



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

**FRUKTOZ İLE İNDÜKLENMİŞ DENEYSEL METABOLİK
SENDROM MODELİNDE KERSETİNİN OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

FAZIL DENİZ ÖZER

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

EYLÜL 2018



**FRUKTOZ İLE İNDÜKLENMİŞ
DENEYSEL METABOLİK SENDROM MODELİNDE KERSETİNİN
OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Fazıl Deniz ÖZER

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

EYLÜL 2018

Fazıl Deniz ÖZER tarafından hazırlanan "Fruktoz İle İndüklenmiş Deneysel Metabolik Sendrom Modelinde Kersetinin Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Canan YILMAZ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~

Başkan : Unvanı Adı SOYADI

Anabilim Dalı, Üniversite Adı

Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU
Tıbbi Biyokimya A.D. Gazi Ün.

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~

Üye : Unvanı Adı SOYADI

Anabilim Dalı, Üniversite Adı

Doç. Dr. Ümmühan Özal Örtücü
Tıbbi Biyokimya ABD, Muğla Sıtkı Koçman

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~

Tez Savunma Tarihi: 03.09.2018

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.



Fazıl Deniz Özer

03 / 09 / 2018

FRUKTOZ İLE İNDÜKLENMİŞ DENEYSEL METABOLİK SENDROM MODELİNDE KERSETİNİN OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Fazıl Deniz ÖZER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül 2018

ÖZET

Metabolik sendrom, oksidatif stres ve lipit peroksidasyonunu artırması ile birçok antioksidanın tedavi edici etkisinin araştırılmasını ön plana çıkarmıştır. Bu çalışmayı yapmamızdaki amaç, sıçanlarda fruktoz aracılı metabolik sendrom modelinde, karaciğer dokusunda kersetin (quercetin) uygulamasının metabolik sendrom bileşenleri üzerindeki olası koruyucu ve tedavi edici etkisini incelemektir. Çalışmamızda kersetinin(kuersetin) karaciğer dokusunda MDA, AOPP, NO, Total Oksidan (TOS) ve Total Antioksidan Kapasite (TAS) düzeylerine etkisi araştırılmıştır. 24 Spraque-Dawley türü sıçan kontrol, fruktoz, kersetin, fruktoz+kersetin olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır (n=6). 10 haftalık deney sürecinde, kersetin günlük 15 mg/kg dozda oral gavaj yoluyla, fruktoz ise %20 oranında içme suyu içinde uygulanmıştır. Tüm grupların vücut ağırlıkları ve kan basınçları ölçülmüştür. 10. haftanın sonunda hayvanlar anestezi altında feda edilerek, kan ve karaciğer dokusu örnekleri alınmış, serum glukoz, lipid profili ve insülin seviyeleri ölçülmüş, insülin dirençleri hesaplanmıştır. Sıçanların karaciğer dokusunda MDA, AOPP, NO, TAS ve TOS düzeyleri tayini yapılmış, SPSS programı kullanılarak sonuçlar, uygulama grupları ve kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Fruktoz ile başarılı bir şekilde MetS oluşturulduğu gözlenmiş olup, fruktozlu gruplarda hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi ve insülin direnci tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre fruktozlu gruplarda MDA, AOPP, TOS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülürken, NO ve TAS düzeylerindeki artma anlamlı bulunmamıştır. Kontrol grubu ile kersetin grubu kıyaslandığında hiçbir parametrede fark bulunmamıştır. Kersetinin fruktoz ile birlikte verildiğinde MDA düzeyleri kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuş fakat fruktoz grubuna göre fark gözlenmemiştir. Fruktozlu gruba kersetin verildiğinde fruktoz grubuna göre AOPP düzeyleri anlamlı azalmış, NO düzeylerindeki azalma anlamlı bulunmamış, TAS ve TOS düzeylerinde ise değişiklik tespit edilmemiştir. Potansiyel bir antioksidan aktiviteye sahip olduğu birçok literatür ile ortaya konmuş olsa da kersetinin, fruktoz aracılı MetS modelinde etkileri tartışmalıdır. Bu dozda lipit peroksidasyonuna etkisiz olduğu ancak protein oksidasyonu ve NO düzeylerini etkileyerek antioksidan etkinlik gösterebileceği çalışmamızın sonuçlarında görülmektedir. Gelecekte kersetin çalışmalarında MetS modelleri ile değişik doz ve sürelerde, obesite ve insülin direnci mekanizmalarının açığa çıkarılması, kersetinin hedefleri ve etki mekanizmaları hakkında kapsamlı projelerin transkriptomik, proteomik ve metabolomik çalışmaları ile desteklenmesi ile MetS patogenezi ve tedavisine ışık tutulacağına inanmaktayız.

Bilim Kodu : 1010.1
Anahtar Kelimeler : Fruktoz, kersetin,(kuarsetin) oksidatif stres, karaciğer
Sayfa Adedi : 77
Danışman : Doç. Dr. Canan YILMAZ

THE EFFECT OF QUERCETIN ON OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN THE FRUCTOSE INDUCED EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME MODEL

(M. Sc. Thesis)

Fazıl Deniz ÖZER

GAZI UNIVERSITY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

September 2018

ABSTRACT

The increase of oxidative stress and lipid peroxidation by the metabolic syndrome has emphasized the study of the therapeutic effect of many antioxidants. The aim of this study is to investigate the possible protective and therapeutic effects of the administration of quercetin in the liver tissue on metabolic syndrome components in the rat fructose mediated metabolic syndrome model. In our study, the effect of quercetin on MDA, AOPP, NO, Total Oxidant (TOS) and Total Antioxidant Capacity (TAS) levels of liver tissue was investigated. 24 Sprague-Dawley rats were divided into 4 groups (n = 6) as control, fructose, quercetin, fructose + quercetin. In a 10-week trial period, quercetin was administered via oral gavage at a dose of 15 mg / kg daily and fructose was administered in drinking water at 20%. Body weights and blood pressures of all groups were measured. At the end of the 10th week, the animals were sacrificed under anesthesia, blood and liver tissue samples were taken, serum glucose, lipid profile and insulin levels were measured and insulin resistance was calculated. MDA, AOPP, NO, TAS and TOS levels were determined in the liver tissue of rats and by using the SPSS program, the results were compared with the treated groups and control groups. MetS was successfully formed with fructose and hypertension, hyperlipidemia, hyperglycaemia, and insulin resistance were detected in the fructose groups. According to the control group, there was a statistically significant increase in MDA, AOPP, TOS levels in fructose groups, but the increase in NO and TAS levels was not significant. When the control group and the quercetin group were compared, no difference was found in the parameters. When quercetin was administered with fructose, MDA levels were found to be significantly higher than the control group, but no difference was observed compared to the fructose group. When quercetin was given to the fructose group, AOPP levels were decreased significantly compared to fructose group, the decrease in NO levels was not significant and no change was found in TAS and TOS levels. Although it has been demonstrated in many literature that it has a potential antioxidant activity, the effects of quercetin in the fructose mediated MetS model should be discussed. As a result of our study, this dose appears to be ineffective for lipid peroxidation but may lead to antioxidant activity by affecting protein oxidation and NO levels. In the future, we believe that the use of MetS models in quercetin studies to elucidate the mechanisms of obesity and insulin resistance at different doses and durations and also comprehensive projects on the targets and mechanisms of action of quercetin which is supported by transcriptomic, proteomic and metabolomic studies will shed light on the pathogenesis and treatment of MetS.

Science Code : 1010.1

Key Words : Fructose, quercetin, oxidative stress, liver

Page Number : 77

Advisor : Assoc. Prof. Dr. Canan YILMAZ

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan, çalışmaya yön veren, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen danışmanım Doç. Dr. Canan YILMAZ'a; yüksek lisans eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi arttırmamda emeği geçen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma hürmet ve minnetlerimi sunarım.

Dostluklarından ve her zaman yanımda olan abilerim Umut Özer ve Sonat Özer'e arkadaşlarım Gökhan-Gözde MERCİMEKÇİ'ye, kuzenim Alp-Çağla ÖZTUNALI çiftine, uzakta olsalarda her zaman bana sevgisini özlemine yanımdaymışçasına hissettiren teyzelerime, birtanecik anneme sonsuz teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında benden desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Araş. Gör. Dr.Belkıs NARLI, Arş. Gör. Kardelen KOCAMAN'a, gerek ekipman desteği gerek emekleri olsun çalışmalarında bana yardımcı olan Gazi Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı personeline, Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Biriminde (GUDAM) tezimin deneysel çalışmalarını gerçekleştirmemde bana yardımcı olan personele, biyokimya dalını bana sevdiren saygıdeğer Prof.Dr. Kadir Okhan Akın'a çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde bana her zaman destek olan, daima yanımda olan anneme ve verdiği sevgi, ve verdiği huzurdan dolayı eşim Merve Özer'e ve tüm aileme teşekkürü borç bilirim.

Biyolog Fazıl Deniz ÖZER

Eylül 2018

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xiii
KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Metabolik Sendrom.....	3
2.1.1. Metabolik sendromun prevalansı	3
2.1.2. Metabolik sendromun patofizyolojisi	4
2.1.3. Metabolik sendromun sınıflaması	5
2.2. Fruktoz ve Metabolik Sendrom.....	6
2.2.1. Fruktozun kimyasal yapısı	6
2.2.2. Fruktozun kaynakları.....	7
2.2.3. Fruktoz metabolizması	8
2.2.4. Fruktoz ve insülin direnci.....	11
2.2.5. Fruktoz ve hipertansiyon.....	12
2.2.6. Fruktoz ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu (AGE).....	13
2.2.7. Fruktoz ve oksidatif stres	14
2.2.8. Deneysel metabolik sendrom modelinde rat soyunun önemi, fruktozun veriliş özellikleri.....	17
2.3. Kersetin ve Metabolik Sendrom.....	18

	Sayfa
2.3.1. Kersetinin kimyasal özellikleri, diyetel kaynakları ve etkileri	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Hayvanlar ve Diyet.....	21
3.2. Kimyasallar	21
3.3. Deney Gruplarının Oluşturulması	21
3.4. Yöntemler.....	23
3.4.1. Vücut ağırlığının tespiti ve sistolik kan basıncının ölçülmesi	23
3.4.2. Obezite indeksi.....	24
3.4.3. Serum glukoz ve lipit düzeylerinin belirlenmesi.....	24
3.4.4. Serum insülin ve HOMA-IR düzeylerinin belirlenmesi	24
3.4.5. Karaciğer doku örneklerinin homojenize edilmesi	25
3.4.6. Lowry protein tayini (karaciğer dokusu protein tayini)	25
3.4.7. Karaciğer dokusu malondialdehit (mda) ölçümü	27
3.4.8. Karaciğer dokusu aopp düzeylerinin ölçümü:.....	29
3.4.9. Karaciğer dokusu nitrit oksit (no) düzeylerinin ölçümü	30
3.4.10. Karaciğer Dokusu Total Antioksidan Düzeyinin (TAS) Belirlenmesi ...	31
3.4.11. Karaciğer Dokusu Total Oksidan Düzeyinin (TOS) Belirlenmesi.....	32
3.5. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR.....	35
4.1. Vücut Ağırlıkları ve Sistolik Kan Basıncı Bulguları	35
4.2. Obezite İndeksi Bulguları.....	36
4.3. Serum Lipit Profili Bulguları	37
4.4. Serum Glukoz, İnsülin ve HOMA-IR İndeksi Bulguları	42
4.5. Karaciğer Dokusu Oksidatif Stres Bulguları.....	44
4.5.1. Karaciğer dokusu mda düzeyi bulguları.....	44
4.5.2. Karaciğer dokusu AOPP düzeyi bulguları	45

	Sayfa
4.5.3. Karaciğer dokusu NO düzeyi bulguları.....	46
4.5.4. Karaciğer dokusu TAS düzeyi bulguları.....	47
4.5.5 Karaciğer dokusu TOS düzeyi bulguları.....	48
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	59
KAYNAKÇA.....	61
EKLER.....	73
EK-1. Etik Kurul Onayı	74
ÖZGEÇMİŞ	76

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Metabolik sendrom tanı ön koşulu ve tanı kriterleri.....	5
Çizelge 3.1. Doku protein tayini	26
Çizelge 3.2. Doku MDA tayini	27
Çizelge 4.1. Grupların vücut ağırlıkları ve sistolik kan basınçları	35
Çizelge 4.2. Grupların obezite indeksi sonuçları	36
Çizelge 4.3. Serum Trigliserit, Total, LDL, HDL, VLDL kolesterol düzeyleri	37
Çizelge 4.4. Serum glukoz, insülin ve HOMA-IR düzeyleri	42
Çizelge 4.5. Karaciğer dokusu MDA, AOPP, NO, TAS ve TOS düzeyleri	44

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Metabolik sendromun Türk ve Amerikan yetişkinlerde yaş gruplarına göre dağılımı	4
Şekil 2.2. Metabolik sendromun patofizyolojik yolları	4
Şekil 2.3. Fruktozun çeşitli organ ve sistemlerine etkisi (HFCS: yüksek fruktozlu mısır şurubu, KC: Karaciğer; HT: Hipertansiyon).....	6
Şekil 2.4. Fruktozun kimyasal yapısı	7
Şekil 2.5. NO'in sentezlenmesi ve NOS izoformlarını uyaran mediyatörler	15
Şekil 2.6. Kersetinin yapısı	19
Şekil 3.1. İnsülin standart grafiği	25
Şekil 3.2. Doku protein standart grafiği	27
Şekil 3.3. Doku MDA standart grafiği	28
Şekil 3.4. AOPP standart grafiği	30
Şekil 3.5. NO standart grafiği	30
Şekil 4.1. Grupların trigliserit düzeyleri	37
Şekil 4.2. Grupların LDL-kolesterol düzeyleri	38
Şekil 4.3. Grupların HDL-kolesterol düzeyleri.....	39
Şekil 4.4. Grupların VLDL-kolesterol düzeyleri	40
Şekil 4.5. Grupların total kolesterol düzeyleri	41
Şekil 4.6. Grupların serum glukoz düzeyleri	42
Şekil 4.7. Grupların serum insülin düzeyleri	43
Şekil 4.8. Grupların HOMA-IR düzeyleri	43
Şekil 4.9. Karaciğer MDA düzeyleri (Ortalama \pm Standart Hata).....	44
Şekil 4.10. Karaciğer AOPP düzeyleri (Ortalama \pm Standart Hata).....	45
Şekil 4.11. Karaciğer NO düzeyleri (Ortalama \pm Standart Hata)	46
Şekil 4.12. Karaciğer TAS düzeyleri (Ortalama \pm Standart Hata)	47

Şekil**Sayfa**

Şekil 4.13. Karaciğer TOS düzeyleri (Ortalama \pm Standart Hata) 48



RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Vücut ağırlıklarının ölçülmesi	23
Resim 3.2. Sistolik kan basıncının ölçülmesi	23
Resim 3.3. Burun-anüs mesafe ölçümü	24



KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklamalar
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
ADMA	Asimetrik Dimetilarginin
ADP	Adenozin Difosfat
ATI	Anjiotensin 1
ATII	Anjiotensin 2
ATP III	3. yetişkin tedavi paneli
ATP	Adenozin Trifosfat
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
cNOS	Konstitütif Nitrit Oksit Sentaz
CRP	C-reaktif Protein
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diabetes Mellitus
eNOS	Endotelyal NOS
FA	Fiziksel Aktivite
FAD	Flavin Adenine Dinükleotid
FMN	Flavinmononükleotid
GLUT-4	Glukoz Taşıyıcı Tip 4
HDL-C	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HFCS	Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment Index – İnsulin Resistance
HT	Hipertansiyon

IDF	International Diabetes Foundation	Uluslararası Diyabet Federasyonu
iNOS	Sinirsel NOS	
ISH	Uluslararası Hipertansiyon Derneği	
JNC 7	Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü	
KAH	Koroner Arter Hastalığı	
KBH	Kronik Böbrek Hastalıkları	
KC	Karaciğer	
KKH	Kronik Kalp Hastalığı	
KVH	Kardiyovasküler Hastalık	
LDL-C	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol	
LPL	Lipoprotein Lipaz	
MetS	Metabolik Sendrom	
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırma Grubu	
NAD	Nikotinamid Adenine Dinükleotid	
NADP	Nikotinomid Edenin Dinükleotid Fosfat	
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı	
NO	Nitrit Oksit	
NOS	Nitrik Oksit Sentaz	
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi	
PC	Fosfokreatin Sistemi	
SFM	Subcutaneous Fatt Mass (Derialtı yağ kütlesi)	
SKB	Sistolik Kan Basıncı	
T1 DM	Tip 1 Diabetes Mellitus	
T2 DM	Tip 2 Diabetes Mellitus	
TEKHARF	Türk Eriskinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri	
TG	Trigliserit	
THB	Tetrahydrobiopterin	

tHcy	Homosistein
TNF-alfa	Tumor Necrosis Factor
VFM	Visceral Fat Mass, (İç organ yağ kütlesi)
VLD-C	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
WHO	Dünya Sağlık Örgütü



1. GİRİŞ

İnsülin direnç sendromu olarak da bilinen metabolik sendromun (metS) bileşenleri; obezite, hiperglisemi, dislipidemi (yüksek trigliserid ve düşük HDL), hipertansiyon, glukoz intoleransı (tip 2 diyabet, bozulmuş glukoz toleransı ya da açlık glisemisi bozukluğu) olarak sıralanır[1]. Endotel fonksiyonu ve vasküler yapı bozulduğundan tüm sistemler etkilenmektedir [2-3].

Genetik faktörlerin yanı sıra özellikle rafine karbonhidrat tüketimi ve sedanter yaşam tarzı gibi faktörler obezite ve MetS görülmesinde artışa neden olmakta ve tüm dünyada çığ gibi büyüyen tehdit unsuru olmaktadır. Diyet ile alınan fruktoz (mısır şurubu) endüstride tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır. MetS gelişmesinde önemli bir etkendir [5].

Fruktozdan zengin diyet ile beslenen deneysel hayvan modellerinde insuline direnç, kilo artışı, glukoz intoleransı, artmış kan basıncı, bozulmuş lipit profili saptanmıştır [6]. Çalışmalar, kalp damar hastalıklarına, obeziteye, hipertansiyon ve arteroskleroza yüksek fruktoz içeren beslenmenin neden olabileceğini belirtmektedir. [7-8].

Pek çok yiyecek flavonoidleri ve diğer polifenollerini içerir. Polifenoller yapılarında fenolik asit bulunan bileşiklerdir. Bir çok bitkide bulunurlar. Fenolik asit antioksidan, antibakteriyel, antialerjik, antiinflamatuvar, antiviral, antikanserojen özelliktedir [9].

Kersetin (3, 3'', 4'', 5, 7-pentahidroksiflavon) meyvelerde ve sebzelerde bulunan tipik bir flavonol tip flavonoiddir. Bilimsel çalışmalarda kersetinin güçlü antioksidan etkisinin olduğu, serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu engellediği, pankreas üzerine koruyucu etkide bulunduğu, kan basıncını düşürdüğü, kardiyovasküler hastalıkları ve kanser riskini azalttığı ek olarak metabolizmayı hızlandırdığı belirtilmektedir [10-16].

Genetik altyapı, hareketsiz yaşam tarzı ve yanlış beslenme alışkanlıkları gibi faktörler, metabolik sendromun çağımızda ciddi sağlık sorunlarından biri olarak gelişmesine neden olmuştur. MetSda görülen insulin direnci durumunda, endoteldeki hasara bağlı vasküler hastalıklar ve sistolik hipertansiyonun eşlik ettiği bildirilmiştir [17]. Bu nedenle önlenmesi ve tedavisi önem kazanmaktadır. Kalori alımı azaltılmalı, beslenme alışkanlıkları düzeltilmeli ve fiziksel aktivite artırılmalıdır.

Literatürde kersetinin fruktoz aracılıklı MetS modelinde karaciğer dokusunda olası antioksidan etkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut bilgilere dayanarak 10 hafta boyunca ratlara içme suyu içinde %20 oranında fruktoz verilerek MetS modeli başarı ile oluşturulmuş, MDA, TOS, TAS, AOPP ve NO düzeylerindeki değişimleri incelenerek kersetinin koruyucu etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

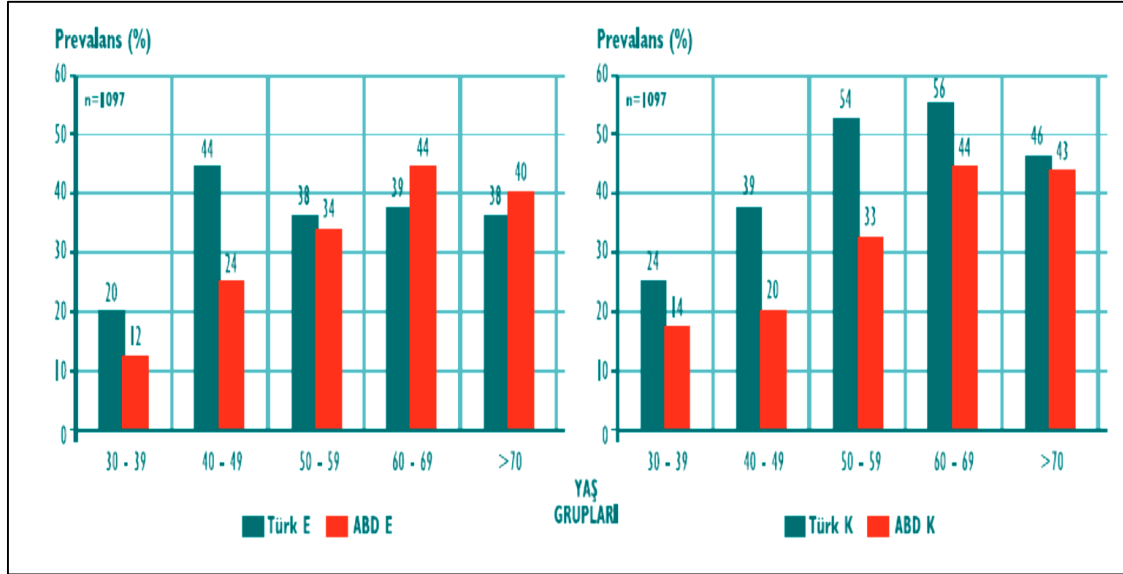
2.1. Metabolik Sendrom

MetS bel çevresinde artış (abdominal obesite), bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi (azalmış HDL, artmış trigliserit) ve hipertansiyonu içeren fizyolojik ve metabolik bozukluklar olarak tanımlanmaktadır [18]. Kronik böbrek hastalıkları (KBH), karaciğer yağlanması, obezite, safra taşı, astım, uyku bozuklukları, polikistik over, kanser gibi hastalıklara da yatkınlık gelişir [19]. 1980'lerden sonra 2001de kriterler geliştirilmiş ve en son 2005 yılında The National Cholesterol Education Program (NCEP) ve Adult Treatment Panel III (ATP III)'de revize edilmiştir [20].

2.1.1. Metabolik sendromun prevalansı

Sendromun yaygınlığı tüm dünya ülkelerinde, toplumun karakteristik özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir. Prevalansı ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla yükselmektedir [21] (Şekil 2.1) Dünya nüfusunun yaklaşık 1/5'inin aşırı kilolu olması gelecekte MetS prevalansı için risk faktörüdür [22].

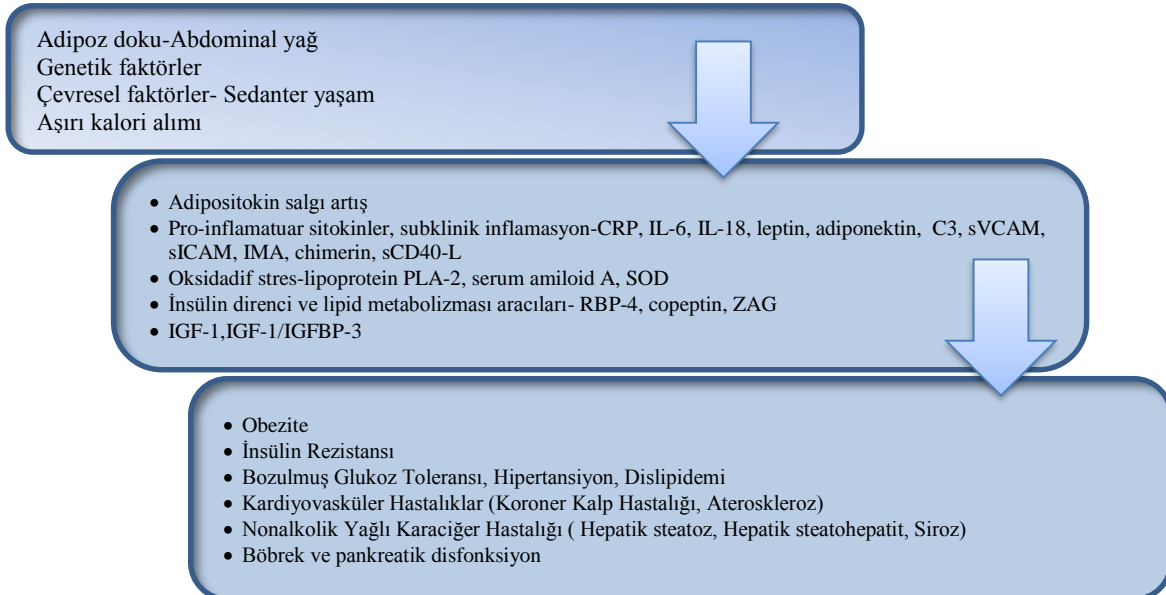
Türk Erişkinler Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) çalışmasına göre MetS görülme sıklığı 3800 kişilik kohort bütününde % 49.9, erkekte % 45.1, kadında % 54.5 olarak açıklanmıştır [23]. MetS'un Türk erkeklerinde %44'lük en yüksek prevalansa 40-49 yaş grubunda ulaştığı, sonrasında plato gösterdiği belirtilmiştir. 30-39 yaş arası kadınlardaki %24'lük prevalans, 60-69 yaş grubunda %56'ya kadar ulaşmaktadır. Sonuç olarak MetS'un bazı kişilerde genç erişkin yaşlarında, çoğunlukla orta yaşlarda geliştiği görülmektedir [19].



