

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**GLUKOZ, FRUKTOZ VE NİŞASTA BAZLI ŞEKERLER İLE
BESLENMİŞ SIÇANLARDA Na⁺/K⁺ATPaz (E.C.3.1.6.37) VE GLUT
AKTİVİTESİNİN VE BAZI ADİPOZİTOKİNLERİN ARAŞTIRILMASI**

RUMEYSA AKSOY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. MEHMET GÜRBİLEK

KONYA 2013

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**GLUKOZ, FRUKTOZ VE NIŞASTA BAZLI ŞEKERLER İLE
BESLENMİŞ SIÇANLARDA Na⁺/K⁺ATPaz (E.C.3.1.6.37) VE
GLUT AKTİVİTESİNİN VE BAZI ADİPOZİTOKİNLERİN
ARAŞTIRILMASI**

RUMEYSA AKSOY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MEHMET GÜRBİLEK

KONYA 2013

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **Rumeysa AKSOY**'un “**Glukoz, Fruktoz ve Nişasta bazlı şekerler ile beslenmiş sıçanlarda Na⁺/K⁺ ATPaz (E.C.3.1.6.37) ve GLUT aktivitesinin ve bazı adipositokinlerin araştırılması**” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tıbbi Biyokimya A. B.D.
24.12.2013

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK

N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi

İmzası

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Ali Muhtar TİFTİK

N. E. Ü. Meram Tıp Fakültesi

İmzası

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Mehmet AKÖZ

N. E. Ü. Meram Tıp Fakültesi

İmzası

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 26.12.13 tarih ve 24-89 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Neyhan Ergene

Enstitü Müdürü İmzası

APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “ **Investigation of certain adipocytokines and activity of GLUT and Na⁺/ K⁺ ATPase (E.C.3.1.6.37) in rats fed glucose, fructose and starch-based sugars** ” by **Rumeysa AKSOY**, that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of Master of Science in the Department of Medical Biochemistry , Institute of Health Sciences, University of Necmettin Erbakan.

Department of Medical Biochemistry
24.12.2013

Principal Advisor Title

Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK

N. E. U. Faculty of Meram Medicine

Signature

Examination Committee Member

Prof. Dr. Ali Muhtar TİFTİK

N. E. U. Faculty of Meram Medicine

Signature

Examination Committee Member

Prof. Dr. Mehmet AKÖZ

N. E. U. Faculty of Meram Medicine

Signature

This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Institute of Health Sciences.

Prof. Dr. Neyhan Ergene

Director of Institute of Health Sciences Date and

Signature

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

24.12.2013

Rumeysa AKSOY

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince gerek bilgisi, gerek tecrübesi, gerek iş ve eğitim disiplini, gerek hoşgörü ve saygınlığı ile örnek aldığım, bilgi birikimini ve desteğini bizden hiçbir zaman esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK' e teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarımnda tüm destekleri ile yardımcı olan Öğr. Gör. Cemile TOPÇU' ya, Arş. Gör. Dr. Erkan TAŞYÜREK' e, Arş. Gör. Dr. Çiğdem Damla ÇETİNKAYA' ya teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca destekleriyle, sevgileriyle, her zaman yanımda olan değerli aileme teşekkür ederim.

Bu tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından NEÜ-BAP-2013, 131318003 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

<i>İç Kapak</i>	<i>i</i>
<i>Tez Onay Sayfası</i>	<i>ii</i>
<i>Tez Beyan Sayfası</i>	<i>iv</i>
<i>Önsöz ve/veya Teşekkür</i>	<i>v</i>
<i>İçindekiler</i>	<i>vi</i>
<i>Kısaltmalar ve Simgeler Listesi</i>	<i>viii</i>
<i>Şekiller Listesi</i>	<i>ix</i>
<i>Tablolar Listesi</i>	<i>x</i>
<i>Grafikler Listesi</i>	<i>xi</i>
<i>Özet</i>	<i>xii</i>
<i>Abstract</i>	<i>xiii</i>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. GLUKOZ	4
2.1.1. <i>Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri</i>	4
2.1.2. <i>Kullanım Alanları</i>	5
2.2. FRUKTOZ	5
2.2.1. <i>Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri</i>	5
2.2.2. <i>Kullanım Alanları</i>	7
2.2.3. <i>Nişasta Bazlı Şeker (NBS)</i>	7
2.2.4. <i>Fruktoz Metabolizması</i>	8
2.2.5. <i>Fruktozun İnsülin Rezistansı ile ilişkisi</i>	11
2.3. SÜKROZ	12
2.3.1. <i>Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri</i>	12
2.3.2. <i>Sükroz Kaynakları</i>	13
2.4. GLUT2 PROTEİNİ	13
2.4.1. <i>GLUT2 proteinin Doku Dağılımı</i>	13
2.4.2. <i>GLUT2 proteinin Fonksiyonu</i>	13
2.4.3. <i>GLUT2 Klinik Önemi</i>	14
2.5. Na/K-ATPaz ENZİMİ	15
2.5.1. <i>Moleküler Yapısı</i>	17

2.5.2. Na/K-ATPaz Enziminin İşleyişi.....	19
2.5.3. Na/K-ATPaz 'ın Doku Dağılımı ve Aktivitesinin Regülasyonu.....	20
2.5.4. Na/K-ATPaz Enziminin Biyomedikal Önemi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. GEREÇ	23
3.1.1. Deney Hayvanları	23
3.1.2. Numunelerin Alınışı ve Hazırlanışı.....	23
3.1.3. Kullanılan Cihazlar.....	24
3.1.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Reaktifler.....	24
3.1.5. Kullanılan Çözeltiler.....	25
3.2. YÖNTEM.....	25
3.2.1. Doku Na/K-ATPaz enzim aktivitesi tayini	25
3.2.2. Doku da GLUT ölçümü	26
3.2.3. Adiponektin Ölçümü.....	26
3.2.4. Resistin Ölçümü	26
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR.....	41
KAYNAKLAR	42

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ATP	: Adenozin tri fosfat
BMI	: Vücut kitle indeksi
DM	: Diabetes mellitus
FRC	: Fruktoz
GLC	: Glukoz
GLUT2	: Glukoz taşıyıcı protein 2
GLUT5	: Glukoz taşıyıcı protein 5
HbA1c	: Hemogloblin A1c (glukolize hemogloblin)
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HD	: Hemodiyaliz
HE	: Hematoksilen eozin
HFCS	: Yüksek fruktozlu mısır şurubu
IDDM	: İnsülin bağımlı diabetes mellitus
IGF1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
K_m	: Michaelis-Menten sabiti
mM	: Milimolar
NBŞ	: Nişasta Bazlı Şeker
NIDDM	: İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus
ObR	: Leptin reseptör
ORO	: Oil red o
PKA	: Protein kinaz A
PKC	: Protein kinaz C
PKG	: Proteinkinaz G
RT-PCR	: Real time polimeraz zincir reaksiyonu
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
TG	: Trigliserid
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Glukozun kimyasal yapısı	4
Şekil 2. Fruktozun kimyasal yapısı	5
Şekil 3. Fruktozun sudaki çözeltisindeki furanoz ve piranoz yapıları	6
Şekil 4. Gıda sektöründeki yüksek fruktozlu mısır şurubu kullanımı	8
Şekil 5. Tatlandırıcıların bileşimi	8
Şekil 6. Fruktoz metabolizması.....	10
Şekil 7. Fruktozla oluşan insülin rezistansını açıklayan olası mekanizmalar	11
Şekil 8. Sükrozun kimyasal yapısı	12
Şekil 9. Glutun çalışma şekli	15
Şekil 10. Na/K-ATPaz enziminin yapısı.....	16
Şekil 11. Plazma membranı Na/K-ATPaz'ının dimerik yapısı.....	17

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Sıçanların gruplara göre ağırlık değişimleri.....	28
Tablo 2. Kontrol, HFCS ve Sukroz HbA1c bulguları	29
Tablo 3. Kontrol, HFCS ve Sukroz HbA1c değerleri karşılaştırmaları	29
Tablo 4. Kontrol, HFCS ve Sukroz adiponektin bulguları	30
Tablo 5. Kontrol, HFCS ve Sukroz adiponektin değerleri karşılaştırmaları	30
Tablo 6. Kontrol, HFCS ve Sukroz resistin bulguları	31
Tablo 7. Kontrol, HFCS ve Sukroz resistin değerleri karşılaştırmaları	31
Tablo 8. Kontrol, HFCS ve Sukroz glukoz bulguları	32
Tablo 9. Kontrol, HFCS ve Sukroz glukoz değerleri karşılaştırmaları	32
Tablo 10. Kontrol, HFCS ve Sukroz GLUT2 bulguları	33
Tablo 11. Kontrol, HFCS ve Sukroz GLUT2 değerleri karşılaştırmaları	33
Tablo 12. Kontrol, HFCS ve Sukroz Na/K-ATPaz bulguları.....	34
Tablo 13. Kontrol, HFCS ve Sukroz Na/K-ATPaz değerleri karşılaştırmaları.....	34

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Her sıçan için ağırlıkların zamana göre değişimleri.....	28
Grafik 2. Sıçanlarda gruplara göre karaciğer dokusundaki HbA1c değişimleri.....	29
Grafik 3. Sıçanlarda gruplara göre adiponektin değişimleri.....	30
Grafik 4. Sıçanlarda gruplara göre resistin değişimleri	31
Grafik 5. Sıçanlarda gruplara göre glukoz değişimleri.....	32
Grafik 6. Sıçanlarda gruplara göre GLUT2 değişimleri	33
Grafik 7. Sıçanlarda gruplara göre Na/K-ATPaz değişimleri.....	34

ÖZET

Glukoz, Fruktoz ve Nişasta bazlı şekerler ile beslenmiş sıçanlarda Na⁺/K⁺ ATPaz (E.C.3.1.6.37) ve GLUT aktivitesinin ve bazı adipositokinlerin araştırılması

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, fruktoz, glukoz ve nişasta bazlı şeker (NBŞ) içeren gıdaların alımı metabolik sendrom için potansiyel bir risk oluşturmaktadır. Fruktozdan zengin nişasta bazlı şeker kansere neden olabilir. Ayrıca, HFCS'nin diğer önemli etkisi obezite ve diyabettir. Obezite ve diyabet bütün dünyada ciddi bir artış göstermektedir.

Çalışma Wistar albino cinsi ratlar üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya toplam 30 dişi rat (her grup için 10 dişi rat) dahil edildi. Ratlara normal diyet, yüksek fruktoz veya yüksek sükroz verilecek olup, kontrol grubu normal diyeti (%70 karbonhidrat, %20 protein ve %10 yağ), yüksek fruktoz (%70 karbonhidrat (%87 fruktoz ve %13 mısır nişastası), %20 protein ve %10 yağ) ve yüksek sukroz diyeti (%70 karbonhidrat (%87 sukroz ve %13 mısır nişastası), %20 protein ve %10 yağ) yemi ile beslenildi. Ratlar 8 hafta boyunca yem ile beslenildi ve bu süreçte sıçanların kilo takibi yapıldı. Deney sonunda alınan kanlarda HbA1c, Glukoz, Adiponektin, Resistin düzeyleri çalışıldı. Karaciğer dokusunda GLUT2, Na/K-ATPaz enzim aktivitesi çalışıldı.

Sıçanlarda hem sukroz hem de HFCS ile beslenme; HbA1c, Glukoz, Resistin, GLUT2 düzeylerinde değişme gözlenmezken, adiponektin düzeylerinde anlamlı artışla, Na/K-ATPaz aktivitesi değerlerinde anlamlı azalışla sonuçlanmıştır.

Bu sonuçlar; fruktozla zengin beslenmenin obezite için önemli bir risk faktörü olduğu ve Na/K-ATPaz aktivitesindeki değişimlere aracılık ettiği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Adiponektin, fruktoz, glikoz, HFCS, Na/K-ATPaz, Resistin

ABSTRACT

Investigation of certain adipocytokines and activity of GLUT and Na⁺/K⁺ ATPase (E.C.3.1.6.37) in rats fed glucose, fructose and starch-based sugars

In recent studies, intake of foods that contain fructose, glucose and starch-based sugar (NBs) is a potential risk for metabolic syndrome. High fructose corn syrup (HFCS) may cause cancer. In addition, other important effects of HFCS are obesity and diabetes. All over the world, shows a significant increase in obesity and diabetes.

Studies were performed on rats. Total 30 rats (10 rats in each group) were included in the study. Rats were fed with chows that were given either normal diet for control group (70% carbohydrate, 20% protein and 10% fat), high fructose (70% carbohydrate (87% fructose and 13% starch), 20% protein and 10% fat), or high sucrose (70% carbohydrate (87% sucrose and 13% starch), 20% protein and 10% fat). Rats were fed with chows for 8 weeks. In this process, the weight of the rats were followed. At the end of the experiment, blood is taken in all groups. Level of HbA1c, glucose, resistin and adiponectin were studied. GLUT2 and Na⁺/K⁺-ATPase activity were studied in the liver tissue.

A significant increase in adiponectin levels were determined in rats fed both HFCS and sucrose. A significant decrease in level of Na/K/ATPase activity were determined in rats fed both HFCS and sucrose. There was no significant difference level of HbA1c, glucose, resistin and GLUT2 in rats fed sucrose or HFCS.

In conclusion, Fructose-rich diet has an effect on changes in the ATPase activity and is a major risk factor for obesity.

Keywords: Adiponectin, fructose, glucose, High-Fructose Corn Syrup, Na/K-ATPase, Resistin.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fruktoz, yapısal olarak glukoz ile aynı kimyasal formüle sahip ($C_6H_{12}O_6$), ancak glukozda birinci karbondaki aldehid grubu yerine ikinci karbonunda keton grubu bulunduran bir monosakkarittir. Özelliği sakkarozla göre %30 daha tatlı olması ve vücutta emiliminin glukozdan daha yavaş gerçekleşmesidir. Doğal bir şeker olan fruktoz, meyvelerde yaygın olarak bulunması nedeniyle "*meşve şeker*" olarak da adlandırılmaktadır.

Diyetteki başlıca fruktoz kaynakları şeker kamışından elde edilen sakkaroz, yüksek fruktozlu mısır şurubu olarak bilinen Nişasta Bazlı Şeker(NBŞ), meşve ve baldır.

NBŞ, mısırdaki bulunan nişastanın işlenmesiyle elde edilen glukoz ve fruktoz içeren şekerler olarak tanımlanmaktadır. Mısırdan üretildiği için "*mısır şeker*" ya da "*mısır şurubu*" olarak da adlandırılmaktadır.

Yapılan araştırmalarda, yüksek fruktozlu mısır şurubunun ve aşırı fruktoz tüketiminin obezite, koroner hastalıklar, metabolik değişiklikler, plazma lipid seviyeleri üzerindeki etkileri belirlenmeye çalışılmıştır.

Yüksek fruktoz diyetiyle beslenen farelerin karaciğerlerinin alkoliklerin karaciğerlerinden pek farklı olmadığı gözlenmiştir. Her ne kadar sperm ve bazı bağırsak hücrelerinin fruktozu doğrudan tüketebildiği bilinsede, alınan fruktozun büyük bir kısmı karaciğerde metabolize olduktan sonra kullanılmaktadır.

Fruktoz emilimi GLUT-5 ve GLUT-2 adlı taşıyıcılar aracılığıyla gerçekleşir. Diyetle alınan fruktoz, spesifik bir fruktoz taşıyıcısı olan GLUT-5 yolu ile barsak hücresine alınır. Glukozun aksine bu işlem Na bağımlı değildir ve enerji gerektirmez. Barsak hücresine alınan fruktoz daha sonra enterositlerin bazolateralindeki GLUT-2 taşıyıcıları üzerinden kana verilir. Enterosit içinde fruktozun bir kısmı laktata dönüşmektedir. Bir kısmı ise trioz fosfatlar üzerinden glukozla çevrilmektedir. Kana geçen fruktozun temel organı karaciğerdir. İnsan karaciğerinde fazla fruktozu yağla çevirdiğinden dolayı metabolik sendrom riskini artırmaktadır.

Uzun vadeli fruktoz alımı, ayrıca nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili metabolik sendrom için bir başka görünüm şeklidir. Fruktoz, hızla hepatik TG sentezini ve birikimini artırır ve sıçanlarda yağlı karaciğere neden olabilir.

Şekerli içeceklerle yüksek oranda fruktoz alımı, son zamanlarda metabolik sendrom için potansiyel bir risk faktörü olarak dikkat çekmiştir. Son 2 yılda yapılan

çalışmalar fruktoz, sukroz (disakkarit glikoz ve fruktoz içeren) veya yüksek fruktoz mısır şurubu (HFCS) içeren gıda alımlarında, obezite ile birlikte diyabet, hipertansiyon ve böbrek hastalığı oranlarında önemli artış olduğunu göstermiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda da yüksek dozda fruktozun; insülin direncine postprandiyal hipertrigliseridemiye, karın içi yağ birikimine ve yüksek kan basıncına neden olduğu gösterilmiştir.

Fruktozun yararlarından söz edecek olursak; diyetle yer alan fruktozun (enerjinin %20'si) mineral dengesini düzenleyebileceği gösterilmiştir. Alkol tüketiminden sonra 250 ml fruktozdan zengin içecek tüketiminin plazma alkol seviyesini %10 oranında azaltabileceği gösterilmekle beraber alkol alımının genel sağlık yaklaşımı içerisinde yerinin olmadığı da belirtilmelidir. Burada mekanizmanın yine elektrolit dengesinin sağlanması olduğu, ancak fruktozun tek başına değil yine glukoz ve fruktoz kombinasyonu şeklinde etki gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca bu konuda glukoz ve fruktoz ayırımını gösteren çalışmalar yeterli değildir.

