

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA FARKLI BESİNSEL
YAĞLARIN POSTPRANDİAL
İNFLAMASYON ETKİLERİNİN
SİRKADİYEN RİTME GÖRE
KARŞILAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

H. Gül TEMELLİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Tayfun GÜLDÜR

MALATYA-2013

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA FARKLI BESİNSEL
YAĞLARIN POSTPRANDIAL
İNFLAMASYON ETKİLERİNİN
SİRKADİYEN RİTME GÖRE
KARŞILAŞTIRILMASI

H. Gül TEMELLİ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Tayfun GÜLDÜR
Bu araştırma, TÜBİTAK tarafından 111S535 proje numarası ile
desteklenmiştir.

MALATYA-2013

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bu çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tıbbi Biyokimya Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı,

Prof. Dr. İsmail TEMEL



Danışman

Prof. Dr. Tayfun GÜLDÜR



Üye

Doç. Dr. M. Çağatay TAŞKAPAN



ONAY :

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu...../...../2013 tarih ve 2013/.....sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Sedat YILDIZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin süresince, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşıp desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Tayfun Güldür'e, tez çalışmamda büyük emeği geçen Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'ndan Sayın Doç. Dr. Başak Kayhan'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Sayın Dr. Harika Gözükara'ya ve tecrübeleri, manevi desteğiyle yanımda olan Değerli Dr. Fatma Özyalın'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma 111S535 proje numarası ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir. Adı geçen kuruma teşekkür ederim.

Ayrıca her zaman yanımda olan ve beni destekleyen sevgili aileme ve arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Postprandial faz yemek alınmasından sonra 3 ile 6 saat içinde en yüksek seviyeye ulaşmakta ve 9 saatte sona ermektedir. Her yemeğin düşük şiddetli ve kısa süreli bir inflamatuvar cevaba neden olduğu genel olarak kabul edilen bir olgudur. Şilomikronlar ve şilomikron remnantlarının postprandial plazmada artan major lipoproteinler olduğu düşünülmektedir. Postprandial lipemi, HDL ve LDL kolesterolün de dahil olduğu total kolesterol seviyelerinden bağımsız olan, kardiyovasküler hastalıklar için potansiyel bir risk faktörü olarak gösterilmektedir.

Endotelial disfonksiyon endotelyumda proinflamatuvar değişikliklerle başlayan, lökosit adhezyonu ve transmigrasyonu ile sonuçlanan reaksiyon serisiyle karakterizedir ki bunlar da aterogenezin erken aşamaları olarak kabul edilmektedir. Son bulgular, postprandial plazmada oluşan triaçilgliserolden zengin lipoproteinlerin vasküler inflamasyonu etkilediğine dikkat çekmektedir. Besinsel lipoproteinlerin endotelial etkileri, içerdikleri yağ asidi kompozisyonuna bağlıdır. Çalışmalar, besinlerle alınan yağ asitlerinin tipi ile kardiyovasküler hastalıklara yakalanma derecesi arasında kuvvetli bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. Öğündeki doymuş yağ asidi yüzdesi ve n-3/n-6 çoklu doymamış yağ asitleri oranı postprandial inflamatuvar cevabın büyüklüğünü belirlemektedir.

Sirkadiyen saat; günlük aydınlık/karanlık siklus içerisinde uyku, aktivite, beslenme ve metabolizmayı kapsayan pek çok farklı davranışsal ve fizyolojik işlevin koordinasyonunu sağlamaktadır. Biyolojik ritim; besinsel lipidlerin absorpsiyonunu, şilomikronların sentezinde rol alan mikrozomal transfer proteinleri ve apoB 48 proteinlerinin ifade edilmesini, plazma triaçilgliserol ve postprandial remnant lipoproteinlerinin seviyelerini büyük oranda etkilemektedir. Sirkadiyen ritim lipid metabolizmasını çift yönlü olarak regüle etmektedir. Ancak, farklı yağ asitleriyle günün aydınlık/karanlık siklusu etkileşiminin postprandial inflamasyonu nasıl etkilediği hala bilinmemektedir. Dahası günün farklı zamanlarında tüketilen besinsel yağların postprandial inflamasyon belirteçlerini etkileyip etkilemediği açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir. Burdan yola çıkarak çalışmada, günün karanlık/aydınlık sikluslarında farklı diyetel yağların vasküler ve sistemik

postprandial inflamasyonunun karşılaştırılması amaçlanmıştır. Kan örneklerinde, inflamatuvar cevapta yer alan IL-1, TNF- α , IL-6 ve çözümlü adhezyon molekülleri (sVEGF, sE-selektin) ELISA yöntemiyle tayin edilmiştir. Monosit, granülosit, lenfosit seviyeleri ve VCAM1, ICAM-1, L-selektin seviyeleri de bu hücreler üzerinden akım sitometrik analizlerle belirlenmiştir.

Ayçiçek yağı ve zeytin yağı uygulamaları hem aktif hem de pasif periyotta serum VEGF ve TNF- α düzeylerini düşürürken, pasif periyotta sE-selektin düzeyini düşürdü. Beklenenin tersine balık yağı uygulaması hem aktif hem de pasif periyotta serum VEGF düzeyini , aktif periyotta ise TNF- α düzeyini düşürdü. Diğer taraftan tereyağı ve balık yağı, zeytin yağı ve ayçiçeği yağına göre daha fazla CD reseptöründe artışa neden oldu. Adheziv karakterdeki CD reseptörleri ise tereyağı verilen ratlarda aktif periyotta artarken, daha belirgin olmakla birlikte balık yağı verilen ratlarda pasif periyotta arttı.

Ayçiçek yağı ve zeytin yağının inflamatuvar etkilerinin, balık yağı ve tereyağından daha az olduğu tespit edildi. Ayrıca yağların inflamatuvar etkilerinin gün içinde farklılık gösterdiği görülmektedir. Ancak bu konuda daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Postprandial inflamasyonun, sirkadiyen ritmin periyotları arasında ve yağ tiplerine göre farklılık göstermesi koroner kalp hastalıklarının ve düşük düzeyli inflamasyon kaynaklı hastalıkların engellenmesinde ilave bilgi sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Postprandial inflamasyon, Sirkadiyen Ritim, İnflamasyon Markerları, Ateroskleroz, Besinsel Yağlar.

COMPARISON OF POSTPRANDIAL INFLAMMATION INDUCED BY VARIOUS DIETARY FATS ACCORDING TO CIRCADIAN RHYTHM IN RATS

ABSTRACT

Postprandial phase peaks 3 to 6 hours after food intake and lasts 9 hours . It is generally accepted that each meal causes an inflammatory response with low intensity and short duration. Chylomicrons and chylomicron remnants have been thought to be the major lipoproteins which are increased in the postprandial plasma. Postprandial lipemia has been proposed to be one of the common risk factor of cardiovascular diseases independent of the total cholesterol, LDL as well as HDL cholesterol levels.

Endothelial dysfunction is characterised by proinflammatory alterations in the endothelium and results in leucocyte adhesion and transmigration which are early steps in atherogenesis. There are some recent evidence indicating that triacylglycerol rich lipoproteins occurring in postprandial plasma influence vascular inflammation. Endothelial actions of dietary lipoproteins derived from the diet depends mostly upon their fatty acid compositions. Studies have demonstrated a strong association between the type of fatty acids ingested and the incidence of cardiovascular diseases. The percentage of saturated fatty acids and the ratio of n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids in a meal appears to determine the magnitude of postprandial inflammatory response.

The circadian clock controls and coordinates multiple behavioral and physiological processes during daily light/dark cycle including activity, sleeping, feeding and metabolism. The biological rhythms profoundly effect absorption of dietary lipids, expression of microsomal transfer proteins and apo B-48 which are known to be important in chylomicron assembly, plasma levels of postprandial remnant lipoproteins and triacylglycerol. The circadian rhythm regulates lipid metabolism and vice versa. However, how reciprocal interaction of different dietary

fats and light/dark cycle of the day affects postprandial inflammation is currently unknown. Moreover, whether or not time-of day-dependent dietary fat consumption can influence postprandial inflammatory markers are waiting to be established. To this end, effects of various dietary fats given in light or dark cycle of the day on postprandial inflammation, vascular and systemic, were compared. Cytokines taking part inflammatory response including IL-1 β , TNF- α , IL-6 and soluble adhesion molecules (sVEGF, sE-Selectin) were analysed in blood samples by ELISA. Monocyte, granulocyte, lymphocyte levels and the levels of VCAM-1, ICAM-1, L-Selectin on these cells detected by flow-cytometric analysis.

Olive oil and sunflower oil administrations lowered serum VEGF and TNF- α levels of rats in both dark and light cycle of the day while decreasing sE-selectin levels in light cycle. On the contrary to our expectations, serum VEGF levels were considerably increased by fish oil in both cycles whereas TNF- α levels were enhanced in dark period only. On the other hand administrations of butter or fish oil resulted in inducements of much more CD receptor types compared to olive oil or sunflower oil administrations. Induction of adhesive CD receptors were more prominent in dark cycle of rats given butter whereas that were more noticeable in light cycle of rats given fish oil.

It appears that postprandial inflammation induced by sunflower oil or olive oil is much less prominent compared to butter or fish oil. In addition, inflammatory effects of dietary fat or oil consumption might be time-of day-dependent. However long term studies are required. Variations in post prandial inflammation according to the timing and type of the fat ingestion will provide additional information in the prevention of coronary heart disease and other disorders influenced by low grade inflammation.

Keywords: Postprandial Inflammation, Circadian Rhythm, Inflammation Markers, Atherosclerosis, Dietary fats.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvii
TABLolar DİZİNİ	xxii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Sirkadiyen Ritim.....	4
2.3. Suprakiazmatik Nukleus (SCN)	8
2.4. Periferik Osilatörler	9
2.5. Ritmin Transkripsiyonel ve Translasyonel Mekanizması	10
2.6. Ritmi Etkileyen Faktörler	11
2.6.1. Işık Etkisi	11
2.6.2. Melatonin	12
2.6.2.2. Melatonin Ritmi	13
2.6.2.3. Melatoninin Önemi	13
2.6.3. Jet Lag	14
2.6.3.1. Doğu –Batı Farkı.....	15
2.6.4. Vardiya Değişim Durumu (Shift Work)	15
2.7. Ritim ve Metabolizma İlişkisi	15
2.7.1. Besinlerle Uyarılan Osilatörler	15
2.7.1.1. Besin Sinyaline Cevap	16
2.7.2. Metabolizma ve Saat.....	17
2.8. Ritim ve Lipid Metabolizması İlişkisi	17
2.8.1. Ritmin Moleküler Temeli	18
2.8.2. RevErb α ve Lipid/Lipoprotein Metabolizması İlişkisi	19
2.8.3. ROR- α ve Lipid/Lipoprotein Metabolizması İlişkisi.....	20

2.8.4. PPAR Nükleer Reseptörü ve Lipid/Lipoprotein Metabolizması	20
2.8.5 Mikrozomal Trigliserid Transfer Proteini (MTP).....	20
2.9. Postprandial İnflamasyon	21
2.9.1. n-3 ve n-6 Yağ Asitlerinin Biyokimyası ve İnflamasyona Etkileri	21
2.10. Postprandial inflamasyon ve Ateroskleroz	22
2.11. Şilomikronlar ve Şilomikron Remnantları	23
2.12. İnflamatuar Sitokinler ve Ateroskleroz	24
2.12.1. İnterlökin-1 (IL-1)	25
2.12.2. İnterlökin-6 (IL-6)	26
2.12.3. Tümör Nekrozis Faktör – α (TNF- α).....	26
2.12.4. Vasküler Endotelyel Büyüme Faktörü (VEGF-C).....	27
2.12.5. İntraselüler Adhezyon Molekül-1 (ICAM-1) ve Vasküler Hücre Adhezyon Molekül-1 (VCAM-1)	27
2.13. Hücre Yüzey Farklılaşma Antijenleri ve İnflamasyon	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. GEREÇLER	30
3.1.1. Gereçlerin Temizliği ve Hazırlanması	30
3.1.2. Deneklerin Temini ve Muhafaza Koşulları.....	30
3.2. YÖNTEM	30
3.2.1. Deneklerin Beslenmesi ve Deney Gruplarının Oluşturulması	30
3.2.2. Yağların Hazırlanması ve Verilmesi	33
3.2.3. Deneklerden Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması.....	33
3.3. Trigliserid, Kolesterol ve Glukoz Analizleri	34
3.3.1. Trigliserid Tayini	34
3.3.2. Kolesterol Tayini.....	34
3.3.3. Glukoz Tayini	35
3.4. ELISA Analizleri.....	35
3.4.1. Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) Düzeyi Tayini	35
3.4.2. İnterlökin-6 (IL-6) Düzeyi Tayini	38
3.4.3. İnterlökin-1 beta (IL-1 β) Düzeyi Tayini	39
3.4.4. Vasküler Endotelyel Büyüme Faktörü C (VEGF-C) Düzeyi Tayini ..	40
3.4.5. Soluble E-selektin (sE-selektin) Düzeyi Tayini.....	41

3.5.	Akım Sitometrik (Flow Sitometrik) Analizler	42
4.	BULGULAR.....	44
4.1.	Aydınlık/Karanlık Döngüsü ve Farklı Yağ Uygulamaları Etkileşiminin Serum Trigliserid, Glukoz ve Kolesterol Seviyeleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması.....	44
4.1.1.	Serum Trigliserid Düzeyine Etkileri	44
4.1.2.	Serum Glukoz Düzeyine Etkisi.....	47
4.1.3.	Serum Kolesterol Düzeyine Etkisi.....	50
4.2.	Sirkadiyen Ritim ve Farklı Yağ Uygulamalarının Karşılıklı Etkileşimlerinin Serum İnflamatuar Sitokin Düzeyleri Üzerine Etkileri	53
4.2.1.	Serum IL-1 β Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması	53
4.2.2.	Serum IL-6 Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması	56
4.2.3.	Serum TNF- α Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması	59
4.2.4.	Serum sE-Selektin Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması	62
4.3.	Serum VEGF Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması.....	65
4.4.	Çeşitli Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak Mononükleer Hücre Yüzdeleri Üzerine Etkisi	68
4.4.1.	Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD3 Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması	68
4.4.2.	Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD45RA Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması.....	71
4.4.3.	Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD4 Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması	74
4.4.4.	Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD8 Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması	77
4.4.5.	Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD11b Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması	80
4.4.6.	Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD11b/62L Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması.....	83
4.4.7.	Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD11b/CD54 Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması.....	86
4.4.8.	Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD3/CD62L Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması.....	89
4.4.9.	Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD3/CD54 Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması.....	92

4.4.10. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD4/CD54 Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması.....	95
4.4.11. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD4/CD62L Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması.....	98
4.4.12. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD8/CD54 Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması.....	101
4.4.13. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD8/CD62L Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması.....	104
4.4.14. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD3/ TCR $\gamma\delta$ Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması.....	107
4.5. Farklı Yağ Uygulamalarının Ardından Serum İnflamatuar Sitokin Düzeylerinin Aktif ve Pasif Periyotlarda Kontrole Göre Kıyaslanmış İstatiksel Olarak Önemli Sonuçları.....	111
4.5.2. Serum İnflamatuar Sitokin Düzeylerinin Aktif/Pasif Periyotlarda Karşılaştırılmasında Kontrole Kıyaslanmış Net Sonuçlar	115
4.5.3. Dalak Mononükleer Hücre Yüzdelерinin Aktif/Pasif Periyotlarda Karşılaştırılması İçin Kontrolden Arındırılmış İstatiksel Olarak Önemli Sonuçlar Net Sonuçlar	119
4.5.3.1. CD3 Yüzdesi.....	119
4.5.3.2. CD45RA Yüzdesi	119
4.5.3.3. CD4 Yüzdesi.....	119
4.5.3.4. CD8 Yüzdesi.....	119
4.5.3.5. CD11b Yüzdesi.....	120
4.5.3.6. CD11b/CD62L Yüzdesi.....	120
4.5.3.7. CD11b/CD54 Yüzdesi	121
4.5.3.8. CD3/CD62L Yüzdesi.....	121
4.5.3.9. CD3/CD54 Yüzdesi	121
4.5.3.10. CD4/CD54 Yüzdesi	122
4.5.3.11. CD4/CD62L Yüzdesi.....	122
4.5.3.12. CD8/CD54 Yüzdesi	122
4.5.3.13. CD8/CD62L Yüzdesi.....	122
4.5.3.14. CD3/TCR $\gamma\delta$ Yüzdesi	123
5. TARTIŞMA	124
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	131

7. KAYNAKLAR	133
8. EKLER	142
EK.1 : Etik Kurul Onay Belgesi	142
ÖZGEÇMİŞ	143

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	: Ayçiçek Yağı Aktif Periyot
ALA	: Alfa-linolenik Asit
AP	: Ayçiçek Yağı Pasif Periyot
AVP	: Arginin-Vasopressin Peptid
BA	: Balık Yağı Aktif Periyot
Bmal 1	: Beyin ve Kas Arnt -benzeri Protein 1
BP	: Balık Yağı Pasif Periyot
CD	: Cluster of Differentiation
CK	: Kazein Kinazlar
CREB	: Siklik AMP-response Element Bağlayıcı Protein
CRY	: Cryptochrome
CYP7	: Kolesterol 7- α hidroksilaz
DER	: Düz Endoplazmik Retikulum
DMH	: Dorsomedyal Hipotalamus
EE	: Entero-Endokrin Hücreleri
EPA	: Eikazopentanoik Asit
FEO	: Besinlerle Uyarılabilen Oslatörler
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GIT	: Gastrointestinal Bölge
HMG-CoA redüktaz	: Hidroksimetil Glutaril CoA Redüktaz

IL-6	: İnterlökin-6
IL-1	: İnterlökin-1
ICAM-1	: İntraselüler Adhezyon Molekül-1
KA	: Kontrol Aktif Periyot
KP	: Kontrol Pasif Periyot
LA	: Linoleik Asit
LEO	: Işıkla Uyarılan Osilatörler
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPL	: Lipoprotein Lipaz
LOX-1	: Lectin-Like Oxidised LDL Receptor-1
MAPK	: Mitojen Aktif Protein Kinaz
MTP	: Mikrozomal Triglisericid Transfer Proteini
NF-κb	: Nükleer Faktör Kappa b
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
Nr1d1	: Nükleer Reseptör Ailesi Alt Sınıfı Grup 1, Üye 1
PER	: Periyot
PK-2	: Prokiteticin-2
PUFA	: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
RHT	: Retinahipotalamik Kanal
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SCN	: Suprakiazmatik Nukleus
SREBP	: Sterol Regulator Element Bağlayıcı Protein

TGF- α	: Transforming Growth Faktör Alfa
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör – α
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adhezyon Molekül-1
VEGF-C	: Vaskuler Endotelyel Büyüme Faktörü C
VIP	: Vassoactive İntestinal Peptid
ZA	: Zeytin Yağı Aktif
ZP	: Zeytin Yağı Pasif Periyot

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Mekanik ve biyolojik saat.....	8
Şekil 2.2. Sirkadiyen ritmin moleküler mekanizması	11
Şekil 2.3. Melatonin sentezi	14
Şekil 2.4. Lipid metabolizmasında görev alan orphan nükleer reseptörleri olan Ror- α ve RevErb- α 'nın Bmal1 üzerine etkisi.....	18
Şekil 3.1. Deney akış şeması.....	32
Şekil 3.2. TNF- α Standart Eğrisi.....	36
Şekil 3.3. ELISA Yöntemi Aşamaları.....	38
Şekil 3.4. IL-6 standart eğrisi.....	39
Şekil 3.5. IL-1 β Standart Eğrisi	40
Şekil 3.6. VEGF Standart Eğrisi	41
Şekil 3.7. sE-selektin Standart Eğrisi.....	42
Şekil 3.8. Akım Sitometrik analiz.....	43
Şekil 4.1. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum trigliserid düzeyinin aktif ve pasif periyotlar içinde karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri göstermektedir).	45
Şekil 4.2. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum trigliserid düzeyinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri göstermektedir).....	45
Şekil 4.3. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum glukoz düzeyinin aktif ve pasif periyotlar içinde karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri göstermektedir).	47
Şekil 4.4. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum glukoz düzeyinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri göstermektedir).....	48
Şekil 4.5. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum kolesterol düzeyinin aktif ve pasif periyotlar içinde karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri göstermektedir).	50
Şekil 4.6. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum kolesterol düzeyinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri göstermektedir).....	51
Şekil 4.7. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum IL-1 β düzeyinin aktif ve pasif periyotlar içinde karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).	53

- Şekil 4.8. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum IL-1 β düzeyinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (\circ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 54
- Şekil 4.9. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum IL-6 düzeyinin aktif ve pasif periyotlar içinde karşılaştırılması (\circ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 57
- Şekil 4.10. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum IL-6 düzeyinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (\circ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 57
- Şekil 4.11. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum TNF- α düzeyinin aktif ve pasif periyotlar içinde karşılaştırılması (\circ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 60
- Şekil 4.12. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum TNF- α düzeyinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (\circ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 60
- Şekil 4.13. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum sE-selektin düzeyinin aktif ve pasif periyotlar içinde karşılaştırılması (\circ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 63
- Şekil 4.14. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum sE-selektin düzeyinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (\circ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 63
- Şekil 4.15. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum VEGF düzeyinin aktif ve pasif periyotlar içinde karşılaştırılması (\circ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 66
- Şekil 4.16. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum VEGF düzeyinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (\circ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 66
- Şekil 4.17. Farklı yağların dalak CD3 yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (\circ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 69
- Şekil 4.18. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD3 yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (\circ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). . 69

Şekil 4.19. Farklı yağların dalak CD45RA yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).	72
Şekil 4.20. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD45RA yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).	72
Şekil 4.21. Farklı yağların dalak CD4 yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).	75
Şekil 4.22. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD4 yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). .	75
Şekil 4.23. Farklı yağların dalak CD8 yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).	78
Şekil 4.24 Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD8 yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). .	78
Şekil 4.25. Farklı yağların dalak CD11b yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).	81
Şekil 4.26. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD11b yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).	81
Şekil 4.27. Farklı yağların dalak CD11b/ CD62L yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).	84
Şekil 4.28. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD11b/CD62L yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).	84
Şekil 4.29. Farklı yağların dalak CD11b/ CD54 yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).	87

- Şekil 4.30. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD11b/CD54 yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 87
- Şekil 4.31. Farklı yağların dalak CD3/CD62L yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 90
- Şekil 4.32. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD3/CD62L yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 90
- Şekil 4.33. Farklı yağların dalak CD3/CD54 yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 93
- Şekil 4.34. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD3/CD54 yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 93
- Şekil 4.35. Farklı yağların dalak CD4/CD54 yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 96
- Şekil 4.36. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD4/CD54 yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 96
- Şekil 4.37. Farklı yağların dalak CD4/CD62L yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 99
- Şekil 4.38. . Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD4/CD62L yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 99
- Şekil 4.39. Farklı yağların dalak CD8/CD54 yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir). 102

Şekil 4.40. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD8/CD54 yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).	102
Şekil 4.41. Farklı yağların dalak CD8/CD62L yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).	105
Şekil 4.42. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD8/CD62L yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).	105
Şekil 4.43. Farklı yağların dalak CD3/TCR $\gamma\delta$ yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).	108
Şekil 4.44. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD3/TCR $\gamma\delta$ yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).	108

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Farelerde nükleer reseptörlerin maksimum ifade edildiği saat dilimleri. ZT0, 24. saati; ZT20 20. saati göstermektedir (31).....	19
Tablo 2.2. CD Molekülleri ve İşlevleri (67), (68).....	29
Tablo 3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması.....	31
Tablo 4.1. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Uygulanması Sonucunda Serum Trigliserid Düzeyleri.....	46
Tablo 4.2. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Uygulanması Sonucunda Serum Glukoz Düzeyleri.....	49
Tablo 4.3. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Uygulanması Sonucunda Serum Kolesterol Düzeyleri.....	52
Tablo 4.4. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda IL-1 β Düzeyi Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.5. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda IL1- β Konsantrasyonlarının Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	56
Tablo 4.6. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda IL-6 Düzeyi Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.7. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda IL-6 Düzeylerinin Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	59
Tablo 4.8. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda TNF- α Düzeyi Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.9. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda TNF- α Düzeylerinin Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	62
Tablo 4.10. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda sE-selektin Düzeyleri Sonuçları ve Karşılaştırılması.....	64
Tablo 4.11. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda sE-selektin Düzeylerinin Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	65
Tablo 4.12. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda VEGF.....	67
Tablo 4.13. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD3 Yüzdeleri.....	70

Tablo 4.14. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD3 Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	71
Tablo 4.15. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD45RA Yüzdeleri.....	73
Tablo 4.16. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD45RA Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	74
Tablo 4.17. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD4 Yüzdeleri.....	76
Tablo 4.18. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD4 Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	77
Tablo 4.19. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD8 Yüzdeleri.....	79
Tablo 4.20. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD8 Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	80
Tablo 4.21. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD11b Yüzdeleri.....	82
Tablo 4.22. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD11b Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	83
Tablo 4.23. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD11b/CD62L Yüzdeleri	85
Tablo 4.24. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD11b/CD62L Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	86
Tablo 4.25. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD11b/CD54 Yüzdeleri.....	88
Tablo 4.26. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD11b/CD54 Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	89
Tablo 4.27. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD3/CD62L Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	91
Tablo 4.28. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD3/CD 62L Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	92
Tablo 4.29. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD3/CD54 Yüzdeleri.....	94

Tablo 4.30. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD3/CD54 Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	95
Tablo 4.31. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD4/CD54 Yüzdeleri.....	97
Tablo 4.32. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD4/CD54 Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	98
Tablo 4.33. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD4/CD62L Yüzdeleri.....	100
Tablo 4.34. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD4/CD62L Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	101
Tablo 4.35. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD8/CD54 Yüzdeleri.....	103
Tablo 4.36. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD8/CD54 Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	104
Tablo 4.37. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD8/CD62L Yüzdeleri.....	106
Tablo 4.38. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD8/CD62L Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	107
Tablo 4.39. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD3/TCR $\gamma\delta$ Yüzdeleri.....	109
Tablo 4.40. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD3/TCR $\gamma\delta$ Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları.....	110
Tablo 4.41. Sitokin Düzeylerinin Aktif ve Pasif Periyotlarda Kontrole Göre Kıyaslanması.....	111
Tablo 4.42. Farklı Yağ Uygulamalarının Ardından İnflamatuvar Sitokinlerin Aktif ve Pasif Periyotlarda Karşılaştırılmaları.....	114
Tablo 4.43. Dalak Mononükleer Hücre Yüzdelerinin Aktif/Pasif Periyotlar Arasında Karşılaştırılması.....	116
Tablo 4.44. Dalak Mononükleer Hücre Yüzdelerinin Aktif/Pasif Periyotları Arasında Kontrole Kıyasla Karşılaştırılması.....	116
Tablo 4.45. Gruplara Ait Dalak Mononükleer Hücre Yüzdelerinin Aktif ve Pasif Periyotlar Arasında Karşılaştırılmalarına Dair İstatiksel Analiz Verileri Mann-	

Whitney U analizi sonuçlarına göre mean rank değerleri her bir CD tipi için verilmiştir. Aktif ve pasif periyotlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunanlar (-) işareti ile birleştirilmiştir. A: Aktif Periyot B: Pasif Periyot.... 118

1. GİRİŞ

Her yemek sonrası, canlı organizmalar kısa süreli ve düşük yoğunluklu bir inflamasyona maruz kalmaktadır ve bu postprandial inflamasyon olarak adlandırılmaktadır. Postprandial period yemek sonrası 3 ile 6 saatler arası en üst seviyeye çıkmakta ve 9 saate kadar sürebilmektedir. Besinlerle alınan yağlar enterositler tarafından sentezlenen şilomikronlar aracılığıyla genel dolaşıma verilmektedir. Şilomikronların damar endoteline bağlı lipoprotein lipaz (LPL) tarafından triaçilgliserollerinin çok büyük bölümünün yağ asitleri ve gliserole hidrolizi sonucunda meydana gelen şilomikron remnant partikülleri yapılarındaki Apo E vasıtasıyla karaciğerde bulunan remnant reseptörleri tarafından tanınıp dolaşımdan uzaklaştırılmaktadırlar. Böylece, postprandial fazda besinlerle alınan yağlar, dolaşımda ağırlıklı olarak şilomikronlar, şilomikron remnantlar ve yağ asitleri şeklinde bulunmaktadır.

Son yapılan çalışmalar postprandial remnant lipoproteinlerinin aterojenik olduklarını göstermektedir. Şilomikron remnantların aterojenik etkisi doğrudan lipoprotein kaynaklı olabildiği gibi dolaylı-inflamasyon kaynaklı da olabilmektedir. Doğrudan etkide şilomikron remnantlar arteriyel duvardan sub-endotelyal boşluğa transitozis ile geçerek burada makrofajlar tarafından alınır ve neticede köpük hücre oluşumu yoluyla aterosklerotik lezyonlara yol açar. Dolaylı inflamasyon kaynaklı etki mekanizmasında ise, postprandial fazda artan remnat lipoproteinleri, trigliseridler ve yağ asitleri lökosit ve endotelyal hücrelerin aktivasyonu ve bunun sonucundada postprandial endotelyal disfonksiyona neden olmaktadır ki bunun da ateroskleroz ile yakından bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Şilomikron remnantların arteriyel endotelyum ile apo E'yi tanıyan bir reseptör (Lectin-Like Oxidised LDL Receptor-1 (LOX-1) aracılığıyla etkileşime girdiği ve bu yolla NF-kB gibi inflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ve bunun sonucunda inflamatuvar sitokinlerin (TNF-alfa, IL-6 vb.) salınımına yol açtığı ve bunun sonucunda adhezyon moleküllerinin (VCAM, ICAM) üretimini artırdığı bildirilmiştir. Remnantlar, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu artırarak da inflamasyon/endotelyal disfonksiyona

sebepe olabilmektedir. Bütün bu postprandial inflamatuvar cevap serisi postprandial lipemisinin proaterojenik mekanizmasını oluşturmaktadır. Postprandial lipoproteinlerin aterojenik etkisi içerdiği yağ asiti kompozisyonuna, bu yağ asitlerinin doymuş-doymamışlık oranlarına bağlı olarak değişmektedir. Besinlerle alınan doymuş yağ asitleri ve n-3/n-6 çoklu doymamış yağ asitleri oranı postprandial inflamatuvar cevabın önemli belirleyicileridir. Gerek şilomikronların gerekse remnantların yağ asiti kompozisyonu çok büyük oranda besinlerle alınan yağların yağ asitleri kompozisyonu tarafından belirlenmektedir. Sirkadiyen ritim yaklaşık 24 saatlik bir siklustaki uyku-uyanıklık süresi, beslenme, hormon salgısı ve enerji metabolizması gibi fonksiyonları düzenleyen bir sistemdir. Sirkadiyen saat periferel dokulardaki metabolik işlemleri günün saatine göre koordine etmektedir. Memelilerde bu sistem, hipotalamusta ana sirkadiyen kontrol mekanizması olan suprakiazmatik nükleus ve pek çok dokuda bulunan periferel osilatörlerden oluşmaktadır. Sirkadiyen osilasyon, saat genleri ve transkripsiyon faktörleri tarafından sağlanmaktadır. Bu saat mekanizması ışık ve besin gibi dış uyarılarla ayarlanabilmektedir. Lipogenezis ve lipid katabolizması, besin maddelerinin absorpsiyonları sirkadiyen bir ritim göstermektedirler. Şilomikron sentezinde rol alan mikrozomal transfer proteinin (MTP) ve apo B-48'in ekspresyonlarının ve plazma lipid seviyelerinin de sirkadiyen saat tarafından regüle edildiği bildirilmiştir. Farelerde son yapılan bir çalışmada yağların alınıp saatlerinin kardiyometabolik sendrom parametrelerini (adipozite, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, glukoz intoleransı vb.) önemli ölçüde etkilediklerini ortaya koymaktadır. Ancak yağların postprandial fazda inflamatuvar etkilerinin sirkadiyen ritme göre değişiklik gösterip göstermediği bilinmemektedir.

Yukarıdaki tüm verilerden hareketle mevcut projede, farklı yağların ratlara karanlık veya aydınlık periyodların başında verilmesiyle meydana gelen postprandial inflamasyon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu amaçla dalaktan izole edilen monosit, granülosit, gamma delta TCR içeren T lenfositler, CD4⁺ yardımcı ve CD8⁺ sitotoksik T lenfositlerinin miktarları, aktivasyon düzeyleri ve taşıdıkları adhezyon moleküllerinin (VCAM-1, ICAM-1, L-Selectin) seviyeleri ile sistemik dolaşımda inflamatuvar yanıtta rol alan sitokinlerden IL-1 β , TNF- α ve IL-6 düzeyleri ve salgısal formdaki adhezyon molekülleri (sVEGF, sE-Selektin) düzeyleri tespit

edilerek farklı yağların farklı sirkadiyen periyotlarda postprandial fazda yol açtıkları inflamatuvar cevap düzeyleri birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sirkadiyen Ritim

Pek çok organizmada zamana bağılı olarak gerçekleşen döngüsel değişiklikler gözlenmektedir. Bu tür döngüsel olaylara biyolojik ritim adı verilmektedir. Biyolojik ritimler de döngü süreleri göz önüne alınarak sirkadiyen, infradiyen, ultradiyen gibi alt gruplara ayrılmaktadır (1).

Dünyanın kendi eksenini etrafında yaklaşık 24 saat süren bir dönüşü biyosferdeki canlıların yaşamlarını etkileyen en önemli unsurdur. 24 saatte tamamlanan bir tam dönüş, gece ve gündüz periyotları değişimi başta olmak üzere pek çok değişime neden olmakta canlı organizmaların fizyolojik ve davranışsal faaliyetlerini şekillendirmektedir. Organizmanın bu tür çevresel değişime adaptasyonunu sağlayan ve gün içinde organizmada meydana gelen tüm fizyolojik, davranışsal faaliyetleri koordinasyonu sirkadiyen ritim tarafından gerçekleştirilir (2).

“Sirkadiyen” kelimesi Yunanca sözcükler olan “circa” (hakkında), “dian”(gün)’dan türemiştir. Bu tip bir organizatörün evrimi elbette canlılığın değişen çevresel koşullara adapte olabilmesi ve değişen şartlara en uygun cevabın verilebilmesi için kaçınılmazdır. 1729 yılında De Mairan’ın dış ortamdan izole ettiği *Mimosa pudica* bitkisinin 24 saatlik bir periyotta yapraklarının hareketinden yola çıkarak yaptığı klasik bir deney canlılarda endojen saatin varlığına işaret etmiş ve *sirkadiyen* terimi ise ancak 1950’li yıllarda ortaya atılmış sabit koşullarda kendi kendini yöneten ritim olarak tanımlanmıştır (3). Daha sonraki yapılan çalışmalar ise bu eşsiz zamanlama sisteminin dünyanın rotasyonu ve gece-gündüz geçişlerinin yanı sıra; gel-git olayları, jeomanyetik etkiler, besin durumu, sosyal etkileşimler tarafından da etkilendiğini ortaya koymuştur.

Sabit çevresel koşullarda ritim kendi kendini yönetmektedir. 24 saat sabit karanlık uygulanan ve diğer uyaranlardan izole edilmiş bir deney düzeneği, laboratuvar farelerinde ritmin 23,5 saatte insanda ise 24,8 saatte bir kendini tekrarladığını göstermiştir. Bu süreler içinde ritmik özellik gösteren her bir faaliyetin bir tam döngüsü periyot olarak adlandırılmaktadır. Periyotlar türler arasında değişim

göstermektedir. Ritmin bu belirli sürelerde başlama-sonlanma döngüsü sirkadiyen zaman ayarlayıcı denilen saat tarafından yürütülmektedir (4).

2.2. Sirkadiyen Ritmin Evrimi

Siyanobakteriden insana biyolojik saat pek çok hücrel ve sistemik fonksiyonun yürütücüsü olarak görev yapmaktadır. Memelilerde tüm genlerin %10'u günlük olarak gün ışığı tarafından uyarılarak ritmik olarak ifade edilmektedir (5). Sirkadiyen ritmin evrimleşme amacına bakıldığında bu bilginin doğruluk payı artmaktadır. Çünkü ritmin evrimleşme sürecini başlatan olay aslında gün ışığını organizmanın iç mekanizmasına sunma ihtiyacıdır (6).

4 milyar yıl öncesine bakıldığında gezegende gerçekleşen jeofiziksel olaylar sirkadiyen saatin evrimine zemin oluşturmuştur. En erken yaşam formu olan siyanobakterinin Proterozoik periyotta gezegeni yönettiği ve atmosfere oksijen sağladığı düşünülmektedir. Bu bakteride ışık tarafından yürütülen sirkadiyen ritim evrimleşerek kendi kendini yönetebilme özelliği kazanmış ve diğer metabolik osilasyonlarla bağlantılı bir hal almıştır (7). Dünyada hayat henüz yeni başlamışken atmosferte UV ışığı filtreleyememekteydi, siyanobakteri DNA'sını bu zararlı ışıktan korumak zorundaydı. Evrimleşme sürecini başlatan bu olay "ışıkta kaç" hipotezi ile açıklanmaktadır (8). UV ışık DNA'da timidin dimerleri oluşturarak mutasyona neden olmaktadır. Siyanobakterinin bu sorunu moleküler seviyede ritmik bir davranış şekliyle çözmesi gerekmektedir. Bu nedenle gündüz, gün ışığını absorbe ederek fotosentezle ATP sentezlemeye başlamıştır. Bunun bir kısmını büyüme ve bölünme gibi temel hücre fonksiyonunda kullanırken bir kısmını da gece de fotosentez gerçekleştiremediğinden enerji ihtiyacını karşılamak üzere depo etmeye başlamıştır. Bu olayın moleküler temelinde KaiC proteini anahtar rol oynamaktadır. Aydınlik fazda KaiC ATP varlığında hegzamer yapı oluşturmaktadır. Bu hegzamer yapı DNA'yı sıkıştırarak UV ışıktan korumaktadır. Gece ise hegzamer yapı parçalanarak DNA serbest kalmaktadır. Bu olay diğer evrim hipotezleri arasında belki de en mantıklısı olan "Işıktan kaç" hipotezinin temelini oluşturmaktadır (6).

Ökaryotik sirkadiyen genleri ile prokaryotik sirkadiyen gen dizilerinin farklı olması bunların birbirinden bağımsız olarak evrimleştiğini düşündürmektedir (8).

Bunun yanı sıra saatle ilişkili olarak yalnızca Cry geninin bitkilerdeki ile ortolog olduğu ve bu genin ifadesinin en erken evrimleşmiş protein olduğu ileri sürülmektedir.

Saatin Post-Kambriyan evriminde ise omurgalılar şubesinde ilk farklılaşan ve çoğaltılan gen Per geni olarak göze çarpmaktadır. Bu genin çoğaltılmasının sirkadiyen saat ile ilişkili diğer Cry, Bmal1, Clock gibi genlerin çoğaltılmasına ve doku spesifik özellik kazanmasına uygun ortam hazırladığı ileri sürülmektedir (7).

İnsan evriminin seyri incelendiğinde hominidlerin her 24 saatlik periyotta düzenli olarak değişen aydınlık/karanlık döngüsüne maruz kaldığını görürüz. Bu evrimsel periyot yaklaşık 3 milyon yılı aşkın bir sürede tamamlanmıştır. Hominidleri de içeren omurgalılar sınıfı fotoperiyodik çevreyi algılamak üzere anterior hipotalamusta pre-optik alanda, mediobazal diensefalik-telensefalik bağlantıda bir çift grup halinde bulunan nöronal yapıyı evrimleştirmişlerdir. Bu nöronlar optik sinirin çapraz aksonları üzerinde yer aldığından bu yapı süprakiazmatik nükleus (SCN) olarak adlandırılmıştır. Artık insanoğlu çevreden aldığı sinyallere göre organizma, organ ve hücre bazında çeşitli fonksiyonlarını ayarlama ve senkronize etme yeteneği geliştirmiştir. SCN ritminin periyodu sanılanın aksine tam olarak 24 saat değil yaklaşık 25 saat olacak şekilde evrimleşmiştir. Yani nöronal saat yavaş çalışmaktadır (9).

