

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI



METABOLİK SENDROMDA ZERDEÇAL
(CURCUMA LONGA)'IN RAT KARACİĞERİNDEKİ
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Kübra ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Gonca OZAN

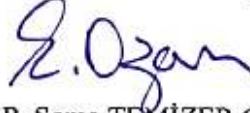
ELAZIĞ, 2017

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. P. Sema TEMİZER OZAN

Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

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

Yrd. Doç. Dr. Gonca OZAN

Danışman

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. P. Sema TEMİZER OZAN

Prof. Dr. Sema YARALIOĞLU GÜRGÖZE

Yrd. Doç. Dr. Gonca OZAN





ETİK BEYAN

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

Kübra ÖZTÜRK

09.11.2017

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "K. Öztürk".

Yrd. Doç. Dr. Gonca OZAN

Biyokimya Anabilim Dalı

ELAZIĞ

*Sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim
Canım Babama, Anneme, Kardeşime ve Eşime...*

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında her daim desteğini ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Gonca OZAN'a, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta biyokimya dalı başkanımız Prof. Dr. Sema TEMİZER OZAN'a, Anabilim Dalı hocalarımız Prof. Dr. Necmi ÖZDEMİR, Prof. Dr. Mine ERİŞİR, Prof. Dr. Seval YILMAZ ve Araş Gör. Mehmet Ali KISAÇAM ve Araş. Gör. Emre KAYA'ya teşekkür ederim.

Histolojik çalışmalarda yardımcı olan Prof. Dr. Enver OZAN ve Araş. Gör. Nalan KAYA'ya tansiyon ölçümlerinde yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Elif ONAT'a teşekkür ederim. Deney hayvanlarının bakımında destek olan FÜDAM ekibine teşekkür ederim. Ayrıca HPLC çalışmalarında desteğini esirgemeyen Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa KARATEPE'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca emeklerini asla üzerimden eksik etmeyen, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, eğitim hayatımın her anında olduğu gibi bu dönemde de yanımda olan, onların evladı olmaktan gurur duyduğum, canım annem ve babam Songül DEMİRBAĞ ve Neşet DEMİRBAĞ'a, kardeşim Enes DEMİRBAĞ'a, birlikte çıktığımız yolda bana her zaman destek olan sevgili eşim Ömer Faruk ÖZTÜRK'e derin sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KAPAK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR	xii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Metabolik Sendrom Tanımı	5
3.2. Türkiye ve Dünya’da Metabolik Sendrom Prevalansı	6
3.3. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	7
3.3.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)	7
3.3.2. Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR)	8
3.3.3. Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III)	9
3.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Fizyopatolojisi	10
3.4.1. İnsülin Direnci	11
3.4.1.1. İnsülin Direnci Ölçüm Metodları	13
3.4.2. Obezite	14
3.4.3. Dislipidemi	15

3.4.4. Hipertansiyon	16
3.4.5. Kardiyovasküler Hastalık (KVH)	17
3.4.6. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer (NAYKH)	17
3.4.7. Endotel Disfonksiyonu	18
3.4.8. Polikistik Over Sendromu (PKOS)	18
3.4.9. Diyabetes Mellitus	19
3.5. Metabolik Sendrom Tedavisi	20
3.6. Zerdeçal (Curcuma longa L)	21
3.6.1. İnsülin Direncine Etkisi	24
3.6.2. Obeziteye Etkisi	24
3.6.3. Antioksidan Etkisi	24
3.6.4. Antiinflamatuvar Etkisi	27
3.6.5. Anti kanser etkisi	28
3.7. Antioksidanlar	29
3.7.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	30
3.7.2. Katalaz (KAT)	30
3.7.3. Glutasyon (GSH)	31
3.7.4. Malondialdehid (MDA)	31
3.7.5. C Vitamini	32
3.7.6. E Vitamini	33
3.7.7. A Vitamini	34
4. GEREÇ VE YÖNTEM	36
4.1. Gereç	36
4.1.1. Hayvanlar ve Diyet	36

4.1.2. Gruplar	36
4.1.3. Su Tüketimi ve Vücut Ağırlığının Tespiti	37
4.1.4. Sistolik Kan Basıncının Ölçülmesi	37
4.2. Yöntem	37
4.2.1. Biyokimyasal Analizler	38
4.2.1.1. Serum Parametrelerinin Tayini	38
4.2.1.2. Karaciğer Dokusunda C Vitamini ve MDA Analizi	38
4.2.1.3. Karaciğer Dokusunda A Vitamini ve E Vitamini Analizi	38
4.2.1.4. Karaciğer Süperoksit Dismutaz (SOD) Tayini	39
4.2.1.5. Karaciğer Katalaz (KAT) Enzimi Tayini	40
4.2.2. Histolojik Analizler	41
4.3. İstatistiksel Değerlendirme	41
5. BULGULAR	42
5.1. Vücut Ağırlıkları	42
5.2. Su Tüketimleri	42
5.3. Sistolik Kan Basıncı	43
5.4. Biyokimyasal Değerlendirmeler	43
5.4.1. Serum Glukoz Düzeyleri	43
5.4.3. Serum HDL Düzeyleri	45
5.4.4. Serum LDL düzeyleri	46
5.4.5. Ürik Asit Düzeyleri	46
5.4.6. Karaciğer MDA Düzeyleri	47
5.4.7. Karaciğer C Vitamin Düzeyleri	48
5.4.8. Karaciğer Vitamin A Düzeyleri	49

5.4.9. Karaciğer E Vitamini Düzeyleri	49
5.4.10. Karaciğer SOD Aktivitesi	50
5.4.11. Karaciğer Katalaz Aktivitesi	51
5.5. Histolojik Değerlendirmeler	51
6. TARTIŞMA	55
7. KAYNAKLAR	62
8. ÖZGEÇMİŞ	75



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Metabolik sendrom için WHO tanı kriterleri	8
Tablo 2. EGIR Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri – 1999 (16)	9
Tablo 3. NCEP - ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (19)	10
Tablo 4. WHO Obezite Sınıflaması	15
Tablo 5. Tüm Gruplarda Ağırlık Değerleri	42
Tablo 6. Tüm Gruplarda Su Tüketim Değerleri	43
Tablo 7. Tüm Gruplarda Sistolik Kan Basıncı Değerleri	43
Tablo 8. Tüm Gruplarda Serum Glukoz Düzeyleri	44
Tablo 9. Tüm Gruplarda Serum Total Kolesterol Düzeyleri	44
Tablo 10. Tüm Gruplarda Serum HDL Düzeyleri	45
Tablo 11. Tüm Gruplarda Serum LDL Düzeyleri	46
Tablo 12. Tüm Gruplarda Serum Ürik Asit Düzeyleri	47
Tablo 13. Tüm Gruplarda Karaciğer MDA Düzeyleri	47
Tablo 14. Tüm Gruplarda Karaciğer C Vitamini Düzeyleri	48
Tablo 15. Tüm Gruplarda Karaciğer A Vitamini Düzeyleri	49
Tablo 16. Tüm Gruplarda Karaciğer E Vitamini Düzeyleri	50
Tablo 17. Tüm Gruplarda Karaciğer SOD Aktiviteleri	50
Tablo 18. Tüm Gruplarda Karaciğer Katalaz Aktiviteleri	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Metabolik Sendrom Bileşenleri	11
Şekil 2. Zerdeçalın Biyolojik Etkileri	23
Şekil 3. Askorbik asitin kimyasal yapısı.	32
Şekil 4. Grupların Başlangıç ve Son Ağırlıkları	42
Şekil 5. Grupların haftalık su tüketimleri	43
Şekil 6. Serum Glukoz Düzeyleri	44
Şekil 7. Serum Total Kolesterol Düzeyleri	45
Şekil 8. Serum HDL Düzeyleri	45
Şekil 9. Serum LDL Düzeyleri	46
Şekil 10. Ürik Asit Düzeyleri	47
Şekil 11. Karaciğer MDA Düzeyleri	48
Şekil 12. Karaciğer Vitamin C Düzeyleri	48
Şekil 13. Karaciğer A Vitamini Düzeyleri	49
Şekil 14. Karaciğer E Vitamini Düzeyleri	50
Şekil 15. Gruplara Göre Karaciğer SOD	50
Şekil 16. Karaciğer Katalaz Düzeyleri	51
Şekil 17. Kontrol grubu. Normal görünümlü hepatositler	52
Şekil 18. Metabolik sendrom grubu. Hepatositler içerisinde mikrovessiküler	52
Şekil 19. Metabolik sendrom grubu. Hepatositler içerisinde yağ vakuolleri	53
Şekil 20. Metabolik sendrom + zerdeçal grubu. Normal görünümlü hepatositler	53
Şekil 21. Zerdeçal grubu. Normal görünümlü hepatositler	54

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
DM	: Diabetes Mellitus
EGIR	: Avrupa İnsülin Drenci Çalışma Grubu
G6PD	: Glukoz 6-Fosfat Dehidrogenaz
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HDL-K	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HT	: Hipertansiyon
KAT	: Katalaz
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MDA	: Malondialdehid
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MS	: Metabolik Sendrom
Na	: Sodyum
NBT	: Nitroblue Tetrazolium
NCEP-ATP III	: Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
ROS	: Serbest Radikal Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz

T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TG	: Trigliserit
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



1. ÖZET

Metabolik sendrom (MS) merkezinde abdominal obezite ve insülin direncinin veya glukoz intoleransının yer aldığı, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, mikroalbüminüri gibi bir çok kronik metabolik bozukla karakterize olmuş kompleks bir hastalıktır. Son yıllarda dünyada hem metabolik sendrom hem de bileşenlerinin görülme oranları hızlı bir artış göstermektedir. Hareketsiz yaşam tarzı, beslenme alışkanlığında değişimler, çevresel ve genetik etkiler sonunda oluşan bu tablo, dünyada ve ülkemizde giderek daha fazla bireyi etkilemektedir.

“Hint safranı” olarak da anılan Zerdeçal (*Curcuma longa*)’ın antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik etkilerin de içinde bulunduğu birçok farmakolojik özelliği bulunmaktadır. Zerdeçalın sağlık alanındaki kullanımı, antioksidan özelliklerinin anlaşılmasıyla önemli bir artış göstermiştir. Lipit peroksidasyonu, enflamasyon, kalp hastalıkları, kanseri önleme ve karaciğeri koruma gibi etkileriyle önemli bir rolü bulunmaktadır.

Bu çalışmada, patogenezinde insülin direnci ve oksidatif stresin önemli rol oynadığı yüksek fruktoz diyeti ile metabolik sendrom oluşumu sürecinde, meydana gelecek değişiklikler üzerine zerdeçal’ın rat karaciğerinde antioksidan parametreler ve vitamin düzeyleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmada, 8 haftalık, 220 ± 20 gram ağırlığında Sprague-Dawley cinsi 32 adet dişi rat kullanıldı. Ratlar dört gruba ayrıldı; K: Kontrol grubu, MS: Metabolik sendrom oluşturulan grup, MS+Z: Metabolik sendrom oluşumu sürecinde zerdeçal uygulanan grup, Z: Zerdeçal uygulanan grup. Metabolik sendrom oluşturmak amacıyla 60 gün süreyle içme suyu ile %20’lik fruktoz diyeti uygulandı. Zerdeçal gavaj yolu ile 80mg/kg/gün olarak 60 gün boyunca gūnaşırı uygulandı.

Deney süresince ratların vücut ağırlıkları ve su tüketimleri haftalık olarak ölçüldü. Sistolik kan basınçları çalışmanın başlangıcında, 4. ve 8. hafta sonunda ölçüldü. 60 günlük deney periyodu sonunda ratlar dekapite edilerek kan ve karaciğer örnekleri alındı ve serum glukoz, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, ürik asit düzeyleri ile karaciğer A vitamini, C vitamini, E vitamini ve MDA düzeyleri HPLC yöntemi ile ölçüldü. Ayrıca karaciğer SOD ve CAT aktiviteleri spektrofotometrik metodlarla belirlendi. Karaciğerde oluşan değişiklikler histolojik olarak da incelendi.

Deney sonunda, ratların ağırlık artışları ve su tüketimleri MS ve MS + Z gruplarında, K ve Z gruplarına göre yüksek bulundu. Sistolik kan basınçları kontrol grubuna göre metabolik sendrom grubunda arttı ve MS + Z grubunda MS'a göre azalma saptandı. MS grubunda serum glukoz, LDL-K, total kolesterol, ürik asit düzeylerinin K grubuna göre arttığı, HDL-K düzeyinin azaldığı saptandı. MS + Z grubunda ise serum parametrelerinin MS grubuna göre iyileşme gösterdiği belirlendi.

Karaciğerde MS grubunda vit C, vit A ve vit E'nin azaldığı, MS+Z grubunda ise vit C, vit A ve vit E düzeylerinin arttığı belirlendi. MDA düzeylerinin karaciğerde MS grubunda arttığı, MS+Z grubunda azaldığı belirlendi. Karaciğer SOD ve CAT aktivitesinin MS grubunda azaldığı, MS+Z grubunda arttığı tespit edildi. Histolojik olarak da MS grubunda oluşan hasarın MS+Z grubunda azaldığı görüldü.

Sonuç olarak, metabolik sendrom oluşum aşamasında bu dozlarda ve sürede zerdeçal uygulamanın rat karaciğer vitamin düzeyleri üzerinde oksidatif strese karşı koruyucu etkilerinin olabileceği gösterilmiştir. Ancak, metabolik sendromda zerdeçal kullanımına bağlı tedavi yaklaşımlarının, klinik kullanıma yönelik gerçekleştirilebilmesi için daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Sendrom, Zerdeçal, Vitamin, Karaciğer

2. ABSTRACT

Investigation of Protective Effects of Turmeric (*Curcuma Longa*) at Rat Liver on Metabolic Syndrome

Metabolic syndrome (MS) is a pathophysiologic entity which is characterised by insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia, hypertension and obesity. This syndrome, considered to occur as a result of sedentary lifestyle, changes in dietary habits, genetic and environmental factors, is seen more and more in the world and in our country.

Turmeric, as known hint safranı which is thought to have antioxidant, antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory, hypoglycemic effects. It could decrease blood pressure, also, its antioxidant activity prevents LDL cholesterol from oxidation, reduces total cholesterol and triglycerid levels and regulates blood glucose in diabetes.

In this study, it was aimed to investigate the effects of turmeric on antioxidant parameters and vitamin levels of turmeric in the course of metabolic syndrome formation with high fructose diet and insulin resistance and oxidative stress in pathogenesis.

In study, 32 female adults (8 weekaged) Spraque-Dawley rats were randomly divided into four groups (n=8); control (K), metabolic syndrome (MS), turmeric (Z) and metabolic syndrome plus turmeric (MS+Z). Metabolic syndrome was induced by fructose solution 20% in tap water, and turmeric was administered at the dose of 80 mg/kg daily by oral gavage.

Body weights and water consumptions were measured weekly. Systolic blood pressures (SBP) were measured by Tail- Cuff method at the beginning of the study,

at the end of 4th and 8th weeks. After the experimental period of 8 weeks, rats were decapitated and blood samples were collected. Serum glucose, HDL cholesterol, LDL cholesterol, total cholesterol, uric acid, levels and liver vitamin levels and the activities of SOD, CAT were measured. Changes in the liver were examined histologically.

At the end of the experiment, the rats weight gain and water consumptions were found higher in metabolic syndrome ve metabolic syndrome plus turmeric groups compared to the control and turmeric groups. Systolic blood pressure increased in metabolic syndrome group compared to the control group and reduction was found in metabolic syndrome plus zerdeçal group compared to metabolic syndrome group. It was found that serum glucose, LDL cholesterol, total cholesterol, uricacid levels increased, liver SOD and CAT activities reduced in metabolic syndrome group compared to the control group. Also SOD and CAT activities increased in MS+Z group when compared to metabolic syndrome group. Liver vitamin levels were elevated in MS+Z group than MS group. Histologically, it was observed that the damage in MS group decreased in MS + Z group.

These findings show that turmeric application can have protective effects against oxidative stress and vitamin levels in the process of metabolic syndrome formation. However, by making more detailed studies, it may be suggested the clinicaluse of treatment approaches depend on turmeric usage.

Keywords: Metabolic Syndrome, Turmeric, Vitamin, Liver.

3. GİRİŞ

3.1. Metabolik Sendrom Tanımı

Metabolik sendrom (MS) merkezinde abdominal obezite ve insülin direncinin veya glukoz intoleransının yer aldığı, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), dislipidemi, hipertansiyon (HT), kardiyovasküler hastalıklar (KVH), mikroalbüminüri gibi çok sayıda kronik metabolik bozuklukla karakterize bir hastalıktır (1). Son yıllarda dünyada hem MS hem de bileşenlerinin görülme sıklığının artmakta olduğu bilinmektedir. MS'un artmakta olan yüksek mortalite ve morbidite riskleri, sendromun günümüzde zamanla daha fazla önem kazanmasına ve üzerinde en fazla araştırmanın yapıldığı konulardan biri haline gelmesine neden olmuştur (2).

1920'lerin ilk dönemlerinde, İsveçli araştırmacı Eskil Kylin yaptığı çalışmada, HT, hiperglisemi ve hiperürisemi varlığıyla oluşan bir hastalık olarak ortaya çıkmıştır (3). MS 1960'lı yıllarda patogenezinde insülin rezistansının sorumlu tutulduğu bir hastalık olarak tanınmaya başlanmıştır. İlk zamanlar, koroner arterleri stabil, fakat hücresel seviyede miyokartta hipoksi görülen bireylerde tanımlanan kardiyolojik sendrom X'in bu sendromla birlikte meydana geldiği bildirilmiş olsa bile daha sonra klinik farklılıklar olduğu saptanmıştır (4). İlk kez 1988 yılında Reaven, abdominal obezite, insülin rezistansı, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve düşük HDL-kolesterol (HDL-K), bozuk karbonhidrat toleransı gibi semptomlar kompleksini tanımlamış ve patogenezi tam olarak açıklanamayan bu kompleks hastalığı "Sendrom X" olarak adlandırmıştır (5). İlerleyen yıllarda "öldüren dördü", kardiyovasküler riski artırması sebebiyle eritrositoz ve ürik asit yüksekliğinin bulunması ile de 'ölümcül orkestra' gibi isimler verilmiştir (6). Benzer olarak Haffner ve ark. sendromun diğer bileşenlerinin gelişmesinde yüksek insülin

direncinin sorumlu olduğunu vurgulayarak hastalığı “insülin direnci sendromu” olarak adlandırmışlardır (7). Lipid ve karbonhidrat metabolizmasındaki anormalliklere bağlı faktörlerin bulunmasından itibaren ise bu tablo “metabolik sendrom” olarak tanımlanmıştır (8).

3.2. Türkiye ve Dünya’da Metabolik Sendrom Prevalansı

Metabolik sendrom zamanla Dünya genelinde daha fazla insanı etkileyen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni haline gelmiştir. Günümüzde artan obezite oranıyla birlikte MS sıklığında da artış görülmektedir. MS’un sıklığı dünya genelinde yaşın ilerlemesi ve kilo artışıyla artmakta, etnik yapı ve ırksal özelliklere göre yaygınlığı değişmektedir.

NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolik sendrom tanımlamalarına göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde erkeklerde MS görülme sıklığı %33.7, kadınlarda ise bu oran %35.4 olarak belirlenmiştir (9).

Ülkemizde 2004 senesinde yapılan çalışma da ise, 4259 kişinin çalışmaya alındığı METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde metabolik sendrom görülme sıklığı %35 olarak bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada metabolik sendrom görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre daha fazla bulunmuştur, bu oran kadınlarda %41.1, erkeklerde ise %28.8’dir. METSAR çalışma sonuçlarına göre her iki cinsiyette de yaşın artmasıyla birlikte metabolik sendrom sıklığının arttığı ve 70 yaş üzerindeki kişilerde bu oranın %49'lara kadar yükseldiği görülmüştür (10). 2010 senesinde Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study)'nın yaptığı araştırmaya 4057 kişi dahil edilmiş; kadınlarda

metabolik sendrom prevalansı %43.5, erkeklerde ise %41.4 olarak belirlenmiştir (11).

3.3. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom tanısı koymak için, son on yılda birçok farklı tanı kriterleri ortaya çıkmıştır (12). Günümüzde bu kriterler 5 ayrı grup tarafından tanımlanmıştır. En geniş çapta kabul edilenler ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization), Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR, European Group For Study of Insulin Resistance), Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE, American Association of Clinical Endocrinologists) tarafından yapılan tanımlamalardır (13).

3.3.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)

Metabolik sendrom tanımlamasını ilk defa 1998 yılında WHO yapmıştır. WHO, MS'un altta yatan en büyük risk faktörü olarak insülin direnci varlığının gerekliliğine dikkat çekmiştir. İnsülin direnci yanında obezite, dislipidemi hipertansiyon ve mikroalbuminüri düzeyleri de kriterler arasına alınmıştır (14). WHO tarafından belirlenen bu klinik uygulamada kullanılabilecek çeşitli tanı kriterleri Tablo 1'de verilmiştir (15).

