



T.C.

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER TIP ANA BİLİM DALI

TAVUK İNVİVO KORYOALLANTOİK MEMBRAN
MODELİNDE YÜKSEK FRUKTOZLU MISIR ŞURUBUNUN
OKSİDAN SİSTEMLERİ ETKİLERİ VE SELENYUMUN
MUHTEMEL KORUYUCU ROLÜ

Yüksek Lisans Tezi

ÖZLEM ŞANLI EŞME

Danışman

Doç. Dr. HASAN BASRİ SAVAŞ

ALANYA
2022

ÖZLEM

ŞANLI EŞME

TAVUK İNVİVO KORYOALLANTOİK MEMBRAN
MODELİNDE YÜKSEK FRUKTOZLU MISIR ŞURUBUNUN
OKSİDAN SİSTEMLERİ ETKİLERİ VE SELENYUMUN MUHTEMEL

ALKÜ 2022

T.C.
ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

TAVUK İNVİVO KORYOALLANTOİK MEMBRAN MODELİNDE
YÜKSEK FRUKTOZLU MISIR ŞURUBUNUN OKSİDAN SİSTEME ETKİLERİ
VE SELENYUMUN MUHTEMEL KORUYUCU ROLÜ

Yüksek Lisans Tezi

ÖZLEM ŞANLI EŞME

Anabilim Dalı: Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Program Adı: Moleküler Tıp Programı

Danışman
Doç. Dr. HASAN BASRİ SAVAŞ
Dr.Öğr.Üyesi MEHMET ENES SÖZEN

Bu dönem projesi çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 2021-04-01-LTP02 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

ALANYA
2022

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Özlem ŞANLI EŞME'nin "Tavuk İnvivo Koryoallantoik Membran Modelinde Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun Oksidan Sisteme Etkileri ve Selenyumun Muhtemel Koruyucu Rolü" başlıklı tezi 26/07/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Moleküler Tıp Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Unvanı-Adı Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı) : Doç. Dr. Hasan Basri Savaş	
Üye (2.Tez Danışmanı) : Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Enes SÖZEN	
Üye : Dr. Öğr. Üyesi Durkadın DEMİR EKŞİ	
Üye : Dr. Öğr. Üyesi Pelin UYMAZ	
Üye : Dr. Öğr. Üyesi Halime Tuba CANBAZ	

Doç. Dr. Derman VATANSEVER BAYRAMOL
Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilemeyen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programıyla tarandığını ve “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

.....

Özlem ŞANLI EŞME

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim ve tez çalışmam sürecinde engin deneyim, bilgi ve tecrübeleriyle bana önderlik eden, destek olan ve ne zaman ihtiyacım olsa emeklerini, zamanlarını ve en önemlisi iyi niyetlerini esirgemeyen değerli sayın hocalarım Doç. Dr. Öğr. Üyesi Hasan Basri SAVAŞ ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Enes SÖZEN'e

Verdiği eğitimlerle akademik süreçte bize gerekli donanımları sağlayan Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Tez döneminde manevi desteklerini esirgemeyen sınıf arkadaşlarıma, özellikle tezimin deney aşamasında yardım eden kız kardeşim Ayşe ŞANLI ve sınıf arkadaşım Elina DİNÇ'e,

Tüm eğitim ve hayatım boyunca fedakâr tavırları, sabırları, anlayışları ve şefkatli tutumları için başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme,

Varlığıyla bana huzur ve mutluluk veren canım oğlum Mete EŞME'ye

Son olarak, tüm davranışlarımı sabır ve anlayışla karşılayarak bana manevi güç veren, her zaman özveriyle yanımda olduğunu hissettiren, attığım her adımda bana destek olan sevgili eşim Burak EŞME'ye,

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

ÖZET

TAVUK İNVİVO KORYOALLANTOİK MEMBRAN MODELİNDE YÜKSEK FRUKTOZLU MISIR ŞURUBUNUN OKSİDAN SİSTEMLERİ VE SELENYUMUN MUHTEMEL KORUYUCU ROLÜ

Özlem ŞANLI EŞME

Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü,

Temmuz, 2022 (94 Sayfa)

Günümüzde işlenmiş gıdalarla birlikte yüksek fruktoz alımı, kronik hastalıkların oluşmasında önemli bir sağlık tehdidi olarak kabul edilmektedir. Fruktoz halk arasında meyve şekeri olarak bilinmektedir. Fruktoz öncelikle ince bağırsakta emilir, karaciğerde metabolize edilir. Glikoz ile aynı enerji yüküne sahiptir. Ancak glikoz gibi tokluk ve tokluk hissi yaratmaz. Yüksek fruktoz içeren hazır yiyecek ve içecekler tokluk hissi yaratmadığı için daha fazla tüketilmektedir.

Selenyum (Se), güçlü antioksidan (AO) ve hücre koruyucu özelliklere sahip olduğu bilinen, canlı organizmalar için gerekli bir eser elementtir. Se'un gerekliliği ve insan sağlığındaki faydalı rolü birkaç yıldır bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, Se muhtemel koruyucu rolü ve yüksek fruktozlu mısır şurubu üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Çalışma da döllenmiş spesifik patojen içermeyen yumurta kullanıldı. İnkübasyon sürecinin 5. Gününde yumurtalar eşit şekilde 4 gruba ayrıldı. Her gruba canlı embriyo içeren 10 yumurta tahsis edildi. Bu gruplar; deney öncesi kontrol (Pre-Process Control), deney sonrası kontrol (Post-Process Control), yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS-55), yüksek fruktozlu mısır şurubu ve selenyum (HFCS-55+ Se 10^{-6}) gruplarıdır. Her bir yumurtanın koryoallantoik membranına (CAM) bir adet olmak üzere kontrol grubuna etken madde içermeyen pellet, diğer gruplara etken madde içeren (HFCS-55, HFCS-55+ Se 10^{-6}) pelletler özenle yerleştirildi.

Bu çalışmada, HFCS-55'in oksidatif stres üzerine etkisini ve Se'un koruyucu rolünü CAM modelini kullanarak inceledik. HFCS-55 ve HFCS-55+ Se 10^{-6} içeren ve herhangi bir

madde içermeyen kontrol grubu yumurta akındaki oksidatif stres durumu, toplam oksidatif stres (TOS) ve toplam AO kapasite (TAS) yöntemleriyle ortaya konulmuştur.

Çalışmamızda da HFCS verilen yumurta gruplarında diğer gruplara göre TOS seviyesinde anlamlı bir artış ve TAS seviyelerinde de anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Çalışmamızda HFCS+Se verilen grubun HFCS grubuna oranla, OSI değeri karşılaştırılmasında 2 kat daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak HFCS'nin oksidatif stresi arttırdığını bu çalışmamızla teyit etmiş olduk. Verilerimiz doğrultusunda AO bir element olan Se oksidatif strese karşı koruyucu bir rol üstlendiği gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: Fruktoz, Selenyum, Koryoallantoik Membran, Antioksidan, Oksidan

ABSTRACT

EFFECTS OF HIGH FRUCTOSE CORN SYRUP ON THE OXIDATIVE SYSTEM AND POSSIBLE PROTECTIVE ROLE OF SELENIUM IN A CHICKEN INVIVO CHORIOALLANTOIC MEMBRANE MODEL

Özlem ŞANLI EŞME

Department of Molecular Medicine

Graduate School of Alanya Alaaddin Keykubat University,

July, 2022

Today, high fructose intake with processed foods is considered as an important health threat in the formation of chronic diseases. Fructose is popularly known as fruit sugar. Fructose is primarily absorbed in the small intestine and metabolized in the liver. It has the same energy charge as glucose. However, it does not create a feeling of satiety and satiety like glucose. Ready-made foods and beverages containing high fructose are consumed more because they do not create a feeling of satiety.

Selenium (Se) is an essential trace element for living organisms known to have strong antioxidant (AO) and cell protective properties. The necessity of selenium and its beneficial role in human health have been known for several years. The aim of this study is to investigate the possible protective role of Se and the effect of it on high fructose corn syrup.

In the study, fertilized specific pathogen-free eggs were used. On the 5th day of the incubation period, the eggs were divided equally into 4 groups. Each group was allocated 10 eggs containing viable embryos. These groups are; Pre-Process Control, Post-Process Control, high fructose corn syrup (HFCS-55), high fructose corn syrup and Se (HFCS-55+ Se 10^{-6}) groups. One pellet without active ingredient was placed on the chorioallantoic membrane of each egg in the control group, and pellets containing active ingredient (HFCS-55, HFCS-55+ Se 10^{-6}) were placed in the other groups with care.

In this study, we examined the HFCS-55's, effect on oxidative stress, and the protective effect of Se using the CAM model. Oxidative stress status in the control group egg white containing HFCS-55 and HFCS-55+ Se 10^{-6} and without any substance was determined by total oxidative stress (TOS) and total antioxidant capacity (TAS) methods.

In our study, a significant increase in TOS levels and a significant decrease in TAS levels were observed in egg groups given HFCS compared to other groups. In our study, it was observed that the group given HFCS+Se was 2 times lower when comparing the OSI value compared to the HFCS group. As a result, we have confirmed with this study that HFCS increases oxidative stress. In line with our data, we observed that Se, an AO element, plays a protective role against oxidative stress.

Keywords: Fructose, Selenium, Korioallantoik Membran, Antioxidant, Oxidant



İÇİNDEKİLER

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	I
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	II
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	XII
ŞEKİLLER LİSTESİ	XIII
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	XIV
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fruktoz	3
2.1.1. Fruktoz kaynakları.....	4
2.1.2. Fruktoz metabolizması	5
2.2. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu (High Fructose Corn Syrup-HFCS)	7
2.2.1. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun tarihçesi.....	9
2.2.2. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun olumsuz yönleri:	10
2.2.3. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun sağlık üzerine etkileri	10
2.2.3.1. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve oksidatif stres	11
2.2.3.2. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve obezite	12
2.2.3.3. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve metabolik sendrom	14
2.2.3.4. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve diyabet.....	15
2.2.3.5. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve kardiyovasküler hastalıklar	16
2.2.3.6. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve kanser	18
2.2.3.7. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve göğüs hastalıkları	20

2.2.3.8. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve nonalkolik hepatosteatoz (alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı).....	21
2.2.3.9. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve gut hastalığı	22
2.2.3.10. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve diş çürükleri.....	23
2.2.3.11. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve civa kontaminasyonu.....	23
2.2.3.12. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve böbrek hastalıkları.....	23
2.2.3.13. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve gebelik	25
2.3. Selenyum.....	26
2.3.1. Selenyumun kaynakları	27
2.3.2. Selenyumun yapısı ve mekanizmaları	28
2.3.3. Selenyum fazlalığında	31
2.3.4. Selenyum eksikliğinde.....	31
2.3.5. Selenoproteinler (SelP).....	32
2.3.5.1. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px).....	32
2.3.5.2. Tioredoksin redüktaz (TrxR)	33
2.3.5.3. Selenoprotein P (SelP).....	33
2.3.5.4. İyodotironin deiyodinaz (DI)	34
2.4. Serbest Radikaller, Antioksidanlar ve Oksidatif Stres	34
2.4.1. Serbest radikaller	34
2.4.1.1. Reaktif oksijen türleri (ROS, ROT).....	37
2.4.1.1.1. Süperoksit radikali (O_2^-)	37
2.4.1.1.2. Hidrojen peroksit (H_2O_2)	37
2.4.1.1.3. Hidroksil radikali ($OH^\cdot$).....	38
2.4.1.1.4. Tekli (Singlet) oksijen (1O_2)	38
2.4.2. Antioksidanlar (AO).....	38

2.4.2.1. Enzimatik antioksidanlar	39
2.4.2.1.1. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px).....	39
2.4.2.1.2. Süperoksit dismutaz (SOD)	39
2.4.2.1.3. Katalaz (CAT).....	39
2.4.2.1.4. Glutasyon (GSH).....	39
2.4.2.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar.....	40
2.4.2.2.1. Vitamin antioksidanlar.....	40
2.4.2.2.2. Selenyum	40
2.4.3. Oksidatif stres	40
2.4.3.1. Total oksidan seviye (TOS)	41
2.4.3.2. Oksidatif stres indeksi (OSI).....	41
2.4.3.3. Total antioksidan seviye (TAS)	41
2.5. Koryoallantoik Membran Modeli (CAM).....	42
2.5.1. Koryoallantoik membran modelinin dezavantajları	43
2.5.2. Koryoallantoik membran modelinin avantajları.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	44
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	45
3.3. HFCS-55 Pelletlerinin Hazırlanması.....	45
3.4. İşlem.....	45
3.5. Deney Gruplarının Oluşturulması	49
3.6. Oksidatif Stres Belirteçleri Analizi	50
3.6.1. Toplam antioksidan kapasite (TAS) analizi	50
3.6.2. Toplam oksidan durumu (TOS) analizi	50
3.6.3. Oksidatif stres indeksinin hesaplanması.....	51

3.7. İstatiksel Analiz.....	51
4. BULGULAR.....	52
4.1. İstatistik Analiz Sonuçları.....	53
4.2. İstatistiksel Grafikler.....	57
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
6.1. Sonuç.....	64
6.2. Öneriler.....	65
7. KAYNAKÇA.....	66
8.EKLER.....	73
EK-1: Etik Kurul Onayı.....	73
EK-2: İntihal Raporu.....	74
9. ÖZGEÇMİŞ.....	75

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1 Fruktöz kaynaklarının bileşimi.....	5
Tablo 2.2 Selenyumun yaşa göre önerilen günlük alınması gereken besin miktarı.....	31
Tablo 2.3 Serbest Radikallerin Kaynakları.....	36
Tablo 3.1 Deney Grupları (CAM).....	49
Tablo 4.1 Biyokimyasal Analiz sonuçları.....	53
Tablo 4.2 Post Hoc Tests (Deney Sonrası) Çoklu Karşılaştırmalar (TAC).....	54
Tablo 4.3 Post Hoc Tests (Deney Sonrası) Çoklu Karşılaştırmalar (TOC).....	55
Tablo 4.4 Post Hoc Tests (Deney Sonrası) Çoklu Karşılaştırmalar (OSI).....	56
Tablo 4.5 Gruplara ait TAS ortalama ve standart sapma değerleri grafiği.....	57
Tablo 4.6 Gruplara ait TOS ortalama ve standart sapma değerleri grafiği.....	58
Tablo 4.7 Gruplara ait OSI ortalama ve standart sapma değerleri grafiği	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1	Glukoz ve fruktozun kimyasal formülleri.....	3
Şekil 2.2	Fruktozun karaciğer metabolizmasının basamakları.....	6
Şekil 2.3	Fruktoz alımına ilişkili olarak ürik asit yüksekliğiyle bağlantılı böbrek hastalıkları.....	24
Şekil 2.4	Selenyum metabolizması.....	30
Şekil 2.5	Moleküler oksijenden radikallerin oluşumu.....	36
Şekil 2.6	Oksidatif denge ve hasar.....	41
Şekil 3.1	(a) Agarozlu karışımın ısıtılma işlemi (b) Agarozlu karışımın içine 50 ml glikoz eklenmesi (c) Otomatik pipetle pelletlerin oluşturulması.....	45
Şekil 3.2	(a) SPF yumurtalar inkübasyon cihazına yerleştirilmiş hali. (b) İnkübasyon cihazı, sıcaklık ve nem göstergeleri.....	46
Şekil 3.3	Yumurtaların dik, sivri kısmından 1,5 cm ² 'lik pencere açılması.....	47
Şekil 3.4	Yumurta embriyolarında damarsal yapının gözlemlenmesi.....	48
Şekil 3.5	Numune pelletlerinin embriyolara dikkatli ve özenli bir şekilde yerleştirilmesi.....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AO	Antioksidan
ATP	Adenozin Trifosfat
AU	Arbitrary Unit
CA	Kanser
CAM	Koryoallantoik Membran
CAT	Katalaz
DI	İyodotironin Deiyodinaz
DM	Diyabet Hastalığı
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
H ₂ Se	Hidrojen Selenit
GR	Glutasyon Redüktaz
GSH	Glutasyon
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
HFCS	Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu
HRO ₂	Hidroperoksil Radikali
HT	Hipertansiyon
IGF-1	İnsüline Benzer Büyüme Faktörü

IGFBP	İnsüline Benzer Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteini
KC	Karaciğer
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Mg	Magnezyum
MSS	Merkezi sinir sistemi
NAFLD	Nonalkolik Hepatosteatoz Hastalığı, Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	Non-Alkolik Steatohepatit
NEFA	Lipaz Tarafından Esterleşmemiş Yağ Asitleri
NNM	Nitrosomorfolin
Na ⁺	Sodyum
NO	Nitrik Oksit
O ₂ ⁻	Süperoksit Radikali
ONOO ⁻	Peroksinitrit
OH ⁻	Hidroksil Radikali
OSI	Oksidatif Stres İndeksi
RCS	Reaktif Klorür Türleri
RNS, RNT	Reaktif Nitrojen Türleri
ROS,ROT	Reaktif Oksijen Türleri
RO ₂	Peroksil Radikali
SD	Standart Sapma

Se	Selenyum
SeCys	Selenosistein
SeP	Selenoprotein
SM	Selenometiyonin
SOD	Süperoksit Dismutaz
SPF	Spesifik Patojen İçermeyen Yumurta
SVO	Serebrovasküler Hastalık
T3	Triiyodotironine
T4	Tiroksinin
TAS	Total Antioksidan Seviye
TOS	Total Oksidan Seviye
TLR	Endotoksin Reseptörü Tolllike Reseptör
TrxR	Tioredoxin redüktaz
TNF- α	Tümör nekroz faktörü- α
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

1.GİRİŞ

Bir karbonhidrat çeşidi olan fruktoz insan vücudu için önemli bir besin kaynağıdır. HFCS (Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu) tüketiminin son zamanlarda yapılan araştırmalarda çok fazla arttığı gözlemlenmektedir. Meyve ve sebzelerin yapısında doğal olarak bulunan bir monosakkarit olan fruktoz, glikoz ve sakkarozdan daha tatlı olduğu için gıda endüstrisinde sıklıkla tercih edilmektedir (İşgüzar ve Akbulut, 2016). Fruktozun tatlılık oranı glikozdan yaklaşık 2 kat ve sakkarozdan 1.5 kat daha büyüktür (Aşıcı ve ark., 2020).

HFCS, besinlerin raf ömrünü uzatması, kurumayı önlemesi, daha tatlı olması, besinlerin özgün tadını maskeleyememesi, fermantasyona uygun olması, geç kristallaşması ve daha ucuz maliyetli olması nedeniyle üreticiler tarafından çok tercih edilen yüksek tatlandırıcılardan bir tanesidir. Günümüzde değişen diyet alışkanlığı nedeniyle tüketiminin artmasına bağlı olarak insan sağlığını olumsuz etkilemektedir (Dane, 2011). Fruktozun, obezite, tip2 DM, insülin direnci, glikoz tolerans bozukluğu, kolesterol yüksekliği, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), kardiyovasküler hastalık (KVH), ürik asit yüksekliği (hiperürisemi), metabolik sendrom ve birçok başka hastalıkla bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Kaplan ve ark., 2011). Bu nedenle son zamanlarda önemi artan ve proaktif önlemler alınması gereken ciddi bir toplumsal sağlık sorunu olarak değerlendirilebilir (Dane, 2011).

Vücutta normal şartlarda serbest radikaller ile antioksidan (AO) sistemler arasında istikrarlı bir ilişki ve uyum vardır. Serbest radikaller bu sayede zararsız hale gelir. Dengenin bozulması yani oksidanların tarafına kayması oksidatif strese ve zarar verici olayların başlamasına neden olur. Oksidatif stres, vücudun reaktif oksijen çeşitlerine (ROS) karşı yeterli olmayan AO savunması nihayetinde oluşan bir durumdur. AO maddeler, serbest radikalleri nötralize ettikleri için önemli ve faydalı moleküllerdir (Bozkurt, 2014). Se da enzimatik olmayan bir AO moleküldür (Çetin ve ark., 2002; Genç, 2019). Vücuttaki toplam oksidatif stres düzeyine toplam oksidan düzeyi (TOS), onunla savaşan AO'ların toplamına ise toplam AO düzeyi (TAS) denir. Erel ve ark.'nın çalışmaları sayesinde TAS ve TOS düzeyleri güvenilir bir şekilde elde edilebilmiştir (Özgen, 2020).

Tavuk korioallantoik membran (CAM) modeli, anjiogeneze çalışmalarında gelişimsel süreçleri analiz etmek ve izlemek için oldukça tercih edilen bir yöntemdir (Ekin ve ark.,

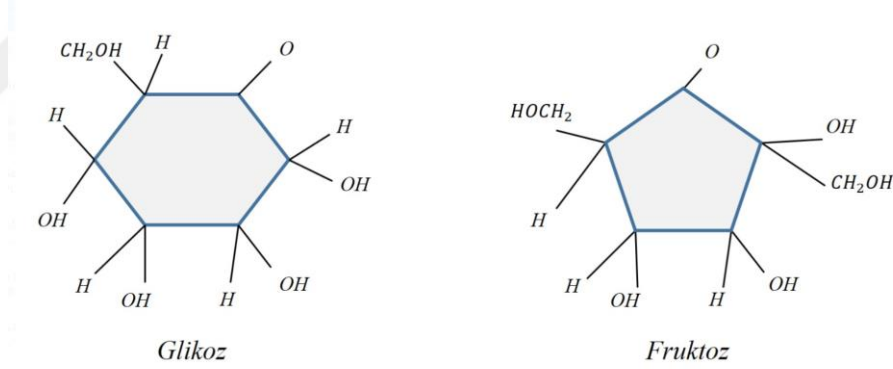
2021). Araştırmalarda kullanılan deneysel hayvansal modellerden farklı olarak CAM modeli, maliyetinin düşük olması ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle son zamanlarda oldukça başvurulanan deneysel metodolojilerdendir. Ayrıca civciv embriyolarının deneysel süreç kolay, hızlı ve tekrarlanabilir olması tercih edilebilirliğini arttırmıştır (Valdes ve ark., 2002; Özgürtaş, 2009).

Bu çalışmada, gebelikte fruktoz şurubu tüketiminin embriyo içeren yumurtalar kullanılarak gelişmekte olan embriyolar üzerindeki etkileri CAM kullanılarak araştırılmıştır. Hazır gıdalarda, özellikle meyve suları ve fruktoz şurubu içeren gazlı içeceklerde bol miktarda bulunan fruktozun; gelişmekte olan embriyolar üzerindeki olumsuz etkileri ortaya çıkarmak amaçlanmıştır. AO bir molekül olan Se muhtemel koruyucu rolü ve HFCS üzerine etkisi üzerinde durulmuştur. Vücuttaki oksidatif stres düzeyini ve AO kapasiteyi belirlemek için ayrı ölçümler yerine oksidan ve AO moleküllerin toplam ölçümünü sağlayan yöntemler kullanılmıştır. OSI (Oxidative Stress Index), TOS (Total Oxidant Status) seviyesinin toplam AO durum (TAS) seviyesine bölünmesiyle hesaplanmaktadır. OSI, vücudun oksidan-oksidan dengesinin yönünü belirtmek için kullanılır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fruktoz

Neredeyse tüm organizmalarda yaygın ve ortak olarak yer alan ve bütün canlılar için değerli bir besin ve gıda kaynağı olan karbonhidratlar C, H ve O₂ atomlarından oluşur. Günlük enerji miktarının neredeyse yarısı karbonhidratlardan sağlanır. Günlük beslenmede önemli bir yere sahip olan glikoz ve fruktoz, bitki kaynaklı karbonhidratların ana strüktürünü oluşturur (Cihangiroğlu, 2014). Fruktoz, insan beslenmesinde önemli bir yeri olan glikoza yakın moleküler yapıya (C₆H₁₂O₆) sahip ve bitki temelli karbonhidratların ana çatısını oluşturmakla görevli bir heksozdur (Örek ve Mertoğlu, 2020). Glikoz karbon zincirinin 1. pozisyonunda bir aldehit grubunun varlığına yanıt olarak fruktoz karbon zincirinde 2. pozisyonda keto grubunun varlığı ile glikozdan ayrılır (Tappy ve ark., 2010).



Şekil 2.1 Glukoz ve fruktozun kimyasal yapıları (Pal, 2007).

2 mühim şeker grubu mevcuttur. Bunlardan ilki galaktoz, glikoz ve fruktoz gibi monosakkaritler, ikincisi ise iki monosakkaridin glikosidik bağlanmasıyla oluşan disakkaritlerdir. Fruktoz, meyvelerde doğal olarak bulunan basit yapılı bir şekerdir. Fakat HFCS (High Fructose Corn Syrup) içindeki fruktoz ise modifikasyona uğratılmış bir şekerdir (Karaoğlu, 2011). Fruktoz, şekerli içeceklerin veya sakkaroz molekülünün yapısını oluşturur (Rebollo ve ark., 2012).

İnsan vücudu için en önemli ikinci karbonhidrat türü olan fruktoz, batı beslenmesinde yer alan temel enerji kaynaklarından biridir. HFCS tüketiminin son zamanlarda batı toplumlarında genel olarak arttığı gözlenmiştir (İşgüzar ve Akbulut, 2016). Fruktozun son

zamanlarda batılıların diyetlerindeki enerji tüketiminin takriben %15-20'sinin kaynağı olduğu bildirilmektedir. Amerikalıların ortalama fruktoz tüketiminin günde 37 gr ve 15-18 yaşları arasında yaklaşık günde 54 gramdır. Tüketiminin en fazla olduğu yaş aralığı 12-18 yaş grubu ve günde 72,8 gr olarak tespit edilmiştir (H.K Yılmaz ve H.Ö Yılmaz, 2019). Meyve ve sebzelerin yapısında doğal olarak bulunan fruktoz, glikoz ve sakkarozdan daha tatlı olduğu için gıda endüstrisinde sıklıkla tercih edilmektedir (İşgüzar ve Akbulut, 2016). Fruktozun tatlılık oranı glikozdan yaklaşık 2 kat ve sakkarozdan 1,5 kat daha büyüktür (Aşıcı ve ark., 2020).

Son yıllarda artış gösteren fruktoz tüketiminin kronik hastalıklara ve çeşitli sağlık sorunları ile ilişki içerisinde olduğu kabul edilmektedir (İşgüzar ve Akbulut, 2016). Bunun örnekleri hiperlipidemi, hiperürisemi, proteinlerin enzimatik olmayan fruktosilasyonu, laktasitemi ve bakır metabolizmasındaki bozukluklar gösterilebilir (Mayes, 1993). Çok sayıda ampirik ve klinik çalışma, fruktozun son otuz yılda artış gösterdiğini ve gıda endüstrisinde en çok kullanılan tatlandırıcı haline geldiğini göstermiştir. Glikoz toleransı, Tip2 DM, aşırı kilo artışı, kolesterol yüksekliği, kalp damar hastalıkları, metabolik sendrom, kandaki ürik asit artışı ve gut gibi hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha önce yapılan bir deneysel çalışmada; diyetle aşırı fruktoz alımı sıçanlarda hiperlipidemiye neden olduğu tespit edildiği bildirilmiştir. Ayrıca yüksek fruktoz alımının lipogenezi artırarak dislipidemi ve obezite gelişiminden sorumlu olduğu belirtilmiştir (Tappy ve ark.,2010).