2.3. Biyolojik ve Mekanik Saatler

El yapımı her mekanik saatten dünyada yalnızca bir tane vardır. 150'yi aşkın minik parça bulunduran bu saatlerde her bir parça birbiriyle mükemmel uyum gösterir ve hatasız olarak çalışırlar.

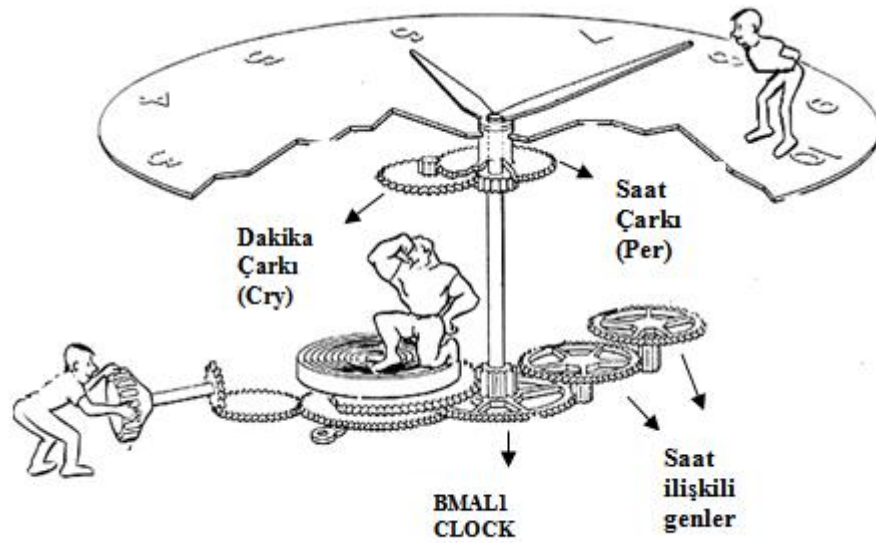
En basitinden en kompleksine tüm canlılar organizmaya özgü kusursuz çalışan iç saate sahiptirler. Bu iç saatin işleyişi mekanik saatin işleyişinden farksızdır. Mekanik saat birbirine bağlı olarak çalışan çarklardan oluşur. Bu çarklardan biri zembereğe bağlıdır.

Memelilerde organizmaya özgü olan bu saat aslında kendi kendine çalışabilen ve kendini organize eden bir sistemdir. Ancak tıpkı mekanik saatte zembereğin

kurulması gibi çevresel müdahalelerle uyarılmaktadır. Organizmada bu saati kuran etmenler ‘‘zeitgeber’’ yani ‘‘zaman vericiler’’ olarak adlandırılmaktadır. En önemli zeitgeber ise ışıktır. Işık uyarımları retinadaki melanopsin adı verilen pigmentler tarafından alınarak iç saati zamanlar.

Zembereğin kurulması, çarklara dönmeye başla komutu verir. Bu şekilde diğer aksamı harekete geçirecek olan yay sıkışır. Yay öylesine bir dengeyle kendini bırakır ki birbirine geçen dişliler dakik olarak dönmeye yay da aynı hızda boşalmaya başlar.

Işık uyarımları organizmanın iç saatini kurar. Bu uyarılar mekanik saatte merkezi çarka, memelilerde ise suprakiazmatik nukleus (SCN) denilen hipotalamustaki bölgeye ulaşır. Bu bölge zamanı algılar ve ana çark dönmeye başlar. Ana çarkın dönmeye başlaması saat ile ilişkili transkripsiyon faktörleri olan BMAL1 ve CLOCK’un salınımına neden olur ve bu çarka bağlı olan göbekteki çarkı hareket ettirir. Bu çark saat ile ilişkili Per ve Cry genlerinin promotor bölgesidir. Promotorun aktifleşmesiyle aynı dikey eksene bağlı saniye, dakika ve saat çarkları döner. Bu çarklar saat genlerine aittir. Ayrıca memelilerde vücudun diğer kısımlarına dağılmış saat ile ilişkili pek çok gen vardır. Bu genlerin çalışması da promotor bölgelerine bağlanan BMAL1 ve CLOCK tarafından düzenlenir. Bu bilgi ışığında mekanik saate bakıldığında birbirine bağlı olarak çalışan çoklu çark sistemi, memeli saat sistemine en güzel örnek teşkil eder (Şekil 2.1.). Saniye çarkının bir tam turu dakika çarkının tek bir dişlisini döndürür. Yelkovan dişlisinin bir tam turu ise saat çarkının tek bir dişlisini döndürür. Saat kadranında akrep dişlisinin bir tam turu 12 saatlik bir periyoda eşittir yani iki tam turu 24 saatlik periyodu verir. Yayın tamamen boşalmasıyla saat durur. Ama durmaya yaklaşmışken bile ritmi bozulmaz (10).



Şekil 2.1. Mekanik ve biyolojik saat (11)

2.3. Suprakiazmatik Nukleus (SCN)

Memelilerde sirkadiyen saatin ve merkezi yürütücünün özellikleri, anatomik yapısı ve özellikleri iyi tanımlanmıştır. Lezyon ve transplantasyon çalışmaları anteroventral hipotalamusta optik kiazmanın hemen üstünde yer alan bir çift nöronal yapı olan suprakiazmatik nukleusun (SCN) memelilerde primer sirkadiyen pacemaker olarak görev yaptığını ortaya koymuştur. Bu yapı pek çok sayıda küçük çaplı (10 mikrometre) nöronal hücrelerin yanı sıra kendisine yöneticilik özelliği kazandırmış olan glial hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücrelerin hepsi ritmik özellik göstermezken, ritmik özellik gösteren hücrelerin periyotlarının farklı olabileceği gösterilmiştir. SCN, çekirdek ve kabuk bölgelerinden oluşmakta ve bu katmanlaşma uyarı iletimi ve koordinasyonun sağlanması için özelleşmiştir. Çekirdek kısmı ritmin oluşmasından sorumluyken, kabuk kısmı diğer hücrelere ritimle ilgili uyarıların gönderilmesi ve koordinasyonun sağlanmasında görev almaktadır.

SCN çekirdeğinde gerçekleştirilen seçimli hasar çalışmaları vücut sıcaklığı, kalp atış hızı, melatonin ve kortizol düzeyleri ile lokomotor aktivite ritmini ortadan kaldırmıştır (12).

2.4. Periferik Osilatörler

Memeliler gibi yüksek yapıli organizmalarda canlının kompleksliğini düşününce SCN'nin yanı sıra başka yürütücülerin var olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Bunun paralelinde yapılan çalışmalar vücudun diğer parçalarına dağılık durumda olan periferik saatlerin ya da periferik osilatörlerin varlığını ispatlamıştır. Bu osilatörlerin otonomluk derecesi türeden türe değişebileceği gibi osilatörden osilatöre de değişiklik gösterebilmektedir. Periferik saatlerden bazıları kendi periyotlarını kendileri belirleyebilseler de genelde SCN'den gelen sinyale göre çalışırlar. Sirkadiyen ritim "girdi" ve "çıkı" bileşenlerinden oluşan bir sistemdir (13). Sistem endojen saatin oluşturduğu ritme göre çalışsa da "girdi" adı verilen eksternal/çevresel sinyaller tarafından yönlendirilebilir. İç saati zamanlayan bu tip dış uyarılar "zaman verici" anlamına gelen "zeitgeber" olarak adlandırılmaktadır. Ritmin senkronizasyonunu sağlayan bu tip sinyaller yani zeitgeber; aydınlık/karanlık döngüsü, aktivite/dinlenme periyotları, besin bulunabilirliği, sosyal etkileşimler, jet lag, çalışma periyotlarının değişimi olabilmektedir. Ancak ritmi etkileyen en önemli zeitgeber aydınlık/karanlık döngüsü olarak karşımıza çıkmaktadır. Osilatör tarafından oluşturulan günlük sinyallerin davranışsal ve fizyolojik bir cevap oluşturabilmesi için organizmanın diğer parçalarına ulaşması gerekmektedir. Osilatörden gelen sinyali açık bir ritim oluşturmak üzere periferdeki dokulara ulaştırılan döngüye çıkı döngüsü denir. Memeli organizmasının kompleksliği düşünüldüğünde ancak birden fazla cevap oluşturan yol, düzenli ritmin oluşmasını sağlayabilir (14).

SCN' de oluşturulan sinyallerin beyindeki veya organizmanın diğer bölgelerinde bulunan osilatörlere nasıl ulaştığı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. SCN'de yer alan nöronların transforming büyüme faktörü alfa (TGF- α), prokiteticin-2 (PK-2), gama amino bütirik asit (GABA), vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ve arginin-vazopressin peptid (AVP) gibi bazı hormon ve nörotransmitterlerin sentez ve

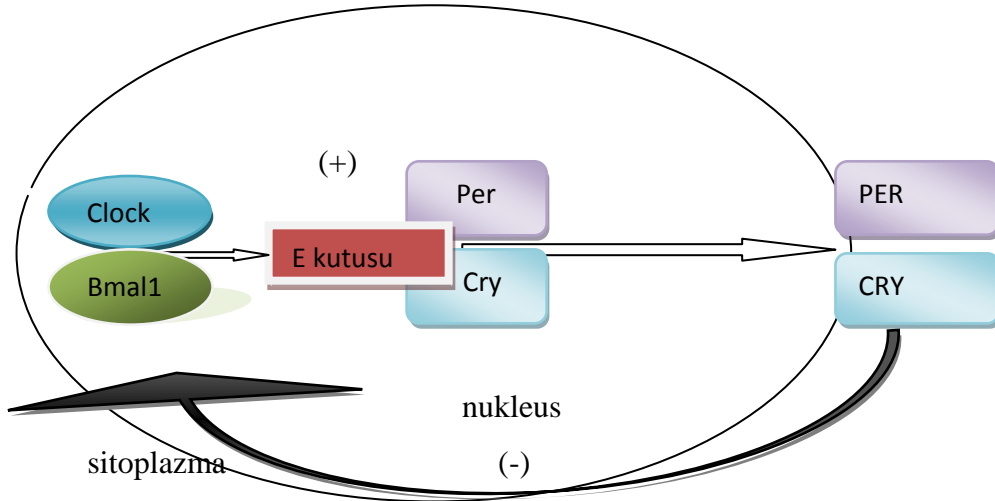
salınımını ritmik bir şekilde gerçekleştirdiği bilinmektedir (15). Kemiricilerde yapılan çalışmalar bunlardan TGF- α ve PK-2'nin SCN membranından geçebildiğini ve beyinin diğer bölgelerindeki osilatörlere sinyal taşıdığını belirlenmiştir (16).

2.5. Ritmin Transkripsiyonel ve Translasyonel Mekanizması

Memeli sirkadiyen saati feedback-feedforward mekanizmalarının birleşmesiyle oluşmuş kompleks bir yapıdır. Saat genleri ve saat ilişkili genler kısmen tanımlanmıştır. Bu genler basit üçlü heliks-loop-heliks yapıya sahiptir. Transkripsiyon faktörleri Clock, Bmal1 (beyin ve kas Arnt-benzeri protein 1), üç Periyot geni Per1, Per2 ve Per3, iki Cryptochrome geni Cry1 ve Cry2, üç orphan nükleer reseptörü Nr1d1 (nükleer reseptör ailesi alt sınıfı grup 1, üye 1), RevErb α ve Ror-- α 'dır. Transkripsiyon faktörlerinin gen ekspresyonunun sirkadiyen regülasyonunu sağladığı düşünülmektedir. Memelilerde sirkadiyen ritmin transkripsiyonel geri besleme modeli Cry1, Cry2 ve Per1, Per2 proteinleri aracılığıyla olur. Clock ve Bmal1, Per ve Cry genleri üzerinde bulunan E-promotor bölgesine bağlanarak bunların ekspresyonunu indükler. Per ve Cry daha sonra heterodimerize olup nükleustan sitoplazmaya geçerek Clock/Bmal1 tarafından indüklenmiş olan gen ekspresyonunu inhibe ederler (17). Bu posttranslasyonel regülasyon ise fosforilasyon ve ubiquitinizasyon reaksiyonlarını içermektedir (18). PER proteinlerini hedef alan kazein kinazlar (CK1 ϵ ve CK1 δ) ile CRY proteinlerini hedef alan adenosin monofosfat kinazlar (AMP kinaz) tarafından ilgili proteinlerin fosforilasyonu gerçekleşir. Fosforillenmiş proteinler ise daha sonra ubiquitin ligaz kompleksi tarafından parçalanırlar (19). Per/Cry kompleksinin parçalanmasıyla döngü yeniden başlar. Posttranslasyonel modifikasyon saat ilişkili proteinlerin translokasyon, dimerizasyon ve/veya degradasyonun regülasyonu için gereklidir.

Per ve Cry genlerinin yanı sıra CLOCK/BMAL1 ayrıca retinoik asit-ilişkili orfan nükleer reseptörleri olan RevErb α ve Ror- α 'nın transkripsiyonunu aktive etmektedir. Bu aktivasyon ise Bmal1'in retinoik asit-ilişkili orfan nükleer reseptör elemanına bağlanan RevErb- α tarafından baskılanırken Ror-- α tarafından aktive edilmektedir (18). Sirkadiyen saat tarafından kontrol edilen diğer genler de promotor bölgelerinde E kutusu içerdiklerinden moleküler saat tarafından regüle

edilebilmektedirler (17) (Şekil2.2.). Saat genlerinin RevErb- α , Ror- α , PPAR- α gibi nükleer reseptörlerle regülasyonu pek çok hormonun (kortizol, östrojen vb.), besinsel sinyallerin (yağ asitleri ve türevleri) , hücrel redoks durumunun (NADH/NAD oranı) ritmik gerçekleşmesini sağlamaktadır (20).



Şekil 2.2. Sirkadiyen ritmin moleküler mekanizması

2.6. Ritmi Etkileyen Faktörler

2.6.1. Işık Etkisi

Sirkadiyen ritmi etkileyen en önemli faktör ışıktır. Ritmi etkileyen gece/gündüz döngüsü gibi ışık etkisi endojen saatten bağımsızdır ve endojen ritmi maskelediği için bu etkiye ‘ışığın maskeleyen etkisi’ denir. Yalnız SCN ışık uyarımı tarafından uyarılabilirken periferik osilatörler ışığa duyarlı değildir. Bu nedenle ışığa duyarlı olan merkez osilatörden gelen sinyallerle uyarılabilirler (3). Retinal osilatörlerin ritmi SCN’yi etkileyebildiğinden retina önemli bir ritmik dokudur (16). Retinadan gelen fotik sinyaller ‘retinahipotalamik kanal ‘ (RHT) denilen nöronal bir yolla direk olarak SCN’ye ulaşır. Fareler üzerinde yapılan bir araştırma sonucu retinada yer alan çubuk ve koni fotoreseptörlerinin elimine edilmesi durumunda fotik sinyaller yine de SCN’ye ulaşmıştır. Çalışmada ayrıca retinal hücrelerden çok az sayıda melanopsin adı verilen fotopigmentin salgılandığı gösterilmiştir. Bu

pigmentler ışık uyarısının SCN'deki nöronları uyarmasını sağlamaktadır (19). Ancak melanopsin tüm görünür dalga boyundaki ışığa karşı eşit duyarlılık göstermemekte özellikle mavi bölgede 460-480 nanometre dalga boyundaki ışığa karşı daha fazla duyarlılık göstermektedir (9). Retinohipotalamik yoldaki ilk nörotransmitter glutamattır. Glutamat SCN'de yer alan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünü aktive eder. G-protein bağlı bu reseptörün aktivasyonu ile intraselüler Ca^{2+} seviyesi artar ve mitojen aktif protein kinaz (MAPK) aktive olur. Bu kinazın aktivasyonu ile siklik AMP-response element bağlayıcı protein (CREB) adı verilen transkripsiyon faktörü fosforillenir ve aktif hale geçer. Sirkadiyen genlerin promotör bölgelerinde CREB için bağlanma bölgeleri bulunmaktadır. Işığa verilen yanıtta CREB ve MAPK aktivitesi SCN tarafından düzenlenmektedir. Bu merkez osilatör de sinyali çeşitli yollarla ışıkla uyarılabilen çevredeki osilatörlere yani, 'ışıkla uyarılan osilatörler (LEO)' ulaştırır.

2.6.2.Melatonin

Organizmaya zaman bildiren diğer bir girdi sinyali melatonindir. Melatonin salınımı merkezi saat tarafından etkilendiğinden aynı zamanda çıktı sinyali olarak işlev göstermektedir.

2.6.2.1.Melatonin Sentezi

Melatonin döngüsü ritme tabidir. SCN'de yer alan nöronların uzantıları hiçbir hücreyle sinaptik bağlantı kurmadan beyin sapından aşağı doğru iner ve torasik kordun üst kısmına ulaşırlar. Buradaki hücrelerle sinaptik etkileşimin ardından bir dizi zincirleme yol ile pineal beze ulaşırlar ve burada melatonin sentezi yapan pinealosit adı verilen hücrelerin yakınlarında son bulurlar. Karanlıkta SCN nöronal sinyaller göndererek pinealositlerin yakınında bulunan akson fiberlerinin uçlarından norepinefrin salınımını uyarırlar. Bu katekolamin öncelikle pinealositlerin membranlarında bulunan β -adrenerjik reseptöre etkir ve bir dizi moleküler olayın ardından pineal melatonin sentezi gerçekleşir (Şekil 2.3.).

Melatoninin diğ er önemli kaynağı ise gastrointestinal bölgedir (GIT). Triptofan içeren bir yemeğ in ardından barsaktaki entero-endokrin hücreleri (EE) tarafından salınan hormon sayesinde melatonin sentezi artar. Gastrointestinal sistemde EE hücreleri tarafından sentezlenip portal dolaşıma verilen melatonin miktarı, pineal bez tarafından sentezlenen miktarın yaklaşık 500 katı kadardır (9).

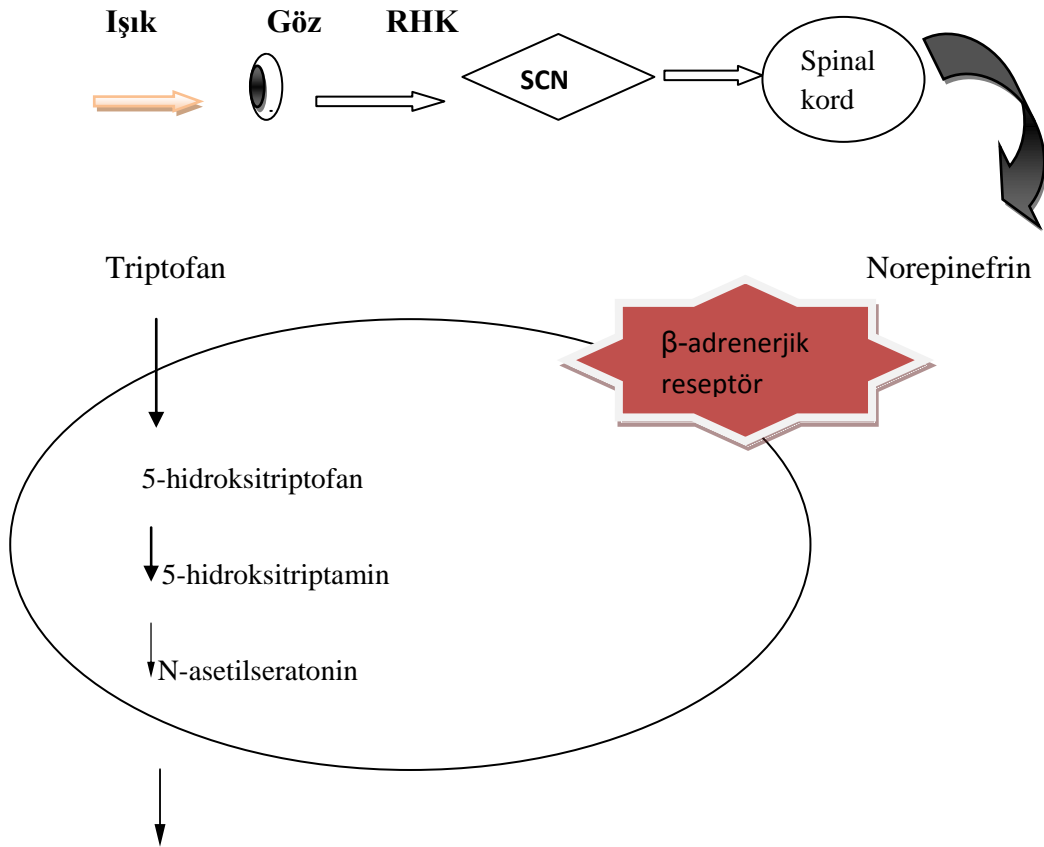
2.6.2.2. Melatonin Ritmi

Plazma melatonin konsantrasyonu gece saatlerinde gündüze oranlara 3-10 kat daha fazladır. Melatonin salgılanması akşam 21:00-22:00'de başlar, 02:00-03:00'de maksimum seviyeye ulaşır ve 07:00-09:00'da son bulur (21), (22).

Gece gelen ışık uyarıları SCN'ye yanlış bilgi verir. Bu bilgi saat nöronları aracılığıyla pinealositlere ulaşır ve melatonin sentezi durur. Sirkülasyondaki seviyelerinin zamansız düşüşü ise melatonin döngüsünde bozulmaya neden olur. Bunun yanında günlük aydınlatma periyodunun gecenin başında da devam ettirilmesi ya da gecenin sonuna doğru gelen ışık uyarısı da melatonin üretim periyodunu kısaltmaktadır. Işığın bu yanlış kullanımları melatoninin ritmini bozmakta ve bunun sonucunda oluşan yanlış sirkadiyen bilgi melatoninin mesajını okuyabilen pek çok hücreye iletilmektedir.

2.6.2.3. Melatoninin Önemi

Melatonin çok yönlü antioksidan etkiye sahiptir. Reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türevlerinin detoksifikasyonunu sağlar. Melatonin ritminin bozulması kanser başta olmak üzere pek çok hastalığ a karşı organizmayı korunmasız bırakmaktadır. GIT tarafından sentezlenen ve dolaşıma verilen melatonin ayrıca beyin-barsak aksisinin, karaciğ erin ve safra yolunun pek çok zararlı maddeden korunmasında görev alır. İnsanlarda ekzojen melatonin uygulaması ile ilgili yapılan bir çalışma melatoninin proinflatuar sitokin seviyelerini düşürdüğ ünü ortaya koymuştur (9).



Şekil 2.3. Melatonin sentezi (19).

2.6.3. Jet Lag

Jet Lag farklı zaman bölgeleri arasında yapılan yolculuk sonucu iç saat ile varış yeri arasındaki aydınlık/karanlık döngüsü arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanmaktadır. Kişinin biyolojik saati gidilen ülkenin coğrafi saatine, gece-gündüz farkına, uyku, yeme ve çalışma saatlerine uyum sağlamada zorlanır. Bu kişilerde uykusuzluk, yorgunluk, iştahsızlık, barsak bozukluğu, zaman ve uzaklık

algısı bozukluğu, tepki zamanının uzaması, yargı ve bellek kusurları, bulanık görme, bedensel ağrılar ve terleme gibi sıkıntılar gözlemlenebilmektedir.

2.6.3.1. Doğu –Batı Farkı

Batıya yapılan uzun süreli yolculuklar, doğuya yapılan yolculuklardan daha az sorunludur. Çünkü bireyin iç saatinin daha geç bir saate ayarlanması, erken bir saate ayarlanmasından daha kolaydır. Bunun sebebi sirkadiyen periyodun yaklaşık 25 saatte tamamlanmasıdır. İnsan sirkadiyen ritmi 2 saat kadar uzatılabilirken, 2 saat öne alınamamaktadır.

Jet lag yaşayan kişinin yeni zaman bölgesine alışması bireyin sirkadiyen saatine ve kat edilen zaman bölgesi sayısına bağlıdır. Yolculuk sırasında ne kadar çok zaman bölgesi geçilirse saatin yeniden ayarlanması o kadar zor gerçekleşmektedir (23).

2.6.4. Vardiya Değişim Durumu (Shift Work)

Shift work standart çalışma koşullarının dışında gerçekleşen çalışma şeklini ifade etmektedir. Gece tutulan nöbetler, rotasyonlu iş değişimleri, sabit gece işleri bu tanım dahilinde yer almaktadır (23). Kişi ritmi gereği dinlenme durumunda olması gerekirken aktiftir bu da sirkadiyen ritmi bozmaktadır.

Ritmin senkronizasyonun bozulmasıyla total uyku miktarı azalır ve bu popülasyondaki bireylerde gastrointestinal sistemde bozukluklar, metabolik sendrom, diyabet, kalp hastalıkları, kanser gibi ciddi hastalıklara yakalanma riski artmaktadır (24).

2.7. Ritim ve Metabolizma İlişkisi

2.7.1. Besinlerle Uyarılan Osilatörler

Besinler organizmada pek çok farklı fiziksel ve davranışsal olayın yöneticileri olarak iş görürler. Kemiriciler gibi gece beslenen hayvanlar yiyeceklerini gece tüketirler ve gündüz çok az beslenirler. Bu hayvanlar üzerinde yapılan beslenme

şeklinin değiştirilmesi ya da kısıtlı besleme çalışmaları ilginç bulgular ortaya koymuştur.

Gün içinde beslenen rodentlerde çeşitli davranışsal ve fizyolojik aktivitelerin fazı tersine dönmüştür. Normalde SCN tarafından yönetilen karaciğer, akciğer, kalp gibi periferel organların ritmi birbirinden bağımsız bir şekilde işlemeye başlamıştır. Artık bu organlar SCN ritminden bağımsız hareket etmektedir. Ayrıca SCN lezyonlu kemiricilerde ışık uyarını bertaraf edilerek, kısıtlı besleme çalışmaları yapılmış ve bir uyarım elde edilebilmiştir. Bütün bu bulgular organizmada LEO'dan başka besinlerle uyarılabilen osilatörlerin (FEO) varlığını göstermektedir (25). Besinlerle uyarılan bu periferel osilatörler aynı zamanda ışık uyarını da alabilmektedir. Bu olay FEO'ların anatomik olarak yerinin dorsomedyal hipotalamus (DMH) olabileceğini, esas görevlerinin ise beslenme ile aktivite arasındaki bağlantıyı sağlamak olduğunu düşündürmektedir (26).

Besinlerle uyarılan osilatörlerin tek başına mı çalıştığı yoksa LEO ile birlikte mi çalıştığı henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak tahminler FEO ve LEO'nun birlikte çalıştığı yönündedir. Ancak beslenme rejminin bozulması ya da değiştirilmesi halinde periferel organların kendi ritmini oluşturmaları FEO'nun DMH haricinde periferel organlara da dağıldığını düşündürmektedir.

2.7.1.1. Besin Sinyaline Cevap

Besinlerin bir sinyale dönüşmesi ve sonra buna hücre/organ/organizma düzeyinde cevap verilmesi oldukça karışık mekanik ve moleküler bir dizi olayı kapsamaktadır. Temelde besinlerin sindirim işleminin ardından intestinal mukozayla etkileşime geçmesiyle humoral ya da vagal sinyaller oluşur. Sindirim sistemi ve beyin iş birliğiyle bir uyarım gerçekleştirilmiş olur (25).

Besinlerin sindirimini de kapsayan metabolik faaliyetlerin tümü sirkadiyen saat tarafından oluşturulan ritme tabidir yani besin sinyalizasyon yolağı ve elde edilen cevaplar ritmiktir.

2.7.2. Metabolizma ve Saat

Memelilerde pek çok faaliyetin ritmi sirkadiyen saatin kontrolü altındadır ve aralarında basit lineer bir ilişki vardır. Ancak metabolizma ve sirkadiyen ritim karmaşık ve sıkı bağlarla içi içe geçmiş iki olgudur. Metabolik olaylar her ne kadar sirkadiyen saate göre yürütülmekteyse de, pekçok metabolik parametre saat genlerinin ifadesini etkileyebilmektedir. Dolayısıyla sirkadiyen ritim ve metabolizma ilişkisi çift yönlüdür.

Organizmada gerçekleşen kolesterol ve lipid metabolizması, glikoliz, glukoneogenezis, oksidatif fosforilasyon ve detoksifikasyon yolları gibi pek çok biyosentetik ve metabolik olay sirkadiyen ritmin kontrolü altındadır ve bu metabolik olaylar ritmi etkilemektedir (27).

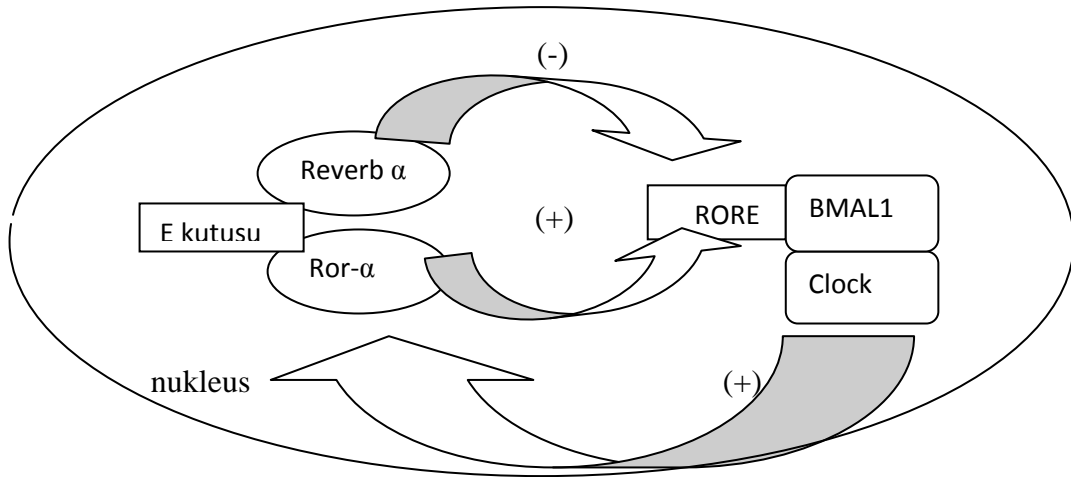
2.8. Ritim ve Lipid Metabolizması İlişkisi

Moleküler ve hücresele düzeydeki çalışmalar ve hayvan sirkadiyen saatinin enerji metabolizmasında en önemli regülatör olduğunu göstermiştir. Sirkadiyen saat ile enerji metabolizması arasındaki ilişkiye en güzel örnek saatin lipid metabolizması üzerine olan etkisidir (28). Lipid metabolizması da enerji homeostazisinin sağlanmasında önemli bir faktördür ve sirkadiyen ritme sahiptir (26). Yağ asidi metabolizması; enterosit, hepatosit, adiposit, miyosit gibi hücreler tarafından yürütülmekte, besinsel lipidlerin alımı, absorpsiyonu, de novo yağ asidi sentezi, lipoprotein metabolizması, trigliserid döngüsü, fosfolipid metabolizması ve yağ asidi oksidasyonu gibi pek çok bileşeni içermektedir. Bütün bu işlemler sirkadiyen ritim tarafından direkt ya da indirek olarak etkilenmektedir.

Aslında lipid metabolizmasında yer alan sitokrom P 450, kolesterol 7- α hidroksilaz (CYP7), hidroksimetil glutaril CoA redüktaz (HMG-CoA redüktaz), lipolitik enzimler, apolipoprotein AIV, PPAR- α , LDL reseptörleri gibi birçok proteinin ifadesi insanda ve kemiricilerde diürinal varyasyon göstermektedir (29).

2.8.1. Ritmin Moleküler Temeli

Transkripsiyon ağı, saat ile metabolik genleri birbirine bağlar. İntraselüler transkripsiyon faktörleri arasındaki ilişki sirkadiyen osilasyon ve enerji metabolizmasını kontrol eder. Orphan nükleer reseptörleri Ror- α ve RevErb- α lipid metabolizmasının ve Bmal1 ekspresyonunun regülasyonunda görev alır. Bmal1 ekspresyonunu Ror- α , ROR-E aracılığıyla stimüle ederken RevErb- α yine aynı yol üzerinden inhibe etmektedir. Oysa ki hem Ror- α , hem de RevErb- α promotor bölgelerinin E-kutusuna bağlanan Clock/Bmal1 ile aktive olmaktadır. Saat genleri ayrıca PPAR nükleer reseptörleriyle de etkileşim kurarak lipid metabolizmasının regülasyonunda rol oynarlar (30) (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Lipid metabolizmasında görev alan orphan nükleer reseptörleri olan Ror- α ve RevErb- α 'nın Bmal1 üzerine etkisi

Farelerde beyaz ve kahverengi adipoz doku, karaciğer, kas gibi farklı organlarda yapılan çalışmalar PPAR α , RevErb- α ve Ror- α gen ifade ritimlerinin doku spesifik olduğunu ve günün farklı zamanlarında pik yaptığını göstermiştir (31) (Tablo 2.1.). Bu nükleer reseptörler transkripsiyon faktörleri ailesindedir ve her biri lipid,

lipoprotein metabolizması ve adipogenezisin kontrolünde doğrudan görev almaktadırlar (32).

Tablo 2.1. Farelerde nükleer reseptörlerin maksimum ifade edildiği saat dilimleri. ZT0, 24. saati; ZT20 20.saati göstermektedir (31).

Doku	ZT0	ZT4	ZT8	ZT12	ZT16	ZT20
Adipoz Doku	ROR- β	RevErb- α	PPAR α	ROR- α		
			RevErb- β			
Karaciğer		RevErb- α	PPAR- γ	PPAR- α	ROR- γ	
			RevErb- α			
Kas		RevErb- α	RevErb- β			PPAR- δ

2.8.2. RevErb α ve Lipid/Lipoprotein Metabolizması İlişkisi

Çalışmalar RevErb- α 'nın (NR1D1) hepatik lipid metabolizması ile sirkadiyen saati bağlayan esas molekül olduğunu ortaya koymuştur. Sterol regulator element bağlayıcı protein (SREBP) yağ asidi ve sterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı adımdaki enzimlerin regülasyonunu sağlar. RevErb- α ise SREBP'nin miktarını ve aktivitesinin kontrol etmektedir. RevErb- α 'nın aşırı ekspresyonu SREBP'nin transkripsiyonunu azaltarak sirküle haldeki lipid konsantrasyonunu azaltmaktadır (33).

RevErb- α ratlarda ve insanda Apo C III gen ifadesini baskılamaktadır. Apo C III, HDL ve VLDL'in bir apoproteini olup trigliserid seviyesini ve lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini kontrol ederler (34). RevErb- α ayrıca kaslarda yağ asidi alımıyla ilgili genlerin ifadesini etkileyerek kas lipid metabolizmasının kontrolünde görev almaktadır (32). Farelerde periyot uzunluğu ve faz değişimleri de RevErb- α 'nın kontrolü dahilindedir (34).

2.8.3. ROR- α ve Lipid/Lipoprotein Metabolizması İlişkisi

Apo AI ve ApoCIII ekspresyonları Ror- α (NR1 F1) tarafından aktiflenmektedir. Ror- α da RevErb- α gibi iskelet kaslarından da sentezlenebilmekte burada pek çok genin ifadesini etkileyerek lipid metabolizması ve lipogenezisin düzenlenmesinde görev yapmaktadır (32).

2.8.4. PPAR Nükleer Reseptörü ve Lipid/Lipoprotein Metabolizması

PPAR ailesinin üç üyesi de lipid metabolizması ve enerji homeostazisinin sağlanmasında önemli rol üstlenirler ve doku spesifik ritme sahiptirler. PPAR- α açlığa cevap olarak hepatik yağ asidi oksidasyonu ve ketogenezisi başlatmaktadır. PPAR- α gün içinde açlıkta keton cisimleri tarafından uyarılırken gece heksos şekerleri içeren diyetle baskılanmaktadır. Karaciğer ve adipoz dokuda pik yapma zamanları arasında dört saat bulunmaktadır. Yani farklı organlarda farklı ritme sahiptir. PPAR- γ ise adipoz dokuda lipid depolanması ve lipogenezisi uyarmaktadır (31).

2.8.5 Mikrozomal Trigliserid Transfer Proteini (MTP)

Memelilerde yapılan çalışmalar; besin alımı, gastrik boşaltım, intestinal hareket, kritik sindirim enzimleri ve besin taşıma sistemi enzimlerinin ekspresyonunun ve aktivitesinin gün içinde değişim gösterdiğini saptamıştır. Son yapılan çalışmalar MTP'nin plazma lipid ve lipoprotein seviyelerinde önemli rol oynadığını göstermektedir.

MTP 97 ve 55 kDa'luk polipeptidlerden oluşmakta genelde karaciğer endoplazmik retikulumun enterositlerinde bulunmaktadır. Mikrozomal trigliserid transfer proteini (MTP), lipoprotein sentezinde özellikle de şilomikronların sentezinde kritik bir öneme sahiptir. MTP seviyesi plazma lipidleri ve lipoproteinleri ile doğrudan bağlantılıdır. İntestinal ve hepatik MTP aktivitesi, protein, mRNA ve gen transkripsiyonu düzeyinde gün içinde değişim gösterir (35). Farelerde aktif

periyodun başında en yüksek seviyesine ulaşır (36). Lipoproteinlerin oluşumunda ilk aşamada lipid transfer edip Apo B'yi bağlamaktadır.

2.9. Postprandial İnflamasyon

Postprandial faz yemek alınmasından sonra 3 ile 6 saat içinde en yüksek seviyeye ulaşmakta ve 9 saatte sona ermektedir (37). Karışık bir yemeğin ardından artan trigliserid ve glukoz seviyeleri nötrofil aktivasyonunu gerçekleştirmekte ve vücutta bir inflamatuvar cevap oluşturmaktadır. Bu nedenle postprandial faz düşük düzeyli bir inflamasyon durumu olarak değerlendirilmektedir (38).

Postprandial inflamatuvar cevabı etkileyen faktörler besin bağımlı ve besinden bağımsız faktörler olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Obezite, diyabet ve sedanter hayat şekli besinlerden bağımsız faktörlerdir. Bu tip durumlarda organizmada açlık anında dahi kısa süreli inflamasyon yaşanabilmektedir.

Postprandial inflamasyonu etkileyen besin bağımlı faktörlerden en önemlisi ise diyetdeki lipid içeriğidir. Bu tip durumlarda inflamatuvar cevap trigliserid ve doymuş yağ asitlerine bağlı olarak artış göstermektedir. Bunun yanı sıra immün cevabın en önemli düzenleyicileri başta n-3 ve n-6 olmak üzere çoklu doymamış yağ asitleridir (PUFA) (39).

2.9.1. n-3 ve n-6 Yağ Asitlerinin Biyokimyası ve İnflamasyona Etkileri

Çoklu doymamış yağ asitleri çift bağın konumuna göre iki gruba ayrılmaktadır. n-6 PUFA (çoklu doymamış yağ asidi), metil ucundan başlanarak 6. ve 7. karbon atomları arasında çiftli bağ içerirken, n-3 yine metil ucundan başlanarak 2. ve 3. karbon atomları arasında çiftli bağ içermektedir. Bu iki esansiyel yağ asitlerinde linoleik asit (LA) (9-cis,12-cis-oktadekadienoik) major n-6 yağ asidiyken, alfa-linolenik asit (ALA) (9-cis,12-cis,15-cis-oktadekatrienoik) major n-3 yağ asididir (40). Vücutta LA araşidonik aside metabolize olurken, ALA ise postprandial inflamasyonu baskılayıcı özelliğe sahip eikazopentanoik asit (EPA; 20:5n-3) ve dokazoheksanoik aside (DHA; 22:6n-3) metabolize olmaktadır. n-3/n-6 oranı kardiyovasküler risk belirlemede bir belirteç olarak kullanılmaktadır (41).

n-3 yağ asitlerinden zengin remnantlar, postprandial fazda sitokinler tarafından indüklenen adhezyon moleküllerinin endotelial ifadesini baskılamaktadır (35). Bunun yanı sıra n-3 ve n-6 yağ asitleri NF-κB, PPAR ve SREBP-1 gibi lipid/lipoprotein metabolizmasında etkin pek çok molekülün gen ekspresyonlarını baskılamaktadır. Serum EPA ve DHA düzeyleri ise adhezyon moleküllerin düşük seviyelerde seyretmesini sağlamaktadır (39). Dokozaheksaenoik asitten (DHA, n-3) zengin remnantlar endotelial inflamasyonu baskılamada aykozapentaenoik asite (EPA, n-3) göre daha etkindir (29). İnsanlarda n-3 ve n-6 lipid emülsiyonlarının infüzyonlarının immunolojik reaksiyonlar üzerinde farklı etkilere sahip oldukları gösterilmiştir. Balık yağı kökenli n-3 lipid emülsiyonlarının monosit proinflamatuvar sitokinlerin (TNF-a, IL-1, IL-6) üretimini, monosit-endotelium adhezyonunu ve transendotelial monosit migrasyonunu n-6 ya göre önemli ölçüde baskıladığı ortaya konulmuştur (42). Bu şekilde çoklu doymamış yağ asitleri, inflamasyon kaynaklı bir hastalık olan aterosklerozla (43) yakından ilişkilidir.