Tablo 1. Metabolik sendrom için WHO tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsülin Direnci
- Bozulmuş GlukozToleransı
- Aşikâr DM

Ve bunların yanında aşağıda belirtilenlerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (Kan basıncı $>140/90$ mmHg olması veya antihipertansif kullanmak)
- Dislipidemi (Trigliserid Düzeyi >150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dl olması)
- Abdominal obezite (VKİ >30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte $>0,90$, kadında $>0,85$)
- Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı >20 mg/dakika veya albumin/kreatinin oranı >30 mg/g)

HDL-K; Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, VKİ; Vucüt kitle indeksi, DM; Diyabetes mellitus

3.3.2. Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR)

1999 yılında Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) WHO tanı kriterlerine modifikasyon önerisinde bulunmuştur. EGIR hastalığı insülin direnci sendromu olarak isimlendirmiş ve insülin direncinin MS'un en büyük nedeni olduğunu ileri sürmüştür. EGIR'e göre İnsülin direnci yanında ilave iki risk faktörünün olması, insülin direnci sendromu tanısı için yeterli bulunmuştur. EGIR abdominal obezite üzerine daha çok yoğunlaşmıştır ve Tip 2 diyabeti, sendromun kriterlerinden çıkarmıştır. EGIR tarafından belirlenen çeşitli tanı kriterleri Tablo 2'de verilmiştir (16).

Tablo 2. EGIR Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri – 1999 (16)

Hiperinsülinemi (açlık insülini diyabeti olmayanlardan %25 fazla)

Aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının olması;

- Açlık kan şekeri > 110 mg/dl
- Kan basıncı >140/90 mmHg
- Trigliserid >200 mg/dl
- HDL < 50 mg/dl
- Bel çevresi E>94 cm, K>80 cm

EGIR; Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu E; erkek, K; kadın, HDL-K; yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

3.3.3. Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III)

2001 senesinde National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) MS’u anlatmak için başka bir alternatif önermiştir ve 2005 yılında revize edilmiştir (17). MS tanımlamasını obezitenin neden olduğu metabolik komplikasyonlar kümesiyle açıklamaktadır. NCEP’ ine göre MS tanısı koymak için insülin rezistansının varlığına gerek yoktur ancak belirtilen klinik kriterler insülin direnci ile ilişkilidir. T2DM varlığı MS tanısından uzaklaştırmaz. Hastada Tablo 3’ de belirtilen beş risk faktöründen üçünün olduğu durumda MS tanısı koyulmaktadır (18).

Tablo 3. NCEP - ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (19)

Aşağıdakilerden en az üçü:

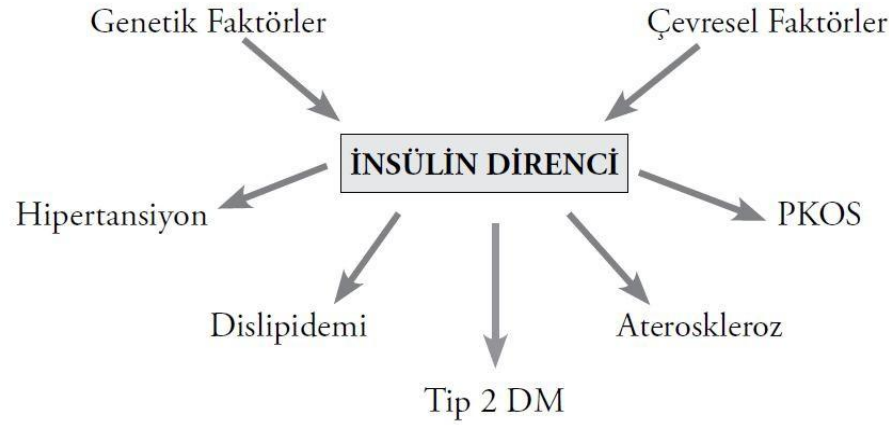
- Abdominal obezite (Bel Çevresi: erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88cm)
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
- Düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50mg/dl)
- Hipertansiyon (Kan Basıncı $\geq 130/85$ mmHg)
- Hiperglisemi (Açlık Kan Glukozu ≥ 110 mg/dl)

Amerikan Kalp Cemiyeti (American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute: AHA/NHLBI) tarafından 2005 yılında yayınlanan kriterlerde ise, NCEP ATP III klavuzundaki açlık kan glukozu değeri 110 mg/dl'den 100 mg/dl'ye indirilmiştir (14).

3.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Fizyopatolojisi

Metabolik sendrom bileşenlerinin fizyopatolojisinden genetik, çevresel veya enfeksiyöz tek bir faktör sorumlu tutulmamaktadır (20). MS patofizyolojisini en iyi şekilde tanımlayan hipotez insülin direncidir. Araştırmacıların çoğunluğu MS patogenezinde en ön sıraya obezite yerine insülin direncini yerleştirmektedir ve insülin direncinin direkt olarak diğer metabolik risk faktörlerini etkilediğini ifade etmektedirler (8). Metabolik sendromla ilişkili diğer durumlar arasında genetik nedenler, fiziksel inaktivite, yaşlanma ve hormonal dengesizlikte gösterilebilir (21).

Metabolik sendrom bileşenleri; insülin direnci, dislipidemi, obezite, HT, T2DM, koroner kalp hastalığı, endotel disfonksiyonu, non-alkolik yağlı karaciğer, hiperkoagülabilité, PKOS, subklinik inflamasyondan oluşmaktadır (22).



Şekil 1. Metabolik Sendrom Bileşenleri

3.4.1. İnsülin Direnci

İnsülin pankreasın β -hücrelerinden salgılanan 51 aminoasitli anabolik peptid bir hormondur. İskelet kası, karaciğer, yağ dokusu, böbrek, beyin, inflamatuvar hücreler ve birçok organ ve doku üstünde önemli bir etkiye sahiptir (23). Glukozun yağ ve kas hücresi içine alımını uyararak depolanması için glikojen ya da yağa dönüştürülmesini sağlayan, protein parçalanmasını inhibe eden ve karaciğer içinde glukoz üretimini inhibe edip protein sentezini uyaran anabolik bir hormondur (24).

İnsülinin salınımından, hedef hücrelerde beklenen etkiyi oluşturduğu zamana kadar geçen sürede ortaya çıkabilecek herhangi bir aksama insülin direnci olarak tanımlanır (25). Temel nedeni hedef doku defektidir. İnsülinin yokluğunda hücreler glukozu hücre içine alamaz ve kan dolaşımındaki glukoz seviyesi yükselir. Bu insülin salınımını daha çok artırır, bunun sonucunda hiperglisemi, HT, dislipidemi ile oluşan klinik tablolar meydana gelir (26). İnsülin direnci genellikle hiperinsülinemiyle birlikte seyrederek, fakat her durumda hiperglisemiyle beraber seyretmez, hiperglisemi, insülin direncinin ilerleyen evrelerinde meydana gelir (27).

Genetik faktörler, hareketsiz yaşam, obezite ve yaşlanma gibi faktörler insülin direncine neden olmaktadır. Sağlıklı popülasyonun % 25'inde, bozulmuş

glukoz toleransında % 60 ve T2DM'si olanlarda ise % 60-75 civarında insülin direnci görülmektedir (28).

Karaciğerde İnsülin Direnci

İnsülin direnci sonucu glukogenezde artma sonucunda glukoz alımında bozukluk meydana gelmektedir (29). İnsülinin karaciğerdeki etkisinin engellenmesi sonucu ağır bir glukoz intoleransının yanısıra insülinin kan şekerini azaltıcı etkisine karşı direnç gelişir. Kronik hiperinsülinemi, karaciğerde artmış glikoneogenez ve hipertrigliseridemiden sorumludur (30). Hiperinsülemi sonucunda hormona duyarlı lipoprotein lipaz uyarılarak periferel lipoliz artar. Karaciğere gelen yağ asidi miktarında artışa bağlı olarak karaciğerde yağ asidi alımı artar. Hiperinsülinemi karaciğerde yağ asitlerinin β oksidasyonunu engelleyerek ve glikolizi uyararak yağ sentezini arttırır. Hiperinsülinemi aynı zamanda karaciğerde yağ asitlerinin trigliseridlere esterleşmesini ve karaciğerden salınımını da azaltır. Böylece insülin direnci Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişiminde esas mekanizmayı oluşturur (31).

Kas ve Yağ Dokusunda İnsülin Direnci

İnsülin hücre içi glukoz sentezini baskılayarak GLUT-4'ün yağ ve kas dokusuyla hücre membranına yer değiştirmesine sebep olarak glukozun hücreye girmesini artırır ve glikojen sentezini başlatır (32). İnsülin direnci kas ve yağ dokusu hücrelerinde belirlenen insüline bağlı glukoz transport bozukluğu sonucunda glikojen sentezindeki azalmadan sorumlu tutulmuştur (33). Kas hücrelerindeki insülin direnci, GLUT-4 ekspresyonunda değişiklik olmamasına rağmen, GLUT-4'ü taşıyan veziküllerin plazma membranına transportundan meydana gelen bozukluğa bağlıdır (34). İnsulin direnci sonuçlarından biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA)

konsantrasyonudur. SYA, karaciğer içerisinde TG birikimini uyarır. SYA'lerinin karaciğerden glukoz çıkışını arttırmak ve kas dokusuna glukoz alımını arttırmak gibi insülin karşıtı etkiler meydana getirir (35).

3.4.1.1. İnsülin Direnci Ölçüm Metodları

İnsülin direncinin ölçümü pratikte oldukça zordur, değerlendirilmesi için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bunlar; bazal insülin düzeyi, glukoz/insülin oranı, intravenöz insülin tolerans testi, oral glukoz tolerans testi, HOMA ve öglisemik hiperinsülinemik klemp testleridir. Bu yöntemler arasında en sık kullanılan yöntem HOMA-IR testidir. HOMA testi, hem insülin direncini hem de hücre fonksiyonunu gösterebilen açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak hesaplanan kolay bir testtir.

HOMA-IR formülü:

HOMA-IR = Açlık serum insülin düzeyi ($\mu\text{U/ml}$) x Açlık serum glukoz düzeyi (mmol/l) /22,5 (36).

Periferik insülin direncini saptamada öglisemik klemp testi büyük bir öneme sahiptir (37). Testin temel prensibi, hiperinsülinemik bir ortam meydana getirerek, bu ortamda normoglisemi oluşturmak için verilen glukozun kullanım hızını saptama esasına dayanır. Teste 16 saat açlık sonrasında başlanır. Kan şekeri düzeyleri sık sık takip edilirken, sürekli insülin infüzyonu yaparak dolaşımda sabit bir insülin düzeyi oluşturulmaya çalışılır. Hastalardaki normoglisemik düzeyini sürdürebilmek için verilen glukoz miktarı, uygulanan insüline karşı oluşan duyarlılığı göstermektedir. İnsülin direnci olan hastalarda glukoz kullanımının hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv bir uygulama olduğu için rutin olarak değilde, araştırma amacıyla kullanılan kıymetli bir testtir (36).

3.4.2. Obezite

Obezite WHO tarafından ‘sağlığı bozacak derecede yağ dokularında anormal veya aşırı seviyede yağ birikmesi’ olarak tanımlanmıştır. Obezite vücuttaki yağ oranının artması sonucu oluşan, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks bir hastalıktır (38). Günümüz insanın en büyük sıkıntılarından biri haline gelen obezite, dünya üzerindeki hızlı yayılma artışı ve birlikte seyreden hastalık riskleri yüzünden önemli bir sorun haline gelmiştir. Tüm dünya üzerinde obezite hem kişiler hem de toplumlar üzerinde önemli derecede olumsuz tıbbi, sosyal ve ekonomik sorunlar oluşturmaktadır. Obezitenin insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkisi düşünüldüğünde metabolik sendromun ortaya çıkmasını sağlayan temel bileşenlerden olduğu söylenebilir de, bütün obez hastaların bozulmuş metabolik profiline ve insülin direncine sahip olmadığı, normal kilolu bireylerde de insülin direnci olabileceği bildirilmiştir (39). Etiyolojisinin tam olarak bilinmemesiyle beraber genetik ve çevresel etkenlerin rol oynadığı bilinmektedir. Obezitenin biyokimyasal temeli; beslenmenin kontrolü, enerji dengesi ve adipogeneze dayanır. Yememin uzun süreli hormonal düzenlenmesinde insülin ve leptin sorumludur. Leptin, enerji dengesi ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde insülin ile birlikte önemli rol oynar (40).

Obezite erkeklere kıyasla kadınları daha fazla etkilemektedir. Ülkemizde 25 bin bireyin katılımıyla gerçekleşen TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Çalışması) Çalışmasında obezite kadınlarda %36, erkeklerde ise %21.5 oranında genelde ise %25 olarak tespit edilmiştir (41).

Obezite dereceleri için çeşitli sınıflandırmalar ve tanımlar mevcuttur. En çok

kabul gören sınıflandırma WHO'nun VKİ (Vücut Kitle İndeksi)'ye göre yaptığıdır (42). Obezite sınıflaması Tablo 4' de gösterilmiştir (43).

Tablo 4. WHO Obezite Sınıflaması

Obezite sınıfı	VKİ (kg/m ²)
Normal altı (Zayıf)	<18,5
Normal	18,5 - 24,9
Kilolu	≥ 25,0
Preobez	25,0 - 29,9
Obez	>30,0
Sınıf 1	30,0 - 34,9
Sınıf 2	35,0 - 39,9
Sınıf 3 (morbid)	≥ 40

Yapılan araştırmalarda vücuttaki yağ birikiminin vücudun farklı iki bölgesinde olduğu saptanmıştır. Vücuttaki yağ toplanmasına göre iki tür obezite tanımlanmıştır. İlk kez Jean Vague obezitede vücudun üst tarafında yağ birikmesinin daha zararlı sonuçları olduğunu ve ‘Masculine tip’ (Erkek tipi) yağlanmanın, yani göbek çevresinde yağ birikmesinin DM ve ateroskleroza sebep olduğu belirtmiştir (44). Karın kısmında yağ birikmesi (göbeklenme); android tip, erkek tipi, santral, abdominal, sentripedal, elma tipi veya visceral obezite olarak adlandırılmaktadır (45).

3.4.3. Dislipidemi

Metabolik sendromun merkezinde yer alan insülin direnci ve abdominal obezite sonucunda ortaya çıkan dislipidemi, HDL düşüklüğü ve TG yüksekliğiyle karakterize bir hastalıktır. MS patofizyolojisinde dislipidemi önemli bir role sahiptir.

Dislipidemi oluştuğu durumda SYA salınımındaki artış ve VLDL üretimi ile HDL katabolizmasındaki artış, insülin direncinin oluşumunu etkilemektedir (46). Dislipidemi, özellikle kan şekerinin düzensiz olduğu zamanlarda daha sık ortaya çıkar. Diyabet oluşumuyla meydana gelen TG yüksekliği, HDL düşüklüğu, LDL yüksekliğiyle meydana gelen “lipid triadı” veya “aterojenik dislipidemi” olarak da isimlendirilen bir lipid profili ortaya çıkmaktadır (47). Ayrıca dislipidemi oluşumuyla birlikte serbest radikallerin üretimi artmakta ve antioksidan enzimlerin aktiviteleri de azalmaktadır (48).

3.4.4. Hipertansiyon

Arteriyel kan basıncının standart sayılan değerin üzerine çıkması hipertansiyon olarak tanımlanır (49). MS tanı kriterleri arasında yer alan HT aynı zamanda, MS olgularında olmayanlara göre daha sıklıkla oluşmaktadır. MS hastalarının yaklaşık 1/3 ünde HT görölmektedir. HT sıklıkla dislipidemi, insülin direnci ve abdominal obezite ile birlikte seyreder (50).

İnsülin direnci direkt olarak hipertansiyona neden olabilir. İnsülin santral sempatik aktiviteyi arttırarak ve böbrekten su ve tuz tutulumunu uyararak hipertansif bir etki oluşturmaktadır. Bu etki fizyolojik şartlar altında insülinin periferik vazodilatatör aktivitesine bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmektedir. İnsülin direncinin varolduğu durumlarda, periferik vazodilatatör etkisine karşı bir direnç oluştuğu için dengelenememiş vazopressör etkiyle HT oluştuğu düşünülmektedir (28).

Hipertansiyon riski obez kişilerde normal ağırlıktaki kişilerden beş kat daha yüksektir. Obeziteye bağımlı HT’da renal sodyum (Na) reabsorbsiyonu ve ekstrasellüler volüm artışı anahtar rolü oynamaktadır. Obez olgularda renal Na atımı

ve alımı arasındaki denge alım lehine bozulunca tuz retansiyonu oluşur (51). Kan basıncının kilo vermeye düşürülebileceği gösterilmiştir ve net etkisi antihipertansif bir ilacın etkisiyle denk bulunmuştur (52).

3.4.5. Kardiyovasküler Hastalık (KVH)

Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık gelişiminde ve mortalitede artışla önemli bir ilişkiye sahiptir (53). MS'lu bireylerde normal popülasyona kıyasla koroner arter hastalığı görülme sıklığının 3 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (54). Kardiyovasküler mortalite MS'u olmayanlarda % 2.2 iken MS'lu hastalarda bu oran % 12 lere çıkmaktadır (27).

3.4.6. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer (NAYKH)

NAYKH, batı dünyasında en yaygın kronik karaciğer sorunu olarak bilinmektedir.

Karaciğer yağlanması birçok durumda başka karaciğer hastalıklarının bir bulgusu olarak görülmesi, uzun yıllardır özel bir hastalık olarak dikkate alınmamasına neden olmuştur. Ludwig ve arkadaşları tarafından ilk olarak 1980 yılında alkolün sebep olduğu karaciğer yağlanmasına benzeyen, ancak alkol kullanmayan hastalarda görülebilen bir karaciğer rahatsızlığı olarak bildirilmiştir (55).

Karaciğer yağlanması, plazmadaki SYA'lerinin artışı ve lipoprotein sentezindeki bozulma sonucu meydana gelir. Plazma içinde artmış olan yağ asitleri, kalp ve iskelet kaslarıyla alınır ve enerji oluşturmada kullanılırlar veya karaciğer tarafından alınarak endojen TG'ler ve bunları kullanarak VLDL'leri oluşturmada kullanılırlar ama karaciğerde VLDL üretimi TG üretimi arasındaki denge bozukluğu sonucunda TG'ler karaciğerde birikirler ve karaciğer yağlanması oluşur.

Karaciğerdeki yağlanmanın fazla olması sonucu karaciğerde fonksiyonel ve yapısal değişiklikler ortaya çıkar. Normal karaciğerlerde lipidlerin miktarı, toplam karaciğer ağırlığının %5'inden azdır ve bu miktar içinde TG'ler, fosfolipitler, kolesterol ve kolesterol esterlerini kapsar. Yağlanmış karaciğer üzerinde lipid miktarı yükselirken diğer taraftan da TG birikiminin öne çıktığı görülür. Normal şartlarda TG'ler karaciğerde lipidlerin yaklaşık %15'ini oluştururken, yağlanmış karaciğerde bu miktar %60'lara kadar çıkmaktadır (56). Hastalığın seyri; asemptomatik yüksek karaciğer enzim düzeylerinden karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonlarla birlikte siroza kadar farklı komplikasyonlar gösterebilir (57-58).

3.4.7. Endotel Disfonksiyonu

Vasküler endotel, birbiri tarafından dengelenen vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjiyotensin II) faktörleri salgılar. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasında denge bozukluğu sonucunda endotel disfonksiyonu oluşur. MS'un klinik belirtileri meydana gelmeden önce endotel disfonksiyon geliştiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (28). Endotel disfonksiyonunun tanısı için kullanılan en yaygın yöntem, brakial arterde akıma bağlı dilatasyonun doppler US ile tespit edilmesidir (10).

3.4.8. Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Etyolojisi tam olarak ortaya konulmamış olan PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşmesiyle meydana gelmiş sık görülen ve karmaşık bir rahatsızlık olarak değerlendirilmektedir. İnsülin direnci ve birlikte kompensatuvar hiperinsülinemi hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında ortaya çıkabilen bir bulgudur (59). PKOS insülin direnci ile meydana gelen kronik anovülasyon ve hiperandrogenizm ile karakterize bir hastalıktır. PKO'lu hastaların yaklaşık %50-65'i

obezdir, % 40 olguda bozulmuş glukoz toleransı veya aşikar DM, %35-45'inde ise insülin direnci görülür. PKOS'lu hastalarda erken yaşlarda kardiyovasküler hastalık görülme riski yüksektir (28).

3.4.9. Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus çeşitli etyolojik faktörler nedeniyle oluşan, insülin eksikliği, insüline direnç veya her ikisinin birlikteliğiyle gelişen, hipergliseminin majör neden olduğu bir sorundur (60). Diyabet ilk olarak Sir Harold Percival (Harry) Himsworth tarafından, 1936 yılında Tip 1 ve Tip 2 diyabet olarak adlandırılarak arasındaki farkları ortaya koymuştur (61).

T1DM insülin bağımlı diyabet olarak adlandırılan, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin salınımının ve/veya etkisinin azlığı sonucunda kronik hiperglisemi ile sonuçlanan; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açabilen endokrin-metabolik bir hastalık olarak adlandırılmaktadır (62). İnsülin üreten pankreas beta hücrelerinin immun aracılı mekanizmalar ile tahrip edildiği bilinmektedir. T1DM tamamen insülin bağımlı bir hastalık olduğundan tedavi olarak verilen ekzojen insülin hayat boyu ihtiyaçtır (63).

