

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR

**İZOLE SIÇAN KALBİNDE İSKEMİ REPERFÜZYON
HASARINA BAĞLI OLUŞAN HEMODİNAMİK
YANITLARA YÜKSEK FRUKTOZLU VE YÜKSEK
GLUKOZLU DİYETİN ETKİSİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Serap TOPCU ÖZEN

Referans no: 10059998

EDİRNE-2014

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR

**İZOLE SIÇAN KALBİNDE İSKEMİ REPERFÜZYON
HASARINA BAĞLI OLUŞAN HEMODİNAMİK
YANITLARA YÜKSEK FRUKTOZLU VE YÜKSEK
GLUKOZLU DİYETİN ETKİSİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Serap TOPCU ÖZEN

Destekleyen Kurum: TÜBAP-2012/27

Tez No:

EDİRNE-2014

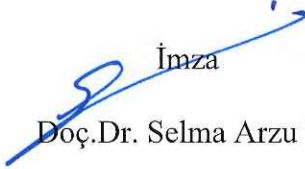
T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

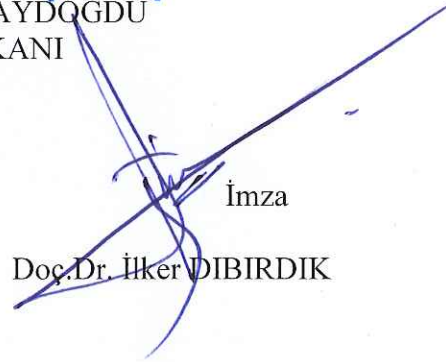
O N A Y

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Serap TOPCU ÖZEN tarafından tez başlığı “ **İzole Sıçan Kalbinde İskemi Reperfüzyon Hasarına Bağlı Oluşan Hemodinamik Yanıtlara Yüksek Fruktozlu ve Yüksek Glukozlu Diyetin Etkisi** ” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı **11/12/2014** tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “**Yüksek Lisans Tezi**” olarak kabul edilmiştir.


İmza

Prof.Dr. Nurettin AYDOĞDU
JÜRİ BAŞKANI


İmza
Doç.Dr. Selma Arzu VARDAR


İmza
Doç.Dr. İlker DİBİRDİK

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Tammam SİPAHİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince beni yetiştiren, benden yardımlarını esirgemeyen, bilimsel katkıları ile bana yol gösteren, sonsuz sabrı ve hoşgörüsünden dolayı tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR'a, eğitimimde emeği olan emekli hocamız Prof. Dr. Kadir KAYMAK, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK, Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU ve Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK'a ve tez çalışmamda yardımlarından dolayı Prof. Dr. Necdet SÜT, Dr. Orkide PALABIYIK, Uzm. Dr. Aziz KARACA ve Zuhâl GÖKSU'ya, çalışmama destek veren TÜBAP'a ayrıca her zaman yanımda olan ailem ve eşim Emrah ÖZEN'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
FRUKTOZDAN ZENGİN BESLENME	3
GLUKOZDAN ZENGİN BESLENME	8
MİYOKARDİYAL İSKEMİ VE REPERFÜZYON	10
LANGENDORFF İZOLE PERFÜZE KALP SİSTEMİ	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
BULGULAR	26
TARTIŞMA	39
SONUÇLAR	45
ÖZET	47
SUMMARY	49
KAYNAKLAR	51
RESİMLEMELER LİSTESİ	57
ÖZGEÇMİŞ	59
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ATP	: Adenozin Trifosfat
Ca⁺	: Kalsiyum
CPT-1	: Karnitin palmitoiltransferaz -1
dp/dt_{maks}	: Maksimum sol ventrikül basınç değişimi
dp/dt_{min}	: Minimum sol ventrikül basınç değişimi
EKG	: Elektrokardiyogram
FZ	: Fruktozdan zengin
GLUT-5	: Glukoz taşıyıcısı-5
GLUT-2	: Glukoz taşıyıcısı-2
GZ	: Glukozdan zengin
Hİ1	: İskemi sonrası 1. dakikadaki hemodinamik ölçüm
Hİ2	: İskemi sonrası 60. dakikadaki hemodinamik ölçüm
HK1	: Kontrol hemodinamik ölçüm
K	: Kontrol
NO	: Nitrik oksit
PDH	: Piruvik dehidrojenaz
ROS	: Reaktif oksijen türleri
RPP	: Hız basınç ürünü
SVGB	: Sol ventrikül gelişim basıncı
TG	: Trigliserid
VLDL	: Çok yüksek dansiteli lipoprotein

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde tatlandırıcı olarak glukoz yerine fruktoz kullanımı artmıştır (1). Yüksek miktarda fruktoz tüketilmesi karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerine glukozdan farklı etkiler oluşturmaktadır (2,3). Ayrıca fruktozdan zengin beslenme hiperglisemi, insülin direncinde artış ve hiperinsülinemi gibi diyabetik durumlarda görülene benzer metabolik etkilere yol açmaktadır (4,5). Son yıllardaki bulgulara göre, yüksek miktarda fruktoz içeren besin alımının kalp ve damar sistemi üzerine belirgin etkileri olduğu gösterilmiştir (6). Yüksek fruktoz içeren diyetle beslenen sıçanlarda myokardiyal ve vasküler kompliansın azaldığı bildirilmiştir (7).