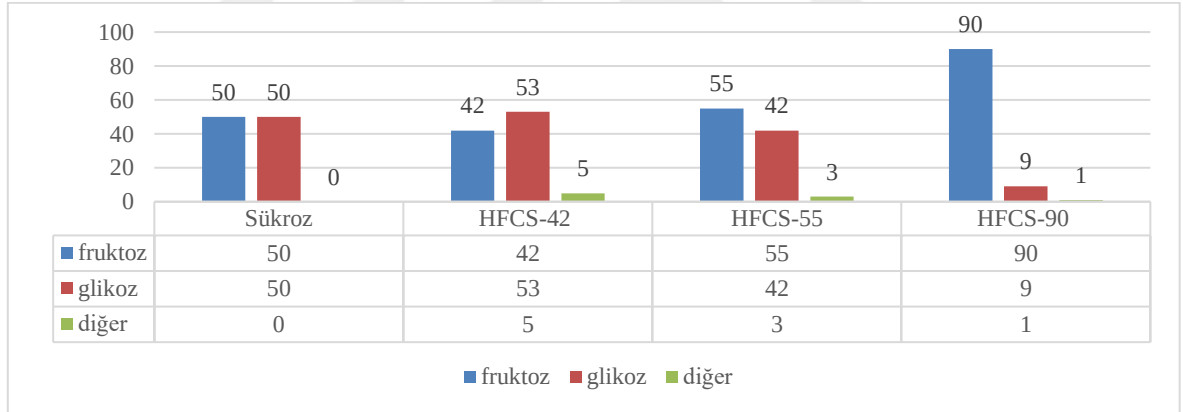
İnsanlarda intravenöz olarak enjekte edilen fruktozun en az yarısı karaciğerde (KC) metabolize olur, yaklaşık %20'si böbrekler tarafından alınır. Yağ dokusu ve iskelet kası tarafından küçük alımlarda gerçekleştirilir. Heksokinaz, fruktoz, glukoz başta olmak üzere birçok heksoz (6 karbonlu) şekerin fosforilasyonunu katalize eder. Fakat fruktoz, glikoz ile aynı fizyolojik seviyede olduğunda, fruktoz fosforilasyonu genellikle glikoz tarafından baskılanır (Mayes, 1993).

2.1.1. Fruktoz kaynakları

Fruktoz balda, meyvelerde, meyve sularında ve kurutulmuş meyveler de çok miktarlarda bulunur. En büyük kaynaklarından biri sükrozdur. Sükroz bir disakkarit türüdür ve nişastada da bolca bulunur. Sükroz %50 fruktoz ve %50 glikozdan oluşmaktadır (Akhavan ve Anderson, 2007).

Fruktozun diğ er önemli bir kaynağı olan HFCS (High Fructose Corn Syrup), hazır gıda sanayisinde bolca kullanılır. HFCS, mısır şurubundaki glikozun bir kısmının fruktoza izomerize edilmesiyle elde edilir. HFCS-55, HFCS-42 ve HFCS-90 olmak üzere 3 formu bulunur. HFCS-55 en fazla bilinen formudur. İçecekler de sıkça kullanılan mısır şurubu HFCS-55'in içeriğinde %55 fruktoz ve %42 glikoz bulunurken, şekerlemeler başta olmak üzere diğ er ürünler de kullanılan HFCS-42'nin içeriğinde %42 fruktoz; %53 glikoz bulunur. Tatlılık oranları açısından değerlendirilince HFCS-55, HFCS-42'ye göre daha tatlıdır. HFCS-55 tatlılık oranı olarak sakkarozla aynıdır. HFCS-90 formu ise %90 fruktoz, %9 glukoz içermektedir. En konsantre formudur. Özel uygulamalarda kullanılır. Özellikle HFCS-55'i elde etmek için glukoz şurubu ile karıştırılmaktadır (Aşıcı ve ark., 2020; Melanson ve ark., 2007).

Tablo 2.1 Fruktoz kaynaklarının bileşimi (Aşıcı ve ark., 2020; Melanson ve ark., 2007)

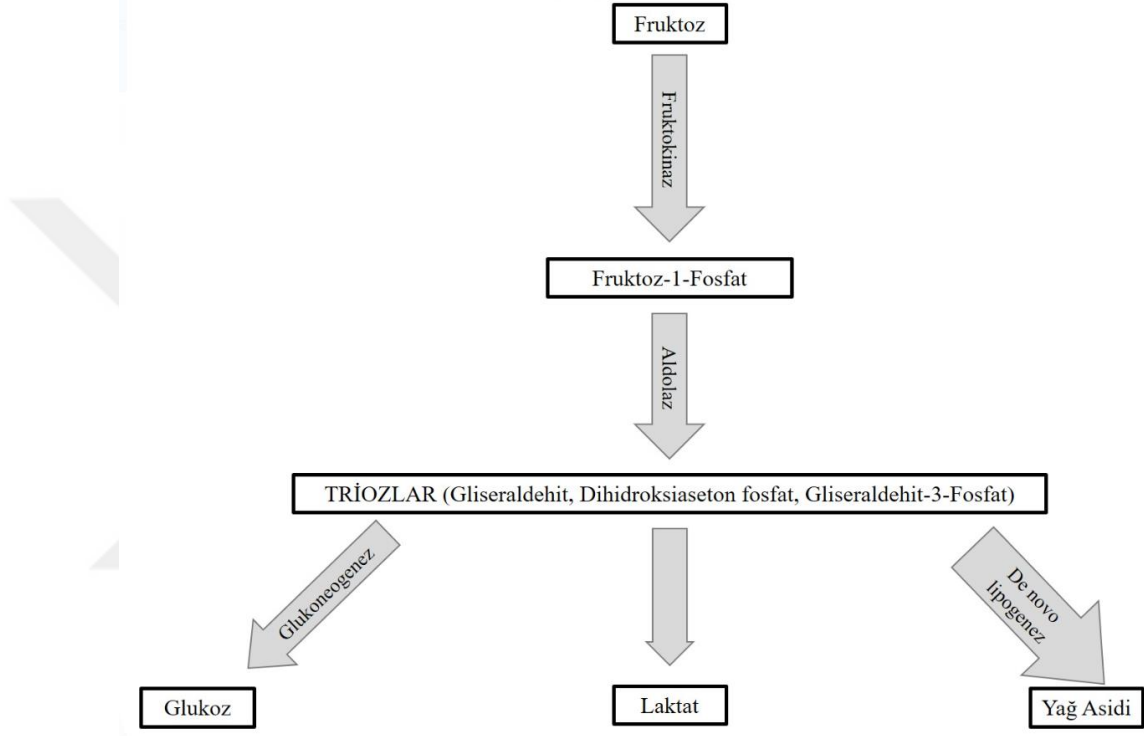


HFCS-55 ve HFCS-42 4 kcal/gr enerji sağlarlar. Sükroz İnce bağırsakta enzimler yardımıyla fruktoz ve glukozu ayrıştırılırlar. HFCS ise serbest formda bulunduğu için ince bağırsakta enzimatik hidrolize uğramaz (Schorin, 2005).

2.1.2. Fruktoz metabolizması

Fruktoz ince bağırsakta emilir, KC'de metabolize edilir. İnce bağırsaklar gibi, böbrekler de ultrafiltrattan fruktozu yeniden emer ve kana verir. Testisler ve eritrositler enerji için fruktoz kullanır. Merkezi sinir sistemi (MSS) genellikle enerji kaynağı olarak glikoz kullanmasına rağmen, az miktarda fruktoz kullandığı bilinmektedir (Korkmaz, 2008).

İnce bağırsakta emildikten sonra, fruktoz KC'e taşınır, burada fruktokinaz enzimi yardımıyla fosforile edilir ve fruktoz-1-fosfat'a dönüştürülür. Fruktoz-1-fosfat daha sonra aldolaz B yardımıyla gliseraldehit ve dihidroksiasetonfosfat'a parçalanır ve bu moleküller de gliseraldehit-3-fosfat'a dönüştürülebilir (İşgüzar ve Akbulut, 2016).



Şekil 2.2 Fruktozun karaciğer metabolizmasının basamakları (Kaplan ve ark.,2011; Korkmaz, 2008)

Glikoz ve fruktozun metabolik proseslerinde bazı farklı noktalar mevcuttur. Fruktoz hücreye girdiğinde, glikoliz olmaksızın fruktokinaz tarafından fosforilasyona uğrar ve fruktoz-1 fosfat'a dönüştürülür. Fosforilasyon esnasında ATP (Adenozin Trifosfat) kullanılır ve hücre içi fosfat seviyesi düşer. Bu adım, glukozun glukokinaz tarafından fosforile edilmesiyle farklılık gösterir. Glikoz metabolizmasında, ATP tükenmesi ve aşırı fosforilasyon, hız sınırlayıcı bir enzim yardımıyla önlenir. Fruktoz, glikozdan farklı olarak; glukoneogenez yoluyla glukoz oluşumuna ya da devam eden reaksiyonlarla de novo trigliserit sentezine yöneliktir. Glikozdan trigliserit üretimi bazı metabolik proseslerle (glikojen oluşumu, glikoz oluşumu ve fosfofruktokinazın hız sınırlayıcı enzim etkisi) dengede tutulurken, fruktozun fruktoz-1-fosfat'a dönüşümü sırasında hız sınırlayıcı enzim etkisi yoktur (Kaplan ve ark., 2011; Arslan ve Şanlıer, 2016). Bunun sonucunda sitrat ve

ATP'den gelen inhibitör sinyallerin fruktoz fosfofruktokinaz üretimini inhibe ettiği kontrol noktasını atlar. Bu farklı metabolizmik proses, fruktozu glikozdan daha hızlı olarak KC'deki lipogenez için bir asetil-CoA ve gliserol-3-fosfat kaynağına dönüştürür (İşgüzar ve Akbulut, 2016). Fruktoz bu düzenleyici aşamadan geçip direkt glikolitik yola geçtiği için, fruktoz metabolizması bu esnada düzenlenemez, bu da glikoliz çıktılarının üretimindeki artışa ve bu da yağ asitlerinin artışına sebep olur. Artan yağ asidi sentezi, dolaşımdaki yağ asiti ve depolama yağ oranını yükseltebilir. Bu da lipotoksositeye neden olmaktadır (Arslan ve Şanlıer, 2016). Üretilen trigliserit, KC tarafından VLDL (Very Low Density Lipoprotein - Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) olarak paketlenir ve kana salınır. Kanda iken VLDL, lipoprotein lipaz aracılığıyla NEFA (Esterleşmemiş Yağ Asitlerine) ve monaçil gliserole ayrıştırılır. Yağ dokusu bu maddeleri alır ve trigliseriti yeniden sentezler ve depolar. Bu süreç sebebiyle artan fruktoz tüketimi kandaki yağ asitlerinin seviyesini yükselterek insüline bağlı olmadan yağ depolarının artmasına sebep olarak obeziteye zemin hazırlar. Ayrıca güncel araştırmalar, artan fruktoz tüketiminin, iç organlarda ve karın bölgesinde yağlanmaya sebep olarak kronik hastalık risklerini artırdığını belirtmektedir (Korkmaz, 2008).

Beslenme ile vücuda giren fruktoz, GLUT5 yardımıyla bağırsak hücresince alınır. Bu süreç sodyum (Na) ve insüline bağlı değildir ve ATP enerjisi gerek duymaz. Bu özelliği ile glukozdan ayrılır. Bağırsak hücresince alınan fruktoz, sonrasında enterositin bazolateralindeki GLUT2 yardımıyla kana salınır. Enterositteki fruktozun bir kısmı laktata dönüşür (Örek ve Mertoğlu, 2020). Üç karbonlu şekerler(Trioz), glukoneogenez ile glikoz ve glikojen sentezinde kullanılır. Ama besinlerle vücuda giren glukoz, KC glikojen depolarını ve kan şekerini arttırdığından fruktoz metabolizması de-novo-trigliserit sentezine yönlendirilir (Korkmaz, 2008).

2.2. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu (High Fructose Corn Syrup-HFCS)

HFCS, mısır nişastasından enzimatik hidroliz yoluyla üretimi yapılan sükroz yerine kullanılabilecek sıvı bir tatlandırıcı maddedir (Karaoğlu, 2011). Mısır şurubu, gıda maddelerinin raf ömürlerini uzatması, tatlı olması, geç kristalleşen yapısı olması, kurumayı önlemesi, mayalanmaya elverişli olması ve maliyetinin düşük olması nedeniyle üreticiler tarafından diğer şuruplara göre daha fazla tercih edilmektedir (Dane, 2011).

Çoğu gıda maddesinde bulunması nedeniyle son zamanlarda tüketimi hızla artmıştır. Tüketiminde artışa neden olan diğer bir etmen ise fruktozun diğer monosakkaritler gibi tokluk hissi vermemesi nedeniyle daha çok tercih edilmesidir (Korkmaz, 2008).

HFCS' nin avantajları;

1. Daha tatlıdır
2. Uzun raf ömrü vardır.
3. Düşük maliyetlidir.
4. Renk ve lezzet geliştirme açısından avantajlıdır.
5. Donma noktasına düşme özelliğine sahiptir.
6. Ozmotik olarak kararlıdır.
7. Sükrozdan daha güçlü bir tatlandırıcıdır.
8. Glikoz ile kalorifik değere sahiptir.
9. Glikozdan farklı olarak doygunluk hissi yaratmaz (açlık duygusunu vurgular, bu nedenle tüketimi artar) (Kaplan ve ark.,2011).

Enerji içecekleri yaygın olarak mısır şurubu içermektedir. Mısır şurubu aynı zamanda unlu mamuller, tahıllar, konserve gıdalar-meyveler, reçeller, tatlı atıştırmalıklar, kolalı içecekler, gazoz ve meyve suları için de çok kullanılan bir içeriktir (H.K Yılmaz ve H.Ö Yılmaz, 2019).

HFCS içeren başlıca gıda maddeleri;

- Meşrubatlar,
- Gazlı ve meyveli içecekler,
- Enerji içecekleri,
- Şekerlemeler ve meyve konserveleleri,
- Dondurma,
- Tatlılar,
- Çikolata, kek, gofret gibi atıştırmalıklar,
- Marmelatlar,
- Hazır sos ve baharatlı çeşniler,
- Konserve ve paketli yemekler,
- Kahve yumuşatıcıları (Aşıcı ve ark., 2020; Karaoğlu, 2011).

HFCS maliyeti olarak sü kroza göre daha ucuzdur. HFCS; sü krozdan tat aç ısından zengin, lezzetli, taze ve kararlıdır. Gıda üretim ve imalat prosesleri bakımından da oldukça avantajlı konumdadır. İçine eklendiğı yemeğ in tadını arttırır ve yemekteki diğ er tatların kolayca algılanmasını sağ lar. Mikrobiyal bozulma olasılığı düşük olduğ undan gı daların taze kalmasını sağ lamaya yardımcı olur ve saklama sürelerini artırır. Sıvı formda olması taş ınımını kolaylaştırır. Bu yüzden birçok iş lem görmüş tatlı ve ş ekerli gıda ürünlerin üretiminde oldukça tercih edilmektedir (Aş ıcı ve ark., 2020; Karaoğ lu, 2011).

2.2.1. Yüksek fruktozlu mısır ş urubunun tarihçesi

HFCS'nin üretiminde kullanılan hammadde Amerika Birleş ik Devletleri'nde mısır iken, Avrupa ülkelerinde mısır, patates ve buğ daydır (Aş ıcı ve ark., 2020).

HFCS'nin ilk üretimi 1920'lerde gerçekleştirilmiş ve tüketimi 1970 yılından bu yana önemli ölçüde artmıştır. 1960'larda sakaroz üretiminde oluş an kesintiler ve bunun sonucunda ortaya çıkan fiyat artışı nedeniyle sü kroza karş ıt bir seçenek olarak geliştirilmiş bir tatlandırıcıdır. 1970'lere doğ ru gıda sektörüne dahil olmuş , 1974 yılındaki ş eker piyasasındaki istikrarsızlık sonucunda 1980'li yıllarda içecek sektöründe de kullanımı hızlanmış tır. 1967 yılında HFCS-42, 1977 yılında HFCS-55 üretilmiştir (Aş ıcı ve ark., 2020; Karaoğ lu, 2011).

Amerika Birleş ik Devletleri (ABD) dünya genelinde üretimi ve tüketimi en fazla olan ülkedir. ABD'de, HFCS 1970'lerde tanıtımı yapıldı. 1970 sonrası 30 yılda HCFS tüketimi neredeyse 10 kat artarken sakaroz tüketimi %50 oranında azalış gösterdi. Gıda ürünlerindeki bütün tatlandırıcıların %40'ını ve alkolsüz içeceklerdeki tatlandırıcıların neredeyse %100'ünü HCFS oluşturmaktadır. ABD'de HCFS tüketiminin artmasında iki önemli faktör var, birincisi ş eker ithalat kotaları ikincisi ise devletin yerli mısır üretimine verdiği destektir. Avrupa Birliğ inde ilk olarak 1968'de uygulamaya konulan ş eker kotası 2017 yılında kaldırılmış tır (Aş ıcı ve ark., 2020).

Türkiye'de 2001'de yürürlüğe giren ş eker yasası hala yürürlükte dir. Ülkemizde sakaroz ve niş asta bazlı olarak iki tip ş eker üretimi mevcuttur. Sakaroz temelli glikoz ş urubu, ş eker pancarından üretilirken, niş asta kökenli glikoz ş urubu, HFCS ve kristal fruktoz üretilmektedir. Ülkemizde HFCS üretim kabiliyeti olan 5 niş asta temelli üretici firma mevcuttur. Bu firmaların toplam arz ı 990 kilotondur. Bunun yanında, HFCS üretim

kapasitesine sahip, kota hakkı olmayan ve ihracata yönelik üreten 5 tane daha nişasta temelli şeker üretim şirketi bulunmakta olup, bunların toplam kapasitesi 350 kilotondur. 4634 sayılı Şeker Kanunu kapsamında Bakanlar Kurulu'nun aldığı karar sonucunda ülkemizin senelik şeker ihtiyacının %95'i şeker pancarından ve %5'inin ise nişasta bazlı şekerden karşılanması kararlaştırıldı. Türkiye'de HFCS'nin tüketimi oldukça yüksektir (Aşıcı ve ark., 2020).

Literatürde Livesey ve Taylor tarafından günlük fruktoz alımını 0-50 gram/gün arası fruktoz alımı "orta", 50-100 gram/gün arası "yüksek" ve 100-150 gram/gün arası "çok yüksek" olarak belirlemişlerdir. Yapılan çalışmalar da bireylerin ortalama günlük fruktoz alımının (42.3 ± 22.73 gram/gün) "orta" alım aralığında olduğu ve kişilerin 1/3'ünün yüksek alım sınıfında olduğu belirlenmiştir. Fruktoz alımının günlük olarak en fazla olduğu grubun obez kişiler olduğu tespit edilmiştir (Köseler Beyaz ve Kızıltan, 2019).

HFCS, günümüzde toplum sağlığı bakımından sorgulanmış, tüketimin çok sayıda hastalıktaki etkileri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Özellikle HFCS bakımından zengin bir diyetle uzun süre beslenmek, obezite, KVVH ve diğer hastalıkların riskini arttırdığı gözlenmiştir (Karaoğlu, 2011).

2.2.2. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun olumsuz yönleri

HFCS, insülin salgılanmasını azalttığı için doygunluk hissini etkiler. Ayrıyeten insülin salgılanmasının azalması glukozun kanda yüksek miktarlarda ve uzun süre kalmasına neden olur. Fazla fruktoz hızlı bir şekilde trigliseride dönüştürülür ve yağ dokularında depolanır. Ve bu durum da obeziteye ve birçok sağlık sorununa sebep olur. Genetiği değiştirilmiş mısırdan üretimi gerçekleştirilen HFCS, bu ürüne yönelik endişelerin artmasına neden olmaktadır. Ürünlerin lezzetini artırdığı için aşırı gıda tüketimini ve buna bağlı olarak oluşan obeziteyi meydana getirir. Fiyat olarak sükrözden daha maliyetsiz olması markette haksız rekabete neden olmaktadır (Karaoğlu, 2011).

2.2.3. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun sağlık üzerine etkileri

Yapılan araştırmalar, enerji alımını artıran şekerli gıdaların tüketiminin obezite, DM, metabolik sendrom, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, KVVH gibi metabolik hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (Örek ve Mertoğlu, 2020). Araştırmalar gösteriyor ki gıdalarla vücuda giren fruktoz seviyesiyle KVVH , DM, HT, obezite benzeri hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve zararlı etkisinin olabileceği

görülmüştür. Hatta zararlı etkisinin beyne kadar gidebileceği bildirilmektedir (Korkmaz, 2008).

2.2.3.1. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve oksidatif stres

Fruktoz tüketimi, ROS (Reactive Oxygene Species – Reaktif Oksijen Türleri) artışına sebep olur. Hücresel aktivitelerin bir sonucu olarak salınan oksidatifler, hidrojen peroksit (H_2O_2), superoksitler, hidroksit radikalleridir. Konsantrasyonu yüksek ROS, tümör gelişimini artırır ve kanserojen etki gösterir. Vücuttaki oksidatif reaktifler AO sistemler ile ortadan kaldırılır. Araştırmalar, fruktozun fazla tüketiminin ROS'u, diğer şeker çeşitlerine oranla daha fazla arttırdığını meydana çıkarmıştır. Fruktoz ve fosfat metabolizma ürünleri, glikozun glikoz ve fosfat metabolizma ürünlerinden daha çabuk DNA (Deoksiribo Nükleik Asit)'nin modifiye edilmesine neden olur ve bu da DNA hasarını artırır (İşgüzar ve Akbulut, 2016).

Fruktoz içeren bir yemek tüketimini takiben serum ürik asit yoğunluğu 1-4 mg/gün artabilir. Ürik asit, vasküler düz kas hücre artışını aktive ederek, inflamatuvar maddelerin salınımını aktive ederek monosit-kemotaksilerine neden olur. Endotel hücre bölünmesini ve göçünü engeller. Yağ dokusunda oksidatif strese neden olarak adiponektin bırakılmasına engel olur. Yüksek fruktozlu diyet ile beslenen deney hayvanlarında NO (nitrik oksit) üretimini bozan serbest oksijen radikalleri artar (Öztürk ve ark.,2015).

Kumamoto ve ark. yüksek fruktozlu bir diyetin hepatosellüler karsinom üzerindeki etkisini inceleyen bir hayvan modeli çalışmasında, 8 hafta boyunca dietilnitrozamin ile hepatokarsinojeniz için uyarılan sıçanlara standart bir beslenme, yağ oranı yüksek bir beslenme türü ve fruktozca yoğun bir beslenme uygulanmış ve fruktozun diğer beslenme türlerine nispeten insülin direnci ve oksidatif stres yoluyla kanser (CA) öncesi hepatositlerin sayısını arttırdığı gösterilmiştir (Aşıcı ve ark., 2020).

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan birçok çalışmanın sonuçları, diyet yoluyla yüksek fruktoz alımının ince bağırsakta bakterilerin çoğalmasını uyardığını ve bağırsak geçirgenliğini artırdığını göstermiştir. Bu durumda portal vende endotoksin seviyelerini artırarak NAFLD hastalığının mekanizmasına katkı sağladığını göstermektedir. Endotoksinler, KC'de endotoksin reseptörü tollike reseptör 4'ün (TLR-4) ekspresyonunu uyarır. TLR, KC'deki mikroorganizmalara karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkilerini

kolaylaştırdığı için önemlidir. Normal KC, doğuştan gelen bağışıklık tepkisine dayanabilir ve TLR sinyal yolundaki iltihaplanmayı uyarmaz. Ancak NAFLD hastalarında bu bozulur ve uygun olmayan immün yanıt aktivasyonu meydana gelir. KC'deki Kupffer hücreleri, TLR sinyallemesine yanıt veren birincil hücreler olarak kabul edilir, son çalışmalar TLR sinyalinin hepatositler, safra epitel hücreleri, endotel hücreleri ve hepatik stellat hücreler dahil olmak üzere hepatik immün olmayan hücre popülasyonlarında meydana geldiğini göstermiştir. TLR 4'e bağlanan lipopolisakkaritler, bu hücrelerde lipid peroksidasyonuna ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olur (Gübür, 2015).

Seraphim ve ark. günde 10 ml fruktoz alan sıçanların renal oksidatif stres, nitrik oksit (NO) ve inflamasyon belirteçlerinde artış olduğu bildirilmiştir. Francisqueti ve ark. ayrıca yaptığı bir çalışmada 24 hafta boyunca %30 fruktoz ile beslenen sıçanların böbrek AO kapasitesini azaltarak oksidatif strese neden olduğu ve fruktoz alımı durdurulduğunda bu parametrelerin düzeldiği yayınlanmıştır (Yürük ve ark., 2019).

2.2.3.2. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve obezite

Obezite, insanın vücudunda yağ artışı ile ortaya çıkan, sosyolojik ve psikolojik problemlere yol açabilen bir enerji metabolizma bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, obezite sosyal ve psikolojik yönleriyle tüm yaş gruplarını ilgilendiren görülme sıklığı giderek artan toplumsal bir sağlık problemi olmuştur. Gelişimini tamamlamış toplumlarda yetişkin nüfusun %60'ı ve ergenlerin %15'i bu problemle yüz yüzedir. Obezite, insülin direnci, HT, ateroskleroz ve ortalama ölüm yaşının azalmasına yol açarken yeme bozukluğu bulunan bireylerde sosyal yaşama uyum azalmakta ve giderek ölümlere kadar ilerlemekte olduğu rapor edilmektedir. Ayrıca akut veya kronik hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılan kişilerin neredeyse yarısında malnütrisyon saptanmakta ve hastanede meydana gelen ölümlerde artış gözlenmektedir (Terzioğlu, 2015).

Yapılan araştırmalar fruktozun diğer şekerler gibi tokluk hissi yaratmadığını göstermiştir. Glikozun vücuda alımı, leptinin (tokluk hormonu) vücutta salgılanmasını artırarak insülin salgılanmasını üzerinde rol oynar ve doyumluk hissine katkı sağlar. Glikoz ayrıca ghrelin (açlık hormonu) salınımını da baskılar. Bu sayede tokluk merkezi uyarılır, yemek yeme davranışı baskılanır ve tokluk hissi oluşur. Vücuda aşırı fruktoz alımında, insülin yoğunluğunun düşmesine ve bu da leptin seviyelerinin azalmasına neden olmaktadır.