Rezistin yağ hücresinde bol miktarda bulunan ve salgılanan bir hormon olup son yıllarda keşfedilmiştir. Obezite ve Tip 2 diyabet ile bağlantılı, periferik sinyal molekülü olan rezistinin yeni bir polipeptit olduğu sanılmaktadır.

Adiponektin, belki de yağ dokusunun en önemli adipositokindir. Bunun nedeni sadece yağ dokusunda sentez edilip salınan bir sitokin olmasından ve iyi tanımlanmış antiaterojenik, antiinflamatuvar ve insülin duyarlılığını artırıcı etkilerinden kaynaklanmaktadır. Obez bireylerde, adiponektin düzeylerinin normal bireylere göre anlamlı oranda azaldığı bilinmektedir. Ayrıca serum adiponektin konsantrasyonlarının, insülin direncinin derecesi ile ters bir ilişki gösterdiği saptanmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, fruktoz, glukoz, NBS içeren gıdaların alımı metabolik sendrom için potansiyel bir risk faktörü oluşturmaktadır. Fruktoz, karaciğerde karbonhidrat metabolizmasını önemli derecede etkilemektedir. Vücuda alınan glikoza az miktarlarda fruktoz eklenmesi insanlarda karaciğerde glikojen sentezini artırmakta ve Tip 2 diyabetli kişilerde glisemik yanıtı azaltmaktadır. Fruktozun, karaciğerde alkole benzer bir mekanizmayla işlenmesi ve bu işlem sırasında ortaya çıkan yan ürünler alkole benzer ciddi karaciğer hasarına neden olmaktadır. Ayrıca beyin üzerinde yarattığı işlevsel değişiklikler daha fazla tüketim isteğini uyarmaktadır. Bu tüketim isteği sadece içeceğe yönelik değil, yiyeceklerden alınan kalori miktarını da artırmaktadır. Sonuç olarak ortaya çıkan bu kısır döngü ise

metabolik sendrom olarak adlandırılan hastalık tablosu ile sonuçlanmaktadır. NBS içeren gıdalardan aşıırı miktarda fruktoz alındığı zaman da problemler ortaya çıkmaktadır. Şöyle ki aşıırı fruktoz, karaciğerde lipogenezis için hazır bir karbon kaynağı oluşturmaktadır.

Biz alışmamızda; yüksek fruktozlu mısır şurubunun ve aşıırı fruktoz tüketiminin, obezite ve Diabetes Mellitus (DM) gibi sistemik bir hastalıkta yaratacağı metabolik değişiklikler üzerine etkisini; Na/K-ATPaz ve GLUT aktivitesi, resistin, adiponektin ve diğer biyokimyasal belirteçlerin kan düzeyini ölçerek belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

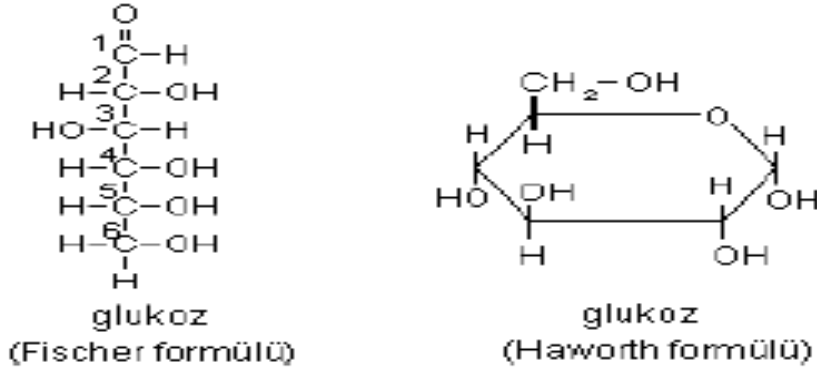
2.1. GLUKOZ

Kapalı formülü $C_6H_{12}O_6$ 'dır.Yoğunluğu 1.538 g/cm^3 dir. Erime noktası $80-86 \text{ }^\circ\text{C}$ dir. Doğada yaygın olarak bulunan önemli bir karbonhidrattır. Serbest halde olgun meyvelerde (üzüm, incir) balda, bitki öz sularında, çoğunlukla fruktozla birlikte bulunur.

En çok üzümde bulunduğu için “üzüm şekeri” adı da verilir. Kanda serbest halde bulunur. İnsanda normalde 100 ml kanda $70-90 \text{ mg}$ kadardır. Bu nedenle “kan şekeri” de denir.

Beynin en önemli yakıtıdır. Kanda en düşük düzeyde iken bile önce beyin tarafından kullanılır.Glikoz bileşik karbohidratların çoğunun (sakkaroz, laktoz, maltoz ve polisakkaritlerden nişasta, glikojen ve sellüloz) yapıtaşını teşkil eder ([http://www.hbogm.meb.gov.tr/Karbonhidratların özellikleri](http://www.hbogm.meb.gov.tr/Karbonhidratların_özellikleri) 2 Haziran 2006).

Fischer ve Haworth düzenlemesine göre formülü aşağıda gösterildiği gibidir;



Şekil 1. Glukozun kimyasal yapısı (Öztürk 2007)

2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Molekül yapısında aldehit grubu bulunduğu için bir aldoheksozdur. Aldoheksoz $6C^{\prime}$ lu, aldehit grubu içeren şeker demektir. Glikoz suda çok, alkolde az çözünür. Orta derecede tatlıdır.

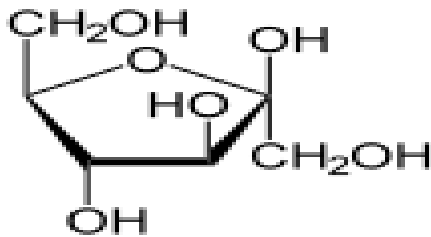
Heksozların en önemli üyesidir. Çünkü karbonhidratlar glikoz halinde kana geçer ve karaciğer ile kaslarda glikojen şeklinde depo edilir. Glikoz sindirim sırasında parçalara ayrılmaz (hbogm.meb.gov.tr/Karbonhidratların Özellikleri 2006).

2.1.2. Kullanım Alanları

Şeker, pancar şekeri ve kamış şekerinin işlenmesi ile meydana gelir ve gıda maddeleri üreten birçok sanayi dalında kullanılmaktadır. Ayrıca gıda sanayinde, mısırın işlenmesiyle, geniş kullanım alanına sahip glikoz şurubu elde edilmektedir. Sanayide, alkollü ve alkolsüz içecekler, meyve suyu ve gazlı içecekler, şekerlemeler ve şekerli maddeler, unlu mamuller, reçel, lokum, baklava, helva, bisküvi, dondurma, sakız gibi birçok sektörde hammadde olarak tercih edilmektedir (Tanyel 2001; Ün 2001).

2.2. FRUKTOZ

Fruktoz meyve şekeri olarak bilinir. En tatlı monosakkarittir. Meyvelerde ve balda bulunur. Suda çok kolay çözünür. Polarize ışığı sola çevirir (-90°). Bu özelliği nedeniyle levüloz olarak da adlandırılmaktadır. Organizmada, karaciğer ve bağırsaklarda glukozu çevrilerek kullanılır. İndirgen özellikteki bir şekerdir. Şekil 2' de fruktozun furanoz halkası gösterilmiştir (Nelson ve Cox 2000).



Şekil 2. Fruktoz (β -D-fruktofuranoz) un kimyasal yapısı

2.2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Fruktoz, yapısal olarak glukoz ile aynı kimyasal formüle sahip ($C_6H_{12}O_6$), ancak glukozda birinci karbondaki aldehid grubu yerine ikinci karbonunda keton grubu bulunduran bir monosakkarittir (Forshee ve ark. 2007).

Tatlılık derecesi sakkarozdan yüksektir. Vücutta glikozu dönüştürerek kullanılır. Glikozu göre daha güç erir ve daha güç kristalleşir. Fruktoz bir disakkarit olan

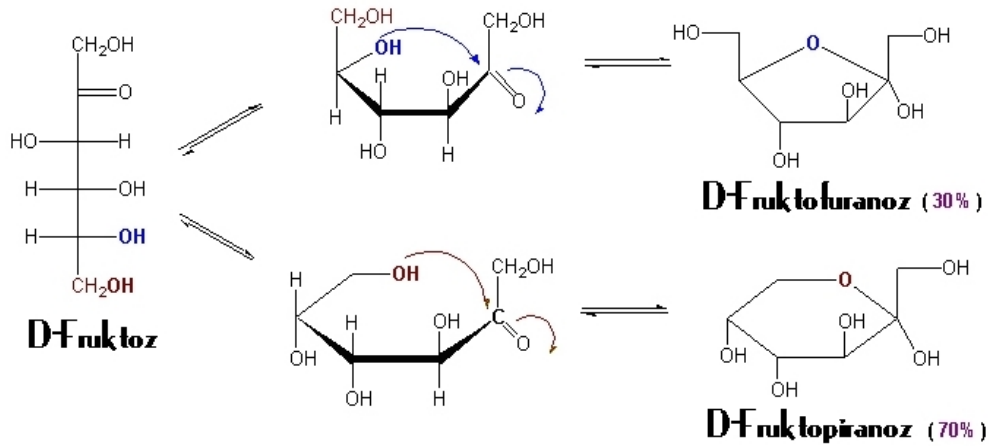
sakkarozun ve bir polisakkarit olan inülinin yapısında bulunur. Ticari olarak inülinin hidrolizinden elde edilir. Meyvelerden, baldan ve inülinin hidrolizi ile elde edilir. Glikoza göre daha yavaş fermente olur. Organizmada, karaciğer ve bağırsakta glukozu çevrilerek kullanılır ([http://www.hbogm.meb.gov.tr/Karbonhidratların Özellikleri](http://www.hbogm.meb.gov.tr/Karbonhidratların_Özellikleri) 2 Haziran 2006).

Fruktoz, diğer bütün doğal şekerlerden ve şeker alkollerinden daha yüksek bir çözünürlüğe sahiptir. Bu nedenle fruktozun sudaki bir çözeltisinden kristallize formunu elde etmek çok zordur (Hanover ve White 1993).

Yine fruktoz içerikli şeker karışımları, şekerlemeler gibi fruktozun yüksek çözünürlük özelliğinden dolayı diğer karışımlara göre çok daha yumuşaktır.

Fruktoz, nemi emmede diğer şekerlerden daha hızlıken; bu nemi doğaya bırakmada diğer şekerlere göre daha yavaştır (Nabors 2001). Bu şeker türü, ortamdaki nem oranı ne kadar düşük olursa olsun, her halükarda yüksek bir nem tutuculuk özelliği sergilemektedir. Bu nedenle fruktoz, içinde kullanıldığı besin maddelerine kalite, yumuşaklık ve doğal yoldan biraz daha uzun raf ömrü sağlamaktadır (Hanover ve White 1993).

Bir keto heksoz olan fruktoz suda çözününce hemiketal oluşturur. Hemiketallerde bir keton grubu ile bir alkol grubu arasında oluşur ve oluşum mekanizması açısından aynen hemiasetallere benzer. Fruktozun sudaki çözeltisinde çoğunlukla β -fruktofuranoz ve daha az oranda α -fruktofuranoz meydana gelir. Şekil 3'de fruktozun sulu çözeltideki olası furanoz ve piranoz yapıları gösterilmiştir (Nelson ve Cox 2000).



Şekil 3. Fruktozun sudaki çözeltisindeki furanoz ve piranoz yapıları

2.2.2. Kullanım Alanları

Diyetteki başlıca fruktoz kaynakları; şeker kamışından elde edilen sakkaroz, yüksek fruktozlu mısır şurubu olarak bilinen NBS, meyveler ve baldır.

NBS, mısırdan elde edilen nişasta hidrolizatının içerdiği glukozun, enzimler yardımıyla değişen oranlarda fruktoza çevrildiği bir üründür. En yaygın kullanılan formlarının NBS-55 (%55 fruktoz, %41 glukoz, % 4 glukoz polimerleri) ve NBS-42 (%42 fruktoz, %53 glukoz, % 5 glukoz polimerleri) olduğu bilinmektedir (Forshee ve ark. 2007).

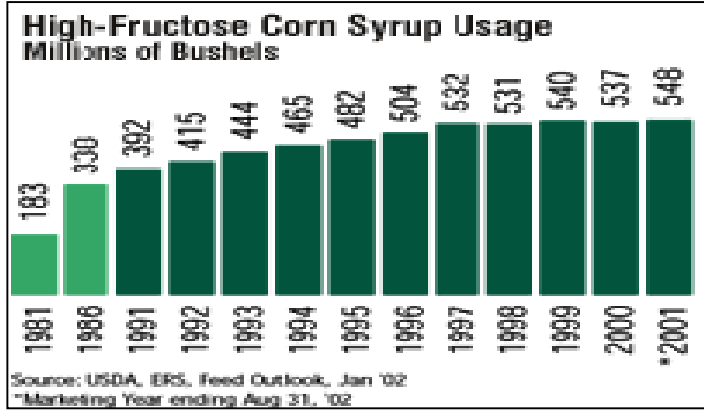
2.2.3. NBS (Nişasta Bazlı Şeker)

Yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS) mısır nişastasından enzimatik hidroliz ile üretilen, sakkarozun alternatif sıvı bir tatlandırıcıdır (<http://www.gidamo.org> 5 Haziran 2011).

1971’de keşfedilen mısır şurubu özellikle ABD’de ve giderek diğer ülkelerde gıda pazarına hızlı bir giriş yapmıştır. Bunun nedeni ucuz, işlenmiş gıdalarda kullanılabilme özelliğinden (şekerli içecek yiyecekler, kraker, ketçap vs.) kaynaklanır (<http://www.turkhipertansiyon> 19 Mayıs 2012).

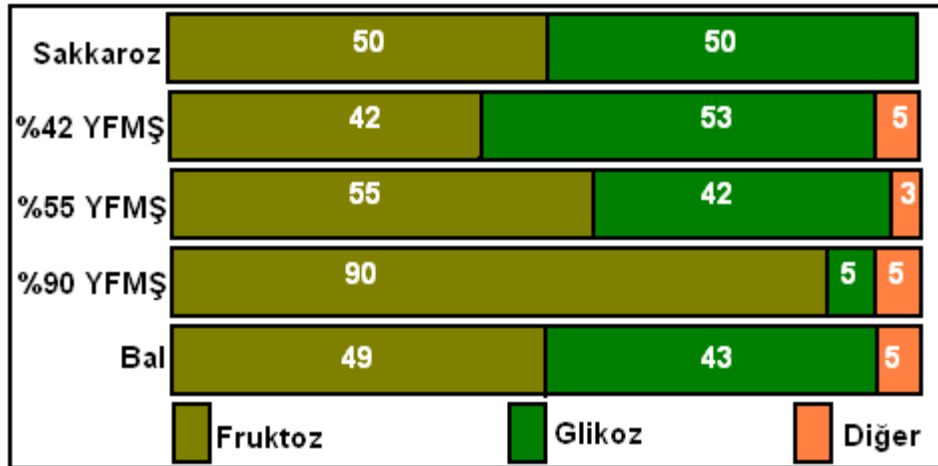
HFCS sakkarozdan daha ucuzdur ve bazı gıdalara arzu edilen özellikleri kazandırmaktadır. Bu nedenle de gazlı ve meyveli içecekler, çikolata, kek, şekerleme, reçel, marmelat ve jöle gibi birçok işlenmiş üründe yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (<http://www.gidamo.org> 5 Haziran 2011).

Dünyada HFCS üretimi yaklaşık 12,5 milyon ton iken, ülkemizde 400 bin ton civarındadır. HFCS tüketimi daha fazla artmış ve günümüzde kullanılan toplam tatlandırıcılar içinde yaklaşık % 40’lık bir paya sahip olmuştur. Doğal olarak HFCS’deki bu artışa tüketilen sakkaroz miktarındaki azalış eşlik etmiştir. Tadını fruktozdan alan yiyecek ve içecekler doyma hissini geciktirmekte, daha çok tüketilmesine neden olmakta ve acıkma hissini öne çekmektedir (Arromdee ve ark. 2002; Akhavan ve Anderson 2007; Angelopoulos ve ark. 2009).



Şekil 4. Gıda Sektöründe Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu Kullanımı (<http://www.turkhipertansiyon> 19 Mayıs 2012)

Fruktoz basit şeker olarak özellikle de meyvelerde doğal olarak bulunan bir şekerdir. Ancak durum, HFCS'deki fruktoz bakımından değerlendirildiğinde, nişastanın temel yapısını oluşturan glikozun çeşitli yöntemler ile fruktoza dönüştürüldüğü görülmektedir. Şekil 5'te tatlandırıcıların bileşimleri gösterilmiştir. (<http://www.gidamo.org> 5 Haziran 2011).



Şekil 5. Tatlandırıcıların Bileşimi

2.2.4. Fruktoz Metabolizması

Fruktoz metabolizması karaciğerde gerçekleşmektedir. Fruktoz metabolizmasının bir diğer önemli özelliği ürik asit seviyesini yükseltme yeteneğidir. Pek çok araştırmada, özellikle yüksek kan basıncına sahip hastalarda, fruktoz tüketiminden sonra plazma ürik asit seviyesinde artış olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda gut hastalığındaki artışta HFCS içeren ürünlerin aşırı tüketilmesinin de payı

olduğu söylenmektedir (Arromdee ve ark. 2002; Akhavan ve Anderson 2007; Angelopoulos ve ark. 2009).

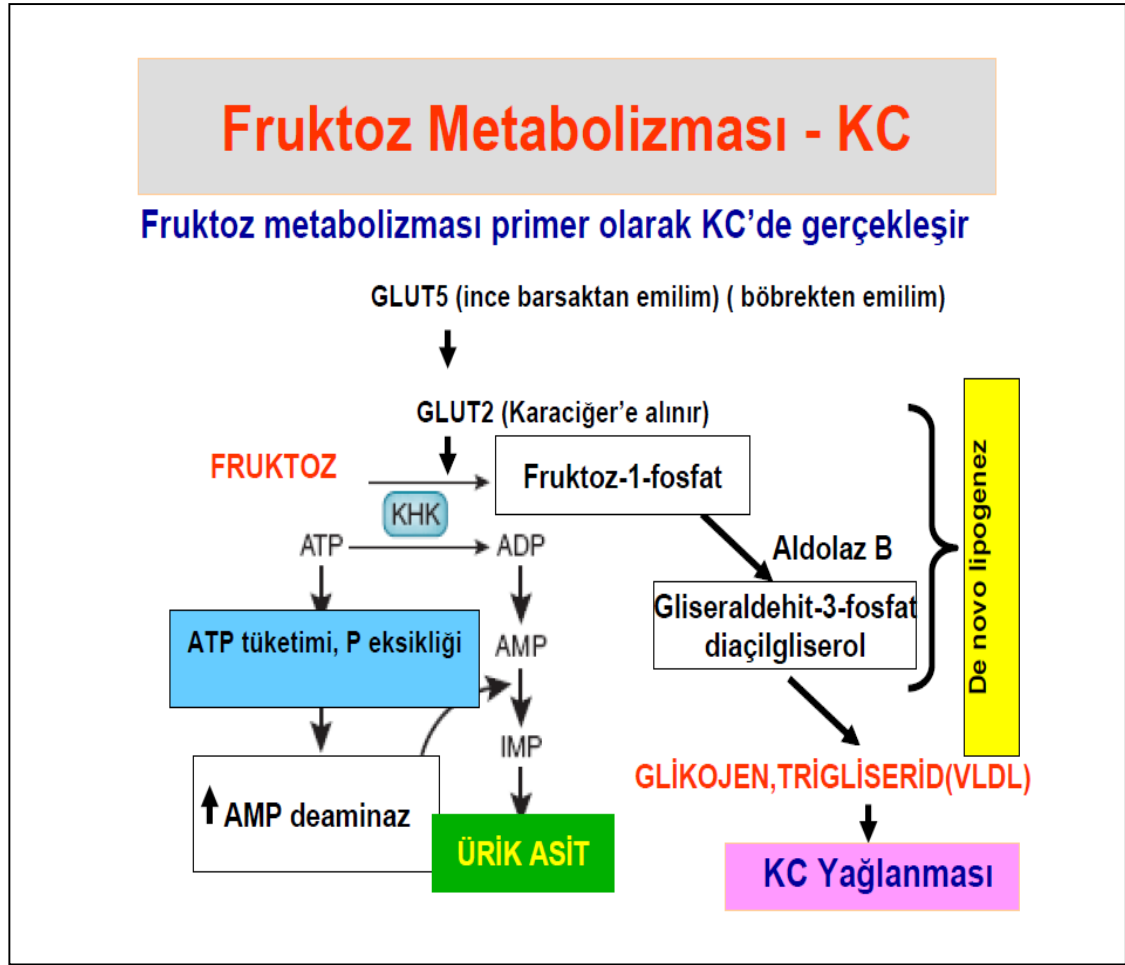
Fruktozun sindirimi, absorpsiyonu ve metabolizması glikozdan farklıdır (Elliott ve ark. 2002). Fruktoz, glikoz transporterler (GLUT 5) ile bağırsaklardan absorbe edilmekte ve daha sonra GLUT 2 aracılığı ile kan damarlarına difüze olmaktadır. Glikozun aksine, bağırsaklardan fruktozun absorpsiyonu ATP hidrolizini gerektirmez ve sodyum absorpsiyonundan bağımsızdır. Bu da karaciğer tarafından aşırı fruktoz alımı ile sonuçlanmaktadır (Rizkalla 2010).

Fruktoz metabolizması karaciğerde gerçekteşmektedir. İnce bağırsakta absorbe edildikten sonra karaciğere taşınan fruktoz burada fruktokinaz enzimi tarafından fosforilasyona uğratarak fruktoz-1-fosfata dönüşmektedir. Daha sonra, fruktoz-1-fosfat aldolaz B tarafından gliseraldehit ve dihidroksiasetonfosfata ayrılmakta ve bu iki molekül de gliseraldehit-3-fosfata dönüşebilmektedir. Glikokinaz tarafından glikozun fosforilasyonu; karaciğerdeki glikoz metabolizmasında oran belirleyici birinci adım, fosfofruktokinaz ise ikinci adımdır (Bizeau and Pagliassotti 2005).

Fruktozdan fruktoz-1-fosfatın oluşum basamağı, hız kısıtlayıcı fosfofruktokinaz enziminden bağımsızdır. Böylece fruktoz fosfofruktokinaz üretimini inhibe etmek için sitrat ve ATP'den gelen engelleyici sinyallerin olduğu kontrol noktasını geçmektedir. Bu farklı metabolizma, glikoza göre daha hızlı bir şekilde, fruktozu karaciğerde lipogenesis için gliserol-3-fosfat ve asetil-CoA kaynağı haline getirmektedir (Emad 2009).

Fruktoz Metabolizması - KC

Fruktoz metabolizması primer olarak KC'de gerçekleşir



Şekil 6. Fruktoz Metabolizması (www.turkhipertansiyon.org 19 Mayıs 2012)

Özetle HFCS'nin Üstünlükleri:

- HFCS sakkarozdan daha ucuzdur.
- Fruktoz içeriği yüksek olan HFCS sakkarozdan daha tatlıdır.
- HFCS sakkarozdan daha iyi çözünmektedir.
- Sakkaroz göre stabilitesi daha yüksek ve belli şartlarda kristalizasyonu daha düşüktür.
- HFCS sıvı formdadır bu da taşınmasını ve kullanılmasını kolaylaştırmaktadır.
- HFCS asidik karakterli olduğu için koruyucu etkiye sahiptir.
- Ürünlerin lezzet ve tüketim kalitesini artırmaktadır.

Özetle HFCS'nin Olumsuz Yönleri:

- HFCS gibi özellikle fruktoz içeriği fazla olan şuruplar doyma hissini etkilemektedir.

-İnsülin salgısının düşük olması şekerin kanda uzun süre kalmasına neden olmaktadır.

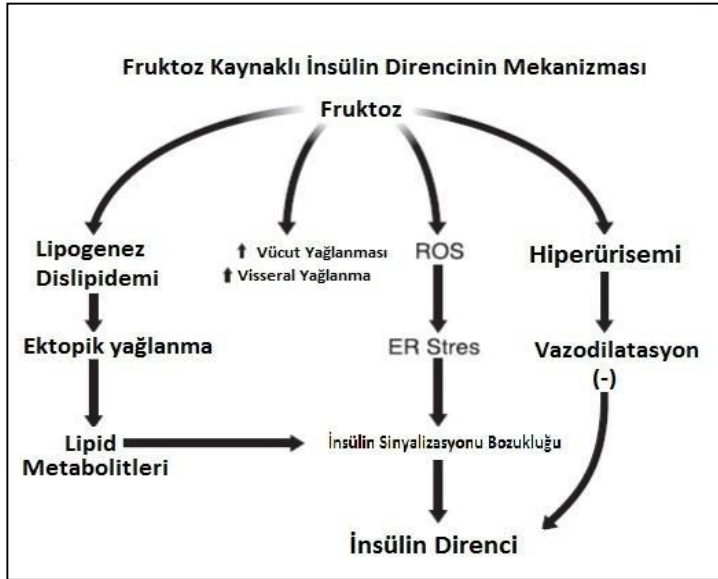
-Fruktoz fazlası hızla trigliseride çevrilmekte ve yağ dokusunda depolanmaktadır.

-HFCS'nin genetiği değiştirilmiş mısırdan üretilmesi, genetiği değiştirilmiş ürünlerden duyulan endişeleri bu ürüne de taşımaktadır.

-Ürünlerin lezzet ve tüketim kalitesini artırdığı için aşırı gıda tüketimi ve buna bağlı sağlık risklerini ortaya çıkarmaktadır (Arromdee ve ark. 2002; Akhavan ve Anderson 2007; Angelopoulos ve ark. 2009).

2.2.5. Fruktozun İnsülin Direnci ile İlişkisi

İnsülin direnci oluşturmak için hayvan deneylerinde tercih edilen yollardan birisi de yüksek konsantrasyonda fruktoz verilmesidir (Xing ve ark. 2010; Ackerman ve ark. 2005). Fruktozun insülin direnci oluşturma mekanizmaları incelendiğinde etkili mekanizmalar olarak karaciğerde VLDL üretiminin arttırması ve kanda trigliserit seviyesini yükseltmesi ileri sürülmektedir (Cordain ve ark. 2003). Fruktozdan zengin bir öğün yendikten sonra kan insülin ve leptin düzeyinde 24 saat süreyle düşme görülürken açlık trigliserit düzeyi yükselmektedir (Havel 2005).



Şekil 7. Fruktozla oluşan insülin rezistansını açıklayan olası mekanizmalar (Tappy ve Le 2010)

İnsülinin hepatic glikoz oluşumunu baskılamadaki yetersizliği, insülin rezistansı olarak tanımlanabilir. Sıçanlarda fruktozla beslenme sonucu glikoz salınımı insülin ile baskılanamamaktadır. Yapılan çalışmalarla fruktoz ile beslenen sıçanların çoğunda insülin duyarlılığında azalma, bütün vücut hücrelerinde

gözlendiği saptanmıştır (Navarro-Cid ve ark. 1995). Deney hayvanlarında yapılan bazı çalışmalarda fruktoz ile beslenen sıçanlarda plazma glikoz düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Chen ve ark. 1996).

2.3. Sükroz (Sakkaroz)

Yapısal olarak bakıldığında sakkaroz veya diğer adlarıyla **sükroz** veya **çay şekeri**, $C_{12}H_{22}O_{11}$ formülüyle gösterilen ve bir glukoz ile bir fruktoz molekülünün bir araya gelmesiyle meydana gelen bir disakkarittir (Forshee ve ark. 2007).

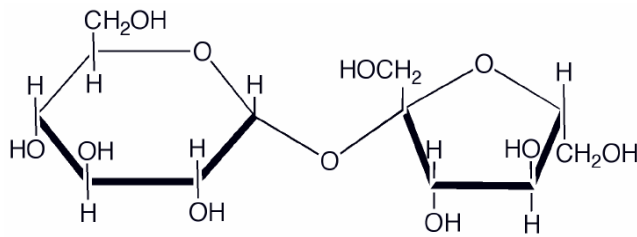
Glukoz ve fruktozdan oluşmuştur. Sakkaroz, bir glukoz molekülü ile bir fruktoz molekülünün Glc $\alpha(1-2)$ Fru şeklinde olabilmektedir. Tabiatta en çok bulunan disakkarittir. Bitkisel kaynaklıdır, tatlı ve kolay eriyen bir şekerdir (<http://www.kimyaegitimi.org> 2007).

2.3.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Saf sükroz, parlak, beyaz, kokusuz ve kristalli yapıda olup, ağıza alındığında hoş, tatlı bir çay şekeri tadı verir. Genel olarak sükroz, doğal kaynaklardan elde edilmiş bir maddedir. Bunun yanında sükrozun ilk yapay üretimi 1953 yılında Raymond Lemieux tarafından gerçekleştirilmiştir (Lemieux and Huber 1953).

Glukoz ve fruktozun $\alpha(1-2)$ glikozidik bağla bağlanması ile meydana gelir. Bu bağ her iki monosakkaridin reaktif hemiasetal hidroksil grupları arasında olduğu için sükroz redüktif değildir ve osazon oluşturmaz.

Bu özelliği onu, oksidatif tesirlere karşı korur ve belki de bu sebepten bitkilerdeki esas şekerdir. Sükroz bağırsakta sükraz (veya invertaz) denilen bir enzimin katalizi ile bileşenlerine yıkılarak absorbe edilir (<http://www.kimyaegitimi.org> 2007).



SÜKROZ

Şekil 8. Sükrozun kimyasal yapısı (Öztürk 2007)

2.3.2. Sükroz Kaynakları

Doğada başlıca şeker kamışı ve şeker pancarından elde edilir; meyve ve sebzelerin çoğunda da serbest olarak bulunur. Oldukça tatlı bir maddedir (<http://www.kimyaegitimi.org> 2007).

Sakkaroz, yemek hazırlamada her yerde bulunan bir üründür. Bunun başlıca nedeni tatlandırıcı olması ve kıvamda etkin olmasıdır. Bisküvilerde, kurabiyelerde, keklerde, turtalarda, şekerde, şerbette ve birçok katkı maddesinde yoğun olarak sakkarozu rastlanır (Miraski 2008).

2.4. GLUT2 Proteini

GLUT2: Karaciğer ve pankreas beta-hücrelerinde bulunur ve glukozu olan K_m 'i 15-20 mM'dır. Hücre içi ve dışı glukoz derişimini dengeler. Bu sebeple karaciğer ve pankreasa glukoz girişı daha çok yüksek kan glukoz düzeyleriyle ilişkilidir (Akalin 2007).

Suzue ve ark. (1989), fare karaciğerinde 523 aminoasitten kurulu GLUT proteini izole etmişler ve bunun rat ve insan GLUT2 proteini ile % 82 - % 95 oranında benzerlik gösterdiğini belirlemişlerdir. Ayrıca, ince bağırsak epitelyum hücreleri aracılığıyla lümeninden plazmaya glukoz taşınmasında da görev alır (Suzue ve ark. 1989).

2.4.1. GLUT2 Proteinin Doku dağılımı

GLUT2 aşağıdakilerin hücre zarlarında bulunur:

Karaciğer

Pankreatik beta hücreleri

Hipotalamus

İnce bağırsağın bazolateral ve fırçamsı yüzey zarı

Renal tubuler hücrelerin bazolateral zarı (Freitas ve ark. 2005)

2.4.2. GLUT2 Proteinin Fonksiyonu

GLUT2 glikoz için yüksek kapasiteye sahipken, pankreatik beta hücrelerinde düşük "glikoz sensör" parça duyarlılığına sahiptir (yüksek K_m , ca.5 mM). Bu glikoz için çok etkili bir taşıyıcıdır. GLUT2 ayrıca glukozamin taşır (Efrat 1997; Guillam ve ark. 1997; Uldry ve ark. 2002).

Yemekler sırasında ince bağırsakta, luminal glikoz yoğunluğu 30mM nin üzerine çıktığı anlarda GLUT2 glikoz taşıma kapasitesini arttırarak fırça yüzey zarına doğru harekete geçer.

2.4.3. GLUT2 Klinik önemi:

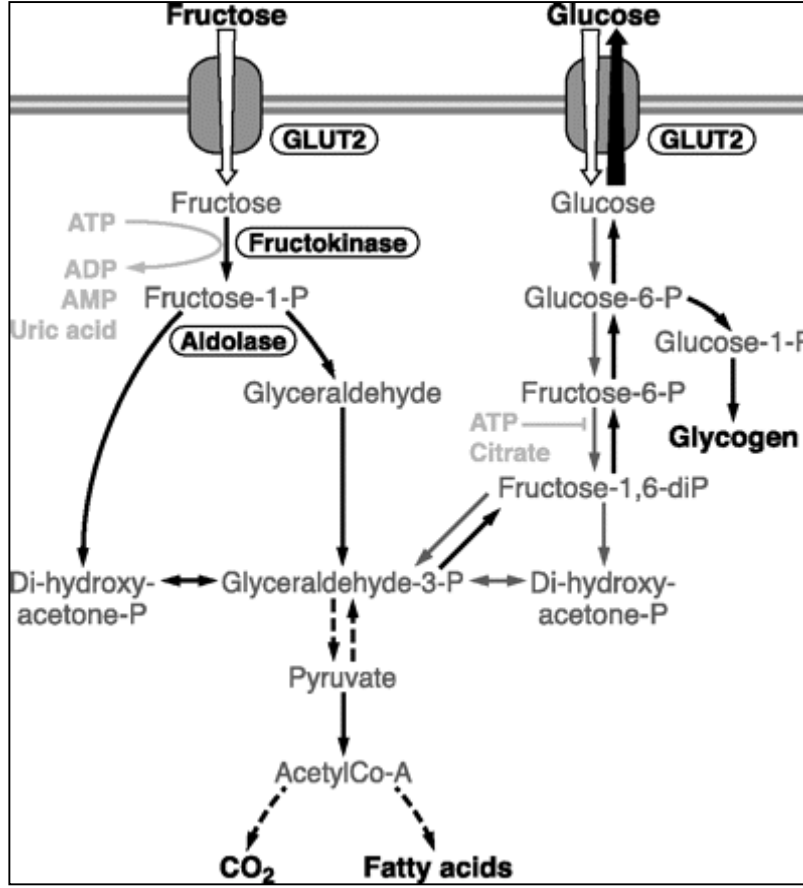
SLC2A2 genindeki bozukluklar, Fanconi-Bickel sendromu olarak adlandırılan belirli bir tür glikojen depo hastalığıyla ilgilidir (Santer ve ark. 2002).

Beth-Israil Deaconess Hastanesi Tıp Merkezi ile Harward Üniversitesi Tıp Fakültesindeki genetik uzmanlar bunun, ilaçla tedavi edilen diabetik gebelikler için sorun teşkil edebileceğini ileri sürüyorlar. Çünkü böyle durumlarda kadındaki glikoz düzeyleri kontrolsüzdür ve erken beyin, omurga ve kalp gelişiminde, fetusun olası nöral tüp ve kalp kusurlarına maruz kalmasına neden olabilir (Li ve ark. 2007).

Bununla birlikte, GLUT2 uyum eksikliği, olumsuz bir durumken, tedavi edilmeyen gebelik diyabetinin sonucu olarak ortalama üzeri iri bebeklere neden olacağı gerçeğinin göz ardı edilmemesi gerekir ki bu da sağlıklı bir GLUT2 durumuyla sağlanabilir (Thomson ve Wild 1997).

Kan dolaşımı ile doku boşluğu (interstisyel) arasındaki geçişmeli (ozmotik) şeker yoğunluğunda düzenli bir denge sağlamak, beyin ödemi de dahil olmak üzere bazı ödem durumları için hayati önem taşır.

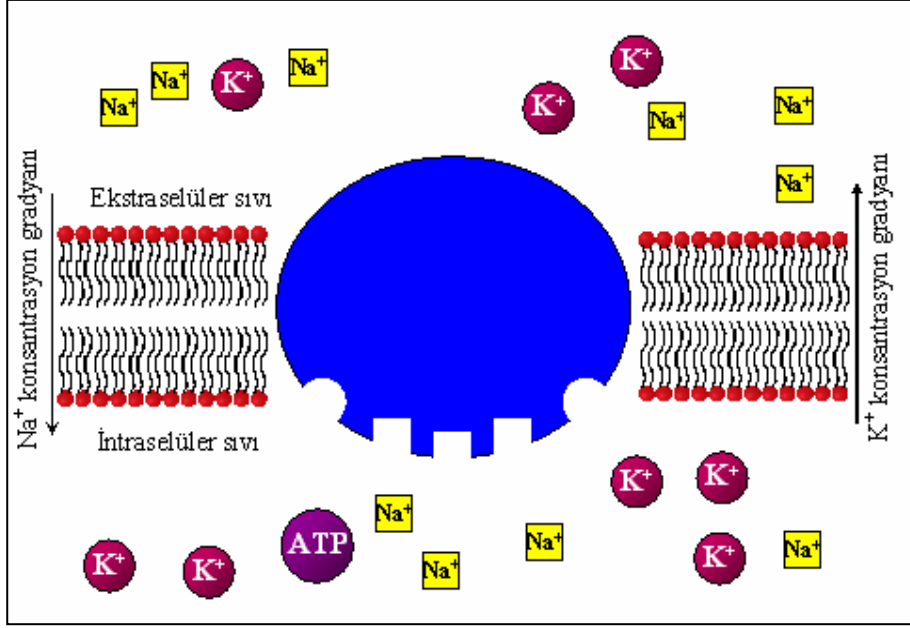
GLUT2; özellikle kan glikoz yoğunluk değerleri ortalama üstüne çıktığında, koma, geçici iskemik atak ve ödemin tetiklediği inmeleri önleyerek bilhassa osmoregülasyon için önem arz eder. Bu durumda GLUT2 için “diabetik glikoz taşıyıcı” ya da “stres hiperglisemi glikoz taşıyıcı” demek gayet makuldür (Stolarrczy ve ark. 2007).



Şekil 9. GLUT'un çalışma şekli (Tappy 2010)

2.5. Na/K-ATPaz Enzimi

Eritrosit membranı Na/K-ATPaz enzimi üzerinde uzun süre çalışılmış aktif transport sistemlerinden biridir. Bu trans membran proteini ilk defa 1957 yılında Jens Skou tarafından sinir hücrelerinden izole edilmiştir (Xie ve ark. 2002). Hücre içi K^+ iyonu düzeyini yüksek, Na^+ iyonu düzeyini düşük tutmak için, Na^+ ve K^+ 'un aktif transportundan sorumludur (Robinson 1979). Na/K-ATPaz enziminin yapısı Şekil 10'da şematize edilmiştir.



Şekil 10. Na/K-ATPaz enziminin yapısı (Dağlar 2000)

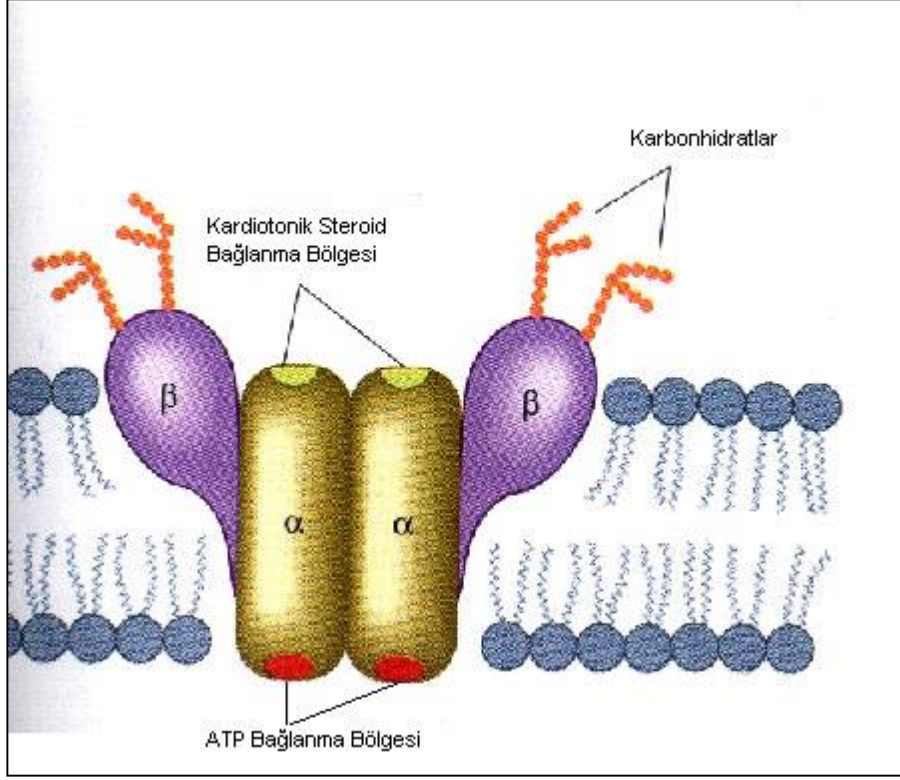
Na/K-ATPaz enzimi, insan eritrositleri dahil hemen hemen her dokuda bulunan ve hücre membranından Na^+ ile K^+ transferini gerçekleştiren bir proteindir. Hayvansal hücrelerde hücre içi K^+ konsantrasyonu 140 mM, Na^+ konsantrasyonu ise 12 mM'dır. Hücre dışında ise K^+ iyonu 4 mM iken Na^+ 145mM'dır. Bu dengeyi ise Na/K-ATPaz enzim sistemi sağlar (Gürel ve ark. 2004).

Na/K-ATPaz $-\text{Na}^+/\text{K}^+$ pompası integral bir zar proteini olup, alfa (α) ve beta (β) olarak adlandırılan iki alt üniteden oluşan bir tetramerdir. α alt ünitesi 1020, β alt ünitesi 302 aminoasitten oluşmaktadır. Diğer proteinlerin birçoğu gibi Na^+/K^+ pompasının α bileşeni değişik izoform yapıları (α_1 , α_2 , α_3) ile ifade edilir. Dokulardaki α_1 ve α_2 izoform oranlarının çeşitliliğinin ne anlama geldiği ve ne tür bir fonksiyonu olduğu hala aydınlatılmış değildir (Clausen 1998).

Na/K-ATPaz, ATP'nin hidrolizini katalizleyerek açığa çıkan enerji ile üç Na^+ iyonunu hücre dışına, iki K^+ iyonunu hücre içine transfer eder. Hücre membranı boyunca bu katyonların yer değiştirilmesini sağlayarak membran polaritesinin düzenlenmesi gibi hayati bir görev üstlenir (Schmidt ve ark. 1998).

2.5.1. Moleküler Yapısı:

Na/K-ATPaz iki ana polipeptid α , β ve γ alt ünitelerinin sitokimetric bileşiminden meydana gelen bir oligomerdir (Lingrel 1994; Pressley1996). Enzimin α ve β alt ünitelerinin primer yapısı ve membran organizasyonu şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11. Plazma membranı Na/K-ATPaz'ının dimerik yapısı (en.wikipedia.org)

α alt ünitesi, oldukça geniş bir membran proteindir. Molekül ağırlığı 90-100 kD'dur ve non glikoziledir. Bu ünite enzimin katalitik aktivite gösteren ve iyon bağlayan bölgesini oluşturur (Topcu 2001). α alt ünitesinin katyon, ATP ve inhibitör (ouabain) bağlanma bölgeleri vardır (Lingrel 1994; Pressley 1996).

β alt ünitesi membranı bir defa karşıdan karşıya geçen bir polipeptittir (Blanco 1994; McDonough 1990).

Molekül ağırlığı 45-55 kD olup glikoprotein yapıdadır ve fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (Dağlar 2000).

β alt ünitesi enzimin normal aktivitesi için esansiyeldir ve enzimin Na^+ ve K^+ afinitesinin modülasyonu ile ilgili olduğu görülmektedir. Buna ek olarak omurgalı hücrelerde β alt ünitesi polipeptitinin doğru katlanmasının stabilizasyonda da rol oynar (Blanco 1994; McDonough 1990).

Üçüncü protein γ alt ünitesi olarak adlandırılır. Enzim preparasyonlarının saflaştırılmasında tanımlanmıştır. γ alt ünitesi; quabain türevlerinin fotoafinitesi ile kovalent olarak sınıflandığı gösterilinceye kadar purifikasyonun bir kontaminantı olduğu düşünülüyordu. Küçük, 8-14 kDa ağırlığında, hidrofobik bir polipeptit olduğu ifade edilmektedir. γ alt ünitesinin Na/K-ATPaz aktivitesi için gerekli olmadığını gösteren çalışmalar vardır. Ek olarak γ alt ünitesinin enzimin E1 konformasyonunu stabilize edebileceği gösterilmiştir. γ alt ünitesinin Na/K-ATPaz fonksiyonunu modifiye edebildiğine dair deliller vardır. γ alt ünitesinin Na/K-ATPaz fonksiyonundaki kesin rolü daha ileri çalışmalara gereksinim duymaktadır (Reeves ve ark. 1980)

Na/K-ATPaz'ın hücrede birçok esansiyel proteinle birlikte birkaç izozimi olan proteinlerden biri olduğu bilinmektedir. Gerçekten her iki α , β polipeptitlerin farklı moleküler formları farklı genlerle kodlanmıştır. Memelilerde Na/K-ATPaz'ın ilk olarak doğrudan gösterilmesi Sweadner tarafından başarılmıştır (Sweadner ve Goldin 1979). Sweadner alt ünitenin iki formunu bulmuştur. Bunları renal formu (α) ve beyin formu (α^+) olarak tanımlanmıştır. Enzimin bu alışılmamış katalitik alt ünitesinin SDS-poliakrilamid jelde göçü daha yavaş ve quabain duyarlılığı daha yüksektir. Bu öncü çalışma her iki izoformun biyokimyasal özelliklerine odaklanmış çalışmalar tarafından takip edilmiştir. Böylece α^+ ; N etilmalemidde karşılık daha yüksek bir reaktivite göstermektedir. Vitamin B türevi pyriithiamine daha yüksek bir duyarlılık ve α^+ 'ya kıyasla tripsine karşı artmış direnç göstermektedir. Bu özellikler izoformlar arasında yapı farklılıkları olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Daha sonra α ve α^+ 'nın NH₂ terminalinde farklılıklarının gösterilmesi izoform farklılığı için genetik temeli ortaya koymuştur. Urayama ve ark. ratlarda Na/K-ATPaz'ları, santral sinir sistemiyle sınırlandırılmış beyin tipi ve çoğu organda bulunan böbrek tipi Na/K-ATPaz olarak iki gruba ayırmışlar. Moleküler biyolojik tekniklerin ulaştığı nokta vertebralılarda en azından 3 α polipeptidin tanımlanmasıyla sonuçlanmıştır. Simdi bunlar $\alpha 1$, $\alpha 2$ ve $\alpha 3$ olarak bilinmektedir. Son zamanlarda Shamraj ve Lingnel rat testislerinde dördüncü bir α izoformunu da tanımlamışlardır. Molekül ağırlıkları doku kaynağına bağlı olarak değişmektedir. Memelilerin %98'nde α alt biriminin sırası, 8 tane transmembran α helikal segment ve 2 tane büyük stoplazmik domainden meydana gelmiştir. β alt birimi ise tek bir helikal transmembran ve tek bir extrasellüler domainden oluşmuştur (Urayama ve Sweadner 1988).

Na/K-ATPaz'ın izoformları birkaç memeli türünden klonlanmıştır ve bu izoformların bütün memelilerde var olduğu ortaya konmuştur. İleri çalışmalar göstermektedir ki Na pompasının moleküler farklılığı β alt üniteye kadar uzar. Şimdilerde 3 farklı Na/K-ATPaz β izoformu tanımlanmıştır. İzoformlardan ikisi ($\beta 1$ ve $\beta 2$) kuşlarda ve memelerin farklı dokularında bulunmuştur. Halbu ki $\beta 3$ amfibianlarda, farelerde, ratlarda ve insanlarda belirlenmiştir. Na pompasının hem α hem β izoformları, ifade olarak doku-spesifik model sergilemektedir. $\beta 1$ alt üniteleri ile birleşmiş $\alpha 1$ izoformları yaklaşık olarak her dokuda bulunur. İlâveten $\alpha 1$, $\beta 1$ böbreklerin başlıca izozimidir. Klasik olarak Na/K-ATPaz'ın kaynağı olarak kullanılmıştır (Takeyasu ve ark. 1990; Pressley 1992).

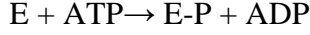
Böbreklerde diğer Na/K-ATPaz izoformlarının mevcudiyeti tartışma konusudur. $\alpha 2$ ve $\alpha 3$ izoformları hem RT-PCR ile hem de quabain titrasyon analizi ile renal korteks, medulla ve papillada tesbit edilmiştir. $\alpha 1$ ve $\beta 1$ 'in genis doku dağılımının aksine, diğer α ve β polipeptitlerin ekspresyonu sınırlanmıştır. Na/K-ATPaz izoformlarının ekspresyon örnekleri hem mRNA hem de protein seviyesinde en çok ratlarda ayrıntılı olarak çalışılmıştır. $\alpha 4$ izoformu testise özgü bir izoformdur. $\alpha 2$ izoformları adipositlerde, kaslarda, kalpte ve beyinde, $\alpha 3$ izoformları ise sinir dokusunda bol olarak bulunur. Sinir sisteminde Na/K-ATPaz izoformlarının ifadesi en karışık duruma ulaşır. Nöron hücreleri tek izozim veya farklı α, β heterodimer kombinasyonlarından oluşan çoklu izozimleri içermektedir. Halbu ki nöronlar $\alpha 3$ polipeptidin başlıca kaynağıdır. Glial hücreler tercihen $\alpha 2$ 'yi eksprese eder. α izoformları doku-bağlı tarzda dağılmıştır. $\alpha 2$ izoformu; iskelet kaslarında, pineal bezde ve sinir dokusunda bulunur. Halbu ki $\alpha 3$ testislerde, retina, karaciğer ve akciğerde mevcuttur. Buna ilâveten Na/K-ATPaz izoformlarının ekspresyon örnekleri, gelişimin yanı sıra hormonal regülasyona bağlıdır ve hastalık sürecinde değişebilir (Blanco ve Mercer 1998).

2.5.2. Na/K-ATPaz'ın İşleyişi

Na/K-ATPaz her bir ATP hidrolizi ile 2 K^+ iyonunu hücre içine alırken 3 Na^+ iyonunu hücre dışına pompalar. Pompa işlevinde ATP hidrolizi ve iyon transportu aynı anda gerçekleşir. Reaksiyonların tümü pompanın çeşitli konumlarına göre birbirini izler.

Pompa işlevi Na^+ 'a bağlı fosforilasyon ve K^+ 'a bağlı defosforilasyon olmak üzere iki basamaktan oluşmaktadır (Jorgensen 1986).

İlk basamakta enzimin şekli E1 olarak adlandırılmaktadır. Na⁺ ve Mg varlığında ATP, ADP'ye hidroliz olurken serbest kalan fosfat, enzimin aspartat rezidüsüne aktarılmaktadır. Fosforlanmış enzim E2 şekline dönüşürken 3 Na⁺ iyonu hücre dışına pompalanır.



İkinci basamakta eğer ortamda K⁺ varsa E-P kompleksi hidroliz edilmekte ve defosforilasyon gerçekleşmektedir. İki K⁺ iyonu hücre içine alınırken enzim başlangıçtaki E1 şekline geri döner. Sonuçta bir ATP molekülünün hidrolizi ile üç Na⁺ iyonu hücre dışına çıkarken iki K⁺ iyonu hücre içine girer.



2.5.3. Na/K-ATPaz'ın Doku Dağılımı ve Aktivitesinin Regülasyonu

Na/K-ATPaz tüm hücrelerde bulunmasına karşın dokulardaki yoğunluğu birbirinden büyük oranda farklılık gösterir. En yüksek konsantrasyonda bulunduğu beyin dokusunda, en düşük konsantrasyonda bulunduğu eritrosit hücresine göre 160 000 kat daha yüksek oranda bulunur. Vasküler düz kasta iskelet kası ve kalbe oranla yaklaşık yüz kat daha düşük konsantrasyonlardadır (Kjeldsen ve ark. 1988; Aydemir-Koksoy ve Allen 2001). Na/K-ATPaz'ın izoformlarının dağılımı da farklı doku ve hastalıklarda değişkenlik gösterir (Hinojos ve Doris 2004; Barr ve ark. 2005).

Pompa ekspresyonunun selüler regülasyonu pompanın alt ünitelerinin sentez hızı ile kontrol edilir. Çevresel ve hormonal faktörler başlıca iki mekanizmayla hücrelerdeki Na/K-ATPaz'ın aktivitesini artırabilir:

1. Kısa süreli regülasyon: Membranda var olan enzimin turnover sayısını artırarak (Bertorello ve Katz 1993)
2. Uzun süreli regülasyon: Enzim alt ünitelerinin sentezini artırarak (Songu-Mize ve ark. 1996; Nemoto ve ark. 1997).

Kısa süreli regülasyon dakikalar veya saatler içerisinde gerçekleşir. Protein kinaz A (PKA), Protein kinaz C (PKC) veya Protein kinaz G (PKG) ile pompanın fosforilasyonu yoluyla turnover hızı düzenlenerek daha hızlı veya daha yavaş iyon transferi sağlanır (Bertorello ve Katz 1993). İntraselüler sodyumun arttığı durumlar ile hormon ve büyüme faktörlerinin stimülasyonunun pompa turnoverini artırdığı bilinmektedir (Girardet ve ark. 1986; Allen ve ark. 1989).

İnsülin, İnsulin benzeri büyüme faktörü(IGF-1) ve katekolaminler Na/K-ATPaz'ın aktivitesini artırabilirler (Doucet 1988; Clausen 1998). Sıçan iskelet kasında yapılan çalışmalar Na/K-ATPaz üzerine insülinin stimüle edici etkisinin Protein kinaz C aktivasyonu ile düzenlendiğini göstermektedir. Katekolaminler aktif Na^+ , K^+ transportunun stimülasyonunu insülinin daha belirgin şekilde indükler (Clausen 1998).

Uzun süreli regülasyonda ise tiroid hormonları, adrenal steroidler, egzersiz ve K^+ eksikliği rol oynar (Doucet 1988; Clausen 1998; Petersen 2005). Na^+ - K^+ ATPaz aktivitesindeki bu düzenlenme günler içerisinde ortaya çıkar ve enzimin sentez hızındaki değişiklikten kaynaklanır.

Na/K-ATPaz spesifik olarak oubain ve digoksin gibi kardiyak glikozitler tarafından inhibe edilir. Bu özellik kullanılarak enzimin fizyolojik ve klinik rolünün anlaşılması sağlanmıştır. Na/K-ATPaz'ın oubain ile inhibisyonu enzim üzerindeki glikozid reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirilir (Sweadner ve Goldin 1980; Abeywardena ve ark. 1984; Jorgensen 1986).

Kardiyak glikozidler Na/K-ATPaz'ın defosforilasyon reaksiyonunu inhibe ederler böylece enzim inhibisyonunu sağlamış olurlar (Rodriguez ve ark. 1980).

2.5.4. Na/K-ATPaz Enziminin Biyomedikal Önemi:

Na/K-ATPaz pompası ile oluşturulan elektropotansiyel ve elektrokimyasal gradient, sinir hücrelerinin uyarılabilirliğini sağlar. Diabetik polinöropati de bu enzim aktivitesi düşük bulunmuştur. Na/K-ATPaz aktivitesinin düşmesi yüksek intraaksonal Na^+ konsantrasyonuna ve sinir hücresi membranının depolarizasyonunun blokajına yol açar. Diabetik ratların siatik sinirinde Na/K-ATPaz aktivitesi ve sinir iletim hızı arasında anlamlı korelasyon olduğu rapor edilmiştir (Akbulut 2008). Ayrıca glukoz ve aminoasitlerin bazı hücrelere girebilmesi için gerekli olan serbest enerjiyi sağlar.

Bazı otoriteler; elektriksel stimülasyon, metrazol veya kobalt implantasyonu ile indüklenen nöbetleri takiben enzim aktivitesinde artış gözlemişler. Bununla birlikte bazı otörler ise Al veya Co implantasyonu, elektrosokla oluşturulan nöbet sonraları ve insanda epilepsi sonrası bu enzim aktivitesinin düştüğünü bildirmişlerdir (Oner ve ark. 1997).

Na/K-ATPaz aktivitesinin pankreatik kanal sekresyonunda esansiyel olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (Hootman ve ark. 1998).

Hem IDDM'li hem de NIDDM'li hastalarda Na/K-ATPaz aktivitesinin düştüğü bildirilmiştir (Rahmani ve ark. 1987; Raccach 1996; Okegbile ve ark. 1997). Ancak normal kişilerde oluşturulan hipergliseminin etkisi buna zıttır. Çünkü verilen glukoz sağlıklı kişilerde hiperinsülinemiye yol açar. İnsülinin ise bu enzim aktivitesi üzerine stimülatör etkisi olduğu iyi bilinir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deneysel Hayvanları

Bu deneysel çalışma N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (NEÜDAM) gerçekleştirildi. Etik kurulu onayı (14.12.2011 tarihli ve 2011-135 sayılı onay) alınarak başlatılan çalışmada denekler NEÜDAM'dan sağlandı.

Çalışmada; 11 haftalık, ağırlıkları ortalama 250-300 gr olan 30 adet Wistar-Albino dişi rat kullanıldı. Deneysel süresince sıçanların su, şeker şurupları ve yeme sınırsız erişimine (ad libitum) izin verildi.

3.1.2. Numunelerin alınışı ve hazırlanışı

Çalışmada 11 haftalık, ağırlıkları ortalama 250-300 gr olan 30 adet Wistar-Albino dişi rat kullanıldı. Sıçanlar üç gruba ayrıldı:

Kontrol grubu: Normal yem + su ile beslenen grup (n=10)

(%70 karbonhidrat, %20 protein, %10 yağ)

Sükroz grubu: Normal yem +yüksek sükroz ile beslenen grup (n:10)

Yüksek sükroz: %70karbonhidrat (%87 sukroz, %13 mısır nişastası), %20 protein, %10 yağ

HFCS grubu: Normal yem + HFCS çözeltisi ile beslenen grup (n:10)

Yüksek fruktoz: %70karbonhidrat (%87 fruktoz, %13 mısır nişastası), %20 protein, %10 yağ

Çalışmada sıçanlar tekli kafeslere yerleştirildi. Kontrol grubu dışında, HFCS (%42 fruktoz, %58 glukoz) ve sükroz aynı kaloriyi sağlayacak şekilde içme suyuyla karıştırılıp herhangi bir kısıtlama yapmadan plastik şişelerde sıçanlara verildi. Çözeltiler %20 konsantrasyonda iki günde bir hazırlanıp buzdolabında muhafaza edildi.

Sıçanlar 2 ay boyunca beslendi. Bu süreçte şurup tüketimleri iki günde bir gözlemlendi, vücut ağırlıklarının artışı ise haftalık ölçüldü.

İki ayın sonunda, yüksek doz anestezi işlemi yapıldıktan sonra kalplerinden kanları alındı. Ratlardan alınan kan numuneleri jelli biyokimya tüpüne ve EDTA'lı tüpe alındı. Jelli biyokimya tüpüne alınan kan numuneleri 15 dakika oda ısısında pıhtılaşmaya bırakıldı. EDTA'lı tüpe alınan kan numuneleri ise yavaşça karıştırıldı. Daha sonra kan numuneleri 3000 devir/dakika'da toplam 10 dakika santrifüj edilerek serum örneği elde edildi. Her parametreye yetecek şekilde serumlar üç ayrı tüpe alındı. Serum numunelerinden hemen HbA1c ve Glukoz testleri çalışıldı. Adiponektin, resistin serum numunelerinden çalışılmak üzere -20 °C de saklandı ve çalışıldı. Dokular; Na/K-ATPaz enzim aktivitesi ve GLUT2 ölçümleri yapılıncaya kadar -80°C'de saklandı. Daha sonra tüm örnekler aynı anda çözdürülerek Na/K-ATPaz enzim aktivitesi tayini ve GLUT2 ölçümü yapıldı. Bu çalışmalar N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Biyokimya AD'da yapıldı.

3.1.3. Kullanılan Cihazlar

1. Soğutmalı Ultra Santrifuj: Beckman Coulter Allegra X-15R
2. Hassas Terazisi: Precisa 125 A
3. Vorteks: Elektro-Mag
4. Benmari: Nüve Bath NB 20
5. Manyetik Karıştırıcı: Elektro-Mag

3.1.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Reaktifler

HCl: Cat No: Sigma 7647-01-0

Tris: Cat No: Merck 108382. 0100

NaCl: Cat No: Merck 106404. 1000

KCl: Cat No: Merck 104936. 1000

MgCl₂: Cat No: Merck 814733. 0100

Na₂ATP: Cat No: Sigma A7699

SDS: Cat No: Bioshop Canada SDS001.100

EDTA: Cat No: Bioshop Canada EDT001.500

Sükroz: Cat No: Merck 107651. 1000

Na₂ HPO₄.2H₂O: Cat No: Merck 7558-79-4

KH₂ PO₄: Cat No: Merck 4871

3.1.5. Kullanılan Çözeltiler

0.1 N HCl çözeltisi: 8.3 ml HCl alındı ve bir miktar distile su üzerine ilave edildi ve son hacim 1 litreye tamamlandı.

0.08 M Tris çözeltisi: 10.114 gr. Tris tartıldı, bir miktar distile suda çözüldükten sonra son hacim distile su ile 1 litreye tamamlandı.

10 mM pH=7,4 tris tamponu: Bir miktar distile su üzerine 0.1N HCl'den 42.5 ml ilave edildi, üzerine 0.08 M tris çözeltisinden 50 ml eklendi. Son hacim distile su ile 800 ml'ye tamamlandı.

Medium: 5.85 gr. NaCl, 0.3728 gr. KCl, 1.2198 gr. MgCl₂.6H₂O, 0.0372 gr. EDTA tartılıp bir miktar distile suda çözüldü. Üzerine 159.41 ml HCl ve 187.54 ml 0.08M tris ilave edilip karıştırıldı ve son hacim distile su ile 1000ml'ye tamamlandı.

%10'luk SDS çözeltisi: 10 gr. SDS tartıldı, bir miktar distile suda çözüldü ve son hacim distile su ile 100 ml'ye tamamlandı.

Fosfat Tamponu: 800 ml Na₂HPO₄ ve 200 ml KH₂PO₄ çözeltileri karıştırılır. Bir miktar suda çözülür. Son hacim 1,000 ml olacak şekilde distile su ile tamamlandı.

-20°C de solüsyon bir gün bekletildikten sonra kullanıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Karaciğer Dokusu Na/K-ATP az Enzim Aktivitesi Tayini

Na/K-ATP az enzim aktivitesi ölçümü, Harik ve ark. metoduna göre yapıldı (Harik ve ark. 1985). 1 gr doku üzerine 0.32 M sukroz ve 0.5 mM EDTA içeren 5 ml. Tris-HCl tamponu(pH=7.4,10 mM) ilave edilip homojenize edildi. Homojenat 3,000 rpm de 10 dk. santrifüj edildi. (+4°C'de) Oluşan süpernatant alınıp, 11,000 rpm de 90 dk. +4°C'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatant atıldı. Oluşan pellet 1 ml Tris-HCl tamponu ile muamele edildi. Bu numuneden 200 µl alındı ve üzerine 800 µl medium eklendi. İnkübasyon sonrası %10 luk SDS'den 50 µl ilave edilip

reaksiyon durduruldu. Bulanıklığı gidermek için 5,500 rpm'de 10 dk. santrifüj edildi. Elde edilen bu karışımdan Beckman Coulter Synchron LX marka otoanalizörde Beckman marka inorganik fosfor ve mikroprotein ticari kitleri kullanılarak inorganik fosfor ve mikroprotein ölçümü yapıldı. Sonuç $\mu\text{molP}_i.\text{mg.prt}^{-1}.\text{10dk}^{-1}$ olarak hesaplandı.

3.2.2. Karaciğer Dokusunda GLUT 2 Tayini

-80°C'de saklanmış numuneler çözüldü. Doku üzerine, hazırlamış olduğumuz 20 ml. fosfat tamponu (pH=7.38 0,1 M)ilave edilip homojenize edildi. Bir gün boyunca -20°C'de bekletilerek iki kez dondurma-çözme siklusu yapılarak hücre zarları parçalandı. Sonrasında homojenat 5,000 rpm'de 5 dk. santrifüj edildi. Süpernatant alındı ve ticari kitler kullanılarak GLUT2 elisa ölçümü yapıldı. Sonuç ng/ml olarak hesaplandı.

3.2.3. Adiponektin Ölçümü

Tüm kuyucuklara standart ve numuneden 50 μL konuldu, bir saat inkübe edildi. Sonrasında kuyucuklara 300 μL yıkama solüsyonu konularak altı kez yıkama işlemi tekrar edildi. Tüm kuyucuklara 50 μL adiponektin rat kiti konuldu, bir saat inkübe edildi. Yıkama için tüm kuyucuklara 300 μL yıkama solüsyonu konuldu ve altı kez yıkama yapıldı. Kuyucuklara 50 μL SP-Conjugat(enzim) konuldu ve 30 dakika inkübe edildi. Sonrasında kuyucuklara 300 μL yıkama solüsyonu konularak altı kez yıkama yapıldı. Kuyucuklara 50 μL chromogen substrat konuldu ve 10 dakika inkübe edildi. Tüm kuyucuklara 50 μL stop solüsyonu konuldu ve 450 nm. de kalibratör ve numunelerin absorbanları okutuldu. Konsantrasyon-Absorbans grafiği çizilerek, numunelerin konsantrasyonları belirlendi.

3.2.4. Resistin Ölçümü

Tüm kuyucuklara 100 μL standart ve numuneden konuldu. 37 C° de iki saat inkübe edildi. Yıkama yapılmaksızın plaka aspire edildi. Tüm kuyucuklara 100 μL Detection Reagent A konuldu, 37 C° de bir saat inkübe edildi. Sonrasında kuyucuklara 400 μL yıkama solüsyonu konularak beş kez yıkama yapıldı. Kuyucuklara 100 μL Detection Reagent B konuldu, 37 C° de bir saat inkübe edildi. Yıkama solüsyonundan her defasında 400 μL alınarak beş kez yıkama işlemi yapıldı.

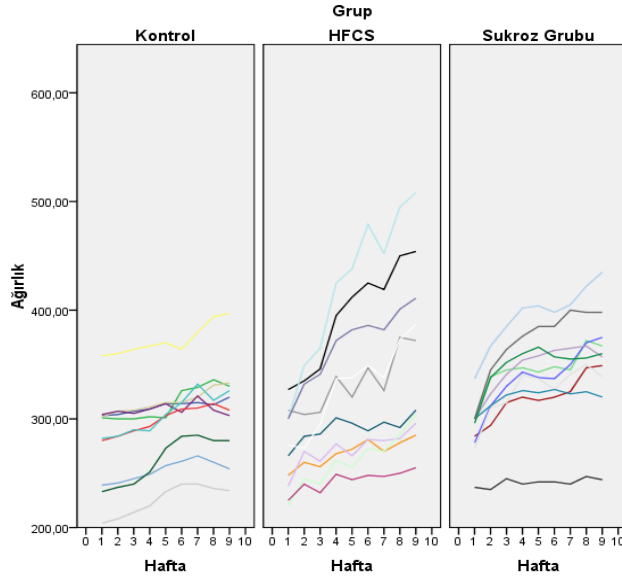
Tüm kuyucuklara 90 µL substrat eklendi, karanlıkta 37 C° de inkübe edilmek üzere 15-30 dakika bekletildi. Tüm kuyucuklara 50 µL Stop solüsyonu konuldu ve 450 nm de kalibratör ve numunelerin absorbansları okutuldu. Konsantrasyon-Absorbans grafiği çizilerek, numunelerin konsantrasyonları belirlendi.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmamızdaki tüm verilerin istatistiksel değerlendirmeleri SPSS for Windows Version 16.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki farkın önemli olup olmadığını tesbit etmek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi ve Post Hoc testlerden TUKEY HSD testi yapılmıştır. Veriler normal dağılıma uymadığından gruplar arası anlamlılığı belirlemek için grupların ikişerli karşılaştırmaları ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. GLUT2 ve Na/K-ATPaz parametreleri için Brown Forsythe ANOVA testi ve Post Hoc Games Howell testi yapılmıştır. $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ağırlıktaki değişimin modellenmesi yapıldığında HFCS ve Sükroz grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı kilo artışı gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$). Mixed modeli kullanıldı.



Grafik 1: Her sıçan için ağırlıkların zamana göre değişimleri
Hafta 1 başlangıcı, hafta 9 ise son ölçümü gösterir.