T2DM'un oluşmasında insülinin yetersiz salgılanması, dokularda insülin direncinin olması ve insülin sekresyonunda ki değişimlerden dolayı karaciğerden glukoz yapımının baskılanması ve bunun üzerine eklenen ilerleyici beta hücre yetmezliği sonucunda gelişmektedir. T2DM; genetik, obezite, cins, ırk, düzensiz beslenme alışkanlığı ve egzersiz yetersizliğinden kaynaklanabilir. T2DM hastalarının tümünde insülin direnci olmasa da, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı varlığı MS'un tanı kriterlerinin temel bileşenlerindendir. Tüm diyabet

hastalarının % 80–90'ını T2DM oluşturmaktadır ve toplumda sıklığı giderek artmaktadır (28).

3.5. Metabolik Sendrom Tedavisi

Metabolik sendromlu bireylerin tedavileri, bütün risk durumları göz önüne alınarak düzenlenmelidir. MS tedavisinde akla ilk olarak terapötik yaşam tarzı değişiklikleri, dislipideminin, hiperglisemi, HT ve antiplatelet tedavisi gelmektedir. MS tedavisinde en önemli tedavi yaklaşımının terapötik yaşam tarzı değişikliği olduğu bildirilmiştir (64).

Uygun bir beslenme ve egzersiz programıyla kilo verilmesi, MS'un tüm negatif etkilerine karşı düzeltici etkileri vardır. Bu şekilde, genel ve kardiyovasküler mortalite yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir.

MS'lu hastaların sigara ve alkol tüketimlerinin kardiyovasküler, metabolik ve hepatik komplikasyonları arttırdığı gösterilmiştir. Bu yüzden, yaşam tarzındaki değişiklikleri anlatılırken sigara ve alkol kullanımı konusunun önemi üzerinde durulmalıdır (65). Düzenli egzersiz ve kilo kaybı ile VLDL, TG, LDL, kanbasıncı ve insülin direnci azalırken, HDL artış gösterir ve kardiyovasküler fonksiyonlar olumlu yönde etkilenir, endotele bağlı vazodilatasyon ve fibrinolitik aktiviteler artar. Tüm bu olumlu etkiler, KVH riskini azaltır (64). Diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerinin yetersiz olduğu şartlarda farmakolojik tedavilerin uygulanması önerilmektedir. Dislipidemi tedavisinde de temel amaç LDL düzeyini azaltmaktır. Bu yüzden tedavisinde statinler kullanılmaktadır (65). TG fazlalığı ve HDL düşüklüğü için ise fibrat tedavisi uygulanabilir (66). Karaciğerde insülin direncini azaltıcı etkisinden dolayı metformin yıllardır kullanılmaktadır. Tiazolidindionlar ise nispeten daha yeni bir grup olan yağ dokusu ve iskelet kasında insülin duyarlılığını

artırarak glukoz girişini fazlalaştıran oral antidiyabetik ilaçlardandır. Tiazolidindionların kullanımı açlık ve tokluk hiperglisemi dengesini ayarlayarak, TG ve yağ asidi miktarlarını düşürürler, HDL seviyelerini ise arttırırlar. LDL’u azaltmazlar ancak küçük LDL partiküllerinin sayısını düşürüp, büyük LDL partiküllerinin sayısını yükseltirler (67).

Sonuç olarak abdominal obezite, dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon, proinflamatuvar ve hiperkoagülan durumların her biri MS ‘un hasarlarını başlatır ve ağırlaştırır. Bu yüzden MS’lu hastalarda tedavi, tüm bu durumlar ayrı ayrı göz önüne alınarak ayarlanmalıdır (64).

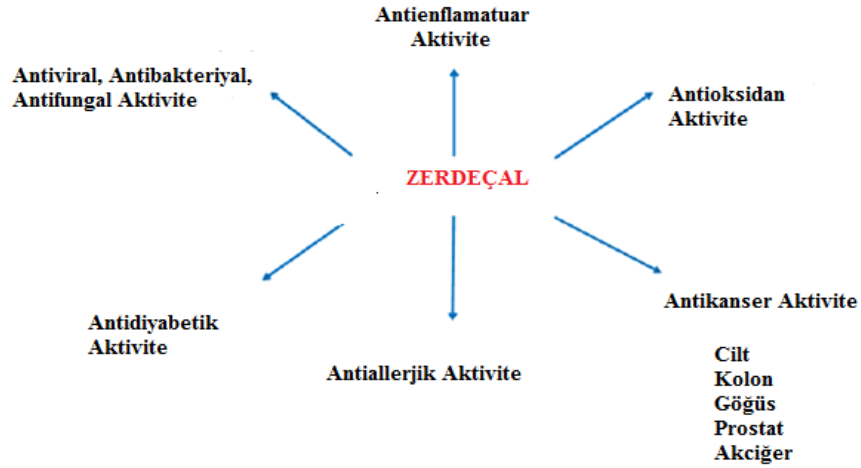
3.6. Zerdeçal (*Curcuma longa* L)

Curcuma longa L Zingiberaceae familyasının önemli üyelerinden biridir ve toplum içinde “zerdeçal” olarak bilinir. Sarı çiçekleri olan, büyük yapraklı, uzun yıllar dayanan otsu bir bitkidir ve “Hint safranı” olarak da anılır. Zerdeçalın ana vatanı Güney Asya’dır; Çin, Endonezya, Hindistan, Tayland ve Afrika’nın tropikal alanlarında geniş olarak yer almaktadır (68). Kurkumin, *Curcuma Longa*’nın sarı pigmentli bir maddesidir (69). Genel olarak gıda maddelerinde renk verici olarak kullanılmaktadır, kokusuzdur, ısıya dayanıklıdır ve antioksidan bir bileşik olan tetrahidro kurkuminleri bünyesinde içerir. Kurkuminoidler (kurkumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin) zerdeçalın ana bileşen maddesidir. Kurkuminin, antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik etkileri de içeren başka birçok farmakolojik özelliklerinin olduğu bildirilmiştir (70).

Geleneksel Hint Tıbbında zerdeçalın toz hali safra hastalıklarının tedavisinde, anoreksi, grip, soğuk algınlığı, diyabetik yaralar, hepatik rahatsızlıklar, romatizma ve sinüzit gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (71).

Zerdeçalın sağlık alanındaki kullanımı, içeriğindeki antioksidan özelliklerinin anlaşılmasıyla önemli derecede artmıştır. Lipit peroksidasyonu, enflamasyon, kalp hastalıkları ve kanser tedavisinde ciddi bir rolü bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar sonunda zerdeçalın; SOD, CAT, GPx gibi antioksidan enzimleri muhafaza ederek lipit peroksidasyonunu düşürdüğü kanıtlanmıştır (72). Kurkuminin, yara tedavisinde ve artritte antibakteriyal ve antienflamatuvar olarak, safra salgısını kontrol ederek yağların hazmedilmesine yardımcı, kolesterol düşürücü özelliği ile kalp krizlerinde önleyici, karaciğer koruyucu, lenfomatik tümör hücrelerinin artmasını engelleyici ve tümör büyümesini durdurucu etkileri gösterilmiştir. Son zamanlardaki antikanserojen ve antimutajenik özelliklerini ortaya koymak için yapılan bilimsel çalışmalar artarak devam etmektedir (73).

Yaklaşık son 50 yılda yapılan detaylı araştırmaları özetleyen bir derlemede, kurkuminin kolesterol ve LDL düzeyini düşürdüğü, platelet agregasyonunu ve miyokard infarktüsünü engellediği, Tip 2 diyabet, romatoid artrit, multiple skleroz ve alzheimer ile ilişkili semptomları azalttığı, HIV replikasyonunu inhibe ettiği, karaciğer ve akciğer toksisitesini önlediği, safra salgılamasını arttırdığı, katarakt oluşumuna karşı koruyucu rolü olduğu ayrıca kanserin önlenmesi ve tedavisinde etkin rolü olduğu belirtilmiştir (74-75). Zerdeçalın etkileriyle ilgili yapılan araştırmalar aşağıdaki gibi gruplandırılabilir (Şekil 2).



Şekil 2. Zerdeçalın Biyolojik Etkileri

Barnabe-Pineda ve ark. yaptığı çalışmaya göre kurkuminin pH'ı değişen ortamlardaki durumlarını araştırarak keto ve enol olmak üzere iki taumerik formu olduğunu kaydetmişlerdir. Keto formu asidik olup pH 3-7 arasındadır ve bu formda kurkumin çok etkili bir H atomu donörüdür. Enol formda ise pH 8'in üstündedir ve bu formu bir elektron alıcısı gibi davranmaktadır. Bu durum doğal bitkisel antioksidanların bağlanması için gerekli bir durumdur (76). İki keton grubu kurkumine β pozisyonunda bağlanmıştır. Fenil halkasındaki hidroksil grupları tipik bir radikal tutma özelliği göstererek antioksidan özellik göstermesinderol oynar. Nitrojen dioksit, süperoksit anyon ve hidroksil gibi reaktif oksijen radikallerinin vücuttan atılımını kolaylaştırmaktadır. Genel olarak oksijen radikali reaksiyonunda, hidroksil radikallerini tutma yada hidroksil radikali oluşumunu engelleme gibi ikili bir etkiye sahiptir (77, 78, 79).

Kurkuminin antioksidan aktivitesini SOD, KAT ve GPx gibi antioksidan enzimler aracılığıyla gösterdiği düşünülmektedir (80-81). Yunes Panahi ve ark. (82)'nin yaptığı bir çalışmada; NCEP-ATPIII kriterlerine göre belirlenen MS'lu hastalara 8 hafta boyunca kurkumin (1000 mg/gün) verilmiş. 8 haftalık tedavi

sonunda total kolestrol, LDL, HDL, TG ve lipoprotein seviyeleri ölçülmüştür. Çalışmanın sonunda kurkumin uygulanan grupta LDL, total kolestrol, TG ve lipoprotein konsantrasyonundaki azalmanın ve HDL konsantrasyonundaki artmanın pleseboya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.

3.6.1. İnsülin Direncine Etkisi

Kurkuminin en köklü etkilerinden biri diyabet indüklenmiş farelerde insülin duyarlılığını arttırıcı etkisidir. MS'lu farelere kurkumin verilmesiyle insülin direnci, glukoz toleransı ve plazma insülin seviyesi üzerine iyışetirici etkisi gösterilirken, kan şekerini ve HbA1c seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (83). Yapılan çalışmalarla kurkuminin invitro ve invivo koşullarda antioksidan aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir (84,85).

3.6.2. Obeziteye Etkisi

Kurkumin sahip olduğu düzenleyici işlevleri sayesinde obezite ve adipogenezi tersine çevirebilir. Ejaz ve ark. (86) yaptığı bir araştırmada: Kurkuminin vücut ağırlığını azalttığını, yağ dokuda anjiyogenez inhibisyonunu düşürdüğünü, preadipositlerin farklılaşmasını, hepatik hücreleri ve adiposit yağ birikimini azalttığını bulmuşlardır. Başka bir çalışmada Shao ve ark. (87) kurkuminin, yüksek yağlı diyet sonucu vücuttaki ağırlık artışını ve toplam yağ kütlesindeki artışı engellediğini göstermiştir.

3.6.3. Antioksidan Etkisi

Vücudumuzdaki metabolik işleyiş esnasında sürekli olarak oluşan ve endojen antioksidanlar olarak adlandırılan moleküllerle etkisizleştiren maddelere serbest radikaller denir. Oksidan moleküller belli bir seviyede kaldıklarında, organizma içindeki yabancı maddelere ve infeksiyonlara karşı önemli savunma molekülleri

olarak görev yapar. Ancak belirli düzeyin üzerine çıktıklarında veya antioksidan sistemin yetersizliğinde serbest radikal molekülleri, organizmanın temel elemanları olan protein, lipit, karbonhidrat, nükleik asitler ve enzimleri bozarak zararlı etkilere neden olurlar (88). Hücre içinde meydana gelen serbest radikallerin detoksifikasyonu özellikle daha fazla enzimatik mekanizmalarla gerçekleşir. Antioksidan savunma sisteminin önemli bir kısmı O_2 radikalini ve H_2O_2 temizleyen özel enzimlerden oluşur; bu enzimler SOD, Kat ve GPx enzimleridir (89). Kurkuminin antioksidan özellikleri sayesinde böbrek, kalp, beyin dokusu ile karaciğer hasarında oksidatif stresi ve doku bozukluklarını iyileştirici etkileri gösterilmiştir (90).

Oksidatif stres, tanımlanmış MS bileşenlerinin altta yatan ortak bir özelliğidir ve bu nedenle koroner arter hastalığı, şeker hastalığı ve NAYKH'nın gelişmesinde çok önemli bir rol oynar (91,92). Bu nedenle, MS'lu hastalarda artmış oksidatif stresi dengelemek için antioksidan takviyesi önerilmiştir (93).

Zerdeçalın ana maddesi olan kurkuminin antioksidan etkisi fenolik yapısından ve β diketon türevinden oluşmaktadır. Birçok çalışmada oksidatif stres ve onun zararlı sonuçlarının gelişimine karşı zerdeçal kullanımının koruyucu etkileri gösterilmiştir. Bu koruyucu özelliklerin birkaçı; H_2O_2 kaynaklı hücre hasarına karşı önleyici etkisi (94), ksantin dehidrogenaz/oksidaz aktivite inhibesi (95), reaktif oksijen ve azot radikallerini nötralizesi (96), olarak belirtilmiştir. Zerdeçalın temel maddesi olan kurkumin; Lipit peroksidasyonunun ayarlanmasından sorumlu SOD, KAT, GPx gibi antioksidan enzimleri koruyarak lipit peroksidasyonunu azaltmaya yardımcı olur (97).

Kurkuminin antioksidan özelliği vitamin C ve vitamin E ile karşılaştırıldığında neredeyse aynı oranda güçlü antioksidan etkilere sahiptir. Rat

eritrositlerinde hidrojen peroksit indüklenmiş hemoliz ve lipid peroksidasyonu incelenmiştir. Kurkuminin az doz uygulamasıyla eritrositlerdeki hemolizi inhibe ederken, yüksek düzeylerde inhibisyon etkisi göstermemiştir (98). Kurkuminin ve etoksi sübstitüe türevlerinin antioksidan etkileri üzerine çalışmalar yapılmıştır. Antioksidan özellikleri, lipid perokside edici yetenekleri ve troloks ekivalan kapasiteleri yönünden α - tokoferol ile kıyaslama yapılmıştır. Hem kurkumin hem de çeşitleri antioksidan özellikte bulunmuştur. Kurkumin doğal bir madde iken diğer türevleri sentetiktir. Su içerisinde çözünmezler. Azit, haloperoksil gibi radikallere karşı antioksidan aktivite seviyeleri incelendiğinde kurkumin ve çeşitlerinin lipozomlarda α - tokoferol kadar lipid peroksidasyonunda etkili oldukları tespit edilmiştir (99). Tripathy ve ark kurkuminin sıçanları, orta serebral arter tıkanmasından koruduğunu göstermişlerdir (100).

Rattah ve ark. (101) yaptığı bir araştırmada, yüksek yağlı diyetle beslenmiş ratları iki gruba ayırarak bu gruplardan birine zerdeçal ekstraktı vermişler ve ekstre verilen grupta zerdeçalın antioksidan etkinliğinden kaynaklanan yüksek radikal süpürücü etkisi ile LDL'nin oksidasyonuna ve fruktozun neden olduğu glikasyona karşı güçlü bir inhibitör etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Bunun sonucunda zerdeçal ekstresinin kuvvetli antioksidan aktivitesi sayesinde glukasyonu önlediği, LDL' yi düşürdüğü dolayısıyla da atheroskleroz oluşma şansını azalttığını açıklamışlardır. Shin ve ark. yaptığı bir araştırmada kurkuminin (%0.02 w/w), aterojenik bir diyetle beslenen farelerde plazma trigliseritlerini önemli derece düşürdüğünü göstermişlerdir (102).

Sonuç olarak, birçok hastalığın temelinde yatan oksidatif hasar üzerine zerdeçalın güçlü antioksidan etkisi aracılığı ile azaltıldığı ve birçok hastalığın

tedavisinde olumlu etkileri nedeniyle yeni ilaç sistemlerinde kullanılabileceği görülmektedir.

3.6.4. Antienflamatuvar Etkisi

Zerdeçaldan elde edilen ekstrakte bileşiklerin güçlü iltihap önleyiciler olduğuyla ilgili birçok çalışma vardır. Kurkumin, enflamatuvar hastalıklarda potansiyel olarak kontrol etkisine sahiptir ve bu tip hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Kurkumin normal beslenme ile alındığı zaman kolonik mukozadaki siklooksigenaz ve lipooksigenaz enzimlerinin etkileri üzerinede inhibe edici etki göstermektedir. Bu enzimlerin inhibe olması sonucunda enflamatuvar yanıtta rol alan araşidonik asit metabolizması önlenerek anti enflamatuvar aktivitesi tespit edilmiştir (103).

Yapılan çalışmalar zerdeçalın lökotirien, prostaglandin, tümör nekroze edici faktör ve interlökin gibi iltihap oluşturan kimyasal maddelerin meydana gelmesini geciktirip negatif etkilerini azalttığını göstermiştir (104).

Mills S. ve ark. (105)' larının yaptığı bir çalışmada toz haline getirilen zerdeçal, ıhlamur ile birleştirilerek etkisi incelenmiştir. Çeşitli canlı deneklerde antienflamatuvar etkileri kontrol edilmiştir ve bulunan antienflamatuvar etkinin karregen an ödeminde kortizon kadar güçlü bir aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Siddiqui ve ark. tarafından septik sıçanlara 3 gün süresince kurkumin tedavisi uygulandığında PPAR- γ aktivasyonu ve proinflamatuvar protein TNF- α plazma düzeyininin azalmasına bağlı antiinflamatuvar etki gösterdiği, sisplatinin indüklediği akut renal yetmezliği olan sıçanlarda kurkuminin TNF- α düzeylerini azalttığı ve renal fonksiyonu iyileştirdiği belirlenmiştir (106, 107). Dcodhar ve diğ. (108) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, 2 hafta süreyle 18 romatoid artrit hastasına

ve bir başka çalışmada ise 18 kronik anterior üveit hastasına kurkumin tedavisi uygulandığında hasta semptomlarında iyileşme gözlenmiştir. Chuengsmarn ve ark. kurkuminin iltihap belirteçlerini azalttığını, glukoz metabolizmasını iyileştirdiğini ve bunlara ek olarak ağırlık ve bel çevresini azalttığını gözlemlemişler (109).

3.6.5. Anti kanser etkisi

Zerdeçal kanseri tedavi edici özelliğinden dolayı uzun yıllardır geleneksel bir tıbbi tedavi olarak kullanılmaktadır (110). Zerdeçal bitkisinin ekstraktlarının kanserli hücrelerin çoğalmasını ve yayılmasını engelleyebildiği gösterilmiştir (69). Zerdeçalın esas etken maddesinin kurkumin olduğu bildirilmişse de, tek kullanımının zerdeçal kadar etkili olmadığı düşünülmektedir (111). Bu nedenle zerdeçalın diğer bileşenleride toplam biyolojik etkinlik için önem gösterir.

Rao ve ark. ları yaptıkları bir çalışmada; kullandıkları zerdeçal ekstraktlarının yüksek metastazlı prostat kanser hücrelerinin koloni oluşturmada belli bir inhibitör etki gösterdiğini bulmuşlardır (112). Kurkuminin sağlıklı hücrelere zarar vermeden kanserli hücrelerde apoptozise neden olduğu için potansiyel bir antikanser özelliği göstermektedir (113). Kurkuminin farklı hayvan modelleri üzerinde tümör büyümesini engellediği ve kanserli hayvanlarda yaşam süresini uzattığı belirtilmiştir. Kurkuminin ağız, özefagus, mide, karaciğer, meme, duodenum, kolon, prostat gibi birçok kanser tipinde antitümör etki gösterdiği bildirilmiştir (114).

Sreepriya ve ark. (115)' nin yaptığı çalışmada kurkumini günde 100 mg/kg miktarında uygulayarak farelerde N-nitrozodietilamin ile başlatılan ve fenobarbital indüklü hepatokarsinogenez üzerindeki etkileri üzerinde inceleme yapılmıştır. Çalışmanın devamında 100 mg/kg/gün kurkumin uygulamasının hepatik glutatyonun

antioksidan etkisinin azalmasını engellediği, lipid peroksidasyonunu azalttığı ve DENA/PB tarafından oluşan histolojik değişiklikleri düşürdüğü gösterilmiştir (116).

İn vivo ve in vitro yapılan çalışmalarda kurkuminin karsinogenezi üç aşamada inhibe ettiği gösterilmektedir. Kanserojenik bileşiklerin metabolik aktivasyonunu bloke ederek veya detoksifikasyonunu stimüle ederek tümörün başlamasını engellemektedir. Aynı zamanda apoptozu arttırarak, hücre siklusunun ilerlemesini inhibe ederek, transkripsiyon faktörlerinin kontrolünü sağlayarak, inflamatuvar yanıtı baskılayarak, tümörün beslenmesi için önemli olan angiogenezi ve metastazı inhibe ederek tümörün gelişmesini ve ilerlemesini engellediği belirtilmektedir (114).