Leptin salgılanmadığı için tokluk hissi oluşmaz. Bu da açlık hissini artırdığı için obezite oluşumuna zemin hazırlanmaktadır (Karaoğlu, 2011; Köseler Beyaz ve Kızıltan, 2019).

Leptin ve insulin; kalori alımının, vücuttaki yağ depolarının, besin alımının ve kalori homeostazının uzun vadeli düzenlenmesi için kilit işaretler sağlar. Fruktöz tüketiminin, leptin ve insulin seviyelerini düşürerek kalori alımını artırabileceği, obeziteye yol açabileceği değerlendirilmektedir (Örek ve Mertoğlu, 2020).

HFCS alımının son yıllardaki artışı, özellikle karın yağ dokusundaki artış ve adipokin salgılanmasındaki değişiklikler nedeniyle bir obeziteye neden olduğu belirtilmektedir (Köseler Beyaz ve Kızıltan, 2019). Vücuda giren fruktozla tetiklenen glukoneogenez, kırmızı kaslara stabil bir glikoz kaynağı sağlar ve ayrıca glikoz oksidasyonunu artırır. Vücuda giren yüksek miktarda fruktoz, lipid depolanmasına ve obeziteye neden olabilir (Örek ve Mertoğlu, 2020; Smeraglio ve ark., 2013). 8 hafta boyunca fruktoz veya glikozla tatlandırılmış içeceklerin diyetle eklenmesine yönelik bir çalışmada, fruktozla tatlandırılmış içeceklerin organ yağlanması ve hepatik lipid sentezini arttırdığı, kolesterol metabolizmasına negatif yönde tesir ettiği ve insülin hassasiyetini düşürdüğü gözlemlenmiştir. Fruktözlu içeceklerin tüketimi visseral yağ dokularında lipid birikimini arttırabileceği düşündürmektedir. (Örek ve Mertoğlu, 2020; Dornas ve ark., 2015).

KC'deki glikojen yenilendiğinde, fruktoz metabolizmasında yer alan bazı ürünler direkt trigliserit üretimine gönderilir ve trigliseritlerin üretimini artırır. Trigliserit üretimindeki artış obeziteyi tetikler (İşgüzar ve Akbulut, 2016).

Dopamin işlev bozukluğu, obezite ve yoğun lipidli beslenmeyle yakından ilgilidir. HFCS'nin dopamin sistemiyle ilişkisi araştırılmaktadır. Bazı araştırmalar, HFCS'nin , kilo alımından veya yoğun lipidli beslenmelerden bağımsız olarak dopaminin işlev bozukluğuna neden olabileceği düşünülmektedir (H.K Yılmaz ve H.Ö Yılmaz, 2019).

Ayrıca HFCS'nin obezite yaygınlığını arttırdığı fikrine katılmayan birçok araştırmada bulunmaktadır. Le ve ark.'nın sağlıklı kişilerle yaptığı bir çalışma da kişilere 4 hafta süreyle günde 1.5 gr/kg fruktoz uygulanmış. Sonuç olarak vücut ağırlığı, kas ve KC lipid oranında değişiklik olmadığı ve sadece plazma trigliserit, glikoz seviyelerinde bir artış olduğu gözlenmiştir. Melanson ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, bir kadın grubuna diyetlerinin %30'unu karşılamarı için sakkaroz ve bir diğer kadın grubuna HFCS verilmiştir. Bu 2 grup karşılaştırılınca genel metabolik tepkilerinde bir farklılık oluşmadığını öne sürmüştür. Ana

hatlarıyla bu araştırmalar obezitenin sadece beslenmeyle oluşmadığı, çevresel ve genetik etmenlerinde etkili olabileceğini belirtilmektedir. Ek olarak, HFCS kullanımının sınırlı olduğu ülkelerde obezite prevalansının yüksek olması soruları gündeme getirmektedir. Bu araştırmaların bazılarının tatlandırıcı üreten endüstri firmalarından finansal katkı aldığı için eleştirildikleri ileri sürülmüştür (Aşıcı ve ark., 2020; Melanson ve ark., 2007).

Diğer sistematik çalışmalarda şekerli içecek tüketiminin vücut ağırlığı üzerindeki etkisini incelenmiş. İnceleme sonucunda kilo alımı şeker türünden ziyade kişi başına düşen şeker tüketimi ile artmakta olan kalori alımının bir fonksiyonu olduğu belirlenmiştir. Normal fruktoz seviyeleri alımı ile yapılan deneysel çalışmalarda normal seviyelerde alınan fruktozun diğer şekerlerden biyokimyasal olarak farklı bir sonuç alınamadığı iddia edilmektedir (Malik ve ark., 2015; White, 2013).

Milletlerarası kuruluşlar, obeziteyi önlemeye ve toplum sağlığını iyileştirmek için şeker tüketiminden elde edilen enerjinin toplam kalorisinin %10'un üzerine çıkmamasını tavsiye etmektedir (Örek ve Mertoğlu, 2020).

2.2.3.3. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve metabolik sendrom

Metabolik sendrom; obezite, glukoz tolerans bozukluğu, dislipidemi, hiperinsülinemi ve HT içine alan bir hastalık tablosudur. alışmalarla, fruktoz tüketiminin metabolik sendroma neden olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca bu etkilerin meyvelerde doğal bulunan fruktoz ile ortaya çıkma olasılığının daha düşük olduğu öne sürülmüştür (Aşıcı ve ark., 2020).

Fruktoz, KC'de lipit depolanmasını tetikler ve lipit oluşumunu çoğaltarak lipit oksidasyonunu engeller, NASH ve NAFLD hastalığına sebep olur. Fruktozun vücuda yüksek oranda alınması, AO savunma mekanizmasının bozulmasıyla oksidatif strese yol açmaktadır. Yüksek oksidatif stresin, birçok kardiyometabolik hastalıkta önemli bir etken olduğu belirtilmiştir (Kaplan ve ark., 2011).

Fruktoz, hepatik lipogenez için bir substrat sağlayarak trigliserit birikimine ve hepatik insulin direncine sebep olabilir. Hepatik lipid yüksekliği, hepatik trigliserit artışına ve VLDL salgısının artmasına neden olmaktadır. Staphone ve ark. yapmış olduğu çalışma da 2 hafta boyunca toplam enerjiden %20 fruktoz içeren bir diyet, 8 hafta boyunca toplam enerjiden %30 fruktoz içeren bir diyet ve 10 hafta boyunca toplam enerjiden %40 fruktoz içeren bir diyet tüketildiğinde açlık LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) düzeylerinin önemli ölçüde

arttığını bulmuşlardır. Hasta olmayan erkeklerle yapılan bir araştırmada, fruktozdan gelen total enerji oranının %25 olduğu 6 günlük bir diyet sonrasında açlık trigliserit ortalamalarının ilk durumdaki ortalamalarına göre iki kat artış olduğu belirlenmiştir. Başka bir araştırmada ise iki haftadan fazla bir zaman süreci boyunca enerjilerinin %20'sini fruktozdan alan hasta olmayan kişilerin ölçüm sonuçlarında serum açlık trigliserit ve LDL-kolesterol düzeylerinin, açken ve tokken apolipoprotein-B seviyelerinin yükseldiği ve hiperinsülinemi meydana geldiği gözlenmiştir (Köseler Beyaz ve Kızıltan, 2019).

Yapılan birçok çalışma da HFCS içeren besinlerin vücuda aşırı alımının insülin direnci gelişmesi, dislipidemi, kilo ve kalori de artışla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Vücuda alınan fruktozun fazla olmasının glikoza kıyasla hepatik gliserol üretimin de artışa sebep olduğu gösterilmiştir (Köseler Beyaz ve Kızıltan, 2019; Rutledge ve Adeli, 2007).

Mirai Yamazaki ve ark. distile su verilen kontrol grubu ve fruktoz verilen 2. grup arasında yaptıkları hayvan çalışmasının sonucunda fruktoz verilen hayvan grubunda kolesterol, trigliserit seviyelerinde anlamlı bir artış olmuştur. Yine bu çalışmalar da aşırı lipit birikimine bağlı olarak hepatik anomalilikler gözlenmiştir (Yamazaki ve ark., 2016). Başka çalışmalarda, fruktoz veya sakkarozla zenginleştirilmiş beslenmelerle glukoz tolerans bozukluğu ve insulin direncinin olduğu belirlenmiştir. Fruktozla beslenen farelerde metabolik sendrom, renal hipertrofi, arteriyollerde kalınlaşma, glomerüler HT ve kortikal vazokonstriksiyon geliştiği bildirilmiştir (H.K Yılmaz ve H.Ö Yılmaz, 2019).

Metabolik sendromun ülkemizde toplumsal bir sağlık sorunu olduğu ve koruyucu önlemlerin yetersiz olduğu bilinmektedir (Kaplan ve ark., 2011).

2.2.3.4. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve diyabet

DM, insülin eksikliği veya insülin kullanımındaki problemler nedeniyle organizmanın karbonhidratı, yağları ve proteinleri yeteri kadar etkin kullanamaması sonucunda oluşan kronik bir hastalık türüdür. Şeker hastalığı olarak da bilinen DM; zamanla kalpte, damarlarda, gözlerde, böbreklerde ve MSS'de ağır hasara neden olabilen kan şekeri seviyelerinde yükselmeye karakterize ciddi bir hastalıktır. Çokça rastlanan DM çeşidi, yetişkin bireylerde görülen insuline karşı direnç gelişmesi durumunda veya yetersiz insulin yapılabildiğinde ortaya çıkan Tip2 diyabettir (DM) (Aşıcı ve ark., 2020; Çoşansu, 2015).

Uluslararası Diyabet Federasyonu, DM prevalansının 2035 yılına kadar iki katına çıkacağını tahmin ediyor (Örek ve Mertoğlu, 2020).

Fruktozun KC'deki karbonhidrat metabolizmasını önemli ölçüde etkilediği de bilinmektedir. Vücut içine giren glukoza küçük oranlarda fruktoz katılması, bireylerde KC de glukojen üretimini artırır ve Tip 2 DM bulunan bireylerde glisemik yanıtı azaltır. Çok fazla fruktoz tüketimi gerçekleştiğinde ciddi olarak sağlık sorunlarına yol açabilir (Karaoğlu, 2011). Fruktoz, lipid dokudan leptin sentezine uyarıda bulunmadığı ve insulin salgısının artışına neden olmadığı için doğrudan obeziteye sebep olmaktadır (Aşıcı ve ark., 2020). Vücuda alınan fruktozun yüksek olması lipid dokusunda ve kilo da artışa neden olmakla birlikte insulin direncinin oluşmasına da zemin hazırlar. Aynı zamanda vücutta kilo artışına bağlı olmadan endoplazmik stresi artırarak ve beta-hücre fonksiyonun bozukluğuna sebep olarak hepatik insulin direncini tetikler. Çalışmalar ayrıca vücuda alınan fruktozun fazla olması tip 2 DM ve metabolik sendromun etiyolojik nedeni olarak tanımlanabileceğini bildirmiştir (Köseler Beyaz ve Kızıltan, 2019).

Glukoz ve fruktoz içeren tatlandırıcılar ile yapılan çalışmalar göstermiş ki her iki besin grubunda aynı şekilde kilo artışı yaşanmış fakat fruktoz ile beslenen grupta hem açlık glikozu hemde insülin yoğunluğu artmıştır (Gonzalez ve ark., 2017). Fruktoz içeren besin maddelerinin normal seviyelerden fazla tüketilmesi dislipidemi ve disglisemiye neden olabileceği belirtilmiştir (Cozma ve Sievenpiper, 2014). Total enerjisinin %8, %18 ve %30'unu ilave şekerden sağlanan 267 kişinin aralarında bulunduğu bir araştırmada, eklenen şekerin glikoz, insulin veya insulin direncinde artışa sebep olmadığı gözlenmiştir. ADA (Amerikan Diyabet Derneği), yüksek fruktozdan sakınılmasını ve fruktoz kaynaklı enerji miktarının %12'nin alt kısmında kalması gerektiğini vurgulamaktadır (Örek ve Mertoğlu, 2020).

2.2.3.5. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve kardiyovasküler hastalıklar

DSÖ göre, dünyada bir numaralı ölüm nedeni olan KVH her yıl 17,9 milyon insan yaşamını yitirmektedir. HFCS içeren besinlerin aşırı tüketilmesi KVH morbidite ve mortalite oranının artışından direkt sorumludur. DSÖ ve Amerikan Kalp Derneği'nin içinde yer aldığı birçok kuruluş, ilave şeker tüketim oranının azaltılması gerektiğini vurgulamaktadır. Fruktozun birden fazla yiyecek ve içecek besin maddelerinde yoğun olarak kullanılması

sonucunda fruktoz alımının artan trigliserit, insulin direnci ve hepatik steatoz gibi değişik rahatsızlıklara sebep olduğu gösterilmiştir (H.K Yılmaz ve H.Ö Yılmaz, 2019).

Vücuda fazla fruktoz fazla alınması, LDL partikül sayılarını artırarak, aterojenik etki ile partiküllerde boyutu küçülterek, endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinde ekspresyonda artışa sebep olarak pıhtı patofizyolojisini etkileyebileceği düşünülmektedir. Damar sertliği olarak bilinen ateroskleroz, zamanla anjina pectoris ve miyokard enfarktüsüne neden olabilir (Köseler Beyaz ve Kızıltan, 2019).

Fruktozun bir diğer özelliği plazma ürik asit seviyelerini yükseltmesidir. Çoğu çalışma, özellikle HT olan bireylerde fruktoz tüketimindeki artış ve sonrasında kan ürik asit seviyelerinde artışa neden olabileceği gözlemlenmiştir. Plazma ürik asit düzeyinin artışı, kalp rahatsızlıklarında riske sebep olabilir. Bu nedenle HFCS içeren ürünlerin aşırı tüketiminin son yıllarda gut artışına sebep olduğu düşünülmektedir (Karaoğlu, 2011).

Vücuda fruktoz alınması; erken aşamada kalıcı olmayan ürik asit yüksekliği, ilerleyen aşamada kronik etkiler göstermesi ile damar endotelyal fonksiyon bozukluğu, ince bağırsakta Na^+ ve suyun emiliminde artış, böbrekte vazokonstriksiyona ve böbrek hasarına ve HT neden olduğunu öne sürülmüştür (Kaplan ve ark., 2011). HT geçmişi bulunmayan bireylerle yapılmış araştırmada aşırı miktarlarda fruktoz alınması HT arttırdığı gözlenmiştir (Jalal ve ark., 2010). HT küresel etkisinin 3 yıl sonrasına kadar dünyanın nüfus oranının 1/3'üne etki edebileceği ileri sürülmüştür (Örek ve Mertoğlu, 2020).

Önceki yıllarda ürik asit konsantrasyonundaki artış gut hastalığı için risk oluştursa da yakın yıllardaki araştırmalarda KVH ve böbrek hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek ürik asit, HT olan bireylerin %25-50'sinde bulunur. Ek olarak, ürik asit yüksekliği, kadın bireylerde kardiyovasküler mortalite bakımından riskli olabileceği düşünülmektedir. Ürik asit, vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu ve inflamatuvar madde salınmasını uyarır, monosit kemotaksisine neden olur, endotel hücre bölünmesini ve göçünü engeller, adipositlerde oksidatif strese neden olarak adiponektin salgısının zayıflamasına neden olur. Ürik asit, endotelyal NO oranını azaltır ve ayrıca endotelyal işlev bozukluğu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Endotelyal NO'teki düşüş, HT ve insulin direnci olmak üzere metabolik sendromun birden fazla bileşenine yatkınlık oluşturur. Akut dönemde fruktoz alımının kronik etkileri (vasküler endotel disfonksiyonu, ince bağırsakta artan Na ve su emilimi, renal vazokonstriksiyon, Na geri emilimi ve böbrek hasarı) fruktoz alımının HT

neden olduğunu düşündürmektedir (Kaplan ve ark., 2011). Bunların aksini gösteren çalışmalar da fruktoz tüketiminin kan basıncı değerlerinde ve ürik asit seviyelerinde artmaya neden olmadığı gözlenmiştir (Chen ve ark., 2016).

2.2.3.6. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve kanser

Amerikan Diyetetik Yönergelerinin 2010 raporlarında, 5 kronik hastalık varlığından bahsedilmiştir. Bahsi geçen hastalıklardan biri de nüfusun %41'ini etkileyen kanserdir (CA). CA'nın nedenleri yeteri kadar bilinmemekle birlikte birçok değişik faktör CA oluşumunu tetiklemektedir. Doymuş lipidlerden zengin, fazla yağlı ve şekerli besinlerin tüketilmesi CA yatkınlığı artırır. Yanlış diyet ve hareketsiz yaşam tarzıyla CA insidansı artış göstermektedir (İşgüzar ve Akbulut, 2016). Fruktoz, glikoz azlığında CA hücreleri için önemli enerji kaynağı olduğu için, artmış fruktoz tüketiminin CA hücre fenotiplerini şiddetlendirilebileceği raporlanmıştır (Chen ve ark., 2016).

Tek başına fruktoz ile beslenmenin CA neden olma olasılığı düşüktür. CA üzerinde fruktoz kaynaklı etki mekanizmanın olması muhtemel farklı sistemlere dayanır. Yüksek fruktoz metabolizmasının etkilerinden hiperinsülinemi ve insülin direnci CA türlerine neden olmaktadır. Artan insülin seviyesi vücutta inflamatuvar bir ajandır, tümör büyümesini uyarır. Glikoz olmadığında CA hücreleri fruktoz içeren ortamlarda glikoz varlığına eşdeğer hızla büyür ve birçok CA türün ilerlemesi için bir etken görevi görür. Fruktoz, pürine bağımlı olmayan transketolaz üretimini çoğaltır. Fruktoz ile beslenen sıçanlarda transketolaz enziminin artmasıyla kanserojen olan NNM (Nitrosomorfolin) oranı artmaktadır (İşgüzar ve Akbulut, 2016).

Fruktoz, tümör anjiogenezi uyardığı, proliferasyonu yükselttiği ve malign hücrelerle savaşım bağışıklık sistemini izleyen ajanları inhibe ettiği için kanserojen etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bu etkilerin bazılarını, inflamatuvar bağırsak rahatsızlığındaki gibi hasarlı dokularda gelişmesini tetikleyebilen sitokinler aracılık eder. Ayrıca fruktoz doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminde rol alan sitokinler olan interferon, interlökin-1b, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-1 β , interlökin-6 ve interlökin-2 salınım oranını arttırır (Wang ve ark., 2012).

Hiperinsülinemide IGF-1 (Serbest İnsuline Benzer Büyüme Faktörü) artar, hepatik IGFBP-1 (İnsuline Benzer Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1) sentezi baskılanır. IGF-1

aslında tüm vücut doku hücre bölünmelerini uyarıcı bir role sahiptir yani güçlü bir mitojendir. IGFBP-1'deki azalma, artan serum insülin seviyeleri tarafından indüklenmiştir ve yüksek glisemik basit karbonhidratların akut tüketimi ile kontrolsüz hücre artışına (proliferasyon) katkıda bulunabilir. Rafine şeker ve nişasta tüketimi hem akut hem de kronik hiperinsülinemiye desteklediğinden, serumda serbest IGF-1'de artışa, IGFBP-3 konsantrasyonunda azalmaya yol açar ve birçok vücut dokusunda büyümeyi uyarır. Bu da vücutta kontrolsüz hücre artışını tetiklemektedir. CA etiyolojisi, çoğunlukla genetik faktörler olmak üzere birçok çevresel faktörü içermesine rağmen, ortaya çıkan vücut kanıtları, artan plazma IGF-1 ve düşük IGFBP-3'ün, majör epitel hücre CA'leri (meme, kolon ve prostat) için risk faktörleri olduğunu göstermiştir. IGF-1, neoplastik hücreler üzerinde doğrudan mitojenik etkilere sahip olduğundan karsinogenezde önemli bir faktör olabilir. Ayrıca IGFBP-3'ün prostat CA hücrelerinde, meme CA hücrelerinde ve diğer hücre tiplerinde doğrudan apoptozu (hücre ölümü) indüklediği gösterilmiştir (Gübür, 2015).

Fruktozun, meme CA hücrelerinin çoğalmasını teşvik etmek için fonksiyon bakımından glikozun yerine geçebileceği gözlenmiştir. Fruktoz, meme CA hücrelerine glikoz kadar etkili bir şekilde kolonize olma ve göç etme yeteneği vermiştir. Fruktoz meme CA hücrelerince rahat bir şekilde kullanılabilir. Bunlar da fruktozun meme CA hücrelerince seçici olarak kullanılacağını göstermektedir. HFCS diyetlerinde sıçanlarla yapılmış araştırma sonucu, fruktozun KC CA risk oranını yükseltebileceğini göstermektedir (H.K Yılmaz ve H.Ö Yılmaz, 2019).

HFCS ile tedavi edilen fareler, obezite ve metabolik sendrom yokluğunda tümör boyutunda ve tümör derecesinde önemli bir artış gösterdiği belirlenmiştir. HFCS, sırasıyla bağırsak lümeni ve serumda fruktoz ve glikoz konsantrasyonlarını arttırdı ve tümörler her iki şekeri de taşıdı. Tümörlerde fruktoz, fruktoz-1-fosfata dönüştürüldü, bu da glikoliz aktivasyonuna ve tümör büyümesini destekleyen yağ asitlerinin sentezinin artmasına yol açtı (Goncalves ve ark., 2019).Fruktozun yüksek miktarlarda alınması, hücre stresini ve kontrol dışı hücre büyümesini tetikleyebilir (H.K Yılmaz ve H.Ö Yılmaz, 2019). Klinik çalışmalar, GLUT5 proteini veya GLUT5 geninin akciğer adenokarsinomunda, kolorektal adenokarsinomda, meme CA ve miyelomda eksprese edildiğini göstermektedir (Nakagawa ve ark., 2020).

Kolorektal CA gelişmesine elverişli adenomatoz polipozis coli bulunan mutasyonlu sıçanlarla çalışılan bir deneyde, HFCS alan sıçanlarda obezite ve metabolik sendrom olmaması durumunda tümör boyutunun ve derecesinin arttığı gözlenmiştir. Çinli erkek ve kadınlarda şekerle tatlandırılmış alkolsüz içecek tüketimi ile pankreas CA arasındaki bağlantıyı araştıran 60.524 katılımcı içeren bir çalışmada, hiç alkolsüz içecek tüketmeyenlere kıyasla haftada 2 veya daha fazla alkolsüz içecek tüketen kişilerde pankreas CA için önemli bir risk olduğu bildirilmiştir (Aşıcı ve ark., 2020). Ayrıca CA hücrelerinin fruktoz içeren ortamlarda glikoz yokluğunda bile eşit şekilde büyüebilmesi ve fruktozun birçok CA çeşidinde gelişmesi için farklı bir karbonhidrat substratı olarak kullanılabilmesinin uygun olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır (H.K Yılmaz ve H.Ö Yılmaz, 2019).

Yüksek fruktoz alımı insülin direncini artırır, glukoz toleransının bozulmasına neden olur. Bu da insülin yüksekliği, trigliserit yüksekliği ve HT neden olarak kronik hastalık gelişmesine zemin hazırlar. Fruktozun aşırı tüketimi, IGF-1 salgısını artırarak ve hiperinsülinemiye bağlı inflamatuvar salınımlara neden olması CA oluşmasına sebep olabileceğini ortaya çıkarmaktadır. Çalışmalar birlikte ele alındığında, alışılmış basit karbonhidrat tüketimi ve diyetle ilgili insülin direnci CA seyri ve gelişimi ile doğrudan ilişkilendirilmiştir. Fakat fruktozun CA riskleri arasındaki bağlantıyı araştıran geniş zamanlı birçok araştırmalara gereksinim duyulmaktadır (İşgüzar ve Akbulut, 2016; Gübür, 2015).

2.2.3.7. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve göğüs hastalıkları

İçerisinde HFCS bulunan besinlerin tüketimi solunum sistemindeki etki mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. HFCS ile beslenen sıçanlarda yapılan çalışma da mısır şurubunun sıçan akciğerinde histopatolojik değişimlere sebep olup olmadığı araştırılmış ve etkisi olabileceği gözlemlenmiştir. Çalışmada mısır şurubu ile beslenen sıçanlarda lipid peroksidasyonuna işaret eden malondialdehit (MDA) düzeyinde artış gözlenirken, katalaz (CAT) düzeyinde anlamlı bir düşüş saptanmamıştır. Ancak mısır şurubu ile beslenen sıçanların akciğer dokularında daha belirgin inflamatuvar değişiklikler gözlenmiştir. HFCS akciğerlerde dirençli toksik etkilere neden olmaktadır. Bu, konunun çok ciddiye alınması gerektiğini göstermektedir. Bu konuda mısır şurubunun akciğerleri nasıl etkilediğini gösterecek daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Öztürk ve ark., 2015).

Astım; her yaştan insanda görülebilen, tekrar tekrar oluşan dispne ve öksürük atakları ile karakterize, özellikle çocuklarda daha fazla görülmekte olan kronik hastalıklardandır. Yüksek fruktozlu gıdaların astım üzerindeki etkilerini inceleyen bir başka çalışma, tatlandırıcı olarak yüksek miktarda fruktoz ve portakal suyu içeren içeceklerle cinsiyet, yaş, ırk, etnik köken, beden kitle indeksi ve total kalori açısından eşleşen bir kontrol grubunu içerdiği bildirilmiştir. Sonuç olarak 2-9 yaş arası çocuklarda yüksek miktarda fruktoz içeren içeceklerin tüketiminin astım ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Aşıcı ve ark., 2020).

2.2.3.8. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve nonalkolik hepatosteatoz (alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı)

Non-alkolik hepatosteatoz hastalığı (NAFLD) çocuk ve erişkin de sık rastlanan kronik seyreden KC bazlı hastalıklarındandır. KC öz ağırlığının en az yüzde 5'i kadar yapısında lipit bulunması demektir (Toprak, 2011). NAFLD, metabolik sendrom rahatsızlığının hepatik görünümlü halidir. Görülme sıklığının artması obezite ve DM rahatsızlıklarının artması demektir. Fazla yeme ve hareketsiz yaşam biçiminden kaynaklanmakta olduğu düşünülse de, günümüzdeki deliller gıdalardaki HFCS'nin NAFLD riskini artırdığını göstermektedir (Örek ve Mertoğlu, 2020).