Yüksek fruktozlu mısır şurubu içeren besinlerle alınan fruktoz ya da barsak epitelindeki fırçamsı kenarlarda sukrozun sindirimi ile oluşan fruktoz özel bir fruktoz taşıyıcısı olan glukoz taşıyıcısı-5 (GLUT-5) ile barsak hücresine alınır (8,9). Bu işlem sodyuma bağımlı değildir ve enerji gerektirmez.

Fruktoz ve glukozun karaciğerdeki metabolizmasında görülen farklılık insülinin iki bu kez üzerine olan etkisinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Bu durum şu şekilde açıklanabilir. Fruktoz metabolizmasına bakıldığında, önemli bir özellik dikkati çekmektedir. Bu özellik fruktoz kaynaklı ara metabolitlerin insülininden bağımsız bir şekilde direkt olarak glikoliz basamaklarına dahil olup sonuçta TG oluşumuna neden olmasıdır. Üretilen TG karaciğer tarafından yüksek dansiteli lipoproteinler (VLDL) olarak depolanır veya kana verilir. Sonuçta yağ dokusu da yeniden TG sentezler ve depo eder. Böylece yüksek düzeyde fruktoz tüketimi kan yağ asiti düzeylerini yükseltir ve insülininden bağımsız yağ depolanmasına neden olarak şişmanlığa yol açabilir. Fruktozdan zengin beslenmenin obesite ve metabolik

işlevleri olumsuz yönde etkileyici işlevinin altında yatan mekanizma, kısaca bu metabolik süreçleri etkileyerek oluşmaktadır (10).

Fruktozdan zengin beslenmenin kalpteki iskemi ve reperfüzyon yanıtlarına etkisi Joyeux-Faure ve arkadaşlarının (11) 2006 yılında yayınlanan çalışmasında incelenmiştir. Bu çalışmada 4 hafta boyunca fruktozdan zengin diyetle (33.64 gr/100 gr) beslenen sıçanların kalpleri izole edilmiş ve iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulmuştur. İzole kalplerde yapılan hemodinamik incelemelerde reperfüzyonda sol ventrikül basınçlarında ve koroner akımda artış gözlenmiştir. Ayrıca plazma glukoz, trigliserol ve fruktozamin düzeylerine de bakılmıştır. Bu çalışma bulgularına göre plazma glukoz, plazma trigliserol ve plazma fruktozamin düzeylerinde kontrol grubuna göre belirgin artış olduğu saptanmıştır. Yaptıkları çalışmada sadece normal beslenen sıçanlarla fruktozdan zengin beslenen grup karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın bulgularına göre, fruktozdan zengin beslenen grupta ilginç olarak, myokardiyal infarkt alanında azalma bulunmuş ve reperfüzyon periyodundaki hemodinamik parametrelerde kontrol grubundan daha yüksek değerler elde edilmiştir.

Jordan ve arkadaşları da (12), kan glukoz ve insülin düzeyini değiştirmeyecek şekilde fruktozdan zengin beslenme sonrasında benzer kardiyak koruyucu etki saptamış ve bu etkinin bir önkoşullama fenomeni oluşturarak meydana gelebileceğini belirtmişlerdir. Ancak fruktoz metabolizmasına bağlı olarak oluşan trigliserid düzeylerinde artış ve metabolik değişiklikler dikkate alındığında fruktozdan zengin beslenmenin kalpte iskemi sonrasında oluşturacağı hemodinamik ve yapısal değişikliklerin daha fazla çalışma ile desteklenmesinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Fruktozun iştah üzerine etkileri konusunda birçok çalışma yapıldığı söylenebilir. Çalışmalara göre fruktoz, iştahı artırıcı etki göstermekte ve obeziteye neden olmaktadır. Ancak fruktozun kardiyovasküler işlevlere etkileri konusu henüz tam olarak açıklanmış değildir. Bu çalışmada fruktozdan zengin beslenmenin kalpteki hemodinamik yanıtlara etkileri incelenmiştir. Bu amaçla standart yem ile beslenen, glukozdan zengin beslenen ve fruktozdan zengin beslenen sıçanların hemodinamik ölçümleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın bir diğer amacı da fruktozdan zengin beslenmenin iskemi ve reperfüzyon hasarı sonrasında oluşan hemodinamik değişikliklere etkisinin glukozdan zengin ve normal beslenen gruplarla karşılaştırılmasıdır.

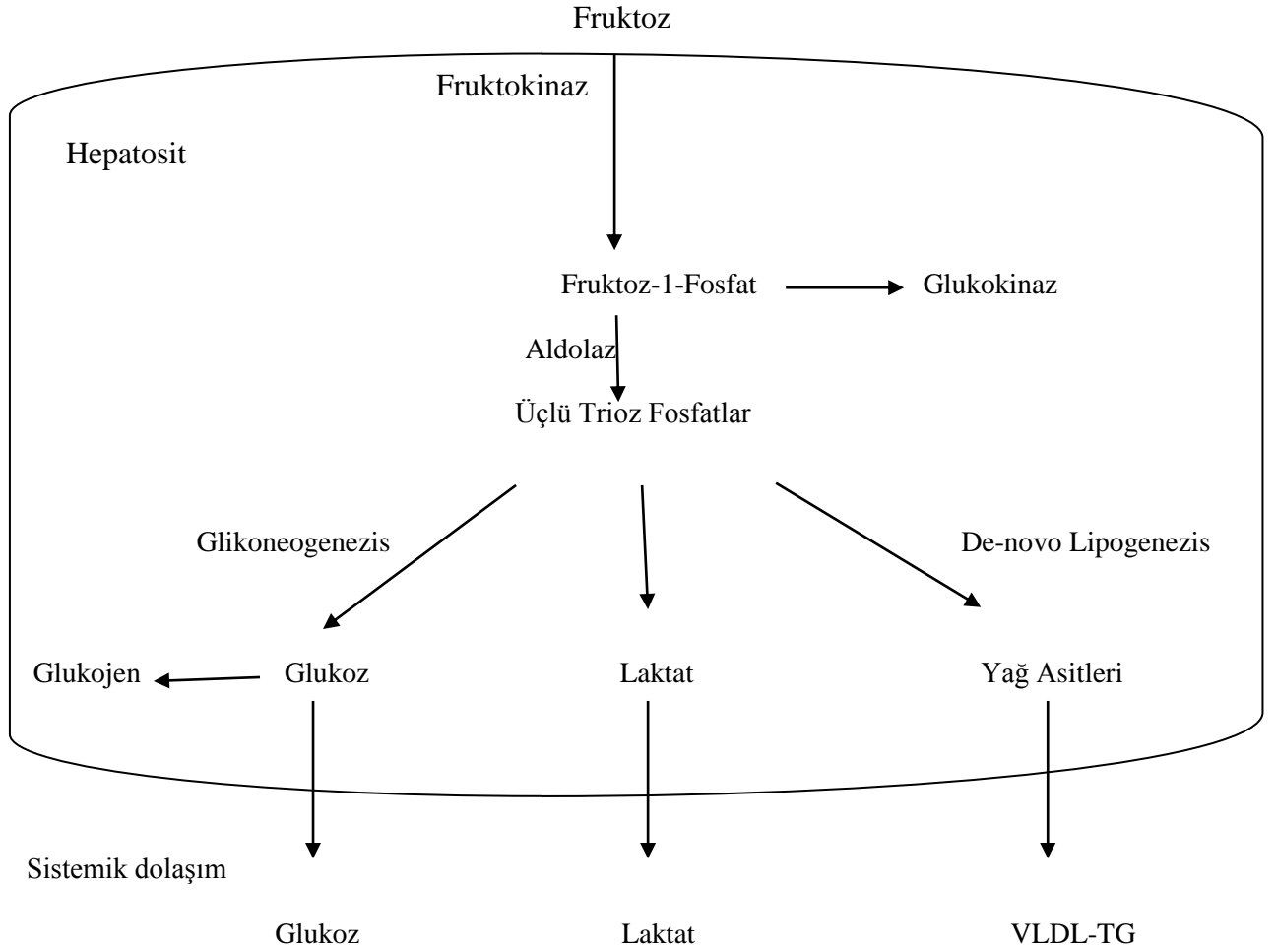
GENEL BİLGİLER

FRUKTOZDAN ZENGİN BESLENME

Bitkilerdeki karbonhidratlar, glukoz, fruktoz, sukroz (fruktoz + glukoz) şeklinde bulunur. Sukroz ucuz ve kolay bir enzimatik yöntemle basit iki bileşenine ayrılabilir. En önemli fruktoz kaynağı hazır gıda üretiminde yaygın olarak kullanılan yüksek fruktozlu mısır şurubudur. Özellikle asitli içecekler başta olmak üzere, tüm tatlandırılmış hazır içecekler, çikolata, kek, şekerlemeler, marmelatlarda kullanılmaktadır. Fruktoz daha sık olarak bal ve meyve sularında glukoz ve sakaroz ile birlikte bulunmaktadır (13). Gıda sektöründe mısırdan elde edilen fruktozun tercih edilmesinin nedeni maliyetinin düşük olması, pek çok ürünle kolayca karışabilmesi, güçlü bir tatlandırıcı olması ve doyma hissini geciktirmesidir (6).

Besinlerle alınan fruktoz, fruktoz taşıyıcısı olan GLUT-5 yoluyla bağırsak hücresine alınır. Bu işlem sodyuma bağımlı değildir ve enerji gerektirmez. Bağırsak hücresine alınan fruktoz GLUT-2 taşıyıcıları ile kana verilir. Daha sonra fruktozun bir kısmı laktata dönüşmekte bir kısmı ise trioz fosfatlar ile glukozu çevrilmektedir. Vücuda alınan ve kana geçen fruktoz karaciğerde tutulmaktadır (13).

Fruktoz karaciğerde fruktokinaz ile metabolize edilip, fruktoz-1-fosfata dönüşür (Şekil1). Daha sonra gliseraldehit, dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehit-3-fosfat olarak adlandırılan üçlü karbon moleküllerine dönüşür. Bu üçlü karbon moleküllerinin bir kısmı glukoneogenezis yoluyla glukozu, bir kısmı da trigliseride dönüşmektedir (13).