2.10. Postprandial inflamasyon ve Ateroskleroz

Ateroskleroz başlarda sadece bir lipid depo hastalığı olarak düşünülmüş olsa da daha sonraki çalışmalarla aslında düşük seviyeli kronik bir inflamatuvar hastalık olduğu ortaya konmuştur (44). Bozulan diyet anlayışıyla insanoğlunun her geçen gün artan sayıları bu hastalıkla yüzleşmektedir.

Postprandial inflamasyonu etkileyen en önemli faktör beslenme biçimi ve diyetteki lipid içeriğidir (39). Önceleri sadece karaciğer orijinli lipoproteinlerin aterosklerozla ilişkili olduğu düşünülürken artık intestinal kaynaklı, yani beslenmeyle doğrudan ilişkili olan lipoproteinlerin bu hastalıkla ilgili bağlantıları araştırılmaktadır. Örneğin; LDL şimdye kadar aterojenik etkisi en çok araştırılan lipoprotein iken son yapılan araştırmalar yemek sonrası besinsel lipidleri taşıyan şilomikronlar ve şilomikron remnantlarının aslında oldukça aterojenik moleküller olduğu üzerine yoğunlaşmış durumdadır (45).

2.11. Şilomikronlar ve Şilomikron Remnantları

Besinsel yağların hidrolizinden sonra emülsifikasyonu, yağ asitleri ve monoaçilgliserollerle sonuçlanır. Bunlar enterositler tarafından alınarak düz endoplazmik retikulum membranlarında (DER) monoaçilgliserol transferaz ve diaçilgliserol transferaz enzimleriyle trigliseridlerin sentezinde kullanılırlar. Burda Apo B48, fosfolipidlerle birleşerek primordial lipoproteinleri oluştururlar. Daha sonra bu lipoproteinler ER membranından transfer edilerek mikrozomal trigliserid transfer proteini (MTP) ile karşılaşırlar ve şilomikronları oluştururlar (46). Salgılama işlemiyle olgun şilomikronlar torasik kanal aracılığıyla lenfe katılırlar. Şilomikronlar dolaşımında hızlı bir şekilde lipoprotein lipaz tarafından hidrolize edilerek trigliserid içeriğinin büyük bir kısmını kaybeder ve kolesterol-kolesterol esterlerince zengin küçük çaplı şilomikron remnantlarına dönüşürler (47). Şilomikron remnant partikülleri dolaşımında kazandıkları Apo E vasıtasıyla karaciğerde bulunan remnant reseptörleri tarafından tanınıp dolaşımdan uzaklaştırılmaktadırlar. Böylece, postprandial fazda besinlerle alınan yağlar, dolaşımında ağırlıklı olarak şilomikronlar, şilomikron remnantlar ve yağ asitleri şeklinde bulunmaktadır. Şilomikronların remnantlarına dönüşümünde görev alan oluşumunda lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi de gün içinde değişim göstermektedir. LPL aktivitesi periferel dokularda gün içinde dalgalanmalar göstermektedir bu da enzimin sirkadiyen saat genlerinin kontrolü altında olduğunun göstergesidir (14).

Şilomikron remnantların aterojenik etkisi doğrudan lipoprotein kaynaklı olabildiği gibi dolaylı-inflamasyon kaynaklı da olabilmektedir. Doğrudan etkide şilomikron remnantlar arteriyel duvardan sub-endothelyal boşluğa transitozis ile geçerek burada makrofajlar tarafından alınır ve neticede köpük hücre oluşumu yoluyla aterosklerotik lezyonlara yol açar (48).

Dolaylı inflamasyon kaynaklı etki mekanizmasında ise, postprandial fazda artan remnant lipoproteinleri, trigliseridler ve yağ asitleri lökosit ve endothelyal hücrelerin aktivasyonu ve bunun sonucundada postprandial endothelyal disfonksiyona neden olmaktadır. Şilomikron remnantların arteriyel endothelyum ile apo E'yi tanıyan bir reseptör (Lectin-Like Oxidised LDL Receptor-1 (LOX-1) aracılığıyla etkileşime

girdiği ve bu yolla NF-kB gibi inflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ve bunun sonucunda inflamatuvar sitokinlerin (TNF-alfa, IL-6 vb.) salınımına yol açtığı ve adhezyon moleküllerinin (VCAM, ICAM) üretimini artırdığı bildirilmiştir. Remnantlar, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu artırarak da inflamasyon/endotelyal disfonksiyona sebep olabilmektedir. Bütün bu postprandial inflamatuvar cevap serisi postprandial lipeminin proaterojenik mekanizmasını oluşturmaktadır (49). Okside LDL ve şilomikron remnantların aterojenik etkilerini karşılaştıran bir çalışma remnantların, IL-1 β salınımını uyardığını göstermiştir. Ayrıca remnantlar kaspaz-1 ve NF-kB aktivitesini arttırırken okside LDL'de (düşük dansiteli lipoprotein) bu tip bir uyarım gözlenmemiştir (50). Bunlara ek olarak şilomikronların hidrolizinde görev yapan LPL bu yolla PPAR'ı aktifleyerek inflamatuvar cevabı ve VCAM-1 ifadesini baskılamaktadır. Ancak LPL'nin bu anti-inflamatuvar etkisi şilomikron remnantların yarattığı inflamasyonu ne derece etkileyebildiği bilinmemektedir (51).

Şilomikron remnantları aterojenik etkilerini postprandial fazda çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonlarını artırarak gösterirler (52). Besinlerle alınan yağların yağ asiti kompozisyonları, oluşan remnantların yağ asiti kompozisyonunu büyük oranda belirler (53). Şilomikron remnantların aterojenik etkilerini belirleyen faktörlerden biri içerdiği yağ asiti kompozisyonudur. Bu remnantların endotelyal hücreler tarafından alınımı inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açmakta ve bunun sonucunda adhezyon moleküllerinin (VCAM, ICAM vb.) üretimi artış göstermektedir (54). Doymuş veya tekli doymamış yağ asitlerinden zengin şilomikron remnantlar makrofajlar tarafından diğer yağ asitlerine göre daha fazla alınmaktadır (29). Trans yağ içeriği yüksek olana remnantlar ise sitokinler tarafından indüklenen adhezyon moleküllerinin endotelyal ifadesini arttırmaktadır (35).

2.12. İnflamatuvar Sitokinler ve Ateroskleroz

Postprandial trigliseridin yükselmesiyle postprandial lökosit aktivasyon markerlarının ekspresyonu artar ve endotelyel hücrelerin pro-inflamatuvar genleri aktive olur. Lökosit sayısının artmasıyla endotel tabaka aktive olur, selüler adhezyon

molekülleri ve selektinlerin ekspresyonu artar bu şekilde lenfositlerin de içinde olduğu tüm lökositlerin endotel tabakaya yapışması kolaylaşır. Bu lökositler reaktif oksijen türevleri üreterek aterosklerotik lezyonu stabilize ederler. Monosit ve lenfositler endotel duvarın karşı tarafına göç ederler ve monositler arteriyel duvarda makrofajların yerini alır. Şilomikron remnantlarının oksidatif modifikasyonu ile aterosklerotik etkileri artar ve bu partiküller makrofajlar tarafından daha kolay yakalanırlar. Bu olaylar sonucu endotel hücrelerde pro-inflamatuar sitokinlerin (IL-6,IL-8 ve TNF- α (55)) ve selüler adhezyon moleküllerinin üretimi artar. Bu postprandial inflamatuvar cevap serisi postprandial lipeminin pro-aterojenik mekanizmasını tanımlamaktadır (56). Endotel hasarından sonra, endotel hücre disfonksiyonu nedeniyle kemotaktik ve büyüme faktörlerinin sekresyonu, subintimal bölgeye monositlerin girişi, düz kas hücrelerinin çoğalmasına ve matriks proteinlerinin sentezinin artmasına neden olur. T lenfositlerinin devreye girmesi ile birlikte bu değişiklikler yağlı çizgiye dönüşür ve bu oluşum aterosklerozun erken histopatolojik değişikliklerini gösterir. Aterosklerotik lezyonların ilerlemesi düz kas hücre tabakasının değişimi ve lipid yüklü makrofajların birikimiyle belirgin hale gelir (57).

Sitokinlerin çeşitli hücrelerde sentezlenip karmaşık bir ağ yapısı oluşturarak immün cevapta inflamasyonda, hematopoeziste, sistemler ve hücreler arasındaki fizyolojik ilişkilerde ve nihayet konağın zararlıya karşı savunmasında çok önemli görevler yaptıkları bilinmekle beraber, insan organizmasında sentezlenen yüzlerce sitokin ve sitokin benzeri molekülün gerçek sayısının, ayrıntıda bunların tüm fonksiyonlarının ve birbiriyle etkileşiminin tam olarak bilindiği söylenemez. Sitokinler bazı fizyolojik fonksiyonlarının dışında immün cevabın başlamasını ve sürmesini düzenlerler (58).

2.12.1. İnterlökin-1 (IL-1)

İnterlökin-1 (IL-1), orijinal olarak aktif makrofajların ürünleri olarak sınıflandırılmalarına rağmen endotel hücreler, keratinositler, fibroblastlar ve düz kaslar tarafından da üretilmektedirler. Ancak en önemli kaynakları makrofajlardır. IL-1 immün ve inflamatuvar cevabın oluşturulmasında geniş bir hedef hücre kitlesine

sahiptir. T ve B lenfositlerin değişik açılardan gelişmesini, adhezyonunu, fonksiyonel aktivasyonunu, timik T ve B hücre prekürsörlerinin olgunlaşmasını, lenfokin ve lenfokin reseptörlerin sentezini ve ekspresyonunu sağlar. Ayrıca araşidonik asit metabolizmasının uyarılmasını, hepatositlerdeki akut faz proteinlerinin sentezini ve IL-2'nin artışını sağlamaktadır (59).

2.12.2. İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6 (IL-6) fibroblastlar, monosit/makrofajlar, keratinositler, endotel hücreler, T ve B hücreleri, pek çok tümör tipi tarafından üretilen glikoprotein yapıdaki sitokinlerdir. Endotel hücrelerde IL-1 ve TNF- α ekspresyonunu ve lökosit proliferasyonunu sağlar. İmmün cevabın oluşturulmasında T ve B hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasından sorumludurlar. IL-6 kanda en kolay tespit edilen sitokindir ve düzeyi inflamasyondan sonra artış gösterir. Bunun yanında IL-2 üretimini ve IL-2 reseptörlerin etkinliğini arttırdığı kaydedilmiştir (60).

2.12.3. Tümör Nekrozis Faktör – α (TNF- α)

TNF- α ; etkilerini Tip 1 ve Tip 2 TNF- α reseptörleri aracılığıyla gösteren ve immün hücreler tarafından üretilen bir transmembran proteindir. TNF- α , endotel hücrelerde TNF- α reseptörlerine bağlanır ve oluşan sinyal TRADD proteini (tümör nekrozis tip-1 ilişkili reseptör ölüm protein domaini) vasıtasıyla FADD'ye (Fas ilişkili ölüm protein domaini) iletilir. FADD, caspase 8 enzimlerini aktive ederek hücre apoptosizini sağlar. TNF- α düzeyi pek çok yangısal reaksiyonda artış gösterir. İmmün cevabın çok güçlü bir mediyatörüdür, aynı zamanda adhezyon moleküllerinin ve IL-6 ile IL-1'in ekspresyonunu arttırmaları. İnflamatuar lökositlerin, mikroorganizma ve tümör hücreleriyle mücadelelerinde aktivitelerini arttırıcı rolleri vardır (61). TNF- α 'nın lipid metabolizmasını regüle ettiği yönünde bulgular da bulunmaktadır. TNF- α ; adipositlerde serbest yağ asidi alımını ve trigliserid sentezini azaltırken, lipolizi arttırdığı ortaya konmuştur (62).

2.12.4. Vasküler Endotelyel Büyüme Faktörü (VEGF-C)

Vasküler Endotelyel Büyüme Faktörü (VEGF), damar endotel hücrelerine özgü homodimerik glikoprotein yapısında heparin bağlayan büyüme faktörüdür. Anjiogenezi düzenler, damar geçirgenliğini artırır. Normal biyolojik fonksiyonlar dışında iskemi, inflamasyon ve tümör gelişimi gibi bazı patolojik durumlarda görülür. VEGF lökositlere bağlanabilir. VEGF reseptörleri, inflamatuvar hücrelerde ve trombositlerde gösterilmiştir (63).

Sitokinler aslında değişen biyolojik davranışları itibariyle anlaşılması güç yapılardır. Bu moleküller hedef hücrelerin tipine ve olayın gelişim evrelerine göre değişebilen etkiler gösterirler. Örneğin IL-6'nın belirlenmiş bir takım etkileri (immün cevabın ve akut faz cevabının indüklenmesinde IL-1 ve TNF- α ile sinerjik etki) dikkate alınarak önceleri pro-inflamatuvar bir sitokin olduğu kabul edilmiştir. Fakat şimdi bu sitokinin önemli anti-inflamatuvar ve IL-1 ve TNF- α sitokin agonistlerinin indüksiyonu, glukokortikoid sentezinin indüksiyonu, ICAM-1 ekspresyonunun mRNA düzeyinde inhibisyonu gibi immünosupresif etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

Sitokinler aynı hücre tipinde farklı etkiler indükledikleri gibi çeşitli hücre tiplerine göre de farklı etkiler gösterebilmektedirler. Mesela IL-1'in hepatositlerde ve endotelyumda akut faz proteinlerinin sentezini, endotelyumda adhezyon moleküllerin sentezini, makrofajlarda prostenoid ve nitrik oksid sentezini indüklemektedir.

2.12.5. İntraselüler Adhezyon Molekül-1 (ICAM-1) ve Vasküler Hücre Adhezyon Molekül-1 (VCAM-1)

Endotelyel hücrelerin aktivasyonu ile intraselüler adhezyon molekül-1 (sICAM-1) ve vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM) gibi adhezyon moleküllerinin ekspresyonu artar ve bu da lökositlerin endotelyum tabakasına adhezyonuna neden olur (64). Yüksek ICAM-1 ve VCAM seviyeleri kardiovasküler risk faktörleriyle

ilişkilidir. Beslenme şekli de bu faktörlerden biridir çünkü immün sistem üzerinde oldukça büyük bir öneme sahiptir. Pek çok beslenme şeklinde lipid metabolizması anormallikleriyle indüklenen hücre adhezyon moleküllerinin ekspresyonu görülür. Yağ asitleri ICAM-1'i etkileyen en önemli besinsel faktördür. Doymuş yağ asitleri ve yüksek oranda yağ içeren yemekler ICAM-1 salınımına neden olur. Lipid metabolizması bozukluklarında ICAM-1 seviyesi yüksektir. Yapılan çalışmalarda; insanda doymamış yağ asitleriyle oluşturulan hipertrigliseridemi ICAM-1 seviyelerinde olumlu etkiler göstermiştir. n-3 yağ asitlerinin etil esterleriyle oluşturulan hipertrigliseridemik örneklerde serum ICAM-1 seviyesi azalmışken HDL kolesterolde artış gerçekleşmiştir. Ancak bu sonuç 6 aydan fazla süreli uygulanan diyet sonucu elde edilmiştir, kısa süreli n-3 yağ asidi uygulaması bulunmamıştır (65). Hipertrigliseridemi benzer şekilde aortik endotelyumda VCAM-1 ekspresyonunu da indükler bunu takiben makrofajlar ve T-lenfositler lezyon oluşturmak üzere indüklenir (66).

2.13. Hücre Yüzey Farklılaşma Antijenleri ve İnflamasyon

CD (Cluster of Differentiation) hücre membran reseptörlerinin alt birimleridir ve hücre ayırım kümeleri olarak adlandırılmaktadır. Bu reseptörler hücrenin farklılaşma aşamasında hücrenin tipini belirleyip antikorlar tarafından tanınmasını sağlarlar (67). Bu antijen reseptörleri hücre-hücre adhezyonu ve sitokin sinyalizasyonu gibi görevler üstlendiğinden inflamatuvar reaksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. CD Molekülleri ve İşlevleri (67), (68)

Reseptör	Temel Hücresel Kaynak	İşlevi
CD3	T hücreleri, Timositler,	T hücre antijen reseptörünün hücre yüzeyinde ekspresyonu ve sinyal iletimi
CD4 (Yardımcı T hücreleri)	Sınıf II MHC (majör histokompatibilite antijenleri) T hücresi, bazı timositler, makrofajlar ve granüositler	Sınıf II MHC ve sınırlı T hücre aktivasyonunda sinyal iletimi ve adhezyon eş reseptörü.(Sınıf II MHC moleküllerine bağlanır) Timosit gelişimi, HIV retrovirüsleri için birincil reseptör.
CD8	Sınıf I MHC, sınırlı sayıda T hücreleri ve bazı timositler	Sınıf I T hücre aktivasyonu ve adhezyon eş reseptörü (Sınıf I MHC moleküllerine bağlanır.), timosit gelişimi.
CD11b	Granüosit, monosit, NK (doğal katil) hücreleri, T alt sınıfları, B alt sınıfları, granüosit, monosit, makrofajlar ve nötrofiller	Ligand bağlayıcı molekül ICAM-1 (CD54) ve ICAM-2 (CD102)' e bağlanır.
CD45 (RA, RB,RC, RO)	Monositler, T ve B hücreleri	T ve B hücresi antijen reseptör aracılı sinyal iletiminde önemli rol oynar.
CD54 (ICAM-1)	Aktive endotel hücreler, aktive T ve B hücreleri, sitokinle uyarılan endotel hücreler	Hücre-hücre adhezyonu, rinovirüs reseptörü
CD62L (L -selektin)	B ve T hücreleri, monositler, granüositler ve NK hücreleri	Lökositlerin ve lenfositlerin endotele adhezyonu, T hücrelerinin periferik lenf düğümüne yerleşimi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇLER

3.1.1. Gereçlerin Temizliği ve Hazırlanması

Çalışmada kullanılacak olan ölçüm kapları ve beherler, hazırlanan 1M HCl çözeltisinde bir gün bekletildi. Ardından musluk suyuyla yıkandı, deiyonize suyla durulanarak kurumaya bırakıldı.

3.1.2. Deneklerin Temini ve Muhafaza Koşulları

İnönü Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu'nun onayı dahilinde (19.10.2011 tarihi ile), 60 adet her biri 300-350 gr ağırlığında Wistar rat (erkek) İnönü Üniversitesi Deneysel Hayvanları ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir.

Ratlar 12:12 saat aydınlık/karanlık döngüsünün uygulanarak 20 °C'de muhafaza edilmiştir. Ratlar; gavaj işlemi ve aç bırakılma süreleri haricinde % 24 protein, % 2,5 yağ, % 4,5 selüloz ve % 6 kül içeren pelet yemlerle beslenmiştir..

3.2. YÖNTEM

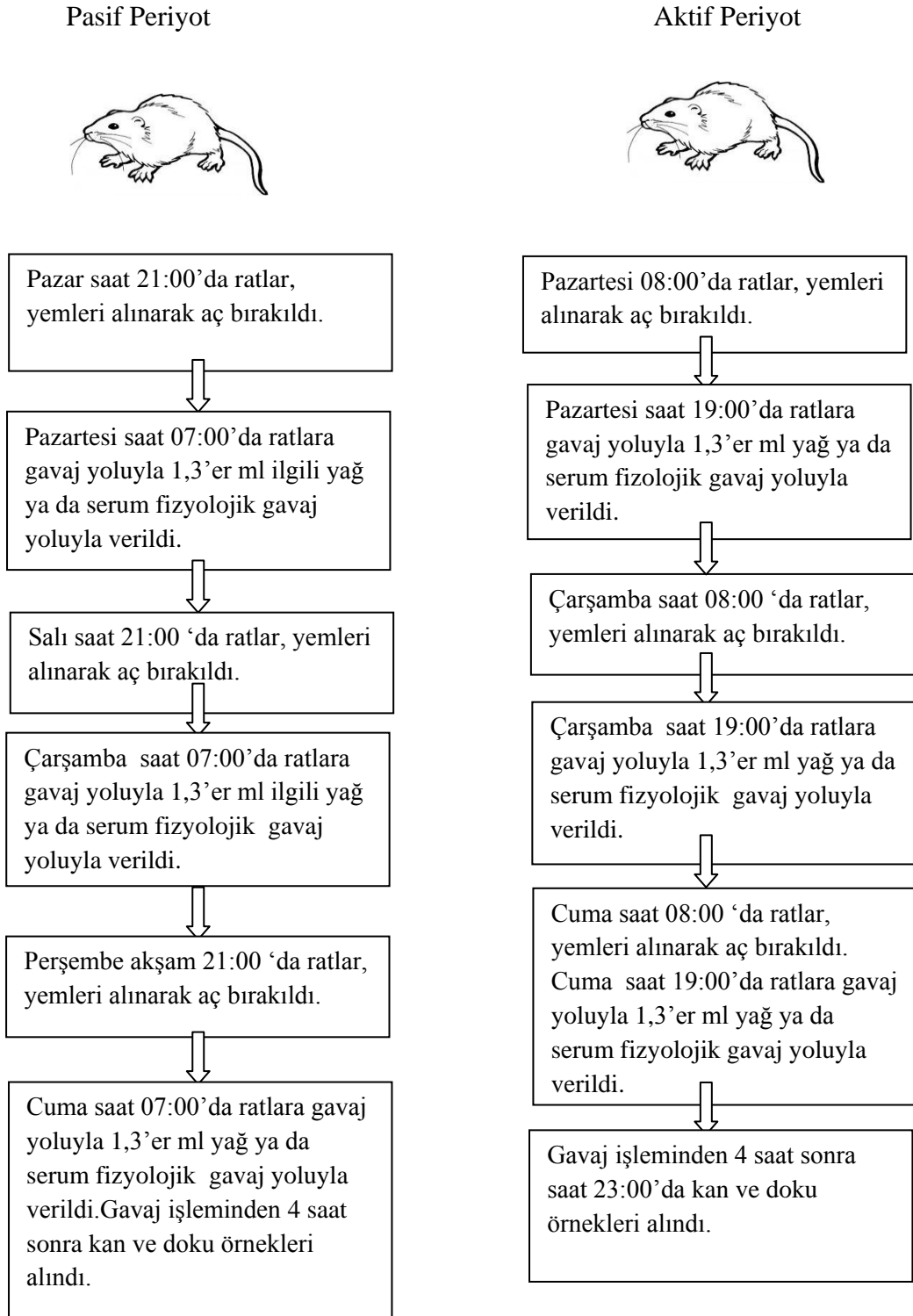
3.2.1. Deneklerin Beslenmesi ve Deneysel Gruplarının Oluşturulması

Çalışma her bir grupta 6+6 (aktif + pasif periyot) toplam 12 rat olacak şekilde 5 grup içermektedir. Deneysel grupları, zeytin yağı, ayçiçek yağı, tereyağı, balık yağı ve kontrol gruplarından oluşmaktadır (Tablo 3.1.). Gavaj yoluyla besleme işlemi, ratların aktif ve pasif periyotları göz önünde bulundurularak yapıldı. Ratlar için aktif periyodun başı saat 19:00 iken pasif periyodun başı saat 07:00'dir (Şekil 3.1.).

Tablo 3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Deney Grupları	Kodlama Sistemi	
	Pasif Periyot	Aktif Periyot
Kontrol	KP	KA
Zeytin Yağı	ZP	ZA
Ayçiçek Yağı	AP	AA
Tereyağı	TP	TA
Balık Yağı	BP	BA

Deney Akış Şeması



Şekil 3.1.Deney akış şeması

3.2.2. Yağların Hazırlanması ve Verilmesi

Çalışma akışı her hafta bir deney grubu çalışılacak şekilde düzenlendi. Pazar günü çalışılacak olan gruptaki denekler 6'şarlı şekilde iki kafese ayrıldı. Pasif periyodun başında beslenecek olan grup Pazar günü saat 21:00'da yemleri alınarak aç bırakıldı. Ertesi gün pasif periyodun başı olan saat 07:00'da ratlara 1,3'er ml ilgili yağ ya da serum fizyolojik gavaj yoluyla verildi. Aynı gün saat 08:00'da aç bırakılmaya başlanan diğer gruptaki ratlara ise aktif periyodun başı olan saat 19:00'da aynı yağdan veya serum fizyolojiktan 1,3'er ml gavaj yoluyla verildi. Ratlar aktif-pasif periyotlarında yem tüketim miktarları göz önünde bulundurularak 10 saat kadar aç bırakıldı. Gavaj yoluyla yağ verme işlemi aynı aç bırakma süreleri kullanılarak haftanın başından başlayıp birer gün arayla üç kez tekrarlandı.

3.2.3. Deneklerden Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması

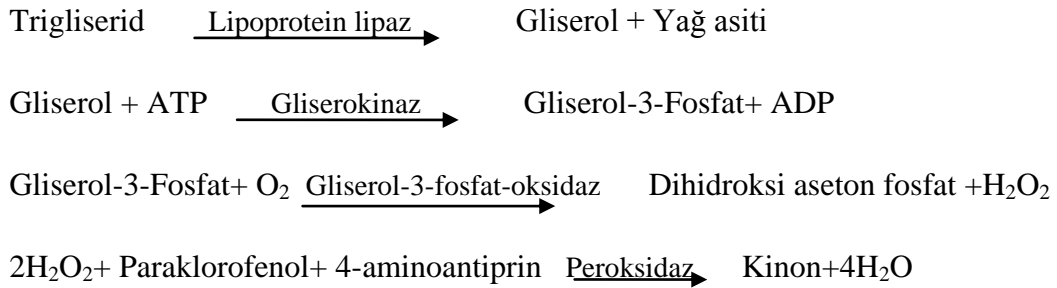
Pasif ve aktif periyotların başında yapılan son gavaj işlemlerinden dört saat sonra her bir rata anestezik ajan olarak 80 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg ksilazin karışımı intramusküler yolla verildi. Ardından anestezi verilen ratların dilleri dışarı alındı ve refleksleri kontrol edildi. Karın duvarı ve periton açılarak karın organları dışarı alındı. Çevresindeki dokular temizlenerek femoral artere ulaşıldı. Femoral arterin bifurkasyon noktasından 10 cc'lik enjektör yardımıyla kan alınarak denekler sakrifiye edildi. Ayrıca ratların dalakları alınarak PBS (fosfat-buffered salin) içeren falcon tüplerine bırakıldı.

İlgili gruptaki deneklerden alınan kanlar vidalı kapaklı cam tüplerde toplandı ve santrifüjden önce 20-30 dk bekletildi. Kan örnekleri, pıhtılaşmaları tamamlanana kadar bekletildikten sonra 4000 rpm 'de (Hettich/Almanya) soğutmalı santrifüjde 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum numunelerinin bir kısmı trigliserid, kolesterol ve glukoz analizlerinde kullanılırken kalan kısmı eppendorf tüplere (Isolab Mikrosantrifüj tüpü 2 ml'lik, Almanya) ayrılarak -80 °C'de saklandı.

3.3. Trigliserid, Kolesterol ve Glukoz Analizleri

3.3.1. Trigliserid Tayini

Serum trigliserid düzeyleri tayini, kit kullanılarak (Architect/Aeroset Triglyceride Reagent Kit) gliserol fosfat oksidaz metoduna göre, otoanalizörde (Architect C8000) tespit edildi. Bu metoda göre, trigliseridler lipazlarla enzimatik olarak serbest yağ asitleri ve gliserole hidrolizlenirler. Gliserol, adenzin trifosfat tarafından (ATP) gliserol kinaz (GK) ile birlikte fosforillenerek gliserol-3-fosfata dönüşür ve adenzin difosfat açığa çıkar. Gliserol-3-fosfat, gliserol fosfat oksidaz (GPO) enzimiyle dihidroksiastenfosfata (DAP) okside olur ve açığa hidrojen peroksit çıkar (H_2O_2). Daha sonra peroksidaz enzimi tarafından hidrojen peroksit, 4-aminoantiprin (4-AAP) ve 4-klorofenol (4-CP) ile reaksiyona girerek kırmızı bir renk oluşturur. Oluşan kırmızı rengin şiddeti numunedeki trigliserid miktarı ile doğru orantılıdır (69), (70).



3.3.2. Kolesterol Tayini

Serum kolesterol düzeyleri tayini, kit kullanılarak (Architect/Aeroset Cholesterol Reagent Kit) enzimatik-kolorimetrik metodla, otoanalizörde (Architect C8000) tespit edildi. Bu metoda göre; kolesterol esterleri, kolesterol esterazla enzimatik olarak kolsterol ve serbest yağ asidine hidrolizlenir. Hidroliz reaksiyonu sonucu oluşan kolesterol ve numunede zaten var olan kolesterol oksidaz enzimiyle koles-4-en-3-on ve hidrojen perokside okside olur. H_2O_2 , hidrobenzoik asit ve 4-aminoantiprin ile renkli quinemini oluşturur. Rengin şiddeti 500 nm'de okutularak kolesterol konsantrasyonu belirlenir (71).

Kolesterol esteri Kolesterol esteraz Kolesterol + Yağ asidi

$2\text{H}_2\text{O}_2 + 4\text{-aminoantipirin} + \text{Fenol} \longrightarrow \text{Quinemin} + 4 \text{H}_2\text{O}$

(Renkli kompleks)

3.3.3. Glukoz Tayini

Serum glukoz düzeyleri tayini, kit kullanılarak (Architect/Aeroset Kolesterol Reagent Kit) enzimatik-kolorimetrik metodla, otoanalizörde (Architect C8000) gerçekleştirildi. Glukoz, adenzin trifosfat (ATP) ve magnezyum iyonlarının varlığında hegzokinazla fosforillenerek glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6-PDH) ve adenzin difosfat üretir (ADP). G-6-PDH nikotinamid adenin dinükleotidin (NAD) redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) indirgenmesi ile glukoz-6-fosfat , 6-fosfoglukonata oksitlenir. 340 nm'de absorbans okutularak glukoz konsantrasyonu belirlenir.

Glukoz+ ATP Hekzokinaz Glukoz-6-fosfat + ADP

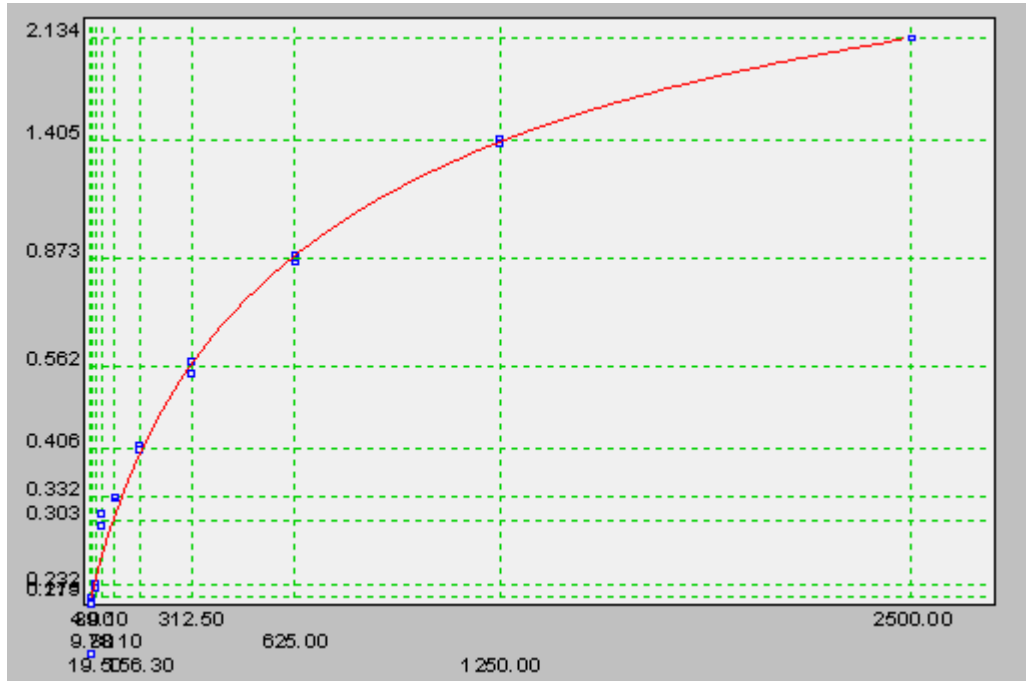
Glukoz-6-fosfat + NAD^+ Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz 6-fosfoglukonat+ $\text{NADH} + \text{H}^+$

3.4. ELISA Analizleri

3.4.1. Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) Düzeyi Tayini

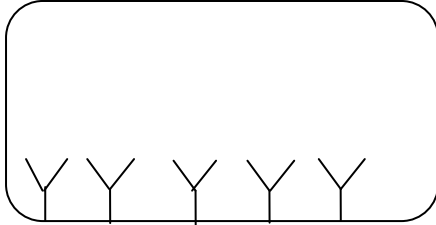
Serum TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör- α) analizi ELISA yöntemiyle eBioscience Rat TNF- α Platinum ELISA (Avusturya) markalı kit kullanılarak gerçekleştirildi. Micro-plate kuyucuklara anti-rat TNF- α antikorları adsorbe edilmiştir. Numunedeki ya da standarttaki TNF- α , kuyucuklara adsorbe olmuş antikorlara bağlanır. Biotinle konjuge TNF- α antikorları ilk antikorla konjuge olmuş TNF- α 'ya bağlanır. Ardından yıkama işlemiyle bağlanmamış antikorlar uzaklaştırılır, ortama Streptavidin-HRP eklenir ve bu kompleks biotinle konjuge anti-rat TNF- α antikorlarına bağlanır. Ortama substrat ve renk reaktifi eklenir. Substrat olarak H_2O_2 ,

renk reaktifi olarak da 4-aminoantiprin ve fenol karışımı kullanılır. Reaksiyon ortama asit eklenmesiyle sonlandırılır ve oluşan renkli reaktifin 450 nm’de absorbanlarının ölçümüyle ilgili parametrenin seviyesi belirlenmiştir (Şekil 3.3.). TNF- α düzeyi tayini için; 4.9, 9.8, 19.5, 39.1, 78.1, 156.3, 312.5, 625, 1250, 2500 pg/ml konsantrasyonlarında standartlar hazırlanarak standart grafiği oluşturuldu (Şekil 3.2.).



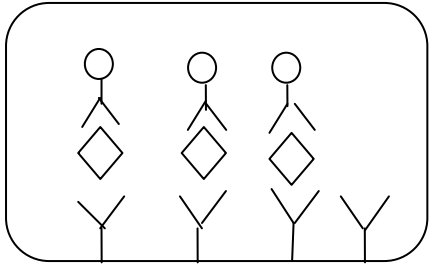
Şekil 3.2. TNF- α Standart Eğrisi

A)



Şekil 1’de antikorlar kuyucuklara absorbe edilmiştir.

B)



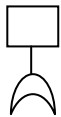
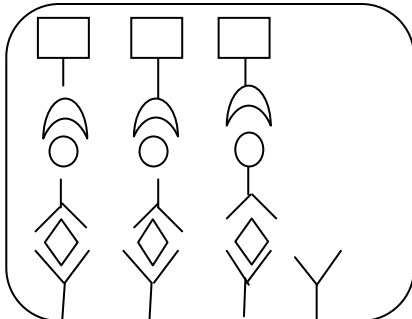
Biyotin konjugatı



Numune ya da standart

Şekil B’de numunedeki ya da standarttaki antijen kuyucuğa absorbe olmuş antikorlara bağlanır. Ortama biyotin konjugatı eklenir ve inkübasyona bırakılır. Biyotinle konjuge antikorların eklenmesiyle antijen antikor eşleşmesi oluşur.

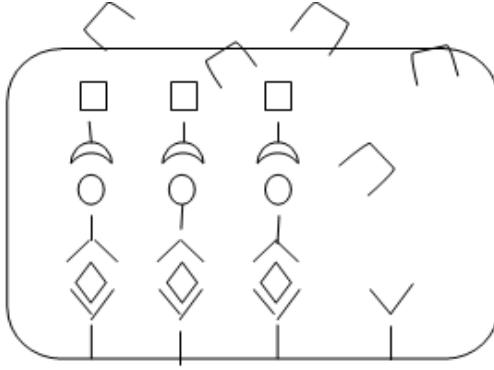
C)



Streptavidin-HRP

Şekil C’de yıkama işlemiyle bağlanmamış antikorlar uzaklaştırılır. Streptavidin-HRP eklenir ve inkübasyona bırakılır. Streptavidin-HRP biyotinle bağlı antikorlara bağlanır.

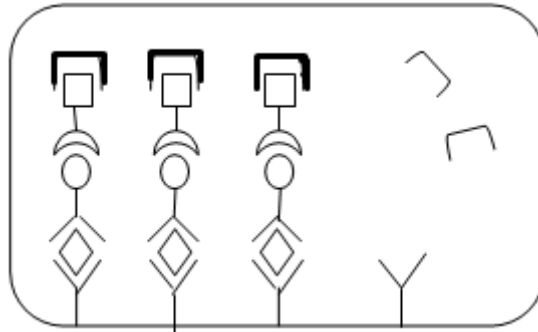
D)



Şekil D'de yıkama işlemiyle bağlanmamış Streptavidin-HRP uzaklaştırılır. Ortama HRP ile reaksiyona girebilen substrat solüsyonu eklenir ve inkübasyona bırakılır.

Substrat

E)



Substratın reaksiyona girmesi

Rengi numune ya da standarttaki konsantrasyonuna bağlı olarak değişen ürün oluşur. Ortama asit eklenmesiyle reaksiyon sonlandırılır. Uygun dalga boyunda absorpsiyon okunarak antijen konsantrasyonu belirlenir.