NAFLD'nın prevalansı, sanayileşmiş ülkelerde yetişkinlerde %20-30 ve çocuklarda %10'dur. Yaygınlığı dünya genelinde artmaktadır. NAFLD'a obezite, metabolik sendrom ve DM de eşlik etmektedir. NAFLD beraberinde siroza ve hepatoselüler karsinoma neden olmaktadır. Diyet ile alınan fruktozun artması NAFLD neden olmaktadır. NAFLD KC disfonksiyonunda iyi seyir etmesine rağmen, bu durum kritik bir rahatsızlık olan Non-alkolik steatohepatit (NASH) ile sonuçlanabilir. NASH ileri derece iltihaplı KC yağlanmasıyla ortaya çıkar. NASH siroza ilerleyebilir ve hepatosellüler karsinom riskini artırır (Gübür, 2015). Deneysel hayvan modelinde yapılan çalışma da sıçanlara 8 hafta boyunca su, HFCS, fruktoz ve sakarozlu içecekler verilmiş. Deney sonucunda HFCS alan grubun KC lipit infiltrasyonunun diğer gruplara oranla daha fazla olduğunu görülmüştür (Mock ve ark., 2017). Lustig ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırma sonuçlarına göre HFCS alan çocuklarda fruktozun 9 gün boyunca verilmemesi, eş değer kalorili besin alan kontrol gruplarına oranla KC lipit oranında ve lipogeneze bir düşüş meydana gelmiştir

(Lustig ve ark., 2016). Aşırı kilolu deneklerde eş değer kalorili glikoz ve fruktozun hepatik yağlanma üzerindeki etkilerine bakılmış. Çalışmanın neticesinde glikoz veya fruktozun intrahepatik yağ içeriği eşit olarak artırılmış; fruktozun kendisi değil, şekerlerden gelen fazla kaloringin yağ artışından sorumlu olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Johnson ve ark., 2013).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada fruktozdan zengin beslenmenin hepatik lipogenezi arttırdığı gösterilmiştir. Diyet fruktoz, SREBP-1c, FAS, SCD1 ve hepatik lipogenezi düzenleyen diğer enzimlerin güçlü bir indükleyicisidir ve glukoz toleransını bozar ve insülin direncinin gelişmesine yol açar. Ayrıca plazma trigliserit seviyesini de belirgin bir şekilde artırır. Fruktoz, lipojenik genleri indüklemeye glikoza göre daha güçlüdür (Gübür, 2015).

2009'da Amerikan Kalp Derneği, diyetle alınan şekerin yarısından fazlasının azaltılmasını tavsiye etti. Yüksek glisemik indeksli karbonhidratlı gıdaların tüketimi, günlük yüksek kalori alımı, aşırı doymuş yağ tüketimi, aşırı alkol alımı ve düşük lifli diyet NAFLD riskini artırmaktadır (Gübür, 2015). Aşırı tuz içeren beslenmelerde, metabolik sendrom, DM ve NAFLD ile bağımsız olarak ilişkilendirilmektedir. Buna göre hem yüksek glisemik indeksli diyetlerin hem de yüksek tuzlu diyetlerin fruktoza bağımlı NAFLD'ı alevlendirebileceği belirtilmektedir. Omega-3 yağ asitlerinin NAFLD'na karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Başka bir araştırma, aşırı lipitli, aşırı fruktozlu gıda alan sıçanlarda diyetlerine omega-3 yağ asitleri ve flavanoller eklendiğinde NASH hastalığından kısmen korunduğunu göstermiştir (H.K Yılmaz ve H.Ö Yılmaz, 2019). HFCS alımının azaltmanın NAFLD, siroz ve kronik KC hastalığından oluşan komplikasyonlarını azaltmaya yardım edip etmeyeceğini belirtmek için çok fazla deneysel çalışmalar yapılması önerilmektedir (Örek ve Mertoğlu, 2020).

2.2.3.9. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve gut hastalığı

Gut, dokularda ve eklemlerde monosodyum ürat kristallerinin birikmesiyle tetiklenen ve tekrarlayan genellikle ağrılı akut artrit atakları olan inflamatuvar bir kristal depo hastalığıdır. Monosodyum ürat kristalleri ürik asidin kristal halidir (Bodakçı ve İbrahim, 2020). Fruktoz insan vücudunda ürik asidi seviyesini yükseltebilen tek şekerdir (Kaplan ve ark., 2011). Çok sayıda çalışma, özellikle yüksek tansiyonu olan bireylerde fruktoz tüketimindeki artıştan sonra plazma ürik asit seviyesinde artış olduğunun gözlemlendiği bildirmiştir. Ürik asit yüksekliği, insülin yüksekliği, aldehit oluşması, damarsal

reaktivitedeki değişikliklerde HT ve gut oluşmasında rol oynayabileceği düşünölmektedir (Karaoğlu, 2011; Köşeler Beyaz ve Kızıltan, 2019).

Nguyen ve ark.'nın kesitsel epidemiyolojik çalışmasının bir sonucu olarak vücuda alınan aşırı fruktoz ile serumda bulunan ürik asit seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuştur (Wang ve ark., 2012). Wang ve ark.'ı yaptıkları çalışmalar sonucunda bunun aksini iddia etmişlerdir (Nguyen ve ark., 2009).

2.2.3.10. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve diş çürükleri

Diş çürükleri dünya genelinde önemi olan toplum sağlığını etkileyen bir sağlık sorunudur. Şekersiz beslenme gibi basit bireysel uygulamalarla önlem alınmadığı takdirde tedavi maliyetli hal alır. HFCS'deki fazla miktarda fruktozun, kan konsantrasyonundaki dalgalanmalar nedeniyle dişin mine kısmından yüksek oranda mineral çekilmesine neden olur. Bu durumda dişlerde çürüklere yatkınlığı arttırdığı öne sürölmüştür (Aşıcı ve ark., 2020; Nithya ve ark., 2019).

2.2.3.11. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve civa kontaminasyonu

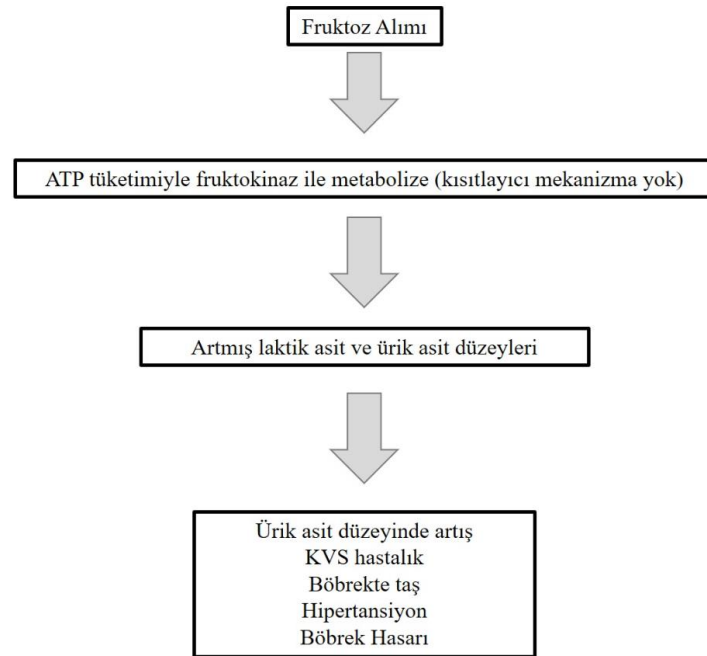
Civa, güçlü nörotoksik maddelerden bir tanesidir. HFCS üretiminde kullanılan kostik sodada civa bulunmaktadır. HFCS'nin üretim aşamasında antimikrobiyal amaçlar için kullanılan civanın olup olmadığını incelemek için 2009 yılında bir araştırma gerçekleştirilmiştir. Yapılan araştırmalar HFCS'nin içeriğinde civa olduğunu göstermiştir (Aşıcı ve ark., 2020). ABD'de kişi başına ortalama HFCS tüketiminin 50 gr olduğu göz önüne alındığında, vücuda alınan civa miktarının olası olumsuz etkilerinin dikkate alınması gerekmektedir (Aşıcı ve ark., 2020; Nithya ve ark., 2019).

2.2.3.12. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve böbrek hastalıkları

Nefrolitiazis yani böbrek taşları yaygın görölen bir hastalıktır. Kadınların yaklaşık %5'i ve erkeklerin %10'u yaşamları boyunca böbrek taşı sorunu yaşar ve diyet, taş oluşumu için önemli bir risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmalarda HFCS kullanımının artmasına paralel olarak nefrolitiazis insidansında artış bildirilmiştir. 4902 böbrek taşı hastasının kullanıldığı araştırmada fruktoz alımı; yaş, beden kitle indeksinden bağımsız olarak artan böbrek taşı oluşumu riski ile ilişkilendirilmiştir. Fruktoz ile taş oluşumu riski arasındaki mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Fruktozun tüketimi, magnezyum (Mg)

seviyelerinin düşük olması nedeniyle kalsiyumun metabolizmasına etkisi olabilmektedir. Yapılmış diğer bir araştırmada ise fruktozdan zengin ve Mg'den yoksun diyetle beslenen sıçanlarda nefrokalsinoz gelişme riskinin 8 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (Kaplan ve ark., 2011).

Fruktoz alımı ayrıca idrar oksalat atılımını artırır. Bu, kalsiyum oksalat taşlarının oluşmasına olanak sağlamaktadır. Sağlık durumu iyi olan bireylerle yapılmış bir araştırmada intravenöz fruktoz (35 g) uygulaması ile glukoz uygulaması karşılaştırıldığında; fruktoz grubunda idrar oksalat atılımı %60 daha yüksektir. İnsülin direnci ürik asitle alakalı olarak böbrekte taş oluşmasına yol açmaktadır. Fruktozun tüketilmesi insülin hassasiyetini azaltır ve ürik asit düzeylerini artırır (Kaplan ve ark., 2011). Kizhner ve ark. uzun süreli fruktoz alımının böbrek morfolojisi ve böbrek fonksiyonu üzerindeki etkilerini araştırmış. Deney grupları uzun süre boyunca fruktoz, glikoz veya sakkaroz ile beslenilmiş ve kontrol grubunda ise su kullanılmış. Fruktoz verilen grup da üriner fruktoz seviyeleri, kreatinin klirensi ve proteinüride belirgin artış gözlenmiş. Ayrıca fruktoz alanlarda kortikal tübüler nekroz ve kronik inflamatuvar infiltrasyon, tübüler hiyalin birikmesi, Bowman kapsülü kalınlaşması ve kollajen birikmesine bağlı olarak mezangial açılma saptanmıştır (Kaplan ve ark., 2011).



Şekil 2.3: Fruktoz alımına ilişkili olarak ürik asit yüksekliğiyle bağlantılı böbrek hastalıkları (Kaplan ve ark., 2011)

Manitius ve ark. 14 gün boyunca fruktoz ve nişasta alan sıçanlarda glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek morfolojisini değerlendirilen bir çalışma da renal hipertrofi, arteriolopati, glomerüler HT ve kortikal vazokonstriksiyon saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise sıçanlarda böbrek dokusundan 5/6'sı cerrahi olarak çıkartılmış. Fruktoz alımının proteinüri seviyesini artırdığı, böbrek fonksiyonlarını kötüleştirdiği bildirilmiş. Dekstroz grubunda böbrek fonksiyonlarının değişmediği bildirilmiştir. Fruktoz, kronik böbrek yetmezliği (KBY)'nin ilerlemesini artırmaktadır (Kaplan ve ark.,2011).

2.2.3.13. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve gebelik

Fruktozun yetişkin metabolizması üzerindeki etkisi ile ilgili birçok çalışma ve tartışma olmasına rağmen, hamilelikte fruktoz tüketiminin etki mekanizması hakkında yeteri kadar araştırma bulunmamaktadır. Bu durumdan kaynaklı olarak fruktozla beslenen gebe ve fetüslerin sağlığına ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır. Brantsaeter ve ark. şeker oranı yüksek olan doğal ürünlerin hamilelikte tüketilmesinin yararlı olduğu ve preeklampsi (hamilelik sırasında yüksek tansiyon) riskini azalttığı gözlenmiştir (Demirer ve ark., 2014). Borgen ve ark. doğum yapmayan 32933 kadın üzerinde yapılmış araştırma şeker içeren içeceklerin tüketiminin preeklampsi riskini artırdığı vurgulanmıştır. Ayrıca tatlandırılmış şekerli içeceklerin aşırı tüketilmesi, erken doğum riskinin artmasıyla bağlantılı olabileceği görülmektedir (Borgen ve ark., 2012; Turasan, 2014). Alzamendi ve ark. hayvanlarla yaptığı deneylerin sonuçlarına göre, hamilelik sırasında fruktoz (ağırlık/hacim oranı=0.1) tüketimi, KC yağlanması ve glukoz intoleransının yanı sıra gestasyonel diyabet mellitus (GDM) ve preeklampsi riskini artırdığı gözlemlenmiştir. GDM riskinin artması, erken gebelikte insülin direnci ve plasenta damarlarında hasar ile ilişkilendirilmiştir (Ardebili, 2015).

Jen ve ark. çalışmasında ise, dişi sıçanlar hamilelik ve emzirme döneminde %40 fruktoz veya %50 sakkaroz içeren bir diyet uygulanmış. Kontrol grupları, şeker ilavesiz aynı diyetle beslenmişlerdir. Sonuç olarak fruktoz ile beslenen sıçanlarda kan şekeri ve trigliserit düzeylerinin arttığı ve yavrularda hiperglisemi olduğu belirlenmiştir (Brantsaeter ve ark., 2009). Ayrıca yapılan başka bir çalışma gösteriyor ki HFCS ile beslenen gebe sıçanlarda kontrole göre KC ağırlığında anlamlı artış gözlenmiş. KC ağırlığındaki bu artışın, HFCS diyetinin neden olduğu yağlı KC ve ödemden kaynaklandığı düşünülmektedir (Jen ve ark., 1991; Ardebili, 2015).

2.3. Selenyum

Se, 1817'de Brezilius tarafından keşfedilmiştir. Se hemen hemen tüm hayvanlar için temel bir elementtir. Se, periyodik tablonun 6A grubunda yer alan metal ve metal olmayan nicelikleri bulunduran elementtir. Atom numarası 34, atom ağırlığı 78.96'dır. Se doğa ve biyolojik sistemlerde Se^{6+} (selenat), Se^{4+} (selenit), Se^{2-} (selenit) ve Se^0 (elemental Se) olarak bulunmaktadır. Selenat ve selenit bileşik tuzlarının genelde suda çözünürdür. Se en yaygın olarak fluorometrik yöntemle belirlenir (Orak ve ark., 2000; Tan, 2019).

Başlangıçta Se'un fazlaca toksik ve kanserojen olabileceği düşünülüyordu. Fakat uygulanan laboratuvar araştırmaları sonucunda Se toksik bir madde olmadığı sonucuna varılmış ve esansiyel bir eser element olduğu vurgulanmıştır. Deney ortamında oluşturulmuş KC tümörlerinde Se uygulaması ile tümör insidansında 1/2 oranında azalma gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalar Se'nin ağır metallerin detoksifikasyonunda rolü olduğunu göstermiştir (Dornas ve ark., 2015; Tan, 2019).

Se vücuttaki dağılımı homojen değildir. Vücuttaki seviyesi serum, plazma ve idrardaki Se konsantrasyonu ve eritrositlerdeki glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enziminin aktivitesi ile belirlenir. En sık kullanılan parametre plazma Se konsantrasyonudur. Sağlıklı insanlarda normal değerler büyük ölçüde değişir ve coğrafi duruma, toprak ve gıdadaki Se miktarına bağlıdır. Alınan Se miktarındaki ani düşüş, hemen plazma konsantrasyonuna ve idrarla atılan Se miktarına yansır. Saç ve tırnaklardaki GSH-Px aktivitesi ve Se konsantrasyonları, uzun vadeli Se durumu hakkında bilgi sağlarlar (Orak ve ark., 2000).

Se esansiyel bir madde olduğu için besinlerle birlikte yeterli miktarda alınmalıdır. Se E vitamini ile AO etki göstermektedir. Eksikliklerinde, serbest radikallerin zararlı etkileri GSH-Px enziminin eksikliğinden dolayı engellenemez, hücrelerin yapısal bütünlüğü bozulur ve metabolik fonksiyonlarda sorunlar oluşur. Se eksikliği insanlarda ve hayvanlarda çeşitli rahatsızlıklara neden olabilir. Dokulardaki dejeneratif değişiklikler, üreme bozuklukları, büyüme bozuklukları, immün bozukluklar, kardiyovasküler sorunların artması gibi durumlar bunlar arasında sayılabilir. Aşırı Se alımı da zehirlenmeye neden olur (Çetin ve ark., 2002). Uzun süreli Se eksikliğinde tüm vücut dokularında azalmış GSH-Px aktivitesi sonucu hücrenin yapısal bütünlüğü bozulur ve metabolik bozukluklar meydana gelir. Se, yapısal bir proteinin veya enzim olarak işlev gören bir selenoproteinin yapısında bulunur. Bu eser

element böbrekler, KC, dalak, hipofiz ve pankreas gibi glandüler dokularda birikir (Yalçınkaya ve ark., 2010).

Yenidoğanlarda toplam GSH-Px aktivitesi ve Se düzeyi annelerine ve diğer yetişkinlere göre daha düşüktür. Bebeklerde ve çocuklarda da büyüme çağından dolayı düşüktür. Gebe ve emzikli kadınlarda Se ihtiyacı artmıştır. Bu nedenle kadın ve doğurganlık çağındaki çocuklarda eksiklik tablosu gelişme riski artmaktadır. Anne sütünde kolostrum ve geçiş sütü Se açısından olgun süttten daha zengindir. Yaşlılarda ise toplam besin alımındaki azalma ile bağlantılı bir şekilde azalma gözlenir. Ağır sigara ve alkol tüketimi Se seviyelerini azaltabileceği düşünülmektedir. Diğer taraftan Se seviyelerinde, stres sonrası bir düşüş gözlenmektedir (Orak ve ark., 2000).

Se, aktif bağışıklık işlevlerinden apoptoza, DNA koruması ve onarımına kadar birçok temel biyolojik süreçte yer alır. Se ayrıca, DNA sentez aşamasında, oksidatif strese karşı savunmada ve protein onarılmasında gereken enzim tioredoksin redüktazın bir bileşimidir (Acar, 2015). Öte yandan tiroksinin (T_4) aktif hormon olan triiyodotironine (T_3) metabolik olarak dönüştürülmesini katalizleyen iyodotironin deiyodinaz (DI) enzimin üç izoziminin selenoenzim olduğunun ortaya çıkarılmasıyla Se iyot ve tiroid hormonunun sisteminin düzenleme yapılmasında önemli rol oynadığı anlaşılmıştır (Tan, 2019).

Se, E vitamini ile yakından ilişkilidir ve bu vitaminle birlikte biyolojik zarları oksidatif dejenerasyondan koruyarak doku tahribatını önler (Yalçınkaya ve ark., 2010). Se sıçanlarda vitamin E yokluğunda oluşan KC nekrozunu önler. Se, az konsantrasyonlarda canlıların büyümesi için ihtiyaç duyulan elementlerden biridir. Ancak aşırı bulunması olumsuz etkilidir. Se birçok hastalık ve CA oluşumunu engelleyen antioksidan GSH-Px enziminin yapısında yer almaktadır. Se kıymeti GSH-Px enziminin bir kofaktörü olması nedeniyledir. Alt birimlerinde selenosistein (SeCys) olarak bulunan GSH-Px, hücrede H_2O_2 suya dönüşmesine yardımcı olur. Se, vitamin E ile etkileşir ve hücre zarını yağ metabolizmasının sonucunda üretilen peroksitlerin oluşturduğu oksidatif hasardan korur (Acar, 2015).

2.3.1. Selenyumun kaynakları

Se elementinin ana kaynağı, dünyanın çekirdeğini kaplayan erimiş volkanik kaya kütleleridir. Dünyanın her yerinde bulunmasına rağmen, dağılımı bölgeler arasında büyük

farklılıklar göstermektedir. En yaygın bölgeleri ABD, İrlanda, Türkistan ve Çin'in bazı bölgeleridir (Orak ve ark., 2000). Se toprakta, bitkilerde ve sudaki farklı bileşiklerin yapısında bulunmaktadır (Swain ve ark., 2000) Toplayıcı özelliğinden dolayı killi topraklarda yetişen bitkilerde Se miktarı daha fazladır. Otlak bitkileri, turpgiller ve tahıllar önemli miktarlarda Se içerir. Et, deniz ürünleri ve balıklar çok iyi Se kaynaklarıdır. İçme sularında az miktarlarda da olsa Se bulunur. Hayvanlarda en çok renal kortekste birikir. Se kalp kası dışındaki diğer kaslarda düşük, KC orta düzeydedir (Orak ve ark., 2000).

Diyette alınabilecek Se başlıca kaynakları; deniz ürünleri, et, KC, böbrekler, içme suyu, tahıllar ve tohumlardır. Yemeklerle birlikte alınan Se başlıca formları; bitkisel kaynaklardan, özellikle tahıllardan selenometiyonin (SM), brokoli, soğan, sarımsak gibi bitkilerden Se-metilselenosistein ve γ -glutamil-Se-metilselenosistein, hayvan kaynaklı besinlerde SeCys ve ton balığı, uskumru benzeri balıklardan selenonin ve az miktarda selenat bulunabilir. Se ana kaynaklarının kırmızı ve beyaz et, ekmek ve tahıllar, balık, süt ve süt ürünleri olduğu bilinmektedir. Ülkemizde buğday mahsulleri başlıca gıda maddesidir. Buğday ürünleri beslenmemizin hemen hemen yarısını oluşturmaktadır. Bir kişi ortalama günde 400 gr ekmek tüketmekte ve bunun sonucunda vücuda neredeyse 20 μ g Se tüketimine tekabül etmektedir (Tan, 2019).

2.3.2. Selenyumun yapısı ve mekanizmaları

Se doğada inorganik ve organik olmak üzere iki çeşittir. Se doğada dört oksidasyon seviyesinde bulunur; selenat (Se^{+6}), selenit (Se^{+4}), elemental (Se^0) ve selenit (Se^{-2}). Su ortamında tüm oksidasyon seviyeleri mevcuttur ve her biri farklı kimyasal, biyolojik ve toksikolojik özelliklere sahiptir. Selenat ve selenit tuzları, aerobik sularda kolaylıkla çözünen Se'nin en yaygın inorganik formlarıdır. Elemental Se stabildir, suda çözünmez ve suda yaşayan organizmalar tarafından çok az özümленir. Bu nedenle, düşük biyoyararlanımı nedeniyle elemental Se zararlı olarak kabul edilmez. Daha yaygın inorganik form genellikle sodyum selenittir ve oldukça zararlı olabilir. Diğer organik formu SM formundadır ve daha az zararlıdır. SM'nin eritrositlerde GSH-Px aktivitesini sodyum selenite kıyasla iki kat artırdığı bildirilmiştir (Acar, 2015).

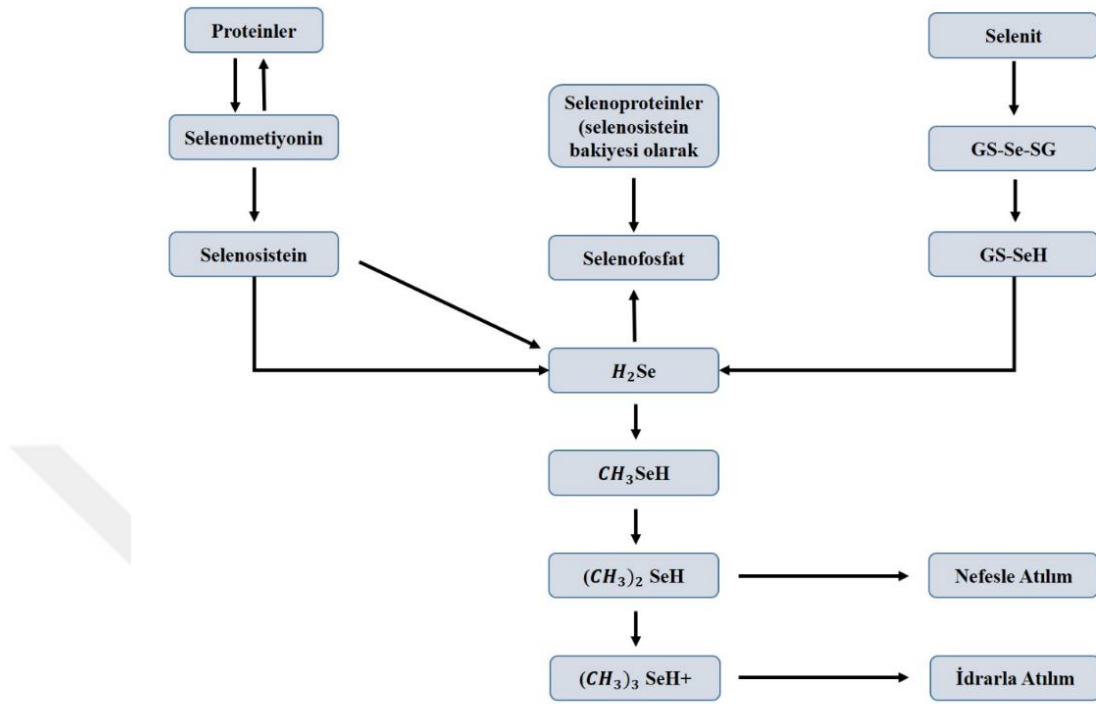
Duodenum ve proksimal jejunumdan etkin bir şekilde emilmektedir. Kc ve eritrositler tarafınca hızlı bir şekilde alınır ve metabolize bir biçimde plazmaya geriye verilir.

Eritrositlerce indirgenir, plazmadaki proteinlere bağlanır. Se'un yarıdan fazlası idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırılır (Orak ve ark., 2000).

Se AO etki göstermektedir. Se hücre zarlarını oksidatif hasardan korumakla görevli olan GSH-Px başta olmak üzere birçok enzimin bir bileşenidir. Spesifik bir spermatozoon proteini yapısında bulunur. Bazlara bağlanabildiği için RNA fonksiyonu mevcuttur. Bağışıklık sisteminde, prostaglandin sentezinde ve esansiyel yağ asitleri metabolizmasında önemli bir rolü mevcuttur. Se, bir AO olmasının yanı sıra, immünomodülatör işlevleri olan temel unsurlardan biridir. Se, amino asit sentezi için kullanıldığı ve selP işlevi için çok önemli olduğu için SeCys olarak adlandırılır. İnsanda en az 25 kadar selP vardır. AO enzimlerin (GSH-Px), AO proteinlerin (selenoprotein P ve W) ve diğer metabolik enzimlerin işlevlerine göre sınıflandırılır. Se, GSH-Px aktivasyonunu yükselterek ROS oluşmasını baskılar. Spermatozoada ROS'un önlenmesinde önemli bir unsurdur. Yapılan bir araştırmada Se'un seminal plazmada lipid peroksidasyonunda etkisi bulunduğunu, kan ve semen ölçeklerine bakıldığında olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir (Genç, 2019; Swain ve ark., 2000).

