



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**METABOLİK SENDROM MODELİNDE EGZERSİZ VE
KALORİ KISITLAMASININ BEYİN VE KARACİĞERDE BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ**

NEVİN GENÇ KAHRAMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayşen Yarat

2015 - İSTANBUL



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**METABOLİK SENDROM MODELİNDE EGZERSİZ VE
KALORİ KISITLAMASININ BEYİN VE KARACİĞERDE BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ**

NEVİN GENÇ KAHRAMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

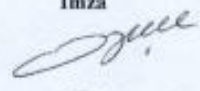


Prof. Dr. Ayşen Yarat

2015 - İSTANBUL

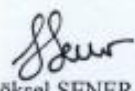
TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Nevin Genç Kahraman
Tez Başlığı : Metabolik Sendrom Modelinde Egzersiz ve Kalori Kısıtlamasının
Beyin ve Karaciğerde Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkisi
Sınav Yeri : M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi – Temel Tıp Bilimleri, Biyokimya
Bilim Dalı - Maltepe, İstanbul.
Sınav Tarihi : 25 Aralık 2015

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

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	Kurumu	İmza
Prof.Dr.Ayşen Yarat	Marmara Üniversitesi	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)		
Prof.Dr.Refiye Yanardağ	İstanbul Üniversitesi	
Prof.Dr.Tuğba Tunalı Akbay	Marmara Üniversitesi	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 30./12./2015 tarih ve 48 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Göksel ŞENER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

-Sınav evrakları 3 iş günü içinde ıslak imzalı tek kopya halinde Enstitüye teslim edilmelidir.
-Bu form bilgisayar ortamında doldurulacaktır.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Nevin Genç Kahraman

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SAG-C-YLP-041213-0449 numaralı proje ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım esnasında gerekli her türlü desteği ve yardımı benden esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ayşen YARAT'a,

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi, ilgi ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim M.Ü. Dış Hekimliği Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden değerli hocalarım Prof. Dr. Tuğba TUNALI AKBAY, Doç. Dr. Ebru EMEKLİ ALTURFAN ve Yrd. Doç. Dr. Nihal Şehkar OKTAY'a,

Metabolik sendrom modelinin oluşturulmasında ve tez süreci boyunca bilgi ve yardımlarını eksik etmeyen M.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Göksel ŞENER'e,

Gelişimimde bilimsel katkılarından dolayı M.Ü. Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalındaki hocalarıma,

Yüksek lisans sürecinde birlikte büyük bir keyifle çalıştığım arkadaşlarım doktora öğrencisi Burçin ALEV TÜZÜNER ve yüksek lisans öğrencisi Hazal İPEKÇİ'ye teşekkür ederim.

Sevgi ve özverileriyle bugünlere gelmemi sağlayan, hoşgörülerini ile her zaman yanımda olan canım annem, babam ve kardeşime,

Varlığını her daim yanımda hissettiğim, en büyük desteğim, hayat ışığım eşim İlgin Kahraman'a sonsuz teşekkürler...

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar	xiii
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Metabolik Sendrom.....	6
2.1.1 Epidemiyolojisi	7
2.1.2 Tanı Kriterleri.....	8
2.1.3 Etiyolojisi	11
2.2. Metabolik Sendrom Bileşenleri.....	12
2.2.1 İnsülin direnci.....	12
2.2.2 Obezite.....	14
2.2.3 Aterojenik dislipidemi.....	16
2.2.4 Hipertansiyon	17
2.2.5 Hiperkoagülobilite.....	18
2.3. Metabolik Sendrom ve Oksidatif Stres İlişkisi	19
2.4. Egzersizin Metabolik Sendrom Üzerine Etkisi	20
2.5. Kalori Kısıtlamasının Metabolik Sendrom Üzerine Etkisi	21
2.6. Karaciğer	22

2.6.1. Karaciğerin yapı ve fonksiyonları	22
2.6.2. Metabolik sendromda karaciğer	24
2.7. Beyin	25
2.7.1. Beynin yapı ve fonksiyonları	25
2.7.2. Metabolik sendromda beyin	28
2.8. Deneysel Metabolik Sendrom Oluşturma Modelleri	29
2.9. Deneysel Parametreler	32
2.9.1. Doku faktörü	32
2.9.2. Glutasyon	33
2.9.3. Lipid peroksidasyonu	33
2.9.4. Süperoksid dismutaz.....	34
2.9.5. Katalaz.....	36
2.9.6. Glutasyon -S- transferaz	36
2.9.7. Alkalin fosfataz.....	37
2.9.8. Siyalik asit	38
2.9.9. Heksozamin	39
2.9.10. Müsin.....	40
2.9.11. Fukoz	41
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	42
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	42
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	42
3.3. Kullanılan Deney Hayvanları.....	43
3.4. Deney Hayvanlarının Beslenmesi	43
3.5. Metabolik Sendrom Modelinin Oluşturulması.....	44
3.6. Deney Gruplarının Oluşturulması, Kan ve Doku Örneklerinin Alınması ve İncelenecek Parametreler	44

3.7. Kan Glukoz Tayini.....	45
3.8. Beyin ve Karaciğer Homojenatının Hazırlanması	45
3.8.1. Beyin ve karaciğer homojenatında araştırılan parametreler için kullanılan tayin yöntemleri.....	46
3.8.1.1. Beyin ve karaciğerde total protein tayini	46
3.8.1.2. Beyin ve karaciğerde doku faktörü aktivitesi tayini.....	48
3.8.1.3. Beyin ve karaciğerde glutatyon tayini.....	49
3.8.1.4. Beyin ve karaciğerde lipid peroksidasyonu tayini	51
3.8.1.5. Beyin ve karaciğerde süperoksid dismutaz aktivitesi tayini	52
3.8.1.6. Beyin ve karaciğerde katalaz aktivitesi tayini.....	54
3.8.1.7. Beyin ve karaciğerde glutatyon-S-transferaz aktivitesi tayini	56
3.8.1.8. Karaciğerde alkalen fosfataz aktivitesi tayini	57
3.8.1.9. Beyin ve karaciğerde siyalik asit tayini.....	59
3.8.1.10. Beyin ve karaciğerde heksozamin tayini.....	61
3.8.1.11. Beyin ve karaciğerde müsin tayini	62
3.8.1.12. Beyin ve karaciğerde fukoz tayini.....	64
3.9. İstatiksel Değerlendirme	65
4. BULGULAR	66
4.1. Kan Glukozu Sonuçları.....	66
4.2. Beyin Dokusuna Ait Sonuçlar.....	68
4.2.1. Total protein sonuçları.....	68
4.2.2. Beyin dokusuna ait doku hasar parametrelerin sonuçları.....	69
4.2.3. Beyin dokusu antioksidan parametrelerin sonuçları	72
4.3. Karaciğer Dokusuna Ait Sonuçlar	74
4.3.1. Total protein sonuçları.....	74
4.3.2. Karaciğer dokusuna ait doku hasar parametrelerin sonuçları	75

4.3.3. Karaciğer dokusu antioksidan parametrelerin sonuçları	78
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇ	94
7. KAYNAKLAR	95
8. ETİK KURUL ONAYI	120
9. ÖZGEÇMİŞ	121

KISALTMALAR

ALP	Alkaleen fosfataz
ATP III	Üçüncü erişkin tedavi paneli
ATPaz	Adenozin trifosfataz
C5a	Kompleman 5a
CAT	Katalaz
CDNB	1-klor-2,4-dinitro-benzen
CETP	Kolesterol ester transfer proteini
DF	Doku faktörü
DTNB	5-5' ditiyobis 1-2 nitro benzoikasit
EDTA	Etilen diamin tetra asetik asit
EGF	Epidermal büyüme faktörü
FFA	Serbest yağ asitleri
GLUT	Glukoz transporter
GSH	Glutatyon
GSH-Px	Glutatyon peroksidaz
GST	Glutatyon-S-transferaz
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HDL-C	Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü
HOMA	Homeostaz model değeriendirme
OH·	Hidroksil radikali
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL	İnterlökin
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein

LDL-C	Düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü
LOOH	Lipid hidroperoksit
LPL	Lipoprotein lipaz
LPO	Lipid peroksidasyonu
MDA	Malondialdehit
M	Metabolik sendrom
METSAR	Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması
ME	Metabolik sendrom + egzersiz
MK	Metabolik sendrom + kalori kısıtlaması
MEK	Metabolik sendrom + egzersiz + kalori kısıtlaması
NCEP - ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-3. Erişkin Tedavi
NHLBI	Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü
O₂⁻	Süperoksit radikal anyonu
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PUFA	Çoklu doymamış yağ asitleri
ROS	Reaktif oksijen türleri
SA	Siyalik asit
SOD	Süperoksit dismutaz
SSS	Santral sinir sistemi
TG	Trigliserit
TNF	Tümör nekroz faktör
TUİK	Türkiye İstatistik Kurumu
VKI	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 1 - Lipit peroksidasyonunun temel reaksiyon zinciri	34
Şekil 2 - Kan glukoz değerlerinin grafiksel gösterimi	67
Şekil 3 - Beyin dokusu total protein değerlerinin grafiksel gösterimi	68
Şekil 4 - Beyin dokusunda doku hasar parametrelerinin grafiksel gösterimi	70
Şekil 5 - Beyin dokusunda antioksidan parametrelerin grafiksel gösterimi	73
Şekil 6 - Karaciğer dokusunda total protein değerlerinin grafiksel gösterimi	74
Şekil 7 - Karaciğer dokusunda doku hasar parametrelerinin grafiksel gösterimi	76
Şekil 8 - Karaciğerde antioksidan parametrelerin grafiksel gösterimi	79

TABLULAR

Tablo 1 - WHO'a göre metabolik sendrom tanı kriterleri.....	9
Tablo 2 - ATP III'e göre metabolik sendrom tanı kriterleri.....	10
Tablo 3 - NHLBI'ya göre metabolik sendrom tanı kriterleri	11
Tablo 4 - Kan glukoz değerleri ve karşılaştırılması	66
Tablo 5 - Beyin dokusuna ait total protein değerleri ve karşılaştırılması.....	68
Tablo 6 - Beyin dokusunda doku hasar parametrelerinin değerleri ve karşılaştırılması	69
Tablo 7 - Beyin dokusunda antioksidan parametrelerin değerleri ve karşılaştırılması	72
Tablo 8 - Karaciğer dokusunda total protein değerleri.....	74
Tablo 9 - Karaciğerde doku hasar parametrelerinin değerleri ve karşılaştırılması ...	75
Tablo 10 - Karaciğer dokusunda antioksidan parametrelerin değerleri ve karşılaştırılması	78

Metabolik Sendrom Modelinde Egzersiz ve Kalori Kısıtlamasının Beyin ve Karaciğerde Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkisi

Öğrencinin Adı: Nevin Genç Kahraman

Danışmanı: Prof. Dr. Ayşen Yarat

Anabilim Dalı: Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Yüksek fruktoz diyeti ile metabolik sendrom oluşturulmuş sıçanların beyin ve karaciğer dokularında oluşabilecek metabolik disfonksiyonun ve egzersiz ve/veya kalori kısıtlamasının bu disfonksiyonlar üzerine etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Sprague-Dawley erkek sıçanlar, kontrol (K), metabolik sendrom (M), metabolik sendrom + egzersiz (ME), metabolik sendrom + kalori kısıtlaması (MK), metabolik sendrom + egzersiz + kalori kısıtlaması (MEK) olarak 5 gruba ayrıldı. Metabolik sendrom oluşturmak için sıçanlara 3 ay boyunca %10'luk fruktozlu içme suyu verildi. Sonraki 6 hafta boyunca metabolik sendrom oluşturulmuş gruba egzersiz ve/veya kalori kısıtlaması uygulandı. Kanda glukoz düzeyleri, beyin ve karaciğer homojenatlarında lipid peroksidasyonu (LPO), siyalik asit (SA), heksozamin, müsin, fukoz, glutatyon (GSH) düzeyleri, alkalen fosfataz (ALP), doku faktörü (DF), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon-S-transferaz (GST) aktiviteleri tayin edildi.

Bulgular: Beyin dokusu M grubunda K'ya göre LPO, SA, müsin, fukoz değerleri artarken, MK ve daha belirgin olarak MEK grubunda M'ye göre azaldı. GSH, SOD ve CAT değerleri M grubunda K'ya göre azalırken, MK ve MEK gruplarında M'ye göre arttı. Karaciğerde ise M grubunda K'ya göre LPO ve DF değerleri artarken, MK ve MEK grubunda M'ye göre bu değerler azaldı. GSH, SOD ve CAT değerleri M grubunda K'ya göre azalırken, MEK grubunda M'ye göre arttı.

Sonuç: Beyin ve karaciğer dokularında fruktoz diyeti sonrası oluşan hasar ve azalan antioksidan seviyeleri en iyi kalori kısıtlaması ile birlikte yapılan egzersizle düzeltilebildiği tespit edildi.

Anahtar Sözcükler: Metabolik sendrom, egzersiz, kalori kısıtlaması, antioksidan – oksidan parametreler

Effect of Exercises and Caloric Restriction to Some Biochemical Parameters in Brain and Liver Tissues in Metabolic Syndrome Model

Student's Name: Nevin Genc Kahraman

Supervisor: Prof. Dr. Aysen Yarat

Department: Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy

SUMMARY

Aim: Detecting the level of antioxidant and tissue damage that can be occurred in brain and liver tissues induced metabolic syndrome by high fructose diet in rat, and the changes after exercise and/or caloric restriction.

Methods: Sprague-Dawley male rats were divided into five groups: control (C), metabolic syndrome (M), metabolic syndrome with exercise (ME), metabolic syndrome with caloric restriction (MK) and metabolic syndrome with exercise and calorie restriction (MEK). To induce metabolic syndrome 10% fructose solution was given to rats in drinking water for 3 months. Exercise and caloric restriction were applied to the related groups for 6 weeks after the induction of metabolic syndrome. Blood glucose and lipid peroxidation (LPO), sialic acid (SA), hexosamine, mucin, fucose, glutathione (GSH) levels, alkaline phosphatase (ALP), tissue factor (TF), sodium dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione-S-transferase (GST) activities were measured in rat liver and brain tissue homogenates.

Results: In brain LPO, SA, mucin, fucose values increased in M group compare to C group, reduced in caloric restriction and more significantly in MK group compare to M group. GSH, SOD and CAT values decreased in M compare to C group, increased in MK and MEK groups compare to C group. In liver LPO and DF values increased in M group compare to C group, decreased in the MK and MEK groups compare to M group. GSH, SOD and CAT values decreased in M compare to C group, increased more significantly in MEK group compare to M group.

Conclusion: Brain and liver tissue damage that occurs after fructose diet and decreased antioxidant levels were shown to be improved best in MEK group.

Key Words: Metabolic syndrome, exercise, caloric restriction, antioxidant-oksidan parameters

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Metabolik sendrom; insülin direnci, obezite, aterosjenik dislipidemi, hipertansiyon ve hiperkoagülobilite ile karakterize abdominal hastalıklar tablosu olup, kardiyovasküler hastalıklar ile Tip II diyabet gelişimi açısından ciddi risk faktörü oluşturan bir durumdur (Rutledge ve Adele, 2007; Chang ve ark, 2012). Son yüzyıldaki teknolojik gelişmeler ve ekonomik durumdaki iyileşme, batılı ülkelerde sedanter yaşam şekline uyma ve yüksek kalori alımına neden olmaktadır. Yaşam standardındaki yükselmenin olumsuz etkisi sonucu ortaya çıktığı kabul edilen metabolik sendrom, günümüzde önemi giderek artan genel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Yaşam tarzı bozukluğu, fiziksel aktivite eksikliği, dengesiz ve aşırı beslenme insülin direncini aşırı hale getirerek metabolik sendroma yol açtığı kabul edilmektedir (Meigs, 2002).

Artan metabolik sendromun ana nedenlerinden birisi de diyetinde bulunan fruktozdur. Fruktoz birçok meyvede ve balda doğal olarak, endüstride ise tatlandırıcılarda bulunmaktadır (Basciano ve ark, 2005; Rutledge ve Adele, 2007; Miller ve Adeli, 2008). Son yıllarda sıçanlarda deneysel metabolik sendrom modeli oluşturmada fruktoz içeriği yüksek mısır şurubu kullanılmaktadır. Yüksek fruktoz diyetinin; dozu ve kullanım süresine bağlı olarak deney hayvanlarında glukoz intoleransı, insülin direnci, dislipidemi, karaciğer yağlanması gibi metabolik sendroma ait karakteristik özellikler gelişmektedir (Akar ve ark, 2012; Babacanoğlu ve ark, 2013; Morvan ve ark, 2013).

Aşırı fruktozla beslenme sonucunda antioksidan mekanizmalar bozulmakta ve oksidatif stres gelişmektedir. metabolik sendromlu hastaların serumunda C vitamini ve α -tokoferol konsantrasyonunda azalma, serbest radikal oluşumunda artma, glutatyon düzeyinde azalma, glukoz otooksidasyon ve lipid peroksidasyon (LPO) düzeylerinde artma tespit edilmiştir. Hiperglisemik koşulların uzamasıyla protein glikasyonunun arttığı ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidan enzimlerin

aktivitelerinin azaldığı gözlenmiştir (Girard ve ark, 2006; Nandhini ve ark, 2005; Oda ve ark, 1994; Moreno ve Hong, 2013; Elliott ve ark, 2002; Roberts ve Sindhu, 2009).

Metabolik disfonksiyonlar beyin hemostazini de etkilemektedir. Beyin fonksiyonlarında bozukluğa ve beyin patogenezinin gelişimine sebep olabilmektedir (Zhang ve ark, 2009). İnsan beyni araşidonik asit, eikosapentaenoik asit, dokosaheksaenoik asit gibi çoklu doymamış yağ asitlerince (PUFA) zengin bir yapıya sahiptir. Benzer şekilde diyabette olduğu gibi metabolik sendromda de beyinde oksidatif stres hasarının gözlenebileceği düşünülmektedir.

Fruktoz metabolizmasının gerçekleştiği başlıca dokunun karaciğer olması sebebiyle yüksek fruktoz diyeti sonrası toksik etkilerin en fazla gözlendiği doku karaciğerdir. Tip II diyabette metabolik bozukluk ve hepatik insulin direnci sebebiyle oksidatif stresten birincil olarak etkilenen doku yine karaciğerdir (Bagul ve ark, 2012; Kannappan ve ark, 2010; Kim ve ark, 2010; Reddy ve ark, 2009).

Egzersiz insülin duyarlılığını geliştirmek için etkili bir yöntemdir. Çünkü egzersiz ile glukozun insüline duyarlı dokulara taşınması arttırılır. Bu durum özellikle kemik ve kaslarda gözlenir (Caponi ve ark, 2013).

Düşük kalorili diyet ile birlikte egzersiz kan basıncı ve metabolik sendrom prevalansını azaltılabilir (Anderssen ve ark, 2007).

Diyabetik sıçanlarda kalori kısıtlaması uygulanarak yapılan çalışmalarda beyin dokusundaki katalaz (CAT) aktivitesinde belirgin bir artış, LPO'da azalma ve indirgenmiş glutatyon (GSH) seviyelerinde artma gözlenmiştir (Ugochukwu ve ark, 2006). Dolayısıyla metabolik sendromda kalori kısıtlaması uygulandığı takdirde oksidan-antioksidan parametrelerde dengenin yeniden sağlanması beklenmektedir.

Çalışmamızda sıçanlarda yüksek fruktoz diyeti ile metabolik sendrom oluşturup, beyin ve karaciğer dokularında meydana gelen metabolik disfonksiyonları ve egzersiz ve/veya kalori kısıtlamasının bu disfonksiyonlar üzerine etkileri biyokimyasal parametrelerle tayin edilerek incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, insülin direnci nedeniyle glukoz intoleransı, Tip II diyabet, abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalıkları gibi bozuklukların birbiri üzerine eklendiği sistemik bir endokrinopatidir.

İlk olarak 1923 yılında diyabet ile hipertansiyon arasında ilişkiyi tanımlayan araştırmacılardan Kylin'in yaptığı çalışmada hipertansiyon, hiperglisemi ve gut arasındaki ilişki gösterilmiştir. 1940'ların sonunda Jean Vague tarafından santral adipozite, diyabet, ateroskleroz ve gut arasındaki ilişki rapor edilmiştir (Balkau ve ark, 2007). 1965'te Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneğinin (European Association for the Study of Diabetes) yıllık toplantısında hipertansiyon, hiperglisemi ve obeziteden oluşan bir sendrom tarif edilmiştir (Alberti, 2005). 1970'li yıllarda Alman araştırmacılar ilk kez 'Metabolik Sendrom' terimini kullanarak sendromun aterosklerozla ilişkisini incelemişler (Alexander ve ark, 2003). Bütün bu tanımlamalardan sonra Gerald Reaven 1988 yılında insülin direncini, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve hipertansiyon ile ilişkilendirmiş, Tip II diyabette ve kardiyovasküler hastalıklarda görülen insülin direncini ve kompensatuvar hiperinsülinemi gelişimi mekanizmalarını açıklayarak, bu anormalliğe "Sendrom X" adını vermiştir, ancak orijinal tanımlamaya obeziteyi dahil etmemiştir (Reaven, 1988). 1989 yılında Kaplan bu tanıma ilave olarak "Ölümcül Dörtlü" (Deadly Quartet) ifadesini kullanmıştır (Kaplan, 1989). 1991 Ferrannini 'İnsülin Direnci Sendromu' kavramı ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır (Ferrannini, 1992). 1992'de Juhan Vague ve arkadaşları metabolik sendrom ile protrombotik bozukluklar arasındaki ilişkileri incelemişlerdir (Juhan-VagueI ve ark., 1993). Mikroalbuminürinin; metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi ve genetik faktörler yine 1992'te Yudkin tarafından yayımlanmıştır. (Yudkin, 1992). 1995 yılında ise aynı araştırmacı

obeziteyi sendromun bileşenleri arasına eklemiş ve serbest yağ asitleri (FFA)'nin bu hastalıktaki önemine dikkat çekmiştir. Reaven'in sendromu adlandırmasından sonra sendrom, halk sağlığı alanındaki araştırmalar için önemli bir ilgi merkezi olmuştur. 2000 yılındaki A. Festa ve arkadaşlarının yaptığı metabolik sendromda subklinik inflamasyonun önemini gösteren çalışmadan sonra, günümüze kadar başta C-reaktif protein olmak üzere metabolik sendrom ile inflamasyon göstergeleri arasındaki ilişkiyi araştıran yüzlerce çalışma yapılmıştır (Festa ve ark, 2000).

Birçok klinik tablo metabolik sendromun klinik yansımaları olarak kabul edilmektedir. Bunlar arasında hipertansiyon, dislipidemi, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, polikistik over sendromu, uyku apne sendromu, Alzheimer hastalığı, akciğer, prostat ve pankreas kanserleri yer almaktadır (Handelsman, 2009; Reaven, 2005).

2.1.1 Epidemiyolojisi

Metabolik sendrom, bir modern yaşam hastalığıdır. Son yüzyıldaki teknolojik gelişmeler ve ekonomik durumdaki iyileşme batılı ülkelerde sedanter yaşam koşullarına ve yüksek kalori alımına neden olmaktadır. Bu durum metabolik sendrom insidansının artışına ve epidemik olarak gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeleri tehdit etmesine yol açmıştır (Soleimani, 2011). Hareketsiz ortamlarda çalışan bireyleri tehdit eden metabolik sendrom görülme sıklığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artış göstermektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre incelendiğinde, normal glukoz toleransı olan erkeklerin %15'inde, kadınların %10'nunda, bozulmuş açlık glukozu/bozulmuş glukoz toleransı olan erkeklerin %64'ü ve kadınların %42'sinde ve Tip II diyabeti olan erkeklerin %84'ü, kadınların ise %78'inde metabolik sendrom tespit edilmiştir (Isomaa ve ark, 2001).

Metabolik sendrom sıklığı, ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar, aynı zamanda kullanılan kriterler ve incelenen toplumlara göre de değişkenlik gösterir. Yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri olan ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı - Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP - ATP III) kriterlerinin kullanıldığı Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi III (National Health and Nutrition Examination Survey III)'e göre Amerika Birleşik Devletleri'nde metabolik sendrom prevalansı %23,7 olarak belirlenmiştir ve 20-29 yaş grubunda %7 olan prevalans 60-69 yaş grubunda %44'e çıkmaktadır (Ford ve ark, 2002). Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu Avrupa'da yapılan sekiz çalışmanın analizine dayanarak yayınladığı raporda, metabolik sendrom sıklığını 40-50 yaş arası erkeklerde %7 ile %36, aynı yaş grubundaki kadınlarda ise %5 ile %22 olarak belirtmişlerdir (Balkau ve ark, 2002).

Ülkemizde NCEP ATP-III kriterleri kullanılarak yapılan Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması çalışmasına göre metabolik sendrom prevalansı toplumumuzda, 30 yaş ve üstü erkeklerde % 28, kadınlarda % 45 olarak tespit edilmiştir (Onat ve Sansoy, 2002). Buna göre ülkemizde 30 yaş üzerindeki 9,1 milyon yetişkinin (5,1 milyonu kadın) metabolik sendrom olduğu tahmin edilmektedir. Metabolik sendrom sıklığının, 1990 yılında % 24,4 iken, 2000 yılında % 36,2'ye yükseldiği görülmüştür (Karcier, 2006).

2004 yılında yapılan diğer bir çalışma olan Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre, 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarda (% 41,1) metabolik sendrom sıklığı erkeklere (% 28,8) göre daha yüksek bulunmuştur (METSAR, 2004)

2.1.2 Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom olarak adlandırılan bu sendromun farklı organizasyonlara ait değişik tanımlamaları bulunmaktadır. WHO, NCEP-ATP III ve Uluslararası Diyabet

Federasyonu (IDF)'nin yapmış olduğu tanımlamalar en çok kullanılan tanımlamalar olmakla birlikte, en çok bilineni ve klinik pratikte uygulama kolaylığı nedeniyle en çok tercih edileni NCEP-ATP III'ün metabolik sendrom tanımlamasıdır.

Metabolik sendrom tanımlamalarından ilki WHO tarafından yapılmıştır. 1988 yılında yaptığı tanımlamanın temelinde; insülin direnç bulguları [Tip II diyabet, bozulmuş açlık glukozu (110 mg/dL), bozulmuş glukoz toleransı (75 gr glukoz yüklemesi sonucunda 2. saat plazma glukozu 140 mg/dL) veya insülin direnci] vardır. Bunların dışında diğer en az iki kriterin varlığı tanı için yeterlidir (Alberti ve Zimmet, 1998).

Tablo 1 - WHO'a göre metabolik sendrom tanı kriterleri

Risk Faktörü	Değerler
Hipertansiyon	Kan basıncı >140/90 mmHg
Hiperlipidemi	Trigliserid (TG) >150 mg/dL ve/veya HDL erkeklerde < 35 mg/dL, kadınlarda <40 mg/dL
Santral obezite	Bel/ kalça oranı erkeklerde >0,9; kadınlarda >0,85
Mikroalbuminüri	1 gece açlıktan sonra toplanılan spot idrar örneğinde üriner albümin/kreatinin oranı \geq 30 mg/dL

NCEP - ATP III 2001 yılında yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirmesi ve tedavisi raporunu hazırlamıştır. Bu raporda, metabolik sendrom tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün bir arada bulunmasının yeterli olduğu bildirilmiştir (Bethesda, 2001).

Tablo 2 - ATP III'e göre metabolik sendrom tanı kriterleri (American Hearth Association, 2002)

Risk Faktörleri	Değerler
Hipertansiyon	Hipertansiyon tedavisi veya kan basıncı >130/85 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı
Dislipidemi	TG >150 mg/dL ve/veya HDL erkeklerde < 40mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL
Obezite	Bel çevresi; erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm
Glukoz	Açlık kan glukozu > 110mg/dL

IDF tarafından 2005 yılının nisan ayında Berlin'de düzenlenen "1. Uluslararası Metabolik Sendrom Kongresinde", metabolik sendrom tanı kriterlerine yeniden şekil verildi. Buna göre; bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm'den fazla bulunmasına ek olarak aşağıda belirtilen 4 faktörden ikisinin varlığı tanı koymak için yeterli kabul edildi. TG düzeyinin 150 mg/dL'dan fazla oluşu veya bunu sağlamak için bir ilaç kullanılıyor olması. HDL-kolesterol düzeyinin erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL oluşu veya bunu sağlamak için bir ilaç kullanılıyor olmasıdır (Visscher ve Seidell, 2005).

Amerikan Kalp Birliği / Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI)'ne göre metabolik sendrom tanısı için belirtilen kriterlerden 3 ya da daha fazlası gerekmektedir (Wen-Ya Ma ve ark, 2009).

Tablo 3 - NHLBI'ya göre metabolik sendrom tanı kriterleri

Risk Faktörleri	Değerler
Hipertansiyon	Kan basıncı >130/85 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı
Dislipidemi	TG >150 mg/dL ve/veya HDL erkeklerde < 40mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL
Abdominal Obezite	Bel çevresi; erkeklerde >90 cm, kadınlarda >80 cm
Glukoz	Açlık kan glukozu > 100mg/dL

2.1.3 Etiyolojisi

Metabolik sendromun patofizyolojisini aydınlatan tek bir genetik veya çevresel faktör tanımlanamamıştır. Etiyolojisi temel olarak üç kısımda incelenebilir; insülin direnci ve glukoz metabolizma bozuklukları; obezite, adipoz doku ve lipid metabolizması ile ilgili bozukluklar; diğer bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi) (Şendur ve Güven, 2011).

Genetik yatkınlık söz konusu olsa da, modern çağın getirdiği sedanter yaşam, aşırı ve dengesiz beslenme sendromun görülme riskini arttırmaktadır. Metabolik sendromun insülin direnciyle ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Genetik olarak insülin direncine yatkınlığı bulunan kişilerde fiziksel inaktivite ve yüksek kalorili beslenme insülin direncini güçlendirmektedir (Şendur ve Güven, 2011).

Metabolik sendromu oluşturan dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon ve obezite bileşenlerinin temelinde insülin direncinin rolü bulunmaktadır (Özbakkaloğlu ve Demirci, 2003). Obezite, metabolik sendrom gelişiminde temel bileşen olarak kabul edilse de, tüm obezlerin insülin direncine sahip olmadığı gösterilmiştir (Abbasi

ve ark, 2002). İnsülin direnci olan bireylerde de metabolik sendrom gelişiminin farklı fenotiplerde olduğunun belirlenmesi genetik aktarımın araştırılmasına sebep olmuştur. Farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalar bunu desteklemiş olup obezite ve insülin direncinin sık görüldüğü bir popülasyon olan Pima yerlilerinde; Tip II diyabet sıklığı artmışken, hiperlipidemi ya da hipertansiyon prevalansının yüksek olmaması bu duruma örnek olarak verilebilir (Işıldak, 2004).

2.2. Metabolik Sendrom Bileşenleri

2.2.1 İnsülin direnci

İnsülin pankreasın langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda bir hormon olup birbirine disülfid köprüleri ile bağlı olan iki polipeptid zincirinden oluşur. Aktif formu 21 amino asit içeren bir A zinciri ile 30 amino asit içeren bir B zinciri ihtiva eder. İnsülin sekresyonunu uyaran en önemli maddeler glukoz, glukagon, amino asitler (en güçlü arginin), gastrointestinal hormonlar, kortizol, büyüme hormonu, östrojen, progesteron, β -adrenerjik agonistlerdir (Champe ve ark, 2007; Onat ve ark, 2006).

İnsülin, hiperglisemiye yanıt verilebilmesi amacıyla pankreasta sentezlenip salınır ve glukozun farklı dokularca kullanımını tetikler. Glukoza kan dolaşımından alan ana dokular iskelet kasları, yağ dokusu ve karaciğerdir. İnsülin, iskelet kasları ve yağ dokusunda glukozdan glikojen sentezini indüklerken, glikojenolizisi inhibe eder. Karaciğerde ise fazla glukozun kan dolaşımına akın etmesini engellemek amacıyla hepatik glukoneogenezisi durdurur. İnsülin adipoz dokularda lipolizi inhibe ederken, glukoz alımını uyarır. Bu da insülinin metabolik etkilerinin anabolik olduğunu göstermektedir (Reaven GM, 2001; Flakoll ve ark, 2004).

İnsülin direnci; insülinin kendisine duyarlı dokulardaki karbohidrat, yağ ve protein metabolizmasının düzenlenme yeteneğinin bozulmasıdır. Başka bir ifade ile insülin direnci, endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtın oluşmamasıdır.

Sağlıklı popülasyonun % 25'inde, bozulmuş glukoz toleransının % 60'ında ve Tip II diyabeti olan kişilerin ise % 60-75'inde insülin direnci görülür. İnsülin direncinde hedef dokular insüline yanıt veremeyerek hiperglisemiye ve pankreatik beta hücrelerinden daha fazla insülinin salınmasına sebep olurlar. Bu direnç normoglisemi seviyesine erişebilmek için hiperinsülinemiyle karşılaşmaya çalışılır. İnsülin direncinin genelde hiperinsülinemiyle seyretmesi beklenir, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte söz konusu değildir. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresinde görülmektedir (Arslan ve ark, 2009, Bolu ve Taşpınar, 2006).

İnsülin direncine neden olan mekanizmalar dört kısımda ele alınabilir; pre-reseptör nedenler (anormal insülin ve insülin antikoru, kan akım bozukluğu), reseptöre ait nedenler (azalmış reseptör sayısı ve affinitesi), post-reseptör nedenler (anormal sinyal iletimi ve fosforilasyonu) ve glukoz transport proteini tip 4 (GLUT-4)'ün azalmasıdır (Reaven ve ark, 1989).

Genetik faktörler, obezite, fetal malnütrisyon, hareketsizlik, yaşam şekli ve yaşlanma gibi pek çok faktörün çeşitli mekanizmalarla insülin direnci ve bununla ilişkili klinik tablolara zemin hazırladığı kabul edilmektedir (Reaven ve ark, 1989).

Yapılan çalışmalarda fruktoz diyeti ile obezite oluşturulmuş sıçan modellerinin tamamında insülin direncinin geliştiği tespit edilmiştir. Bu sıçanlarda ayrıca hipertansiyon, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi ve plazma serbest yağ asidi artışı görülmüştür (Steppan ve ark, 2001; Shuldiner ve ark, 2001). Obezite ile insülin direnci arasında yüksek bir korelasyon söz konusudur. Obez bir kişide insülin direnci gelişmişse kesinlikle çok faktörlü, birden fazla geni ilgilendiren bir hastalık söz konusudur (Steppan ve Lazar, 2002).

Abdominal obezite ile birlikte gelişen adipoz dokudan salınan yağ asitlerinin de dolaşımdaki miktarı artmaktadır. Artan bu yağ asitleri kasın insülin duyarlılığını azaltarak kasa glukoz alımını engeller. Kandaki fazla glukoz miktarı pankreastan

insülin salınımını artırır. İnsülin lipogenik bir hormondur. FFA karaciğerde glukoz üretimini, TG ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünün (LDL-C) sentezini artırır. Adipoz dokudaki hormon duyarlı lipazı azaltır. Ancak insülin direnci olduğunda insülinin antilipolitik etkisi engellenir. Bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalır plazma TG'leri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolünün (HDL-C) yıkımı hızlanır (Aganoviç ve Dusek, 2005).

İnsülin direncinin metabolik sendroma eşlik eden protrombotik durumla da ilişkilidir. Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) yapımını indüklemektedir; bu iki yolla da aterogeneze etkisi olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır (Haffner ve ark, 1999).

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

$$\text{HOMA} = \text{açlık insülini } (\mu\text{U/ml}) \times \text{açlık plazma glukozu } (\text{mg/dL}) / 405$$

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

2.2.2 Obezite

WHO obeziteyi, vücut kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz etkileyecek düzeyde yağ miktarı artışı olarak tanımlamıştır. Vücut ağırlığının kişinin boy ölçüsünün karesine bölünmesi ile elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) vücut yağ içeriğinin önemli bir göstergesidir. Klinik açıdan VKİ 25-29,9 kg/m² arasında olanlar fazla kilolu, 30 kg/m² üzerinde olanlar obez, 40 kg/m² üzerinde olan ise morbid obez

kabul edilir (http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/bmi_text/en/, Erişim tarihi: 11 Kasım 2014). Türkiye İstatistik Kurumu (TUİK)'nin yaptığı araştırmada ise VKİ değerleri incelendiğinde; 15 ve üzeri yaştaki nüfusun %17,2'si obez, %34,8'i fazla kilolu, %44,2'si normal kilolu, %3,9'u ise düşük kilolu olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyetler arası farka bakıldığında ise, kadınların %20,9'unun obez ve %30,4'ünün fazla kilolu olduğu görülmektedir. Erkeklerde ise bu oranların sırasıyla, %13,7 ve %39,0 olduğu tespit edilmiştir (<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13490>, Erişim tarihi: 05 Mayıs 2014)

Metabolik sendromu oluşturan etmenlerin ortaya çıkmasında vücut yağ miktarına kıyasla abdominal yağ miktarının daha etkili olduğu kabul edilmektedir. NCEP-ATP III kılavuzuna göre bel çevresi ölçümünün erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm olması abdominal obeziteyi tanımlamaktadır (Grundy ve ark, 2005).

Abdominal obezite insülin direncinin en önemli göstergesidir. Bu sebeple Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği her obez hastanın metabolik sendrom açısından taranmasını ve visseral yağlanma göstergesi olarak VKİ yerine bel çevresi ölçümünü kullanılmasını önermektedir (Arslan M ve ark, 2009). Bel çevresi insülin direncinin kesin bir göstergesi olmasa da insülin direncinin varlığı ve derecesi ile ilişkili önemli ölçüttür. Ancak obez hastaların tümünde insülin direnci görülmediği gibi normal kilolu kişilerde de insülin direnci gelişebilmektedir (Ferrannini ve ark, 1997).

Obez veya fazla kilolu bireylerde insülin direncinin artmasından bu yana obezite, metabolik sendrom tanısında ilk kriter olarak kabul edilmiştir (Shin ve ark, 2006; Il'yasova ve ark, 2005). Bunun üzerine ATP III ve WHO tarafından yeni bir öneri getirilmiş ve fazla adipositlerin insülin direnci ile olan ilişkisine vurgu yapmıştır. Yine ATP III ve WHO tarafından önerilen diğer değişkenler obezitenin insülin direncinin bir sonucu olmadığını göstermiştir. Bu yüzden, fazla kilolu ve veya hareketsiz olan bir birey, insülin direnci gelişimi için daha yüksek risk taşırken;

insülin direnci, bir bireyi aşırı şişman veya hareketsiz olmasına sebep olmamaktadır. (Shin ve ark, 2006; Il'yasova ve ark, 2005; Boyne ve ark, 2007).

Obezite günümüzde gelişmiş toplumlarda epidemi olarak kabul edilmektedir. metabolik sendromun diğer bileşenleri olan hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon da obezitenin en önemli sonuçlarıdır. Diyabet, kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların gelişimindeki artma, obezite insidansının artmasına bağlanmaktadır (Ryan ve ark, 2008).

Yapılan çalışmalarda insülin direnci ile visseral obezite arasında negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Visseral yağ dokusu subkutan dokuya göre insülinin etkilerine daha dirençli bulunmuştur. Lipoliz, visseral dokuda diğer yağ depolarına göre daha belirgin olup visseral yağ doku hücreleri insülinin lipolizi baskılayıcı etkisine karşı daha az duyarlıdır. Yağ dokudan salınan FFA direkt olarak insülin sinyal yolağını baskılamaktadır. Bunun yanı sıra visseral yağ dokusu doğrudan portal dolaşımına bağlantılıdır. Vena porta yoluyla karaciğere ulaşan fazla miktardaki FFA karaciğerdeki bazı metabolik yolları etkileyerek insülin direnci gelişimine neden olmaktadır. İnsülin klirensini azaltarak hiperinsülinemiye, hepatik glukoz sentezini artırarak glukoz intoleransına ve VLDL-apolipoprotein sekresyonunu artırarak hipertrigliseridemi gelişmesine sebep olur (Goldstein ve ark, 2002; Després, 2008).

2.2.3 Aterojenik dislipidemi

Metabolik sendromlu hastalarda görülen dislipidemi tablosu visseral obezite ve insülin direncinin birlikteliği ile gelişmektedir. Lipid tablosundaki bu değişiklik HDL düşüklüğü ve VLDL yüksekliği ile karakterizedir. LDL, sıklıkla normal seviyelerdedir ancak apolipoprotein-B partikülleri artmıştır. Bunun sebebi de daha kolay okside olan ve dolayısıyla daha fazla aterojenik özellik taşıyan küçük ve yoğun LDL alt grubunun artışıdır (Brunzell ve Hokanson, 1999).

İnsülin direnci varlığında lipoprotein lipaz enzimi baskılanmadığından adipositler tarafından dolaşıma salınan FFA miktarında artış olur. Dolayısıyla daha fazla FFA karaciğere ve kaslara taşınır. Bir yandan da insülin direnciyle karaciğerde lipoliz aktive olur. Artmış plazma glukoz konsantrasyonu glikoliz yolağı üzerinden gliserol oluşumu yönünde ilerleyerek hepatik TG sentezini arttırır. Tüm bu değişiklikler karaciğerde VLDL trigliseridi artışına neden olur (Paul, 2009).

Kolesterol ester transfer proteini (CETP) varlığında VLDL-C ile HDL-C ve LDL-C arasında TG ve kolesterol ester transferi gerçekleşir. Oluşan TG'den zengin HDL partikülleri hepatik lipaz tarafından hidrolize uğrar ve düzeyleri azalır. LDL-C partiküllerinin taşıdığı TG'ler de daha ileri lipolize uğrayarak küçük ve yoğun LDL-C partiküllerinin oluşmasına yol açar. Kolayca okside olabilme ve damar endotelinden geçebilme özelliğinde olan bu küçük ve yoğun LDL partiküllerinin miktarındaki artış kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (Kendall ve Harmel, 2002; Fonseca, 2005).

Obez bireylerde hepatik lipaz aktivitesi artmış olup HDL'deki fosfolipidleri yıkarak HDL'nin çapını küçültür ve özellikle HDL'nin antiaterojenik etkilerine katkıda bulunan HDL₂ düzeylerini azaltır (Carr ve Brunzell, 2004)

2.2.4 Hipertansiyon

Erişkinlerde görülen ortalama sistolik/diyastolik basınç 120/80 mmHg'dır. Yüksek tansiyonda sistolik basınç 140 mmHg, diyastolik basınç 90 mmHg üstüne çıkar. Her yaşta görülebilmeye karşın özellikle 40 yaşından sonra fazla kilolu bireylerde daha sık görülür (British Hypertension Society).

Hipertansiyon sıklıkla dislipidemi, glukoz intoleransı ve abdominal obezite ile birliktedir. Bu nedenle de metabolik sendromlu hastaların yaklaşık 1/3'ünde

hipertansiyon görülmektedir (Tordjman, 2001). Yapılan çalışmalarda hipertansif hastaların yaklaşık %55'inin obez ve morbid obezlerin yaklaşık % 55'inin hipertansif olduğu gözlenmiştir (Sharma ve ark, 1999). Kişilerin sahip oldukları her 10 kg fazlalık sistolik kan basıncını 3 mmHg, diastolik kan basıncını 2,3 mmHg artırır. Bu durum koroner kalp hastalığını %12, felç riskini %24 oranında artırır. Hipertansiyon patofizyolojisinde obezitenin direkt etkileri de bulunmaktadır (Baş ve Kızıltan, 2011).

Metabolik sendromda hipertansiyon gelişimini açıklayan pek çok mekanizma bulunmaktadır. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu, renin-anjiotensin sistemi aktivitesinin stimüle edilmesi, böbreklerde sodyum ve suyun reabsorpsuyonunun artışı ve bununla birlikte gelişen ekstrasellüler volüm ekspansiyonu, Na⁺/K⁺-ATPaz fonksiyonunun azalması, Na⁺/H⁺ pompasının etkinliğinin artışı, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve inflamatuvar mediatörlerin salınımı hipertansiyonu arttırmaktadır (Timar ve ark, 2000; Yanai ve ark, 2008).

2.2.5 Hiperkoagülobilite

Metabolik sendromun bir diğer komponenti de hiperkoagülabilitedir. Pıhtılaşma faktörlerinin (doku faktörü, Faktör VII, Faktör VIII, von-Willebrand Faktör ve fibrinojen) düzeylerinin arttığı ve fibrinolitik sistemin (artmış PAI-1 ve azalmış doku plazminojen aktivatörü aktivitesi) inhibe edildiği bu süreç, metabolik sendromda kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (Nieuwdorp ve ark, 2005).

Endotel disfonksiyonu ile dislipidemi varlığında trombosit agregasyonu tetiklenerek hem arteriyel hem de venöz sistemde trombotik olay gelişme riski daha da artmaktadır. Protrombotik sürecin başlangıcı, abdominal obeziteyi izleyen bozulmuş adiposit fonksiyonları, artan inflamatuvar aktivite ve trombin üretimi ile olmaktadır (Deedwania, 2003).

2.3. Metabolik Sendrom ve Oksidatif Stres İlişkisi

Serbest oksijen radikalleri (ROS), oksijenin belirli koşullarda kısmen indirgenmesi sonucu oluşan, dış orbitalinde paylaşılmamış bir elektron taşıyan, çok kısa ömürlü ve güçlü oksidan nitelikli metabolitlerdir. Bu reaktif moleküller lipid, protein ve nükleik asitler gibi biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek onlardan elektron alıp kararlı hale gelirler, ancak biyolojik yapılara da hasar verirler. ROS, maruz kalınan miktar ve süreye bağlı olarak hücre fonksiyonlarını bozar. Hem metabolizma sırasında sürekli oluşurlar, hem de radyasyon, ilaçlar ve zararlı kimyasallar gibi çeşitli dış etkenlerin etkisi sonucunda ortaya çıkabilirler (Uysal, 2010; Lee ve Blair, 2001)

ROS'un oluşturduğu hasarlar organizmada antioksidan denilen tamir sistemleri tarafından önlenmeye çalışılır. Eğer bu mekanizmalar yetersiz kalırsa, oksidatif stresin zararlı etkileri ortaya çıkar. Oksidatif stres, ROS'un konsantrasyonu ile vücudun antioksidatif savunma mekanizmalarının konsantrasyonu arasındaki dengesizliği göstermekte kullanılan bir terimdir. Bu dengesizlik birçok patolojik durumda önemli rol oynamaktadır (Nakazawa ve ark, 2000; Palmieri ve Sblendorio, 2006)

Büyüyen adipoz dokuda artmış oksidatif stres metabolik sendromun obezite ile ilişkili en önemli patojenik mekanizmasını oluşturmaktadır. Obezitede birikmiş yağdan periferik kana ROS salınımı artmakta ve artmış ROS sistemik oksidatif stresi indüklemektedir. Bu yolla adipoz dokuda ve iskelet kasında insülin direnci oluşturmaktadır. Sistemik oksidatif stres VKİ ile orantılı olarak artmaktadır (Furukawa ve ark, 2004).

Oksidatif stres, pankreas β -hücrelerinden insülin salgılanmasını ve hücre içine glukoz alınımını bozar. Hipertansiyon ve ateroskleroz damar duvarının artmış oksidatif stres ile etkilenmesinden kaynaklanmaktadır (Keaney JF, 2003).

Literatürde metabolik sendromda oksidatif stresin arttığını gösteren çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar mevcuttur (Simão ve ark, 2011; Karamouzis ve ark, 2011; Rault-Nania ve ark, 2008; Reddy ve ark, 2009). Bazı araştırmacılar yüksek oranda fruktozlu yemle beslenen sıçanların serum ve karaciğerlerinde malondialdehit (MDA), lipid hidroperoksit (LOOH) düzeylerinin arttığını, GSH, E vitamini ve C vitamini düzeyleri ile SOD, CAT, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GSH-R) ve glutatyon-S-transferaz (GST) aktivitelerinin azaldığını bulmuşlardır (Kannappan ve ark, 2010; Reddy ve ark, 2009).

2.4. Egzersizin Metabolik Sendrom Üzerine Etkisi

Hareketsiz yaşam biçimi ve beraberinde gelen obezite; diyabet gelişimi ve diyabetle ilişkili tüm komplikasyonlar için bağımsız bir risk faktörüdür (Wei ve ark, 2000). Sedanter yaşam şekli ve obezitenin giderek yaygınlaşması, orta ve ileri yaş hastalığı olarak bilinen diyabetin gençlerde hatta çocuklarda dahi görülme sıklığını arttırmıştır. (Wei ve ark, 2000; Mokdad ve ark, 2000).

Yapılan çalışmalara bakıldığında, fiziksel aktivitenin metabolik sendromun oluşumunu engelleme ve oluşması halinde tedavisinde etkili olduğu görülmektedir. Düzenli egzersiz, yağ profilini, diyabeti ve obeziteyi kontrol altına almayı sağlarken aerobik düzeyde fiziksel aktivite de, kan basıncını düşürmeye yardım etmektedir (Bertrais ve ark, 2005).

Fiziksel aktivite yaşam tarzı değişiklikleri içerisinde, insülin direncinin önlenmesinde en önemli faktördür. Diyabetik bireylerde yağ asidi metabolizmasının bozulmasıyla dolaşımdaki FFA ve iskelet kasında yağ birikimi artar. Yağ asidi oksidasyon hızı azalır. Egzersiz hücre düzeyinde yağ asidi oksidasyon hızını arttırarak insülin direncini azaltmakta ve kasa glukoz girişini hızlandırmaktadır. Klinik açıdan düzenli aerobik egzersizin diyabetik hastalarda kardiyak performans ve rezervi artırır, kardiyovasküler komplikasyonların sıklığını azaltır, otonom

regülasyonu iyileştirir, diyabetik kardiyomyopati gelişimini engeller. Kan şekerini düşürerek, HbA1c düzeylerinde anlamlı azalma sağladığı, VLDL ve LDL-C düzeylerini düşürüp, HDL-C seviyelerini artırdığı, baroreseptör duyarlılığını arttırdığı, kan basıncını düşürdüğü, kardiyovasküler ve genel mortalitede azalma sağladığı görülmüştür. Ayrıca visceral yağ dokusunu azalttığı ve yağsız vücut kitlesini azaltmaksızın vücut ağırlığı azaltarak kilo kontrolü sağladığı, otonom sinir sisteminde semptatik-parasempatik dengeyi parasempatik tonus lehine arttırdığı, inflamasyonu baskıladığı ve fibrinolitik sistem üzerine olumlu etkileri olduğu, ruhsal durumu düzenlediği ve hastalığa bağlı depresyonu engellediği gösterilmiştir (Tosun, 2003; Johnson ve ark, 2007; Steppel ve Horton; 2008).

Kilo verme ve egzersiz kombinasyonu metabolik sendrom tedavisinde olumlu yönde en iyi etkiyi oluşturmaktadır. Metabolik sendromu olan bireyler için yürüme, bisiklet sürme, yüzmeye gibi büyük kasların kullanıldığı aerobik egzersizler önerilmektedir (Johnson ve ark, 2007). Düzenli egzersiz antioksidan savunmaları güçlendirir ve akut egzersiz sonrası istirahat anında oksidatif stresi azaltabilir (Kim ve ark, 1996).

Egzersiz akut olarak uygulanırsa oksidatif hasarı başlatabilir ama düzenli egzersiz antioksidan savunmayı artırır ve bazı hayvan çalışmalarında egzersiz lipid peroksidasyonu dahi azaltmıştır. Egzersiz diyabet için iyi bir tedavi edici uygulamadır (Laaksonen ve ark, 2000).

2.5. Kalori Kısıtlamasının Metabolik Sendrom Üzerine Etkisi

Esansiyel besin alımı devam ederken, alınan kaloringin miktar olarak azaltılması yani yetersiz beslenmeye ve organizmanın ihtiyacı olan besinlerin eksikliğine sebep olmadan diyetin azaltılması işlemine kalori kısıtlaması adı verilmektedir (Weindruch ve ark, 2001; Akman ve ark, 2004). Diyetle yapılan kısıtlama ile kilo verilmesi sonucu, obezitenin neden olacağı ölümcül hastalıklarda %10-40 arasında azalmalar

görülebilmektedir. Gıda kısıtlaması ya da kalori kısıtlaması sonucunda obez bireylerde ömrünün uzayabileceği pek çok çalışma ile gösterilmiştir (Williamson ve ark, 1995; Williamson ve ark, 2000). Sıçanlarda sadece normalden %40 daha az gıda alımına izin verildiğinde ortalama ve maksimum ömür sürelerinin %25-40 oranında arttığı tespit edilmiştir (Weindruch ve Walford, 1988).

Kalori kısıtlamasında glikoliz azalmakta, glikoneogenez ve transaminasyon yolları hızlanmaktadır. Dolayısı ile glikolitik yol dışında diğer besin maddelerinin oksidasyonu hızlanmaktadır. Örneğin fruktoz metabolizmasında etkili olan fruktokinaz enziminin kalori kısıtlaması uygulanan farelerde kontrol gruplarına göre daha aktif olduğu yapılan çalışmada belirtilmiştir (Hagopian ve ark, 2005).

Kalori kısıtlamasının enerji döngüsü, protein döngüsü metabolizmalarını özellikle spesifik transaminazları aktive etmesinin yanı sıra antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırarak ROS'un sebep olduğu protein oksidasyonu, DNA oksidasyonu ve LPO gibi oksidan hasarları minimuma indirdiği, hücrel yaşlanma döngülerini yavaşlattığı; uzun süreli ve düzenli kalori kısıtlama alışkanlıklarının belirtilen bu mekanizmalar etkisi ile yaşam süresinde uzama oluşturduğu kemirgen, insan ve diğer canlı türleri ile yapılan araştırmalarda kanıtlanmıştır (Xia ve ark., 1994; Kim ve ark., 1996; Merry, 2002; Hagopian ve ark, 2003; Yu, 2005).

2.6. Karaciğer

2.6.1. Karaciğerin yapı ve fonksiyonları

İnsan karaciğeri, vücudun en büyük organı olup erişkinde ortalama ağırlığı 1500 gram kadardır. Yapısal olarak hepatositler, biliyer kanal sistemi, venöz ve arteriyel damar sistemi ve destek yapılardan oluşur (Güzel C, 1996; Tortora ve Derrickson, 2012).

Karaciğer protein, TG, yağ asidi, kolesterol ve safra asidi sentezlerinin de dahil olduğu çok geniş sentez fonksiyonlarına sahiptir. Glukoz, amino asitler, FFA, diğer besinler ve öncüllerinin çift yönlü akışı hepatosit membranından gerçekleşir. Bağırsaklardan emilen pentoz ve heksozlar karaciğerde vücuttaki en önemli karbonhidrat depolama şekli olan glikojen haline getirilip depolanır (Güzel C, 1996; Tortora ve Derrickson, 2012).

Kan glukoz konsantrasyonu kısa süreli açlık sırasında hepatik glikojen yıkımıyla, uzamış açlık sırasında ise glukoneogenez ile korunmaktadır. Kan glukoz düzeyi yükseldiğinde ise karaciğer glukozu, glikojen ve TG olarak depolar (Güzel C, 1996; Tortora ve Derrickson, 2012).

Lipid metabolizması vücuttaki bütün hücrelerde kısmen yürütülse de, başlıca işlev yeri karaciğerdir. Hepatositler kolesterol sentezler ve kolesterolün % 80'ini safra tuzlarının yapımında kullanılır. Ayrıca kolesterol taşıyan lipoproteinleri de sentezler. Geri kalan kolesterol ve fosfolipidler ise kanla yoluyla tüm hücrelere taşınır. Karaciğer yağ asidi ve TG sentezi yapar. Karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi genel olarak karaciğerde gerçekleşir ve sonra adipoz dokuya taşınarak depo edilir. Vücut fonksiyonları için ihtiyaç duyulan enerji yağ asidi oksidasyonu ile bütün hücrelerde gerçekleşse de karaciğer hücrelerinde daha hızlıdır (Güzel C, 1996; Guyton ve Hall, 2007; Tortora ve Derrickson, 2012).

Karaciğer hücresi, kendisi için ürettiği proteinlere ek olarak albümin, protrombin, trombin, fibrinojen, heparin ve lipoproteinler gibi plazma proteinlerini de sentezler. Bu proteinlerin sentezi granüler endoplazmik retikuluma bağlı ribozomlarda gerçekleşir. Diğer bazı hücrelerinden farklı olarak hepatositler proteinleri sitoplazmada depolamayıp, kan dolaşımına vererek endokrin bir özellik gösterir. Karaciğer tarafından dışarıya salınan proteinlerin % 5'lik bir kısmını da Kupffer hücreleri üretmektedir (Guyton AC, 1986; İliçin ve ark, 1996; Kaplan LA ve ark, 2003).

Hepatositler amino asitlerin deaminasyonunu sağlar. Böylece amino asitler lipid veya karbonhidrata çevrilmede ya da ATP üretiminde kullanılabilir hale gelirler (Tortora ve Derrickson, 2012). Toksik yapıda olan amonyak daha az toksik olan üreye çevrilir. Üre de ter bezleri ya da böbrekler vasıtasıyla vücuttan atılır (Rizzo, 2010; Tortora ve Derrickson, 2012).

Vitaminlerin tamamı karaciğerde depolanır ve karaciğer tarafından kullanılır. A, D, E, K ve B₁₂ vitaminlerinin de ana deposu karaciğerdir (Ratych ve Smith, 1996).

Karaciğer aynı zamanda vücudun detoksifikasyon merkezidir. Karaciğer oksidasyon, redüksiyon, metilasyon, asetilasyon, esterifikasyon ve konjugasyon gibi işlemlerle, steroid hormonlar gibi endojen, ilaç ve kimyasal maddeler gibi ekzojen birçok maddeyi metabolize eder (Ratych ve Smith, 1996; Schwartz, 1999; Trauner ve Boyer, 2003).

Retiküloendoteliyal sistemdeki Kupffer hücreleri bakterileri, ömrünü tamamlamış eritrositleri ve diğer artıkları fagositoz yoluyla kandan temizlerler (Schwartz, 1999).

2.6.2. Metabolik sendromda karaciğer

İnsülinin karaciğerde glukoz üretimi üzerine direkt etkisine dair kanıtlar, kas ve yağ dokuda insülin reseptörü bloke edilen ve karaciğerde normal insülin sinyal iletimi olan fare modellerinden elde edilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransı varlığına rağmen bu modellerde diyabet gelişmemiş; diyabet için hepatik insülin direncinin gerekli olduğuna dikkat çekilmiştir (Lauro ve ark, 1998).

İnsülin direncinde, karaciğerde glukoneogenezin artışı ve/veya baskılanmış glikojenoliz ile beraber, karaciğerin glukoz alımında bozukluk söz konusudur.

Kronik hiperinsülinemi, karaciğerde insülin reseptör substratı-2 ekspresyonunda azalma sonucunda glukoneogenez artışına, aynı zamanda TG üretimine neden olur (Karşıdağ K, 2004).

Adipositler, yağ asitlerini serbest bırakarak karaciğere ve kaslara kan dolaşımı yoluyla geçişine imkan tanır. Karaciğerde bir miktarda FFA okside olmuş durumda kalır. Birçoğu esterleşerek TG'lere dönüşür. Bu FFA ve TG'ler karaciğer ile adipoz doku arasında taşınırlar. Bu yollarla adipoz dokuya taşınma azalır, karaciğere TG geçişi artarsa karaciğerde yağlanma meydana gelir (Miranda ve ark, 2005).

İnsülin direnci karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit), hatta siroza kadar uzanabilen bir yol izler. Obezlerin % 75'inde hepatosteatoz, % 20'sinde steatohepatit, % 2'sinde siroz görülmektedir (Arslan M ve ark, 2009).

2.7. Beyin

2.7.1. Beynin yapı ve fonksiyonları

Kafatası içinde yerleşik olarak bulunan beyin, tüm omurgalı canlılarda olduğu gibi insanda da embriyonik evrenin başında nöral tüpün kranial kısmından gelişmektedir. Beyin bu evrede ön (prosencefalon), orta (mezencefalon) ve arka (rhombencefalon) olmak üzere 3 vezikülden oluşmuştur. Post embriyonik dönemde telencefalon, diensefalon, mezencefalon, metencefalon ve miyelencefalon olmak üzere sekonder veziküller oluşur. Gelişimini tamamlamış bir beyin yetişkin insanlarda 1300-1500 g ağırlığında olup kafatası ve beyin zarları (meninks) tarafından korunmaktadır. Beyin ve omuriliği dışardan saran üç bağ doku tabakasına meninks denir. Meninkslerin en dış tabakasına dura mater, orta tabakasına araknoid ve en iç tabakasına da pia mater denilir. Beynin yüzeyini genellikle 6 tabakadan oluşmuş, 2-4 mm kalınlığında olan gri cevher tabakası oluşturur. Buna korteks serebri adı verilmektedir. Korteks serebri ceviz içi gibi birtakım kıvrımlar ve yarıklar

içermektedir. Kıvrımların herbirine girus, yarıklara ise sulkus veya fissür denilmektedir. İnsan beyinde 12-14 milyar sinir hücresi olup bunun 9 milyarı kortekste yer almaktadır. Korteksin gelişimi insanda ancak 18-20 yaşlarında tamamlanabilmektedir (Çolak S, 2008).

Sinir sistemi insan vücudunun en karmaşık yapısıdır ve sinir hücrelerinin oluşturduğu bir iletişim ağından kuruludur. Sinir dokusu yapısal olarak hücreler arası madde içermediği için nöronlar ve glia hücreleri olmak üzere iki tip hücreden oluşur (Junqueira ve Carneiro, 2006).

Nöronlar sinir dokusunda asıl fonksiyon gören hücrelerdir. Uyarıları almak, iletmek ve iletirmek, belli hücrel aktiviteyi başlatmak, nörotransmitterleri ve diğer bilgi moleküllerini salgılamaktan sorumludurlar (Junqueira ve Carneiro, 2006). Nöron bir gövde (perikaryon) ve sitoplazmik uzantılardan meydana gelir. İki tip sitoplazmik uzantısı bulunur. Dendrit; çevreden gelen uyarıtıyı alan, çok sayıdaki kısa uzantılardır. Dendritlerde nukleus ve golgi dışında perikaryonda bulunan tüm organeller görülebilir. Akson ise; akson tepciğinden çıkan tek, uzun uzantıdır. İmpulsu diğer hücrelere (nöron, kas, bez) iletir ve moleküllerin aksonal taşınmasından sorumludur. Aksonlar buldukları yere göre farklı miktarda miyelin kılıfla sarılıdır (Paker, 1990).

Nöronlar sinir dokusunun esas hücreleri olmalarına karşın, glia hücreleri nöronlara metabolik ve mekanik destek sağlayan hücrelerdir. Beyindeki nöronlardan 10 kat daha fazladırlar. Sinir dokusunun hücreler arası matriksi yoktur, glia hücreleri nöron etkinliği için gereken uygun mikroçevreyi sağlar (Snell, 2000). Santral sinir sisteminde (SSS) dört tip nöroglia vardır.

Astroglia; nöroglia hücrelerinin en büyükleridir. Çok sayıdaki uzantıları nedeni ile yıldız şeklinde izlenen hücrelerdir. Astroglia nöronların iyonik ve kimyasal ortamını kontrol ederler. SSS ile kan damarları arasında kesintisiz bir bariyer, yani

kan-beyin bariyerini oluştururlar. Ayrıca SSS hasar gördüğünde astrositler proliferasyon olarak sika-glia yamasını oluştururlar.

Oligodendrositler; astrositten daha küçüktür. Az sayıda, az dallı uzantıları vardır. SSS nöronların miyelin kılıfı yaparlar. (Junqueira ve Carneiro, 2006).

Ependim hücreleri; SSS'deki boşlukları döşeyen alçak prizmatik silyalı epitel hücreleridir. Ependim hücresi türü olan koroidal epitel hücreleri, koroid pleksusların yüzeyini örterler. BOS üretimi ve salgılanmasından sorumludur (Snell, 2000).

Mikroglia; nöroglial hücrelerin en küçükleridir. Sinir dokusunda mononükleer fagositik sistem kapsamına giren fagositik hücrelerdir ve kemik iliğindeki öncül hücrelerden köken alırlar. Nötral proteazlar ve oksidatif radikaller üretip salgılayarak inflamasyon ve onarımda görev alırlar (Junqueira ve Carneiro, 2006).

Glukoz beyine kolaylaştırılmış difüzyon yolu ile taşınır. Bu taşınma glukoz transporter proteinleri (GLUT-1) yardımcı olur. Glukoz beyinde glukoz-6-fosfat'a dönüşür. Bu reaksiyonda heksokinaz enzimi rol alır ve aktivitesi reaksiyon ürünü olan glukoz-6-fosfat ile inhibe edilir. Glukoz-6-fosfat glukoz metabolizmasının kavşaktır. Glikoliz, glikojenez veya pentoz monofosfat yollarından birine girebilir.

Glikojen beyinde düşük miktarda bulunmasına rağmen önemli bir karbohidrat deposudur. Glukoz-6-fosfat'ın en önemli kısmı burada glikolitik yolağı girer. Aerobik ortamdan elektron transport zincirine kadar ilerler ve 38 ATP üretilir. Üretilen ATP beyinde iki önemli amaç için kullanılır; transport ve sentez işlemleri. Transport işlemlerindeki en önemli olaylar nöronların impuls iletimleri ve kalsiyum homeostazlarının sağlanmasıdır. Sentaz işlemleri ise gelişen beyin için önemlidir ve

nörotransmitterleri, yapısal ve fonksiyonel proteinleri ve membran lipidlerini içerir (Volpe, 2001).

2.7.2. Metabolik sendromda beyin

Glukozun dolaşımdan serebral hücrelere geçişi GLUT-1 aracılığı ile olur ve insülden bağımsızdır. GLUT-1'ler kan-beyin bariyerinde kılcal damarlara yerleşmiştir. Hipotalamus ve diğer bazı özel beyin bölgeleri, insüline duyarlı olan GLUT-4'leri eksprese ederler. Bunların harabiyeti, diyetle indüklenen insülin direnci ve gıda alımını arttırmıştır (Shepherd ve Kahn, 1999).

Beyin oksidatif hasara karşı duyarlı bir organdır. Yüksek düzeyde ROS üretimine, yüksek oranda oksidatif metabolizmaya ve hücre membranlarında yoğun PUFA bulundurmasına karşın görece düşük bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. ROS nörodejeneratif süreçlerde hasarın oluşmasında kilit bir rol oynamaktadırlar. Nöral hücreler arasında astrositler oksidatif strese karşı daha dirençlidir. GSH düzeyinin yüksek oluşu bu dayanıklılığın önemli bir nedenidir. SSS'deki lipoproteinler ise birçok beyin işlevini desteklemeleri açısından çok önemlidirler. (Mates, 2000).

Beyinde demir düzeyi son derece yüksektir ve ferritine bağlı durumdadır. Ancak; süperoksit (O_2^-) ve askorbat, demiri hidroksil radikali (HO^-) oluşumuna kanalize eder. Metallerin katalizlediği Fenton veya nötr pH'da yavaş ilerleyen Haber-Weiss reaksiyonları sonucunda oluşan HO^- , beyinde LPO'ya neden olur (Halliwell ve Gutteridge, 1999). CAT gibi enzimatik antioksidanlar da beyinde diğer dokulara oranla daha az bulunur (Sherki ve ark, 2001).

Pestisidler, yağlı dokularda birikerek PUFA peroksidasyonuna neden olurlar. Bu durum, özellikle lipid içeriği yüksek ve oksijen gereksinimi daimi olan sinir

hücrelerinde dönüşümsüz hasarlara neden olabilir (Gupta ve ark, 1998). Nöronlarda GSH üretme kapasitesinin düşük olmasından dolayı beyinde ROS detoksifikasyonu belirli sınırlar içerisinde yapılır. Bu sebeple nöronlar ROS artışından en fazla etkilenen hücrelerdir (Chauhan ve ark, 2006).

Hücre ölümleri, motor nöron bozuklukları ve aksonal hasarlar gibi sinirsel dejenerasyon mekanizmalarından ROS sorumlu tutulur (Mates, 2000). Beyin hücrelerinde ROS'a karşı dayanıklılık düşük moleküler ağırlıklı tiyollerin konsantrasyonlarına, enzim aktivitelerindeki değişimlere, NADPH rejenerasyonundaki düzenlenmelere ve GSH sentezi öncülerinin kullanılabilirliğine bağlıdır. Beyinde GSH düzeyinin azalması, beyin hücrelerinde çeşitli ksenobiyotiklere karşı duyarlılığın artmasına ve mitokondride bozukluklara neden olabilmektedir. Azalan GSH düzeyi ve ATP miktarı, sinerjistik olarak oksidatif strese ve nöron kaybına neden olmaktadır (Dringen, 2000).

2.8. Deneysel Metabolik Sendrom Oluşturma Modelleri

Diyetle indüklenen metabolik sendrom modelleri 4 çeşittir:

Yüksek yağlı diyetle indüklenen metabolik sendrom;

Toplam enerjinin %30'undan fazlasının yağ olduğu diyetlerin obezite gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Yüksek yağlı diyetle besleme hayvanlarda insülin direnci, dislipidemi ve obezite oluşturmak için kullanılan en etkili yöntemdir (Silva ve ark, 2006; Akagiri ve ark, 2009; Hariri ve Thibault, 2010). Yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda metabolik sendrom ve komplikasyonlarına benzer tablolar gelişmektedir. Yüksek yağlı diyet ile beslenme sonucunda vücut ağırlığında, plazma insülin miktarında, plazma TG ve FFA konsantrasyonunda yükselme, karaciğerde TG birikimi ve adiponektin miktarında azalma gözlenir (Panchal ve Brown, 2011; Ghibaudi, 2002; Bell ve ark, 1997). Deneysel hayvanlarında metabolik sendrom oluşturmak için kullanılan farklı yüksek yağlı diyet protokolleri bulunmaktadır. Bu

diyetlerdeki enerjinin %20-60'ı hayvansal veya bitkisel yağlardan elde edilir (Hariri ve Thibault, 2010).

Fruktoz ile indüklenen metabolik sendrom:

Fruktozun diyetel tüketimindeki artış ile obezite insidansındaki artış paralel olarak ilerlemektedir. Diyetel fruktoz karaciğerde fosfofruktokinaz aracılığıyla lipid metabolizmasına direkt etki etmektedir. Ayrıca fruktoz; bazı sinyal faktörlerinin regülasyonunda bozulmalara yol açarak metabolik sendrom riskini arttırmaktadır. Aşırı fruktoz tüketiminin metabolik hormon değişimleri, inflamasyon, plazma ürik asit düzeyine etki etmesi sebebiyle metabolik sendrom modeli olarak kullanılmaktadır. Sprague-Dawley ve Wistar türü sıçanlarda 2 haftada metabolik sendrom oluşturulabilmektedir (Basciano ve Federico, 2005). Fruktoz, glukoz aksine insülin sekresyonunu uyarmaz. Karaciğerde de novo lipogenezi aktive etmesine rağmen, leptin sekresyonunu uyarma özelliğini kaybeder (Panchal ve Brown, 2011). Yüksek dozda fruktozla beslenme sıçanlarda; hipertansiyon ve hiperinsülinemiye, hamsterlarda; insülin direnci, hipertrigliseridemi, hepatik VLDL'nin aşırı üretimine, hiperglisemi ve obezite gelişimine sebep olur. Glukozun aksine kemirgenlerde aşırı fruktoz tüketimi; insülin direnci, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı ve dislipidemi gibi metabolik sendrom bileşenlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Miller ve Adeli, 2008).

Sükrozla indüklenen metabolik sendrom:

Sükroz; fruktozun diyetle alınma şekli olup, sükrozla beslenme de obeziteye neden olmaktadır. Sükroz, bozulmuş glukoz toleransı ile beraber plazmada artmış insülin, glukoz, TG, FFA ve leptin ile sıçanlarda lipogenezi aktive eder. Yüksek-sükrozla beslenme sıçanlarda hepatik steatozun gelişmesine yol açar (Panchal ve Brown, 2011).

Yüksek karbohidrat - yüksek yağ ile indüklenen metabolik sendrom:

Yağ ve karbohidrat oranı yüksek bir diyet (hayvansal ya da bitkisel), insan diyetine en yakın olanıdır ve bu diyet kemirgenlerde metabolik sendrom oluşumunu tetiklemektedir. Çeşitli çalışmalarda, farklı oranlarda karbohidratlar ve yağ kombinasyonları kullanılmıştır. Karbohidrat olarak sükroz ve fruktoz kullanılırken, spesifik olmayan yağ türleri kullanılmıştır. Sükroz miktarı %10-30 aralığında, yağ miktarı %20-40 aralığında değişmektedir. Bu diyetle beslenen kemirgenlerde yüksek vücut ağırlığı, fazla abdominal yağlanma, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve hiperleptinemi gösterilmiştir. Aynı zamanda bu ikili beslenme steatoza yol açmış ve hepatik lipojenik enzimler arttırmıştır.

Metabolik sendromu indüklemek için bir diğer yol fruktoz ve yağ kombinasyonunun kullanıldığı metoddur. Diyetteki, içme suyundaki veya her ikisindeki fruktoz içeriği %10-60 arasında olup, yağ içeriği %20-60 arasında değişmektedir. Fruktoz ve yağ kombinasyonu, TG'lerin, kolesterolün, FFA'ların ve leptinin plazma konsantrasyonlarını arttırmıştır. Aynı zamanda hiperinsülinemi, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, artmış abdominal yağ depozisyonu, hepatik steatoz ve inflamasyona yol açmıştır (Panchal ve Brown, 2011).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük proteinli yüksek karbonhidrat diyetinin abdominal bölgedeki beyaz adipoz doku lipidlerinin artışının mekanizması araştırılmış ve bu yağ dokusundaki artışın, gliserol fosforilasyonundaki ve dolaşımdaki lipoproteinlerden yağ asidi alımındaki artıştan ve aynı zamanda norepinefrin indüklü lipolizdeki azalmadan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (Santos ve ark, 2012).

Even ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, obeziteye yatkınlık için yüksek yağ diyetinin şart olmadığı, yüksek karbonhidrat diyetiyle de obeziteye yatkınlık kazandırılabilceği ve sabit vücut ağırlığıyla birlikte adipoz dokuda bir artış olabildiği gösterilmiştir (Even ve ark, 2011).

2.9. Deneysel Parametreler

2.9.1. Doku faktörü

Doku faktörü (DF), fonksiyonel reseptör görevi gören ve Faktör VII/VIIa için katalitik faktör görevinde ekstrasellüler domaini bulunan bir hücre yüzey transmembran proteini (Yılmaz ve ark, 2004). Tüm dokularda elde edilebilen bir lipoprotein olan DF, aynı zamanda endopeptidaz ve ekzopeptidaz aktivitesine de sahiptir. Beyin, akciğer ve plasenta DF açısından zengindir (Emekli, 2006).

Doku faktörü, koagülasyon sisteminin en güçlü başlatıcısı olup normal kan akımının olduğu dolaşım sisteminde ve aktive olmamış hücrelerden salınmaz. Ancak bazı fizyolojik veya patolojik olaylarda endotel hücreleri ve lökositler DF ekspresyonu için uyarılır (Yılmaz ve ark, 2004). Subendotelyal tabakada yapısal olarak mevcut olup düz kas hücreleri ve fibroblastlar tarafından da DF eksprese edilir. Hasar olduğunda vasküler bütünlüğün korunmasına yardımcı olur. Normal şartlarda lökositler DF aktivitesine sahip değildir. Damar mediası veya kollajenine maruz kalınca DF sentez edebilirler. Miyeloid hücreler ve endotel hücreler sadece uyarıldıklarında DF ekspresyonu yaparlar. İntravasküler DF inflamasyon ve enfeksiyonun neden olduğu prokoagülan duruma yardımcıdır (Yarat A, 2007).

Doku faktörü, hemostatik fonksiyonları yanı sıra hücrenin biyolojik özelliğini direkt veya indirekt olarak etkileyen hemostatik olmayan fonksiyonlara da sahiptir. Embriyogenez, yara iyileşmesi, inflamatuvar cevap, tümör büyümesi, metastaz ve anjiogenezde rol oynadığı gösterilmiştir (Rickles FR, 2001; Rickles FR, 2003). DF, lipopolisakkaritler veya endotoksin, immün kompleksler, tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1 (IL-1) ve anafilatoksin olan kompleman 5a (C5a) gibi çeşitli maddelerle indüklenip eksprese edilebilir. DF'nin hücre düzeyindeki etkilerini hücre içi sinyaller oluşturarak gösterir. Bir çok büyüme faktörü; proinflamatuvar sitokinlerin, transkripsiyon faktörlerin, genlerin transkripsiyonuna ve ekspresyonuna neden olur (Nawroth ve ark, 1986; Conway ve ark, 1989; Ikeda ve ark, 1997)

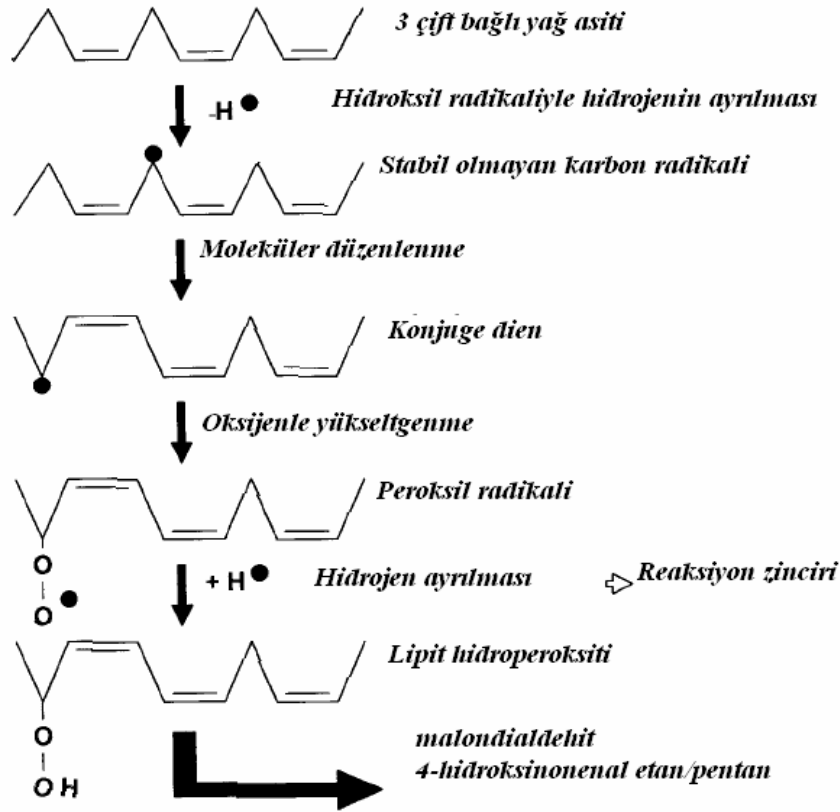
2.9.2. Glutatyon

Karaciğerde sentezlenen ve birçok dokuda yüksek düzeylerde bulunan GSH, glutamat, sistein ve glisin amino asitlerinden oluşan bir tripeptiddir. ROS ve peroksitlerle reaksiyona girerek bu maddelerin oksidatif etkilerinden hücreleri korur (Frei, 1994; Akkuş, 1995; Yalçın, 1998). Proteinlerdeki –SH gruplarını redükte halde tutarak fonksiyonel protein ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşmesini önleyen GSH, eritrositleri, lökositleri ve göz merceklelerini de oksidatif strese karşı korur (Akkuş, 1995).

2.9.3. Lipid peroksidasyonu

Oksidasyonun temel hedefi hücre sel makromoleküller olup bunlar özellikle lipidler, proteinler ve DNA'dır. Oksidanlar, PUFA'dan bir allilik protonu ayırarak LPO'yu başlatabilirler (Jens, 2007).

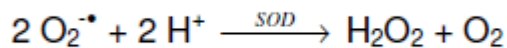
Lipid peroksidasyonu PUFA'nın çift bağlarına serbest radikallerin saldırmasıyla başlar. Metilen grubundan bir H atomunun çıkarılması başlangıç hızını belirleyen esas adımdır. Moleküllerin yeniden düzenlenmesiyle kararlı olmayan karbon radikali daha kararlı bir form olan konjuge diene dönüşür. Hızlı bir şekilde moleküler oksijenle reaksiyona girerek peroksil radikalini oluşturur. Bu lipid peroksil radikalleri de diğer PUFA'ları etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşturur. Kendileri de açığa çıkan H atomlarını alarak LOOH'e dönüşmektedir. LOOH'de MDA ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi kısa zincirli aldehitlere parçalanırlar (Young ve McEneny, 2001).



Şekil 1 - Lipit peroksidasyonunun temel reaksiyon zinciri
(Young ve McEneny, 2001)

2.9.4. Süperoksid dismutaz

SOD, oksijeni metabolize eden bütün hücrelerde bulunan ve süperoksit radikalının ($O_2^{\cdot-}$)'in hidrojen perokside dismutasyonunu katalizleyen bir metalloenzimdir. Bu enzim sadece $O_2^{\cdot-}$ için spesifiktir. Enzimatik olmayan şartlarda çok yavaş olan dismutasyon tepkimesini 104 kat hızlandırarak H_2O_2 ve O_2 oluşturmaktadır (Halliwell ve Gutteridge, 1999).



SOD aktivitesi dokulara göre farklılık göstermektedir. Karaciğerde kalbe göre dört kat daha fazla aktivite göstermektedir. Memeli dokularında SOD enzimi temelde

hücre içi yerleşimlidir, yaklaşık %10'u hücre dışında bulunmaktadır. SOD'un üç formu bulunmaktadır (Halliwell ve Gutteridge, 1999).

Bakır ve çinko içeren (Cu-Zn SOD) dismutazlar (sitozolik SOD); enzimin aktif bölgesinde bu elementler yer alır. Bu enzim ise hücrelerin sitoplazmasında bulunur. Çinkonun stabiliteyi sağladığı, bakırın ise aktiviteden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Isıtmaya, proteazlara ve üre gibi ajanlarla denatürasyona karşı dayanıklıdır. Cu-Zn SOD karaciğer, beyin ve testiste en yüksek, akciğer ve pankreasta ise en düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Fridovich, 1995).

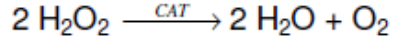
Manganez içeren (Mn-SOD) dismutazlar (mitokondrial SOD); mitokondri matriksinde bulunan Mn-SOD birbirinin aynı olan iki alt birimden oluşur ve her alt birim başına birer atom mangan bağlıdır. Mitokondri elektron taşıma zincirindeki kaçak sonucu ve mitokondrial enzimler tarafından oluşturulan O_2^- radikalini uzaklaştırır. Isı veya kimyasallarla denatürasyona karşı Cu-Zn SOD'a göre daha hassastır (Fridovich, 1995).

Demir içeren dismutazlar (Fe-SOD); aktif bölgesinde demir iyonu taşımaktadır. Hücre sitoplazmasına yerleşmiştir ve iki protein alt ünitesi vardır. Yapısal olarak Mn-SOD'a büyük benzerlik göstermesine rağmen her iki enzim de aktif bölgelerinde kendi metal iyonları olduğu zaman çalışabilmektedir. Mn-SOD enziminin endojen O_2^- radikallerine karşı, Fe-SOD enziminin ise eksojen radikallere karşı koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir. Fe-SOD bitkilerde ve bazı bakteri türlerinde bulunmasına rağmen insanlarda bulunmaz (Fridovich, 1995).

SOD aktivitesi doku oksijenlenmesine duyarlı olan biyosentez aracılığı ile düzenlenmektedir. pO_2 veya hücre içi oksijen derişimindeki artış SOD biyosentezini hızlandırmaktadır (Fridovich, 1995).

2.9.5. Katalaz

CAT, peroksidazlar grubunun bir üyesidir. Aktif bölgesinde hem grubu taşımaktadır. H₂O₂ 'in ortadan kaldırılmasını katalizlemektedir (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Vatassery, 1998).



Katalaz; düşük hızlarda H₂O₂'nin oluştuğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle, H₂O₂ oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle H₂O₂'i suya dönüştürerek metabolize eder (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Vatassery, 1998).

Aerobik hücrelerin çoğu, bazı bakteriler, helmintler, mavi-yeşil algler katalaz aktivitesi içermektedir. Hayvanlarda tüm organlarda, özellikle karaciğerde yoğun olarak bulunmaktadır. Beyin, kalp ve iskelet kasındaki seviyeleri daha düşüktür (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Vatassery, 1998).

2.9.6. Glutatyon -S- transferaz

Toksik metabolitlerle GSH'ın konjugasyonunu katalizleyen GST toksik metabolitlerin detoksifikasyonu sağlar (Van ve ark, 2001). Detoksifikasyonun yanı sıra hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı görevleri de vardır. Oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında, hücre zarından amino asitlerin taşınmasında rol oynar. Başta araşidonik asit ve lineolik asit hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı bir savunma mekanizması olarak çalışır. Katalitik olarak yabancı maddeleri GSH'taki -SH grubu ile bağlayarak nötürler ve onları suda çözünür hale getirir (Akkuş, 1995).

2.9.7. Alkalen fosfataz

Alkalen fosfataz (ALP) grubu enzimler, alkali pH da maksimum aktivite gösteren, fosfat monoesterlerinden inorganik fosfat (Pi) ayrılmasını katalize eden ve her bir monomerinin aktif merkezinde iki Zn^{+2} ve bir Mg^{+2} iyonu bulunduran dimerik metaloproteinlerdir. Zn^{+2} iyonu enzimin prostetik grubunu meydana getirir. Katalitik aktivite için esastır ve substrat bağlanmasında rol alır (Harris, 1990; Coleman, 1992; Murphy ve ark, 1993).

Memeli türlerinin büyük çoğunluğunun doku, kan ve sekresyonlarında ALP varlığı tespit edilmiştir. En yüksek aktivitenin görüldüğü dokular aktif taşımanın olduğu bağırsak epiteli, böbrek proksimal tübüleri, karaciğer ve plasentadır. ALP'nin en fazla hücre membranında, daha az oranda nukleus ve golgi aparatında yer aldığı bilinmektedir (Moss, 1992; Fishman,1974; Sandborn, 1969; Fishman, 1990).

ALP'lerde kısmen genetik faktörler kısmen de posttranslasyonel modifikasyonlar sebebiyle dolaşımda çeşitli izoenzim formları bulunur. İnsan ALP izoenzimleri glikoprotein yapıdadır ve protein kısımları farklı genler tarafından kodlanmaktadır (Harris, 1990; Anderson ve Cockayne, 1993).

Hepatik ALP, hepatositlerin sinüsoidal membranlarında, safra kanallarının mikrovilluslarında, vena portal ve vena santralisin endotel hücrelerinde yer alır. Karaciğer izoenzimi iki tiptir. Biri hepatositlerden salınan yavaş tip, diğeri plazma membranından köken alan yüksek moleküler ağırlıklı ve daha hızlı çalışan tiptir. Enzimin bu formuna fast liver veya biliyer ALP adı verilir (De Broe ve ark, 1985)

2.9.8. Siyalik asit

Siyalik asit (SA), nöraminik asitin N- ve O- açil türevleri olup hem glikoproteinlerin hem de gangliyozidlerin yapılarında bulunur. Nöraminik asit, mannozamin ve pirüvattan türeyen dokuz karbonlu bir şekerdir (Murray ve ark, 1996). SA, glikoprotein ve glikolipidlerin oligosakkarid zincirlerinin indirgenmemiş ucundaki terminal karbonhidrat kalıntılarını oluşturur. İnsan dokularında bilinen en önemli formu ise N-asetilnöraminik asit (NANA)'tir. Diğer SA'lar pek çok farklı komponentler içermektedirler (Dadük, 2006).

En fazla hücre zarlarında bulunan SA, fizyolojik pH da negatif yüklü olup pozitif yüklü partiküllerin bağlanmasını sağlamanın yanı sıra hücre yüzeyinde itici güç oluşturarak agregasyonu da önler. Yüzey reseptörlerinin yapısında, glikoprotein ve glikolipidlerde antijenik bölge olarak bulunan SA'in bir diğer fonksiyonu biyolojik maskeleyedir (Uslu, 2002). SA, antijenik bir belirteç olarak işlev görür. Kan grubu molekülleri, hormonlar, sitokinler gibi hücre içi moleküllerin reseptörleri için zorunlu bir bileşiktir. Virüsler, toksinler, bakteri ve protozoa gibi patojenik ajanlar da SA içeren reseptörler yolu ile konakçı hücreye tutunma sağlar (Schauer ve Traving, 1998). Membrandan madde transportunun kontrolüne katkıda bulunurlar. Glomerüler bazal membranın geçirgenliğini kontrol eder ve kan glikoproteinlerinin stabilizasyonunu ve fonksiyonlarını etkiler (Pönniö ve ark, 1999). SA'nın büyük kısmı akut inflamatuvar reaksiyonlarda artan akut faz proteinleri olarak bilinen proteinlere bağlıdır ve akut faz reaktan olarak görev almaktadır (Dadük, 2006).

Ayrıca kronik karaciğer hastalıklarında serumda SA'nın yükseldiği görülmüştür (Crook ve ark, 1997).

2.9.9. Heksozamin

Glukozamin (2-amino-2-deoksialfa-D-glukoz) mukopolisakkarit (Horton ve Wander, 1980) ve kitinin gerekli bir bileşini olan bir aminosakkarid olup, kondrositlerin sentezlediği proteoglikanların ve glukozaminoglikanların yapımında kullanılır (Andrew ve ark, 2001; Kazakçıoğlu, 2009; Beaumont ve Rovari, 2006).

Glukozamin hemen hemen tüm insan dokularında bulunur ama en yüksek düzeyleri karaciğer, böbrek ve kıkırdakta mevcuttur (Chen-ti ve ark, 2004). Glikoproteinler, glikolipitler, glukozaminoglikanlar, hyaluronat ve proteoglikanlar gibi eklem yapısı ve fonksiyonu ile ilgili bileşikler de dahil olmak üzere çeşitli moleküllerin sentezi için gerekli temel yapıtaşı glukozamindir (Chen-ti ve ark, 2004; Kelly, 1998). Glukozamin, hücreleri bir arada tutan interstisyel yapısal molekül olarak hücre membranının ve hücre yüzey proteinlerinin önemli bir bileşenidir. Direkt veya dolaylı olarak, solunum, sindirim ve üriner sistem içinde eklem, tendon, bağ, sinovyal sıvı, deri, kemik, tırnak, kalp kapakçıkları, kan damarları ve mukus sekresyonu oluşumunda rol alır (Akman ve ark, 2001).

Proteoglikanlar bir heksozamin (D-glukozamin ya da D-galakozamin) ve bir heksosuronik asidin (D-glukuronik asid, iduronik asid ya da L-galaktoz) oluşturduğu tekrarlayan disakkarit birimlerinden oluşur. 3 tip glukozamin mevcuttur: glukozamin hidroklorür, glukozamin sülfat ve N-asetilglukozamin (Kazakçıoğlu, 2009).

Glukozamin sülfat kollojenaz ve fosfolipaz A2 gibi kıkırdaki hasara uğratan enzimlerin ve lizozomal enzimlerin aktivitesini aynı zamanda süperoksit radikallerinin oluşumunu da azaltmaktadır. Diğer taraftan, glukozamin sülfat nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardan (NSAİİ) farklı olarak prostaglandin sentezini baskılamadığı için daha güvenli bir profile sahiptir (Gouze ve ark, 2006; Beaumont ve Rovari, 2006).

D-Galaktozamin galaktoz yolağı ile karaciğerde metabolize olan bir amino şeker olup selektif bir hepatotoksindir (Newsome, 2000). Galaktozaminin sitotoksik etkisinde endojen LPO'nun önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (Sakaguchi ve Yokota, 1995). Galaktozaminin varlığı ile oluşan oksidatif hasarlanma genellikle LPO'nun uyarıcısı ve hücre membranının yıkımının kaynağı olan hidroksil radikali oluşumu ile ilişkili bulunmuştur (Barry ve Gutteridge, 1989).

2.9.10. Müsin

Organizmalardaki epitelyal yüzeyleri patojen ve benzeri streslerden koruma amaçlı mukus sekresyonu gerçekleşir. İyi bir korunma için mukusun miktar, bileşim ve fonksiyonunun regülasyonu son derece mühimdir. Hücre yüzeyindeki mukus tabakası, glikoprotein yapıda olan müsin tarafından oluşturulur ve büyük bir kısmını O-bağlı oligosakkaritler oluşturmaktadır. Müsinler hücre yüzeyinde buldukları yere göre iki gruba ayrılırlar. Jel oluşturan müsinler tamamen ekstrasellüler olup hücrenin dışı ortamı ile mukoza tabakası arasındaki ilk savunma hattıdır. Hücre membranına yerleşen müsinler ise sitoplazmik kuyruk, transmembran bölüm ve ekstrasellüler parçalardan oluşan müsinlerdir. Bunlar ikinci savunma hattını oluştururken, aynı zamanda dış ortamdaki bir farklılığa ait bilgileri hücre içine ileten sensörler olarak çalışırlar (Gendler, 2001). Müsin, her iki tabaka epitel hücre yüzeyini olumsuz şartlara karşı korur. Dış müsin katmanı mikroorganizmalar veya çeşitli materyal için fiziksel bir engel oluştururken hidrasyonu, iyonik bileşimi, iyonik derişimi ayarlar ve spesifik moleküllerin içeri veya dışarı geçişini düzenleyip denetler (Bhaskar ve ark, 1992).

Müsinler ve mukus tabakası sitokinler, büyüme ve diferansiasyon faktörleri ve inflamasyon mediatörleri gibi molekülleri bağlar. Akciğer ve sindirim sistemi epitel hücrelerinde inflamatuvar cevabı mukus tabakasındaki IL-1, TNF- α , IL-4, IL-6, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinlerin oluşturduğu, tükürük bezlerinde sentezlenen epidermal

büyüme faktörü (EGF)'nün tüm gastrointestinal sistem boyunca mukus tabakası ile bağlantılı olduğu, keza enterositler tarafından üretilen insülin benzeri büyüme faktörü-a (IGF-a)'nın mukus tabakasında bulunduğu gösterilmiştir (Kibe, 2003).

2.9.11. Fukoz

Glikoprotein ve glikolipit fonksiyonlarında belirleyici veya yardımcı rol oynayan oligosakkaritlerin özellikle zincir sonlarında yer alan fukoz ve SA'nın bir çok malignitede serumda arttığı bilinmektedir (Bhuvaramurthy ve ark, 1995; Patel ve ark, 1995; Lopez, 1989; Rosato ve Seltzer, 1969). 6-deoksialaktoz ya da metil pentoz olarak da isimlendirilen fukoz, glikoproteinlerin oligosakkarit zincirlerinde genellikle zincir sonuna yerleşir. Fukozun, serum glikoproteinlerinde, kan grubu moleküllerinde, hayvan dokularında ve bakteriyel polisakkaritlerde varlığı tespit edilmiştir (Rosato ve Seltzer, 1969). Serum proteinlerinde başlıca iki fraksiyonu bulunmaktadır. Birisi düşük oranda karbohidrat içeren glikoproteinler, diğeri karbohidrat oranı yüksek olan mukoproteinlerdir. Serum fukoz içeriğinin %45'i mukoproteinlerden oluşur ve M-fukoz olarak isimlendirilir. Malignitelerdeki serum fukoz artışından çoğunlukla mukoproteinlerin dışındaki glikoproteinlerin yapısında bulunan ve G-fukoz olarak tanımlanan fraksiyon sorumludur (Tatsumura ve ark, 1977).

α -L-fukozidaz, organizmadaki tüm hücrelerde bulunan, glikozidaz grubundan lizozomal bir asit hidrolaz enzimidir. Fukoz içeren glikoprotein ve glikolipitlerdeki oligosakkaritlerden α -L-fukoz'u glikozid bağımlı parçalayarak serbestleştirir (Troost, 1976). Metastatik karaciğer tümörlerinde normalden fazla enzim aktivitesi gösterir ve en yüksek primer hepatik karsinoma olgularında tespit edilmiştir (Lopez, 1989).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmamızda kullandığımız kimyasal maddeler analitik saflık olup, Merck, Sigma-Aldrich ve Fluka firmalarından temin edilmiştir.

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Spektrofotometre	RAY LEIGH UV 1800
Santrifüj	HERAEUS-SEPATECH LABOFUGE 200
Santrifüj	NÜVE NF 200
Mikro santrifüj	HEIDOLPH
Vortex	JANKE & KUNKEL, IKA LABOR TECHNIK
Manyetik karıştırıcılar	JANKE & KUNKEL, IKA RH BASIC 2
Etüv	NÜVE EN 500
Su banyosu (37° C)	BOEHRINGER - MANNHEIM
Su banyosu (100° C)	NUVE, BT 400
Elektronik terazi	SHIMADZU AUX 220
Distile-deiyonize su cihazları	PURELAB OPTION - Q
Otomatik pipetler	GILSON
pH metre	710 A pH/ISE METER
Buz yapma makinası	KİNG
Buzdolabı	ARÇELİK
Homojenizatör	JANKE & KUNKEL ULTRA TURRAXT 25

3.3. Kullanılan Deney Hayvanları

Bu çalışma M.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 19.09.2013 tarih ve 101.2013.mar sayılı izni ile yapıldı.

Çalışmada *Sprague - Dawley* 3 aylık 56 adet erkek sıçan kullanıldı. M.Ü. Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEHAMER)'den temin edilen sıçanlar deney öncesinde laboratuvar koşullarında ($20^{\circ}\text{C} \pm 2$, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık) yetiştirildi.

3.4. Deney Hayvanlarının Beslenmesi

Tüm deney gruplarının beslenmeleri oral yolla gerçekleştirildi. Hayvanlar sürekli kafeslerinde tutuldular. Deney süresi boyunca beslenme su ihtiyaçları günlük olarak karşılandığı kontrolü laboratuvar şartlarında muhafaza edildiler. Su ihtiyaçları taze çeşme suyundan karşılandı. Beslenmeleri için İstanbul Çobançeşme Yem Sanayi Fabrikalarında üretilen ve içeriği aşağıda belirtilen normal pellet tipi sıçan yemi kullanıldı.

% 24 protein, % 7 selüloz, %8 ham kül, %2 HCl'de çözünmeyen kül, % 1- 2,8 kalsiyum, % 0,9 fosfor, % 0,5 - 0,7 sodyum, % 1 sodyum klorür, % 0,6 metiyonin ve % 1 lizin içeren standart sıçan yemi ve içme suyu ad libitum olarak verilmiştir. Sağladığı metabolik enerji: 2650 kcal/kg

3.5. Metabolik Sendrom Modelinin Oluşturulması

Metabolik sendrom modeli oluşturabilmek için sıçanlara içme suyunun haricinde ikinci bir sulukla %10'luk fruktoz solüsyonu (yüksek fruktoz diyeti) 2 günde bir olmak üzere taze olarak hazırlanarak deney süresince verildi.

3.6. Deney Gruplarının Oluşturulması, Kan ve Doku Örneklerinin Alınması ve İncelenecek Parametreler

Sıçanlar; 5 gruba ayrıldı.

1. Kontrol (K) grubu (n= 5): Bu gruptaki sıçanlar 18 hafta süreyle standart yem ile beslendi.

2. Metabolik sendrom (M) grubu (n=11): Bu gruptaki sıçanlara 18 hafta süreyle % 10'luk yüksek fruktoz diyeti uygulandı.

3. Metabolik sendrom + egzersiz (ME) grubu (n=9): Bu gruptaki sıçanlara 18 hafta süreyle %10'luk yüksek fruktoz diyeti uygulandı. Son 6 haftalık süreçte aynı zamanda sıçanlara egzersiz yaptırıldı. Egzersiz uygulaması için; önceden eşme suyu ile doldurulmuş ve ısıtılmış ılık havuz suyunda sıçanlar 30 dakika yüzdürüldü.

4. Metabolik sendrom + kalori kısıtlaması (MK) grubu (n=8): Bu gruptaki sıçanlara 18 hafta süreyle %10'luk yüksek fruktoz diyeti uygulandı. Son 6 haftalık süreçte aynı zamanda sıçanlara kalori kısıtlaması yaptırıldı. Kalori kısıtlaması; standart yemden % 40 oranında yem azaltılarak uygulandı.

5. Metabolik sendrom + Egzersiz + Kalori Kısıtlaması (MEK) grubu (n=12): Bu gruptaki sıçanlara 18 hafta süreyle %10'luk yüksek fruktoz diyeti uygulandı. Son 6 haftalık süreçte sıçanlara aynı zamanda hem kalori kısıtlaması hem egzersiz yaptırıldı.

Deney sonunda sıçanlar dekapite edilerek kan örnekleri, karaciğer ve beyin dokuları alındı.

Serum fizyolojik ile homojenize edilen beyin ve karaciğer dokularında total protein, GSH, LPO, SA, heksozamin, müsin, fukoz düzeyleri ve SOD, CAT, GST, ALP, DF aktiviteleri tayin edildi.

3.7. Kan Glukoz Tayini

Deney başlangıcında (0. gün), 3. ayında (12. hafta) ve deney sonunda (18. hafta) hafif eter anestezisi altında sıçanların orbital venlerinden kan örnekleri alınarak glukometre ile kan glukoz düzeyleri ölçüldü.

3.8. Beyin ve Karaciğer Homojenatının Hazırlanması

Doku örnekleri ayrı ayrı serum fizyolojik ile yıkanıp kan ve damarlarından temizlendikten sonra bir kurutma kağıdı ile kurutularak tartılır ve tartım kaydedilir. Bir makas yardımıyla küçük parçalara ayrılır. Plastik tüpe konur ve üzerine gerekli miktarda serum fizyolojik eklenir. Buz dolu kap içerisine yerleştirilir ve homojenizatörde çok çabuk olarak homojenize edilir. Homojenizasyon süresi ve devir hızı kaydedilir. Her doku homojenatı ayrı ayrı küçük kısımlara ayrılarak eppendorf tüpleri içinde, gerekli bilgiler üzerlerine yazılarak dondurucuda çalışılacağı güne kadar saklanır. Tüm işlemler soğukta yapılır. Deney yapılacağı vakit dondurucudan çıkarılır, önce +4 °C de yaklaşık bir saat, sonra oda sıcaklığında

buz üzerinde bekletilerek çözünmesi sağlanır. Homojenat ya direkt olarak kullanılır ya da 4000 rpm'de 10 dk. soğukta santrifüj eldikten sonra süpernatantla tayin yapılır.

% 10 gramlık doku homojenatı için gerekli olan serum fizyolojik hacmi;

$$\text{Serum fizyolojik hacmi (mL)} = \frac{\text{Nemli doku tartımı (mg)}}{100}$$

formülü ile hesaplanır.

3.8.1. Beyin ve karaciğer homojenatında araştırılan parametreler için kullanılan tayin yöntemleri

3.8.1.1. Beyin ve karaciğerde total protein tayini (Lowry ve ark., 1951)

Prensip

Bu metotta önce proteinler alkali ortamda bakır iyonları ile reaksiyona sokulur. Daha sonra fosfomolibdik - fosfotungstik asit reaktifi (folin reaktifi) ile indirgenir. Oluşan mavi rengin şiddeti spektrofotometrik olarak değerlendirilir. Oluşan mavi rengin şiddeti protein konsantrasyonu ile orantılıdır.

Gerekli çözeltiler

A çözeltisi: Sodyum karbonat çözeltisi (% 2 g, 0,1N NaOH'teki); 0,4 g NaOH biraz suda çözülür ve hacmi 100 mL'ye distile su ile tamamlanır. 2 g sodyum karbonat hazırlanan 0,1 N NaOH çözeltisinde çözülür ve hacmi 100 mL'ye 0,1N NaOH çözeltisi ile tamamlanır.

Bakır sülfat çözeltisi (% 1 g): 1 g bakır sülfat biraz distile suda çözülür ve hacmi distile su ile 100 mL'ye tamamlanır.

Sodyum potasyum tartarat çözeltisi (% 2 g): 2 g sodyum potasyum tartarat biraz distile suda çözülür ve hacmi distile su ile 100 mL'ye tamamlanır.

B çözeltisi: %1 g lik Bakır sülfat çözeltisi ile % 2 g lık sodyum potasyum tartarat çözeltisi eşit hacimde (1/1) karıştırılarak kullanılır (kullanılacağı zaman taze hazırlanır).

C çözeltisi: 50 mL A çözeltisi ve 1 mL B çözeltisi karıştırılarak kullanılır. (Kullanılacağı zaman taze hazırlanır.)

Folin çözeltisi: 100 g sodyum tungstat, 25 g sodyum molibdat. $2H_2O$, 50 mL % 85 g lik fosforik asid, 100 mL derişik HCl ve 700 ml distile su bir balona konularak 10 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Soğutulur. Üzerine 150 g $LiSO_4$ ilave edilip, geri soğutucu altında 15 dk daha kaynatılır. Soğuduktan sonra, 5-6 damla brom katılır. (Çözelti bozuksa renk siyahlaşır, bu durumda çözelti tekrar hazırlanır, bozuk değilse renk sarı yeşil olur.) Çözelti distile su ile 1000 mL'ye tamamlanır ve kullanılır. Koyu renkli şişede saklanır, uzun süre dayanır.

Serum fizyolojik (% 0,9 g NaCl): 0,9 g NaCl biraz suda çözülür ve hacmi 100 mL'ye distile su ile tamamlanır.

Protein stok standart çözeltisi (%100 mg'lık albumin çözeltisi): 100 mg albumin biraz serum fizyolojik de çözüldükten sonra hacmi 100 mL'ye serum fizyolojik ile tamamlanır.

Protein çalışma standart çözeltileri: Stok çözeltiliden uygun hacimler alınarak % 5, 15, 25 mg albumin ihtiva edecek şekilde serum fizyolojik ile seyreltilerek hazırlanır.

Deneyin yapılışı

% 10 gramlık beyin ya da karaciğer homojenti 10 dak. 3000 rpm de santrifüj edilir. Süpernatant alınarak çalışılır. Deney tüpü alınarak numune (N), standart 1 (St1), standart 2 (St2), standart 3 (St3) ve kör (K) olmak üzere işaretlenir ve aşağıdaki gibi çalışılır.

		St1	St2	St3	
	Numune	%5 mg	%10mg	%15mg	Kör (K)
	(N)	Albumin	Albumin	Albümin	
Albumin(% 100mg)	-	25 µL	50 µL	75 µL	-
Süpernatant	10 µL	-	-	-	-
Serum fizyolojik	490 µL	475 µL	450 µL	425 µL	500 µL
Toplam hacim	500 µL	500 µL	500 µL	500 µL	500 µL
Vortekste karıştırılır.					
C çözeltisi	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL
Vortekste iyice karıştırılır ve oda sıcaklığında 10 dk bekletilir.					
Folin ayırıcı	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL

Vortekste iyice karıştırılır, oda sıcaklığında 30 dk bekletilir. 30 dk sonunda 500 nm de köre karşı absorbanslar kaydedilir. Standart grafiği çizilir. Doku protein miktarı hesaplanır.

Hesaplama

Standart grafiği yardımıyla protein miktarı Protein (mg)/g nemli doku cinsinden hesaplanır.

3.8.1.2. Beyin ve karaciğerde doku faktörü aktivitesi tayini (Ingram ve Hills, 1976)

Prensip

Dokuların tromboplastik aktiviteleri sağlıklı kişilerden alınan plazma kullanarak Quick metoduna göre tespit edilir. Tromboplastin kaynağı olarak doku homojenatı kullanılır. CaCl₂ ilavesinden sonra fibrin oluşumu için geçen süre tayin edilir. Aktivite süre ile ters orantılı olarak değişir.

Gerekli çözeltiler

Sodyum sitrat çözeltisi (%3,8 g): 3,8 g sodyum sitrat biraz distile suda çözülür ve hacmi distile su ile 100 mL'ye tamamlanır.

Plazma: Sağlıklı kişiden sitratlı kan (9 mL kan + 1 ml % 3,8 g'lık sitrat) alınarak plazması ayrılır.

Stok kalsiyum klorür çözeltisi (0,2 M): 2,22 g CaCl_2 biraz distile suda çözülerek hacmi 100 mL'ye distile su ile tamamlanır.

Seyreltik kalsiyum klorür çözeltisi (0,02 M): 1 mL stok kalsiyum klorür çözeltisi üzerine 9 mL distile su konur ve karıştırılır. 37 °C de tutulur (taze hazırlanır).

Deneyin yapılışı

37 °C'lik su banyosunda küçük bir deney tüpünde çalışılır.

Çözelti	Hacim
Doku homojenatı	0,1 mL
2 dk inkübe edilir.	
Plazma	0,1 mL
Karıştırılır 30 sn inkübe edilir	
0,02 M'lık CaCl_2 çözeltisi	0,1 mL

Karıştırılır, pıhtı oluşumu için geçen süre kronometre ile tayin edilir.

3.8.1.3. Beyin ve karaciğerde glutatyon tayini (Beutler, 1975)

Prensip

Ellmann ayıracı, 5-5' ditiyobis 1-2 nitro benzoikasit (DTNB) ile sülfidril gruplarının reaksiyonu sonucu oluşan renkli ürün spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

Gerekli çözeltiler

Sodyum sitrat çözeltisi (% 1 g): 1 g sodyum sitrat tartılır, biraz distile suda çözülerek hacmi distile su ile 100 mL'ye tamamlanır.

Elmann ayıracı (%40 mg DTNB): 40 mg DTNB (5-5' ditiyobis 1-2 nitrobenzoik asit) tartılır, biraz sodyum sitrat çözeltisinde (% 1 g) çözülür. Hacmi %1g'lık sodyum sitrat çözeltisi ile 100 mL'ye tamamlanır.

Proteinsizleştirme çözeltisi: 1,67 g metafosforik asit, 0,2 g etilen diamin tetra asetik asit sodyum tuzu (EDTA-Na), 30 g sodyum klorür ayrı ayrı biraz distile suda çözülür. Hepsi birleştirilir ve hacmi 100 mL'ye distile su ile tamamlanır.

Disodyum fosfat çözeltisi (0,3 M): 4,26 g Na_2HPO_4 veya (5,34 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) biraz distile suda çözülür ve hacim distile su ile 100 mL'ye tamamlanır.

Deneyin yapılışı

% 10 g'lık doku homojenti 10 dk. 3000 rpm'de santrifüj edilir. Süpernatant alınarak çalışılır. Bir deney tüpüne 0,2 mL doku süpernatantı konur. Vorteks ile karıştırılır. Üzerine 0,3 ml proteinsizleştirme çözeltisinden ilave edilir. Vorteksle karıştırılır. 5 dk. oda sıcaklığında bekletilir. 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilir. Çökelti atılır. Süpernatant alınır. 2 tane deney tüpü alınır. Numune ve kör olarak işaretlenerek aşağıdaki gibi çalışılır.

	Numune	Kör
Distile su	-	0,2 mL
Süpernatant	0,2 mL	-
Na_2HPO_4	0,8 mL	0,8 mL
Elmann Ayıracı	0,1 mL	0,1 mL

Tüpler vortekste karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 5 dk bekletilir. Köre karşı 412 nm'de absorbanlar kaydedilir.

Hesaplama

Sonuçlar seyreltme faktörü ve oluşan sarı renkli ürünün 412 nm'de ekstinksiyon katsayısı ($13600/m^{-1}cm^{-1}$) kullanılarak GSH mg/ g protein cinsinden hesaplanır.

3.8.1.4. Beyin ve karaciğerde lipid peroksidasyonu tayini (Ledwozyw ve ark, 1986)

Prensip

LPO ürünü olan malondialdehit (MDA) ile tiyobarbitürik asit (TBA) arasındaki reaksiyon sonucu oluşan pembemsi rengin absorbansı spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

Gerekli çözeltiler

TBA çözeltisi (0,047 M): 500 mg TBA ile 6 mL 1 M'lık NaOH ile karıştırılır. Üzerine 69 mL distile su ilave edilir.

NaOH (1M): 4 gram NaOH tartılır, biraz distile suda çözülür, hacmi 100 mL ye distile su ile tamamlanır.

Triklorasetik asit (TCA) çözeltisi (1,22 M; 0,6 M HCl içinde): 20 mL TCA (%100 g TCA) ile 5 mL HCl (% 37 g'lık, d=1.19 g/dL'lik HCl) karıştırılır ve hacmi distile su ile 100 mL'ye tamamlanır.

n-butanol: Orijinal şişesinden kullanılır.

Deneyin yapılışı

% 10 gramlık doku homojentü 10 dk. 3000 rpm'de santrifüj edilir. Süpernatant alınarak çalışılır. 2 tane deney tüpü alınır; numune ve kör olarak işaretlenir ve aşağıdaki gibi çalışılır.

	Numune	Kör
Süpernatant	0,25 mL	-
Distile su	-	-
TCA	1,25 mL	-
Vorteks ile karıştırılır ve 15 dk. bekletilir.		
TBA	0,75 mL	-
Vorteks ile karıştırılır ve 30 dk. kaynar su banyosunda inkübe edilir.		
n-butanol	2 mL	2 mL

Vortekslenir ve 10 dk. 3000 rpm'de santrifüj edilir. Butanol fazı alınarak 532 nm'de köre karşı absorbanlar kaydedilir. Kör olarak n-butanol kullanılır.

Hesaplama

MDA için saptanmış ekstinksiyon kat sayısı ($1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak sonuçlar nmol MDA/ g protein cinsinden hesaplanır.

3.8.1.5. Beyin ve karaciğerde süperoksid dismutaz aktivitesi tayini (Mylorie ve ark, 1986)

Prensip

SOD aktivitesi, riboflavin ile duyarlandırılmış o-dianisidinin foto-oksidasyon hızını arttırma yeteneği olarak ölçülür. Riboflavinin floresans ışığı etkisiyle oluşturduğu süperoksit radikali, ortamdaki SOD'un etkisiyle hidrojen peroksit dönüşür. H_2O_2 ise o-dianisidin ile reaksiyona girerek renkli ürün oluşturur. SOD aktivitesi ne kadar çok ise renkli ürün oluşumu da o kadar fazla olur. Oluşan renkli ürünün absorbanı 460 nm'de spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

Gerekli çözeltiler

Fosfat tamponu (50 mM, pH 7,8): 0,136 g KH_2PO_4 ve 0,697 g K_2HPO_4 tartılıp ayrı ayrı biraz distile su içinde çözülür, birleştirilir ve hacmi distile su ile 100 mL'ye tamamlanır. (Hacim 100 mL'ye tamamlanmadan önce pH kontrol edilir, pH 7,8'e ayarlanır, 2°C de saklanır).

Fosfat tamponu + 0,1 mM'lık Na-EDTA: 0,0037g Na-EDTA tartılır, biraz 50mM'lık fosfat tamponunda çözülür ve hacmi 50 mM'lık fosfat tamponu ile 100 mL'ye tamamlanır.

Potasyum fosfat tamponu (10 mM, pH 7,5): 0,041 g KH_2PO_4 ve 0,122 g K_2HPO_4 tartılıp ayrı ayrı biraz distile su içinde çözülür, birleştirilir ve hacmi distile su ile 100 mL'ye tamamlanır. (Hacim 100 mL'ye tamamlanmadan önce pH kontrol edilir, pH 7,5'e ayarlanır, 2°C de saklanır).

Riboflavin (0,2 mM): 7,5 mg riboflavin 100 mL potasyum fosfat tamponunda (10mM'lık, pH 7,5) çözülür.

o- dianisin (6 mM): 19 mg o-dianisin 10 mL distile suda çözülür.

SOD (120 IU/mL) stok standardı: Liyofilize SOD standardı 120 IU/mL olacak şekilde soğuk distile su ile çözülür. Daha sonra bu stok standarttan uygun hacimler alınarak deney ortamında 3, 6, 9, 12 U SOD olması sağlanır.

Deneyin yapılışı

% 10 gramlık doku homojentı 10 dk. 3000 rpm'de santrifüj edilir. Süpernatant alınarak çalışılır. Numune, standart ve kör olmak üzere 3 deney tüpünde çalışılır.

	Numune	St 3U	St 6U	St 9U	St 12U	Kör
Fosfat tamponu (EDTA'lı, pH 7,8)	2,6 mL	2,6 mL	2,6 mL	2,6 mL	2,6 mL	2,6 mL
o- dianisin	0,1 mL	0,1 mL	0,1 mL	0,1 mL	0,1 mL	0,1 mL
Distile su	-	0,075 mL	0,050 mL	0,025 mL	-	0,1 mL
Stok standardı (120 IU/mL)	-	0,025 mL	0,050 mL	0,075 mL	0,1 mL	-
Dilüe süpernatant	0,1 mL	-	-	-	-	-

Her tüpe 30 sn. ara ile 0,2 mL riboflavin konur, karıştırılır. 460 nm'de absorbansı okunur. Sonra tüpler oda sıcaklığında 20 W Floresans lamba bulunan kutu içinde 8 dk. inkübe edilir. 460 nm'de absorbansı okunur.

Not: Lamba 20 dk. önce açılır ve ısınması sağlanır.

Hesaplama

Standart grafiği yardımıyla yapılan seyreltmeler göz önüne alınarak süpernatantın SOD aktivitesi U/mg protein.dk cinsinden hesaplanır.

3.8.1.6. Beyin ve karaciğerde katalaz aktivitesi tayini (Aebi, 1974)

Prensip

CAT; H₂O₂'nin, H₂O'ya dönüşüm reaksiyonunu katalizler. Bu dönüşüm 240 nm'de absorbansın azalması ile takip edilebilir. 1 dk. da absorbanstaki azalma katalaz aktivitesi ile ilgilidir.

Gerekli çözeltiler

Fosfat tamponu (50 mM, pH 7,0): a) 6,81 g KH_2PO_4 ve b) 8,90 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ tartılıp ayrı ayrı biraz distile suda çözüldükten sonra hacimleri ayrı ayrı distile su ile 1000 mL'ye tamamlanır. Kullanılacağı vakit a'dan 1 hacim, b'den 1,5 hacim alınarak karıştırılır (pH 7,0 olmalı) (2°C de saklanır) (fosfat tamponu bakteriyal kontaminasyon olmadığı sürece stabildir, kullanılabilir).

H_2O_2 çözeltisi (30 mM) + Fosfat tamponu: $d=1.11$ g/mL olan %30 g'lık H_2O_2 çözeltisinden 0,31 mL alınır ve 50 mM'lık fosfat tamponu (pH 7,0) ile 100 mL'ye seyreltilir (taze hazırlanır).

Deneyin yapılışı

% 10 gramlık doku homojenti 10 dk. 3000 rpm'de santrifüj edilir. Süpernatant alınır ve 1/10, 1/20 veya 1/50 oranında serum fizyolojik ile seyreltilerek çalışılır. süpernatant dilüe edildikten sonra 5-10 dakika içinde mutlaka çalışılmalıdır.

Numune ve kör olarak işaretlenmiş 2 ayrı deney tüpü alınır. Aşağıdaki gibi çalışılır.

Çözeltiler	Numune	Kör
Fosfat tamponu	-	0,2 mL
Dilue süpernatant	0,4 mL	0,4 mL
H_2O_2 çözeltisi + fosfat tamponu	0,2 mL	--

İlave edilir ve karıştırılır. 1 dk. sonra 240 nm de absorbanları okunarak kaydedilir.

Hesaplama

Bu deney için ekstinksiyon katsayısı 0,004 (0,00394) $\text{mM}^{-1}/\text{mm}^{-1}$ göz önüne alınarak hesaplanır.

3.8.1.7. Beyin ve karaciğerde glutatyon-S-transferaz aktivitesi tayini (Habig ve Jacoby, 1981)

Prensip

GST aktivitesi tayini, GSH ve 1-kloro-2,4-dinitro-benzenin (CDNB) konjugasyonu ile oluşan ürünün, 340 nm'deki absorbansının spektrofotometrik olarak değerlendirilmesi esasına dayanır.

Gerekli çözeltiler

Sodyum fosfat tamponu (0,2 M pH 6,5): 0,534g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 2.3 g KH_2PO_4 ayrı ayrı biraz distile suda çözülür ve birbirine karıştırılır ve hacim distile su ile 100 mL'ye tamamlanır (hacim 100 mL'ye tamamlanmadan önce pH kontrol edilir, pH 6,5 e ayarlanır) (2°C de saklanır).

Glutatyon (GSH) (60 mM): 1,84 g glutatyon biraz distile suda çözülür ve hacmi 100 mL'ye tamamlanır (taze hazırlanır).

1-klor-2,4-dinitro-benzen (CDNB) (60 mM): Absolü etanolde taze hazırlanır. 1,22g CDNB tartılır ve biraz etanolde çözülür. Sonra hacmi 100 mL'ye tamamlanır (taze hazırlanır).

Deneyin yapılışı

% 10 gramlık doku homojenti 10 dk. 3000 rpm'de santrifüj edilir. Süpernatant alınır ve gerekli miktarda serum fizyolojik ile seyreltilerek çalışılır. Numune ve kör olarak işaretlenmiş 2 tüp alınır ve aşağıdaki gibi çalışılır.

Çözeltiler	Numune	Kör
Dilue süpernatant	0,5 mL	--
SF veya Distile Su	--	0,5 mL
Fosfat Tamponu	1,5 mL	1,5 mL
GSH çözeltisi	0,05 mL	0,05 mL
CDNB çözeltisi	0,05 mL	0,05 mL
Distile su	0,90 mL	0,90 mL
Toplam Hacim	3 mL	3 mL

Karıştırılır. 3 dakika süre (0, 1, 2, 3. dakikalarda) ile karışımın 340 nm'de (25° C) absorbansları izlenir ve kaydedilir.

Hesaplama

Absorbans artışı hesaplanır. Glutatyon ve CDNB'nin konjugasyonu sonucu oluşan ürün için saptanmış olan ekstrinksiyon katsayısı ($9,6 \text{ mM}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$) kullanılarak sonuçlar hesaplanır. Enzimsel konjugasyon sonucundan, enzimsel olmayan konjugasyon değerleri çıkarılır.

3.8.1.8. Karaciğerde alkalen fosfataz aktivitesi tayini (Walter ve Schült, 1974)

Prensip

ALP enzimi substrat olarak kullanılan p-nitrofenil fosfatı ortamın pH sına bağlı olarak p-nitrofenol'a hidroliz etmektedir. Meydana gelen ürünün 405 nm'de verdiği absorbans spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

Gerekli Çözeltiler

HCl Çözeltisi (0,1 N): $d=1,19$ g/mL %37 g HCl çözeltisinde 0,828 mL olarak biraz distile su üzerine konur. Sonra hacim 100 mL'ye tamamlanır.

Tampon çözelti (pH 9,8): 1,052 gram dietanolamin, 8 mL 0,1N HCl, 46,4 mg 4-nitrofenilfosfat 85 mL distile suda çözünür. 0,1 N HCl ile pH'sı 9,8'e ayarlanır. Sonra hacmi distile su ile 100 mL'ye tamamlanır.

NaOH Çözeltisi (0,05 N): 0,2 g NaOH biraz distile suda çözülür. Hacim distile su ile 100 mL'ye tamamlanır.

Deneyin Yapılışı:

% 10 gramlık doku homojenta 10 dk. 3000 rpm'de santrifüj edilir. Süpernatant alınarak çalışılır. Numune ve kör olmak üzere 2 deney tüpünde çalışılır.

	Numune	Kör
Tampon çözelti	2 mL	2 mL
Distile su	--	0,05 mL
Süpernatant	0,05 mL	--
Vortexde karıştırılır ve oda temperaturede 30 dk inkübe edilir.		
NaOH çözeltisi	10 mL	10 mL
Vortexde karıştırılır ve 405 nm'de absorbans okunarak kaydedilir.		

Hesaplama

Süpernatant ALP aktivitesi $Abs \times 434$ (U/L) formülü kullanılarak U/g protein cinsinden hesaplandı.

3.8.1.9. Beyin ve karaciğerde siyalik asit tayini (Warren, 1959)

Prensip

SA, periyodik asid oksidayonuna uğrayarak, β -formilpürivik asit oluşur. Bu bileşik, 2 mol tiyobarbütirik asid ile reaksiyonlaşarak, 549 nm'de maksimum absorbans veren renkli bir bileşik oluşturur. Bu ürün stabil değildir, bu nedenle sikloheksanon fazına çekilir. Oluşan rengin şiddeti 549 nm'de maksimum absorbansa sahiptir.

Gerekli Çözeltiler:

0,1 N H₂SO₄: 1 L'lik balon jøjeye bir miktar distile su ilave ettikten sonra üzerine 2,71 mL derişik sülfürik asid konur ve hacim distile su ile 1 L'ye tamamlanır.

0,2 M sodyum metaperiyodat (9 M fosforik asid içerisinde): 250 mL'lik balon jøjeye belli bir miktar distile su ilave edilir. Suyun üzerine 151,7 mL fosforik asid ilave edilip karıştırılır. Bu karışımın üzerine 10,695 g sodyum metaperiyodat ilave edilir, karıştırılarak çözünmesi sağlanır. Hacim distile su ile 250 mL'ye tamamlanır.

0,5 M sodyum sülfat (0,1 N H₂SO₄ içerisinde): 500 mL'lik balon jøjeye 35,51 g sodyum sülfat bir miktar 0,1 N H₂SO₄ içerisinde çözüldükten sonra hacim 500 mL'ye sülfürik asidle tamamlanır.

%10 g sodyum arsenit (0,1 M sülfürik asidde hazırlanan 0,5 M sodyum sülfat içerisinde): 10 g sodyum arsenit tartılır bir miktar 0,5 M sodyum sülfat içerisinde çözülür, hacim 0,5 M sodyum sülfat ile 100 mL'ye tamamlanır.

% 0.6 g TBA (0,1 N sülfürik asidde hazırlanan 0,5 M sodyum sülfat içerisinde): 0,6 g TBA tartılır bir miktar 0,5 M sodyum sülfat içerisinde çözülür, hacim 0,5 M sodyum sülfat ile 100 mL'ye tamamlanır (taze hazırlanır).

Sikloheksanon: Direk olarak orijinal şişesinden kullanılır.

Deneyin Yapılışı:

% 10 gramlık doku homojenatı 10 dk. 3000 rpm'de santrifüj edilir ve süpernatant alınır. 180 µL 0,1 N H₂SO₄ + 20 µL süpernatant karıştırılır, tüplerin ağzı kapatılarak 1 saat 80°C'de etüvde hidroliz edilir. Numune, standart ve kör olmak üzere 3 deney tüpü alınır. Elde edilen hidrolizat numune olarak işaretlenmiş deney tüpüne konur.

	Numune (N)
Hidrolizat	0,2 mL
0,2 M sodyum meta-periyodat	0,1 mL
20 dakika oda sıcaklığında beklenir.	
% 10 g sodyum arsenit	1 mL
Meydana gelen sarı renk kayboluncaya kadar çalkalanır.	
% 0,6 g TBA	3 mL
100 °C'lik su banyosunda 15 dakika bekletilir. Bu süre sonunda tüpler su banyosundan alınarak oda ısısına soğutulur.	
Sikloheksanon	4,3 mL

İlave edilir. Vortekslenir ve 10 dk. 3000 rpm'de santrifüj edilir. Kör olarak sikloheksanon kullanılır. Numunelerin de sikloheksanon fazı alınarak 549 nm de köre karşı absorbansları kaydedilir.

Hesaplama

Sonuçlar ekstinksiyon katsayısı ($57000/M^{-1}cm^{-1}$) kullanılarak mg/g protein cinsinden hesaplanır.

3.8.1.10. Beyin ve karaciğerde heksozamin tayini (Winzler, 1955)

Prensip

Dokudaki heksozamin miktarı, modifiye edilmiş Winzler metoduna göre tayin edilir. Belirli hacimde doku homojenatı (100-500 μ L) 20 ml'lik kapaklı sığağa dayanıklı deney tüpüne koyulur. Peptid bağlarının açığa çıkması için üzerine 1 mL 2N HCl ve 1 mL %1 fosfotungstik asid çözeltileri ilave edilir, karıştırılır. 4 saat boyunca etüvde 100°C de inkübe edilir. Bu süre sonunda etüvden çıkarılan örnekler soğutulur. 4 N NaOH ile nötrleştirilir. Hidrolizat hacmi distile su ile gerekli olduğu kadar seyreltilir. 3000 rpm'de 10 dk. Santrifüj edilir, süpernatant kullanılır.

Gerekli Çözeltiler:

Asetilaseton çözeltisi: 1 mL asetilaseton, 0,5 M Na₂CO₃ çözeltisi ile 50 mL'ye tamamlanır.

Ehrlich ayıracı: 0,8 g p-dimetilaminobenzaldehid, 30 mL metanol ve 30 mL derişik HCl'de çözülür.

Glukozamin HCl Standardı: 10 mg glukozamin hidroklorür, 10 mL distile suda çözülür. Bu çözelti stok çözeltilidir ve bu çözeltiliden konsantrasyonları 5, 10, 20, 40 ve 50 μ g/mL olacak şekilde seyreltmeler yapılarak standart çözeltiler hazırlanır.

Deneyin Yapılışı:

Numune, kör ve standart tüpleri, aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi hazırlanır.

Reaktifler	Kör	Numune	Standart
Asetilaseton Çözeltisi	1 mL	1 mL	1 mL
Distile Su	1 mL	-	-
Hidrolizat	-	1 mL	-
Standart	-	-	1 mL
Vortekslenen tüpler 15 dakika kaynar su banyosunda bekletilir. Ardından soğutulur.			
%95 Etil alkol	5 mL	5 mL	5 mL
Ehrlich Ayıracı	1 mL	1 mL	1 mL
Son hacim %95'lik etil alkol ile 10 mL ye tamamlanır.			

Absorbanslar spektrofotometrede 530 nm'de köre karşı okundu.

Hesaplama

Standart eğrisi grafiğinden yararlanılarak mide dokusunun heksozamin miktarı hesaplanır.

3.8.1.11. Beyin ve karaciğerde müsin tayini (Winzler, 1955)

Prensip

Metod, müsindeki heksoz bileşiklerinin belirlenmesi amacıyla, spektrofotometrik olarak, derişik sülfürik asidli ortamda karbohidratların orsinol ile verdiği renk reaksiyonuna dayanır.

Gerekli Çözeltiler:

2 N HCl çözeltisi: 16,57 mL derişik HCl, 100 mL'ye destile su ile tamamlanır.

%1 fosfotungstik asid çözeltisi: 1 g fosfotungstik asid, 100 mL distile suda çözülür.

4 N NaOH çözeltisi: 16 g NaOH, 100 mL distile suda çözülür.

%1,6 orsinol çözeltisi: 0,16 g orsinol monohidrat, 10 mL distile suda çözülür.

%60 H₂SO₄ çözeltisi: 33,27 mL derişik H₂SO₄, 100 mL'ye distile su ile tamamlanır.

%1 Stok glukoz çözeltisi: 100 mg glukoz biraz suda çözülür, hacmi distile su ile 10 mL'ye tamamlanır.

%95 Etil Alkol: Orijinal şişesinden kullanılır.

Çalışma standardı: %1 g glukoz çözeltisi seyreltilerek %0,1; 0,2; 0,04; 0,02 g glukoz olmak üzere bir seri çalışma satandardı hazırlanır.

Hidrolizat Hazırlanması

Dokudaki müsin miktarı, modifiye edilmiş Winzler metoduna göre tayin edilir. Belirli hacimde doku homojenatı (100-500µL) 20 mL'lik kapaklı sıcağa dayanıklı deney tüpüne koyulur. Peptid bağlarının açığa çıkması için üzerine 1 mL 2N HCl ve 1 mL %1 fosfotungstik asid çözeltileri ilave edilir, karıştırılır. 4 saat boyunca etüvde 100°C de inkübe edilir. Bu süre sonunda etüvden çıkarılan örnekler soğutulur. 4 N NaOH ile nötralize edilir. Hidrolizat hacmi distile su ile gerekli olduğu kadar seyreltilir. 4000 rpm'de 10 dk. Santrifüj edilir, süpernatant kullanılır. Kör, numune ve standart tüpleri aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi hazırlandı.

Reaktifler	Kör	Numune	Standart
Hidrolizat	-	0,25 mL	-
Distile Su	0,25 mL	-	-
Standart	-	-	0,25 mL
Orsinol	0,25 mL	0,25 mL	0,25 mL
% 60 H ₂ SO ₄	2 mL	2 mL	2 mL

Karışım 10 dakika boyunca kaynar su banyosunda tutulur, sonra buzlu suda soğutulur. Köre karşı absorban 425 nm'de okunur.

Hesaplama

Standart eğrisi yardımıyla dokudaki müsin miktarı hesaplanır.

3.8.1.12. Beyin ve karaciğerde fukoz tayini (Dische ve Shettles, 1948; Shakeerabanu ve ark., 2011)

Prensip;

Bu metotta doku homojenatında bulunan fukozların (metilpentozların) derişik sülfirik asidli ortamda -SH bileşikleri ile verdiği renk spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

Gerekli çözeltiler

H₂SO₄ çözeltisi: Bir deney tüpüne 1 hacim distile su konur. Tüp soğutulularak üzerine 6 hacim H₂SO₄ eklenir.

Sistein-HCl çözeltisi (%3g): 3g sistein-HCl 100 mL distile suda çözünür.

Fukoz stok standart çözeltisi (%0,01 g fukoz): 0,01 g fukoz 1 mL distile suda çözülür. Bu çözelti %1g lık fukoz çözeltisidir. Bu çözelti iki kere 1/10 oranında seyreltilerek %0,01 g fukoz çözeltisi elde edilir.

Hidrolizat Hazırlanması: Belirli hacimde doku homojenatı (100-500µL) 20 mL'lik kapaklı sığağa dayanıklı deney tüpüne koyulur. Üzerine 1 mL 2N HCl ve 1 mL %1 fosfotungstik asid çözeltileri ilave edilir, karıştırılır. 4 saat boyunca etüvde 100°C de inkübe edilir. Bu süre sonunda etüvden çıkarılan örnekler soğutulur. 4 N NaOH ile nötralize edilir. Hidrolizat hacmi distile su ile gerekli olduğu kadar seyreltilir. 4000 rpm'de 10 dk. Santrifüj edilir, süpernatant kullanılır.

Deneyin yapılışı

	N	N. Körü sisteinsiz (µg/ mL)	Std 1	Std 5	Std 10	Std 20	Std 30	Kör	Kör sisteinsiz
Hidrolizat (mL)	1	1	--	--	--	--	--	--	--
%0,01g fukoz (mL)	--	--	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	--	--
Distile su (mL)	--	0,1	0,99	0,95	0,9	0,8	0,7	1	1
H ₂ SO ₄ çöz. (mL)	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Sülfürik asid ilavesi tüp dışarıdan soğutulularak yapılır, sonra 20-22° C’de 3 dk. bekletilir. 5 dk. kaynar su banyosunda inkübe edilir. Buzlu su ile soğutulur.									
Sistein çöz. (mL)	0,1	--	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	--
Karıştırılır, 60 dk. karanlıkta bekletilir.									

Açık yeşil-sarı renk oluşur. Oluşan rengin absorbansı 396 nm ve 430 nm’de havaya karşı ayrı ayrı okunur.

Hesaplama

Absorbans değerlerinden kör değerleri çıkarılır. İki dalga boyundaki absorbans farkları bulunur. Standart grafiği eğrisi yardımıyla homojenattaki fukoz miktarı hesaplanır.

3.9. İstatiksel Değerlendirme

Çalışmanın biyoistatistiksel analizinde Graphpad Prism 5.0 (Graphpad Yazılım, San Diego, Ca, ABD) programı kullanılmıştır. Veriler ortalama ± standart sapma olarak tanımlanmıştır. Çoklu grupları karşılaştırmada ANOVA varyans analizi, gruplararası ikili karşılaştırmalar için de Tukey testi kullanılmıştır.

P < 0,05’ten küçük değerler anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Kan Glukozu Sonuçları

Kan glukoz değerleri deney başlangıcında (0. gün) tüm gruplarda birbirine benzer düzeylerde bulundu. Aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. M, ME, MK ve MEK gruplarında yapılan 3 ay (12. hafta) süreyle %10 fruktoz uygulaması sonrası dönemde kan glukoz seviyeleri deney başlangıcına göre anlamlı olarak yükseldi. %10 fruktoz sonrası kalori kısıtlaması yapılan grupta kan glukozu M grubuna göre anlamlı olarak düştü. Egzersiz uygulaması da benzer şekilde %10 fruktoz diyetinin neden olduğu kan glukozundaki artışı düşürdü. Egzersiz ile bu düşüş M grubuna göre anlamlı olmasına rağmen kontrol grubuna göre kan glukozu anlamlı olarak yüksek kaldı. Her iki uygulamanın yapılması ise metabolik sendrom grubuna göre kan glukozunu anlamlı olarak düşürdü. (Tablo 4, Şekil 2)

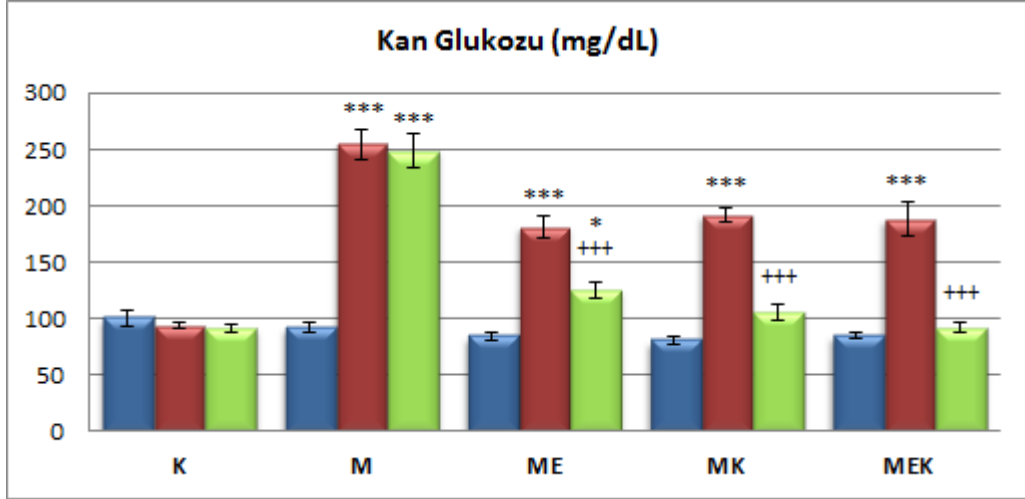
Tablo 4 - Kan glukoz değerleri (mg/dL) ve karşılaştırılması

Dönem		K (n=5)	M (n=11)	ME (n=9)	MK (n=8)	MEK (n=12)
Deney başlangıcı (0. gün)	Ort.	100	92	84	80	85
	SD	6,90	4,10	3,90	3,30	2,60
M oluşması (12. hafta)	Ort.	94	255 ***	181 ***	192 ***	188 ***
	SD	3,20	13,40	9,60	6,50	15,60
Deney sonu (18. hafta)	Ort.	91	249 ***	125 * ⁺⁺⁺	105 ⁺⁺⁺	92 ⁺⁺⁺
	SD	4,10	15,20	6,40	6,70	3,60

K = Kontrol, M = Metabolik sendrom, ME = Metabolik sendrom ve egzersiz, MK = Metabolik sendrom ve kalori kısıtlaması, MEK = Metabolik sendrom, egzersiz ve kalori kısıtlaması, Ort: Ortalama, SD: Standart sapma

*p<0.05, *** p<0.001: Her grupta deney başlangıcına göre anlamlı,

+++ p<0.001: Her grupta M oluşması sonrasına göre anlamlıdır.



Şekil 2 - Kan glukoz değerlerinin grafiksel gösterimi

Mavi bar = deney başlangıcı (0. gün), kırmızı bar = M oluşması sonrası (12. hafta), yeşil bar = deney sonu (18. hafta)

K = Kontrol, M = Metabolik sendrom, ME = Metabolik sendrom ve egzersiz, MK = Metabolik sendrom ve kalori kısıtlaması, MEK = Metabolik sendrom, egzersiz ve kalori kısıtlaması

* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$: Her grupta deney başlangıcına göre anlamlı,

+++ $p < 0.001$: Her grupta M oluşması sonrasına göre anlamlıdır.

4.2. Beyin Dokusuna Ait Sonuçlar

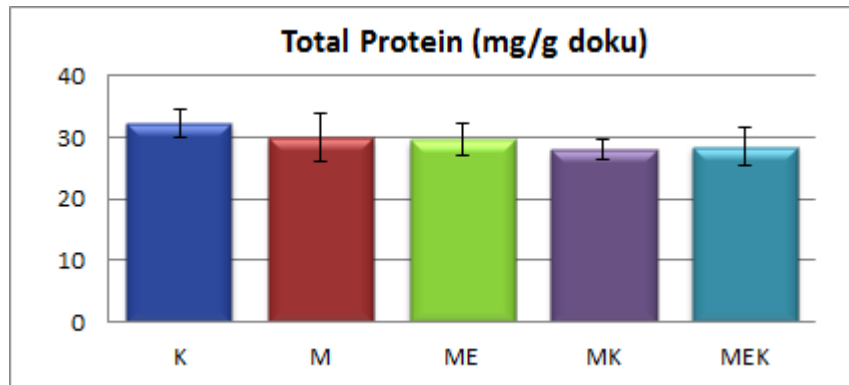
4.2.1. Total protein sonuçları

Beyin dokusunda total protein değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p < 0,1$) (Tablo 5, Şekil 3).

Tablo 5 - Beyin dokusuna ait total protein değerleri ve karşılaştırılması (mg protein /g doku)

	K (n=5)	M (n=11)	ME (n=9)	MK (n=8)	MEK (n=12)	P (Anova)
Ortalama değer	32,20	29,91	29,56	28,00	28,42	0,1215
Standart sapma	2,28	3,94	2,60	1,60	3,15	

K = Kontrol, M = Metabolik sendrom, ME = Metabolik sendrom ve egzersiz, MK = Metabolik sendrom ve kalori kısıtlaması, MEK = Metabolik sendrom, egzersiz ve kalori kısıtlaması,



Şekil 3 - Beyin dokusu total protein değerlerinin grafiksel gösterimi

4.2.2. Beyin dokusuna ait doku hasar parametrelerin sonuçları

Beyinde doku hasarını gösteren parametrelerden doku faktörü, lipid peroksidasyon, siyalik asit, heksozamin, müsün ve fukoz sonuçları Tablo 6'da ve Şekil 4'te verilmektedir.

Tablo 6 - Beyin dokusunda doku hasar parametrelerinin değerleri ve karşılaştırılması

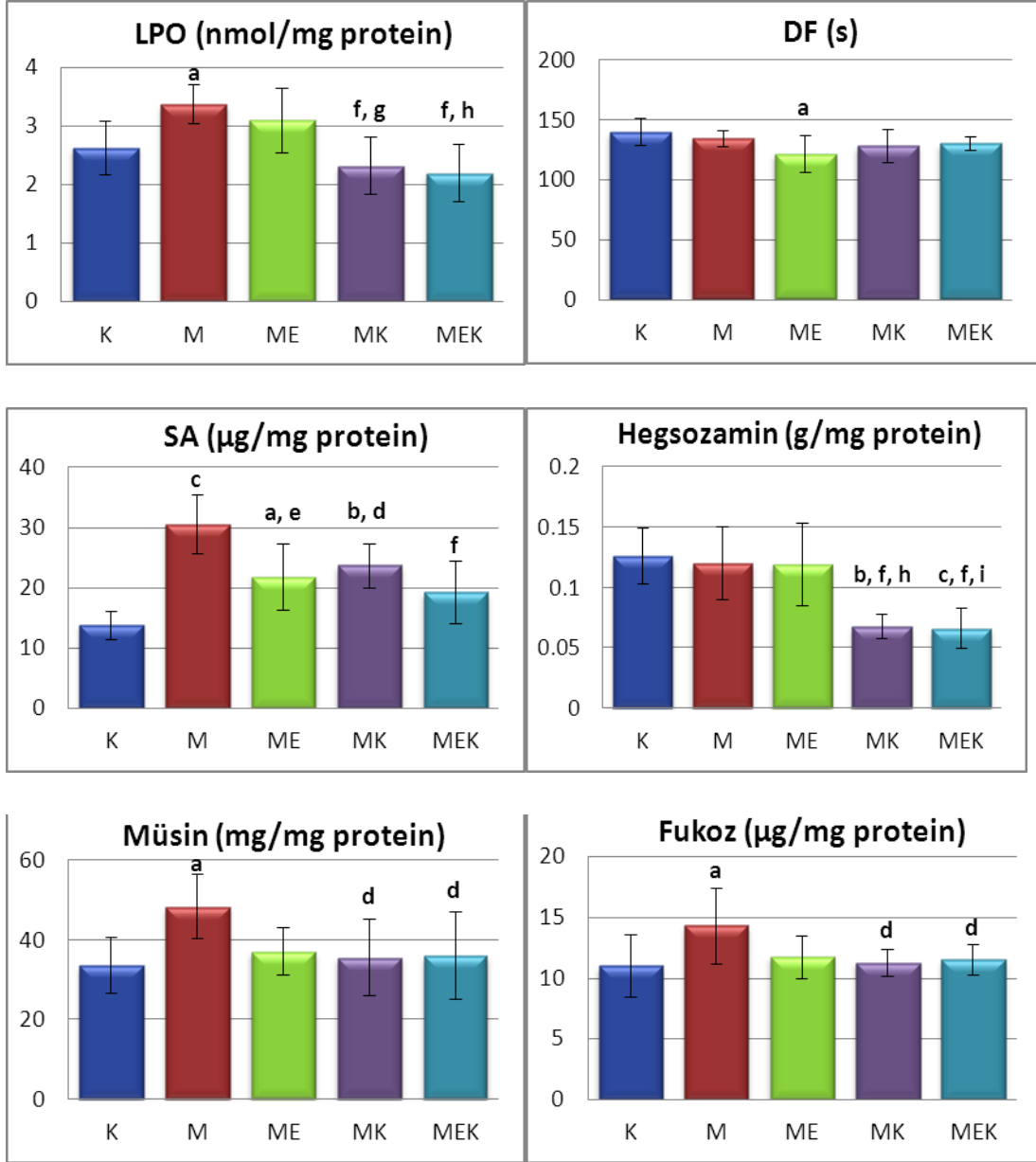
Parametreler		K (n=5)	M (n=11)	ME (n=9)	MK (n=8)	MEK (n=12)	P (Anova)
LPO (nmol/mg protein)	Ort.	2,62	3,36 ^a	3,09	2,32 ^{f,g}	2,20 ^{f,h}	0,0001
	SD	0,46	0,33	0,55	0,48	0,49	
DF (saniye)	Ort.	140,00	134,20	121,6 ^a	128,00	130,40	0,0242
	SD	11,25	6,35	15,00	13,66	5,40	
SA (µg/mg protein)	Ort.	13,80	30,50 ^c	21,78 ^{a,e}	23,63 ^{b,d}	19,18 ^f	0,0001
	SD	2,39	4,85	5,43	3,74	5,19	
Heksozamin (g/mg protein)	Ort.	0,13	0,12	0,12	0,07 ^{b,f,h}	0,07 ^{c,f,i}	0,0001
	SD	0,02	0,03	0,03	0,01	0,02	
Müsün (mg/mg protein)	Ort.	33,60	48,38 ^a	37,00	35,60 ^d	35,89 ^d	0,0197
	SD	7,09	8,16	6,00	9,60	10,91	
Fukoz (µg /mg protein)	Ort.	11,00	14,30 ^a	11,75	11,29 ^d	11,50 ^d	0,0121
	SD	2,55	3,13	1,75	1,11	1,24	

K = Kontrol, M = Metabolik sendrom, ME = Metabolik sendrom ve egzersiz, MK = Metabolik sendrom ve kalori kısıtlaması, MEK = Metabolik sendrom, egzersiz ve kalori kısıtlaması, Ort: Ortalama, SD: Standart sapma

^ap<0,05, ^bp<0,01, ^cp<0,001 K grubuna göre anlamlıdır,

^dp<0,05, ^ep<0,01, ^fp<0,001 M grubuna göre anlamlıdır,

^gp<0,05, ^hp<0,01, ⁱp<0,001 ME grubuna göre anlamlıdır.



Şekil 4 - Beyin dokusunda doku hasar parametrelerinin grafiksel gösterimi

K = Kontrol, M = Metabolik sendrom, ME = Metabolik sendrom ve egzersiz, MK = Metabolik sendrom ve kalori kısıtlaması, MEK = Metabolik sendrom, egzersiz ve kalori kısıtlaması

^ap<0,05, ^bp<0,01, ^cp<0,001 K grubuna göre anlamlıdır,

^dp<0,05, ^ep<0,01, ^fp<0,001 M grubuna göre anlamlıdır,

^gp<0,05, ^hp<0,01, ⁱp<0,001 ME grubuna göre anlamlıdır.

Beyinde LPO değerleri M grubunda K grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. MK ve MEK gruplarında LPO değerlerinde M grubuna göre anlamlı derecede azalma, yine MK ve MEK gruplarında ME grubuna göre LPO değerlerinde anlamlı derecede azalma gözlenmiştir.

Beyinde K ile M gruplarının DF aktiviteleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken, ME grubunun DF aktivitesi K grubuna göre anlamlı derecede artmıştır (sürenin kısalması aktivitenin artması anlamına gelmektedir).

Beyinde K grubuna göre SA değerleri M, ME ve MK gruplarında anlamlı olarak yükselmiş, M grubuna göre ise ME, MK ve MEK gruplarında SA değerleri anlamlı olarak düşmüştür.

Beyinde MK ve MEK gruplarında heksozamin değerleri K, M ve ME grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Beyinde müsin ve fukoz değerleri K grubuna göre M grubunda anlamlı olarak artmış, MK ve MEK gruplarında ise müsin ve fukoz değerleri M grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır.

4.2.3. Beyin dokusu antioksidan parametrelerin sonuçları

Beyin dokusunda incelenen antioksidan parametrelerden GSH düzeyleri ile SOD, CAT ve GST aktiviteleri, anlamlılıkları ve karşılaştırılması Tablo 7 ve Şekil 5'te gösterilmiştir.

Tablo 7 - Beyin dokusunda antioksidan parametrelerin değerleri ve karşılaştırılması

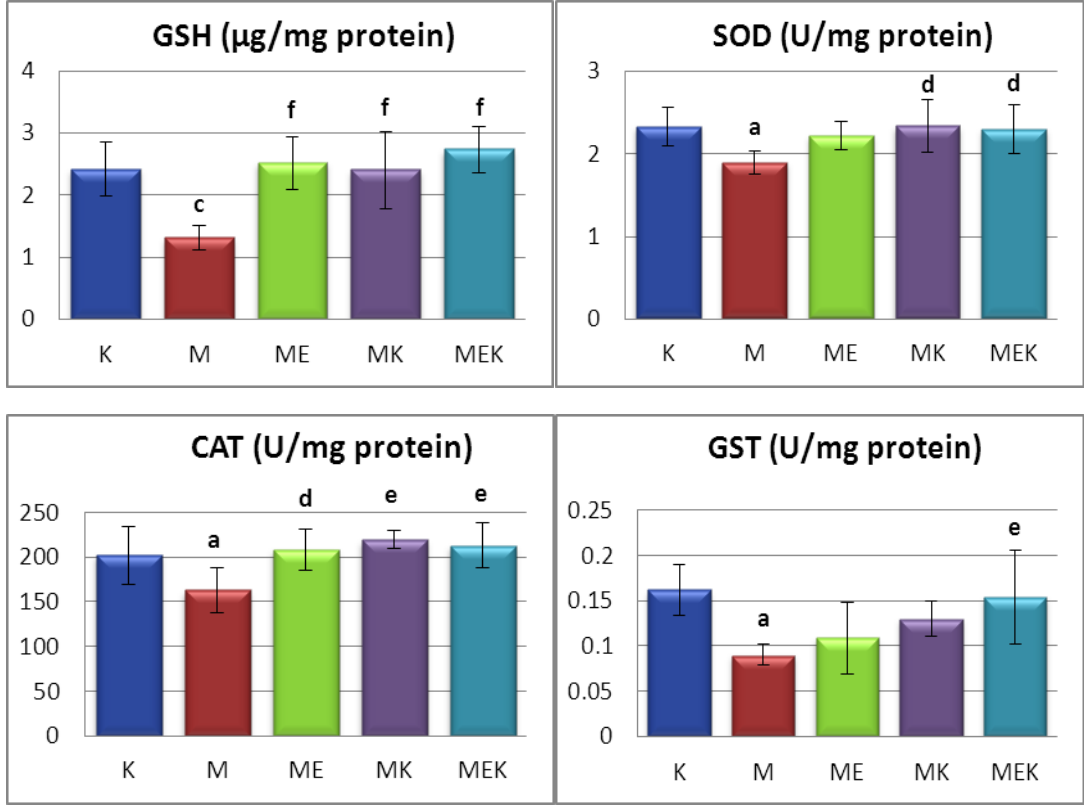
Parametreler		K (n=5)	M (n=11)	ME (n=9)	MK (n=8)	MEK (n=12)	P (Anova)
GSH (µg/mg protein)	Ort.	2,42	1,32 ^c	2,52 ^f	2,41 ^f	2,74 ^f	0,0001
	SD	0,43	0,19	0,42	0,63	0,37	
SOD (U/mg protein)	Ort.	2,33	1,89 ^a	2,22	2,34 ^d	2,30 ^d	0,0311
	SD	0,24	0,14	0,17	0,32	0,30	
CAT (U/mg protein)	Ort.	202,10	163,20 ^a	208,40 ^d	219,40 ^e	212,60 ^e	0,0041
	SD	32,44	25,16	22,68	9,69	25,35	
GST (U/mg protein)	Ort.	0,16	0,09 ^a	0,11	0,13	0,15 ^e	0,0025
	SD	0,03	0,01	0,04	0,02	0,05	

K = Kontrol, M = Metabolik sendrom, ME = Metabolik sendrom ve egzersiz, MK = Metabolik sendrom ve kalori kısıtlaması, MEK = Metabolik sendrom, egzersiz ve kalori kısıtlaması Ort: Ortalama, SD: Standard sapma

^ap<0,05, ^bp<0,01, ^cp<0,001 K grubuna göre anlamlıdır,

^dp<0,05, ^ep<0,01, ^fp<0,001 M grubuna göre anlamlıdır,

^gp<0,05, ^hp<0,01, ⁱp<0,001 ME grubuna göre anlamlıdır.



Şekil 5 - Beyin dokusunda antioksidan parametrelerin grafiksel gösterimi

K = Kontrol, M = Metabolik sendrom, ME = Metabolik sendrom ve egzersiz, MK = Metabolik sendrom ve kalori kısıtlaması, MEK = Metabolik sendrom, egzersiz ve kalori kısıtlaması

^ap<0,05, ^bp<0,01, ^cp<0,001 K grubuna göre anlamlıdır,

^dp<0,05, ^ep<0,01, ^fp<0,001 M grubuna göre anlamlıdır,

^gp<0,05, ^hp<0,01, ⁱp<0,001 ME grubuna göre anlamlıdır.

Beyin dokusunda GSH düzeyleri M grubunda K grubuna göre anlamlı derecede azalmış, ME, MK ve MEK gruplarında M grubuna göre anlamlı olarak artmıştır.

Beyin dokusunda SOD aktivitesi M grubunda K grubuna göre anlamlı derecede azalmış, MK ve MEK gruplarında M grubuna göre anlamlı olarak artmıştır.

Beyin dokusunda CAT aktivitesi M grubunda K grubuna göre anlamlı derecede azalmış, ME, MK ve MEK gruplarında M grubuna göre anlamlı olarak artmıştır.

Beyin dokusunda GST aktivitesi M grubunda K grubuna göre anlamlı derecede azalmış, MEK grubunda ise M grubuna göre anlamlı olarak artmıştır.

4.3. Karaciğer Dokusuna Ait Sonuçlar

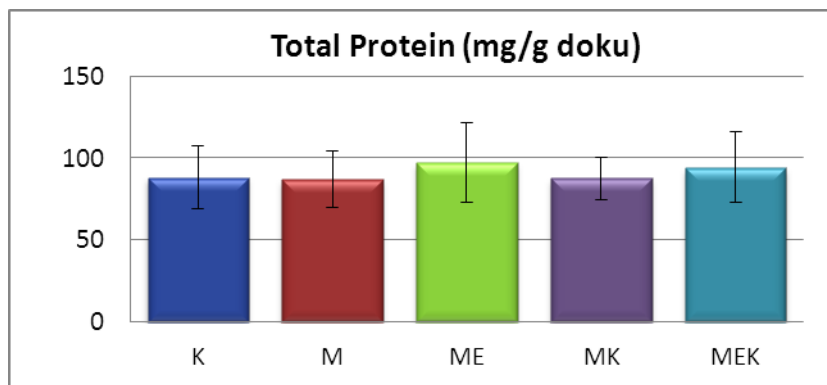
4.3.1. Total protein sonuçları

Karaciğer dokusu total protein parametresinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 8, Şekil 6).

Tablo 8 - Karaciğer dokusunda total protein değerleri (mg/g doku)

	K (n=5)	M (n=11)	ME (n=9)	MK (n=8)	MEK (n=12)	P (Anova)
Ortalama değer	88,40	87,00	97,33	87,75	94,33	0,7288
Standart sapma	19,37	16,93	24,22	12,90	21,66	

K = Kontrol, M = Metabolik sendrom, ME = Metabolik sendrom ve egzersiz, MK = Metabolik sendrom ve kalori kısıtlaması, MEK = Metabolik sendrom, egzersiz ve kalori kısıtlaması



Şekil 6 - Karaciğer dokusunda total protein değerlerinin grafiksel gösterimi

4.3.2. Karaciğer dokusuna ait doku hasar parametrelerin sonuçları

Karaciğerde doku hasarını gösteren parametrelerden lipid peroksidasyon, doku faktörü, siyalik asit, heksozamin, müsin ve fukoz sonuçları Tablo 9’da ve şekil 7’de verilmektedir.

Tablo 9 - Karaciğerde doku hasar parametrelerin değerleri ve karşılaştırılması

Parametreler		K (n=5)	M (n=11)	ME (n=9)	MK (n=8)	MEK (n=12)	P (Anova)
LPO (nmol/mg protein)	Ort.	0,41	0,63 ^c	0,45 ^f	0,42 ^f	0,44 ^f	0,0001
	SD	0,08	0,08	0,05	0,08	0,05	
DF (saniye)	Ort.	80,20	120,50 ^b	111,10 ^a	81,50 ^{f,g}	82,58 ^{f,g}	0,0001
	SD	12,07	24,85	25,63	11,74	9,85	
SA (µg/mg protein)	Ort.	4,06	3,47	3,67	5,95 ^{c,f,i}	4,92 ^{a,f,i,n}	0,0001
	SD	0,16	0,26	0,50	0,58	0,71	
ALP (U/g protein)	Ort.	1,73	1,66	2,08	1,48	1,30 ^h	0,0042
	SD	0,40	0,56	0,43	0,35	0,29	
Heksozamin (g/mg protein)	Ort.	19	17,55	17,56	18,13	17,33	0,4373
	SD	1,73	1,57	2,07	1,96	1,50	
Müsin (mg/mg protein)	Ort.	25,2	21,36	19,56	23,13	19,58	0,0888
	SD	2,95	5,35	4,45	5,03	3,06	
Fukoz (µg /mg protein)	Ort.	29,85	27,07	24,95	22,22	45,47 ^{b,f,i,n}	0,0001
	SD	3,38	6,25	8,53	6,40	9,22	

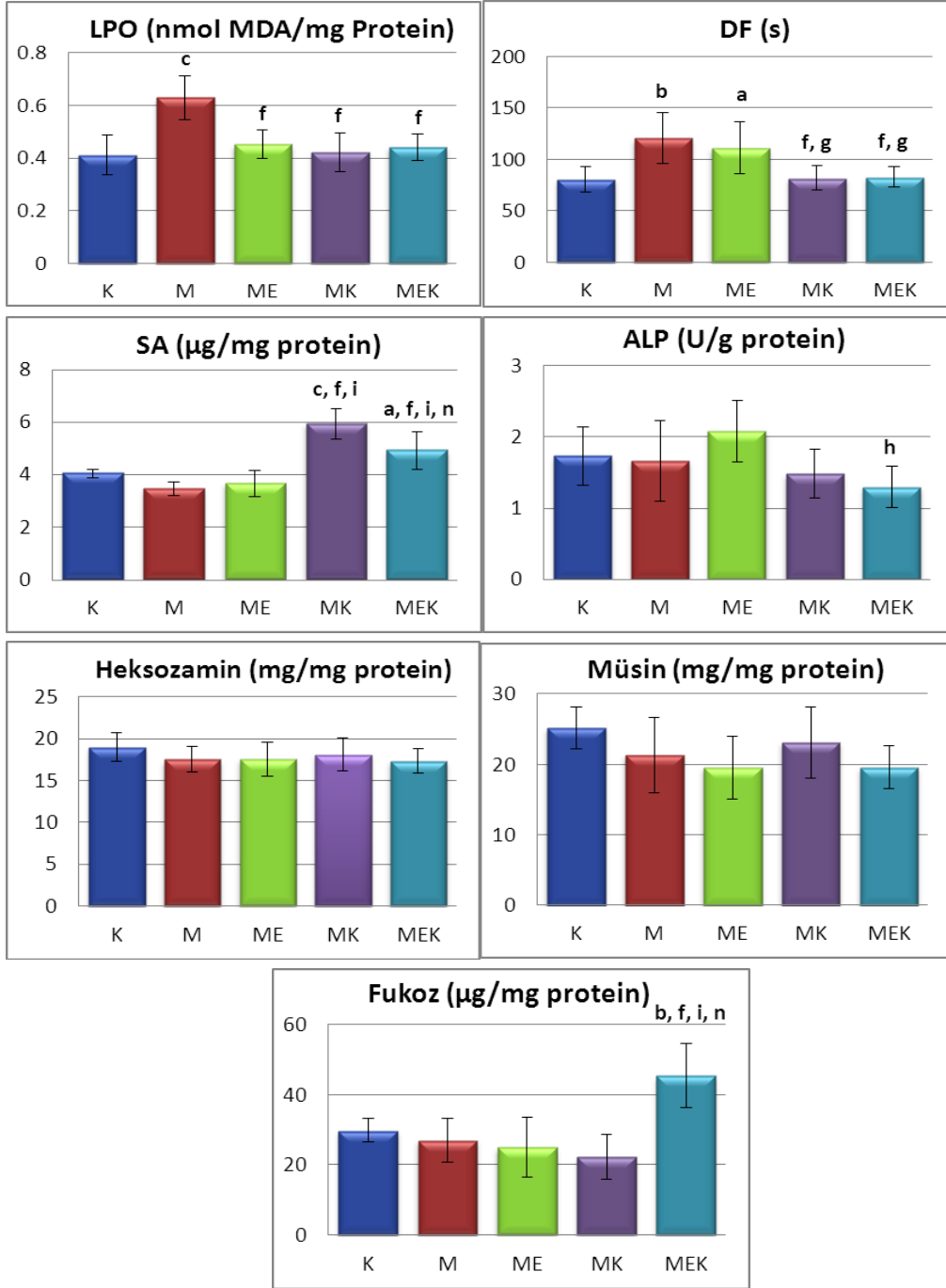
K = Kontrol, M = Metabolik sendrom, ME = Metabolik sendrom ve egzersiz, MK = Metabolik sendrom ve kalori kısıtlaması, MEK = Metabolik sendrom, egzersiz ve kalori kısıtlaması, Ort: Ortalama, SD: Standard sapma

^ap<0,05, ^bp<0,01, ^cp<0,001 K grubuna göre anlamlıdır,

^dp<0,05, ^ep<0,01, ^fp<0,001 M grubuna göre anlamlıdır,

^gp<0,05, ^hp<0,01, ⁱp<0,001 ME grubuna göre anlamlıdır,

^kp<0,05, ^mp<0,01, ⁿp<0,001 MK grubuna göre anlamlıdır.



Şekil 7 - Karaciğer dokusunda doku hasar parametrelerinin grafiksel gösterimi

K = Kontrol, M = Metabolik sendrom, ME = Metabolik sendrom ve egzersiz, MK = Metabolik sendrom ve kalori kısıtlaması, MEK = Metabolik sendrom, egzersiz ve kalori kısıtlaması

^ap<0,05, ^bp<0,01, ^cp<0,001 K grubuna göre anlamlıdır,

^dp<0,05, ^ep<0,01, ^fp<0,001 M grubuna göre anlamlıdır,

^gp<0,05, ^hp<0,01, ⁱp<0,001 ME grubuna göre anlamlıdır,

^kp<0,05, ^mp<0,01, ⁿp<0,001 MK grubuna göre anlamlıdır.

Karaciğerde M grubunda K grubuna göre LPO değerleri anlamlı olarak artmış; ME grubu, MK ve MEK grubunda M grubuna göre LPO değerlerinde anlamlı olarak azalmıştır.

Karaciğerde M ve ME gruplarında K grubuna göre DF aktivitelerinde anlamlı azalma gözlenmiştir. MK ve MEK gruplarında M grubuna göre anlamlı artma, yine MK ve MEK gruplarında ME grubuna göre anlamlı artma gözlenmiştir.

Karaciğerde K grubu ile M grubu SA değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. MK grubunda K, M ve ME grubuna göre anlamlı artış gözlenirken, MEK grubunda K, M, ME ve MK grubuna göre anlamlı artış gözlenmiştir.

Karaciğerde K grubu ile M grubu ALP aktivite değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken, MEK grubunda ME grubuna göre ALP aktivite değerleri arasında anlamlı azalma gözlenmiştir.

Heksozamin ve müsin parametrelerinde gruplar arasında anlamlılık bulunamamıştır.

K grubu ile M grubunun fukoz değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken, MEK grubunda K, M, ME ve MK grubuna göre anlamlı artış gözlenmiştir.

4.3.3. Karaciğer dokusu antioksidan parametrelerin sonuçları

Karaciğer dokusunda incelenen antioksidan parametrelerden GSH düzeyleri ile SOD, CAT ve GST aktiviteleri, anlamlılıkları ve karşılaştırılması Tablo 10 ve Şekil 8'de gösterilmiştir.

Tablo 10 - Karaciğer dokusunda antioksidan parametrelerin değerleri ve karşılaştırılması

Parametreler		K (n=5)	M (n=11)	ME (n=9)	MK (n=8)	MEK (n=12)	P (Anova)
GSH (µg/mg protein)	Ort.	1,69	1,05 ^c	1,64 ^f	1,62 ^f	1,79 ^f	0,0001
	SD	0,23	0,07	0,20	0,11	0,26	
SOD (U/mg protein)	Ort.	2,12	1,37 ^c	1,65 ^b	1,50 ^c	2,03 ^{f,g,n}	0,0001
	SD	0,27	0,14	0,15	0,20	0,26	
CAT (U/mg protein)	Ort.	67,96	35,26 ^c	29,31 ^c	60,07 ^{f,i}	58,27 ^{f,i}	0,0001
	SD	12,22	10,47	11,17	11,30	8,54	
GST (U/mg protein)	Ort.	0,41	0,36	0,40	0,29	0,19 ^{b,e,i}	0,0003
	SD	0,07	0,07	0,18	0,10	0,04	

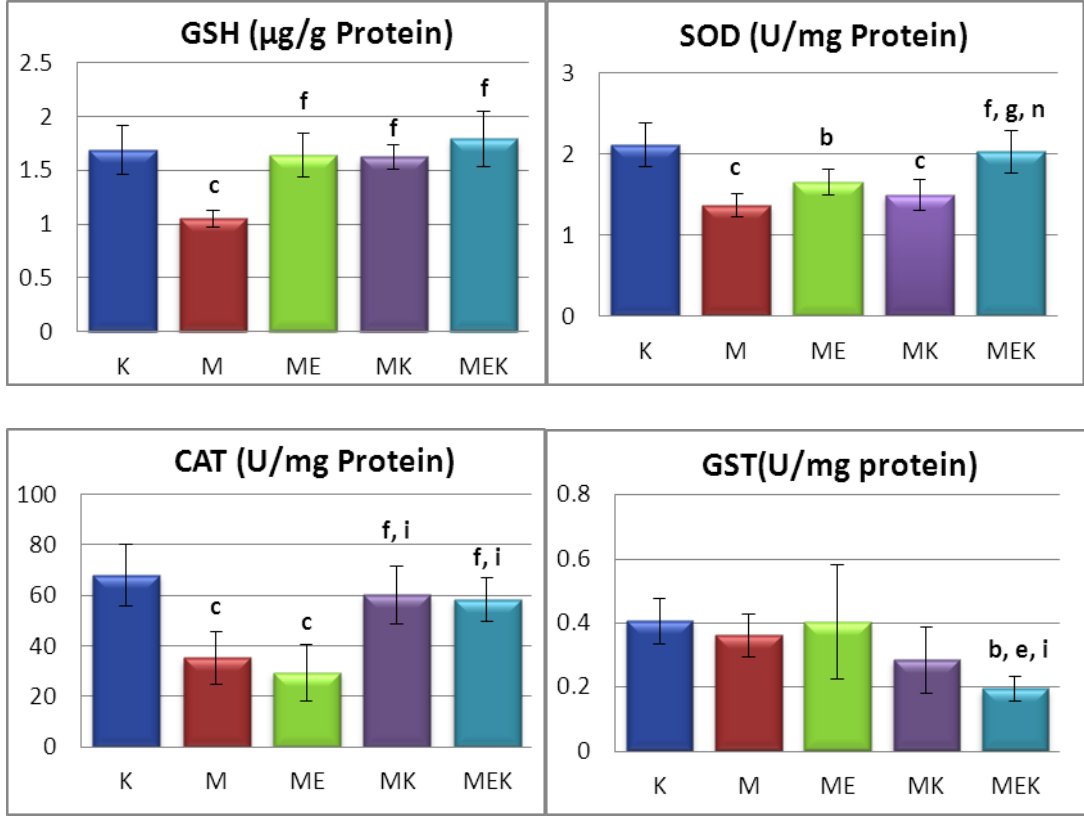
K = Kontrol, M = Metabolik sendrom, ME = Metabolik sendrom ve egzersiz, MK = Metabolik sendrom ve kalori kısıtlaması, MEK = Metabolik sendrom, egzersiz ve kalori kısıtlaması, Ort: Ortalama, SD: Standard sapma

^ap<0,05, ^bp<0,01, ^cp<0,001 K grubuna göre anlamlıdır,

^dp<0,05, ^ep<0,01, ^fp<0,001 M grubuna göre anlamlıdır,

^gp<0,05, ^hp<0,01, ⁱp<0,001 ME grubuna göre anlamlıdır,

^kp<0,05, ^mp<0,01, ⁿp<0,001 MK grubuna göre anlamlıdır.



Şekil 8 - Karaciğerde antioksidan parametrelerin grafiksel gösterimi

K = Kontrol, M = Metabolik sendrom, ME = Metabolik sendrom ve egzersiz, MK = Metabolik sendrom ve kalori kısıtlaması, MEK = Metabolik sendrom, egzersiz ve kalori kısıtlaması

^ap<0,05, ^bp<0,01, ^cp<0,001 K grubuna göre anlamlıdır,

^dp<0,05, ^ep<0,01, ^fp<0,001 M grubuna göre anlamlıdır,

^gp<0,05, ^hp<0,01, ⁱp<0,001 ME grubuna göre anlamlıdır,

^kp<0,05, ^mp<0,01, ⁿp<0,001 MK grubuna göre anlamlıdır.

Karaciğerde M grubunda K grubuna göre GSH değerlerinde anlamlı azalma, ME grubu, MK ve MEK grubunda M grubuna göre GSH değerlerinde anlamlı artış tesbit edilmiştir.

Karaciğerde M, ME ve MK grubunda kontrole göre SOD aktivite değerlerinde anlamlı azalma, MEK grubunda ise M, ME ve MK grubuna göre anlamlı artış gözlenmiştir.

M ve ME grubunda K grubuna göre CAT aktivite değerlerinde anlamlı azalma gözlenmiş, MK ve MEK grubunda M grubu ve ME grubuna göre anlamlı artış gözlenmiştir.

K grubu ile M grubu GST aktivite değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken, MEK grubunda K, M ve ME grubuna göre anlamlı azalma gözlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom; insülin rezistansı, abdominal obezite, hiperinsülinemi, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize olan patofizyolojik bir durumdur (Reaven GM, 1988). Bu hastalığın modern hayat tarzı ile birlikte gelen aşırı yemek ve sedanter yaşam ile ortaya çıktığı, özellikle diyet içeriğindeki fruktozun obeziteyle birlikte diğer hastalıkları da tetiklediği bilinmektedir (Dalle-Donne ve ark, 2006). Metabolik sendrom gelişiminden genetik ve çevresel faktörler sorumludur. Çevresel faktörlerden en önemlisi de son yıllarda hızlı bir şekilde artan fruktoz tüketimi olduğu bilinmektedir (Rutledge ve Adeli, 2007; Ritz E, 2007). Ambalajlı hazır gıdalarda yüksek fruktoz içerikli mısır şurubu kullanılmaktadır. Fruktoz içeren çikolata, kek, bisküvi, şekerlemeler, reçel, marmelat ve diğer jöle türü besinler ile meyve suyu, soğuk çay, meyveli sodalar ve gazlı içeceklerin fazla miktarda alınması ile fruktoz tüketimi artmaktadır.

Bu çalışmada yüksek fruktoz diyeti ile metabolik sendrom oluşturulmuş sıçanların beyin ve karaciğer dokularında meydana gelen doku hasarı ve oksidatif strese karşı egzersiz ve/veya kalori kısıtlamasının tedavi edici etkisi araştırılmıştır.

Deney hayvanlarına yem veya içme suyu ile yüksek oranda fruktoz verilmesi metabolik sendrom modeli oluşturmak için en yaygın kullanılan yöntemdir (Rutledge ve Adeli, 2007; Ritz E, 2007; Cirillo ve ark, 2009; Abdullah ve ark, 2009; Pasko ve ark, 2010; Singh ve ark, 2010; Paško ve ark, 2011; Akar ve ark, 2012; Babacanoğlu ve ark, 2013; Masterjohn ve ark, 2013). Fruktoz; dozuna ve kullanım süresine bağlı olarak glukoz intoleransı, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve karaciğer yağlanması, dolaylı olarak kalp ve beyin damarlarında tıkanma gibi geniş spektrumlu bir tablo oluşmaktadır (Akar ve ark, 2012; Babacanoğlu ve ark, 2013; Masterjohn ve ark, 2013).

Yüksek miktarda fruktozla beslenmenin direkt olarak hipertansiyona neden olduğu bilinmektedir (Miller ve Adeli, 2008). Yüksek-fruktozlu diyetlerin insülin düzeylerini artırıp insülin rezistansına neden olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (Gaby AR, 2005; Rutledge ve Adeli, 2007; Kitagawa ve ark, 2012). Hem insan hem de hayvan çalışmaları neticesinde fruktoz tüketiminin TG artışına neden olabileceği yönünde ortak sonuca varılmıştır (Parks ve Hellerstein, 2000; Elliott ve ark, 2002; Gaby AR, 2005).

Metabolik sendrom modeli genellikle fruktozun %60-65 oranında diyetle veya %10-30 oranında içme suyuna eklenmesi ile oluşturulmaktadır (Jia ve Wu, 2007; Bagul ve ark, 2012; Akar ve ark, 2012; Masterjohn ve ark, 2013; Babacanoğlu ve ark, 2013). Meşrubatların içeriğindeki karbonhidrat oranının da %7-15 olduğu bilinmektedir (Ventura ve ark, 2011).

Bir çok çalışmaya göre içme suyunda %10 fruktoz içeren diyet ile 6 veya 8 hafta süre beslenen sıçanlarının plazma/serumlarında TG, insülin ve glukoz düzeylerinde artış olduğu (Zhao ve ark, 2009; Giani ve ark, 2009; Wang ve ark, 2013), endotel işlev bozukluğu ve düz kas proliferasyonu meydana geldiği (Steinberg ve ark, 1996), plazma/serum glukoz, insulin ve TG düzeylerindeki artışa ilaveten HOMA değerlerinin arttığı bulunmuş, ayrıca serumda oksidatif stresin arttığı da gösterilmiştir (Abdullah ve ark, 2009; Delbosc ve ark, 2005; Kannappan, 2010; Singh, 2010).

Biz de çalışmamızda yukarıdaki çalışmaların sonuçlarına uyumlu olarak 18 hafta süreyle %10 fruktoz uygulaması sonrasında sıçanların 12. hafta ve 18. hafta kan glukoz değerlerini deney başlangıcına göre anlamlı olarak yüksek bulduk.

Oksidatif stres nedeniyle oluşan ROS'ların (O_2^- , H_2O_2 ve OH^- gibi) çeşitli dokularda oksidan hasara neden oldukları gösterilmiştir (Sözmen E, 2006). Bu durum antioksidan sistem elemanlarının (SOD, CAT, C ve E vitamini, indirgenmiş

GSH) tükenmesi, çeşitli inflamatuvar aracı moleküllerinin indüklediği hücre hasarının gelişmesi, organ fonksiyon bozukluğu ve ölümle sonuçlanır (Macdonald, 2003; Demirbilek ve ark, 2004). Çalışmamızda karaciğer ve beyinde doku hasar parametrelerinden LPO, DF, ALP, SA, heksozamin, müsün, fukoz ve antioksidan parametrelerden ise GSH, SOD, CAT, GST araştırılmıştır.

Lipid peroksidasyonu; ROS aracılığıyla, hücre membranının hasarı ve yıkımından sorumlu önemli etkenlerden birisidir. Aynı zamanda; hücre lizisine neden olan protein denatürasyonunun artması ile membran akışkanlığı ve permeabilitesinin değişmesi de doku hasarının ilerlemesinde rol oynamaktadır. Dokularda LPO'nun son ürünlerinden olan MDA tayinleri ile oksidatif hasarın belirlenmesi mümkündür. LPO ürünleri de dokuda benzer toksik etkiler gösterip, serbest radikallerin hasarı başlatmasını indüklemektedir (Sener ve Arbak, 2005).

Buna karşın; endojen bir antioksidan olan redükte GSH, oksidatif hasarın neden olduğu çeşitli zararlı uyarılara karşı, özellikle serbest radikallere yanıt veren hücre içi koruyucu mekanizma bileşenlerinden birisidir (İçeri, 2005; Sener ve Toklu, 2005).

SOD ve CAT antioksidan savunma mekanizmasında yer alan önemli hücre içi enzimlerdir. SOD; hücre içerisinde $O_2^{\cdot-}$ 'i substrat olarak kullanarak moleküler oksijen ve H_2O_2 ürünlerini meydana getiren bir metaloenzimdir. CAT ise; oluşan H_2O_2 'i substrat olarak kullanan, oksijen ve suya parçalayıp H_2O_2 detoksifikasyonunu sağlayan peroksidaz türü bir enzimdir (Greenwald, 1990; Guemouri, 1991; Macdonald, 2003).

Bazı araştırmacılar %60 oranında fruktoz içeren yemle beslenen sıçanlarda 2-5 haftalık dönemde karaciğerde MDA düzeylerini incelemişler ve bazıları MDA düzeylerinin arttığını (Kim ve ark, 2010; Yokozawa ve ark, 2008), diğerleri ise değişmediğini (Rault-Nania, 2008) belirtmişlerdir. %60 oranında fruktoz içeren

diyetle beslenmenin karaciğerde prooksidan-antioksidan denge üzerine etkisini ayrıntılı inceleyen iki çalışma bulunmaktadır (Kannappan, 2010; Reddy, 2009). Reddy ve arkadaşları yüksek fruktoz diyeti uygulamasından 2 ay sonra serumda glukoz, insülin ve TG düzeylerinin arttığını, karaciğerde MDA ve protein karbonil düzeylerinde bir artış ve GSH, SOD, CAT ve GST aktivitelerinde bir azalma bulmuşlardır (Reddy, 2009).

Kannappan ve arkadaşları %60 fruktoz içeren diyetle 2 ay süre ile besledikleri sıçanlarda Reddy ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde plazma glukoz ve insülin düzeyleri ve HOMA değerlerinin arttığını, karaciğerde MDA, LPO, PCO düzeylerinde bir artış, GSH, E vitamini ve C vitamini düzeyleri ile SOD, CAT, GSH-Px, GSH-R ve GST aktivitelerinin azaldığını bildirmişlerdir. (Kannappan, 2010).

Suwannaphet ve arkadaşları 8 hafta boyunca % 63'lük yüksek fruktoz diyeti ile besledikleri sıçanların karaciğerinde SOD, CAT ve GPx enzimlerinin aktivitelerinde ve GSH miktarında azalma, LPO miktarında ise artma gözlemlemiştir (Suwannaphet ve ark, 2010).

Kitagawa ve arkadaşları 6 hafta boyunca %60 lık fruktoz diyeti ile besleyip metabolik sendrom modeli oluşturdukları sıçanların karaciğerinde GSH da azalma ve LPO da artma olduğunu rapor etmişlerdir (Kitagawa ve ark, 2012).

Francini ve arkadaşları 21 gün süreyle %10'luk fruktoz içeren su verilen sıçanların serumunda glukoz, insülin, TG miktarlarını artmış, karaciğerinde ise GSH miktarı düşük bulmuştur. LPO miktarında anlamlı bir farklılık bulamamıştır. CAT aktivitesinde ve SOD, CAT, GSH-Px enzimlerinin gen ve protein ekspresyonlarında azalma gözlemlemiştir (Francini ve ark, 2010).

Castro ve arkadaşları 21 gün süreyle %10'luk fruktoz içeren su verilmiş sıçanların karaciğerinde GSH miktarında ve SOD, CAT'ın gen ekspresyonlarında anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir (Castro ve ark, 2012).

Biz de çalışmamızda %10'luk fruktoz içeren içme suyu verilen sıçanların karaciğerinde yukarıdaki çalışmalara uyumlu olarak LPO miktarından artma, GSH miktarında azalma, CAT ve SOD aktivitesinde azalma saptadık. GST aktivitesinde ise anlamlı bir farklılık tespit edemedik.

Beyin, insan vücudundaki en yüksek miktarda oksijen tüketen organlardan birisidir. Beyin kullanılan oksijenin büyük bir kısmını CO₂ ve H₂O'ya dönüştürse de, küçük miktarda O₂⁻, H₂O₂ ve OH⁻ gibi ROS'larda oluşmaktadır. Serbest radikallerin hedefi olan çoklu doymamış yağ asitlerin beyindeki varlığı bu organı oksidatif hasar açısından daha hassas hale getirmektedir. (Kumar ve Menon, 1993). Bu nedenle, serbest radikallerin zararlı etkilerini nötralize eden beyinde çeşitli antioksidan mekanizmalar vardır. Ancak diyabet ile antioksidan mekanizmalarının etkinliği azalmakta ve mitokondrideki elektron transfer zincirindeki değişiklikleri nedeniyle de ROS oluşumunu artırmaktadır (Özkaya ve ark, 2002).

Madani ve arkadaşları 2 ay boyunca %20'lik kazein ve %64'lük fruktozlu yem ile beslenmiş sıçanların beyin dokularında sadece %20'lik kazein ile beslenenlere göre CAT ve GSH-Px aktivitelerinde anlamlı derecede azalma LPO miktarında artma gözlemlenmiştir (Madani ve ark, 2015).

Cheng ve arkadaşları 4 hafta boyunca %10'luk fruktoz içeren su verilen sıçanların beyin dokusunda SOD ekspresyonlarının arttığını rapor etmiştir (Cheng ve ark, 2014).

Yin ve arkadaşları 16 hafta boyunca %10'luk fruktoz içeren su verilmiş sıçanların beyin dokusunda SOD, CAT, GPx aktivitelerinde ve GSH miktarında azalma, LPO miktarında artma olduğu bulunmuştur (Yin ve ark, 2013).

Biz de çalışmamızda %10'luk fruktoz içeren içme suyu verilen sıçanların beyin dokularında diğer çalışmalara uyumlu olarak LPO miktarından artma, GSH miktarında azalma, CAT, SOD ve GST aktivitelerinde azalma saptadık.

Egzersiz insan sağlığı üzerine faydalı etkilerini inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Kas aktivitesinin artışına bağlı olarak enerji üretimi ve tüketimi artmaktadır. Yapılan egzersizin şiddetiyle doğru orantılı olarak oksijen tüketimi de artar. Egzersiz sırasında artan oksijen tüketimine bağlı olarak da ROS üretimi artar. Akut ağır egzersizin doku hasarına neden olacağı ve LPO'nun artabileceği, düzenli fiziksel aktivite ile de antioksidan aktivitenin artabileceği LPO'nun azalabileceğine işaret edilmiştir (Vincent ve ark, 1999, Duarte ve ark, 2001).

Özkaya ve arkadaşları sıçanları kontrol, egzersiz, diyabet ve diyabet + egzersiz olmak üzere 4 gruba ayırmış, streptozotosin enjeksiyonu ile diyabet modeli oluşturmuş, 8 hafta sonunda sadece egzersiz ve diyabet + egzersiz gruplarındaki sıçanların beyin dokusunda SOD ve GPx aktivitelerinde azalma gözlemlemişler. Egzersiz, beyin dokusunda CAT aktivitesinde anlamlı bir değişim oluşturmazken, diyabet + egzersiz grubunda SOD aktivitelerinin azaldığı tespit edilmiştir (Özkaya ve ark, 2002).

Alipour ve arkadaşları sıçanları kontrol, egzersiz, diyabet ve diyabet + egzersiz grubu olarak 4'e ayırmış, streptozotosin enjeksiyonu ile diyabet oluşturmuş ve 8 hafta boyunca sıçanlara koşu egzersizi yaptırmıştır. Sıçanların hipokampus bölgesinde diyabet ve diyabet + egzersiz gruplarında kontrol grubuna göre LPO değerlerinin yükseldiğini saptamışlardır. SOD, CAT ve GPx aktivitesi kontrol grubuna göre egzersiz grubunda yüksek, diyabet grubunda ise düşük bulunmuştur.

SOD, CAT, GPx aktivitesi ve GSH değerleri sadece egzersiz grubuna göre diyabet grubunda anlamlı olarak azalmış, diyabet + egzersiz grubunda SOD ve GPx aktiviteleri diyabet grubuna göre anlamlı derecede yükselmiştir (Alipour ve ark, 2012).

Çalışmamızda ise metabolik sendrom + egzersiz grubuna 6 hafta boyunca yüzme egzersizi yaptırıldı. Egzersiz yapan sıçanların kan glukozu 12. hafta kan glukozuna göre düştü. Egzersiz ile bu düşüş anlamlı olmasına rağmen kontrole göre kan glukozu anlamlı olarak yüksek kalmıştır. Beyin dokularında ise GSH düzeyi ve CAT aktivitesi metabolik sendrom grubuna göre anlamlı olarak arttı. LPO düzeyi, SOD ve GST aktivitelerinde ise anlamlı bir farklılık bulunmadı. Metabolik sendromlu sıçanlarda sadece egzersiz uygulaması beyin dokusundaki antioksidan enzimlerin düzeyini yükseltmeye yetmedi. SOD ve GST aktiviteleri bir miktar artmış olsa da bu artış yeterli olmadı.

Botezelli ve arkadaşları sağlıklı sıçanlarda uyguladıkları düzenli egzersiz protokolleri sonrasında sedanter yaşayan gruba göre egzersiz grubunun karaciğerlerinde TG miktarlarının ve LPO düzeylerinin azaldığını, SOD ve CAT aktivitelerinin arttığını gözlemlemişler (Botezelli ve ark, 2011).

Tanes I. Lima ve arkadaşları sıçanları kontrol, egzersiz, diyabet ve diyabet + egzersiz olmak üzere 4 gruba ayırmış, streptozotosin enjeksiyonu ile diyabet modeli oluşturmuş, 9 hafta boyunca sıçanlara koşu egzersizi yaptırmışlar. Diyabetik sıçanların kontrol grubuna göre karaciğerinde TG miktarlarında artma, diyabet + egzersiz grubunda ise TG miktarında azalma gözlemlenmiştir. Egzersiz grubunda kontrole göre ve aynı zamanda diyabet + egzersiz grubunda diyabet grubuna göre SOD ve CAT aktivitelerinde artış olduğu rapor edilmiş, GSH-Px aktivitesinde ise sadece diyabet+ egzersiz grubunda diyabet grubuna göre artış grlmştir (Lima ve ark, 2015).

Frederico D. Lima ve arkadaşları sıçanları kontrol ve egzersiz grubu oluşturacak şekilde 2'ye ayırıp 6 hafta yüzme egzersizi yaptırmış, daha sonra kontrol ve egzersiz gruplarını kendi içinde 2'ye ayırıp 72'şer saat arayla 3 set ağır egzersiz yaptırmışlar. Sadece 6 hafta egzersiz yapan sıçanların egzersiz yapamayanlara göre karaciğer GSH düzeyleri ve SOD aktiviteleri artış göstermiş LPO düzeyleri ise azalmıştır. 6 haftalık egzersiz sonrası ağır egzersiz yapan sıçanların düzenli egzersiz yapmadan ağır egzersiz yapanlara göre GSH düzeyleri yüksek, LPO düzeyleri düşük bulunmuş, SOD aktivitelerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Lima ve ark, 2013)

Bizim çalışmamızda ise sadece egzersiz yapan sıçanların karaciğerlerinde GSH düzeyi metabolik sendrom grubuna göre anlamlı olarak artmış, LPO düzeyi ise anlamlı olarak azalmıştır. SOD, CAT ve GST aktivitelerinde ise anlamlı bir farklılık bulunamamış; hatta kontrol grubuna göre SOD ve CAT aktiviteleri düşük bulunmuştur. Metabolik sendromlu sıçanlarda tek başına yapılmış olan egzersiz karaciğer dokusundaki antioksidan enzim düzeylerini arttırmaya yetmemiştir. Uygulanan egzersiz protokolü metabolik sendromlu sıçanlara ağır gelmiş ve karaciğer dokusundaki antioksidan enzimlerin aktivite kaybetmelerine sebep olmuş olabilir.

Kalori kısıtlaması, yetersiz beslenme olmaksızın ad libitum seviyesinin altında olacak şekilde gıda alımının azaltılmasıdır. Kalori kısıtlaması ile serbest radikallerin üretimi ve sebep oldukları oksidan hasarlar azaltılmaktadır (Hagopian, 2005). Bu sayede kalori kısıtlaması, diyabet, kanser ve kardiyovasküler hastalıkların başlamasını önlemek veya geciktirmek için bir yöntem olarak araştırmalarda uygulanmaktadır. Bu yaklaşımın başarısını kanıtlayan deneysel çalışmalar son on yılda artmıştır (Speakman ve Mitchell, 2011). Kalori kısıtlaması yaşa bağlı vasküler oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltırken, endotel fonksiyonunu düzenler (Csiszar ve ark, 2009). β -hücre fonksiyonunu korumak, ROS'un aşırı üretilmesi ile oluşan diyabetin başlamasını engellemek ve tedavisini sağlamak kalori kısıtlamasını klinik anlamda önemli kılmaktadır (He ve ark, 2012). Hafif fibrotik ve yaşlı farelerde

karaciğerin inflamatuvar durumunun kalori kısıtlaması ile iyileştirilebileceği ileri sürülmektedir (Horrillo ve ark, 2013).

Xia ve arkadaşları %40 kalori kısıtlaması uygulanmış olan sıçan modellerinin beyin korteksi, kalp ve böbrek dokularında LPO değerlerinde azalma, SOD ve CAT aktivitelerinde ise artış gösterdiğini belirtmişler (Xia ve ark, 1994).

Çalışmamızda metabolik sendrom + kalori kısıtlaması grubuna 6 hafta boyunca %40'luk kalori kısıtlaması uygulandı. Kalori kısıtlaması yaptırılan sıçanların kan glukozu 12. hafta kan glukozuna göre anlamlı olarak düştü. Yukarıdaki çalışmalara uyumlu olarak da kalori kısıtlaması uygulanan sıçanların beyin dokularında GSH düzeyi, SOD ve CAT aktiviteleri metabolik sendrom grubuna göre anlamlı olarak yüksek, LPO düzeyi de metabolik sendromlu sıçanlar ve egzersiz yaptırılan metabolik sendromlu sıçanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Mladenović ve arkadaşları sıçanları kontrol; enerji ihtiyacının %40-50 (CR₆₀₋₅₀) ve %60-70'ini (CR₄₀₋₃₀) karşılayacak kalori kısıtlaması yapılan; etanol verilen; etanol verilen ve kalori kısıtlaması yapılan gruplar (E+ CR₆₀₋₅₀ ve E+ CR₄₀₋₃₀) olarak ayırmışlar. Karaciğer dokusunda yapılan çalışmada MDA seviyeleri etanol grubuna göre E+CR₄₀₋₃₀ grubunda anlamlı olarak düşük, E+CR₆₀₋₅₀ grubunda yüksek bulunmuştur. GSH düzeyleri ve SOD aktiviteleri E+CR₄₀₋₃₀ grubunda anlamlı olarak yüksek, E+CR₆₀₋₅₀ grubunda düşük bulunmuştur (Mladenović ve ark, 2013).

Mohammadi ve arkadaşları sıçanları ad libitum ve kalori kısıtlaması olarak 2'ye ayırmış, kalori kısıtlaması grubuna günlük enerji ihtiyacının %65'ini karşılayacak kadar yem vermişlerdir. 6 hafta sonra her bir grup kendi içinde 2'ye ayrılmış ve yarısına kurşun asetat diğer yarına salin verilmiştir. Kurşun verilen sıçanlardan kalori kısıtlaması yapılanların karaciğerlerinde SOD ve GSH-Px aktiviteleri anlamlı olarak artmış, LPO düzeyi azalmıştır (Mohammadi ve ark, 2014).

Çalışmamızda sadece kalori kısıtlaması uygulanan sıçanların karaciğer dokularında GSH düzeyi ve CAT aktiviteleri metabolik sendrom grubuna göre anlamlı olarak yüksek, LPO düzeyi de anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak SOD ve GST aktivitelerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Metabolik sendromlu sıçanlara sadece kalori kısıtlaması ve sadece egzersiz uygulanması karaciğer antioksidan enzim düzeylerini arttırmaya yeterli olmamıştır.

Bu çalışmada oluşturduğumuz bir diğer grup ise metabolik sendrom + egzersiz + kalori kısıtlaması grubudur. Bu gruptaki sıçanların deney sonu kan glukozları 12. haftada artmış olan kan glukozlarına göre düştü. Hem egzersiz hem de kalori kısıtlaması yapan sıçanların beyin dokularında GSH değerleri, SOD, CAT ve GST aktiviteleri metabolik sendrom grubuna göre anlamlı olarak artmış, LPO değerleri ise hem metabolik sendromlu sıçanlara hem de egzersiz yaptırılan metabolik sendromlu sıçanlara göre anlamlı olarak azalmıştır. Karaciğer dokularında ise GSH değerleri artmış, LPO değerleri azalmış, CAT aktivitesi hem metabolik sendromlu hem de egzersiz yaptırılan metabolik sendromlu sıçanlara göre anlamlı olarak artmıştır. SOD aktivitesi kontrol hariç tüm gruplara karşı anlamlı olarak artmış, ancak GST ise sadece kalori kısıtlaması yaptırılan grup hariç tüm gruplara karşı anlamlı olarak azalmıştır. Antioksidan-oksidan dengenin iyileştirilmesinde diğer gruplara göre hem egzersiz hem de kalori kısıtlaması uygulaması nispeten daha iyi bir tedavi yöntemidir.

Çalışmamızda araştırdığımız doku hasar parametrelerinden bir diğeri de DF aktivitesidir. DF ile ilgili olarak daha önce yapılan çalışmalarda çeşitli dokuların (akciğer, kalp, aort, böbrek, karaciğer, pankreas, dalak, beyin) farklı DF aktivitesine sahip olduğu, beslenme ve sistemik hastalıklara göre değiştiği saptanmıştır (Mackman N, 2004; Alturfan EI, 2006; Kaşıkçı E, 2006). Pro ve antikoagulan faktörlerin regülasyonları, hemostatik faktörlerin vasküler dağılımının farklı farklı olduğu belirtilmektedir (Angus ve Crowther, 2003; Lopes-Bezerra ve Filler, 2003). Doku faktörü aktivitesi normal kan plazması kullanılarak tayin

edilmektedir. Pıhtı oluşumu için geçen sürenin artması aktivitenin azaldığını göstermektedir.

Çalışmamızda beyin dokusunda DF aktivitesi kontrol ile metabolik sendrom gruplarında anlamlı değilken, sadece egzersiz yaptırılan metabolik sendromlu sıçanlarda kontrole göre aktivite artışı olmuştur. Karaciğer dokusunda ise metabolik sendrom grubunda kontrole göre DF aktivitesinde azalma tespit edilmiştir. Aynı şekilde sadece egzersiz yaptırılan metabolik sendromlu sıçanlarda da DF aktivitesinde kontrole göre anlamlı azalma gözlenmiştir. Sadece kalori kısıtlaması ve egzersiz ile kalori kısıtlaması yaptırılan metabolik sendromlu sıçanlarda ise hem metabolik sendromlu hem de egzersiz yaptırılan metabolik sendromlu sıçanlara göre DF aktiviteleri yüksek bulunmuştur. Karaciğer ve beyin yapısal ve işlevsel olarak farklı dokulardır. Bu nedenle DF aktivitesi karaciğer ve beyinde farklı değişmiştir.

Dokuz karbonlu bir şeker olan nöraminik asitten türeyen SA, glikoproteinlerin ve glikolipidlerin oligasakkarit zincirlerinin terminal şeker komponentini oluşturur. Molekülün fizyolojik pH'da negatif yük taşıması, hücreler arası etkileşimlerde, hormon reseptör ilişkilerinde, hücrenin patojenler tarafından tanınmasında, membranın proteolizinden korunmasında önemli rol oynamasını sağlar (Paulson JC, 1989; Schauer R, 1992; Emekli ve ark, 2008). Son yıllarda oksidatif stres sonucu artan siyalidaz aktivitenin SA'ları glikoprotein ve glikolipidlerin uç kısımlarından kopardığı ve vücut sıvılarında serbest SA artışına neden olduğu bildirilmiştir (Emekli ve ark, 2008). Serum SA düzeyleri inflamasyon ile seyreden daha bir çok hastalıkta yüksek bulunmuştur; behçet hastalığı, merkezi sinir sistemi hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, bakteriyel enfeksiyonlar, psöriazis ve romatoid artrit bunlardan bazılarıdır (Serap ve Hamdi, 2010). Ayrıca kronik karaciğer hastalıklarında serumda SA'nın yükseldiği görülmüştür (Crook ve ark, 1997). Metabolik sendrom hastalarının kandaki siyalik asit konsantrasyonunun sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında belirgin şekilde yüksek olduğu rapor edilmiştir (Crook ve ark, 1993).

Çalışmamızda beyin ve karaciğerde total SA düzeyleri de tayin edilmiştir. Beyin dokusunda metabolik sendrom grubunda SA düzeylerinin kontrole göre anlamlı olarak arttığı, karaciğer dokusunda ise bu iki grup arasında SA düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Beyin dokusunda tedavi gruplarının üçünde de metabolik sendrom grubuna göre SA değerlerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Karaciğer dokusunda ise sadece kalori kısıtlaması yapılan sıçanlar ve kalori kısıtlaması ile egzersiz yaptırılan sıçanların SA değerleri hem metabolik sendromlu sıçanlara hem de egzersiz yaptırılan metabolik sendromlu sıçanlara göre anlamlı arttığı tespit edilmiştir.

Karaciğer dokusunda çalıştığımız bir diğer parametre ALP'dir. Metabolik sendrom ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. ALP karaciğer hücre harabiyetinden çok, kolestaz göstergesi olarak kullanılan testlerden biridir (Mehmetoğlu İ, 2013). Sadece egzersiz yaptırılan sıçanların karaciğer dokularında diğer gruplara göre anlamlı olmasa da bir artış görülmüştür. Bunun sebebi egzersiz sonrası ALP aktivitesinin fizyolojik olarak artması olabilir (Koçyiğit ve ark, 2011). Egzersiz ve kalori kısıtlaması yaptırılan sıçanların sadece egzersiz yapan sıçanlara göre ALP değerleri azalmıştır. Kalori kısıtlaması ile yapılan egzersiz ALP düzeylerini azaltmada en etkili yol olduğu görülmektedir.

D-Galaktozamin galaktoz yolağı ile karaciğerde metabolize olan bir amino şeker olup selektif bir hepatotoksindir (Newsome, 2000). Galaktozaminin sitotoksik etkisinde endojen LPO'nun önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (Sakaguchi ve Yokota, 1995). Galaktozaminin varlığı ile oluşan oksidatif hasarlanma genellikle LPO'nun uyarıcısı ve hücre membranının yıkımının kaynağı olan hidroksil radikali oluşumu ile ilişkili bulunmuştur (Barry ve Gutteridge, 1989). Ancak çalışmamızda karaciğer heksozamin parametresinde gruplar arası anlamlı bir farklılık görülemedi. Beyin dokusunda ise MK ve MEK gruplarında M ve ME gruplarına göre anlamlı azalma görülmüştür. Metabolik sendromlu sıçanların beyin dokusunda kalori kısıtlamasının tedavi edici etkisi görülmüştür.

Organizmalarda epitelyal yüzeyleri patojen ve benzeri streslerden koruma amaçlı mukus sekresyonu yapılır. İyi bir korunma için mukusun miktar, bileşim ve fonksiyonunun regülasyonu son derece önemlidir. Hücre yüzeyindeki mukus tabakası, glikoprotein yapıda olan müsin tarafından oluşturulur ve büyük bir kısmını O-bağlı oligosakkaritler oluşturmaktadır (Gendler, 2001). Çalışmamızda karaciğer dokusunun müsin parametresinde gruplar arası anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Beyin dokusunda ise metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gözlenmiştir. Doku hasarına yanıt olarak müsin sentezi artmış olabilir. Sadece kalori kısıtlaması yaptırılan ve kalori kısıtlaması ile egzersiz yaptırılan sıçanların müsin değerleri metabolik sendrom grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır. Kalori kısıtlamasının beyinde hasarı önlemede egzersize göre daha etkili olduğunu düşünülmektedir.

Glikoprotein ve glikolipit fonksiyonlarında belirleyici veya yardımcı rol oynayan oligosakkaritlerin özellikle zincir sonlarında yer alan fukoz ve siyalik asidin pek çok malinite de serumda arttığı bilinmektedir (Rosato ve Seltzer, 1969; Lopez, 1989; Bhuvaramurthy ve ark, 1995; Patel ve ark, 1995). Çalışmamızda da beyin dokusunda fukozun metabolik sendrom grubunda kontrole göre anlamlı bir artış gösterdiği tespit edilmiştir. Sadece kalori kısıtlaması yaptırılan sıçanların ve kalori kısıtlaması ile egzersiz yaptırılan sıçanların fukoz değerlerinde metabolik sendrom grubuna göre anlamlı azalma olduğu bulunmuştur. Bu da kalori kısıtlamasının metabolik sendrom üzerine tedavi edici etkisini doğrulamaktadır. Karaciğer dokusunda ise metabolik sendrom grubu ile kontrol arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Egzersiz ile kalori kısıtlaması yaptırılan sıçanlarda fukozun diğer tüm gruplara göre anlamlı bir artış gösterdiği tespit edilmiştir. Birlikte yapılan egzersiz ve kalori kısıtlaması karaciğer dokusunda fukoz düzeylerini azaltmamış hatta daha da arttırmıştır.

6. SONUÇ

12 hafta boyunca içme suyu ile %10'luk fruktoz verilmiş sıçanlarda metabolik sendrom oluşturulmuş, takip eden 6 hafta boyunca da bir gruba egzersiz, bir gruba kalori kısıtlaması, bir diğer gruba da hem egzersiz hem de kalori kısıtlaması yaptırılmış ve kontrol hariç tüm gruplara %10'luk fruktoz vermeye devam edilmiştir. Fruktoz yüklemesi sonucu tüm gruplarda kan glukozu artmış egzersiz ve/veya kalori kısıtlaması tedavi protokolleri sonrası anlamlı olarak azalmıştır. Sadece egzersiz yaptırılan grupta kan glukozu kontrole göre yüksek değerde kalmıştır.

Beyin dokusunda fruktoz yüklemesi sonrası doku hasar parametrelerinden LPO, SA, müsin ve fukoz değerleri artmış, sadece kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması ile birlikte egzersiz yaptırılan iki grupta bu değerler belirgin olarak azalmıştır. Yine bu iki grupta heksozamin değerleri diğer gruplara göre azalma göstermiştir. Tüm bu parametrelerde kalori kısıtlaması + egzersiz uygulaması tek başına kalori kısıtlamasının sonuçlarından daha etkili olmuştur. Doku hasar parametreleri üzerine kalori kısıtlaması + egzersizin daha etkili olduğu saptanmıştır. Fruktoz yüklemesi ile azalan GSH, CAT, SOD değerleri en iyi kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + egzersiz yaptırılan gruplarda, GST ise sadece kalori kısıtlaması + egzersiz yaptırılan gruplarda yükselmiştir. Bu durumda antioksidan parametreler üzerine kalori kısıtlaması + egzersiz uygulamasının daha etkili olduğu düşünülebilir.

Karaciğer dokusunda ise; fruktoz yüklemesi sonrası doku hasar parametrelerinden LPO ve DF değerleri yükselmiş, sadece kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + egzersiz sonrası bu değerler azalmıştır. Ancak tek başına kalori kısıtlaması SA değerini yükseltmiş, kalori kısıtlaması + egzersiz ise SA ve fukoz değerlerini yükselmiştir. Antioksidan parametrelere bakıldığında ise fruktoz yüklemesi sonrası GSH, SOD ve CAT değerleri düşmüş ve ancak kalori kısıtlaması + egzersiz uygulaması ile yükselmiştir.

7. KAYNAKLAR

- Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance and coronary heart disease risk. *JACC*. 2002; 40; 937-943.
- Abdullah MM, Riediger NN, Chen Q, Zhao Z, Azordegan N, Xu Z, Fischer G, Othman RA, Pierce GN, Tappia PS, Zou J, Moghadasian MH. Effects of long-term consumption of a high fructose diet on conventional cardiovascular risk factors in Sprague-Dawley rats. *Mol Cell Biochem*. 2009; 327; 247-256.
- Adam LM, Warburton MJ, Hayman AL. Human breast cancer cell lines and tissues express tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP). *Cell BiolInt*. 2007; 31(2); 191-195.
- Aebi H. Catalase invitro. *Methods of Enzymatic Analysis*, Bergmeyer HU. 1974;2; 121-126.
- Aganoviç L, Dusek T. Pathophysiology of metabolic syndrome. 2005. Erişim 09 Kasım 2014.
- Akagiri S, Naito Y, Yoshikawa T. Diyet and Metabolic Syndrome. *J. Biol. Macromol*. 2009; 9(2); 39-48.
- Akar F, Uludağ O, Aydın A, Aytakin YA, Elbeg S, Tuzcu M, et al. High- fructose corn syrup causes vascular dysfunction associated with metabolic disturbance in rats: protective effect of resveratrol. *Food Chem Toxicol* 2012; 50; 2135-2141.
- Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Konya, Mimoza Yayınları, 1995; 1-75.
- Akman C, Zhao Q, Liu X, Holmes GL. Effect of food deprivation during early development on cognition and neurogenesis in therat. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5; 446-454.
- Akman ř, şen C, Gögüş A, Demirhan M, Kılıçoğlu Ö. Gonartrozlu olgularda artroskopik debridman ile birlikte intraartiküler sodyum hyaluronat uygulamalarımız ve sonuçlarımız. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2001;35;107-10

- Alberti K.G, Zimmet PZ. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med.* 1998; 15: 539-53.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366: 1059-1062.
- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-Defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52; 1210-1214.
- Alipour M, Salehi I, Soufi FG. Effect of Exercise on Diabetes-Induced Oxidative Stress in the Rat Hippocampus. *Iran Red Crescent Med J.* 2012; 14(4); 222-228.
- Alturfan EI. Hiperlipidemik ve Diyabetik Hayvan Modellerinde 'Arachis Hypogaea' ve Doymuş Yağ Asidi İçeriğinin Trombojenik Aktivite ve Lipid Profili Üzerine Etkisinin İncelenmesi. M.D. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2006, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. A Yarat).
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2004; 27; 5-10.
- American Heart Association. Treatment Panel III; Final Report on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. *Circulation.* 2002; 106; 3143-421.
- Anderson SC, Cockayne S. *Clinical Chemistry, concepts and applications, an HBJ international Edition* WB Saunders Company, 1993; 96-99
- Anderssen S, Carroll S, Urdal P, Holme I. Combined diet and exercise intervention reverses the metabolic syndrome in middle-aged males: results from the Oslo Diet and Exercise Study. *Scand J Med Sci Sports.* 2007; 17(6); 687-95.
- Andrew AB, Stephen G, Maurer, Paul EDC. Use of glucosamine and chondroitin sulfate in the management of osteoarthritis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2001; 9; 71-78.

- Angus DC, Crowther MA. Unraveling severe sepsis: Why did optimist fail and what's next. *JAMA*. 2003; 290(2):238-247.
- Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, Can S, Çorakçı A, Dağdelen S, Demirağ NG, Demirer AN, Erbaş T, Gürsoy A, Güllü S, Iğın ŞD, Karakoç A, Kulaksızoğlu M, Şahin M, Tanacı N, Törüner F, Tütüncü NB, Üçkaya G, Yetkin İ, Yılmaz M. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Kılavuzu. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım, Kızılay, Ankara, 2009.
- Babacanoğlu C, Yıldırım N, Sadi G, Pektas MB, Akar F. Resveratrol prevents high-fructose corn syrup-induced vascular insulin resistance and dysfunction in rats. *Food Chem Toxicol*. 2013; 60; 160-167.
- Bagul PK, Middela H, Matapally S, Padiya R, Bastia T, Madhusudana K, Raghunath Reddy B, Chakravarty S, Banerjee SK. Attenuation of insulin resistance, metabolic syndrome and hepatic oxidative stress by resveratrol in fructose-fed rats. 2012; 66(3); 260-268.
- Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002; 28; 364-76.
- Balkau B, Valensi P, Eschwège E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2007; 33; 405-413.
- Barry H, Gutteridge JMC. In: Barry H (Ed). *Free Radicals in Biology and Medicine*, Clarendon Pres, Oxford, 1989, pp; 254-255.
- Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism*. 2005; 2(1); 5.
- Baş M, Kızıltan G. Çocuk ve Ergenlerde Ağırlık Yönetimi. Başkent Üniversitesi Basın Yayın ve Halkla ilişkiler Birimi, 2011, Ankara pp; 269-278
- Beaumont GH, Rovari LC. Use of cyrstalline glucosamine sulfate in osteoarthritis. *Future Rheumatol*. 2006; 397-414.

- Bell RR, Spencer MJ, Sherriff JL. Voluntary exercise and monounsaturated canola oil reduce fat gain in mice fed Diets high in fat. *The Journal of Nutrition* 1997; 127(10): 2006-2010.
- Bertrais S, Beyeme J, Czernichow S, Galan P, Hercberg S, Oppert J. Sedentary behaviors, physical activity and metabolic syndrome in middle-aged French subjects. *Obesity Research*. 2005; 13(5); 936 –944.
- Bethesda, M.D. “National Institutes of Health: Third Report of the on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol Adults. Adult Treatment Panel III. Executive Summary”, National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. 2001;01-3670
- Beutler E. Glutathione in red blood cell metabolism; *A Manual of Biochemical Methods*. 2nd ed. Grune and Stratton; New York: 1975; 112–114
- Bhaskar KR, Garik P, Turner BS, Bradley JD, et. al. Viscous fingering of HCl through gastric mucin. *Nature*. 1992; 360: 458-61.
- Bhuvarahamurthy V, Balasubramanian N, Vijayakumar S, Govindasamy S. Effect of radiation on serum glycoproteins and glycosidases in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995; 48; 49-54.
- Bolu E, Taşpınar A. İnsülin Direncinin Moleküler Mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Endokrinoloji*. *J Med Sci*. 2006; 2 (3): 8-17.
- Botezelli JD, Cambri LT, Ghezzi AC, Dalia AR, Scariot P, Ribeiro C, Voltarelli FA, Mello MA, Different exercise protocols improve metabolic syndrome markers, tissue triglycerides content and antioxidant status in rats. *Diabetol Metab Syndr*. 2011; 3:35
- Boyne MS, Sargeant LA, Bennett FI, Wilks RJ, Cooper RS, Forrester TE: Isoprostanes, a marker of lipid peroxidation, may not be involved in the development of glucose intolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 76: 149-15
- British Hypertension Society. Standardization of Blood Pressure Measurement. *J Hypertens*. 1985; 3: 293

- Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 1999; 22(3):10-3.
- Caponi PW, Lehnen AM, Pinto GH, Borges J, Markoski M, Machado UF, et al. Aerobic exercise training induces metabolic benefits in rats with metabolic syndrome independent of dietary changes. *Clinics*. 2013;68(7):1010-1017
- Cardinali DP, Bernasconi PA, Reynoso R, Toso CF, Scacchi P. Melatonin may curtail the metabolic syndrome: studies on initial and fully established fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(2):2502-14
- Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2601–2607
- Castro MC, Francini F, Schinella G, Caldiz CI, Zubiría MG, Gagliardino JJ, Massa ML. Apocynin administration prevents the changes induced by a fructose-rich diet on rat liver metabolism and the antioxidant system. *Clin Sci (Lond)*. 2012;123(12):681-92
- Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Lippincott's Illustrated Reviews serisinde: Biyokimya. Ulukaya E (Çeviri editörü). 3. Baskı İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri 2007: 305-310
- Chang J, Oikawa S, Ichihara G, Nanpei Y, Hotta Y, Yamada Y, Tada-Oikawa S, Iwahashi H, Kitagawa E, Takeuchi I, Yuda M, Ichihara S. Altered gene and protein expression in liver of the obese spontaneously hypertensive/NDmcr-cp rat. *Nutrition & Metabolism*. 2012; 9: 87
- Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology*. 2006; 13: 171-181
- Chen-ti W, Jinn L, Chee-jen C, Yu-tsan L, Sheng-mou H. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2004; 86: 538-545
- Cheng PW, Ho WY, Su YT, Lu PJ, Chen BZ, Cheng WH, Lu WH, Sun GC, Yeh TC, Hsiao M, and Tseng CJ. Resveratrol decreases fructose-induced oxidative

- stress, mediated by NADPH oxidase via an AMPK-dependent mechanism. *Br J Pharmacol.* 2014; 171(11): 2739–2750
- Cirillo P, Sautin YY, Kanellis J, Kang DH, Gesualdo L, Nakagawa T, Johnson RJ. Systemic inflammation, metabolic syndrome and progressive renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 1384–7
- Coleman JE. Structure and mechanism of alkaline phosphatase. *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 1992;21; 441-483
- Conway EM, Bach R, Rosenberg RD, Konigsberg WH. Tumor nekrosis factor enchances expression of tissue factor mRNA in endothelial cells. *Thromb Res.* 1989;53; 231
- Crook M, Constable S, Lumb P, Rymer J. Elevated serum sialic acid in pregnancy. *Clin Pathol.* 1997;50: 494-495
- Crook MA, Tutt P, Pickup JC: Elevated serum sialic acid concentration in NIDDM and its relationship to blood pressure and retinopathy. *Diabetes Care.* 1993; 16: 57-60.
- Csiszar A, Labinsky N, Jimenez R, et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory vasoprotective effects of caloric restriction in aging: role of circulating factors and SIRT1. *Mechanisms of Ageing and Development.* 2009; 130(8):518–527
- Çolak S. Alüminyum Klorid ve Borik Asidin Rat Beyin Dokusu Üzerinde Histolojik Etkileri. Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2008, Erzurum. (Danışman: Doç.Dr. Fatime Geyikoğlu)
- Dadük Y. Mide Kansersinde Total Siyalik Asit, Glutasyon, Malondialdehit Seviyeleri ve Bu Parametrelerin Birbirleriyle ve Kanser Evresiyle İlişkisinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, 2006; 58
- Dalle-Donne I, Aldini G, Carini M, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation, cellular dysfunction and disease progression. *J Cell Mol Med* 2: 2006: 10; 389-406,

- De Broe ME, Roels F, Nouwen EJ, Claeys L, Wieme RJ. Liver plasma membrane: the source of high molecular weight alkaline phosphatase in human serum. *Hepatology*. 1985;5; 118-28.
- Deedwania PC. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in the Metabolic Syndrome. *Curr Diab Rep*. 2003; 3; 289–92
- Després JPo, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal besity and the metabolic syndrome: Contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28: 1039-1049
- Dische Z, Shettles LB. A specific color reaction of methylpentoses and a spectrophotometric micromethod for their determination. *J. Biol. Chem*. 1948; 175; 595-603
- Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain. *Progress in Neurobiology*. 2000; 62: 649-671
- Duarte J, Pérez-Palencia R, Vargas F, Ocete MA, Pérez-Vizcaino F, Zarzuelo A, Tamargo J. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol*. 2001;133: 117-24
- Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *The American Journal Clinical Nutrition*. 2002; 76: 911–22
- Emekli N, Yarat A, Akbay TT, Koç LÖ, Alturfan EI. (2008). Tükürük Biyokimyası. İçinde: Tükürük Histolojisi, Fizyolojisi, Mikrobiyolojisi ve Biyokimyası. Eds: Emekli N, Yarat A. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti, İstanbul, s.328-331.
- Emekli N. Hemostatik Sistem Biyokimyası. Temel ve Uygulamalı Biyokimya. Marmara yayıncılık, İstanbul, 2006; 407-408
- Even PC, Nadkarni NA, Chaumontet C, Azzout-Marniche D, Fromentin G, Tomé D. Identification of behavioral and metabolic factors predicting adiposity sensitivity to both high fat and high carbohydrate diets in rats. *Front Physiol*. 2011; 2: 96

- Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997; 100: 1166-1173
- Ferrannini E. The insuline resistance syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1992;1: 291-298
- Festa A. et al; Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000; 102(1): 42-47
- Fishman WH. Alkaline phosphatase isoenzymes: Recent Progress. *Clin. Biochem.* 1990; 23; 99-104
- Fishman WH. Perspectives on alkaline phosphatase isoenzymes. *Am J Med.* 1974; 56: 617-50
- Flakoll PJ, Jensen MD, Cherrington AD. Physiological action of insulin. In *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. D LeRoith, SI Taylor, JM Olefasky (eds). Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2004, pp.165-181
- Fonseca VA. The Metabolic Syndrome, hyperlipidemia, and insulin resistance. *Clinical Cornerstone* 2005; 7: 61-72.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287: 356-359
- Francini F, Castro MC, Schinella G, Garcia ME, Maiztegui B, Raschia MA, Gagliardino JJ, Massa ML. Changes induced by a fructose-rich diet on hepatic metabolism and the antioxidant system. *Life Sci.* 2010; 86: 965–971
- Frei B. *Natural Antioxidants in Human Health and Disease*. San Diego, Academic Press, 1994
- Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu. Rev. Biochem.* 1995; 64; 97-112
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative

- stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2004; 114: 1752-1761
- Gaby AR. Adverse effects of dietary fructose. *Altern Med Rev.* 2005;10(4): 294-306
- Gendler SJ. MUC1, The renaissance molecule. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2001; 6: 339-53
- Ghibaudi L, Cook J, Farley C, Van Heek M, Hwa JJ. Fat intake affects adiposity, comorbidity factors and energy metabolism of sprague-dawley rats. *Obes Res.* 2002; 10(9): 956-63
- Girard A, Madani S, Boukourt F, Malki-Cherkaoui M, Belleville J, Prost J, Fructose-enriched diet modifies antioxidant status and lipid metabolism in spontaneously hypertensive rats. *Nutrition* 2006; 22: 758-766
- Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 3-10
- Gouze JN, Gouze E, Popp MP, Bush ML, Dacanay EA, Kay JD, Levings PP, Patel KR, Saran JP, Watson RS, Ghivizzani SC. Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1 β . *Arthritis Research & Therapy.* 2006; 8: R173.
- Grundy S, Daniels S, Donato K. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation.* 2005; 112(1); 2735-2752
- Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clin Chem.* 1991; 37(11);1932-1937.
- Gupta A, Gupta A, Shukla GS. Effects of neonatal quinalphos exposure and subsequent withdrawal on free radical generation and antioxidative defenses in developing rat brain. *J Appl Toxicol.* 1998; 18: 71-77
- Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji Nobel Matbaacılık;* 2007; 809-812, 861-862
- Guyton AC. *Tıbbi Fizyoloji. Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul.* 1986; 1203-1211.
- Güzel C. Bir Organ Olarak Karaciğer. *Tıbbi Fizyoloji.* Ed. Çavuşoğlu H. 9. Baskı Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. İstanbul; 1996. s; 884-886

- Habig WH, Jacoby WB. Assays for differentiation of glutathion-S-transferases. *Methods in Enzymology*. 1981; 77: 398-405
- Haffner SM, D'Agostino Jr R, Mykkanen L, et al. Insulin sensitivity in subjects with Type II Diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 562-568
- Hagopian K, Ramsey JJ, Weindruch R. Caloric restriction increases gluconeogenic and transaminase enzyme activities in mouse liver. *Experimentl. Gerontol*. 2003; 38: 267-278
- Hagopian K, Ramsey JJ, Weindruch R. Fructose metabolizing enzymes from Mouse liver: influence of age and caloric restriction. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1721: 37- 43
- Hagopian K. Krebs cycle enzymes from livers of old mice are differentially regulated by caloric restriction. *Physiol and Behavior*. 2005; 85: 581-592
- Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, London. 1999; 36-245
- Handelsman Y. Metabolic syndrome pathophysiology and clinical presentation. *Toxicol Pathol*. 2009; 37: 18-20
- Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev*. 2010; 23: 270-299
- Harris H. The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know. *Clin. Chim. Acta*. 1990; 186, 133-150.
- He XY, Zhao XL, Gu Q, Shen JP, Hu Y, Hu RM. Calorie restriction from a young age preserves the functions of pancreatic β cells in aging rats. *Tohoku J Exp Med*. 2012; 227(4): 245–252.
- Horrillo D, Gallardo N, Lauzurica N, et al. Development of liver fibrosis during aging: effects of caloric restriction. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2013; 27(2); 377–388
- Horton D, Wander JD. *The carbohydrates*. Vol IB. New York: Academic Press. 1980; 727–728

- Ikeda K, Nagasaea K, Horiuchi T, Tsuru T, Nishizaka H, Niho Y. C5a induces tissue factor activity on endothelial cells. *Thromb Haemost*, 1997, 77; 394
- Il'yasova D, Morrow JD, Wagenknecht LE. Urinary F2-isoprostanes are not associated with increased risk of type 2 diabetes. *Obes Res*.2005; 13: 1638–1644
- İliçin G, Ünal S, Biberoglu K. ve ark. Temel İç Hastalıkları. Cilt I, Güneş Kitapevi, 1996, Ankara, 1077-1167
- Ingram GIC, Hills M. Reference method for the one stage prothrombin time test on human blood. *Thromb Haemostas*. 1976; 36: 237-238
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683-689
- Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 96-99.
- Jens L. Malondialdehyde As Biomarker Of Oxidative Damage To Lipids Caused By Smoking. *Clinica Chimica Acta*, 2007; 380: 50-58
- Johnson J, Slentz C, Houmard J, Samsa G, Duscha B, Aiken L, et al. Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise). *Am J Cardiol*. 2007; 100(12); 1759–1766
- Juhan-VagueI et al; ECAT Angina Pectoris Study Group; involment of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. *Arteriosclr Tromb*; 1993; 13: 1865
- Junqueira LC, Carneiro J. Sinir Dokusu ve Sinir Sistemi. In: AYTEKİN Y, SOLAKOĞLU S, editors. Temel Histoloji. 10. basım, Nobel Tıp Kitapevi, 2006, İstanbul, s,161-189
- Kannappan S, Palanisamy N, Anuradha CV. Suppression of hepatic oxidative events and regulation of eNOS expression in the liver by naringenin in fructose-administered rats. *Eur J Pharmacol* 2010; 645:177-184