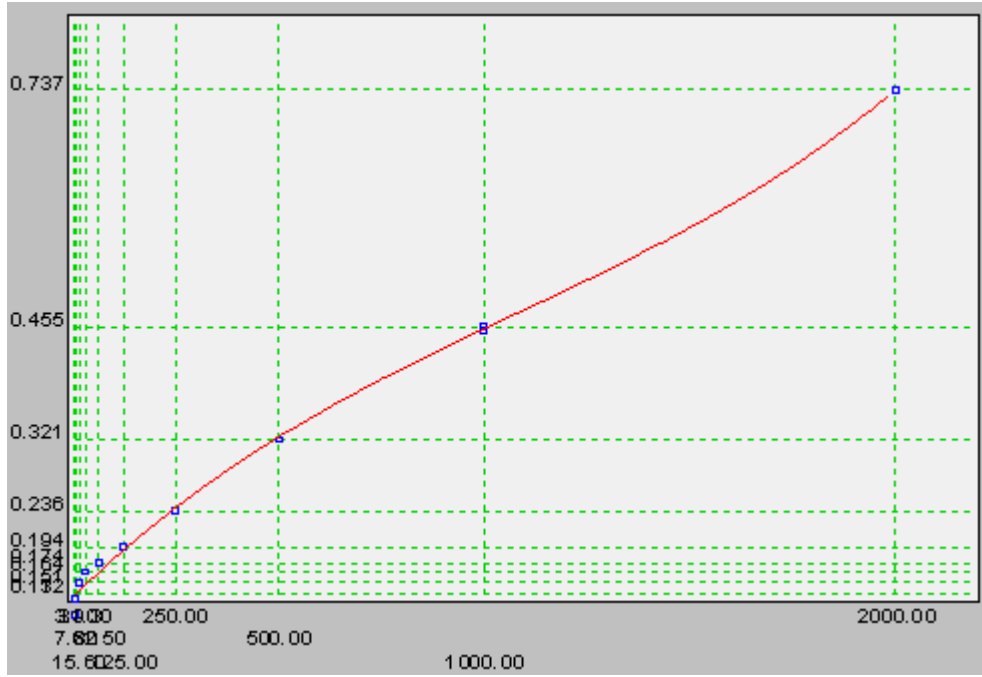
Şekil 3.3. ELISA Yöntemi Aşamaları

3.4.2. İnterlökin-6 (IL-6) Düzeyi Tayini

Serum IL-6 sitokinlerinin ELISA yöntemi ile tayininde eBioscience Rat IL-6 Platinum ELISA markalı kit (Avusturya) kullanıldı. Anti-rat IL-6 antikorları mikro-

plate kuyucuklara adsorbe olmuştur. Numudeki ya da standarttaki IL-6 kuyucuklara adsorbe olmuş antikorlara bağlanır ve bundan sonraki işlemler için yukarıda TNF- α için geçerli olan işlemler uygulanır ve yine 450 nm'de renkli reaktifin absorbanlarının ölçümüyle IL-6 seviyeleri belirlenmiştir.

IL-6 düzeyi tayini için; 3.9, 7.8, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000 pg/ml konsantrasyonlarında standartlar hazırlanarak standart grafiği oluşturuldu (Şekil 3.4.).

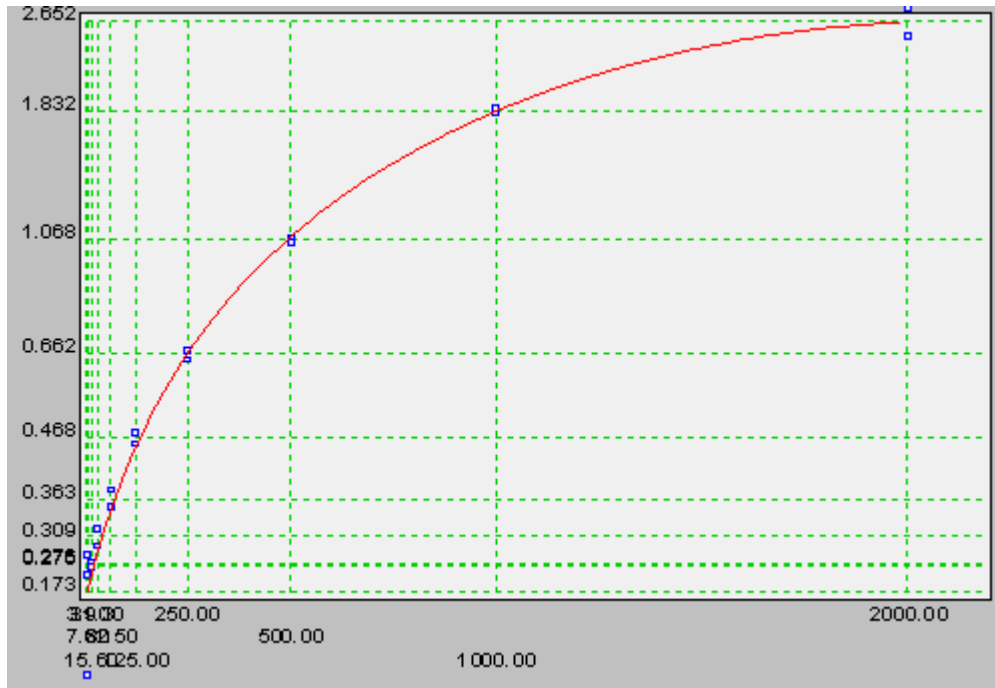


Şekil 3.4. IL-6 standart eğrisi

3.4.3. İnterlökin-1 beta (IL-1 β) Düzeyi Tayini

Serum IL-1 β sitokinlerinin ELISA yöntemi ile tayininde eBioscience Rat IL-1 β Platinum ELISA markalı kit (Avusturya) kullanıldı. Anti-rat IL-1 β antikorları mikro-plate kuyucuklara adsorbe olmuştur. Numudeki ya da standarttaki IL-1 β kuyucuklara adsorbe olmuş antikorlara bağlanır ve bundan sonraki işlemler için yukarıda TNF- α için geçerli olan işlemler uygulanır ve yine 450 nm'de renkli reaktifin absorbanlarının ölçümüyle IL-1 β seviyeleri belirlenmiştir. IL-1 β düzeyi tayini için; 3.9, 7.8, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000 pg/ml

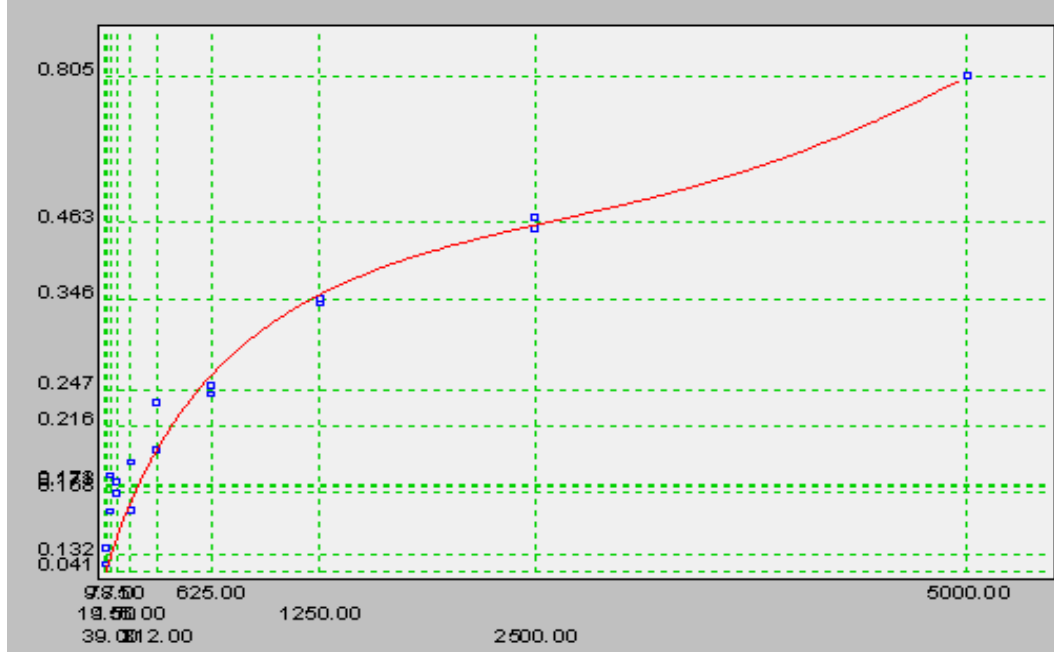
konsantrasyonlarında standartlar hazırlanarak standart grafiği oluşturuldu (Şekil 3.5.).



Şekil 3.5. IL-1 β Standart Eğrisi

3.4.4. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü C (VEGF-C) Düzeyi Tayini

Serum VEGF-C (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü C) düzeylerinin ELISA yöntemiyle tayininde eBioscience Rat VEGF-C Platinum ELISA markalı kit (Avusturya) kullanılmıştır. VEGF-C tayini için anti-rat VEGF-C antikorları mikropate kuyucuklara adsorbe olmuştur. Numudaki ya da standarttaki VEGF-C kuyucuklara adsorbe olmuş antikorlara bağlanır ve bundan sonra izlenecek olan aşamalar için yukarıda geçerli olan işlemler uygulanır ve yine 450 nm'de renkli reaktifin absorbanlarının ölçümüyle VEGF-C seviyeleri belirlenmiştir. VEGF düzeyi tayini için; 5.87, 11.75, 23.5, 47, 94, 188, 375, 750, 1500, 3000 pg/ml konsantrasyonlarında standartlar hazırlanarak standart grafiği oluşturuldu (Şekil 3.6.).



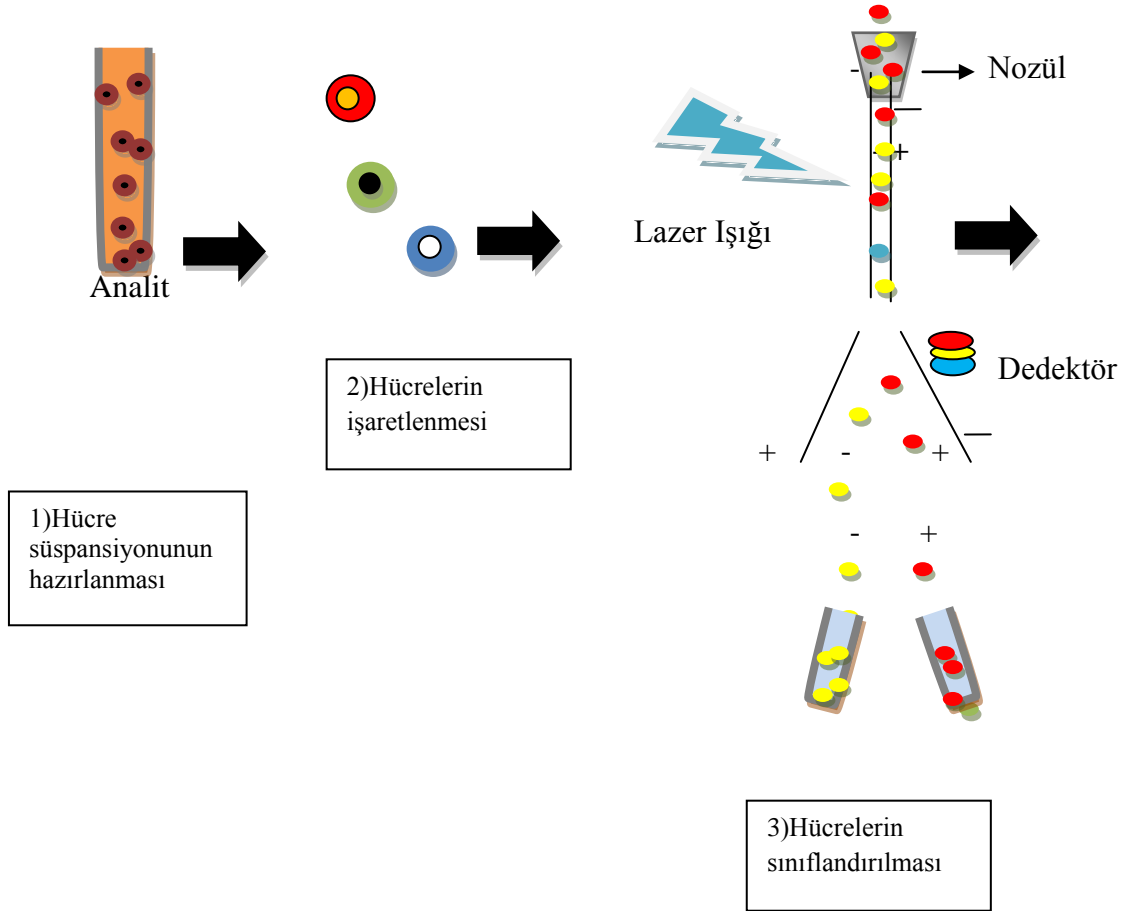
Şekil 3.7. sE-selektin Standart Eğrisi

3.5. Akım Sitometrik (Flow Sitometrik) Analizler

Deneklerden hasar verilmeden alınan dalak örneklerinde aynı gün içinde akım sitometrik analizler gerçekleştirildi. Akım sitometrik analizler temelde hücre yüzey proteinlerine bağlanan monoklonal antikolar kullanılarak hücre alt gruplarının belirlenmesi işlemidir (72). Bu yöntemde, binlerce hücrenin ya da partikülün bir sıvı içerisinde tek tek dizilmesi sağlanarak fiziksel ve kimyasal özellikleri belirlenmektedir.

Karışık bir hücre popülasyonundaki her bir hücre floresan boyalarla etiketlenmiş antikolarla ya da anti-immüoglobulin antikolarıyla etiketlenen spesifik antikolarla belirlenmektedir. İşaretlenmiş hücreler büyük hacimde tuz çözeltisiyle birlikte nozülde geçirilerek hücrelerin tek sıralı hücre akışı elde edilir. Lazer ışığının önünden geçen işaretlenmiş hücreler optik olarak uyarılarak floresan ışık yayarlar. Işığa duyarlı tüpler saçılan ışığı algılayarak hücrelerin büyüklüğü ve granülaritesi hakkında bilgi verirken floresan emisyonu etiketlenmiş monoklonal antikolar hakkında yani hücre yüzey proteinlerinin ifadesi ile ilgili veri sağlamaktadır (73). Bilgisayardan geri gelen sinyaller elektrik akımı oluşturarak nozülde geçer. Burda

yer alan hücreler yüklerine göre damlacıklar halinde ayrılır. Tek floresan antikorla işaretlenen hücrelerin analizi sonucu oluşan veriler floresan yoğunluğuna karşı hücre sayısını gösteren histogram adı verilen grafikler yardımıyla gösterilir (72) (Şekil 3.8.).



Şekil 3.8. Akım Sitometrik analiz (74), (75).

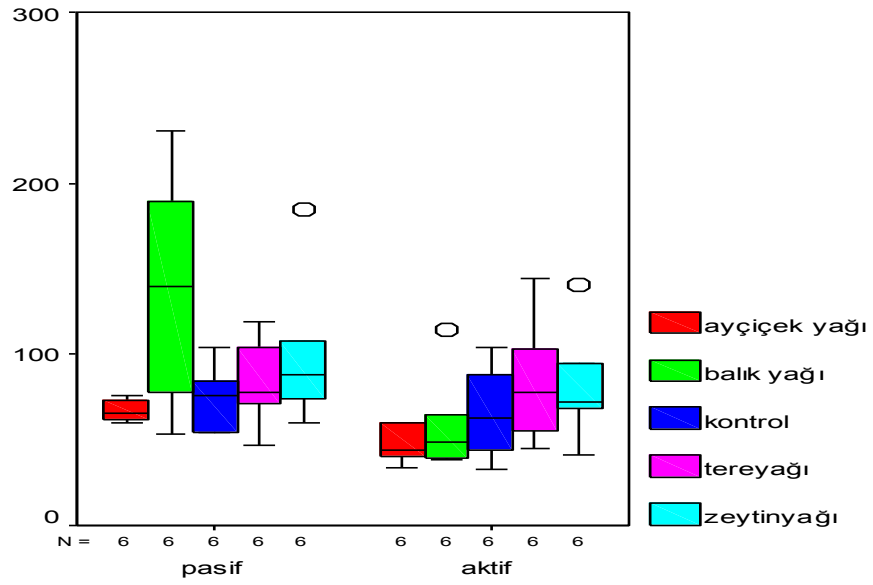
4. BULGULAR

4.1. Aydınlık/Karanlık Döngüsü ve Farklı Yağ Uygulamaları Etkileşiminin Serum Trigliserid, Glukoz ve Kolesterol Seviyeleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

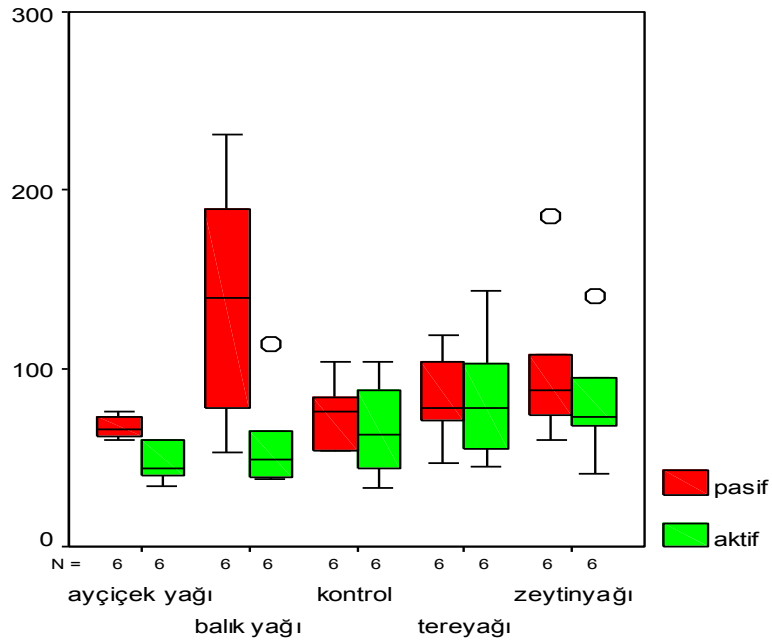
Spektrofotometrik yöntemle tayin edilen serum trigliserid, glukoz, kolesterol konsantrasyonları sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Veriler normal dağılım göstermediğinden yağların aktif ya da pasif periyot içinde birbirleri arasında karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanılırken, yağ gruplarının aktif ve pasif periyotları arasındaki ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U Testi kullanıldı, $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4.1.1. Serum Trigliserid Düzeyine Etkileri

Pasif periyotta , ayçiçek yağı ve balık yağı uygulamaları sonrasında serum trigliserid düzeyi aktif periyoda kıyasla daha yüksek olarak bulundu (Tablo 4.1.). Ancak yağlar arasında serum trigliserid düzeyleri açısından fark bulunamadı (Şekil 4.1., Şekil 4.2.).



Şekil 4.1. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum trigliserid düzeyinin aktif ve pasif periyotlar içinde karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri göstermektedir).



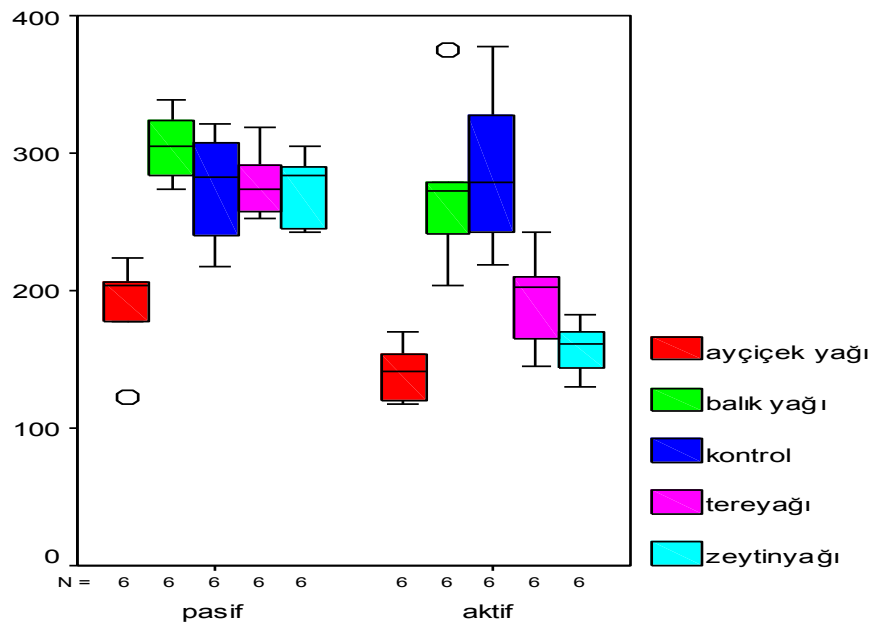
Şekil 4.2. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum trigliserid düzeyinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.1.1. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Uygulanması Sonucunda Serum Trigliserid Düzeyleri

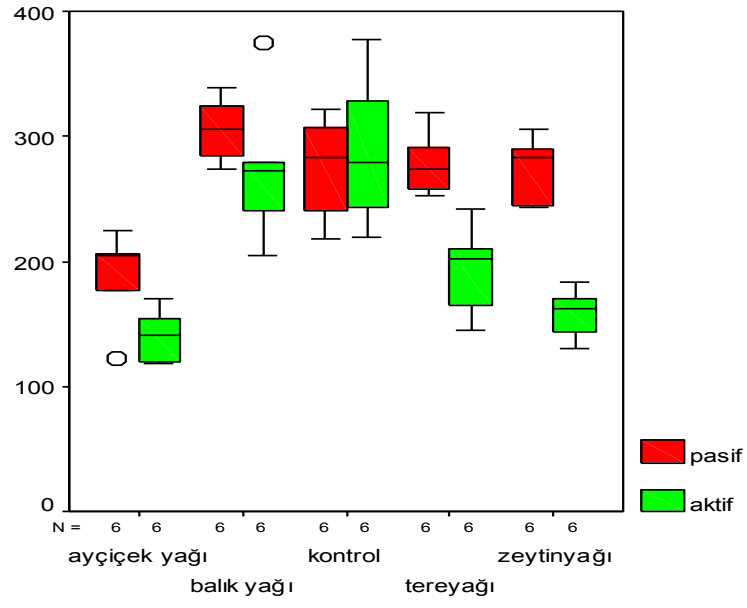
Trigliserid (mg/dL)	Pasif Periyot					Aktif Periyot							
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	P	Trigliserid (mg/dL)	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	P
Kontrol	6	54	104	75.5	35.00		Kontrol	6	33	104	62.5	50.75	0.574
Tereyağı	6	47	119	78.0	42.75		Tereyağı	6	45	144	77.5	60.75	0.749
Balık Yağı	6	53	231	140.0	127.75	0.155	Balık Yağı	6	38	114	49	38.50	0.125
Ayçiçek Yağı	6	60	76	66.0	12.25		Ayçiçek Yağı	6	34	60	44	21.50	0.006
Zeytin Yağı	6	60	185	98.0	56.75		Zeytin Yağı	6	41	141	72.5	42.25	0.423

4.1.2. Serum Glukoz Düzeyine Etkisi

Pasif periyotta tereyağı, ayçiçek yağı ve zeytin yağı verilen ratlarda serum glukoz seviyesi, aktif periyoda göre yüksek olarak bulundu (Tablo 4.2.). Yine pasif periyotta ayçiçek yağı uygulanan ratlarda serum glukoz düzeyinin diğer yağ gruplarına göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Aktif periyotta ise ayçiçek yağı, zeytin yağı ve tereyağı uygulamalarının serum glukoz düzeyini kontrole göre düşürdüğü belirlendi (Şekil 4.3., Şekil 4.4.).



Şekil 4.3. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum glukoz düzeyinin aktif ve pasif periyotlar içinde karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.4. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum glukoz düzeyinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri göstermektedir).

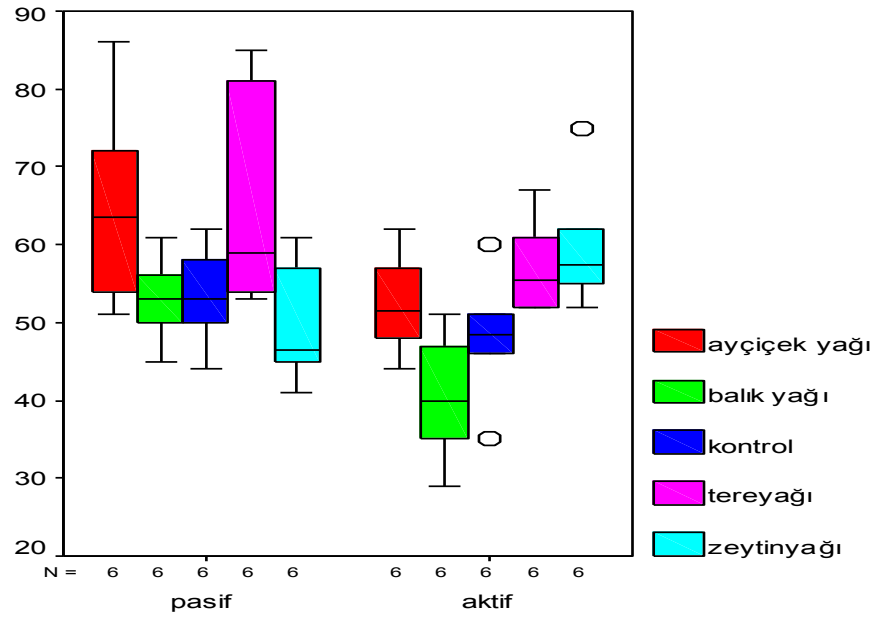
Tablo 4.2. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Uygulanması Sonucunda Serum Glukoz Düzeyleri

Glukoz (mg/dL)	Pasif Periyot					Aktif Periyot					
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik (total) P	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik (total) P	
Kontrol ^a	6	218	321	282.5	76.00	6	219	378	279	103.50	0.749
Tereyağı ^a	6	253	319	275	41.25	6	145	242	202	58.00	0.004
Balık Yağı ^a	6	274	339	305	46.25	6	204	375	273	71.25	<0.0001
Ayçiçek Yağı	6	122	224	204	47.25	6	118	170	141.5	38.50	0.025
Zeytin Yağı ^a	6	243	305	283.5	49.25	6	130	183	161.5	32.75	0.004

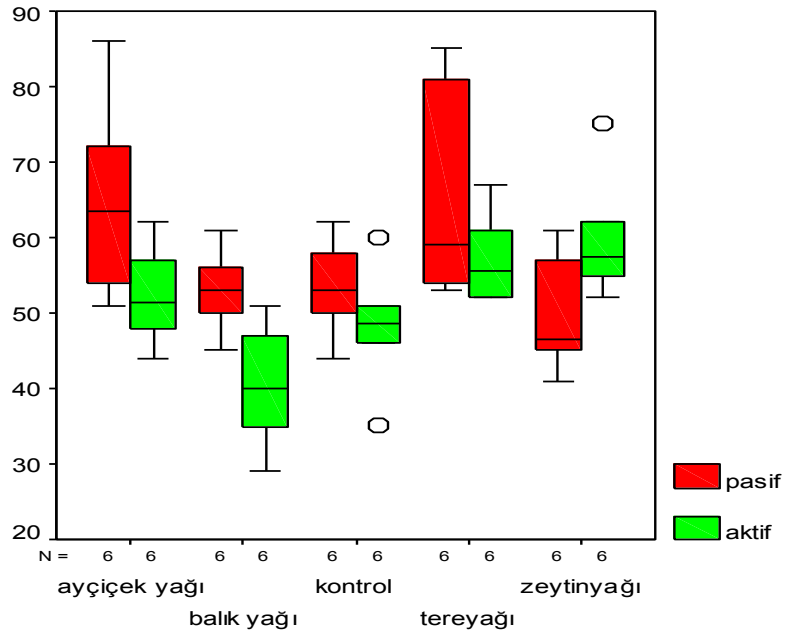
^ap < 0.05 ayçiçek yağına göre; ^xp < 0.05 kontrole göre

4.1.3. Serum Kolesterol Düzeyine Etkisi

Farklı yağların uygulanması aktif ve pasif periyotlar arasında serum kolesterol düzeyleri açısından bir farklılığa neden olmadı (Tablo 4.3.). Pasif periyotta yağlar arasında fark bulunamazken, aktif periyotta tereyağı, ayçiçek yağı ve zeytin yağı uygulamalarının balık yağına göre serum kolesterol seviyesini yükselttiği belirlendi (Şekil 4.5., Şekil 4.6.).



Şekil 4.5. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum kolesterol düzeyinin aktif ve pasif periyotlar içinde karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.6. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum kolesterol düzeyinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.3. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Uygulanması Sonucunda Serum Kolesterol Düzeyleri

Kolesterol (mg/dL)	Pasif Periyot					Aktif Periyot					
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik (total) P	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik (total) P	
Kontrol	6	44	62	53.0	10.50	6	35	60	48.5	10.00	0.229
Tereyağı	6	53	85	59.0	28.25	6	52	67	55.5	10.50	0.227
Balık Yağı	6	45	61	53.0	8.50	6	29	51	40.0	14.50	0.160
Ayçiçek Yağı	6	51	86	63.5	22.25	6	44	62	51.5	11.25	0.055
Zeytin Yağı	6	41	61	46.5	14.00	6	52	75	57.5	11.00	0.065

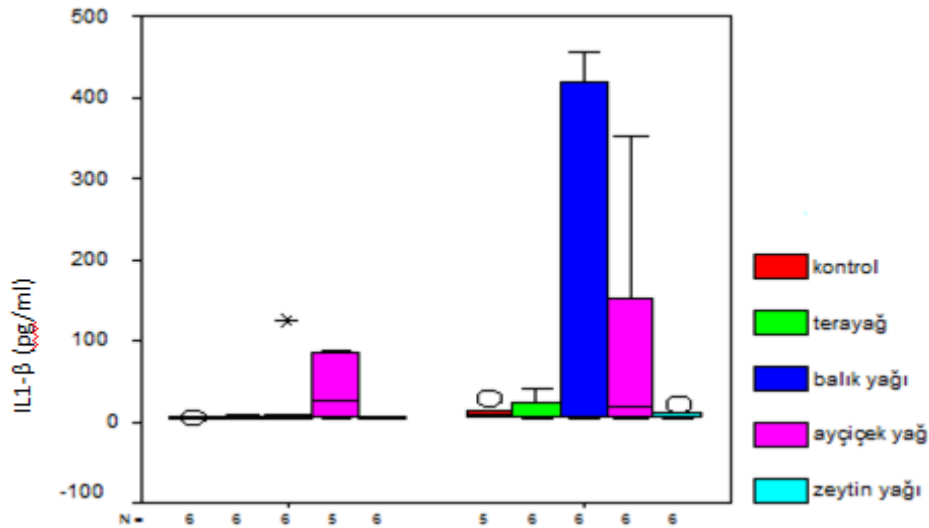
^xp <0.05 balık yağına göre

4.2. Sirkadiyen Ritim ve Farklı Yağ Uygulamalarının Karşılıklı Etkileşimlerinin Serum İnflamatuar Sitokin Düzeyleri Üzerine Etkileri

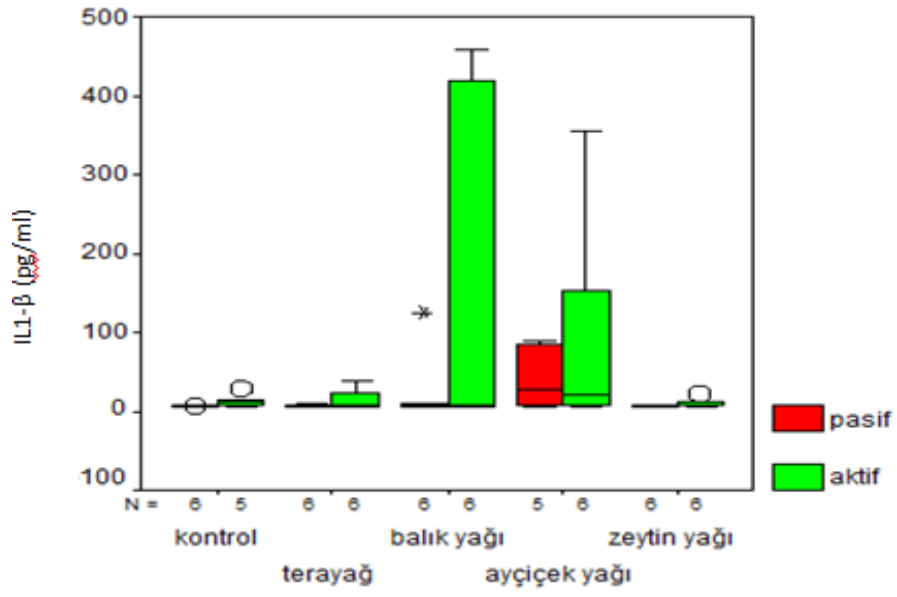
ELISA yöntemiyle tayin edilen serum IL-1 β , TNF- α , IL-6, VEGF, sE-selektin düzeylerinin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Veriler normal dağılım göstermediğinden yağların aktif ya da pasif periyot içinde birbirleri arasında karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanılırken, yağ gruplarının aktif ve pasif periyotları arasındaki ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U Testi kullanıldı, $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4.2.1. Serum IL-1 β Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubu ve zeytin yağı grubunda aktif periyotta IL-1 β düzeylerinde pasif periyoda göre artış gözlemlendi (Tablo 4.4).. Bu artış diğer gruplarda da var olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamsız bulundu (Şekil 4.7., Şekil 4.8.), (Tablo 4.5.).



Şekil 4.7. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum IL-1 β düzeyinin aktif ve pasif periyotlar içinde karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.8. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum IL-1 β düzeyinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (\circ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.4. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda IL-1 β Düzeyi Sonuçlarının Karşılaştırılması

IL-1 β (pg/ml)	Pasif Periyot					Aktif Periyot					
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik p _q (Total)	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik (Total)	p
Kontrol	6	3.9	6.40	4.8	1.1	5	4.9	28.9	11.3	16.3	0.028
Tereyağı	6	4.5	7.60	5.6	2.2	6	4.5	39.4	6.0	23.4	0.470
Balık Yağı	6	4.2	125.5	5.2	32.7	6	4.3	456.9	5.7	423.4	0.423
Ayçiçek Yağı	5	3.9	88.7	9.6	82.9	6	6.0	353.1	20.6	197.4	0.584
Zeytin Yağı	6	3.9	5.1	4.4	1.0	6	4.1	21.3	6.8	8.9	0.037

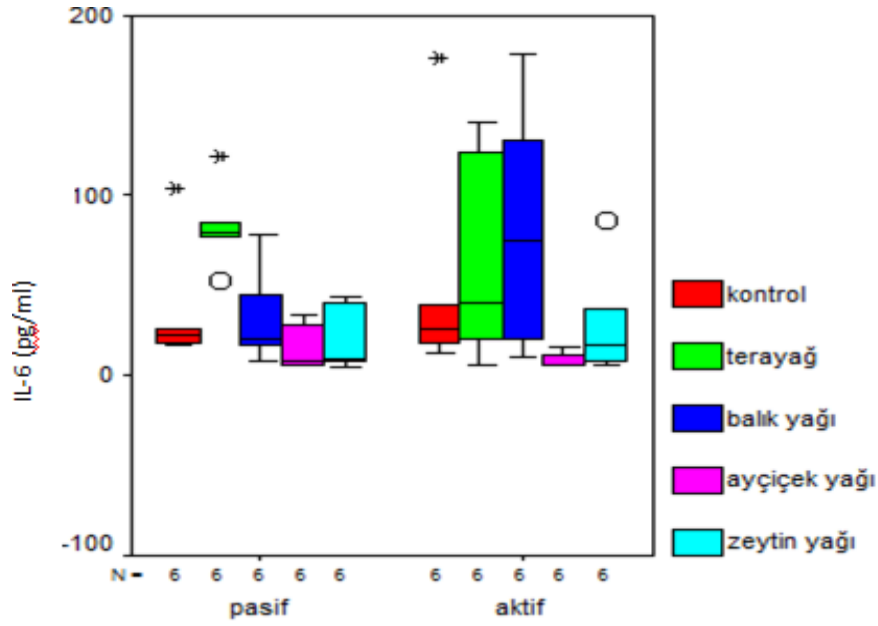
Tablo 4.5. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda IL1- β Konsantrasyonlarının Sıralamaları ve Karşılaştırmaları

Pasif Periyot	Yağlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.
Aktif Periyot	Yağlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

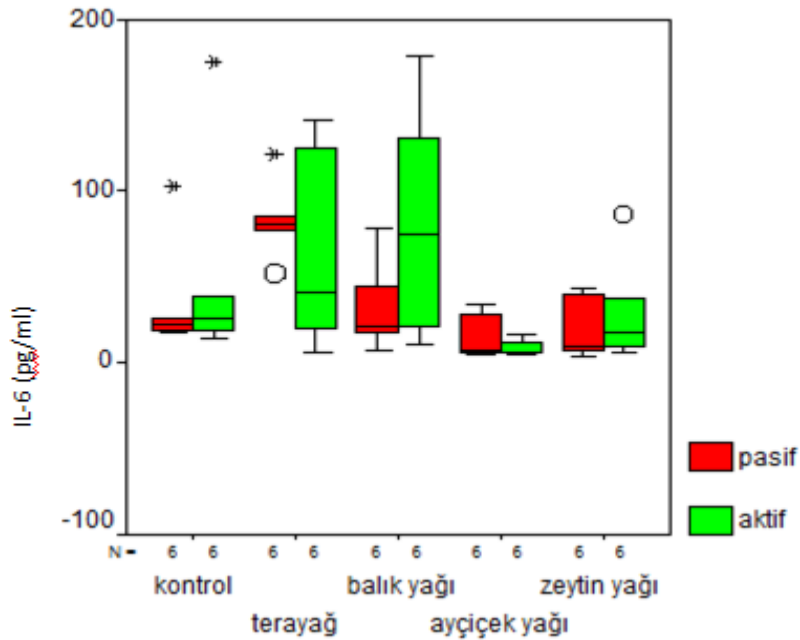
4.2.2. Serum IL-6 Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Farklı grupların aktif ve pasif periyotlar arasında serum IL-6 düzeyleri açısından fark bulunamadı. Pasif periyotta tereyağı grubunda IL-6 düzeyinin diğer yağlara ve kontrole göre daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 4.6.). Aktif periyotta ayçiçek yağı uygulaması diğer yağlara göre IL-6 düzeylerini düşürdü (Tablo 4.7.). Tereyağı aktif periyotta IL-6 düzeyini diğer yağlara göre yükseltirken, ayçiçek yağı ise diğer yağlara göre (zeytin yağı hariç) düşürdü (Şekil 4.9., Şekil 4.10.).

Yağ gruplarının gerek aktif gerekse pasif periyot içinde serum IL-6 düzeylerine etkilerinin farklı olduğu gözlemlendi. Şöyle ki; tereyağı pasif periyotta serum IL-6 düzeyini diğer yağ gruplarına göre yükseltirken, ayçiçek yağının aktif periyotta diğer yağ gruplarına göre (zeytin yağı hariç) düşürdüğü belirlendi.