Şekil 2.1. Metabolik sendromun Türk ve Amerikan yetişkinlerde yaş gruplarına göre dağılımı

2.1.2. Metabolik sendromun patofizyolojisi

Aşırı kalori alımına bağlı abdominal obezite, sedanter yaşam ve genetik etmenler MetS gelişiminde ana unsurlardır. Tota-Maharaj ve arkadaşları tarafından bu konuda yayınlanan bir çalışmada (Şekil 2.2) MetS nedenleri ve riskleri sıralanmıştır.



C3, kompleman 3; CRP, C-reaktif protein; IGF-1, İnsuline-benzer Büyüme Faktörü-1; IGFBP-3, İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3; IL-18, interlökin- 18; IL-6, interlökin-6; IMA, iskemi modifiye albumin; PLA-2, fosfolipaz A-2; RBP-4, retinol bağlayıcı protein-4; sCD40-L, çözünebilir CD40 ligand; sICAM-1, hücrelerarası adezyon molekülü-1; SOD, superoxide dismutase; sVCAM-1, çözünebilir vasküler hücre adezyon molekülü-1; ZAG, çinko- α 2-glikoprotein

Şekil 2.2. Metabolik sendromun patofizyolojik yolları [24].

2.1.3. Metabolik sendromun sınıflaması

1988 de Reaven tarafından 'sendrom X' olarak tanımlanmış ve ana unsur olarak insülin direnci vurgusu yapılmıştır. Sendromun bileşenleri için Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) ve Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF), Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMĐ) gibi çalışma grupları tarafından sınıflamalar yapılmıştır. (Çizelge 2.1)

Çizelge 2.1. Metabolik sendrom tanı ön koşulu ve tanı kriterleri [20].

Çalışma Grupları	Tanı İçin Ön Koşul	Tanı Kriterleri
WHO (1999)	İnsülin rezistansı* kesin gerekli kriter ve bunu takip eden beş risk faktöründen ikisinin sağlanması gerekir.	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon $\geq 140/90$mmHg • TG ≥ 150mg/dl ve/veya • Düşük HDL kolesterol HDL<35 (erkek) HDL<39 (kadın) • Bel-kalça oranı Erkeklerde >0.90, Kadınlarda >0.85 • BKİ >30kg/m² • Mikroalbuminüri
NCEP-ATP III (2005)	Mutlaka mevcut olması gereken risk faktörü yok. Beş risk faktöründen 3 tanesini sağlanması gerekmektedir.	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon $\geq 130/85$mmHg • TG ≥ 150mg/dl • HDL<40 (erkek) HDL<50 (kadın) • Bel çevresi Erkeklerde ≥ 102cm Kadınlarda ≥ 89 cm • Açlık glukozu ≥ 110 mg/dl
IDF (2005)	Abdominal Obezitenin mutlak mevcut olması ve dört risk faktöründen ikisinin olması gerekir.	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon $\geq 130/85$mmHg • TG ≥ 150mg/dl • HDL<40 (erkek) HDL<50 (kadın) • Santral obezite Bel çevresi** Erkeklerde ≥ 94cm Kadınlarda ≥ 80cm • Açlık glukozu ≥ 110 mg/dl
EGIR (1999)	Hiperinsülinemi# kesin gerekli kriter ve bunu takip eden dört risk faktöründen ikisinin olması gerekir.	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon $\geq 140/90$mmHg • TG ≥ 177 mg/dl • HDL<35 • Santral obezite Bel çevresi Erkeklerde ≥ 94cm Kadınlarda ≥ 80cm
TEMĐ (2009)	Bozulmuş glikoz intoleransı, insülin direnci ile birlikte risk faktörlerinden en az ikisi olmalı	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon $\geq 130/85$mmHg • TG ≥ 150mg/dl • HDL<40 (erkek) HDL<50 (kadın) • Abdominal obezite BKİ >30kg/m² veya Bel çevresi Erkeklerde ≥ 94cm Kadınlarda ≥ 80cm

*: Bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, T2D veya insülin rezistansına dair diğer kanıtlar.

#: Plazma insülini > 75. Percentile. Sadece T2D olmayan hastalarda güvenlidir.

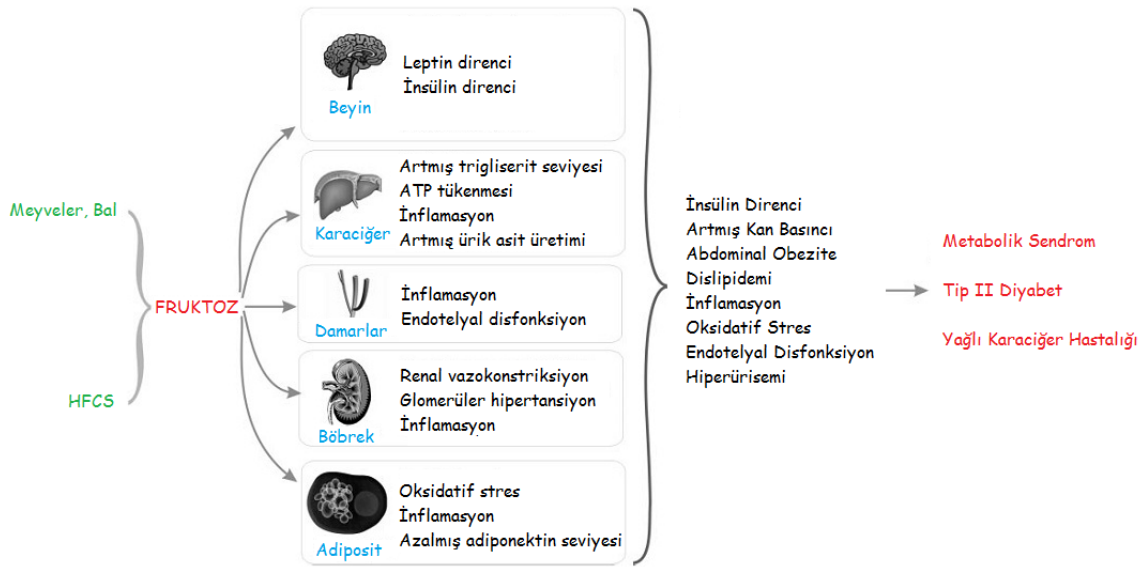
** : Bel çevresi kriteri popülasyona özgüdür, değerler Avrupalı kadın ve erkek için

Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında 28 yaş ve üzerindeki 1683 erkek ve 1718 kadın ortalama 5.9 yıl süresince incelenmiş ve ATPIII tanımının klinik kullanım kolaylığı ve hasta popülasyonunu saptamak açısından daha uygun olduğu görülmüştür. TEKHARF modifikasyonunda bel çevresi erkeklerde ≥ 95 , kadınlarda ≥ 91 cm olarak düzenlenmiştir.

2.2. Fruktoz ve Metabolik Sendrom

İnsanlar ve deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalar, ağırlıklı olarak fruktoz ve sükröz gibi basit şekerlerle beslenmenin metabolik sendroma neden olduğunu göstermektedir. Fruktoz ağırlıklı beslenmenin ağırlık artışına, insülin direnci ve glukoz intoleransına, metabolik dislipidemiye, hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir [25-27].

Johnson ve arkadaşları (2009), çeşitli organlarda fruktozun etkilerini göstermişlerdir (Şekil 2.3).

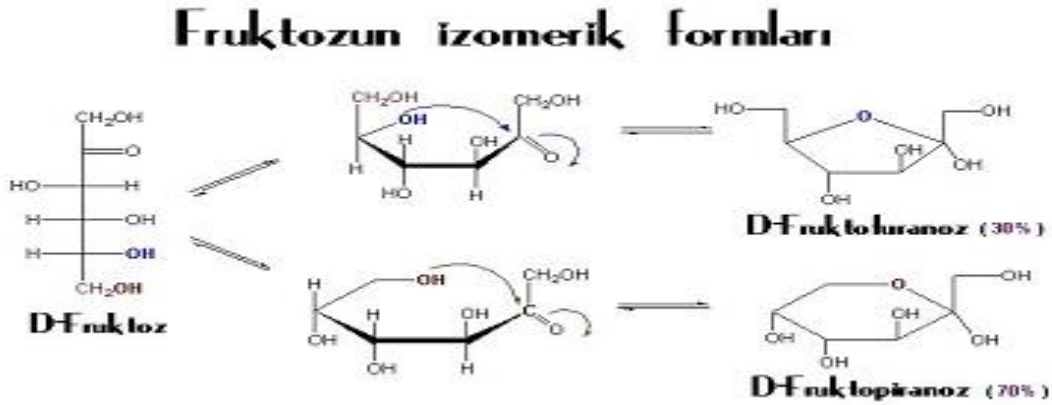


Şekil 2.3. Fruktozun çeşitli organ ve sistemlerine etkisi (HFCS: yüksek fruktozlu mısır şurubu, KC: Karaciğer; HT: Hipertansiyon) [28].

2.2.1. Fruktozun kimyasal yapısı

Birçok meyve ve sebze içeriğinde bulunan basit bir şeker olan fruktoz, glukoz ile yapısal olarak farklıdır. Glukozun 6'lı halka yapısından oluştuğu ve 1. karbon atomunda aldehit grubu

taşıdığı, fruktozun ise, 5'li halka yapısında olup, karbon zincirinin 2. pozisyonunda bir keton grubuna sahip olduğu bilinmektedir. Fruktoz, sükrozun yapısında da bulunur. 1 molekül glukoz ve 1 molekül fruktozun α -1,4 glikozit bağıyla bağlanmasıyla sükroz oluşur [7, 29, 50]. (Şekil 2.4)



Şekil 2.4. Fruktozun kimyasal yapısı

2.2.2. Fruktozun kaynakları

Meyve, sebze, bal ve özellikle şeker pancarında yüksek miktarlarda bulunan sükroz, diyetel fruktozun doğal kaynaklarıdır. Modern diyetlerdeki fruktozun en önemli kaynağını ise yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS) oluşturmaktadır. HFCS, endüstriyel tatlandırıcı olarak pastacılık sektöründe ve hazır gıdalarda kullanılmakta ve aşırı şekilde tüketilmektedir. Gazlı içecekler ilk sırada olmak üzere tüm tatlandırılmış hazır içecekler (meyve suyu, soğuk çay, meyveli soda vb.), çikolata, kek, şekerleme, konserveler, reçel, marmelat ve diğer jöle fazla miktarda fruktoz içermektedir [30]. Fruktoz ile tatlandırılan gıdalar doyma hissini geciktirmekte ve ikinci acıkma hissini erkene çekmektedir. Daha çok iştah ve yemek yeme ihtiyacı doğurduğundan sağlık açısından büyük bir tehlike ile karşı karşıya kalınmaktadır [30, 32].

HFCS, mısır şurubundaki glukozun fruktoza izomerizasyonu ve ardından bu şurubun çeşitli oranlarda mısır bazlı glukoz şurubuyla karıştırılması sonucu oluşturulur. Yüksek tat verici olması, uzun raf ömrü ve maliyet düşüklüğü ile yaygın olarak kullanılmaktadır [29, 34].

Yüksek fruktozlu mısır şurubunun tercih edilme sebepleri [35]

- ✓ Nemlendirme özelliği
- ✓ Osmotik kararlılık
- ✓ Pek çok ürünle kolayca karışabilmesi
- ✓ Doyma ve tokluk hissi oluşturmaması
- ✓ Uzun raf ömrü
- ✓ Maliyetinin azlığı
- ✓ Sükrozdan ve glukozdan kat kat daha güçlü bir tatlandırıcı olması

2.2.3. Fruktoz metabolizması

Diyetle alınmış fruktoz ince bağırsakta emilir ve karaciğerde metabolize edilir. Karaciğer dışı dokularda fruktozun metabolizması tam olarak bilinmemekle birlikte, yok denecek kadar azdır [26]. Açlık kan fruktoz düzeyi sağlıklı bir insanda ≤ 1 mg/dl'dir. Ağızdan 0,25 g/kg fruktoz uygulamasından sonra plazmadaki miktarı 4,5-13 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Meyve tüketiminden sonra serum fruktozu ile ilgili çalışma bulunmamakta, ancak önemsenecek kadar az artış olacağı düşünülmektedir. Çünkü; doğal yiyeceklerin hazır gıdalara oranla daha az miktarda fruktoz içerdiği ve içeriğindeki fruktozun daha yavaş emildiği bilinmektedir. Bu nedenle, doğal fruktozun tamamına yakını intestinal ve hepatik enzimler tarafından yıkılmaktadır [32].

Fruktoz glukozdan farklı olarak, insülininden bağımsız bir mekanizmayla metabolize olur. Diyetle alındıktan sonra, barsak hücrelerinin apikal yüzeylerindeki glukoz taşıyıcı 5 (GLUT5) ile kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla, ATP gerektirmeden, Na⁺ absorpsiyonundan bağımsız olarak hücre içine alınır. Enterositlerden, bazolateral membranlarında bulunan GLUT2 taşıyıcıları ile kan damarlarına difüze olur. GLUT2, glukoz için yüksek, fruktoz için orta dereceli afinitelidir. GLUT5 ise fruktozun ana taşıyıcısıdır, glukozu oldukça düşük afiniteyle taşır. GLUT5, asıl olarak jejunumda ifadenmekte, böbrek, iskelet kası, eritrositler, testis, adipositler ve glial hücrelerde de bulunmaktadır [26, 32, 35]. Oral alınmış fruktozun %80-90'ı bağırsaktan emilmektedir. Az miktarda fruktoz da barsak duvarından taşınma sırasında laktata dönüştürülür ve portal dolaşıma karışır. İntestinal laktat üretimi, fruktoza özel bir metabolizmadır ve deneysel çalışmalarda, absorbe edilen fruktozun %12'sinin laktata dönüştüğü, glukoz metabolizmasında ise bu oranın yalnızca %2 olduğu belirlenmiştir [25, 32].

Fruktoz metabolizmasının lipojenik potansiyeli vardır. Emilim sonrası fruktoz portal venle karaciğere taşınıp, insülden bağımsız olarak GLUT2 yoluyla hepatositlere girer. Fruktokinaz (ketohekzokinaz) tarafından hızlıca fosforillenip fruktoz-1-fosfata dönüştürülmekte, aldolaz B ile metabolize edilerek gliseraldehit, dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehit-3-fosfat gibi 3 karbonlu ara bileşikleri (trioz fosfatlar) oluşturur. Bu ürünlerle glikolitik yolda piruvat oluşması sağlanır. Piruvat da mitokondride uzun zincirli yağ asitlerinin yeniden sentezi için karbon kaynağı görevi görür [7, 29, 37, 38].

Fruktoz metabolizmasında, glikolizin en önemli düzenleyici basamağı olan fosfofruktokinaz basamağının pas geçilmesi, fruktoz kökenli ara bileşiklerin fosfofruktokinaz kontrolü olmadan doğrudan sonra gelen glikolitik basamaklardan yolağa girmelerine ve gliserol ve yağ asiti sentezinde kullanılmalarına sebep olur [30].

Fruktozun hücre içi süreçleri insülin, ATP ve sitrat kontrolünden bağımsız olduğundan, aşırı fruktoz tüketildiğinde trioz fosfatlar hücre içinde aşırı birikirler, trioz fosfatlar oluşurken ATP kullanıldığından hepatositlerde serbest fosfatlar ve ATP hızla tüketilmiş olur. Fruktoz nedeniyle bu ATP azalması, hücrede aynı iskemi gibi etki gösterir ve protein sentezinde geçici yavaşlama, inflamatuvar protein üretimi, endotel fonksiyon bozukluğu ve oksidatif strese yol açar [7, 39].

ATP tüketilirken AMP düzeyleri artar ve AMP deaminazın uyarılması ile ürik asit üretimi başlar [39].

Fruktoz yıkımı sonucu oluşan trioz fosfatlarından laktat üretilerek sistemik dolaşıma salınır, plazma laktat düzeylerinde artış ile sonuçlanır. Fruktoz indüklü laktat üretimi laktik asidozlar için önemlidir [7].

Diğer bir farklı nokta, fruktozun GLUT5 ve fruktokinaz üzerindeki etkisidir. Deneysel çalışmalarda, fruktoz verilmesi ile sıçan bağırsak, karaciğer ve böbrek dokularında GLUT5 ve fruktokinaz mRNA ekspresyonlarının ve aktivitelerinin pozitif feedback yolla artırarak früktozun kendi hücre içine alımını ve metabolize edilme süreçlerini etkilediği gösterilmiştir [39].

İnsanda früktozla ilgili etkili bir hormonal düzenleme yoktur. Dolaşımdaki glukoz, sindirim sisteminden glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit ve glukagon benzeri peptit-1 salınımı ile insülin sekresyonuna sebep olurken; fruktoz alındıktan sonra insülin salınımı uyarılmaz. Bunun açıklanan birinci nedeni, pankreas beta hücrelerinde GLUT5'in bulunmamasıdır. Diğer neden ise, fruktozun insülin sekresyonunu uyaran gastrik inhibitör peptit salınımını uyardırmamasıdır [25, 40].

Fruktoz doyma hissine katkıda bulunmaz. Ayrıca tokluk sinyalinin ortaya çıkmasını, yiyecek alımı, enerji harcanması ve yağ hücrelerinin kontrolünde beyine kritik endokrin sinyaller gönderilmesini sağlayan leptin hormon düzeylerinde artışa neden olmaz. Ayrıca, artmış iştaha neden olan ghrelini yeterince baskılayamaz. Uzun süre fruktozlu beslenmiş sıçanlarda açlık plazma leptin düzeylerinin arttığı ve bunun leptin direnci gelişiminin göstergesi olduğu belirtilmiştir. Fruktoz, tüm bu etkileri nedeniyle doyma, tokluk ve gıda alımını sonlandırma isteğine aynı oranda katkı yapmaz. Doyma hissini oluşması için fruktozlu besinlerin çok daha fazla tüketilmelerine neden olur [29, 37, 41]. Aşırı kalori alımı ile de obeziteyi kaçınılmaz kılar.

Düşük ve kısa süre fruktoz tüketiminin, hiperglisemiye daha az neden olduğu bilinmektedir. Fruktoz-1-fosfat, karaciğerde glukokinaz düzenleyici proteine bağlanıp enzimin aktivitesini artırmakta, hepatik glukoz alımını uyardırmakta ve hiperglisemik hastalarda glisemiye azaltmaktadır [7, 33].

Fizyolojik sınırlarda faydalı sonuçlara karşılık, yüksek miktarlarda, kısa veya uzun süre fruktoz alımının MetS ilişkili yan etkilere sebep olduğu, dokularda insülin direncine, hipertansiyon, lipid profili bozulması, ürik asit yüksekliği ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Böylelikle obezite, tip II diyabet ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Uzun süreli fruktoz tüketiminin insanlardaki olumsuz etkilerine dair henüz yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır [7, 32, 42].

Çok sayıda araştırmada, yüksek fruktozlu beslenmenin farklı lipojenik genleri aktive, yağ asiti oksidasyonunu inhibe ederek lipogenezi düzenlediği ve tüketimden sonra dolaşımdaki lipid düzeylerinin belirgin şekilde yükseldiği tespit edilmiştir. Yine başka yayınlarda, 4 ve 5 hafta boyunca enerjinin % 15-20'si fruktozdan oluşan diyet uygulamalarında serum total kolesterol,

LDL kolesterol, VLDL kolesterol ve apolipoprotein B100 düzeylerinin aşikar olarak artırdığı belirtilmiştir [7, 25].

2.2.4. Fruktoz ve insülin direnci

İnsülin direnci, insülinin normal etkisini gösterememesi, yağ, kas ve karaciğer gibi dokularda insüline cevaben glukozun hücre içine girişinin bozulmasıdır. Bu durumda pankreas kandaki hiperglisemiye uzaklaştırabilmek için daha fazla insülin üretmeye çalışır. Uzun süre fruktozlu beslenme, insülinde artış, kompensatuvar hiperinsülinemi, insülin direnci ve glukoz dengesinde bozulma ile sonuçlanır. Deneysel araştırmalarda sadece karaciğer, kas ve yağ dokuda değil, kalp ve bağırsakta da fruktoz nedeniyle insülinin etkisinin azaldığı gösterilmiştir [40, 43].

Fruktoz kaynaklı insülin direncinin moleküler mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Karaciğer, kas ve yağ dokularındaki değişikliklerin, insülin reseptörleri ve postreseptör sinyal iletilişinde görevi olan moleküllerin aktivitelerini bozması ile insüline direnç geliştiğini gösteren yayınlar bulunmaktadır [40]. Fruktoz gibi lipojenik bir gıda alımı, nonesterifiye yağ asitlerinin plazmada artmasına ve karaciğer, iskelet kası gibi dokularda trigliserit veya diaçilgliseroller halinde birikmelerine ve yağ açıl-coA, seramitler gibi toksik lipid türevlerinin oluşumuna neden olur. Bu metabolitlerin hücre içindeki varlığının, insülinin sinyalizasyonunda görev alan insülin reseptör substratı-1 (IRS-I)'nin aşırı fosforilasyonu nedeniyle insülin sinyalinde azalmaya sebep olduğu belirtilmektedir. Sıçanlardaki bazı çalışmalarda trigliserid düşürücü farmakolojik ajanların fruktozun indüklediği insülin direncini ortadan kaldırdığı raporlanmıştır [7, 25, 44].

Fruktozun tetiklediği insülin direncinin, insülin reseptörlerinin hücredeki miktarı ve mRNA ekspresyonlarındaki değişikliklerle de ilişkili olabileceği rapor edilmiştir. 14 gün boyunca %66 lık fruktoz ile beslenen sıçanlarda, iskelet kası ve karaciğer dokusunda insülin reseptörlerinin sayısının ve mRNA ekspresyonunun azaldığı, karaciğerde reseptörlerin tirozin fosforilasyonunun bozulduğu tespit edilmiştir. Benzer başka araştırmada, fruktozlu diyet verilmiş kobay beyninde IRS-1 ve insülin reseptörlerinin tirozin fosforilasyonunun bozulduğu bildirilmiştir [29, 33, 36, 42].

İnsülinin endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) salınımını uyararak vazodilatasyon yapması, iskelet kası ve başka periferel dokulara kan akımının artması, sonuç olarak dokuya glukoz girişinin artırması insülin hassasiyeti açısından önemlidir. Ürik asit, eNOS'un güçlü bir inhibitörüdür. Dokuların glukoz alımını azaltarak, hiperinsülinemi ve insülin direncine neden olabilir. Yüksek fruktozla beslenen sıçanlarda, ürik asit düşürücü ilaçların kullanılmasının plazma insülinini azalttığını ve insülin hassasiyetini geliştirdiğini gösteren araştırmalar bu hipotezi desteklemektedir [40, 45, 7, 39].

İnsanlarda, fruktoz alımının hepatik insülin direncine sebep olduğu belirtilmekle birlikte, diğer dokulardaki insülin direnci etkisi henüz kanıtlanamamıştır [45, 25, 42].

2.2.5. Fruktoz ve hipertansiyon

Fruktozdan zengin diyet uygulanan sıçanlarda, insülin direnci ve trigliserit yüksekliğine ilaveten, sistolik kan basıncının da arttığını ilk defa Hwang ve ark.(1987) açıklamıştır. Onları çok sayıda araştırma takip etmiştir. Total kalorinin %35-72'sinin fruktozdan oluşması planlanmış diyetlerle veya içme suyuyla %10-20 oranında ve 2-12 hafta boyunca yapılmış çalışmalarda rodentlerde sistolik kan basıncı (SBP)'nin 20-30 mmHg kadar arttığı tespit edilmiştir. Fruktozun kan basıncına etkisi uygulanan miktar ve süreye bağımlı olarak gerçekleşmektedir. Bir yıldan uzun süren bir çalışmada, SBP'de belirgin artma belirlenmiş, ancak kan basıncının ilk üç aydaki düzeyde seyrettiği ve sonraki aylarda artış olmadığı raporlanmıştır [46, 29, 27]. Fruktozun kan basıncı artışına nasıl neden olduğu ile ilgili farklı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlar;

- ✓ Sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu yaparak katekolamin düzeylerini artırması
- ✓ Renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ile anjiyotensin II seviyesinde artma
- ✓ Endotelin-1 ve tromboksan A2 gibi vazokonstriktör konsantrasyonlarını artırması
- ✓ Hiperürisemi
- ✓ Artmış sodyum geri emilimi
- ✓ Endotel bağımlı gevşemenin bozulması'dır.

Çalışmalarda ksantin oksidaz inhibe edilerek ürik asitin düşürülmesinin, sistemik ve glomerüler hipertansiyona karşı önemli ölçüde koruma sağladığı belirtilmiştir. Benzer araştırmalarda, ürik asitin endotelial NO biyoyararlanımını inhibe edip renin-anjiyotensin

sisteminin aktivasyonuna yol açtığı, inflamatuvar medyatörlerin ekspresyonu ile vasküler düz kas hücrelerinde fonksiyon bozukluklarına ve sonuçta kan basıncında artışa neden olduğu rapor edilmiştir [29, 35].

NO oluşumunda ve endotel bağımlı gevşemedeki aksamalar hipertansiyonun önemli bir nedenidir. Sıçanlarda eNOS kaynaklı NO sentezinin inhibisyonu sonucu kan basıncının arttığını gösteren deneyler bu fikri desteklemektedir. İnsülinin, eNOS ekspresyonu üzerinde düzenleyici etkisi bulunmaktadır ve damar düz kasında gevşemeyi sağlayan NO üretimini uyarır. İnsülin direnci geliştiğinde ise, eNOS ve NO üretimi üzerinde etkisi bozulduğundan endotel disfonksiyonuna ve artmış kan basıncına neden olur. Diğer bir neden, fruktoz ile uyarılarak artmış NADPH oksidaz aktivasyonudur. NADPH oksidazlar kardiyovasküler sistemde süperoksit üretiminin ana kaynağıdır. Oluşan süperoksit endotel nitrik oksit ile reaksiyona girerek, nitrik oksit biyoyararlanımını azaltır, bozulmuş damar gevşemesi hipertansiyon gelişimi ile sonuçlanır [45, 29].