Eritrositler de selenit GSH (glutasyon) ve GR (glutasyon reduktaz) tarafından hidrojen selenite (H_2Se) dönüştürülür. Se KC ve böbrekte aşırı alım gösterir. Diğer tutulum yerleride esas olarak kan ve kas dokusudur. Yetersiz besin alımı kaslardaki ve KC Se seviyesi hızlıca azalırken böbrekte korunmaktadır. Bu nedenle böbrek Se dengesinin korunmasında önemli bir yeri mevcuttur. Kas dokusunda Se konsantrasyonu düşük olsada, genel kas kütesinin boyutu göz önüne alındığında, kaslar Se için ana depolama bölgesi olarak hizmet eder. Tiroid, hipofiz, testisler ve adrenal bezler gibi endokrin dokular, diğer organlara göre fazlaca Se içerir (Tan, 2019).

Memelilerde selenit tuzları GSH tarafından indirgenir ve H_2Se çevrilir. SM, transsülfürasyon tepkimesiyle SeCys'e çevrilir ve spesifik olmayan şekilde aminoasit yapımı için doğrudan kullanıma hazırdır. SeCys, β -liyaz tarafından H_2Se ve alanine bölünür. Bu yöntemle, bir selP'e öncü olan bir H-selenit haznesi oluşur. Selenofosfat sentetaz yoluyla H_2Se 'nin selenofosfatlara ve ATP'ye dönüşmesiyle oluşumu gerçekleşen selenofosfat selP üretiminde kullanılmaktadır. H_2Se , organizmada metil selenoller oluşturmak üzere S-adenosil metionin (SAM) tarafından metillenir ve Se organizmadan uzaklaştırılır (Tan, 2019).



Şekil 2.4 Selenyum metabolizması (Tan, 2019)

Se kandaki proteinlerine, lipoproteinlere (LDL, VLDL) bağlantı yapmaktadır. Plazmada bulunan Se'nin çoğu proteine bağlıdır ve bazısı selP ve GSH-Px 'te yer almaktadır. SelP ayrıca Se taşıyan protein diye de bilinir. SelP'nin canlıların Se dengesinde rol oynadığı, GSH-Px 'ten iyi olduğu bilinmektedir. Canlılar, inorganik Se'i organik Se'e yada organik Se'i inorganik Se'e çevirerek birden fazla metabolizma ürünü üretir. H_2Se , inorganik sodyum-selenitten oluşmuş temel metabolizma ürünüdür ve selenofosfat aktif edildiğinde SelP üretilmesi için Se kaynağı olarak rol oynar. H_2Se ya proteinlere bağlanır ya da metillenir ve vücuttan atılır. Normal fizyolojik koşullarda önemli bir atılım merkezi olan böbrekler Se dengesini sağlar. Ek olarak dimetilselenid formu akciğerler yoluyla atılabilir. Se yoğun bir şekilde depolandığı yerler ke, böbrek, tiroid ve testislerdir. Vücuttaki Se'ni en fazla bulunduğu kısım çizgili kaslarımızdır (Tan, 2019).

Tablo 2.2 Selenyumun yaşa göre önerilen günlük alınması gereken besin miktarı (Tan, 2019)

Fizyolojik Dönem	Yaş	RDA (µg/gün)
Bebek	0-1	15-20
Çocuk	1-13	20-40
Adolesan	14-18	55
Yetişkin	19 yaş ve üzeri	55
Hamilelikte	-	60
Laktasyonda	-	70

2.3.3. Selenyum fazlalığında

Deri ve sinir sisteminde lezyon oluşumu ve dişlerde bazı problemler oluşur. Fetüste düşüğe neden olabilir, ancak teratojenik etkilere dair bir kanıt yoktur. İlk belirtiler bulantı, kusma ve ishaldir. Birkaç hafta sonra saçlar dökülmeye başlar ve tırnaklarda patolojik değişiklikler meydana gelir. Kalıcı olmayan elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri, KC disfonksiyonu ve solunum sisteminde sarımsak kokusu bildirilmiştir (Orak ve ark., 2000). Se aşırı olması anti-viral etkilere sahiptir. Sağlıklı üreme için Se gerek duyulmaktadır. Otoimmün oluşan tiroid rahatsızlıklarının oluşmasını azaltır (Rayman, 2012).

2.3.4. Selenyum eksikliğinde

Se eksikliği genellikle yetersiz beslenmeyle bağlantılıdır. Ayrıca önemli bağırsak disfonksiyonu, TPN (total parenteral beslenme) ve ileri yaşlarda Se noksanlığına yol açar (Tan, 2019). Düşük Se durumu, artan ölüm riski, zayıf bağışıklık fonksiyonu ve bilişsel gerileme ile ilişkilendirilmiştir (Rayman, 2012).

Se insanlar için elzem olduğunu Se eksiklikleriyle Keshan hastalığı arasındaki bağlantıyı keşfedene kadar yeterince bilinmemekteydi. Çin'de çokça görülen juvenil kardiyomiyopati, birçok çocuğu ölümüne neden olmuştur. Tedavi de hafta da 0,5-1 mg Se verilerek iyileşme gerçekleşmiştir. İnsanlarda Se ile ilişkili başka birçok hastalık vardır. Bunlar artrit, katarakt, kistik fibroz, fenilketonüri, Down sendromu, bronkopulmoner displazi, hemolitik anemi, multipl skleroz, gece körlüğü, sıtma, Kwashiorkor ve çocuklarda ani ölüm sendromunu bunlar arasındadır (Acar, 2015).

İnsanlarda, düşük diyetSEL Se alımı, oksidatif stres, doğurganlık bozuklukları, KVH, azalmış bağışıklık fonksiyonları ve artan CA riski ile ilişkili durumlar dahil olmak üzere

sayısız sağlığı tehdit eden sorunlara sebep olmaktadır. Se yokluğuunda, AO sistemi, redoks regülasyonu ve kalori üretimi bozulmakta ve bu Se bağlı enzimlerin bir veya daha fazlasının optimalin altında ekspresyonundan kaynaklanır (Tan, 2019).

Keshan Hastalığı, Miyotonik distrofi, Duchenne tipi kas distrofisi, KC nekrozu, katarakt, pankreas hasarı, hemolitik anemi, Glanzmann trombastenisi gibi kan hastalıkları, periodontal hastalık, kistik fibroz, alkolik siroz, Lejyoner hastalığı ve çeşitli hastalık riskinde artış görülmüştür. Düşük Se konsantrasyonlarının CA riskini artırdığı, takviyenin CA riskini azalttığı bildirilmiştir. Bacak ülseri olanlarda da Se değerleri düşük bulunmuştur (Orak ve ark., 2000). Öte yandan, "iyodotironin deiyodinazlar (DI)", T4 aktif hormon T3 dönüşümünü katalize eden selenoenzimler olduğundan, Se eksikliği bu hastalarda hipotiroidizm, guatr, kretenizm ile ilişkilidir (Tan, 2019). Se eksikliğinin lipid peroksidasyonundaki artışla ilişkili olduğunu ve hücre zarı bütünlüğüünün bozulmasına neden olduğu da bilinmektedir (Acar, 2015).

Se eksikliğini belirlemek için plazma Se seviyeleri yada GSH-Px1 aktivite ölçümleri kullanılmaktadır. Orderda hasta bireylere günde 100 µg sodyum-selenit verilmektedir. SelP günümüzde Se yetersizliğinin bir göstergesi olarak gösterilmiş ve ekspresyonu için günde 66 µg Se gerekli olduğu bildirilmiştir (Tan, 2019). Beslenmeye ek Se alımı düşük Se bireylere fayda sağlayabilirken, yeterli veya yüksek düzeyde olanlarda olumsuz etkileri olabilir (Rayman, 2012). Ülkemizde bölgesel ve mevsimsel farklılıklar olmakla birlikte Se düzeyi genel olarak normal sınırlar içinde bulunmuştur (Orak ve ark., 2000).

2.3.5. Selenoproteinler (SelP)

Se içeren proteinlere "selenoproteinler" denir. Se biyolojik etkisini birçok SelP aracılığıyla gösterir. Çoğu selP redoks düzenlemesinde yer alır. İnsan seleno-proteomunda 25'ten fazla SelP olabileceği düşünölmektedir. Bu proteinlerin çoğunun fonksiyonları ve işlevleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Tan, 2019).

2.3.5.1. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)

Tüm dokularda bulunan, iki dimerden oluşan ve yapısında dört Se atomu içeren bir tetramerdir. H₂O₂'nin yanı sıra çeşitli peroksitleri detoksifiye eder. Membran proteinlerini ve diğer hücresel bileşikleri oksidan hasarından korur. Serum Se seviyesi düşük olduğuunda

GSH-Px aktivitesi yetersizdir. Se, GSH-Px aracılığıyla vit E ve diğer AO vitaminlerle yakın bir metabolik ilişkiye sahiptir (Orak ve ark., 2000).

Se bağımlı ve Se bağımlı olmayan olarak iki grupta incelenebilirler. Se bağımlı GSH-Px, aktif bölgelerinde dört kovalent bağlı Se içeren tetramerik glikoproteinlerdir. Se bağımlı GSH-Px, reaktif peroksitlerin indirgenmesini sağlayarak O₂ metabolizması sırasında oluşmakta olan serbest radikallere karşı AO bir rol oynamaktadır. Bu nedenle hücreleri oksidan hasarından korumada önemli işlevi vardır. GSH-Px tarafından H₂O₂'nin uzaklaştırılması, yağ peroksidasyonunun başlangıcında elzem olan OH⁻ oluşmasını engeller. Se noksanlığında GSH-Px aktivite oranında %90 oranında düşüş gözlemlenmekte ve vücut serbest radikallere karşı savunması yeteri kadar gerçekleşmemektedir (Tan, 2019).

GSH-Px1 ve GSH-Px3 hücresel ve hücre altı zarların bütünlüğünü korumada önemlidir. GSH-Px4 ise hücre içi ve hücre dışı GSH-Px tarafından metabolize edilemeyen membranlarda ve oksitlenmiş lipoproteinlerde bulunan fosfolipid hidroperoksitleri, yağ asidi hidroperoksitlerini ve kolesterol hidroperoksitlerini metabolize eder. Ayrıca sperm hücrelerini oksidatif hasardan korur. Son çalışmalar, GSH-Px 4 yoksunluğu bulunan sıçanlarda oksidan hasar ve lipid peroksidasyonundan büyük ölçüde etkilendiğini gösterilmiştir (Tan, 2019).

2.3.5.2. Tiyoredoksin redüktaz (TrxR)

Tiyoredoksin redüktazlar oksidan hasarına, hücre büyümesine ve transformasyonuna ve askorbatın indirgenmiş formuna dönüştürülmesine karşı korumada rol oynar. Memelilerde 3 tip TrxR vardır: sitozolik tioredoksin redüktaz (TrxR1), mitokondriyal tioredoksin redüktaz (TrxR2) ve tioredoksin-glutaredoksin redüktazdır (TrxR3) (Tan, 2019).

2.3.5.3. Selenoprotein P (SelP)

SelP, plazmada salgılanan ve eksprese edilen, plazmadaki toplam Se yaklaşık %50'sini oluşturan bir selP'dir. SelP'nin Se'nin periferik dokulara, özellikle beyin ve testise taşınmasında ve dokularda korunmasından sorumludur. Se ek olarak, oksidan strese karşı savunmada da rol oynamaktadır. Se alımı azaltıldığında GSH-Px sentezinden önce SelP sentezinin düştüğü gözlemlenmiştir (Tan, 2019).

2.3.5.4. İyodotironin deiyodinaz (DI)

DI, tiroid hormonu aktivasyonu ve deaktivasyonunda önemli olan bir enzim ailesidir. Hafif aktif T4'ün, tiroit hormon reseptörlerinin (TR) temel ligandı olan güçlü aktivite gösteren T3 çevrilmesi, deiodinazlar tarafından katalize edilir (Tan, 2019).

2.4. Serbest Radikaller, Antioksidanlar ve Oksidatif Stres

2.4.1. Serbest radikaller

Serbest radikaller, besinlerin oksijen kullanılarak enerjiye dönüştürülmesi esnasında oluşumu gerçekleşen reaktif moleküllerdir (Kasapçopur ve Birdane, 2014). Serbest radikaller, moleküler veya atomik orbitallerde eşleşmemiş elektronlar içeren kimyasal ürünlerdir (Macit ve Akbulut, 2015). Bir özelliği kısa ömürlü olmaları, diğeri ise radikal olmayan maddelerle reaksiyona girerek yeni radikaller oluşturup zincirleme reaksiyon başlatmalarıdır (Serdal ve Emrah, 2012).

Serbest radikaller yapıları nedeniyle başta lipidler, nükleik asitler ve aminoasitler olmak üzere bütün hücresel bileşenlerle etkileşime girme ve onlara hasar oluşturma potansiyeline sahiptir. Örneğin hücrenin zar yapısı üzerinde bozulmalara sebep olabilirler, enzimsel aktiviteleri değiştirebilirler, proteinler ve moleküller arasında kovalent bağlar oluşturabilirler, koenzimlerin tesirlerini düşürebilirler, beyindeki iletimi yavaşlatabilirler, lipid peroksidasyonuna , DNA hasarına ve buna bağlı mutasyonlara sebep olabilirler (Büyükoğlu ve Yiğitbaşı, 2015).

Serbest radikaller vücutta doğal metabolik yollardan oluşur, ancak radikal parçalayıcı AO sistemlerin oluşturduğu serbest radikaller elimine edildiğinden sitotoksisite oluşmaz. Canlılarda serbest radikallere sebep olan başlıca olaylar şunlardır; Mitokondriyal ETS, heksoz monofosfat yolu, ksenobiyotiklerin metabolizması, fagositik hücrelerin yapay olmayan uyaranlarla aktive edilmesi, biyosentetik ve biyokimyasal bozunmalarıdır (Serdal ve Emrah, 2012). Oluşan serbest radikaller, ateroskleroz, KVH, CA, serebrovasküler hastalık (SVO), nörodejeneratif rahatsızlıklar, DM, ABY, akciğer rahatsızlıkları ve alkole bağımlı KC hastalıkları gibi yaşlanmayla oluşan dejeneratif rahatsızlıklar dahil olmak üzere patolojik durumların oluşumuna katkıda bulunur. Serbest oksijen radikalleri CA patogenezinde rolü vardır. Mutagenез, kanserojenез ve hücre ölümüne sebep olan DNA zincir kırılmalarından sorumludur. DNA, reaktif oksijen moleküllerince hasar gördüğünde, hasar ürünleri olarak

modifiye edilmiş nükleotitler oluşmaktadır. Hidroksil radikali ($\text{OH}^\cdot$) bazlar ve deoksiribozla tepkime oluşturarak DNA'da yapısal farklılıklara neden olur. Nötrofillerde oluşmakta olan H_2O_2 hücre mebranından ilerleyerek hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına ve ölümüne neden olur (Kasapçopur ve Birdane, 2014). DNA'da oksidatif strese neden olan çok fazla etken mevcuttur. Bunlar radyasyonu, türlü kimyasalları, serbest radikalleri üretebilir ve DNA'ya doğrudan zarar verebilir. Doğrudan etkilerinin yanı sıra onarım kusurları oluşturarak da DNA'ya zarar verebilirler. Serbest radikaller DNA yapısını direkt etkileyip hücre mutasyonlarına ve ölümüne neden olur (Demirci, 2010).

Zar lipidleri serbest radikal zararına çok duyarlı moleküllerdir. Yağ peroksidasyonu zarın yapısında yer alan fosfolipid, glikolipid, gliserit ve sterol yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerin (PUFA) reaktif oksijen türevlerine ve peroksitler, alkoller, aldehitler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi ikincil ürünlere tepkimesidir. Lipid peroksidasyonu, hedef sistemlerin yapısını ve işlevlerini bozan dejeneratif bir süreçtir. Yağ peroksidasyonu tehlikeli zincirleme ilerleyen bir tepkimedir. Doğrudan zar yapısına zarar verir ve dolaylı reaktif aldehitleri üretilen diğer hücrede bulunan bileşiklerde hasar oluşturur. Daha sonra vücutta çok fazla hastalığa, doku hasarına yol açar (Gülcü Bulmuş, 2006). Lipitler oksit edilmeye aşırı hassaslardır ve tepkime sonucunda bir yağ asidi radikali oluşmaktadır. İlk aşamadan sonrasında istenen şartlar sağlandığında serbest radikallerin tetiklenmesi sonucu benzer olmayan radikal ürünler oluşur. İlk fazda ürün olan yağ asitleri oksijen ilavesiyle lipid peroksil radikali (RO_2) oluşmakta ve peroksidasyon ilerlemektedir. Lipid hidroperoksitler ve diğer radikal ürünler ilerleyici fazda lipid peroksi radikallerinden oluşurken, lipid hidro peroksitler genelde Fe (demir) ve Cu (bakır) gibi metallerin olması durumunda kararsızdır ve yağ radikallerine ve yağ peroksi radikallerine dönüşmektedir (Genç, 2019).

Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitleri içerisinde bulunduran proteinler serbest radikallerden etkilenmesi kolaydır. GR ve gliseraldehit trifosfat dehidrogenaz gibi reaktivitesi yukarıda yazdığımız amino asitlere bağlı olabilen enzimler, serbest radikallerden kolayca etkilenip yıkılabilirler. Serbest radikallerin etkisi altında protein parçalanması ve çapraz bağlanma meydana gelebilir. Bunlarda aminoasit disfonksiyonuna sebep olabileceği gibi, bağışıklık sistemine uyarı verebilecek antijenik değişikliklere de neden olabilir (Demirci, 2010).

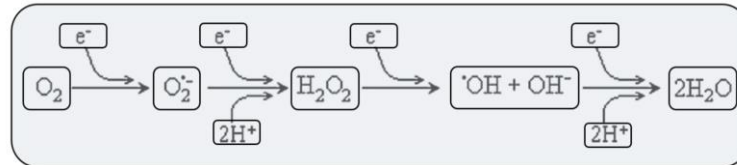
Serbest radikaller, metabolizma süreçlerinde endojen bir biçimde üretildiği gibi güneşin ışınları, radyasyon, sigara, çevre kirliliği gibi dış etkenler de serbest radikallerin oluşmasını tetiklemektedir (Büyükoğlu ve Yiğitbaşı, 2015).

Tablo 2.3 Serbest Radikallerin Kaynakları (Gülcü Bulmuş, 2006)

❖	Alkol ve sigara tüketimi
❖	Stres; katekolamin seviyelerinde artış ve oksidasyonu
❖	Elektromanyetik radyasyon
❖	Güneş ışınları (UV)
❖	Kronik inflamasyon
❖	Oksidatif strese neden olan durumlar; iskemi, travma, zehirlenme
❖	Kanserojenik maddeler
❖	Aşırı demir yüklenmesi
❖	Aşırı fiziksel egzersiz
❖	Yaşlanma
❖	Mitokondriyal ETS

Vücutta çeşitli işlevler için serbest radikaller üretilir. Ancak aşırı üretimleri doku hasarına ve hücre ölümüne neden olur. Serbest radikallerin reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrojen türleri (RNS) ve reaktif klorür türleri (RCS) gibi türleri vardır (Macit ve Akbulut, 2015).

Oksijen, elektron taşıma zincir reaksiyonlarının bir sonucu olarak mitokondride suya dönüştürülür. Bu metabolizma süreci boyunca oksijenin çok azı (yüzde 2-3) H_2O 'a dönüşmez, ROS'lara kaynak olur. O_2 'nin 1 elektron alıp indirgenmesiyle O_2^- (süperoksit radikali), 2 elektron kazanarak indirgenmesiyle H_2O_2 oluşmaktadır. 3 elektron alması, oldukça reaktif olan $OH^\bullet$ 'ı oluşturur ve 4 elektron eklenmesiyle H_2O oluşmaktadır. Bununla birlikte ROS oluşumu plazma membran sistemleri, ER, lizozom, peroksizom ve sitozolik enzimlerle de meydana gelir (Büyükoğlu ve Yiğitbaşı, 2015).



Şekil 2.5 Moleküler oksijenden radikallerin oluşumu. (Demirci, 2010; Gülcü Bulmuş, 2006)

RNS'lerin en mühim olanı NO'dur. NO vasküler endotel hücrelerde nitrik oksit sentaz enzimi tarafından L-arginin'den sentezlenir. Vücuttaki ROS'la reaksiyona girerek, ilerleyen reaksiyonlarla OH⁻ üreten peroksinitrit (ONOO⁻) oluşmaktadır (Büyükoğlu ve Yiğitbaşı, 2015).

2.4.1.1. Reaktif oksijen türleri (ROS, ROT)

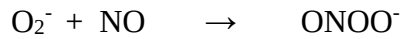
Serbest radikaller arasından en mühüm olanı oksijen bazlı radikal türleridir. Bunlar ROS olarak adlandırılırlar. Hücredeki oksijenin yüzde 90'ı oksidatif fosforilasyonun üssü kabul edilen mitokondride tüketilmektedir. Bunların yüzde ikisinin ROS'lara dönüşmektedir. ROS, DNA'ya, proteinlere, lipidlere ve bütün yapıların moleküllerine zarar vermektedir. DNA molekül oksidasyonu DNA hasarı, hücre bölünmelerinin durması, kontrol dışı büyüme, yağ peroksidasyonu hücrenin zar yapısında hasar oluşması ve aterosklerozun hızlı oluşması meydana gelir (Serdal ve Emrah, 2012). ROS, O₂⁻, OH⁻, RO₂, HRO₂ (hidrojen peroksil) gibi serbest radikalleri ve H₂O₂ gibi radikal olmayan molekülleri içerir (Macit ve Akbulut, 2015).

2.4.1.1.1. Süperoksit radikali (O₂⁻)

Aerobik organizmalarda oksijenin 1 elektron kazanarak indirgenmesinin sonucunda süperoksit anyon radikali (O₂⁻) oluşmaktadır. (Swain ve ark., 2000) Başlıca önemi, bir H₂O₂ kaynağı ve geçiş metal iyonlarını indirgemesidir (Erol, 2011).

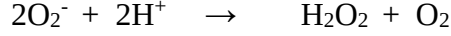


Endotelial hücrelerce salınmakta olan endotel bazlı gevşetici faktörü NO O₂⁻ ile tepkimesi oldukça önem arz etmektedir. NO'un O₂⁻ ile birleşmesi sonucunda ONOO⁻ oluşur. Peroksinitritlerin proteinler üzerinde doğrudan toksik etkileri mevcuttur (Erol, 2011).



2.4.1.1.2. Hidrojen peroksit (H₂O₂)

H₂O₂, iki elektronun oksijen ile enzimatik kazanımı veya süperoksitlerin enzimatik/enzimatik olmayan dismutasyon reaksiyonları ile oluşturulur (Erol, 2011). Serbest radikal grubuna girmez (Demirci, 2010; İlhan, 1998).



2.4.1.1.3. Hidroksil radikali (OH⁻)

Geçiş metal elementlerinin olması durumunda H₂O₂'nin indirgenmesiyle oluşmaktadır (Erol, 2011). OH⁻ oluşumu, süperoksit anyon radikalleri tarafından doku hasarı oluşumu için tehlikeli ana mekanizmadır (Demirci, 2010).



2.4.1.1.4. Tekli (Singlet) oksijen (¹O₂)

Singlet oksijen, eşleşmemiş elektronları bulunmadığından radikal olmayan bir ROS çeşididir. Peroksi radikali (ROO) oluşturmak için doymamış yağ asitleri ile doğrudan reaksiyona girer ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir (Erol, 2011). Çiftleşmemiş elektronu olmadığından serbest radikal değildir. Diğer oksijen radikallerinden daha kolay kimyasal tepkimelere girer ve daha uzun ömürlüdür (İlhan, 1998).

2.4.2. Antioksidanlar (AO)

Biyolojik sistemlerin, serbest radikallerin hücre yapılarına zarar vermesini önlemek için AO'lar olarak adlandırılan savunma mekanizmaları vardır (Özcan ve ark., 2015). Aerobik (oksijenli solunum yapan) canlılarda serbest radikallerin oluşmasını denetleyerek ve bunların toksik etkilerini önlemek nedeniyle AO savunma sistemleri geliştirilmiştir (Kasapçopur ve Birdane, 2014).

AO'lar enzimatik ve enzimatik olmayan olarak incelenir. Süperoksit dismutaz (SOD), CAT, GSH-Px, GR ve glukoz 6-fosfat dehidrojenaz (G₆PD) enzimatik örneklerdir. Enzimatik olmayanlara ise; mineraller (Se, Zn), vitaminler, karotenoidler (β-karoten, likopen), düşük moleküler ağırlıklı AO'lar ve kofaktörleri örnek olarak gösterilebilir (Yılmaz, 2010).

AO'ların mekanizmaları;

- Oksijen atomunu ortamdan uzaklaştırırlar.
- Katalitik metalleri uzaklaştırırlar.

- O_2^- veya H_2O_2 gibi ROS'ları uzaklaştırırlar veya onları zararsızlaştırırlar.
- Serbest radikal zararına neden olan tepkimelerin başlamasını önlerler.
- Serbest radikallerin verdiği zararlarda onarıcı etki gösterirler (Özcan ve ark., 2015).

2.4.2.1. Enzimatik antioksidanlar

2.4.2.1.1. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)

GSH-Px, hücreleri H_2O_2 'nin neden olduğu oksidatif hasara karşı koruyan tüm ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında bulunan bir enzim türüdür. H_2O_2 'den OH^- oluşumunu engelleyerek oksidatif hasarı önler. GSH-Px, 4 tane aminoasit alt birimlerinden oluşmaktadır. Bu alt birimler Se içermektedir. Hücre içinde ve dışında oluşan ROS'a karşı etkilidir. GSH-Px, elektron kaynağı olarak GSH kullanıp H_2O_2 ve organik hidroperoksitleri metabolize etmektedir. 2 tip GSH-Px enzimi tanımlanmıştır. Bunlardan biri Se bağımlı GSH-Px, diğeri Se bağımlı olmayan GSH-Px'dir. Se bağımlı GSH-Px, organik hiperoksitler ve H_2O_2 'e karşı da etkisi mevcuttur. Se bağımlı olmayan GSH-Px, organik hidroperoksitlerin metabolizmasından aktiftir (Genç, 2019; Gülcü Bulmuş, 2006).

2.4.2.1.2. Süperoksit dismutaz (SOD)

SOD, H_2O_2 ve O_2^- 'i katalize eden enzimatik bir AO türüdür. Bu tepkime "oksidatif strese karşı ilk savunma" diye bilinir. İnsan vücudunda üç formu vardır. Sitozolda bakır ve çinko bulunduran süperoksit dismutaz (Cu/Zn-SOD), mitokondride manganez bulunduran süperoksit dismutaz (Mn-SOD) vardır ve hücre dışında süperoksit dismutaz (EC-SOD) ise detoksifikasyona yardımcı olur (Genç, 2019; Gülcü Bulmuş, 2006).

2.4.2.1.3. Katalaz (CAT)

CAT, SOD ile birlikte, spermatozoanın için önemlidir. Dört protein alt biriminden oluşur. Bu alt birimler hem grubu ve NADPH molekülünü içerisinde barındırırlar. H_2O_2 'nin O_2 'e dönüşümünü katalize eder (Genç, 2019).