Şekil 4.9. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum IL-6 düzeyinin aktif ve pasif periyotlar içinde karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.10. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum IL-6 düzeyinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.6. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda IL-6 Düzeyi Sonuçlarının Karşılaştırılması

IL-6 (pg/mL)	Pasif Periyot					IL-6 (pg/mL)	Aktif Periyot					
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik (total) p		n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik (total) p	
Kontrol ^a	6	17.6	103.1	22.4	26.7	Kontrol ^x	6	13.1	175.6	26.2	55.6	0.688
Tereyağı ^a	6	52.4	121.4	79.7	23.6	Tereyağı ^x	6	5.6	140.6	40.3	111.7	0.337
Balık Yağı ^a	6	7.5	78.1	20.5	38.8	Balık Yağı ^x	6	10.3	178.5	74.4	124.3	0.019
Ayçiçek Yağı ^a	6	5.2	33.7	7.9	24.4	Ayçiçek Yağı ^x	6	5.3	15.8	6.3	7.1	0.470
Zeytin Yağı ^a	6	4.1	43.2	9.2	34.0	Zeytin Yağı ^x	6	6.0	85.9	17.1	41.3	0.631

^a p<0,05 tereyağına göre ;^x p<0,05 ayçiçek yağına göre

Tablo 4.7. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda IL-6 Düzeylerinin Sıralamaları ve Karşılaştırmaları

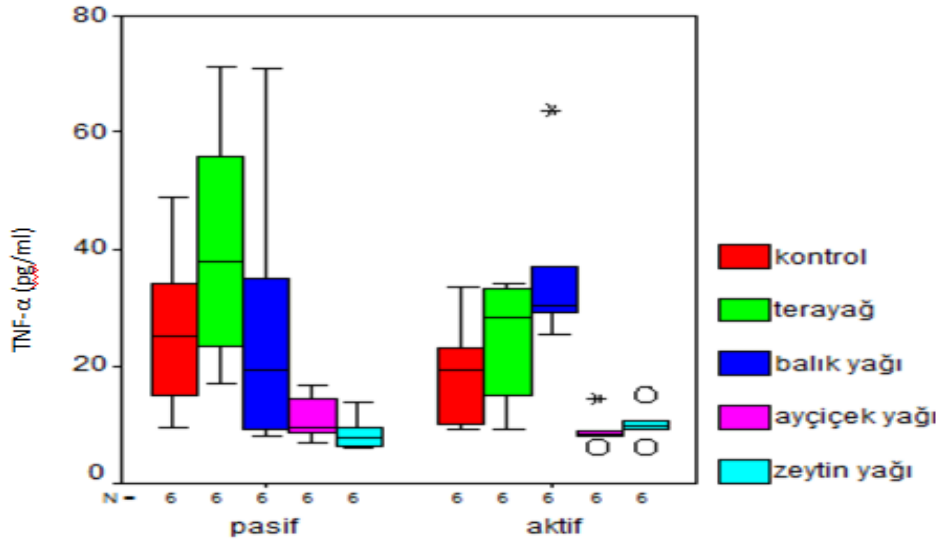
Pasif Periyot	Ayçiçek yağı < Zeytin yağı < Balık yağı < Kontrol < Tereyağı
Anlamlı Karşılaştırmalar	T-K, T-Z, T-B, T-A
Aktif Periyot	Ayçiçek yağı < Zeytin yağı < Kontrol < Tereyağı < Balık yağı
Anlamlı Karşılaştırmalar	A-K, A-T, A-B

Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

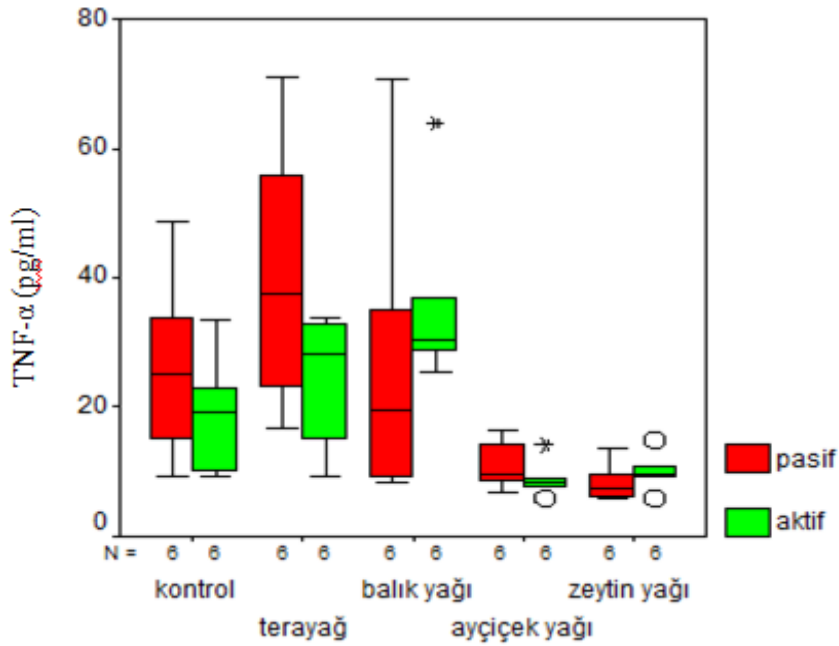
4.2.3. Serum TNF- α Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Farklı grupların aktif ve pasif periyotları arasında serum TNF- α düzeyleri açısından fark bulunamadı (Tablo 4.8).. Pasif periyotta ayçiçek yağı ve zeytin yağının serum TNF- α düzeyini düşürdüğü belirlendi (Tablo 4.9).. Ayrıca aktif periyotta balık yağı serum TNF- α düzeylerini kontrole göre arttırırken, ayçiçek yağı ve zeytin yağı TNF- α düzeyini kontrole göre düşürdü (Şekil 4.11., Şekil 4.12.).

Ayçiçek yağı ve zeytin yağı hem aktif hem de pasif periyotta serum TNF- α düzeyini düşürürken, balık yağı sadece aktif periyotta serum TNF- α düzeyini yükseltti. O halde yağ gruplarının gerek aktif gerekse pasif periyot içinde TNF- α düzeylerine etkilerinin farklı olduğu söylenebilir.



Şekil 4.11. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum TNF- α düzeyinin aktif ve pasif periyotlar içinde karşılaştırılması (\circ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.12. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum TNF- α düzeyinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (\circ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.8. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda TNF- α Düzeyi Sonuçlarının Karşılaştırılması

TNF- α (pg/mL)	Pasif Periyot					Aktif Periyot					
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik (total) P	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik (total) P	
Kontrol	6	9.3	48.8	25.0	21.1	6	9.1	33.5	19.2	15.7	0.428
Tereyağı	6	16.9	71.2	37.6	37.8	6	9.1	33.9	28.3	24.8	0.200
Balık Yağı	6	8.1	70.9	19.3	34.9	6	25.4	63.8	30.4	15.6	0.262
Ayçiçek Yağı ^{a,b}	6	6.8	16.5	9.6	6.9	6	6.0	14.3	8.4	2.8	0.200
Zeytin Yağı ^{a,b,c}	6	5.9	13.6	7.7	4.4	6	6.0	14.9	9.7	3.5	0.200

^a p<0,05, kontrole göre ; ^b p<0,05, tereyağına göre ; ^c p<0,05, balık yağına göre ;

^x p, kontrole göre ; ^y p, tereyağına göre ; ^z p, balık yağına göre

Tablo 4.9. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda TNF- α Düzeylerinin Sıralamaları ve Karşılaştırmaları

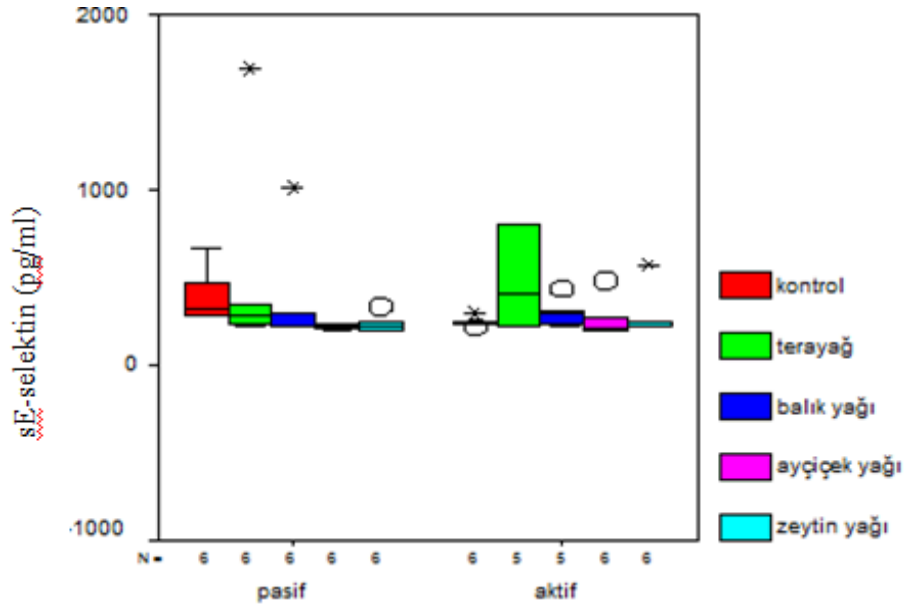
Pasif Periyot	Zeytin yağı < Ayçiçek yağı< Balık yağı< Kontrol< Tereyağı
Anlamlı Karşılaştırmalar	K-Z, K-A, T-Z, T-A, B-Z
Aktif Periyot	Ayçiçek yağı< Zeytin yağı< Kontrol< Tereyağı< Balık yağı
Anlamlı Karşılaştırmalar	K-Z, K-B, K-A, T-Z, T-A, B-Z, B-A

Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

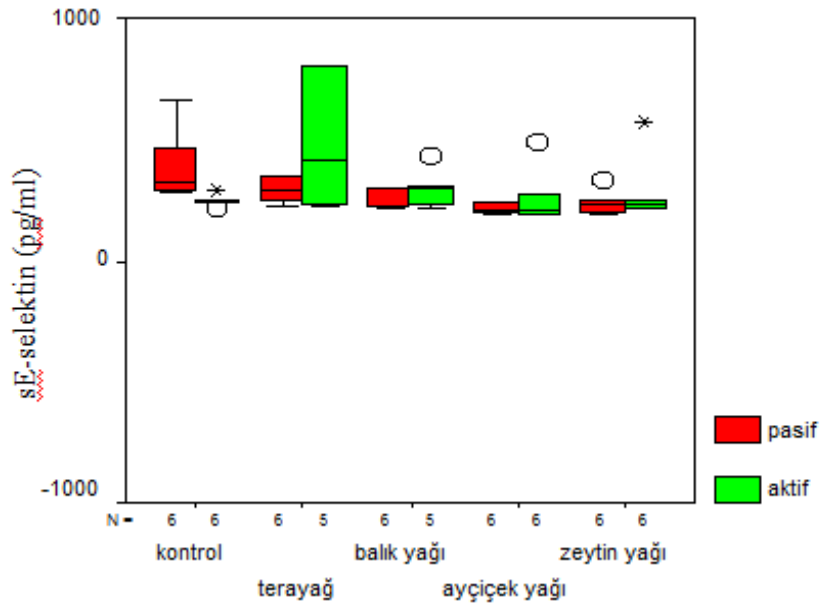
4.2.4. Serum sE-Selektin Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubunda aktif periyotta serum sE-selektin düzeyinin pasif periyotta daha düşük olduğu ancak farklı yağ uygulamaları sonucunda bu farkın ortadan kalktığı gözlemlendi. Burdan hareketle yağ uygulamalarının aktif periyotta serum sE-selektin düzeylerini arttırdığı söylenebilir (Şekil 4.13., Şekil 4.14.).

Pasif periyotta ayçiçek yağı ve zeytin yağı serum sE-selektin düzeylerini kontrole göre düşürdü (Tablo 4.10.). Ayçiçek yağı ve zeytin yağının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da aktif periyotta da sE-selektin düzeyini düşürdüğü gözlemlendi (Tablo 4.11.).



Şekil 4.13. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum sE-selektin düzeyinin aktif ve pasif periyotlar içinde karşılaştırılması (o aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.14. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum sE-selektin düzeyinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (o aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.10. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda sE-selektin Düzeyleri Sonuçları ve Karşılaştırılması

sE-selektin (pg/ml)	Pasif Periyot						Aktif Periyot					
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	P (Total)	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	P (total)
Kontrol	6	287.2	666	324.6	228.7		6	221.8	293.6	264.4	23.5	0.01
Tereyağı	6	224.0	1687	293.0	440.2		5	224.0	6580	414.0	3462.5	0.647
Balık Yağı ^a	6	220.8	1015.6	230.3	254.2	0.013	5	220.8	431.4	296.8	140.7	0.24
Ayçiçek Yağı ^{a,b}	6	197.2	245.4	213.3	39.4		6	195.0	486.4	210.6	133.2	0.936
Zeytin Yağı ^{a,b}	6	197.2	331.1	233.6	72.9		6	214.2	571.6	233.6	111.1	0.749

^a p<0,05 kontrole göre; ^b p, tereyağına göre

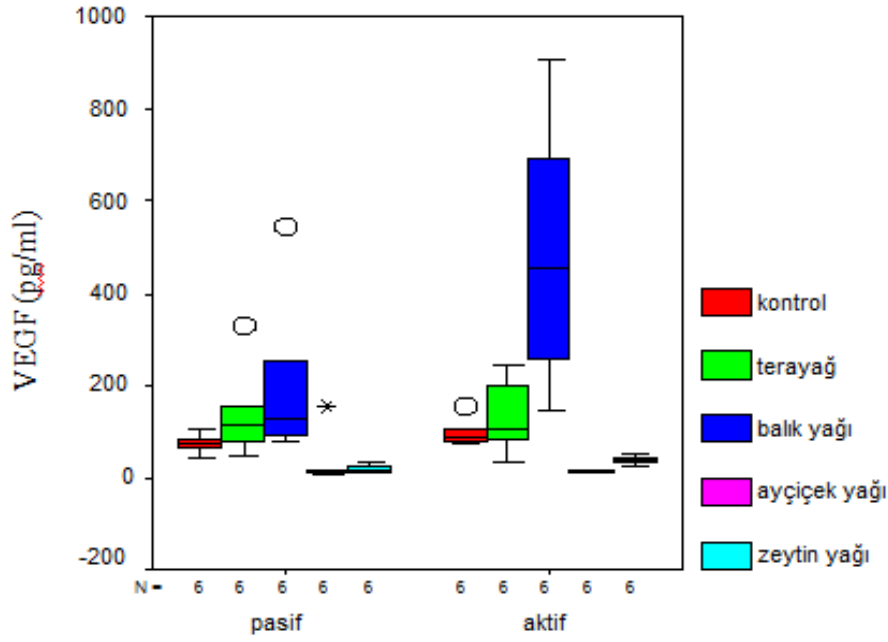
Tablo 4.11. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda sE-selektin Düzeylerinin Sıralamaları ve Karşılaştırmaları

Pasif Periyot	Ayçiçek yağı< Zeytin yağı < Balık yağı< Tereyağı< Kontrol
Anlamli Karşılaştırmalar	K-Z, K-B, K-A, T-Z, T-A
Aktif Periyot	Fark yok

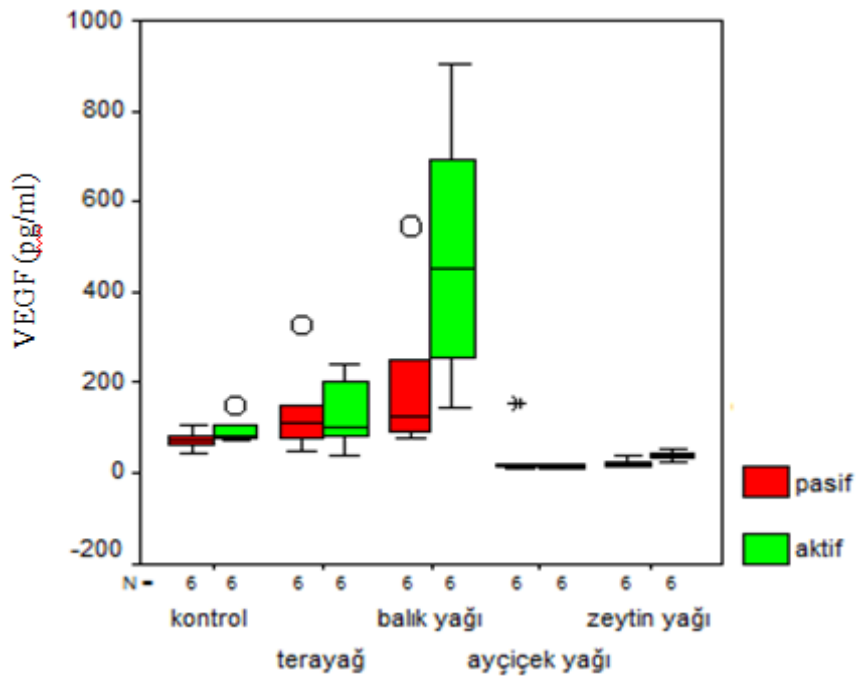
Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

4.3. Serum VEGF Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Aktif periyotta kontrol ve zeytin yağı grubunda serum VEGF düzeyi pasif periyoda göre daha yüksek bulundu (Şekil 4.15., Şekil 4.16.). . Ayçiçek yağı ve zeytin yağının hem aktif hem de pasif periyot içinde VEGF düzeyini düşürdüğü, balık yağının ise her iki periyotta da serum VEGF düzeyini yükselttiği görülmektedir (Tablo 4.12., Tablo 4.13.).



Şekil 4.15. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum VEGF düzeyinin aktif ve pasif periyotlar içinde karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.16. Farklı yağ uygulamaları sonucu serum VEGF düzeyinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.12. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda VEGF

VEGF (pg/ml)	Pasif Periyot					Aktif Periyot						
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	P (total)	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	P (total)
Kontrol	6	42.3	105.7	73	29.7		6	70.5	151.8	83.7	41.4	0.015
Tereyağı	6	49.2	327.7	113	127.9		6	36.4	240.2	102.3	140	0.873
Balık Yağı ^a	6	77.4	544.7	128	237.4	0.001	6	146.1	906.1	453.2	518	0.0001
Ayçiçek Yağı ^{a,b,c}	6	9.0	156.0	12	41.5		6	9.8	16.3	11.6	5.5	0.630
Zeytin Yağı ^{a,b,c}	6	12.0	34.60	15	14.5		6	23.9	51.9	37.3	14.9	0.016

^a p<0,05 kontrole göre; ^b p<0,05 tereyağına göre; ^c p<0,05 balık yağına göre; ^x p<0,05 kontrole göre;

^y p<0,05 tereyağına göre; ^z p<0,05 balık yağına göre

Düzeylelerinin Sıralamaları ve Karşılaştırmaları

Pasif Periyot	Ayçiçek yağı < Zeytin yağı < Kontrol < Tereyağı < Balık yağı
Anlamlı Karşılaştırmalar	K-Z, K-T, K-B, T-Z, B-Z, B-A
Aktif Periyot	Ayçiçek yağı < Zeytin yağı < Kontrol < Tereyağı < Balık yağı
Anlamlı Karşılaştırmalar	K-Z, K-B, K-A, T-Z, K-B, T-A, B-Z, B-A, A-Z

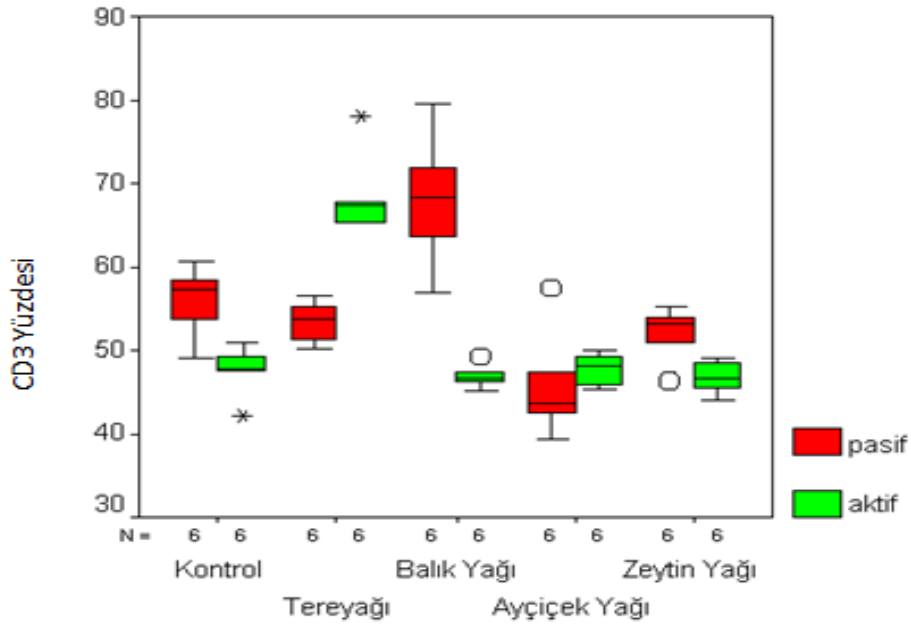
Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

4.4. Çeşitli Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak Mononükleer Hücre Yüzdeleri Üzerine Etkisi

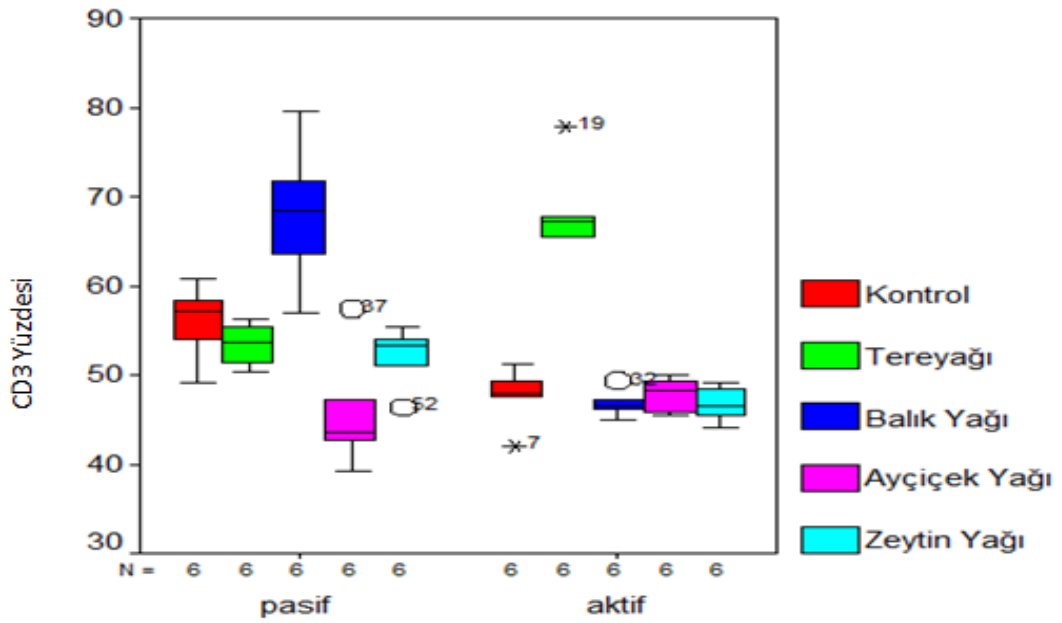
Akım sitometrik analizle belirlenen hücre yüzey reseptörleri yüzdelerinin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Veriler normal dağılım göstermediğinden yağların aktif ya da pasif periyot içinde birbirleri arasında karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanılırken, yağ gruplarının aktif ve pasif periyotları arasındaki ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U Testi kullanıldı, $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4.4.1. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD3 Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Pasif periyotta balık yağı uygulaması CD3 hücre yüzdesini diğer yağlara ve kontrole kıyasla arttırmaktadır. Aktif periyotta ise tereyağı diğer yağlara ve kontrole göre daha fazla inflamatuvar etki gösterdi. (Tablo 4.14, Tablo 4.15.). Bunun yanı sıra tereyağı, ayçiçek yağı ve zeytin yağı uygulamalarında CD3 yüzdesi aktif periyotta pasif periyoda göre daha büyük iken; balık yağı uygulamasında pasif periyotta, aktif periyoda göre daha büyüktür (Şekil 4.17, Şekil 4.18).



Şekil 4.17. Farklı yağların dalak CD3 yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.18. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD3 yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.13. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD3 Yüzdeleri

CD3 (pg/ml)	Pasif Periyot						Aktif Periyot					
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	p (total)	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	p (total)
Kontrol	6	49.1	60.7	57.1	6.27		6	42.0	51.1	47.9	3.55	0.010
Tereyağı ^b	6	50.3	56.3	53.7	4.42		6	65.4	77.9	67.3	4.85	0.004
Balık Yağı ^a	6	57	79.4	68.3	11.75	0.001	6	45.0	49.3	46.5	1.90	0.004
Ayçiçek Yağı ^{a,b,c}	6	39.3	57.4	43.5	7.90		6	45.4	50.0	48.1	3.75	0.150
Zeytin Yağı ^b	6	46.4	55.2	53.3	4.45		6	44.0	49.0	46.6	3.50	0.160

^ap<0,05 kontrole göre; ^bp<0,05 balık yağına göre; ^cp<0,05 tereyağına göre; ^xp<0,05 kontrole göre;

^yp<0,05 tereyağına göre

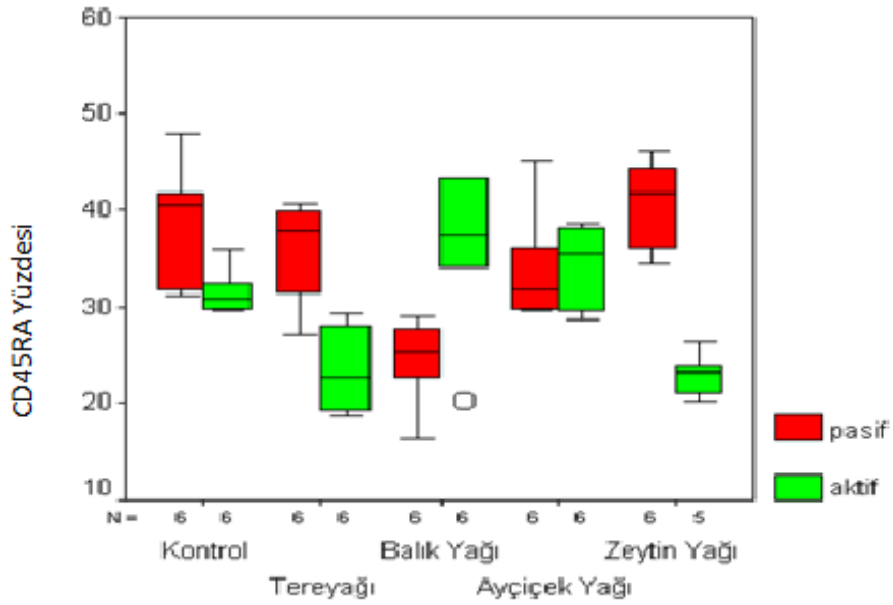
Tablo 4.14. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD3 Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırmaları

Pasif Periyot	Ayçiçek yağı< Zeytin yağı < Tereyağı< Kontrol< Balık yağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-B, K-A, T-B, T-A, Z-B
Aktif Periyot	Zeytin yağı< Balık yağı< Ayçiçek yağı< Kontrol< Tereyağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-T, T-B, T-A, Z-T

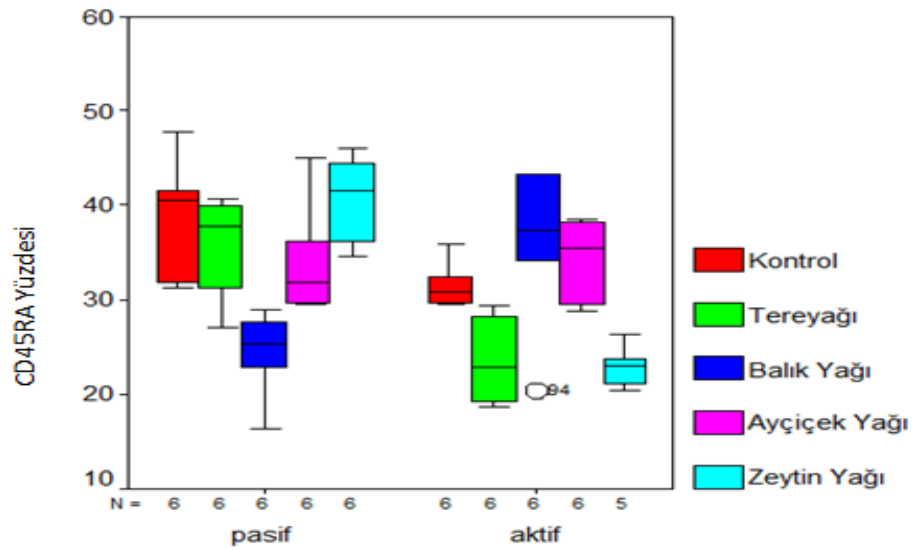
Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

4.4.2. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD45RA Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Pasif periyotta balık yağının etkisi diğer yağlara ve kontrole göre düşük iken sıralamada zeytin yağı anlamlı dercede diğer yağlardan büyüktür. Aktif periyotta, tereyağı ve zeytin yağı en düşük iken, ayçiçek yağı diğer yağlara kıyasla daha büyüktür (Tablo 4.16., Tablo 4.17.). Deneklere balık yağı ve ayçiçek yağı uygulamasında aktif periyotta CD45RA yüzdesi pasif periyoda göre artış gösterirken, zeytin yağı uygulamasında bu reseptör yüzdesinin pasif periyotta, aktif periyoda göre daha büyük olduğu tespit edildi (Şekil 4.19, Şekil 4.20.).



Şekil 4.19. Farklı yağların dalak CD45RA yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.20. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD45RA yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.15. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD45RA Yüzdeleri

CD45RA (pg/ml)	Pasif Periyot						Aktif Periyot					
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	p (total)	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	p (total)
Kontrol ^a	6	31.2	47.8	40.5	12.82		6	29.5	35.9	30.9	3.62	0.025
Tereyağı ^a	6	27.0	40.7	37.8	9.87		6	18.7	29.3	22.8	9.40	0.010
Balık Yağı	6	16.4	29.0	25.4	6.82	0.002	6	20.3	43.3	37.4	12.65	0.037
Ayçiçek Yağı ^a	6	29.5	45.0	31.9	7.85		6	28.8	38.5	35.5	8.80	0.937
Zeytin Yağı ^{a,b}	6	34.5	46.0	41.7	9.02		6	20.3	37.3	23.1	4.30	0.006

^a p <0,05; balık yağına göre, ^b p <0,05; ayçiçek yağına göre, ^x p <0,05; zeytin yağına göre, ^y p <0,05; tereyağına göre

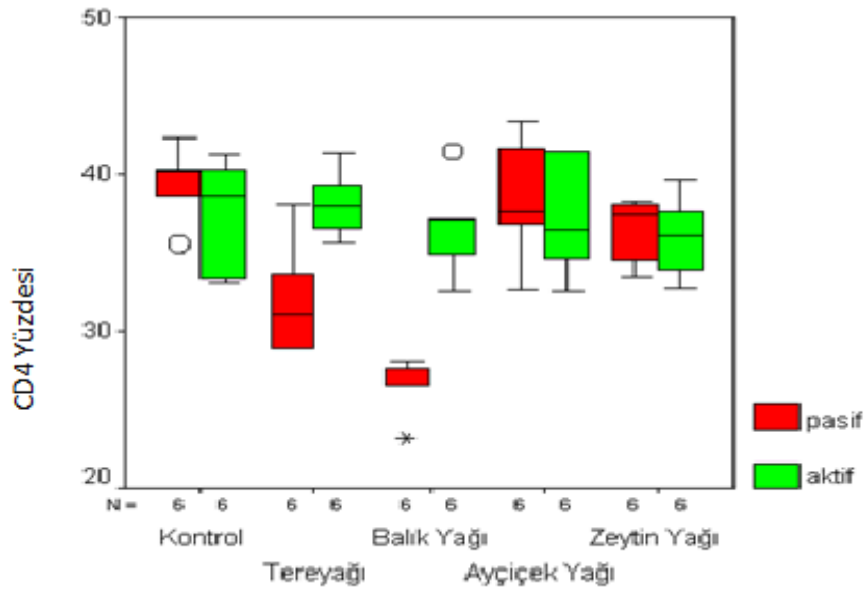
Tablo 4.16. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD45RA Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları

Pasif Periyot	Balık yağı < Ayçiçek yağı< Tereyağı<Kontrol< Zeytin yağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-B, T-B, B-A, Z-B, Z-A
Aktif Periyot	Tereyağı< Zeytin yağı< Kontrol< Balık yağı< Ayçiçek yağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-Z, Z-B, Z-A, T-B, T-A

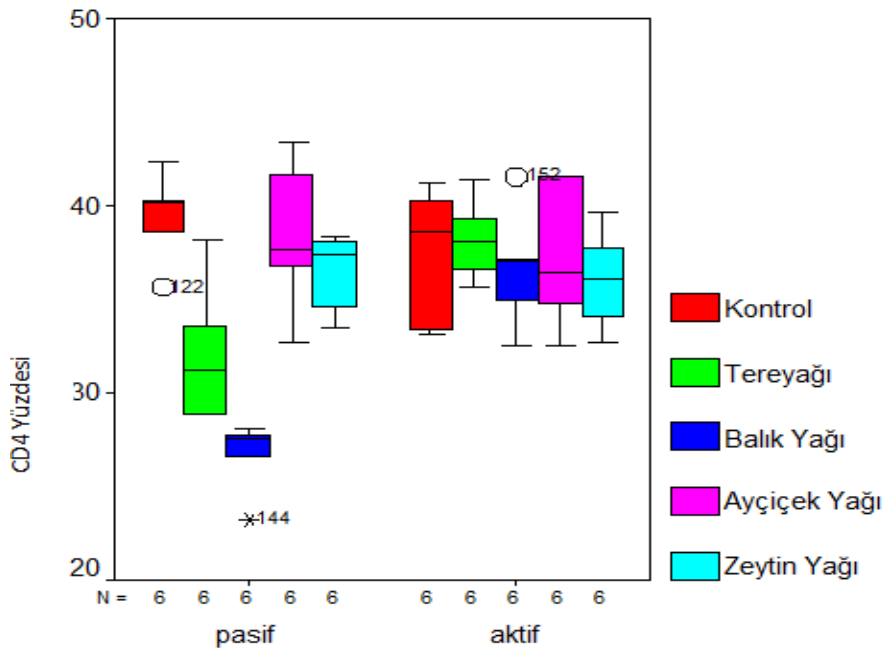
Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

4.4.3. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD4 Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

CD4 hücre yüzdesi pasif periyotta balık yağında kontrole ve diğer yağlara göre düşüktür (Şekil 4.21., Şekil 4.22.). Aktif periyotta ise yağlar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Tereyağı ve balık yağı gruplarında aktif periyotta CD4 yüzdesi, pasif periyoda kıyasla daha büyüktür (Tablo 4.18., Tablo 4.19.).



Şekil 4.21. Farklı yağların dalak CD4 yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.22. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD4 yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.17. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD4 Yüzdeleri

CD4 (pg/mL)	Pasif Periyot					Aktif Periyot							
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik (total)	P	CD4 (pg/mL)	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik (total)	P
Kontrol	6	35.6	42.3	40.1	2.87		Kontrol	6	33.1	41.2	38.6	7.20	0.337
Tereyağı ^a	6	28.9	38.2	31.2	5.85		Tereyağı	6	35.6	41.4	38.1	3.47	0.020
Balık Yağı ^{a,b}	6	23.2	28.1	27.6	2.05	<0,001	Balık Yağı	6	32.5	41.5	37.0	3.90	0.778
Ayçiçek Yağı ^{b,c}	6	32.6	43.3	37.6	6.27		Ayçiçek Yağı	6	32.5	41.5	36.5	7.35	0.332
Zeytin Yağı ^{a,b,c}	6	33.4	38.3	37.4	3.85		Zeytin Yağı	6	32.7	39.6	36.1	4.50	0.631

^a p <0,05 kontrole göre ^b p <0,05; tereyağına göre ^c p <0,05; balık yağına göre

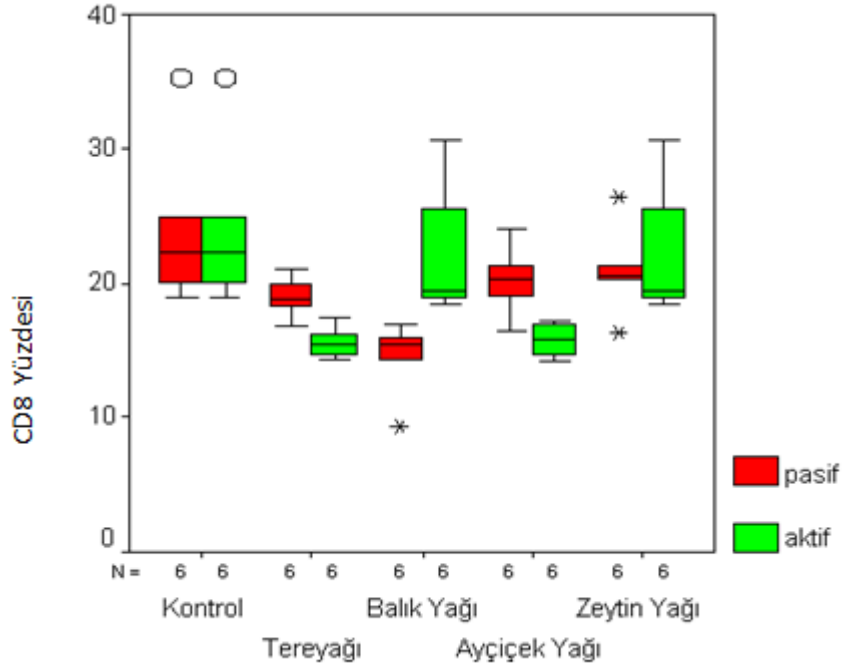
Tablo 4.18. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD4 Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları

Pasif Periyot	Balık yağı < Tereyağı < Zeytin yağı < Ayçiçek yağı < Kontrol
Anlamli Karşılaştırmalar	K-Z, K-T, K-B, T-B, T-A, Z-T, Z-B, B-A
Aktif Periyot	Zeytin yağı < Balık yağı < Ayçiçek yağı < Kontrol < Tereyağı
Anlamli Karşılaştırmalar	Fark yok

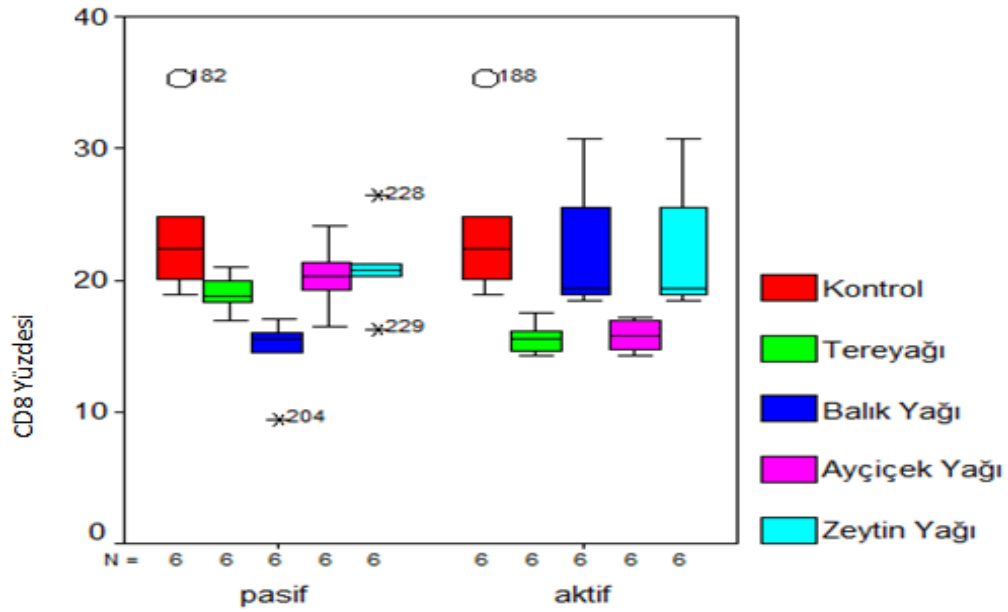
Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

4.4.4. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD8 Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Pasif periyotta balık yağında CD8 hücre yüzdesi, kontrole ve diğer yağlara göre en düşüktür (Tablo 4.20., Tablo 4.21.). Aktif periyotta ise tereyağı, balık yağı ve ayçiçek yağına göre daha küçüktür. Balık yağı grubunda aktif periyotta CD8 yüzdesi, pasif periyoda göre daha büyük iken; tereyağı ve ayçiçek yağı uygulamalarında bu reseptör sayısı pasif periyotta, aktif periyoda göre daha büyük olarak bulundu (Şekil 4.23., Şekil 4.24.).



Şekil 4.23. Farklı yağların dalak CD8 yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.24 Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD8 yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.19. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD8 Yüzdeleri

CD8 (pg/mL)	Pasif Periyot					Aktif Periyot					
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik (total) p	CD8 (pg/mL)	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik (total) p
Kontrol	6	38.9	35.3	22.3	7.62	Kontrol	6	18.9	35.3	22.3	7.62
Tereyağı ^{a,b}	6	16.8	21.0	18.7	2.40	Tereyağı ^{x,y,z}	6	14.3	17.4	15.6	1.90
Balık Yağı ^a	6	9.4	17.0	15.5	3.02	Balık Yağı	6	18.4	30.6	19.4	8.0
Ayçiçek Yağı ^b	6	16.4	24.1	20.3	3.57	Ayçiçek Yağı ^{x,y,z}	6	14.2	17.1	15.8	2.37
Zeytin Yağı ^{a,b}	6	16.3	26.4	20.7	3.27	Zeytin Yağı	6	18.4	30.6	19.4	8.0

^a p <0,05; kontrole göre ^b p <0,05; balık yağına göre ^x p <0,05; kontrole göre

^y p <0,05; balık yağına göre, ^z p <0,05; zeytin yağına göre

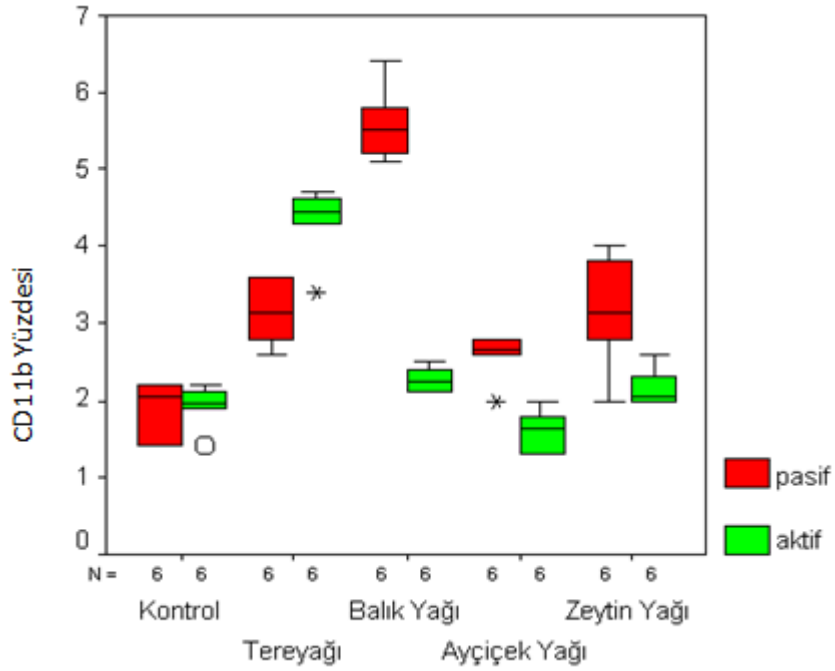
Tablo 4.20. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD8 Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırmaları

Pasif Periyot	Balık yağı < Tereyağı < Ayçiçek yağı < Zeytin yağı < Kontrol
Anlamli Karşılaştırmalar	K-Z, K-T, K-B, T-B, T-A, Z-T, Z-B, B-A
Aktif Periyot	Tereyağı < Ayçiçek yağı < Balık yağı < Zeytin yağı < Kontrol
Anlamli Karşılaştırmalar	K-Z, K-A, T-B, B-A, Z-T, Z-A

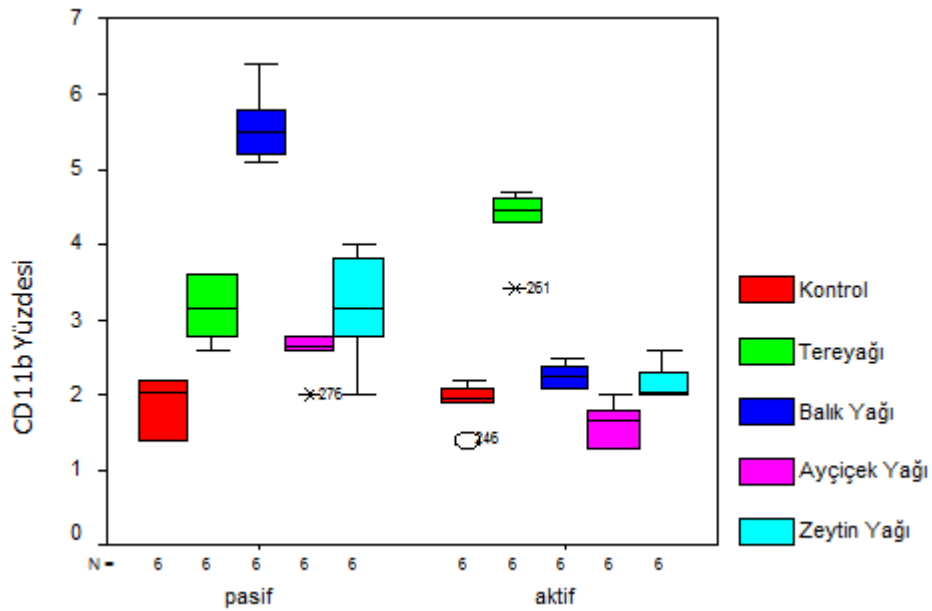
Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

4.4.5. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD11b Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Pasif periyotta, balık yağı CD11b hücre yüzdesi diğer yağlara ve kontrole göre anlamlı derecede büyük iken bunu tereyağı izlemektedir (Tablo 4.22., Tablo 4.23.). Aktif periyotta ise tereyağı kontrol ve diğer yağlara göre büyük iken ayçiçek yağı diğer yağlara ve kontrole göre anlamlı derecede düşüktür. Bunların yanı sıra tereyağı uygulamasında aktif periyotta CD11b yüzdesi pasif periyottan daha büyük iken; balık yağı, ayçiçek yağı ve zeytin yağında pasif periyotta bu reseptör yüzdesinin aktif periyoda göre büyük olduğu belirlendi (Şekil 4.25., Şekil 4.26.).



Şekil 4.25. Farklı yağların dalak CD11b yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.26. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD11b yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.21. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD11b Yüzdeleri

CD11b (pg/mL)	Pasif Periyot						Aktif Periyot					
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	p (total)	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	p (total)
Kontrol	6	1.4	2.2	2.05	0.80		6	1.4	2.2	1.95	0.35	0.744
Tereyağı ^{a,b,c}	6	2.6	3.6	3.15	0.85		6	3.4	4.7	4.45	0.55	0.010
Balık Yağı ^a	6	5.1	6.4	5.50	0.77	<0,001	6	2.1	2.5	2.25	0.32	<0,001
Ayçiçek Yağı ^{a,b}	6	2.0	2.8	2.65	0.35		6	1.3	2.0	1.65	0.55	0.005
Zeytin Yağı ^{a,b,c}	6	2.0	4.0	3.15	1.25		6	2.0	2.6	2.05	0.37	0.028

^a p <0,05; kontrole göre, ^b p <0,05; balık yağına göre, ^x p <0,05; kontrole göre, ^y p <0,05; tereyağına göre,

^z p <0,05; ayçiçek yağına göre

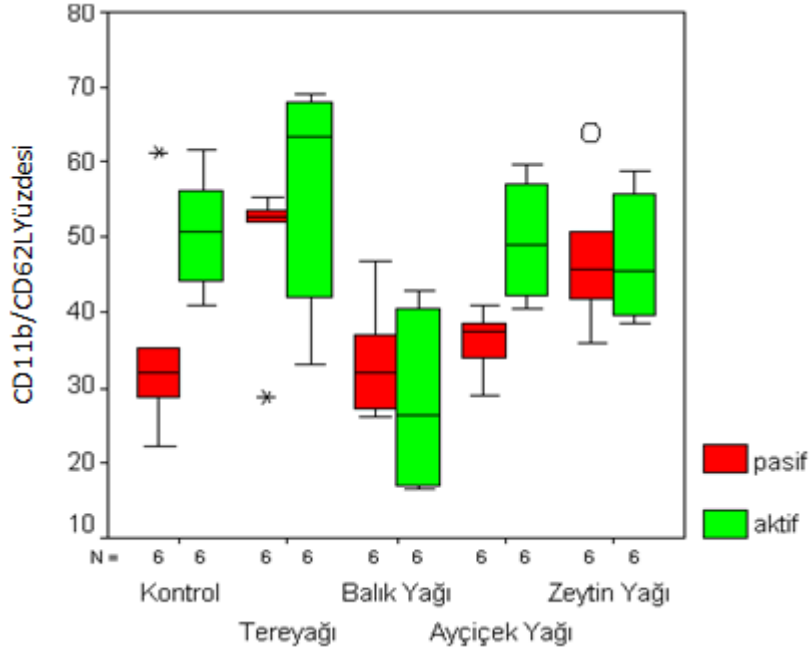
Tablo 4.22. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD11b Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırmaları

Pasif Periyot	Kontrol< Ayçiçek yağı< Zeytin yağı< Tereyağı< Balık yağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-Z, K-T, K-B, T-B, B-A, Z-B
Aktif Periyot	Ayçiçek yağı< Kontrol< Zeytin yağı< Balık yağı< Tereyağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-T, K-B, K-A, T-B, T-A, Z-T, Z-A, B-A

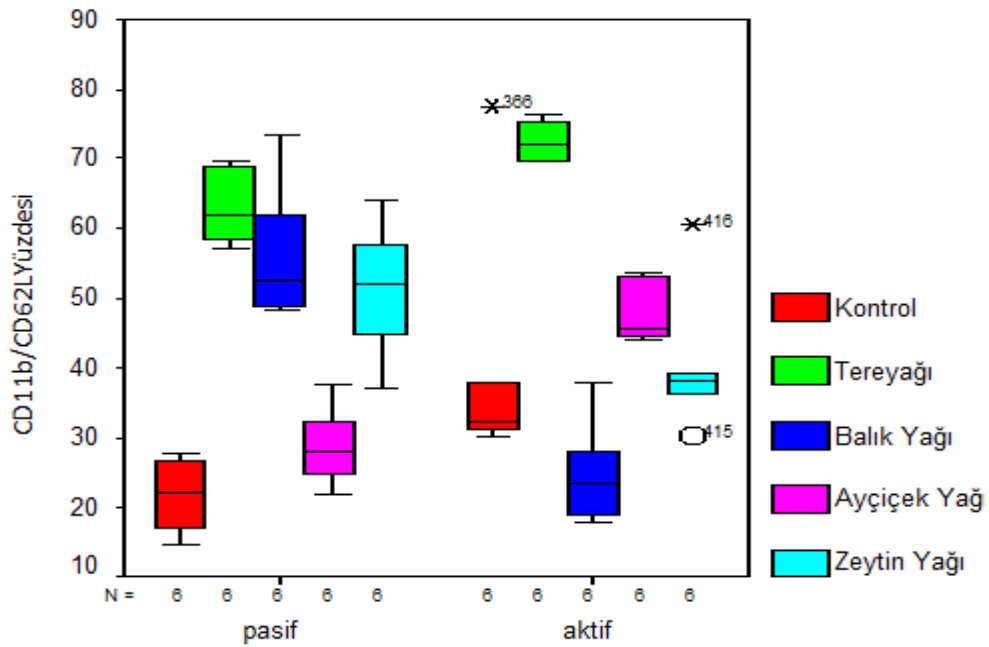
Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

4.4.6. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD11b/62L Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Pasif periyotta tereyağı CD11b/CD62L hücre yüzdesi kontrole ve diğer yağlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede büyüktür (Tablo 4.24, Tablo 4.25.). Aktif periyotta ise balık yağı uygulamasında CD11b/CD62 hücre yüzdesi kontrole ve diğer yağlara oranla düşüktür. Ayrıca balık yağı ve zeytin yağı gruplarında pasif periyotta CD11b/CD62L yüzdesi aktif periyoda göre daha büyüktür (Şekil 4.27., Şekil 4.28..).



Şekil 4.27. Farklı yağların dalak CD11b/ CD62L yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (o aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.28. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD11b/CD62L yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (o aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.23. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD11b/CD62L Yüzdeleri

CD11b/62L (pg/mL)	Pasif Periyot						Aktif Periyot					
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	P (total)	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	P (total)
Kontrol	6	22.1	61.3	31.80	14.75		6	40.9	61.7	50.75	13.90	0.037
Tereyağı ^{a,b}	6	28.6	55.2	52.75	7.77		6	33.0	69.1	63.30	28.37	0.200
Balık Yağı	6	26.0	46.8	32.00	12.55	0.032	6	16.6	42.9	26.45	24.12	0.018
Ayçiçek Yağı ^b	6	28.9	40.8	37.50	6.50		6	40.5	59.5	48.90	15.70	0.006
Zeytin Yağı ^a	6	35.8	63.9	45.80	13.7		6	38.5	58.7	45.30	17.05	1.000

^ap <0,05; kontrole göre, ^bp <0,05; balık yağına göre, ^xp <0,05; balık yağına göre

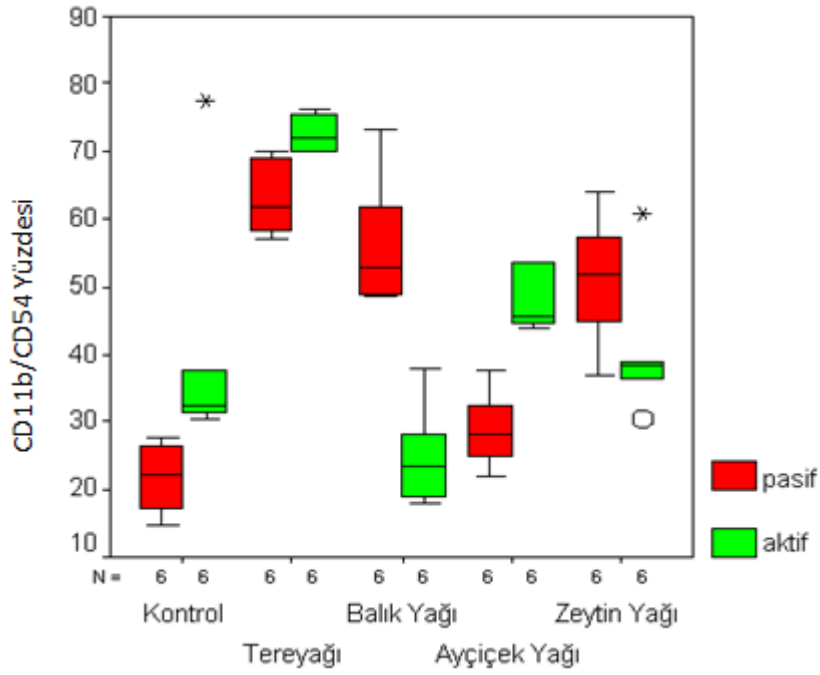
Tablo 4.24. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD11b/CD62L Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları

Pasif Periyot	Balık yağı< Kontrol< Ayçiçek yağı< Zeytin yağı< Tereyağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-T, K-Z, T-B, T-A
Aktif Periyot	Balık yağı< Zeytin yağı<Ayçiçek yağı< Kontrol< Tereyağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-B, T-B, B-A, Z-B

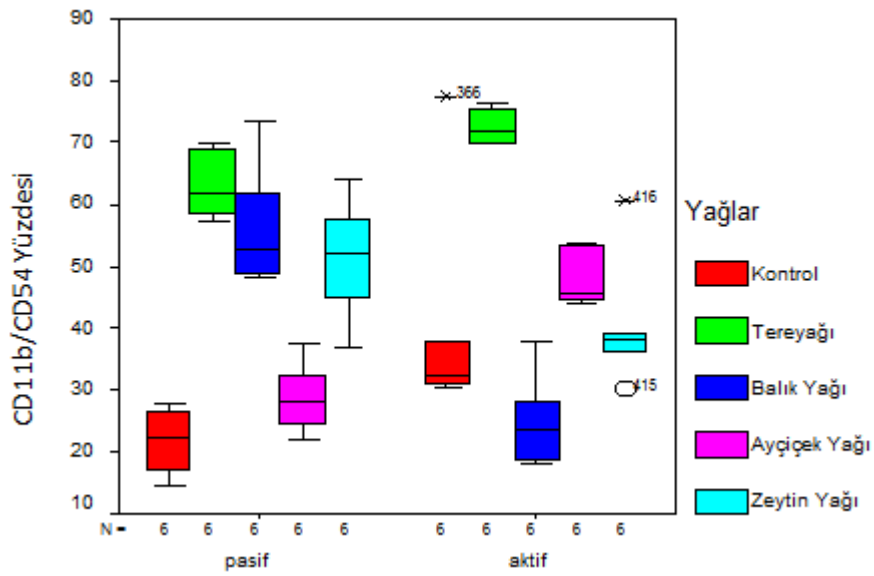
Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

4.4.7. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD11b/CD54 Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Pasif periyotta tereyağı CD11b/CD54 hücre yüzdesi bakımından kontrole ve diğer yağlara göre büyük iken bunu balık yağı izlemektedir (Tablo 4.26., Tablo 4.27.). Aktif periyotta yine tereyağı en büyük iken bunu ayçiçek yağı izlemekte, balık yağı ise en küçük hücre yüzdesine sahiptir. Ayrıca tereyağı, balık yağı ve zeytin yağı gruplarında pasif periyotta CD11b/CD54 yüzdesi aktif periyoda göre daha büyüktür (Şekil 4.29, Şekil 4.30.).



Şekil 4.29. Farklı yağların dalak CD11b/ CD54 yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.30. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD11b/CD54 yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.25. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD11b/CD54 Yüzdeleri

CD11b/CD54 (pg/mL)	Pasif Periyot						Aktif Periyot					
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	p (total)	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	p (total)
Kontrol	6	14.7	27.8	22.25	10.25		6	30.3	77.5	32.25	16.67	0.004
Tereyağı ^{a,b,c}	6	57.2	69.8	61.75	10.95		6	69.8	76.1	71.90	5.70	0.005
Balık Yağı ^{a,c}	6	48.4	73.3	52.70	15.9	<0,001	6	17.9	37.9	23.40	11.80	<0,001
Ayçiçek Yağı ^b	6	22.0	37.7	28.05	9.55		6	43.9	63.6	45.60	9.02	0.004
Zeytin Yağı ^a	6	37.0	63.9	51.85	16.1		6	30.3	60.7	38.15	9.62	0.109

^a p <0,05; kontrole göre, ^b p <0,05; zeytin yağına göre, ^c p <0,05; ayçiçek yağına göre,

^x p <0,05; kontrole göre, ^y p <0,05; tereyağına göre, ^z p <0,05; balık yağına göre

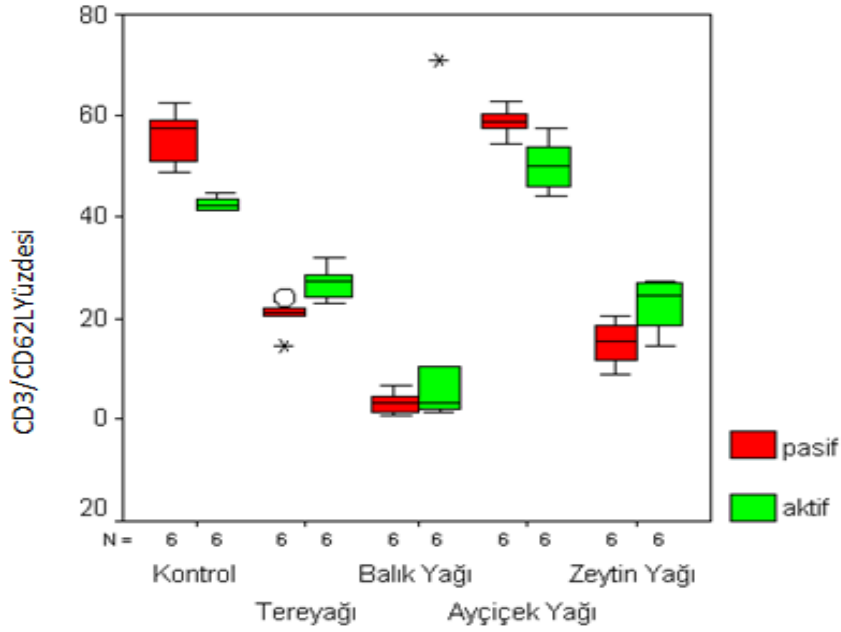
Tablo 4.26. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD11b/CD54 Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları

Pasif Periyot	Kontrol < Ayçiçek yağı < Zeytin yağı < Balık yağı < Tereyağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-Z, K-T, K-B, Z-T, Z-A, T-A, B-A
Aktif Periyot	Balık yağı < Kontrol < Zeytin yağı < Ayçiçek yağı < Tereyağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-Z, K-B, K-A, T-B, T-A, Z-B

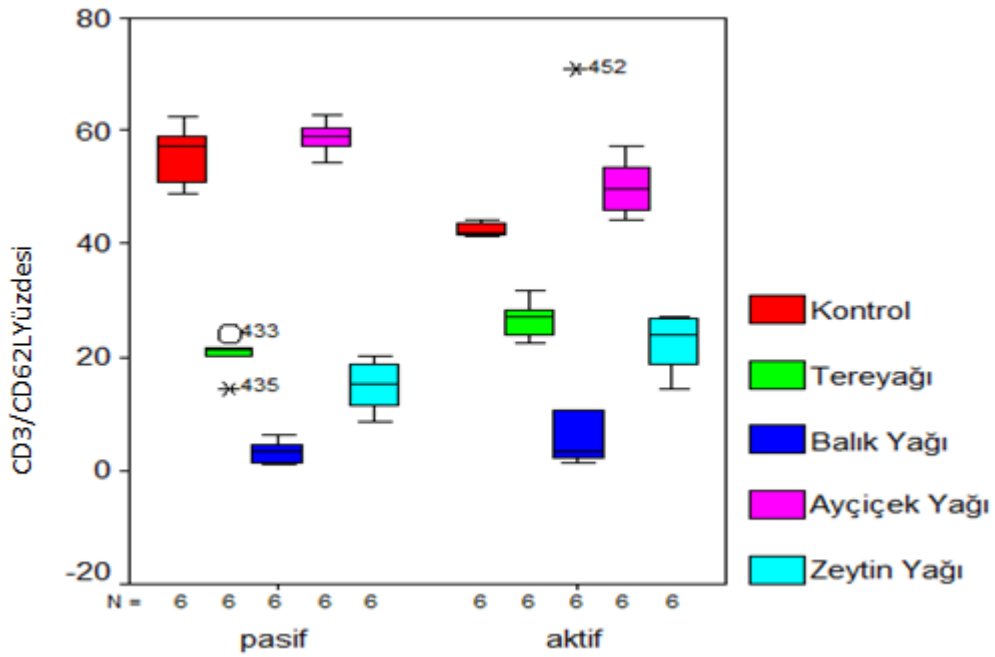
Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

4.4.8. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD3/CD62L Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Pasif ve aktif periyotta ayçiçek yağının inflamatuvar etkisi diğeri tüm yağlardan büyüktür (Tablo 4.28., Tablo 4.29.). Ayrıca ayçiçek yağı uygulamasında CD3/CD62L yüzdesi pasif periyotta, aktif periyoda göre istatistiksel olarak anlamli derecede büyüktür (Şekil 4.31., Şekil 4.32.).



Şekil 4.31. Farklı yağların dalak CD3/CD62L yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.32. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD3/CD62L yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.27. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD3/CD62L Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları

CD3/CD62L (pg/ml)	Pasif Periyot					Aktif Periyot							
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik (total)	p	n	CD3/CD62L (pg/ml)	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik (total)	p
Kontrol	6	48.9	62.4	57.50	9.6		6	Kontrol	41.4	44.5	41.10	2.27	0.004
Tereyağı ^{a,b,c}	6	14.6	24.1	21.25	3.5		6	Tereyağı ^{x,y}	22.7	31.7	27.15	5.47	0.008
Balık Yağı ^{a,b,c}	6	1.1	6.6	3.30	3.55	<0.001	6	Balık Yağı ^{x,y}	1.4	70.9	3.35	23.45	0.001
Ayçiçek Yağı ^b	6	54.5	62.6	58.8	4.35		6	Ayçiçek Yağı ^x	44.2	57.3	49.90	9.20	0.008
Zeytin Yağı ^a	6	8.8	20.2	15.4	8.25		6	Zeytin Yağı ^y	14.6	27.2	24.25	9.30	0.037

^ap <0,05; kontrole göre, ^bp <0,05; zeytin yağına göre, ^cp <0,05; ayçiçek yağına göre,

^xp <0,05; kontrole göre, ^yp <0,05; ayçiçek yağına göre

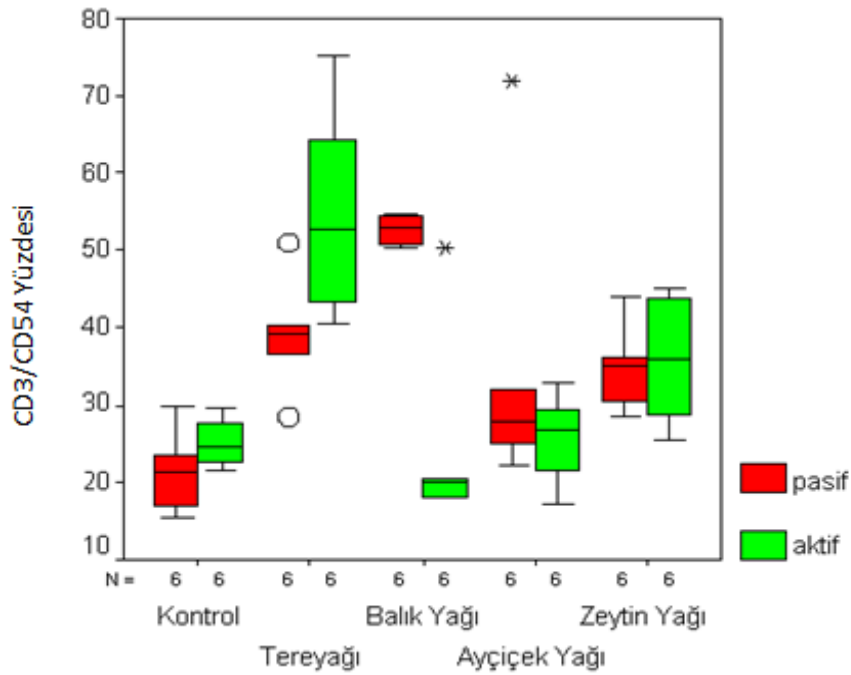
Tablo 4.28. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD3/CD 62L Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırmaları

Pasif Periyot	Tereyağı < Zeytin yağı < Balık yağı < Kontrol < Ayçiçek yağı
Anlamlı Karşılaştırmalar	K-Z, K-T, K-B, T-B, T-A, Z-T, Z-A, B-A
Aktif Periyot	Tereyağı < Zeytin yağı < Balık yağı < Ayçiçek yağı < Kontrol
Anlamlı Karşılaştırmalar	K-Z, K-T, K-B, T-B, T-A, Z-T, Z-A, B-A

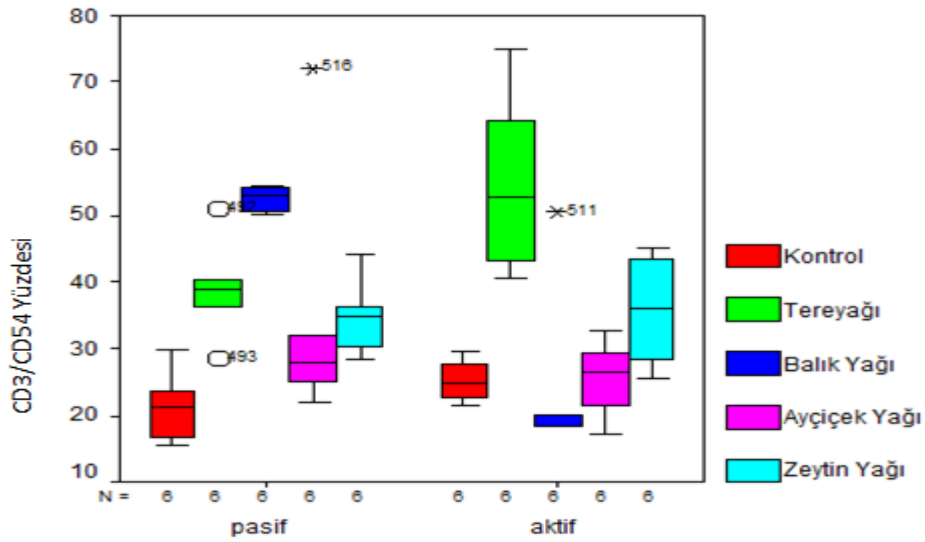
Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

4.4.9. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD3/CD54 Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Pasif periyotta balık yağı diğer yağlara ve kontrole kıyasla CD3/CD54 hücre yüzdesini arttırmaktadır (Tablo 4.30., Tablo 4.31.). Aktif periyotta ise balık yağı diğer yağlara göre daha az etkili olurken, tereyağı uygulamasında CD3/CD54 yüzdesi en fazla artış göstermektedir (Şekil 4.33., Şekil 4.34). Ayrıca balık yağı uygulamasında pasif periyotta CD3/CD54 yüzdesi aktif periyoda göre istatistiksel olarak anlamlı derecede büyüktür.



Şekil 4.33. Farklı yağların dalak CD3/CD54 yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.34. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD3/CD54 yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.29. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD3/CD54 Yüzdeleri

CD3/CD54 (pg/mL)	Pasif Periyot					Aktif Periyot						
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	P (total)	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	P (total)
Kontrol	6	15.6	29.8	21.25	8.65		6	21.6	29.7	24.70	5.70	0.150
Tereyağı ^a	6	28.4	51.0	39.05	8.50		6	40.6	75.0	52.60	24.27	0.160
Balık Yağı ^{a,b}	6	50.3	54.6	52.85	3.85	0.001	6	18.2	50.4	20.15	9.62	0.006
Ayçiçek Yağı ^{a,c}	6	22.1	72.0	28.00	17.5		6	17.2	32.8	26.70	9.90	0.520
Zeytin Yağı ^{a,c}	6	28.5	44.0	35.05	8.22		6	25.6	45.1	36.05	16.12	0.873

^a p <0,05 kontrole göre, ^b p <0,05; tereyağına göre, ^c p <0,05; balık yağına göre,

^x p <0,05; kontrole göre, ^y p <0,05; tereyağına göre ^z p <0,05; ayçiçek yağına göre

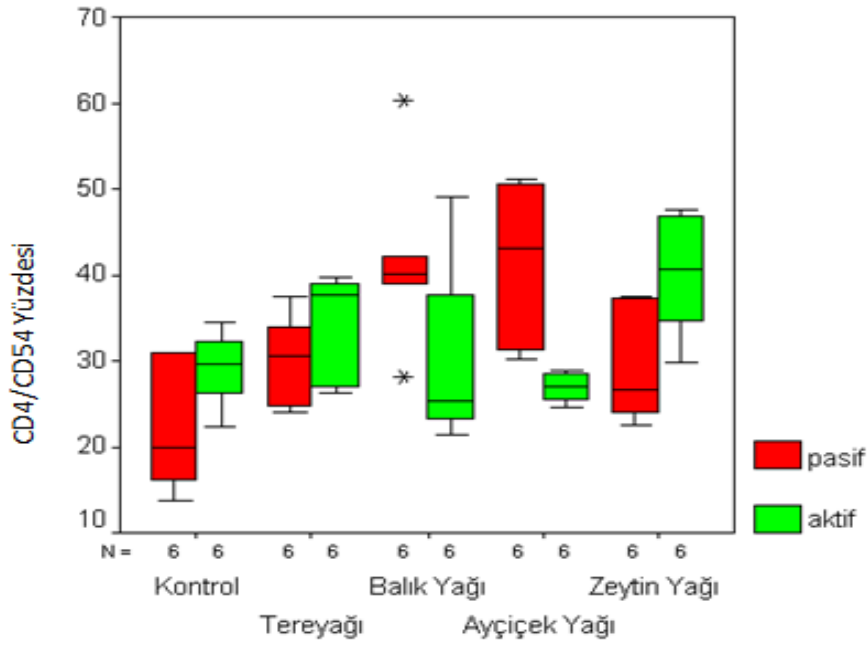
Tablo 4.30. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD3/CD54 Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırmaları

Pasif Periyot	Kontrol < Ayçiçek yağı < Zeytin yağı < Tereyağı < Balık yağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-Z, K-T, K-B, K-A, Z-B, T-B, T-A, B-A
Aktif Periyot	Balık yağı < Kontrol < Ayçiçek yağı < Zeytin yağı < Tereyağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-Z, K-T, Z-B, T-B, T-A

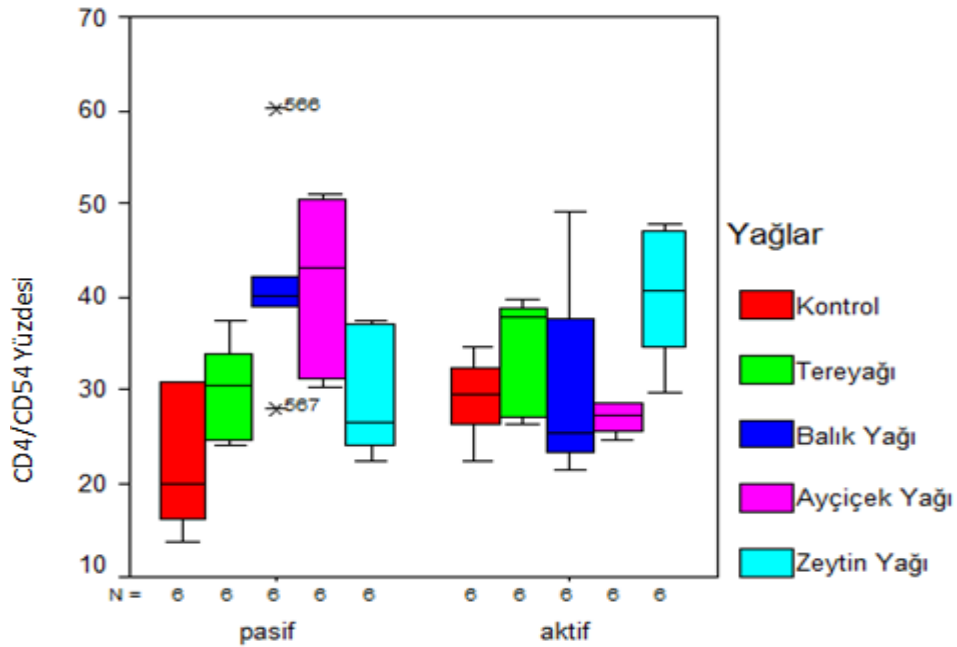
Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

4.4.10. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD4/CD54 Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Pasif periyotta CD4/CD54 hücre yüzdesinde balık yağı ve ayçiçek yağında kontrole kıyasla anlamli bir artış belirlendi. Zeytin yağı uygulamasında ise kontrole göre bir fark elde edilemezken diğer yağlara göre inflamatif etkisinin daha küçük olduğu bulundu (Tablo 4.32., Tablo 4.33.). Aktif periyotta ise; ayçiçek yağı kontrolden küçük iken, zeytin yağında belirgin bir artış söz konusudur (Şekil 4.35., Şekil 4.36.). Ayrıca balık yağı ve ayçiçek yağı gruplarında pasif periyotta CD4/CD54 yüzdesi aktif periyoda göre istatistiksel olarak anlamli derecede büyüktür.



Şekil 4.35. Farklı yağların dalak CD4/CD54 yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (o aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.36. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD4/CD54 yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (o aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.31. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD4/CD54 Yüzdeleri

CD4/CD54 (pg/mL)	Pasif Periyot					Aktif Periyot						
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	p (total)	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	p (total)
Kontrol	6	13.6	30.9	19.85	15.35		6	22.4	34.5	29.60	7.45	0.054
Tereyağı	6	24.0	37.4	30.55	10.25		6	26.4	39.6	37.75	12.15	0.150
Balık Yağı ^{a,b,c}	6	28.0	60.2	40.2	10.45	0.003	6	21.4	49.1	45.40	17.57	0.055
Ayçiçek Yağı ^{a,b,c}	6	30.3	51.0	43.05	19.65		6	24.6	28.7	27.15	3.27	0.004
Zeytin Yağı	6	22.5	37.4	26.55	13.62		6	29.8	47.6	40.50	13.6	0.550

^a p <0,05 kontrole göre, ^b p <0,05; tereyağına göre, ^c p <0,05; zeytin yağına göre,

^x p <0,05; kontrole göre, ^y p <0,05; tereyağına göre, ^z p <0,05; zeytin yağına göre

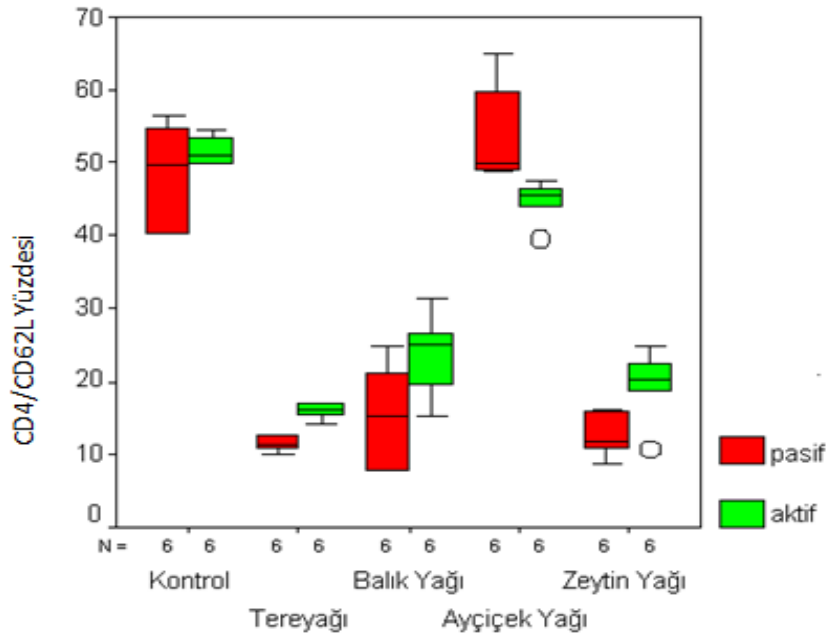
Tablo 4.32. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD4/CD54 Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları

Pasif Periyot	Kontrol < Zeytin yağı < Tereyağı < Ayçiçek yağı < Balık yağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-A, K-B, Z-B, Z-A, T-B, T-A
Aktif Periyot	Ayçiçek yağı < Balık yağı < Kontrol < Tereyağı < Zeytin yağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-Z, T-A, Z-B, Z-A

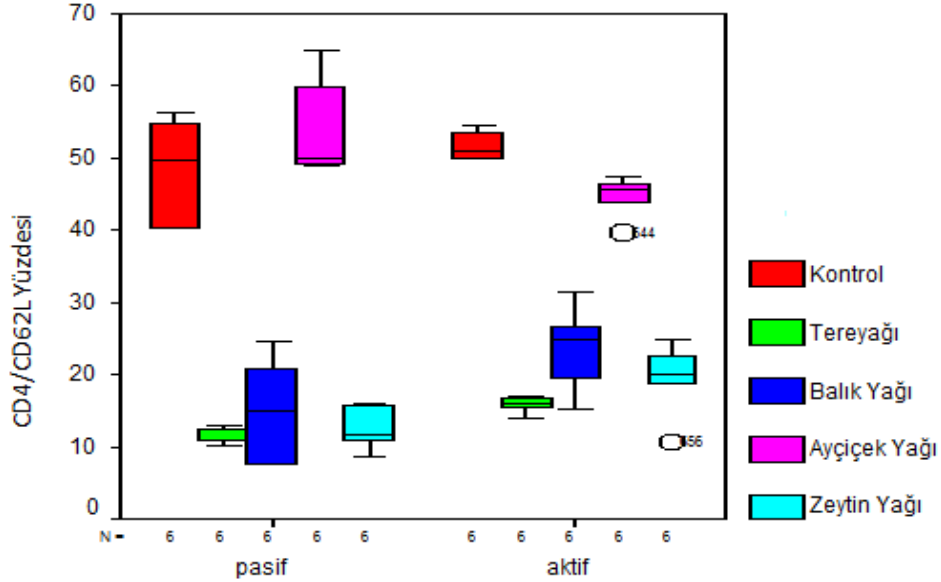
Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

4.4.11. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD4/CD62L Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Pasif ve aktif periyotta ayçiçek yağının inflamatuvar etkisi diğer tüm yağlardan büyüktür (Tablo 4.34., Tablo 4.35.). Ayrıca ayçiçek yağı uygulamasında CD4/CD62L yüzdesi pasif periyotta, aktif periyoda göre istatistiksel olarak anlamlı dercede büyüktür (Şekil 4.37., Şekil 4.38.).