Şekil 1. Karaciğer hücresinde fruktoz metabolizması

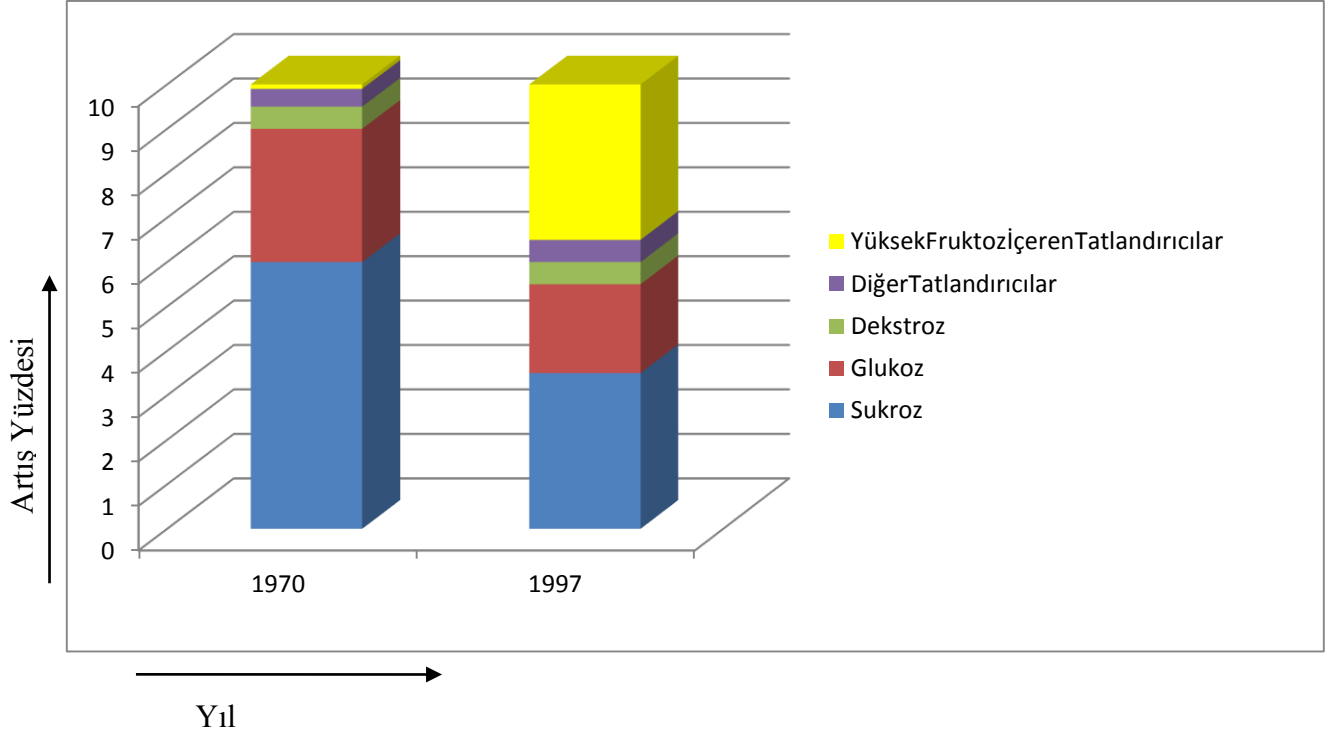
Fruktoz metabolizmasına bakıldığında, önemli bir özellik dikkati çekmektedir. Bu özellik fruktozdan fruktoz-1-fosfatın oluşum basamağının fosfofruktokinaz enziminin bağımsız olmasıdır. Bu durumun nedeni fruktokinaz enziminin düşük K_m değeri nedeniyle fruktoza yüksek düzeyde spesifik olmasından kaynaklanmaktadır (14). Bu özellik fruktozun karaciğer hepatositlerinde hızla metabolize olmasına yol açar. Diğer yandan glukoz metabolizmasına bakıldığında glikoz yıkımındaki ilk basamakta glukokinaz enzimi rol oynamaktadır. Ancak bu enzimin yüksek K_m değeri nedeniyle glukoz fosforilasyon hızı glukozun konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Bu hücre metabolik özelliklerden dolayı, fruktoz kaynaklı ara metabolitler direkt olarak glikoliz basamaklarına dahil olmaktadır. Sonuç olarak, bu durum fruktoz metabolizması sonucunda hızla TG oluşumuna neden olmaktadır.

Fruktozun metabolizması sonucu üretilen TG karaciğer tarafından VLDL olarak depolanır ve kana verilir. Yağ dokusa ulaşan VLDL, yeniden TG sentezler ve TG yağ dokuda depo edilir. Bunun sonucunda yüksek düzeyde fruktoz tüketiminin kan yağ asiti düzeylerini yükselttiği ve insülden bağımsız yağ depolanmasına neden olarak şişmanlığa yol açabildiği belirtilmektedir (10). Fruktozdan zengin beslenmenin obezite ve metabolik işlevleri olumsuz yönde etkileyici rolünün altında yatan mekanizma, kısaca bu metabolik süreçleri etkileyerek oluşmaktadır.

Fruktoz Tüketimi

Yapılan çalışmalarda, beslenme şekillerindeki değişimlerin obeziteyi artırıcı bir etken olduğu gözlemlenmiştir. Son birkaç yılda, toplam enerji artışı ile birlikte, Amerikan tarzı beslenmede tüketilen besin türlerinde tatlandırıcılara doğru yönelim meydana gelmiştir. Fruktoz oranı yüksek meşrubat ve diğer birçok içeceğin tüketiminin artışıyla birlikte doğal olarak fruktoz tüketimi de artmıştır. Aynı zamanda, kahvaltılık tahıllar, fırın ürünleri, çeşniler ve hazır tatlılar yüksek mısır şurubu ile tatlandırılmıştır (15).

Yüksek fruktozlu mısır şurubu, fruktozun enzimatik yöntemlerle dekstroza dönüştürülmesiyle elde edilir (16). Yüksek fruktozlu mısır şurubu, ticari kullanımı 1970 yılında başlamıştır (17). Yüksek fruktozlu mısır şurubu, yiyeceklerde % 90 oranına kadar fruktoz içerebilir. İçecekler ise %55 oranına kadar fruktoz içerebilir (18). 1993 yılında yayımlanan bir makalede fruktozun tahmini ortalama tüketiminin gençlerde 40 gr/gün, yetişkinlerde 29-54 gr/gün olduğu yer almaktadır. Gençlerin tükettiği 40 gr fruktozun 13 gramının doğal yollardan alındığı tahmin edilmektedir. Buna karşın 27 gr kadarı ise ilave kaynaklardan alındığı tahmin edilmektedir (17). Bununla birlikte 1977-1978 yıllarında Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan Tarım Ulusal Gıda Tüketimi Araştırması verileri durumun ciddiyetini göstermesine rağmen dikkate alınmamıştır, çünkü yüksek fruktozlu içeceklerin tüketimi aradan geçen zamanla kayda değer yükseliş göstermiştir (15). Buna ek olarak, 1993 yılında fruktoz kullanımı sadece genel gıda tedariki için genişletilmiştir. 1999 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada, 1970 yılı ile 1997 yıllarında kişi başına düşen sukroz, yüksek fruktozlu mısır şurubu, glukoz şurubu, dekstroz ve diğer tatlandırıcıların (bal, pekmez) kullanım miktarı incelenmiştir. Bu çalışmada 1970'ten 1997 yılına geçişte yüksek fruktoz içeren tatlandırıcıların düzeyinde önemli bir artış dikkati çekmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. 1970 ve 1997 yıllarındaki fruktoz tüketimi miktarı

1970 yılında yaklaşık %1 olan fruktozun tüketimi, 1997 yılına gelindiğinde ciddi bir artış göstermektedir. Aynı çalışmada, glukoz ve fruktoz kullanımı karşılaştırılmış ve bu dönemlerde iki tatlandırıcıda da paralel bir artış gözlemlenmiştir. Böylelikle, Amerikan diyetindeki enerji alımı büyük oranda fruktoz tüketimiyle sağlanmaktadır. Aynı zamanda son iki yılda, artan fruktoz tüketimi ile artan obezite prevalansı paralellik göstermektedir (19).

Fruktoz, Enerji Alımı ve Kilo Alımı

Yüksek fruktozlu diyet hayvanlarda, enerji alımında, vücut ağırlığında ve yağlanmada artış meydana getirmektedir. Buna karşın, insanlardaki etkisi hakkında bilgiler daha az orandadır (20-22). Fruktoz diyetinin kilo alımı üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada, fruktoz tüketiminin etkileri ve vücut ağırlıkları kilolu olan gönüllü bireylerde ölçülmüştür. Çok miktarda (%28 in üzerinde) 10 haftalık fruktoz alımının ardından enerji alımında, vücut ağırlığında, yağ kütlesinde ve kan basıncında artışlar gösterilmiştir (23).

Fruktoz, glukozdan farklı olarak, pankreasın β hücrelerinden insülin salınımını stümile etmez. Bunun nedeni pankreas hücrelerinden insülin salgısının glukozla uyarılması ancak fruktozla uyarılamamasıdır. Çünkü pankreasın β hücrelerinde insülin salgısının glukozla uyarımının gerçekleşmesi için gerekli olan GLUT-2 taşıyıcı proteinler bulunmakta iken

fruktozun hücre içine alınmasını sağlayacak GLUT-5 proteinler bulunmamaktadır. Bu durumda besinlerle vücuda alınan fruktoz insülin salgısını etkileyen bir rol oynamamaktadır (24).

İnsülin vücut yağlanmasının düzenlenmesinde gereklidir ve merkezi sinir sistemini etkileyerek besin alınımı isteğini engelleme ve enerji kullanımını artırmada etkilidir (25, 26). Kısaca, insülin reseptörleri merkezi sinir sisteminin gıda alımı kontrol alanlarında ve enerji homeostazisinin düzenlendiği alanlarda lokalize olmuştur (19). Kaiyala ve ark. (27) yaptığı bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenen köpeklerde, insülinin merkezi sinir sistemine taşınmasında % 60 oranında bir azalmanın obeziteye neden olduğu gösterilmiştir. Yüksek yağlı beslenmeye yanıt olarak vücut ağırlığındaki artış ile merkezi insülin taşıyıcıları arasında ters ilişki vardır.

İsviçre’de 6 ile 14 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada, kilolu çocukların tükettikleri tatlılardaki ve şekerli içeceklerdeki fruktoz miktarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmacılar, bu popülasyondaki LDL konsantrasyonlarındaki artışı fruktoz alımı ile ilişkilendirmişlerdir. Bu durumun da aterosklerotik risk ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (28).