- Kaplan LA, Pesce JA, Kazmierce SC. *Clinical Chemistry, Theory, Analysis, Correlation*, Mosby, Vincinatti. 2003; 493-497
- Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hipertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-1520
- Karamouzis I, Pervanidou P, Berardelli R, Iliadis S, Papassotiriou I, Karamouzis M, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Enhanced oxidative stress and platelet activation combined with reduced antioxidant capacity in obese prepubertal and adolescent girls with full or partial metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2011; 43: 607-613
- Karcier MS. Metabolik sendromun tanı ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 21-29
- Karşıdağ K. Karaciğer ve Beta Hücresinde İnsülin Direnci.1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004: 75-7
- Kaşıkçı E. Hiperlipidemik ve Diyabetik Hayvan Modellerinde 'Corylus Avellana' ve Doymamış Yağ Asidi İçeriğinin Trombojenik Aktivite ve Lipid Profili Üzerine Etkisinin İncelenmesi. M.D. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2006, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. A Yarat).
- Kazakçioğlu M. Osteoartrit ve glukozamin, *Turk J Rheumatol*. 2009; 24: 94-7
- Keaney JF, Larson MG, Vasan RS, Wilson Pw, Lipinska I, Corey D et al. Obesity and systemic oxidative stres: Clinical correlates of oxidative stres in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc biol*. 2003; 23: 434-439
- Kelly GS. The role of glucosamine sulfate and chondroitin sulfates in the treatment of degenerative joint disease. *Alternative Medicine Review*. 1998; 3(1): 27-39
- Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care*. 2002; 8: 635-653.
- Kibe A, Inoue H, Fukuyama S, Machida K ve ark. Differential regulation by glucocorticoid of interleukin-13-induced eosinophilia, hyperresponsiveness and

- goblet cell hyperplasia in mouse airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167, 50-56
- Kim HY, Okubo T, Juneja LR, Yokozawa T. The protective role of amla (*Emblica officinalis* Gaertn.) against fructose-induced metabolic syndrome in a rat model. *Br J Nutr.* 2010; 103:502-512
- Kim JD, McCarter RJM, Yu BP. Influence of age, exercise and dietary restriction on oxidative stress in rats. *Ageing. Clin. Exp. Res.* 1996; 8: 123-129
- Kim JD, Yu BP, McCarter RJM, Lee SY, Herlihy JT. Exercise and diet modulate cardiac lipid peroxidation and antioxidant defenses. *Free Radic Biol Med.* 1996; 20: 83-88
- Kitagawa A, Ohta Y, Ohashi K. Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats. *J Pineal Res.* 2012; 52 (4): 403-13
- Koçyiğit Y, Aksak MC, Atamer Y, Aktaş A. Futbolcu ve basketbolcularda akut egzersiz ve C vitamini karaciğer enzimleri ve plazma lipid düzeylerine etkisi. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi.* 2011; 2 (1): 62-68
- Kumar JSS, Menon VP. Effect of diabetes on levels of lipid peroxides and glycolipids in rat brain. *Metabolism.* 1993; 42, 1435-1439.
- Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen LK, Mustonen J, Sen CK, Lakka TA, et al. Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32: 1541-1548
- Lauro D, Kido Y, Castle AL, Zarnowski MJ, Hayashi H, Ebina Y, et al. Impaired glucose tolerance in mice with a targeted impairment of insulin action in muscle and adipose tissue. *Nat Genet.* 1998; 20: 294-98
- Ledwozyw A, Michalak D, Stepien A, Kadziolka A. The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 1986; 155; 275-283
- Lee SH, Blair IA. Oxidative DNA damage and cardiovascular disease. *Trends Cardiovas Med.* 2001; 11: 148-155
- Lima FD, Stamm DN, Della-Pace ID, Dobrachinski F, de Carvalho NR, Royes LF, Soares FA, Rocha JB, González-Gallego J, Bresciani G. Swimming training

- induces liver mitochondrial adaptations to oxidative stress in rats submitted to repeated exhaustive swimming bouts. *Plos One*. 2013; 8(2):e55668
- Lima TI, Monteiro IC, Valença S, Leal-Cardoso JH, Fortunato RS, Carvalho DP, Teodoro BG, Ceccatto VM. Effect of exercise training on liver antioxidant enzymes in STZ-diabetic rats. *Life Sci*. 2015; 128; 64–71
- Lopes-Bezerra LM, Filler SG. Endothelial cells, tissue factor and infectious diseases. *Braz J Med Bio Res*. 2003; 36(8); 987-991.
- Lopez VJ. Value of serum measurement of alfa-L-fucosidase in the diagnosis of hepatocarcinoma. *Med Clin (Barc)* 1989; 93; 241-243
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with folin phenol reagent. *J Bioi Chem*. 1951; 193; 265-275
- Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis and vascular development. *Arterioscler Thromb Vase Bioi*. 2004; 24(6):1015-1022
- Madani Z, Malaisse WJ, Ait-Yahia D. A comparison between the impact of two types of dietary protein on brain glucose concentrations and oxidative stress in high fructose-induced metabolic syndrome rats. *Biomed Rep*. 2015; 3(5): 731–735.
- Masterjohn C, Park Y, Lee J, Noh SK, Koo SI, Bruno RS. Dietary Fructose Feeding Increases Adipose Methylglyoxal Accumulation in Rats in Association with Low Expression and Activity of Glyoxalase-2. *Nutrients*. 2013; 5: 3311-3328.
- Mates JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology*. 2000; 153: 83-104
- Mehmetoğlu İ. Klinik Biyokimya El Kitabı. Nobel Tıp Kitabevleri. Konya. 2013. 155-156
- Meigs JB. Epidemiology of the Metabolic Syndrome. *Am J Manag Care*. 2002; 8: 292-283
- Merry BJ. Molecular mechanism linking calorie restriction and longevity. *The Int J of Biochem and Cell Biol*. 2002; 34: 1340–1354
- Miller A, Adeli K. Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008; 24(2): 204-209

- Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J.* 2005; 149(1): 33–45
- Mladenović D, Ninković M, Aleksić V, Šljivančanin T, Vučević D, Todorović V, Stanković M, Stanojlović O, Radosavljević T. The effect of calorie restriction on acute ethanol-induced oxidative and nitrosative liver injury in rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013; 36(2):296-302
- Mohammadi M, Ghaznavi R, Keyhanmanesh R, Sadeghipour HR, Naderi R, Mohammadi H. Caloric restriction prevents lead-induced oxidative stress and inflammation in rat liver. *ScientificWorldJournal.* 2014; 20; 821524
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Diabetes trends in the US. 1990-1998 *Diabetes Care.* 2000; 23: 1278-1283
- Moreno JA, Hong E. A single oral dose of fructose induces some features of metabolic syndrome in rats: Role of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* 2013; 23; 536-542
- Morvan E, Lima NEA, Machi J. F, Mostarda C, Angelis KD, Irigoyen MC, Wichi RB, Rodrigues B, Maifrino LBM. Metabolic, hemodynamic and structural adjustments to low intensity exercise training in a metabolic syndrome model. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12; 89
- Moss DW. Perspectives in alkaline phosphatase research. *Clin chem.* 1992; 38, 2486-2492
- Murphy JE, Xu X, Kantrowitz ER. Conversion of a magnesium binding site into a zinc binding site by single aminoacid substitution in *Escherichia coli* alkaline phosphatase. *J Biol Chem.* 1993; 268(29), 21497-500
- Murray RK, Granner DK, Mayes RA, Rodwell VW. *Fizyolojik Öneme Sahip Lipidler.* N. Dikmen, T. Özgünen. Harper'ın *Biyokimyası*, 24. Baskı, Barış Kitabevi, İstanbul. 1996
- Mylorie AA, Collins H, Umbles C, Kyle J. Erythrocyte superoxide dismutase activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1986; 82: 512-520

- Nakazawa H, Fukuyama N, Takizawa S, Tsuji C, Yoshitake M, Ishida H. Nitrotyrosine formation and its role in various pathological conditions. *Free Rad Res Commun* 2000; 33: 771-784
- Nandhini ATA, Thirunavukkarasu V, Ravichandran MK, Anuradha CV. Effect of taurine on biomarkers of oxidative stress in tissues of fructose-fed insulin-resistant rats. *Singapore Med J.* 2005; 46: 82-87
- Nawroth PP, Handley DA, Esmon CT, Stern DM. Interleukin-1 induces endothelial cell procoagulant while suppressing cell-surface anticoagulant activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986; 83; 3460
- Newsome PN, Plevris JN, Nelson LJ, Hayes PC. Animal models of fulminant hepatic failure: a critical evaluation. *Liver Transpl.* 2000; 6(1): 21-31.
- Nieuwdorp M, Stroes ES, Meijers JC. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol.* 2005; 5: 155-59
- Oda A, Bannai C, Yamoka T, Katori T, Matsushima T, Yamashita K. Inactivation of Cu-ZnSOD by in vitro glycosylation in erythrocytes of diabetic patients. *Horm Metab Res* 1994; 26: 1-4
- Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2002; 30: 8-15
- Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan biyokimyası. 2.Baskı, Palme Yayıncılık 2006, Ankara, pp, 526-531
- Özata M, Yöner A. Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet. 1. baskı. Medical Yayıncılık; 2006, İstanbul, 550-563
- Özbakkaloğlu M, Demirci C. Yüzyılın Salgını: Metabolik Sendrom. *SSK Tepecik Hast Derg.* 2003; 13: 121-127.
- Özkaya YG, Agar A, Yargıçoğlu P, Hacıoğlu G, Bilmen-Sarıkcıoğlu S, Özen I, Alicigüzel Y. The effect of exercise on brain antioxidant status of diabetic rats. *Diabetes Metab.* 2002; 28(5):377-84

- Paker Ş. Histoloji. 2.Baskı. Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1990, Bursa, 187-203, 439-444
- Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative stress detection: what for? Part I. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2006; 10:1-27
- Panchal SK, Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. J Biomed Biotechnol. 2011; 351982.
- Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. Am J Clin Nutr. 2000; 71(2): 412-33
- Paško P, Bartoń H, Zagrodzki P, Gorinstein S. Effect of amaranth seeds (*Amaranthus cruentus*) in the diet on some biochemical parameters and essential trace elements in blood of high fructose-fed rats. Nat Prod Res. 2011; 25: 844-849
- Pasko P, Barton H, Zagrodzki P, Izewska A, Krosniak M, Gawlik M, Gawlik M, Gorinstein S. Effect of diet supplemented with quinoa seeds on oxidative status in plasma and selected tissues of high fructose-fed rats. Plant Foods Hum Nutr. 2010; 65: 146-151
- Patel PS; Adhvaryu SG, Balar DB, Parikh BJ, Shah PM. Clinical application of serum levels of sialic acid, fucose and seromucoid fraction as tumour markers in human leukemias. Anticancer Res. 1994; 14(2B); 747-51
- Paul LH. A comprehensive definition for metabolic syndrome, Disease Models & Mechanisms. 2009; 2(5-6): 231–237
- Paulson JC. Glycoproteins: what are the sugar chains for? Trends Biochem sci. 1989;14:272-6
- Pönniö M, Alho H, Nikkari TS, Olsan U, Rydberg U, Sillanaukee P. Serum Sialic Acid In A Random Sample Of The General Population. Clinical Chemistry. 1999; 45: 1842-1849
- Ratych RE, Smith GW. Anatomy and physiology of the liver. GD Zuidema. (editor). Shackelford's Surgery Of The Alimentary Tract. 4.baskı. Philadelphia: Saunders, 1996; 357-373.

- Rault-Nania MH, Demougeot C, Gueux E, Berthelot A, Dzimira S, Rayssiguier Y, Rock E, Mazur A. Inulin supplementation prevents high fructose diet-induced hypertension in rats. *Clin Nutr* 2008; 27: 276-282.
- Reaven GM, Hollenbeck CB, Chen YD. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989; 32(1) :52-5.
- Reaven GM. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607
- Reaven GM. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease: syndrome X revisited. In *Handbook of Physiology, Section 7 The Endocrine System, Vol. II The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism*. LS Jefferson, AD Cherrington, (eds). New York, Oxford University Press, 2001, pp. 1169-1197
- Reaven GM. The Metabolic Syndrome: Requiescat in pace. *Clin Chem* 2005; 51: 931–938
- Reddy SS, Ramatholisamma P, Karuna R, Saralakumari D. Preventive effect of *Tinospora cordifolia* against high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in male Wistar rats. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 2224-2229
- Rickles FR, Patierno S, Fernandez PM. Tissue factor thrombin and cancer. *Ches* 2003; 124(3); 58-68
- Rickles FR, Shoji M, Abe K. The role hemostatic system in tumor growth, metastasis and angiogenesis: tissue factor is a bifunctional molecule capable of inucing both fibrin deposition and angiogenesis ad cancer. *Int J Hemotol*, 2001; 73(2); 145-150
- Ritz E. Metabolic Syndrome: An Emerging Threat to Renal Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2(5): 869-71
- Rizzo DC. *Fundamentals of Anatomy & Physiology*. 3 ed: Cengage Learning Customer & Sales Support. 2010, pp 380-3

- Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci.* 2009; 84; 705-712
- Rosato FE, Seltzer MH. Serum protein bound fucose and carcinoma of the female breast. *Am J Surg.* 1969; 118; 61-64
- Rutledge AC, Adele K. Fructose and the metabolic syndrome: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutr Rev.* 2007; 65: 13-23
- Ryan MC, Farin HMF, Abbasi F, Reaven GM. Comparison of Waist Circumference Versus Body Mass Index in Diagnosing Metabolic Syndrome and Identifying Apparently Healthy Subjects at Increased Risk of Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol.* 2008; 102: 40-6
- Sakaguchi S, Yokota K. Role of Ca^{2+} on endotoxin-sensitivity by galactosamine challenge: lipid peroxide formation and hepatotoxicity in zymosan-primed mice. *Pharmacol Toxicol.* 1995 Aug;77(2):81-6.
- Salarilak L, Nejati V. Melatonin and its effect on obesity and metabolic factors in fructose fed rats. *Razi Journal of Medical Sciences.* 2012; 19(102): 38-46
- Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Jiménez A, Bautista P, Cristóbal M, Nepomuceno T, Soto V, Avila-Casado C, Nakagawa T, Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Franco M. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007; 292(1):F423-9
- Sandborn EB, Makita T. The effect of dimethyl sulfoxide on aldehyde fixation and the localization of alkaline phosphatase activity in tissues. *J Cell Biol.* 1969; 43: 121
- Santos MP, Franca SA, Santos JT, Buzelle SL, Bertolini GL, Garófalo MA, Kettelhut IC, Frasson D, Kawashita NH. A low-protein, high-carbohydrate diet increases fatty acid uptake and reduces norepinephrine-induced lipolysis in rat retroperitoneal white adipose tissue. *Lipids.* 2012 ; 47(3): 279-289
- Schauer R, Traving C. Structure, Function And Metabolism Of Sialic Acids Cmls, *Cell. Mol. Life Sci.* 1998; 54: 1330–1349

- Schauer R. Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acids. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 1992; 40; 131.
- Schwartz SI. Liver. Ed: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (editor). *Principles of Surgery*. 7.baskı, NewYork: McGraw-Hill Book Company, 1999: 1395-1435
- Serap Ünübol Aypak, Hamdi Uysal. Glikoproteinlerin Yapısı ve Fonksiyonları. 2010; 24;2;107-114.
- Shakeerabanu M, Sjahta K, Praveen R.C, Manimaran A. The defensive effect of quercetinon indomethacin induced gastric damage in rats. *Adv Biol Res (Rennes)* 2011; 5(1); 64-70
- Sharma AM, Moeller T, Engeli S. Hypertension in Obesity: Its Epidemiology, Physiopathology and Treatment Efforts. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1999; 124: 1337-1341
- Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. *N Engl J Med.* 1999; 341: 248-57
- Sherki GY, Melamed E, Offen D. Oxidative stress induced-neurodegradative diseases: the needs for the antioxidants the penetrate the blood brain barrier. *Neuropharmacology*. 2001; 40; 959-975
- Shin MJ, Lee JH, Jang Y, Park E, Oh J, Chung JH, Chung N: Insulin resistance, adipokines and oxidative stress in nondiabetic, hypercholesterolemic patients:leptin as an 8-epiprostaglandin F2alpha determinant. *Metabolism*. 2006; 55: 918 –922
- Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, Obesity and Insulin Resistance-The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1345-1346
- Silva AP, Guimarães DE, Mizurini DM, Maia IC, Ortiz-Costa S, Sardinha FL, do Carmo MG. Dietary fatty acids early in life affect lipid metabolism and adiposity in young rats. *Lipids*. 2006; 41(6): 535-541
- Simão AN, Lozovoy MA, Simão TN, Venturini D, Barbosa DS, Dichi JB, Matsuo T, Cecchini R, Dichi I. Immunological and biochemical parameters of patients with

- metabolic syndrome and the participation of oxidative and nitrosative stres. *Braz J Med Biol Res.* 2011; 44:707-712
- Singh I, Singh PK, Bhansali S, Shafiq N, Malhotra S, Pandhi P, Pal Singh A. Effects of three different doses of a fruit extract of *Terminalia chebula* on metabolic components of metabolic syndrome, in a rat model. *Phytother Res* 2010; 24: 107-112
- Snell RS. *Klinik Nöroanatomi. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, 2000, İstanbul, 48-299*
- Soleimani M. Dietary fructose, salt absorption and hypertension in metabolic syndrome: towards a new paradigm. *Acta Physiol.* 2011; 201: 55-62
- Speakman JR, Mitchell SE. Caloric restriction. *Mol Aspects Med.* 2011; 32(3):159–221
- Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, et al. Obesity/Insulin Resistance is Associated with Endothelial Dysfunction. Implications for the Syndrome of Insulin Resistance. *J Clin Invest.* 1996; 97: 2610-2601
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312
- Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; 13: 18-23
- Steppel JH, Horton ES. *Diabetes Mellituslu Hastalarda Egzersiz. Joslin Diabetes Mellitus. İstanbul medial yayıncılık; 2008; 649-56*
- Suwannaphet W, Meeprom A, Yibchok-Anun S, Adisakwattana S. Preventive effect of grape seed extract against high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in rats. *Food Chem Toxicol.* 2010; 48; 1853-1857
- Şendur M, Güven G. Metabolik Sendroma Güncel Bakış. *İç Hastalıkları Dergisi.* 2011; 18; 125-131
- Tatsumura T, Sato H, Mori A, Komori Y, Yamamoto K, Fukatani G, et al. Clinical significance of fucose level in glycoprotein fraction of serum in patients with malignant tumors. *Cancer Res.* 1977; 37; 4101-3

- Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X: A Review. *Can J Cardiol* 2000; 16: 779-789
- Tordjman K, Bernal-Mizrachi C, Zemany L, et al. PPAR deficiency reduces insulin resistance and atherosclerosis in apoE-null mice. *J Clin Invest* 2001; 107: 1025-34
- Tortora GJ, Derrickson B. Principles of Anatomy & Physiology. In: John Wiley & Sons. 13 ed; 2012; p; 989-95
- Tosun KA. Sağlıklı genç kadınlarda ağırlıklı ve ağırlıksız tek aerobik egzersiz seansının kemik döngüsü üzerine etkisi. Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2003, Ankara.
- Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: Molecular characterization, function and regulation. *Physiol Rev* 2003; 83: 633-671
- Troost J, Heijden MCM, Staal GEJ. Characterization of α -L-fucose from two different families with fucosidosis. *Clin Chim Acta* 1976; 73; 329-46
- Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (METSAR). XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004
- Ugochukwu NH, Figgers CL. Attenuation of plasma dyslipidemia and oxidative damage by dietary caloric restriction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Chem Biol Interact.* 2007; 15;169(1):32-41
- Uslu E. Effect Of Curcumin On Stress Ulcers. *Cerrahpaşa J Med.* 2002; 33: 93-96.
- Uysal M. Serbest radikaller ve oksidatif stres. *Biyokimya*, (Eds) Gürdöl F, Ademoğlu E. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010, İstanbul, pp, 647-652
- Van HRI, Evelo CT, Penders J, Eijnwachter MP, Haenen GR, Bast A. Inhibition of human glutathione S-transferase P1-1 by tocopherols and alpha-tocopherol derivatives. *Biochim Biophys Acta.* 2001, 1548: 23-28
- Vatassery GT. Vitamin E and other endogenous antioxidants in the central nervous system. *Geriatrics.* 1998; 53(1); 25-S27

- Ventura EE, Davis JN, Goran MI. Sugar content of popular sweetened beverages based on objective laboratory analysis: focus on fructose content. *Obesity* 2011; 19: 868-784
- Vincent HK, Powers SK, Demirel HA, Coombes JS, Naito H. Exercise training protects against contraction-induced lipid peroxidation in the diaphragm. *Eur J Appl Physiol.* 1999; 79, 268-273.
- Visscher TLS, Seidell JC. The public health impact of obesity. *Annu Rev Public Health.* 2001; 22: 355–375.
- Volpe JJ. Hypoxic-Ischemic encephalopathy: Biochemical and Physiological Aspect. In: Volpe JJ, Ed. *Neurology of the Newborn*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001: 217-394
- Walter K, Schült C. Acid and alkaline phosphatase in serum (two point method) In *Methods of enzymatic Analysis.* Bergmeyer HU, 2nd ed. 1974; 856-886
- Warren L. The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J Biol Chem* 1959; 234: 1971-1975
- Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with diabetes mellitus 2000; 18; 132(8); 605-11
- Weindruch R, Keenan KP, Carney JM, Fernandes G, Feuers RJ, Halter JB, Ramsey JJ, Richardson A, ROTH GS, Spindler SR. Caloric Restriction Mimetics: Metabolic Interventions. *J of Gerontol. SERIES A.* 2001; 56: 20–33.
- Weindruch R, Walford RL. *The Retardation of Aging and Disease by Dietary Restriction.* Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1988
- Wen-Ya Ma, Hung-Yuan Lee, Chi-Sheng Hung, Mao-Shin Lin et al. Metabolic Syndrome defined by IDF and AHA/ NHLBI correlates better to Carotid intima-media thickness than that defined by NCEP ATP III and WHO, *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 85.335-341
- Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40–64 years. *Am J Epidemiol.* 1995;141, 1128–1141.

- Williamson DF, Thompson JT, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers E. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23; 1499–1504.
- Wilson RD, Islam MS. Fructose-fed streptozotocin-injected rat: an alternative model for type 2 diabetes. *Pharmacol Rep*. 2012; 64(1): 129-39
- Winzler RJ. Determination of serum glycoproteins. In: *Methods of Biochemical Analysis*, Glick, DP, ed. Interscience Publishers Inc. 1955; 279-311
- Xia E, Rao G, Van Remmen H. Activities of antioxidant enzymes in various tissues of male Fischer 344 rats are altered by food restriction. *J Nutr*. 1994; 125, 195-201
- Xia E, Rao G, Van RH. Activities of antioxidant enzymes in various tissues of male Fischer 344 rats are altered by food restriction. *J Nutr*. 1994; 125: 195-201
- Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim*. 1998;11:342-346
- Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada T. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutrition Journal* 2008; 7: 10-11
- Yarat A. Sepsis ve Doku Faktörü. 7. Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi Kitabı, 2007, Adana, pp, 375-393
- Yılmaz U, Öztop İ, Ateş H, Yaren A, Alacacıoğlu İ, Özsan. Tamoksifenin plazma doku faktörü düzeyi üzerine etkisi. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004; 5(2): 15-18
- Yin Q-Q, Pei J-J, Xu S, Luo D-Z, Dong S-Q, et al. Pioglitazone Improves Cognitive Function via Increasing Insulin Sensitivity and Strengthening Antioxidant Defense System in Fructose-Drinking Insulin Resistance Rats. *Plos One*. 2013; 8(3); e59313.
- Young IS, Mceneny J. Lipoprotein Oxidation And Atherosclerosis. *Biochemical Society Transactions*. 2001: 29(2): 358-362
- Yudkin IS. Microalbuminuria a genetic link between diabetes and cardiovascular disease. *Ann Med* 1992; 6: 517-22

Zhang L, Bruce-Keller AJB, Dasuri K, Nguyen AT, Ling Y, Keller JN. Diet-induced metabolic disturbances as modulators of brain homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta* 2009; 1792; 417-422.

8. ETİK KURUL ONAYI



MARMARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU PROJE ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	101.2013.mmr	Çalışma: Yüksek lisans tezi			
	PROJE ADI	Metabolik sendrom modelinde egzersiz ve kalori kısıtlamasının beyin ve karaciğerde bazı biyokimyasal parametrelere etkisi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof.Dr. Ayşen YARAT				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	DEHİAMER- Diş Hekimliği Fak. Teneke Tıp Bilimleri ABD Biyokimya Lab				
	DESTEKLEYİCİ					
KARAR BİLGİLERİ	Tarih	19 EYLÜL 2013				
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzun onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Deney hayvanları ile yapılacak olan bilimsel araştırma test, sağlık hizmetleri uygulamaları ve eğitim-öğretim gibi temel etkinliklerde kullanılan yöntem ve materyaller ile ilgili etik standartları gözetilerek etik ilkelere doğrultusunda görüş bildirmek, araştırma önerilerini incelemek ve sertifikası olmayanların deney hayvanı kullanmalarını engellemektir.					
ÜYELER						
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi		Toplantıya Katılımı	İmza
Prof. Dr. Göksel ŞENER	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi ve Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürü	Var	Yok	Evet / Hayır	
Prof.Dr. İnci ALICAN	Fizyoloji	Yürütücü Sekreteri	Var	Yok	Evet / Hayır	
Prof. Dr. Ayşen YARAT	Biyokimya	M.Ü Diş Hekimliği Fakültesi	Var	Yok	Evet / Hayır	YÜRÜTÜCÜ
Doç.Dr. Serap ŞİRVANCI	Histoloji Embriyoloji ABD	M.Ü Tıp Fakültesi	Var	Yok	Evet / Hayır	
Doç.Dr. Hasan Raci YANANLI	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi	Var	Yok	Evet / Hayır	
Vet. Hek. Dilek ÖZBEYLİ	Veteriner Hekim	M.Ü Tıp Fakültesi ve Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Sorumlu Veterineri	Var	Yok	Evet / Hayır	
Öğr. Gör.Dr. Gürkan SERT	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi	Var	Yok	Evet / Hayır	
Bio. Arif GÜMÜŞ	Biyoloji	İstanbul Hifzıssıhha Enstitüsü Müdürlüğü, Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var	Yok	Evet / Hayır	
Bilur AYĞOR	Emekli Memur	Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var	Yok	Evet / Hayır	

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Nevin	Soyadı	Genç Kahraman
Doğum Yeri	Bulgaristan	Doğum Tarihi	22.07.1987
Uyruğu	T.C.	Tel	05556265257
E-mail	nevinngenc@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Ege Üniversitesi	2011
Lise	Bursa Kız Lisesi	2006

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Asistan	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	2014- halen çalışıyor

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	İyi	İyi

Yabancı Dil Sınav Notu								
YDS	ÜDS	KPDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE
		70						

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	68,82		

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office programları	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.

EK : Diğer Bilimsel faaliyetler (yayın, kongre bildirisi vs.)

provide a novel mechanism for the intracellular PAI-1 – dependent regulation of apoptosis in the context of angiogenesis process and vascular remodeling.

To test our hypothesis we employed truncated PAI-1 cDNA's (without signal sequence) in pcDNA vector to obtain endothelial cells overexpressing PAI-1 mostly accumulated within the cells. Using this cellular model we demonstrate that PAI-1 abolish pro-survival action of VEGF in cell death induced by serum withdrawal, mainly by inhibition of expression of inhibitors of apoptosis (members of Bcl-2 family). Accumulation of PAI-1 did not affect the level of pro- and anti-apoptotic factors in quiescent endothelial cells however. Based on the observations that VEGF as a pivotal survival factor activate NF κ B signaling pathway we conclude that PAI-1 via proteasome interaction blocks this pathway and modulate endothelial cells survival.

To sum up, the inhibition of secretion of PAI-1 and its accumulation in endothelial cells, which is not excluded *in vivo*, can modify their proliferative balance and induce their apoptosis.

SW03.S13–120

Methanol controls plant bacteria-host interactions

T. V. Komarova, D. V. Pozdyshev and Y. L. Dorokhov
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Plants generate a complex defence reaction in response to pathogen attacks that includes the emission of volatile organic compounds. Recently, we showed that methanol emitted by injured plants causes a phenotypically inconspicuous priming reaction in neighbouring plants i.e., the preparation of a plant receiver for a potential bacterial attack. The so-called methanol-inducible genes (MIGs) play a key role in such priming. Included among these genes are β -1,3-glucanase (BG), NCAPP (non-cell-autonomous pathway protein) and the previously unidentified gene MIG-21. In this study, we performed a search for a natural system to study the role of the intercellular transport of macromolecules in plant antibacterial immunity. Tobacco 'sink' and 'source' leaves fulfilled our requirements. The main difference between such leaves is the degree of plasmodesma 'openness'. In intact tobacco plants, only small upper leaves, also known as 'sink' leaves, which are the acceptors of photoassimilates, are characterised by the presence of open plasmodesmata and intense intercellular transport. Mature, large tobacco leaves, i.e., 'source' leaves, are the donors of photoassimilates. We compared the ability of tobacco 'sink' and 'source' leaves to support *Agrobacterium tumefaciens* growth and found no difference between them, although the leaves showed a significant difference in the transcriptional activity of some MIGs, such as BG and MIG-21. However, methanol dramatically enhanced the antibacterial immunity of the 'sink' and 'source' leaves, and this enhancement was accompanied by activation of the transcriptional activity of the NCAPP gene. We concluded that the elevated level of NCAPP and not the degree of open plasmodesmata plays a key role in the increase in plant antibacterial immunity. Although bacteria are mainly extracellular pathogens that do not need to transfer their genetic material into plant cells, the nucleocytoplasmic transport of their protein virulence factors is an important stage of plant cell colonisation. We found that NCAPP can suppress the nucleocytoplasmic transport of bacterial virulence factors. We concluded that methanol controls plant immunity by affecting the nucleocytoplasmic transport and intercellular transport of macromolecules.

SW03.S13–121

Effects of exercise and caloric restriction on metabolic syndrome induced hepatic oxidative stress in rats

N. Gene¹, H. Ipekci¹, R. Ozcelik², S. Cadirci², U. V. Ustundag¹, T. T. Akbay¹, E. Alturfan¹, G. Sener² and A. Yarat¹
¹Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Dentistry, Marmara University, Istanbul, Turkey, ²Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Marmara University, Istanbul, Turkey

In the pathogenesis of the metabolic syndrome, an increase of oxidative stress may play an important role which is closely linked with insulin resistance, endothelial dysfunction, and chronic inflammation. The aim of this study was to assess the effects of exercises and caloric restriction on some hepatic oxidative stress parameters in rat with metabolic syndrome. Fifty-six male Sprague-Dawley rats, weighing 250–350 g, were divided into five groups: control, metabolic syndrome, metabolic syndrome with exercise, metabolic syndrome with caloric restriction and metabolic syndrome with exercise and caloric restriction. To induce metabolic syndrome 10% fructose solution was given to rats in their drinking water for 3 months. Exercise and caloric restriction were applied to the related groups for 3 weeks after the induction of metabolic syndrome. In all rats, liver reduced glutathione and lipid peroxidation levels, superoxide dismutase, catalase and tissue factor activities were measured and results were discussed.

SW03.S13–122

The effects of thymol and thyme oil on differentiated PC12 cells with downregulated Mgst1

M. Sobczak¹, D. Kalemba², B. Ferenc¹ and L. Zylinska¹
¹Department of Molecular Neurochemistry, Medical University, Lodz, Poland, ²Institute of General Food Chemistry, University of Technology, Lodz, Poland

Protection against oxidative damage is one of the most widely described attributes of polyphenols. Thymol, a dietary monoterpene phenol derivative is found in the oils of thyme and many plants, and possesses antioxidant and lipid antiperoxidative properties. However, some polyphenol supplements could be detrimental, since they could exhibit the hormetic effects: at a low-dose stimulation and at a high-dose inhibition. Microsomal glutathione transferase I (Mgst1) plays a specific role in protection of the cells and displays both, glutathione transferase and peroxidase activities that distinguishes this enzyme from other glutathione transferases. However, less information is available on Mgst1 functioning in neuronal tissue. This study was undertaken to evaluate the effect of 24 h incubation with selected concentrations of thymol and thyme oil (100 μ M and 400 μ M) on differentiated PC12 line, a widely accepted neuronal model system. Based on the reports showing a decrease in Mgst1 expression during aging, we also used stable transfected PC12 cell line with downregulated Mgst1 (PC12_M). Whereas the antioxidant potency of thymol and thyme oil increased in control cells, Mgst1 reduction induced necrosis with concomitantly enlarged TBARS content, and these effects were augmented by incubation with higher concentration of thyme oil. Accompanying decrease in the expression level of glutathione metabolizing enzymes: γ -glutamylcysteine ligase, glutathione synthetase and glutathione reductase, as well lowered total level of glutathione and ATP in PC12_M cells indicated on toxic effect of 400 μ M thyme oil. Since the increasing interest in natural dietary components has