Şekil 4.37. Farklı yağların dalak CD4/CD62L yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.38. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD4/CD62L yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.33. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD4/CD62L Yüzdeleri

CD4/CD62L (pg/mL)	Pasif Periyot						Aktif Periyot					
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	p (total)	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	p (total)
Kontrol	6	40.3	56.4	49.55	14.82		6	49.9	54.4	50.90	3.75	0.630
Tereyağı ^a	6	10.2	12.8	11.10	1.92		6	14.0	17.1	16.20	1.90	0.004
Balık Yağı ^{a,b,c}	6	7.7	24.8	15.15	14.10	<0,001	6	15.2	31.3	25.05	9.20	<0,001
Ayçiçek Yağı ^b	6	48.8	64.9	49.8	12.05		6	39.6	47.5	45.60	3.77	0.004
Zeytin Yağı ^{a,b,c}	6	8.6	16.2	11.85	5.42		6	10.6	24.9	20.90	6.42	0.370

^a p <0,05; kontrole göre, ^b p <0,05; tereyağına göre, ^c p <0,05; ayçiçek yağına göre,

^x p <0,05; kontrole göre, ^y p <0,05; tereyağına göre, ^z p <0,05; ayçiçek yağına göre

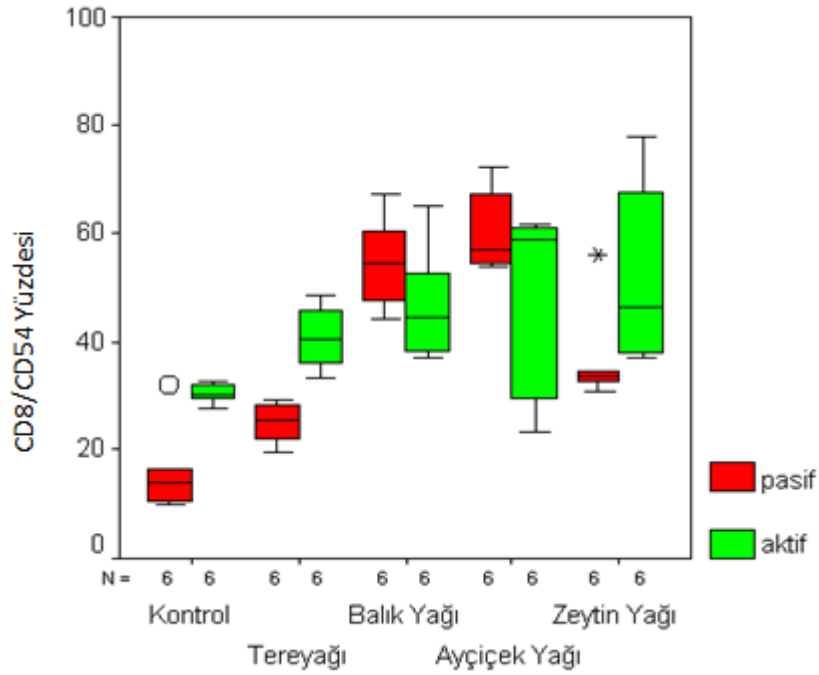
Tablo 4.34. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD4/CD62L Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları

Pasif Periyot	Tereyağı < Zeytin yağı < Balık yağı < Kontrol < Ayçiçek yağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-T, K-Z, K-B, T-B, T-A, Z-T, B-A, Z-A
Aktif Periyot	Tereyağı< Zeytin yağı< Balık yağı< Ayçiçek yağı< Kontrol
Anlamli Karşılaştırmalar	K-Z, K-B, Z-A, T-B, T-A, B-A, Z-A

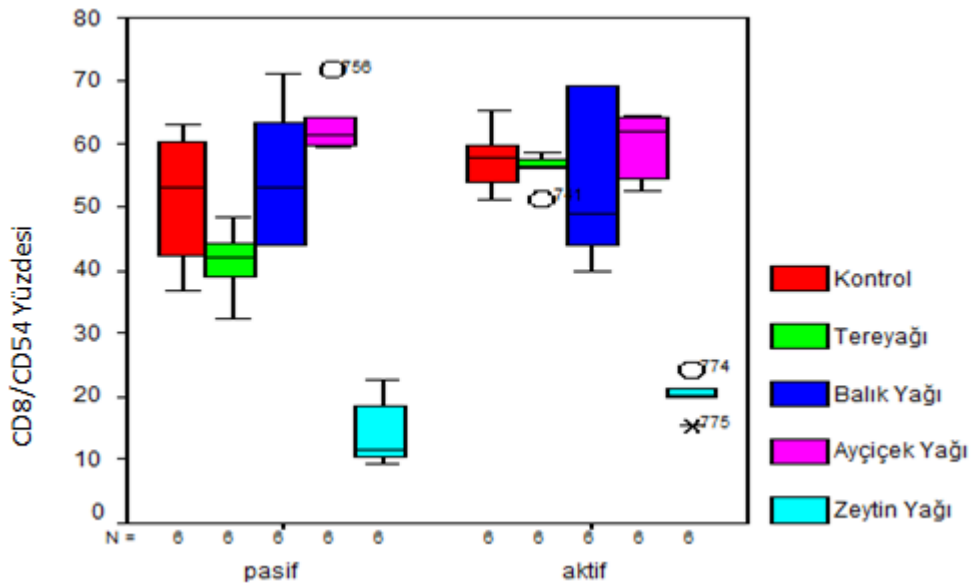
Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

4.4.12. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD8/CD54 Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Pasif periyotta balık yağı ve ayçiçek yağının aterojenik etkisi, kontrol ve diğere yağlara kıyasla daha büyüktür (Tablo 4.36., Tablo 4.37.). Aktif periyotta ise küçükten büyüğe; tereyağı, ayçiçek yağı, balık yağı ve zeytin yağı kontrole göre büyüktür. Ayrıca balık yağı ve ayçiçek yağı gruplarında pasif periyotta CD8/CD54 yüzdesi aktif periyoda göre daha büyüktür (Şekil 4.39., Şekil 4.40.).



Şekil 4.39. Farklı yağların dalak CD8/CD54 yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.40. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD8/CD54 yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.35. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD8/CD54 Yüzdeleri

CD8/CD54 (pg/mL)	Pasif Periyot						Aktif Periyot					
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	P (total)	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	P (total)
Kontrol	6	9.9	32.3	13.90	9.72		6	27.4	32.4	30.15	3.05	0.037
Tereyağı	6	19.6	29.2	25.4	7.27		6	33.4	48.7	40.35	10.95	0.004
Balık Yağı ^{a,b,c}	6	44.1	67.2	54.20	15.45	<0,001	6	37.0	65.2	44.45	18.0	0.200
Ayçiçek Yağı ^{a,b,c}	6	54.1	72.00	56.65	13.92		6	23.3	61.8	58.70	33.25	0.749
Zeytin Yağı ^{a,b}	6	31.0	55.8	33.7	7.77		6	37.0	77.7	46.65	32.52	0.025

^a p <0,05 kontrolle göre, ^b p <0,05; tereyağına göre, ^c p <0,05; ayçiçek yağına göre, ^x p <0,05 kontrolle göre

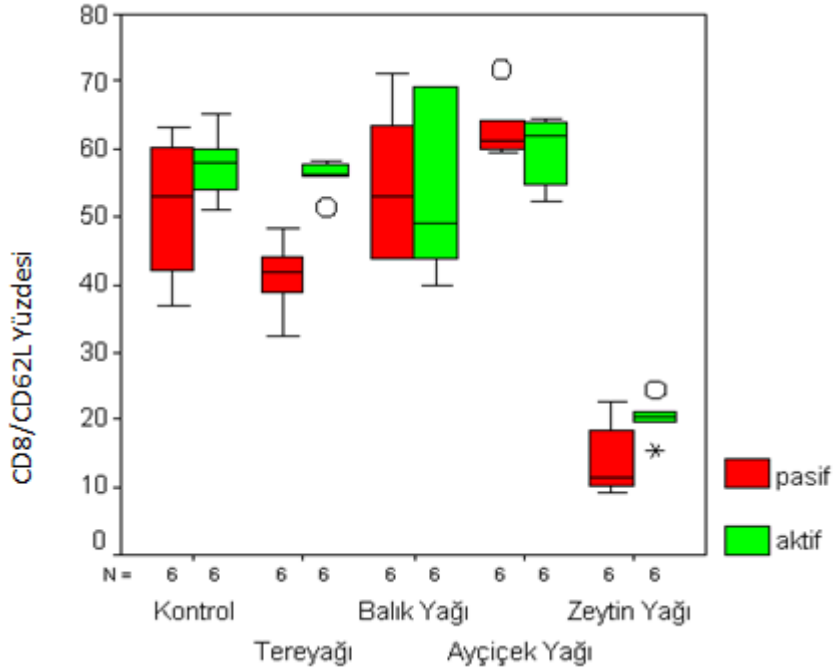
Tablo 4.36. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD8/CD54 Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları

Pasif Periyot	Kontrol < Tereyağı < Zeytin yağı < Balık yağı < Ayçiçek yağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-B, K-A, K-Z, T-B, T-A, Z-T, B-A
Aktif Periyot	Kontrol< Tereyağı < Ayçiçek yağı< Balık yağı< Zeytin yağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-Z, K-T, K-B, K-A

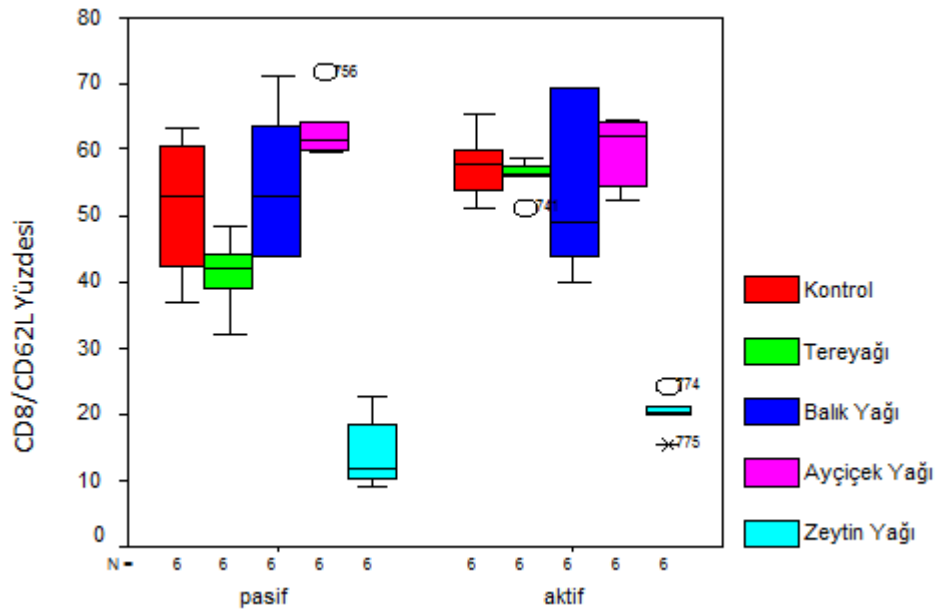
Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

4.4.13. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD8/CD62L Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Pasif ve aktif periyotlarda ayçiçek yağının neden olduğu inflamatuvar etki kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede büyüktür (Tablo 4.38., Tablo 4.39.). Zeytin yağının etkisi kontrol dahil olmak üzere tüm yağlara göre anlamlı derecede küçüktür. Ayrıca ayçiçek yağı grubunda pasif periyotta CD8/CD62L yüzdesi, aktif periyoda göre daha büyüktür (Şekil 4.41., Şekil 4.42.).



Şekil 4.41. Farklı yağların dalak CD8/CD62L yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.42. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD8/CD62L yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.37. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD8/CD62L Yüzdeleri

CD8/CD62L (pg/mL)	Pasif Periyot					Aktif Periyot						
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	P. (total)	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	P. (total)
Kontrol ^x	6	36.9	63.2	52.90	20.22		6	51.1	65.2	58.00	8.02	0.336
Tereyağı	6	32.1	48.4	41.95	8.05		6	51.2	58.4	56.25	3.0	0.004
Balık Yağı ^{b,c}	6	43.9	71.0	53.15	21.40	<0.001	6	39.7	69.3	49.00	26.6	0.004
Ayçiçek Yağı ^{a,b,c}	6	59.5	71.7	61.25	6.27		6	52.3	64.4	61.85	10.37	0.749
Zeytin Yağı ^{a,b}	6	9.1	22.6	11.50	9.37		6	15.4	24.3	20.30	3.2	0.054

^a p <0,05 kontrole göre, ^b p <0,05; tereyağına göre, ^c p <0,05; zeytin yağına göre,

^x p <0,05; zeytin yağına göre

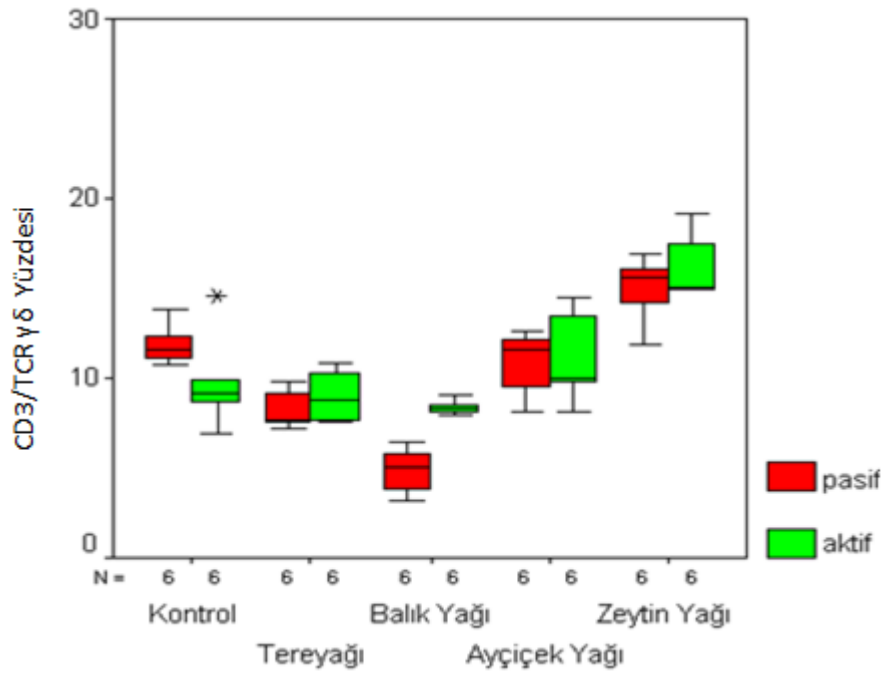
Tablo 4.38. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD8/CD62L Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları

Pasif Periyot	Zeytin yağı < Tereyağı < Kontrol < Balık yağı < Ayçiçek yağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-Z, K-A, T-B, T-A, Z-T, Z-B, Z-A
Aktif Periyot	Zeytin yağı < Balık yağı < Tereyağı < Kontrol < Ayçiçek yağı
Anlamli Karşılaştırmalar	Z-K, Z-T, Z-B, Z-A

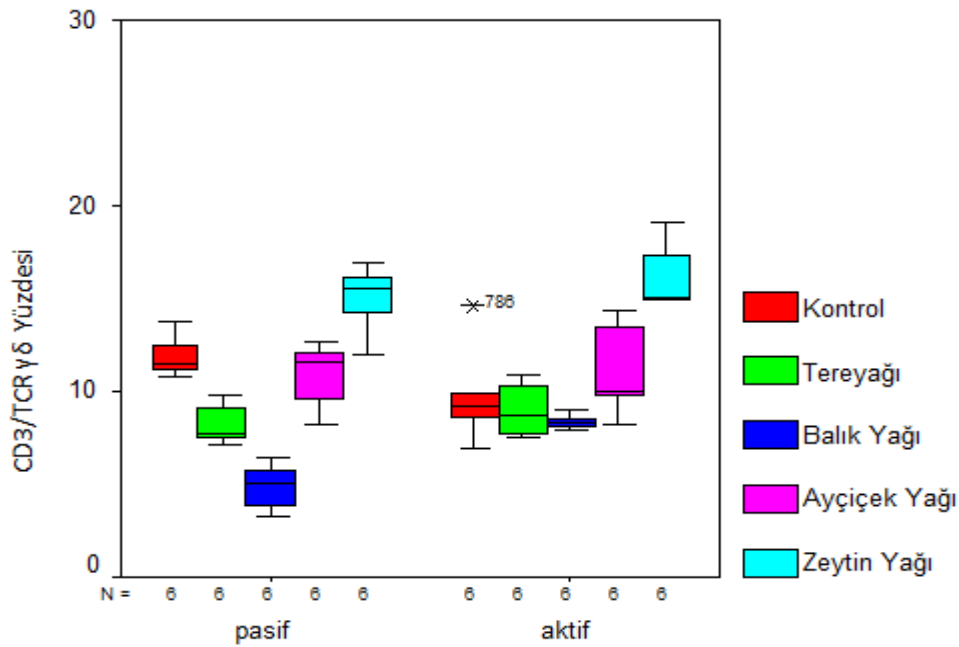
Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

4.4.14. Farklı Yağların Aktif ve Pasif Periyotlarda Dalak CD3/ TCR $\gamma\delta$ Mononükleer Hücre Yüzdesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Pasif ve aktif periyotlarda zeytin yağı uygulaması CD3/TCR $\gamma\delta$ hücre yüzdesini kontrole ve diğere yağlara oranlara istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırmaktadır (Tablo 4.40., Tablo 4.41.). Balık yağı ise pasif ve aktif periyotlarda diğere yağlara kıyasla CD3/TCR $\gamma\delta$ hücre yüzdesini azaltmaktadır. Bunların yanı sıra tereyağı, balık yağı ve zeytin yağı gruplarında aktif periyotta CD3/TCR $\gamma\delta$ yüzdesi pasif periyoda göre istatistiksel olarak anlamlı derecede büyüktür (Şekil 4.43, Şekil 4.44.).



Şekil 4.43. Farklı yağların dalak CD3/TCR $\gamma\delta$ yüzdesi üzerine etkisinin aktif ve pasif periyotlar arasında karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).



Şekil 4.44. Farklı yağların aktif ve pasif periyotlar içinde dalak CD3/TCR $\gamma\delta$ yüzdesi üzerine etkisinin karşılaştırılması (○ aşırı uç değeri, * çok aşırı uç değeri göstermektedir).

Tablo 4.39. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD3/TCR $\gamma\delta$ Yüzdeleri

CD3/TCR $\gamma\delta$ (pg/mL)	Pasif Periyot					Aktif Periyot						
	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	P (total)	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik	P (total)
Kontrol ^x	6	10.8	13.8	11.55	1.72		6	6.9	14.6	9.15	2.90	0.055
Tereyağı ^a	6	7.1	9.8	7.65	1.87		6	7.5	10.9	8.75	2.72	0.199
Balık Yağı ^{a,b}	6	3.2	6.4	5.10	2.30	<0.001	6	7.9	9.0	8.30	0.58	0.004
Ayçiçek Yağı ^{b,c}	6	8.2	12.6	11.6	3.05		6	8.2	14.4	10.05	4.32	0.936
Zeytin Yağı ^{a,b,c,d}	6	11.9	16.9	15.55	2.67		6	14.9	19.1	15.05	2.85	0.688

^ap <0,05; kontrole göre, ^bp <0,05; tereyağına göre, ^cp <0,05; balık yağına göre, ^dp <0,05 ayçiçek yağına göre,

^xp <0,05; zeytin yağına göre, ^yp <0,05; balık yağına göre

Tablo 4.40. Farklı Yağlar Verilen Ratlarda Aktif ve Pasif Periyotlarda CD3/TCR $\gamma\delta$ Yüzdeleri Sıralamaları ve Karşılaştırılmaları

Pasif Periyot	Balık yağı < Tereyağı < Ayçiçek yağı< Kontrol< Zeytin yağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-Z, K-T, K-B, T-B, T-A, Z-T, Z-A, B-A
Aktif Periyot	Balık yağı < Tereyağı <Kontrol< Ayçiçek yağı< Zeytin yağı
Anlamli Karşılaştırmalar	K-Z, Z-T, Z-B, Z-A, B-A

Kontrol: K Balık Yağı : B Tereyağı : T Zeytin Yağı: Z Ayçiçek Yağı: A

4.5. Farklı Yağ Uygulamalarının Ardından Serum İnflamatuar Sitokin Düzeylerinin Aktif ve Pasif Periyotlarda Kontrole Göre Kıyaslanmış İstatiksel Olarak Önemli Sonuçları

Tablo 4.41. Sitokin Düzeylerinin Aktif ve Pasif Periyotlarda Kontrole Göre Kıyaslanması

Periyot	VEGF		sE-selektin		IL-1 β		IL-6		TNF- α	
	Pasif	Aktif	Pasif	Aktif	Pasif	Aktif	Pasif	Aktif	Pasif	Aktif
Zeytin Yağı	↓	↓	↓	Etkisiz	Etkisiz		Etkisiz		↓	↓
Balık Yağı	↑	↑	↓	Etkisiz			Etkisiz		Etkisiz	↑
Tereyağı							Etkisiz		Etkisiz	
Ayçiçek Yağı	↓	↓	↓	Etkisiz			Etkisiz		↓	↓

4.5.1. Kontrole Göre Kıyaslamamın Yapılması:

- 1) Kontrolün ve yağ gruplarının aktif ve pasif periyotları arasında fark anlamlı ancak kontrolün pasif periyodu ile yağ grubunun pasif periyodu ve kontrolün aktif periyodu ile yağ grubun aktif periyodu arasındaki fark anlamsız ise o yağ etkisiz olarak değerlendirildi.
- 2) Kontrolün aktif ve pasif periyotları arasındaki fark anlamlı, yağ grubunun aktif ve pasif periyotları arasındaki fark anlamsız, ayrıca kontrolün aktif periyodu ile yağ grubunun aktif periyodu ve kontrolün pasif periyodu ile yağ grubunun pasif periyodu arasındaki farkın anlamsız olması durumunda o yağın etkisi için 4 olasılık söz konusu olabilir: i) Yağ pasif periyotta o parametreyi aktif periyoda göre arttırmış olabilir. ii) Aktif periyotta düşüşe neden olmuş olabilir. iii) Bu yağlar her iki periyodu azaltırken, aktif periyodu pasif periyoda kıyasla daha fazla düşürmüş olabilir. iv) Ayrıca her iki periyotta da artışa neden olmuş ancak pasif periyotta, aktif periyoda göre daha fazla artışa neden olmuş olabilir
- 3) Kontrolün aktif periyodu ile pasif periyodu arasındaki fark anlamsız, yağ grubunun aktif ve pasif periyodu arasındaki fark anlamsız, ayrıca kontrolün aktif periyodu ile yağ grubunun aktif periyodu arasındaki farkın anlamlı ve kontrolün pasif periyodu ile yağ grubunun pasif periyodu arasındaki farkın anlamsız olması durumunda o yağın etkisi, mean rank değerleri karşılaştırılarak aktif periyotta artışa ya da azalışa neden oldu şeklinde değerlendirildi.
- 4) Kontrolün aktif ve pasif periyodu arasındaki fark anlamlı, yağ grubunun aktif ve pasif periyotları arasındaki fark anlamsız ise ayrıca kontrolün aktif periyodu ile yağın aktif periyodu arasında fark anlamsız, kontrolün pasif periyodu ile yağ grubunun pasif periyodu arasında farkın anlamlı olması halinde yağın etkisi mean rank sonuçları karşılaştırılarak pasif periyotta artışa ya da azalışa neden oldu şeklinde değerlendirildi.
- 5) Kontrolün aktif ve pasif periyodu arasındaki fark anlamlı, yağ grubunun aktif ve pasif periyodu arasındaki farkın da anlamlı olması, ayrıca kontrolün aktif periyodu ile yağ grubunun aktif periyodu ve kontrolün pasif periyodu ile yağın pasif periyodu arasında anlamlı farkın olması durumunda o yağın etkisi

için mean rank sonuçları karşılaştırılarak aktif ve pasif periyotta artışa ya da azalışa neden oldu şeklinde değerlendirildi.

- 6) Kontrolün aktif ve pasif periyodu arasında farkın anlamlı, yağ grubunun aktif ve pasif periyodu arasındaki farkın anlamsız, ayrıca kontrolün aktif periyodu ile yağ grubu aktif periyodu arasında ve kontrolün pasif periyodu ile yağ grubunun pasif periyodu arasında farkın anlamsız olması halinde, mean rank sonuçları karşılaştırılarak o yağ, her iki periyotta da azalış ya da artışa neden olurken, periyotlardan birini diğerine göre daha fazla artırmış yada azaltmıştır şeklinde değerlendirildi.
neden oldu şeklinde değerlendirildi.
- 7) Kontrolün aktif ve pasif periyodu arasında farkın anlamlı, yağ grubunun aktif ve pasif periyodu arasındaki farkın anlamlı, ayrıca kontrolün aktif periyodu ile yağ grubu aktif periyodu arasında ve kontrolün pasif periyodu ile yağ grubunun pasif periyodu arasında farkın anlamlı olması halinde o yağın etkisi mean rank sonuçları karşılaştırılarak hem aktif hem de pasif periyotta artışa ya da azalışa neden oldu şeklinde değerlendirildi.
- 8) Kontrolün aktif ve pasif periyodu arasında farkın anlamsız, yağ grubunun aktif ve pasif periyodu arasındaki farkın anlamsız, ayrıca kontrolün aktif periyodu ile yağ grubu aktif periyodu arasındaki fark anlamsız ve kontrolün pasif periyodu ile yağ grubunun pasif periyodu arasında farkın da anlamsız olması halinde o yağ, ilgili periyotta etkisiz olarak değerlendirildi.
- 9) Kontrolün aktif ve pasif periyodu arasında farkın anlamsız, yağ grubunun aktif ve pasif periyodu arasındaki farkın anlamsız, ayrıca kontrolün aktif periyodu ile yağ grubunun aktif periyodu arasında ve kontrolün pasif periyodu ile yağ grubunun pasif periyodu arasında farkın anlamlı olması halinde o yağın etkisi mean rank sonuçları karşılaştırılarak hem aktif hem de pasif periyotta artışa ya da azalışa neden oldu şeklinde değerlendirildi.

Tablo 4.42. Farklı Yağ Uygulamalarının Ardından İnflamatuar Sitokinlerin Aktif ve Pasif Periyotlarda Karşılaştırılmaları

YAĞLAR	VEGF		IL1- β		IL6		TNF- α		sE-selektin	
	Pasif Periyot	Aktif Periyot	Pasif Periyot	Aktif Periyot	Pasif Periyot	Aktif Periyot	Pasif Periyot	Aktif Periyot	Pasif Periyot	Aktif Periyot
Tereyağı	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok
Balık Yağı	↑	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok
Ayçiçek Yağı					Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok
Zeytin Yağı	↑			↑	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok	Fark yok
Kontrol		↑		↑					↑	

4.5.2. Serum İnflamatuar Sitokin Düzeylerinin Aktif/Pasif Periyotlarda Karşılaştırılmasında Kontrole Kıyaslanmış Net Sonuçlar

Kontrole kıyasla serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , VEGF, sE-selektin sonuçları değerlendirildiğinde (Tablo 4.44.), zeytin yağı ve ayçiçek yağının benzer etkilere sahip olduğu ve VEGF ve TNF- α düzeyini hem aktif hem de pasif periyotta, sE-selektin düzeyini ise sadece pasif periyotta düşürdüğü görüldü. Balık yağı ise serum VEGF düzeyini hem aktif hem pasif periyotta, TNF- α düzeyini ise sadece aktif periyotta arttırdı.

Tüm yağların serum IL-6 düzeyine bir etkisinin olmadı. IL-1 β düzeyine ise yalnızca zeytin yağının etkisiz olduğu bulunurken; balık yağı, tereyağı ve ayçiçek yağının her iki periyotta bu sitokin düzeyine etkileri hakkında net bir sonuca varılamadı. Ayrıca tereyağının ise VEGF, sE-selektin, IL-1 β düzeylerine etkisi belirlenemezken, IL-6 ve TNF- α düzeyleri üzerine etkisiz olduğu görüldü. İlgili sitokin ve adhezif moleküller üzerine etkisi belirlenemeyen yağlar için 4 olasılık mevcuttur. i) Bu yağ uygulamaları pasif periyotta artışa neden olmuş olabilir. ii) Aktif periyotta düşüşe neden olmuş olabilir. iii) Bu yağlar her iki periyodu azaltırken, aktif periyodu pasif periyoda kıyasla daha fazla düşürmüş olabilir. iv) Ayrıca aktif periyotta pasif periyoda göre daha az bir artışa neden olmuş, dolayısıyla aktif ve pasif periyotlar arasında fark kalmamış olabilir.

Tablo 4.43. Dalak Mononükleer Hücre Yüzdelерinin Aktif/Pasif Periyotlar Arasında Karşılaştırılması

Yağlar	CD3	CD45RA	CD4	CD8	CD11b	CD11b/CD62L	CD11b/CD54	CD3/CD62L	CD3/CD54	CD4/CD54	CD4/CD62L	CD8/CD54	CD8/CD62L	CD3/CRy8
Tereyağı	A↑	P↑	A↑	P↑	A↑		A↑	A↑			A↑	A↑	A↑	
Balık Yağı	P↑	A↑	A↑	A↑	P↑		P↑		P↑					A↑
Ayçiçek yağı				P↑	P↑	A↑	A↑	P↑		P↑	P↑			
Zeytin Yağı		P↑			P↑								A↑	
Kontrol	P↑	P↑				A↑	A↑							A↑

A↑ : Pasif periyoda göre aktif periyotta istatistiksel olarak anlamlı artış

P↑ : Aktif periyoda göre pasif periyotta istatistiksel olarak anlamlı artış

Tablo 4.45. Gruplara Ait Dalak Mononükleer Hücre Yüzdelerinin Aktif ve Pasif Periyotlar Arasında Karşılaştırılmalarına Dair İstatiksel Analiz Verileri

Mann-Whitney U analizi sonuçlarına göre mean rank değerleri her bir CD tipi için verilmiştir. Aktif ve pasif periyotlar arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki bulunanlar (–) işareti ile birleştirilmiştir. A: Aktif Periyot B: Pasif Periyot

Reseptörler	G3		G4		G8		CD11b		CD11b/CD62L		CD11b/CD54		CD3/CD62L		CD3/CD54		CD4/CD54		CD4/CD62L		CD8/CD54		CD8/CD62L		CD3/CRγ8			
	P	A	P	A	P	A	P	A	P	A	P	A	P	A	P	A	P	A	P	A	P	A	P	A	P	A		
Tereyağı	3,50	9,50	9,17	3,83	4,08	8,92	9,33	3,67	3,83	9,17	5,17	7,83	3,58	9,42	3,75	9,25	4,0	9,0	5,0	8,0	3,5	9,5	3,5	9,5	5,5	7,5	5,17	7,83
Balık yağı	9,50	3,50	4,33	8,67	3,50	9,50	3,50	9,50	9,5	3,5	7,5	5,5	9,5	3,5	5,83	7,17	9,33	3,67	8,5	4,5	4,42	8,58	7,83	5,17	3,5	9,5	3,5	9,5
Ayçiçek Yağı	5,0	8,0	6,33	6,67	7,50	5,50	9,0	4,0	9,42	3,58	3,67	9,33	3,5	7,5	9,25	3,75	7,17	5,83	9,5	3,5	9,5	3,5	6,83	6,17	6,83	6,17	6,42	6,58
Zeytin Yağı	9,0	4,0	8,50	3,0	7,0	6,0	7,0	6,0	8,75	4,25	6,5	6,5	8,17	4,83	4,33	8,67	6,33	6,67	4,5	8,5	4,33	8,67	4,17	8,83	6,83	6,17	6,08	6,92
Kontrol	9,17	3,83	8,83	4,17	7,42	5,58	6,5	6,5	6,83	6,17	4,33	8,67	3,5	9,5	3,5	9,5	5,0	8,0	4,5	8,5	6,0	7,0	4,33	8,67	4,5	8,5	8,5	4,5

4.5.3. Dalak Mononukleer Hücre Yüzdelerinin Aktif/Pasif Periyotlarda Karşılaştırılması İçin Kontrolden Arındırılmış İstatiksel Olarak Önemli Sonuçlar Net Sonuçlar

4.5.3.1. CD3 Yüzdesi

- 1) Balık yağı pasif periyotta, kontrole göre CD3 yüzdesini arttırmaktadır.
- 2) Ayçiçek yağı pasif periyotta, kontrole göre CD3 yüzdesini azaltmaktadır.
- 3) Tereyağı aktif periyotta, kontrole göre CD3 yüzdesini arttırmaktadır.
- 4) Balık yağı pasif periyotta (aktife göre) yüzdesini arttırmaktadır.

4.5.3.2. CD45RA Yüzdesi

- 1) Pasif periyotta balık CD45RA yüzdesini, kontrole göre azaltmaktadır.
- 2) Aktif periyotta zeytin yağı CD45RA yüzdesini, kontrole göre azaltmaktadır.
- 3) Balık yağı pasif periyotta CD45RA yüzdesini, aktif periyoda göre azaltmaktadır.
- 4) Zeytin yağı aktif periyotta CD45RA yüzdesini, pasif periyoda göre azaltmaktadır.

4.5.3.3. CD4 Yüzdesi

- 1) Pasif periyotta zeytin yağı, balık yağı, tereyağı CD4 yüzdesini kontrole göre düşürmektedir.
- 2) Balık yağı ve tereyağı pasif periyotta CD4 yüzdesini aktif periyoda göre düşürmektedir.

4.5.3.4. CD8 Yüzdesi

- 1) Pasif periyotta balık yağı, tereyağı ve zeytin yağı CD8 yüzdesini kontrole göre azaltmıştır.

- 2) Ayçiçek yağı ve zeytin yağı CD8 yüzdesini, aktif periyotta kontrole göre düşürmüştür.
- 3) Ayçiçek yağı aktif periyotta CD8 yüzdesini, pasif periyoda göre düşürmüştür.
- 4) Balık yağı pasif periyotta CD8 yüzdesini, aktif periyoda göre arttırmıştır.
- 5) Tereyağı pasif periyotta CD8 yüzdesini, aktif periyoda göre düşürmüştür.

4.5.3.5. CD11b Yüzdesi

- 1) Pasif periyotta balık yağı, tereyağı ve zeytin yağı CD11b yüzdesini, kontrole göre arttırmıştır.
- 2) Ayçiçek yağı aktif periyotta CD11b yüzdesini, kontrole göre düşürmüştür.
- 3) Balık yağı ve tereyağı aktif periyotta CD11b yüzdesini, kontrole göre düşürmüştür.
- 4) Tereyağı pasif periyoda, CD11b yüzdesini, aktife göre düşürmüştür ya da aktif periyotta CD11b yüzdesini pasif periyoda göre yükseltmiştir.
- 5) Balık yağı pasif periyotta, CD11b yüzdesini aktife göre yükseltmiştir ya da aktif periyotta CD11b yüzdesini pasif periyoda göre düşürmüştür.
- 6) Ayçiçek yağı aktif periyotta, CD11b yüzdesini pasife göre düşürmüştür.
- 7) Zeytin yağı pasif periyotta, CD11b yüzdesini, aktife göre yükseltmiştir.

4.5.3.6. CD11b/CD62L Yüzdesi

- 1) Tereyağı ve zeytin yağı pasif periyotta CD11b/CD62L yüzdesini kontrole göre arttırmaktadır.
- 2) Balık yağı aktif periyotta, CD11b/CD62L yüzdesini kontrole göre düşürmektedir.

4.5.3.7. CD11b/CD54 Yüzdesi

- 1) Tereyağı, balık yağı, zeytin yağı pasif periyotta CD11b/CD54 yüzdesini kontrole göre arttırmaktadır.
- 2) Aktif periyotta balık yağı kontrole göre, CD11b/CD54 yüzdesini düşürürken, ayçiçek yağı ve zeytin yağı arttırmaktadır.
- 3) Balık yağı pasif periyotta CD11b/CD54 yüzdesini aktif periyoda göre yükseltmiş ya da aktif periyotta CD11b/CD54 yüzdesini pasif periyoda göre düşürmüştür.
- 4) Tereyağı pasif periyotta CD11b/CD54 yüzdesini aktif periyoda göre düşürmüştür.
- 5) Ayçiçek yağı aktif periyotta, CD11b/CD54 yüzdesini pasif periyoda göre yükseltmiştir.

4.5.3.8. CD3/CD62L Yüzdesi

- 1) Pasif periyotta tereyağı, zeytin yağı ve balık yağı CD3/CD62L yüzdesini kontrole göre düşürmüştür.
- 2) Aktif periyotta tereyağı, zeytin yağı ve balık yağı CD3/CD62L yüzdesini kontrole göre düşürmüştür.
- 3) Tereyağı pasif periyotta, CD3/CD62L yüzdesini aktif periyoda göre düşürmüş ya da aktif periyotta CD3/CD62L yüzdesini pasif periyoda göre yükseltmiştir.

4.5.3.9. CD3/CD54 Yüzdesi

- 1) Balık yağı, tereyağı, ayçiçek yağı ve zeytin yağı pasif periyotta kontrole göre CD3/CD54 yüzdesini arttırmıştır.
- 2) Balık yağı aktif periyotta CD3/CD54 yüzdesini kontrole göre azaltırken, ayçiçek yağı tereyağı ve zeytin yağı arttırmıştır.
- 3) Balık yağı, pasif periyotta CD3/CD54 yüzdesini aktif periyoda göre arttırmıştır.

4.5.3.10. CD4/CD54 Yüzdesi

- 1) Tereyağı, ayçiçek yağı ve balık yağı pasif periyotta CD4/CD54 yüzdesini kontrole göre arttırmıştır.
- 2) Aktif periyotta zeytin yağı kontrole göre, CD4/CD54 yüzdesini arttırmıştır.
- 3) Pasif periyotta, ayçiçek yağı CD4/CD54 yüzdesini, aktif periyoda göre arttırmıştır.

4.5.3.11. CD4/CD62L Yüzdesi

- 1) Tereyağı, balık yağı ve zeytin yağı pasif periyotta CD4/CD62L yüzdesini kontrole göre azaltmıştır.
- 2) Aktif periyotta, balık yağı ve zeytin yağı kontrole göre CD4/CD62L yüzdesini azaltmıştır.
- 3) Tereyağı pasif periyotta CD4/CD62L yüzdesini, aktif periyoda göre azaltmıştır.

4.5.3.12. CD8/CD54 Yüzdesi

- 1) Zeytin yağı, balık yağı ve ayçiçek yağı pasif periyotta CD8/CD54 yüzdesini kontrole göre arttırmıştır.
- 2) Aktif periyotta tereyağı, ayçiçek yağı, balık yağı ve zeytin yağı kontrole göre CD8/CD54 yüzdesini arttırmıştır.
- 4) Zeytin yağı, pasif periyotta CD8/CD54 yüzdesini aktive göre düşürmüş ya da aktif periyotta CD8/CD54 yüzdesini pasif periyoda göre yükseltmiştir.
- 5) Tereyağı aktif periyotta CD8/CD54 yüzdesini pasif periyoda göre arttırmıştır.

4.5.3.13. CD8/CD62L Yüzdesi

- 1) Pasif periyotta zeytin yağı kontrole göre CD8/CD62L yüzdesini azaltmıştır.
- 2) Ayçiçek yağı pasif periyotta kontrole göre CD8/CD62L yüzdesini yükseltmiştir.