Yüksek fruktoz diyeti, hücrede aşırı gliseraldehit ve dihidroksiaseton fosfat oluşumuna, bunlar da ileri metabolizasyonla oldukça reaktif bir ketoaldehit olan metilglioksala dönüşür. Metilglioksalın proteinlerin sülfhidrilleriyle non-enzimatik reaksiyona girip fonksiyonlarında değişikliğe neden olduğu, L tipi kalsiyum kanallarının işlevini bozarak, damar düz kas hücrelerinde kalsiyum artışına sebep olduğu, vasküler direncin artması sonucu hipertansiyonu indüklediği belirtilmiştir [7].

2.2.6. Fruktoz ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu (AGE)

Fruktoz ve glukoz gibi indirgen şekerlerin proteinlerle non-enzimatik reaksiyonları sonucu ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşmasına glikasyon, glikozilasyon veya Maillard reaksiyonu denmektedir. İndirgeyici şekerler ile proteinlerin genellikle lizin, nadiren de triptofan, arjinin ve diğer amino asitlerden oluşan yan zincirleri arasında gerçekleşen bir reaksiyondur. Reaksiyonun ilk ürünleri, daha ileri reaksiyonlarla toksik AGE'lere dönüşürler. AGE'ler, hücre membranında özel moleküllerle çapraz bağlar yapabilir, membran reseptörleriyle reaksiyon sonucu sinyal iletimi ve hücre fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilirler. Hücre içi proteinlerde değişikliklere neden olabilirler. Kollajen, elastin ve DNA gibi yavaş metabolize edilen uzun ömürlü moleküller AGE'lere daha uzun süre maruz kalmaları sebebiyle bu etkilere karşı daha hassastırlar. Yaşlanma, vasküler, renal ve oküler

diabet komplikasyonları ve ateroskleroz gelişiminde AGE'lerin rolü olduğu belirtilmiştir [32, 40, 35]. Fruktozun glikasyon reaksiyonuna oldukça hızlı girdiği ve glukozdan 10 kat daha fazla AGE oluşumuna yol açtığı bilinmektedir. AGE oluşumu MetS gelişimini direkt veya indirekt yollarla etkileyebilmektedir. Kollajen ve elastinin çözünürlüğünü azaltarak aterosklerozun oluşmasında rol oynayabildikleri gibi, inflamasyon ve oksidatif stresi uyararak da etkili olabilirler [32, 40].

2.2.7. Fruktoz ve oksidatif stres

Organizmada, serbest radikal oluşum hızı ile ortadan kaldırılma hızı denge halinde olmalıdır. Bu denge durumunun bozulması oksidatif stres olarak adlandırılmaktadır. Patolojik olan bu süreç doku hasarıyla sonuçlanabilir [48].

Fruktozun dokularda lipit peroksidasyonuna ve dokuya infiltre olan polimorfonükleer lökositler(PMNL)'deki indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS), ksantin oksidaz (XO), NADPH oksidaz gibi oksidan enzim aktivitelerinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Redükte glutatyon (GSH), vitamin C ve E düzeyinde ve süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR) gibi antioksidan enzim aktivitelerinde ise belirgin azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Fruktoz uygulanmış rodentlerde, oksidan enzimlerin ve zaten endojen bir reaktif oksijen türevi (ROS) kaynağı olan mitokondrilerin artmış aktivasyonunun önemli bir oksidatif stres kaynağı olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde, fruktoz etkisiyle oluşan ileri glikasyon son ürünlerinin antioksidan enzimlerin protein yapısını bozarak antioksidan savunmayı zayıflatabileceği ileri sürülmektedir. Hücre içindeki birikmiş glukozun oto-oksidasyonu, araşidonik asit metabolizmasındaki bozukluklar ve artmış yağ asiti oksidasyonu, fruktoz tarafından indüklenen oksidatif streste etkili olan başka faktörlerdir.

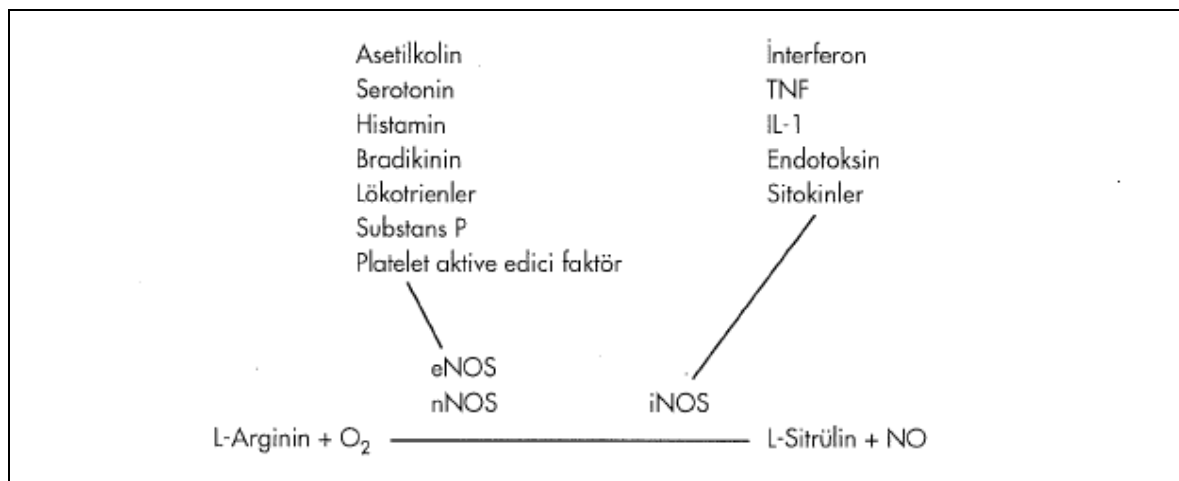
Fruktoz nedeniyle aşırı radikal oluşum yolları aşağıda sıralanmıştır [49-51];

- ✓ Mitokondri ANT (Adenin nükleotit translokator) aktivitesindeki değişiklikler
- ✓ Oksidan enzim aktivitelerinde artma
- ✓ eNOS uncoupling

Mitokondriler enerji üretimi sırasında ROS üretirler. ANT, mitokondri iç membranında yer almaktadır, iki alt üniteden oluşur. Sitolitik ADP'nin, mitokondride sentezlenen ATP ile yer

değişmesini sağlayarak oksidatif fosforilasyonun aralıksız devamını sağlar. Bozulmuş ANT aktivitesinde bozulma, mitokondri içinde ADP miktarını dolayısıyla ATP sentezini azaltarak, mitokondri membran potansiyelinde, ROS üretiminde artışa neden olmaktadır. Fazla fruktoz tüketiminde sitozolik trigliserit birikimi, ANT fonksiyonundaki bozulmanın önemli nedenlerinden biridir. Trigliseritler uzun zincirli yağ asitlerinin kaynağıdır. Bunların ANT proteininde aktif bölgeye yarışmalı olarak bağlanması ile ANT aktivitesinin inhibisyonuna yol açtıkları gösterilmiştir. ANT inhibisyonu mitokondriyal membran potansiyelinin artması ve ROS üretiminin uyarılması ile sonuçlanır [52].

Sitozolik bir enzim olan iNOS, diğer NOS izoformlarından farklıdır. Aktivitesi hücre içi kalsiyum artışına bağlı değildir. Lipopolisakkarit, endotoksin gibi bakteriyel kaynaklı ve sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ) tarafından enzimin transkripsiyonu indüklenmektedir (Şekil 2.5). iNOS indüklendiğinde makrofajlar, hepatositler, damar düz kas hücreleri ve kalp kası hücreleri başta olmak üzere birçok hücrede, hatta fizyolojik şartlarda NO üretimi olmayan hücrelerde bile uzun süreli (20 saat) ve yüksek miktarda (nanomolar) NO üretimiyle olmaktadır. Bu konsantrasyonlar diğer NOS'lar tarafından üretilen NO miktarından yaklaşık bin kat daha fazladır [53, 54]. %60 fruktoz diyetiyle beslenen rodentlerde, aort [55], kalp [56] ve karaciğer [57] dokularında iNOS mRNA ekspresyonunun ve protein düzeylerinin anlamlı şekilde artışı bildirilmiştir.



Şekil 2.5. NO'in sentezlenmesi ve NOS izoformlarını uyaran mediyatörler [58].

Pürin yıkımının son iki basamağını katalizleyen, hipoksantin ksantere, ksantinin ürik asite dönüşümünü katalizleyen XO enzimi, bu basamaklarda süperoksit üretir. Pek çok organda

endotel luminal yüzeyinde eksprese edilir. Normal koşullarda total ROS üretiminde az bir role sahiptir, TNF- α gibi çeşitli sitokinlerin uyarısıyla ya da iskemi-reperfüzyon koşullarında, endotel hücrelerinde oksidatif stresin önemli kaynağını oluşturmaktadır. Fruktoz diyeti ile oluşan yüksek kolesterol seviyelerinin de XO aktivitesini indükleyebildiği belirtilmiştir [59-61]. 10 gün içme suyunda %10'luk fruktoz verilmiş sıçanların karaciğer dokularında XO aktivitesinde belirgin artış görüldüğü tespit edilmiştir [51].

İlk defa nötrofillerde keşfedilmiş NADPH Oksidazlar, fagositoz sırasında milimolar konsantrasyonlarda süperoksit üreten enzim kompleksidir ve nonspesifik konak savunmasında görevlidir. Elektron vericisi olarak NADPH'ı kullanarak moleküler oksijenden süperoksit üretimini katalizlemektedir [62-64]. NADPH oksidazların non-fagositik formları da bulunmakta ve fagositik formla yapısal olarak benzer fonksiyonel olarak farklı olduğu bilinmektedir [63]. Bakteriyel LPS, lipoprotein, IL-1 β , IFN- γ gibi sitokinler tarafından aktive olan fagositik hücrelerin, NADPH oksidaz ile aşırı miktarda süperoksit ve türevlerini oluşturmaya solunumsal patlama denmektedir. Bu inflamatuvar süreç çevresel patojenlere karşı ilk savunmadır. Fagositik hücreler uyarıldığında enzimin membrandaki alt birimi fosforillenir, sitozolik alt üniteler kompleks haline gelir ve membrana doğru hareket ederlerken elektron transferi olur, neticede süperoksit üretimi gerçekleşir [59, 62].

Fagositik hücrelerin dışındaki dokularda bulunan NADPH oksidazlar devamlı olarak çalışırlar ve sürekli düşük konsantrasyonlarda süperoksit üretirler. Nonfagositik izoform tarafından üretilen ROS, fibroblastlar, endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri, kalp kası ve tiroit dokusu gibi farklı hücrelerde hücre içi sinyal kaskadının düzenlenmesinde, hücre büyümesi, proliferasyonu, kollajen üretimi, apoptoz, migrasyon ve damar tonusun sağlanması gibi hücresel süreçlerde görevlidirler. Uyarılmamış hücrelerde, fagositik forma oranla daha düşük düzeylerde süperoksit üretilir. TNF- α gibi sitokinler, Ang II, ET 1, bazı büyüme faktörleri (TGF- β , PDGF) ve metabolik faktörlere (okside olmuş LDL, nonesterifiye yağ asitleri, hiperglisemi ve hiperinsülinemi, AGE) yanıt olarak akut veya kronik olarak kontrol edilip daha fazla süperoksit üretimine yol açabilirler. Non-fagositik NADPH oksidazlarla üretilen süperoksit bütün NADPH oksidazlar ile üretilen süperoksitin yaklaşık %9-10'unu oluşturur [59, 62-64].

Yüksek fruktoz, sıçanların farklı dokularında ve/veya PMNL tarafından ROS üretiminde artışa neden olmuş ve bu artışının artmış NADPH oksidaz aktivitesinden dolayı olduğu

gösterilmiştir [65]. 6 hafta boyunca içme suyunda %10'luk fruktoz alan sıçanlarda aort NADPH oksidaz aktivitesinin anlamlı arttığı belirtilmiştir [66]. Benzer araştırmada, %60lık fruktozlu diyetin kalp dokusunda NADPH oksidaz aktivitesini p22^{phox} alt ünitesinin ekspresyonlarını artırarak uyardığı belirlenmiştir [67].

eNOS, NO sentezinden sorumludur, aynı zamanda bir süperoksit kaynağı olabilir. eNOS aktivitesi için gerekli kofaktörler flavin adenin dinükleotit (FAD), flavin mono nükleotit (FMN), nikotin adenin dinükleotit hidrojen fosfat (NADPH) ve tetrahidrobiopterin (BH4)dir. Yetersiz L-arjinin alımı ve BH4'ün eksikliğinde NO sentezi baskılanır ve eNOS süperoksit üretmeye başlar. eNOS uncoupling olarak adlandırılan bu yolda, elektron redüktaz alt ünitesinden oksijenaz alt ünitesine doğru taşınırken, O₂ tek elektron alıcısı olarak hizmet verir ve NO yerine süperoksit üretimi olur. Burada oluşan süperoksit hem direkt, hem de NO ile reaksiyona girip peroksinitrit (ONOO-) radikali oluşturur [68-71].

2.2.8. Deneysel metabolik sendrom modelinde rat soyunun önemi, fruktozun verilmiş özellikleri

Araştırmalarda MetS patofizyolojik karakteristiklerinin çoğunu temsil ettiğinden iyi bir model olarak kabul edilen hayvan modelleri üzerinde çalışılır. Roglans ve arkadaşları (2007), sprague-dawley ratlarda %10 fruktozlu içme suyu ile yaptığı çalışmada 2. Haftada, Sánchez-Lozada ve arkadaşları (2007), aynı soy ratlarda içme suyuna aynı miktarda fruktoz uyguladığı çalışmada 8. Haftada metabolik bozukluk gözlemlenmiştir. De Moura (2008) ise wistar türü sıçanlarda içme suyu ile %10 fruktoz verdiği araştırmada 8. Haftada herhangi bir MetS belirtisi bulamamıştır. Bu sonuçlardan yola çıkarak modelin oluşturulacağı sıçan soyunun farklılığa neden olduğu ileri sürülmüştür. İçme suyunda fruktoz verilmiş Wistar sıçanların oldukça sağlıklı bir serum biyokimya profili gösterdiklerini, bu yüzden MetS modeli için kullanışlı olmadığını, ancak içme suyuyla fruktoz uygulanan yetişkin Sprague-Dawley soyu sıçanlarda MetS bulgularının rahatlıkla oluşturulabildiğini belirtmişlerdir [31-17-33].

İnsanlarda MetS ortaya çıkmasında çevresel etmenler önemli olduğundan genetik modellerden ziyade diyetle oluşturulan modeller tercih sebebi olmaktadır. Yüksek fruktoz ile beslenmenin sonuçları, alınan fruktozun miktarı ve süresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir [46]. Yapılmış çalışmalar fruktozun verilme yöntemi ve miktarı diyetle toplam

kalorinin %60'ı, oral uygulandığında 8 mg/kg veya içme suyu ile %10-20 arasında; 4, 6, 8 hafta veya aylarca süren uzun araştırmalar şeklinde [17, 33, 36].

İçme suyu ile %10luk fruktoz verilmesinin total kalorinin %48-57lik fruktoz içeren diyetle eş değer etki gösterdiği tespit edilmiştir [46]. Sánchez (2007), Sprague-Dawley soyu ratlarda sekiz hafta boyunca içme suyu ile %10 veya yem ile %60 fruktoz vererek uyguladıkları iki farklı protokolda, %60lık fruktoz içeren yem verilmesinin MetS bulgularının görölmesinde daha etkili olduğunu bulmuştur [31].

Saklama şartlarının ve seçilen içerikte yem temininin kolay olmaması nedeniyle, MetS çalışmalarında içme suyu ile uygulama yöntemi daha çok tercih edilmektedir [39-47].

2.3. Kersetin ve Metabolik Sendrom

MetS komplikasyonları diyetteki karbonhidrat ve yağ içeriğiyle ilişkilendirilmektedir [72-73].

Kersetin (3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavone) bitkisel bir antioksidandır. Kırmızı soğan, elma, çilek, narenciye, brokoli, çay, kırmızı üzüm de bulunan bir flavonoittir [74, 75]. Kersetinin etkinliği, etkileri doz ve verilif süresine bağlı olarak değişir. Düşük doz kersetin içeren diyet insülin duyarlılığını arttırmakta, yüksek doz kersetin ise HFD sebebiyle oluşan insülin direncini arttırmaktadır [76]. Çalışmalarda insanların kersetin alımının ortalama 1 gr/gün olduğu tahmin edilmektedir. Güncel çalışmalar ise kersetin alımınının 100 mg/gün altında, 20-25 mg/gün kadar olmasını önermektedir [77]. Beslenme alışkanlığına göre günlük flavonoid alımı ülkelere göre değişkendir. Bu miktar 6-94 mg/gün arasında olmakta [77], diyetteki flavonoidlerin % 60-75'i kadarının kersetinden oluştuğu belirtilmiştir [78].

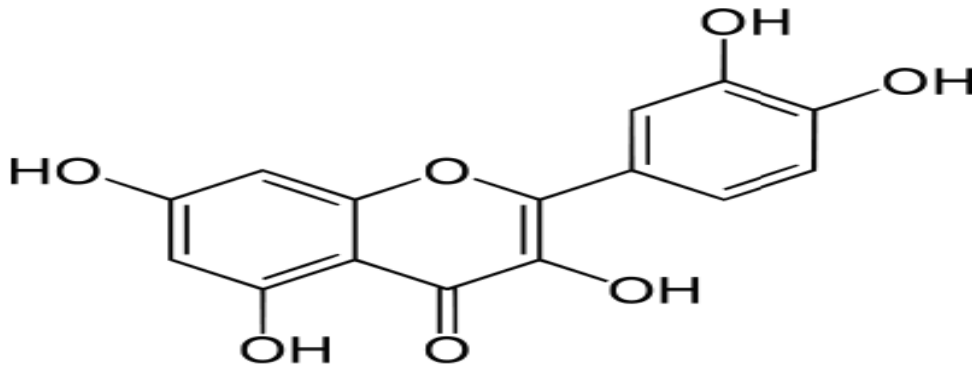
Araştırmalar flavonoid içeren diyetin, kardiyovasküler hastalık ve kanserle ilişkili ölüm oranlarda azalmaya neden olduğunun altını çizmektedir [77]. Hipertansif insan ve hayvanlarda sistolik kan basıncını düşürmesi [79, 80], yüksek fruktozlu diyetle beslenen tavşan ve obez zucker sıçanlarında trigliserit ve kolesterol düzeylerini azaltması [81] ile kersetin dikkat çekmiştir. Kersetinin eklendiği diyetler ile yapılan çalışmalarda MetS ve komplikasyonlarının zayıfladığı [82], insülin duyarlılığının arttığı ve glukoz düzeylerinde iyileşme sağladığı [83] tespit edilmiştir.

Kersetinin antioksidan, antiaterojenik, antihipertansif, anti-enflamatuvar, antikanser etkiler gösterdiği, DM'de hipoglisemik etkilerinin ispatlandığı rapor edilmiştir [75-82].

Streptozosin ile diyabet geliştirilen sıçanlara kersetin uygulaması ile glukoz metabolizması ve insulin direncine olumlu etkiler göstermiş, kersetinin diyabette alternatif bir tedavi yöntemi olabileceği düşündürmektedir [85].

50 gr/gün kersetinin diyetle eklenmesi ile iskelet kasında mitokondriyal kapasitenin artması, metabolizmayı hızlandırması ve obeziteyi hafifletmesi, insulin direncinde düzelmeye sağlaması kanıtlanmıştır [83-85].

2.3.1. Kersetinin kimyasal özellikleri, diyetel kaynakları ve etkileri



Şekil 2.6. Kersetinin yapısı

Kersetin başta turpgiller, üzüm, elma, domates ve yaban mersini olmak üzere birçok besinde değişik miktarlarda bulunan bir flavonoittir [86]. Soğan, yüksek miktarda kersetin içeren bitkilerdendir. Bitkilerdeki kersetinin yapısında bulunan glikozit bağları ve miktarları farklıdır, fenolik gruplara bağlı olan bir ya da birden fazla şeker bulunabilir. Ne kadar fazla şeker grubu içerirse kersetinin sudaki çözünürlüğü o kadar artmaktadır [87]. Kersetinin yapısında bulunan antioksidan aktiviteden sorumlu üç önemli işlevli grup vardır (Şekil 2.6) [88].

Japonya'da en fazla kersetin kaynağı çay, İtalya'da şarap, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa'da ise soğan ve elmadır [89]. Kersetin birçok bitkide kersetin 3- rutinosait ya da kersetin 3-ramnoglikozit formunda bulunur. Pek çok araştırmaya rağmen kersetinin

farmakokinetiği hala tam aydınlığa kavuşturulamamıştır [90]. Diyetle alınmış glikozitlerin çekum ve kolondaki enterobakterilerce aglikona kadar parçalandığı ve basit difüzyon yoluyla emilip enterosite geçtiği düşünülmektedir [91].

Potansiyel bir anti-kanser ajan Kersetinin değişik kanser hücre hatlarında apoptozu aktive ettiği belirtilmektedir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde hücre proliferasyonunun kersetinle güçlü inhibisyona uğratıldığı ayrıca boyun kanserlerinde NF-kB ekspresyonunu azaltarak apoptotik hücre popülasyonunu arttırdığı ifade edilmektedir [92, 93].

Kersetinin antioksidan, anti-inflamatuar, antiproliferatif, proapoptotik ve antianjiogenik özellikleri nedeniyle diğer anti-kanser ajanlarla kombine edilerek kullanılması, kanser tedavisinde etkili olacağını düşündürmektedir. İnsanlarda papiller tiroid kanser hücrelerinde yapılmış çalışmada, apoptotik hücre ölümünü tetiklediği belirtilmiştir [94]. Kanser hücreleri normal hücrelere oranla sürekli prooksidan durumdadırlar, bu yolla hücre kanser fenotipini korur [95]. Sürekli reaktif oksijen türlerinin (ROT) seviyesinin yüksekliği kanser hücrelerinde adaptif stres yanıtlarını uyararak onları etkinleştirir, antioksidan savunma sistemi tetiklenir [96]. Gibellini ve ark. (2010) kanser hücrelerinde kersetinin ROT metabolizmasına etkilerini araştırmışlardır. Kanser modellemelerinde, semikinon yapıdaki kersetin metabolitlerinin hücre içi ROT seviyesini hücrenin ölümüne neden olacak kadar artırdığını, tüketimine bağlı GSH düzeylerinin azaldığını, sonuçta kanserli hücrenin kersetine duyarlı hale gelmesine yol açtığını açıklamışlardır [97].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alınmıştır. Etik kurul no: G.Ü.ET-17.088 (EK-1).

Çalışmalar, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM), Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hayvanlar ve Diyet

Deneysel metabolic sendrom modeli için Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM)'nden temin edilen 225 ± 15 g ağırlığında, 24 adet yetişkin erkek Sprague-Dawley türü rat kullanılmıştır.

Hayvanlar her kafeste 6 adet olacak şekilde rastgele ayrılmış, deneylerde 12şer saat aydınlık-karanlık periyoduna uyularak, sıcaklığı $22 \pm 2^\circ\text{C}$ olarak ayarlanmış bir ortamda tutulmuşlardır. Tüm hayvanlar 10 hafta boyunca %88 kuru madde, %23 protein, %7 selüloz, %8 ham kül, %2 HCl'de çözülmeven kül, %1,5 kalsiyum, %0,9 fosfor, %0,7 sodyum, %1 tuz, %0,3 metiyonin ve %1 lizin içeren standart sıçan yemi ile beslenmiştir. İçme suyu olarak tüm gruplara çeşme suyu verilmiş, hayvanların su ve yem tüketimine kısıtlama getirilmemiştir [33].

3.2. Kimyasallar

Kersetin ($\geq 95\%$) Sigma marka, D-fruktoz ($\geq 99\%$) Merck (Darmstadt, Germany) marka ve deneylerde kullanılan diğer tüm kimyasallar (aksi belirtilmedikçe) Sigma veya Merck'ten Unitay Laboratuvar Sanayi A.S'den temin edilmiştir.

3.3. Deney Gruplarının Oluşturulması

Deney hayvanları her bir grupta 6 hayvan olmak üzere kontrol, fruktoz, kersetin, fruktoz+kersetin, olmak üzere 4 gruba ayrılmış ve 10 hafta (75 gün) boyunca aşağıdaki işlemler uygulanmıştır;

- Grup 1: (n=6) Kontrol Grubu

Birinci günden itibaren 10 hafta boyunca gavaj yoluyla vücut ağırlıklarıyla orantılı olarak %0,2 'lik Dimetil Sülfoksit (DMSO) çözeltisi ve içmeleri için normal çeşme suyu verilmiştir.

- Grup 2: (n=6) Fruktoz Grubu

Birinci günden itibaren 10 hafta boyunca içme suyu olarak D-fruktozun çeşme suyu içerisinde %20 oranında çözülmesiyle hazırlanan fruktoz çözeltisi verilmiştir [33, 36]. Fruktoz çözeltisi her gün taze olarak hazırlanmıştır. Ayrıca, her gün oral gavaj yoluyla vücut ağırlıklarıyla orantılı olarak %0,2 'lik (DMSO) çözeltisi uygulanmıştır.

- Grup 3: (n=6) Kersetin Grubu

Birinci günden itibaren 10 hafta boyunca 15 mg/kg dozda kersetin çözeltisi vücut ağırlıklarıyla orantılı olarak oral gavaj yoluyla uygulanmıştır. Kersetin çözeltisi her gün taze olarak ve kersetinin %0,2'lik (DMSO) çözeltisi içinde çözülmesiyle hazırlanmıştır. Kersetin dozunun belirlenmesinde daha önce antioksidan, antiinflamatuvar ve karaciğer koruyucu etkisi bakımından anlamlı sonuçlar elde edilen çalışmalar dikkate alınmıştır [85].

- Grup 4: (n=6) Fruktoz+Kersetin Grubu

Birinci günden itibaren 10 hafta boyunca hem fruktoz grubuyla aynı dozda ve şekilde fruktozlu içme suyu verilmiş, hem de kersetin grubuyla aynı dozda ve şekilde kersetin uygulaması yapılmıştır.

Hayvanlar 10 haftalık süre sonunda ketamin-ksilazin anestezisi altında, intarkardiyak kan alınmak suretiyle feda edilerek, karaciğerleri alınıp sıvı azotta dondurulmuş ve elde edilen serum numuneleri ile birlikte -80°C'de muhafaza edilmiştir.

3.4. Yöntemler

3.4.1. Vücut ağırlığının tespiti ve sistolik kan basıncının ölçülmesi

Deneyin başlangıcında, her haftanın sonunda ve hayvanlar feda edilmeden hemen önce vücut ağırlıkları belirlenmiştir. Deneyin başlangıcında, 1. ayın sonunda ve hayvanlar feda edilmeden önce kuyruktan Tail-Cuff, BIOPAC Systems ile hayvanların sistolik kan basınçları ölçülmüştür. GÜDAM'da gerçekleştirilen ölçümlerde, ölçümden hemen önce sıçanlar ısınma kabine alınmış, düzenli ve sürekli kuyruk kan akışı oluşabilmesi için 10-15 dk süreyle vücut ve kuyruk ısılarının 32-33°C'ye gelmeleri sağlanmıştır. Hayvanlar kuyruğu dışarıda kalacak şekilde vücutlarına uygun sıkıştırma kabine alındıktan sonra kuyruğa manşon ve sensör takılarak ölçümler yapılmıştır [98]. (Resim 3.1, Resim 3.2)



Resim 3.1. Vücut ağırlıklarının ölçülmesi



Resim 3.2. Sistolik kan basıncının ölçülmesi

3.4.2. Obezite indeksi

Deneyin 10. haftası tamamlandıktan sonra her bir hayvanın “Lee İndeksi” hesaplanmıştır. Bu indeks vücut ağırlığının küpkökü x 10 / burun-anüs mesafesi (mm) olarak hesaplanır ve 0.300'e eşit ya da daha az olan bir değer yaşamın ilk üç ayı için normal olarak değerlendirilirken 0.300'den yüksek değere sahip olan ratlar obez olarak sınıflandırılır [99]. (Resim 3.3)

$$\sqrt[3]{VA} \times \frac{10}{\text{Burun-Anüs mesafesi(mm)}} \leq 0,30 \text{ normal}$$

$$> 0,30 \text{ obez}$$



Resim 3.3. Burun-anüs mesafe ölçümü

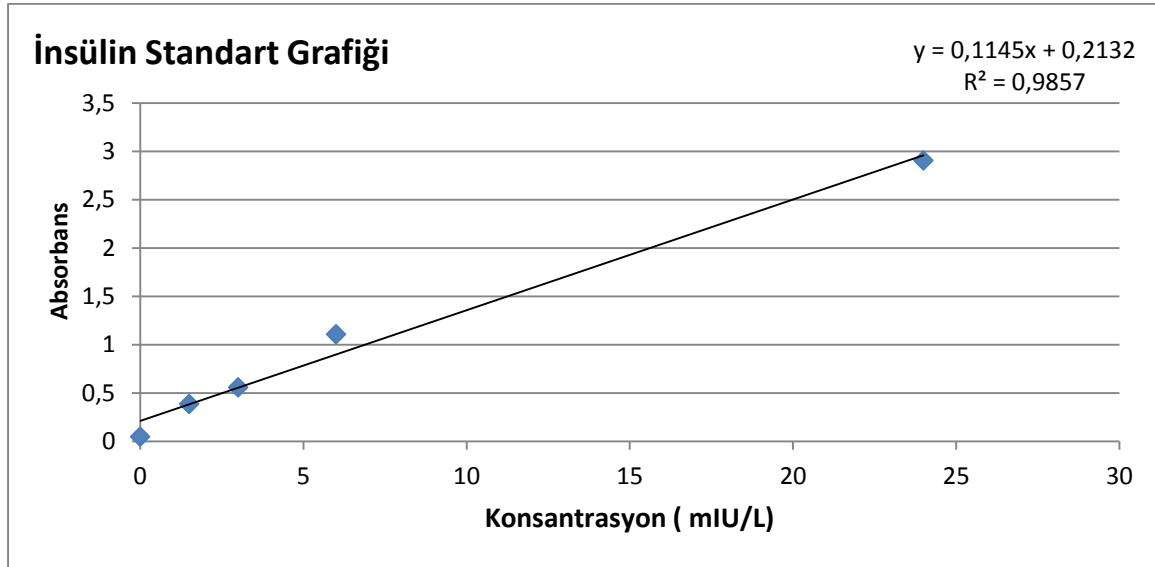
3.4.3. Serum glukoz ve lipit düzeylerinin belirlenmesi

Hayvanlar feda edilirken intrakardiyak yolla alınan kan örneklerinden elde edilen serumların glukoz ve serum lipit profil (trigliserit, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL- kolesterol ve VLDL- kolesterol) düzeyleri Beckmann AU2700 biyokimya otoanalizöründe enzimatik analiz kitleri kullanılarak, G.Ü. Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda tayin edilmiştir.

3.4.4. Serum insülin ve HOMA-IR düzeylerinin belirlenmesi

Serum insülin seviyeleri (Millipore, USA), ELISA kitleri ile üretici firmanın talimatına uygun olarak sandviç enzim immunoassay prensibi ile tayin edilmiştir. Sandviç enzim immunoassay

prensibinde monoklonal antikorlarla kaplı reaksiyon plağına numunelerdeki ölçülecek madde bağlanır. Bu maddeye de enzim (HRP) işaretli ikinci bir monoklonal antikor bağlanır. Eklenen kromojenik solüsyon ile enzim etkileşimi sonucu oluşan rengin şiddeti ile ölçülmek istenen maddenin konsantrasyonu doğru orantılıdır. Serum insulin, için oluşturulan standart grafik örneklerin konsantrasyonunu hesaplamakta kullanılmıştır (Şekil 3.1)



Şekil 3.1. İnsülin standart grafiği

İnsülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR değeri ise $[\text{insülin (mIU/L)} \times \text{glukoz (mmol/L)}] / 22.5$ formülüne göre hesaplanmıştır [100].

3.4.5. Karaciğer doku örneklerinin homojenize edilmesi

Karaciğer doku örnekleri 1/10 oranında 50 mM Tris-HCl (pH=7.4) tamponunda, buz içinde, soğukta homojenize edilmiştir. Homojenatlar soğutmalı santrifüjde 15.000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilip, süpernatantlardan doku malondialdehit (MDA), ileri okside protein ürünleri (AOPP), Nitrik oksit (NO), total antioksidan kapasite (TAS), total oksidan kapasite (TOS), doku protein düzeyi tayini yapılmıştır [101].

3.4.6. Lowry protein tayini (karaciğer dokusu protein tayini)

Kullanılan Reaktifler:

A reaktifi : % 2'lik Na_2CO_3 içinde 0,1 N'lik NaOH

B1 reaktifi : %2'lik Na-K tartarat

B2 reaktifi: %1'lik CuSO₄

Folin ciocalteu's fenol

Standart: 1 mg/ml bovine serum albumin (BSA) kullanılmıştır.

C solüsyonu: 1 ml B₁+ 0,1 ml B₂+ 33 ml A solüsyonu

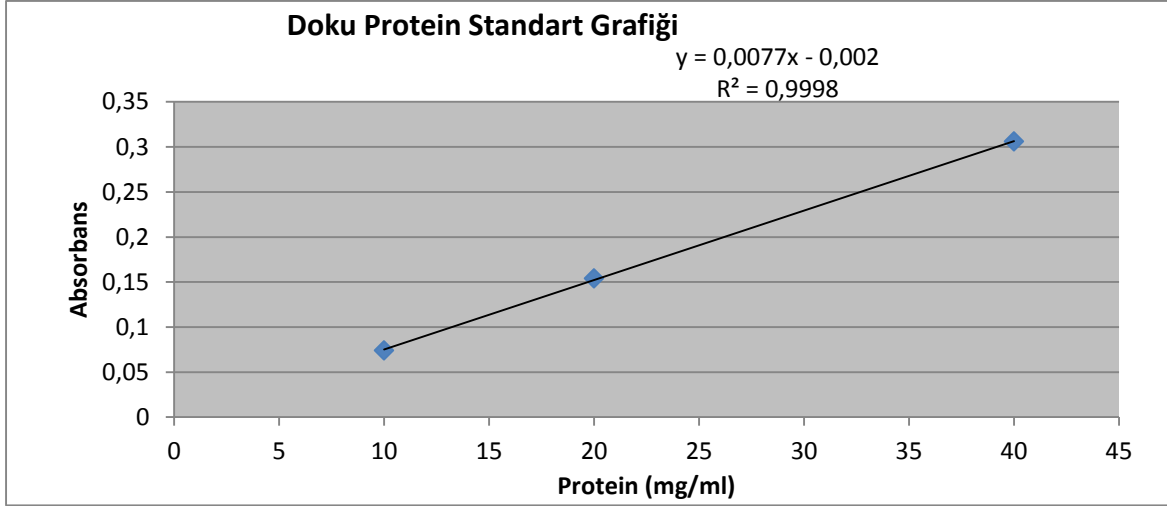
Folin reaktifi ; 1 hacim Folin ciocalteu's fenol + 1 hacim distile su

Deneyin yapılışı : (Çizelge 3.1)

Çizelge 3.1. Doku protein tayini

Tüpler	BSA	Numune	Distile su	C solüsyonu
Kör	-	-	100 µl	2 ml
Standart-1	10 µl	-	90 µl	2 ml
Standart-2	20 µl	-	80 µl	2 ml
Standart-3	40 µl	-	60 µl	2 ml
Numune	-	10 µl	90 µl	2 ml

Deney tüpleri vortekslendikten sonra, 15 dakika bekletilmiştir. Daha sonra deney tüplerine 200 µl folin reaktifi eklenerek iyice vortekslenip ve 1 saat karanlıkta bekletilmiştir. Tüpler 750 nm'de köre karşı okunmuştur [102].



Şekil 3.2. Doku protein standart grafiği

Hesaplama:

$$\text{Protein miktarı} : \frac{\text{Numune Abs}}{\text{Standart Abs}} \times \text{standart konsantrasyonu.}$$

Sonuçlar **mg/ml** olarak hesaplanmıştır. (Şekil 3.2)

3.4.7. Karaciğer dokusu malondialdehit (mda) ölçümü

Doku MDA düzeyleri Ohkawa ve arkadaşlarının [103] yöntemine göre ölçülmüştür. Bu yöntemin ilkesi; homojenattaki proteinlerin sodyum dodesil sülfat (SDS) ile bağlanmasıyla, örnekte bulunan MDA'nın tiobarbitürik asit (TBA) ile ortam pH'sı 3,5 olduğu şartlarda oluşturduğu komplekse bağlı kırmızı rengin spektrofotometrik ölçümüne dayanır. (Tablo 3.2)

Kullanılan Reaktifler:

% 8,1 Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) : Distile su içinde hazırlanmıştır

% 0.8 Tiobarbitürik asit (TBA) : Distile su içinde hazırlanmıştır

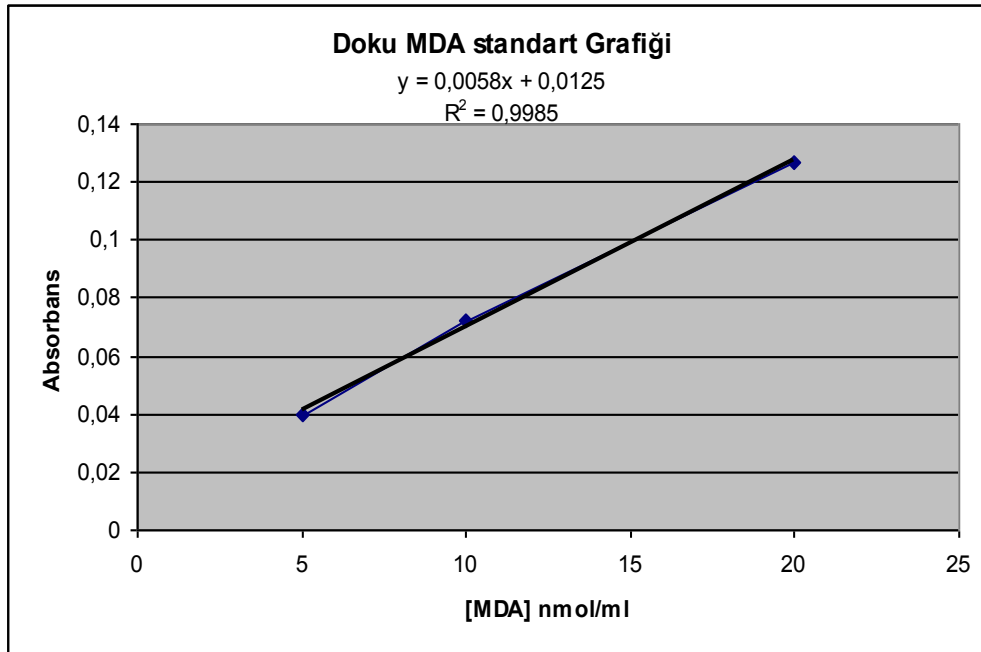
% 20 Asetik asit : Distile su içinde hazırlanmıştır (NaOH ile pH=3,5'a ayarlanmıştır)

n-butanol/ piridin : (15:1 ,v/v)

Çizelge 3.2. Doku MDA tayini

	Numune	Standart 1	Standart 2	Standart 3
Standart	-	50 µl	25 µl	12,5 µl
Distile su	150 µl	150 µl	175 µl	187,5 µl
Numune	50 µl	-	-	-
SDS	50 µl	50 µl	50 µl	50 µl
TBA	375 µl	375 µl	375 µl	375 µl
Asetik asit	375 µl	375 µl	375 µl	375 µl
Tüpler 60 dakika, 95 °C 'de su banyosunda kaynatılmıştır.				
Bundan hemen sonra örnekler soğutulurarak,				
Distile su	250	250	250	250
n-butanol/piridin	1250	1250	1250	1250

Daha sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip üst faz 532 nm.'de n-butanole karşı okunmuştur. MDA standart olarak **1,1',3,3' tetraetoksi propan** kullanılarak standart grafik elde edilmiş (Şekil 3.3) ve örneklerin absorbans değerlerinin nmol/ml cinsinden MDA miktarı saptanmıştır.



Şekil 3.3. Doku MDA standart grafiği

Sonuçlar doku proteinine bölünerek 'nmol/mg protein' cinsinden belirlenmiştir.

3.4.8. Karaciğer dokusu aopp düzeylerinin ölçümü

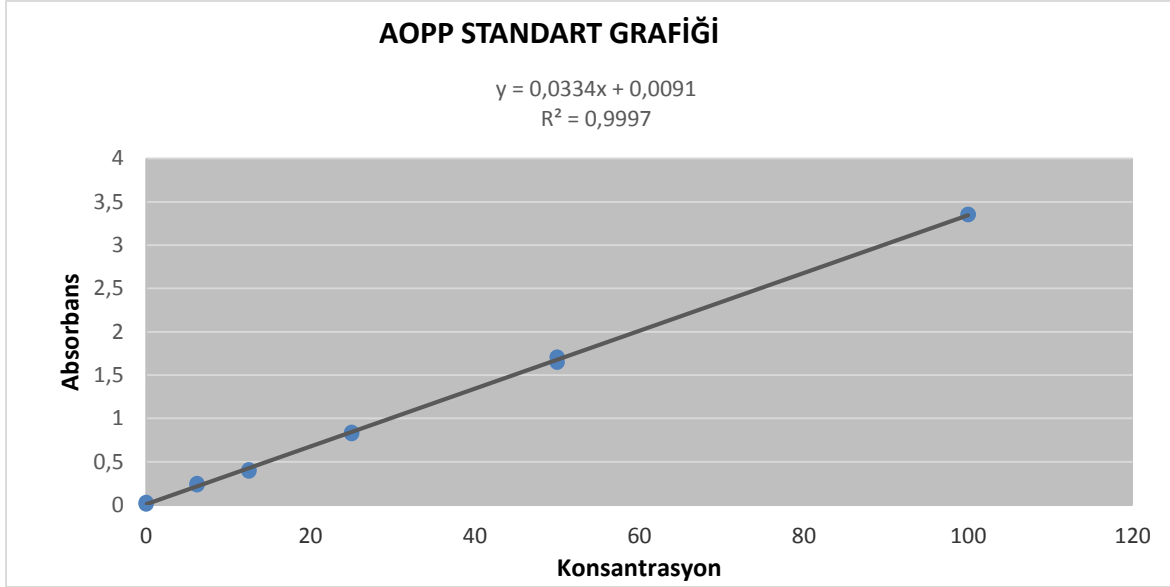
Doku AOPP düzeyleri Witko-Sarsat ve ark. ile Çakatay U. ve ark.'nın tanımladığı spektrofotometrik yöntem ile ölçülmüştür [104, 105].

Reaktifler

- ✓ PBS (fosfat tampon solüsyonu, pH:7,4)
- ✓ 1,16 M KI (Potasyum iyodür)
- ✓ Asetik asit
- ✓ Kloramin T (0-100 µM arasındaki konsantrasyonlarda standart olarak hazırlandı.)
- ✓ Tris-HCl, 20 mM, pH:7,4

Deneyin Yapılışı

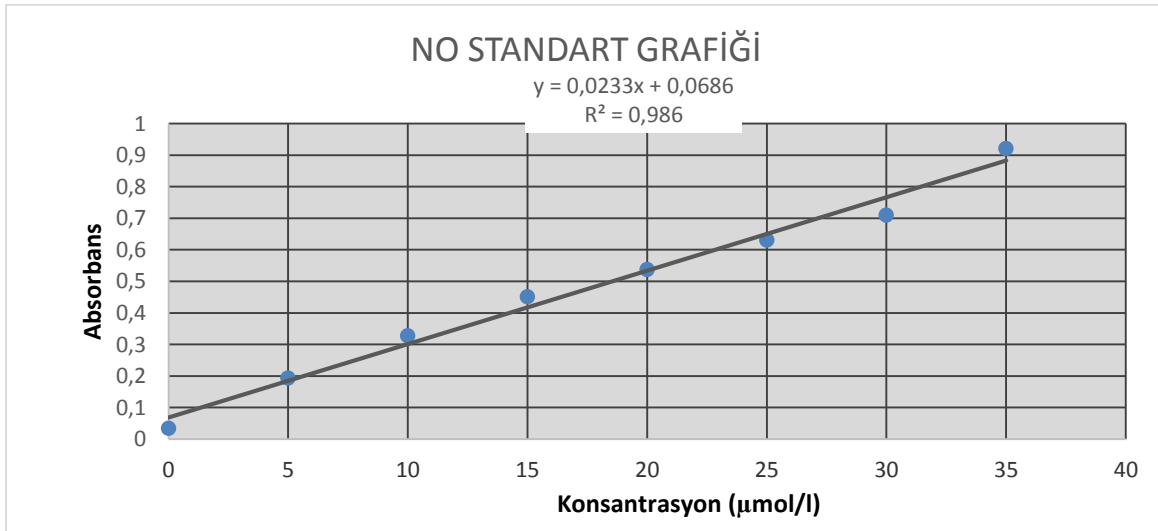
100 mg doku, 1/10 oranında (w/v) 20 mM, pH:7,4 Tris-HCl tamponunda buzlu su banyosu içinde teflon uçlu homojenizatör ile homojenize edilmiştir. Elde edilen homojenat +4 °C'de 5000 x g'de 10 dakika santrifüjlenmiş, süpernatandan AOPP ölçümü yapılmıştır. 200 µl süpernatant 1:20 oranında fosfat tampon solüsyonu ile dilüe edilip, üzerine 10 µl KI ve 20 µl asetik asit eklenerek numuneler vortekslenmiş ve 340 nm absorbansta PBS'e karşı spektrofotometrik olarak ölçüm yapılmıştır. 0-100 µM Kloramin T standartları numune gibi çalışılmıştır. Sonuçlar standart eğriden hesaplanarak, **nmol/mg protein** olacak şekilde ifade edilmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. AOPP standart grafiği

3.4.9. Karaciğer dokusu nitrit oksit (no) düzeylerinin ölçümü

Doku nitrik oksit parametrelerinin ölçümü Cayman marka (USA) kolorimetrik kit kullanılarak Griess metodu ile spektrofotometrik metotla tayin edilmiştir. Griess yöntemi nitritin asidik ortamda primer bir aromatik amin ile (sülfanilamit) diazotizasyonu ve N-(1-naftil) etilendiamin hidroklorit (NED) ile mor renkli bir azo ürünü oluşturması esasına dayanır. Standart grafiği üzerinden örnekler hesaplanmış, sonuçlar **µmol/mg protein** olarak verilmiştir (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. NO standart grafiği

3.4.10. Karaciğer Dokusu Total Antioksidan Düzeyinin (TAS) Belirlenmesi

Karaciğer dokusunda total antioksidan düzeyleri kolorimetrik ticari kit (Rel-Assay-Diagnostics-Total Antioxidant Status) kullanılarak yapılmıştır.

- ✓ Analizde standart 1'in hazırlanması için küvete 500 mikro litre reagent 1 eklenmiş ve üzerine 30 mikro litre standart 1 eklenmiştir.
- ✓ Standart 2'nin hazırlanması için küvete 500 mikro litre reagent 1 eklenmiş ve üzerine 30 mikro litre standart 2 eklenmiştir.
- ✓ Örnek için küvete 500 mikro litre reagent 1 eklenmiş ve üzerine 30 mikro litre örnek eklenmiştir.
- ✓ Elde edilen örneklerden 660nm'de ilk absorbans okunmuştur.
- ✓ Aynı küvetlere 75 mikrolitre reagent 2 konularak 37 °C'lik su banyosunda 5 dakika inkübe edilmiştir.
- ✓ İkinci kez 660nm'de absorbansı alınmıştır.

Hesaplama

Standart 1'in absorbansı = Standart 1'in ikinci absorbansı – Standart 1'in ilk absorbansı

Standart 2'nin absorbansı = Standart 2'in ikinci absorbansı – Standart 2'in ilk absorbansı

Örneğin absorbansı = Örneğin ikinci absorbansı – Örneğin ilk absorbansı

$$\text{SONUÇ} = \frac{(\text{standart 1'in absorbansı} - \text{örneğin absorbansı})}{(\text{standart 1'in absorbansı} - \text{standart 2'nin absorbansı})}$$

Prensip

İndirgenmiş ABTS molekülü asit ortamda (asetat tamponu, 30 mmol/L, pH:3,6) H₂O₂ kullanılarak ABTS^{•+} molekülüne okside edilir. Asetat tampon solüsyonunda, konsantre (koyu yeşil) ABTS^{•+} molekülü uzun süre dayanıklılığını korur. Yüksek pH'daki daha konsantre bir asetat tampon solüsyonu (asetat tamponu, 0,4 mol/L, pH:5,8) ile dilüe edildiğinde, renk kendiliğinden yavaşça açılır. Örnekte bulunan antioksidanlar konsantrasyonları ile orantılı olarak renkteki açılmayı hızlandırır. Bu reaksiyon spektrofotometrik olarak izlenebilir ve

renkteki açılma total antioksidan kapasite ile ters orantılıdır. Reaksiyon hızı, total antioksidan kapasite ölçüm yöntemleri için geleneksel standart olarak kullanılan Trolox ile kalibre edilir.

Ölçüm sonuçları doku proteinine oranlanarak **mmol Trolox ekivalent/mg protein** olarak ifade edilir [106].

3.4.11. Karaciğer Dokusu Total Oksidan Düzeyinin (TOS) Belirlenmesi

Karaciğer dokusunda total oksidan düzeyleri kolorimetrik ticari kit (Rel-Assay-Diagnostics-Total oxidant Status) kullanılarak yapılmıştır.

- ✓ ● Analizde standart 1'in hazırlanması için küvete 500 mikro litre reagent 1 eklenmiş ve üzerine 75 mikro litre standart 1 eklenmiştir.
- ✓ Standart 2'nin hazırlanması için küvete 500 mikro litre reagent 1 eklenmiş ve üzerine 75 mikro litre standart 2 eklenmiştir.
- ✓ Örnek için küvete 500 mikro litre reagent 1 eklenmiş ve üzerine 75 mikro litre örnek eklenmiştir.
- ✓ Elde edilen örneklerden 530nm'de ilk absorbans okunmuştur.
- ✓ Aynı küvetlere 25 mikro litre reagent 2 konularak 37 °C'lik su banyosunda 5 dakika inkübe edilmiştir.
- ✓ İkinci kez 530nm'de absorbansı alınmıştır.

Hesaplama

Standart 1'in absorbansı = Standart 1'in ikinci absorbansı – Standart 1'in ilk absorbansı

Standart 2'nin absorbansı = Standart 2'nin ikinci absorbansı – Standart 2'nin ilk absorbansı

Örneğin absorbansı = Örneğin ikinci absorbansı – Örneğin ilk absorbansı

SONUÇ = (Standart 1'in absorbansı – Örneğin absorbansı) /

(standart 1'in absorbansı – Standart 2'nin absorbansı) X Standart 2'nin değeri

Standart 2'nin değeri = 20 µmol H₂O₂ Equiv/L

Prensip

Örnekte bulunan oksidanlar, Fe^{+2} -O-dianisidine kompleksini Fe^{+3} iyonuna okside eder. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile arttırılır. Fe^{+3} iyonu asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli bir kompleks yapar. Renk Şiddeti, örnekte bulunan oksidan moleküllerinin miktarı ile orantılıdır ve spektrofotometrik olarak ölçülebilir. Ölçüm hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar proteine oranlanarak **$\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Ekivalent/mg protein** olarak ifade edilir [107].

