle wasting. *J. Nutr Health Aging* 2002; 6: 343–348.
90. Walker KS, Kambadur R, Sharma M, Smith HK. Resistance training alters plasma myostatin but not IGF-1 in healthy men. *Med. Sci Sports Exerc* 2004; 36: 787–793.
91. MacKenzie MG, Hamilton DL, Pepin M, Patton A, Baar K. Inhibition of Myostatin Signaling through Notch Activation following Acute Resistance Exercise. *PLoS one* 2013; 8: e68743.
92. Matsakas A, Friedel A, Hertrampf T, Diel P. Short-term endurance training results in a muscle-specific decrease of myostatin mRNA content in the rat. *Acta Physiol. Acta Physiol Scand* 2005; 183: 299–307.
93. Ko IG, Jeong JW, Kim YH, Jee YS, Kim SE, Kim SH, Jin JJ, Kim CJ, Chung KJ. Aerobic Exercise Affects Myostatin Expression in Aged Rat Skeletal Muscles: A Possibility of Antiaging Effects of Aerobic Exercise Related With Pelvic Floor Muscle and Urethral Rhabdosphincter. *Int. Nörourol. J.* 2014; 18: 77-85.
94. Hittel DS, Axelson M, Sarna N, Shearer J, Huffman KM, Kraus WE. Myostatin Decreases with Aerobic Exercise and Associates with Insulin Resistance 2010; 42: 2023–2029.
95. Ryan AS, Li G, Blumenthal JB, Ortmeyer HK. Aerobic exercise + weight loss decreases skeletal muscle myostatin expression and improves insulin sensitivity in older adults. *Obesity* 2013; 21: 1350-1356.
96. Lenk K, Schur R, Linke A, Erb S, Matsumoto Y, Adams V, Schuler G. Impact of exercise training on myostatin expression in the myocardium and skeletal muscle in a chronic heart failure model. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 342–348.
97. Lenk K, Erbs S, Höllriegel R, Beck E, Linke A, Gielen S, Winkler SM, Sandri M, Hambrecht R, Schuler G, Adams V. Exercise training leads to a reduction of elevated myostatin levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19: 404–411.
98. Zhang L, Rajan V, Lin E, Hu Z, Han HQ, Zhou H, Song Y, Min H, Wang X, Du J, Mitch WE. Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. *FASEB J.* 2011; 25: 1653-1663.

99. Zhou Y, Hellberg M, Hellmark T, Hoglund P, Clyne N. Muscle mass and plasma myostatin after exercise training: a substudy of Renal Exercise (RENEXC)-a randomized controlled. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 36: 95-103.
100. Baati N, Feillet-Coudray C, Fouret G, Vernus B, Goustard B, Jollet M, Bertrand-Gaday C, Coudray C, Lecomte J, Bonnieu A. New evidence of exercise training benefits in myostatin-deficient mice: Effect on lipidomic abnormalities. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2019; 516: 89–95.
101. Chew J, Tay L, Lim JP, Leung BP, Yeo A, Yew S, Ding YY, Lim WS. Serum Myostatin and IGF-1 as Gender-Specific Biomarkers of Frailty and Low Muscle Mass in Community-Dwelling Older Adults *J Nutr Health Aging* 2019; 23: 979–986.
102. Welle S, Bhatt K, Shah B, Thornton C. "Insulin-like growth factor-1 and myostatin mRNA expression in muscle: comparison between 62-77 and 21-31 yr old men. *Experimental gerontology* 2002; 37: 833-839.
103. Baumann AP, Ibebunjo C, Grasser WA, Paralkar VM. Myostatin expression in age and denervation-induced skeletal muscle atrophy. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2003; 3: 8-16.
104. Schafer MJ, Atkinson EJ, Vanderboom PM, Kotajarvi B, White TA, Moore MM, Bruce CJ, Greason KL, Suri RM, Khosla S, Miller JD, Bergen HR, LeBrasseur NK. Quantification of GDF11 and Myostatin in Human Aging and Cardiovascular Disease. *Cell Metab* 2016; 23: 1207-1215.
105. Peng LN, Lee WJ, Liu LK, Lin MH, Chen LK. Healthy community-living older men differ from women in associations between myostatin levels and skeletal muscle mass *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 635–642.
106. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*, *Cell* 1993; 75: 843-854.
107. Ruvkun G, Molecular biology: Glimpses of a tiny RNA World. *Science* 2001; 294: 797-799.
108. Lim LP, Lau NC, Garrett-Engle P, Grimson A, Schelter JM, Castle J, Bartel DP, Linsley PS, Johnson JM. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs, *Nature* 2005; 17: 769-773.
109. Place RF, Li LC, Pookot D, Noonan EJ, Dahiya R, MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences. *PNAS* 2008; 105: 1608-1613.
110. Li G, Li B, Li B, Zhao J, Wang X, Luo R, Li Y, Liu J, Hu R. The role of biomechanical forces and MALAT1/miR-329-5p/PRIP signalling on glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head *journal of cellular and molecular med* 2021; 25: 5164-5176.