4.5.3.14. CD3/TCR $\gamma\delta$ Yüzdesi

- 1) Pasif periyotta balık yağı ve tereyağı kontrole göre CD3/TCR $\gamma\delta$ yüzdesini azaltmıştır.
- 2) Aktif periyotta zeytin yağı, CD3/TCR $\gamma\delta$ yüzdesini kontrole göre arttırmıştır.
- 3) Balık yağı pasif periyotta CD3/TCR $\gamma\delta$ yüzdesini aktif periyoda göre düşürmüştür.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda farklı yağların ratlara karanlık veya aydınlık periyodların başında verilmesiyle meydana gelen postprandial inflamasyon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu amaçla dalaktan izole edilen monosit, granüosit, gamma delta TCR içeren T lenfositler, CD4⁺ yardımcı ve CD8⁺ sitotoksik T-lenfositlerinin miktarları, aktivasyon düzeyleri ve taşıdıkları adhezyon moleküllerinin (VCAM-1, ICAM-1, L-Selectin) seviyeleri ile sistemik dolaşımda inflamatuvar yanıtta rol alan sitokinlerden IL-1 β , TNF- α ve IL-6 düzeyleri ve salgısal formdaki adhezyon molekülleri (sVEGF, sE-Selektin) düzeyleri tespit edilerek farklı yağların farklı sirkadiyen periyotlarda postprandial fazda yol açtıkları inflamatuvar cevap düzeyleri birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Yaklaşık 10 saat aç bırakılmış ratlarda yağ uygulamasının serum glukoz düzeyini düşürdüğü gözlemlenmektedir. Bu düşüşün aktif periyotta daha belirgin olduğu görülmektedir. Bunun nedeni, yağ verilen ratların tokluk hissi nedeniyle yeme yeme isteğindeki azalma ya da pasif periyotta ratların aktif periyoda göre daha az aktif olmalarından kaynaklanabilir. Her ne kadar sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmasa da pasif periyotta serum trigliserid düzeyi balık yağı ve ayçiçek yağı grubunda aktif periyoda göre daha yüksek olarak bulundu. Bunun sebebi ise ratların pasif periyotta daha az hareketli olmalarına bağlanabilir.

Besinsel yağların alımı sonrası postprandial fazda dolaşımda mevcut olan lipoproteinler şilomikronlar, şilomikron remnantlar ve VLDL remnantlardır (30). Şilomikron remnantların endotel hücreleri üzerine aterojenik etkileri vardır. Postprandial fazda çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonlarını artırır (52).

Besinlerle alınan yağların yağ asiti kompozisyonları, oluşan remnantların yağ asiti kompozisyonunu büyük oranda belirler (53). Şilomikron remnantların aterojenik etkilerini belirleyen faktörlerden biri içerdiği yağ asiti kompozisyonudur. Postprandial fazda artan remnant lipoproteinleri ve bunun sonucunda plazma trigliseridleri ve yağ asitleri lökosit ve endotel hücrelerin aktivasyonu ve bunun sonucunda postprandial endotel disfonksiyona sebep olmaktadır. Endotel

disfonksiyon aterogenezisin ilk safhasıdır. Şilomikron remnantların endotelial hücreler tarafından alınımı inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açtığı ve bunun sonucunda adhezyon moleküllerinin (VCAM, ICAM vb.) üretimini artırdıkları bilinmektedir (54). Doymuş veya tekli doymamış yağ asitlerinden zengin şilomikron remnantlar makrofajlar tarafından diğer yağ asitlerine göre daha fazla alınmaktadır (29). n-3 yağ asitlerinden zengin remnantlar, sitokinler tarafından indüklenen adhezyon moleküllerinin endotelial ifadesini baskılamakta, trans yağ asitlerinden zengin remnantlar ise artırmaktadır (35). Dokozahekzaenoik asitten (DHA, n-3) zengin remnantlar endotelial inflamasyonu baskılamada aykozapentaenoik aside (EPA, n-3) göre daha etkindir (29). İnsanlarda n-3 ve n-6 lipid emulsiyonlarının infüzyonlarının immunolojik reaksiyonlar üzerinde farklı etkilere sahip oldukları gösterilmiştir. Balık yağı kökenli n-3 lipid emulsiyonlarının monosit proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6) üretimini, monosit-endotelial adhezyonunu ve transendotelial monosit migrasyonunu n-6 ya göre önemli ölçüde baskıladığı ortaya konulmuştur (42).

Çalışmamızda balık yağının hem aktif hem de pasif periyotta serum VEGF, TNF- α , düzeylerini, pasif periyotta ise sE-selektin düzeylerini yükselttiği gözlemlenmektedir. Oysa çalışmaların büyük bir çoğunluğu n-3 PUFA'dan zengin balık yağının akut ve kronik inflamasyonun baskılanmasında önemli rol üstlendiğini öne sürmektedir. Grönland Eskimoları yüksek yağ içeriğine ve düşük linoleik asit içeren diyetlerine rağmen, aterosklerotik vasküler hastalıklarda düşük risk taşımalarıyla bilim dünyasının ilgi odağı olmuşlardır. Bunun sebep olarak Eskimoların deniz ürünleri ağırlıklı diyet anlayışları gösterilmektedir. n-3 yağ asitleri olan EPA ve DHA'dan zengin balık yağının anti-aterojenik karakterde olduğu düşünülmektedir (76). Balık yağı tüketiminin hücre membranındaki araşidonik asit miktarını düşürdüğü böylelikle aykazanoid üretimini azalttığı belirtilmektedir (77). Bunun yanı sıra balık yağıyla beslenen hayvanlarda intima tabakasındaki kalınlaşmanın engellendiği görülmüştür. Ayrıca EPA'dan zengin balık yağının platelet agregasyonuna ve vazokonstrüksiyona neden olan prostaglandin sentezini inhibe ettiği belirtilmiştir. EPA ve DHA'nın maymun ve domuzlarda inflamatuvar sitokinlerin seviyelerini düşürdüğü belirtilmiştir (78). Sağlıklı bireylerde, yaklaşık

altı hafta boyunca diyetle balık yağı takviyesi plazma TNF- α , IL-6 seviyelerini düşürmüştür (79).

Postprandial fazda besinsel lipidlerin Emilimi, lipid-lipoprotein metabolizması, şilomikron sentezinde rol alan proteinlerden apo B-48, mikrozomal transfer protein (MTP) nin ifadesi, postprandial şilomikron remnantların ve triaçilgliserollerin plazmadaki düzeyleri sirkadiyen ritme tabidir. Barsaklarda sirkadiyen ritme aracılık eden saat genleri, besinlerle alınan lipidlerin intestinal absorpsiyonunu sağlayan bazı transport proteinlerin sentezini ışığa ve besin alınımına göre regüle ederler. Lipid absorpsiyon genlerinin ifadesi, besin alımı zamanı en üst seviyeye çıkmaktadır (2). Farelerde enterositlerde şilomikron sentezinde önemli rol alan MTP'nin ve apo B-48'in ifadesi, LPL aktivitesi hem aydınlık/karanlık faz değişimlerinden hem besin alınımı zamanındaki değişimlerden etkilenmektedir. MTP ifadesi ve plazma lipid seviyesi diurnal regülasyona tabidir (2, 35). Aktif periyodun sonunda (aydınlık periyodun başı) yüksek yağ içeren diyetle beslenen farelerde, aktif periyodun başında (karanlık periyodun başı) aynı diyetle beslenenlere göre β -oksidasyon aktive olmamıştır, vücut ağırlığı ve adipozite artmış, hipertrigliseridemi ve hiperinsülinemi şekillenmiştir. Hücre otonom sirkadiyen saatinin tüm vücut enerji dengesini, yağ asit metabolizmasını, lipid sindirimi ve absorpsiyonunu, lipoprotein metabolizması ve yağ asiti oksidasyonunu regüle ettiği bildirilmiştir (17). Lipid metabolizması sirkadiyen ritim tarafından etkilenirken, ritim de lipid metabolizmasını etkileyebilmektedir. Örneğin beslenme rejiminin değiştirilmesi saat genlerin ekspresyonları değişmektedir (80). Farelerde yüksek yağlı diyetin sirkadiyen saat genlerini etkilediği ortaya konulmuştur (81).

Şilomikronlar ve şilomikron remnantları içerdiği besinsel yağ asidi kompozisyonuna göre farklı aterojenik etkiler göstermesi, yağ asidi metabolizmasının inflamatuvar sitokinlerle yakından ilişkili olmasından kaynaklanmaktadır. Yağ asitleri TNF- α , IL-1 β , sE-selektin ve IL-6 gibi inflamatuvar özellik gösteren sitokinlerin yüksek düzeylerini etkilemekte ve aterosklerozisde kritik rol oynamaktadır (82). Bunun yanında remnantların plazmadan temizlenme zamanları da yağ asidi kompozisyonlarına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Çalışmalar zeytin yağından zengin remnantların, n-6 yağ asidi içeren remnantlara göre plazmadan daha yavaş temizlendiğini ortaya koymuştur (83).

Bazı çalışmalar linoleik asit gibi n-6 PUFA' ca zengin yağ asitlerinin kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskini düşürdüğünü ileri sürerken büyük çoğunluğu diyetle sürekli ve yüksek miktarda n-6 PUFA alımının proinflamatuvar aykazanoid sentezini uyardığını, anti-inflamatuvar etki gösteren DHA ve EPA sentezini ise inhibe ettiğini ileri sürmektedir (84). Ayrıca çalışmaların büyük çoğunluğu linoleik asitten zengin diyetin TNF- α , IL1- β , IL-6 ve çözünür formdaki vasküler adhezif belirteçlerin düzeylerini artırdığını göstermektedir. Doymuş yağ asitlerinden zengin diyetin ise içerdiği doymuş yağ asidi miktarına bağlı olarak farklı inflamatif cevaplara neden olabildiği ve TNF- α , IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırabildiği belirlenmiştir (85).

Sağlıklı bireylerde normal beslenme alışkanlığı endotelyum beyaz kan hücrelerinin adhezyonunu desteklememektedir. n-6 ve doymuş yağ asitlerinden zengin aterojenik diyet sonrası ise arteriyel duvarda endotelyel hücreler adhezyon molekülleri sentezlemeye başlar ve pek çok lökosit tipini endotele bağlar. Bu adhezyon moleküllerinin en önemlileri VCAM-1 ve ICAM-1'dir. Yapılan çalışmalar VCAM-1 eksikliğinde lezyon oluşumun büyük ölçüde bozulmaya uğradığını gösterdiğinden en önemli adhezyon molekülü VCAM-1 olarak kabul edilmektedir (44).

Hücre kültürü ile yapılan bir çalışmada ise farklı yağ asitlerinin ateroskleroz ile ilişkili olarak endotelde tübüler yapı oluşturma etkileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada linoleik asitten sentezlenen araşidonik asidin tübüler yapı oluşumunu uyardığı; ancak balık yağında bol miktarda bulunan EPA ve fok yağında bol miktarda bulunan DPA'nın (dokozapentanoik asit) bu oluşumu baskıladığı belirlenmiştir (86). Diğer taraftan VEGF endotelyel hücre proliferasyonunda, anjiyogenezde ve tübüler yapı oluşumunda önemli bir faktördür. Aynı zaman da bir proinflamatuvar sitokin gibi davranarak endotelyel gerirgenliği azaltır ve inflamasyon durumunda lökositlerin endotelyel hücrelere bağlanmasını sağlayan VCAM-1, ICAM-1 gibi çeşitli adhezyon moleküllerini uyarmaktadır.

VEGF'nin s-E-selektin ekspresyonunu uyardığı belirlenmiştir (87). Beslenme şekli hiç kuşkusuz VEGF ekspresyonun ve serum/plazma düzeylerinin en önemli regülatörüdür. Diyete EPA ilavesi ile yapılan çalışmalarda, uzun süreli EPA

ilavesinin, vasküler endotel hücrelere VEGF bağlanmasına etkisi incelenmiştir. EPA'nın VEGF'yi yüksek affiniteyle bağlayan reseptörleri etkileyerek vasküler endotel hücrelerde sinyal iletimini baskıladığı belirlenmiştir (88). Ayrıca diyet EPA ilavesi TNF- α ve VEGF ekspresyonunu baskılayarak (89), balık yağı tüketiminin TNF- α ve IL-1- β üretimini baskıladığı gösterilmiştir (90). Bunların yanı sıra n-3 yağ asitlerinin n-6 ve n-9 yağ asitlerinden farklı olarak inflamatuvar reaksiyonda pek çok sinyal yolunu düzenleyerek inflamasyonu baskılayıcı özelliği olduğu düşünülmektedir (91).

İnflamasyonla ilişkili olarak; T hücreleri yüzeyinde farklı bölgeler, değişik metabolik olayları düzenlemektedir. T hücre yüzeyinde lipid türevli immünojenik bölgeler aterosklerotik plak oluşumuyla ilişkilidir ve pek çok immünolojik olaylar serisini başlatır. Aktive T hücreleri büyüme faktörleri, anti-inflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını sağlayarak inflamasyon cevabının tipini belirlerler. T hücrelerinin aktivasyonu endotelde makrofaj göçünün yanı sıra TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını sağlayarak aterosklerozisi regüle etmektedir (92). Aktive CD4⁺ içeren T hücreleri aterosklerotik plak oluşumunun her aşamasında görev almaktadır. Araştırmalar Th1 (T-helper 1) hücrelerinin aterosklerozisi uyarırken Th-2 (T-helper 2) hücrelerinin lezyon oluşumunu baskıladığını göstermektedir.

Bireylerin beslenme alışkanlıklarının; sirkadiyen ritim ve lipid metabolizması ilişkisine göre yeniden ayarlanması, sağlıklı beslenme ve beslenmede doğru zamanlama olgularının geliştirilmesini sağlayacaktır. Sirkadiyen ritmin farklı periyotları arasında yağların inflamatuvar etkilerini karşılaştırdığımız çalışmamızda, bazı yağlar inflamatuvar sitokinler ve adheziv molekül düzeyleri üzerinde ritme göre değişiklik göstermektedir. Sistemik düzeyde yapılan bu karşılaştırma sonuçları, hücre düzeyinde CD yüzde sonuçlarıyla da uyum göstermektedir. Zeytin yağı ve ayçiçeği yağı uygulaması hem aktif hem de pasif periyotlarda serum VEGF ve TNF- α düzeylerini, pasif periyotta ise sE-selektin düzeylerini düşürmektedir. Balık yağının ise hem aktif hem de pasif periyotta VEGF düzeyini arttırırken, TNF- α düzeyini yalnızca aktif periyotta arttırmaktadır. Zeytin yağı ve ayçiçek yağının postprandial fazda bu inflamasyon belirteçlerinin düzeylerini azaltırken, balık yağı

ve daha az belirgin olmakla birlikte tere yağının arttırdığı gözlemlenmektedir. Tereyağı uygulamasında adheziv karakterdeki hücre tiplerindeki artış aktif periyotta gerçekleşirken, balık yağında pasif periyotta gerçekleşmektedir. Ayrıca tereyağı ve balık yağı; ayçiçeği yağı ve tereyağına göre daha çok CD tipinde artışa neden olmaktadır. Bu sonuçlar yağların inflamatuvar etkilerinin sirkadiyen ritme göre kısmen değiştiğini göstermektedir. Yağların postprandial inflamatif etkileri değerlendirildiğinde; ayçiçeği yağı ve zeytin yağının tereyağı ve balık yağına göre daha az aterojenik etki gösterdiğini söyleyebiliriz. Kısa zincirli doymuş yağ asitlerinden zengin tereyağının endotel hücrelerde lökosit aktivasyonuna neden olduğu akabinde proinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırdığı yönünde bilgiler literatürde yer almaktadır (93).

Çalışmamızda ayçiçeği yağının postprandial fazda sitokin salınımını azalttığı gözlemlenmektedir. Buna paralel olarak bazı çalışmalar da n-6 PUFA'nın lipid proliferasyonunu sağlayarak kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskini azalttığını belirtmektedir (94). İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise; başta araşidonik asit olmak üzere n-6 PUFA'nın plazmada yüksek seviyelerinin özellikle IL-6, IL-1 reseptör antagonisti gibi proinflamatuvar sitokinlerinin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (95). Ancak bazı çalışmalar n-6'dan zengin yağ asitlerinin alınmasının kalp-damar hastalıkları, otoimmün hastalıklar gibi kronik durumlar ve IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar moleküllerin artışları ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir (96). İnsan çalışmaları n-6 yağ asitlerinin koroner kalp sağlığına ya da herhangi bir zararlı etkisinin varlığına dair net bir bilgi sağlamamıştır. Ancak n-3 ve n-6 yağ asitlerinin diyetle birlikte alınması halinde kardiyovasküler risk belirlenmesinde etken olabileceği düşünülmektedir (97).

Çalışmamızda ayçiçek yağı ve balık yağı sonuçları literatürle uyum göstermemektedir. Literatürde yer alan çalışmaların büyük çoğunluğu n-6 PUFA'dan zengin ayçiçek yağının inflamatuvar sitokinlerin ve adheziv moleküllerin serum ve plazma düzeylerini arttırırken, EPA ve DHA'dan zengin balık yağının anti-aterojenik özellik gösterdiğini ileri sürmektedir (98). Bu çalışmaların büyük bir kısmında balık yağı ve ayçiçeği yağı ya diyetle birlikte ya da yağ asidi formunda uzun süre uygulanmıştır. Yağların yağ asidi şeklinde ya da besinlerle birlikte

verilmesi de sonuçları etkileyebileceği gibi çalışmanın in vivo ya da in vitro' da yapılması da farklı yanıtlara neden olabilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre,kalp damar hastalıkları, endüstrileşmiş ülkelerdeki en sık ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2002 yılında yaklaşık olarak 17 milyon kişi kalp damar hastalıklarından ölmüştür ve bu ölümlerin 7.2 milyonu koroner kalp hastalıklarından olmuştur.Türkiye'de 20 yaş üzeri popülasyonda 1990'da yapılan bir çalışmada, koroner kalp hastalığı sıklığı erkeklerde % 4.1, kadınlarda %3.5 olarak bildirilmektedir. Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklarına bağlı artışın devam ederek 2020 yılına kadar %36.3'e çıkacağı öngörülmektedir. Tek başına ateroskleroz batı dünyasındaki ölümlerin yarısından fazlasında rol almaktadır. Koroner kalp hastalığının en büyük nedeni yanlış beslenme alışkanlığıdır (99). Çalışmamızda zeytin yağı ve ayçiçeği yağının, proinflamatuvar sitokinler ve adheziv moleküllerin seviyelerini düşürerek koroner kalp sağlığı açısından faydalı olabileceği görülmektedir. Akdeniz diyetinin temeli olan zeytin yağının bu yararlı etkisi pek çok çalışmaya konu olmuştur (100).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bazı yağlar, inflamatuvar sitokinler ve adheziv molekül düzeyleri üzerinde sirkadiyen ritme göre değişiklik göstermektedir. Zeytin yağı ve ayçiçek yağı hem aktif hem de pasif periyotta serum VEGF ve TNF- α düzeylerini, pasif periyotta ise sE-selektin düzeylerini düşürmektedir. Balık yağı ise hem aktif hem de pasif periyotta VEGF düzeyini yükseltirken, aktif periyotta TNF- α düzeyinde artışa sebep olmaktadır. Zeytin yağı ve ayçiçek yağının postprandial fazda bu inflamasyon belirteçlerinin düzeylerini azaltırken, balık yağı ve daha az belirgin olmakla birlikte tereyağının arttırdığı gözlenmektedir. Adheziv karakterdeki hücre tiplerinde artış tereyağında aktif periyotta gerçekleşirken, balık yağında pasif periyotta gerçekleşmektedir. Ayrıca tereyağı ve balık yağı; ayçiçeği yağı ve zeytin yağına göre çok daha fazla CD tipte artışa neden olmaktadır.

Ayçiçek yağı ve zeytin yağının inflamasyon markerları açısından bakıldığında tereyağı ve balık yağına göre kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskinin azaltılmasında faydalı olabileceği görülmektedir. CD yüzde sonuçları değerlendirildiğinde tereyağının aktif periyotta verildiğinde adheziv karakterdeki CD tiplerini arttırdığı görülmektedir. Oysa balık yağının pasif periyotta bu adheziv karakterdeki hücre sayılarında artışa neden olduğu tespit edildi. Ancak tereyağının adheziv karakterdeki CD tiplerinde artışa neden olurken, serum VEGF ve sE-selektin düzeyleri üzerindeki etkisi belirlenemedi.

Tüm yağlar gerek aktif gerek pasif periyotlarda serum IL-6 düzeyleri üzerine etkisiz olarak bulunurken, ayçiçeği yağı ve zeytin yağının hem aktif hem de pasif periyotta TNF- α düzeylerini düşürdüğü belirlendi. Balık yağının ise TNF- α düzeyini aktif periyotta arttırdığı görüldü. Bu sonuçlar yağların inflamatuvar etkilerinin sirkadiyen ritme göre kısmen değiştiğini göstermektedir.

Koroner kalp hastalığının en büyük nedeni yanlış beslenme alışkanlığıdır. Sağlıklı beslenme şeklinin geliştirilmesi ise bireylerin doğru besinleri, doğru zamanlarda tüketmesine bağlıdır. Çalışmamızda farklı yağların tüketilmesinin ardından bunların aterosjenik etkileri sirkadiyen ritmin farklı periyotları arasında karşılaştırıldı. Hem sistemik hem de hücresele düzeyde inflamatuvar cevaplar

değerlendirildi. Hücresel düzeyde yapılan çalışmanın hızlı ve spesifik yanıtlar verdiği kanaatine varıldı. Ancak daha spesifik değerlendirme için moleküler düzeyde çalışma gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1.Caliyurt, O., (2001). Duygu durum bozuklukları ve biyolojik ritim *duygudurum dizisi*, 5, 209-214.
- 2.Sukumaran, S., Almon, R. R., DuBois, D. C.Jusko, W. J., (2010). Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. *Adv Drug Deliv Rev*, 62, 904-917.
- 3.Golombek, D. A.Rosenstein, R. E., (2010). Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev*, 90, 1063-1102.
- 4.Refinetti, R., (2000). Circadian Physiology. Florida: CRC Press LLC.
- 5.Brown, S. A., Pagani, L., Cajochen, C.Eckert, A., (2011). Systemic and cellular reflections on ageing and the circadian oscillator: a mini-review. *Gerontology*, 57, 427-434.
- 6.Hut, R. A.Beersma, D. G., (2011). Evolution of time-keeping mechanisms: early emergence and adaptation to photoperiod. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 366, 2141-2154.
- 7.Tauber, E., Last, K. S., Olive, P. J.Kyriacou, C. P., (2004). Clock gene evolution and functional divergence. *J Biol Rhythms*, 19, 445-458.
- 8.Johnson, C. H., (2010). Circadian clocks and cell division: what's the pacemaker? *Cell Cycle*, 9, 3864-3873.
- 9.Reiter, R. J., Rosales-Corral, S., Coto-Montes, A., Boga, J. A., Tan, D. X., Davis, J. M., Konturek, P. C., Konturek, S. J.Brzozowski, T., (2011). The photoperiod, circadian regulation and chronodisruption: the requisite interplay between the suprachiasmatic nuclei and the pineal and gut melatonin. *J Physiol Pharmacol*, 62, 269-274.
- 10.Mekanik Saat Nasıl Çalışır. Erişim: 23 Mayıs 2013, <http://elektronikvelemciler.blogspot.com/2012/06/atmega32-ve-grafik-lcd-uzerinde-mekanik.html>
- 11.Mekanik Saat. Erişim: 28 Mayıs 2013, <http://www.replicasaatler.com/mekanik-saat-bakimi-hakkinda-bilmeniz-gereken-10-temel-kural/how1-2/>
- 12.Welsh, D. K., Takahashi, J. S.Kay, S. A., (2010). Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol*, 72, 551-577.

13. Garaulet, M., Madrid, J. A., (2010). Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Adv Drug Deliv Rev*, 62, 967-978.
14. Seghal, A., (2004). *Molecular Biology of Circadian Rhythms*. New Jersey: John Wiley & Sons.
15. Laposky, A. D., Bass, J., Kohsaka, A., Turek, F. W., (2008). Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS Lett*, 582, 142-151.
16. Cermakian, N., Boivin, D. B., (2003). A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. *Brain Res Brain Res Rev*, 42, 204-220.
17. Bray, M. S., Young, M. E., (2011). Regulation of fatty acid metabolism by cell autonomous circadian clocks: time to fatten up on information? *J Biol Chem*, 286, 11883-11889.
18. Maury, E., Ramsey, K. M., Bass, J., (2010). Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circ Res*, 106, 447-462.
19. Bass, J., (2012). Circadian topology of metabolism. *Nature*, 491, 348-356.
20. Konturek, P. C., Brzozowski, T., Konturek, S. J., (2011). Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol*, 62, 139-150.
21. Mollaoğlu, H., Özgüner M. F., (2005). Yaşlanma Sürecinde Melatoninin Rolü. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.*, 12, 52-56.
22. Çam, A., Erdoğan M. F., (2003). Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 56, 103-112.
23. Kolla, B. P., Auger, R. R., (2011). Jet lag and shift work sleep disorders: how to help reset the internal clock. *Cleve Clin J Med*, 78, 675-684.
24. Gooley, J. J., (2008). Treatment of circadian rhythm sleep disorders with light. *Ann Acad Med Singapore*, 37, 669-676.
25. Huang, W., Ramsey, K. M., Marcheva, B., Bass, J., (2011). Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest*, 121, 2133-2141.
26. Kohsaka, A., Bass, J., (2007). A sense of time: how molecular clocks organize metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 18, 4-11.
27. Green, C. B., Takahashi, J. S., Bass, J., (2008). The meter of metabolism. *Cell*, 134, 728-742.

- 28.Hussain, M. M.Pan, X., (2009). Clock genes, intestinal transport and plasma lipid homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*, 20, 177-185.
- 29.Kudo, T., Horikawa, K.Shibata, S., (2007). Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: the circadian clock and hyperlipidemia. *J Pharmacol Sci*, 103, 139-143.
- 30.Karpe, F., Steiner, G., Uffelman, K., Olivecrona, T.Hamsten, A., (1994). Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 106, 83-97.
- 31.Yang, X., Downes, M., Yu, R. T., Bookout, A. L., He, W., Straume, M., Mangelsdorf, D. J.Evans, R. M., (2006). Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell*, 126, 801-810.
- 32.Duez, H.Staels, B., (2008). The nuclear receptors Rev-erbs and RORs integrate circadian rhythms and metabolism. *Diab Vasc Dis Res*, 5, 82-88.
- 33.Bass, J.Takahashi, J. S., (2010). Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*, 330, 1349-1354.
- 34.Ramakrishnan, S. N.Muscat, G. E., (2006). The orphan Rev-erb nuclear receptors: a link between metabolism, circadian rhythm and inflammation? *Nucl Recept Signal*, 4, e009.
- 35.Pan, X.Hussain, M. M., (2007). Diurnal regulation of microsomal triglyceride transfer protein and plasma lipid levels. *J Biol Chem*, 282, 24707-24719.
- 36.Pan, X.Hussain, M. M., (2009). Clock is important for food and circadian regulation of macronutrient absorption in mice. *J Lipid Res*, 50, 1800-1813.
- 37.Dalla-Riva, J., Garonna, E., Elliott, J., Botham, K. M.Wheeler-Jones, C. P., (2010). Endothelial cells as targets for chylomicron remnants. *Atheroscler Suppl*, 11, 31-37.
- 38.van Oostrom, A. J., Sijmonsma, T. P., Verseyden, C., Jansen, E. H., de Koning, E. J., Rabelink, T. J.Castro Cabezas, M., (2003). Postprandial recruitment of neutrophils may contribute to endothelial dysfunction. *J Lipid Res*, 44, 576-583.
- 39.Margioris, A. N., (2009). Fatty acids and postprandial inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 12, 129-137.
- 40.The Lipid Library. Erişim: 02 Şubat 2013, http://lipidlibrary.aocs.org/Lipids/fa_poly/index.htm

41. Simopoulos, A. P., (2000). Human requirement for N-3 polyunsaturated fatty acids. *Poult Sci*, 79, 961-970.
42. Mayer, K., Meyer, S., Reinholz-Muhly, M., Maus, U., Merfels, M., Lohmeyer, J., Grimminger, F., Seeger, W., (2003). Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. *J Immunol*, 171, 4837-4843.
43. Lind, L., (2003). Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 169, 203-214.
44. Libby, P., Ridker, P. M., Maseri, A., (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105, 1135-1143.
45. Pal, S., Semorine, K., Watts, G. F., Mamo, J., (2003). Identification of lipoproteins of intestinal origin in human atherosclerotic plaque. *Clin Chem Lab Med*, 41, 792-795.
46. Hernandez Vallejo, S. J., Alqub, M., Luquet, S., Cruciani-Guglielmacci, C., Delerive, P., Lobaccaro, J. M., Kalopissis, A. D., Chambaz, J., Rousset, M., Lacorte, J. M., (2009). Short-term adaptation of postprandial lipoprotein secretion and intestinal gene expression to a high-fat diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 296, G782-792.
47. Redgrave, T. G., (1970). Formation of cholesteryl ester-rich particulate lipid during metabolism of chylomicrons. *J Clin Invest*, 49, 465-471.
48. Wilhelm, M. G., Cooper, A. D., (2003). Induction of atherosclerosis by human chylomicron remnants: a hypothesis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 10, 132-139.
49. Alipour, A., Elte, J. W., van Zaanen, H. C., Rietveld, A. P., Castro Cabezas, M., (2008). Novel aspects of postprandial lipemia in relation to atherosclerosis. *Atheroscler Suppl*, 9, 39-44.
50. Okumura, T., Fujioka, Y., Morimoto, S., Masai, M., Sakoda, T., Tsujino, T., Kashiwamura, S., Okamura, H., Ohyanagi, M., (2006). Chylomicron remnants stimulate release of interleukin-1beta by THP-1 cells. *J Atheroscler Thromb*, 13, 38-45.

51. Ziouzenkova, O., Perrey, S., Asatryan, L., Hwang, J., MacNaul, K. L., Moller, D. E., Rader, D. J., Sevanian, A., Zechner, R., Hoefler, G., Plutzky, J., (2003). Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins generates PPAR ligands: evidence for an antiinflammatory role for lipoprotein lipase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 2730-2735.
52. Perona, J. S., Cabello-Moruno, R., Ruiz-Gutierrez, V., (2007). Modulation of the effects of chylomicron remnants on endothelial function by minor dietary lipid components. *Biochem Soc Trans*, 35, 446-450.
53. Lambert, M. S., Avella, M. A., Botham, K. M., Mayes, P. A., (2000). The type of dietary fat alters the hepatic uptake and biliary excretion of cholesterol from chylomicron remnants. *Br J Nutr*, 83, 431-438.
54. De Pascale, C., Avella, M., Perona, J. S., Ruiz-Gutierrez, V., Wheeler-Jones, C. P., Botham, K. M., (2006). Fatty acid composition of chylomicron remnant-like particles influences their uptake and induction of lipid accumulation in macrophages. *FEBS J*, 273, 5632-5640.
55. Alipour, A., Elte, J. W., van Zaanen, H. C., Rietveld, A. P., Castro Cabezas, M., (2008). Novel aspects of postprandial lipemia in relation to atherosclerosis. *Atheroscler Suppl.*, 9, 39-44.
56. Baykal, Y., Tüzün, A., Kocabalkan, F., (1998). Aterosklerozun Patogenezi *J Med Sci*, 18, 360-368.
57. Kılıçturgay, K., (2003). İmmünoloji (3. bs.). İstanbul: Nobel & Güneş Kitapevi.
58. Mizel, S. B., (1989). The interleukins. *FASEB J*, 3, 2379-2388.
59. Önder, F., Keskin, E., (2006). İnterlökinlerin Biyolojik Etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9, 127-138.
60. Emral, R., (2006). Adiponektin ve Diğer Sitokinler. *J Med Sci*, 26, 409-420.
61. Sethi, J. K., Hotamisligil, G. S., (1999). The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol*, 10, 19-29.
62. Erol, N., (2007). Vascular Endothelial Growth Factor and Anti VEGF Agents. *Ret-Vit*, 15, 35-40.
63. Konukoglu, D., Firtina, S., Serin, O., (2008). The relationship between plasma asymmetrical dimethyl-L-arginine and inflammation and adhesion molecule levels in

subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Metabolism*, 57, 110-115.

64. Witkowska, A. M., Borawska, M. H., (2004). Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview. *Eur Cytokine Netw*, 15, 91-98.

65. Gower, R. M., Wu, H., Foster, G. A., Devaraj, S., Jialal, I., Ballantyne, C. M., Knowlton, A. A., Simon, S. I., (2011). CD11c/CD18 expression is upregulated on blood monocytes during hypertriglyceridemia and enhances adhesion to vascular cell adhesion molecule-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31, 160-166.

66. Zheng, X. Y., Liu, L., (2007). Remnant-like lipoprotein particles impair endothelial function: direct and indirect effects on nitric oxide synthase. *J Lipid Res*, 48, 1673-1680.

67. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., (2007). Temel İmmünoloji/ İmmün Sistemin İşlev Bozuklukları (1. Baskı). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.

68. Goldsby, R. A., Kindt, T. J., Osborne, B. A., Kuby, J., (2003). Immunology (5. Baskı). New York: W. H. Freeman and Company.

69. Fossati, P., Prencipe, L., (1982). Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem*, 28, 2077-2080.

70. McGowan, M. W., Artiss, J. D., Strandbergh, D. R., Zak, B., (1983). A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem*, 29, 538-542.

71. Allain, C. C., Poon, L. S., Chan, C. S., Richmond, W., Fu, P. C., (1974). Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem*, 20, 470-475.

72. Delves, P. J., Martin, S. J., Burton, D. R., Roitt, I. M., (2008). ROITT's Temel İmmünoloji (11. Baskı). Ankara: Atlas Kitapçılık.

73. Demirel, D., (1995). Flow Sitometrik DNA Analizlerinin Temel Prensipleri. *The Turkish Journal of Pathology*, 11, 64-65.

74. Flow Cytometric Cell Sorting. Erişim: 31 Mart 2013, <http://www.cell-sorter.de/Joachim> W. Ellwart

75. NIA IRP Flow Cytometry Unit. Erişim: 21 Mayıs 2013, <http://www.irp.nia.nih.gov/branches/rrb/fcl/new-index.htm>

76. Vanhoutte, P. M., Shimokawa, H., Boulanger, C., (1991). Fish oil and the platelet-blood vessel wall interaction. *World Rev Nutr Diet*, 66, 233-244.

77. Calder, P. C., Grimble, R. F., (2002). Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr*, 56 Suppl 3, S14-19.
78. Connor, W. E., (2000). Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr*, 71, 171S-175S.
79. Riediger, N. D., Othman, R. A., Suh, M., Moghadasian, M. H., (2009). A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. *J Am Diet Assoc*, 109, 668-679.
80. Davis, R. A., (1999). Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochim Biophys Acta*, 1440, 1-31.
81. Kohsaka, A., Laposky, A. D., Ramsey, K. M., Estrada, C., Joshu, C., Kobayashi, Y., Turek, F. W., Bass, J., (2007). High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab*, 6, 414-421.
82. Toborek, M., Blanc, E. M., Kaiser, S., Mattson, M. P., Hennig, B., (1997). Linoleic acid potentiates TNF-mediated oxidative stress, disruption of calcium homeostasis, and apoptosis of cultured vascular endothelial cells. *J Lipid Res*, 38, 2155-2167.
83. Bravo, E., Flora, L., Cantafora, A., De Luca, V., Tripodi, M., Avella, M., Mayes, P. A., Botham, K. M., (1997). Comparison of the uptake and processing of cholesterol from chylomicrons of different fatty acid composition in rats fed high-fat and low-fat diets. *Eur J Biochem*, 246, 92-102.
84. Johnson, G. H., Fritsche, K., (2012). Effect of dietary linoleic acid on markers of inflammation in healthy persons: a systematic review of randomized controlled trials. *J Acad Nutr Diet*, 112, 1029-1041, 1041 e1021-1015.
85. Enos, R. T., Davis, J. M., Velazquez, K. T., McClellan, J. L., Day, S. D., Carnevale, K. A., Murphy, E. A., (2012). Influence of dietary saturated fat content on adiposity, macrophage behavior, inflammation, and metabolism: composition matters. *J Lipid Res*, 54, 152-163.
86. Tsuji, M., Murota, S., I., Morita, I., (2003). Docosapentaenoic acid (22:5, n-3) suppressed tube-forming activity in endothelial cells induced by vascular endothelial growth factor. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 68, 337-342.
87. Kim, I., Moon, S. O., Kim, S. H., Kim, H. J., Koh, Y. S., Koh, G. Y., (2001). Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1

- (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endothelial cells. *J Biol Chem*, 276, 7614-7620.
- 88.Mori, Y., Nobukata, H., Harada, T., Kasahara, T.Tajima, N., (2003). Long-term administration of highly purified eicosapentaenoic acid ethyl ester improves blood coagulation abnormalities and dysfunction of vascular endothelial cells in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Endocr J*, 50, 603-611.
- 89.Tevar, R., Jho, D. H., Babcock, T., Helton, W. S.Espat, N. J., (2002). Omega-3 fatty acid supplementation reduces tumor growth and vascular endothelial growth factor expression in a model of progressive non-metastasizing malignancy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 26, 285-289.
- 90.Caughey, G. E., Mantzioris, E., Gibson, R. A., Cleland, L. G.James, M. J., (1996). The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr*, 63, 116-122.
- 91.Deckelbaum, R. J., Worgall, T. S.Seo, T., (2006). n-3 fatty acids and gene expression. *Am J Clin Nutr*, 83, 1520S-1525S.
- 92.Singh, V., Tiwari, R. L., Dikshit, M.Barthwal, M. K., (2009). Models to study atherosclerosis: a mechanistic insight. *Curr Vasc Pharmacol*, 7, 75-109.
- 93.Vinolo, M. A., Rodrigues, H. G., Nachbar, R. T.Curi, R., (2011). Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*, 3, 858-876.
- 94.Masi, L. N., Martins, A. R., Rosa Neto, J. C., do Amaral, C. L., Crisma, A. R., Vinolo, M. A., de Lima Junior, E. A., Hirabara, S. M.Curi, R., (2012). Sunflower oil supplementation has proinflammatory effects and does not reverse insulin resistance in obesity induced by high-fat diet in C57BL/6 mice. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 945131.
- 95.Harris, W. S., Mozaffarian, D., Rimm, E., Kris-Etherton, P., Rudel, L. L., Appel, L. J., Engler, M. M., Engler, M. B.Sacks, F., (2009). Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 119, 902-907.

- 96.Turan, H., Kocatepe, D., (2013). Omega-6, omega-3 yağ asitleri ve balık. *Yunus Araştırma Bülteni*, 2, 41-46.
- 97.Pischon, T., Hankinson, S. E., Hotamisligil, G. S., Rifai, N., Willett, W. C.Rimm, E. B., (2003). Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation*, 108, 155-160.
- 98.Davis, H. R., Bridenstine, R. T., Vesselinovitsh, D.Wissler, R. W., (1987). Fish oil inhibits development of atherosclerosis in rhesus monkeys. *Arteriosclerosis*, 7, 441-449.
- 99.Ünal, B., Aslan, Ö., (2006). Kroner Kalp Hastalığı Epidemiyolojisi. *MN Kardiyoloji Dergisi*, 13, 4-9.
- 100.Ersoy, G., Özdemir, G. , (2010). Akdeniz Diyetinin Sağlığa Yararları. *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci*, 22, 75-84.

8. EKLER

EK.1 : Etik Kurul Onay Belgesi



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi : 19-10-2011
 Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya
 Araştırma Protokol no.su : 2011/A-84
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü : Sprague Dawley
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyü : Rat
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : E D Farketmez
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 60 adet
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı : 300-350 gr

Tıp Fakültesi Öğretim Üyelerinden Prof.Dr.Tayfun GÜLTÜR'ün yürüttüğü olduğu "Ratlarda Farklı Besinsel Yağların Postprandial İnflamasyon Etkilerinin Sirkadiyen Ritme Göre Karşılaştırılması" isimli 2011/A-84 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verildi.

Prof.Dr. Ahmet KIZILAY Başkan Katılmadı		Doç.Dr. Abdurrahman KARAMAN Başkan Yard. Katılmadı		Prof.Dr. Yusuf TÜRKÖZ Üye Katılmadı	
Prof.Dr. Selim DOĞANAY Üye Katılmadı		Doç.Dr. M.Arif ALADAĞ Üye Katılmadı		Yrd.Doç.Dr. Mustafa KARAKAPLAN Üye Katılmadı	
Vet.Hek.M.Zafer BOZDAĞ Üye Katılmadı		Salih AVCI Sivil Üye Katılmadı			

ÖZGEÇMİŞ

13.03.1987 yılında İstanbul/Beyoğlu'nda doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Türkiye'nin farklı illerinde tamamladım. 2010 yılında Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü'nden mezun oldum. 2011 yılından beri İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.