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerin yapılması için IBM Corporation SPSS 21.0 programı kullanılmıştır. Veriler normal dağılım göstermediği için Kruskal-Wallis testi ve fark bulunan parametreler için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Sonuçlar tüm tablo ve grafiklerde ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

4.1. Vücut Ağırlıkları ve Sistolik Kan Basıncı Bulguları

Çizelge 4.1. Grupların vücut ağırlıkları ve sistolik kan basınçları

Gruplar	Vücut Ağırlığı (g)		Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		
	Başlangıç	10.Hafta	Başlangıç	5.Hafta	10.Hafta
Kontrol	200 \pm 8	249 \pm 8 ^d	125 \pm 5,1	115 \pm 7	119 \pm 2
Fruktoz	223 \pm 11 ^a	288 \pm 23 ^{a,d}	121 \pm 7,8	139 \pm 5 ^{a,d}	181 \pm 1 ^{a,d,e}
Kersetin	230 \pm 7 ^a	287 \pm 16 ^{a,d}	125 \pm 2,8	124 \pm 2 ^{a,b}	124 \pm 4 ^b
Fruktoz+Kersetin	210 \pm 12 ^c	275 \pm 25 ^d	125 \pm 2,1	132 \pm 6 ^{a,b,c,d}	159 \pm 1 ^{a,b,c,d,e}

a : kontrol grubuyla karşılaştırıldığında $p<0.05$

b : fruktoz grubuyla karşılaştırıldığında $p<0.05$

c : kersetin grubuyla karşılaştırıldığında $p<0.05$

d : başlangıç değeriyle karşılaştırıldığında $p<0.05$

e : 4.haftanın değeriyle karşılaştırıldığında $p<0.05$

Deney başlangıcından itibaren deneyin sonuna kadar her hafta ağırlıkları ölçülen hayvanların başlangıç ve 10. haftanın sonundaki ortalama ağırlıkları Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tüm grupların ilk ve son vücut ağırlıkları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Grupları birbiriyle karşılaştırdığımızda fruktoz ve kersetin uygulanan grupların değerleri kontrol grubuna kıyasla ve başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Çalışma başlangıcında, 5. haftanın ve 10. haftanın sonunda olmak üzere 3 kez hayvanların sistolik kan basınçları ölçülmüştür. Tüm grupların ilk, 5.hafta ve 10. Haftanın sonundaki sistolik kan basıncı ortalamaları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Grupların sistolik kan basınçları tek tek karşılaştırıldığında 5. ve 10.

haftanın sonunda fruktoz grubunda ve fruktoz+kersetin grubunda başlangıç değerine göre artış gözlenmiştir ($p<0,05$).

5. hafta sonunda gruplar arasında sistolik kan basınçları değerlendirildiğinde tüm grupların değerleri kontrol grubundan yüksek, fruktoz grubunun değerinin ise en yüksek olduğu gözlenmiştir.

10. hafta sonunda gruplar arasında sistolik kan basınçları değerlendirildiğinde fruktoz grubunun diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek olduğu, Fruktoz ve Fruktoz+kersetin grupları kersetin grubundan yüksek bulunmuştur.

Çalışmada vücut ağırlığında ve sistolik kan basıncında en yüksek değerler fruktoz uygulanan grupta olduğu tespit edilmiştir. Kersetin grubunda vücut ağırlığında bir fark yokken kan basıncı değerinde gözlemlenen düşüş anlamlıdır. Fruktoz eşliğinde kersetin uygulanan grubun vücut ağırlığında bir fark yokken kan basıncı değerinde düşüş gözlenmiştir. Kersetin vücut ağırlığı düşüşünde etkili olmamakla birlikte kan basıncında etkilidir.

4.2. Obezite İndeksi Bulguları

Çizelge 4.2. Grupların obezite indeksi sonuçları

Gruplar	Lee İndeks (mm) 10. hafta
Kontrol	0,29±,007
Fruktoz	0,31±,007 ^a
Kuersetin	0,30±,002 ^b
Fruktoz+Kuersetin	0,29±,021 ^{b,c}

^a $p<0,05$, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında

^b $p<0,05$, fruktoz grubuyla karşılaştırıldığında

^c $p<0,05$, kuersetin grubuyla karşılaştırıldığında

Lee indeks değerleri 0.300'e eşit ya da daha az olan bir değer yaşamın ilk üç ayı için normal olarak değerlendirilirken 0.300'den yüksek değere sahip olan sıçanlar obez olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 4.2).

Sonuçlarımıza göre 10 hafta sonunda fruktoz grubunun lee indeks değerlerinin, diğer gruplar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Fruktoz+kuersetin grubunun indeksi, sadece kersetin grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

4.3. Serum Lipit Profili Bulguları

Grupların serum lipit profilleri Tablo 4.3 te sunulmuştur.

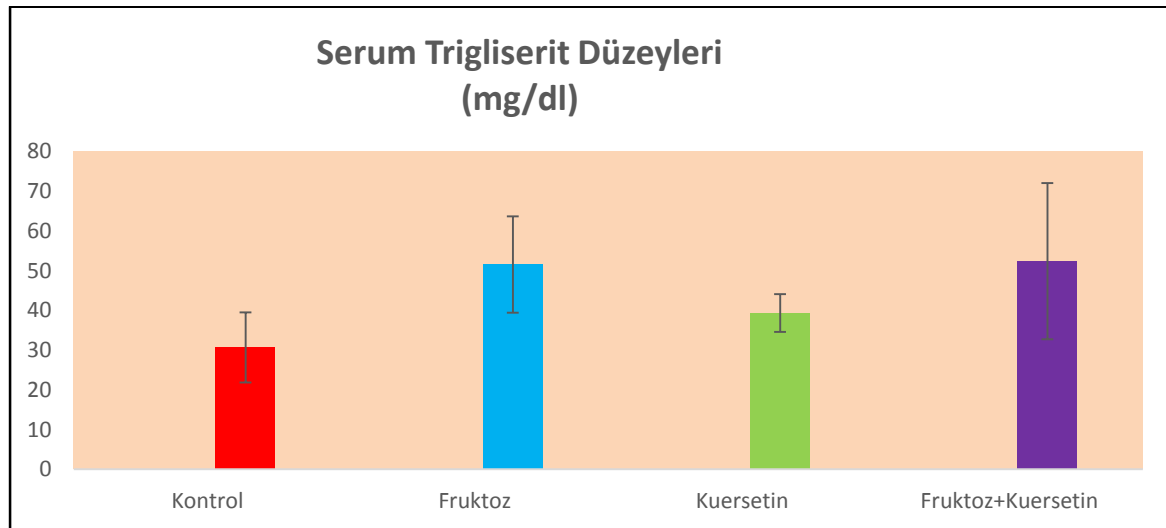
Çizelge 4.3. Serum Trigliserit, Total, LDL, HDL, VLDL kolesterol düzeyleri

	Trigliserit (mg/dl)	Total Kolesterol (mg/dl)	LDL- Kolesterol (mg/dl)	HDL- Kolesterol (mg/dl)	VLDL- Kolesterol (mg/dl)
Kontrol n=6	30±8	49±7	12±2	40±4	6±1
Fruktoz n=6	51±12 ^a	54±2	10±1	42±2	10±2 ^a
Kersetin n=6	39±4 ^b	52±9	13±2 ^b	47±1	7±1 ^b
Fruktoz+kersetin n=6	52±19 ^a	45±5 ^b	8±1 ^{a,c}	37±2	10±4 ^a

a : kontrol grubuyla karşılaştırıldığında p<0.05

b : fruktoz grubuyla karşılaştırıldığında p<0.05

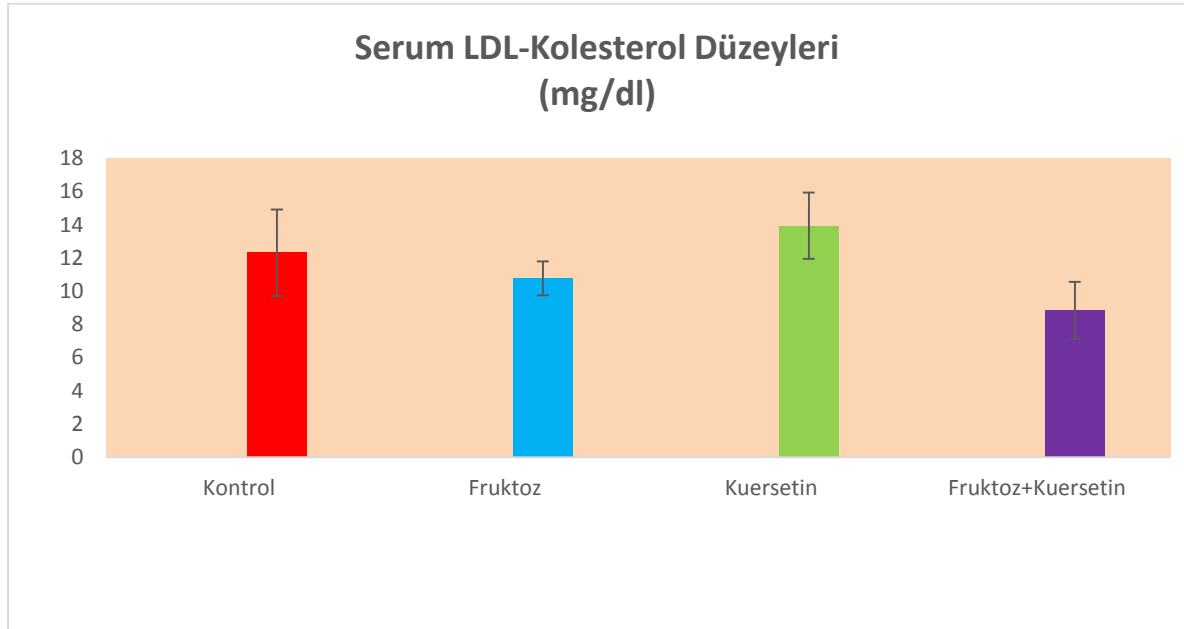
c : kersetin grubuyla karşılaştırıldığında p<0.05



Şekil 4.1. Grupların trigliserit düzeyleri

Grupların trigliserit düzeyleri değerlendirildiğinde fruktoz, kersetin ve fruktoz+kersetin gruplarında kontrol grubundan çok daha yüksek değerler elde edilmiştir. Kontrol grubunu fruktoz alan gruba karşılaştırdığımızda trigliserit düzeylerinde artma görülmüş ve istatistiksel

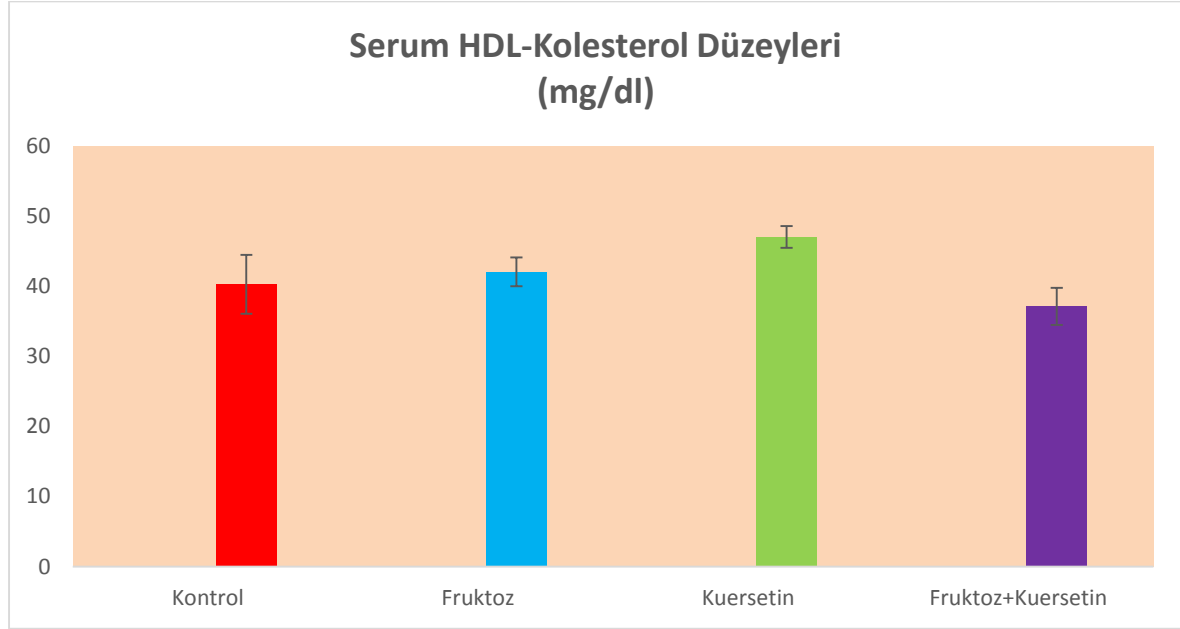
olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.006$; $p<0,05$). Kontrol grubunu kersetin alan grupla kıyasladığımızda trigliserit düzeylerinde artma görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.055$; $p>0,05$). Kontrol grubunu fruktoz+kersetin alan grup ile karşılaştırdığımızda trigliserit düzeylerinde artma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.037$; $p<0,05$). Fruktoz grubu ile kersetin grubu arasında da anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir. Kersetin grubu kontrol grubundan daha yüksek ancak fruktoz grubundan daha düşük trigliserid düzeyine sahiptir ($p=0,025$; $p<0,05$). Fruktoz grubu ile fruktoz+kersetin grubu arasında ($p=0,749$; $p>0,05$) ve kersetin grubu ile fruktoz+kersetin grubu arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmemiştir ($p=0,262$; $p>0,05$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.2. Grupların LDL-kolesterol düzeyleri

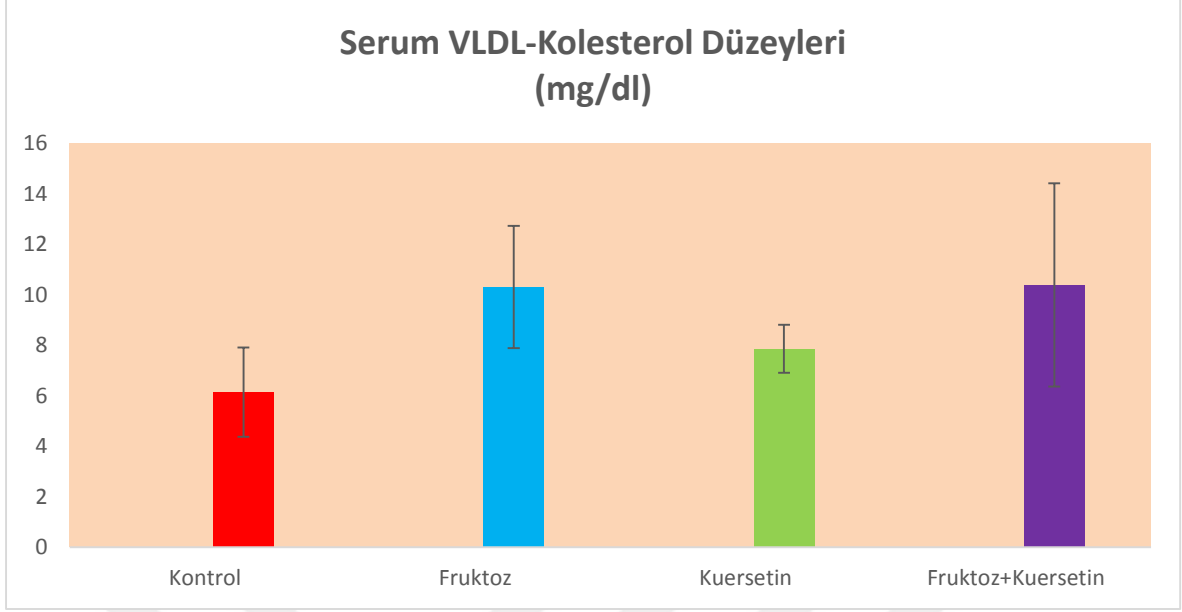
Grupların LDL-kolesterol düzeyleri değerlendirildiğinde kontrole göre kersetin grubunda artış, fruktoz ve fruktoz+kersetin grubunda ise azalma görülmüştür. Kontrol grubunu fruktoz alan grupla karşılaştırdığımızda LDL-kolesterol düzeylerinde azalma görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,199$; $p>0,05$). Kontrol grubunu kersetin alan grupla kıyasladığımızda LDL-Kolesterol düzeylerinde artma görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,631$; $p>0,05$) Kontrol grubunu fruktoz+kersetin grubu ile karşılaştırdığımızda LDL-Kolesterol düzeylerinde azalma görülmüş istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.025$; $p<0,05$). Fruktoz grubu ile kersetin grubu arasında da anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p=0,004$; $p<0,05$). Fruktozlu grup ile ile fruktoz+kersetin grubu arasında ($p=0,054$; $p>0,05$) ve kersetin ile

fruktoz+kersetin grubu arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p=0,004$; $p<0,05$) (Şekil 4.2).



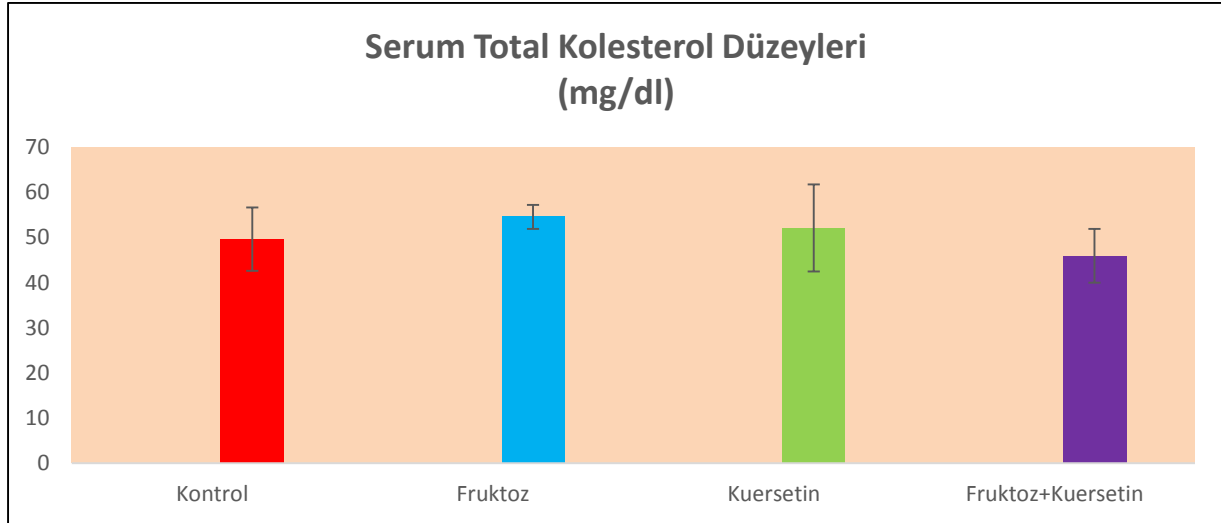
Şekil 4.3. Grupların HDL-kolesterol düzeyleri

Grupların HDL-kolesterol düzeyleri değerlendirildiğinde kontrole göre fruktoz ve kersetin gruplarında artış, fruktoz+kersetin grubunda ise azalma görülmüştür. Kontrol grubunu fruktoz alan grupla karşılaştırdığımızda HDL-kolesterol düzeylerinde artma görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,423$; $p>0,05$). Kontrol grubunu kersetin alan grupla kıyasladığımızda HDL-Kolesterol düzeylerinde artma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,010$; $p<0,05$). Kontrol grubunu fruktoz+kersetin alan grup ile karşılaştırdığımızda HDL-Kolesterol düzeylerinde azalma görülmüş istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,150$; $p>0,05$). Fruktoz grubu ile kersetin grubu arasında ($p=0,004$; $p<0,05$), fruktoz+kersetin grubu arasında ($p=0,016$; $p<0,05$) da istatistiksel fark tespit edilmiştir. Kersetin grubu fruktoz+kersetin grubu arasında da anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p=0,004$; $p<0,05$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.4. Grupların VLDL-kolesterol düzeyleri

Grupların VLDL-kolesterol düzeyleri değerlendirildiğinde fruktoz, kersetin ve fruktoz+kersetin gruplarında kontrol grubundan çok daha yüksek değerler elde edilmiştir. Kontrol grubunu fruktoz alan grupla karşılaştırdığımızda VLDL-kolesterol düzeylerinde artma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,006$; $p<0,05$). Kontrol grubunu kersetin alan grupla kıyasladığımızda VLDL-Kolesterol düzeylerinde artma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,078$; $p>0,05$). Kontrol grubunu fruktoz+kersetin alan grup (grup 4) ile karşılaştırdığımızda VLDL-Kolesterol düzeylerinde artma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,045$; $p<0,05$). Fruktoz grubu ile kersetin grubu arasında da anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p=0,025$; $p<0,05$). Fruktoz grubu ile fruktoz+kersetin grubu arasında ($p=0,749$; $p>0,05$) ve kersetin grubu ile fruktoz+kersetin grubu arasında ($p=0,337$; $p>0,05$) anlamlı istatistiksel fark tespit edilmemiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.5. Grupların total kolesterol düzeyleri

Grupların total kolesterol düzeyleri değerlendirildiğinde kontrole göre fruktoz ve kersetin gruplarında artış görülmüş, fruktoz+kersetin grubunda ise azalma görülmüştür. Kontrol grubunu fruktoz alan grupla karşılaştırdığımızda total kolesterol düzeylerinde artma görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.262$; $p>0,05$). Kontrol grubunu kersetin alan grupla kıyasladığımızda total kolesterol düzeylerinde artma görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,749$; $p>0,05$). Kontrol grubunu fruktoz+kersetin alan grup ile karşılaştırdığımızda total kolesterol düzeylerinde azalma görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.423$; $p>0,05$). Fruktoz grubu ile kersetin grubu arasında da anlamlı istatistiksel fark tespit edilmemiştir ($p=1$; $p>0,05$). Fruktoz grubu ile fruktoz+kersetin grubu arasında ise anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p=0,006$; $p<0,05$). Kersetin ile fruktoz+kersetin grubu arasında da anlamlı istatistiksel fark tespit edilmemiştir ($p=0,109$; $p>0,05$) (Şekil 4.5).

4.4. Serum Glukoz, İnsülin ve HOMA-IR İndeksi Bulguları

Çizelge 4.4. Serum glukoz, insülin ve HOMA-IR düzeyleri

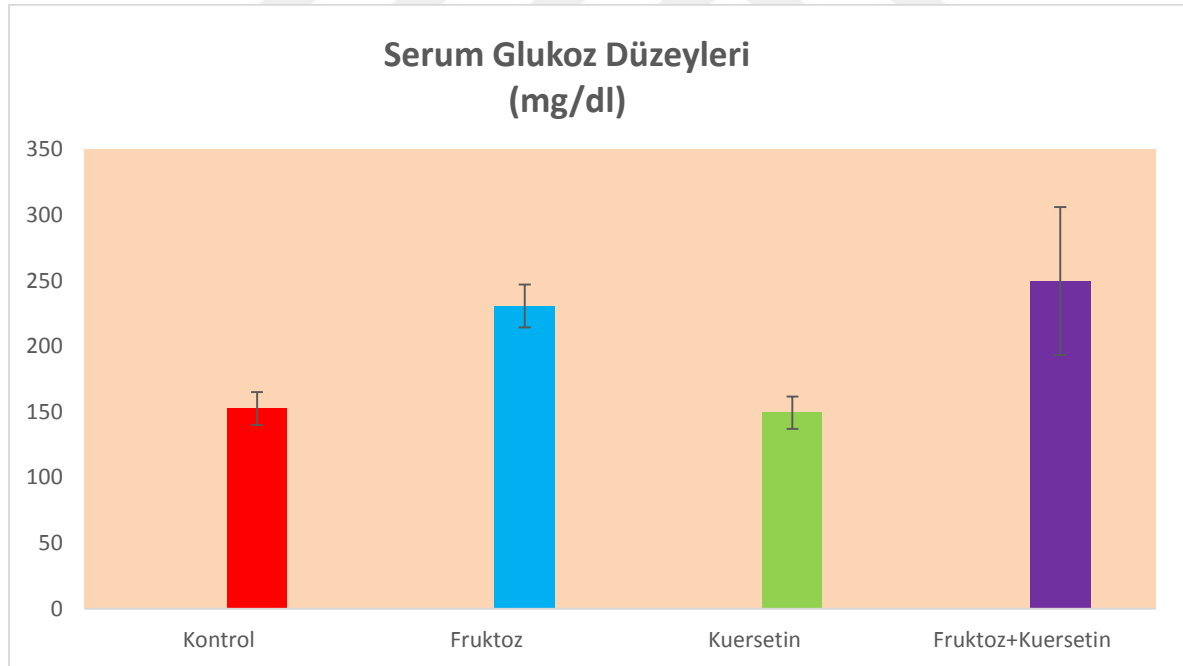
	Glukoz (mg/dl)	İnsülin (mU/L)	HOMA-IR
Kontrol n=6	152±12	5,85±1,11	2,19±0,38
Fruktoz n=6	230±16 ^a	9,16±0,29 ^a	5,21±0,47 ^a
Kersetin n=6	149±12 ^b	6,38±1,40 ^b	2,37±0,61 ^b
Fruktoz+kersetin n=6	249±56 ^{a,b}	6,35±1,27 ^b	3,92±1,22 ^a

+

a : kontrol grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$

b : fruktoz grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$

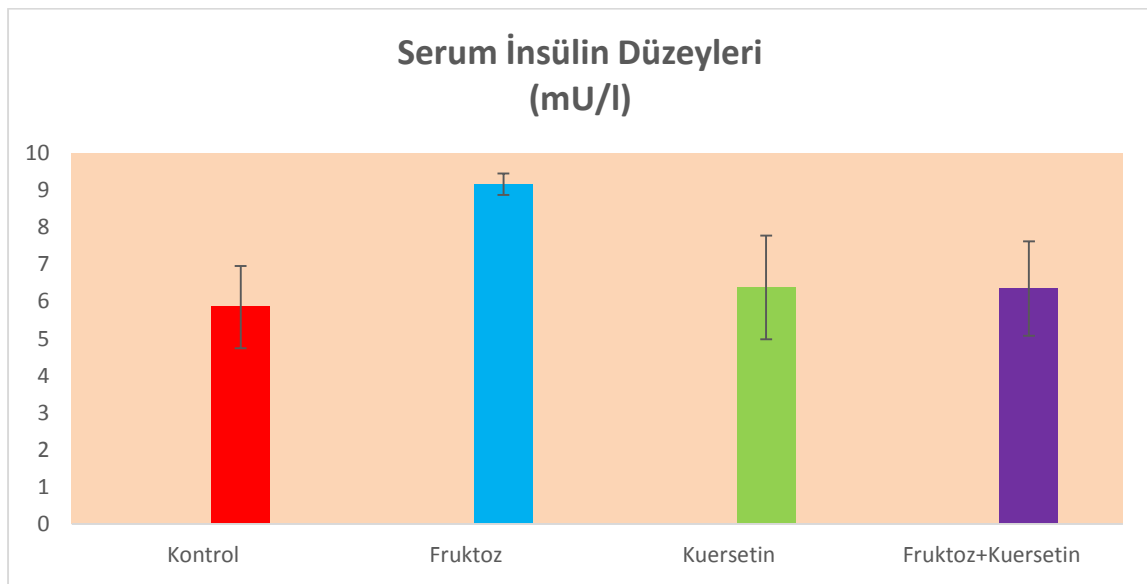
c : kersetin grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$



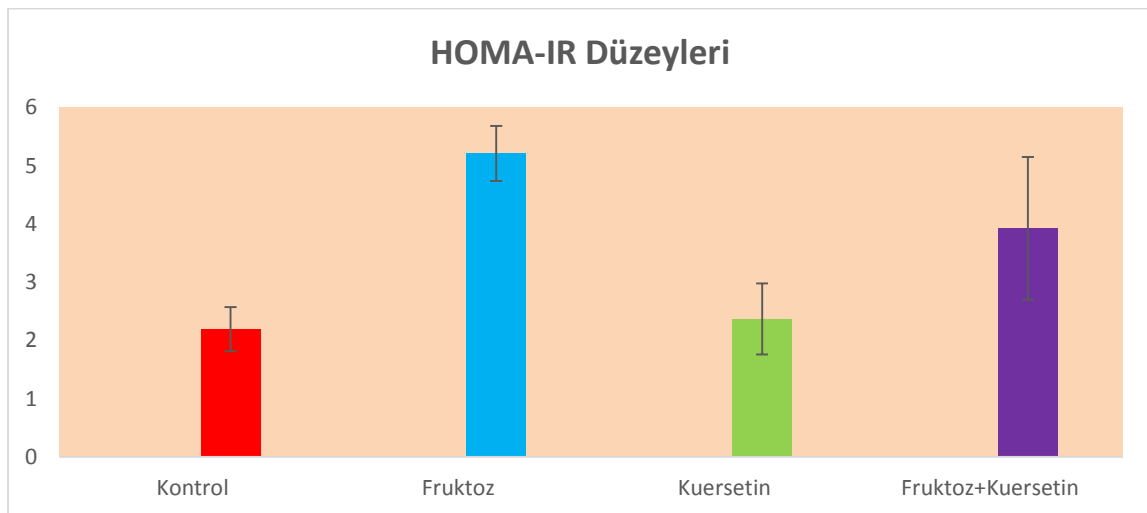
Şekil 4.6. Grupların serum glukoz düzeyleri

Glukoz düzeyleri değerlendirildiğinde fruktoz ve fruktoz eşliğinde kersetinin uygulanan grupların kontrol grubundan yüksek, yalnızca kersetin uygulanan grubun değerleri ise düşük bulunmuştur. Kontrol grubunu fruktoz alan grupla karşılaştırdığımızda glukoz düzeylerinde artma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.004$; $p>0,05$).