111. Chen J, Huang ZP, Seok HY, Ding J, Kataoka M, Zhang Z. mir-17-92 cluster is required for and sufficient to induce cardiomyocyte proliferation in postnatal and adult hearts. *Circ Res*. 2013; 112: 1557–1566.
112. Mah SM, Buske C, Humphries RK, Kuchenbauer F. miRNA\*: a passenger stranded in RNA-induced silencing complex? *Critical reviews in eukaryotic gene expression*. 2010; 20: 141–148.
113. Yang X, Du WW, Li H, Liu F, Khorshidi A, Rutnam ZJ. et al. Both mature miR-17-5p and passenger strand miR-17-3p target TIMP3 and induce prostate tumor growth and invasion. *Nucleic Acids Res*. 2013; 41: 9688–9704.
114. Shi J, Bei Y, Kong X, Liu X, Lei Z, Xu T, Wang H, Xuan Q, Chen P, Xu J, Che J, Liu J, Zhong J, Sluijter JPG, Li X, Rosenzweig A, Xiao J. miR-17-3p Contributes to Exercise-Induced Cardiac Growth and Protects against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Theranostics* 2017; 7: 664-676.
115. Braga M, Pervin S, Norris K, Bhasin S, Singh R. Inhibition of in vitro and in vivo brown fat differentiation program by myostatin. *Obesity* 2013; 21: 1180–1188.
116. Koch LG, Britton SL. Artificial selection for intrinsic aerobic endurance running capacity in rats. *Physiological genomics* 2001; 5: 45-52.
117. Chomczynski P, Mackey K. Short technical report. Modification of the TRIZOL reagent procedure for isolation of RNA from Polysaccharide-and proteoglycan-rich sources. *Biotechniques* 1995; 19: 942-945.
118. Karaman ME, Arslan C, Gürsu MF, Arat Z, Türkoğlu F. Alterations in serum myostatin levels via swimming exercise in high fructose mediated metabolic syndrome model. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 2021; 40-44.
119. Zhang Z, Li R, Zhang X, Wei X, Ma H, Zhu L, Yin R. Voluntary exercise promotes neurotrophic factor and suppresses apoptosis in hippocampal ischemia. *J Integr Neurosci*. 2019; 18: 65-70.
120. Alireza R, Vahid T, Naser B, Naser AA. Effects of 8 weeks of endurance and resistance training with garlic extract consumption on Bax protein gene expression and insulin resistance in rats with metabolic syndrome. *Journal Of Practical Studies At Biosciences In Sport* 2019; 6: 21-34.
121. Fiebig RG, Hollander JM, Ji LL. Exercise down-regulates hepatic fatty acid synthase in streptozotocin-treated rats. *J Nutr* 2001; 131: 2252-2259.
122. Lee SD, Shyu WC, Cheng IS, Kuo CH. Effects of exercise training on cardiac apoptosis in obese rats. *Nutrition* 2012; 23: 566-573.

123. Kitaoka Y, Ogasawara R, Tamura Y, Fujita S, Hatta H. Effect of electrical stimulation-induced resistance exercise on mitochondrial fission and fusion proteins in rat skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015; 40: 1137-1142.
124. Peyravi A, Yazdanpanahi N, Nayeri H, Hosseini SA. The effect of endurance training with crocin consumption on the levels of MFN2 and DRP1 gene expression and glucose and insulin indices in the muscle tissue of diabetic rats. *Journal of Food Biochemistry* 2019; 44: e13125.
125. Kazemi F. Myostatin alters with exercise training in diabetic rats; possible interaction with glycosylated hemoglobin and inflammatory cytokines. *Cytokine* 2019; 120: 99-106.