3.7. Antioksidanlar

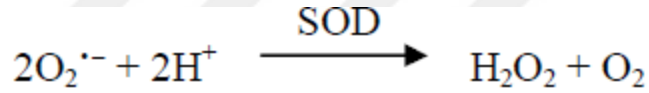
Canlı organizma içinde meydana gelen oksidan yapıların lipid, karbonhidrat, protein, DNA gibi okside olabilecek yapılara etki etmesini engelleyen veya geciktiren yapı ve enzimler antioksidanlar olarak tanımlanır (117). Organizmada hücrel savunma mekanizması aracılığıyla oksijen türlerinin meydana gelmesi sonucu oksidatif stres meydana gelir. Oksidatif stres serbest radikal oluşumu (ROS) ile antioksidan savunma (vitaminler, enzimler ve hücrel defans) sistemi arasındaki denge bozukluğunu gösterir ve bu olayın sonunda doku hasarı meydana gelir (118).

Antioksidan sistem elemanlarının görevi, bu toksik etkiler karşısında organizmada koruyucu etki oluşturmaktır. Bu koruma etkisi; endojen antioksidan etkinliğin artırılması ve inflamatuvar mediatörlerin blokajı, toksik etki oluşturan oksidan metabolit üretiminin durdurulması, sistemde olan radikallerin temizlenmesi, sekonder oksidan üreten zincir reaksiyonlarının engellenmesi gibi yollarla meydana gelmektedir (119). Antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan şeklinde iki sınıfa ayrılır. Enzimatik antioksidanlar SOD, KAT ve GPx, glutatyon redüktaz (GR)

ve glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) dır (120). Enzimatik olmayan doğal antioksidanlar, esas olarak vitaminler (C, E ve A vitaminleri), flavonoidler, karotenoidler olarak sınıflandırılabilir (121).

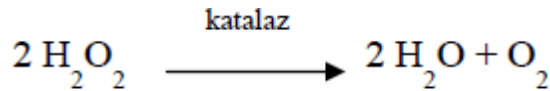
3.7.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Mc Cord ve Fridovich'ın 1968'de keşfettiği bir enzim çeşitidir. Vücudumuzda serbest radikallere karşı ilk savunmayı gerçekleştiren SOD enzimidir. SOD, O_2^- radikalini metabolize eder ve daha zararlı olan hidroksil radikalini meydana gelmesini engeller. O_2^- radikalini H_2O_2 'ye ve moleküler O_2 'ye dönüşümünü gerçekleştirir. Tepkime ürünü olan H_2O_2 tarafından inhibisyona uğrar (122).



3.7.2. Katalaz (KAT)

Her aerobik hücre bu enzimi bulundurur. Karaciğer, böbrek, miyokard, çizgili kaslar ve eritrositler katalazın en fazla aktivite gösterdiği yerlerdir. KAT, % 80 oranında peroksizomlarda ve % 20 oranında sitozolde bulunur (123). Ürat oksidaz, D-aminoasit oksidazlar, ksantin oksidaz veya SOD un katalize ettiği reaksiyonlar ile H_2O_2 oluşur. Oluşan bu H_2O_2 Kat ve GPx enzimleri ile su, oksijen ve ara ürünlere dönüştürülür ve hidroksil radikali oluşumu engellenir (124). KAT H_2O_2 'ye affinitesi GPx göre daha fazladır (125).



Katalaz; kanser, diyabet, katarakt, ateroskleroz, iskemik-reperfüzyon hasarı, artrit, norodejeneratif hastalıklar, beslenme yetersizliği ve yaşlanma sonucunda

oluşan pek çok patolojik şartlarda ortaya çıkan oksidatif strese karşı savunma görevi olan önemli bir enzimdir (126).

3.7.3. Glutasyon (GSH)

Glutasyon hayvansal dokularda, bitkilerde ve mikroorganizmalarda bulunan bir bileşiktir. GSH hücre içi stabilizasyonu sağlamak, protein ve nükleik asit sentezini içeren reaksiyonlara katılmak ve serbest radikalleri ve peroksitleri detoksifiye etmek gibi önemli fonksiyonlara sahiptir (127). Hücre içi ortamın en önemli antioksidan molekülü olan glutasyonun antioksidan savunma sistemi üzerinde görev almak dışında ksenobiyotiklerin zehirsizleştirilmesi, aminoasitlerin transportu, proteinlerdeki sülfidril gruplarının redükte halde tutulması ve bazı enzimatik reaksiyonlarda koenzim görevi görmesi gibi birçok etkili fonksiyonu bulunmaktadır (128).

3.7.4. Malondialdehid (MDA)

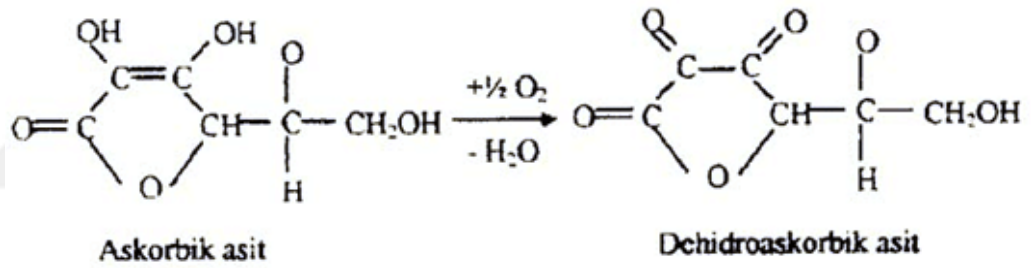
Malondialdehit (MDA), serbest radikallerin olumsuz etkileri sonucu membran yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu ile meydana gelir. Oksidatif hasarın, sistematik dolaşımda seviyesi belirlenebilen dolaylı bir göstergesidir ve oksidatif stresin bir indikatörü olarak kullanılır (129). Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA doku reaksiyon zincir hızının bir göstergesidir. MDA, ROS' nin seviyesinin belirlenmesinde önemli bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Plazma MDA konsantrasyonu enzimatik olmayan oksidatif lipid peroksid parçalanmasıyla meydana gelir. MDA proteinlerin amino gruplarını fosfolipidler veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini gösterir (130).

Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Hayvan ve bitki dokularında var olan ya da bitkisel veya hayvansal kaynakların işlem görmesiyle oluşan maddelere enzim yapısında olmayan doğal antioksidanlar denir. Nerdeyse bütün bitki, mikroorganizma ve bazı hayvansal dokular bu maddeleri bulundurur (131). Süperoksit radikalleri enzimatik dismutasyonla temizlenirken, antioksidan olarak bilinen bileşikler de organizmada oksijen radikallerinin temizlenmesini sağlarlar. En önemli antioksidan bileşikler A vitamini, E vitamini ve C vitamini' dir (132).

3.7.5. C Vitamini

Suda kolaylıkla çözünebilen C vitamini; ketolakton formuna sahiptir.



Şekil 3. Askorbik asitin kimyasal yapısı.

C vitamininin hücresel alınımını hem glukoz hem de insülin düzenlediğinden, Askorbik asitin biyosentezinde C vitamini-glukoz arasındaki ilişki kadar C vitamin insülin arasındaki ilişki de oldukça önemlidir. Bu nedenle kanda glukoz seviyesi yükseldiğinde C vitamininin geri emiliminde bozulmalar olduğu görülmektedir. Ancak dışarıdan alınan C vitamininin Tip I diyabette kandaki glukoz seviyesini düşürdüğü ifade edilmiştir (133,134). Yapılan bazı araştırmalarda, gerek Streptozotocin, gerekse Alloxan ile oluşturulan deneysel diyabette bazı hayvanların çeşitli dokularında C vitamini seviyelerinde azalış tespit edilmiştir (135).

C vitamininin; serbest radikallerin neden oldukları kanser, ateroskleroz, kalp krizleri, inme, artrit, katarakt ve yaşlanma dahil birçok oksidatif hasar kaynaklı hastalıkların önlenmesinde fizyolojik bir antioksidan olarak önemli görevleri bulunmaktadır (136).

İndirgeyici yapısının yüksek olmasından dolayı organizma için önemlidir; dokularda, dehidroaskorbik aside dönüşerek, herbir moleküle iki hidrojen atomu serbest hale gelir. Bu özelliğiyle organizmanın hidroksilasyon reaksiyonlarında, indirgeyici bir rol oynamaktadır. Kuvvetli antioksidan özelliğe sahip olduğundan (137) süperoksit, hidroksil radikalleri ve singlet oksijen ile tepkimeye girerek, onları etkisiz hale getirmektedir (138). Sulu fazda olmasına rağmen, lipid peroksidasyonunu başlatıcı radikalleri elimine ederek membranları oksidan bozulmalara karşı savunmaktadır. Bazı çalışmalar, radyasyon sonucunda meydana gelen serbest radikalleri bağlayarak, koruyucu etki oluşturduğunu göstermiştir (139). Buna ek olarak, tokoferoksilin α -tokoferole dönüşümünü sağlayarak, endojen E vitamini rejenerasyonunda da etkilidir. Bu şekilde E vitamini ile beraber, LDL'i oksidasyon hasarına karşı korumaktadır (140,141).

C vitamininin, nitrik oksitin yıkılmasında ve LDL oksidasyonunda etki gösterdiği ve suda iyi çözünmesi nedeniyle trombosit birikimini engelleyebildiği ve hipotansif etki gösterebildiği bilinmektedir (142,143).

3.7.6. E Vitamini

E Vitamini (tokoferol) yağda çözünen esansiyel bir vitamindir. E vitamininin alfa, beta, gama ve delta olmak üzere çeşitli formları vardır en geniş dağılıma ve en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olanı α -tokoferol formudur (144). Yağda çözünebildiği için hem selüler hem de subselüler membranlarda ve lipoproteinlerde

bulunur. E vitamini, süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipid peroksit radikallerini ve diğer radikalleri indirgeme özelliğine sahiptir. Oluşturduğu koruyucu reaksiyonlar sırasında kendisi radikal formuna dönüşür fakat askorbik asit, GSH ve koenzim Q10 (ubikinon) etkisiyle haline döndürülür. Membranlarda oksijen radikallerinin aktif temizleyicisi olan E vitamininin; özellikle α - tokoferol formu, zincir kırıcı antioksidan olarak işlev görür. Ayrıca A vitamini kullanımı ve saklanması, diğer bir antioksidan grup olan karotenoidlerin enzimatik oksidasyona karşı korunmasında da etkilidirler (145).

C ve E vitaminleri eritrositlerde diyabetik sorbitol birikimini, plazma ve eritrositlerde lipid peroksidasyonunu azaltmaktadırlar (146). E vitamini NASH olan hastalarda oksidatif stresi ve karaciğer hasarını potansiyel olarak azaltabilir (147). NASH olan kilo veremeyen obezlerde E vitamini tedavisi ile serum aminotransferaz ve alkalen fosfataz seviyelerinde önemli oranda azalma görülmüştür (148). Antioksidan vitaminler insülin salgılanmasının regilasyonunda önemli bir role sahiptir. E vitamini artışıyla birlikte insülin salgısının arttığı bildirilmiştir. E vitamininin lipid peroksidasyon oluşumunu düşürdüğü ve bunun sonucunda pankreasın beta hücrelerinin tahribatını engellediği düşünülmektedir (149).

3.7.7. A Vitamini

Retinol olarak bilinen A vitamini, bir alkol olmakla birlikte karaciğerde 11-cis veya all-trans izomerleri halinde bulunur. 1993 yılında A vitamininin besinlerle alınan, balık karaciğer yağında bol bulunan ve yağda eriyen bir vitamin olduğu saptanmıştır. A vitamininin deri hastalıkları, bronkopulmoner displazi gibi inflamasyonun baskın olduğu bazı hastalıklardaki terapötik etkilerinden dolayı, antiinflamatuvar bir etkisi de olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda A

vitamini eksikliğinin hücresel immüitenin bozulması, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonlarının ve T lenfositlerinin progresyonunda azalma gibi immün sistem fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. A vitamininin ön maddesi olan β -karotenin singlet oksijeni baskılayabildiği, süperoksit radikalini temizlediği, peroksil radikalleriyle direkt olarak etkileşerek antioksidan görevi gördüğu saptanmıştır. Ancak A vitamininin antioksidan kapasitesinin E vitaminine göre daha zayıf olduğu düşünölmektedir (150,151).

Karotenoidlerin içeriğindeki konjuge çift bağlar antioksidan aktiviteden sorumlu tutulur. Beta-karoten hidroksil ve peroksil radikalleriyle de doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu engelleyebilir. Bu reaksiyon sırasında beta-karoten membranın iç tarafında antioksidan görev yaparken E vitamini ise dış tarafta yer alır (152,153).

A vitamini hücre farklılaşmasında, reaktif oksijen türlerinin nötralizasyonunda ve immünolojik reaksiyonlarda etkinlik gösterir. Antioksidan ve anti-inflamatuar ajan olarak bilinir. Son yıllarda vücut kitle endeksi ve bel etrafındaki kilo artışlarıyla birlikte serum retinol konsantrasyonlarının düştüğüyle ilgili çalışmalar vardır. A vitamininin vücudumuz için bir başka önemi, proteinlerin retinol olmadan kullanılamamasıdır (154).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Gereç

4.1.1. Hayvanlar ve Diyet

Yapılan bu çalışma Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Birimi (FÜDAM)'nde gerçekleştirildi. Çalışmada, 220±20 gram ağırlığında Sprague-Dawley cinsi 32 adet dişi rat kullanıldı. Hayvanlar deney öncesinde ve deney sırasında standart şartlarda (22- 24 C° sabit ısı ve havalandırılmalı odalarda; 12 saat gün ışığı ve 12 saat karanlık fotoperiyodunda olmak üzere) 4'erli gruplar halinde özel kafeslerde tutuldu.

Hayvanların beslenmesinde Elazığ Yem Fabrikasından temin edilen 8 mm'lik standart rat pellet yemi (%88 kuru madde, %23 protein, %7 selüloz, %8 ham kül, %2HCl'de çözülmeyen kül, %1.5 kalsiyum, %0.9 fosfor, %0.7 sodyum, %1 tuz, %0.3 metiyonin ve %1 lizin içeren standart sıçan yemi) ve içme suyu kullanıldı. Deney süresince ratlara su ve yem ad libitum olarak verildi.

Deney hayvanlarının seçimi ve yapılan uygulamalar sırasında Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 04/05/2016 tarih ve 2016/09 sayılı toplantısında (Karar No: 98) onayı alınarak; çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yapıldı. Çalışmalar Fübap VF.16.17 numaralı proje ile desteklendi.

4.1.2. Gruplar

32 adet Sprague-Dawley cinsi rat her bir grupta 8 rat olmak üzere dört gruba ayrıldı. Deney süresi 60 gün olarak belirlendi.

Kontrol (K) grubu (n=8): Bu gruptaki ratlara 60 gün süreyle standart rat yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi.

Metabolik Sendrom (MS) Grubu (n=8): Bu gruptaki ratlara% 20 fruktoz içeren içme suyu (155) ve standart rat yemi ad libitum olarak 60 gün süreyle verildi.

Metabolik Sendrom + Zerdeçal (MS+Z) Grubu(n=8): Bu gruptaki ratlara % 20 fruktoz içeren içme suyu ve standart rat yemine ilaveten oral gavaj yolu ile 80 mg/kg (156) zerdeçal gün aşırı 60 gün boyunca uygulandı.

Zerdeçal (Z) Grubu (n=8): Bu gruptaki ratlara 80mg/kg/zerdeçal oral gavaj yoluyla gün aşırı 60 gün boyunca uygulandı (156).

4.1.3. Su Tüketimi ve Vücut Ağırlığının Tespiti

Tüm grupların su tüketimleri 60 gün boyunca günlük olarak kaydedildi, su tüketimi sıçan başına ml/gün olarak hesaplandı. Deneyin başlangıcında ve her haftanın sonunda vücut ağırlıkları belirlendi.

4.1.4. Sistolik Kan Basıncının Ölçülmesi

Deney başında, bir ay sonra ve hayvanlar dekapite edilmeden önce kuyruktan kan basıncı ölçüm sistemi (Tail-Cuff, BIOPAC Systems) ile hayvanların sistolik kan basınçları ölçüldü. Ölçümlerden önce sıçanlar ısınma kabinine alındı ve 10-15 dakika vücut ve kuyruk ısılarının 32-33°C'ye gelmesi sağlandı. Sıçanlar kuyruğu dışarıda vücutlarına uygun sıkıştırma kabini (Animal Holder)'ne alındıktan sonra kuyruğa manşon ve sensör takılarak kan basınçları ölçüldü.

4.2. Yöntem

Deney sonunda, tüm hayvanlar ketamin (75 mg/kg) + xylazine (10 mg/kg) (intraperitoneal) anestezisi altında dekapite edilerek kan ve karaciğer doku örnekleri alındı. Biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Karaciğer örnekleri biyokimyasal ve histolojik analizler için uygun yöntemlerle alındı. Serum örnekleri ve dokular yapılacak analizler için

Çalışma gününe kadar -80°C de saklandı.

4.2.1. Biyokimyasal Analizler

4.2.1.1. Serum Parametrelerinin Tayini

Serumda total kolesterol, LDL-K, HDL-K, glukoz, ürik asit düzeylerinin lmleri OLYMPUS-AU600 (Olympus Optical Co. Japan) marka otoanalizör ile yapıldı.

4.2.1.2. Karaciğer Dokusunda C Vitamini ve MDA Analizi

Yaklaşık 0,3 gr doku rneği üzerine 0,5 m HClO₄'den 1 ml ilave edilerek proteinler çöktürüldükten sonra 1 ml saf su ilave edildi ve homojenizasyon yapıldı. Karışım 4500 devirde 45 dakika santrifüjlendi ve berrak kısımdan dikkatlice alınarak viallere konuldu. Enjeksiyon hacmi 20 l olarak ayarlanarak HPLC'de analizlendi (158-159).

4.2.1.3. Karaciğer Dokusunda A Vitamini ve E Vitamini Analizi

0,3 gr doku rneği üzerine 3 mL distile su ilave edilerek dokular homojenize edildi. % 1'lik H₂SO₄ ihtiva eden etil alkolden 4 mL ilave edilerek proteinler ktrld. Karışım vorteks ile iyice karıştırıldıktan sonra 4500 devirde 15 dakika santrifüjlendi. Daha sonra örnekler üzerine 0,3 mL n-hekzan ilave edildi. (Hekzan ilavesiyle ortamdaki yağda çözünen vitaminler hekzan fazına ekstrakte edilmektedir.) Hekzan ilave edildikten sonra tekrar vortekste karıştırıldı ve tüpler santrifüjlendi. Santrifüj sonunda hekzan fazı dikkatli bir şekilde ayrılarak cam tüpe alındı. rnek zerine tekrar 0,3 mL n-hekzan ilave edilerek karıştırılıp santrifüjlendi ve n-hekzan fazı cam tüpteki hekzan fazı ile birleştirildi. Ekstrakte edilen hekzan, kuru azot altında dikkatlice uzaklaştırıldı. Kalıntı 100 L metanolde çözüldü (160). Bu zeltiden 20 L alınıp HPLC' ye enjekte edildi.

4.2.1.4. Karaciğer Süperoksit Dismutaz (SOD) Tayini

Doku örneklerinin hazırlanması: Doku SOD aktivitesini ölçmek için Sun ve ark. Metodu kullanıldı (161). Doku örnekleri % 1.15'lik KCl içinde 1:10 oranında (ağırlık/hacim) sulandırılıp, kırılmış buz içerisinde Potter-Elvehjem cam-cam homojenizatörle homojenize edilerek, 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi daha sonra elde edilen süpernatantlar alınarak SOD tayini yapıldı.

Prensibi: SOD aktivite ölçümü ksantin-ksantin oksidaz sistemiyle üretilen süperoksit radikalinin nitroblue tetrazolium'u (NBT) indirgeyerek renk oluşması prensibine dayanır. Bu şekilde üretilen süperoksit radikalinin NBT'ü indirgemesi 560 nm'de maksimum absorbanans veren mavi renkli formazon oluşumu ile sonlanır.

Ortamda enzim olmadığı durumda bu indirgenme maksimal olup, koyu mavi bir renk oluşmaktadır. Ortamda SOD varlığında ise enzim süperoksit anyonunu hidrojen peroksitle çevirmekte böylece NBT indirgenmesi azalmakta ve renk değişikliği meydana gelmemektedir. Renkli formazon oluşumu ortamın enzim konsantrasyonu ile ters orantılı olarak gerçekleşmektedir. Böylece oluşan formazonun 560 nm'de verdiği absorbanstan SOD aktivitesi hesap edilmektedir.

Deneyin yapılışı:

	Kör (ml)	Örnek (ml)
Reaksiyon çözeltisi	2.85	2.85
Süpernatant	-	0.10
Distile su	0.10	-
Ksantin oksidaz	0.05	0.05

25°C’de 20 dakika süreyle inkübe edildi. Sürenin sonunda her iki tüpe de 1.0 ml CuCl₂ ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Distile suya karşı kör ve numunenin absorbanslarının ölçümü spektrofotometrede 560 nm’de yapıldı.

SOD aktivitesinin hesabı:

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{(Absorbans (Kör) - Absorbans (Örnek)) \times 100}{Absorbans (Kör)}$$

1 Ünite SOD: %50’lik NBT inhibisyonu meydana getiren enzim miktarıdır.

$$\text{Ü/ml SOD} = \frac{\% \text{ İnhibisyon}}{\%50 \text{ İnhibisyon}}$$

Protein başına SOD aktivitesi, spesifik aktiviteyi vermektedir ve dokuda Ü/g protein olarak hesaplanır.