Kemirgenlerde, fruktozlu diyetin hiperlipidemiye yol açtığını gösteren birçok çalışma vardır (29-32). Hermen ve ark (29) yüksek fruktozla beslenen sıçanlarda serum triaçilgliserolünün yükseldiğini göstermiştir. Dolaşımdaki triaçilgliserol konsantrasyonunda fruktozla beslenildiği sürece artışın devam ettiği ve standart pellet yeme geçildiği andan itibaren triaçilgliserol konsantrasyonunun düşüşe geçtiği gözlemlenmiştir. Aynı araştırmacılar, glukoz ile karşılaştırıldığında fruktoz metabolizesiyle oluşan lipidle insan karaciğer kapasitesinin daha büyük olduğu sonucuna varmışlardır. Çünkü yüksek sukroz (fruktoz) artmış serum triaçilgliserol konsantrasyonlara sebep olurken, aynı miktardaki glukoz ise düşük serum triaçilgliserol konsantrasyonlara yol açar (29).

Livesey ve arkadaşlarının (33) 2008 yılında yayınlanan meta analiz çalışmalarında, insanlarda fruktoz alımı ile açlık plazma TG düzeyleri arasındaki ilişkiye bakan 60 çalışma ve fruktozun postprandiyal plazma TG düzeylerine olan etkisine bakan 25 çalışma incelenmiştir. Sağlıklı ve bozulmuş açlık glukozu olan, bozulmuş glukoz toleransı olan, tip 2 diyabetli, koroner kalp hastalığı açısından yüksek risk altında bulunan ve hiperlipidemisi olan bireyler bu meta analize dahil edilmiştir. Araştırmacılar, 50 gr/gün dozunun altında fruktoz tüketiminin tokluk TG düzeylerine anlamlı bir etki yapmadığını, 100 gr/gün dozunun

altında ve ya bu doza eşit fruktoz alımının ise açlık TG düzeylerine etkili olmadığını ancak, tokluk TG düzeylerinde artış oluşturduğunu göstermişlerdir.

Fields ve Lewis yaptıkları çalışmada (34), sıçanları bakırdan zengin ve bakırdan yetersiz olacak şekilde, aynı zamanda tek karbonhidrat kaynağı olarak fruktoz ya da nişasta ile yüksek yağlı diyet oluşturarak beslemişlerdir. Çalışma, fruktoz ile oluşturulan yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanların dolaşımlarında triaçilgliserolün arttığı, fruktozlu fakat bakırdan yoksun diyet ile beslenen sıçanların kan kolesterol düzeylerinde belirgin artış ile sonuçlanmıştır. Nişasta ile elde edilen yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanların kan kolesterol düzeylerinde ise artış gözlenmemiştir.

Fruktoz ve Hipertansiyon

Yayımlanmış birçok deneysel çalışmada yüksek fruktozlu diyetin insülin direnci ve hiperlipidemi gibi hipertansiyonu da tetiklediğini göstermiştir (35-38). Takagawa ve ark. (39) uzun süreli fruktozla beslenmenin (40 hafta) erkek Sprague Dawley cinsi sıçanlarda mezenterik arterlerde bozulmuş vasküler gevşeme meydana getirdiğini göstermişlerdir.

Yüksek kan basıncına sahip bireylerde normal kan basıncına sahip bireylerden nispeten daha belirgin glukoz intoleransı görülmektedir. Ayrıca, hipertansiyonun obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi ve hiperlipidemi ile ilişkisi bilinmektedir. Bu ilişkide fruktoz tüketiminin rolünün belirlenmesi oldukça önemlidir. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, fruktoz tüketiminin insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, hipertriacilgliserolemi yanı sıra hipertansiyonu da indükleyici olduğunu göstermektedir (19).

Amerikan beslenmesinde alınan besinlere eklenen şekerdeki sürekli artış besinlerle fruktoz alımını artırmıştır (40). Framingham kalp çalışmasında (41), meşrubat tüketimi ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi 6039 katılımcı ile değerlendirilmiştir. Çalışmacılar, günde birden fazla meşrubat tüketimi ile metabolik sendrom yaygınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Günde birden fazla meşrubat tüketen bireylerde, kan basıncında artış, bel çevresi kalınlığında artış, açlık plazma glukoz düzeylerinde ve plazma trigliserid düzeylerinde artış, HDL kolesterol düzeylerinde ise azalma saptanmıştır.

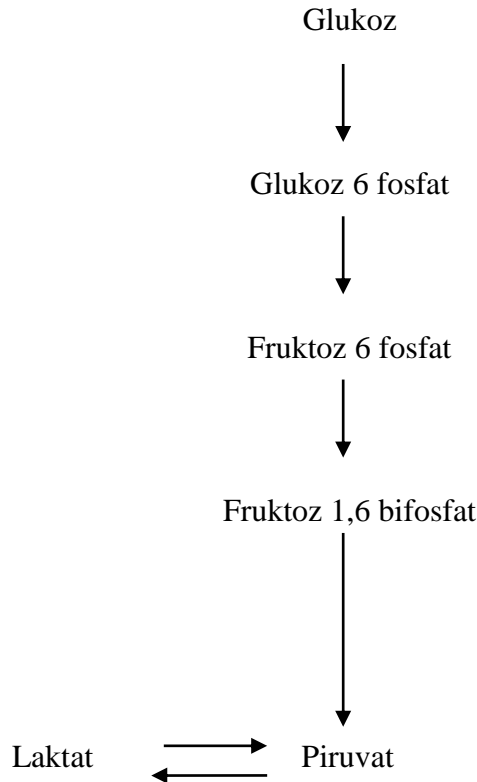
GLUKOZDAN ZENGİN BESLENME

Vücuda besin alımı karbonhidrat içeriği açısından yüksek olduğunda alınan bu karbonhidrat glukozla dönüşerek enerji için kullanılır. Karbonhidratlar vücuda alındığında glukoz olarak kan dolaşımında bulunurlar. Vücuda alınan karbonhidratları iki grupta

incelemek mümkündür. Bu açıdan birinci grubu basit şekerler oluşturmaktadır. Basit şekerler sakaroz (çay şekeri), frktoz (meyve şekeri, karamela, lokum) ve laktoz (süt şekeri) olarak vücuda alınır. Vücuda alındıktan 15-20 dk. içerisinde kana geçerek kan glukoz konsantrasyonlarında belirgin yükselme ve sonrasında düşmeye yol açabilir. Bundan başka kan şekeri üzerine daha yavaş etki gösteren kompleks karbonhidratlar vücuda tahıllar, kuru baklagiller veya sebze tüketimi ile alınabilmektedir. Gerek basit karbonhidrat gerekse kompleks karbonhidrat alımı sonrası tüm bu besin öğeleri glukozla dönüşerek vücutta kullanılmaktadır. Ancak kompleks karbonhidrat alımı, basit karbonhidrat alımına göre daha uygun bir enerji kaynağı olduğu belirtilmektedir (42).

Memeli organizması için glukoz düzeyleri hayati önem taşımaktadır. Kalp için enerji üretiminde en güvenilir kaynak glukozdur (43) .

Kalp için gerekli olan glukoz, kandan ya da glikojen yoluyla hücre içerisinden alınır. Kardiyomiyositlerle glukoz taşınması spesifik taşıyıcılar tarafından düzenlenir. Glukoz alımını düzenleyen taşıyıcılar GLUT ailesine aittir. Bu taşıyıcılar ağırlıklı olarak kardiyomiyositlerin yüzeyine tutunmuş olan GLUT 1 ve GLUT 4 lerdir. Hücre içi glukoz, hızla fosforillenerek heksokinazlar tarafından glukoz 6 fosfata dönüşür. Böylece glikolitik yola girerek piruvata dönüşür (Şekil 3) (44).



Şekil 3. Glukozun laktata dönüşümü: Glikolitik yol

Glukozdan zengin beslenmenin, kan glukoz düzeyini artırdığı ve diyabetüs mellitus oluşumuna neden olarak vücuttaki birçok dokularda ciddi düzeyde hasar meydana getirdiği deneysel ve klinik çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır. Yüksek oranda glukoz alımı, insülin bağımsız metabolik yolların aktive olmasına ve diyabetüs mellitus oluşumuna neden olabilir (45).

Daha önce sıçanlarda yapılan bir çalışmada plazma glukoz konsantrasyonunun diurnal bir şekilde değişim gösterdiği belirtilmiştir. Buna göre sabah saatlerinde glukoz konsantrasyonu minimum düzeydedir. Sıçanların günlük yaklaşık olarak 640 mg düzeydeki glukoz alımı yüksek bir glisemik yanıt oluşturduğu ve plazma glukoz düzeyini önemli ölçüde artırdığı saptanmıştır (46).

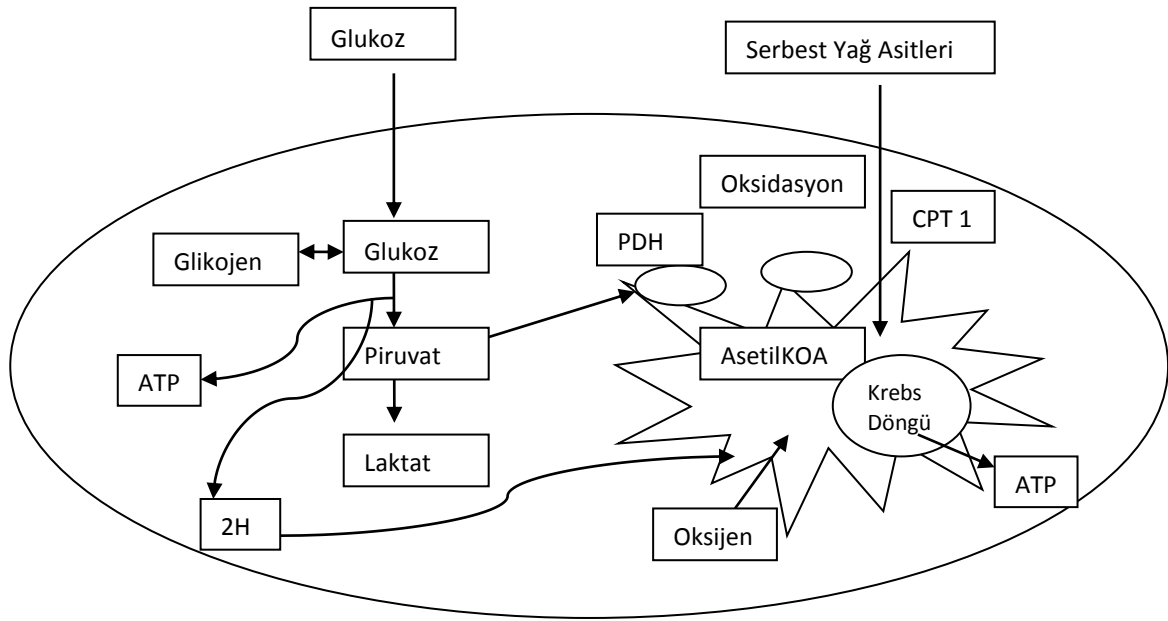
Mlekusch ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, glukozdan zengin beslenme serbest miktarda besin alımı ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda, glukozdan zengin beslenmenin yaşam uzunluğunu %10 oranında azalttığı saptanmıştır (47).