## 8. EKLER

### EK-1. Etik Kurul Raporu

Evrak Tarih ve Sayısı: 30/11/2020-426287



T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



Sayı :97132852/604.01.02/  
Konu :Prof. Dr. Cengiz ARSLAN

Sayın: Prof. Dr. Cengiz ARSLAN

İlgi :11/11/2020 tarih ve 423232 sayılı yazı

**"Metabolik sendrom modelinde egzersiz uygulamasının apoptoz ve myogenez ile ilişkili bazı gen ekspresyonları ve bu genleri hedefleyen miRNA'ların düzenlenmesindeki rolü"** başlıklı araştırma projeniz Etik Kurulumuzda görüşülmüş olup Etik Kurulu Kararı örneği ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır.  
Prof. Dr. Mustafa İSSİ  
Kurul Başkanı

EK :  
Etik kurul kararı



T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
KARARLARI

Oturum Tarihi  
25/11/2020

Oturum Saati  
14:00

Oturum Sayısı  
2020/14

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 25/11/2020 tarihinde saat 14:00'da Kurul Başkanı Prof. Dr. Mustafa İSSİ başkanlığında, aşağıda imzaları bulunan kurul üyelerinin katılımlarıyla toplanarak gündemdeki konuları görüşmüş ve aşağıdaki kararları almıştır.

Prof.Dr. Cengiz ARSLAN tarafından yürütülecek olan "**Metabolik sendrom modelinde egzersiz uygulamasının apoptoz ve myogenez ile ilişkili bazı gen ekspresyonları ve bu genleri hedefleyen miRNA'ların düzenlenmesindeki rolü**" başlıklı araştırma projenizde daha önceden onay aldığımız 2019/93 protokol nolu projede kullanılan *21 Adet Sprague-Dawley Sıçan'* dan alınan dokuların kullanılacağı ve hayvanlar üzerinde yapılacak girişimlerde hayvan kullanım etiği ilkelerine uyulacağı beyan edilmiştir. Bu çerçevede aşağıda ismi bulunan araştırmacılara ait bu çalışmanın "Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi" hükümleri yönünden uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

1. Prof. Dr. Cengiz ARSLAN
2. Prof. Dr. M. Ferit GÜRSU
3. Arş. Gör. M. Emre KARAMAN
4. Arş. Gör. Dr. Ahmet TEKTEMUR
5. Yüksek lisans öğrencisi Zela Arat ARSLAN
6. Yüksek lisans öğrencisi Muhammed PERİHAN

Kurul Üyeleri:

Prof. Dr. Mustafa İSSİ  
Prof. Dr. Gülsüm ÖKSÜZTEPE (Bulunmadı)  
Prof. Dr. Sinan CANPOLAT  
Prof. Dr. Asiye BAŞUSTA  
Doç. Dr. Serkan DÜNDAR  
Doç. Dr. Burcu GÜL BAYKALIR  
Dr. Öğr. Üyesi Eşef BOLAT  
Vet. Hek. Ebru GÖKDERE  
Onur UYGUR  
Murat DAĞHAN (Bulunmadı)

Başkan  
E-İmzalıdır  
Prof. Dr. Mustafa İSSİ  
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Sinan CANPOLAT

Doç. Dr. Serkan DÜNDAR

Dr. Öğr. Üyesi Eşef BOLAT

Prof. Dr. Asiye BAŞUSTA

Doç. Dr. Burcu GÜL BAYKALIR

Ebru GÖKDERE



T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
KARARLARI

Oturum Tarihi  
25/11/2020

Oturum Saati  
14:00

Oturum Sayısı  
2020/14

Onur UYGUR

## 9. ÖZGEÇMİŞ

ulu Kümeevleri İlkokulunda, ortaokulu Malatya Orduzu Ali Fevzi Ağan Ortaokulunda tamamladı. Lise eğitimini ise Malatya Fatih Lisesinde tamamladı. Lisans eğitimine 2008 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği bölümünde başladı ve 2012 yılında mezun oldu. 2013 yılında İstanbul da MEB'e bağlı bir lisede öğretmenlik mesleğine başladı ve 2018 den itibaren Malatya'da görev yapmaya devam etmektedir. 2019 yılında Fırat Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı.