

**TC
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİYETLE ALINAN DOYMUŞ YAĞ ASİTLERİ VEYA
FRUKTOZUN BÖBREK VE KALPTE BAZI
PRO-İNFLAMATUAR SİTOKİNLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dyt. Mahmut BODUR

Toplu Beslenme Sistemleri Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2019

TC
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİYETLE ALINAN DOYMUŞ YAĞ ASİTLERİ VEYA
FRUKTOZUN BÖBREK VE KALPTE BAZI
PRO-İNFLAMATUAR SİTOKİNLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dyt. Mahmut BODUR

**Toplu Beslenme Sistemleri Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL**

ANKARA

2019

ONAY SAYFASI**DİYETLE ALINAN DOYMUŞ YAĞ ASİTLERİ VEYA FRUKTOZUN BÖBREK VE KALPTE
BAZI PRO-İNFLAMATUAR SİTOKİNLER ÜZERİNE ETKİSİ****Öğrenci: Mahmut BODUR****Danışman: Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL**

Bu tez çalışması 04.01.2019 tarihinde jürimiz tarafından "Toplu Beslenme Sistemleri Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Doç.Dr. Alev KESER

Ankara Üniversitesi
(imza)**Tez Danışmanı:**

Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL

Hacettepe Üniversitesi
(imza)**Üye:**

Dr. Öğr. Üyesi Pelin BİLGİÇ

Hacettepe Üniversitesi
(imza)

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

07 Ocak 2019


Prof. Dr. Diclehan Orhan
Enstitü Müdürü

YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- x Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

07/01/2019

 (İmza)

Ar. Gör. Mahmut BODUR

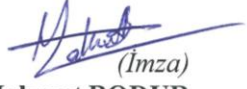
“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesi'ne göre yazıldığını beyan ederim.



(İmza)

Ar. Gör. Mahmut BODUR

TEŞEKKÜR

Lisans yıllarımdan itibaren sahip olduğu evrensel akademik birikimini bana aktaran ve yüksek lisans tezimin planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen danışman hocam sayın Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL'a,

Tezimin laboratuvar çalışmaları boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Dyt. Funda TAMER, Uzm. Dyt. Elif ULUĞ, Uzm. Dyt. Betül KİŞİOĞLU ve Dyt. Hacer YALÇIMIN'e,

Eğitim ve çalışma sürecim içerisinde bana her zaman destek veren, yardımcı olan değerli mesai arkadaşlarım Dr. Dyt. M. Volkan YILMAZ, Dr. Dyt. Esmâ ASİL, Uzm. Dyt. Onur ÇIRAK ve Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğretim Üyeleri sayın hocalarıma,

Bugünlere gelmemde emeği olan ve hayat hazineme katkıda bulunan başta sayın Tijen DOĞAN olmak üzere bütün öğretmenlerime,

Maddi, manevi hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen babam Ömer BODUR, annem Rahime BODUR, ağabeyim Ali Osman BODUR, kardeşim Mehmet Akif BODUR ve kadim dostum Mehmet KUZ'a,

Fırtınalı hayat yolculuğunda en büyük destekçim ve ilham kaynağım olan sevgili nişanlım, müstakbel eşim Gülsüm ŞAHİN'e,

TEŞEKKÜRLERİMİ VE ŞÜKRANLARIMI SUNARIM.

Arş. Gör. Mahmut BODUR

ÖZET

BODUR, M., Diyetle Alınan Doymuş Yağ Asitleri veya Fruktozun Böbrek ve Kalpte Bazı Pro-İnflamatuvar Sitokinler Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Toplu Beslenme Sistemleri Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2019. Son yıllarda, diyetle tüketimi artan fruktoz ve doymuş yağ asitlerinin, kan ve dokularda pro-inflamatuvar yanıt sürecini aktive ederek kronik hastalıkların etiyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, doymuş yağ asitleri veya fruktozu yüksek içeren diyetin farelerin plazma ile kalp ve böbrek gibi bazı organlarda pro-inflamatuvar sitokin düzeyleri üzerine olası etkilerinin incelenmesidir. Dokuların elde edildiği bir önceki çalışmada C57BL/6 tipi fareler (n=40, 8 haftalık) 2 haftalık standardizasyon sürecinin ardından 4 farklı gruba ayrılarak; izokalorik standart yem (kontrol), tekli doymamış yağ asitleri (MUFA), doymuş yağ asitleri (SFA) ve fruktozu (FRU) yüksek içeren diyetler ile *ad libitum* 15 hafta süresince beslenmiştir. Diyet dönemi sonunda ötenazi yapılan farelerin kan ve dokuları izole edilerek deney sonlandırılmıştır. Diyet müdahalesi döneminde en yüksek yem tüketimi FRU grubunda saptanmıştır ($p<0,05$). Diyet müdahalesi döneminde grupların yüksek enerji alımlarına ($p<0,001$) paralel olarak ortalama ağırlık kazanımlarındaki değişim de kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Plazma tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin (IL)-6 düzeyleri SFA veya FRU gruplarında diğer gruplara kıyasla daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Plazma monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) düzeyleri, FRU grubunda kontrol ve MUFA gruplarına kıyasla daha yüksek saptanırken ($p<0,001$), SFA grubunda daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Plazma IL-10 konsantrasyonları, SFA ($p<0,05$) ve FRU gruplarında, kontrol ve MUFA gruplarına göre daha düşük saptanmıştır. Plazma interferon- γ (IFN- γ) ve IL-12p70 düzeyleri gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Western-blot bulgularına göre, SFA ve FRU gruplarında böbrek ve kalp dokularının $\alpha\alpha$, IL-1 β ve IL-6 ekspresyon düzeylerinin artış gösterdiği saptanmıştır. Sonuçlar; diyetle fruktoz veya doymuş yağ asitlerinin yüksek alımının, kan ve dokularda aktive ettiği pro-inflamatuvar yanıt süreçleri göz önüne alınarak, kronik hastalıklar için bir risk faktörü olabileceğini ve bu nedenle tüketiminin sınırlandırılması gerektiğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon, doymuş yağ asitleri, fruktoz, kalp, böbrek

ABSTRACT

BODUR, M., The Effect of Dietary Fructose or Saturated Fatty Acids on Some Proinflammatory Cytokines in Heart and Kidney, Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Master of Science Thesis in Food Service Systems, Ankara, 2019.

In recent years, it has been hypothesized that dietary high consumption of fructose or saturated fatty acids may play a role in the aetiology of chronic diseases by activating the pro-inflammatory mechanisms in blood and tissues. The aim of this study was to investigate the possible effects of high saturated fatty acids or high fructose containing diet on proinflammatory cytokines of plasma and storage tissues including kidney and heart. In the previous study, in which tissues were obtained, C57BL/6 type mice (n=40, 8 weeks-old), after the standardization period of 2 weeks, were divided into 4 groups and fed with standart chow (Control), high monounsaturated fatty acids (MUFA), high saturated fatty acids (SFA), high fructose (FRU) containing diets *ad libitum* for 15 weeks. At the end of dietary period, the mice were euthanized, then blood and tissues were isolated and the study was terminated. It was determined that feed intake in FRU group was higher than other groups ($p<0,05$). In parallel with energy intake of dietary manipulation groups were higher than control ($p<0,001$), average weight gain in these groups were higher than other groups ($p<0,05$). Plasma tumor necrosis factor (TNF) and interleukin (IL)-6 levels were higher in SFA or FRU groups compared to the other groups ($p<0,001$). Plasma monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels were higher in the FRU group compared to the control and MUFA groups ($p<0,001$), but were lower in the SFA group ($p<0,05$). Plasma IL-10 concentrations were lower in SFA and FRU groups than control and MUFA groups. Plasma interferon-gamma (IFN- γ) and IL-12p70 levels did not differ between groups ($p>0,05$). According to western-blot analysis, TNF- α , IL-1 β and IL-6 expression of kidney and heart tissues increased in SFA and FRU groups. Results suggests that the dietary high fructose or high saturated fatty acids might be a risk factor for chronic diseases and should therefore be limited by considering pro-inflammatory response processes in plasma blood and tissues.

Keywords: Inflammation, saturated fatty acids, fructose, kidney, heart

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xvi
1. GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar	1
1.2. Amaç ve Varsayımlar	2
1.3. Hipotezler	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kronik Hastalıklar ve İnflamatuvar Süreç	4
2.2. Kronik Düşük Derece İnflamasyon, Organlar Üzerine Etkileri ve Bazı Pro-inflamatuvar Sitokinler	5
2.2.1. TNF- α	11
2.2.2. IL-1 β	12
2.2.3. IL-6	13
2.2.4. MCP-1	14
2.2.5. IFN- γ	15
2.2.6. IL-10	16
2.2.7. IL-12p70	16
2.3. Batı Tipi Beslenme ve İnflamatuvar Süreç	17
2.3.1. Makro Besin Öğeleri	18
2.3.2. Karbonhidratlar	19
2.3.3. Lipidler	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28

3.1. Organların Elde Edildiği Bir Önceki Çalışmanın Özeti	28
3.1.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	28
3.1.2. Hayvanların Temini ve Bakımı	31
3.1.3. Uygulanan Diyet Müdahalesi	31
3.1.4. Anestezi, Kan Alma, Doku Toplama ve Ötenazi	32
3.2. Bu Çalışma Kapsamında Yapılan Kan ve Dokularda Biyokimyasal Analizler	33
3.2.1. Plazma Tümör Nekrozis Faktör- α Analizi	34
3.2.2. Plazma Interlökin-1 β (IL-1 β) Analizi	34
3.2.3. Plazma Interlökin-6 (IL-6) Analizi	35
3.3. Plazmada Flow/Akış Sitometrisi ile İnflamasyonda Yer Alan Bazı Moleküllerin Düzeylerinin Belirlenmesi	35
3.4. Dokularda Pro-inflamatuar Sitokinlerin Western-blot Yöntemiyle Analizi	36
3.4.1. Böbrek ve Kalp Dokularında Total Protein Miktar Tayini	37
3.4.2. Böbrek ve Kalp Dokularında Pro-inflamatuar Sitokinlerin Western-Blot Yöntemi ile Analizi	37
3.5. Verilerin İstatiksel Olarak Değerlendirilmesi	39
4. BULGULAR	40
4.1. Farelerin Yem Tüketimleri, Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımları ile Vücut Ağırlıklarına İlişkin Bulgular	40
4.2. Plazma ELISA Pro-inflamatuar Sitokin Düzeyleri	43
4.3. Plazma Flow/akış Sitometrisi Yöntemiyle Analiz Edilen İnflamatuar Molekül Düzeyleri	44
4.4. Kalp Dokusunda Pro-inflamatuar Sitokinlerin Düzeyi	53
4.5. Böbrek Dokusunda Pro-inflamatuar Sitokinlerin Düzeyi	54
5. TARTIŞMA	55
5.1. Yem Tüketimleri, Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımları ile Ağırlık Kazanımlarının Değerlendirilmesi	55
5.2. Kan ve Dokularda Biyokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi	57
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	67
6.1. Sonuçlar	67
6.2. Öneriler	69

7. KAYNAKLAR

71

8. EKLER

Ek1. Organ ve Dokuların Elde Edildiği Bir Önceki Çalışma için Alınan Etik Kurul Onayı

Ek 2. Bu Çalışma için Etik Kurul İzni

Ek 3. Orijinallik Ekran Çıktısı

Ek 4. Dijital Makbuz

9. ÖZGEÇMİŞ

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AIN-93M	Standart Yem Formülasyonu (American Institute of Nutrition-93M)
AMP	Adenozin Monofosfat
ATP	Adenozin Trifosfat
BCA	Bişinkoninik Asit
CCL-3	Kemokin Ligand-3 (Chemokine (C-C) ligand 3)
CCL-4	Kemokin Ligand-4 (Chemokine (C-C) ligand 4)
CD4⁺	Farklılaşma Yığılım Molekülleri 4 (Cluster Differentiation-4)
CD8⁺	Farklılaşma Yığılım Molekülleri 8 (Cluster Differentiation-8)
CHO	Karbonhidrat
CKD	Kronik Böbrek Hastalığı
CNTF	Siliyer Nörotrofik Faktör (Ciliary Neurotrophic Factor)
CRP	C Reaktif Protein (C Reactive Protein)
CT-1	Kardiyotropin-1 (Cardiotropin-1)
DASH	Hipertansiyonu Önlemede Diyet Yaklaşımları (Dietary Approaches to Stop Hypertension)
EDTA	Etilendiamin Tetraasetikasit
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu (European Food Safety Agency)
ELISA	Enzime Bağlı İmmünosorbent Test (Enzyme-linked immunosorbent assay)
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
g	gram
GRAS	Genellikle Güvenli Kabul Edilir (Generally Recognized as Safe)
GSH	Glutasyon
GSSG	Okside Glutasyon
HCl	Hidroklorik Asit
HRP	Sekonder Antikor Streptavidin-Horseradish Peroksidaz
ICAM-1	Hücre İçi Adhezyon Molekülü-1
IFN-γ	İnterferon- γ
IL-1β	İnterlökin-1 β

IL-6	Interlökin-6
INFLA	İnflamasyon Skoru
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz
JNK	c-Jun N-terminal Kinaz
kDa	Kilodalton
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LIF	Lösemi İnhibitör Faktör
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
MIF	Makrofaj Migrasyon İnhibitör Aktivatör
MIP-1α	Makrofaj İnflamatuvar Protein-1 α
NaCl	Sodyum Klorür
NaF	Sodyum Florür
NAFLD	Non-alkolik Karaciğer Yağlanması (Nonalcoholic Fatty Liver Disease)
Nf-κB	Nükleer Faktör Kappa B (Nuclear Factor Kappa B)
ng/L	Nanogram/Litre
NHANES-III	Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması-III (National Health and Nutrition Examination Survey)
NK	Doğal Öldürücü (Natural Killer)
NLRP3	Nod Benzeri Reseptör Proteini-3 (Nod-like Receptor Protein-3)
NPN	Nöropoetin
OSM	Onkostatin M
Ox-LDL	Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein
PAI	Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
PVDF	Polivinilidin Florür
SA-α	Serum amiloid- α
SDS	Sodyum Dodesil Sülfat
SF	Serum Fizyolojik
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı
TBSA	Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TBS-T	Tris tamponlanmış salin-tween çözeltisi

TEMED	Tetrametiletildiamin
TFA	Trans Yağ Asitleri
TG	Trigliserit
TGF-β	Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (Transforming Growth Factor- β)
TLR-2	Toll Benzeri Reseptör-2 (Toll Like Receptor-2)
TLR-4	Toll Benzeri Reseptör-4 (Toll Like Receptor-4)
TNF-R1	Tümör Nekroz Faktör - α Reseptör-1
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör- α
VCAM-1	Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
HFCS	Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
3.1.	Bu çalışma için organların elde edildiği bir önceki çalışmanın özet planı	30
4.1.	Diyet müdahalesi uygulanan farelerin plazmalarını temsil eden örnek saçılım ve histogram grafikleri	44-45
4.2.	Farelerin plazmalarında flow/akış sitometrisi yöntemi ile saptanan IL-6 düzeyleri	46
4.3.	Farelerin plazmalarında flow/akış sitometrisi yöntemi ile saptanan MCP-1 düzeyleri	47
4.4.	Farelerin plazmalarında flow/akış sitometrisi yöntemi ile saptanan IL-10 düzeyleri	48
4.5.	Farelerin plazmalarında flow/akış sitometrisi yöntemi ile saptanan TNF düzeyleri	49
4.6.	Farelerin plazmalarında flow/akış sitometrisi yöntemi ile saptanan IFN- γ düzeyleri	50
4.7.	Farelerin plazmalarında flow/akış sitometrisi yöntemi ile saptanan IL-12p70 düzeyleri	51
4.8.	Farelerin kalp dokusu homojenatlarında TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ile kontrol olarak β -aktin peptidlerine ait western-blot bulguları	53
4.9.	Farelerin böbrek dokusu homojenatlarında TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ile kontrol olarak β -aktin peptidlerine ait western-blot bulguları	54

TABLOLAR

Tablo		Sayfa
2.1.	Akut, kronik ve kronik düşük derecede inflamasyonun sınıflandırılması	6
2.2.	İnflamatuvar yanıtta görevli bazı pro-inflamatuvar moleküller ve inflamasyon sürecinde biyolojik fonksiyonları	10
3.1.	Diyet müdahalesinde kullanılan yemlerin içerikleri	33
4.1.	Müdahale döneminde farelerin günlük ortalama yem tüketimleri, enerji ve makro besin ögeleri ile ortalama ağırlık kazanımları	42
4.2.	Farelerin müdahale dönemi sonunda ELISA yöntemi ile saptanan plazma pro-inflamatuvar sitokin düzeyleri.	43
4.3.	Farelerin müdahale dönemi sonunda flow/akış sitometrisi ile saptanan plazma pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin düzeyleri	52

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar

Günümüzde kronik hastalıklar, ölümlerle sonuçlanabilen temel halk sağlığı sorunlarından biridir. Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser ve obezite gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların prevalansının dünya genelinde giderek arttığı kayıtlara geçmektedir (1-3). Kronik dejeneratif hastalıkların başlangıç ve prognozunu etkileyen temel olası mekanizmanın kronik düşük derecede inflamasyon ve bu süreci stimüle ettiği düşünülen tüketime hazır yüksek yağlı ve karbonhidratlı besinler gibi faktörlerin varlığı bu alanda yapılan çalışmaları da arttırmaktadır (4-6).

Son yıllarda kronik hastalıkların ortaya çıkmasında kronik düşük derece inflamasyonun rolü üzerinde durulmaktadır (7-13). Kronik düşük derece inflamasyon, sistemik dolaşım ve çeşitli dokularda pro-inflamatuar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) ve diğer pro-inflamatuar medyatörlerin (CRP, e-selektin, TGF- β , TLR-4) artışı ile karakterize olan metabolik bir süreç olarak tanımlanmaktadır (14). C reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, toll benzeri reseptör-4 (TLR-4) gibi pro-inflamatuar moleküllerin karaciğer, adipöz doku, iskelet kası gibi çeşitli dokularda artan inflamasyon ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15-17). Ancak kalp ve böbrek gibi depo organların, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde merkezi role sahip olmasına rağmen; bu diyet bileşenlerinin bu organlarda meydana getirdiği pro-inflamatuar yanıt üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır.

Birçok diyet bileşeni, pro-inflamatuar medyatörlerin salınımına sebep olabilmektedir (18). Modern diyetle hazır ve işlenmiş besinlerin tüketiminin artmasıyla birlikte fruktoz ve doymuş yağ asitleri alımı da her geçen gün artmaktadır (19). İşlenmiş besinlerle fazla miktarda alınan doymuş yağ asitleri veya fruktoz/glukoz şurubu içeren diyetlerin pro-inflamatuar sitokinlerin salınımına yol açarak kronik düşük derecede inflamasyona neden olduğu ve böylece uzun vadede kronik hastalıkların etiyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir (15, 18, 20, 21).

Yüksek fruktoz içeren diyetlerin insan (20, 22) ve hayvanlarda (23, 24) pro-inflamatuar sitokin düzeylerini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak

literatürde aksini gösteren insan (25, 26) ve hayvan (27) çalışmaları da bulunmaktadır. Fruktozun yanı sıra yüksek fruktozlu mısır şurubu ve sükroz gibi ilave şeker türlerinin tüketimiyle de benzer pro-inflamatuar yanıt meydana gelebilmektedir (20).

Ulusal ve uluslararası rehberlerin önerilerde çoğunlukla tüketilmesi gereken yağ miktarları üzerinde durmakla birlikte diyetin yağ asitleri örüntüsünün de önemli olduğu vurgulanmaktadır (28, 29). Tüketilen yağ asidi çeşidi vücutta kronik hastalıklar ile ilişkili inflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri üzerinde etkili olabilmektedir (30). Doymuş yağ asitlerince zengin diyetlerin kronik düşük derece inflamasyonu artırabildiği, TLR-4 ile pro-inflamatuar yanıtı oluşturmada görev aldığı ve adipoz doku inflamasyonunda rol oynayabildiği bildirilmiştir (21).

Sonuç olarak, artan kronik hastalık prevalansından dolayı yüksek doymuş yağ asitleri ve fruktoz tüketiminin, kalp ve böbrek gibi farklı dokularda pro-inflamatuar süreçler üzerine etkilerinin araştırılması önem kazanmaktadır.

1.2. Amaç ve Varsayımlar

Yüksek fruktoz ve yüksek doymuş yağ asitleri tüketiminin pro-inflamatuar sitokinleri artırdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte aksini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışma yüksek doymuş yağ asitleri veya fruktoz içeren diyetlerin tüketimi sonucu böbrek ve kalpte inflamatuvar yolakların aktivasyonunun gerçekleştiği ve bu durumun plazma, böbrek ve kalp dokularında pro-inflamatuar sitokin salınımı düzeylerinde değişikliğe neden olabileceği varsayımı üzerine kurulmuştur.

Bu nedenle bu tez çalışmasının amacı; diyetle yüksek miktarda alınan doymuş yağ asitlerinin plazmada böbrek ve kalpte bazı pro-inflamatuar sitokinlerin üzerine etkilerini incelemektir. İkinci amacı ise; diyetle fazla miktarda fruktoz alımının plazmada böbrek ve kalp dokularında bazı pro-inflamatuar sitokinlerden üzerine etkilerini incelemektir.

1.3. Hipotezler

Bu çalışmanın birinci hipotezi; yüksek miktarda doymuş yağ asidi tkzetiminin farelerin plazma, kalp ve böbrek dokularında kronik düşük derece inflamasyon göstergelerinden olan bazı inflamatuvar sitokin düzeylerini etkilemesidir. İkinci hipotez ise; diyetle fazla miktarda fruktoz alımının farelerin plazma, kalp ve böbrek dokularında kronik düşük derece inflamasyon göstergelerinden olan bazı inflamatuvar sitokin düzeylerini etkilemesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Hastalıklar ve İnflamatuvar Süreç

Kronik hastalıklar dünya genelinde ölüme sebebiyet veren temel halk sağlığı sorunlarının başında yer almaktadır. 2012 yılında dünya genelinde gerçekleşen toplam 56 milyon ölümün yaklaşık %68'i kronik hastalıklar nedeniyle gerçekleşmiştir (3). Ülkemizde ise bu oran, 2017 yılı içerisinde gerçekleşen tüm ölümlerin %88'ini oluşturmaktadır (31). Sonuç olarak ülkemiz ve dünya genelinde artan prevalansı ve tedavi masrafları kronik hastalıklardan korunmanın önemini ortaya koymaktadır. Bu durum kronik hastalıkları önlemeye yönelik yapılan güncel çalışmaların gerekliliğini ve önemini ifade etmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre sınırlı alkol tüketimi ve düzenli fiziksel aktivite ile sağlıklı bir beslenme düzeni, kronik hastalıklardan korunmak için yapılması gereken adımların başında gelmektedir (3). Sağlıklı beslenmenin, inflamasyon ve oksidan stres mekanizmalarıyla oluşan dejeneratif kronik hastalıkların önlenmesinde önleyici, koruyucu ve tedavi edici etkisi uzun süredir bilinmektedir (32). Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser ve obezite gibi kronik dejeneratif hastalıkların başlangıç ve prognozunu altında yatan temel olası mekanizmanın batı tarzı diyet örüntüsünün artışı ile tüketime hazır yüksek yağlı ve serbest şeker içeren karbonhidratlı besinlerin fazla tüketimiyle stimule olan kronik düşük derecede inflamasyon olabileceği düşünülmektedir.

Kronik hastalıkların ortaya çıkışı, prognozu ve kronik hastalığa bağlı oluşan akut ve kronik komplikasyonların seyri, organizmanın inflamasyon durumundan etkilenmektedir. Görülen bu pro-inflamatuvar yanıt, klasik bir inflamasyon sürecinden farklı karakterizasyona sahip ve uzun süreli çözümlenemeyen düşük derece inflamasyon durumudur. Özellikle hazır ve işlenmiş besinlerin fazla tüketiminden kaynaklanan yüksek fruktoz ve doymuş yağ asidi alımının, TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinleri ve C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, selektin gibi akut faz proteinleri ile vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücre içi adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi endotelial disfonksiyon belirteçlerinin aktivasyonu sonucu kanda ve dokularda (karaciğer, kalp, böbrek) oksidatif stres

mekanizmaları ile kronik hastalıkların etiyolojisinde rol oynadığı gösterilmektedir (33, 34).

2.2. Kronik Düşük Derece İnflamasyon, Organlar Üzerine Etkileri ve Bazı Pro-inflamatuar Sitokinler

İnflamasyon, en basit tanımıyla konakçıyı enfeksiyon ve çevresel hasarlardan koruyan doğal bir savunma mekanizmasıdır. İnflamasyon süreci, konakçıya zarar veren patojenleri inhibe etmesi ile birlikte, doku onarımı sürecinde ve enfekte veya hasar görmüş dokularda homestazın sağlanmasında etkin rol oynamaktadır (14, 35, 36).

İnflamasyon, akut ve kronik inflamasyon olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 2.1.) (14). Akut inflamasyon, vücudun inflamatuvar faktörlere karşı göstermiş olduğu ilk tepkidir. Enfeksiyon bölgesine plazma ve lökosit transferinin artmasıyla birlikte, kısa süre içerisinde sonuçlanmaktadır (35-37). Kronik inflamasyon, akut inflamasyonun çözülmemesi ve inflamasyonlu bölgede bulunan hücrelerin progresif olarak değişikliğe uğraması ile karakterize olup, düşük ve yüksek derece kronik inflamasyon olarak sınıflandırılmaktadır. Yüksek derece kronik inflamasyonda, hasar bölgesinde ya da sistemik dolaşımda aktif inflamatuvar hücrelerin ve inflamatuvar belirteçlerin anlamlı düzeyde artışı görülmektedir (35-37). Akut ve kronik inflamasyon sınıflamasının değerlendirilmesinde pratikte kabul gören kesin bir süre sınıflaması olmamakla birlikte bir kaynakta CRP seviyelerinin 6-48 saat süre zarfında normal seviyelerden 50 bin kat yükselişi akut inflamasyonu göstermektedir (38).

Düşük derece kronik inflamasyonda artan pro-inflamatuar sitokinlerle birlikte insüline bağımlı dokularda makrofaj ve T hücreleri başta olmak üzere immün hücrelerin dokulara infiltrasyonunda bir artış görülmektedir. Ancak artan pro-inflamatuar molekül düzeyleri ve immün hücre infiltrasyonu, bu dokularda herhangi bir yapısal değişikliğe ya da fonksiyonel bir bozukluğa yol açmamaktadır (39). Genel popülasyonda düşük derece inflamasyonun tanımlanması için kanda CRP, lökosit seviyeleri ve platelet sayımı ile granulosit/lenfosit oranı kullanılarak oluşturulan INFLA skorlaması bulunmaktadır (40, 41). Kronik düşük derece inflamasyon,

sistemik dolaşımda pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler ile akut faz proteinlerinin 2-4 kat yüksekliğinin beraberinde nötrofil ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinde görülen minimal bir yükseklik ile karakterize edilebilmektedir (Tablo 1) (38). Klinik tabloda serum CRP düzeyinin kronik düşük derece inflamasyonun değerlendirilmesinde altın standart olduğu düşünülmektedir. Kanda CRP düzeyinin 1-3 mg/L klinik anlamlı kronik düşük derece inflamasyonu gösterirken; 3-10 mg/L düzeyinde olması sağlık açısından tehlikeli bir kronik düşük derece inflamasyon varlığını göstermektedir (42, 43).

Tablo 2.1. Akut, kronik ve kronik düşük derecede inflamasyonun sınıflandırılması.

	Akut İnflamasyon	Kronik İnflamasyon	Kronik Düşük Derece İnflamasyon
Tetikleyici Faktör	Patojen, doku hasarı	Akut inflamasyonun çözülmemesi, persistant yabancı cisim varlığı, otoimmün reaksiyonlar	Metabolik bozukluklar, bazı kronik enfeksiyonlar ve bazı diyet öğeleri
Yanıtta Dahil Olan Hücreler	Nötrofiller ve diğer granülositler, mononükleer hücreler (monositler ve makrofajlar), T Hücreleri	Mononükleer hücreler (monositler, makrofajlar, T hücreleri, B hücreleri), nötrofiller, fibroblastlar	Mononükleer hücreler (monositler, makrofajlar, T ve B hücreleri), nötrofiller, adipositler
Primer Medyatorlar	Vazoaktif aminler, eikozanoidler, kemokinler ve sitokinler	Sitokinler, kemokinler, eikozanoidler, büyüme faktörleri, reaktif oksijen türleri, hidrolitik enzimler	Sitokinler, kemokinler, adipokinler, eikozanoidler, reaktif oksijen türleri, hidrolitik enzimler
Başlangıç	Hızlı	Gecikmiş	Gecikmiş
Süre	Akut	Kronik	Kronik
Sonuç	Rezölüsyon, apse oluşumu, kronik inflamasyon	Doku yıkımı, fibrozis, nekrozis	Herhangi bir doku harabiyeti görülmeksizin, doku hasarı, artmış insülin direnci, intraselüler lipid birikimi

(14)'den uyarlanmıştır.

Kronik hastalıkların etiyolojisinde yer alan kronik düşük derece inflamasyon, adipoz doku, karaciğer gibi özellikle insüline bağımlı dokular ile böbrek, kalp gibi organlarda gerçekleşen bir dizi mekanizma aracılığıyla pro-inflamatuar yanıt sürecini başlatmaktadır (39, 44). Uzun süre ile enerji alımı ve tüketimi arasında oluşan dengesizlik sonucu artan vücut yağ dokusu ile karakterize edilen obezite, adipoz dokuda gerçekleşen hipertrofi ve hiperplazi ile sonuçlanmaktadır. Adipoz doku hücresel yapı içeriğinde olgun adipozitlerle birlikte preadipozitler, endoteller, makrofajlar, fibroblastlar ve diğer immün hücreleri içeren heterojen bir yapıya sahiptir. Hipertrofik adipozitler, düşük seviyede TNF- α salınımını artırmaktadır. Bu durum preadipozitler ve monosit hücrelerinde kemokin salınımını uyarmaktadır. Artan pro-inflamatuar sitokin ve kemokin yapıları moleküllerin salınımı karaciğer ve diğer dokularda da benzer etkilere yol açmakta ve düşük seviyede inflamatuvar yanıt oluşturmaktadır (45).

Kronik düşük derece inflamasyon, pro-inflamatuar sitokinlerin salınması sonucu adipoz doku inflamasyonu ile başlamaktadır. Adipoz doku inflamasyonu, makrofajların ya da sekonder T lenfositlerin infiltrasyonu ile karakterize olan ve adipoz dokunun pro-inflamatuar bir kaynağa dönüşmesiyle sonuçlanan süreçtir. Hiperplazik adipoz dokuda makrofajların infiltrasyonuna yol açan sinyal yolları bilinmemekle birlikte makrofajların adipoz doku içerisindeki lokasyonunun inflamatuvar özelliklerini etkilediği gösterilmektedir. Klasik aktive makrofaj fenotipi M1 olarak adlandırılırken; IL-1 β , IL-6, TNF- α salınımını uyarak pro-inflamatuar özellik göstermektedir. M2 olan makrofaj fenotipi ise anti-inflamatuar özellik göstermekte ve IL-4 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin salınımını uyarmaktadır (46). İnsanlarda hem M1 hem de M2 fenotipinde makrofaj bulunmakta iken özellikle obezite gibi kronik hastalık durumunda insanlarda ve hayvanlarda makrofaj fenotipinin M2'den M1'e dönüştüğü gösterilmektedir (47-49). Adipoz dokunun aksine karaciğerde bulunan makrofaj konsantrasyonunun kronik hastalık varlığında değişmediği, ancak aktive durumunun değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir (50).

Karaciğer, vücutta homestazın sağlanmasında rol oynayan hayati organların başında gelmektedir. Obezite, diyabet gibi kronik dejeneratif hastalık sürecinde

metabolizmada gerçekleşen pro-inflamatuar yanıt süreci karaciğeri de etkilemektedir. Özellikle artan prevalansı ve komorbidite olarak kronik hastalıklarda sıklıkla rastlanan non-alkolik karaciğer yağlanması (NAFLD), pro-inflamatuar yanıt sürecinin karakterize olduğu bir hastalıktır (51). Tümör nekrozis faktör- α , IL-1 β ile IL-6 NAFLD varlığında salınımı artmaktadır (51, 52). Benzer şekilde pro-inflamatuar yanıt sürecinde böbrek ve kalpte de sitokin düzeylerinin arttığını gösteren birçok sayıda çalışma bulunmaktadır (53-55).

Böbrek hastalıkları, temelinde pro-inflamatuar mekanizmanın yer aldığı bir süreçtir. Pro-inflamatuar mekanizmalarda etkin olan TNF- α , IL-1 β , IL-6, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), makrofaj migrasyon inhibitör aktivatör (MIF), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi birçok pro-inflamatuar molekül bulunmaktadır (38, 56). Bu pro-inflamatuar moleküllerin inflamasyon sürecinde oynadığı rol birbirinden farklılık göstermektedir. Monosit kemotaktik protein-1, renal inflamasyon ve makrofajların birikimi sonucu kronik böbrek hastalıklarına (CKD) yol açarken (57, 58); TNF- α ise reaktif oksijen türlerinin yapımını uyararak, hücresel onarma mekanizmasını inhibe etmekte ve böylece renal disfonksiyon ile renal hücrelerde apoptoza neden olmaktadır (59, 60). Makrofaj ve T hücrelerinin yanı sıra, monositler ve renal hücreler tarafından da sentezlenen TNF- α , renal hücrelerde endotel geçirgenliğini artırmakta, proteinüriye yol açarak böbrek hastalıklarının ilerlemesine yol açmaktadır (59). Benzer şekilde IL-1 β , IL-6, IL-18'de böbrek dokusunun inflamasyonunda görev alan diğer sitokinlerdir. İnterlökin-1 (IL-1), ICAM-1 ekspresyonu ve profibrotik TGF- β seviyelerini artırarak renal dokularda endotel geçirgenliği artırmakta ve böylece renal hasarın derinleşmesine yol açmaktadır (61, 62).

Benzer şekilde inflamasyonun ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıkların erken patofizyolojisinde de etkin olduğu görüşü uzun süredir kabul görmektedir (63, 64). Hasar görmüş arterlerde artmış total lökosit konsantrasyonu ve buna bağlı oluşan inflammatuar medyatörlerin salınımının, aterosklerozun ilerlemesine yol açtığı gösterilmiştir. İnflamasyon medyatörü olarak artan kemokin ve sitokin düzeylerinin köpük hücre oluşumunu uyardığı, ilerlemiş aterosklerotik plağa yol açtığı ve sonuç olarak plak yırtılmasına (rüptür) neden olduğu yayınlanmıştır (33,

63). İnflamasyonun arter duvarları üzerindeki bu rolünün yanısıra çoklu organlı kardiyometabolik disfonksiyon üzerinde de etkileri bulunmaktadır.

Doku hasarı (dejenerasyon), metabolik stres, diyetle doymuş yağ asitleri ve serbest şeker (glukoz ve fruktoz gibi monosakkaritler ile sükroz veya çay şekeri gibi disakkaritler) gibi bazı besin öğelerinin aşırı alımı birçok faktörü etkileyerek inflamatuvar yanıtın başlamasına veya uzun süre devam etmesine neden olabilmektedir (14, 35). İnflamatuvar yanıt sürecinde tetikleyici faktörden bağımsız olarak, bazı hücreler aktif olmaktadır. Bu hücreler aktif olmaları TLR ya da birçok sitokin salınımı ile endoplazmik retikulum stresinden sorumlu bir inflamazom olan nükleer faktör kappa B (NF- κ B) örnek verilebilir. Oluşan inflamatuvar yanıt, TNF- α , IL-1, IL-6, CRP gibi pro-inflamatuvar medyatörler ve kemokin ligand (CCL)-3, CCL-5 gibi kemokinler ile ICAM-1, VCAM-1 gibi adhezyon molekülleri olmak üzere birçok kimyasal medyatörün salınımına neden olmaktadır (65). İnflamasyon kaynağı ve tetikleyici faktörler elimine edildiğinde, kontrol mekanizmaları inflamasyonu sonlandırmak için anti-inflamatuvar sitokinlerin (IL-4, IL-10) salınımını artırır, pro-inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) salınımını inhibe eder. Sağlığın ve homeostazın korunması için inflamasyonun kontrol altında tutulması önemlidir. Kontrol altına alınamayan inflamatuvar yanıt hücre, doku ve organlarda özellikle sitokinler başta olmak üzere birçok biyobelirtecin salınımına yol açarak patolojik sonuçlara ve dejeneratif kronik hastalıkların oluşumuna neden olabilmektedir (14, 35, 36) (Tablo 2).

Sitokinler peptid yapılı, suda çözünür, 8-40 bin kDa molekül ağırlığına sahip ve konakçının enfeksiyon, doku hasarı ile inflamasyona karşı oluşturduğu yanıtı düzenleyici role sahip moleküllerdir (66). Hastalıkların prognozu sürecinde homeostazın sağlanması için pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar özellikler gösterebilmektedir. Özellikle kronik düşük derece inflamatuvar süreçte TNF- α , IL-1 β ve IL-6 pro-inflamatuvar özellikleri ile bilinirken, IL-4 ile IL-10 güçlü anti-inflamatuvar özelliklere sahip moleküllerdir (Tablo 1.2).

Tablo 1.2. İnflamatuvar yanıtta görevli bazı pro-inflamatuvar moleküller ve inflamasyon sürecinde biyolojik fonksiyonları.

Pro-inflamatuvar medyatör Sitokinler/Kemokinler	Başlıca üretildiği organ/doku	Biyolojik Fonksiyonu/fonksiyonları
IL-1 β	İmmün hücreler	Nötrofil aktivasyonu, B ve T lenfosit aktivasyonu, Karaciğerde akut faz protein sentezini uyarma, Pro-inflamatuvar yanıt oluşumunu sağlama
IL-6	Kemik, endotel, epitel, immün ve kas hücreler	Karaciğerde akut faz protein sentezini uyarma, Pro-inflamatuvar yanıt oluşumunu sağlama, Nötrofil ve lenfosit aktivasyonu, TNF ve IL-1 salınımını uyarma
IL-10	İmmün hücreler	Pro-inflamatuvar sitokin ekspresyonunu azaltma
IL-8	Epitel, endotel ve immün hücreler	İnflamasyon bölgesinde nötrofil aktivasyonu, Akut faz proteinleri sentezini uyarma
IFN- γ	Epitel ve İmmün Hücreler	NK ve makrofaj hücreleri aktivasyonu
TNF- α	Adipozitler, epitel, endotel, immün ve kas hücreler	Pro-inflamatuvar yanıt oluşumunu sağlama, Akut faz protein sentezini uyarma, İnflamasyonun parakrin ve endokrin medyatörü, B ve T lenfositleri, makrofaj ile nötrofil aktivasyonu
MCP-1 (CCL2)	Epitel, endotel ve immün hücreler	Lökosit akışını sağlama
MIP-1 α (CCL3)	İmmün hücreler	Monosit, B ve T hücreleri ile eozinofil hücrelerinde lökosit akışını sağlama
IL-12	İmmün hücreler	T hücre aktivasyonunu sağlama
Akut Faz Proteinleri		
C-reaktif protein	Karaciğer	İnflamatuvar ajanlara karşı konağın savunması, Pro-inflamatuvar yanıt oluşumunu sağlama
Serum amiloid- α	Karaciğer	Pro-inflamatuvar sitokin salınımını uyarma
Fibrinojen	Karaciğer	Kan koagülasyonu
Adhezyon molekülleri		
VCAM-1	Endotel hücreler	Endotel hücrelere lökositlerin adhezyonunu sağlamak
ICAM-1	Epitel, endotel ve immün hücreler	Lökositlerin endotel ya da antijen-sunucu hücrelere adhezyonunu sağlama, Makrofaj aktivasyonu
E-selektin	Endotel hücreler	Lökositlerin endotel hücrelere adhezyonunu/akışını sağlama

(14, 67)'den uyarlanmıştır.

2.2.1. TNF

Tümör nekrozis faktör üst familyası, 19 reseptör ve 29 liganddan oluşan ve vücutta immunité, inflamasyon ile hücre döngüsü (proliferasyon, farklılaşma, apoptozis) yolaklarında rol oynayan bir grup sitokinlerden meydana gelmektedir (68). Tümör nekrozis faktör- α ve TNF- β , metabolizmada fonksiyonları en iyi bilinen sitokinlerdir. İnflamasyonun, kronik hastalıklardaki rolü ilk defa 1990larda obez farelerin adipoz dokusundan salınan TNF- α ile anlaşılmıştır (69).

Lenfotoksin- α (LT- α) olarakta bilinen tümör nekrozis faktör- β ; doğal öldürücü (NK) hücreler ile B ve T hücreleri tarafından salgılanabilmektedir (68). İnflamasyon üzerinde oynadığı rol tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan bir çalışmada kondrositlerde, TNF- α ile paralel olarak, inflamatuvar yanıt oluşturduğunu göstermektedir (70).

Tümör nekrozis faktör- α , pro-inflamatuvar yanıt oluşumunda oynadığı rol üzerinden kanser, obezite, tip 2 diabetes mellitus (DM) başta olmak üzere birçok hastalıkta metabolizmayı etkilemektedir. Tümör nekrozis faktör- α , tümör hücrelerinin yaşaması, proliferasyonu, invazyonu, anjiogenezi ve metastazı ile ilişkili genlerin ekspresyonunu sağlayan Nf- κ B pro-inflamatuvar transkripsiyon faktörü salınımını artırmaktadır (71, 72). Benzer şekilde, obezite ve tip 2 DM'de de artan adipoz dokusu ile paralel olarak serum ve dokulardan salınan TNF- α düzeyleri korelasyon göstermektedir (73). Yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerde plazma TNF- α düzeyleri 0,75-5 ng/L olarak saptanırken, kronik düşük derece inflamasyon varlığında bu oran normal seviyelerin üstüne çıkabilmektedir (74, 75).

Tümör nekrozis faktör- α ; makrofajlar, dendritik hücreler, monositler, doğal öldürücü (NK) hücreler, mikroglialar, astrositler, CD4⁺ T hücreleri ile CD8⁺ T hücreleri tarafından salgılanabilmektedir. 17 kDa molekül ağırlığına sahip olan TNF- α , hedef hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanarak aktivite göstermektedir. Birçok dokuda salgılanan TNF- α reseptör-1 (TNF-R1) ve özellikle immün hücrelerden salınan TNF- α reseptör-2 (TNF-R2) olmak üzere 2 farklı reseptöre sahiptir (76).

Tümör nekrozis faktör- α , sistemik inflamasyonda rol oynayan peptid yapılı, homotrimerik transmembran bir proteindir (77). Tümör nekrozis faktör- α , makrofajlar ve karaciğer gibi birçok doku ve organda farklı görevlere sahiptir. Makrofajlar ve monositler tarafından inflamasyonun akut fazında salınan TNF- α , inflamasyonlu bölgede bulunan hücreleri nekroza ya da apoptoza sürükleyecek sinyal yollarının aktivasyonunu sağlamaktadır (77). İnterlökin-1 β , IL-6 ile ortak inflamatuvar yollarda görev alan TNF- α , inflamasyon durumunda karaciğerde akut faz proteinlerinin üretimini stimule etmektedir (78). Benzer şekilde böbrek ve kalp dokularında meydana gelen pro-inflamatuvar yanıtta da rol oynamaktadır (79). Yapılan birkaç çalışmada oluşan böbrek hasarı, renal fibroz ve mikroalbüminüri durumunda TNF- α seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada farelere 12 hafta süreyle verilen yüksek fruktoz (%60 enerji) içeren diyetin böbrek dokularında mikroalbüminüri, tübüler ve glomerüler hipertrofi ile TNF- α , IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak inflamasyona yol açtığı saptanmıştır (80). Benzer şekilde 28 kronik böbrek hastası bireyin düşük fruktoz içeren diyetin 6 hafta süreyle tüketimi sonucunda renal fonksiyonlarda düzelmeyi sağladığı ve inflamasyon durumunda salınımı artan TNF- α düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (81).

2.2.2. IL-1 β

İnterlökin-1 üst familyası, 10 reseptör ve 11 sitokinden oluşmakta ve temel olarak vücutta hasara bağlı oluşan inflamatuvar yanıt ile özgül bağışıklıkta görev almaktadır (82). Bu üst familya içerisinde anti-inflamatuvar (IL-1ra, IL-36ra, IL-38) ve pro-inflamatuvar (IL-1 α/β , IL-18, IL-33, IL-36) özellikler taşıyan sitokinler bulunmaktadır (66). Temel hücrel kaynakları mononükleer fagositler, fibroblastlar, keratinositler, B ve T lenfositler olan IL-1 β , pro-inflamatuvar yanıt sürecinde etkin rol oynamaktadır (83).

İnterlökin-1 β 'nin üretimi ve salınımı, diğer pro-inflamatuvar sitokinler gibi sıkı bir metabolik kontrol altındadır. Pro-inflamatuvar sinyaller, IL-1 β transkripsiyonu ile inaktif depo formu pro-IL1 β 'nin hücrelere geçişini stimule eder. Daha sonra gelen ikinci bir pro-inflamatuvar sinyal, aktif ve olgun IL-1 β 'nin inaktif habercisi caspase-1'den ayrılmasını uyararak inflamazomları uyarır. İnflamazomlar, doğal immün

yanıtın oluşmasında merkezi role sahip olan büyük, sitoplazmik multiprotein kompleksleridir (84). Nod benzeri reseptör proteini-3 (NLRP3) inflamazomu, pro-inflamatuar sitokin olan özellikle IL-1 β ve IL-18 sentezinin uyarılması ve salınmasında etkili olmakta ve immün sistem hücrelerinin sitozolünde yer almaktadır. Nod benzeri reseptör proteini-3 (NLRP3), düşük derece inflamasyonun regülasyonunda görev almaktadır. Birkaç çalışmada diyetle alınan yüksek fruktoz ve doymuş yağ asitlerinin NLRP-3 aktivitesini değiştirebildiği gösterilmiştir (85-87). İnterlökin-1 β 'nın kronik hastalıklardaki rolü NLRP-3 üzerinden ilişkilendirilmektedir. Nod benzeri reseptör proteini-3 seviyesi ile IL-1 β seviyeleri korelasyon göstermektedir. Sağlıklı bireylerde plazma IL-1 β düzeyleri 200-500 ng/L olarak ifade edilirken, kronik düşük derece inflamasyon durumunda daha yüksek düzeylere çıkabileceği bildirilmektedir (88, 89). Yüksek yağ-yüksek SFA (%45 enerji) içeren diyetlerin farelerin adipoz dokusunda NLRP-3 aktivasyonu sonucu inflamasyonu tetikleyerek IL-1 β salınımını artırdığı gösterilmiştir (90). Ancak literatürde böbrek ve kalp gibi depo organlarda yapılan çalışmalar kısıtlıdır.

İnterlökin-1 β , TNF- α ile benzer şekilde inflamasyon durumunda karaciğerden akut faz proteinlerinin salınımını uyarmaktadır (46, 78). Yine diğer pro-inflamatuar sitokinlerle benzer şekilde inflamatuvar yanıtta Nf- κ B yolağını aktive etmektedir. Kronik hastalıkların varlığında diğer pro-inflamatuar sitokinlerle birlikte interlökin-1 β seviyelerinin artışı görülmektedir. Monosit ve makrofaj hücre kültürleri üzerinde yapılan bir çalışmada ateroskleroz için risk faktörü olan okside-LDL varlığında artan reaktif oksijen türlerinin NLRP3 inflamazomunu aktive ettiği ve bunun sonucunda hücrelerde IL-1 β seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (91). Benzer şekilde bir çalışmada da kronik böbrek hastalığı olan bireylerde kontrol grubuna göre artan üremiye bağlı olarak IL-1 β ve TNF- α seviyelerinin arttığı yayınlanmıştır (92).

2.2.3. IL-6

İnterlökin-6 üst familyası, interlökin-6, interlökin-11, onkostatın M (OSM), kardiyotropin-1 (CT-1), lösemi inhibitör faktör (LIF), siliyer inhibitör faktör (CNTF), nöropoetin (NPN), IL-27 ve IL-31 gibi birçok farklı molekülü içeren bir sitokin grubudur (93). İnterlökin-6 pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olan pleiotropik, çok fonksiyonlu bir sitokindir (94). Sağlıklı bireylerde plazma

IL-6 düzeyleri 0,4-1,4 ng/L gibi düşük seviyelerde bulunmaktadır (95, 96). İnterlökin-6 ekspresyonu transkripsiyonel ve posttranskripsiyonel mekanizmalarla sıkı bir şekilde dengede tutulmasına rağmen, olası bir disregulasyon sonrası artan IL-6 seviyeleri kronik inflamasyon ve otoimmünitede önemli rol oynamaktadır (97).

İnterlökin-6, posttranslasyonel modifikasyon derecesine bağlı olarak molekül ağırlığı 21-28 kDa arasında değişen bir glikoproteindir (98). İnterlökin-6, mononükleer fagositler, T hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar tarafından salınabilmektedir. İnterlökin-6, konak savunmasında doku hasarı ve enfeksiyonlara karşı pro-inflamatuar ve immünregulatör etki göstermektedir (98).

İnterlökin-6, TNF- α ile IL-1 β gibi pro-inflamatuar sitokinlerle benzer şekilde, inflamatuvar yanıt sürecinde karaciğerden CRP, Serum amiloid- α (SA- α), fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin salınımını stimule etmektedir. İnterlökin-6 kardiyak miyositler, nöronal hücreler, hematopoetik hücreler gibi non-immune hücrelerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu sağlamaktadır (99).

2.2.4. MCP-1

Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP), CCL-2 olarak bilinen bir kemotaktik bir sitokindir (100). Kemokinler, proteinlerin N-terminal ucunda bulunan sistein rezidüleri ve sayılarına göre yapısal farklılıklara sahip olup, fonksiyonel olarak inflamatuvar ve homeostatik kemokinler olmak üzere 2 temel gruba ayrılmaktadır. İnflamatuvar kemokinlerin temel fonksiyonu organizmada inflamasyon durumunda hücre trafiğinde düzenleyici rol oynamalarıdır. Kemokinler, inflamasyon bölgesine seçici olarak nötrofil, monosit, lenfositlerin hücre türüne özgü reseptörler aracılığıyla kemotaktik hareketlerini uyarmaktadır (100). Monosit kemoatraktan protein-1 ya da CCL-2, monosit/makrofajların migrasyonu ve dokulara infiltrasyonunu sağlayan anahtar kemokindir. Bu metabolizmada üstlendiği rol üzerinden pro-inflamatuar sitokinlerle korele bir şekilde inflamatuvar yanıt oluşumunda etkili olan kemokinler bu sayede kronik düşük derece inflamasyon üzerinden ateroskleroz, diyabet, obezite gibi kronik hastalıklarda düşünülmesi gereken önemli bir belirteç haline gelmektedir (101, 102).

Monosit kemoatraktan protein-1, 13 kDa molekül ağırlığına sahip, 76 aminoasitten oluşmaktadır (100). Endotelyal hücreler, fibroblastlar, epitelyal hücreler, monositler ile mikrogial hücreler olmak üzere birçok farklı hücre tipinden salınabilmektedir. Oksidatif stres ve pro-inflamatuvar sitokinler ile büyüme faktörlerine bağlı olarak MCP-1 düzeyleri artmaktadır (100). Fazla kilolu/obez bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada 10 hafta boyunca yüksek fruktoz ilaveli içeceklerin (%25 enerji) açlık MCP-1 düzeylerini ve bununla birlikte PAI-1, e-selektin seviyelerini artırdığı rapor edilmiştir (25). Ancak yapılan bir başka çalışmada 4 hafta boyunca yüksek fruktoz (150 g/gün) tüketiminin PAI-1, MCP-1 ve e-selektin seviyelerini değiştirmedığı yayınlanmıştır (103).

2.2.5. IL-10

Güçlü anti-inflamatuvar etkileri bilinen interlökin-10 (IL-10), benzer kimyasal yapısı ve kodlandığı gen bölgesine yakınlığına göre IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26 sitokin grupları ile aynı üst familyada yer almaktadır (104). İnterlökin-10 bütün immün hücreler tarafından salınmakla birlikte temel hücreler kaynakları monositler, makrofajlar ve T hücreleridir (104, 105).

İnterlökin-10'un tümör gelişimi, ateroskleroz ve tip 2 diyabet başta olmak üzere kronik hastalıklara karşı koruyucu etkileri çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (105, 106). İnterlökin-10 salınımının azalması ile birlikte farelerde artan IL-1 seviyelerinin tümör gelişimini hızlandırdığı bildirilmiştir (107). Benzer şekilde, tip 2 diyabet patofizyolojisinde ise IL-10'un anti-inflamatuvar fonksiyonlarının makrofajlar üzerinde yeterince etki gösteremediği ve bu durumda kronik düşük derece inflamasyonun ilerlemesinde rol oynadığı gösterilmiştir (108). Aterosklerotik plaklarda, pro-inflamatuvar sitokinler ve matriks metalloproteinazların salınımını engellediği; inflamasyonlu dokularda gerçekleşen makrofaj infiltrasyonunda makrofajların polarizasyonunu değiştirerek ateroskleroz oluşumunu engelleyeceğine dair olumlu etkileri bulunduğu belirtilmiştir (109). Ancak güncel bir epidemiyolojik çalışmada, kardiyovasküler bir hastalığa sahip olmayan bireylerde plazma IL-10 seviyelerinin kardiyovasküler hastalıklardan bağımsız ve subklinik ateroskleroz için zayıf bir belirteç olduğu vurgulanmıştır (110).

İnterlökin-10'un metabolizmada anti-inflamatuar özelliğinden dolayı inflamasyona karşı koruyucu etkileri bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada obez çocuklarda IL-10 seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Bu durumun kronik düşük derece inflamasyonun kontrolünde rol oynadığı gösterilmektedir (111).

Özetle, IL-10 güçlü anti-inflamatuar etkiye sahip olan ve bu sayede bireyin kronik hastalıklar ile inflammatuar hastalıklardan korunmasında koruyucu etkiler gösteren bir sitokindir (105).

2.2.6. IFN- γ

İnterferon- γ (IFN- γ), vücutta inflammatuar yanıt ve immün sistemin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (112). İnterferon-gamma'nın başlıca hücre kaynakları aktive T hücreleri ve NK hücreleridir. Pro-inflamatuar bir molekül olan IFN- γ , T hücrelerinin aktivasyonunu sağlamakta ve aktive olan T hücreleri TLR gibi ligandlar aracılığıyla pro-inflamatuar moleküllerin salınımını artırmaktadır (113).

Kanda bulunan interferon- γ seviyeleri, doğal ve kazanılmış bağışıklık ile ilişkilendirilirken, kronik olarak yüksek salınımının, immün sistemi aktive ederek kronik inflammatuar ve otoimmün hastalıkların etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (113). İnterferon- γ 'nın aktive T hücreler aracılığıyla pro-inflamatuar sitokinlerin (TNF- α , IL-1) salınımını artırması, inflamasyonda oynadığı rolü göstermektedir. Yapılan bir hayvan çalışmasında obez farelerin, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek IFN- γ seviyelerine sahip olduğu gösterilmektedir. Rekombinant IFN- γ ile indüklenen hücre hatlarında MCP-1 gibi kemokinlerin ve TNF- α gibi sitokinlerin artışı rapor edilmiştir (114). Bu durum, IFN- γ 'nın obezitede artan yağ dokusu inflamasyonunda etkili olduğunu göstermektedir.

2.2.7. IL-12p70

İnterlökin-12 üst familyası, yapısal benzerlik taşıyan ancak fonksiyonel olarak birbirinden ayrı özelliklere sahip IL-12, IL-23, IL-27, IL-35 sitokinlerinden oluşmaktadır (115). İnterlökin-12, T hücresi yanıtının düzenlenmesinde rol oynayan pro-inflamatuar bir sitokindir (116, 117). Doğal bağışıklıkta ve edinsel bağışıklıkta

görev alan IL-12, temel olarak monosit, makrofaj, dendritik hücreler ve B hücrelerinden salınmaktadır. Doğal öldürücü (NK) hücreler ve T hücrelerinin sitotoksik aktivitesini artıran IL-12, aynı zamanda bu hücrelerden IFN- γ salınımını da indüklemektedir. Bu mekanizma üzerinden vücutta inflamatuvar yanıtta etkili olmaktadır (115, 116).

İnterlökin-12, kovalent bağlı IL-12p35 ve IL-12p40 olmak üzere iki farklı alt birime sahiptir. Bu birimlerin bir araya gelmesiyle birlikte biyoaktif formu olan IL-12p70 oluşmaktadır (115, 117). İnflamatuvar yanıt oluşumunda etkileri bilinen IL-12'nin, kronik düşük derece inflamasyonda rolü üzerine yapılan çalışmalar literatürde oldukça kısıtlıdır. Yapılan bir hayvan çalışmasında besin alımının azaltıldığı yüksek yağlı (%35 enerji) ve yüksek karbonhidratlı(%74 enerji) diyetle beslenen farelerde besin alımının kısıtlanmasının serum IL-12 seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (118, 119).

Özetle, IL-12 T hücresi ve NK hücreleri üzerine etkileri bilinen, organlar üzerinde etkileri bilinmemekle birlikte pro-inflamatuvar özellikler gösteren bir sitokindir (116).

2.3. Batı Tipi Beslenme ve İnflamatuvar Süreç

Ulusal ve uluslararası birçok sağlık kılavuzuna göre sağlıklı ve dengeli bir beslenme örüntüsü bireylerin kronik hastalıklardan korunmasında önde gelen değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer almaktadır (32, 120). Diyetin makro ve mikro besin öğeleri açısından yeterli ve dengeli olması, kısa ve uzun vadede kronik hastalıkların önlenmesi, başlaması ve prognozunda olumlu etkilere sahiptir (120).

Son yıllarda değişen yaşam koşulları bireylerin beslenme alışkanlıklarını ve dolayısıyla diyet örüntülerini de değiştirmektedir (121). Gelişen besin işleme teknikleri ve beslenme alışkanlıkları sonucunda diyetin makro ve mikro besin öğeleri kompozisyonu ve diyetin yağ asidi kompozisyonu ile diyetin posa içeriğinde büyük değişimler gerçekleşmiştir (121, 122). Tarihsel süreç içerisinde bireyler tarafından benimsenen yüksek yağ-düşük CHO içeren diyetler, düşük yağ-yüksek CHO içeren diyetler, akdeniz diyeti ve batı tipi diyet gibi bazı beslenme örüntüleri yaklaşımları bulunmaktadır. Günümüzde paketli ve işlenmiş karbonhidrat içeren hazır besinler ve

fast food tüketiminin artması ile şekerli ve karbonatlı içeceklerin aşırı tüketimi ile değişen bu diyet örüntüsü “batı tipi diyet” olarak adlandırılmaktadır (123). Batı tipi diyet, diğer beslenme yaklaşımlarına kıyasla enerji, doymuş yağ asitleri, trans yağ asitleri, şeker ve şeker ilaveli hazır paketli ürünler ile işlenmiş karbonhidrat içeriğinin yüksek; posa, MUFA, PUFA, vitamin ve mineral içeriklerinin ise yetersiz olduğu bir beslenme örüntüsü ile karakterizedir (123).

İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen 6500’e yakın kohort, vaka-kontrol, kesitsel çalışmaların sonucunda diyetin içeriği ve kanda bulunan inflamatuvar belirteçlerin ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bireyin beslenme örüntüsünde bulunan bazı besin öğelerinin, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlere olan etkileri incelenmiş ve “diyet inflamasyon indeksi (DII)” geliştirilmiştir (124). Bireyin beslenme örüntüsünde bulunan toplam yağ, SFA ve basit şeker içeriğinin pro-inflamatuvar etkileri bulunurken; MUFA, PUFA ve posa alımının anti-inflamatuvar özellikleri belirtilmektedir (124). Ayrıca, diyetin enerji yoğunluğunun yüksek olması ve gereksiniminden fazla alınan enerjinin de inflamatuvar süreçleri tetiklediği belirtilmiştir (125).

Bireylerin zaman içerisinde değişen beslenme alışkanlıklarının kronik hastalıkların oluşumuna zemin hazırladığını savunan birçok araştırma ve derleme çalışmaları bulunmaktadır (121, 126). Bu alanda yapılan çalışmalar güncelliğini korumakta ve çoğunlukla doymuş yağ asitleri ve fruktoz üzerine yoğunlaşmaktadır (4, 127-129).

2.3.1. Makro Besin Öğeleri

Yeterli ve dengeli bir beslenme örüntüsü bireyin yeterli enerji alımı ile makro ve mikro besin öğeleri ihtiyacının karşılanmasını ifade etmektedir. Besinlerin bileşiminde bulunan yapı taşları besin ögesi olarak adlandırılmaktadır (130). Genel olarak beslenme örüntüsü diyetinde bulunan makro ve mikro besin öğelerinden meydana gelmektedir. Karbonhidrat, yağ ve proteinler diyetimizde yer alan ve vücutta fizyolojik mekanizmalarda rol oynayan temel makro besin öğeleri olarak gösterilmektedir (130).

Karbonhidratlar, vücuda enerji veren makro besin öğelerinin başında yer alır (35). Günlük diyetle tüketilen karbonhidratın türü ve miktarı, oksidatif stres ve inflamasyon ilişkili parametrelerde önem kazanmaktadır. Postprandiyal lipemi ile birlikte postprandiyal glisemi kronik düşük derece inflamasyonda etkili olabilmektedir (131). Sükroz, fruktoz gibi ilave şeker içeren yüksek basit karbonhidrat içeriğine sahip ürünlerin (işlenmiş karbonhidratlar ve sükroz/fruktoz ilaveli içecekler) fazla tüketimi bireylerin enerji alımını artırmakta ve sonuç olarak TNF- α , IL-6, IL-1 β , CRP salınımına yol açmaktadır. Benzer şekilde yapılan bir epidemiyolojik ve bir kesitsel çalışmada diyetin yüksek glisemik indeks ve yüksek glisemik yük içeriğinin serum CRP düzeylerini artırabileceğini rapor etmiştir (132). Ancak diyetin düşük glisemik indeks ve yüksek kompleks karbonhidrat içeriğine sahip olması ise inflamatuvar yanıt oluşumuna karşı koruyucu etki göstermektedir (133). Bunun yanı sıra DASH diyeti gibi tam tahıllar ve kurubaklagiller yönünden zengin yüksek posa içeriği (30 g/gün) olan beslenme örüntüsünün inflamasyona karşı koruyucu etkileri bulunduğu belirtilmektedir (134).

Günlük diyetle enerjinin ortalama %20-35'ini oluşturan yağlar; inflamasyonu başlatma potansiyeline sahip bir diğer makro besin ögesidir. Diyetin yağ asidi örüntüsü, toplam yağ miktarı ve tüketimi inflamatuvar yanıt oluşumunda önem arz etmektedir (135). Diyetin yüksek yağ ve kolesterol içeriği TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırmaktadır. Benzer şekilde işlenmiş ürünlerin tüketimiyle birlikte diyetle miktarı yükselen doymuş yağ asitleri (SFA) ve trans yağ asitleri (TFA) inflamasyona yol açarak, CRP, TNF- α , IL-6, IL-1 β , ICAM-1, VCAM-1 gibi pro-inflamatuvar karakterli moleküllerin salınımına yol açabilmektedir. Doymuş yağ asitleri ve TFA'nın aksine, diyetin tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) ve çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) inflamasyona karşı koruyucu etki göstermektedir (136).

Proteinler, diyetle bitkisel ve hayvansal kaynaklardan sağlanan, vücudun önemli biyokimyasal mekanizmalarında rol oynayan makro besin ögesidir. Günlük diyetle proteinlerin alım miktarı, kaynağı (bitkisel protein, hayvansal protein), diyetin amino asit örüntüsü inflamatuvar yanıt oluşumunda rol oynamaktadır (130).

Sonuç olarak, makro besin ögelerinin başında gelen karbonhidrat, yağ ve proteinler enerji ihtiyacını karşılamadan yanısıra günlük alım düzeyleri, kaynakları ve türlerine göre bireyin inflamatuvar cevabında da önemlidir. Diyetin kompleks karbonhidrat, posa, MUFA, PUFA yönünden zengin olmasıyla birlikte SFA, TFA, basit şeker, işlenmiş karbonhidratların azaltılması da inflamatuvar yollarda olumlu etkilere yol açarak, uzun vadede kronik hastalıkların önlenmesini sağlayabilmektedir.

2.3.2. Karbonhidratlar

Karbon, hidrojen ve oksijen atomlarının bir araya gelmesiyle $C_n(H_2O)_n$ kapalı formülüne sahip olan karbonhidratlar, vücudun enerji ihtiyacını karşılayan en önemli makro besin ögesidir (130). Yapılan epidemiyolojik ve müdahale çalışmaları diyetin karbonhidrat türü ve miktarının, bireylerde kronik düşük derece inflamasyon üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Tam tahıllar ile sebze ve meyve gibi posa içeriği yüksek olan karbonhidratlı besinler inflamasyonun önlenmesinde etkili olurken; basit şekerler (fruktoz, sükroz) ve bunları içeren karbonatlı içecekler ile işlenmiş karbonhidratlı besinler (yüksek fruktozlu/glukoz mısır şurubu) inflamasyonun başlamasına ya da hâlihazırda olan bir inflamatuvar yanıtın kronikleşmesine yol açarak olumsuz etkiler gösterebilmektedir (35).

Diyetle alınan tam tahıllar, kuru baklagiller, sebze ve meyvelerden elde edilen posa, inflamasyonun önlenmesini sağlayabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında yüksek tam tahıl içeren diyetlerin tüketiminin kronik düşük derece inflamasyon belirteçlerini etkilediği gösterilmektedir. NHANES-III çalışması verilerine göre bireylerin yüksek tam tahıl tüketimi ile plazma CRP düzeyleri arasında zıt bir ilişki gözlenmiştir ($Q1 < 3,5$ servis/gün; $Q5 > 9,7$ servis/gün) (137). Benzer şekilde yaşlı bireyler üzerinde gerçekleştirilen MESA çalışmasında da yüksek tam tahıl tüketimi plazma CRP düzeylerini düşürmektedir ($Q1$: 0,02 servis/gün; $Q5$: 1,39 servis/gün) (138). Yapılan müdahale çalışmaları incelendiğinde ise 50 metabolik sendromlu obez bireyin 12 hafta süresince 5 porsiyon/gün tam tahıl tüketimi sonucu plazma CRP düzeylerinin azaldığı, ancak IL-6, TNF- α , PAI-1 düzeylerini etkilemediği rapor edilmiştir (139). Benzer şekilde 316 fazla kilolu bireyin 16 hafta boyunca artan miktarlarda tam tahıl tüketiminin (30, 60 ve 120 g/gün) IL-6, e-selektin, ICAM-1, VCAM-1 düzeylerini etkilemediği yayınlanmıştır

(140). Benzer şekilde diyetle tüketilen sebze ve meyve miktarının düşük derece inflamasyon belirteçleri üzerinde etkileri bulunmaktadır. Günlük diyetle tüketilen >280 g/gün sebze tüketiminin (141) ve 362 g/gün meyve tüketiminin (142) CRP düzeylerini düşürdüğü yayınlanmıştır.

Diyette bulunan bir diğer karbonhidrat türünü son yıllarda tüketimi artan basit şekerler oluşturmaktadır. Yayınlanan bir çalışmada gelişmiş 18 ülkede yetişkinlerin şeker tüketim düzeyinin günlük toplam enerjinin %13,5-24,6'sını oluşturduğu belirtilmiştir (143). Bu miktarda alınan yüksek basit şeker tüketiminin kronik düşük derece inflamasyona yol açarak kronik hastalıkları tetikleyebileceği öngörülmektedir. Yapılan bir çalışmada 3 hafta süreyle diyetle alınan glukoz (80 g/gün), sükroz (80 g/gün) ve fruktoz (80 g/gün) tüketiminin, sağlıklı bireylerde benzer şekilde CRP ve adiponektin düzeylerini artırdığı saptanmıştır (144). Buna paralel olarak, yapılan bir başka çalışmada sağlıklı bireylerde 10 hafta süreyle yüksek fruktozlu mısır şurubu (%18 enerji) ve sükroz (%18 enerji) ile tatlandırılmış içecek tüketimi sonucu CRP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (145).

Sonuç olarak, beslenme örüntüsünün önemli bir parçası olan karbonhidratlar, tüketim miktarı ve çeşidine göre inflamasyon üzerinde etkili olabilmektedir. Tam tahıllar, meyveler ve sebzeler gibi posa içeriği yüksek olan karbonhidratların diyetle yüksek olması sağlık üzerine yararlı iken; sükroz, fruktoz, yüksek fruktozlu/glukozlu mısır şurubu, glukoz ilaveli ürünler tüketim miktarı ve süresine bağlı olarak sağlık üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilmektedir.

Fruktoz

Fruktoz vücuda birkaç farklı formda alınan ketoz yapılı bir glukoz izomeridir (130). Yüksek fruktozlu mısır şurubu (sentetik fruktoz) ve sükroz ilave şeker kaynakları iken; bal, taze sebze ve meyveler ise diyetdeki doğal fruktoz kaynaklarını oluşturmaktadır (146). Özellikle son 40 yılda fruktozun, yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS) ya da sükroz içeren içecekler içerisinde tatlandırıcı olarak kullanımı artış göstermektedir (147-149). Food and Drug Administration (FDA) tarafından 1983 yılında güvenilir (GRAS-Generally Recognized as Safe) kabul edilen yüksek fruktozlu mısır şurubu, 1996 yılında tekrar gözden geçirilerek onaylanmıştır (150).

Diğer tatlandırıcılara kıyasla tatlılık derecesi yüksek, maliyeti düşük olan yüksek fruktozlu mısır şurubu besin endüstrisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Amerika’da HFCS’nin tüm tatlandırıcılar içerisindeki kullanım oranı 1970’lerden 2004’lü yıllara gelindiğinde %0,5’ten %42’lere çıktığı belirlenmiştir. Benzer şekilde aynı sürede bireylerin fruktoz tüketimine bakıldığında günlük 45,7 gramdan 53,7 grama; HFCS tüketiminin de günlük 0,5 gramdan 52,4 grama kadar çıktığı rapor edilmiştir (151).

Diyetle alınan fruktoz ince barsaklardan emilerek karaciğere taşınmakta ve başlıca karaciğerde metabolize edilmektedir (147, 152). Fruktoliz özetle fruktozun, fosforilasyon sonucu *de novo* lipogenez ile yağ asitlerine dönüştürülmesi sürecidir. Fruktoz, glikolizin hız kontrol evrelerinden olan fosfofruktokinaz aşamasını atlayarak metabolik yollara bir sonraki basamaktan katılmaktadır. Bu nedenle fruktoz metabolizması sonucu plazma ve dokularda *de novo* lipogenez ile yüksek miktarda serbest yağ asitleri ve trigliserit oluşumu gözlenmektedir (153). Yüksek fruktoz tüketimi sonucunda bu durum ayrıca ATP’nin tüketilmesi, AMP yıkımının artması ve karaciğerde ürik asit seviyelerinin artmasıyla metabolik stres durumunu meydana getirmektedir. Sonuç olarak yüksek fruktoz metabolizması sonucu artan serbest yağ asitleri, trigliserit, keramid, ürik asit gibi metabolitlerin üretimi artmakta ve buna bağlı olarak serum ve dokularda düzeyleri yükselmektedir (147, 154). Yüksek fruktoz tüketimi sonucu artan bu metabolitlerin doku ve organlar üzerinde doğrudan ya da dolaylı olarak etkisi sonucu doku ve organların fonksiyonlarının bozulması oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtı meydana getirebilmektedir.

Diyetle yüksek fruktoz, glukoz/fruktoz şurubu ve sükroz bazlı tatlandırıcıların tüketiminin kronik düşük derece inflamasyon üzerindeki etkisi özellikle son yıllarda üzerinde çalışılan güncel bir konudur (20, 22, 127, 128, 155). Yüksek fruktoz tüketimine bağlı olarak plazma ve karaciğerde artmış trigliserit düzeylerinin yağ asitlerinin β -oksidasyonunu artırarak reaktif oksijen türleri üretimini artırdığı gösterilmiştir (153). Yüksek fruktoz içeren diyetlerin uzun süreli alımı sonucu reaktif oksijen türleri artışı ile bunların serum, doku ve organlardan detoksifikasyonu arasında oluşan dengesizlik oksidatif strese yol açabilmektedir. Oksidatif stres doku ve organlarda inflamatuvar yanıt oluşturarak TNF- α , IL-1 β , IL-6, CRP gibi pro-inflamatuvar moleküllerin salınımına yol açmaktadır. Yapılan bir hayvan çalışmasında 3 hafta boyunca farelere verilen yüksek fruktoz (%35 enerji) içeren diyetin hepatik

indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) ve okside glutatyon/glutatyon (GSSG/GSH) seviyelerini artırarak oksidatif strese yol açtığı ve yüksek fruktozla beslenen farelerin özellikle adipoz dokularında makrofajların infiltrasyonu sonucu TNF- α düzeylerini artırdığı bulunmuştur (156). Ancak yapılan bir başka hayvan çalışmasında ise 2 hafta süre ile enerjisinin %10'unun fruktozdan karşılandığı durumda farelerde oksidatif stres ve inflamasyona yol açmadığı gösterilmektedir (27). Benzer şekilde yapılan bir insan çalışmasında da 8 gün süreyle tüketilen fruktoz ve HFCS ilaveli tatlandırıcıların (%25 enerji) IL-6, CRP düzeylerini artırmadığı gösterilmiştir (20). Yine yapılan bir başka insan çalışmasında fazla kilolu/obez bireylere 10 hafta süreyle enerjinin %25'inin fruktozdan sağlandığında MCP-1, TNF- α , IL-6, CRP, ICAM-1 seviyelerinde bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (25). Hiperkalorik koşullarda fazla kilolu ve obez bireylere 2 hafta süreyle tükettirilen fruktoz ilaveli içeceklerin CRP, IL-6, TNF- α seviyelerini etkilemediği bildirilmiştir (26). Ancak öte yandan sağlıklı bireylerde 3 hafta boyunca 40/80 g/gün fruktoz ilaveli içecek tüketiminin bireylerin CRP ve adiponektin düzeylerini artırdığı yayınlanmıştır (144).

2.3.3. Lipidler

Diyetle alınan yağın büyük çoğunluğu triasilgliserol (95%) formunda olup, az miktarda serbest yağ asitleri ve fosfolipidler de bulunmaktadır (130, 157). Ülkemizde Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA,2010) verilerine göre yetişkin bireylerin yaklaşık 50-65 g/gün yağ tükettiği ve günlük alınan enerjinin %30-35'sini yağlardan geldiği saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde NHANES verilerine göre günlük yağ alımı 77-83 g/gün (158, 159) olup, EFSA verilerine göre ise Avrupa'da ortalama günlük yağ alımı, toplam enerjinin %28-46'sı kadardır (160, 161). Ulusal ve uluslararası rehberlerde çoğunlukla tüketilmesi gereken yağ miktarları üzerinde durulmakla birlikte, diyetin yağ asitleri örüntüsünün de önemli olduğu vurgulanmaktadır (29, 162).

Tüketilen yağ asidi türü vücutta kronik hastalıklar ile ilişkili inflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri ile vasküler endotelial adhezyon molekülleri üzerinde etkili olabilmektedir (18, 21). Doymuş yağ asitleri, MUFA, PUFA ve trans yağ

asitleri inflamasyon üzerinde farklı mekanizmalar aracılığıyla immün yanıt oluşumunda rol alabilmektedir (35, 36).

Diyette bulunan hayvansal besin kaynaklarından alınan SFA, işlenmiş ürünlerin tüketimiyle birlikte alım düzeyleri yükselen bir besin ögesidir. Yapılan in vitro diyetle alınan yüksek doymuş yağ asitlerinin TLR-4 ve Nf- κ B yolları aracılığıyla inflammatuar yanıt sürecini aktive ettiği gösterilmektedir (163, 164). Benzer şekilde insanlarda (165) ve laboratuvar hayvanlarında (166) yapılan çalışmalarda da benzer inflammatuar yanıtın geliştiği ve pro-inflammatuar sitokin seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir.

Doymuş yağ asitlerine benzer şekilde işlenmiş ürünlerle tüketimi artan trans yağ asitleri de inflammatuar yanıt oluşumuna neden olabilmektedir. Nurse's Health Study-I verilerine dayandırılarak yapılan bir çalışmada diyetle trans yağ asitleri tüketimi ile plazma pro-inflammatuar sitokin (TNF- α , IL-6), akut faz proteinleri (e-selektin, CRP) ve hücre adhezyon molekülleri (sICAM-1, sVCAM-1) artışı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (136). Benzer şekilde, yapılan bir müdahale çalışmasında da 5 hafta boyunca yüksek trans yağ asitleri (%8 enerji) içeren diyetle beslenen erkek bireylerde CRP, IL-6, fibrinojen gibi inflammatuar belirteçlerin önemli ölçüde arttığı saptanmıştır (167).

Kronik hastalıklardan korunmada olumlu etkileri olduğu gösterilen ve akdeniz tipi beslenme örüntüsünde de önemli yer tutan MUFA, inflamasyonun önlenmesinde etkili olabilmektedir. Yapılan in vivo ve in vitro (168) çalışmaların yanı sıra bir meta analiz çalışmasında da MUFA alımının artmasıyla birlikte inflamasyonu azalttığı ve endotel fonksiyonu geliştirdiği rapor edilmiştir (169).

Sonuç olarak, günlük beslenme örüntüsünde önemli yer tutan yağlar, kimyasal yapıları ve diyet kaynakları açısından birbirinden farklılık göstermektedir. Diyetle alınan SFA ve TFA'nın pro-inflammatuar etkileri bilinirken, MUFA ve PUFA anti-inflammatuar etkilere sahiptir.

Doymuş Yağ Asitleri

Tüketime hazır işlenmiş besinlerin içerisinde bulunan palm yağı, hayvansal kaynaklı besinler (süt ve süt ürünleri, et ve et ürünleri vb.) diyetle alınan doymuş yağ asitlerinin temel kaynaklarını oluşturmaktadır (170). Batı tarzı diyetle işlenmiş besin tüketimlerinin artmasıyla birlikte tüketilen doymuş yağ asitleri miktarı da giderek artmaktadır (171).

Diyetle alınan toplam yağ miktarı vücutta inflamasyonu başlatma potansiyeline sahiptir (172, 173). Yüksek yağ tüketiminin yanısıra yüksek doymuş yağ asitleri tüketimi de organ ve dokularda inflamatuvar yanıt oluşumuna neden olmaktadır (174). Diyetimizde yer alan yalnızca toplam yağ miktarı değil, yağ asitlerinin doymuşluk oranı arttıkça inflamasyonun arttığı bildirilmiştir (135, 175). Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında diyetle yüksek SFA alımının organ ve dokularda metabolik strese yol açarak pro-inflamatuvar belirteçlerin üretimini ve salınımını stimüle ettiği gösterilmiştir (176-179). Yapılan bir in vitro hücre kültürü çalışmasında primer hepatositlere uygulanan SFA'nın (0,5 mmol/L) NF- κ B'yi aktive ederek nod benzeri reseptör-3 (NLRP3) inflamazomunu uyardığı ve IL-1 β salınımını artırdığı yayınlanmıştır (179). Benzer şekilde adipozit ve monosit/makrofaj hücre kültürü çalışmalarında da doymuş yağ asitlerinin NF- κ B aktivasyonu ile TLR-4 yolağını aktive ederek, inflamatuvar belirteçlerden TNF- α salınımını artırdığı saptanmıştır (178). Benzer bir çalışmada 8 hafta boyunca yüksek doymuş yağ asitleri (%5 g/yem) içeren diyetle beslenen farelerin hipokampusünde TLR-2 ve TLR-4 ile endoplazmik retikulum stresini uyardığı ve bunun sonucunda pro-inflamatuvar belirteçlerin salınımını uyardığı gösterilmiştir (166).

İnsan çalışmaları değerlendirildiğinde günlük diyetle SFA tüketiminin artışı ile plazma akut faz proteinleri (CRP, e-selektin, fibrinojen) ve pro-inflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6) ile endotel hasar belirteçleri (ICAM-1, VCAM-1) düzeylerini artırdığı epidemiyolojik veriler kullanılarak gösterilmiştir. Erkek bireylerde 5 hafta süreyle günlük alınan toplam enerjinin %8-12'sinin doymuş yağ asitlerinden tüketilmesinin plazma CRP ve IL-6 seviyelerini artırdığını, ancak e-selektin ve fibrinojen düzeylerini etkilemediği saptanmıştır (180). Yapılan bir başka insan çalışmasında ise 4 haftalık süreyle yüksek doymuş yağ asitleri (%25 enerji) içeren bir diyetle beslenme sonucu 7 fazla kilolu/obez bireylerde plazma pro-

inflamatuvar ve oksidatif stres belirteçlerinin etkilemediği yayınlanmıştır (181). Benzer şekilde 54 obez birey üzerinde yapılan bir çalışmada, verilen izokalorik doymuş yağ asitlerinden zengin diyetin pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve IL-1 β düzeylerini artırmadığını göstermiştir (182). Bunun yanısıra hafif şişman/obez bireylere (n=11) verilen yüksek doymuş yağ asitleri içeren test öğünü sonrasında verilen diyetin akut olarak ICAM-1 seviyelerini artırdığı, ancak inflamatuvar belirteçlerin düzeylerini etkilemediği yayınlanmıştır (183).

Sonuç olarak, diyetle alınan yüksek doymuş yağ asitlerinin hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında inflamatuvar süreçleri aktive ettiği, ancak organlar üzerindeki etkilerini inceleyen ya da insanlar üzerinde yapılan çalışmaların oldukça kısıtlı olduğu görülmektedir.

Tekli Doymamış Yağ Asitleri

Yapısında tek çift bağ bulunduran cis formundaki MUFA'nın diyetteki başlıca kaynaklarını zeytinyağı ve badem, ceviz, fındık gibi sert kabuklu yemişler oluşturmaktadır. Akdeniz diyetinde günlük alınan enerjinin %15-25 kadarını karşılayan MUFA, ulusal ve uluslararası birçok kılavuzda tüketimi artırılması önerilen bir besin ögesidir (29, 184). Oleik asit (18:1 ω -9), diyetle yer alan temel tekli doymamış yağ asidini oluşturmaktadır (185).

Tekli doymamış yağ asitleri, genel sağlık üzerinde olumlu etkilere sahip olan ve diyetle bulunan doymuş yağ asitleri ile yer değiştirmesinin olumlu etkileri gösterilen bir besin ögesidir (186). Kronik hastalıklar üzerindeki rolleri incelendiğinde diyetle MUFA alımının kardiyovasküler hastalıklar üzerine olumlu etkileri üzerinde durulmaktadır (187, 188). Plazma lipit profili üzerine olumlu etkileri gösterilen MUFA, okside LDL oluşumunu önlemekte (188), LDL, total kolesterol ve trigliserit düzeylerini azaltmaktadır (187).

Tekli doymamış yağ asitlerinin, pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı üzerine olumlu etkileri gösterilmektedir. Yapılan çalışmalar MUFA tüketimiyle, plazma CRP gibi akut faz proteinleri ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinler ile VCAM-1, ICAM-1 gibi endotelial disfonksiyon belirteçleri düzeylerinin ters orantılı olduğunu göstermektedir (189-191). Bu konuda yapılan iki meta-analiz çalışmasında

da MUFA tüketiminin plazma TNF- α , IL-6 ile VCAM-1 seviyelerini azalttığını göstermektedir (169, 192).

Özetle, MUFA sağlığa olumlu etkileri gösterilen ve pro-inflamatuar belirteçlerin düzeylerini azaltan besin ögesi olarak, kronik hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde rol oynamaktadır.



3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Yapılan bu çalışmanın bütçesi, Bilimsel ve Teknik Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında 114S726 proje numarasıyla desteklenen ve tez danışmanının yürütücüsü olduğu TÜBİTAK-1001 projesinden karşılanmıştır.

Çalışmada kullanılan dokular, Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 52338575-21 sayılı onayı ile daha önce beslenmiş ve ötenazi edilmiş farelerin -80 °C'de saklanmış olan kan, böbrek ve kalp örneklerinden elde edilmiştir (Ek-1). Bu çalışmanın yürütülebilmesi için ayrıca bir etik kurul onayı gerekmediği sonucu aynı Etik Kurul'un 52338575-56 sayılı kararı ile ekte yer almaktadır (Ek-2).

3.1. Organların Elde Edildiği Bir Önceki Çalışmanın Özeti

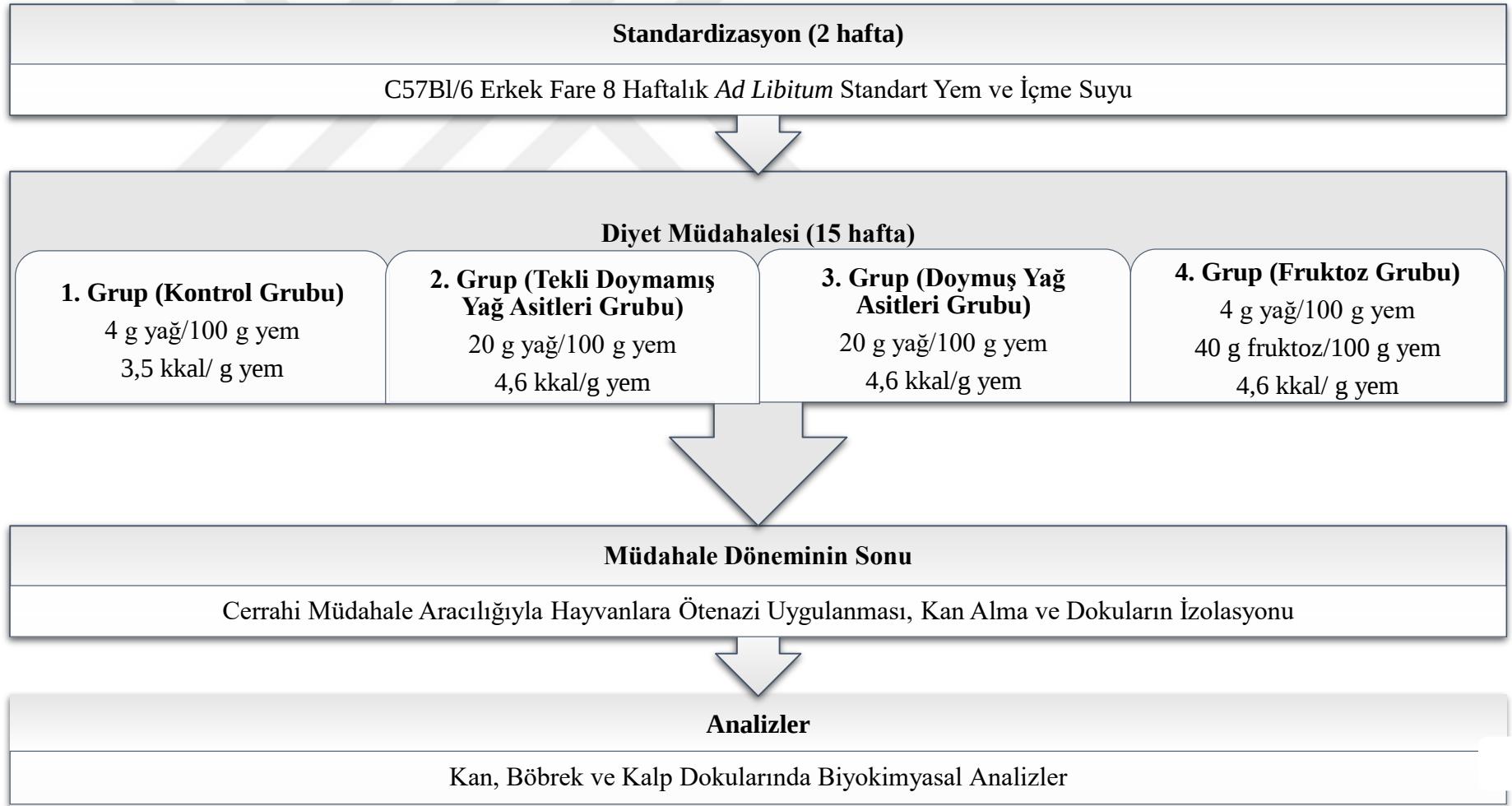
3.1.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma için kullanılan kan, böbrek ve kalp dokuları proje kapsamında gerçekleştirilen başka bir çalışmadan elde edilmiştir. Çalışma için kullanılacak deney hayvanı sayısını belirlemek için güç analizi yapılmış olup hesaplama aşamasında detaylı literatür taraması ve daha önceki pilot çalışmalardan yararlanılmıştır (193, 194). Buna göre $N = 2(z\alpha/2 + z\beta)^2 \times (S/\Delta)^2$ formülü kullanılmıştır. Formülde yer alan α =yanılma düzeyi, β = anlama kapasitesi, S= Standart Sapma, Δ =kontrol ve test grubu arasındaki istenen farkı ifade etmektedir. $\alpha=0.05$, $\beta=0.80$ olarak kabul edilmiştir. Bu formüle göre her bir grup için gereken deney hayvanı sayısı $n=10$ olarak hesaplanmıştır. Ancak diyet müdahalesi sırasında gerçekleşen hayvan kayıplarından dolayı kontrol grubu 8 adet, yüksek tekli doymamış yağ asitleri içeren grup 7 adet ve diğer 2 grupta ise 10 adet fareden alınan dokularda analizler gerçekleştirilmiştir.

Plazma ve dokuların elde edildiği çalışma şekil 3.1.'de özetlenmiştir. Farelerin bakımı ve diyet müdahalesi Hacettepe Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Araştırma ve Yetiştirme Ünitesi'nde gerçekleştirilmiştir. Kan alma, doku ve organ izolasyonları gibi cerrahi işlemler ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Ünitesi'nde yapılmıştır. Bu aşamada izole edilen plazma, organ ve dokular Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Araştırma Laboratuvarları'nda ileri analizler için uygun koşullarda muhafaza edilmiştir.





Şekil 3.1. Bu Çalışma İçin Organların Elde Edildiği Bir Önceki Çalışmanın Özet Planı.

3.1.2. Hayvanların Temini ve Bakımı

Bu çalışmada kullanılan kan ve doku örneklerinin elde edildiği bir önceki çalışmada kullanılan aynı soydan gelen, 8 haftalık, C57BI/6 cinsi erkek fareler özel bir firmadan sağlanmıştır (Kobay Deney Hayvanları A.Ş., Türkiye). Fareler çalışma başlangıcında 0,1 g duyarlı hassas terazi ile tartılmıştır (A&D EK-6000H Scale, A&D, Japonya). Çalışma boyunca farelerin yem tüketimi ve fizyolojik durumu ayrı değerlendirileceğinden polikarbon kafeslerde beslenmiştir. Farelerin yem tüketimi ve ağırlık kazanımları bir önceki çalışmada araştırmacı tarafından 2 günde 1 kez sıklıkla ölçülerek kaydedilmiştir.

3.1.3. Uygulanan Diyet Müdahalesi

Organ ve dokuların elde edildiği bir önceki çalışmada diyet müdahalesi öncesinde standardizasyonu sağlamak için fareler 2 hafta boyunca standart koşullar altında (20 ± 2 °C, %45 bağıl nem, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık) *ad libitum* olarak su ve standart yem ile beslenmiştir. Diyet müdahalesi öncesinde verilen standart yemler önceki çalışmanın araştırmacısı tarafından Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda, Amerikan Beslenme Enstitüsü'nün kemirgenler için önermiş olduğu AIN-93M formülasyonu esas alınarak hazırlanmıştır (193, 195).

Farelerin ve kemirgenlerin gereksinimini karşılayan standart yem formülasyonuna (AIN-93M) nişasta, mısır yağı (Kimbiotek, Türkiye), maltodekstrin, AIN-93M vitamin ve mineral karışımları, kolin bitartarat, tetrahidrokinon (MP Biomedicals, ABD), selüloz, kazein ve L-sistein (Sigma-Aldrich, Almanya) bileşenleri eklenmiştir. Müdahale gruplarına eklenen hindistan cevizi yağı MP Biomedicals, ABD; rafine zeytinyağı Tariş, Türkiye; fruktoz ise Sigma Aldrich, Almanya firmalarından temin edilmiştir. Diyet müdahalesinde 15 hafta süre ile farelere uygulanan diyetlerin enerji, makro ve mikro besin öğeleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

3.1.4. Anestezi, Kan Alma, Doku Toplama ve Ötenazi

Kan ve doku örneklerinin elde edildiği çalışmada diyet müdahalesi dönemi bitiminde fareler 5 saatlik açlık sonrası, 0,1 mg/kg ketamin (Richter Pharma, Avusturya) ve 0,02 mg/kg ksilazin (Alfasan International B. V., Hollanda) dozları uygulanarak derin anesteziye girmeleri sağlanmıştır. Farelerin derin anesteziye girmelerini takiben uygun enjektörle kan örnekleri alınmıştır.

Vena kavadan sitratlı tüpe (Merck Chemicals, Almanya) alınan kan örneklerinden santrifüjle ayrılan plazma örnekleri analiz gününe kadar -80 C'de bekletilmiştir. Plazma örneklerinde TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeyleri kolorimetrik/enzime bağlı immünosorbent test (ELISA) yöntemi kullanılarak saptanmıştır.

Eksanguinasyon yöntemi ile gerçekleştirilen ötenazi sonrası, kalp ve böbrek örnekleri serum fizyolojik (%0,9 NaCl, SF) ile perfüze edilmiş ve bir önceki çalışmanın araştırmacısı tarafından çevre dokulardan dikkatli bir şekilde izole edilmiştir. İzole edilen kalp ve böbrek dokuları sıvı nitrojende hızlı bir şekilde dondurularak sitokin analizleri için analiz gününe kadar -80 C'de dondurucuda saklanmıştır.

Tablo 3.1. Diyet müdahalesinde kullanılan yemlerin içerikleri.

Diyet Bileşenleri	Kontrol Diyeti	Tekli Doymamış Yağ Asidi İçeren Diyet	Doymuş Yağ Asidi İçeren Diyet	Fruktoz İçeren Diyet
Enerji (kkal/g)	3,5	4,6	4,6	4,6
Karbonhidrat (enerji %)	75,0	50,0	50,0	80,0
Fruktoz (% enerji)	-	-	-	35,0
Mısır nişastası (g/100 g)	46,6	36,1	36,1	23,1
Maltodekstrin (g/100 g)	25,5	20,0	20,0	10,0
Selüloz (g/100 g)	5,0	50,0	5,0	5,0
Fruktoz (g/100 g)	-	-	-	40,0
Protein (enerji %)	15,0	11,0	11,0	12,0
Kazein (g/100 g)	14,0	14,0	14,0	14,0
L-sistein (mg/100 g)	18,0	18,0	18,0	18,0
Yağ (% enerji)	10,0	39,0	39,0	8,0
Doymuş yağ asitleri (% enerji)	-	-	30,0	-
Tekli doymamış yağ asitleri (% enerji)	-	30,0	-	-
Mısır yağı (g/100 g)	4,0	4,0	4,0	4,0
Hindistan Cevizi Yağı (g/100 g)	-	-	16,0	-
Rafine Zeytinyağı (g/100 g)	-	16,0	-	-
Diğer				
Mineral karışımı(mg/100 g)	350,0	350,0	350,0	350,0
Vitamin karışımı (mg/100 g)	100,0	100,0	100,0	100,0
Kolin bitartarat (mg/100 g)	25,0	25,0	25,0	25,0
Tert-bütillhidrokinon (mg/100 g)	0,1	0,01	0,1	0,1

3.2. Bu Çalışma Kapsamında Yapılan Kan ve Dokularda Biyokimyasal Analizler

Plazmada TNF- α , IL-1 β ve IL-6 sitokin tayinleri ELISA/kolorimetrik yöntemi ile dublike olarak saptanmıştır.

3.2.1. Plazma TNF- α Analizi

Plazma tümör nekrozis faktör- α analizi çift antikor sandviç ELISA hazır kiti ile kolorimetrik olarak tayin edilmiştir (eBioscience, Thermo Fisher Scientific, ABD). Yöntem monoklonal fare tümör nekrozis faktör- α antikoru ile kaplanmış mikrolakalarda plazma süpernatantları, biyotin ile işaretlenmiş TNF- α antikoru ve sekonder antikor streptavidin-horseradish peroxidase (HRP)'ın kompleks oluşturması prensibine dayanmaktadır. Eklenen substratlar ve asidin etkisi sonucunda örneğin içerdiği TNF- α düzeyine göre renk dönüşümü görülmektedir.

Konsantrasyona bağlı olarak değişen renk yoğunluklarının absorbans değerleri, kolorimetrik mikrolaka okuyucu ile Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda elde edilmiştir (Chrommate 4300, Awareness Technology Inc, ABD). Elde edilen absorbans değerleri, kit içeriğinde bulunan ve konsantrasyonları bilinen standart çözeltilerin absorbans değerleri aracılığıyla oluşturulan "TNF- α standart eğrisi" ile kıyaslanarak her bir örnekte bulunan TNF- α miktarı saptanmıştır.

3.2.2. Plazma IL-1 β Analizi

Plazma interlökin-1 β analizi çift antikor sandviç ELISA hazır kiti ile kolorimetrik olarak tayin edilmiştir (eBioscience, Thermo Fisher Scientific, ABD). Yöntem monoklonal fare interlökin-1 β antikoru ile kaplanmış mikrolakalarda plazma süpernatantları, biyotin ile işaretlenmiş IL-1 β antikoru ve sekonder antikor streptavidin-horseradish peroxidase (HRP)'ın kompleks oluşturması prensibine dayanmaktadır. Eklenen substratlar ve asidin etkisi sonucunda örneğin içerdiği IL-1 β düzeyine göre renk dönüşümü görülmektedir.

Konsantrasyona bağlı olarak değişen renk yoğunluklarının absorbans değerleri, kolorimetrik mikrolaka okuyucu ile Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda elde edilmiştir (Chrommate 4300, Awareness Technology Inc, ABD). Elde edilen absorbans değerleri, kit içeriğinde bulunan ve konsantrasyonları bilinen standart çözeltilerin absorbans değerleri aracılığıyla oluşturulan "IL-1 β standart eğrisi" ile kıyaslanarak her bir örnekte bulunan IL-1 β miktarı saptanmıştır.

3.2.3. Plazma IL-6 Analizi

Plazma interlökin-6 analizi çift antikor sandviç ELISA hazır kiti ile kolorimetrik olarak tayin edilmiştir (eBioscience, Thermo Fisher Scientific, ABD). Yöntem monoklonal fare interlökin-6 antikoru ile kaplanmış mikrotiplerde plazma süpernatantları, biyotin ile işaretlenmiş IL-6 antikoru ve sekonder antikor streptavidin-horseradish peroxidase (HRP)'ın kompleks oluşturması prensibine dayanmaktadır. Eklenen substratlar ve asidin etkisi sonucunda örneğin içerdiği IL-6 düzeyine göre renk dönüşümü görülmektedir.

Konsantrasyona bağlı olarak değişen renk yoğunluklarının absorbans değerleri, kolorimetrik mikrotiplere okuyucu ile Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda elde edilmiştir (Chrommate 4300, Awareness Technology Inc, ABD). Elde edilen absorbans değerleri, kit içeriğinde bulunan ve konsantrasyonları bilinen standart çözeltilerin absorbans değerleri aracılığıyla oluşturulan "IL-6 standart eğrisi" ile kıyaslanarak her bir örnekte bulunan IL-6 miktarı saptanmıştır.

3.3. Plazmada Flow/Akış Sitometrisi ile İnflamasyonda Yer alan Bazı Moleküllerin Düzeylerinin Belirlenmesi

Bu çalışmada kolorimetrik ELISA yöntemine göre daha hassas, kantitatif analiz olan ve daha az miktarda kullanılan örneklerle birçok biyobelirtecin aynı anda saptanmasına olanak sağlayan flow/akış sitometrisi yöntemi de kullanılmıştır. Flow/akış sitometrisi son yıllarda hızla gelişen ve diğer yöntemlere kıyasla düşük maliyet, hızlı analiz süresi ve aynı anda birçok biyobelirtecin saptanmasına olanak sağlaması ile hastalıkların tanımlanmasından, immün hücrelerin fenotiplendirilmesine kadar geniş bir alanda yaygın kullanıma sahip bir yöntemdir (196).

Bir önceki çalışmada kullanılan farelerden elde edilen plazma örneklerinde kantitatif olarak inflamasyon belirteçleri olan interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), interlökin-12p70 (IL-12p70), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve interferon- γ (IFN- γ) flow/akış sitometri yöntemine uygun hazırlanmış fare inflamasyon kiti ile (BDTM CBA Mouse Inflammation, San

Jose, CA, ABD) Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir.

Analiz, molekül büyüklüğü ve floresan ışması bilinen çözünebilir analitlerin, spesifik antikorlarla işaretlenmiş floresanlı tanecikler (beads/boncuklar) aracılığıyla flow/akış sitometrisinde kantitatif olarak saptanması prensibine dayanmaktadır. Kit içindeki yakalama boncukları spesifik antikorlarla konjuge edilmiştir. Kit içerisinde bulunan saptama reaktifi, analitin bağlanan miktarı ile orantılı olarak floresan ışma gösteren fikoeritrin-konjuge antikor karışımını ifade etmektedir. Alınan kit içerisinde floresan ışmaları farklı olan boncuk (bead) popülasyonu spesifik olarak 6 farklı inflamasyon belirteci (IL-6, IL-10, MCP-1, IFN- γ , TNF- α ve IL-12p70) uygun antikorlar ile kaplanmıştır. Analiz esnasında, inflamatuvar belirteçlerin saptanması için kemokin yakalama beadleri rekombinant standartlarla veya saptanmak istenen örneklerle karıştırılmıştır. Sandviç kompleksleri oluşturmak için fikoeritrin-konjuge antikorlar ile inkübe edilmiştir. Numune ve fikoeritrin-konjuge antikorlar ile oluşturulan sandviç kompleksinin, 585-675 nm dalga boyu aralıklarında gösterdiği floresan ışma yoğunluklarına bağlı olarak hedeflenen inflamatuvar belirteçlerin konsantrasyonu belirlenmiştir (BD Accuri C6, Becton Dickinson Company, ABD).

Plazma örneklerinin içerdiği inflamatuvar belirteçlerin düzeyleri Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarı'nda flow/akış sitometrisi ile belirlenmiştir (BD Accuri C6, Becton Dickinson Company, ABD).

3.4. Dokularda Pro-inflamatuvar Sitokinlerin Western-Blot Yöntemi ile Analizi

Bir önceki çalışmada kullanılan farelerden elde edilen böbrek ve kalp dokularında TNF- α , IL-1 β ve IL-6 pro-inflamatuvar sitokin analizleri western-blot analizi yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Western-Blot analizi, istenen protein yapılı örneklerin jel elektroforezinde yürütülmesi, uygun bir membrana transferi, hedef protein antikorları ile muamelesi ve görüntüleme aşamalarından oluşan kompleks bir analizdir. Proteinlerin büyüklüğü, konsantrasyonu ve gruplar arasındaki farklı miktarların karşılaştırılmasına olanak sağlamaktadır. Western-Blot analizi, dokuda hedef proteinin spesifik antikora bağlanarak oluşturduğu kompleks yapının, işaretli

ikincil antikorla birleşmesi ve sonrasında eklenen substrat çözeltisi ile renk oluşturarak görünür hale gelmesi prensibine dayanmaktadır.

Böbrek ve kalp dokusunda TNF- α , IL-1 β , IL-6, β -aktin analizleri peptide uygun spesifik antikorlar (Cell Signalling Technology, ABD) kullanılarak western-blot analizi ile Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir.

3.4.1. Böbrek ve Kalp Dokularında Total Protein Miktar Tayini

Böbrek ve kalp süpernatantlarında bulunan total protein konsantrasyonu Smith ve ark. tarafından geliştirilen bişinkoninik asit (BCA) yöntemine göre ticari bir BCA kiti ile gerçekleştirilmiştir (DC Protein Assay Kit II, Bio-Rad, ABD) (197). Bişinkoninik asit yöntemi, alkali koşulda bakır tartarat çözeltisi ve folin reaktantının örnekte bulunan protein molekülleri ile reaksiyona girmesi prensibine dayanmaktadır. Alkali ortamda, proteinin ortamdaki ağır metal bakırla tepkimesi sonucu folin reaktanı indirgenmektedir. İndirgen folin reaktanı, karakteristik mavi renk oluşturmaktadır.

Analiz sonunda böbrek ve kalp örneklerindeki protein miktarına göre değişen renk yoğunlukları Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarlarında kolorimetrik mikropilaka okuyucu ile tayin edilmiştir (ChromMate 4300, Awareness Technology Inc, ABD). Elde edilen absorbans değerleri, kit içeriğinde bulunan ve protein konsantrasyonları bilinen standart çözeltilerin absorbans değerleri aracılığıyla oluşturulan “protein standart eğrisi” ile kıyaslanarak her bir örnekte bulunan total protein miktarı saptanmıştır.

Yapılan BCA analizi sonuçlarına göre kalp ve böbrek örneklerinin protein konsantrasyonları dilüsyon ile eşitlenerek, analizin ilgili kısmında jele yüklenmiştir.

3.4.2. Böbrek ve Kalp Dokularında Pro-inflamatuvar Sitokinlerin Western-Blot Yöntemi ile Analizi

Analiz gününe kadar dondurucuda (-80 C) bekletilen kalp ve böbrek dokuları parçalanarak hücrede protein içeren kısımların ayrıştırılması işlemi

gerçekleştirilmiştir. Uygun miktarlarda alınan doku örneklerine RIPA (radioimmunoprecipitation assay buffer) tampon çözeltisi (25 ml 1M Tris-HCl, 5 ml NP-40, 2,5 Na-deoksikolat, 0,5 g SDS, 15 ml 5M NaCl, 2 ml 0,5 M EDTA, 1,05 g NaF) ve proteaz-fosfataz enzim inhibitör kokteyli (Thermo-Fischer Scientific, ABD) eklenerek mikro tüp havaneli (İnterlab, Türkiye) aracılığıyla homojenize edilmiştir. Homojenize edilen dokular 4 C’de 3 dakika süresince 8765 x g kuvvetinde santrifüj edilerek, (Eppendorf Centrifuge 5430R, Almanya) üstte kalan süpernatant kısımları yeni bir tüpe konulmuştur.

Kalp ve böbrek dokularının süpernatantlarında protein tayini BCA metoduyla hazır kitler yardımıyla yapılmıştır (DC protein Assay Kit II, Bio-Rad, ABD). Her bir örnekte bulunan protein miktarı saptanmış ve bu değerlere uygun miktarda eklenen laemmli örnek çözeltisi (Bio-Rad, ABD) ve β -merkaptoetanol (Bio-Rad, ABD) karışım eklenerek kuru blok ısıtıcıda (Bio-Rad, ABD) yakılmıştır. Örnekler analizin bir sonraki aşamasına kadar -20 C’de saklanmıştır.

Örneklerin içerdiği proteinleri, molekül ağırlıklarına göre ayırtmak için poliakrilamid jel elektroforezi işlemi gerçekleştirilmiştir. Elektroforezi işlemi için uygun miktarlarda yürütme (running) ve yükleme (stacking) jelleri hazırlanmıştır. Yürütme (running) jeli (% 10) (MilliQ, 1,5 M Tris. HCl (pH=8,8) (Sigma-Aldrich, Almanya), % 10 (w/v) SDS çözeltisi, % 40 akrilamid-bisakrilamid çözeltisi, % 10 (w/v) amonyum persülfat çözeltisi ve tetrametiletilendiamin (TEMED) (Bio-Rad, ABD)) çözeltilerinden oluşurken; yükleme (stacking) jeli ise (% 6) (MilliQ, 1,5 M Tris. HCl (pH=6,8) (Sigma-Aldrich, Almanya), % 10 (w/v) SDS çözeltisi, % 40’lık akrilamid-bisakrilamid çözeltisi, % 10 (w/v) amonyum persülfat çözeltisi ve TEMED (Bio-Rad, ABD) çözeltilerinden meydana gelmektedir.

Jellerin polimerize olması için 2 saat kadar beklenmiştir. Polimerize olan jeller vertikal elektroforez sistemine (Mini-PROTEAN Tetra Cell, Bio-Rad, ABD) yerleştirilerek elektroforezi işlemi gerçekleştirilmiştir. Yürütme işlemini takiben jel, PVDF (polivinilidin florür, Thermo-Fischer Scientific, ABD) membran üzerine yerleştirilmiş ve jelde bulunan proteinlerin jel-membran transfer cihazı (Pierce G2 Fast Blotter, Thermo-Fischer Scientific, ABD) sayesinde membrana geçişi sağlanmıştır.

Proteinlerin membrana transferi sonrasında, PVDF membranlar tris-buffered saline (TBS) çözeltisi (pH=7,6) (Trizma Bazı, Sodyum klorür (NaCl)) ile yıkanmıştır. İstenmeyen bağlanmaların önlenmesi için membranlar TBS-T (TBS-Tween 20, (Thermo-Fischer Scientific, ABD)) ve sığır serum albümini (bovine serum albumin (BSA) (Sigma-Aldrich, Almanya)) içeren bloklama tampon çözeltisi (%7,5 BSA, %0,1 TBS-T w/v) ile inkübe edilmiştir.

Membranlar bloklama işlemi sonrasında birincil antikorlar TNF- α (Cell Signaling Technology, ABD), IL-1 β (Cell Signaling Technology, ABD), IL-6 (Cell Signaling Technology, ABD) ve β -aktin (Cell Signaling Technology, ABD) ile 1:5000 oranında, bir gece oda sıcaklığında roller karıştırıcı üzerinde bekletilmiştir. Bu işlem sonrasında membranlar uygun ikincil antikorlar (IgG (H+L) Thermo-Fischer Scientific, ABD) ile 1:20000 oranında muamele edilmiştir.

Membrana bağlanan ikincil antikorun tespiti için peroksidaz reaksiyonu gerçekleştiren kemiluminesans substratı (SuperSignal West Pico Chemiluminescent Substrat, Thermo-Fischer Scientific, ABD) kullanılmıştır. Kemiluminesans ile görünür hale getirilen protein-antikor kompleksi görüntüleme cihazında (ChemiDocTouch Imaging System, Bio-Rad, ABD) fotoğraflanmıştır.

3.5. Verilerin İstatiksel Olarak Değerlendirilmesi

İstatiksel analizler SPSS versiyon 22 yazılımı kullanılarak yapılmıştır (198). Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (Histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için tanımlayıcı analizler ortalama ve standart hata ile ifade edilmiştir. Bağımsız dört grup ortalamaları arasındaki karşılaştırmalar için parametrik olmayan Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. İki grup arasındaki farkın araştırılmasında parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. p değerinin 0,05 ve/veya altında olduğu durumlar istatiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada yer alan farelere ait bulgular kontrol grubu (K), yüksek tekli doymamış yağ asitleri içeren diyet alan grup (MUFA), yüksek doymuş asitleri içeren diyet alan grup (SFA) ve yüksek fruktoz içeren diyet alan grup (FRU) için aşağıda detaylı bir şekilde belirtilmiştir.

4.1. Farelerin Yem Tüketimleri, Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımları ile Vücut Ağırlıklarına İlişkin Bulgular

Diyet müdahalesi döneminde farelerin yem tüketimleri değerlendirildiğinde kontrol grubunun $3,92 \pm 0,07$ g/gün, SFA grubunun $4,01 \pm 0,08$ g/gün, FRU grubunun $4,18 \pm 0,04$ g/gün ve MUFA grubunun $4,04 \pm 0,04$ g/gün miktar yem tükettiği saptanmıştır ($p=0,016$). Diyet müdahalesi döneminde tüketilen ortalama yem miktarlarının FRU grubunda diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.1.). Diyet müdahalesi süresince farelerin tükettikleri ortalama enerji miktarları kontrol grubunda $13,71 \pm 0,24$ kkal/gün, SFA grubunda $19,51 \pm 0,42$ kkal/gün, FRU grubunda $19,65 \pm 0,20$ kkal/gün ve MUFA grubunda $19,80 \pm 0,18$ kkal/gün'dür. Yapılan karşılaştırmalarda gruplar arası farklılığın kontrol grubundan kaynaklandığı bulunmuştur ($p<0,001$). SFA, FRU ve MUFA içeren diyetle beslenen grupların kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek yem tüketimleri olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.1.).

Diyet müdahalesi süresince farelerin tükettiği makro besin ögeleri dağılıma bakıldığında, ortalama karbonhidrat tüketimlerinin kontrol grubunda $2,57 \pm 0,04$ g/gün, SFA grubunda $2,46 \pm 0,05$ g/gün, FRU grubunda $3,93 \pm 0,04$ g/gün ve MUFA grubunda $2,48 \pm 0,02$ g/gün olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Yüksek fruktoz içeren diyetle beslenen farelerin diğer gruplara kıyasla yem tüketimleri ile orantılı olarak daha fazla karbonhidrat tükettiği gösterilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.1.). Diyet müdahalesi süresince ortalama yağ tüketimlerine bakıldığında kontrol grubu $0,14 \pm 0,01$ g/gün, SFA grubu $0,83 \pm 0,02$ g/gün, FRU grubu $0,17 \pm 0,01$ g/gün ve MUFA grubunda $0,84 \pm 0,01$ g/gündür ($p<0,001$). Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında SFA ve MUFA gruplarının birbirine benzer düzeyde ($p>0,05$), ancak diğer gruplardan daha yüksek ortalama yağ tükettikleri saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.1.). Diyet müdahalesi süresince ortalama protein tüketimleri incelendiğinde kontrol

grubu $0,51\pm0,01$ g/gün, SFA grubu $0,59\pm0,01$ g/gün, FRU grubu $0,59\pm0,01$ g/gün ve MUFA grubu $0,59\pm0,01$ g/gün protein tüketmiştir ($p<0,001$). Gruplar arası karşılaştırmalar yapıldığında kontrol grubunun diğer gruplara kıyasla daha az protein tükettikleri bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.1.).

Farelerin diyet müdahale dönemi öncesi-sonrası dönemde ortalama ağırlık kazanımları incelenmiştir. Ortalama ağırlık kazanımı kontrol grubunda $4,22\pm0,38$ g, SFA grubunda $9,19\pm0,35$ g, FRU grubunda $8,23\pm0,68$ g ve MUFA grubunda ise $7,86\pm0,35$ g olarak saptanmıştır ($p<0,05$). Gruplar arası karşılaştırmalar yapıldığında, SFA, FRU ve MUFA grubunda bulunan farelerin kontrol grubuna kıyasla daha fazla ağırlık kazandığı saptanmıştır ($p<0,05$). Ortalama ağırlık kazanımlarına bakıldığında MUFA ve FRU gruplarında birbirine benzer derecede ağırlık artışı olup, bu artışın kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur. En fazla ortalama ağırlık kazanımı SFA grubu farelerde saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Müdahale döneminde farelerin günlük ortalama yem tüketimleri, enerji ve makro besin öğeleri alımı ile ortalama ağırlık kazanımları.

	K	MUFA	SFA	FRU	X^2 faktörü	p değeri
Yem Tüketimi (g/gün)	3,92±0,07 ^a	4,04±0,04 ^b	4,01±0,08 ^a	4,18±0,04 ^a	10,26	0,016
Enerji Alımı (kkal/gün)	13,71±0,24 ^a	19,80±0,18 ^b	19,51±0,42 ^b	19,65±0,20 ^b	18,89	<0,001
Karbonhidrat Alımı (g/gün)	2,57±0,04 ^a	2,48±0,02 ^b	2,46±0,05 ^a	3,93±0,04 ^a	23,42	<0,001
Yağ Alımı (g/gün)	0,14±0,01 ^a	0,84±0,01 ^a	0,83±0,02 ^b	0,17±0,01 ^b	29,32	<0,001
Protein Alımı (g/gün)	0,51±0,01 ^a	0,59±0,01 ^b	0,59±0,01 ^b	0,59±0,01 ^b	17,61	<0,001
Ortalama Ağırlık Kazanımı (g)	4,22±0,38 ^a	7,86±0,35 ^b	9,19±0,35 ^b	8,23±0,68 ^c	15,08	<0,001

Veriler ortalama $\pm$ standart hata ($X \pm S$) olarak verilmiştir. K: Kontrol diyeti alan grup, SFA: Yüksek Doymuş Yağ asitli diyet alan grup, FRU: Yüksek Fruktozlu diyet alan grup, MUFA: Yüksek tekli doymamış yağ asitli diyet alan grup, Non-parametrik, Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. ^{abc}Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler birbirinden farklıdır. Gruplar arası karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

4.2. Plazmada ELISA Yöntemiyle Tayin Edilen Pro-inflamatuar Sitokin Düzeyleri

Diyet müdahale dönemi sonunda elde edilen plazmalarda ELISA yöntemi ile pro-inflamatuar sitokin düzeyleri incelenmiştir (Tablo 4.2.). Plazma TNF- α düzeyleri kontrol grubunda $37,32 \pm 0,09$ pg/ml, MUFA grubunda $37,47 \pm 0,11$, SFA grubunda $37,50 \pm 0,06$ pg/ml ve FRU grubunda $37,36 \pm 0,06$ pg/ml saptanmıştır ($p > 0,05$). Gruplar arası karşılaştırmalara bakıldığında MUFA, SFA ve FRU gruplarında bir miktar artış gösterilmiştir. Ancak bu artışın kontrol grubuna göre anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$).

Grupların ortalama IL-1 β düzeylerine bakıldığında ise, kontrol grubunda $32,63 \pm 0,02$ pg/mL, MUFA grubunda $32,63 \pm 0,01$ pg/mL, SFA grubunda $32,63 \pm 0,03$ pg/mL ve FRU grubunda $32,63 \pm 0,04$ pg/mL olarak belirlenmiştir (Tablo 4.2.). Gruplarda IL-1 β düzeyleri arasında herhangi bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

Müdahale dönemi sonunda plazma IL-6 seviyelerine bakıldığında ise, kontrol grubu $15,81 \pm 0,01$ pg/mL, MUFA grubu $15,81 \pm 0,02$ pg/mL, SFA grubu $15,81 \pm 0,04$ pg/mL ve FRU grubu $15,81 \pm 0,05$ pg/mL olarak saptanmıştır (Tablo 4.2.). Grupların IL-6 seviyeleri açısından herhangi bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

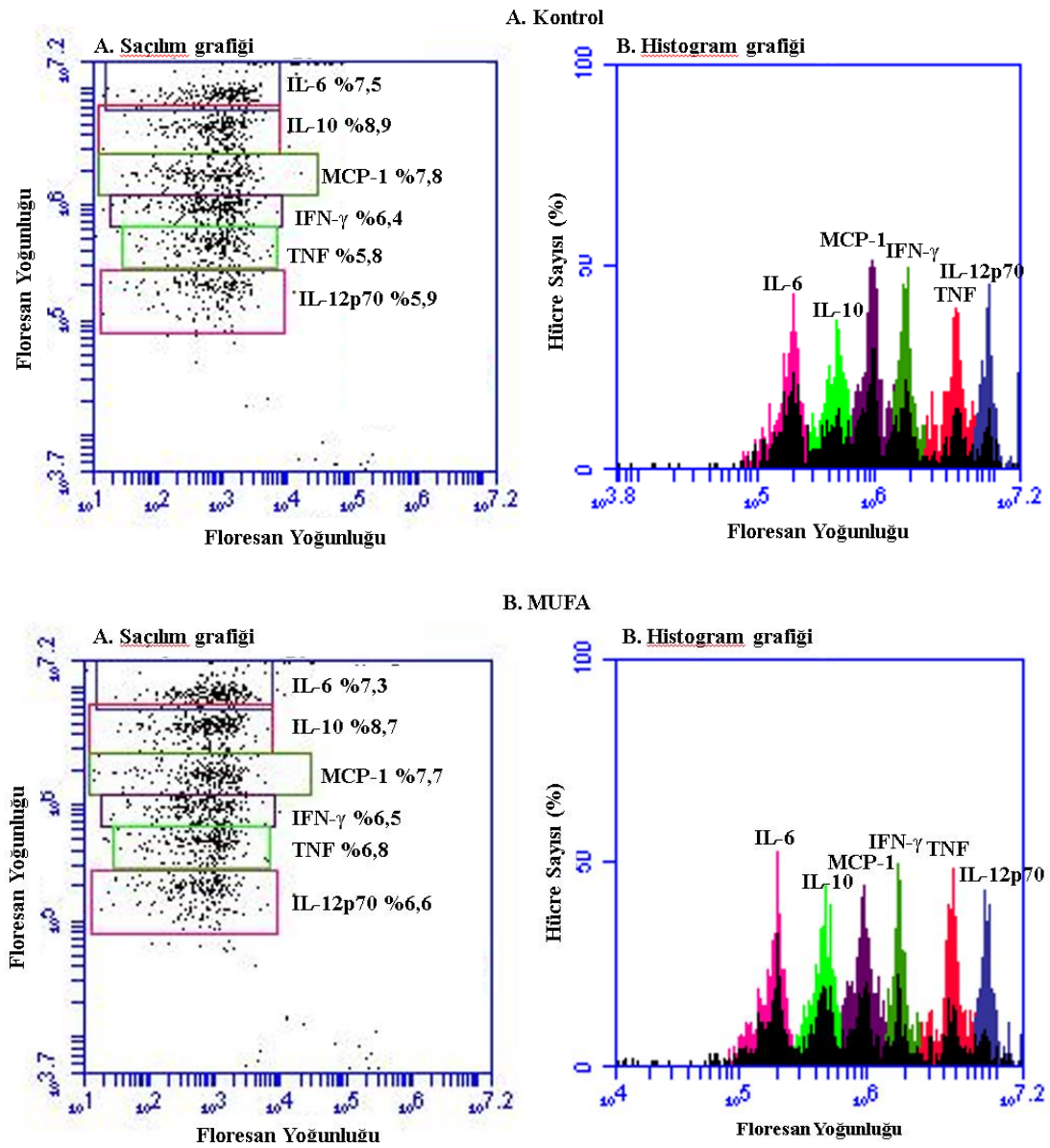
Tablo 4.2. Farelerin müdahale dönemi sonunda ELISA yöntemi ile saptanan plazma pro-inflamatuar sitokin düzeyleri.

Pro-inflamatuar Sitokinler	K	MUFA	SFA	FRU	X^2 faktörü	p değeri
TNF- α (pg/mL)	$37,32 \pm 0,09$	$37,47 \pm 0,11$	$37,50 \pm 0,10$	$37,36 \pm 0,06$	2,93	0,403
IL-1 β (pg/mL)	$32,63 \pm 0,02$	$32,63 \pm 0,01$	$32,63 \pm 0,03$	$32,63 \pm 0,04$	0,685	0,877
IL-6 (pg/mL)	$15,81 \pm 0,01$	$15,81 \pm 0,02$	$15,81 \pm 0,04$	$15,81 \pm 0,05$	0,252	0,969

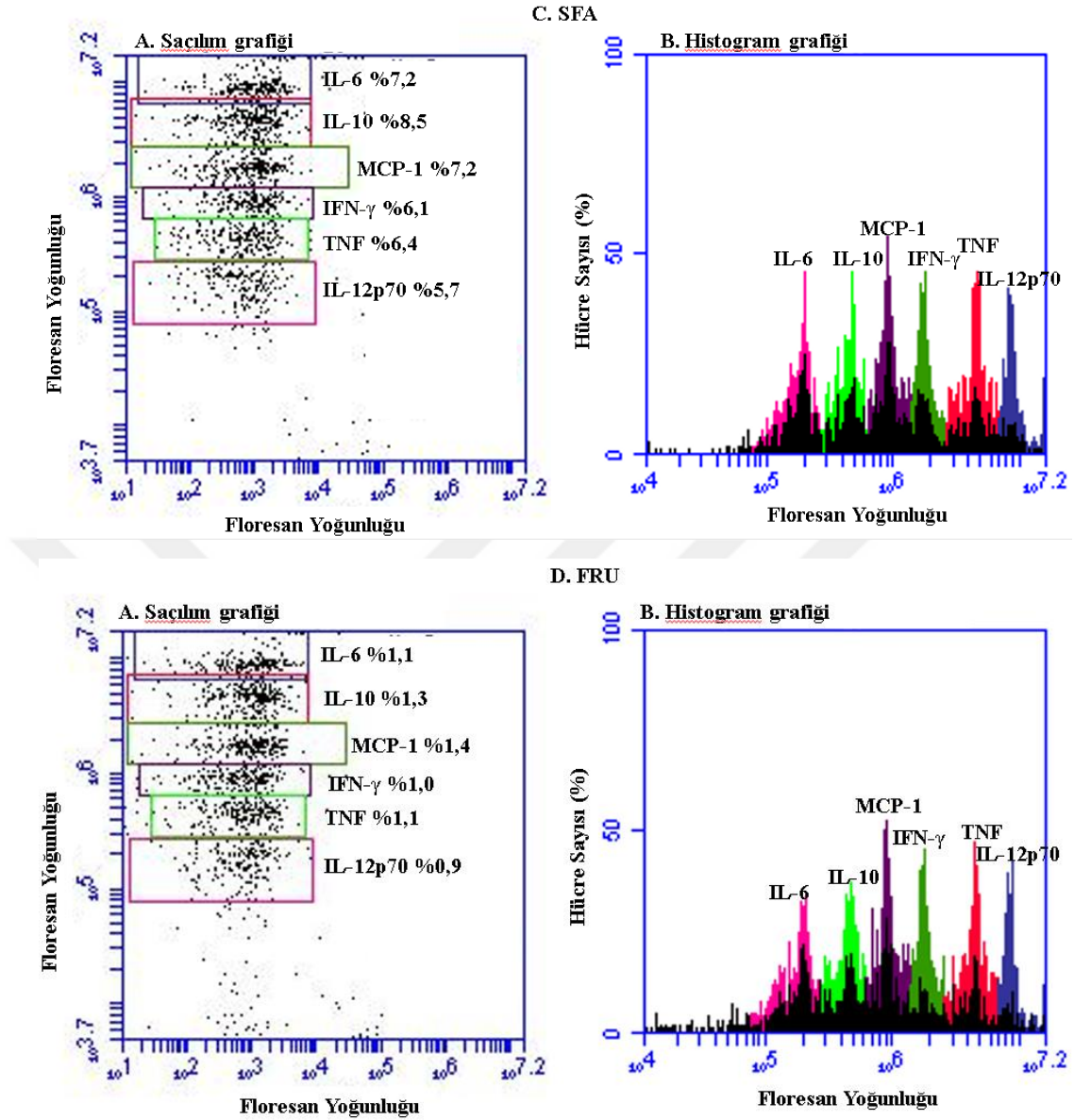
Veriler ortalama $\pm$ standart hata ($X \pm SD$) olarak verilmiştir. K: Kontrol diyeti alan grup, MUFA: Yüksek tekli doymamış yağ asitli diyet alan grup, SFA: Yüksek Doymuş Yağ asitli diyet alan grup, FRU: Yüksek Fruktozlu diyet alan grup, Non-parametrik, Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

4.3. Plazmada Flow/Akış Sitometri Yöntemiyle Analiz Edilen İnflamatuar Molekül Düzeyleri

Farelerin diyet müdahalesi sonucunda elde edilen plazma örneklerinde sitokin düzeyleri flow/akış sitometrisi yöntemi ile de incelenmiştir. Diyet müdahalesi sonucunda standart yem içeren diyetle beslenen, yüksek doymuş yağ asitleri içeren diyetle beslenen, yüksek tekli doymamış yağ asitleri içeren diyetle beslenen ve yüksek fruktoz içeren diyetle beslenen farelerin plazmalarını temsil eden örnek saçılım ve histogram grafikleri şekil 4.1.'de verilmiştir.

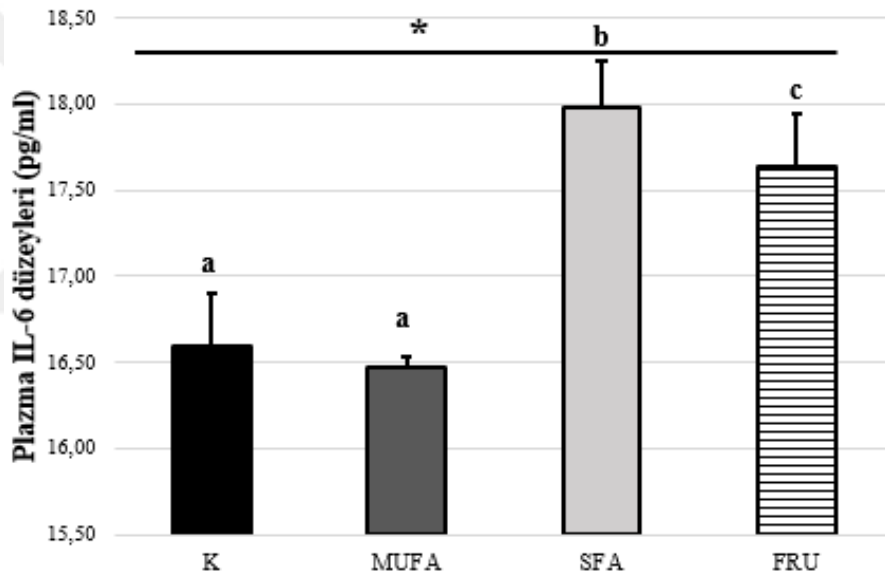


Şekil 4.1. Diyet müdahalesi uygulanan farelerin plazmalarını temsil eden örnek saçılım ve histogram grafikleri. IL-6: İnterlökin 6, IL-10: İnterlökin 10, MCP-1: Monosit kemoatraktan protein 1, IFN-γ: İnterferon gama, TNF: Tümör nekrozis faktör, IL-12p70: İnterlökin 12p70.



Şekil 4.1. (Devamı) Diyet müdahalesi uygulanan farelerin plazmalarını temsil eden örnek saçılım ve histogram grafikleri. IL-6: İnterlökin 6, IL-10: İnterlökin 10, MCP-1: Monosit kemoatraktan protein 1, IFN-γ: İnterferon gama, TNF: Tümör nekrozis faktör, IL-12p70: İnterlökin 12p70.

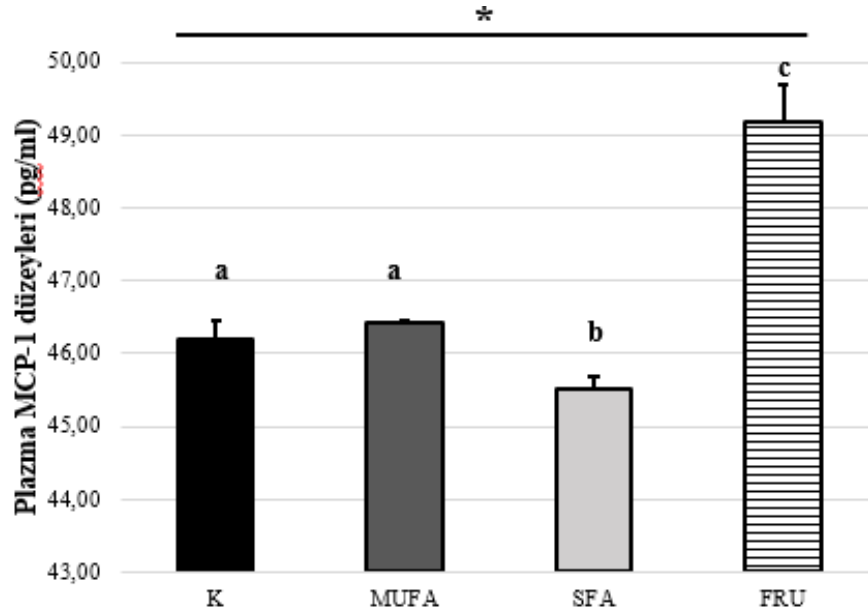
Farelerin flow/akış sitometrisi yöntemiyle belirlenen IL-6 seviyeleri incelendiğinde; kontrol grubunun $16,59 \pm 0,31$ pg/mL, MUFA grubunun $16,47 \pm 0,06$ pg/mL, SFA grubunun $17,98 \pm 0,27$ pg/mL ve FRU grubunun $17,64 \pm 0,31$ pg/mL olduğu saptanmıştır. Grupların plazma IL-6 düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmektedir ($p < 0,05$). İkili karşılaştırmalar yapıldığında, SFA grubunun en yüksek plazma IL-6 konsantrasyonuna sahip olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Yüksek SFA ve fruktoz içeren grubun kontrol ve MUFA grubuna kıyasla yüksek plazma IL-6 konsantrasyonuna sahip olduğu belirtilmiştir ($p < 0,05$). Yüksek MUFA içeren grubun plazma IL-6 seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla daha düşük olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Diyet müdahalesi sonunda farelerin plazmalarında flow/akış sitometrisi yöntemi ile saptanan IL-6 konsantrasyonları. K: Kontrol diyeti alan grup, MUFA: Yüksek tekli doymamış yağ asitli diyet alan grup, SFA: Yüksek doymuş yağ asitli diyet alan grup, FRU: Yüksek fruktozlu diyet alan grup. *Nonparametrik, Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. İkili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

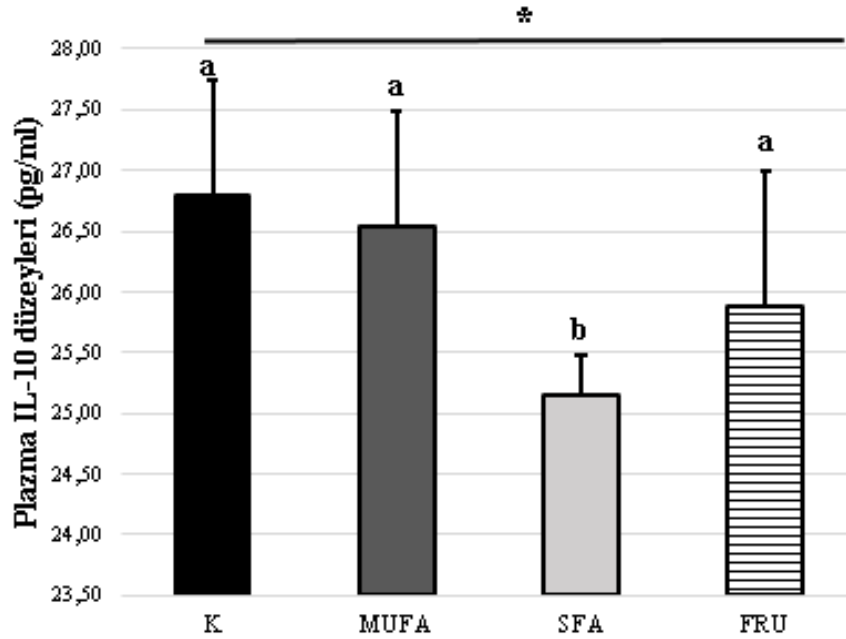
Farelerin flow/akış sitometrisi yöntemine göre saptanan MCP-1 konsantrasyonları değerlendirildiğinde; kontrol grubunun $46,21 \pm 0,23$ pg/mL, MUFA grubunun $46,42 \pm 0,03$ pg/mL, SFA grubunun $45,51 \pm 0,18$ pg/mL ve FRU grubunun $49,17 \pm 0,51$ pg/mL olduğu belirlenmiştir. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). İkili karşılaştırmalara bakıldığında, FRU grubunun en yüksek plazma MCP-1 seviyesine sahipken, SFA grubunun en düşük

plazma MCP-1 düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Aynı zamanda SFA grubunun kontrol ve MUFA grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşük plazma MCP-1 seviyelerine sahip olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$)(Şekil 4.3.).



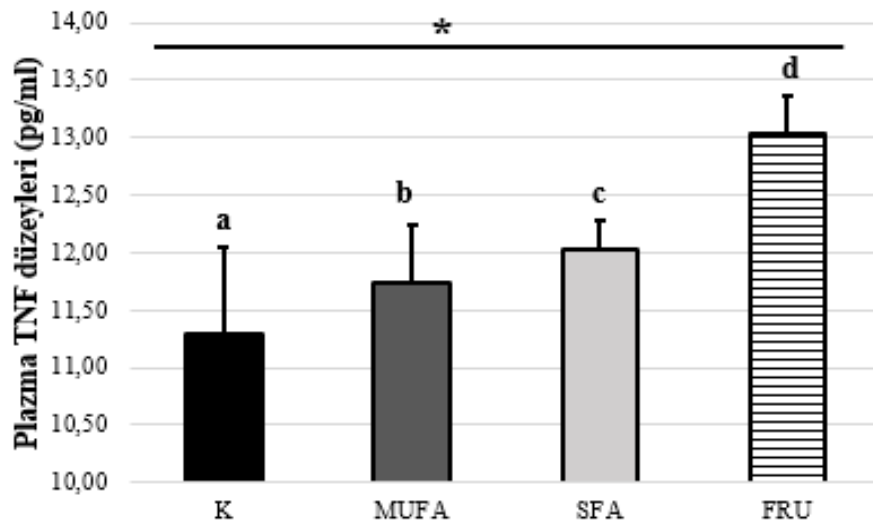
Şekil 4.3. Diyet müdahalesi sonunda farelerin plazmalarında flow/akış sitometrisi yöntemi ile saptanan MCP-1 konsantrasyonları. K: Kontrol diyeti alan grup, MUFA: Yüksek tekli doymamış yağ asitli diyet alan grup, SFA: Yüksek doymuş yağ asitli diyet alan grup, FRU: Yüksek fruktozlu diyet alan grup. *Nonparametrik, Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. İkili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. İstatiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Diyet müdahalesi sonucunda elde edilen plazmaların flow/akış sitometrisi yöntemi ile saptanan plazma IL-10 düzeyleri incelendiğinde; kontrol grubunun $26,79\pm0,95$ pg/mL, MUFA grubunun $26,54\pm0,95$ pg/mL, SFA grubunun $25,14\pm0,33$ pg/mL ve FRU grubunun $25,88\pm1,12$ pg/mL olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,05$). Yüksek SFA içeren grubun plazma IL-10 seviyeleri kontrol, MUFA ve FRU gruplarından daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Yüksek FRU içeren grubun plazma IL-10 seviyeleri kontrol ve MUFA'ya kıyasla daha düşük olsa da, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.4.).



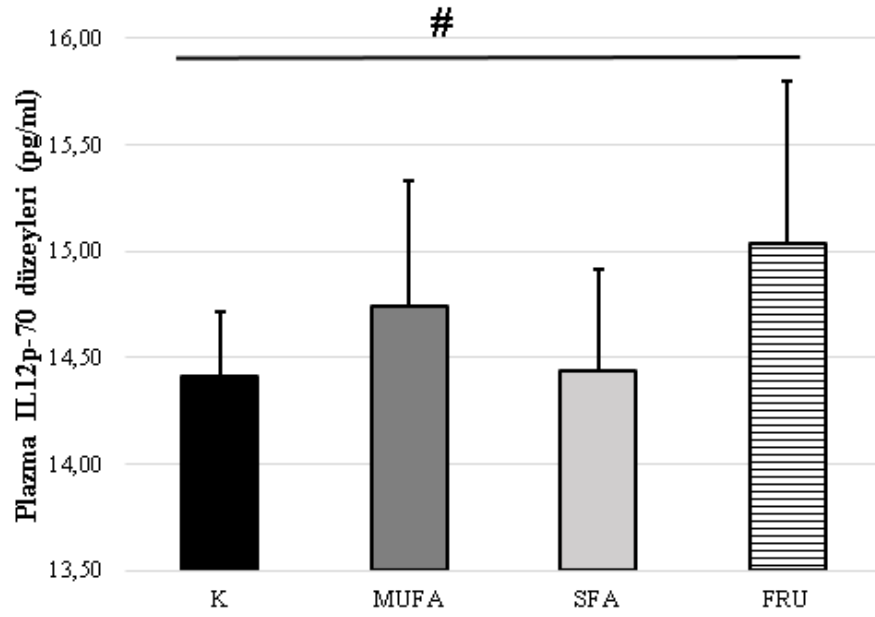
Şekil 4.4. Diyet müdahalesi sonunda farelerin plazmalarında flow/akış sitometrisi yöntemi ile saptanan IL-10 konsantrasyonları. K: Kontrol diyeti alan grup, MUFA: Yüksek tekli doymamış yağ asitli diyet alan grup, SFA: Yüksek doymuş yağ asitli diyet alan grup, FRU: Yüksek fruktozlu diyet alan grup. *Nonparametrik, Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. İkili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. İstatiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Farelerin flow/akış sitometrisi ile saptanan plazma TNF konsantrasyonlarına bakıldığında; kontrol grubunda $11,30 \pm 0,75$ pg/mL, MUFA grubunda $11,73 \pm 0,51$ pg/mL, SFA grubunda $12,03 \pm 0,25$ pg/mL ve FRU grubunda $13,03 \pm 0,33$ pg/mL olduğu saptanmıştır. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Tüm grupların plazma TNF konsantrasyonlarının birbirinden anlamlı ölçüde farklı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). En yüksek plazma TNF konsantrasyonları FRU grubunda saptanırken, onu sırasıyla SFA, MUFA ve kontrol grupları takip etmektedir. Kontrol grubunun plazma TNF seviyeleri diğer gruplara kıyasla düşük saptanmıştır ($p < 0,05$) (Şekil 4.5.).



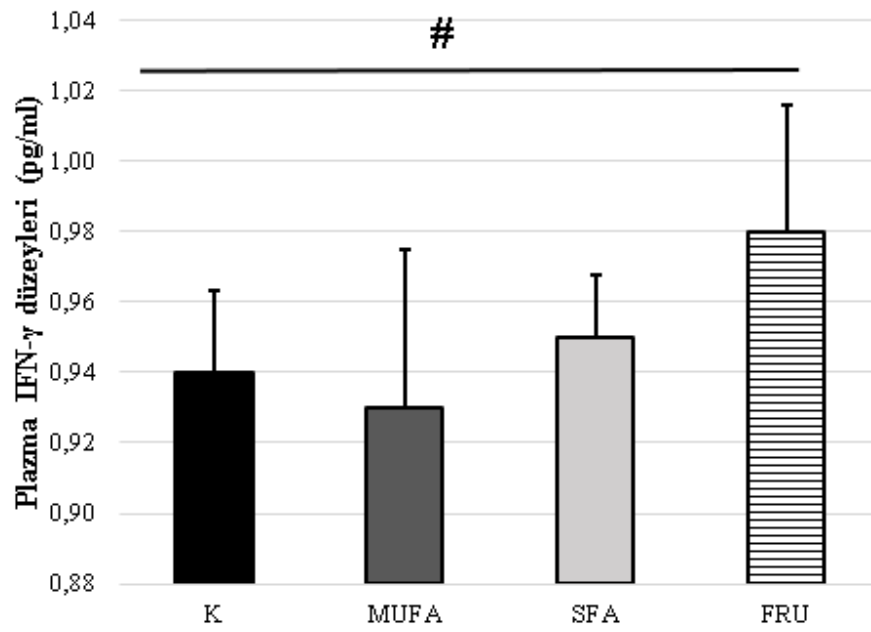
Şekil 4.5. Diyet müdahalesi sonunda farelerin plazmalarında flow/akış sitometrisi yöntemi ile saptanan TNF konsantrasyonları. K: Kontrol diyeti alan grup, MUFA: Yüksek tekli doymamış yağ asitli diyet alan grup, SFA: Yüksek doymuş yağ asitli diyet alan grup, FRU: Yüksek fruktozlu diyet alan grup. *Nonparametrik, Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. İkili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. İstatiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Farelerin flow/akış sitometrisi ile saptanan plazma IL-12p70 seviyeleri incelendiğinde; kontrol grubunu $14,86 \pm 0,31$ pg/mL, MUFA grubunu $14,85 \pm 0,59$ pg/mL, SFA grubu $14,89 \pm 0,47$ pg/mL ve FRU grubu $14,86 \pm 0,76$ pg/mL olarak saptanmıştır (Şekil 4.6.). Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 4.6. Diyet müdahalesi sonunda farelerin plazmalarında flow/akış sitometrisi yöntemi ile saptanan IL-12p70 konsantrasyonları. K: Kontrol diyeti alan grup, MUFA: Yüksek tekli doymamış yağ asitli diyet alan grup, SFA: Yüksek doymuş yağ asitli diyet alan grup, FRU: Yüksek fruktozlu diyet alan grup. Nonparametrik, Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. İkili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. # İstatiksel olarak anlamlı değildir.

Farelerin flow/akış sitometrisi ile saptanan plazma IFN- γ konsantrasyonları incelendiğinde; kontrol grubu $0,94 \pm 0,02$ pg/mL, MUFA grubu $0,93 \pm 0,04$ pg/mL, SFA grubu $0,95 \pm 0,02$ pg/mL ve FRU grubu $0,98 \pm 0,04$ pg/mL olarak saptanmıştır (Şekil 4.7.). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$).



Şekil 4.7. Diyet müdahalesi sonunda farelerin plazmalarında flow/akış sitometrisi yöntemi ile saptanan IFN- γ konsantrasyonları. K: Kontrol diyeti alan grup, MUFA: Yüksek tekli doymamış yağ asitli diyet alan grup, SFA: Yüksek doymuş yağ asitli diyet alan grup, FRU: Yüksek fruktozlu diyet alan grup. Nonparametrik, Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. İkili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. # İstatiksel olarak anlamlı değildir.

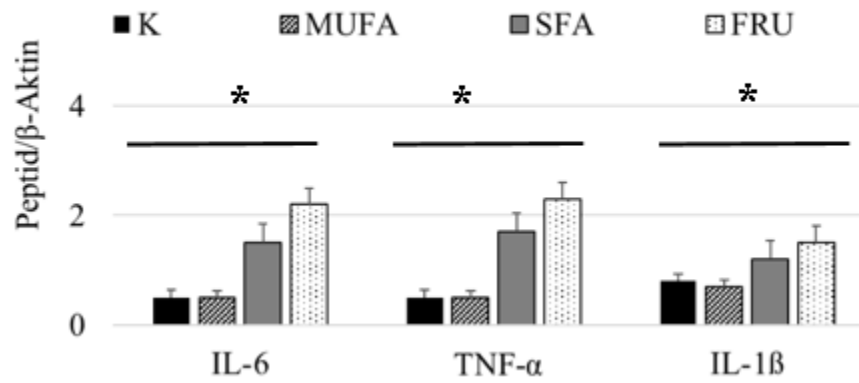
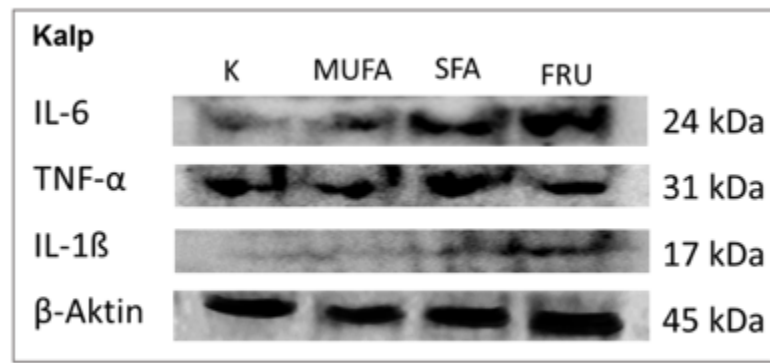
Tablo 4.3. Farelerin müdahale dönemi sonunda flow/akış sitometrisi ile saptanan plazma pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokin düzeyleri.

Sitokinler	K	MUFA	SFA	FRU	X^2 faktörü	p değeri
TNF (pg/mL)	11,30±0,75 ^a	11,73±0,51 ^b	12,03±0,25 ^c	13,03±0,33 ^d	25,071	<0,001
IL-6 (pg/mL)	16,59±0,31 ^a	16,47±0,06 ^a	17,98±0,27 ^b	17,64±0,31 ^c	25,071	<0,001
MCP-1 (pg/mL)	46,21±0,23 ^a	46,42±0,03 ^a	45,51±0,18 ^b	49,17±0,51 ^c	33,429	<0,001
IL-10 (pg/mL)	26,79±0,95 ^a	26,54±0,95 ^a	25,14±0,33 ^b	25,88±1,12 ^a	12,822	0,005
IFN-γ (pg/mL)	0,94±0,02	0,93±0,04	0,95±0,02	0,98±0,04	3,000	0,392
IL-12p70 (pg/mL)	14,86±0,31	14,85±0,59	14,89±0,47	14,86±0,76	4,000	0,261

Veriler ortalama $\pm$ standart hata ($X \pm S$) olarak verilmiştir. K: Kontrol diyeti alan grup, SFA: Yüksek doymuş yağ asitli diyet alan grup, FRU: Yüksek fruktozlu diyet alan grup, MUFA: Yüksek tekli doymamış yağ asitli diyet alan grup, TNF: tümör nekrozis faktör, IL-6: interlökin-6, MCP-1: monosit kemoatraktan protein-1, IL-10: interlökin-10, IFN- γ : interferon-gama, IL-12p70: interlökin-12p70. Non-parametrik, Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. ^{abcd} Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler birbirinden farklıdır (Gruplar arası karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi uygulanmıştır).

4.4.Kalp Dokusunda Pro-inflamatuar Sitokinlerin Düzeyi

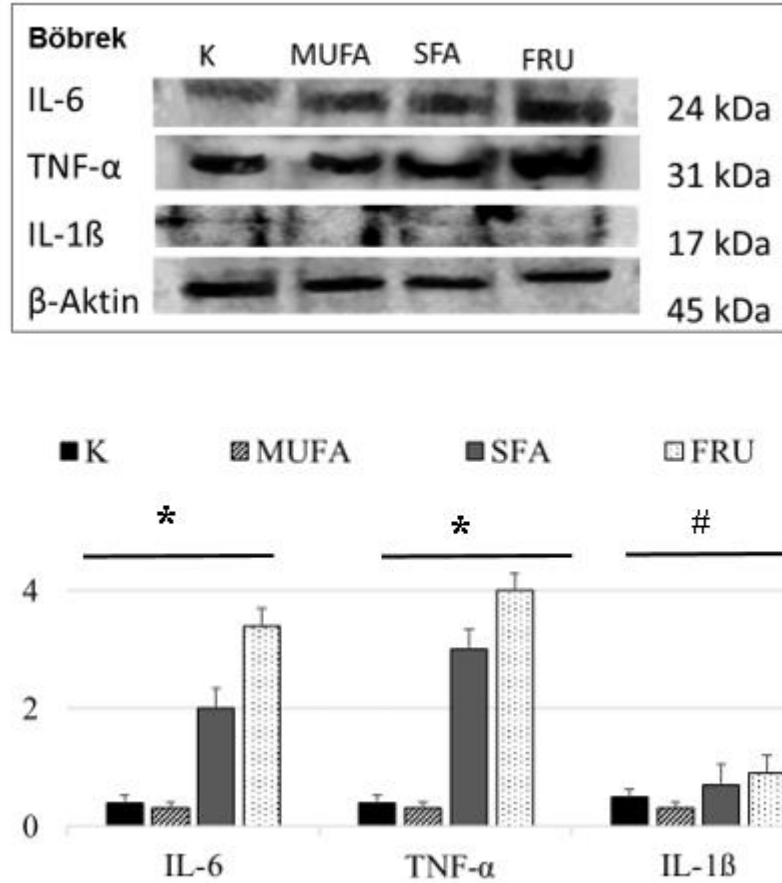
Farelerin kalp dokusunda yapılan TNF- α , IL-1 β ve IL-6 sitokinleri analizi sonuçları Şekil 4.8.'de görülmektedir. Western-blot analizi sonucunda elde edilen bantlarda TNF- α ve IL-6 sitokinlerinin SFA ve FRU grubunda daha yüksek seviyede eksprese olduğu görülmektedir. Ayrıca, ELISA sonuçlarıyla paralel olarak, IL-1 β ekspresyon düzeylerinin, kontrol ve MUFA gruplarına kıyasla, SFA ve FRU gruplarında bir miktar daha yüksek olduğu saptanmıştır.



Şekil 4.8. Farelerin kalp dokularında TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ile kontrol olarak β -aktin peptidlerine ait western-blot bantları ve density plot grafikleri. K: kontrol, MUFA: Yüksek tekli doymamış yağ asitli diyet alan grup, SFA: Yüksek doymuş yağ asitli diyet alan grup, FRU: yüksek fruktozlu diyet alan grup. TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , IL-1 β : İnterlökin-1 β , IL-6: İnterlökin-6. *İstatiksel olarak anlamlıdır.

4.5.Böbrek Dokusunda Pro-inflamatuar Sitokinlerin Düzeyi

Farelerin böbrek dokusunda yapılan TNF- α , IL-1 β ve IL-6 sitokinleri analizi sonuçları Şekil 4.9.'da görülmektedir. Analiz sonucu elde edilen bantlarda böbrek dokusunda TNF- α ve IL-6 sitokinlerinin SFA ve FRU grubunda daha yüksek seviyede eksprese olduğu görülmektedir.



Şekil 4.9. Farelerin böbrek dokularında TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ile kontrol olarak β -aktin peptidlerine ait western-blot bantları ve density plot grafikleri. K: kontrol, MUFA: Yüksek tekli doymamış yağ asitli diyet alan grup, SFA: Yüksek doymuş yağ asitli diyet alan grup, FRU: yüksek fruktozlu diyet alan grup. TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , IL-1 β : İnterlökin-1 β , IL-6: İnterlökin-6. * istatistiksel olarak anlamlıdır. # istatistiksel olarak anlamlı değildir.

5. TARTIŞMA

Genel popülasyonda artan görülme sıklığı ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileriyle bilinen kronik hastalıklar, sağlıklı ve dengeli bir beslenme örüntüsü ile önlenilmekte ve/veya tedavi edilebilmektedir. Sağlıklı ve dengeli bir beslenme örüntüsü enerji ve makro besin ögeleri aracılığıyla metabolizmada oksidatif stres ve pro-inflamatuar yanıtın oluşumu açısından büyük öneme sahiptir.

Diyetle yüksek SFA ve fruktoz alımının böbrek ve kalp gibi depo organlarda pro-inflamatuar sitokin salınımını eksprese ederek kronik düşük derece inflamasyon üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Bu nedenle bu çalışmada diyetle yüksek miktarda alınan SFA ve fruktozun plazma ve böbrek ile kalp dokularında pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı üzerine etkileri irdelenmiştir. Elde edilen bulgular, her bir grup için ayrı ayrı değerlendirilmiş; yem tüketimi, enerji ve makro besin ögelerinin alımı ve ortalama ağırlık kazanımı ile plazma ve dokularda biyokimyasal analizler olmak üzere farklı başlıklar altında gösterilmiştir.

5.1. Yem Tüketimleri, Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımları ile Ağırlık Kazanımlarının Değerlendirilmesi

Plazma ve dokuların alındığı bir önceki çalışmada; farelerin standart laboratuvar yemi (*chow*) aldıkları, müdahale dönemi öncesinde günlük ortalama yem tüketimlerinin farklı olmadığı saptanmıştır. Ancak yemlere eklenen fruktoz, MUFA ve SFA ile alımlarının fazla olduğu müdahale dönemi incelendiğinde farelerin ortalama yem tüketimlerinin anlamlı olarak farklı olduğu gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.1.). Günlük ortalama yem tüketimleri değerlendirildiğinde kontrol grubuna kıyasla MUFA, SFA ve FRU gruplarının daha yüksek yem tüketmelerine karşın sadece FRU grubunun istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla tükettiği saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.1.). Yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde diyet müdahale döneminde yüksek fruktoz tüketiminin yem tüketimi üzerine etkilerinin farklı sonuçlar gösterebildiği rapor edilmiştir. Müdahale dönemi boyunca yüksek fruktoz tüketiminin yem tüketimini artırdığı (199-201), azalttığı (202) veya değiştirmediğini (203, 204) gösteren çalışmalar literatürde yer almaktadır. Yüksek fruktozlu diyetle paralel olarak artan besin alımının nedenleri arasında fruktozun iştah metabolizması ve insülin hormonu ile olan ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Fruktozun, besin

alımında etkili olan insülin hormonunu stimule etmemesi, besin alımındaki artışla sonuçlanabilmektedir (205, 206). Benzer şekilde fruktozun merkezi sistem üzerinde besin alımını düzenleyen iştah metabolizmasını etkileyerek besin alımını artırdığı (207, 208) ya da periferdeki dokularda salınan ve besin alımını düzenleyen leptin, ghrelin, nöropeptid Y gibi hormonları etkileyerek besin alımını artırabildiği de düşünülmektedir (209).

Yapılan güncel bir çalışmaya göre yüksek SFA içeren (%45 enerji) diyetle beslenen farelerin, standart diyetle beslenen farelere kıyasla ortalama yem tüketimlerinin yüksek olduğu yayınlanmıştır (210). Benzer şekilde bu çalışmada da SFA ve MUFA gruplarının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek yem tükettiği ancak, FRU grubuna göre daha az yem tükettikleri saptanmıştır. Literatürde yüksek fruktoz içeren diyetin besin alımını artırmasına paralel olarak yüksek MUFA ve SFA içeren diyetlerinde hiperfajiye yol açabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (176, 211). Bu tür farklılıkların yemin organoleptik özelliklerinden dolayı olabileceği düşünülmektedir. Yoğunluk farkı olan düşük ve yüksek yağlı pellet yemlerin, tüketimi etkilediği düşünülmektedir. Düşük yağlı diyetlerde yemin daha yoğun ve daha sert oluşu, tüketilebilirliğini etkilemektedir. Yüksek yağlı yemin, standart diyete göre daha yumuşak ve kıvamlı olması da tüketimi artıran bir etmen olarak düşünülmektedir.

Farelerin müdahale dönemi boyunca tükettikleri enerji ve makro besin öğeleri örüntüsüne bakıldığında FRU, SFA ve MUFA gruplarının kontrol grubuna kıyasla daha fazla enerji yoğunluğuna sahip diyetlerle beslendiği için daha yüksek enerji alımı gerçekleştirdikleri saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.1.). Benzer şekilde literatürde yüksek doymuş yağ asitleri (%45-60 enerji) (212-214), yüksek tekli doymamış yağ asitleri (215, 216) ve yüksek fruktozlu diyetle (209) beslenmenin enerji alımını artırabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Makro besin öğeleri dağılımı incelendiğinde (Bkz. Tablo 3.1.) FRU grubunda diyet enerjisinin %80'inin karbonhidratlardan karşılandığı ve bunun %35'lik kısmını fruktozun oluşturduğu görülmektedir. Diyetle yağ alımlarına bakıldığında ise SFA ve MUFA gruplarının enerjisinin %30'unun yağlardan karşılandığı görülmektedir. Bu veriler incelendiğinde SFA ve MUFA grubunun yağ alımı ile FRU grubunun karbonhidrat alım düzeyinin

kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Müdahale gruplarının tükettikleri yemin, enerji ve makro besin ögesi içeriklerinin kontrol grubuna kıyasla farklı olması bu sonucun nedenidir.

Diyet müdahalesi boyunca ortalama yem ve enerji alımları kontrol grubuna kıyasla yüksek olan FRU, MUFA ve SFA grubu farelerin ortalama ağırlık kazanımları da anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.1.). Yüksek SFA içeren yemlerle (%25-45 enerji) beslenen farelerin ağırlık kazanımını artırabileceği gösterilmektedir (210, 217). Yüksek fruktozlu diyetle beslenen farelerde de standart diyetle kıyasla ortalama ağırlık kazanımının arttığını (210, 218), azaldığını (219) ve değişmediğini (220) gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Fruktozun yüksek tatlılık oranına bağlı olarak yem tüketiminin azalması ile yüksek fruktoz tüketimine bağlı oluşabilen dehidratasyon ve diyare farelerde ağırlık kaybına yol açabilmektedir (219).

Sonuç olarak, kontrol grubuna kıyasla, FRU ve SFA ile MUFA grubunun daha yüksek ortalama yem tükettikleri, ancak sadece FRU grubunun anlamlı ölçüde yüksek tükettiği saptanmıştır. Bu durum fruktozun iştah metabolizmasında oynadığı rol ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek tekli doymamış yağ asitleri içeren diyet grubu ve SFA gruplarında yağ alımları ile FRU grubunda karbonhidrat alım düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek olmuştur. Bunun sonucunda SFA, FRU ve MUFA gruplarının ortalama ağırlık kazanımlarının kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu durumu fruktoz ve doymuş yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu özellikle adipoz doku ve karaciğerde *de novo* lipogenezi uyarması ve adipoziteyi artırması şeklinde özetlenebilir.

5.2. Kan ve Dokularda Biyokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi

Sağlıklı bir beslenme örüntüsünde önemli yer tutan karbonhidratlar ve lipidler vücudun inflamatuvar yanıt oluşumunda etkin görevlere sahiptir (221-223). Yapılan güncel çalışmalar, ulusal ve uluslararası rehberler karbonhidrat ve yağların günlük diyetteki toplam enerjiye olan katkısına ek olarak genel sağlık ve hastalık oluşumuna olan etkileri üzerine yoğunlaşmaktadır (2, 29, 32, 120, 224, 225). Bu bağlamda diyetle alınan yüksek doymuş yağ asitleri ve fruktozun kronik düşük derece

inflamasyon aracılığıyla metabolik disfonksiyonlara yol açarak kronik hastalıkların oluşumu üzerine etki gösterebileceği bildirilmiştir (221, 226).

Düşük derece kronik inflamasyon, plazmada CRP gibi akut faz proteinleri ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin artışı ile insüline bağımlı olan dokularda makrofaj ve T hücrelerinin, MCP-1 gibi kemotaktik pro-inflamatuar kemokin aracılığıyla infiltrasyonu ile karakterizedir (38, 39). Bu süreçte plazma ve dokularda artan pro-inflamatuar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12p70, IFN- γ , MCP-1), metabolik hasara doğru ilerlemekte ve kronik hastalıkların oluşumuna yol açabilmektedir. Düzenleyici mekanizmaların kontrolü sayesinde inflamasyonun baskılanması için IL-10 gibi anti-inflamatuar karakteristiğe sahip sitokinlerin salınımı ile inflamatuvar yanıt baskılanmakta ve pro-inflamatuar sitokinlerin konsantrasyonları azalmaktadır. Nitekim birçok insan ve hayvan çalışmasında obezite, ateroskleroz, kronik böbrek hastalıkları, tip 2 DM gibi kronik hastalıklarda organizmanın inflamatuvar bir yanıt oluşturduğu gösterilmiştir (7-10, 12).

Yapılan bu araştırmada farelerin plazma örneklerinde TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeyleri önce kolorimetrik/ELISA yöntemiyle analiz edilirken, sonrasında anti-inflamatuar (IL-10) ve pro-inflamatuar (TNF, IL-6, MCP-1, IFN- γ , IL-12p70) molekülleri içeren bir kit aracılığıyla (CBA cat no: 552364, BD Biosciences, CA, USA) daha hassas bir yöntem olan flow/akış sitometrisi ile saptanmıştır. Çalışma kapsamında üzerinde çalışılan sitokinlerin düşük molekül ağırlığı, hızlı degradasyonu ve saptanmasında yaşanan zorluklar ELISA yöntemine kıyasla daha hassas bir yöntem olan flow/akış sitometrisini kullanmayı gerektirdiği düşünülmüş ve analiz tekrarlanmıştır. Literatürde de sitokinlerin analizinde flow/akış sitometrisi yönteminin, ELISA yöntemine kıyasla üstünlüklerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (227, 228). Ayrıca, flow/akış sitometrisi yönteminde tek bir kit aracılığıyla metabolizmada etkili olduğu düşünülen birçok inflamatuvar sitokin aynı anda analiz edilebilmesi, diyetle yüksek doymuş yağ asitleri ve yüksek fruktoz tüketiminin meydana getirebileceği inflamatuvar yanıtın etkilerinin daha net anlaşılabilmesi için önem kazanmaktadır. Buna ek olarak, peptid yapılı TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin böbrek ve kalp gibi depo organlarda

western-blot yöntemiyle ekspresyon düzeylerinin incelenmesi de metabolizmanın oluşturduğu inflamatuvar yanıtın daha iyi anlaşılabilmesini sağlamaktadır.

Diyetle alınan doymuş yağ asitleri ve *de novo* lipogenez için başlıca substrat olarak kullanılan fruktozun yüksek tüketimi sonucunda gerçekleşen serbest yağ asitleri artışı ve hepatik *de novo* lipogenezin artışı ile reaktif oksijen türlerinin oluşumu sonucunda kronik düşük derece inflamasyon oluşmaktadır. Bu süreçte salınımı artan pro-inflamatuvar sitokinler ve sitokine özgü reseptörlerin hücresel düzeyde etkileri bulunmaktadır. Doymuş yağ asitleri ve fruktoz, plazma membranı ve sitozolik sinyalizasyon süreçlerine etki ederek inflamasyonla ilişkili transkripsiyon faktörlerinin aktivitelerini değiştirebilmektedir. İnflamatuvar yanıt sürecinde Nf- κ B gibi nükleer faktörler (229) ve NLRP3 gibi inflamazomlar (230, 231) ile TLR-4 gibi ligandların (232, 233) aktifleşmesi sonucunda pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı gerçekleşmektedir. Bu mekanizmanın olası etkilerini incelemek için böbrek ve kalp dokularında western-blot yöntemiyle TNF- α , IL-1 β ve IL-6 sitokinleri analiz edilmiştir. Yapılan bu çalışmada yüksek fruktoz ve yüksek doymuş yağ asitleri içeren diyetle beslenen farelerin böbrek ve kalp dokularında benzer şekilde TNF- α , ve IL-6 ekspresyonunun MUFA ve kontrol gruplarına göre arttığı saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.7. ve Bkz. Şekil 4.8.). Yüksek fruktoz ve yüksek doymuş yağ asitlerinin, böbrek ve kalp dokularında oluşturduğu pro-inflamatuvar yanıt üzerine yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Yapılan çalışmalara bakıldığında bu durum güncel literatürle uyumlu bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada yüksek fruktoz (enerjinin %10'u) ve yüksek doymuş yağ asitleri alan farelerin kardiyak dokularında 24-36 hafta sonunda hipertrofi ile birlikte oksidasyon ürünlerinin arttığı ve bu durumun kronik inflamasyona yol açabileceği gösterilmektedir (234). Yapılan bir çalışmada 4 hafta süreyle yüksek fruktozlu diyetin (enerjinin %60'ı), ratların kalp dokusunda peroksidasyonu artırdığı, antioksidatif belirteçleri azalttığı ve buna paralel olarak pro-inflamatuvar belirteçlerin salınımının arttığı rapor edilmiştir (235). Yapılan histolojik bir çalışmada 6 hafta boyunca yüksek fruktozla (enerjinin %60'ı) beslenen ratların böbrek dokularında tubuler hiperplazi ve spesifik fruktoz taşıyıcılarının (GLUT2 ve GLUT5) ekspresyon düzeyleri artarken, renal dokularda makrofajların infiltrasyonuna bağlı pro-inflamatuvar yanıt oluştuğu gözlenmiştir (236). Böbrek dokusunda yapılan bir çalışmada NLRP-3'ün renal hasara bağlı olarak aktive olduğu

ve pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını artırarak kronik böbrek hasarına yol açtığı gösterilmiştir (237). Benzer şekilde yapılan bir başka çalışmada da yüksek doymuş yağ asitlerinin TLR-4'ü aktive ederek, TNF- α ve IL-6 seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (229).

Yapılan bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde yüksek fruktoz ve yüksek doymuş yağ asitleri içeren diyet tüketen farelerin flow/akış sitometrisi yöntemi ile belirlenen plazma IL-6 düzeyleri, kontrol ve MUFA gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur (Bkz. Şekil 4.2.).

Yüksek yağlı diyet müdahalesinin laboratuvar hayvanlarında beslenme profilinin yağ asidi örüntüsü ve enerjiye olan katkısına bağlı olarak plazma ve dokularda inflammatuar belirteçlerin konsantrasyonlarını değiştirebileceği gösterilmiştir (238). Yapılan bir hayvan çalışmasında 12 hafta boyunca yüksek yağlı diyet (enerjinin %60'ı) ile beslenen ratların, plazma ve adipoz dokuları ile kemik iliği hücrelerinde IL-6 seviyelerinin kontrol grubuna göre arttığı rapor edilmiştir (239). Diyetin temel doymuş yağ asidi kaynağı olan palmitatın, in vitro çalışmalarda koroner arter endotelial hücrelerde IL-6 mRNA ekspresyon düzeylerini artırdığı (240) ve Nf- κ B aktivasyonu ile renal hücrelerde fibroza yol açabileceği gösterilmiştir (163). Yüksek fruktoz içeren diyetlerin etkileri incelendiğinde ise hayvanlarda yapılan çalışmaların diyetin fruktoz içeriğine bağlı olarak IL-6 seviyelerini artırdığını (241, 242) ya da değiştirmedığını (243) gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Diyetle yüksek fruktoz tüketiminin yaygın hücresel yollardan NLRP-3 inflamazomu ve Nf- κ B'yi aktive ederek, oksidatif hasara yol açtığı ve bu durumda böbrekte nefropati, renal fibrozis ve kalpte endotelial disfonksiyon gibi birçok patolojik sonuçlara yol açtığı gösterilmektedir (234, 244). Yapılan bir hayvan çalışmasında 8 hafta süreyle yüksek fruktozla (enerjinin %30'u) beslenen ratların plazma ve karaciğer ile böbrek dokularında Nf- κ B, TNF- α ve IL-6 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (242). Ancak yapılan bir başka hayvan çalışmasında yüksek fruktozla 2,5 ay boyunca beslenen ratlarda (%21 w/w) plazma IL-6 seviyelerinin değişmediği gösterilmiştir (243).

Yapılan insan çalışmaları incelendiğinde diyetle yüksek doymuş yağ asitleri ve yüksek fruktoz tüketiminin plazma IL-6 seviyeleri üzerindeki etkileri değişkenlik

göstermektedir. Diyetle yüksek doymuş yağ asitleri tüketiminin plazma IL-6 seviyelerini artırdığını (167, 245, 246) ve değiştirmediğini (247, 248) gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Erkek bireylerde 5 hafta süreyle günlük alınan toplam enerjinin %8-12'sinin doymuş yağ asitlerinden tüketilmesinin plazma CRP ve IL-6 seviyelerini artırdığını, ancak e-selektin ve fibrinojen düzeylerini etkilemediği saptanmıştır (180). Abdominal obez bireylerde yapılan bir çalışmada 4 hafta süreyle diyetin MUFA içeriğinin izokalorik (2000 kcal) olarak SFA ile yer değiştirmesi sonucu plazma IL-6 seviyelerinin değişmediği gösterilmiştir (182). Benzer şekilde, insanlarda diyetle yüksek fruktoz tüketiminin plazma IL-6 seviyelerini değiştirmediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (25, 26). Glukoz intoleransı olan bireylerde 14 gün boyunca 50 g/gün yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketiminin plazma CRP seviyelerini artırırken, IL-6 düzeyleri üzerinde herhangi bir etkiye neden olmadığı rapor edilmiştir (249).

Diyetle yüksek fruktoz ve yüksek doymuş yağ asitleri tüketiminin plazma IL-1 β düzeylerini artırabileceği bildirilmiştir. Ancak, bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde yüksek fruktoz ve yüksek doymuş yağ asitleri içeren diyet tüketen farelerin ELISA yöntemiyle tespit edilen plazmalarında IL-1 β düzeyleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark görülmemiştir (Tablo 4.2.). Literatürde bulunan hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında yüksek fruktozun (250) ve yüksek doymuş yağ asitlerinin (179) plazma ve dokularda IL-1 β seviyesini etkileyebileceği gösterilmektedir. Yapılan bir in vitro hücre kültürü çalışmasında primer hepatositlere uygulanan SFA'nın (0,5 mmol/L) NF- κ B'yi aktive ederek NLRP3 inflamazomunu uyardığı ve IL-1 β salınımını artırdığı yayınlanmıştır (179). Benzer şekilde, yapılan bir hayvan çalışmasında 12 hafta süreyle yüksek yağlı (enerjini %40'ı) diyetle beslenen farelerin iskelet kaslarında IL-1 reseptörlerinin ekspresyon seviyelerinin arttığı ve TLR-4 aktivasyonu ile inflamasyon görüldüğü saptanmıştır (251). Benzer şekilde, diyetle alınan yüksek fruktoz tüketiminde hayvanlarda yapılan bir çalışmada 24 hafta süreyle (enerjinin %10'u) IL-1 β seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (241). Buna zıt olarak, farelerde yapılan bir başka çalışmada kısa dönemli (2 hafta) fruktoz tüketiminin herhangi bir etkiye sahip olmadığı da bildirilmiştir (27). Ancak bu çalışmada 15 hafta süreyle yüksek fruktoz ve yüksek doymuş yağ asitleri verilmesine rağmen ELISA IL-1 β sonuçlarında gruplar arasında

herhangi bir fark görülmemesi kullanılan kitin sensitivitesi ile ilintili olduğu düşünülmektedir. Bu konuda daha hassas bir ELISA kitinin kullanılması ya da IL-1 β 'yi içeren flow/akış sitometrisi bead kiti ile analizin yapılabileceği düşünülmektedir.

Yapılan insan çalışmaları incelendiğinde diyetle yüksek doymuş yağ asitleri ve fruktoz tüketiminin inflamasyon belirteçlerinden CRP'yi etkilediği, ancak IL-1 β seviyelerini değiştirmedeği gösterilmiştir (144, 182).

Çalışma kapsamında 15 hafta süreyle yüksek fruktoz, yüksek tekli doymamış yağ asitleri ve yüksek doymuş yağ asitleri içeren diyetle beslenen farelerin flow/akış sitometrisi yöntemi ile belirlenen plazma TNF düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur (Bkz. Şekil 4.4.). Grupların ortalama TNF seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Yapılan hücre kültürü, hayvan ve insan çalışmalarında da doymuş yağ asitleri ve fruktozun plazma TNF düzeylerini etkileyebileceği gösterilmektedir (241, 242). Yapılan bir adipozit ve monosit/makrofaj hücre kültürü çalışmalarında doymuş yağ asitlerinin NF- κ B aktivasyonu ile TLR-4 yolağını aktive ederek, inflamatuvar belirteçlerden TNF- α salınımını artırdığı saptanmıştır (178). Yapılan bir hayvan çalışmasında 16 hafta süreyle diyetdeki toplam yağ miktarı (enerjinin %40'ı) sabit tutularak, diyetin doymuş yağ asitleri içeriği (enerjinin %6, %12, %24 kadarı) artırıldığında, farelerin kalp, karaciğer, iskelet kasları ve adipoz dokuda oksidatif stres ve endoplazmik retikulum stresine neden olduğu, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve NF- κ B yollarını aktive ederek pro-inflamatuvar belirteçler olan TNF- α , IL-6, TLR-2, TLR-4 gibi pro-inflamatuvar sitokinleri artırdığı saptanmıştır (176, 177). Pro-inflamatuvar yanıt sürecinde düzeyleri artan TNF- α 'nın vasküler düzeyde VCAM-1'in ekspresyonunu artırarak, kalpte inflamatuvar süreçleri aktive ettiği belirtilmiştir (252). Diyetle alınan yüksek fruktoz düzeylerinin hayvanlar üzerindeki etkileri incelendiğinde ise plazma TNF- α konsantrasyonlarını artırdığını gösteren çalışmalar ağırlıktadır (241, 242, 253). Benzer şekilde, 16 hafta boyunca alınan enerjinin %30'unun fruktozdan karşılandığı ratların karaciğer dokularında MCP-1 ve TNF- α düzeylerinde artış gözlenmiştir (254).

Yapılan epidemiyolojik bir çalışmaya göre 374 sağlıklı bireyin plazma yağ asitleri düzeyleri ve semi-kantitatif besin tüketim sıklıkları incelendiğinde diyetle SFA tüketimi ve plazma TNF- α ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir (245). Ancak, bunun aksine, 2 hafta süreyle izokalorik ve hiperkalorik koşullarda diyetle yüksek fruktoz (enerjinin %25'i) tüketiminin insanlarda TNF- α seviyelerini etkilemediği gösterilmiştir (26).

Yapılan bu çalışmada diyetle yüksek MUFA tüketiminin plazma TNF- α düzeylerini kontrol grubuna göre yükselttiği saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.4.). Güncel literatüre bakıldığında, yüksek MUFA düzeylerinin pro-inflamatuar sitokin seviyelerini azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (255). Yüksek yağlı diyetle birlikte SFA'yı MUFA ile yer değiştirmenin metabolizma açısından olumlu etkileri rapor edilmiştir (186, 256). Yapılan müdahale çalışmalarının değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında diyetin temel MUFA kaynağı olan zeytinyağının 1-50 mg/gün tüketiminin plazma inflammatuar belirteçlerinden CRP ve IL-6 seviyelerini azalttığı rapor edilmiştir (192). Benzer şekilde başka bir meta-analiz çalışmasında da diyetle MUFA tüketiminin CRP ve IL-6 ile ICAM-1 seviyelerinin önemli ölçüde düşürerek kardiyoprotektif etkileri gösterilmektedir (169). Ancak bunun aksine MUFA alımının diyetin yüksek yağ içeriğinden kaynaklanan inflammatuar yanıtı etkilemediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (90, 257). Bu nedenle MUFA grubunda saptanan yüksek plazma TNF konsantrasyonunun, diyetin aynı zamanda yüksek yağ (enerjinin %30'u) içeriğinden ileri geldiği düşünülmektedir.

Kemotaktik proteinler, inflamasyon bölgesine seçici olarak immün sistem hücrelerinin migrasyonunu ve dokulara infiltrasyonunu düzenleyen trafik proteinlerdir. Monosit kemoatraktan protein-1 veya CCL-2, metabolik süreçlerde diğer kemokinlere kıyasla inflamasyon üzerindeki etkileri en iyi bilinen pro-inflamatuar bir proteindir (102). Plazma ve dokularda, pro-inflamatuar sitokinlerle paralel bir şekilde düzeyleri artmaktadır. Yapılan bir modelleme çalışmasında fareler yüksek fruktoz (enerjinin %30'u), yüksek SFA (enerjinin %60'ı) ve yüksek SFA+fruktoz (enerjinin %60'ı+enerjinin %20'si) içeren diyetle beslenmiştir. 20 haftalık diyet müdahalesi döneminin sonunda, müdahale gruplarının tamamında kontrol grubuna kıyasla MCP-1, TNF- α , IL-6 seviyeleri yüksek bulunmuştur. Pro-

inflatuar sitokinlerin düzeyleri diyetle hem yüksek SFA hem de fruktoz alan grupta daha yüksek bulunmuştur (258). Benzer şekilde yapılan bir başka hayvan çalışmasında da 12 hafta süreyle yüksek fruktoz içeren diyetle (enerjinin %55'i) beslenen farelerin TLR-4 ligandı ile birlikte MCP-1, TNF- α , IL-6 gibi pro-inflatuar sitokinlerin ekspresyon seviyelerinin arttığı saptanmıştır (259). Yüksek doymuş yağ asitlerinin MCP-1 konsantrasyonu üzerine etkileri incelendiğinde ise hücre kültürü (260) ve hayvan çalışmalarında (261) artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışma kapsamında yapılan analizlerin sonuçları incelendiğinde yüksek fruktoz (enerjinin %35'i) içeren diyetle beslenen grupların plazma MCP-1 düzeylerinin, kontrol, SFA ve MUFA gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz. Şekil 4.3.). Ancak, yüksek SFA içeren diyetle beslenen farelerin plazma MCP-1 seviyeleri kontrol ve MUFA gruplarına göre daha düşük bulunmuştur.

Diyetle yüksek fruktoz ve doymuş yağ asitleri alımının insanlarda plazma MCP-1 konsantrasyonları üzerine olan etkisini gösteren çalışmalar kısıtlıdır. İnsanlarda yapılan müdahale çalışmalarına bakıldığında diyetle yüksek fruktoz tüketiminin MCP-1 düzeylerini artırdığı (25, 262) veya değiştirmedığı (103) gösterilmiştir.

Anti-inflatuar etkileri ile bu çalışma kapsamında incelenen diğer pro-inflatuar sitokinlerden ayrılan IL-10, inflamasyonun terminal döneminde salınımı artan ve rezolüsyonda görev alan bir sitokindir (109, 110). Yapılan bir hayvan çalışmasında ratlara 20 hafta süreyle verilen yüksek fruktozlu diyetin (%60w/w) IL-10 seviyelerini %76 oranında düşürdüğü saptanmıştır (263). Benzer şekilde, yapılan bir başka hayvan çalışmasında 8 hafta süreyle yüksek yağ (enerjinin %60'ı) verilen farelerde dalakta ve serumda salınan IL-10 seviyeleri azalırken, MCP-1, IL-1 β , TNF- α seviyeleri plazmada artmaktadır (106). Bununla birlikte splenektomi yapılan farelerde obeziteye bağlı olarak gelişen kronik böbrek yetmezliğinin düşük derece inflamasyonla ilintili olarak, IL-10 seviyelerinin azalması ve pro-inflatuar sitokin düzeylerinin artması ile ilişkili olduğu rapor edilmektedir (106). Yapılan bir başka hayvan çalışmasında ise 15 hafta boyunca diyetle yüksek fruktoz verilen (enerjinin %20'si) ratların TNF- α ve Nf- κ B ekspresyon seviyeleri artarken, IL-10 ekspresyon

düzeylerinin azaldığı gösterilmektedir (264). Yapılan bir başka çalışmada da 12 hafta süreyle yüksek yağ ve yüksek şükroz içeren diyetle beslenme sonucunda farelerin plazma IL-10 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (265). Benzer şekilde 6-10 hafta süreyle yüksek fruktozla (enerjinin %20'si) beslenen farelerde pro-inflamatuar sitokin seviyeleri artarken, IL-10 seviyelerinin azaldığı rapor edilmiştir (266). Bu çalışmada SFA ve FRU gruplarında plazma IL-10 düzeyleri, kontrol ve MUFA gruplarına kıyasla daha düşük saptanmıştır. Ancak sadece SFA grubu plazma IL-10 konsantrasyonları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük çıkmıştır (Bkz. Şekil 4.3.). Literatüre benzer şekilde, pro-inflamatuar sitokinlerde görülen artışa ek olarak, SFA ve FRU gruplarında görülen plazma IL-10 seviyelerindeki azalışın, kronik düşük derece inflamasyonun metabolik etkilerini karakterize ettiği düşünülmektedir.

Yapılan hayvan çalışmalarının aksine, insanlarda yapılan bir çalışmada yüksek SFA ve MUFA içeren izokalorik bir öğünün (1000 kkal, enerjinin %37'si) inflammatuar belirteçler üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, TNF- α , IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerle birlikte IL-10 seviyelerinin de MUFA grubuna kıyasla artışı saptanmıştır (267). Yapılan bir çalışmada, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerin diyetle fruktoz alımının azaltılması sonucu kardiyometabolik risk faktörlerinde gelişmeler görülmesine rağmen, IL-10 düzeylerinde bir değişim olmadığı saptanmıştır (268).

İnflamatuvar yanıtın oluşumunda etkili olduğu düşünülen IFN- γ , pro-inflamatuar özellik gösteren bir başka sitokindir. Literatür incelendiğinde IFN- γ 'nın kronik inflamasyonla ilişkisini gösteren çalışmalar ağırlıkta bulunmakta, ancak besin öğeleri ile kronik düşük derece inflamasyon ilişkisini irdeleyen çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Yapılan insan (269) ve hayvan (270) çalışmalarında diyetle alınan ya da plazma omega-3 ve omega-6 seviyeleri ile n-6/n-3 oranlarının plazma IFN- γ seviyelerini etkilediği rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada test öğününün MUFA içeriğinin SFA ile değiştirilmesi sonucu plazma IFN- γ seviyelerini artırdığı saptanmıştır (271). Bu çalışma kapsamında yapılan analizler sonucunda saptanan değerlerin literatüre göre düşük olduğu (265) ve gruplar arasında plazma IFN- γ seviyeleri açısından herhangi bir fark görülmediği saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.6.).

Benzer şekilde, gruplar arasında plazma IL-12p70 konsantrasyonları açısından herhangi bir farklılık saptanamamıştır (Bkz. Şekil 4.5.).

Bu çalışma kapsamında bulunan bu sonuçlar, plazma da artan pro-inflamatuar sitokin (IL-6, MCP-1, TNF) düzeyleri ve azalan anti-inflamatuar sitokin düzeyleri (IL-10) ile birlikte değerlendirildiğinde, diyetle yüksek SFA ve FRU tüketiminin plazma ve dokularda pro-inflamatuar bir yanıt meydana getirdiğini doğrulamaktadır. Plazma bulgularına ek olarak, böbrek ve kalp dokularında saptanan yüksek TNF- α ve IL-6 ekspresyon düzeyleri, inflammatuar sürecin plazma ve dokularda birbirine benzer etkiler meydana getirdiğini göstermektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Diyetle alınan yüksek doymuş yağ asitleri ve fruktozun C57Bl/6 cinsi farelerin plazma, böbrek ve kalp dokularında pro-inflamatuar sitokin düzeylerine etkilerini araştıran bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir. Araştırma kapsamında elde edilen sonuçlar aşağıda maddeler halinde listelenmiştir.

Çalışma kapsamında farelere ait bulgular standart yem tüketen grup için kontrol (K), yüksek tekli doymamış yağ asitleri içeren diyet tüketen grup için MUFA, yüksek doymuş yağ asitleri içeren diyet tüketen grup için SFA ve yüksek fruktoz içeren diyet tüketen grup için FRU şeklinde gruplandırılarak sunulmuştur.

1. Diyet müdahalesi döneminde farelerin ortalama yem tüketimleri incelendiğinde; kontrol grubunun $3,92 \pm 0,07$ g/gün, MUFA grubunun $4,04 \pm 0,04$ g/gün, SFA grubunun $4,01 \pm 0,08$ g/gün ve FRU grubunun $4,18 \pm 0,04$ g/gün yem tükettiği bulunmuştur ($p < 0,05$).

2. Diyet müdahalesi döneminde farelerin ortalama enerji alımlarına bakıldığında; kontrol grubunun $13,71 \pm 0,24$ kkal/gün, MUFA grubunun $19,80 \pm 0,18$ kkal/gün, SFA grubunun $19,51 \pm 0,42$ kkal/gün ve FRU grubunun $19,65 \pm 0,20$ kkal/gün enerji aldıkları bulunmuştur ($p < 0,001$).

3. Diyet müdahalesi döneminde farelerin ortalama karbonhidrat tüketimleri incelendiğinde; kontrol grubunun $2,57 \pm 0,04$ g/gün, MUFA grubunun $2,48 \pm 0,02$ g/gün, SFA grubunun $2,46 \pm 0,05$ g/gün ve FRU grubunun $3,93 \pm 0,04$ g/gün karbonhidrat aldığı bulunmuştur ($p < 0,001$).

4. Diyet müdahalesi döneminde farelerin ortalama yağ tüketimlerine bakıldığında; kontrol grubunun $0,14 \pm 0,01$ g/gün, MUFA grubunun $0,84 \pm 0,01$ g/gün, SFA grubunun $0,83 \pm 0,02$ g/gün ve FRU grubunun $0,17 \pm 0,01$ g/gün yağ aldıkları görülmüştür ($p < 0,001$).

5. Diyet müdahalesi döneminde farelerin ortalama protein alım düzeyleri incelendiğinde; kontrol grubunun $0,51 \pm 0,01$ g/gün, MUFA grubunun $0,59 \pm 0,01$ g/gün, SFA grubunun $0,59 \pm 0,01$ g/gün ve FRU grubunun $0,59 \pm 0,01$ g/gün protein aldığı görülmüştür ($p < 0,05$).

6. Diyet müdahalesi döneminde farelerin ortalama ağırlık kazanımlarına bakıldığında; kontrol grubunun $4,22 \pm 0,38$ g, MUFA grubunun $7,86 \pm 0,35$ g, SFA grubunun $9,19 \pm 0,35$ g ve FRU grubunda $8,23 \pm 0,68$ g ve olarak saptanmıştır ($p < 0,05$).

7. Farelerin ELISA yöntemiyle saptanan plazma TNF- α düzeyleri incelendiğinde; kontrol grubunun $37,32 \pm 0,09$ pg/ml, MUFA grubunun $37,47 \pm 0,11$, SFA grubunun $37,50 \pm 0,06$ pg/ml ve FRU grubunda $37,36 \pm 0,06$ pg/ml saptanmıştır ($p > 0,05$).

8. Farelerin ELISA yöntemiyle saptanan plazma IL-1 β düzeyleri irdelendiğinde; kontrol grubunun $32,63 \pm 0,02$ pg/ml, MUFA grubunun $32,63 \pm 0,01$ pg/ml, SFA grubunun $32,63 \pm 0,03$ pg/ml ve FRU grubunun $32,63 \pm 0,04$ pg/ml olduğu belirlenmiştir ($p > 0,05$).

9. Farelerin ELISA yöntemiyle saptanan plazma IL-6 konsantrasyonları irdelendiğinde; kontrol grubunun $15,81 \pm 0,01$ pg/ml, MUFA grubunun $15,81 \pm 0,02$ pg/ml, SFA grubunun $15,81 \pm 0,04$ pg/ml ve FRU grubunun $15,81 \pm 0,05$ pg/ml olduğu saptanmıştır ($p > 0,05$).

10. Farelerin flow/akış sitometrisi yöntemiyle saptanan plazma IL-6 seviyelerine bakıldığında; kontrol grubunun $16,59 \pm 0,31$ pg/ml, MUFA grubunun $16,47 \pm 0,06$ pg/ml, SFA grubunun $17,98 \pm 0,27$ pg/ml ve FRU grubunun $17,64 \pm 0,31$ pg/ml olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$).

11. Farelerin flow/akış sitometrisi yöntemiyle saptanan plazma MCP-1 düzeyleri incelendiğinde; kontrol grubunun $46,21 \pm 0,23$ pg/ml, MUFA grubunun $46,42 \pm 0,03$ pg/ml, SFA grubunun $45,51 \pm 0,18$ pg/ml ve FRU grubunun $49,17 \pm 0,51$ pg/ml olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$).

12. Farelerin flow/akış sitometrisi yöntemiyle saptanan plazma IL-10 düzeyleri incelendiğinde; kontrol grubunun $26,79 \pm 0,95$ pg/ml, MUFA grubunun $26,54 \pm 0,95$ pg/ml, SFA grubunun $25,14 \pm 0,33$ pg/ml ve FRU grubunun $25,88 \pm 1,12$ pg/ml olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$).

13. Farelerin flow/akış sitometrisi yöntemiyle saptanan plazma TNF düzeyleri incelendiğinde; kontrol grubunda $11,30 \pm 0,75$ pg/ml, MUFA grubunda $11,73 \pm 0,51$ pg/ml, SFA grubunda $12,03 \pm 0,25$ pg/ml ve FRU grubunda $13,03 \pm 0,33$ pg/ml olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$).

14. Farelerin flow/akış sitometrisi yöntemiyle saptanan plazma IL-12p70 düzeyleri incelendiğinde; kontrol grubunu $14,86 \pm 0,31$ pg/ml, MUFA grubunu $14,85 \pm 0,59$ pg/ml, SFA grubu $14,89 \pm 0,47$ pg/ml ve FRU grubu $14,86 \pm 0,76$ pg/ml olarak saptanmıştır ($p > 0,05$).

15. Farelerin flow/akış sitometrisi yöntemiyle saptanan plazma IFN- γ düzeyleri incelendiğinde; kontrol grubu $0,94 \pm 0,02$ pg/ml, MUFA grubu $0,93 \pm 0,04$ pg/ml, SFA grubu $0,95 \pm 0,02$ pg/ml ve FRU grubu $0,98 \pm 0,04$ pg/ml olarak saptanmıştır ($p > 0,05$).

16. Farelerin böbrek dokusunda yapılan western-blot analizi sonuçlarına göre; TNF- α ve IL-6 ekspresyon düzeyinin SFA ve FRU grubunda, MUFA ve kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır.

17. Farelerin böbrek dokusunda yapılan western-blot analizi sonuçlarına göre; IL-1 β ekspresyon düzeylerinin SFA ve FRU grubunda, MUFA ve kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu, ancak anlamlı düzeyde yüksek olmadığı saptanmıştır.

18. Farelerin kalp dokusunda yapılan western-blot analizi sonuçlarına göre; TNF- α ve IL-6 ekspresyon düzeylerinin SFA ve FRU grubunda, MUFA ve kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır.

19. Farelerin kalp dokusunda yapılan western-blot analizi sonuçlarına göre; IL-1 β ekspresyon düzeylerinin SFA ve FRU grubunda, MUFA ve kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır.

6.2. Öneriler

Kronik hastalıklardan korunmada sağlıklı ve dengeli beslenmenin önemi uzun süredir bilinmektedir. Sağlıklı ve dengeli bir beslenme örüntüsünde ulusal ve uluslararası rehberlere göre doymuş yağ asitlerinden sağlanan enerjinin toplam enerjiye katkısının $< \%10$ olması; ilave şekerin ise $< \%10$ olması gerektiği önerilmektedir. Ancak SFA için bu değerin $< \%7$ olmasının kardiyovasküler hastalıklar açısından; ilave şekerin ise $< \%5$ olmasının diyabet başta olmak üzere birçok kronik hastalıklar açısından yararlı etkiler gösterebileceği bilinmektedir. Ancak işlenmiş ürünlerin tüketiminin artmasıyla birlikte diyetle fruktoz ve doymuş yağ asitleri önerilerin üzerinde alınmaktadır. Bu durumun artan adipozite ile paralel

olarak kronik düşük derece inflamasyona yol açarak uzun vadede kronik hastalıklara sebep olabileceği ve karaciğer, böbrek, kalp gibi dokularda biyokimyasal mekanizmalar açısından tedavi süreçlerini etkileyebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışma kapsamında yapılan biyokimyasal analizlere göre farelerde diyetle yüksek doymuş yağ asitleri ve yüksek fruktoz tüketiminin plazma ve kalp ile böbrek gibi dokularda pro-inflamatuar sitokinleri etkileyerek kronik düşük derece inflamasyona yol açabileceği gösterilmiştir. Ancak insan ve fare fizyolojisinde bulunan farklılıklardan dolayı bu çalışmanın sonuçlarına ithafen insana özgü fruktoz ve doymuş yağ asitleri alımı önerisi getirmek olası değildir. Bununla birlikte, bu çalışmadan elde edilen sonuçların yapılacak olan yeni hayvan ve insan çalışmalarına önemli veriler sağlayacağı ve bir altyapı niteliği taşıyacağı önemlidir.

Sonuç olarak, bu çalışma ve güncel veriler ışığında, daha geniş örneklem büyüklüğü ve daha uzun müdahale dönemine sahip, kontrollü çalışmaların yapılması önerilmektedir. Ayrıca rehberler dışında diyet ile ilintili herhangi bir güncel öneri geliştirebilmek için düşük derecede inflamasyonu gösteren kronik hastalığa özgü metabolomik ve genomik biyobelirteçlerin belirlenmesi ve kullanılmasına yönelik geniş katılımlı araştırmaların yapılması önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. [İnternet]. 2010 [Erişim Tarihi: 12.08.2018] Erişim adresi: https://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/
2. World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. [İnternet]. 2011 [Erişim Tarihi 12.08.2018] Erişim adresi: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/
3. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. [İnternet]. 2014 [Erişim Tarihi: 12.08.2018] Erişim adresi: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
4. Zaki SM, Abdel Fattah S, Hassan DS. The differential effects of high-fat and high fructose diets on the liver of male albino rat and the proposed underlying mechanisms. *Folia Morphol (Warsz)*. 2018.
5. Vasiljevic A, Bursac B, Djordjevic A, Milutinovic DV, Nikolic M, Matic G, et al. Hepatic inflammation induced by high-fructose diet is associated with altered 11betaHSD1 expression in the liver of Wistar rats. *Eur J Nutr*. 2014;53(6):1393-402.
6. Velickovic N, Teofilovic A, Ilic D, Djordjevic A, Vojnovic Milutinovic D, Petrovic S, et al. Modulation of hepatic inflammation and energy-sensing pathways in the rat liver by high-fructose diet and chronic stress. *Eur J Nutr*. 2018.
7. Alemany M. Relationship between energy dense diets and white adipose tissue inflammation in metabolic syndrome. *Nutr Res*. 2013;33(1):1-11.
8. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17(1):4-12.
9. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2003;52(7):1799-805.
10. Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(9):578-89.
11. Lee H, Lee IS, Choue R. Obesity, inflammation and diet. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013;16(3):143-52.
12. Silveira BKS, Oliveira TMS, Andrade PA, Hermsdorff HHM, Rosa COB, Franceschini S. Dietary Pattern and Macronutrients Profile on the Variation of Inflammatory Biomarkers: Scientific Update. *Cardiol Res Pract*. 2018;2018:4762575.
13. Zitvogel L, Pietrocola F, Kroemer G. Nutrition, inflammation and cancer. *Nat Immunol*. 2017;18(8):843-50.
14. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr*. 2013;109 Suppl 1:S1-34.

15. Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nothlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev.* 2013;71(8):511-27.
16. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(4):443-9.
17. Zhang DM, Jiao RQ, Kong LD. High Dietary Fructose: Direct or Indirect Dangerous Factors Disturbing Tissue and Organ Functions. *Nutrients.* 2017;9(4).
18. Nishida K, Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2017;113(4):389-98.
19. DiNicolantonio JJ, Lucan SC, O'Keefe JH. The Evidence for Saturated Fat and for Sugar Related to Coronary Heart Disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;58(5):464-72.
20. Kuzma JN, Cromer G, Hagman DK, Breymeyer KL, Roth CL, Foster-Schubert KE, et al. No differential effect of beverages sweetened with fructose, high-fructose corn syrup, or glucose on systemic or adipose tissue inflammation in normal-weight to obese adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(2):306-14.
21. Ruiz-Nunez B, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. The relation of saturated fatty acids with low-grade inflammation and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem.* 2016;36:1-20.
22. Bruun JM, Maersk M, Belza A, Astrup A, Richelsen B. Consumption of sucrose-sweetened soft drinks increases plasma levels of uric acid in overweight and obese subjects: a 6-month randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(8):949-53.
23. Cigliano L, Spagnuolo MS, Crescenzo R, Cancelliere R, Iannotta L, Mazzoli A, et al. Short-Term Fructose Feeding Induces Inflammation and Oxidative Stress in the Hippocampus of Young and Adult Rats. *Mol Neurobiol.* 2018;55(4):2869-83.
24. Crescenzo R, Cigliano L, Mazzoli A, Cancelliere R, Carotenuto R, Tussellino M, et al. Early Effects of a Low Fat, Fructose-Rich Diet on Liver Metabolism, Insulin Signaling, and Oxidative Stress in Young and Adult Rats. *Front Physiol.* 2018;9:411.
25. Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, Graham JL, Hatcher B, Griffen SC, et al. Circulating concentrations of monocyte chemoattractant protein-1, plasminogen activator inhibitor-1, and soluble leukocyte adhesion molecule-1 in overweight/obese men and women consuming fructose- or glucose-sweetened beverages for 10 weeks. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):E2034-8.
26. Johnston RD, Stephenson MC, Crossland H, Cordon SM, Palcidi E, Cox EF, et al. No difference between high-fructose and high-glucose diets on liver triacylglycerol or biochemistry in healthy overweight men. *Gastroenterology.* 2013;145(5):1016-25 e2.

27. Baena M, Sanguesa G, Hutter N, Sanchez RM, Roglans N, Laguna JC, et al. Fructose supplementation impairs rat liver autophagy through mTORC activation without inducing endoplasmic reticulum stress. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(2):107-16.
28. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Fats and fatty acids in human nutrition Report of an expert consultation. FAO Food Nutr Pap. 2010;91:1-166
29. TC Sağlık Bakanlığı. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü; 2015.
30. Smit LA, Katan MB, Wanders AJ, Basu S, Brouwer IA. A high intake of trans fatty acids has little effect on markers of inflammation and oxidative stress in humans. *J Nutr*. 2011;141(9):1673-8.
31. World Health Organization. Noncommunicable Diseases Progress Monitor [İnternet]. 2017 [Erişim Tarihi: 12.08.2018] Erişim adresi: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-progress-monitor-2017/en/>
32. World Health Organization. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series 916. 2003. [Erişim Tarihi: 12.08.2018] Erişim adresi: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/>
33. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95.
34. Schulze MB, Hoffmann K, Manson JE, Willett WC, Meigs JB, Weikert C, et al. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(3):675-84; quiz 714-5.
35. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr*. 2011;106 Suppl 3:S5-78.
36. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr*. 2015;114(7):999-1012.
37. Calder PC, Albers R, Antoine JM, Blum S, Bourdet-Sicard R, Ferns GA, et al. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr*. 2009;101 Suppl 1:S1-45.
38. Heber D, Henning S. Biomarkers of Inflammation and the Western Diet. In: Aggarwal BB, editor. *Immunonutrition Interactions of Diet, Genetics, and Inflammation*: Taylor & Francis Group; 2014.
39. Leon-Pedroza JI, Gonzalez-Tapia LA, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodriguez D, Escobedo G, Gonzalez-Chavez A. [Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice]. *Cir Cir*. 2015;83(6):543-51.
40. Shivappa N, Bonaccio M, Hebert JR, Di Castelnuovo A, Costanzo S, Ruggiero E, et al. Association of proinflammatory diet with low-grade inflammation: results from the Moli-sani study. *Nutrition*. 2018;54:182-8.

41. Pounis G, Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, de Curtis A, Persichillo M, et al. Polyphenol intake is associated with low-grade inflammation, using a novel data analysis from the Moli-sani study. *Thromb Haemost*. 2016;115(2):344-52.
42. Margioris A. N., Dermitzaki E, Venihaki M, Tsatsanis C. Chronic low-grade inflammation. In: Calder PC, Yaqoob P, editors. *Diet, immunity and inflammation*: Woodhead Publishing Limited; 2013. p. 105-20.
43. Margioris AN, Dermitzaki E, Venihaki M, Tsatsanis C. Chronic low-grade inflammation. 2013:105-20.
44. van Greevenbroek MM, Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. *Neth J Med*. 2013;71(4):174-87.
45. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*. 2006;49(4):744-7.
46. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):141-50.
47. Fujisaka S, Usui I, Bukhari A, Ikutani M, Oya T, Kanatani Y, et al. Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice. *Diabetes*. 2009;58(11):2574-82.
48. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117(1):175-84.
49. Wentworth JM, Naselli G, Brown WA, Doyle L, Phipson B, Smyth GK, et al. Pro-inflammatory CD11c+CD206+ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity. *Diabetes*. 2010;59(7):1648-56.
50. Huang W, Metlakunta A, Dedousis N, Zhang P, Sipula I, Dube JJ, et al. Depletion of liver Kupffer cells prevents the development of diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. *Diabetes*. 2010;59(2):347-57.
51. Tarantino G. Hepatic steatosis, low-grade chronic inflammation and hormone/growth factor/adipokine imbalance. *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16(38):4773.
52. Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2009;8 Suppl 1(1):S18-24.
53. Nowak KL, Chonchol M. Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? *Semin Dial*. 2018;31(4):388-97.
54. Neade T, Uribarri J. Diet, inflammation, and chronic kidney disease: getting to the heart of the matter. *Semin Dial*. 2008;21(4):331-7.
55. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu AM, Albulescu L, Necula LG, et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. *J Immunol Res*. 2018;2018:2180373.

56. Neff K. J., Le Roux C. Chronic Kidney Disease and Inflammation. In: Aggarwal BB, editor. Immunonutrition Interactions of Diet, Genetics, and Inflammation: Taylor & Francis Group; 2014.
57. Wang X, Chen H, Zhang M, Z. L. Roles of mast cells and monocyte chemoattractant protein-1 in the renal injury of obesity-related glomerulopathy. *Am J Med Sci.* 2012;346:295-301.
58. Gu L, Tseng SC, Rollins BJ. Monocyte Chemoattractant Protein-1. 1999;72:7-29.
59. Navarro JF, Mora C, Muros M, Garcia J. Urinary tumour necrosis factor-alpha excretion independently correlates with clinical markers of glomerular and tubulointerstitial injury in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(12):3428-34.
60. Baud L, Ardaillou R. Tumor necrosis factor in renal injury. *Miner Electrolyte Metab.* 1995;21(4-5):336-41.
61. Royall JA, Berkow RL, Beckman JS, Cunningham MK, Matalon S, Freeman BA. Tumor necrosis factor and interleukin 1 alpha increase vascular endothelial permeability. *Am J Physiol.* 1989;257(6 Pt 1):L399-410.
62. Vesey DA, Cheung C, Cuttle L, Endre Z, Gobe G, Johnson DW. Interleukin-1beta stimulates human renal fibroblast proliferation and matrix protein production by means of a transforming growth factor-beta-dependent mechanism. *J Lab Clin Med.* 2002;140(5):342-50.
63. van Diepen JA, Berbee JF, Havekes LM, Rensen PC. Interactions between inflammation and lipid metabolism: relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013;228(2):306-15.
64. Hulsmans M, Holvoet P. The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis. *J Cell Mol Med.* 2010;14(1-2):70-8.
65. Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr.* 2012;32:261-86.
66. Dinarello CA. Proinflammatory Cytokines. *Chest.* 2000;118(2):503-8.
67. Rankin JA. Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clin Issues.* 2004;15(1):3-17.
68. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood.* 2012;119(3):651-65.
69. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2409-15.
70. Buhrmann C, Shayan P, Aggarwal BB, Shakibaei M. Evidence that TNF-beta (lymphotoxin alpha) can activate the inflammatory environment in human chondrocytes. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R202.

71. Sugarman BJ, Aggarwal BB, Hass PE, Figari IS, Palladino MA, Jr., Shepard HM. Recombinant human tumor necrosis factor-alpha: effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro. *Science*. 1985;230(4728):943-5.
72. Heber D, Aggarwal BB. Cellular Mechanisms of Cytokine Activation. In: Aggarwal BB, editor. *Immunonutrition Interactions of Diet, Genetics, and Inflammation*: Taylor & Francis Group; 2014.
73. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002;105(7):804-9.
74. Petrescu F, Voican SC, Silosi I. Tumor necrosis factor-alpha serum levels in healthy smokers and nonsmokers. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5(5):217-22.
75. Corica F, Allegra A, Corsonello A, Buemi M, Calapai G, Ruello A, et al. Relationship between plasma leptin levels and the tumor necrosis factor-alpha system in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(4):355-60.
76. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science*. 2002;296(5573):1634-5.
77. Dinarello CA, Cuzzocrea S. Inflammatory Mediators. In: JM C, S S, editors. *Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic*: Wiley-VCH; 2018.
78. Warren JS. Interleukins and tumor necrosis factor in inflammation. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1990;28(1):37-59.
79. Ramesh G, Reeves WB. TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *J Clin Invest*. 2002;110(6):835-42.
80. Oudot C, Lajoix AD, Jover B, Rugale C. Dietary sodium restriction prevents kidney damage in high fructose-fed rats. *Kidney Int*. 2013;83(4):674-83.
81. Brymora A, Flisinski M, Johnson RJ, Goszka G, Stefanska A, Manitius J. Low-fructose diet lowers blood pressure and inflammation in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(2):608-12.
82. Borthwick LA. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung. *Semin Immunopathol*. 2016;38(4):517-34.
83. Ren K, Torres R. Role of interleukin-1beta during pain and inflammation. *Brain Res Rev*. 2009;60(1):57-64.
84. Schroder K, Zhou R, Tschoep J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science*. 2010;327(5963):296-300.
85. Chiazza F, Couturier-Maillard A, Benetti E, Mastrocola R, Nigro D, Cutrin JC, et al. Targeting the NLRP3 Inflammasome to Reduce Diet-Induced Metabolic Abnormalities in Mice. *Mol Med*. 2016;21(1):1025-37.
86. Zhang X, Zhang JH, Chen XY, Hu QH, Wang MX, Jin R, et al. Reactive oxygen species-induced TXNIP drives fructose-mediated hepatic inflammation and

lipid accumulation through NLRP3 inflammasome activation. *Antioxid Redox Signal*. 2015;22(10):848-70.

87. Ralston JC, Lyons CL, Kennedy EB, Kirwan AM, Roche HM. Fatty Acids and NLRP3 Inflammasome-Mediated Inflammation in Metabolic Tissues. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:77-102.

88. Fagiolo U, Cossarizza A, Scala E, Fanales-Belasio E, Ortolani C, Cozzi E, et al. Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. *Eur J Immunol*. 1993;23(9):2375-8.

89. Marques-Vidal P, Bochud M, Bastardot F, Luscher T, Ferrero F, Gaspoz JM, et al. Levels and determinants of inflammatory biomarkers in a Swiss population-based sample (CoLaus study). *PLoS One*. 2011;6(6):e21002.

90. Finucane OM, Lyons CL, Murphy AM, Reynolds CM, Klinger R, Healy NP, et al. Monounsaturated fatty acid-enriched high-fat diets impede adipose NLRP3 inflammasome-mediated IL-1 β secretion and insulin resistance despite obesity. *Diabetes*. 2015;64(6):2116-28.

91. Varghese JF, Patel R, Yadav UCS. Sterol regulatory element binding protein (SREBP) -1 mediates oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) induced macrophage foam cell formation through NLRP3 inflammasome activation. *Cell Signal*. 2018;53:316-26.

92. Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Urena P, Descamps-Latscha B. Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor α . *Kidney International* 1990;37:116-25.

93. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813(5):878-88.

94. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine*. 2014;70(1):11-20.

95. Hager K, Machein U, Krieger S, Platt D, Seefried G, Bauer J. Interleukin-6 and selected plasma proteins in healthy persons of different ages. *Neurobiol Aging*. 1994;15(6):771-2.

96. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood*. 2005;105(6):2294-9.

97. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295.

98. Kishimoto T, Tanaka T. Interleukin 6. In: Parnham M, editor. *Encyclopedia of Inflammatory Diseases*. Basel: Springer Basel; 2015. p. 1-8.

99. Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002;13(4-5):357-68.

100. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):313-26.

101. Lin J, Kakkar V, Lu X. Impact of MCP-1 in atherosclerosis. *Curr Pharm Des*. 2014;20(28):4580-8.

- 102.** Panee J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine*. 2012;60(1):1-12.
- 103.** Silbernagel G, Machann J, Haring HU, Fritsche A, Peter A. Plasminogen activator inhibitor-1, monocyte chemoattractant protein-1, e-selectin and C-reactive protein levels in response to 4-week very-high-fructose or -glucose diets. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(1):97-100.
- 104.** Wei Y, Chen K, Whaley-Connell AT, Stump CS, Ibdah JA, Sowers JR. Skeletal muscle insulin resistance: role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(3):R673-80.
- 105.** Trifunovic J, Miller L, Debeljak Z, Horvat V. Pathologic patterns of interleukin 10 expression--a review. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(1):36-48.
- 106.** Gotoh K, Inoue M, Masaki T, Chiba S, Shiraishi K, Shimasaki T, et al. Obesity-related chronic kidney disease is associated with spleen-derived IL-10. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(5):1120-30.
- 107.** Tanikawa T, Wilke CM, Kryczek I, Chen GY, Kao J, Nunez G, et al. Interleukin-10 ablation promotes tumor development, growth, and metastasis. *Cancer Res*. 2012;72(2):420-9.
- 108.** Barry JC, Shakibakho S, Durrer C, Simtchouk S, Jawanda KK, Cheung ST, et al. Hyporesponsiveness to the anti-inflammatory action of interleukin-10 in type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2016;6:21244.
- 109.** Han X, Boisvert WA. Interleukin-10 protects against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function. *Thromb Haemost*. 2015;113(3):505-12.
- 110.** Goldwater D, Karlamangla A, Merkin SS, Watson K, Seeman T. Interleukin-10 as a predictor of major adverse cardiovascular events in a racially and ethnically diverse population: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Epidemiol*. 2018.
- 111.** Mattos RT, Medeiros NI, Menezes CA, Fares RC, Franco EP, Dutra WO, et al. Chronic Low-Grade Inflammation in Childhood Obesity Is Associated with Decreased IL-10 Expression by Monocyte Subsets. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168610.
- 112.** Zhang J. Yin and yang interplay of IFN-gamma in inflammation and autoimmune disease. *J Clin Invest*. 2007;117(4):871-3.
- 113.** Mühl H, J P. Anti-inflammatory properties of pro-inflammatory interferon- γ . *International Immunopharmacology*. 2003;3(9):1247-55.
- 114.** Rocha VZ, Folco EJ, Sukhova G, Shimizu K, Gotsman I, Vernon AH, et al. Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. *Circ Res*. 2008;103(5):467-76.
- 115.** Vignali DA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat Immunol*. 2012;13(8):722-8.
- 116.** Gee K, Guzzo C, Che Mat NF, Ma W, Kumar A. The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009;8(1):40-52.

- 117.** Trinchieri G. Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Annu Rev Immunol.* 1995;13:251-76.
- 118.** da Silva-Santi LG, Antunes MM, Caparroz-Assef SM, Carbonera F, Masi LN, Curi R, et al. Liver Fatty Acid Composition and Inflammation in Mice Fed with High-Carbohydrate Diet or High-Fat Diet. *Nutrients.* 2016;8(11).
- 119.** de Almeida-Souza CB, Antunes MM, Godoy G, Schamber CR, Silva M, Bazotte RB. Interleukin-12 as a biomarker of the beneficial effects of food restriction in mice receiving high fat diet or high carbohydrate diet. *Braz J Med Biol Res.* 2018;51(12):e7900.
- 120.** World Health Organisation. Healthy diet. [Internet]. 2015 [erişim tarihi: 20.10.2018] Erişim adresi: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>.
- 121.** Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):341-54.
- 122.** Carrera-Bastos P, Fontes, O'Keefe, Lindeberg, Cordain. The western diet and lifestyle and diseases of civilization. *Research Reports in Clinical Cardiology.* 2011;15.
- 123.** Odermatt A. The Western-style diet: a major risk factor for impaired kidney function and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;301(5):F919-31.
- 124.** Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hebert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014;17(8):1689-96.
- 125.** Bawaked RA, Schroder H, Ribas-Barba L, Izquierdo-Pulido M, Perez-Rodrigo C, Fito M, et al. Association of diet quality with dietary inflammatory potential in youth. *Food Nutr Res.* 2017;61(1):1328961.
- 126.** Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: Some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* 2011;50(sup201):3-23.
- 127.** Kisioglu B, Nergiz-Unal R. Potential effect of maternal dietary sucrose or fructose syrup on CD36, leptin, and ghrelin-mediated fetal programming of obesity. *Nutr Neurosci.* 2018;1-11.
- 128.** Yuruk AA, Nergiz-Unal R. Maternal dietary free or bound fructose diversely influence developmental programming of lipogenesis. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):226.
- 129.** Rogero MM, Calder PC. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients.* 2018;10(4).
- 130.** Baysal A. Beslenme: Hatiboğlu Yayıncılık; 2012.

131. Blaak EE, Antoine JM, Benton D, Bjorck I, Bozzetto L, Brouns F, et al. Impact of postprandial glycaemia on health and prevention of disease. *Obes Rev.* 2012;13(10):923-84.
132. Hu Y, Block G, Norkus EP, Morrow JD, Dietrich M, Hudes M. Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):70-6; quiz 266-7.
133. Qi L, Hu FB. Dietary glycemic load, whole grains, and systemic inflammation in diabetes: the epidemiological evidence. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18(1):3-8.
134. King DE, Egan BM, Woolson RF, Mainous AG, 3rd, Al-Solaiman Y, Jesri A. Effect of a high-fiber diet vs a fiber-supplemented diet on C-reactive protein level. *Arch Intern Med.* 2007;167(5):502-6.
135. Nergiz-Unal R. Diyet Yağı ve Yağ Asitleriyle İmmün Sistem Etkileşimi. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet.* 2016;2(2):32-5.
136. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr.* 2005;135(3):562-6.
137. Ford ES, Mokdad AH, Liu S. Healthy Eating Index and C-reactive protein concentration: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(2):278-83.
138. Lutsey PL, Jacobs DR, Jr., Kori S, Mayer-Davis E, Shea S, Steffen LM, et al. Whole grain intake and its cross-sectional association with obesity, insulin resistance, inflammation, diabetes and subclinical CVD: The MESA Study. *Br J Nutr.* 2007;98(2):397-405.
139. Katcher HI, Legro RS, Kunselman AR, Gillies PJ, Demers LM, Bagshaw DM, et al. The effects of a whole grain-enriched hypocaloric diet on cardiovascular disease risk factors in men and women with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):79-90.
140. Brownlee IA, Moore C, Chatfield M, Richardson DP, Ashby P, Kuznesof SA, et al. Markers of cardiovascular risk are not changed by increased whole-grain intake: the WHOLEheart study, a randomised, controlled dietary intervention. *Br J Nutr.* 2010;104(1):125-34.
141. Chun OK, Chung SJ, Claycombe KJ, Song WO. Serum C-reactive protein concentrations are inversely associated with dietary flavonoid intake in U.S. adults. *J Nutr.* 2008;138(4):753-60.
142. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(6):1489-97.
143. Newens KJ, Walton J. A review of sugar consumption from nationally representative dietary surveys across the world. *J Hum Nutr Diet.* 2016;29(2):225-40.
144. Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, Kohler S, Haile SR, Gouni-Berthold I, et al. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and

lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(2):479-85.

145. Angelopoulos TJ, Lowndes J, Sinnott S, Rippe JM. Fructose Containing Sugars at Normal Levels of Consumption Do Not Effect Adversely Components of the Metabolic Syndrome and Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2016;8(4):179.

146. Makarem N, Bandera EV, Nicholson JM, Parekh N. Consumption of Sugars, Sugary Foods, and Sugary Beverages in Relation to Cancer Risk: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *Annu Rev Nutr.* 2018.

147. Dekker MJ, Su Q, Baker C, Rutledge AC, Adeli K. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(5):E685-94.

148. Malik VS, Hu FB. Fructose and Cardiometabolic Health: What the Evidence From Sugar-Sweetened Beverages Tells Us. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(14):1615-24.

149. Moeller SM, Fryhofer SA, Osbahr AJ, 3rd, Robinowitz CB, Council on S, Public Health AMA. The effects of high fructose syrup. *J Am Coll Nutr.* 2009;28(6):619-26.

150. US. Food and Drug Administration Office of the Federal Register. Direct food substances affirmed as generally recognized as safe: high fructose corn syrup Title 21, Section 184.1866. [Internet] 1983 [Erişim tarihi 12.08.2018] Erişim adresi: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/CFR-2011-title21-vol3/pdf/CFR-2011-title21-vol3-chapI.pdf>.

151. Duffey KJ, Popkin BM. High-fructose corn syrup: is this what's for dinner? *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6):1722S-32S.

152. Tappy L, Le KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev.* 2010;90(1):23-46.

153. Harvey RAPD. Lippincott's illustrated reviews: Biochemistry: Fifth edition. Philadelphia : Wolters Kluwer Health, 2011.