4.2.1.5. Karaciğer Katalaz (KAT) Enzimi Tayini

Doku örneklerinin hazırlanması: Doku örnekleri % 1.15’lik KCl içinde 1:10 oranında (ağırlık/hacim) sulandırılıp, kırılmış buz içerisinde Potter-Elvehjem cam-cam homojenizatörle homojenize edilerek, 3500 rpm’de 15 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen süpernatantlarda KAT tayini yapıldı.

Prensip: Doku katalaz aktivitesini ölçmek için Aebi metodu kullanıldı (162). Katalaz aşağıdaki tepkimeye göre H₂O₂’in yıkımını katalize eder. H₂O₂’in CAT tarafından yıkım hızı, H₂O₂’in 240 nm dalga boyunda ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak spektrofotometrik olarak ölçülür.

Katalaz



Deneyin yapılışı:

	Kör (ml)	Örnek (ml)
Fosfat Tamponu	1	-
Hidrojen Peroksit	-	1
Hemolizat	2	2

240 nm’de kör ile sıfır ayarı yapıldıktan sonra örneğin 0. (A_1) ve 30. (A_2) saniye içindeki absorbans farkı ölçülmek suretiyle katalaz aktivitesi hesaplandı.

Doku katalaz aktivitesi hesabı:

$$k = (2.3 / 30) \times (\log A_1 / A_2) \times \text{dilüsyon}$$

(Doku için spesifik aktivite: k / g protein)

4.2.2. Histolojik Analizler

Karaciğer dokuları %10’luk formaldehit solüsyonunda tespit edildikten sonra musluk suyu altında yıkandı. Yıkanan dokular rutin histolojik takip serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Dehidratasyondan sonra ksilolde parlatılıp parafine (P3558-1kg Sigma-Aldrich Paraplast Embedding Media, U.S.A) gömüldü. Parafin bloklardan 5-6 µm kalınlığında kesitler rodajlı lamlara alındı. Hazırlanan preparatlar Hematoksilen- Eozin (H&E) boyası ile boyandı. Işık mikroskopunda (Novel N-800M x20) incelenip fotoğraflandı.

4.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS 21,0 bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Bulguların değerlendirilmesinde One Way ANOVA testi kullanıldı. Tüm değerler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

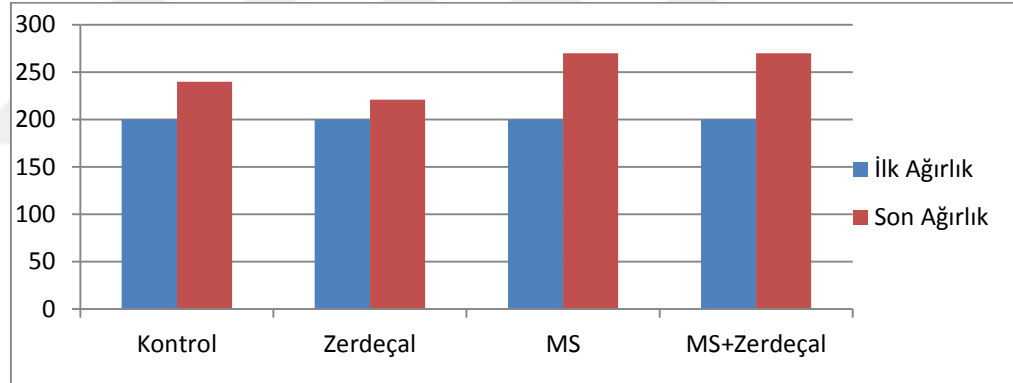
5.1. Vücut Ağırlıkları

Tüm gruplardaki ağırlık değişimleri Tablo 5 ve Şekil 4’de verildi. Bu sonuçlara göre, vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında; K grubuna göre MS grubunda artış saptandı. MS grubuyla kıyaslandığında MS+Zerdeçal grubunda anlamlı bir azalış bulundu. Zerdeçal grubunda ise kontrol grubuna göre sayısal bi azalma olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 5. Tüm Gruplarda Ağırlık Değerleri

Gruplar	Kontrol	MS	MS+Zerdeçal	Zerdeçal
Ağırlık (g)	254,70± 3,42 ^c	302,12± 2,89 ^a	265,32± 3,42 ^b	249,66± 3,22 ^c

a,b,c: Farklı harf taşıyan değerler arasında farklılık önemlidir (p<0.05).



Şekil 4. Grupların Başlangıç ve Son Ağırlıkları

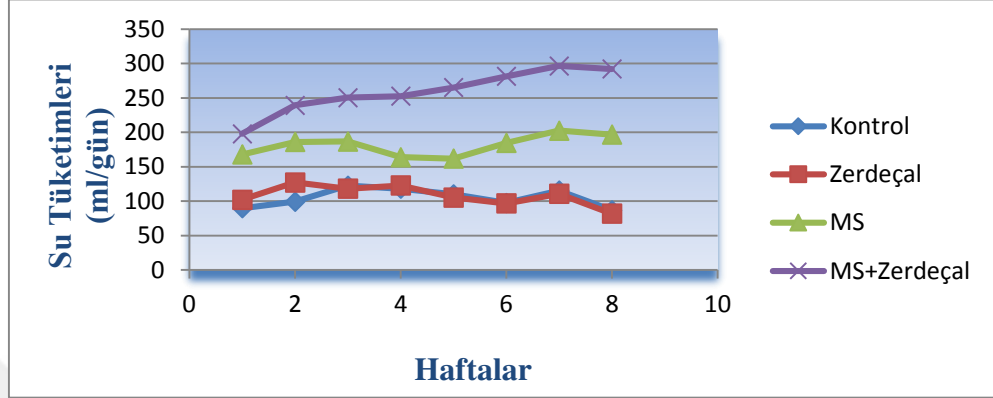
5.2. Su Tüketimleri

Tüm gruplardaki haftalık su tüketimleri Tablo 6 ve Şekil 5’de verildi. K grubuna göre; MS ve MS+Zerdeçal gruplarındaki su tüketiminde anlamlı bir yükseliş bulundu; K grubu ile zerdeçal grubu su tüketimleri arasında ise belirgin bir fark belirlenmedi.

Tablo 6. Tüm Gruplarda Su Tüketim Değerleri

Gruplar	Kontrol	MS	MS+Zerdeçal	Zerdeçal
Su Tüketimi (ml)	103,91 ± 2,71 ^c	261,58± 4,38 ^a	180,37 ± 2,42 ^b	107,16± 2,90 ^c

a,b,c: Farklı harf taşıyan değerler arasında farklılık önemlidir (p<0.05).



Şekil 5. Grupların haftalık su tüketimleri

5.3. Sistolik Kan Basıncı

Tüm gruplarda Tail-Cuff metodu ile ölçülen sistolik kan basınçları karşılaştırıldığında; kontrol grubuna göre, sistolik kan basınçları MS grubunda anlamlı bir artış gösterdi. MS+Zerdeçal grubunda ise MS'a göre anlamlı bir azalış saptandı.

Tablo 7. Tüm Gruplarda Sistolik Kan Basıncı Değerleri

Gruplar	Kontrol	MS	MS+Zerdeçal	Zerdeçal
Kan basıncı (mmHg)	92,44± 1,00 ^b	108,78± 3,50 ^a	93,22± 2,07 ^b	103,83± 2,29 ^a

a,b,,: Farklı harf taşıyan değerler arasında farklılık önemlidir (p<0.05).

5.4. Biyokimyasal Değerlendirmeler

5.4.1. Serum Glukoz Düzeyleri

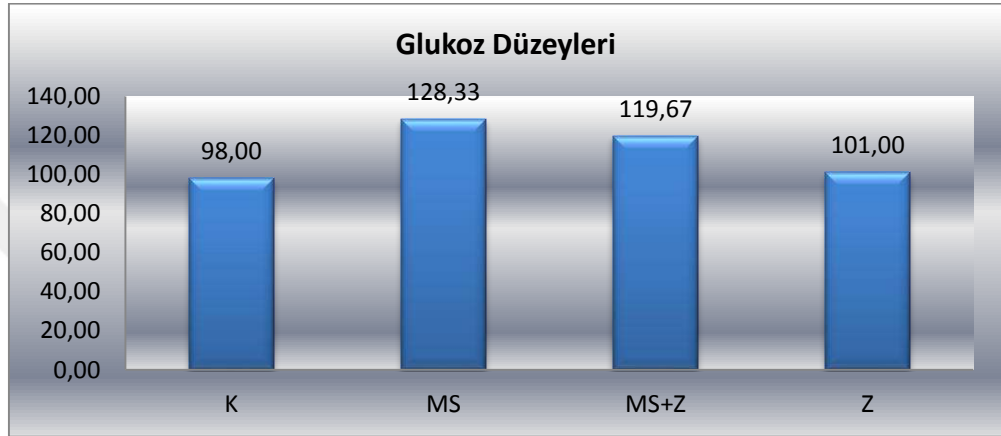
Tüm gruplarda serum glukoz düzeyi ortalamaları Tablo 8'de ve Şekil 6'da verildi. Bu sonuçlara göre, serum glukoz düzeyleri K grubuna göre MS grubunda anlamlı bir artma, MS+Zerdeçal grubunda ise MS grubuna göre anlamlo bir azalma

saptandı ($p<0.05$). Kontrol grubu ve zerdeçal grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 8. Tüm Gruplarda Serum Glukoz Düzeyleri

Gruplar	Kontrol	MS	MS+Zerdeçal	Zerdeçal
Glukoz (mg/dl)	98±1,86 ^c	128,33±2,62 ^a	119,67±2,49 ^b	101±1,46 ^c

a,b,c: Farklı harf taşıyan değerler arasında farklılık önemlidir ($p<0.05$).



Şekil 6. Serum Glukoz Düzeyleri

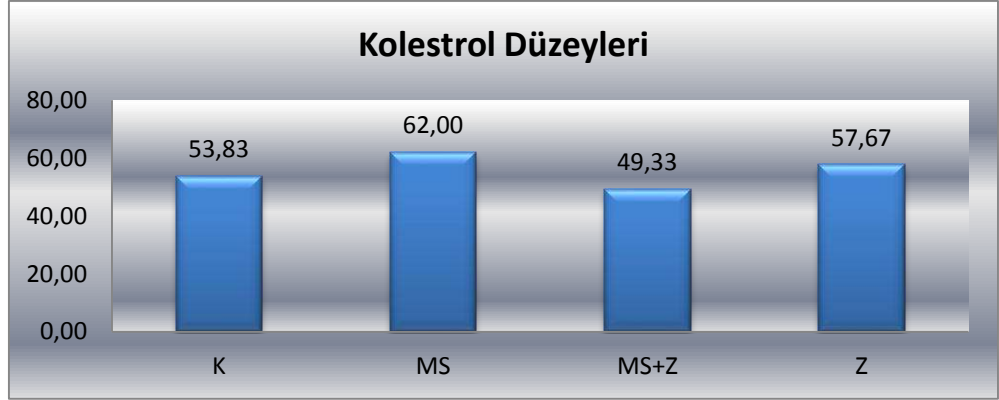
5.4.2. Serum Total Kolesterol Düzeyleri

Tüm gruplarda serum total kolesterol düzeyi ortalamaları Tablo 9’da ve Şekil 7’de verildi. Bu sonuçlara göre, serum total kolesterol düzeyleri K grubu ile karşılaştırıldığında MS grubunda anlamlı bir artış saptandı ($p<0.05$). MS+Zerdeçal grubunda ise MS grubuna göre anlamlı azalma saptandı ($p<0.05$). K grubuna göre zerdeçal grubunda anlamlı bir değişiklik bulunmadı.

Tablo 9. Tüm Gruplarda Serum Total Kolesterol Düzeyleri

Gruplar	Kontrol	MS	MS+Zerdeçal	Zerdeçal
Kolesterol (mg/dl)	53,83±0,79 ^{bc}	62±1,65 ^a	49,33±1,02 ^c	57,67±0,92 ^{ab}

a,b,c: Farklı harf taşıyan değerler arasında farklılık önemlidir ($p<0.05$).



Şekil 7. Serum Total Kolesterol Düzeyleri

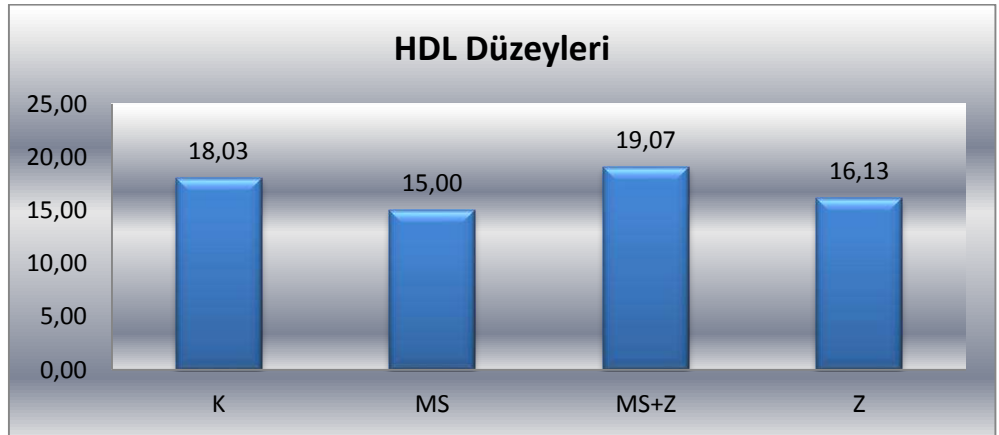
5.4.3. Serum HDL Düzeyleri

Tüm gruplarda serum HDL düzeyi ortalamaları Tablo 10 ve Şekil 8’de verildi. Bu sonuçlara göre, serum HDL düzeyleri K grubuyla karşılaştırıldığında; MS grubunda anlamlı bir azalma görülürken MS+zerdeçal ve zerdeçal grubunda anlamlı değişiklik bulunmadı. MS grubu MS+zerdeçal grubuyla karşılaştırıldığında ise anlamlı bir azalma olduğu görüldü.

Tablo 10. Tüm Gruplarda Serum HDL Düzeyleri

Gruplar	Kontrol	MS	MS+Zerdeçal	Zerdeçal
HDL-K (mg/dl)	18,033±0,67 ^{ab}	15±0,75 ^c	19,07±0,63 ^a	16,13±0,22 ^{bc}

a,b,c: Farklı harf taşıyan değerler arasında farklılık önemlidir (p<0.05).



Şekil 8. Serum HDL Düzeyleri

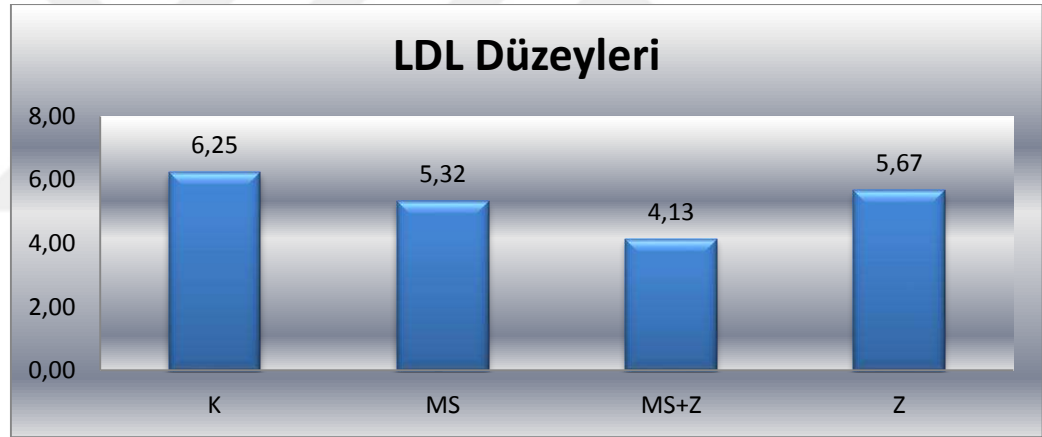
5.4.4. Serum LDL düzeyleri

Tüm gruplarda serum LDL düzeyi ortalamaları Tablo 11 ve Şekil 9’de verildi. Bu sonuçlara göre, serum LDL düzeyleri K grubuyla karşılaştırıldığında; MS grubu ve MS+zerdeçal gruplarında LDL seviyesinin azaldığı, zerdeçal grubunda ise anlamlı değişim olmadığı saptandı. MS+zerdeçal grubunda MS’a göre daha çok azaldığı belirlendi.

Tablo 11. Tüm Gruplarda Serum LDL Düzeyleri

Gruplar	Kontrol	MS	MS+Zerdeçal	Zerdeçal
LDL (mg/dl)	6,25±0,23 ^a	5,32±0,22 ^b	4,13±0,26 ^c	5,67±0,162 ^{ab}

a,b,c: Farklı harf taşıyan değerler arasında farklılık önemlidir (p<0.05).



Şekil 9. Serum LDL Düzeyleri

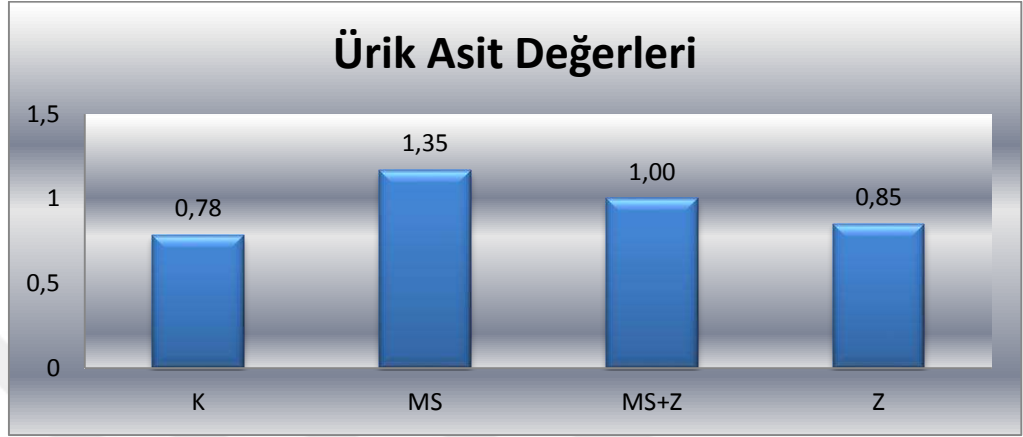
5.4.5. Ürik Asit Düzeyleri

Tüm gruplarda ürik asit düzeyi ortalamalar Tablo 12 ve Şekil 10’da verildi. Bu sonuçlara göre, serum ürik asit düzeyleri K grubuna göre; MS grubunda anlamlı bir artış zerdeçal grubunda ise anlamlı bir fark tespit edilmedi. MS+zerdeçal grubunda ise MS grubuna göre azalma saptandı.

Tablo 12. Tüm Gruplarda Serum Ürik Asit Düzeyleri

Gruplar	Kontrol	MS	MS+Zerdeçal	Zerdeçal
Ürik Asit (mg/dl)	0,78±0,54 ^b	1,35±0,37 ^a	1±0,11 ^{ab}	0,85±0,62 ^b

a,b,c: Farklı harf taşıyan değerler arasında farklılık önemlidir (p<0.05).



Şekil 10. Ürik Asit Düzeyleri

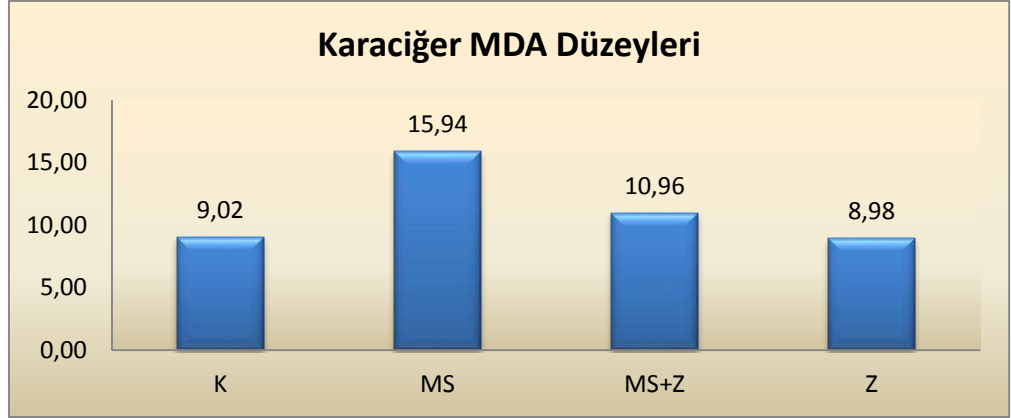
5.4.6. Karaciğer MDA Düzeyleri

Tüm gruplar arasındaki karaciğer MDA düzeylerinin ortalamaları Tablo 13 ve Şekil 11’de verildi. K grubuna göre; zerdeçal grubunda anlamlı bir değişiklik bulunmazken, MS grubu MDA düzeyinin anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi. MS+zerdeçal grubunda ise MS’ye göre istatistik olarak anlamlı düşüş belirlendi (P<0,05).

Tablo 13. Tüm Gruplarda Karaciğer MDA Düzeyleri

Gruplar	Kontrol	MS	MS+Zerdeçal	Zerdeçal
MDA (mg/L)	9,02±0,44 ^c	15,94±0,67 ^a	10,96±0,42 ^b	8,98±0,33 ^c

a,b,c: Farklı harf taşıyan değerler arasında farklılık önemlidir (p<0.05).



Şekil 11. Karaciğer MDA Düzeyleri

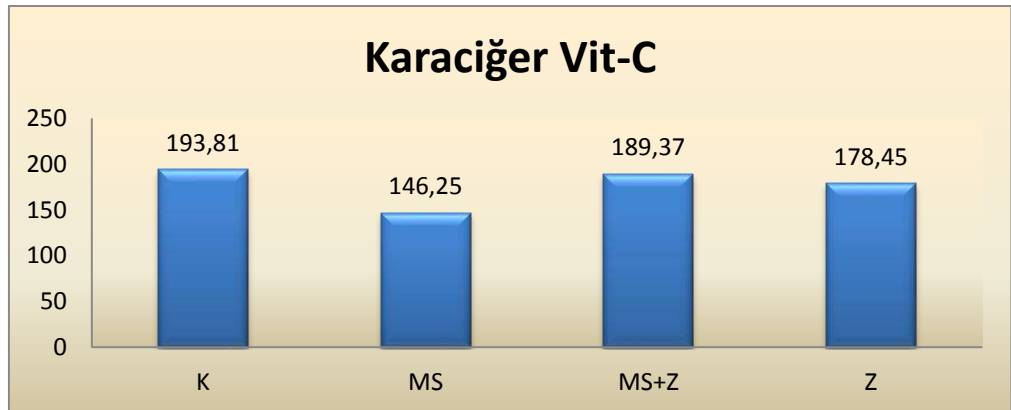
5.4.7. Karaciğer C Vitamin Düzeyleri

Tüm gruplar arasındaki karaciğer C vitamini ortalamaları Tablo 14 ve Şekil 12’de verildi. Bu sonuçlara göre, karaciğer C vitamini düzeyleri K grubuna göre; MS ve zerdeçal gruplarında anlamlı bir azalma saptandı. MS+zerdeçal grubunda MS grubuna göre anlamlı düzeyde artış belirlendi.

Tablo 14. Tüm Gruplarda Karaciğer C Vitamini Düzeyleri

Gruplar	Kontrol	MS	MS+Zerdeçal	Zerdeçal
Vit-C (mg/L)	193,81±1,87 ^a	146,25±3,33 ^c	189,37±5,65 ^{ab}	178,45±3,21 ^b

a,b,c: Farklı harf taşıyan değerler arasında farklılık önemlidir (p<0.05).



Şekil 12. Karaciğer Vitamin C Düzeyleri

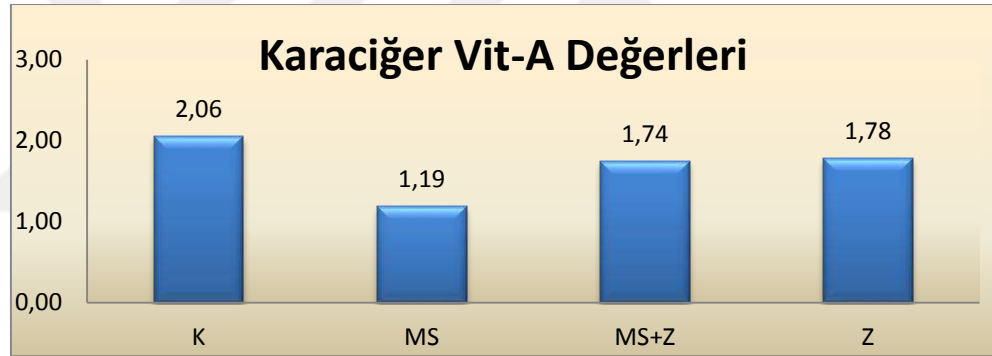
5.4.8. Karaciğer Vitamin A Düzeyleri

Tüm gruplar arasındaki karaciğer A vitamini ortalamaları Tablo 15 ve Şekil 13’de verildi. Bu verilere göre, karaciğerde A vitamin düzeylerinde kontrol, MS+zerdeçal ve zerdeçal grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. MS grubunda ise diğer gruplara göre anlamlı bir azalma olduğu görüldü. MS+zerdeçal grubunda MS grubuna göre anlamlı bir artış belirlendi.

Tablo 15. Tüm Gruplarda Karaciğer A Vitamini Düzeyleri

Gruplar	Kontrol	MS	MS+Zerdeçal	Zerdeçal
Vit-A (mg/L)	2,057±0,14 ^a	1,19±0,23 ^b	1,74±0,07 ^a	1,78±0,04 ^a

a,b,c: Farklı harf taşıyan değerler arasında farklılık önemlidir (p<0.05).



Şekil 13. Karaciğer A Vitamini Düzeyleri

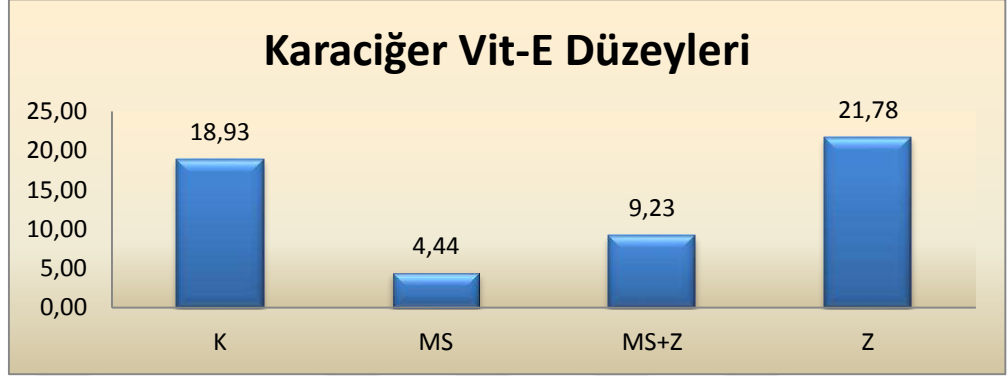
5.4.9. Karaciğer E Vitamini Düzeyleri

Tüm grupların karaciğer E vitamini ortalamaları Tablo 16 ve Şekil 14’de verildi. Bu sonuçlara göre, karaciğer E vitamini düzeylerinde tüm gruplar arasında anlamlı bir fark görüldü. Kontrol grubuna göre MS ve MS+zerdeçal grubunda anlamlı bir düşüş, zerdeçal grubunda ise anlamlı bir artış saptandı MS+zerdeçal grubunda MS grubuna göre anlamlı bir yükselme belirlendi.

Tablo 16. Tüm Gruplarda Karaciğer E Vitamini Düzeyleri

Gruplar	Kontrol	MS	MS+Zerdeçal	Zerdeçal
Vit-E (mg/L)	18,93±0,93 ^b	4,44±0,28 ^d	9,23±0,22 ^c	21,78±0,98 ^a

a,b,c: Farklı harf taşıyan değerler arasında farklılık önemlidir (p<0.05).



Şekil 14. Karaciğer E Vitamini Düzeyleri

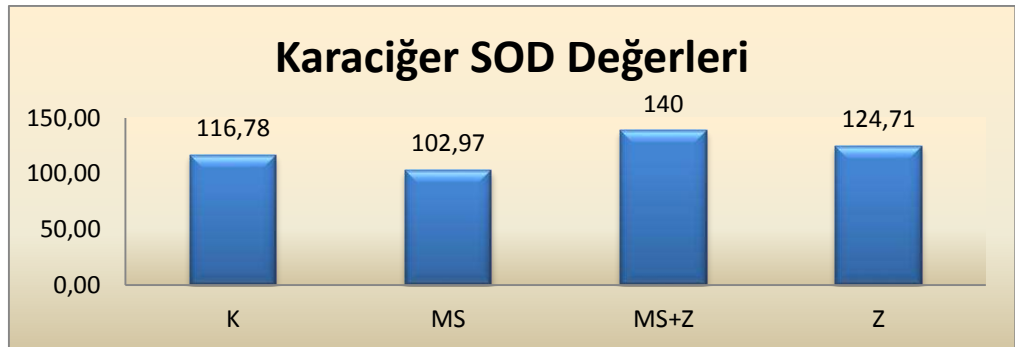
5.4.10. Karaciğer SOD Aktivitesi

Tüm gruplar arasındaki karaciğer SOD ortalamaları Tablo 17 ve Şekil 15’de verildi. Bu sonuçlara göre, karaciğer SOD düzeyleri K grubuyla karşılaştırıldığında; MS grubunda anlamlı bir azalma, MS+zerdeçal grubunda anlamlı bir artma, zerdeçal grubunda ise anlamsız bir artma saptandı. MS+zerdeçal grubunda ise MS grubuna göre anlamlı artma saptandı.

Tablo 17. Tüm Gruplarda Karaciğer SOD Aktiviteleri

Gruplar	Kontrol	MS	MS+Zerdeçal	Zerdeçal
SOD(ü/gr protein)	116,78±2,43 ^b	102,96±3,39 ^c	140±2,83 ^a	124,71±2,56 ^b

a,b,c: Farklı harf taşıyan değerler arasında farklılık önemlidir (p<0.05).



Şekil 15. Gruplara Göre Karaciğer SOD

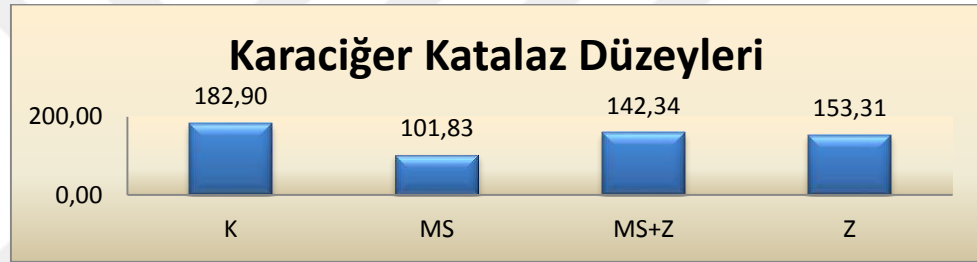
5.4.11. Karaciğer Katalaz Aktivitesi

Tüm gruplar arasındaki karaciğer katalaz ortalamaları Tablo 18 ve Şekil 16'da verildi. Bu sonuçlara göre, karaciğer katalaz aktiviteleri K grubuyla karşılaştırıldığında; MS, zerdeçal ve MS+zerdeçal gruplarında anlamlı bir azalma saptandı. MS+zerdeçal grubunda ise MS grubuna göre anlamlı artma saptandı.

Tablo 18. Tüm Gruplarda Karaciğer Katalaz Aktiviteleri

Gruplar	Kontrol	MS	MS+Zerdeçal	Zerdeçal
KAT(mg/dl)	182,90±2,49 ^a	101,83±9,93 ^c	142,34±5,30 ^b	153,31±1,8 ^b

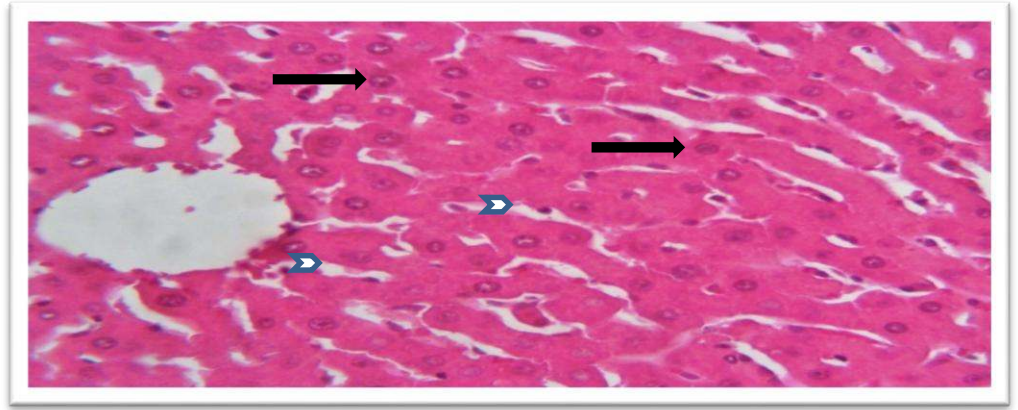
a,b,c: Farklı harf taşıyan değerler arasında farklılık önemlidir (p<0.05).



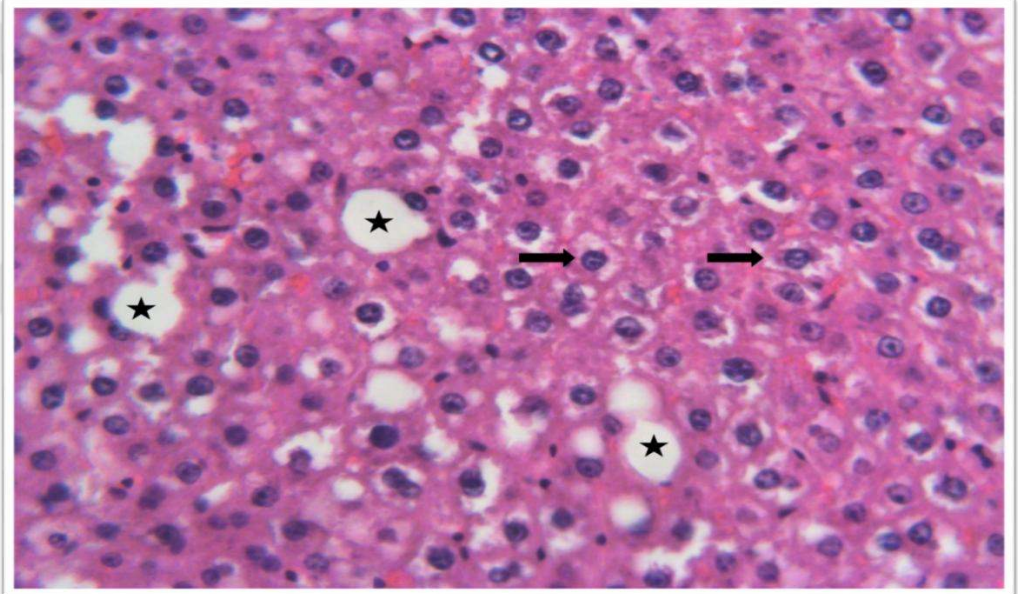
Şekil 16. Karaciğer Katalaz Düzeyleri

5.5. Histolojik Değerlendirmeler

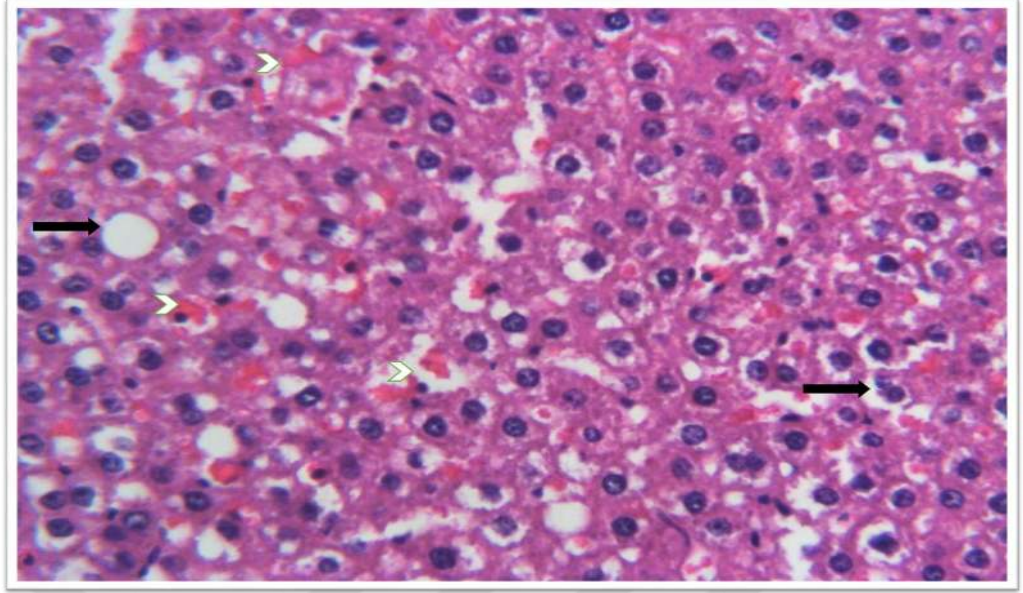
Kontrol grubuna ait ratların karaciğer dokuları incelendiğinde hepatositler ve sinuzoidler normal yapıda izlendi (Şekil 17). Metabolik sendrom grubuna ait kesitlerde hepatositler içerisinde mikrovessiküler ve makrovessiküler formda yağ vakuelleri ve sinüzoidal dilatasyon tespit edildi (Şekil 18-19). MS+zerdeçal grubuna ait kesitlerde ise makrovessiküler formda yağ vakuollerine rastlanmadı. Mikrovessiküler formda yağ vakuelleri ise çok nadirdi. Sinüzoidal dilatasyonda belirgin iyileşme görüldü (Şekil 20). Yalnızca zerdeçal uygulanan grupta ise kontrol grubuna benzer şekilde normal görünümlü hepatositler ve sinuzoidler izlendi (Şekil 21).



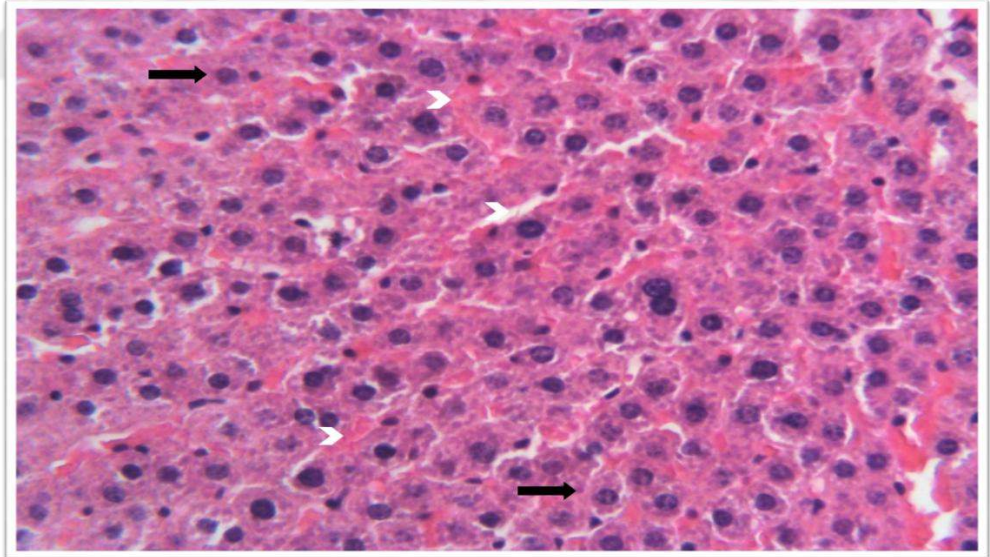
Şekil 17. Kontrol grubu. Normal görünümlü hepatositler (→) ve sinuzoidler (Σ). H&E x400.



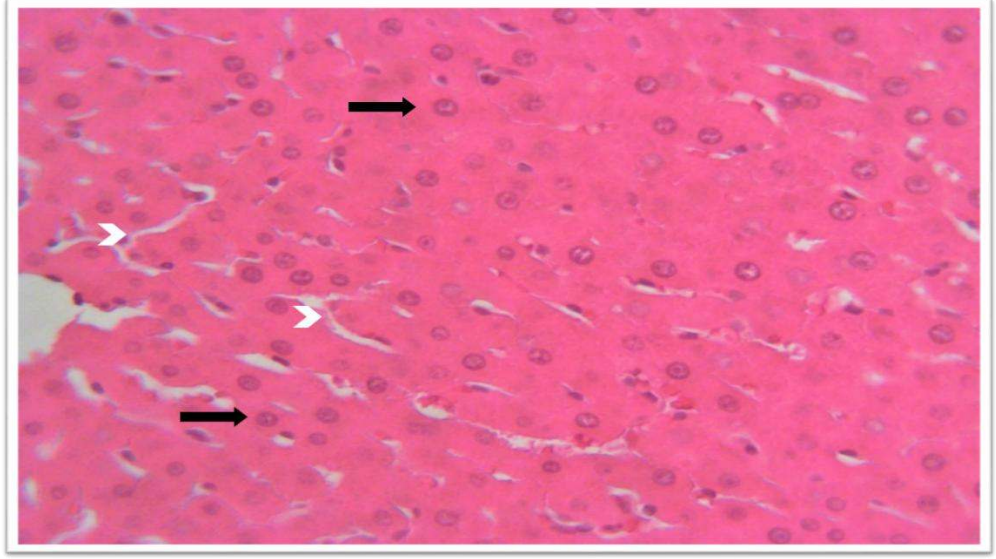
Şekil 18. Metabolik sendrom grubu. Hepatositler içerisinde mikrovessiküler (→) ve makrovessiküler (★) yağ vakuolleri. H&E x4



Şekil 19. Metabolik sendrom grubu. Hepatositler içerisinde yağ vakuolleri (➡), sinüzoidal dilatasyon (➤). H&E x4



Şekil 20. Metabolik sendrom + zerdeçal grubu. Normal görünümlü hepatositler(➡), sinüzoidal dilatasyonda azalma (➤). H&E x400



Şekil 21. Zerdeçal grubu. Normal görünümlü hepatositler (➡) ve sinuzoidler (➡). H&E x4

6. TARTIŞMA

Metabolik sendrom merkezinde abdominal obezite ve insülin direncinin veya glukoz intoleransının yer aldığı, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, mikroalbüminüri gibi bir çok kronik metabolik bozuklukla karakterize bir hastalıktır (1). Temelinde yatan esas fizyopatolojik nedenin, hedef dokuların insülinin uyardığı glukoz kullanımına karşı bir direnç oluşumu olduğu düşünülmektedir (5).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hareketsiz yaşam tarzı, beslenme alışkanlıklarındaki değişimler metabolik sendrom oluşumunu arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda pirimitif toplumlara göre batılı toplumlarda, metabolik sendrom prevalansının oldukça yüksek olduğu bulunmuştur (91). Metabolik sendromun artmakta olan yüksek mortalite ve morbidite riskleri, sendromun günümüzde gittikçe daha fazla önem kazanmasına ve üstünde en çok araştırmanın yapılan konulardan biri haline gelmesine neden olmuştur (2). Bu sendromun oluşumunda çevresel faktörler içindeki en önemli etken artmış fruktoz kullanımıdır

Yüksek fruktoz ile beslenen hayvanlarda insülin direnci ve hipertansiyon gözleendiği, glukoz metabolizması ve alım yollarının bozulduğu, trigliserit sentezi ve lipogenezin dikkate değer şekilde arttığı ve bu bulguların, insanlarda görülen metabolik sendrom kriterleriyle büyük oranda benzerlik gösterdiği rapor edilmiştir. Bu yüzden, yüksek fruktoz içeren diyetle beslenen deney hayvanlarında, metabolik sendromda gözlenen değişikliklerin indüklenmesi, buna sebep olan mekanizmaların belirlenmesi, hastalığın önlenmesi ve tedavisi konusunda yeni yöntemlerin geliştirilmesi için oldukça büyük bir öneme sahiptir (163,164).