Kontrol grubunu kersetin alan grupla karşılaştırdığımızda glukoz düzeylerinde azalma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.470$; $p>0,05$). Kontrol grubunu fruktoz+kersetin alan grupla karşılaştırdığımızda glukoz düzeylerinde artma görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.004$; $p>0,05$). Fruktoz grubu ile kersetin grubu arasında da anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p=0,004$; $p<0,05$) Fruktoz grubu ile fruktoz+kersetin grubu arasında ise anlamlı istatistiksel fark tespit edilmemiştir ($p=0,748$; $p>0,05$). Fruktoz grubu ile fruktoz+kersetin grubu arasında da anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur ($p=0,004$; $p<0,05$) (Tablo 4.4, Şekil 4.6).



Şekil 4.7. Grupların serum insülin düzeyleri



Şekil 4.8. Grupların HOMA-IR düzeyleri

İnsülin ve HOMA-IR düzeyleri değerlendirildiğinde fruktoz grubu diğer gruplar ile kıyaslandığında yüksek değerler elde edilmiştir. Fruktoz ve fruktoz+kersetin gruplarının HOMA-IR değerleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (Tablo 4.4 ve Şekil 4.7, 4.8).

4.5. Karaciğer Dokusu Oksidatif Stres Bulguları

Çizelge 4.5. Karaciğer dokusu MDA, AOPP, NO, TAS ve TOS düzeyleri

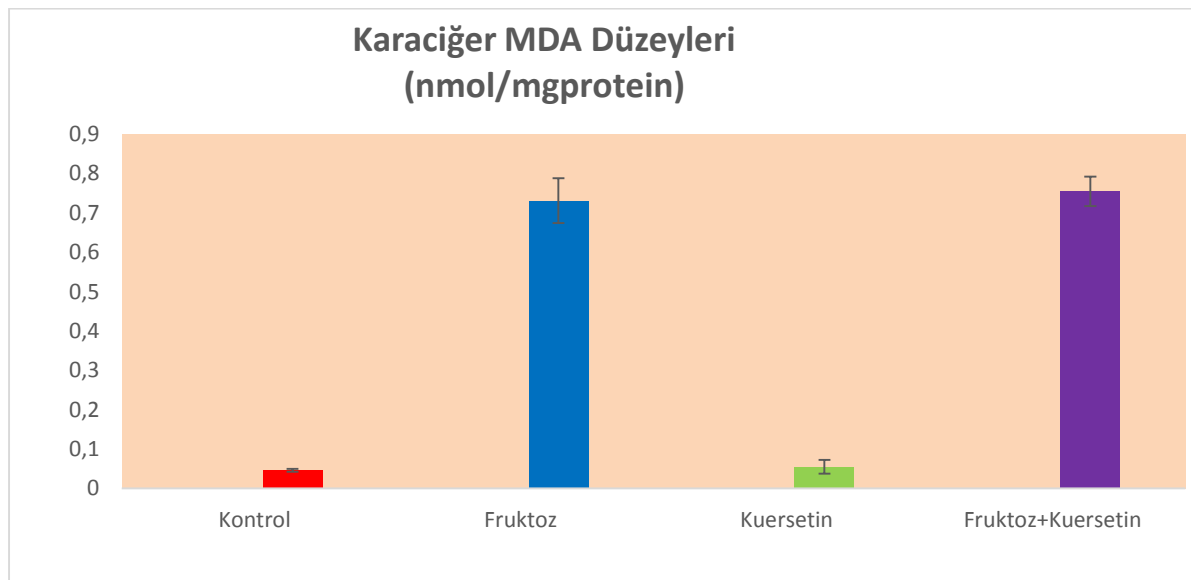
	MDA (nmol/mg protein)	AOPP (nmol/mg protein)	NO (nmol/mg protein)	TAS umol Trolox Ekiv./mg protein	TOS nmol H ₂ O ₂ Ekiv./mg protein
(1) Kontrol	0,046±0,00	0,52±0,16	0,070±0,02	23,81±4,5	0,49±0,03
(2) Fruktoz	0,731±0,05 ^a	0,81±0,18 ^a	0,082±0,04	26,46±4,4	0,53±0,01 ^a
(3) Kersetin	0,054±0,01 ^b	0,48±0,10 ^b	0,065±0,01	23,31±3,88	0,48±0,05
(4) Fruktoz+Kersetin	0,754±0,03 ^{a,c}	0,33±0,14 ^b	0,052±0,02	27,43±3,81	0,52±0,06

a : kontrol grubuyla karşılaştırıldığında p<0.05

b : fruktoz grubuyla karşılaştırıldığında p<0.05

c : kersetin grubuyla karşılaştırıldığında p<0.05

4.5.1. Karaciğer dokusu mda düzeyi bulguları



Şekil 4.9. Karaciğer MDA düzeyleri (Ortalama ± Standart Hata)

Karaciğer dokusu MDA düzeyleri; fruktoz, kersetin, fruktoz+kersetin gruplarında kontrole göre artmış bulunmuştur (Şekil 4.9).

Karaciğer dokusu MDA düzeyleri için kontrol grubu ile fruktoz alan grup karşılaştırıldığında MDA düzeylerinde artma görülmüş, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,004$; $p<0,05$).

Kontrol grubunu kersetin alan grup ile karşılaştırdığımızda MDA düzeyi kersetin alan grupta artmış olup aralarında istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır. ($p=0,575$; $p>0,05$).

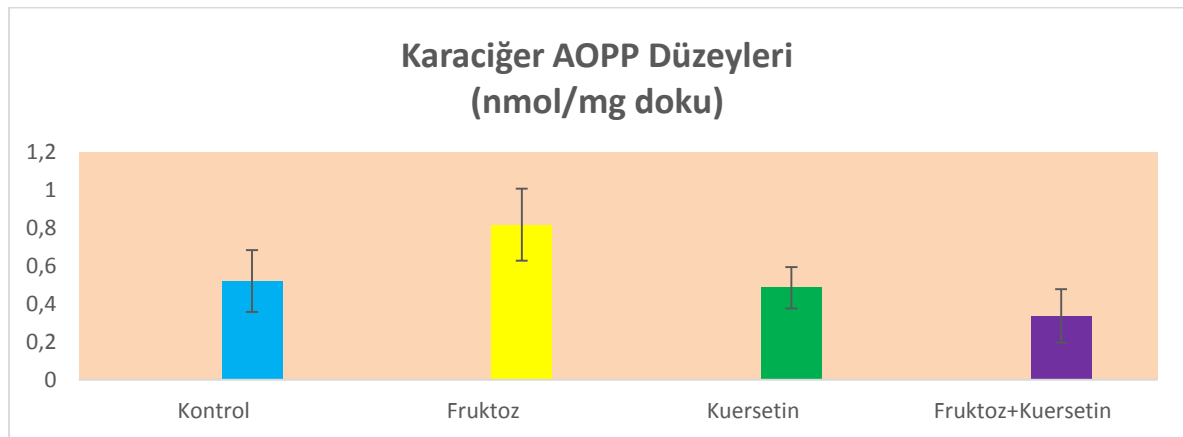
Kontrol grubunu fruktoz+kersetin alan grup ile karşılaştırdığımızda MDA düzeyi fruktoz+kersetin alan grupta artmış olup aralarında istatistiksel olarak önemli fark bulunmuştur ($p=0,004$; $p<0,05$).

Fruktoz grubu ile kersetin arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p=0,004$; $p<0,05$). Kersetin grubunda daha düşük MDA düzeyleri saptanmıştır.

Fruktoz grubu ile fruktoz+kersetin grubu arasında ise anlamlı istatistiksel fark tespit edilmemiştir ($p=0,3$; $p>0,05$).

Kersetin grubu ile fruktoz+kersetin grubu arasında da anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p=0,004$; $p<0,05$).

4.5.2. Karaciğer dokusu AOPP düzeyi bulguları



Şekil 4.10. Karaciğer AOPP düzeyleri (Ortalama \pm Standart Hata)

Karaciğer dokusu AOPP düzeyleri; fruktoz grubunda kontrole göre artmış, kersetin ve fruktoz+kersetin grubunda ise azalmış bulunmuştur (Şekil 4.10).

Karaciğer dokusu AOPP düzeyleri için kontrol grubu ile fruktoz alan grup karşılaştırıldığında AOPP düzeylerinde artma görülmüş, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,025$; $p<0,05$).

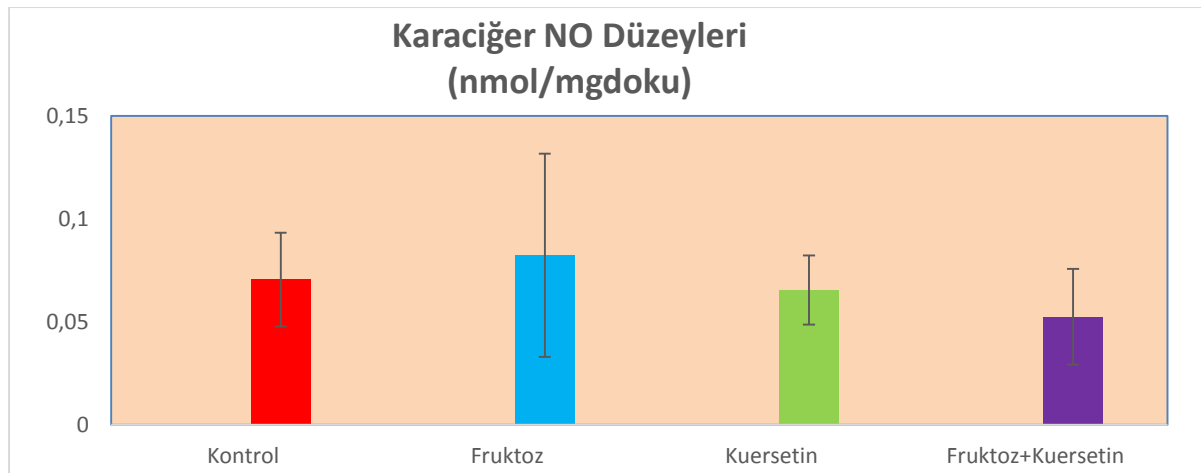
Kontrol grubunu kersetin alan grup ile karşılaştırdığımızda AOPP düzeyi kersetin alan grupta azalmış olup aralarında istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır ($p=0,873$; $p>0,05$).

Kontrol grubunu fruktoz+kersetin alan grup ile karşılaştırdığımızda AOPP düzeyi fruktoz+kersetin alan grupta azalmış olup aralarında istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır. ($p=0,109$; $p>0,05$).

Fruktoz ile kersetin grubu arasında ($p=0,01$; $p<0,05$) ve fruktoz+kersetin arasında ($p=0,004$; $p<0,05$) anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir

Kersetin ile fruktoz+kersetin arasında ise anlamlı istatistiksel fark tespit edilmemiştir ($p=0,150$; $p>0,05$).

4.5.3. Karaciğer dokusu NO düzeyi bulguları



Şekil 4.11. Karaciğer NO düzeyleri (Ortalama \pm Standart Hata)

Karaciğer dokusu AOPP düzeyleri; fruktoz grubunda kontrole göre artmış, kersetin ve fruktoz+kersetin grubunda ise azalmış bulunmuştur (Şekil 4.11).

Karaciğer dokusu NO düzeyleri için kontrol grubu ile fruktoz alan grup karşılaştırıldığında NO düzeylerinde artma görülmekle birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,873$; $p>0,05$).

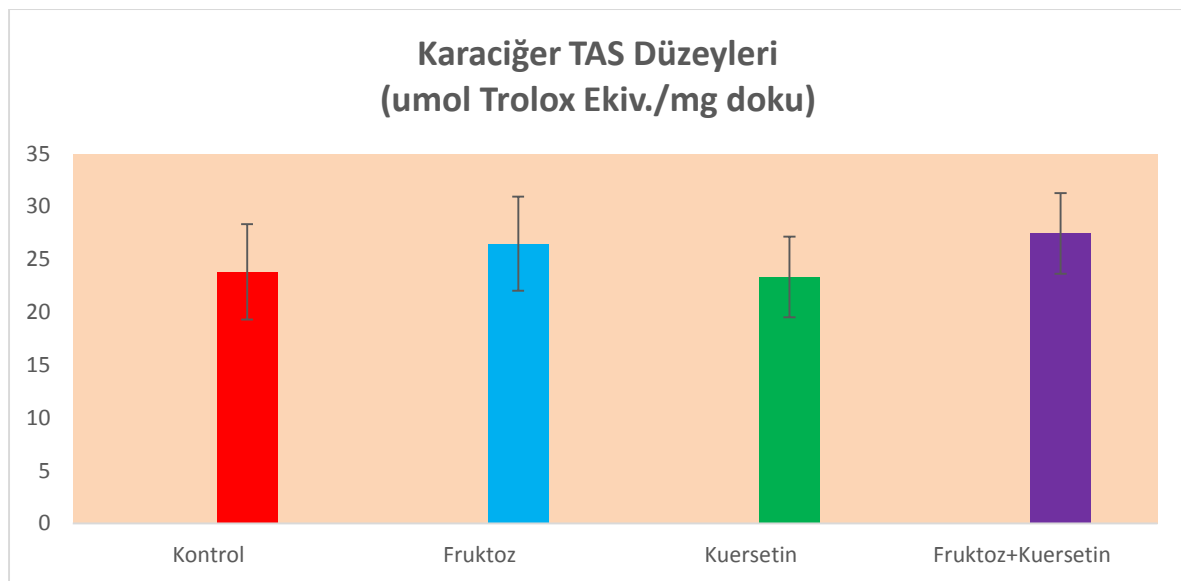
Kontrol grubunu kersetin alan grup ile karşılaştırdığımızda NO düzeyi kersetin alan grupta azalmış olup aralarında istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır ($p=0,631$; $p>0,05$).

Kontrol grubunu fruktoz+kersetin alan grup ile karşılaştırdığımızda NO düzeyi fruktoz+kersetin alan grupta azalmış olup aralarında istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır ($p=0,2$; $p>0,05$).

Fruktoz grubu ile kersetin grubu arasında ($p=0,631$; $p>0,05$) ve fruktoz+kersetin alan grup arasında ($p=0,262$; $p>0,05$) da anlamlı istatistiksel fark tespit edilmemiştir.

Kersetin ve fruktoz+kersetin grupları arasında da anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=0,337$; $p>0,05$).

4.5.4. Karaciğer dokusu TAS düzeyi bulguları



Şekil 4.12. Karaciğer TAS düzeyleri (Ortalama ± Standart Hata)

Karaciğer dokusu TAS düzeyleri; fruktoz ve fruktoz+kersetin alan gruplarda kontrole göre artmış, kersetin alan grupta ise azalmış bulunmuştur (Şekil 4.12).

Karaciğer dokusu TAS düzeyleri için kontrol grubu ile fruktoz alan grup karşılaştırıldığında TAS düzeylerinde artma görülmekle birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,297$; $p<0,05$).

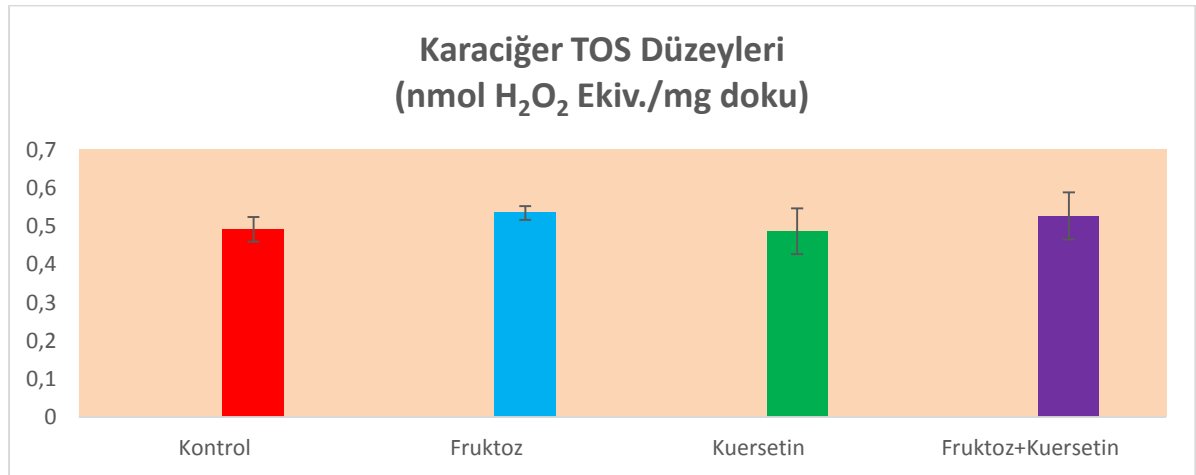
Kontrol grubunu kersetin alan grup ile karşılaştırdığımızda NO düzeyi kersetin alan grupta az miktarda azalmış olup aralarında istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır ($p:0,749$; $p>0,05$).

Kontrol grubunu fruktoz+kersetin alan grup ile karşılaştırdığımızda NO düzeyi fruktoz+kersetin alan grupta artmış olup aralarında istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır ($p=0,173$; $p>0,05$).

Fruktoz grubunu ile kersetin ($p=0,262$ $p>0,05$) ve fruktoz+kersetin grubu ($p=0,873$; $p>0,05$) ile kıyaslandığında aralarında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmemiştir.

Kersetin ve fruktoz+kersetin grupları arasında da anlamlı istatistiksel fark tespit edilmemiştir ($p=0,078$; $p>0,05$).

4.5.5 Karaciğer dokusu TOS düzeyi bulguları



Şekil 4.13. Karaciğer TOS düzeyleri (Ortalama ± Standart Hata)

Karaciğer dokusu TOS düzeyleri; fruktoz ve fruktoz+kersetin alan gruplarda kontrole göre artmış, kersetin alan grupta ise azalmış bulunmuştur (Şekil 4.13).

Karaciğer dokusu TOS düzeyleri için kontrol grubu ile fruktoz alan karşılaştırıldığında TOS düzeylerinde artma görülmüş, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,037$; $p<0,05$).

Kontrol grubunu kersetin alan grup ile karşılaştırdığımızda TOS düzeyi kersetin alan grupta azalmış olup aralarında istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubunu fruktoz+kersetin alan grup (grup 4) ile karşılaştırdığımızda TOS düzeyi fruktoz+kersetin alan grupta artmış olup aralarında istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır ($p=0,109$; $p>0,05$).

Fruktoz ile kersetin ($p=0,078$; $p>0,05$) ve fruktoz+kersetin grubu ($p=0,749$; $p>0,05$) arasında da anlamlı istatistiksel fark tespit edilmemiştir.

Kersetin ve fruktoz+kersetin grupları arasında da anlamlı istatistiksel fark tespit edilmemiştir ($p=0,2$; $p>0,05$).



5. TARTIŞMA

MetS önemli toplum sağlığı problemidir. Hayvan ve insan modellemelerinde yüksek fruktozla beslenme MetS gelişmesinde önemli çevresel faktördür. Hayvan modelleri ile yapılmış çalışmalarda fruktozlu beslenmenin MetS geliştirdiğini açıkça belirtilmiştir [108-110].

Yüksek fruktozlu diyetle yapılmış MetS modellerinde sendromun tüm bileşenleri görülmekte ve bu bileşenler insan modeline benzerlik göstermektedir. Ancak sıçanlarda ortaya çıkan metabolik değişiklikler çalışma planıyla farklılıklar göstermektedir. Kullanılan ratın soyu (Wistar/Sprague-Dawley), fruktozun verilme yolu (oral/yem ile birlikte), hayvanın yaşı (genç/yaşlı) ve fruktozun uygulama süresi ve dozu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [17, 33, 111].

Yapılan araştırmalar incelendiğinde, içme suyu içinde fruktoz (%5-30) verilmesi ile MetS geliştiğini kanıtlayan pek çok çalışma mevcuttur [112, 46, 113, 114].

Çalışmamızda fruktoz aracılı MetS oluşumuna daha hassas olduğu belirtilen Sprague–Dawley sıçan soyu kullanılmıştır [31]. Yöntem kısmında da belirtildiği gibi hayvanların içme sularına % 20lik fruktoz ve 10 hafta süreyle eklenmiş ve bu sürenin sonunda MetS kriterleri değerlendirilmiştir.

Meyve ve sebze bol bulunan ve bir flavonoid olan kersetinin güçlü bir antioksidan olduğu belirtilmiştir. Literatürde MetS’da görülen fonksiyonel değişikliklerin önlenmesinde ve iyileştirilmesinde kersetinin önemine vurgu yapılmaktadır [115, 116].

Araştırmamızda fruktoz aracılı MetS modeli oluşturup, kersetin uygulamasının MetS üzerindeki antioksidan etkisi karaciğer dokusunda araştırılmıştır. MDA, ADMA, NO, TAS ve TOS düzeylerinde kersetinin iyileştirici etkisi olup olmayacağı incelenmiştir. Kersetin uygulaması hem tek başına hem de fruktozla birlikte yapılmıştır.

Çalışmamızda 10 haftalık süreçte fruktoz ile hayvanların vücut ağırlıklarının arttığı gözlenmiştir. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde fruktoz diyeti ile sıçanların vücut ağırlığında belirgin artış rapor edilen çalışmalar mevcuttur [117-119].

Bocarsly ve ark. (2010), ratlardaki çalışmalarında yüksek fruktoz uygulamasının hem uzun ve kısa sürelerde içinde vücut ağırlığında artışa neden olduğunu belirtmişlerdir [120]. Başka çalışmada da fruktozun MetS bileşenlerine aşikar şekilde sebep olduğu ve ayrıca vücut ağırlığında artışa neden olduğunu bildirmiştir [121].

Kersetin tek başına ve de fruktozla birlikte verilmesinin MetS modelinde vücut ağırlığı üzerinde etkisiz olduğu, beklenenin aksine kersetinin fruktoz gibi davranarak vücut ağırlığında artışa, özellikle visceral yağlanmaya neden olduğu gözlenmiştir. Rivera ve ark. (2008), vücut ağırlığına kersetinin etkisinin doz bağımlı olarak farklılık gösterdiğini, yüksek dozlarda vücut ağırlığını azaltabileceğini, düşük dozlarda ise etkisiz kalacağını belirtmişlerdir [116]. Yüksek doz kersetinin vücut ağırlığı üzerinde etkili olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [122]. Diğer bir araştırmada 14 haftalık fruktozdan zengin diyetle uygulanan sıçanlarda vücut ağırlığının arttığı, ancak 4 hafta 50mg/kg kersetinin vücut ağırlığına etkisinin olmadığı rapor edilmiştir [115]. Çalışmamızın sonuçları literatür ile benzerlik göstermektedir. Literatür ve çalışmamız sonuçları ışığında kersetinin uygulanan dozu ve kullanım süresi ile hayvanların vücut ağırlığına etkilerinin değişkenlik gösterdiğini söylemek mümkündür. Kullandığımız kersetin dozu yapılmış çalışmalara uygun olarak belirlenmiştir [85, 116, 123].