2.4.2.1.4. Glutatyon (GSH)

GSH bir AO görevi görürken, hücrenin redoks durumunun korunmasında ve detoksifikasyon sisteminin işleyişinde, hücre sinyalinin düzenlenmesinde, gen ekspresyonu

ve apoptozda önemli bir rol oynar. GSH'ın yaklaşık yüzde 85-90'ı hücrelerin sitoplazmasında bulunur. Ancak bazen GSH sitoplazmada üretildikten sonra mitokondride, çekirdekte, peroksizomlarda ve endoplazmik retikulumda da bulunabilmektedir (Genç, 2019).

2.4.2.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar

2.4.2.2.1. Vitamin antioksidanlar

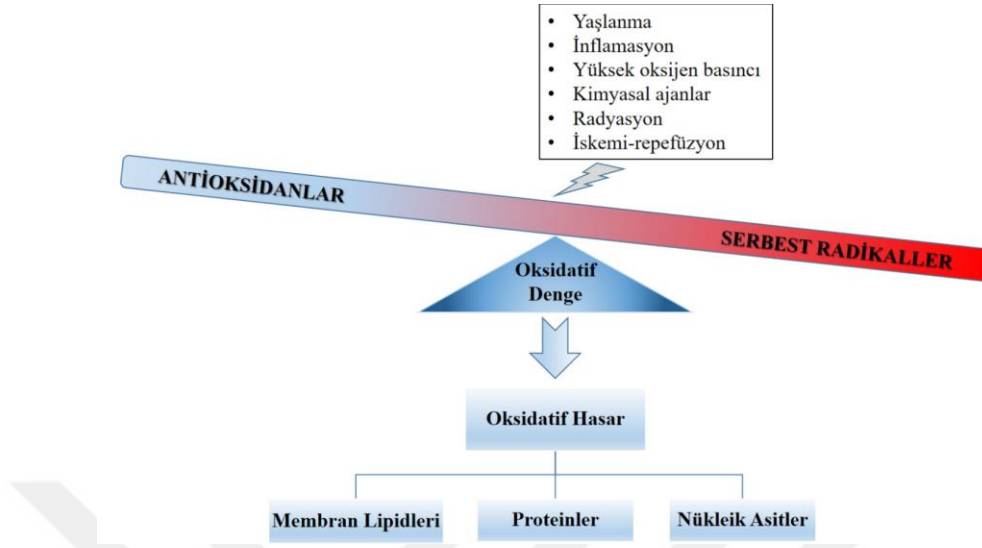
C vitamini; kolajen üretimi, Fe emilmesini ve hücre redoks halinin korunmasında elzem olan, suda çözünebilen, hafif moleküler ağırlıkta olan bir AO'dır. E vitamini, yağlarda çözünebilen ve zincir kırma özelliğine sahiptir. A vitamini tekli oksijeni baskılayarak, O_2^- radikallerini temizleyip ve doğrudan peroksi radikalleriyle etkileşip AO özelliklere sahip olur (Gülcü Bulmuş, 2006). Folik asit, hücrede DNA sentezi ve alyuvarların sentezi için gereklidir (Genç, 2019).

2.4.2.2.2. Selenyum

Se, bir AO olmanın yanında, bağışıklık düzenleyici işlevi olan vücudun temel unsurlardan biridir. Se, GSH-Px etkinliğini yükselterek ROS oluşmasını baskılar (Genç, 2019).

2.4.3. Oksidatif stres

Kısaca oksidatif stres, serbest radikaller ve AO'lar arasında bulunan dengenin serbest radikaller tarafına bozulmasıdır (Macit ve Akbulut, 2015). Alkol ve sigara kullanımı, yaşlanma, radyasyon, inflamasyon gibi nedenlerle hücrede ROS'un artması veya patolojik süreçler sonucunda AO'ların azalması nedeniyle oksidatif denge bozulmaktadır. ROS seviyelerindeki artma hücre zarlarında hasara, hücre içinde yer alan proteinlerin yapısının ve işlevlerinin bozulmasına ve DNA'da hasara yol açarak hücrenin de hasar görmesine neden olur (Özcan ve ark., 2015).



Şekil 2.6 Oksidatif denge ve hasar (Zorlu, 2018)

Oksidatif stres ile oluşan ROS'lar yağ, aminoasit ve DNA' ı etkileyerek hücrenin yapısında hasara neden olmaktadır (Kasapçopur ve Birdane, 2014). CA, DM, KVVH, ateroskleroz, nörolojik ve inflamatuvar rahatsızlıklara zemin hazırlamaktadır (Özcan ve ark., 2015).

2.4.3.1. Total oksidan seviye (TOS)

Oksidatif stresin toplam değeridir. Bu değer, ROS ve RNS'nin aşırı üretiminin veya AO sisteminin eksikliğinin de ortaya çıkar. ROS ve RNS toksik etkilidir. Hücrenin lipid, aminoasit ve DNA gibi moleküllerinde hasar oluşturur (Erol, 2011).

2.4.3.2. Oksidatif stres indeksi (OSI)

Toplam peroksitlerin toplam AO'lara bölünmesiyle bulunan orantısal bir indekstir. Yüksek bir OSI, artan oksidatif stresi göstermektedir (Erol, 2011).

$$OSI = TOS (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./L}) \% TAS (\mu\text{mol Trolox equiv./L}) \times 100 \quad (2.1)$$

2.4.3.3. Total antioksidan seviye (TAS)

Toplam AO kapasitesini belirlemek için kullanılmakta olan yöntemdir (Erol, 2011).

2.5. Koryoallantoik Membran Modeli (CAM)

Koryoallantoik membran (CAM), en dıştaki ekstraembriyonik zardır (Valdes ve ark., 2002). CAM'nin genel vasküler yapısı, kabuğa en yakın koryonik epitele bitişik kılcal tabakadan ve CAM içinde serbestçe yüzen ve embriyonik hareketlerle uyum içinde hareket edebilen daha derin ve daha büyük damarlardan oluşur (Ekin ve ark., 2021).

CAM, allantoisin splanknik mezodermi ile koryonun somatik mezoderminin füzyonu ile oluşur. Kaynaşmış CAM, inkübasyonun 12. gününde tavuğun iç kabuk zarının tüm yüzeyini kaplar. Cıvciv normalde 21. günde yumurtadan çıkmaktadır. CAM, ekstraembriyonik solunum kılcal damarları için bir destek görevi görür, Na ve klorürü allantoik keseden ve kalsiyumu yumurta kabuğundan embriyonik damar sistemine taşır ve bunun bir parçasını oluşturur (Valdes ve ark., 2002). CAM cıvcivler için fizyolojik önemi gaz değişimi yapmasıdır (Özgürtaş, 2009).

CAM, 1956'dan beri CA araştırmalarında çokça kullanılan bir yöntemdir. Folkman 1976'da anjiyogenez çalışmasında kullanılmıştır (Özgürtaş, 2009). Son zamanlarda ise yumurtadan çıkmış ve döllenmiş tavuk veya bıldırcın yumurtası model olarak kullanılan birçok çalışma yapılmıştır. Bu tip çalışmalar insanlar ve memelilerde yapılması mümkün olmadığı için model olarak döllenmiş kanatlı yumurtalar sıkça tercih edilmektedir (Emre ve ark., 2020).

Halihazırda, biyomateriyallere doku tepkileri genellikle in-vivo olarak memeli modelleri kullanılarak değerlendirilir. Etik olmanın yanında deney hayvanını kurban etme, doku temini, işleme ve histopatolojik değerlendirme süreçleri zaman ve yoğun emek ister. Bu prosedürler, çoklu biyomateriyal konfigürasyonlarının ve zaman noktalarının test edilmesiyle daha da maliyetli hale gelmektedir. Bu nedenlerden dolayı, biyomateriyalleri in-vivo kullanarak değerlendirmenin yeni bir yolu gelişmekte olan bir CAM tavuk embriyosunu sürekli görselleştirmeye izin veren hızlı, basit, ve biyomalzemelere karşı doku reaksiyonlarının düşük maliyetli taranması sağlar. Düşük maliyeti, cerrahi prosedürün basitliği ve test bölgesini rahatsız etmeden sürekli gözlemlene imkanı nedeniyle CAM biyolojik süreçleri incelemek için yaygın bir yöntemdir. (Valdes ve ark., 2002). CAM kolay, basit ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. CA araştırması, damar gelişimi, embriyolojik malformasyonlar vb. birçok çalışmada tercih edilir. CAM damar gelişimi (anjiyogenezis) 3 aşamadan oluşmaktadır. (Emre ve ark., 2020).

1. Erken faz; kılcal ağ bu fazda çimlenmeye başlar.
2. Ara faz; çimlenmenin sona erdiği ve mikrovasküler ağ gelişiminin olduğu aşamadır.

3. Geç faz; korioallantoik elementler embriyonun etrafında tamamen koruyucu bir zara dönüşür ve genişleyerek gelişimini tamamladığı aşamadır. CAM ile yapılan çalışmalarda anjiyogenezin gelişim aşamaları göz önüne alındığında uygulamaların 5. günden itibaren yapılabileceği gösterilmiştir (Emre ve ark., 2020).

İlk olarak, CAM kolayca erişmek ve görüntülemek için kabukta bir pencere açılır. CAM'a ilaçlar, faktörler veya implant uygulandıktan sonra, açılan pencere şeffaf bant ile kapatılır. Şeffaf bant sayesinde hem dokunun çevreden etkilenmesi en aza indirilir hem de test alanının kolayca görülebilmesi sağlanır (Valdes ve ark.,2002).

2.5.1. Koryoallantoik membran modelinin dezavantajları

Travmalar hücrede hasara ve iltihaplanmaya sebep olmaktadır. Darbe yapılan ölçümlerin hassasiyetini ve özgül olmasını azaltabilir. Hücresel hasarı ve iltihaplanmayı bazen yumurtanın kırık kabuk parçaları bile başlatabilir, bu nedenle mümkün olduğunca temiz çalışılması önerilir. Bir diğer dikkat edilmesi gereken nokta kabuk kırıldıktan sonra hava ile temas önleme ve izolasyon çok iyi olmalıdır. Kabukta açılan pencerenin yalıtımı, sonuçlar değerlendirilene kadar tehlikeye atılmamalıdır. Çünkü hava basıncındaki değişiklikler uygulama sonuçlarını etkileyebilir (Özgürtaş, 2009).

- Oksijen değişikliklerine duyarlıdır.
- Yeni damar oluşumunu ayırt etmek zordur
- Spesifik olmayan inflamatuvar reaksiyonlar yaygındır (Özgürtaş, 2009).

2.5.2. Koryoallantoik membran modelinin avantajları

Bu modelde çalışmanın ana avantajlarından biri, çalışılacak döllenmiş yumurtaların ucuz ve elde edilmesinin kolay olmasıdır. Ayrıca bu model ile ilgili çalışmalar hayvan etik kurulu tarafından onay gerektirmemektedir. (Özgürtaş, 2009)

- Teknik olarak basit ve ucuzdur.
- Geniş taramalar için uygundur.
- Kolay ve hızlı şekilde sonuçlar değerlendirilebilir. (Özgürtaş, 2009)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılan deney modeli (CAM) etik kurulu onayı gerektirmemesine rağmen deneyin her aşaması Hayvan Refahı Yasası ve Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu'na dikkat ederek yapılmıştır. Bu çalışma Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamız da spesifik patojen içermeyen (SPF) döllenmiş tavuk yumurtaları kullanılmıştır. Yumurtalar deney başlangıcında alkol ile temizlendikten sonra kuluçka makinesine yerleştirilmiştir. 3. Günde yumurtalardan sıvı alınmıştır. 5. Günde yumurtanın üst kısmından yumurtaya zarar vermeden 1-1.5 cm²'lik küçük bir pencere açıldı. Daha sonra bu pencereden gelişen embriyolar gözlemlendi. Gelişimini tamamlamamış, döllenmemiş yumurtalar çalışma dışı bırakıldı. Yumurtalar eşit şekilde 4 gruba ayrıldı. Her gruba canlı embriyo içeren 10 yumurta tahsis edildi. Bu gruplar; deney öncesi kontrol (Pre-Process Control), deney sonrası kontrol (Post-Process Control), yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS-55), yüksek fruktozlu mısır şurubu ve selenyum (HFCS-55+ Se 10⁻⁶) gruplarıdır

3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

1. Kuluçka makinesi
2. Otomatik pipetler
3. Hassas terazi
4. Distile su
5. Deney tüpleri
6. Eppendorf tüpleri
7. Isıtıcı
8. Derin dondurucu (-80)
9. Vorteks
10. İnkübatör
11. Ticari Kit (Rel Assay Dragrastics Total oxidant Status)
12. Ticari Kit (Rel Assay Dragrastics Total Antioxidant Status)
13. Spektrofotometre(Biotech)

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmamızda kullanılan tüm kimyasallar analitik saflıkta olup Merck(Almanya), Sigma-Aldrich (ABD)'den temin edilmiştir.

3.3. HFCS-55 Pelletlerinin Hazırlanması

1. Öncelikle deney tüpüne 1,5 gr agaroz eklendi. Tam 50 ml olacak şekilde üzerine distile su ekleyip iyice karıştırıldı.



Şekil 3.1 (a) Agarozlu karışımın ısıtılma işlemi (b) Agarozlu karışımın içine 50 ml glikoz eklenmesi (c) Otomatik pipetle pelletlerin oluşturulması

2. Sonra bu karışım 100 C⁰ de kaynatıldı. Sonra üzerine 50 ml glikoz eklemesi yapıldı, karışımın daha homojen olması için kaynatma işlemine devam edildi.

3. Daha sonra bu karışımı otomatik pipetle pelletlere ayrıldı. Pellet halindeki numuneler soğumaya ve katılaşmaya bırakıldı.

3.4. CAM Yöntemi

1) SPF döllenmiş tavuk yumurtaları alındı. Yumurtaları dezenfeksiyon için yüzeyi %70 etanol ile muamele sonra, ortalama 37,5 °C'de yaklaşık %60 nem ile bir kuluçka makinesinde 72 saat kuluçkalanmıştır. Kuluçka koşulları, embriyonik gereksinimleri karşılamak ve maksimum kuluçka verimi elde etmek için iyi ayarlanmıştır. Yumurtalar 72 saat boyunca makine tarafından düzenli aralıklarla 2 saatte bir dikkatlice döndürülmektedir.



Şekil 3.2 (a) SPF yumurtalar inkübasyon cihazına yerleştirilmiş hali (b)İnkübasyon cihazı, sıcaklık ve nem göstergeleri

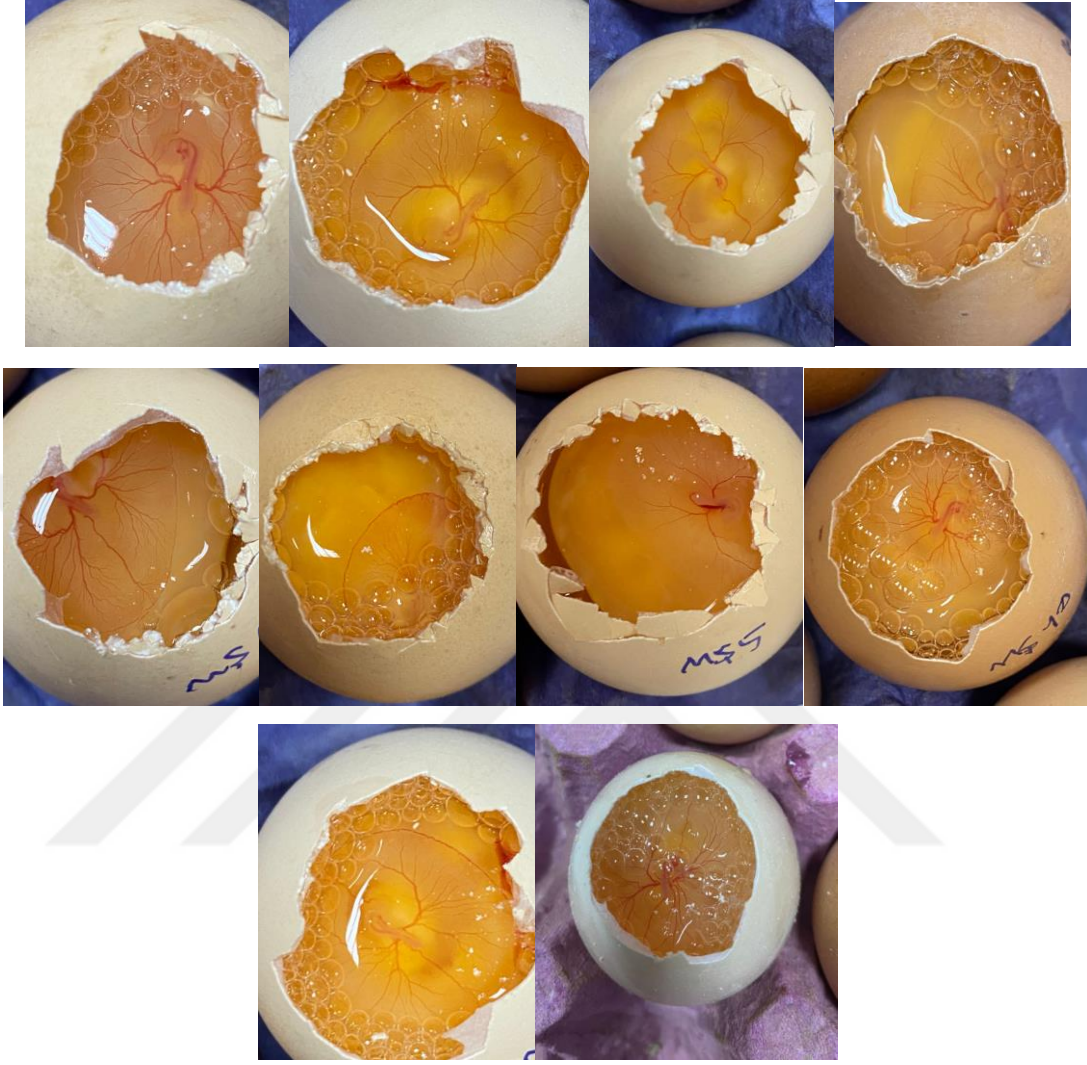
2) 5 cc'lik steril enjektörler yardımıyla dikkatli bir şekilde embriyoya zarar vermeden yumurtanın künt (alt) kısmından 2,5 mL albümin (yumurta akı) ekstrakte edildi. Bu ekstrakte edilen albümin, embriyonik yapılara zarar vermeden yumurtadan çıkarılarak, döllenmiş yumurtanın CAM kabuğun üst kısmından ayrılarak, kabuk içinde 1.5 cm²'lik küçük bir pencerenin kesilmesine olanak sağladı. Ayrıca, deney öncesi kontrol grubumuzun albümin örneği oksidatif stres belirteçlerini ölçmek için alındı ve -80 °C'de sonradan kullanılmak üzere buzdolabında muhafaza edildi.

3) Albümin çıkarıldıktan ve deney öncesi kontrol grubunu albümini buzdolabına konulduktan sonra embriyolar tekrar kuluçka makinasine yerleştirilip 5. güne kadar embriyonun gelişmesi beklendi.



Şekil 3.4 Yumurtaların dik, sivri kısmından 1,5 cm²'lik pencere açılması

4) 5. Günde yumurtanın üst kısmından (diğer kısma göre daha sivri ve dik olan kısım) yumurtaya zarar vermeden 1-1.5 cm²'lik küçük bir pencere açıldı ve çıkarılan bu pencerenin kabuk ile zar kısımları atıldı. Daha sonra bu pencereden gelişen embriyolar gözlemlendi. Embriyo veya canlı embriyo içermeyen yumurtalar çalışma dışı bırakıldı. Embriyolar eşit şekilde 4 gruba ayrıldı. Her gruba canlı embriyo içeren 10 yumurta tahsis edildi. Bu gruplar; Pre-Process Control, Post-Process Control, HFCS-55, HFCS-55+ Se 10⁻⁶ gruplarıdır.



Şekil 3.5 Yumurta embriyolarında damarsal yapının gözlemlenmesi

5) Her bir yumurtanın CAM üzerine bir adet olmak üzere deney sonrası kontrol grubuna her hangi etken madde içermeyen pellet (agarlı distile su karışımı), diğer gruplara etken madde içeren (HFCS-55, HFCS-55+ Se 10^{-6}) pelletler özenle yerleştirildi.



Şekil 3.6. Numune pelletlerinin embriyolara dikkatli ve özenli bir şekilde yerleştirilmesi

6) Açılan yumurtaların üzeri embriyonik yapının O₂ ile teması sonucunda zarar görmemesi için streç film ile dikkatli bir şekilde kapatıldı. Yumurtalar tekrar aynı inkübatörde dik bir şekilde inkübe edildi. Uygulama sonrasında 72 saat beklenildi.

7) Kuluçkanın 8.gününde pellet ekleme yaptığımız tüm gruplardan oksidatif stres belirteçlerini belirlemek için bir enjektör ile 2,5 mL albümin çekildi (Etli ve ark., 2021). Bu alınan albüminler daha önce aldığımız, buzdolabında muhafaza ettiğimiz deney öncesi albümin ile birlikte tüm albüminlerin biyokimyasal analizi yapıldı.

3.5. Deney Gruplarının Oluşturulması

Tablo 3.1 Deney Grupları (CAM)

Grup	Adet	Enjeksiyon yeri
Pre-Process Control	10	CAM
Post-Process Control	10	CAM
HFCS-55	10	CAM
HFCS-55+ Se 10 ⁻⁶	10	CAM

Grup 1(Pre-Process Control, Deney Öncesi Kontrol Grubu; n=10): Bu gruptaki yumurtalara pellet eklenmesi yapılmadı. Kuluçkanın 3. gününde içinden oksidatif stres belirteçlerini belirlemek için bir şırınga ile 2,5 mL albümin çekildi. Buzdolabında -80 °C'de sonradan kullanılmak üzere muhafaza edildi.

Grup 2 (Post-Process Control, Deney Sonrası Kontrol Grubu; n=10): Bu gruptaki yumurtalara 5. günde etken madde içermeyen pellet eklemesi yapıldı. İnkübasyonun 8. gününde embriyolardan oksidatif stres belirteçlerini belirlemek için 2,5 ml albümin çekildi.

Grup 3 (HFCS-55; n=10): Bu gruptaki yumurtalara inkübasyonun 5. gününde agar ile hazırlanmış HFCS-55 pelletleri embriyonun üzerine eklendi. İnkübasyonun 8. gününde embriyolardan oksidatif stres belirteçlerini belirlemek için 2,5 ml albümin çekildi.

Grup 4 (HFCS-55+ Se 10^{-6} ; n=10): Bu gruptaki yumurtalara ise inkübasyonun 5. gününde agar ile hazırlanmış HFCS-55 ve Se 10^{-6} pelletleri eklenmiştir. İnkübasyonun 8. gününde embriyolardan oksidatif stres belirteçlerini belirlemek için 2,5 ml albümin çekildi.

3.6. Oksidatif Stres Belirteçleri Analizi

3.6.1. Toplam antioksidan kapasite (TAS) analizi

Erel tarafından geliştirilmiş, vücudun serbest radikallere karşı toplam AO kapasitesini ölçen tam otomatik bir yöntemdir (Karabulut, 2010). Rel Assay TAS Test Kitinden faydalanılarak ölçüm yapılmıştır. TAS kitleri için kalibratör olarak vitamin E'nin suda çözünebilen analogu Trolox'den faydalanılmıştır. Veriler $\mu\text{mol Trolox equiv./L}$ olarak bulunulmuştur. Spektrofotometrik olarak ölçüm yapılır (Etili ve ark., 2021; Savran ve ark., 2019).

Test Prensipli

Numunedeki AO'lar, koyu mavi-yeşil ABTS radikalini renksiz indirgenmiş ABTS formuna indirgemektedir. 660 nm'de absorbanstaki değişiklik, örneğin total AO düzeyleriyle bağlantılıdır (Erel, 2004)

3.6.2. Toplam oksidan durumu (TOS) analizi

Erel sayesinde geliştirilmiş otomatik kolorimetrik yöntemdir (Karabulut, 2010). Rel Assay Total Oxidant Status Test Kitinden faydalanılarak ölçüm yapılmıştır. Fe^{2+} oksidasyonunu değerlendirmek için ticari olarak temin edilebilen bir laboratuvar testidir. İyonları asidik ortamda Fe^{3+} iyonlarına dönüştürür. Ferrik iyonlar, ksilenol turuncu ile renkli bir kompleks oluşturmuş ve renk yoğunluğu kolorimetrik olarak ölçülmüştür. TOS testleri için kalibratör olarak H_2O_2 'ten faydalanılmıştır. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./L}$ olarak bulunmaktadır (Etili ve ark., 2021; Savran ve ark., 2019).

Test prensibi:

Örnekte olan oksidanlar, demir iyon-şelatör kompleksini ferrik iyonla oksitler. Teoksidasyon tepkimesi, işlem ortamında çokça varolan güçlendirici moleküllerle uzatılır. Ferrik iyon, asitlik oranı yüksek bir çevrede kromojenle renkli bir yapı oluşturur. Spektrofotometre ile ölçülebilen renklerin yoğunluk seviyesi, örnekte olan total oksidan moleküllerin seviyeleriyle bağlantılıdır. Test H_2O_2 ile kalibre edilmekte ve veriler mikromolar H_2O_2 Eşdeğeri/L olarak ifade edilmektedir (Erel, 2005).

3.6.3. Oksidatif stres indeksinin hesaplanması

TAS testindeki mmol değeri TOS testindeki gibi μmol birimine çevrilir. Veriler aşağıda verilen formülle hesaplanıldı. OSI birimi, AU (Arbitrary Unit) olarak ifade edildi (Erel, 2004; Erel, 2005).

$$\text{OSI} = \text{TOS} (\mu\text{mol } H_2O_2 \text{ equiv./L}) \% \text{TAS} (\mu\text{mol Trolox equiv./L}) \times 100 \quad (3.1)$$

3.7. İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak kullanıldı. Oksidatif stres belirteçleri, ANOVA (tek yönlü varyans analizi) testi kullanılarak çalışma grupları arasında karşılaştırıldı. ANOVA analizlerinde hangi gruplarda anlamlı farklılık olduğunu belirlemek için Post Hoc testleri yapılmıştır. Sonuçlar yüzde 95 güven aralık değerinde değerlendirildi ve istatistiksel açıdan p değeri 0.05'ten küçük ($p < 0.05$) bulunan sonuçlar anlamlı kabul edildi. Grafikler oluşturulurken Microsoft Excel kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Grupların TAC değerleri ortalamalarında post ve prekontrol gruplarına göre HFCS grubunda azalma gözlemlenirken diğer gruplarda anlamlı bir farklılık görülmedi. (Tablo 4.5)

TOS değerleri ortalamaları post ve prekontrol gruplarına göre HFCS ve HFCS+Se gruplarında artış gözlemlendi. HFCS grupları HFCS+Se gruplarına oranla daha fazla artış göstermektedir. (Tablo 4.6)

Grupların OSI ortalama değerleri prekontrol gruplarına göre postkontrol, HFCS ve HFCS+Se gruplarında artış gözlemlendi. HFCS gruplarının OSI ortalama değerleri diğer gruplara oranla en çok artış gösterdiği gözlemlendi. (Tablo 4.7)

4.1. İstatistik Analiz Sonuçları

Biyokimyasal belirteçlerin sonuçları, tek yönlü ANOVA testi kullanılarak değerlendirildi.

Tablo 4.1 Biyokimyasal Analiz sonuçları

Descriptives							
		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	Sig.
						Lower Bound	
TAC	PRECONTROL	10	0.906	0.063	0.02	0.86	0
	POSTCONTROL	10	0.788	0.072	0.022	0.736	
	HFCS	10	0.536	0.093	0.029	0.469	
	HFCSEL	10	0.837	0.134	0.042	0.741	
	Total	40	0.767	0.168	0.026	0.713	
TOC	PRECONTROL	10	2.339	0.33	0.104	2.103	0
	POSTCONTROL	10	3.638	0.362	0.114	3.379	
	HFCS	10	9.31	1.605	0.507	8.162	
	HFCSEL	10	6.684	1.478	0.467	5.626	
	Total	40	5.493	2.947	0.465	4.55	
OSI	PRECONTROL	10	3.066	1.058	0.334	2.308	0
	POSTCONTROL	10	7.091	5.375	1.699	3.245	
	HFCS	10	16.195	4.715	1.491	12.821	
	HFCSEL	10	7.718	1.944	0.614	6.327	
	Total	40	8.517	6.029	0.953	6.589	

Her bir grubumuzun TAS, TOS ve OSI için ortalama, standart sapma ve standart hata değerlerimiz Tablo 4.1 de yer almaktadır.

Tablo 4.2 Post Hoc Tests (Deney Sonrası) Çoklu Karşılaştırmalar (TAC)

Multiple Comparisons								
Dependent Variable	(I) GROUP	(J) GROUP	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
						Lower Bound	Upper Bound	
TAC	Tukey HSD	PRECONTROL	POSTCONTROL	,11 [*]	0.04	0.04	0.004	0.23
			HFCs	,36 [*]	0.04	0	0.25	0.48
			HFCsSEL	0.06	0.04	0.38	-0.04	0.18
		POSTCONTROL	PRECONTROL	-,11 [*]	0.04	0.04	-0.23	0
			HFCs	,25 [*]	0.04	0	0.13	0.36
			HFCsSEL	-0.04	0.04	0.66	-0.16	0.06
		HFCs	PRECONTROL	-,36 [*]	0.04	0	-0.48	-0.25
			POSTCONTROL	-,25 [*]	0.04	0	-0.36	-0.13
			HFCsSEL	-,30 [*]	0.04	0	-0.41	-0.18
		HFCsSEL	PRECONTROL	-0.06	0.04	0.38	-0.18	0.04
			POSTCONTROL	0.04	0.04	0.66	-0.06	0.16
			HFCs	,30 [*]	0.04	0	0.18	0.41
	Bonferroni	PRECONTROL	POSTCONTROL	0.11	0.04	0.05	0	0.23
			HFCs	,36 [*]	0.04	0	0.25	0.48
			HFCsSEL	0.06	0.04	0.68	-0.05	0.18
		POSTCONTROL	PRECONTROL	-0.11	0.04	0.05	-0.23	0
			HFCs	,25 [*]	0.04	0	0.13	0.37
			HFCsSEL	-0.04	0.04	1	-0.16	0.06
		HFCs	PRECONTROL	-,36 [*]	0.04	0	-0.48	-0.25
			POSTCONTROL	-,25 [*]	0.04	0	-0.37	-0.13
			HFCsSEL	-,30 [*]	0.04	0	-0.41	-0.18
		HFCsSEL	PRECONTROL	-0.06	0.04	0.68	-0.18	0.04
			POSTCONTROL	0.04	0.04	1	-0.06	0.16
			HFCs	,30 [*]	0.04	0	0.18	0.41

*. Ortalama fark 0,05 düzeyinde anlamlıdır. Tukey ve Bonferroni çoklu karşılaştırma sonuçlarına bakılarak genel olarak hemen hemen tüm gruplar TAS değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmektedir. ($p < 0.05$)

Tablo 4.3 Post Hoc Tests (Deney Sonrası) Çoklu Karşılaştırmalar (TOC)

Multiple Comparisons								
Dependent Variable	(I) GROUP	(J) GROUP	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
						Lower Bound	Upper Bound	
TOC	Tukey HSD	PRECONTROL	POSTCONTROL	-1.29	0.5	0.06	-2.64	0.04
			HFCS	-6,97 [*]	0.5	0	-8.31	-5.62
			HFCSEL	-4,34 [*]	0.5	0	-5.69	-2.99
		POSTCONTROL	PRECONTROL	1.29	0.5	0.06	-0.04	2.64
			HFCS	-5,67 [*]	0.5	0	-7.01	-4.32
			HFCSEL	-3,04 [*]	0.5	0	-4.39	-1.69
		HFCS	PRECONTROL	6,97 [*]	0.5	0	5.62	8.31
			POSTCONTROL	5,67 [*]	0.5	0	4.32	7.01
			HFCSEL	2,62 [*]	0.5	0	1.27	3.97
		HFCSEL	PRECONTROL	4,34 [*]	0.5	0	2.99	5.69
			POSTCONTROL	3,04 [*]	0.5	0	1.69	4.39
			HFCS	-2,62 [*]	0.5	0	-3.97	-1.27
	Bonferroni	PRECONTROL	POSTCONTROL	-1.29	0.5	0.08	-2.69	0.09
			HFCS	-6,97 [*]	0.5	0	-8.36	-5.57
			HFCSEL	-4,34 [*]	0.5	0	-5.74	-2.94
		POSTCONTROL	PRECONTROL	1.29	0.5	0.08	-0.09	2.69
			HFCS	-5,67 [*]	0.5	0	-7.06	-4.27
			HFCSEL	-3,04 [*]	0.5	0	-4.44	-1.64
		HFCS	PRECONTROL	6,97 [*]	0.5	0	5.57	8.36
			POSTCONTROL	5,67 [*]	0.5	0	4.27	7.06
			HFCSEL	2,62 [*]	0.5	0	1.22	4.02
		HFCSEL	PRECONTROL	4,34 [*]	0.5	0	2.94	5.74
			POSTCONTROL	3,04 [*]	0.5	0	1.64	4.44
			HFCS	-2,62 [*]	0.5	0	-4.02	-1.22

*. Ortalama fark 0,05 düzeyinde anlamlıdır. Tukey ve Bonferroni çoklu karşılaştırma sonuçlarına bakılarak tüm gruplar TOS değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmektedir. ($p < 0.05$)

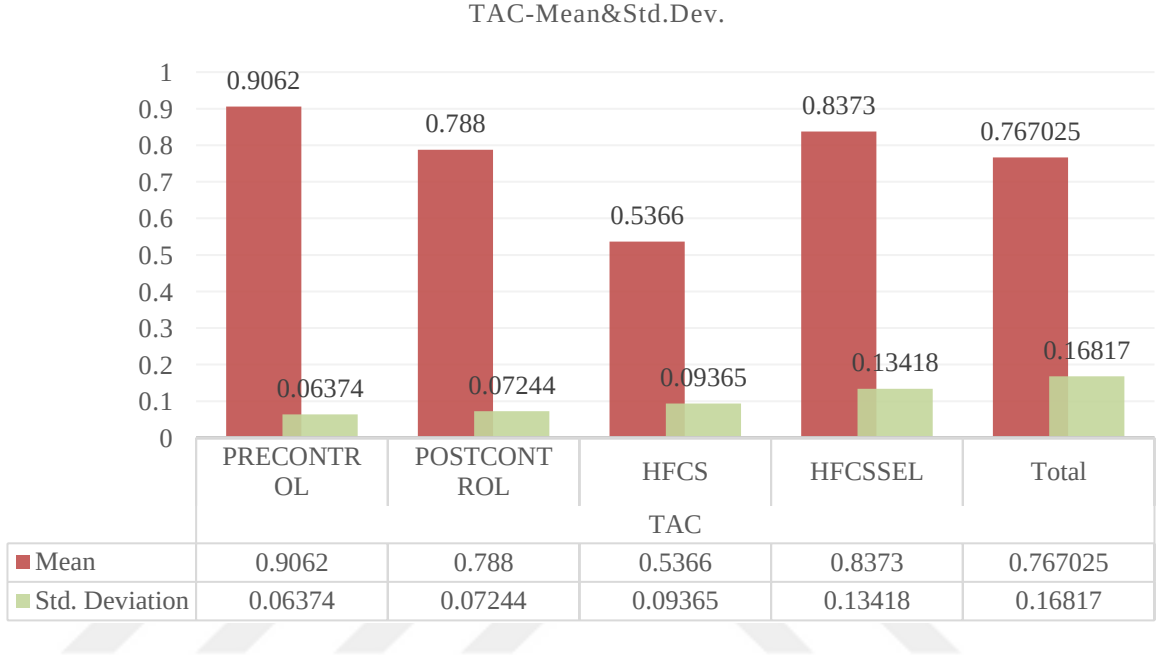
Tablo 4.4 Post Hoc Tests (Deney Sonrası) Çoklu Karşılaştırmalar (OSI)

Multiple Comparisons								
Dependent Variable	(I) GROUP	(J) GROUP	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
						Lower Bound	Upper Bound	
OSI	Tukey HSD	PRECONTROL	POSTCONTROL	-4.02	1.67	0.09	-8.53	0.48
			HFCS	-13,12*	1.67	0	-17.63	-8.62
			HFCSEL	-4,65*	1.67	0.04	-9.16	-0.14
		POSTCONTROL	PRECONTROL	4.02	1.67	0.09	-0.48	8.53
			HFCS	-9,10*	1.67	0	-13.61	-4.59
			HFCSEL	-0.62	1.67	0.98	-5.13	3.88
		HFCS	PRECONTROL	13,12*	1.67	0	8.62	17.63
			POSTCONTROL	9,10*	1.67	0	4.59	13.61
			HFCSEL	8,47*	1.67	0	3.96	12.98
		HFCSEL	PRECONTROL	4,65*	1.67	0.04	0.14	9.16
			POSTCONTROL	0.62	1.67	0.98	-3.88	5.13
			HFCS	-8,47*	1.67	0	-12.98	-3.96
	Bonferroni	PRECONTROL	POSTCONTROL	-4.02	1.67	0.13	-8.69	0.64
			HFCS	-13,12*	1.67	0	-17.80	-8.45
			HFCSEL	-4.65	1.67	0.05	-9.32	0.02
		POSTCONTROL	PRECONTROL	4.02	1.67	0.13	-0.64	8.69
			HFCS	-9,10*	1.67	0	-13.77	-4.43
			HFCSEL	-0.62	1.67	1	-5.3	4.04
		HFCS	PRECONTROL	13,12*	1.67	0	8.45	17.8
			POSTCONTROL	9,10*	1.67	0	4.43	13.77
			HFCSEL	8,47*	1.67	0	3.8	13.15
		HFCSEL	PRECONTROL	4.65	1.67	0.05	-0.02	9.32
			POSTCONTROL	0.62	1.67	1	-4.04	5.3
			HFCS	-8,47*	1.67	0	-13.15	-3.8

*. Ortalama fark 0,05 düzeyinde anlamlıdır. Tukey ve Bonferroni çoklu karşılaştırma sonuçlarına bakılarak tüm gruplar OSI değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmektedir. (p<0.05)

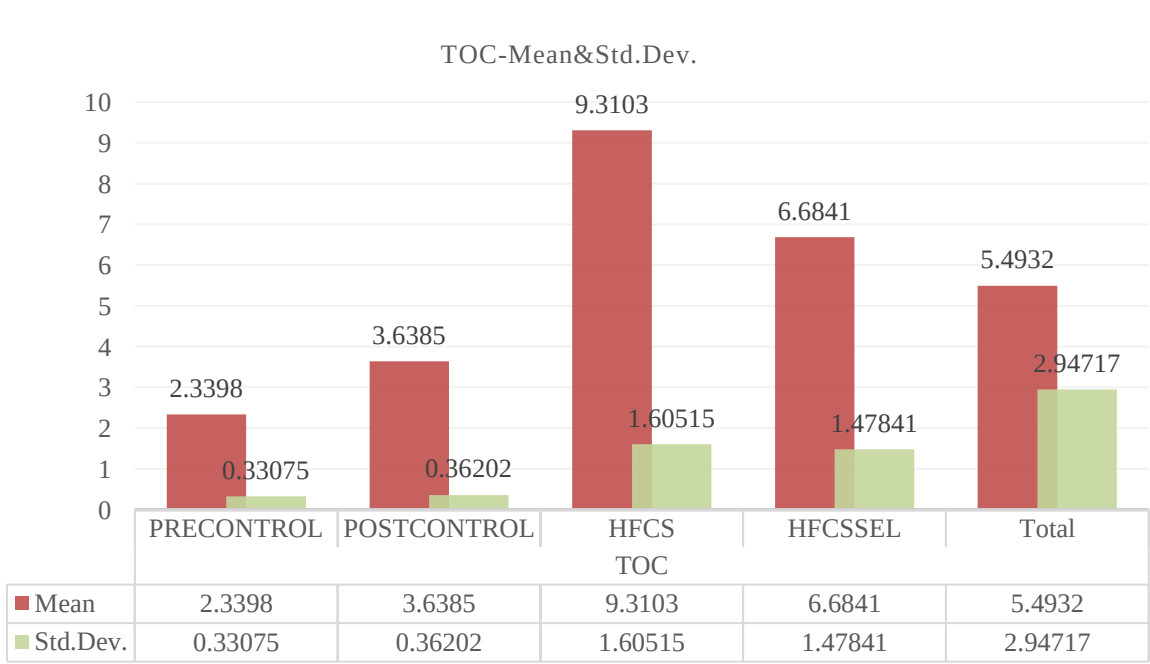
4.2. İstatistiksel Grafikler

Tablo 4.5 Gruplara ait TAS ortalama ve standart sapma değerleri grafiği



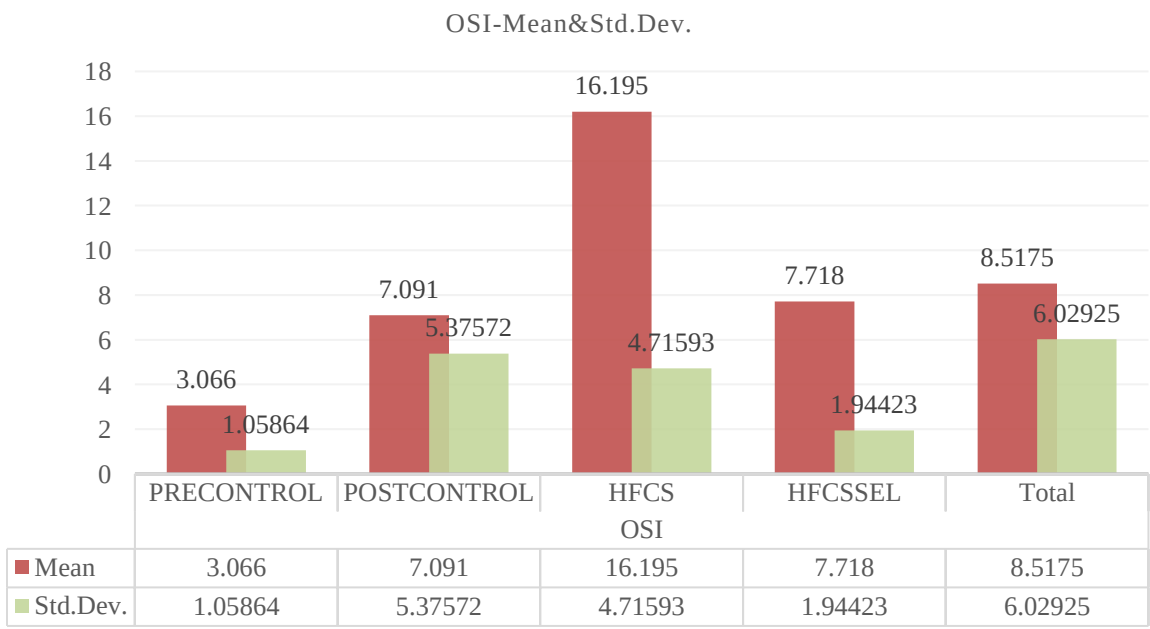
TAS ortalama değerleri post ve prekontrol gruplarına göre HFCS grubunda azalma gözlemlenirken diğer gruplarda çok fazla farklılık görülmemektedir. TAS SD değerleri post ve prekontrol gruplarına göre HFCS ve HFCS+Se gruplarında artış göstermektedir. (SD: Standart Sapma)

Tablo 4.6 Gruplara ait TOS ortalama ve standart sapma değerleri grafiği



TOS ortalama değerleri ve TOS SD değerleri post ve prekontrol gruplarına göre HFCS ve HFCS+Se gruplarında artış göstermektedir.

Tablo 4.7 Gruplara ait OSİ ortalama ve standart sapma değerleri grafiği



OSİ ortalama değerleri prekontrol gruplarına göre postkontrol, HFCS ve HFCS+Se gruplarında artış gözlemlenmektedir. OSİ'in en fazla HFCS grubunda olduğu (16.195), ve HFCS+Se grubunun ortalamasının (7.718) 2 katından fazla olduğu gözlemlenmektedir. OSİ SD değerleri prekontrol grubuna göre postkontrol, HFCS ve HFCS+Se gruplarında artış göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunan ve bir monosakkarit olan fruktoz; glikoz ve sakkarozdan daha tatlı olduğu için gıda endüstrisinde sıklıkla tercih edilir (Tamer, 2017). Fruktoz kaynaklarından en mühimi, glikoz ve fruktozu eşit içeren sakaroz ve HFCS'dir. HFCS55, ABD' de içeceklerde en çok kullanılan formdur (Cihangir, 2014). Birçok deneysel, epidemiyolojik ve klinik çalışma fruktozun son 30 yılda tüketiminin artırdığını ve besin endüstrisinde aşırı kullanılan bir tatlandırıcı haline geldiğini göstermiştir. Tip 2 DM, obezite, hiperlipidemi, KVH, metabolik sendrom, hiperürisemi ve gut gibi hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca fazla fruktozun oksidatif strese neden olduğu çeşitli mekanizmalardan söz edilmiştir. Bunlar arasında en çok vurgulanan mekanizma, artan fruktoz metabolizmasının hücresel ATP yoksunluğuna neden olarak hücreleri oksidatif strese karşı daha duyarlı hale getirmesi şeklinde açıklama yapılmaktadır. İn vitro deneylerde HFCS'nin O_2^- , H_2O_2 ve OH^- radikali üretimine yol açtığı bilinmektedir (Cihangir, 2014).

HFCS içeren gıdaların tüketimi gebe bireylerde plasenta ve fetal gelişim sırasında maternal metabolik parametreleri etkilemekte ve doğum sonrası hastalık riskini artırmaktadır. Yapılan araştırmalara göre, rafine karbonhidratların ve yağ oranı yüksek gıdaların yüksek oranda tüketilmesi, hamilelik sırasında çocuklarda obezite, KVH ve tip-2 DM geliştirme risk oranını artırmaktadır (Ardebili, 2015). Bu özellikle diyet değişiklikleri ile ilgilidir. Evde hazırlanan yemekler yerine kalorisi ve katkı maddeleri artırılmış hazır gıdaların tüketiminin artması bu durumun başlıca nedenidir. Diyet yönergeleri, içerikleri ne olursa olsun, ilave kalorili tatlandırıcıların tüketimini sınırlandırılmasını önerir. 2015-2020 Diyet Rehberi, obeziteye önlem almak için serbest şeker tüketiminin günlük enerjinin yüzde 10'unu geçmemesi gerektiğini vurgulanmaktadır (Aşıcı ve ark., 2020).

Oksidatif stres, reaktif oksijen radikallerinin vücudun doğal AO enzim sistemini baskı uygulaması olarak tanımlanır. ROS, oksijenli tepkimelerin sonucu olarak meydana gelmiş oksijeni içermektedir. ROS sentezi AO savunma kapasitesini üstüne çıktığında canlıda fonksiyon ve yapı birliğinde toksik etkilere sebep olur. Bu serbest radikallerin olumsuz sonuçlarını sınırlamak için hücrelerde kendi yapılarını SOD, CAT ve GSH-Px gibi enzimlerle savunmaya alır. ROS ve oksidatif stres, zarin yağlarını, aminoasitler ve nükleik asitler ile doğrudan tepkimeye girerek hücresel işlev bozukluğuna ve apoptoz ve nekroz yoluyla ölüme neden olmaktadır. Ayrıca oksidatif stres, kalp kası işlev bozukluğuna yol

açarak kalp işlev bozukluğunu artırmaktadır. Başka bir çalışma da ise, dokuların küçük konsantrasyonlarda ROS'a maruz kalması, endojen AO'ların gen ekspresyonunu uyarsa bile, ROS'un tamamen zararlı olmayacağı ve dolayısıyla koruyucu olabileceğini öne sürülmüştür (Kırhan ve Büyükhatipoğlu, 2019).

Deneyssel çalışmalar sonucunda fruktozun endojen AO türler olan indirgenmiş GSH, SOD, CAT, GSH-Px gibi AO enzim aktivite düzeninde düşüşe neden olabileceği gözlemlenmiştir. Ayrıca fruktoz ile beslenen kemirgenlerde ROS kaynağı olan oksidan enzimlerin ve mitokondrilerin aktivasyonunun artması sonucu oksidatif stres gözlemlenmiştir (Zorlu, 2018). Fruktozdan zengin diyet, aşırı ROS oluşumuna ve aynı zamanda AO savunma mekanizmalarında azalmaya katkıda bulunur, böylece oksidatif stresi hızlandırır. Sıçanlara 10 hafta süreyle fruktoz verilerek yapılan çalışmada, kontrol grubuna göre TAS seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlenirken, TOS düzeyinde bir artış gözlenmiştir (Zorlu, 2018). Bizim bu çalışmamızda da HFCS verilen yumurta gruplarında diğer gruplara göre TOS seviyesinde anlamlı bir artış ve TAS seviyelerinde de anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Hem sıçanlarla yapılan deneyler sonucunda hem de tavuk *in vivo* çalışmamızda istatistiki verilerin anlamlandırılması konusunda yüksek oranda benzerlikler görülmektedir. Yalnız bu alanda yapılan çalışmaların çeşitliliğinin azlığı dolayısıyla bir genellemede bulunmak için daha fazla örnek çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yüksek fruktoz ve serbest yağ asitleri oksidasyonu, asetil-CoA seviyelerini artırır ve TCA döngü aktivitesini hızlandırır. NADH ve FADH₂ gibi indirgeyici eşdeğerlerin artan üretiminin bir sonucu olarak ROS üretimi de artar. Yüksek fruktoz ve doymuş yağ asitlerinin tüketimi, serbest yağ asitlerini ve hepatik *de novo* lipogenezi artırır, NADPH rejenerasyonunun bozulmasına neden olur, oksidatif durumu indükler ve hücreyi peroksidasyona daha duyarlı hale getirir. Yüksek fruktoz tüketiminin neden olduğu oksidatif stresin böbrek dokusundaki AO enzimlerin aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (Yalçımın Öcal, 2019). Seraphim ve ark. günde 10 ml fruktoz alan sıçanların renal oksidatif stres, nitrik oksit ve inflamasyon belirteçlerinde artış olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Francisqueti ve ark. yaptığı çalışmada 24 hafta boyunca %30 fruktoz ile beslenen sıçanların böbrek AO kapasitesini azaltarak oksidatif strese neden olduğu ve fruktoz alımı durdurulduğunda bu parametrelerin düzeldiği yayınlanmıştır (Yürük ve ark., 2019). Çalışmamızda da HFCS verilen yumurta gruplarında diğer gruplara göre oksidatif stres indeksinin benzer şekilde

yüksek olduğu tespit edilmiştir. Fruktozun yüksek miktarda alımının sadece oksidatif stresi arttırmakla kalmayıp, metabolik sendroma kadar ağır tablolar sunmasıyla beraber; beslenmeden kaldırılması durumunda inflamasyonu, mitokondrial fonksiyon bozukluğunun gerilemesi ve hipokampustaki oksidatif stresin azalmasını sağladığı da bazı çalışmalarda konu edinilmiştir.

ROS, DNA'da genetik mutasyon oluşumlarını ve yapı da değişimler oluşturarak DNA hasarına neden olabilir. Ayrıca ROS normal olmayan gen ekspresyonuna, hücre-hücre iletişimin bozulmasına ve 2. haberci sistemlerinin modifiyeye uğramasına neden olarak hücre proliferasyonunda yükselişe yada başlatılmış hücre popülasyonu apoptozunda düşüşe sebep olabilmektedir (Güner ve ark., 2021). Vücut ROS'ların oluşturduğu zarara karşı AO savunma sistemi olarak bilinen mekanizma oluşturmuştur. AO'lar endojen ve ekzojen yapılardan oluşur. Oluşmuş oksidanların sebep olduğu sorunlar hücre içinde ve hücre dışında savunma sistemleri tarafından inaktive edilirler. Hücre içinde bulunan serbest radikal süpürücü enzimler ana savunma hattını oluşturur. Bu enzimler SOD, glutatyon-S-transferaz, GSH-Px, GR, CAT ve sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko, ve Se gibi maddeler bu enzimler için elzemdir (Süner ve ark., 2014). ROS'ların vücutta neden olduğu oksidatif stresi azaltmak için doğal bileşiklerin (AO'ların) kullanılması hayati önem taşımaktadır. Bu çalışmada, HFCS'in embriyo üzerinde oluşturduğu sitotoksik etkiler ve AO etkileri ile bilinen Se koruyucu etkileri araştırıldı.