Fruktoz kullanımıyla oluşturulan metabolik sendrom modellerinde gözlenen patofizyolojik değişimlerin, kullanılan hayvanın soyu, yaşı, fruktozun miktarı, verilme yolları ve süresi gibi değişkenlerden dolayı farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Çalışmamızda, fruktozun içme suyu yoluyla verilmesine karşı daha hassas olduğu bilinen Sprague-Dawley soyu sıçan kullanılmıştır (165).

Yaptığımız bu çalışmada, patogenezinde insülin rezistansı ve oksidatif stresin önemli rol oynadığı fruktoz aracılı metabolik sendrom oluşumu modelinde, karaciğer A vitamin, E vitamini, C vitamin düzeyleri ve antioksidan sistem üzerine zerdeçalın olası etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Ayrıca, metabolik sendromda etkilenen serum glukoz, ürik asit, total kolesterol, HDL-K, LDL-K düzeylerine zerdeçalın herhangi bir etkisinin olup olmayacağı da değerlendirildi. Bu amaçla, fruktoz-aracılı metabolik sendrom modeli oluşturmak amacıyla ratlara 60 gün boyunca %20 fruktoz içeren içme suyu ad libitum olarak verildi. Çalışmamızda, deneyin başlangıcında ve sonunda ölçülen ağırlık artışları değerlendirildiği de kontrol grubuna göre en fazla artışın MS grubunda olduğu görüldü. Yine, su tüketiminin ve sistolik kan basıncının MS grubunda kontrol grubuna göre arttığı belirlendi. Serum glukoz, lipid profilinin bozulduğu, ürik asit düzeylerinin arttığı da tespit edildi. Bu sonuçlara dayanarak da metabolik sendromun oluştuğu kanaatine varıldı.

Zerdeçalın sağlık alanındaki kullanımı, içeriğindeki antioksidan özelliklerinin anlaşılmasıyla önemli ölçüde artmıştır. Lipid peroksidasyonu, enflamasyon, kalp hastalıkları ve kanserde önemli bir rolü bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar sonunda zerdeçalın; süperoksit dizmutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimleri muhafaza ederek lipid peroksidasyonunu düşürdüğü de kanıtlanmıştır (72).

Hipertansiyon ve obezite arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmamıştır. Framingham ve Ark.'larının kalp ile ilgili yaptıkları çalışmada erkeklerde ve kadınlarda hipertansiyon prevalansının vücut ağırlığındaki artış ile birlikte arttığını göstermişlerdir (166). Obez gruplarda hipertansiyon prevalansı %50'lere yakındır. Yaptığımız çalışmadaki sonuçlar bu duruma uygunluk göstermektedir. Çalışmamızda metabolik sendrom grubunda sistolik kan basıncının arttığı, zerdeçal uygulaması ile azalma gösterdiği bulunmuştur. Bu sonuçların ağırlık artışı ile de uygun olduğu görülmüştür.

Mayo Clinic'e göre, artmış kan basıncı, yükselmiş insülin, kolesterol düzeyleri ve bunlara ek olarak karın çevresinde yağ birikimi; kalp damar hastalıklarına yakalanma, inme ve şeker hastalığı risklerini arttıran bir durumdur (169). Bulgularımıza göre, metabolik sendromda artmış olan total kolesterol düzeyinin zerdeçal uygulaması ile düştüğü saptanmıştır.

Yunes Panahi ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada; MS'lu hastalara 8 hafta boyunca kurkumin (1000 mg/gün) verilmiş, tedavi sonunda total kolesterol, LDL, HDL, LDL ve lipoprotein seviyeleri ölçülmüş. Çalışmanın sonunda kurkumin uygulanan grupta LDL-K, total kolesterol ve lipoprotein konsantrasyonundaki azalmanın ve HDL-K konsantrasyonundaki artışın kontrole göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (157).

Yapılan araştırmalar abdominal obez hastalarda HDL-K düzeylerinde azalma olduğunu göstermektedir (167). Bizim bulgularımıza göre de metabolik sendromda HDL-K'nın anlamlı derecede azaldığı, zerdeçal uygulamasıyla ise artış gösterdiği tespit edilmiştir. Buna dayanarak, metabolik sendromda zerdeçalın HDL-K için iyileştirici bir etkisinin olabileceği söylenebilir.

Zerdeçalın antioksidan özellikleri böbrek, kalp, beyin dokusu ile karaciğer hasarında oksidatif stresi ve doku hasarlanmasını düşürdüğü gösterilmiştir (90). Oksidatif stres, tanımlanmış MS bileşenlerinin altta yatan ortak bir özelliğidir ve bu nedenle koroner arter hastalığı, şeker hastalığı ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişmesinde çok önemli bir rol oynar (91,92) Bu nedenle, MS’lu hastalarda artmış oksidatif stresi dengelemek için antioksidan takviyesi önerilmiştir (93). Bir çok çalışmada oksidatif stres ve onun zararlı sonuçlarının gelişimine karşı zerdeçal kullanımının koruyucu etkileri gösterilmiştir Zerdeçalın temel maddesi olan kurkumin; SOD, KAT, GPx gibi lipid peroksidasyonunun ayarlanmasında önemli rol alan antioksidan enzimleri muhafaza ederek lipid peroksidasyonunu azaltmaktadır (97).

Yüksek fruktoz diyeti uygulanan hayvanların çeşitli dokularında lipid peroksidasyon göstergesi olan MDA düzeylerinin anlamlı biçimde artış gösterdiği bilinmektedir (168-169).

Bizim çalışmamızda da, fruktoz diyetinin karaciğerde MDA düzeylerinde kontrol grubuna göre önemli bir artışa sebep olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında ki karaciğer MDA düzeyleri kıyaslandığında, kontrol ve zerdeçal grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı, MS+zerdeçal grubunda ise MS grubuna göre anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Yüksek fruktoz ile birlikte zerdeçal uygulamasının MDA aktivitesinde azalmaya neden olarak olumlu etkisi olduğu görülmüştür.

Fruktoz ile oluşturulan metabolik sendromda karaciğer; hem fruktoz metabolizmasından sorumlu temel organ olduğu için, hem de karbonhidrat ve lipid metabolizmalarındaki etkileri nedeniyle meydana gelen metabolik değişikliklerden en çok etkilenen ve hasar gören organdır (170-171).

Serbest radikaller, organizmada standart metabolik işleyiş esnasında sürekli oluşan ve endojen antioksidanlar adı verilen moleküller tarafından etkisiz hale getirilen maddelerdir. Oksidan moleküller belli bir seviyede kaldıkları sürece, organizmanın yabancı maddelere ve enfeksiyon ajanlarına karşı önemli savunma molekülleri olarak işlev görürler. Ancak belli bir düzeyin üzerinde oluştuklarında veya antioksidan sistemin yetersiz kaldığı durumlarda serbest radikal molekülleri, organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve enzimleri bozarak zararlı etkilere neden olurlar (88).

Çalışmamızdaki sonuçlara göre, karaciğer SOD ve KAT aktiviteleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MS grubunda anlamlı bir azalma saptanmıştır. MS+zerdeçal grubunda ise MS'a göre anlamlı bir artma belirlenmiştir. Zerdeçal tüketiminin antioksidan enzim düzeylerini arttırdığı görülmüştür.

C vitamini antioksidan özelliğinden dolayı süperoksit, hidroksil radikalleri ve singlet oksijen ile tepkimeye girerek, onları etkisiz hale getirmektedir. C vitamini, nitrik oksitin yıkılmasında ve LDL oksidasyonuna etki göstermekte ve suda iyi çözünmesi nedeniyle hipotansif etki gösterebildiği bilinmektedir. C vitamininin hücrel alınımları hem glukoz hem de insülin düzenlediğinden, Askorbik asitin biyosentezinde C vitamini-glukoz arasındaki ilişki kadar C vitamin insülin arasındaki ilişki de oldukça önemlidir. Bu nedenle kanda glukoz seviyesi yükseldiğinde C vitamininin geri emiliminde bozulmalar olur. Ancak dışarıdan alınan C vitamininin Tip I diyabette kandaki glukoz seviyesini düşürdüğü ifade edilmiştir (133,134). Yapılan bazı araştırmalarda, gerek Streptozotocin, gerekse Alloxan ile oluşturulan deneysel diyabette bazı hayvanların çeşitli dokularında C vitamini seviyelerinde azalış tespit edilmiştir (135).

E vitamin nonalkolik steatohepatit (NASH) olan hastalarda oksidatif stresi ve karaciğer hasarını potansiyel olarak azaltabilir (147). Antioksidan vitaminler insülin salgılanmasının regilasyonunda önemli bir role sahiptir. E vitamini artışıyla birlikte insülin salgısının arttığı bildirilmiştir. E vitamininin lipid peroksidasyon oluşumunu düşürdüğü ve bunun sonucunda pankreasın beta hücrelerinin tahribatını engellediği düşünülmektedir (149).

A vitamininin ön maddesi olan β -karotenin singlet oksijeni baskılayabildiği, süperoksit radikalini temizlediği, peroksil radikalleriyle direkt olarak etkileşerek antioksidan görevi gördüğü saptanmıştır. Beta-karoten hidroksil ve peroksil radikalleriyle de doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu engelleyebilir (152, 153).

Antioksidan vitaminler olan A, C ve E düzeyleri metabolik sendrom grubunda azalmıştır. Bu parametrelerle ilişkili olarak karaciğer SOD ve CAT aktiviteleri MS grubunda diğer gruplara oranla azalmıştır. Zerdeçal uygulanan gruplarda ölçülen parametrelerin kontrol değerlerine yaklaştığı görülmektedir.

Bu sonuçlar deneklere gavaj yöntemi ile verilen zerdeçal bitkisinin metabolizmada reaktif oksijen türlerinin oluşumunu durdurarak, antioksidan vitaminlerin kullanımını azaltarak düzeylerinin kontrol grubuna yaklaşmasını sağlamış ya da bu vitaminlerin emilimini arttırmış olabilir.

Sonuç olarak, metabolik sendrom oluşum aşamasında bu dozlarda ve sürede zerdeçal uygulamasının, rat karaciğerinde antioksidan enzim düzeyleri ile vitamin düzeylerini artırarak oksidatif strese karşı koruyucu etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Ancak, metabolik sendromda zerdeçal kullanımına bağlı tedavi

yaklaşımlarının, klinik kullanıma yönelik gerçekleştirilebilmesi için daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Peerters, M., Thomis, M.A., Loos, R.J., Derom, C.A., Fagard, R, Vlietinck, RF. Ve digerleri. Clustering of metabolic risk factors in young adults: Genes and environment. *Atherosclerosis* 2008.
2. TUNCER Z. Metabolik sendromlu hastaların genetik özellikleri ile beslenme ve diger yaşam tarzı alışkanlıklarının değ erlendirilmesi, Doktora tezi, Ankara 2008.
3. Kylin E. Studien uber das Hypertonie-hyperglykämie-hyperurikämie syndrome. *zentralblatt für innere medizin* 1923; 44: 105-127.
4. Görpe U. Metabolik Sendrom. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Diabetes Mellitus Sempozyumu, İstanbul Üniversitesi, İstanbul 1997; ss 47-51.
5. Reaven GM. Banting lecture the role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
6. Kim SH, Reaven GM. The metabolic syndrome: one step forward, two steps back. *Diab Vasc Dis Res* 2004; 1: 68-75.
7. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mbbbeitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin -resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715–722.
8. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. (1991). Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416 – 422.
9. Earl S, Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the international diabetes federation among adults in the US. *Diabetes Care* 2005; 28: 2745-9.
10. KOZAN, O., OĞUZ, A., EROL, C., ŞENOCAK, M., ONGEN, Z., CELİK, Ş., TEMİZHAN, A., ABACI, A. Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (Metsar): Amac ve Protokol. *MN-Kardiyoloji Dergisi* 2003; 10: 251–258.
11. Oğuz A, Altuntaş Y, Karsidağ K, Güleç S, Temizhan A, Akalın AA, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Turkey. *Obesity Reviews* 2010; 11: 486.
12. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112(17): 2735-52.
13. Gedik O. İnsülin Direnci Sendromu. İç Hastalıkları Kongresi. Antalya. Konferans Kitabı: 46. Eylül 2004.

14. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109(3): 433-8.
15. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 548-53.
16. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 442-443.
17. National, Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3152.
18. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence Of A Metabolic Syndrome Phenotype In Adolescents: Findings From The Third National Health And Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-827.
19. AMERICAN HEARTH 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: 3143–3421.
20. HASLAM, D. W., JAMES, W. P. Obesity. *The Lancet* 2005; 366: 1197–1209.
21. Alberti K.G, P.Z. Zimmet. 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, pp. 539– 553.
22. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed / March 24 2008
23. British Nutrition Foundation Task Force Report. Cardiovascular Disease: Diet, Nutrition and Emerging Risk Factors. Blackwell Publishing, London 2004.
24. Mustafa Altunışık. Karbonhidrat metabolizması bozukluklarına biyokimyasal yaklaşım, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2010; Cilt 11, Sayı 1, Sayfa(lar) 051-059.
25. OZBAKKALOĞLU, M., DEMİRCİ, A. Epidemic of the Century: Metabolic syndrome. *SSK Tepecik Hast. Dergisi.* 13: 121–127.7. HASLAM, D. W., JAMES, W. P. (2005). Obesity. *The Lancet* 2003; 366: 1197– 1209.

26. WILDING, J. P. H. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of type 2 Diabetes Mellitus. Pickup, J. C., Williams, G. (Editors). Textbook of Diabetes. Oxford: Blackwell Science 2003; p.: 1–22.
27. Soleimani M. Dietary fructose, salt absorption and hypertension in metabolic syndrome: towards a new paradigm. Acta Physiol 2011; 201: 55-62.
28. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik sendrom kılavuzu. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım, Kızılay, Ankara 2009.
29. Fulop T., Tessier D. Carpentier A. The Metabolic Syndrome. Pathology Biology 2006; 54: 375-386.
30. Karsıdağ K. Karaciğer ve Beta Hücresinde İnsülin Direnci. Metabolik Sendrom Sempozyumu 2004; Antalya: 75-77.
31. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. Semin Liver Dis 2001; 21:57-9.
32. Ruderman NB, Saha AK, Kraegen EW. . Minireview: malonyl CoA, AMP-activated protein kinase, and adiposity. Endocrinology 2003; 144(12):5166–5171.
33. Hawkins M., Rosetti L. Insulin Resistance and Its Role in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. Kahn CR., Weir GC., King GL., Jacobson AM., Moses AC., Smith RJ. Diabetes Mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams and Wilkins 2005; 425-441.).
34. Sesti G. Pathophysiology of Insulin Resistance. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2006; 20: 665-679.
35. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest; 106:171 -176.
36. Mathehews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 2000; 28: 412.
37. Paccini G, Mari A. Methods for clinical assesment of insulin sensitivity and beta- cell function. Best. Pract. Res.Clin. Endocrinol Metab. 2003; 17: 305-322.
38. ÖZATA, M., CAMERON, A. Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet, İstanbul Tıp Kitabevi. The Metabolic Syndrome Validity and Utility of Clinical Definitions for Cardiovascular Disease and Diabetes Risk Prediction, Maturitas 2011; 65:117-121.
39. HUTLEY, L., PRINS, J. B. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. The American journal of the medical sciences 2005; 330: 280–289.
40. CHEN, D., GARG, A. Monogenic disorders of obesity and body fat distribution. J. Lipid Res, 1999; 40: 1735-1746.

41. HATEMİ, H., TURAN, N., ARIK, N., et al. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması Sonuçlarının Yorumu (II), Endokrinolojide Yönelişler 2004; Ek. Cilt:13 sayı:46-56.
42. EL-MESALLAMY, H. O., HAMDY, N. M., AL-ALIAA, M. S. Effect of obesity and glycemie control on serum lipocalins and insulin-like growth factor axis in type 2 diabetic patients. *Acta diabetologica* 2013; 50: 679–685.
43. MEDACAD WIKI. (2005). Obesity in children. Erişim: [http://medacad.wikispaces.com/Obesity+in+Children] Erişim tarihi: 27.12.2013.
44. Vague, J., The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining preposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease *Am J Clin Nutr* 1956; 4, 20-34.
45. Yorgancı-Koyuer, E Obez, Tip-II Diyabetli Hastalarda İnsülin Direnci ile IL-6, CRP ve Fibrinojen ilişkisi, Uzmanlık Tezi, T.C Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biokimya ve Klinik Biokimya Laboratuvarı 2005; 2-27.
46. Kolovou, G.D., Anagnostopoulou, K.K. & Cokkinos, D. V. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic. *Postgraduate Medical Journal* 2005; 81(956), 358-366.
47. Manzato E, Zambon A, Lapolla A, et al. Lipoprotein abnormalities in welltreated type II diabetic patients. *Diabetic Care* 1993; 16: 469–475.
48. Assini, J.M., Mulvihill, E.E., Sutherland, B.G., Telford, D.E., Sawyez, C.G., Felder, S.L., Chhoker, S., Edwards, J.Y., Gros, Y. & Huff, M.W. Naringenin prevents cholesterol-induced systemic inflammation, metabolic dysregulation, and atherosclerosis in Ldlr / mice. *Journal of Lipid Research* 2013; 54(3), 711-724.
49. Türk Kardiyoloji Derneği , Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu 2011.
50. Kenchaiah S, Evans J.C, Levy D. et al. Obesity and the risk of heart failure. 2002 *N Engl J Med*; 347: 305–313.
51. Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mol Med* 2001; 79: 21–9.
52. D. W. Haslam ve W. P. James. «Obesity», *Lancet* 2005; cilt 366, pp. 1197-1209.
53. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
54. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952- 7.
55. Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım. Yurdakul İ, Şentürk H, Tuncer MM, Göksoy E. (editörler). 1.baskı. İstanbul Deomed Medikal Yayıncılık 2004: 171-80.

56. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M.. Nonalcoholic Fatty Liver, Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome. *Hepatology* 2003; 37(4): 917-23.
57. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172 (7): 899-905.
58. Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 Suppl 3: S25.
59. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-74.
60. Koloğlu S. Diabetes Mellitus. In: *Endokrinoloji*. 1.baskı. Koloğlu S. Medikal Network 1996; 367–386.
61. Himsworth (1936). "Diabetes Mellitus: Its Differentiation Into Insulin-Sensitive And Insulin-Insensitive Types". *Lancet* I: 127–130. Doi:10.1016/S0140- 6736(01)36134-2.
62. JA Todd. Etiology Of Type 1 Diabetes, *Immunity* 2010; 32, Pp. 457–467.
63. Gale EA. Type 1 Diabetes In The Young: The Harvest Of Sorrow Goes On. *Diabetologia* 2005; 48:1435-38.
64. Çakmak N., ÇAM N. Metabolik Sendrom: Önemi ve Tedavisi. Dr. Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul 2005.
65. Gregg EW, Cauley JA, Stone K, Thompson TJ, Bauer DC, Cummings SR, Et Al. For The Study Of Osteoporotic Fractures Research Group. Relationship Of Changes In Physical Activity And Mortality Among Older Women. *JAMA* 2003; 289:2379- 86.
66. Grundy SM Et Al. For The Coordinating Committee Of The National Cholesterol Education Program. Implications Of Recent Clinical Trials For The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines 2004; *Circulation* Jul 13; 110:227-39.
67. Zimmet P. Addressing the insulin resistance syndrome: a role for the thiazolidinediones. *Trends Cardiovasc Med* 2002; 12:354-62.
68. Rhizoma Curcumae Longae, WHO monographs on selected medicinal plants (c. Vol 1). World Health Organisation 1999.
69. Kunnumakkara AB, Anand P, Aggarwal BB. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins, *Cancer Lett.* 269 2008; 199–225.
70. Lin MS, Lee YH, Chiu WT, Hung KS. Curcumin provides neuroprotection after spinal cord injury, *J. Surg. Res* 2011; 166; 280–289.