154. Hu FB, Malik VS. Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: epidemiologic evidence. *Physiol Behav.* 2010;100(1):47-54.

155. George A Bray, Samara Joy Nielsen, Popkin. BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:537-43.

156. Choi Y, Abdelmegeed MA, Song BJ. Diet high in fructose promotes liver steatosis and hepatocyte apoptosis in C57BL/6J female mice: Role of disturbed lipid homeostasis and increased oxidative stress. *Food Chem Toxicol.* 2017;103:111-21.

157. TC. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010; 2014.

158. Taba Taba Vakili S, Nezami BG, Shetty A, Chetty VK, Srinivasan S. Association of high dietary saturated fat intake and uncontrolled diabetes with

constipation: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(10):1389-97.

159. Raatz SK, Conrad Z, Johnson LK, Picklo MJ, Jahns L. Relationship of the Reported Intakes of Fat and Fatty Acids to Body Weight in US Adults. *Nutrients.* 2017;9(5).

160. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal.* 2010;8(3).

161. Elmadfa I, Freisling H. Nutritional status in Europe: methods and results. *Nutr Rev.* 2009;67 Suppl 1:S130-4.

162. Tai CC, Ding ST. N-3 polyunsaturated fatty acids regulate lipid metabolism through several inflammation mediators: mechanisms and implications for obesity prevention. *J Nutr Biochem.* 2010;21(5):357-63.

163. Weigert C, Brodbeck K, Staiger H, Kausch C, Machicao F, Haring HU, et al. Palmitate, but not unsaturated fatty acids, induces the expression of interleukin-6 in human myotubes through proteasome-dependent activation of nuclear factor-kappaB. *J Biol Chem.* 2004;279(23):23942-52.

164. Lee JY, Plakidas A, Lee WH, Heikkinen A, Chanmugam P, Bray G, et al. Differential modulation of Toll-like receptors by fatty acids: preferential inhibition by n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res.* 2003;44(3):479-86.

165. Klein-Platat C, Draï J, Oujaa M, Schlienger JL, C. S. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1178-84.

166. Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE, et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci.* 2009;29(2):359-70.

167. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(6):969-73.

168. Vassiliou EK, Gonzalez A, Garcia C, Tadros JH, Chakraborty G, Toney JH. Oleic acid and peanut oil high in oleic acid reverse the inhibitory effect of insulin production of the inflammatory cytokine TNF-alpha both in vitro and in vivo systems. *Lipids Health Dis.* 2009;8:25.

169. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(9):929-39.

170. Lee JH. Polyunsaturated Fatty acids in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013;16(3):153-61.

171. Innis SM. Dietary lipids in early development: relevance to obesity, immune and inflammatory disorders. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007;14(5):359-64.

172. Ruiz-Nunez B, Kuipers RS, Luxwolda MF, De Graaf DJ, Breeuwsma BB, Dijck-Brouwer DA, et al. Saturated fatty acid (SFA) status and SFA intake exhibit different relations with serum total cholesterol and lipoprotein cholesterol: a mechanistic explanation centered around lifestyle-induced low-grade inflammation. *J Nutr Biochem.* 2014;25(3):304-12.
173. Fritsche KL. The science of fatty acids and inflammation. *Adv Nutr.* 2015;6(3):293S-301S.
174. Teeman CS, Kurti SP, Cull BJ, Emerson SR, Haub MD, Rosenkranz SK. Postprandial lipemic and inflammatory responses to high-fat meals: a review of the roles of acute and chronic exercise. *Nutr Metab (Lond).* 2016;13:80.
175. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56 Suppl 3:S14-9.
176. Enos RT, Davis JM, Velazquez KT, McClellan JL, Day SD, Carnevale KA, et al. Influence of dietary saturated fat content on adiposity, macrophage behavior, inflammation, and metabolism: composition matters. *J Lipid Res.* 2013;54(1):152-63.
177. Enos RT, Velazquez KT, Murphy EA. Insight into the impact of dietary saturated fat on tissue-specific cellular processes underlying obesity-related diseases. *J Nutr Biochem.* 2014;25(6):600-12.
178. Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, Itoh M, Yuan X, Mizuarai S, et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(1):84-91.
179. Sui YH, Luo WJ, Xu QY, Hua J. Dietary saturated fatty acid and polyunsaturated fatty acid oppositely affect hepatic NOD-like receptor protein 3 inflammasome through regulating nuclear factor-kappa B activation. *World J Gastroenterol.* 2016;22(8):2533-44.
180. King DE, Egan BM, Geesey ME. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein. *The American Journal of Cardiology.* 2003;92(11):1335-9.
181. Marina A, von Frankenberg AD, Suvag S, Callahan HS, Kratz M, Richards TL, et al. Effects of dietary fat and saturated fat content on liver fat and markers of oxidative stress in overweight/obese men and women under weight-stable conditions. *Nutrients.* 2014;6(11):4678-90.
182. Teng KT, Chang LF, Vethakkan SR, Nesaretnam K, Sanders TAB. Effects of exchanging carbohydrate or monounsaturated fat with saturated fat on inflammatory and thrombogenic responses in subjects with abdominal obesity: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1250-8.
183. Peairs AD, Rankin JW, Lee YW. Effects of acute ingestion of different fats on oxidative stress and inflammation in overweight and obese adults. *Nutr J.* 2011;10:122.
184. Casas R, Sacanella E, Estruch R. The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014;14(4):245-54.

- 185.** Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(1 Suppl):18S-32S.
- 186.** Hamley S. The effect of replacing saturated fat with mostly n-6 polyunsaturated fat on coronary heart disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr J.* 2017;16(1):30.
- 187.** Hunter JE, Zhang J, Kris-Etherton PM. Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans, other saturated, and unsaturated fatty acids: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(1):46-63.
- 188.** Lapointe A, Couillard C, Lemieux S. Effects of dietary factors on oxidation of low-density lipoprotein particles. *J Nutr Biochem.* 2006;17(10):645-58.
- 189.** Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004;292(12):1440-6.
- 190.** Fuentes F, Lopez-Miranda J, Perez-Martinez P, Jimenez Y, Marin C, Gomez P, et al. Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with alpha-linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. *Br J Nutr.* 2008;100(1):159-65.
- 191.** Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M, Morales M, Fito M, Escoda R, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):248-56.
- 192.** Schwingshackl L, Christoph M, Hoffmann G. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015;7(9):7651-75.
- 193.** Nergiz-Unal R, Kuijpers MJ, de Witt SM, Heeneman S, Feijge MA, Garcia Caraballo SC, et al. Atheroprotective effect of dietary walnut intake in ApoE-deficient mice: involvement of lipids and coagulation factors. *Thromb Res.* 2013;131(5):411-7.
- 194.** van der Meijden PE, Feijge MA, Swieringa F, Gilio K, Nergiz-Unal R, Hamulyak K, et al. Key role of integrin alpha(IIb)beta (3) signaling to Syk kinase in tissue factor-induced thrombin generation. *Cell Mol Life Sci.* 2012;69(20):3481-92.
- 195.** Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC, Jr. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr.* 1993;123(11):1939-51.
- 196.** Shapiro HM. Flow Cytometry: The Glass Is Half Full. *Methods Mol Biol.* 2018;1678:1-10.
- 197.** Smith PK, Krohn RI, Hermanson GT, Mallia AK, Gartner FH, Provenzano MD, et al. Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Anal Biochem.* 1985;150(1):76-85.
- 198.** IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.

199. Crescenzo R, Bianco F, Coppola P, Mazzoli A, Valiante S, Liverini G, et al. Adipose tissue remodeling in rats exhibiting fructose-induced obesity. *Eur J Nutr*. 2014;53(2):413-9.
200. Bocarsly ME, Powell ES, Avena NM, Hoebel BG. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;97(1):101-6.
201. Gancheva S, Galunska B, Zhelyazkova-Savova M. Diets rich in saturated fat and fructose induce anxiety and depression-like behaviours in the rat: is there a role for lipid peroxidation? *Int J Exp Pathol*. 2017;98(5):296-306.
202. Sellmann C, Prieb J, Landmann M, Degen C, Engstler AJ, Jin CJ, et al. Diets rich in fructose, fat or fructose and fat alter intestinal barrier function and lead to the development of nonalcoholic fatty liver disease over time. *J Nutr Biochem*. 2015;26(11):1183-92.
203. Rodriguez Lanzi C, Perdicaro DJ, Antonioli A, Fontana AR, Miatello RM, Bottini R, et al. Grape pomace and grape pomace extract improve insulin signaling in high-fat-fructose fed rat-induced metabolic syndrome. *Food Funct*. 2016;7(3):1544-53.
204. Schultz A, Barbosa-da-Silva S, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Differences and similarities in hepatic lipogenesis, gluconeogenesis and oxidative imbalance in mice fed diets rich in fructose or sucrose. *Food Funct*. 2015;6(5):1684-91.
205. Melanson KJ, Angelopoulos TJ, Nguyen V, Zukley L, Lowndes J, Rippe JM. High-fructose corn syrup, energy intake, and appetite regulation. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(6):1738S-44S.
206. Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2963-72.
207. Lowette K, Roosen L, Tack J, Vanden Berghe P. Effects of high-fructose diets on central appetite signaling and cognitive function. *Front Nutr*. 2015;2:5.
208. Cha SH, Wolfgang M, Tokutake Y, Chohnan S, Lane MD. Differential effects of central fructose and glucose on hypothalamic malonyl-CoA and food intake. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(44):16871-5.
209. Lindqvist A, Baelemans A, Erlanson-Albertsson C. Effects of sucrose, glucose and fructose on peripheral and central appetite signals. *Regul Pept*. 2008;150(1-3):26-32.
210. Yoo S, Ahn H, Park YK. High Dietary Fructose Intake on Cardiovascular Disease Related Parameters in Growing Rats. *Nutrients*. 2016;9(1).
211. de Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, Oosterink E, Keshtkar S, Duval C, et al. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(5):G589-99.

- 212.** Sinitskaya N, Gourmelen S, Schuster-Klein C, Guardiola-Lemaitre B, Pevet P, Challet E. Increasing the fat-to-carbohydrate ratio in a high-fat diet prevents the development of obesity but not a prediabetic state in rats. *Clin Sci (Lond)*. 2007;113(10):417-25.
- 213.** de Wilde J, Smit E, Mohren R, Boekschoten MV, de Groot P, van den Berg SA, et al. An 8-week high-fat diet induces obesity and insulin resistance with small changes in the muscle transcriptome of C57BL/6J mice. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2009;2(6):280-91.
- 214.** Bruder-Nascimento T, Ekeledo OJ, Anderson R, Le HB, Belin de Chantemele EJ. Long Term High Fat Diet Treatment: An Appropriate Approach to Study the Sex-Specificity of the Autonomic and Cardiovascular Responses to Obesity in Mice. *Front Physiol*. 2017;8:32.
- 215.** Picklo MJ, Sr., Idso J, Seeger DR, Aukema HM, Murphy EJ. Comparative effects of high oleic acid vs high mixed saturated fatty acid obesogenic diets upon PUFA metabolism in mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2017;119:25-37.
- 216.** Picklo MJ, Murphy EJ. A High-Fat, High-Oleic Diet, But Not a High-Fat, Saturated Diet, Reduces Hepatic alpha-Linolenic Acid and Eicosapentaenoic Acid Content in Mice. *Lipids*. 2016;51(5):537-47.
- 217.** Alsahli A, Kiefhaber K, Gold T, Muluke M, Jiang H, Cremers S, et al. Palmitic Acid Reduces Circulating Bone Formation Markers in Obese Animals and Impairs Osteoblast Activity via C16-Ceramide Accumulation. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(5):511-9.
- 218.** Tetri LH, Basaranoglu M, Brunt EM, Yerian LM, Neuschwander-Tetri BA. Severe NAFLD with hepatic necroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high-fructose corn syrup equivalent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295(5):G987-95.
- 219.** Zavaroni I, Sander S, Scott S, Reaven GM. Effect of fructose feeding on insulin secretion and insulin action in the rat. *Metabolism*. 1980;29(10):970-3.
- 220.** Oshida Y, Tachi Y, Morishita Y, Kitakoshi K, Fuku N, Han YQ, et al. Nitric Oxide Decreases Insulin Resistance Induced by High-Fructose Feeding. *Horm Metab Res*. 2000;32:339-42.
- 221.** Lawrence GD. Dietary Fats and Inflammation. In: Watson RR, De Meester F, editors. *Handbook of Lipids in Human Function: Fatty Acids*; Elsevier Inc; 2016. p. 635-65.
- 222.** Telle-Hansen VH, Christensen JJ, Ulven SM, Holven KB. Does dietary fat affect inflammatory markers in overweight and obese individuals?-a review of randomized controlled trials from 2010 to 2016. *Genes Nutr*. 2017;12:26.
- 223.** Qi L, van Dam RM, Liu S, Franz M, Mantzoros C, Hu FB. Whole-grain, bran, and cereal fiber intakes and markers of systemic inflammation in diabetic women. *Diabetes Care*. 2006;29(2):207-11.

224. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Miller NH, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):S76-S99.
225. U.S. Department of Agriculture. Dietary guidelines for Americans. [Internet]. 2015 [Erişim Tarihi 20.10.2018] Erişim adresi: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
226. Della Corte KW, Perrar I, Penczynski KJ, Schwingshackl L, Herder C, Buyken AE. Effect of Dietary Sugar Intake on Biomarkers of Subclinical Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Nutrients*. 2018;10(5).
227. Elshal MF, McCoy JP. Multiplex bead array assays: performance evaluation and comparison of sensitivity to ELISA. *Methods*. 2006;38(4):317-23.
228. Leng SX, McElhaney JE, Walston JD, Xie D, Fedarko NS, Kuchel GA. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(8):879-84.
229. Ajuwon KM, Spurlock ME. Palmitate activates the NF-kappaB transcription factor and induces IL-6 and TNFalpha expression in 3T3-L1 adipocytes. *J Nutr*. 2005;135(8):1841-6.
230. Segovia JA, Chang TH, Winter VT, Coalson JJ, Cagle MP, Pandranki L, et al. NLRP3 Is a Critical Regulator of Inflammation and Innate Immune Cell Response during *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Infect Immun*. 2018;86(1).
231. Haneklaus M, O'Neill LA. NLRP3 at the interface of metabolism and inflammation. *Immunol Rev*. 2015;265(1):53-62.
232. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6 Suppl):1505S-19S.
233. Zhou GY, Yi YX, Jin LX, Lin W, Fang PP, Lin XZ, et al. The protective effect of juglanin on fructose-induced hepatitis by inhibiting inflammation and apoptosis through TLR4 and JAK2/STAT3 signaling pathways in fructose-fed rats. *Biomed Pharmacother*. 2016;81:318-28.
234. Axelsen LN, Lademann JB, Petersen JS, Holstein-Rathlou NH, Ploug T, Prats C, et al. Cardiac and metabolic changes in long-term high fructose-fat fed rats with severe obesity and extensive intramyocardial lipid accumulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(6):R1560-70.
235. Thirunavukkarasu V, Anitha Nandhini AT, Anuradha CV. Cardiac lipids and antioxidant status in high fructose rats and the effect of α -lipoic acid. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2004;14(6):351-7.
236. Nakayama T, Kosugi T, Gersch M, Connor T, Sanchez-Lozada LG, Lanaspa MA, et al. Dietary fructose causes tubulointerstitial injury in the normal rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298(3):F712-20.
237. Vilaysane A, Chun J, Seamone ME, Wang W, Chin R, Hirota S, et al. The NLRP3 inflammasome promotes renal inflammation and contributes to CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1732-44.

238. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation*. 2003;108(2):155-60.
239. Cortez M, Carmo LS, Rogero MM, Borelli P, Fock RA. A high-fat diet increases IL-1, IL-6, and TNF-alpha production by increasing NF-kappaB and attenuating PPAR-gamma expression in bone marrow mesenchymal stem cells. *Inflammation*. 2013;36(2):379-86.
240. Staiger H, Staiger K, Stefan N, Wahl HG, Machicao F, Kellner M, et al. Palmitate-Induced Interleukin-6 Expression in Human Coronary Artery Endothelial Cells. *Diabetes*. 2004;53(12):3209-16.
241. Pektas MB, Koca HB, Sadi G, Akar F. Dietary Fructose Activates Insulin Signaling and Inflammation in Adipose Tissue: Modulatory Role of Resveratrol. *Biomed Res Int*. 2016;2016:8014252.
242. Iskender H, Dokumacıoğlu E, Saral S, Yenice G, Sevim Ç. NF-κB, TNF-α and IL-6 Levels in Liver and Kidney of High-Fructose-Fed Rats 2018. 1-7 p.
243. Zarfeshani A, Abdul Mutalib M, Khaza'ai H. Evaluating of high fructose diet to induce hyperglycemia and its inflammatory complications in rats 2012. 21-6 p.
244. Lanaspas MA, Ishimoto T, Cicerchi C, Tamura Y, Roncal-Jimenez CA, Chen W, et al. Endogenous fructose production and fructokinase activation mediate renal injury in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(11):2526-38.
245. Kalogeropoulos N, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoschoou C, Rousinou G, Toutouza M, et al. Unsaturated fatty acids are inversely associated and n-6/n-3 ratios are positively related to inflammation and coagulation markers in plasma of apparently healthy adults. *Clin Chim Acta*. 2010;411(7-8):584-91.
246. Niknam M, Paknahad Z, Maracy MR, Hashemi M. Dietary fatty acids and inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *Adv Biomed Res*. 2014;3:148.
247. Del Mar Bibiloni M, Maffei C, Llopart I, Pons A, Tur JA. Dietary factors associated with subclinical inflammation among girls. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(12):1264-70.
248. Bohl M, Bjørnshave A, Gregersen S, K H. Whey and Casein Proteins and Medium-Chain Saturated Fatty Acids from Milk Do Not Increase Low-Grade Inflammation in Abdominally Obese Adults. *Rev Diabet Stud*. 2016;13:148-57.
249. Raatz SK, Johnson LK, Picklo MJ. Consumption of Honey, Sucrose, and High-Fructose Corn Syrup Produces Similar Metabolic Effects in Glucose-Tolerant and -Intolerant Individuals. *J Nutr*. 2015;145(10):2265-72.
250. Araoye E, K C. Effects of High Fructose/Glucose on Nlrp3/Il1β Inflammatory Pathway *Journal of Young Investigators* 2016;31(5):25-30.
251. Kim SJ, Choi Y, Jun HS, Kim BM, Na HK, Surh YJ, et al. High-fat diet stimulates IL-1 type I receptor-mediated inflammatory signaling in the skeletal muscle of mice. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(7):1014-20.

252. Lin CC, Pan CS, Wang CY, Liu SW, Hsiao LD, Yang CM. Tumor necrosis factor- α induces VCAM-1-mediated inflammation via c-Src-dependent transactivation of EGF receptors in human cardiac fibroblasts. *J Biomed Sci.* 2015;22:53.
253. Castro MC, Massa ML, Arbelaez LG, Schinella G, Gagliardino JJ, Francini F. Fructose-induced inflammation, insulin resistance and oxidative stress: A liver pathological triad effectively disrupted by lipoic acid. *Life Sci.* 2015;137:1-6.
254. Sanchez-Lozada LG, Mu W, Roncal C, Sautin YY, Abdelmalek M, Reungjui S, et al. Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *Eur J Nutr.* 2010;49(1):1-9.
255. Rocha DM, Bressan J, Hermsdorff HH. The role of dietary fatty acid intake in inflammatory gene expression: a critical review. *Sao Paulo Med J.* 2017;135(2):157-68.
256. Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(12):1060-80.
257. Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M, Wrede CE, Kunz-Schughart LA, Scholmerich J, et al. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *J Mol Endocrinol.* 2006;36(3):485-501.
258. Lee JS, Jun DW, Kim EK, Jeon HJ, Nam HH, Saeed WK. Histologic and Metabolic Derangement in High-Fat, High-Fructose, and Combination Diet Animal Models. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:306326.
259. Do MH, Lee E, Oh MJ, Kim Y, Park HY. High-Glucose or -Fructose Diet Cause Changes of the Gut Microbiota and Metabolic Disorders in Mice without Body Weight Change. *Nutrients.* 2018;10(6).
260. Yeop Han C, Kargi AY, Omer M, Chan CK, Wabitsch M, O'Brien KD, et al. Differential effect of saturated and unsaturated free fatty acids on the generation of monocyte adhesion and chemotactic factors by adipocytes: dissociation of adipocyte hypertrophy from inflammation. *Diabetes.* 2010;59(2):386-96.
261. Chen A, Mumick S, Zhang C, Lamb J, Dai H, Weingarh D, et al. Diet induction of monocyte chemoattractant protein-1 and its impact on obesity. *Obes Res.* 2005;13(8):1311-20.
262. Rezvani R, Cianflone K, McGahan JP, Berglund L, Bremer AA, Keim NL, et al. Effects of sugar-sweetened beverages on plasma acylation stimulating protein, leptin and adiponectin: relationships with metabolic outcomes. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(12):2471-80.
263. Abdullah MM, Riediger NN, Chen Q, Zhao Z, Azordegan N, Xu Z, et al. Effects of long-term consumption of a high-fructose diet on conventional cardiovascular risk factors in Sprague-Dawley rats. *Mol Cell Biochem.* 2009;327(1-2):247-56.
264. Yildirim OG, Sumlu E, Aslan E, Koca HB, Pektas MB, Sadi G, et al. High-fructose in drinking water initiates activation of inflammatory cytokines and testicular degeneration in rat. *Toxicol Mech Methods.* 2018:1-41.

- 265.** Vaidya HB, Gangadaran S, Cheema SK. A high fat-high sucrose diet enriched in blue mussels protects against systemic inflammation, metabolic dysregulation and weight gain in C57BL/6 mice. *Food Res Int.* 2017;100(Pt 2):78-85.
- 266.** Gambaro SE, Zubiria MG, Portales AE, Rey MA, Rumbo M, Giovambattista A. M1 macrophage subtypes activation and adipocyte dysfunction worsen during prolonged consumption of a fructose-rich diet. *J Nutr Biochem.* 2018;61:173-82.
- 267.** Rocha D, Lopes LL, da Silva A, Oliveira LL, Bressan J, Hermsdorff HHM. Orange juice modulates proinflammatory cytokines after high-fat saturated meal consumption. *Food Funct.* 2017;8(12):4396-403.
- 268.** Mager DR, Iniguez IR, Gilmour S, Yap J. The effect of a low fructose and low glycemic index/load (FRAGILE) dietary intervention on indices of liver function, cardiometabolic risk factors, and body composition in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(1):73-84.
- 269.** Maes M, Christophe A, Bosmans E, Lin A, Neels H. In humans, serum polyunsaturated fatty acid levels predict the response of proinflammatory cytokines to psychologic stress. *Biol Psychiatry.* 2000;47(10):910-20.
- 270.** Feng C, Keisler DH, Fritsche KL. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce IFN-gamma receptor expression in mice. *J Interferon Cytokine Res.* 1999;19(1):41-8.
- 271.** Monfort-Pires M, Ferreira SRG. Modification in a single meal is sufficient to provoke benefits in inflammatory responses of individuals at low-to-moderate cardiometabolic risk. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1242-50.

8. EKLER

Ek. 1. Organ ve Dokuların Elde Edildiği Bir Önceki Çalışma İçin Alınan Etik Kurul Onayı



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1090-1082 - Faks: 0 (312) 310 0580
www.etikkurul.hacettepe.edu.tr/index_hdk.php

Sayı: 52338575 -21

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 18.02.2014 (SALI)
TOPLANTI SAYISI	: 2014/01
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2014/01
KARAR NUMARASI	: 2014/01-12
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Yrd. Doç. Dr. Reyhan Nergiz ÜNAL
HAYVAN DENEYLERİNDEN	
SORUMLU ARAŞTIRMACI	: Yrd. Doç. Dr. Reyhan Nergiz ÜNAL, Araş. Gör. Funda TAMER ve Araş.Gör.Armağan YÜRÜK
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	: -
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI	: 40 adet C57BI/6 fare

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Reyhan Nergiz ÜNAL'ın araştırma yürütücüsü olduğu 2014/01 kayıt numaralı "*Farelerde Diyet Karbonhidrat ve Yağının Karaciğerde İnflamasyon ve Lipogenez Üzerine Olası Etkileri*" isimli çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre uygun bulunarak oy birliği ile onaylanmasına karar verilmiştir.

Sorumlu araştırmacı deneylere başlangıç tarihini Etik Kurula bildirmekle yükümlüdür.

Prof. Dr. Sema ÇALIŞ
Etik Kurul Başkanı

Ek. 2. Bu Çalışma İçin Etik Kurul İzni



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 52338575 - 56

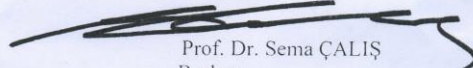
29.05.2018

Doç. Dr. Reyhan Nergiz ÜNAL
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Öğretim Üyesi

Sayın Doç. Dr. ÜNAL,

16.05.2018 tarihli dilekçeniz Kurulumuzun 29.05.2018 tarihli toplantısında değerlendirilmiş olup, dilekçenizde sunmuş olduğunuz bilgilerden yürütücüsü olduğunuz ve 18.02.2014 tarihinde Etik Kurul onayı almış olduğunuz 2014/01 kayıt numaralı *"Farelerde Diyet Karbonhidrat ve Yağın Karaciğerde İnflamasyon ve Lipogenez Üzerine Olası Etkileri"* başlıklı çalışmanızda kullanılan farelerin ötenazi sonrası bazı doku ve organ numunelerinin danışmanı olduğunuz Mahmut BODUR'un yüksek lisans tez çalışması olan *"Diyette Alınan Doymuş Yağ Asitleri veya Fruktozun Böbrek ve Kalpte Bazı Pro-inflamatuvar Sitokinler Üzerine Etkisi"* başlıklı araştırmanızda kullanmayı planladığınız anlaşılmaktadır. Hücre Kültürü Deneyleri, eğer canlı omurgalı hayvan kullanımını içermiyorsa, Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik kapsamı dışında kalmakta ve Etik Kurul onayı gerektirmemektedir.

Bilgilerinize rica ederim.


Prof. Dr. Sema ÇALIŞ
Başkan

EK :
Toplantı Katılım Tutanağı

Ek. 3. Orijinallik Ekran Çıktısı

Diyetle Alınan Doymuş Yağ Asitleri veya Fruktozun Böbrek ve Kalpte Bazı Pro-İnflamatuvar Sitokinler Üzerine Etkisi

ORIJINALLIK RAPORU

%**4**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

openaccess.inonu.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%**1**

2

Submitted to Kastamonu University

Öğrenci Ödevi

<%**1**

3

Fettah, Ali, Gokce Reis, Ibrahim Erten, and Atilla Cayir. "The effect of serum vitamin D

levels on anemia and iron parameters in children and review of the literature

[Cocuklarda serum D vitamini duzeyinin anemi ve demir parametreleri uzerine etkisi ve literatur derlemesi]", Medicine Science | International Medical Journal, 2016.

Yayın

<%**1**

4

Sahin, Ceren, and Feyza Aricioglu. "A Novel Aspect for Depression and Cytokine

Hypothesis: \NLRP3 Inflammasome\", Journal of Marmara University Institute of Health Sciences, 2013.

Yayın

<%**1**

Ek. 4. Dijital Makbuz



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Mahmut Bodur
Ödev başlığı: Quick Submit
Gönderi Başlığı: Diyetle Alınan Doymuş Yağ Asitleri ...
Dosya adı: Mahmut_Bodur_YL-TEZ-051218_T..
Dosya boyutu: 9.07M
Sayfa sayısı: 78
Kelime sayısı: 15,733
Karakter sayısı: 108,611
Gönderim Tarihi: 05-Ara-2018 09:37 AM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1051014880



9. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Mahmut BODUR

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara-1994

Uyruğu: TC

İletişim Adresi ve Telefonu: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Aktaş Mahallesi, Plevne Cad. No:5 Altındağ/Ankara- 0 (312) 319 14 50 / 1157

II. Eğitim

Lisans: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, 2012-2016

Yüksek Lisans: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Toplu Beslenme Sistemleri Programı, Ankara, 2016-2019

III. Mesleki Deneyimi:

Araştırma Görevlisi: Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2017-Halen

IV. Bilimsel Faaliyetler

1. Yuruk AA, Tamer F, **Bodur M**, Duran A, Inel M, Karaarslan C, Kale S, Karabulut H, Karagoz K, Karamizrak R, Nergiz-Unal R (2016). Preliminary look to some nutrients involved in neurotransmitter synthesis and premenstrual symptoms, 41. FEBS Congress 3-7 September 2016, The FEBS Journal 283 (Suppl. 1) 129–417 DOI: 10.1111/febs.13808, Poster Paper
2. **Bodur M**, Nergiz-Unal R (2017). Do Dietary Polyunsaturated Fatty Acids Intake Influence Biochemical Mechanism Underlying Mood Associated to Premenstrual Syndrome, International Biochemistry Congress-28. National Biochemistry Congress, 19-23 September, Erzurum. Oral Presentation
3. Tamer F, Ugur E, **Bodur M**, Nergiz-Unal R (2017). The Effects of Dietary Saturated Fatty Acids and Fructose on ACC-1 and Proinflammatory Mediators in Mice Liver, International Biochemistry Congress-28. National Biochemistry Congress, 19-23 September, Erzurum. Poster Paper

4. Yalçimin H, **Bodur M**, Ugur E, Tamer F, Nergiz Unal R (2018). Dietary Saturated Fatty Acids Do not Influence Proinflammatory Cytokines Data of Mice: Preliminary Data, I. International Healthy Nutrition Congress: Gastrointestinal Diseases, October 2017, İzmir
5. **Bodur M**, Şahin G, Meriç ÇS, Keser A (2018). Is the Time of Day Effective to Perception of Taste? An Example from Consumer Panel. 1st International Food and Medicine Congress/IFMC, 24-27 May, Oral Presentation.
6. Şahin G, Güzel S, **Bodur M** (2018). Diabetic Nephropathy and Medical Nutritional Therapy. 1st International Sports, Anthropology, Nutrition, Anatomy and Radiology Congress/SANAR2018, May 2018, Nevşehir. Poster Paper
7. **Bodur M**, Yılmaz MV, Keser A (2018). The Assessment of Levels of Amino Acids Intake Involved in Neurotransmitter Synthesis in Patients with Dementia. 1st International Sports, Anthropology, Nutrition, Anatomy and Radiology Congress/SANAR2018, May 2018, Nevşehir. Poster Paper
8. Kocaman G, **Bodur M** (2018). The Effect of Pomegranate on Some Chronic Diseases. 1st International Sports, Anthropology, Nutrition, Anatomy and Radiology Congress/SANAR2018, May 2018, Nevşehir. Poster Paper
9. Kocaman G, **Bodur M** (2018). Does Artificial Sweeteners Cause Chronic Diseases?: An Overview from Perspective of Microbiota. 1st International Sports, Anthropology, Nutrition, Anatomy and Radiology Congress/SANAR2018, May 2018, Nevşehir. Poster Paper
10. Kızılkaya P, **Bodur M** (2018). Functional Food Support to Prevent Cardiovascular Diseases: Chia Seed. 1st International Sports, Anthropology, Nutrition, Anatomy and Radiology Congress/SANAR2018, May 2018, Nevşehir. Poster Paper
11. **Bodur M**, Yardımcı H, (2018). Determination of Eating Disorder and Assessment of Food Consumption in Young Individuals. 1st International Sports, Anthropology, Nutrition, Anatomy and Radiology Congress/SANAR2018, May 2018, Nevşehir. Oral Presentation