Se önemli bir eser elementtir. Düşük Se seviyeleri, CA türleri ve KVH gibi farklı rahatsızlıklarda risk faktörüdür. AO selp'lerin, artan ROS ve RNS'den kaynaklanan strese karşı organizmayı korumada önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Se önemli bir element olduğu kadar toksik bir eser element olduğu bilinmektedir. Se etkisi formuna ve yoğunluğuna ilişkili bir şekilde değişmektedir. Aşırı Se seviyelerinin, protein-tiyol bileşiklerinin oksidasyonunu ve nihayetinde hücre kaybına sebep olabilen ROS oluşmasını tetikleyebileceğini gözlemlenmektedir. Sonuç olarak Se organizmada değişik doz oranlarda oksidan ve AO etkiler gösterebilmektedir. (Tan, 2019). Se noksanlığından GSH-Px aktivite oranında %90 'a kadar azalma gözlenmekte ve böylece vücutta AO savunması tam anlamıyla gerçekleşmemektedir. (Underwood, 1977). Shen ve ark. sodyum selenit'in hücre hattında ROS oluşumunu önemli ölçüde arttırdığını ve hücrede GSH tükenmesine neden olduğunu gözlemlemişlerdir ($p<0.05$) (Tan, 2019). DeVore ve ark. selenyum takviyesinin farklı vücut

bölgelerindeki kaslarda GSH-Px aktivitesi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada GSH-Px aktivitesinin arttığı ve lipid peroksidasyonunun azaldığı gözlemlenmiştir Petrovi ve ark. yapmış oldukları çalışma da iki farklı seviyede organik, inorganik Se kullanmışlar. Çalışmalarının sonucunda organik Se grubunda AO etkisinin ve lipid peroksiti düşürücü etkisinin daha fazla olduğunu bulmuşlardır (Kılınç, 2013). Yin ve arkadaşları (2014), farelerde deneysel sedef hastalığında E vitamini + Se uygulamasının oksidatif stres seviyesini azalttığını, SOD ve GSH-Px aktivitelerini artırdığını bildirmiştir (Gültekin, 2015). Çalışmamızda HFCS+Se verilen grubun HFCS grubuna oranla, OSI değeri karşılaştırılmasında 2 kat daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Se'un HFCS'nin oluşturduğu oksidatif strese karşı koruyucu rolünün olduğunu bize göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada selenyum eksikliği olan böbrek epitel hücrelerinin H_2O_2 'e daha duyarlı olduğunu ve selenyum destekli hücrelere göre daha yüksek apoptoza sahip olduğunu bildirdi. (Kayanoki ve ark., 1996) Bu bilgiler doğrultusunda selenyum eksikliğinin insan vücudu için zararlı etkileri olabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Çalışmamızda HFCS'nin vücuttaki oksidan etkilerini ve vücutta antioksidan bir rol üstlenen Se bağlı olarak gelişen değişiklikleri belirlemek için TAS TOS verileri kullanılarak ölçüm yapılmıştır. Deneye öncesi grubumuzdan alınan ve derin dondurucuda (-80) muhafaza edilen albüminler ile diğer pellet eklemesi yapılan grupların kuluçkanın 8. gününde alınan albüminler için biyokimyasal analiz yapılmıştır. Biyokimyasal analiz veriler sonucu elde ettiğimiz sonuçlar;

- 1) TAS ortalama değerleri HFCS grubunda azalma gözlemlenirken diğer gruplarda çok fazla farklılık gözlenmedi. TAC seviyesi doğrudan AO seviyeleri ile ilişkili olduğu için HFCS'nin AO seviyelerini düşürdüğü buradan teyit edildi. Buradan HFCS'nin AO seviyelerini düşürerek oksidatif strese neden olduğu düşünülebilir.
- 2) TOS ortalama değerlerinde post ve prekontrol gruplarına göre HFCS ve HFCS+Se gruplarında artış gözlemlendi. TOS seviyesi doğrudan oksidan seviyeleri ile ilişkili olduğu için HFCS'nin oksidan seviyelerini artırdığı buradan teyit edildi. Buradan HFCS'nin oksidan seviyelerini arttırarak oksidatif strese neden olduğu düşünülebilir.
- 3) OSI ortalama değerleri prekontrol gruplarına göre postkontrol, HFCS ve HFCS+SEL gruplarında artış gözlemlendi. OSI'in en fazla HFCS grubunda olduğu (16.195), ve HFCS+Se grubunun ortalamasının (7.718) 2 katından fazla olduğu gözlemlendi. Buradan HFCS'nin oksidatif stresi doğrudan artırdığını ve Se bunu baskıladığını göstermektedir.

Çalışmamızda HFCS'nin oksidatif stresi arttırdığını teyit etmiş olduk. HFCS organizmada oksidatif stresi arttırarak hücre hasarına hatta hücre ölümüne neden olmaktadır. Verilerimiz doğrultusunda AO bir element olan Se oksidatif strese karşı koruyucu bir rol üstlendiği gözlemlendi. Se önemi bu çalışma sayesinde bir kez daha teyit edildi.

Sonuç olarak çalışmamızda Se'un HFCS içeren gıda maddelerinin neden olduğu oksidatif strese karşı savunma oluşturmada etkili olabileceği görülmüştür.

6.2. Öneriler

Yıllar içinde değişen yaşam tarzı değişikliği beraberinde birçok sağlık sorunu ile karşı karşıya kalmamıza neden olmuştur. Daha fazla araba kullanmak, televizyon karşısında daha fazla vakit geçirmek, masa başında daha fazla çalışmak, daha fazla karbonhidrat içeren besinler tüketmek ve buna bağlı olarak tüketilen, harcanan kaloriler arasında oluşan dengesizlik, kiloda artışa, obezite ve beraberindeki birçok sağlık problemleri yadsınamaz bir gerçek olarak karşımıza çıkmaktadır. Beslenme, kontrol edilebilen ve bu nedenle sağlık üzerinde doğrudan etkisi olan bir yaşam tarzı bileşenidir. Bu nedenle bulaşıcı olmayan kronik hastalık risklerini azaltmak için koruyucu beslenme önerileri uygulanmalı ve kilo kontrolü sağlanmalıdır. Bu nedenle obezite ve diğer sağlık sorunlarından korunmak için toplumun yaşam tarzını gözden geçirmesi ve tükettiği besinlere dikkat etmesi gerekmektedir.

Toplum olarak daha sağlıklı bir yaşam için;

1. Sağlıklı beslenme konusunda bilgi düzeyini artırmak için çalışmalarının yaygınlaştırılması,
2. İnsanlarda beslenme ve tüketici bilinci oluşturulması için topluma fruktoz içeren besin öğelerinden uzak dengeli ve yeterli beslenme konusunda eğitimlerin verilmesi,
3. Özellikle medya araçları kullanılarak bu çalışmaların yapılması ve alanında uzman diyetisyenlerin aktif rol almasının sağlanması, şekerli ve şekerli içecek reklamların bireyleri özendirici şekilde olmamasına dikkat edilmesi, bu tarz reklamlara kısıtlama getirilmesi,
4. Sağlıklı yaşam tarzının mühim etkenlerinden biri aktivite oranının toplumda artırılması için eğitim kurumlarınca bu konuya yönelik eğitimler verilmesi, toplumda farkındalık yaratmak ve aktiviteye teşvik etmek için fiziksel aktivite uygulamaların yaygınlaştırılması,
5. "Gıda Güvenliği ve Kalite Kontrol ve Kontrol" yönetmeliğine uygun olarak gıdalara "fruktoz içerir" ibaresinin eklenmesi,
6. Bireylerin, etiket okuma konusunda bilinçlendirilmesi
7. Toplum genelinde fruktoz alımını saptamaya yönelik çalışma sayısının artırılması,
8. Tüm yaş grupları tarafından fruktoz tüketimi azaltılmalı, riskli gruplarda fruktoz alımının kısıtlanması konusunda önlemler alınması
9. Olası tüm risklerin ortadan kaldırılması önerilmektedir.

7. KAYNAKÇA

- Acar, Ö. (2015). *Sıçanlarda siklofosamid nedenli hepatotoksistide oksidatif stres ve karaciğer hasarına karşı selenyumun koruyucu etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, ESOGÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Akhavan, T., & Anderson, G. H. (2007). Effects of glucose-to-fructose ratios in solutions on subjective satiety, food intake, and satiety hormones in young men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(5), 1354-1363.
- Ardebili, E. Y. (2015). *Gebelik döneminde tüketilen yüksek fruktozlu mısır şurubunun sıçanlarda anne ve yavrulara etkilerinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Arslan, S., & Şanlıer, N. (2016). Fruktoz ve sağlık. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(3), 150-158.
- Aşıcı, N., Oturak, G., & Ekerbiçer, H. (2020). Geçmişten günümüze yüksek fruktozlu mısır şurubu ve sağlık etkileri üzerine bir derleme. *Sakarya Tıp Dergisi*, 10(Özel Sayı), 57-68.
- Bodakçi, E., & İbrahim, V. A. S. İ. (2020) Gut ve Paget hastalığı birlikteliği; bir tesadüf mü?. *Eskisehir Medical Journal*, 1(1), 18-21.
- Borgen, I., Aamodt, G., Harsem, N., Haugen, M., Meltzer, H. M., & Brantsaeter, A. L. (2012). Maternal sugar consumption and risk of preeclampsia in nulliparous Norwegian women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(8), 920-925.
- Bozkurt, N. (2014). *DMBA ile oluşturulan rat karaciğer hasarında resveratrol ve pekmezin karaciğer enzimleri ve oksidatif stres parametreleri üzerine etkilerinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Brantsater, A. L., Haugen, M., Samuelsen, S. O., Torjusen, H., Trogstad, L., Alexander, J., ... & Meltzer, H. M. (2009). A dietary pattern characterized by high intake of vegetables, fruits, and vegetable oils is associated with reduced risk of preeclampsia in nulliparous pregnant Norwegian women. *The Journal of Nutrition*, 139(6), 1162-1168.
- Büyüksulu, N., & Yiğitbaşı, T. (2015). Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 5(3), 197-203.
- Chen, W. L., Wang, Y. Y., Zhao, A., Xia, L., Xie, G., Su, M., ... & Jia, W. (2016). Enhanced fructose utilization mediated by SLC2A5 is a unique metabolic feature of acute myeloid leukemia with therapeutic potential. *Cancer cell*, 30(5), 779-791.
- Cihangiroğlu, A. (2014). *Fruktozla oluşturulan nefrotoksisite modelinde Rifaksimin'in önleyici rolü/The preventive role of rifaximin in fructose induced nephrotoxicity*. Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ.
- Coşansu, G. (2015). Diyabet: Küresel bir salgın hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31, 1-6.

Cozma, A. I., & Sievenpiper, J. L. (2014). The role of fructose, sucrose and high-fructose corn syrup in diabetes. *European endocrinology*, 10(1), 51.

Çetin, M., Deniz, G., Polat, Ü., & Yalçın, A. (2002). Broylerlerde inorganik ve organik selenyum ilavesinin biyokimyasal kan parametreleri üzerine etkisi. *Uludağ Univ. J. Fac. Vet. Med.* 21 59-63.

Dane, Ş. (2011). Doğal beslenmeye insan eliyle müdahale fruktoz şurubu. *Bilim ve Teknik Dergisi*, 44 (519):54- 7.

Demirci, K. (2010). *Paliperidonun rat beynindeki oksidan/antioksidan sistem üzerine etkileri*. Uzmanlık Tezi, SDÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Isparta.

Demirer, E., Ayten, Ö., & Taş, D. (2014). Angiogenesis and anti-angiogenic treatments. *J Clin Anal Med*, 5(1), 75-9.

Dornas, W. C., de Lima, W. G., Pedrosa, M. L., & Silva, M. E. (2015). Health implications of high-fructose intake and current research. *Advances in nutrition*, 6(6), 729-737.

Ekin, E. F. E., Dağdeviren, A., Kaymaz, F. F., & Tufan, A. Ç. (2021). ,Tavuk embriyosu koryoallantoik membranında görülen anjiyogenez sürecinde c-tipi natriüretik peptid-3 ve natriüretik peptid reseptör-b mrna ifadelerinin analizi: tanımlayıcı bir çalışma. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 47(2), 165-175.

Emre, A. T. A. Y., Ayekin, S., Hatipoğlu, R. Z., Kural, M. C., Kuseyri, M., Taçyıldız, Y., ... & Ertekin, T. (2020). The effect of temperature on angiogenesis in chicken embryos. *Kocatepe Veterinary Journal*, 13(1), 60-68.

Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*, 37(4), 277-285.

Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*, 38(12), 1103-1111.

Erol, M. K. (2011). *Yoğun bakım hastalarında propofol, deksmedetomidin, ve midazolam infüzyonlarının sedasyon, oksidan? antioksidan sistem üzerine etkilerinin karşılaştırılması*. Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa.

Etili, M., Karahan, O., Akkaya, Ö., & Savaş, H. B. (2021). Cilostazol induces angiogenesis and regulates oxidative stress in a dose-dependent manner: A chorioallantoic membrane study. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 29(4), 449.

Genç, E. S. (2019). *Erkeklerle uygulanan antioksidan terapisinin tekrarlayan gebelik kayıplarına etkisi: Bir meta analiz çalışması*. Yüksek Lisans Tezi, Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Goncalves, M. D., Lu, C., Tutnauer, J., Hartman, T. E., Hwang, S. K., Murphy, C. J., ... & Yun, J. (2019). High-fructose corn syrup enhances intestinal tumor growth in mice. *Science*, 363(6433), 1345-1349.

Gonzalez, J. T., Fuchs, C. J., Betts, J. A., & Van Loon, L. J. (2017). Glucose plus fructose ingestion for post-exercise recovery—greater than the sum of its parts?. *Nutrients*, 9(4), 344.

Gübür, S. (2015). *Basit karbonhidrat içeriği yüksek diyetle beslenen sıçanlarda yeşil çayın antioksidan etkisinin incelenmesi*. Doktora Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Gülcü Bulmuş, F. (2006). *Kronik hiperhomosisteinemi oluşturulan ratlarda alfa-lipoik asidin plazma ve çeşitli dokularda oksidan antioksidan sistem üzerine etkilerinin araştırılması*. Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ.

Gültekin, M. (2015). *Anemili köpeklerde oksidatif stres ve donörlere vitamin E+ selenyum uygulamasının saklanan tam kanın kalitesi üzerine etkileri*. Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

Güner, A., Güner, Ö., & Karabay, Ü. (2021) Giresun Tombul Fındık (*Corylus avellana* L.) Yağının Serviks, Meme ve Kolon Kanseri Hücrelerinde Sitotoksik ve Antianjiyojenik Aktivitesi. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 11(2), 916-926.

İlhan, N. (1998). *Deneyisel olarak karaciğer iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulan kobaylarda oksidan ve antioksidan sisteminin incelenmesi/Analysis of oxidant and antioxidant system in experimental liver ischemia reperfusion injury in guinea pigs*. Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.

İşgüzar, Y., & Akbulut, G. (2016). Yüksek fruktoz tüketimi ve kanser. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1(2), 35-40.

Jalal, D. I., Smits, G., Johnson, R. J., & Chonchol, M. (2010). Increased fructose associates with elevated blood pressure. *Journal of the American society of nephrology*, 21(9), 1543-1549.

Jen, K. C., Rochon, C., Zhong, S., & Whitcomb, L. (1991). Fructose and sucrose feeding during pregnancy and lactation in rats changes maternal and pup fuel metabolism. *The Journal of nutrition*, 121(12), 1999-2005.

Johnston, R. D., Stephenson, M. C., Crossland, H., Cordon, S. M., Palcidi, E., Cox, E. F., ... & Macdonald, I. A. (2013). No difference between high-fructose and high-glucose diets on liver triacylglycerol or biochemistry in healthy overweight men. *Gastroenterology*, 145(5), 1016-1025.

Bulut, İ. K., & Mir, S. (2011). Fruktoz ve böbrek hastalıkları. *Cumhuriyet Medical Journal*, 33(4), 499-507.

- Karabulut, D. U. (2010). *45 yaş ve altında Akut Miyokard Enfarktüsü geçiren hastalarda oksidatif stres belirleyicisi olarak total oksidan status (Tos), total antioksidan status (Tas) ve oksidatif stres indeksinin (Osi) seyri*. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul.
- Karaoğlu, M. (2011). Yüksek fruktozlu mısır şurubu. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 33, 1-12.
- Kasapçopur Özel, G. S., & Birdane, Y. O. (2014). Antioksidanlar. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 7(2):41-52.
- Kayanoki, Y., Fujii, J., Islam, K. N., Suzuki, K., Kawata, S., Matsuzawa, Y., & Taniguchi, N. (1996). The protective role of glutathione peroxidase in apoptosis induced by reactive oxygen species. *The Journal of Biochemistry*, 119(4), 817-822.
- Kılınç, Ö. O. (2013). *İlave organik ve inorganik selenyum preparatlarının ve ilave vitamin E'nin yumurta tavuklarında verim ve bazı kan parametrelerine, yumurta selenyum içeriğine ve plazma glutasyon peroksidaz enzim aktivitesine etkisinin belirlenmesi*. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Zootekni Anabilim Dalı, Konya
- Kırhan, İ., & Büyükhatipoğlu, H. (2019). Akut dekompanse kalp yetersizliği hastalarında oksidatif stres indeksinin değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 16(2), 375-379.
- Korkmaz, A. (2008). Fruktoz; Kronik hastalıklar için gizli bir tehdit. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 7(4), 343-346.
- Köseler Beyaz, E., & Kızıltan, G. (2019). Farklı Miktarlarda Tüketilen Fruktozun, Vücut Ağırlığı ve Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47(1), 14-23.
- Lustig, R. H., Mulligan, K., Noworolski, S. M., Tai, V. W., Wen, M. J., Erkin-Cakmak, A., ... & Schwarz, J. M. (2016). Isocaloric fructose restriction and metabolic improvement in children with obesity and metabolic syndrome. *Obesity*, 24(2), 453-460.
- Macit, S., & Akbulut, G. (2015). Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 43(1), 59-65.
- Malik, V. S., & Hu, F. B. (2015). Fructose and cardiometabolic health: what the evidence from sugar-sweetened beverages tells us. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(14), 1615-1624.
- Mayes, P. A. (1993). Intermediary metabolism of fructose. *The American journal of clinical nutrition*, 58(5), 754S-765S.
- Melanson, K. J., Zukley, L., Lowndes, J., Nguyen, V., Angelopoulos, T. J., & Rippe, J. M. (2007). Effects of high-fructose corn syrup and sucrose consumption on circulating glucose, insulin, leptin, and ghrelin and on appetite in normal-weight women. *Nutrition*, 23(2), 103-112.

- Mock, K., Lateef, S., Benedito, V. A., & Tou, J. C. (2017). High-fructose corn syrup-55 consumption alters hepatic lipid metabolism and promotes triglyceride accumulation. *The Journal of nutritional biochemistry*, 39, 32-39.
- Nakagawa, T., Lanaspa, M. A., San Millan, I., Fini, M., Rivard, C. J., Sanchez-Lozada, L. G., ... & Johnson, R. J. (2020). Fructose contributes to the Warburg effect for cancer growth. *Cancer & Metabolism*, 8(1), 1-12.
- Nguyen, S., Choi, H. K., Lustig, R. H., & Hsu, C. Y. (2009). Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *The Journal of Pediatrics*, 154(6), 807-813.
- Nithya, S., Deepika, A., Rehman, A., & Abineeshwar, G. (2019). Potential metabolic effects with use of high-fructose corn syrup in foodstuffs: A review. *Drug Invention Today*, 11(1).
- Orak, E., Anardag, R. X., & Orak, H. (2000). Selenyum ve Kalp Hastalıkları ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern. Arş*, 28, 230-238.
- Örek, Y. Ş., & Mertoğlu, C. (2020). Yüksek fruktozlu mısır şurubunun insan sağlığına etkileri. *Van Tıp Dergisi*, 27(3), 371-382.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336.
- Özgen, E. (2020). *Endometriyal Polip olgularında total oksidan, antioksidan ve Tiyol-disülfid homeostazının incelenmesi*. Doctoral dissertation, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.
- Özgürtaş, T. (2009). Anjiyogeneizde bir in-vivo model: civciv koriyoallantoik membran. *Gülhane Tıp Dergisi*, 51(1), 67-69.
- Öztürk, Ö., Akkaya, A., Argüz, G., Özmen, Ö., Kavruk, O., & Kaplan, Ş. (2015). Yüksek oranda fruktoz içeren mısır şurubunun solunum sistemine etkisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 22(1), 1-7.
- Pal, A. D. (2007). A novel insight into anti-angiogenic foods. *Int J Food Sci Nutr*, 2, 87-93.
- Rayman, M. P. (2012). Selenium and human health. *The Lancet*, 379(9822), 1256-1268.
- Rebollo, A., Roglans, N., Alegret, M., & Laguna, J. C. (2012). Way back for fructose and liver metabolism: bench side to molecular insights. *World journal of Gastroenterology: WJG*, 18(45), 6552.
- Rutledge, A. C., & Adeli, K. (2007). Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutrition reviews*, 65(suppl_1), S13-S23.

Savran, M., Ozmen, O., Erzurumlu, Y., Savas, H. B., Asci, S., & Kaynak, M. (2019). The impact of prophylactic lacosamide on LPS-induced neuroinflammation in aged rats. *Inflammation*, 42(5), 1913-1924.

Schorin, M. D. (2005). High fructose corn syrups, part 1: Composition, consumption, and metabolism. *Nutrition Today*, 40(6), 248-252.

Serdal, Ö. Ğ. Ü. T., & Emrah, A. T. A. Y. (2012). Yaşlılık ve oksidatif stres. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 19(2), 68-74.

Smeraglio, A. C., Kennedy, E. K., Horgan, A., Purnell, J. Q., & Gillingham, M. B. (2013). Change in postprandial substrate oxidation after a high-fructose meal is related to body mass index in healthy men. *Nutrition research*, 33(6), 435-441.

Süner, A., Polat, M., Sezen, H., Şavik, E., Hakan, K. A. Y. A., & Köroğlu, S. (2014). Uzun süreli sigara kullanımının oksidatif stres üzerine etkisi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 11(2), 138-145.

Swain, B. K., Johri, T. S., & Majumdar, S. (2000). Effect of supplementation of vitamin E, selenium and their different combinations on the performance and immune response of broilers. *British Poultry Science*, 41(3), 287-292.

Tamer, F. (2017). *Farelerde diyet yağ asitleri ve fruktozun bazı inflamatuvar medyatörler ve yağ asit biyosentezi üzerine etkileri*. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Tan, E. (2019). *Tiroid hücrelerinde Bisfenol A'nın toksik etkileri ve selenyum bileşiklerinin koruyucu rolünün değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Tappy, L., & Lê, K. A. (2010). Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiological reviews*.

Tappy, L., Lê, K. A., Tran, C., & Paquot, N. (2010). Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. *Nutrition*, 26(11-12), 1044-1049.

Terzioğlu, E. (2015). *Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi'nde çalışan 20-64 yaş arası yetişkin bireylerde şekerli ve tatlandırıcı içecek tüketiminin enerji alımı ve obezite üzerine etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Toprak, D. (2011). Hepatosteatoz (Yağlı Karaciğer Hastalığı). *The Journal of Turkish Family Physician*, 2(2), 50-57.

Turasan, E. (2014). *Yüksek fruktozlu mısır şurubunun sıçanlarda subkronik etkisinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Underwood EJ (1971). Trace elements in human and animal nutrition, 3 rd Edition, Academic Press, New York p. 116.

Valdes, T. I., Kreutzer, D., & Moussy, F. (2002). The chick chorioallantoic membrane as a novel in vivo model for the testing of biomaterials. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 62(2), 273-282.

Wang, D. D., Sievenpiper, J. L., de Souza, R. J., Chiavaroli, L., Ha, V., Cozma, A. I., ... & Jenkins, D. J. (2012). The effects of fructose intake on serum uric acid vary among controlled dietary trials. *The Journal of nutrition*, 142(5), 916-923.

White, J. S. (2013). Challenging the fructose hypothesis: new perspectives on fructose consumption and metabolism. *Advances in nutrition*, 4(2), 246-256.

Yalçinkaya, İ., Güngör, T., Başalan, M., Çınar, M., & Saçaklı, P. (2010). Broyler rasyonlarında organik selenyum ve vitamin E kullanımının performans, iç organ ağırlıkları ve kan parametreleri üzerine etkisi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16(1), 27-32.

Yalçımın Öcal, H. (2019). *CD36 ve lipid peroksidasyonuna diyetle alınan tekli doymamış yağ asitleri, doymuş yağ asitleri ve fruktozun etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Yamazaki, M., Munetsuna, E., Yamada, H., Ando, Y., Mizuno, G., Murase, Y., ... & Ohashi, K. (2016). Fructose consumption induces hypomethylation of hepatic mitochondrial DNA in rats. *Life sciences*, 149, 146-152.

Yılmaz, H. K., & Yılmaz, H. Ö. (2019). Fruktoz tüketimi ve sağlık üzerine etkileri. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(2), 50-57.

Yılmaz, İ. (2010). Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 17(2), 143-154.

Yürük, A. A., & Nergiz-Ünal, R. (2019). Diyetle alınan fruktozun kronik hastalıkların gelişmesinde ve prognozunda etkisi var mıdır?. *Florence Nightingale Hemsirelik Dergisi*, 27(1), 63.

Zorlu, G. (2018). *Yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketen sıçanlarda olası davranış değişikliklerinin görüntü işleme teknikleriyle analizi/Analysis of possible behavior changes by image processing techniques in high fructose corn syrup consuming rats*. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı, Elazığ.

8.EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma
Merkezi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : B.30.2.AKD.0.05.07.00/ 14 %
Konu :

Sayın
Dr.Öğr.Üyesi Hasan Basri SAVAŞ
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya A.D. Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuza başvuruda bulunduğunuz,
"Tavuk İn vivo Koryoallantoik Membran Modelinde Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun (HFCS)
Oksidan Sisteme Etkileri ve Selenyumun Muhtemel Koruyucu Rolü" adlı araştırma projeniz
Kurulumuzun 05.04.2021 tarihli toplantısında görüşülerek, söz konusu çalışmanın "Hayvan Deneyleri
Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik" madde 4 (1/d) gereği çalışma için
etik kurul izni alınmasına gerek olmadığına, karar verilmiştir

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr. Nazmi YARAŞ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Başkanı

EK-2: İntihal Raporu

ORJİNALLİK RAPORU

%11

BENZERLİK ENDEKSİ

%10

İNTERNET KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%3

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%2

2

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

%1

3

acikerisim.baskent.edu.tr

İnternet Kaynağı

%1

4

acikerisim.alanya.edu.tr

İnternet Kaynağı

%1

5

Submitted to Akdeniz University

Öğrenci Ödevi

%1

6

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<%1

7

Submitted to Bahcesehir University

Öğrenci Ödevi

<%1

8

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

<%1

9

hdl.handle.net

İnternet Kaynağı

<%1

9. ÖZGEÇMİŞ

I-Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı : Özlem ŞANLI EŞME

II- Eğitim Bilgileri

- 2020-2022: Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Yüksek Lisans
- 2012-2016 : Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik – Lisans

III- Mesleki Deneyimi

- 2017-2018: Ankara Üniversitesi Kalp Merkezi – Servis Hemşiresi
- 2018- : Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi – Yoğun Bakım Hemşiresi

IV- Bilimsel Faaliyetleri

Projeler: Tavuk İnvivo Koryoallantoik Membran Modelinde Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun Oksidan Sisteme Etkileri ve Selenyumun Muhtemel Koruyucu Rolü, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı Lisansüstü Tez Projesi, Proje No: 2021-04-01-LTP02