Tablo 1. Sıçanların gruplara göre ağırlık değişimleri

	Başlangıç		1.Ölçüm		2.Ölçüm		3.Ölçüm		4.Ölçüm	
	Ort. (gr)	SD	Ort. (gr)	SD	Ort. (gr)	SD	Ort. (gr)	SD	Ort. (gr)	SD
Kontrol	280	44	283	43	286	42	290	41	298	37
HFCS	270	37	289	38	292	46	322	60	322	68
Sükroz	290	25	317	35	331	37	340	42	341	44

	5.Ölçüm		6.Ölçüm		7.Ölçüm		8.Ölçüm	
	Ort.(gr)	SD	Ort.(gr)	SD	Ort.(gr)	SD	Ort.(gr)	SD
Kontrol	303	34	309	38	308	43	308	45
HFCS	335	75	328	69	348	83	358	82
Sükroz	340	42	344	46	355	46	354	50

Ort: Ortalama, HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu, SD: Standart Sapma

Tablo 2. Kontrol, HFCS ve Sukroz HbA1c bulguları

Parametre	Gruplar	Mean± SD
HbA1c(mmol/L)	KONTROL	4,32±0,10
	HFCS	4,41±0,17
	SÜKROZ	4,39±0,19

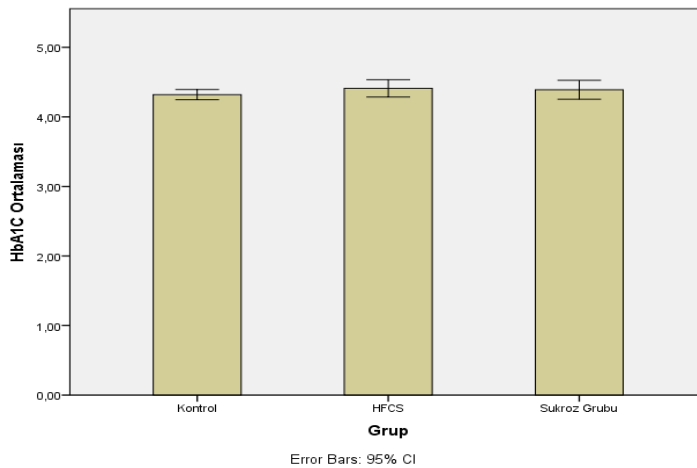
SD: Standart Sapma, HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu, Mean: Ortalama

HbA1c için yapılan ANOVA testi ile tüm gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı($p>0,05$). Kontrol ile HFCS, Sükroz grupları post hoc Tukey HSD testi HbA1c değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 3. Kontrol, HFCS ve Sükroz grupları HbA1c değerleri karşıştırmaları Tukey HSD ile

Karşılaştırılan Gruplar	Mean± SD	P
Kontrol- HFCS	4,32±0,10-4,41±0,17	$p>0,05$
Kontrol-Sükroz	4,32±0,10-4,39±0,19	$p>0,05$
HFCS- Sükroz	4,41±0,17-4,39±0,19	$p>0,05$

SD: Standart Sapma, HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu, Mean: Ortalama



Grafik 2. Sıçanlarda gruplara göre HbA1c değişimleri

HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

Tablo 4. Kontrol, HFCS ve Sükroz Adiponektin bulguları

Parametre	Gruplar	Mean± SD
Adiponektin(ng/ml)	KONTROL	0,32±0,24
	HFCS	1,39±0,30
	SÜKROZ	1,39±0,19

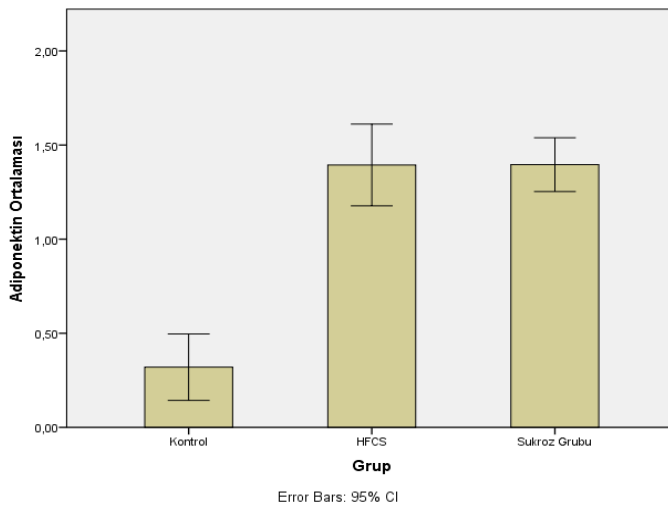
SD: Standart Sapma, HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu, Mean: Ortalama

Adiponektin için yapılan ANOVA testi ile kontrol, HFCS, Sükroz grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu($p<0,001$). Kontrol ile HFCS, Sükroz grupları post hoc Tukey HSD testi adiponektin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$).

Tablo 5. Kontrol, HFCS ve Sükroz gruplarının Adiponektin değerleri karşılaştırmaları Tukey HSD ile

Karşılaştırılan Gruplar	Mean± SD	P
Kontrol- HFCS	0,32±0,24-1,39±0,30	$p<0,001$
Kontrol-Sükroz	0,32±0,24-1,39±0,19	$p<0,001$
HFCS- Sükroz	1,39±0,30-1,39±0,19	$p>0,001$

SD: Standart Sapma, HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu, Mean: Ortalama



Grafik 3. Sıçanlarda gruplara göre Adiponektin değişimleri
HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

Tablo 6. Kontrol, HFCS ve Sükroz Resistin bulguları

Parametre	Gruplar	Mean± SD
Resistin(ng/ml)	KONTROL	0,037±0,013
	HFCS	0,032±0,016
	SÜKROZ	0,034±0,010

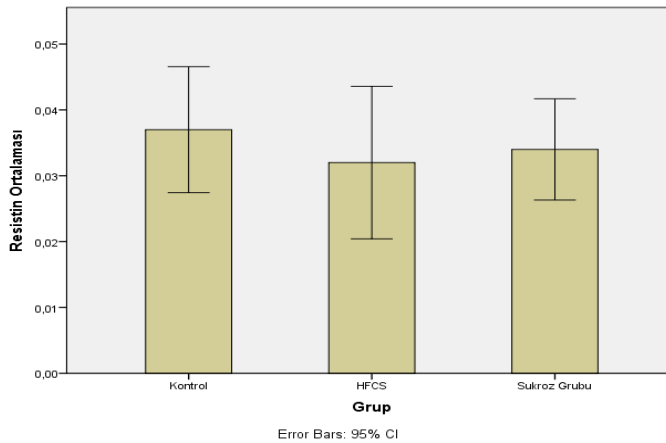
SD: Standart Sapma, HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu, Mean: Ortalama

Resistin için yapılan ANOVA testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol ile HFCS, Sükroz grupları post hoc Tukey HSD testi resistin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 7. Kontrol, HFCS ve Sükroz grupları Resistin değerleri karşıştırmaları Tukey HSD ile

Karşılaştırılan Gruplar	Mean± SD	P
Kontrol- HFCS	0,037±0,013-0,032±0,016	$p>0,05$
Kontrol-Sükroz	0,037±0,013-0,034±0,010	$p>0,05$
HFCS- Sükroz	0,032±0,016-0,034±0,010	$p>0,05$

SD: Standart Sapma, HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu, Mean: Ortalama



Grafik 4. Sıçanlarda gruplara göre Resistin değişimleri
HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

Tablo 8. Kontrol, HFCS ve Sükroz Glukoz bulguları

Parametre	Gruplar	Mean± SD
Glukoz (mg/dl)	KONTROL	182,10±33,14
	HFCS	247,60±75,49
	SÜKROZ	240,20±53,78

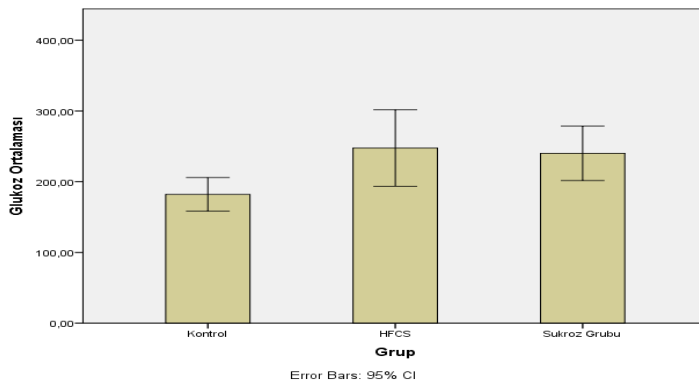
SD: Standart Sapma, HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu, Mean: Ortalama

Glukoz için yapılan Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol ile HFCS, Sükroz gruplarının Glukoz değerleri Mann Whitney testi Bonferoni düzeltmesi yapılarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 9. Kontrol, HFCS ve Sükroz grupları Glukoz değerleri karşılaştırmaları Mann Whitney ile

Karşılaştırılan Gruplar	Mean± SD	P
Kontrol- HFCS	182,10±33,14-247,60±75,49	$p>0,05$
Kontrol-Sükroz	182,10±33,14-240,20±53,78	$p>0,05$
HFCS- Sükroz	247,60±75,49-240,20±53,78	$p>0,05$

SD: Standart Sapma, HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu, Mean: Ortalama



Grafik 5. Sıçanlarda gruplara göre Glukoz değişimleri
HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

Tablo 10. Kontrol, HFCS ve Sukroz GLUT2 bulguları

Parametre	Gruplar	Mean± SD
GLUT2(ng/ml)	KONTROL	68,84±5,02
	HFCS	80,14±20,80
	SÜKROZ	76,90±25,18

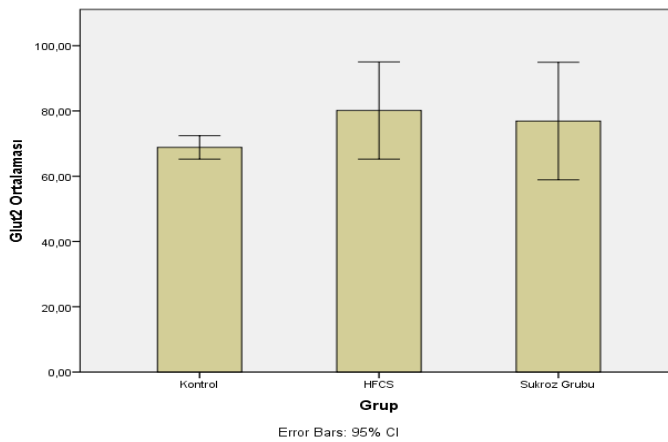
SD: Standart Sapma, HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu, Mean: Ortalama

GLUT2 için yapılan Brown Forsythe ANOVA testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol ile HFCS, Sükroz grupları Games Howell testi GLUT2 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 11. Kontrol, HFCS ve Sükroz grupları GLUT2 değerleri karşılaştırmaları Games Howell ile

Karşılaştırılan Gruplar	Mean± SD	P
Kontrol- HFCS	68,84±5,02-80,14±20,80	$p>0,05$
Kontrol-Sükroz	68,84±5,02-76,90±25,18	$p>0,05$
HFCS-Sükroz	80,14±20,80-76,90±25,18	$p>0,05$

SD: Standart Sapma, HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu, Mean: Ortalama



Grafik 6. Sıçanlarda gruplara göre karaciğer dokusundaki GLUT2 değişimleri
HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

Tablo 12. Kontrol, HFCS ve Sükroz Na/K-ATPaz enzim aktivitesi bulguları

Parametre	Gruplar	Mean± SD
Na/K-ATPaz enzim aktivitesi ($\mu\text{molP}_i\cdot\text{mg}\cdot\text{prt}^{-1}\cdot 10\text{dk}^{-1}$)	KONTROL	1,28±0,46
	HFCS	0,65±0,14
	SÜKROZ	0,85±0,12

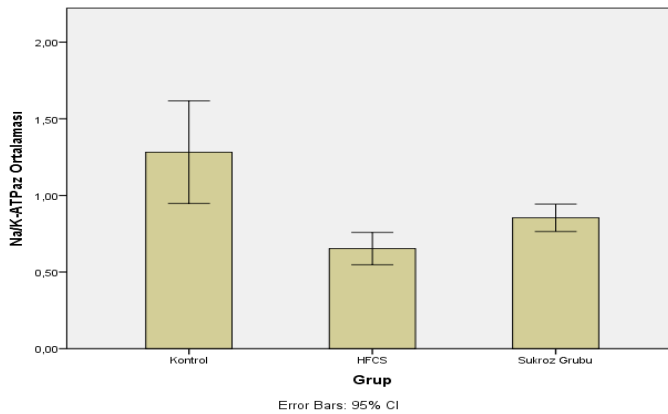
SD: Standart Sapma, HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu, Mean: Ortalama

Na/K-ATPaz için yapılan Brown Forsythe ANOVA testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$). Kontrol ile HFCS, Sükroz grupları post hoc Games Howell testi Na/K-ATPaz değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$).

Tablo 13. Kontrol, HFCS ve Sükroz grupları Na/K-ATPaz enzim aktivitesi değerlerinin karşılaştırılması Games Howell ile

Karşılaştırılan Gruplar	Mean± SD	P
Kontrol- HFCS	1,28±0,46-0,65±0,14	$p<0,001$
Kontrol-Sükroz	1,28±0,46-0,85±0,12	$p<0,001$
HFCS-Sükroz	0,65±0,14-0,85±0,12	$p<0,001$

SD: Standart Sapma, HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu, Mean: Ortalama



Grafik 7. Sıçanlarda gruplara göre Na/K-ATPaz değişimleri

HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

5. TARTIŞMA

Sheludiakova ve ark. (2011), serbest ya da bağılı fruktoz içeren diyetlerin metabolik etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, bir grup Wistar erkek sıçanlar, içme suyu içinde %10 sükröz alırken, diğer grup sıçanlar içme suyu içinde fruktoz-glikoz (1:1) içeren şekeri içme suyunda %10 oranında 56 gün boyunca almışlardır. Şekerli içecek alan hayvanların total enerji alımının %25 fazla olmasına karşın vücut ağırlığında bir değişiklik oluşmadığı saptanmıştır. Buna karşılık şekerli içecek alan hayvanlarda karın bölgesi yağlanması, plazma trigliserit düzeyinde artış ve glikoz toleransında azalma olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise HFCS ve Sükröz verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı kilo artışı gözlemlendi. Bu durum yüksek fruktoz içerikli diyetle beslenmenin obezite için önemli bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Bocarsly ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada, belli sürelerde farelere HFCS (yüksek fruktozlu mısır şurubu) ve sakkaroz verilmiş ve farelerin vücut ağırlığı, yağ ve trigliserit üzerine etkisi araştırılmıştır. Araştırma sonucunda zengin HFCS ile beslenen farelerin ağırlıklarında anormal artış, trigliserit seviyelerinde yükseklik ve aşırı yağ birikimi gösterdikleri belirtilmiştir. Bu nedenle, HFCS'nin aşırı tüketiminin obezitede önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır.

Rizkalla (2010) yaptığı çalışmada, HFCS ve fruktoz içerikli diyetle beslenenlerde, obeziteye yatkınlık olduğunu göstermiştir. İhtiyaçtan fazla beslenme durumunda vücutta yağ, protein ve şeker birikimi olmaktadır. Harcamayı aşan enerji alımı sonucunda, pek çok bireyde enerji dengesizliğinin ortaya çıktığını savunmakta ve ayrıca obezitenin pek çok genetik ve çevresel faktör tarafından da etkilendiğini iddia etmektedir.

Sanchez-Lozada ve ark. (2010) diyet suyu içinde %60 sükröz, %60 fruktoz-glikoz (1:1) kombinasyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada 8 haftalık beslenme periyodu sonunda karaciğer trigliserit düzeyi ile karaciğer yağlanma düzeyinin sükröz grubuna göre fruktoz-glikoz grubunda arttığı bildirilmiştir. Serbest fruktoz ve glikoz kombinasyonunun, sükröz içindeki bağılı fruktoz-glikoz'a göre karaciğer üzerinde daha zararlı olabileceği bu çalışmanın bulguları ile gösterilmiştir.

Tappy ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada, HFCS'nin ve aşırı fruktoz tüketiminin obezite, koroner hastalıklar, metabolik değişiklikler, plazma lipid

seviyelerindeki artış ve hepatik insülin direnci gibi insan sağlığını olumsuz etkileyen faktörlerle ilişkisini belirlemeye çalışmışlardır.

Ross ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada, yüksek fruktoz içeren diyetle beslenenlerde, glikoz intoleransı ve insülin direnci geliştiğini, tip 2 diyabet, obezite, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklara yol açtığını göstermişlerdir.

Bray ve arkadaşları (2008) tarafından Amerika Birleşik Devletlerinde son 35 yılda görülen obezite artışının HFCS kullanımındaki artışla paralel olduğu bildirilmiştir.

Light ve ark. (2009) 8 hafta boyunca % 13'lük glukoz, sukroz, fruktoz ve HFCS-55 verilen erişkin dişilerde yaptığı çalışmada, sukroz grubunda kontrole göre vücut ağırlığında anlamlı artış yokken HFCS grubunda anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada grupların aldıkları enerji değerleri eşit olmakla beraber, HFCS grubundaki artış sukroz grubuna göre de anlamlı olarak yüksek olmuştur. Araştırmacılar bunun sebebinin kilo artışına daha fazla yol açan fruktoz miktarındaki fazlalığa bağlamışlardır ki sukrozda fruktoz miktarı %50 iken HFCS'de % 55'tir. Bu çalışma sonuçları bizim çalışmamızla kısmen uyumludur. Bizim çalışmamızda başlangıç kilo değerleri de dikkate alındığında, son ölçümde sukroz grubuna göre HFCS grubunda daha fazla kilo artışı olmuştur.

Melanson ve ark. (2007) normal kilolu kadınlarda enerjinin %30'unu karşılayacak şekilde 2 gün süresince HFCS ve sukroz verilerek glukoz, insülin, leptin, ghrelin ve iştah üzerine etkilerin araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışma verilerine göre glukoz, insülin, leptin, ghrelin düzeylerinde sukroz ve HFCS'nin ortak etkilerinin olduğunu, iştah üzerinde ise ilk gün bir fark yokken sınırsız beslenmeye izin verildiği 2. gün sonunda sukrozun yemeye teşvik ettiği gösterilmiştir. İştah üzerine bu etkinin pek açık olmamakla beraber HFCS ve sukrozun içeriğindeki fruktoz oranından dolayı ve çalışmalarındaki glisemik cevaplarda iki tatlandırıcı için de farklı etki saptamadıklarından düşük ihtimalli bile olsa da sukrozun glisemik indeksinin yüksek olduğundan iştah arttırıcı etkisinin olabileceğini iddia etmişlerdir.

Novelli ve ark. (2007) erkek sıçanlara sınırsız % 30'luk sukroz verdiklerinde 30 gün sonra vücut ağırlıkları anlamlı olarak artmıştır. Bizim çalışmamızda daha düşük ancak daha uzun süreli sukroz verilmiş olsa da sukroz grubunda, HFCS verilen gruba göre daha az olmakla birlikte belirgin kilo artışı gözlenmiştir.

Melanson ve ark. (2008), Alzamendi ve ark. (2009) yaptıkları çalışmalarda, laboratuvar hayvanlarını saf fruktozla beslemişlerdir. Sonucunda plazma serbest yağ asitleri, leptin, adiponektin düzeylerinde ve karın yağ dokusunda artış olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca insülin direnci artışı olduğunu da iddia etmişlerdir. Bizim çalışmamızda kontrol, sükroz, HFCS grupları karşılaştırıldığında adiponektin düzeylerinde anlamlı bir artış olurken, sükroz ve HFCS grupları kıyaslandığında farklılık gözlenmemiştir.

Shapiro ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada, sıçanlarda fruktoz ve yüksek yağlı diyetlerle beslenildiğinde, leptin direncinde ve kilolarında artış olduğunu göstermişlerdir.

Vos ve ark.'nın (2008) Amerika Birleşik Devletlerinde NHANES III çalışmasının (1988-1994 yılları arasında Beslenme ve Sağlık Araştırması) sonuçlarını değerlendirdikleri 21.483 yetişkin ile 2 yaş ve üzeri çocuğun bulunduğu çalışmada; fruktoz tüketiminin 1977-1978 yıllarına kıyasla (37 g/gün, total diyet enerjisinin %8'i) 1988-1994 yılları arasında (54.7g/gün, total diyet enerjisinin %10.2'si) arttığı, tüketimin en fazla 12-18 yaş arası adölesanlarda (72.8g/gün, total diyet enerjisinin %12.1'i) olduğu bildirilmiştir.

Melanson ve ark. (2006)'da yaptığı HFCS ve sukroz içerikli içecekleri karşılaştıran bir çalışmada her iki şekerin insan vücudundaki kan glukozu, insülin, leptin ve ghrelin değişimine hemen hemen aynı oranda katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır. Sukrozun %50 fruktoz- %50 glukoz içerdiği; çalışmada kullanılan HFCS'nin ise %55 fruktoz - %42 glukoz içerdiği göz önüne alınırsa bu durum şaşırtıcı değildir.

Ackerman ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada, fruktozdan zengin diyetle beslenmenin sıçanlarda karaciğerde nonalkolik karaciğer yağlanması (alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması) oluşturulabileceği tanımlanmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar yaklaşık 200 g ağırlığında olan Sprague-Dawley ırkı sıçanları 5 hafta boyunca %60 fruktoz içeren diyetle beslemişlerdir. Bu sürenin sonunda karaciğer histolojisi Hematoksilen Eozin(HE) ve Oil Red O (ORO) boyamalarıyla incelendiğinde fruktozla beslenen grupta makrovizküler ve mikroveziküler steatoz, lobüler inflamasyon ve fibrozis geliştiği saptanmıştır.

Yapılan araştırmalarda, HFCS'nin ve aşırı fruktoz tüketiminin daha ziyade şişmanlık, metabolik değişimler gibi insan sağlığını olumsuz etkileyen faktörlerle

ilişkisi belirlenmeye çalışılmıştır. Yüksek fruktoz içeren bir diyetin, çeşitli patolojik değişiklikler, oksidatif stres, hipertansiyona neden olduğu, beyine de zararlı etkileri bildirilmektedir (Arromdee ve ark.2002;Akhavan ve Anderson 2007;Angelopoulos ve ark.2009).

Armutcu ve ark. (2007) HFCS ile beslenen sıçanlarda artmış tiyobarbiturik asit reaktan madde düzeyleri ve anormal lipit değişiklikleri gözlenmiştir. %10 fruktoz ile beslenen grupta karaciğer dokularının histolojik kesitlerinde en belirgin bulgular olarak hepatosellüler dejeneratif değişiklikler ve zon 1’de,minimal makroveziküler ve mikroveziküler yağlanma olduğunu göstermişlerdir. %20 fruktoz ile beslenen grupta trabeküler karaciğer yapısı %10 fruktoz ile beslenen gruptan daha ciddi olarak etkilenmiştir. Yüksek fruktozla indüklenen dejeneratif değişiklikler zon 1’in çoğu karaciğer hücresinde görüldü; bu hücrelerin büyümüş, parlak ve vakuoller ile dolu köpüklü sitoplazmaları vardı. Bununla beraber çalışmamıza kısmen benzeyen, verilerimizi destekleyen ve aynı zamanda çelişen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda HFCS ile beslenen sıçanların karaciğerinin GLUT2 düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmedi.

Yemekten sonra emilerek portal dolaşıma katılan glikoz GLUT-2 karaciğere taşındığı için GLUT-2 kan şekeri regülasyonunda önemli role sahiptir. GLUT-2 ile pankreas hücrelerine taşınan glikoz insülin salınımına karaciğer dokusu içerisine daha çok karbonhidratın girmesini sağlar bu da dokuda hasara neden olabilir.

Çek Cumhuriyetinde Stejskal ve ark. (2003) tarafından “Tip 2 diyabetes mellituslu kişilerde metabolik kontrol kriteri olarak adiponektin seviyeleri” isimli çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada da toplam 109 olgu değerlendirilmiştir. Sonuç olarak adiponektin seviyeleri Vücut Kitle İndeksi(BMI), açlık kan şekeri, ürisemi, trigliserit, HbA1c ile ters; HDL ile doğru orantılı saptanmıştır. Resistin, leptin ve ObR(Leptin reseptör) ile adiponektin arasında belirgin ilişki saptanmamıştır. Çalışmayı yürütenler sonuç olarak; tip 2 diyabetik hastaların diğer yüksek aterosklerotik risk taşıyan populyasyondan daha düşük serum adiponektin seviyelerine sahip olduğu, iyi glisemik kontrol yapılan hastaların daha yüksek serum adiponektin düzeyine sahip olduğu ve adiponektinin metabolik kontrol ve aterosklerotik risk açısından iyi bir belirteç olduğunu değerlendirmişler. Çalışmamızda kontrol grubuna göre HFCS ve Sükroz grubu adiponektin düzeyi artmıştır. Azalmasını beklediğimiz obezite ile yakından ilişkili marker olan adiponektindeki artış, ratlarda beklenen

değişikliğin görülmesi için kronik yüksek dozda fruktoza maruziyetin gerekli olduğunu düşündürmüştür.

Adiponektinin obeziteyle yakından alakalı olduğunu belirten bir çalışma; Arita ve ark. (1999) ortalama plazma adiponektin düzeylerinin obez hastalardan oluşan bir grupta 3.7 µg/ml olduğunu, buna karşın obez olmayan katılımcılarda bu değerlerin ortalama 8.9 µg/ml düzeyine ulaştığını göstermiştir.

Steppan ve ark. (2002) resistin, farelerde obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Fakat adiponektinin insanlarda insülin direncini azalttığı bilinmektedir.

Yamamoto ve ark. (2002) Japon populasyonunda adiponektinin insülin direnci ile negatif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Filippidis ve ark. tarafından (2005) kronik hemodiyaliz hastalarında insülin direnci ve bu iki adipokinin (adiponektin ve resistin) ilişkisini araştırmaya yönelik bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya 33 diyabetik olmayan kronik HD ve yaş, cinsiyet ve BMI açısından uyumlu 33 kontrol hastası alınmıştır. Hastaların hemodiyaliz öncesi ve sonrası serum adiponektin ve resistin konsantrasyonları ölçülmüştür.

Hemodiyaliz öncesi ölçülen resistin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti ve hemodiyaliz işlemi ile resistin düzeylerinde değişiklik olmamış, giriş ve çıkış resistin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Adiponektin düzeyleri de HD hastalarında (diyaliz öncesi alınan serumda) kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda HFCS ve Sükroz grubunda resistin düzeylerinde anlamlı değişiklik olmaması, insülin direnci oluşması için iki aylık sürenin yeterli olmadığını düşündürmüştür.

Na⁺pompalayan, ATP hidroliz eden ve enerji harcayan Na/K-ATPaz; termogenez, enerji dengesi ve obezite gelişiminde rol oynamaktadır. Enzimin insülin tarafından düzenlenmesi ise tartışmalıdır.

Son yıllarda glukozun Na/K-ATPaz enzimi üzerine etkisi konusunda araştırmalar yapılmış olup; bunların bazılarında glukoz etkisi ile Na/K-ATPaz aktivitesinin arttığı (Suhail ve ark.1987;Finotti ve ark.1989;Levy ve ark.1990; Bilgin 1995) ; bazılarında ise azaldığı rapor edilmiştir (Mazzanti ve ark.1989; Kızıltunç ve ark.1997; Gürbilek ve ark. 2004).

Güleşçi ve ark.(2006) da, in vitro olarak yüksek glukoz konsantrasyonuna (45 mM) maruz bırakılan insan eritrositlerinde Na/K-ATPaz ve Ca⁺² ATPaz aktiviteleri

normal glukoz konsantrasyonuna (6 mM) maruz bırakılan kontrol grubuna göre istatisti ki olarak önemli düzeyde düşük bulmuşlardır.

Koricanac ve ark. (2013) İnsülin düzenlenmesi, doku özelliği, hücre içi dağılım ve bu proteinlerin fonksiyonları ile alakalı olarak GLUT ve Na/K-ATPaz'ın alt birimleri arasında bir paralellik gözlemlemişlerdir. İnsülin direncinde pompanın alfa izoformları, kardiyak GLUT'un değişimi, fruktozca zengin diyetten yararlanan hayvan modelleri arasında da bu benzerliklerin olup olmadığını araştırmışlardır. GLUT'un düzenlenmesinde estradiol'ün rolü ve insülin direnci Na/K-ATPaz çalışılmıştır. Fruktozca zengin diyet, plazma insülin seviyesi ve Homa indeksini artırırken; estradiol tedavisi bu iki parametreyi kontrol seviyesine çekmiştir. GLUT'ların ve pompa alt ünitelerinin, ekspresyondaki ve hücre lokalizasyonundaki değişimler göz önünde bulundurulursa, fruktozdan zengin diyet kardiyak glukoz transportunu olumsuz yönde etkilerken aksine Na/K-ATPaz fonksiyonu uyarılmaktadır. Diyet ve hormon tedavisi ile indüklenen insülin düzeyleri, kardiyak GLUT moleküllerdeki değişimlere aracılık edebilir. Bizim çalışmamızda HFCS ve Sükroz gruplarında karaciğer dokusu Na/K-ATPaz'ı azalmıştır. Bu azalma fruktozun daha çok olduğu HFCS grubunda, Sükroz grubuna göre daha fazladır.

Lannello ve ark. (2007) Na/K-ATPaz'ın hiperglisemik, hiperinsülinemik diyabetik farelerde, karaciğer ve böbreğinde azaldığını göstermişlerdir. Bunun tersine, streptozotosin verilen hipoinsülinemik diyabetik farelerde, karaciğer ve böbreğinde arttığını bulmuşlardır. Obez hastaların yağ dokusunda da, Na/K-ATPaz'ın azaldığı ve ortalama kan basıncı, vücut kitle indeksi ile negatif korelasyonu gösterilmiştir. İn Vitro, glukagon uygulaması da Na/K-ATPaz üzerinde inhibitör etki yapmıştır. İnsan ve hayvan obezitesinin hiperinsülinemiye bağlı olarak doku Na/K-ATPaz azalması ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Sonuç olarak bu çalışmada, HFCS ve Sükroz ile beslenen ratlarda karaciğer dokusundaki Na/K-ATPaz enzim aktivitesinde azalma görülmüştür. Fruktozdan zengin diyetle beslenmenin obezite için önemli bir risk faktörü olduğu ve Na/K-ATPaz aktivitesindeki değişimlere aracılık ettiği sonucuna vardık.

6. SONUÇLAR

Çağımızın hastalığı olan metabolik sendrom, HFCS'nin yiyecek ve içeceklerle yüksek oranda girmeye başlamasıyla aynı doğrultuda toplumda görülme sıklığı da giderek artmaktadır. Deneysel çalışmalarda fruktozdan zengin diyetle beslenen hayvanlarda metabolik sendrom oluştuğu gösterilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

Standart yemin yanında, içme suyu içerisine HFCS çözeltisi, sükroz, nişasta ilave ederek beslediğimiz sıçanlarda kilo artışı olduğunu saptadık.

Kontrol, HFCS ve Sükroz grupları arasında HbA1c değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Kontrol, HFCS, Sükroz grupları karşılaştırıldığında adiponektin düzeylerinde anlamlı bir artış olurken, sükroz ve HFCS grupları kıyaslandığında farklılık gözlenmemiştir. Adipositlerden salgılanan adipokinler inflamasyon ve insülin rezistansı ile ilişkilidir. Bu nedenle adipokinlerin daha iyi anlaşılması diyabet ve karaciğer yağlanmasına yol açan mekanizmaların anlaşılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini mümkün kılacaktır.

Kontrol, HFCS ve Sükroz grupları arasında resistin değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Kontrol, HFCS ve Sükroz grupları arasında glukoz değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Kontrol, HFCS ve Sükroz grupları arasında GLUT2 değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Karaciğer dokusu Na/K-ATPaz değerleri karşılaştırıldığında HFCS ve Sükroz gruplarında Na/K-ATPaz azalmıştır. Bu azalma fruktozun daha çok olduğu HFCS grubunda, Sükroz grubuna göre daha fazladır. Na/K-ATPaz değerlerinde bu anlamlı değişim hücrenin fonksiyonlarını etkileyebilir. Fruktozdan zengin diyetle beslenmenin Na/K-ATPaz aktivitesindeki değişimlere aracılık ettiği sonucuna vardık. Ayrıca adiponektin düzeyleri artmış HFCS ve Sükroz ile beslenmiş ratlarda, yüksek adiponektinin insülin sensitivitesinde iyileşme sağladığı bilinmektedir. Ancak iki aylık bir beslenme süresinde adiponektin aktivite artışı olduğu halde, uzun sürelerde nasıl etki oluşacağı bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

- Abeywardena MY, McMurchie EJ, Russell GR, et al: Species variation in the ouabain sensitivity of cardiac Na/K-ATPase. A possible role for membrane lipids. *Biochem Pharmacol.* 1984; 33: 3649-54.
- Ackerman Z, Oron-Herman M, Grozovski M, Rosenthal T, Pappo O, Link G, Sela BA. Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *Hypertension.* 2005 May; 45(5): 1012-8.
- Akalın PP Beta-Endorfinin Kan Glukoz Düzeylerine Etkileri, S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Konya, 2007 (Tez Danışmanı: Prof.Dr. Nuri BAŞPINAR).
- Akbulut S. The effect of erythropoietin application on erythrocyte Na/K-ATPase activities in patients with diabetic polyneuropathy. 2008; 38(1): 13-7.
- Akhavan T, Anderson GH. Effects of glucose-to-fructose ratios in solutions on subjective satiety, food intake, and satiety hormones in young men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007 86(5): 1354-1363.
- Allen JC, Navran SS, Seidel CL, et al: Intracellular Na⁺ regulation of Na⁺ pump sites in cultured vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol.* 1989; 256: C786-92.
- Alzamendi A, Giovambattista A, Raschia A, Madrid A, Gaillard RC, Rebolledo O, Gagliardino JJ, Spinedi E. Fructose-rich diet-induced abdominal adipose tissue endocrine dysfunction in normal male rats. *Endocrine.* 2009; 35(2): 227-32.
- Angelopoulos TJ, Lowndes J, Zukley L, Melanson KJ, Nguyen V, Huffman A, Rippe JM. The Effect of High-Fructose Corn Syrup Consumption on Triglycerides and Uric Acid. *J. Nutr.* 2009; 139(6): 1242 - 1245.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Macda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipocyte specific protein. Adiponectin in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1999; 257: 79- 83.
- Armutçu F, Kanter M, Gürel A, Unalacak M. Excessive Dietary Fructose is Responsible for Lipid Peroxidation and Steatosis in the Rat Liver Tissues. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2007, 27: 164- 9
- Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *Journal of Rheumatology.* 2002; 29(11): 2403- 6.
- Aydemir-Koksoy A, Allen JC. Regulation of Na⁺ pump expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 280: H1869-74.
- Barr DJ, Green HJ, Lounsbury DS, et al: Na/K-ATPase properties in rat heart and skeletal muscle 3 mo after coronary artery ligation. *J Appl Physiol.* 2005; 99: 656-64.
- Bertorello AM, Katz AI. Short-term regulation of renal Na/K-ATPase activity: physiological relevance and cellular mechanisms. *Am J Physiol.* 1993 265: F743-55.