Çalışmamızda 10 hafta fruktoz uygulamasının sistolik kan basıncının önemli derecede arttığı kersetin uygulamasının ise hipertansiyon üzerinde düşürücü etki gösterdiği tespit edilmiştir. Mostardo ve ark. (2012), ratlarda kronik yüksek fruktoz uygulamasının metabolik sendromun gelişmesine neden olduğunu, MetS kriterlerinin önemli bir parametresi olan diastolik kan basıncını arttırdığını ve çalışmamıza benzer şekilde 10 hafta boyunca uyguladıkları egzersizin bu artışı düzelttiğini bulmuşlardır [124]. Düşük doz kersetinin kan basıncını azalttığı ve gözlenen antihipertansif etkinin endotel bozukluğu üzerindeki etkiyle pozitif ilişkili olduğu belirtilmiştir [116].

Spontan hipertansif sıçanlarda yapılan araştırmada 5 hafta süreyle günde tek doz kersetin uygulamasının sistolik kan basıncını ciddi oranda düşürdüğü [78], insanlar üzerindeki bir araştırmada ise 8 hafta kersetin tedavisinin endotel üzerinde etki gösterdiği, antihipertansif etkiye yol açtığı gösterilmiştir [84]. Çalışmamızın sonuçları da bu bilgilerle paraleldir.

Çalışmamızda obeziteyi göstergesi olan lee indeks verilere bakıldığında fruktoz ile vücut ağırlıklarında artış gözlenmiş ve obezite geliştiği tespit edilmiştir. Kersetin uygulamasının

fruktoz aracılı bu obeziteyi iyileştirdiği gözlenmiştir. Kim ve ark. (2012), kersetinden zengin gıdalarla beslenmenin vücut yağ kitlesini azalttığını belirtmişlerdir [125]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kersetin uygulaması ile vücut ağırlığı azalmış ancak, ancak bu kersetin tek başına kullanıldığında görülürken, fruktoz ile birlikte vücut ağırlığını düşürmede etkisi olmamıştır.

Çalışmamızda trigliserit miktarının fruktoz etkisiyle istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği bulunmuştur. Hayvanlara fruktoz verildikten sonra total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol miktarının arttığı ancak bu artışın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. VLDL-kolesterol'ün trigliserit içerdiği için fruktoz etkisiyle trigliserit artışına bağlı olarak arttığı gözlenmiştir. Sonuçlarımızdaki trigliserit seviyesindeki artış literatürdeki çalışmalarla benzerdir [33, 119, 126]. Fruktoz+kersetin grubunda trigliserit seviyesinin yükseldiği gözlenmiştir. Fruktozun yanında kersetin kaynaklı trigliserid artışı olduğunu da söyleyebiliriz.

Fruktoz ile oluşturulan MetS modelinde 50 mg/kg/gün kersetinin serum trigliserit düzeyini önemli düzeyde azalttığı bildirilmiştir [115]. Jung ve ark. (2013)'nın yaptığı çalışmada, yüksek yağ diyetiyle yapılan obezite modelinde kersetinin trigliserid azaltıcı etkisinin yağ sentezini düzenlediğini belirtilmişlerdir [127].

Ganoni ve ark. (2009), kersetin antioksidan kapasite ve lipit profilini düzenleyerek kardiyovasküler risk faktörlerini azalttığını, sağlıklı sıçanlar üzerindeki çalışmada kersetin verilmesinin sıçan karaciğer dokusunda hem yağ asit sentezini hem de trigliserit düzeylerini düşürdüğünü, dolayısıyla VLDL kolesterol'de de anlamlı azalma tespit ettiklerini rapor etmişlerdir [128].

Sun ve ark. (2015) kersetinin, kısa süre yüksek yağlı diyetle beslenmiş sıçanlarda oksidatif stresini iyileştirdiğini, karaciğer yağlanmasını azalttığını, lipit ve glukoz metabolizmasını regüle ettiğini raporlamışlardır [129].

Literatürde fruktoz ile birlikte kersetin verilen çalışmaların sonuçlarında çelişkiler bulunmaktadır. Bu çelişki kersetinin farklı dozlarının kullanımından kaynaklanabilir. Diğer taraftan Panchal ve ark. (2012), mısır şurubuyla besledikleri ratların trigliserid düzeylerinin kersetin uygulaması sonrası arttırdığını bulmuşlardır. Kersetin etkisi ile lipoliz olduğunu ve

bu yağların dokularda depolanmasının kersetin tarafından engellendiğini savunmuşlardır [130]. Araştırmamızın sonuçları bu çalışma ile benzerdir.

Çalışmamızda kersetin tek başına verildiğinde total kolesterolde etkisiz olurken, HDL-kolesterolü ve LDL-kolesterolü arttırdığı ancak VLDL-kolesterolü trigliserit değerlerine benzer şekilde düşürdüğü gözlenmiştir. Fruktoz+kersetin uygulaması ise total kolesterol ve LDL-kolesterolü azaltırken, HDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol üzerinde etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Rivera ve ark. (2008), MetS modelinde farklı dozlarda uygulanan kersetininin total kolesterolü düşürdüğünü [116], Abo-youssef ve ark. (2015), 14 haftalık fruktozla alan sıçanlara farklı dozlarda verilen kersetinin total kolesterolü düşürücü etkisinin olduğunu göstermişlerdir [115]. Bu sonuçlar çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Literatürde bizim çalışmamıza benzeyen doz ve sürede kersetin uygulamasının HDL, LDL ve VLDL kolesterol üzerine etkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır.

Egert ve ark (2009), 25-65 yaş arası MetS ve obezite hastalarına günlük 150 mg/gün kersetin 6 hafta sürede verilmiş ve sistolik kan basıncında ve LDL-kolesterol düzeylerinde azalma tespit etmişlerdir. Düzenli flavonoid alımının kardiyovasküler hastalıkları azalttığını belirtmişlerdir [131].

Yaptığımız çalışmada fruktoz aracılı MetS modelinde, serum insülin, glukoz ve insülin direnci (HOMA-IR) ölçülerek kersetinin olası koruyucu ve tedavi edici etkileri araştırılmıştır. Fruktozla serum glukoz ve insülin düzeylerinin yükseldiği ve HOMA-IR değerlerinin de insülin direncini gösterecek kadar arttığı bulunmuştur. Fruktozla yapılmış deneysel MetS modellerinde de bu parametreler önemli derecede değişiklik saptanmıştır [115, 119, 130, 132-135)

Çalışmamızda fruktoz grubunda belirgin sistolik kan basıncı yükselmesi, serum trigliserit ve VLDL-kolesterol artışı, serum insülin düzeylerinde artış, yüksek HOMA-IR değerleri bulunmuştur. Bulgularımıza göre %20lik fruktoz çözeltisi ile 10 hafta sürede hedeflediğimiz MetS modelini oluşturduğumuzu söylemek mümkündür.

Kersetinin serum glukoz ve insülin düzeylerini ayrıca insülin direncini fruktoz almış gruba göre azalttığı, kersetin grubu değerlerinin kontrol grubuna yakın olduğu bulunmuştur. Vessal ve ark. (2003), sağlıklı sıçanlara kersetin uygulaması sonucunda, sıçanların plazma glukozlarının değişmediğini rapor etmişlerdir [85]. Bizim çalışmamızda da kontrol ve kersetin grubunun değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Kersetinin fruktoz ile verilmesiyle insülini anlamlı derecede düşürdüğü, glukozu ise bir miktar yükselttiği ve insülin direnci üzerine etkili olmadığı tespit edilmiştir. Abo-Youssef (2015), kersetinin glukoz transporter II aracılığıyla enterositlere glukoz geçişini azaltarak ve kaslarda GLUT-4 aktivitesini artırarak etki ettiğini savunmuştur. Çalışmasında sıçanlarda diyabet modeli oluşturmuş, 50 mg/kg/gün 14 hafta süreyle kersetin uygulamış ve insülin düzeylerinin ve HOMA-IR skorunun azaldığını tespit etmiştir [115]. Mahmoud ve ark. (2013), streptozotosin ile diyabet oluşturdukları sıçan modelinde, kersetin grubunun insülin ve insülin direnci açısından kontrol grubuyla kıyasladıklarında herhangi bir değişiklik görmediklerini, ancak kersetinin vasküler komplikasyonları iyileştirmede güçlü etkiye sahip olduğunu paylaşmışlardır. Bu sonuçları kersetinin antiinflamatuvar etkisi ile açıklamışlardır [136]. Vessal ve ark. (2003), kersetinin anti-diyabetik etkili oluşunu, pankreas hücre yenilenmesini sağlayarak insülin salınımının arttırmasına bağlamışlardır [85]. Roslan ve ark. (2017), 28 gün boyunca 10, 25 ve 50 mg/kg/gün kersetini diyabetik sıçanlar üzerinde uygulamış ve diyabetik sıçanlarda deneyin başlangıcında kontrol grubundan oldukça düşük olan insülin seviyesinin, kersetin uygulamasıyla arttığını tespit etmişlerdir. Kersetinin diyabetik sıçanlarda tedavi etkinliğini vurgulamışlardır [137]. Çalışmamızın sonuçlarının diğer araştırmalarla çelişkili olması kullandığımız kersetinin doz ve süre ve sıçan soyundaki farklılığından kaynaklanabilir.

MetS kardiyovasküler hastalıklar için ciddi risk faktörüdür. Sendromun önemli bileşenlerinden biri olan insülin direnci ve endotel bütünlüğü arasında yakın bağlantı olduğu düşünülmektedir [138].

Çalışmamızda fruktoz aracılı MetS modelinde endotel disfonksiyonunun olup olmadığını anlayabilmek için NO düzeyleri ölçülmüş, kersetinin NO üzerindeki etkisi incelenmiştir. Fruktozun NO miktarını arttırdığı, kersetinin tek başına verilmesi ile kontrol grubundan daha düşük NO düzeylerine neden olduğu, fruktoz ile birlikte verildiğinde ise fruktozun yol açtığı artmış NO düzeylerini istatistik olarak anlamlı olmayacak şekilde düşürdüğü bulunmuştur.

iNOS, fruktoza ile gelişen olası bir inflamasyon sonucu ortaya çıkan sitokinlerle aktive olan ve patolojik şartlarda çok fazla miktarda NO oluşumuyla sonuçlanan bir moleküldür [139]. Çalışmamızda fruktoz aracılıklı NO artışı, iNOS aktivitesinin artması sebebiyle olabileceğini düşünmekteyiz. iNOS aktivasyonu sonucu oluşan aşırı düzeydeki NO, patolojik şartlarda oluşan süperoksit radikaliyle birleşip oksidan etkili peroksidinitratı oluşturmakta ve damar duvarı hasarına neden olmaktadır. Sonuç olarak endotel disfonksiyonuna bağlı kardiyovasküler hastalıklar görülür [20-140].

Araştırmacılar, kersetin uygulamasının NO oluşumunu etkilediğini bildirmişler. Bunu da iNOS'u inhibe ederek NO miktarını düzenlediği şeklinde açıklamış ve oluşan NO'nun yalnız eNOS kaynaklı olduğunu iddia etmektedirler [141-142].

Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla fruktoz grubunda MDA, AOPP ve TOS parametrelerinde istatistik olarak anlamlı artış tespit edilirken, NO ve TAS düzeylerindeki artış anlamlı bulunmamıştır.

STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların oksidan-antioksidan dengesine kersetinin etkisinin araştırıldığı çalışmada; diyabet grubunda artmış açlık glukoz düzeylerinin yanısıra MDA ve NADPH aktiviteleri yükselirken, SOD ve CAT aktivitelerinin düştüğü, kersetin ile glukozun az da olsa düştüğü, MDA ve NADPH aktivitelerinin azaldığı ve SOD ve CAT aktivitelerinin arttığı raporlanmıştır [143]

Liang ve ark (2011), STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda kersetinin yaptığı çalışmada, serum SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinin diabet grubunda anlamlı şekilde düştüğü, bu gruba oral olarak kersetin verilmesiyle SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinin anlamlı bir şekilde yükseldiğini gözlemişlerdir [144].

STZ uygulaması yapılarak diyabet oluşturulan farelerde diyabet oluşmadan önce 15 mg/kg dozda kersetinin koruyucu etkisinin incelendiği çalışmada, kersetinin pankreatik β -hücre bütünlüğünü koruduğu ve diyabetin komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Kersetinin glikoz tolerans eğrisini normale çevirdiği de belirtilmiştir [145]. Kanter ve ark. (2007)'da diyabet oluşturduktan sonra kersetin tedavisi yaptıkları sıçanlarda serum glikoz düzeylerinde azalma, insülin düzeylerinde ise artma tespit etmişlerdir [146].

El-Baky ve ark. (2011) deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda kersetin uygulanan grubun pankreasında sorbitol, SOD, GPx, MDA ile serum glikoz düzeyleri, insülin, insülin resistansı, β -hücre fonksiyonu ve nitrik oksit (NO) düzeylerini incelediklerinde, bu parametrelerde elde edilen değerlerinin normal düzeylerde olduğu, bununda kersetinin koruyucu etkisinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir [147].

Çalışmamızda fruktoz, MDA, AOPP, ve TOS düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecede artırmış, NO ve TAS düzeylerindeki artışın ise anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Fruktoz ile birlikte kersetin uygulandığında MDA, TAS ve TOS düzeylerinin değişmediği, AOPP ve NO seviyelerinin fruktoz grubuna göre azaldığı saptanmıştır, bu azalmanın AOPP de anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Kersetin tek başına verildiğinde ise çalışılan parametrelerde herhangi bir değişmeye rastlanmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde NO dışındaki parametrelerle ilgili serum ve karaciğer dokusunda yapılmış başka araştırmalara rastlanmamıştır.



6. SONUÇ

Araştırmamızda deney hayvanlarına 10 hafta süresince içme suyu içinde %20lik fruktoz uygulaması sonucu MetS modeli başarı ile gerçekleştirilmiştir. Hipertansiyon, hipertrigliseridemi, insülin artışı, insülin direnci oluşumu ile görülmüş, yeterli kriterler sağlanmıştır. Kersetinin bu dozda uygulamasının MetS üzerindeki antioksidan etkisi karaciğer dokusunda araştırılmıştır. Sıçanlarda obeziteyi kanıtlamak için Lee index hesaplanmıştır. MetS modelinde kötüye giden MDA, ADMA, NO, TAS ve TOS düzeylerinde kersetinin bu dozu ile iyileştirici etki sağlanıp sağlanamayacağı incelenmiştir. Bu doğrultuda kersetin hem tek başına hem de fruktoz eşliğinde uygulanmıştır.

10 hafta süren çalışmamızda MetS'un önemli kriterlerinden olan hipertansiyonun önemli derecede arttığı, kersetin tedavisi ile sistolik kan basıncı üzerinde azalma görülmüştür.

Modelimizde serum trigliserit düzeylerinin fruktozla istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği Ancak fruktoz eşliğinde kersetin verilen grubun değerlerinin fruktoz gibi davranış sergileyerek trigliserit seviyesini yükselttiği gözlenmiştir.

Fruktozlu beslenmenin deney hayvanlarında total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol miktarının artırdığı ancak bu artışın anlamlı olmadığı görülmektedir. VLDL-kolesterolün fruktoz etkisiyle trigliserit artışına bağlı olarak arttığı gözlenmiştir. Fruktoz ile birlikte kersetin verilmesinin ise total kolesterol ve LDL-kolesterolü düşürdüğü, ancak HDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol üzerinde etkili olmadığı tespit edilmiştir.

Lee indeksleri incelediğimizde, fruktozlu beslenme sonrası sıçanların obez olduğu belirtilmiştir. Kersetin verilmesinin fruktoz sebebiyle görülen bu artışı düşürdüğü gözlenmiştir.

Fruktozla beslenen sıçanlarda MetS modelinde, serum insülin, glukoz seviyesi ve insülin direnci (HOMA-IR) değerlerinin arttığı gözlenmiştir. Kersetinin bu dozda insülin düzeylerini istatistik olarak anlamlı derecede düşürdüğü, glukozu ise anlamlı olmamakla birlikte bir miktar arttırdığı ve insülin direnci üzerine etkili olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda fruktoz, MDA, AOPP, ve TOS düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecede artırmıştır. NO ve TAS düzeylerindeki artışın ise anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Çalışmada fruktoz ile birlikte kersetin uygulandığında MDA, TAS ve TOS düzeylerinin değişmediği, AOPP ve NO seviyelerinin fruktoz grubuna göre azaldığı saptanmıştır, bu azalmanın AOPP de anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Kersetin tek başına verildiğinde ise çalışılan parametrelerde herhangi bir değişmeye rastlanmamıştır.

Sonuç olarak içme suyuyla %20'lik fruktozun 10 hafta süresince verilmesi, sistolik kan basıncı, serum trigliserit, serum insülin artışı, insülin rezistansı (yüksek HOMA-IR) artışına bağlı olarak MetS'a neden olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları 10 haftalık kersetin uygulamasının fruktoz aracılıklı MetS modelinde yararlı olacağı ve bu dozda daha çok protein oksidasyonunu azaltma yönünde pozitif etkilerinin görüleceğini, NO ve insülin düzeyleri üzerine olumlu etkileri nedeniyle tedavi için kullanılabilceğini göstermektedir.

Gelecekte kersetin çalışmalarında MetS modellerinde, değişik doz ve sürelerde, obesite ve insülin direnci mekanizmalarının açığa çıkarılması, ayrıca diğer antioksidan ilaçlarla sinerjistik etkileri üzerine yoğunlaşılması gerekmektedir. Kersetinin hedefleri ve etki mekanizmaları hakkında kapsamlı projelerin transkriptomik, proteomik ve metabolomik çalışmaları ile desteklenmesi ile MetS patogenezi ve tedavisine ışık tutulacağına inanmaktayız.

KAYNAKÇA

1. Wang, M. (Ed.). (2011). *Metabolic syndrome: underlying mechanisms and drug therapies*. Spain: John Wiley & Sons. Introduction; 1-3
2. Glushakova, O., Kosugi, T., Roncal, C., Mu, W., Heinig, M., Cirillo, P., and Nakagawa, T. (2008). Fructose induces the inflammatory molecule ICAM-1 in endothelial cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(9), 1712-1720.
3. Delbosc, S., Paizanis, E., Magous, R., Araiz, C., Dimo, T., Cristol, J. P., and Azay, J. (2005). Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat. *Atherosclerosis*, 179(1), 43-49.
4. Blaha, M. J., and Tota-Maharaj, R. (2012). *Metabolic Syndrome: From Risk Factors to Management*. SEEd. 2012 8-10.
5. Gaby, A. R. (2005). Adverse effects of dietary fructose. *Alternative Medicine Review*, 10(4), 294.
6. Dupas, J., Feray, A., Goanvec, C., Guernec, A., Samson, N., Bougaran, P., and Mansourati, J. (2017). Metabolic Syndrome and Hypertension Resulting from Fructose Enriched Diet in Wistar Rats. *BioMed research International*, 2017.4-6.
7. Tappy, L., and Lê, K. A. (2010). Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiological Reviews*, 90(1), 23-46.
8. Kolderup, A., and Svihus, B. (2015). Fructose metabolism and relation to atherosclerosis, type 2 diabetes, and obesity. *Journal of Nutrition and WMetabolism*, 2015, 1-12.
9. Fujii, H., Nishioka, H., Wakame, K., Magnuson, B. A., and Roberts, A. (2008). Acute, subchronic and genotoxicity studies conducted with oligonol, an oligomerized polyphenol formulated from lychee and green tea extracts. *Food and Chemical Toxicology*, 46(12), 3553-3562.
10. İnternet: Coşkun, Ö., Kanter, M., Armutçu, F., Çetin, K., Kaybolmaz, B., and Yazgan, Ö. (2004). *Protective effects of quercetin, a flavonoid antioxidant, in absolute ethanol-induced acute gastric ulcer*. <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fwww.hindawi.com%2Fjournals%2Fjnme%2F2015%2F823081%2Fabs%2F++&date=2018-08-08>, Son Erişim Tarihi: 15 Mayıs 2017.
11. Edremitlioğlu, M., Andiç, M. F., and Korkut, O. (2012). Quercetin, a powerful antioxidant bioflavonoid, prevents oxidative damage in different tissues of long-term diabetic rats. *Balkan Medical Journal*, 2012(1).
12. Jalili, T. (2007). Quercetin supplementation to treat hypertenstion. *U.S. Patent Application No. 11, 801,825*.

13. Jalili, T., Carlstrom, J., Kim, S., Freeman, D., Jin, H., Wu, T. C., and Symons, J. D. (2006). Quercetin-supplemented diets lower blood pressure and attenuate cardiac hypertrophy in rats with aortic constriction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 47(4), 531-541.
14. Angst, E., Park, J. L., Moro, A., Lu, Q. Y., Lu, X., Li, G., and Eibl, G. (2013). The flavonoid quercetin inhibits pancreatic cancer growth in vitro and in vivo. *Pancreas*, 42(2), 223.
15. Murakami, A., Ashida, H., and Terao, J. (2008). Multitargeted cancer prevention by quercetin. *Cancer Letters*, 269(2), 315-325.
16. Nam, J. S., Sharma, A. R., Nguyen, L. T., Chakraborty, C., Sharma, G., and Lee, S. S. (2016). Application of bioactive quercetin in oncotherapy: from nutrition to nanomedicine. *Molecules*, 21(1), 108.
17. Sánchez-Lozada, L. G., Tapia, E., Jiménez, A., Bautista, P., Cristóbal, M., Nepomuceno, T., and Herrera-Acosta, J. (2007). Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *American Journal Of Physiology-Renal Physiology*, 292(1), F423-F429.
18. Alberti, K. G. M., Zimmet, P., and Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*, 366(9491), 1059-1062.
19. Grundy, S. M. (2004). American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109, 433-438.
20. Huang, P. L. (2009). eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 20(6), 295-302.
21. Ford, E. S., Giles, W. H., and Mokdad, A. H. (2004). Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care*, 27(10), 2444-2449.
22. Haram, P. M., Kemi, O. J., Lee, S. J., Bendheim, M. Ø., Al-Share, Q. Y., Waldum, H. L., and Wisløff, U. (2009). Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity. *Cardiovascular Research*, 81(4), 723-732.
23. Onat, A., Yüksel, M., Köroğlu, B., Gümrükçüoğlu, H. A., Aydın, M., Çakmak, H. A., and Can, G. (2013). TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 41(5), 373-378.
24. Tota-Maharaj, R., Defilippis, A. P., Blumenthal, R. S., and Blaha, M. J. (2010). A practical approach to the metabolic syndrome: review of current concepts and management. *Current Opinion in Cardiology*, 25(5), 502-512.
25. Havel, P. J. (2005). Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutrition Reviews*, 63(5), 133-157.

26. Basciano, H., Federico, L., and Adeli, K. (2005). Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism*, 2(1), 5.
27. Hwang, I. S., Ho, H. E. L. E. N., Hoffman, B. B., and Reaven, G. M. (1987). Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension*, 10(5), 512-516.
28. Johnson, R. J., Perez-Pozo, S. E., Sautin, Y. Y., Manitius, J., Sanchez-Lozada, L. G., Feig, D. I., and Roncal, C. (2009). Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes?. *Endocrine Reviews*, 30(1), 96-116.
29. Tran, L.T., Yuen, V.G., McNeill, J. H. (2009). The fructose-fed rat: A review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 332(1-2), 145-159.
30. Korkmaz, A. (2008). Fructose; a hidden threat for chronic diseases, *TAF Prev. Med.Bull.*, 7(4), 343-346.
31. Roglans, N., Vilà, L., Farré, M., Alegret, M., Sánchez, R. M., Vázquez-Carrera, M., and Laguna, J. C. (2007). Impairment of hepatic Stat-3 activation and reduction of PPAR α activity in fructose-fed rats. *Hepatology*, 45(3), 778-788.
32. Gaby, A.R. (2005). Adverse effects of dietary fructose. *Alternative Medicine Review*, 10(4), 294-306.
33. de Moura, R. F., Ribeiro, C., de Oliveira, J. A., Stevanato, E., and de Mello, M. A. R. (2008). Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols. *British Journal of Nutrition*, 101(8), 1178-1184.
34. Angelopoulos, T.J., Lowndes, J., Zukley, L., Melanson, K.J., Nguyen, V., Huffman, A., and Rippe, J. M. (2009). The effect of high-fructose corn syrup consumption on triglycerides and uric acid. *The Journal of Nutrition*, 139(6), 1242S-1245S.
35. Kaplan Bulut, İ., and Mir, S. (2011). Fructose and kidney disease, *Cumhuriyet Med. J.*, 33, 499-507.
36. Nakagawa, T., Hu, H., Zharikov, S., Tuttle, K. R., Short, R. A., Glushakova, O., and Patel, J. M. (2006). A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 290(3), F625-F631. F
37. Alegret, M., and Laguna, J.C. (2012). Opposite fates of fructose in the development of metabolic syndrome, *World J. Gastroenterol*, 18(33): 4478-4480.
38. Bray, G. A., Nielsen, S. J., and Popkin, B. M. (2004). Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity, *Am. J. Clin.Nutr.*, 79(4), 537-543.
39. Akar, F., Uludağ, O., Aydın, A., Aytakin, Y. A., Elbeg, S., Tuzcu, M., and Sahin, K. (2012). High-fructose corn syrup causes vascular dysfunction associated with metabolic disturbance in rats: protective effect of resveratrol. *Food and Chemical Toxicology*, 50(6), 2135-2141.