71. Ammon, H.P., Anazodo, M.I., Safayhi, H., Dhawan, B.N., Srimal, R.C. Curcumin: a potent inhibitor of leukotriene B4 formation in rat peritoneal polymorphonuclear neutrophils (PMNL). *Planta Med* 2012; 58 (2), 226.
72. Jitoe, A., Masuda, T., Tengah, I.G.P., Suprpta, D.N., Gara, I.W., Nakatani, N. ve diğerleri. Antioxidant activity of tropical ginger extracts and analysis of the contained curcuminoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 199; 40, 1337-1340.
73. Jayaprakasha, G.K., Rao, L.J., Sakariah, K.K. Antioxidant activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. *Food Chemistry*, 98 (4), 720-724.-Sarvarkar, P.P., Walvekar, M.V., Bhopale, L.P. (2011) Antioxidative effect of curcumin (*Curcuma longa*) on lipid peroxidation and lipofuscinogenesis in submandibular gland of D-galactose- induced aging male mice. *Journal of Medicinal Plants Research* 2006; 5 (20), 5191-5193.
74. Pari L, Tewas D, Eckel J. Role of curcumin in health and disease. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114(2):127-49.
75. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: Preclinical and clinical studies. *Anticancer Research* 2003; 23:363-398.
76. Aggarwal BB, Kumar B, Bharti A. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2003; 23: 363–398.
77. Mehdawi NAR. Curcumin based diazoles and oxazoles with potential antibacterial activities, An-Najah National University Faculty of Graduate Studies 2010.
78. Pan MH, Huang TM, Lin AK. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice, *Drug Metabolism And Disposition* Vol. 27. Pandey A, Gupta R K, Srivastava R, 2011. Curcumin-the yellow magic, *Asian Journal of Applied Sciences* 1998; 4(4):343-354.
79. Uzer N, Sıçanlarda deri fleplerinin yaşayabilirliğinde curcumin kullanımının etkilerinin araştırılması, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Kliniği. İstanbul 2007.
80. Pandey A, Gupta R K, Srivastava R. Curcumin-the yellow magic, *Asian Journal of Applied Sciences* 2011; 4(4):343-354.
81. Uzer N. Sıçanlarda deri fleplerinin yaşayabilirliğinde curcumin kullanımının etkilerinin araştırılması, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Kliniği. İstanbul 2007.
82. Panahi Y, Khalili N, Hosseini MS, Sahebkar A. Lipid-modifying effects of adjunctive therapy with curcuminoids–piperine combination in patients with metabolic syndrome: Results of a randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine* 2014; 22:851-857.

83. Seo, K. I., Choi, M. S., Jung, U. J., Kim, H. J., Yeo, J., et al. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. *Mol. Nutr. Food Res* 2008; 52, 995–1004.
84. Nabavi, S. F., Nabavi, S. M., Ebrahimzadeh, M. A., Eslami, S. H., Jafari, N., et al. The protective effect of curcumin against sodium fluoride-induced oxidative stress in rat heart. *Arch. Biol. Sci* 2011; 63, 563–569.
85. Lakshmanan, A. P., Watanabe, K., Thandavarayan, R. A., Sari, F. R., Meilei, H., et al. Curcumin attenuates hyperglycaemia-mediated AMPK activation and oxidative stress in cerebrum of streptozotocin-induced diabetic rat. *Free Radic. Res* 2011; 45, 788–795.
86. Ejaz, A., Wu, D., Kwan, P., and Meydani, M. Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL mice. *J. Nutr* 2009; 139, 919–925.
87. Shao, W., Yu, Z., Chiang, Y., Yang, Y., Chai, T., et al. Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes 2002; *PLoS One* 7, e28784.
88. Yalçın SA. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim* 1998; 2:342-7.
89. Gilgun-Sherki Y, Rosenbaum Z, Melamed E, Offen D. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state. *Pharmacol Rev* 2002; 54(2):271-84.
90. Thiagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sci* 2004;74(8):969-85.
91. Roberts, C. K. and Sindhu, K. K. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci* 2009; 84, 705–712.
92. Hopps, E., Noto, D., Caimi, G., and Aversa, M. R. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis* 2010; 20, 72–77.
93. Haidara, M., Mikhailidis, D. P., Yassin, H. Z., Dobutovic, B., Smiljanic, K. T., et al. Evaluation of the possible contribution of antioxidants administration in metabolic syndrome. *Curr. Pharm. Des* 2011; 17, 3699–3712.
94. Mahakunakorn, P., Tohda, M., Murakami, Y., Matsumoto, K., Watanabe, H., et al. Cytoprotective and cytotoxic effects of curcumin: dual action on H₂O₂-induced oxidative cell damage in NG108-15 cells. *Biol. Pharm. Bull* 2003; 26, 725–728.
95. Manikandan, P., Sumitra, M., Aishwarya, S., Manohar, B. M., Lokanadam, B., et al. Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats. *Int. J. Biochem. Cell Bio* 2004; 36, 1977–1990.

96. Motterlini, R., Foresti, R., Bassi, R., and Green, C. J. Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med* 2000; 28, 1303–1312.
97. Sreejayan, Rao, M.N. Curcuminoids as potent inhibitors of lipid peroxidation. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46 (12), 1013-1016.
98. Toda, S., Miyase, T., Arichi, H., Tanizawa, H., Takino, Y. Natural antioxidants. III. Antioxidative components isolated from rhizome of *Curcuma longa* L. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1985; 33 (4), 1725-1728.
99. Khopde, S.M., Priyadarsini, K.I., Guha, S.N., Satav, J.G., Venkatesan, P., Rao, M.N. Inhibition of radiation-induced lipid peroxidation by tetrahydrocurcumin: possible mechanisms by pulse radiolysis. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000; 64 (3), 503-509.
100. Tripathy, Deepak Sharma. Neuroprotective and anti-ageing effects of curcumin in aged rat brain regions 2008; *Biogerontology*:7:81-9.
101. I.Rattah., Rao L., Jagon Mohan. 'Journal of food science' 2010; Aug vol 75.
102. Shin, S. K., Ha, T. Y., McGregor, R. A., and Choi, M. S. Long-term curcumin administration protects against atherosclerosis via hepatic regulation of lipoprotein cholesterol metabolism. *Mol. Nutr. Food Res* 2011; 55, 1829–1840.
103. Manson MM, Gescher A, Hudson EA, Plummer SM, Squires MS, Prigent SA. Blocking and suppressing mechanisms of chemoprevention by dietary constituents. *Toxicol Lett* 2000;112-113:499-505.
104. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med* 2003; Feb;9(1):161-8.).
105. Mills S. Bone k. Principles and Practice of Phytoterapy modern herbal medicine, from British Library 2000; 569-580.
106. Siddiqui, A.M., Cui, X., Wu, R., Dong, W., Zhou, M., Hu, M. ve diğerleri. The anti-inflammatory effect of curcumin in an experimental model of sepsis is mediated by up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Critical care medicine* 2006; 34 (7), 1874-1882.
107. Kuhad, A., Pilkhwal, S., Sharma, S., Tirkey, N., Chopra, K. Effect of curcumin on inflammation and oxidative stress in cisplatin-induced experimental nephrotoxicity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2007; 55 (25), 10150-10155.
108. Dcodhar, S., Sethi, R., Srimal, R. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian journal of medical research*, 2013.

109. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Phonrat B, Tungtrongchitr R, Jirawatnotai S. Reduction of Atherogenic Risk in Patients with Type 2 Diabetes by Curcuminoid Extract: a Randomized Controlled Trial. *J Nutr Biochem*. 2014;25(2):144-150. doi:10.1016/j.jnutbio.2013.09.013.
110. Anand, P., Sundaram, C., Jhurani, S.; Kunnumakkara, A.B., Aggarwal, B.B. Curcumin and cancer: An “old-age” disease with an “ageold” solution, *Cancer Lett*. 2008; 267 (1), 133-164.
111. Sandur, S.K.; Pandey, M.K.; Sung, B.; Ahn, K.S.; Murakami, A.; Sethi, G.; Limtrakul, P.; Badmaev, V.; Aggarwal, B.B. Curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, tetrahydrocurcumin, and turmerones differentially regulate anti-inflammatory and antiproliferative responses through a ROSindependent mechanism, *Carcinogenesis* 2007; 8 (8), 1765-1773.
112. Rao, K.V.K.; Schwartz, SA.; Nair, HK.; Aalinkeel, R.; Mahajan, S.; Chawda, R.; Nair, MN. Plant derived products as a source of cellular growth inhibitory phytochemicals on PC- 3M, DU-145 and LNCaP prostate cancer cell lines, *Curr. Sci*. 2004; 87: 1585- 15888.
113. Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, Schnekenburger M, Morceau F, Henry E et al. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett* 2005; 223(2):181- 90.
114. Aggarwal BB, Surh YJ, Shishodia S. The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease. Back N, Cohen IR, Kritchevsky D, Lajtha A, Paoletti R. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 595. New York: Springer Science+Business Media, LLC 2007.
115. Sreepriya, M.,Bali, G. Chemopreventive effects of embelin and curcumin against N-nitrosodiethylamine/phenobarbital-induced hepatocarcinogenesis in Wistar rats. *Fitoterapia* 2005; 76 (6), 549-555.
116. Sreepriya, M.,Bali, G. Effects of administration of Embelin and Curcumin on lipid peroxidation, hepatic glutathione antioxidant defense and hematopoietic system during N-nitrosodiethylamine/Phenobarbital-induced hepatocarcinogenesis in Wistar rats. *Mol Cell Biochem* 2006; 284 (1-2), 49-55.
117. Ertürk B. Akciğer Kanserli Hastalarda Malondialdehit (MDA) ve Total antioksidan kapasite (TAOK) düzeyi ölçümü ile Oksidan-antioksidan dengenin araştırılması. Süreyapaşa Göğüs ve Kalp damar hastalıkları eğitim ve araştırma hastanesi, Uzmanlık tezi, İstanbul 2010.
118. ALTINISIK, M. Serbest Oksijen Radikalleri Ve Antioksidanlar 2000–2001 Eğitim-Oğretim Sunuları Biyokimya anabilim dalı semineri. Erisim: [http://www.mustafaaltinisik.org.uk/sunularim.htm http://www.mustafaaltinisik.org.uk/s-oa-HeksozmonofosfatYolu.ppt] Erisim Tarihi: 23.07.2009.
119. DUNDAR Y., ASLAN R. Hekimlikte Oksidatif Stres ve Antioksidanlar. T.C. A.K.U. Yayın no: 29. Uyum Ajans Ankara, 1. Basım 2000.

120. Köken T., Serteser M., Kahraman A., Çetinkaya G. The effects of smoking on oxidative stres in hemodialysis patients, Offical journey of the Turkish Society of Nephrology 2002; 11(2):121-124.
121. Güçlü, K., Apak, R., Özyürek, M. Hidroksil ve Süperoksit Radikallerinin Süpürülmesine Dayalı Yeni Antioksidan Aktivite Tayin Yöntemlerinin Geliştirilmesi. Tübitak Proje 2009; pp. 1-114.
122. Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. Eur J Pharmacol 2001; 426(1-2):1-10.
123. ÖZKAN, A., GÜNDÜZ, G., ÇIPLAK, B., FIŞKIN, K. “Kimyasal mücadele uygulanmış Dociostaurus Maroccanus epidemik popülasyonundan alınan örneklerde antioksidan enzim aktiviteleri”, Turkish Journal of Biology 2000; 24, 141-149.
124. Gutteridge J.M.C. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem, 41 1995; 1819-1828.
125. KARABULUT, A., OZEROL, E. Yas ve Sigara Đciminin Eritrosit Katalaz Aktivitesi ve Bazı Hematolojik Parametreler Uzerine Etkisi. Đnonu Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 9(2): 85–88.
126. YILMAZ, S., OZAN, S. Meme Kanseri Hastalarında Lipid Peroksidasyonu ve Bazı Enzim Aktiviteleri Arasındaki ilişki. Turk Biyokimya Dergisi 2003; 28 (4): 252– 256.
127. Van Bladeren, P. J. "Glutathione conjugation as a bioactivation reaction." Chemico-Biological Interactions 2000; 129(1-2): 61-76.
128. REZNICK, A. Z., PACKER, L., SEN, C. K., HOLLOSZY, J. O., JACKSON, M. J. Oxidative Stres in Skeletal Muscle. Free Radical and Oxidative Damage in Biology and Medicine: (Barry Halliwell). I. Edition. Birkhauser Publisher. London 1998.
129. Koca HB. Koroner Arter Hastalarında Lipit Ve Protein Oksidasyonu Ile Selenyum İçeren Antioksidanların Düzeyi. Kocatepe Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi 2007.
130. Yarıktaş M, Döner F, Doğru H, Aynalı G, Yönden Z, Delibaş N. Baş-boyun malign tümörlerinde malondialdehit düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri 2003; 10: 65-67.
131. Görünmezoğlu, Ö. Kayısı ve İncir Meyvelerinin Antioksidan Kapasitelerinin Karşılaştırılması. Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Aydın 2008.
132. Diplock AT. Antioxdant nutrients and disease prevention: An Overview. Am J Clin Nutr 1991; 53: 1895-1935.
133. Cunningham, J. J. (1998). The Glucose/Insulin System and Vitamin C: Implications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Journal of the American College of Nutrition. Vol. 17, No. 2, 105–108.

134. . Will, J. C., Byers. T. Does diabetes mellitus increase the requirement for vitamin C Nutr Rev. 1996; 54:193–202.
135. Kashiba, M., Oka, J., Ichikawa, R., Kasahara, E., Inayama, T., Kageyama, A., Kageyama, H., Osaka, T., Umegaki, K., Matsumoto, A., Ishikawa, T., Nishikimi, M., Inoue, M., Inoue, S. Impaired ascorbic acid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. Free Radic Biol & Med. 2002; 33 (9):1221-30.
136. Chatterjee, I. B. Vitamin C: Biosynthesis, Evolutionary significance and Biological Function. PINSA 1998; B64, Nos 3&4 , pp 213-234.
137. Chandra Jagetia G, Rajanikant GK, Rao SK, Shrinath Baliga M. Alteration in the glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and lipid peroxidation by ascorbic acid in the skin of mice exposed to fractionated gamma radiation. Clin Chim Acta 2000; 332: 111-21
138. Kapil U, Singh P, Bahadur S, Shukla NK, Dwivedi S, Pathak P, Singh R. Association of vitamin A, vitamin C and zinc with laryngeal cancer. Indian J Cancer 2003; 40: 67-70.
139. Nam SY, Cho CK, Kim SG. Correlation of increased mortality with the suppression of radiation-inducible microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase gene expression by dexamethasone: effects on vitamin C and E-induced radioprotection. Biochem Pharmacol 1998; 56: 1295-304.
140. Bhatia AL, Jain M. *Amaranthus paniculatus* (Linn.) improves learning after radiation stress. J Ethnopharmacol; 85 2003: 73-9.
141. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free Radicals, Antioxidants, and Nutrition. Nutrition 2002; 18:872-9.
142. Akin EB, Karabulut I, Topcu A. Some compositional properties of main Malatya apricot (*Prunus armeniaca* L.) varieties. Food Chem 2008;107: 939–48.
143. Kusano C, Ferrari B. Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. Haliç University J Cell Mol Biol; 7: (1) 1-15.
144. Duarte TL, Lunec J. Review: When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C. Free Radic Res 2005; 39: 671-86.
145. Kapoor VK, Dureja, Chadha R. Herbals in the control of ageing. Drug Discov Today 2009; 14(19–20): 992–8.
146. Kapoor VK, Dureja, Chadha R. Herbals in the control of ageing. Drug Discov Today 2009; 14(19–20): 992–8.
147. Facchini FS, Hua NW, Stooth SH. Effect of iron depletion in carbohydrate intolerant patients with clinical evidence of non-alcoholic fatty liver disease Gastroenterology 2002 ;122:931-9.
148. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. J Pediatr 2000; 136:734-8.

149. Jayaprakasha GK, Jagan L, Sakariah KK. Chemistry and biological activities of *C. longa*. Trends in Food Science & Technology 2005; 16 533–548.
150. El-akawi Z, Abdel-Latif N, Abdul-Rezzak K. Does the plasma level of vitamins A and E affect acne condition? Clin Exp Dermatol 2006; 31:430-34.
151. Kayaalp SO. Vitaminler. Tıbbi Farmakoloji. 9.baskı. Ankara: Taş 2000; 1541-77.
152. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. Biochem Pharmacol 1995; 49:1341-48.
153. Ballew C, Bowman BA, Sowell AL, Gillespie C: Serum retinol distributions in residents of the United States: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Am J Clin Nutr 2001; 73: 586–93.
154. Botella-Carretero JI, Balsa JA, Vázquez C, Peromingo R, Díaz-Enriquez M, Escobar-Morreale HF. Retinoland α -Tocopherol in Morbid Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Obes Surg. 2008.
155. Moura, R.F., Ribeiro, C., Oliveira, J.A., Stevanato, E., Mello, M.A.R. “Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols”, Br. J. Nutr. 2008; 101(8): 1178-1184.
156. Moumita Maiti, Krishna Chattopadhyay, Mukesh Verma; Brajadulal Chattopadhyay. Remove from marked Records Curcumin protects against nicotine-induced stress during protein malnutrition in female rat through immunomodulation with cellular amelioration. Molecular Biology Reports 20015; Vol. 42 No. 12 pp. 1623-1637.
157. Yunes Panahi, Mahboobeh Sadat Hosseini, Nahid Khalili, Effat Naimi, Sara Saffar Soflaei, Muhammed Majeed, Amirhossein Sahebkar. 2016. “Effects of Supplementation with Curcumin on Serum Adipokine Concentrations “ Nutrition (2016), doi: 10.1016/j.nut.2016.03.018.
158. Karatepe, M., “Simultaneous Determination of Ascorbic Acid and Free Malondialdehyde in Human Serum by HPLC/UV.” LC-GC (2004) North America. 22, 362-5; April.
159. Placer, Z.A., Cushman, L.L., Johnson, B.C., “Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems”, Anal Biochem 1966; 16: 359-364.
160. Cetinkaya, N., Ozcan, H., “Investigation of seasonal variations in cow serum retinoland beta-carotene by high performance liquid chromatographic method”, Comp Biochem Physiol A Comp Physiol 1991; 100:1003-8.
161. Sun Y, Oberley WL, and Li Y. . A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. Clin Chem. 1988; 34(3):497-500.
162. Aebi, H. Catalase. In: H.U. Bergmeyer (Ed.), Methods in Enzymatic Analysis, Academic Press, New York 1973: 276-286.

163. Cardinali, D.P., Bernasconi, P.A., Reynoso, R., Toso, C.F., 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): 2502-2514 .
164. de Moura, R.F., Ribeiro, C., Oliveira, J.A., Stevanato, E., Mello, M.A.R. Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols, *Br. J. Nutr* 2008; 101(8): 1178-1184.
165. Roglans, N., Vila, L., Farre, M., Alegret, M., Sanchez, R.M., Vazquez-Carrera, M., Laguna, J.C. "Impairment of hepatic stat-3 activation and reduction of PPAR α activity in fructose-fed rats", *Hepatology* 2007; 45(3): 778-788 .
166. Reaven G, Strom T. Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar, Çev. ed: Satman İ, Merit Publishing International 2003; 17–35.
167. Allison S.P. Form and functions Nutritional assesment. *Nutrition in Medicine a Physician's View* Ed: _nstitut Danone 1996 kitabından S:25–37.
168. Grattagliano, I., Palmieri, V.O., Portincasa, P., Moschetta, A., Palasciano, G. 2008. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: A unifying hypothesis, *J. Nutr. Biochem* 2008; 19(8): 491-504.
169. Bagul, P.K., Middela, H., Matapally, S., Padiya, R., Bastia, T., Mathusudana, K., Reddy, B.R., Chakravarty, S., Banerjee, S.K. Attenuation of insülin resistance, metabolic syndrome and hepatic oxidative stress by resveratrol in fructose-fed rats, *Pharmacol. Res* 2012; 66(3): 260-268.
170. Polizio, A.H., Gonzales, S., Munoz, M.C., Pena, C., Tomaro, M.L. Behaviour of the anti-oxidant defence system and heme oxygenase-1 protein expression in fructose-hypertensive rats, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol* 2006; 33(8): 734-739.
171. Kannappan, S., Palanisamy, N., Anuradha, C.V. Suppression of hepatic oxidative events and regulation of eNOS expression in the liver by naringenin in fructose-administered rats, *Eur. J. Pharmacol* 2010; 645(1-3): 177-184.

8. ÖZGEÇMİŞ

23.07.1991 yılında Elazığ'da doğdum. 2009 yılında Fırat Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Biyomühendislik Bölümünde başladığım lisans öğrenimini 2013 yılında tamamladım. 2014 yılında Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladım. Evli ve bir çocuk annesiyim.