- Bilgin R. Glukozun Eritrosit Zarlarında Bulunan Na⁺-K⁺ ATPaz ve Ca⁺⁺ ATPaz enzim Aktivitelerine Etkisinin İn Vitro ve İn Vivo Koşullarda Araştırılması. Ç. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Adana, 1995 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. S. Seyhan TÜKEL).
- Bizeau ME, Pagliassotti MJ. Hepatic adaptations to sucrose and fructose. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2005; 54: 1189– 1201.
- Blanco G, DeTomaso AW, Koster J, Xie ZJ, Mercer RW. The-subunit of the Na/K-ATPase has catalytic activity independent of the-subunit. *J Biol Chem*. 1994; 269: 23420-5.
- Blanco G, Mercer RW. Isozymes of the Na/K-ATPase: heterogeneity in structure, diversity in function. *Am J Physiol*. 1998; 275: 633-50.
- Bocarsly ME, Powell ES, Avena NM, Hoebel BG. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats. Increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacology, biochemistry and behaviour*. 2010; 97; 101-6.
- Bozok Z. Yukarı akışlı anaerobik filtre reaktöründe glikoz giderim kinetiğinin araştırılması. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Çevre Mühendisliği Anabilimdalı, Yüksek Lisans Tezi, Adana, 2006 (Tez Danışmanı: Öğr. Gör. Dr. Turan Yılmaz).
- Bray G. Fructose should we worry? *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 127–31.
- Chen S, Noguchi Y, Izumida T, Tatebe J, Katayama S. A comparison of the hypotensive and hypoglycaemic actions of an angiotensin converting enzyme inhibitor, an AT1a antagonist and troglitazone. *J Hypertens*. 1996; 14: 1325-30.
- Cordain L, Eades MR, Eades MD. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2003; 136(1): 95-112.
- Clausen T. Clinical and therapeutic significance of the Na⁺,K⁺ pump. *Clinical Science (Lond)*. 1998; 95: 3-17.
- Dağlar C. Diabetes Mellitus Hastalarda Diabet Yılıının Eritrosit Membranı Na K ATPaz Enzim Aktivitesi, MDA, DHEAS ve Lipidler Üzerine Etkisinin Araştırılması. Selçuk Üniversitesi, Doktora Tezi, Konya, 2000 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Gürbilek).
- Doucet A. Function and control of Na/K-ATPase in single nephron segments of the mammalian kidney. *Kidney Int*. 1988; 34: 749-60.
- Efrat S. Making sense of glucose sensing. *Nat. Genet*. 1997; 17 (3): 249-50.
- Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76: 911-22.
- Emad Z. The Relationship Between Fructose Consumption and Risk of Obesity in Two Aboriginal Populations. Université de Montréal Département de Nutrition Faculté de Médecine. Canada, 2009 (A été évalué par un jury compose des personnes suivantes: Dr. Jean-Marie Ékoé : président-rapporteur, Dr. Lise Coderre : membre du jury, Dr. Olivier Receveur : directeur de recherche).

- Filippidis G, Liakopoulos V, Mertens PR, Kiropoulos T, Stakias N, Verikouki C, et al. Resistin serum levels are increased but not correlated with insulin resistance in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2005; 23: 421-8.
- Finotti P, Verbaro R. *Med. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1989; 11(4); 263-7.
- Forshee R, Storey M, Allison D, et al: A critical examination of the evidence relating high fructose corn syrup and weight gain. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2007; 47(6): 561-82.
- Freitas HS, Schaan BD, Seraphim PM, Nunes MT, Machado UF. Acute and short-term insulin-induced molecular adaptations of GLUT2 gene expression in the renal cortex of diabetic rats. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2005; 237 (1-2):49-57.
- Girardet M, Geering K, Gaeggeler HP, et al. Control of transepithelial Na⁺ transport and Na/K-ATPase by oxytocin and aldosterone. *Am J Physiol.* 1986; 251: F662-70.
- Guillam MT, Hümmeler E, Schaerer E, Yeh JI, Birnbaum MJ, Beermann F, Schmidt A, Dériaz N, Thorens B, Wu JY. Early diabetes and abnormal postnatal pancreatic islet development in mice lacking Glut-2. *Nat. Genet.* 1997; 17(3): 327-30.
- Gürbilek M, Dağlar C, Aköz C. The effect of disease duration on of erythrocyte membrane Na/K-ATPase enzyme activity, lipid peroxidation, and DHEA(S), glucose and lipid levels in the diabetis mellitus patients. *Turk J of Biochem.* 2004; 29(39); 237-42.
- Gürel A, Armutçu F, Damatoğlu Ş, Unalacak M, Demircan N. Evaluation of erythrocyte Na/K-ATPase and superoxide dismutase activities and malondialdehyde level alteration in coal miners. *Eur J Gen Med.* 2004; 1(4): 22-28.
- Güleşçi N. Kapsaisin ve tarçının(cinnamon)yüksek glukoz konsantrasyonlarına maruz bırakılan insan eritrositlerinde(in vitro)protein glikolizasyonu, Na/K-ATPaz, Ca⁺⁺ATPaz ve lipid peroksidasyonu düzeylerine etkisinin araştırılması. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans tezi, Kahramanmaraş, 2006 (Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Naciye Kurtul).
- Hanover LM, White JS. Manufacturing composition and application of fructose. *Journal of Clinical Nutrition.* 1993; 58: 724-32.
- Harik SI, Doui GH, Dick APK. Specific ouabain binding to brain microvessels and choroids plexus, *J Cereb blood flow metab.* 1985; 36: 333-8.
- Hinojos CA, Doris PA. Altered subcellular distribution of Na/K-ATPase in proximal tubules in young spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2004; 44: 95-100.
- Hootman SR, Jones JE, Kapoor R, Nguyen KL, de Ondarza J. Sodium, potassium-activated adenosine triphosphatase activity is impaired in the guinea pig pancreatic duct system in streptozotocin-induced diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 243: 869-873.
- Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev.* 2005; 63: 133-57.

- Jorgensen PL. Structure, function and regulation of Na/K-ATPase in the kidney. *Kidney Int.* 1986; 29: 10-20.
- Kamran M, Peterson RG, Dominguez JH. Overexpression of GLUT2 gene in renal proximal tubules of diabetic Zucker rats. 1997; 8(6): 943-8.
- Kızıltunç A, Akçay F, Polat F, Kuskay S, Sahin YN. Reduced lecithin: Cholesterol acyltransferase(LCAT) and Na/K-ATPase activity in diabetic patients. *Clinical Biochemistry.* 1997; 2: 177-82.
- Kjeldsen K, Bjerregaard P, Richter EA, et al: Na/K-ATPase concentration in rodent and human heart and skeletal muscle: apparent relation to muscle performance. *Cardiovasc Res.* 1988; 22: 95-100.
- Koricanac G, Tepavcevic S, Romic S, Milosavljevic T, Stojiljkovic M, Zakula Z. Expression and Cellular Distribution of Glucose Transporters and Alpha Subunits of Na/K-ATPase in the Heart of Fructose-fed Female Rats: The Role of Estradiol. *Horm Metab Res.* 16 Sep. 2013.
- Köksoy A. Na/K-ATPase. A Review. *Journal of Ankara Medical School.* 2002; 24 (2): 73-82.
- Lannello S, Milazzo P, Belfiore F. Animal and human tissue Na, K-ATPase in normal and insulin-resistant states: regulation, behaviour and interpretative hypothesis on NEFA effects. 2007; 8(3): 231-51.
- Lemieux RU, Huber GA. Chemical synthesis of sucrose. *J.Amer. Chem. Soc.* 1953; 75 (16): 4118.
- Levy J, Sowers JR, Zemel MB. Abnormal Ca^{++} -ATPase activity in erythrocytes of non-insulin-dependent diabetic rats. *Horm. Metab. Res.* 1990; 22: 136-140.
- Li R, Thorens B, Loeken MR. Expression of the gene encoding the high-Km glucose transporter 2 by the early postimplantation mouse embryo is essential for neural tube defects associated with diabetic embryopathy. *Diabetologia.* 2007; 50 (3): 682-9.
- Light HR, Tsanzi E, Gigliotti J, Morgan K, Tou JC. The type of caloric sweetener added to water influences weight gain, fat mass, and reproduction in growing Sprague–Dawley female rats. *Exp Biol Med (Maywood).* 2009; 234: 651–61.
- Lingrel JB, Kuntzweiler T. Na/K-ATPase. *J Biol Chem.* 1994; 269:19659-19662.
- Mazzanti L, Rabini RA, Testa I, Bertoli E. Modifications induced by diabetes on the physicochemical and functional properties of erythrocyte plasma membrane. *European J. Clin. Invest.* 1989; 19: 84-9.
- McDonough AA, Geering K, Farley RA. The sodium pump needs its subunit, *Faseb J.* 1990; 4: 1598-1605.
- Melanson K, et al. "Eating Rate and Satiation." Obesity Society (NAASO). Annual Meeting. Hynes Convention Center, Boston, Massachusetts. October 20–24, 2006.

- Melanson KJ, Zukley L, Lowndes J, Nguyen V, Angelopoulos TJ, Rippe JM. Effects of high-fructose corn syrup and sucrose consumption on circulating glucose, insulin, leptin, and ghrelin and on appetite in normal-weight women. *Nutrition*. 2007; 23: 103–2.
- Melanson KJ, Angelopoulos TJ, Nguyen V, Zukley L, Lowndes J, Rippe JM. High-fructose corn syrup, energy intake, and appetite regulation. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1738-44.
- Miraski B. Sugar's money, influence continue to plague domestic candy companies, VRL.
- Nabors LO. *American Sweeteners* ss. 2001; 374-5.
- Navarro-Cid J, Maeso R, Perez-Vizcaino F, Cachafeiro V, Ruilope LM, Tamargo J et al. Effects of losartan on blood pressure, metabolic alterations and vascular reactivity in the fructose-induced hypertensive rat. *Hypertension*. 1995; 26: 1074-8.
- Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*, Third Edition. 2000; 296-9, 363- 6.
- Nemoto J, Muto S, Ohtaka A, et al: Serum transcriptionally regulates Na/K-ATPase gene expression in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol*. 1997; 273: C1088-99.
- Novelli ELB, Diniz YS, Galhardi CM, Ebaid GMX, Rodrigues HG, Mani F, Fernandes AAH, Cicogna AC, Novelli Filho JLVB. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab Anim*. 2007; 41: 111- 9.
- Okegbile EO, Odusan O, Adeola O. Erythrocyte membrane digoxin-sensitive Na/K-ATPase of non-insulin dependent diabetic humans. *Biosci Rep*. 1997; 17: 499-506.
- Oner P, Oztas B, Kocak H. Brain cortex Na/K-ATPase activities in streptozotocin-diabetic and pentylenetetrazol-epileptic rats. *Pharmacol Res*. 1997; 36: 69-72.
- Öztürk H. Proje tabanlı deney uygulamaları, Hacettepe Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Kimya Öğretmenliği, Ankara, 2007.
- Petersen AC, Murphy KT, Snow RJ, et al: Depressed Na/K-ATPase activity in skeletal muscle at fatigue is correlated with increased Na/K-ATPase mRNA expression following intense exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005; 289: 266-74.
- Pressley TA. Phylogenetic conservation of isoform-specific regions within alpha subunit of Na/K-ATPase. *Am J Physiol*. 1992; 262: 743-51.
- Pressley TA. Structure and function of the Na⁺,K⁺ pump: Ten years of molecular biology. *Miner Electrolyte Metab*. 1996; 22: 264-271.
- Raccach D, Fabreguets C, Azulay JP, Vague P. Erythrocyte Na/K-ATPase activity, metabolic control and neuropathy in IDDM patients. *Diabetes Care*. 1996; 19: 564-68.
- Rahmani JD, Mourayre Y, Vague P, Boyer J, Juan-Vague I. In vivo insulin effect on ATPase activities in erythrocyte membrane from insulin dependent diabetics. *Diabetes*. 1987; 36: 991-5.

- Reeves AS, Collins JH, Schwartz A. Isolation and characterization of Na/K-ATPase proteolipid. *Biochem Biophys Res Commun*. 1980; 95: 1591-98.
- Rizkalla SW. Health implications of fructose consumption: A review of recent data. *Nutrition & Metabolism*. 2010; 7: 1-17.
- Robinson JD, Flashner MS. The Na-K ATPase, Enzymatic and Transport Properties. *Biochem. Biophys. Acta*. 1979; 549: 145-176.
- Rodriguez HJ, Hogan WC, Hellman RN, et al: Mechanism of activation of renal Na/K-ATPase in the rat: effects of potassium loading. *Am J Physiol*. 1980; 238: F315-23.
- Ross AP, Bartness TJ, Mielke JG, Parent MB. A high fructose diet impairs spatial memory in male rats. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2009; 92: 410–416.
- Sánchez-Lozada LG, Mu W, Roncal C, Sautin YY, Abdelmalek M, Reungjui S, Le M, Nakagawa T, Lan HY, Yu X, and Johnson RJ. 81 Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *Eur J Nutr*. 2010 February; 49(1): 1–9.
- Santer R, Groth S, Kinner M, Dombrowski A, Berry GT, Brodehl J, Leonard JV, Moses S, Norgren S, Skovby F, Schneppenheim R, Steinmann B, Schaub J. The mutation spectrum of the facilitative glucose transporter gene SLC2A2 (GLUT2) in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Hum. Genet*. 2002; 110 (1): 21-9.
- Schmidt TA, Kjeldsen K. Human myocardial Na/K-ATPase-quantification, regulation and relation to Ca. *Cardiovascular Research*. 1998; 37: 335-345.
- Shapiro A, Mu W, Roncal C, Cheng KY, Johnson RJ, Scarpace PJ. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 295:R1370–5.
- Sheludiakova A, Rooney K, Boakes RA. Metabolic and behavioural effects of sucrose and fructose/glucose drinks in the rat. *Eur J Nutr*. 2011;DOI 10.1007/s00394-011-0228-x.
- Songu-Mize E, Liu X, Stones JE, et al: Regulation of Na/K-ATPase alpha-subunit expression by mechanical strain in aortic smooth muscle cells. *Hypertension*. 1996; 27: 827-32.
- Stejskal D, Ruzicka V, Adamovska S, Jurakavo R. Adiponectin concentrations as a criterion of metabolic control in persons with type 2 diabetes mellitus? *Biomed Papers*. 2003; 147(2), 167-172.
- Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*. 2002; 13: 18-23.
- Suhail M, Rivzi SI. Red cell membrane Na/K-ATPase in diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 146(1): 179–186.
- Suzue K, Lodish F, Thorens B. Sequence of the mouse liver glucose transporter, *Nucleic Acids Research*. 1989; 17,10099.

- Stolarczyk E, Le Gall M, Even P, Houllier A, Serradas P, Brot-Laroche E, Leturque A. Loss of sugar detection by GLUT2 affects glucose homeostasis in mice". In Maedler, Kathrin. PLoS ONE. 2007; (12): e1288.
- Sweadner KJ. Two molecular forms of (Na⁺ K⁺)-stimulated ATPase in brain. Separation and difference in affinity for strophanthidin. J Biol Chem. 1979; 254: 6060-6067.
- Sweadner KJ, Goldin SM: Active transport of sodium and potassium ions: mechanism, function, and regulation. N Engl J Med. 1980; 302: 777-83.
- Takeyasu K, Lemas V, Fambrough DM. Stability of Na/K-ATPase alpha-subunit isoforms in evolution. Am J Physiol. 1990; 259: 619-630.
- Tappy L, Le KA, Tran C, Paquot N. Fructose and metabolic diseases: New findings, new questions. Nutrition. 2010; 26: 1044–1049.
- Tanyel S. Şeker sanayii alt komisyon raporu, 8.5 Yıllık Kalkınma Planı Gıda Sanayi Özel İhtisas Komisyonu Raporu, Ankara, 2001.
- Thomson AB, Wild G. Adaptation of intestinal nutrient transport in health and disease. Part I. Dig. Dis. Sci. 1997; 42 (3): 453-69.
- Topcu C. Manyetik alanların MDA, GSH seviyeleri ve Na/K-ATPaz enzim aktivitesi üzerine etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Konya, 2001.
- Uldry M, Ibberson M, Hosokawa M, Thorens B. GLUT2 is a high affinity glucosamine transporter. FEBS Lett. 2002; 524 (1-3): 199-203.
- Urayama O, Sweadner KJ. Ouabain sensitivity of the alpha 3 isozyme of rat Na/K-ATPase. Biochem Biophys Res Commun 1988; 156: 796-800.
- Ün R. Nişasta ve nişasta bazlı şekerler alt komisyon raporu, 8.5 Yıllık Kalkınma Planı Gıda Sanayi Özel İhtisas Komisyonu Raporu, Ankara, 2001
- Xie Z, Askari A. Na/K-ATPase as a signal transducer. Eur J Biochem. 2002; 269: 2434-2439.
- Xing SS, Bi XP, Tan HW, Zhang Y, Xing QC, Zhang W. Overexpression of interleukin-18 aggravates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in fructose-fed rats. Mol Med. 2010 Nov-Dec; 16(11-12): 465-70.
- Vos M, Kimmons J, Gillespie C, Welsh J, Blanck H: Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Medscape J Med. 2008; 10(7):160.
- Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. Clin Sci (Lond). 2002; 103:137-42.
- <http://www.kimyaegitimi.org/sites/default/files/kimyaegitimiogrencideneyleri/karbonhidratlar.pdf> 2007.

<http://www.turkhipertansiyon.org/pdf/14kongre>, sunular. Dursun B. Fruktöz, ürik asit ve vasküler etkileri. 19Mayıs 2012; 14: 4-9.

http://www.gidamo.org.tr/resimler/ekler/938b20f9f210570_ek.pdf.dergi=45/Yüksek fruktozlu mısır şurubu. 5 Haziran 2011.

http://www.hbogm.meb.gov.tr/modulerprogramlar/Karbonhidratların_Özellikleri, 2 Haziran 2006.