40. Miller, A., Adeli, K. (2008). Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Current Opinion in Gastroenterology*, 24(2), 204-209.
41. Korkmaz, A. (2012). Science for everyone; fructose and human metabolism. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 11(1), 1-4.
42. Le, K.A., and Tappy, L. (2006). Metabolic effects of fructose. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 9(4), 469-475.
43. Borgman, M., and McErlan, E. (2006). What is the metabolic syndrome? Prediabetes and cardiovascular risk, *J. Cardiovasc. Nurs.*, 21(4): 285-290.
44. Rutledge, A. C., and Adeli, K. (2007). Fructose and the metabolic syndrome Pathophysiology and molecular mechanisms, *Nutrition Reviews*, 65(6), 13-23.
45. Abdulla, M. H., Sattar, M.A., and Johns, E.J. (2011). The relation between fructose-induced metabolic syndrome and altered renal haemodynamic and excretory function in the rat. *International Journal of Nephrology*, 2011, 1-17
46. Dai, S., and McNeill, J. H. (1995). Fructose-induced hypertension in rats is concentration and duration dependent. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 33(2), 101-107.
47. Babacanoglu, C., Yildirim, N., Sadi, G., Pektas, M. B., and Akar, F. (2013). Resveratrol prevents high-fructose corn syrup-induced vascular insulin resistance and dysfunction in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 160-167.
48. Altan, N., Sepici Dinçel, A., and Koca, C. (2006). Diabetes mellitus ve oksidatif stres, *Turkish Journal of Biochemistry*, 31(2), 51-56.
49. Reddy, S.S., Ramatholisamma, P., Karuna, R., Saralakumari, D. (2009). Preventive effect of *Tinospora cordifolia* against high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in male Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 47(9), 2224-2229.
50. Grattagliano, I., Palmieri, V.O., Portincasa, P., Moschetta, A., and Palasciano, G. (2008). Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: A unifying hypothesis, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 19(8), 491-504.
51. Armutçu, F., Coşkun, O., Gürel, A., Kanter, M., Can, M., Uçar, F., and Unalacak, M. (2005). Thymosin alpha 1 attenuates lipid peroxidation and improves fructose-induced steatohepatitis in rats. *Clinical Biochemistry*, 38(6), 540-547.
52. Kim, E.H., Koh, E.H., Park, J.Y., and Lee, K.U. (2010). Adenine nucleotide translocator as a regulator of mitochondrial function: Implication in the pathogenesis of metabolic syndrome, *The Journal of Korean Diabetes*, 34(3), 146-153.
53. Robbins, R.A., and Grisham, M.B. (1997). Molecules in focus: Nitric oxide. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 29(6), 857-860.
54. Dixit, V.D., Parvizi, N. (2001). Nitric oxide and the control of reproduction, *Animal Reproduction Science*, 65(1-2), 1-16.

55. Korandji, C., Zeller, M., Guillard, J.C., Collin, B., Lauzier, B., Sicard, P., Duvallard, L., Goirand, F., Moreau, D., Cottin, Y., Rochette, L., and Vergely, C. (2011). Time course of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and oxidative stress in fructose-hypertensive rats: A model related to metabolic syndrome, *Atherosclerosis*, 214(2), 310-315.
56. Prakash, P., Khanna, V., Singh, V., Jyoti, A., Jain, M., Keshari, R.S., Barthwal, M. K., and Dikshit, M., (2011). Atorvastatin protects against ischemia-reperfusion injury in fructose-induced insulin resistant rats, *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 25(4), 285-297.
57. Mohamed, S.S., Nallasamy, P., Muniyandi, P., Periyasami, V., and Carani, V.A., (2009). Genistein improves liver function and attenuates non-alcoholic fatty liver disease in a rat model of insulin resistance, *Journal of Diabetes*, 1(4), 278-287.
58. Seimann, E.H., and Creasy, L.L. (1992). Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *American Journal of Enology and Viticulture*, 43, 49-52.
59. Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function, *Physiological Reviews*, 82(1), 47-95.
60. Münzel, T., Gori, T., Bruno, R.M., and Taddei, S. (2010). Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease?. *European Heart Journal*, 31(22), 2741-2749.
61. Kittleson, M. M., and Hare, J. M., (2005). Xanthine oxidase inhibitors: An emerging class of drugs for heart failure, *European Heart Journal*, 26(15), 1458-1460.
62. Pongnimitprasert, N. (2009). Atherosclerosis and NADPH oxidase. *SUSTJ stands for Silpakorn University Science and Technology Journal (Thailand)*, 3(1), 13-24.
63. Kleniewska, P., Piechota, A., Skibska, B., and Goraca, A. (2012). The NADPH oxidase family and its inhibitors, *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 60(4), 277-294.
64. Touyz, R. M., and Schiffrin, E.L. (2004). Reactive oxygen species in vascular biology: Implications in hypertension, *Histochemistry and Cell Biology*, 122(4), 339-352.
65. Rayssiguier, Y., Gueux, E., Nowacki, W., Rock, E., and Mazur, A. (2006). High fructose consumption combined with low dietary magnesium intake may increase the incidence of the metabolic syndrome by inducing inflammation. *Magnesium Research*, 19(4), 237-243.
66. Vazquez-Prieto, M.A., Gonzalez, R.E., Renna, N.F., Galmarini, C.R., and Miatello, R.M. (2010). Aqueous garlic extracts prevent oxidative stress and vascular remodeling in an experimental model of metabolic syndrome, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(11), 6630-6635.
67. Delbosc, S., Paizanis, E., Magous, R., Araiz, C., Dimo, T., Cristol, J., Cros, G., and Azay, J., (2005). Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat", *Atherosclerosis*, 179(1), 43-49.

68. Chapman, M. J., and Sposito, A. C. (2008). Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: Pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacology & Therapeutics*, 117(3), 354-373.
69. Kawashima, S., and Yokoyama, M. (2004). Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24(6), 998-1005.
70. Anderssohn, M., Schwedhelm, E., Lüneburg, N., Vasan, R.S., and Böger, R.H. (2013). Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction and a marker of cardiovascular disease and mortality: An intriguing interaction with diabetes mellitus, *Diabetes and Vascular Disease Research*, 7(2), 105-118.
71. Rochette, L., Lorin, J., Zeller, M., Guillard, J.C., Lorgis, L., Cottin, Y., and Vergely, C. (2013). Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: Possible therapeutic targets?, *Pharmacology & Therapeutics*, 140(3), 239-257.
72. Kelley, D. E. (2003). Sugars and starch in the nutritional management of diabetes mellitus. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 78(4), 858S-864S.
73. Schulze, M. B. and Hu, F. B. (2004). Dietary approaches to prevent the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 27(2), 613-614.
74. Erlund, I. (2004). Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutrition Research*, 24(10), 851-874.
75. Boots, A. W., Haenen, G. R., and Bast, A. (2008). Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *European Journal of Pharmacology*, 585(2), 325-337.
76. Henagan, T. M., Lenard, N. R., Gettys, T. W. and Stewart, L. K. (2014). Dietary quercetin supplementation in mice increases skeletal muscle PGC1 α expression, improves mitochondrial function and attenuates insulin resistance in a time-specific manner. *PLoS One*, 9(2), e89365.
77. Hertog, M. G., Feskens, E. J., Kromhout, D., Hollman, P. C. H. and Katan, M. B. (1993). Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *The Lancet*, 342(8878), 1007-1011.
78. Perez-Vizcaino, F., Duarte, J., Jimenez, R., Santos-Buelga, C. and Osuna, A. (2009). Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacological Reports*, 61(1), 67-75.
79. Grande, F., Parisi, O. I., Mordocco, R. A., Rocca, C., Puoci, F., Scrivano, L., and Saturnino, C. (2016). Quercetin derivatives as novel antihypertensive agents: Synthesis and physiological characterization. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82, 161-170.
80. Duarte, J., Pérez-Palencia, R., Vargas, F., Angeles Ocete, M., Pérez-Vizcaino, F., Zarzuelo, A., and Tamargo, J. (2001). Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. *British Journal of Pharmacology*, 133(1), 117-124.

81. Yamamoto, Y. and Eriko, O. U. E. (2006). Antihypertensive effect of quercetin in rats fed with a high-fat high-sucrose diet. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 70(4), 933-939.
82. Dhanya, R., Arya, A. D., Nisha, P., and Jayamurthy, P. (2017). Quercetin, a lead compound against type 2 diabetes ameliorates glucose uptake via AMPK pathway in skeletal muscle cell line. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 336.
83. Henagan, T. M., Cefalu, W. T., Ribnicky, D. M., Noland, R. C., Dunville, K., Campbell, W. W., and Morrison, C. D. (2015). In vivo effects of dietary quercetin and quercetin-rich red onion extract on skeletal muscle mitochondria, metabolism, and insulin sensitivity. *Genes & Nutrition*, 10(1), 2.
84. Edwards, R. L., Lyon, T., Litwin, S. E., Rabovsky, A., Symons, J. D., and Jalili, T. (2007). Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *The Journal of Nutrition*, 137(11), 2405-2411.
85. Vessal, M., Hemmati, M., and Vasei, M. (2003). Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 135(3), 357-364.
86. Kelly GS. (2011). Quercetin. Monograph. *Alternative Medicine Review*, 16, 172-94.
87. Moon YJ, Wang L, DiCenzo R, and Morris ME. (2008). Quercetin pharmacokinetics in humans. *Biopharm Drug Dispos*, 29, 205-17.
88. Bors W, Heller W, Michel C, and Saran M. (1990). Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies. *Methods Enzymol*, 186, 343-55.
89. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, and van Leeuwen PA. (2001) Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 74, 418-25.
90. Graefe EU, Derendorf H, and Veit M. (1999). Pharmacokinetics and bioavailability of the flavonol quercetin in humans. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 5, 219-33.
91. Bokkenheuser VD, Shackleton CH, and Winter J. (1987). Hydrolysis of dietary flavonoid glycosides by strains of intestinal Bacteroides from humans. *Biochem J*, 3, 953-6.
92. Youn, H., Jeong, J.C, Jeong, Y.S., Kim, E.J., and Um, S.J. (2013). Quercetin potentiates apoptosis by inhibiting nuclear factor-kappaB signaling in H460 lung cancer cells. *Biol Pharm Bull*, 36, 944-51.
93. Vidya Priyadarsini, R., Senthil Murugan, R., Maitreyi, S., Ramalingam K., Karunakaran, D. and Nagini, S. (2010). The flavonoid quercetin induces cell cycle arrest and mitochondria-mediated apoptosis in human cervical cancer (HeLa) cells through p53 induction and NF-kB inhibition. *European Journal of Pharmacology*, 649, 84-91.
94. Mutlu Altundağ, E., Kasacı, T., Yılmaz, A.M., Karademir, B., Koçtürk, S., Taga, Y., and Yalçın, A.S. (2016). Quercetin-induced cell death in human papillary thyroid cancer (B-CPAP) cells. *Journal of Thyroid Research*, 9843675.

95. Liou, G.Y., and Storz, P. (2010). Reactive oxygen species in cancer. *Free Radic Res*, 44, 479-96.
96. Yalçın A.S. (1998). Antioksidanlar. *Klinik Gelişim*, 11, 342-6.
97. Gibellini L, Pinti M, Nasi M, Biasi SD, Roat, E, Bertoncetti L, and Cossarizza A. (2010). Interfering with ROS metabolism in cancer cells: the potential role of quercetin. *Cancers*, 2, 1288- 1311.
98. Krege, J. H., Hodgin, J. B., Hagaman, J. R., and Smithies, O. (1995). A noninvasive computerized tail-cuff system for measuring blood pressure in mice. *Hypertension*, 25(5), 1111-1115.
99. Bernardis, L. L., and Patterson, B. D. (1968). Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *Journal of Endocrinology*, 40(4), 527-528.
100. Ferreira, A. P., Oliveira, C. E. and França, N. M. (2007). Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). *Jornal de Pediatria*, 83(1), 21-26.
101. İlhan A, Akyol O, Gurel A, Armutcu F, Iraz M, Oztas E. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester against experimental allergic encephalomyelitis induced oxidative stress in rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 37(3), 386-94.
102. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. (1951). Protein measurements with the folin phenol reagent. *The Journal of Biological Chemistry*, 193, 265-75.
103. Ohkawa H, Ohishi N, and Yagi K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*, 95, 351-8.
104. Çakatay U., Telci A., Kayalı R., Tekeli F., and Akcay T., Sivas A. (2003). Relation of aging with oxidative protein damage parameters in the rat skeletal muscle, *Clinical Biochemistry*, 36, 51-55.
105. Witko-Sarsat V., Nguyen-Khoa T., Jungers P., Drueke T., Descamps-Latscha B. (1999). Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of oxidative stress in uremia, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 14, 76-78.
106. Erel O. A. (2005). New automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103-11.
107. Erel O. A. (2004). Novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277-85.
108. Veerapur, V. P., Prabhakar, K. R., Thippeswamy, B. S., Bansal, P., Srinivasan, K. K., and Unnikrishnan, M. K. (2010). Antidiabetic effect of *Dodonaea viscosa* (L). Lacq. aerial parts in high fructose-fed insulin resistant rats: A mechanism based study. *Indian Journal of Experimental Biology*, 48, 800-810.

109. Barros, C. M. M., Lessa, R. Q., Grechi, M. P., Mouço, T. L., and Souza, M. D. G. C., Wiernsperger, N. and Bouskela, E. (2007). Substitution of drinking water by fructose solution induces hyperinsulinemia and hyperglycemia in hamsters. *Clinics*, 62(3), 327-334.
110. Taghibiglou, C., Rashid-Kolvear, F., Van Iderstine, S. C., Le-Tien, H., Fantus, I. G., Lewis, G. F. and Adeli, K. (2002). Hepatic very low density lipoprotein-ApoB overproduction is associated with attenuated hepatic insulin signaling and overexpression of protein-tyrosine phosphatase 1B in a fructose-fed hamster model of insulin resistance. *Journal of Biological Chemistry*, 277(1), 793-803.
111. Girard, A., Madani, S., Boukourt, F., Cherkaoui-Malki, M., Belleville, J. and Prost, J. (2006). Fructose-enriched diet modifies antioxidant status and lipid metabolism in spontaneously hypertensive rats. *Nutrition*, 22(7), 758-766.
112. Ibrahim, K. G., Chivandi, E., Mojiminiyi, F. B. O., and Erlwanger, K. H. (2017). The response of male and female rats to a high-fructose diet during adolescence following early administration of Hibiscus sabdariffa aqueous calyx extracts. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 1-10.
113. Kizhner, T. and Werman, M. J. (2002). Long-term fructose intake: biochemical consequences and altered renal histology in the male rat. *Metabolism*, 51(12), 1538-1547.
114. Zhao, C. X., Xu, X., Cui, Y., Wang, P., Wei, X., Yang, S., and Wang, D. W. (2009). Increased endothelial nitric-oxide synthase expression reduces hypertension and hyperinsulinemia in fructose-treated rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 328(2), 610-620.
115. Abo-Youssef, A. M. (2015). Protective effect of rosiglitazone, quercetin, and their combination on fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 47(6), 620.
116. Rivera, L., Morón, R., Sánchez, M., Zarzuelo, A. and Galisteo, M. (2008). Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats. *Obesity*, 16(9), 2081-2087.
117. Asdaq, S. M. B., and Inamdar, M. N. (2011). Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of propranolol with garlic (*Allium sativum*) in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 1-11.
118. Jalal, R., Bagheri, S. M., Moghimi, A. and Rasuli, M. B. (2007). Hypoglycemic effect of aqueous shallot and garlic extracts in rats with fructose-induced insulin resistance. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 41(3), 218-223.
119. Kantar, Ş., Türközkan, N., Bircan, F. S. and Paşaoğlu, Ö. T. (2015). Beneficial effects of melatonin on serum nitric oxide, homocysteine, and ADMA levels in fructose-fed rats. *Pharmaceutical Biology*, 53(7), 1035-1041.
120. Bocarsly, M. E., Powell, E. S., Avena, N. M. and Hoebel, B. G. (2010). High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 97(1), 101-106.

121. Despres, J., Pouliot, M. C., Moorjani, S. I. T. A. L., Nadeau, A., Tremblay, A., Lupien, P. J., and Bouchard, C. (1991). Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 261(2), E159-E167.
122. Chis, I. C., Coseriu, A., Simedrea, R., Oros, A., Nagy, A. L. and Clichici, S. (2015). In Vivo Effects of Quercetin in Association with Moderate Exercise Training in Improving Streptozotocin-Induced Aortic Tissue Injuries. *Molecules*, 20(12), 21770-21786.
123. Nuraliev, I. U. N., and Avezov, G. A. (1991). The efficacy of quercetin in alloxan diabetes. *Eksperimental'naia I Klinicheskaia Farmakologiya*, 55(1), 42-44.
124. Mostarda, C., Moraes-Silva, I. C., Salemi, V. M. C., Machi, J. F., Rodrigues, B., De Angelis, K., and Irigoyen, M. C. (2012). Exercise training prevents diastolic dysfunction induced by metabolic syndrome in rats. *Clinics*, 67(7), 815-820.
125. Kim, O. Y., Lee, S. M., Do, H., Moon, J., Lee, K. H., Cha, Y. J. and Shin, M. J. (2012). Influence of Quercetin-rich Onion Peel Extracts on Adipokine Expression in the Visceral Adipose Tissue of Rats. *Phytotherapy Research*, 26(3), 432-437.
126. Kitagawa, A., Ohta, Y. and Ohashi, K. (2012). Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats. *Journal of Pineal Research*, 52(4), 403-413.
127. Jung, C. H., Cho, I., Ahn, J., Jeon, T. I. and Ha, T. Y. (2013). Quercetin reduces high-fat diet-induced fat accumulation in the liver by regulating lipid metabolism genes. *Phytotherapy Research*, 27(1), 139-143.
128. Ganoni, G. V., Paglialonga, G. and Siculella, L. (2009). Quercetin inhibits fatty acid and triacylglycerol synthesis in rat-liver cells. *European Journal of Clinical Investigation*, 39(9), 761-768.
129. Sun, X., Yamasaki, M., Katsube, T. and Shiwaku, K. (2015). Effects of quercetin derivatives from mulberry leaves: Improved gene expression related hepatic lipid and glucose metabolism in short-term high-fat fed mice. *Nutrition Research and Practice*, 9(2), 137-143.
130. Panchal, S. K., Poudyal, H. and Brown, L. (2012). Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats. *The Journal of Nutrition*, 142(6), 1026-1032.
131. Egert, S., Bosy-Westphal, A., Seiberl, J., Kürbitz, C., Settler, U., Plachta-Danielzik, S., and Wolfram, S. (2009). Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *British Journal of Nutrition*, 102(07), 1065-1074.
132. Putakala, M., Gujjala, S., Nukala, S., and Desireddy, S. (2017). Beneficial effects of phyllanthus amarus against high fructose diet induced insulin resistance and hepatic oxidative stress in male wistar rats. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 1-21.

133. Stanhope, K. L. and Havel, P. J. (2009). Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. *The Journal of Nutrition*, 139(6), 1236S-1241S.
134. Bantle, J. P. (2009). Dietary fructose and metabolic syndrome and diabetes. *The Journal of Nutrition*, 139(6), 1263S-1268S.
135. Miller, A. and Adeli, K. (2008). Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Current Opinion in Gastroenterology*, 24(2), 204-209.
136. Mahmoud, M. F., Hassan, N. A., El Bassossy, H. M., & Fahmy, A. (2013). Quercetin protects against diabetes-induced exaggerated vasoconstriction in rats: effect on low grade inflammation. *PloS one*, 8(5), e63784.
137. Roslan, J., Giribabu, N., Karim, K., and Salleh, N. (2017). Quercetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in the heart of streptozotocin-nicotinamide-induced adult male diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 86, 570-582.
138. Elliott, S. S., Keim, N. L., Stern, J. S., Teff, K., and Havel, P. J. (2002). Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(5), 911-922.
139. Ikeda, U., Ikeda, M., Minota, S., and Shimada, K. (1999). Homocysteine increases nitric oxide synthesis in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells. *Circulation*, 99(9), 1230-1235.
140. Karakaya, D., Barış, S. and Tür, A. (2000). Nitrik oksit. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*, 17(3), 139-148.
141. Olszanecki, R., Gebaska, A., Kozlovski, V. I., and Gryglewski, R. J. (2002). Key words: flavonoids, nitric oxide synthase, macrophages. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 53(4), 571-584.
142. Dias, A. S., Porawski, M., Alonso, M., Marroni, N., Collado, P. S., and González-Gallego, J. (2005). Quercetin decreases oxidative stress, NF- κ B activation, and iNOS overexpression in liver of streptozotocin-induced diabetic rats. *The Journal of Nutrition*, 135(10), 2299-2304.
143. Edremitlioğlu M, Antiç MF, Sayın DB, ve ark., (2011). Quercetin, a powerful antioksidant bioflavonoid, attenuates renal dysfunction in long-term experimental diabetes mellitus. *Marmara Medical Journal*, 24(2), 88-99.
144. Liang, W., Luo, Z., Ge, S., Li, M., Du, J., Yang, M., and Luo, Z. (2011). Oral administration of quercetin inhibits bone loss in rat model of diabetic osteopenia. *European journal of pharmacology*, 670(1), 317-324.
145. Coşkun Ö., Kanter M., Korkmaz A., and Öter Ş. (2005). Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β cell damage in rat pancreas. *Pharmacological Research*, 51, 117-23.

146. Kanter M, Altan MF, Dönmez S, et al., 2007. The effects of quercetin on bone minerals, biomechanical behavior, and structure in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochem Funct*, 25, 747-52.
147. El-Baky AE, 2011. Quercetin protective action on oxidative stres, sorbitol, insulin risistance and β -cells function in expermintal diyabetic rats. *IJPSR*, 2(2), 11-8.





EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Doç. Dr. Canan YILMAZ DEMİRTAŞ
Merkez Biyokimya-Hormon Laboratuvarı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Canan YILMAZ DEMİRTAŞ, Fazıl Deniz ÖZER, Belkıs NARLI, Kardelen KOCAMAN'dan oluşan, G.Ü.ET-17.088 kod numaralı ve "*Fruktoz ile İndüklenmiş Deneysel Metabolik Sendrom Modelinde Kersetinin Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-17.088 and entitled "*The effects of quercetin on parameters of oxidative stress in the fructose induced experimental metabolic syndrome model*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

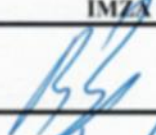




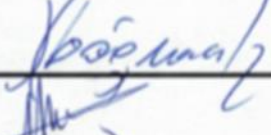

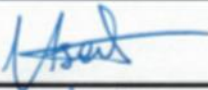
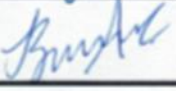
e-imzalıdır
Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Hayvan Türü : Rat Sprague Dawley
Hayvan Sayısı : 24

Ek:1 Liste

EK-1. (devam) Etik Kurulu Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM
LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 22/12/2017		TOPLANTI SAYISI : 11	
ADI-SOYADI		İMZA	
Prof.Dr.Abdulkadir BEDİRLİ (Başkan)			
Doç.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)			
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU			
Prof.Dr.Tuncay PEKER			
Prof.Dr.Fatma AKAR			
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK			
Doç.Dr.Mecit Orhan ULUDAĞ			
Doç.Dr.Süleyman YEŞİL		KATILMADI	
Doç.Dr.Emre BARIŞ		KATILMADI	
Doç.Dr.İpek SÜNTAR		KATILMADI	
Doç.Dr.Neşet Volkan ASAR			
Vet.Hek.Burcu AVCI			
Osman İÇ		KATILMADI	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ÖZER, Fazıl Özer
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 05/04/1990
 Medeni Hali : Evli
 Telefon : 0543 953 45 69 // 0312 4836651
 e-mail : f.deniz.ozar@gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi / Tıbbi Biyokimya	Devam Ediyor
Lisans	Kırıkkale Üniversitesi / Biyoloji	2012
Lise	Reha Alemdaroğlu Anadolu Lisesi	2008

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2018-Devam ediyor	Med-Kim	Bölge Satış Sorumlusu
2014-2017	Medical Park Ankara Hastanesi	Rutin biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvar süreçlerinin yönetimi, kan transfüzyon işlemleri, aynı zamanda spermiyogram ve sperm yıkama ve aşılama çalışmaları. Kalite kontrol süreçlerinin yönetimi, depo sayım ve malzeme istem süreçleri
2013-2014	Çözüm Bilgisayar İletişim Makina Medikal Tic.Ltd.Şti.	Kalp damar hastalıklarıyla ilgili medikal cihaz tanıtımı, satış ve pazarlama süreçlerinin yönetimi. Medikal ürünün ihale süreçlerinin yönetimi.
2012-2012	DHL Express / Ankara	Action Team adlı organizasyonda şirketin isminin tanıtımı ve yeni müşteri araştırması
2011-2011	Cedar Point Amusement Park / Ohio-ABD	Eğlence parkında fast food cafe kasiyerliği. Park içi organizasyonlarda aktif satış elemanı

Yabancı Dil

İngilizce

Seminerler ve Kurslar

1. Başarılı Mülakat Teknikleri ve İş Mülakatlarından Zaferle Ayrılmak adlı program – Kırıkkale Üniversitesi - Gelişim Akademi. 2010
2. Etkili Takım Çalışması adlı program-Kırıkkale Üniveristesi-Gelişim Akademi. 2010
3. Stratejik Yönetim konulu Eğitim Programı-Artıbel. 2010
4. ISO 9001 :2008 Kalite Yönetim Sistemi Konulu Eğitim Programı-Artıbel. 2010
5. ISO14001:2004 Çevre Yönetim Sistemi Konulu Eğitim Programı-Artıbel. 2010
6. OHSAS 18001:2007 İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetim Sistemi konulu Eğitim Programı-Artıbel. 2010
7. ISO 9001:2008,ISO 14001:2004,OHSAS 18001:2007 Yönetim Sistemleri Kuruluş İçi İç Tetkik Konulu Eğitim Programı-Artıbel. 2010
8. Fora Glukometre Cihazının Analitik ve Klinik Olarak Değerlendirilmesi Türk Biyokimya Derneği Kongresi –Fethiye. 2014. (Poster Sunumu)
9. Uluslararası Biyokimya Kongresi 2017 / 28. Ulusal Biyokimya Kongresi- ‘‘Fruktoz Aracılı Deneysel Metabolik Sendrom Modelinde Kuarsetinin Oksidatif Stres Üzerine Etkisi’’ (Poster Sunumu)

Hobiler

Kitap okumak, seyahat etmek, kamp, bateri.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