Yüksek glukoz alımına bağlı oluşan kronik hiperglisemi mikrovasküler ve makrovasküler hastalıklara hücrel immünitede belirgin bozukluklara ve bunun sonucunda koroner arter hastalıkları, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi hastalıklara yol açtığı bilinmektedir. Tüm bu bozukluklar sadece yüksek glukoz alımına bağlı olmamakla birlikte tek başına plazma glukoz ya da insülin düzeyinin artmasıyla birlikte olmayıp her ikisinin birlikte etkisine bağlı oluşmaktadır. Bu durumda, plazma glukoz ve insülin düzeyinin birlikte dikkate alındığı glisemik indeks düzeyleri önem kazanmış bulunmaktadır. Glisemik indeks çeşitli yiyeceklerin kan glukoz düzeylerini artırma oranını ve miktarını gösteren bir indeks olarak kabul edilmektedir. Buna göre, karbonhidratlı yiyecekler tüketildikten sonra vücuttaki kan glukoz düzeyi öncelikle yükselmekte daha sonra düşüş göstermektedir. Bu durum glisemik yanıt olarak adlandırılmaktadır. Glisemik yanıt özellikle karbonhidrat içeriğine bağlı oluşan yanıtın diğer standart yiyeceklerle karşılaştırılmasını sağlamaktadır. Vücuda alınan besinler glisemik indeksi düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırılmaktadır. Glisemik indeksin belirlenmesinde glukoz standart alınmaktadır (42).

MİYOKARDİYAL İSKEMİ VE REPERFÜZYON

Fizyolojik koşullar altında, iskemi sırasında kalp kası hücreleri kısa bir süre canlılık gösterirler. Kalp kası hücreleri glikoliz, glikoz oksidasyonu ve yağ asidi oksidasyonu yolları ile enerji kullanır. Kalp, kalp kası hücreleri için birincil enerji substratı olan Adenozin trifosfatı (ATP) oluşturmak için çoğu zaman yağ asitlerini kullanır (48).

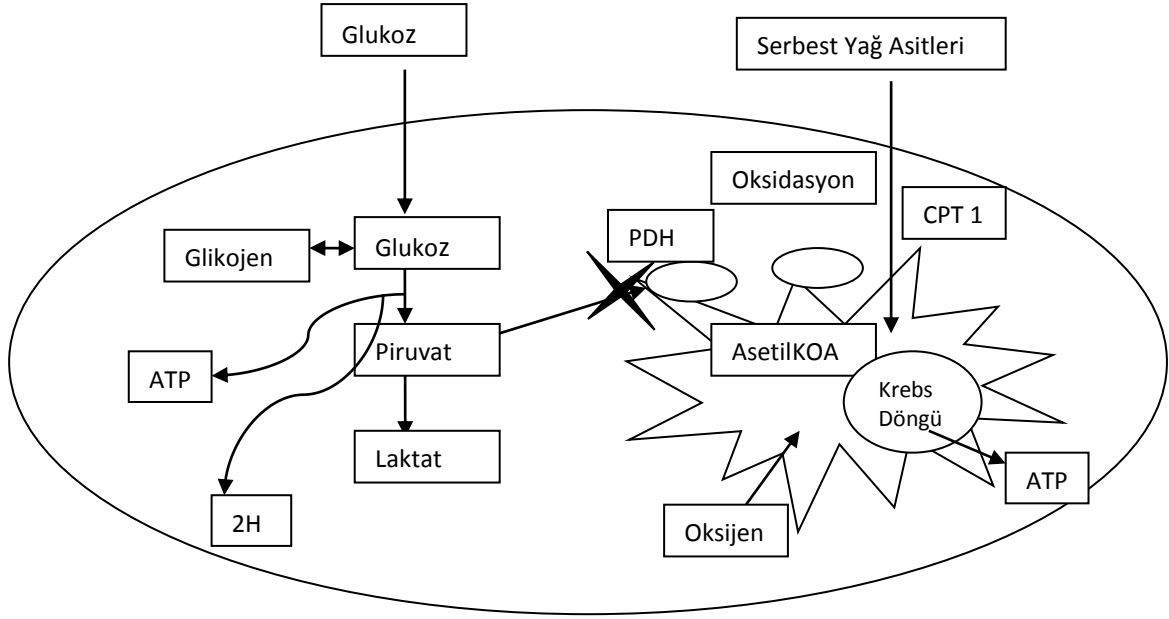
İskemik koşullar altında ise, kalp gerekli enerji üretimi için glikolize gider. Örneğin uzun süren iskemilerde ATP seviyeleri ilk 15 dk. da %65, 40. dk. da %90 azalma gösterir (49). Buna ek olarak, iskemik kalp glikozu katabolize ederek laktik asit üretimine neden olur, böylelikle kalp kasılma gücünde azalma meydana gelir (48, 50). Normal miyokard hücreleri aerobik metabolizmayla birlikte glukoz ve serbest yağ asitlerini kullanarak enerji üretirler (Şekil 4) (49).



ATP: Adenozin trifosfat; **PDH:** piruvik dehidrojenaz; **CPT-1:** karnitin palmitoiltransferaz-1

Şekil 4. Normal miyositlerdeki adenozin trifosfat üretimi

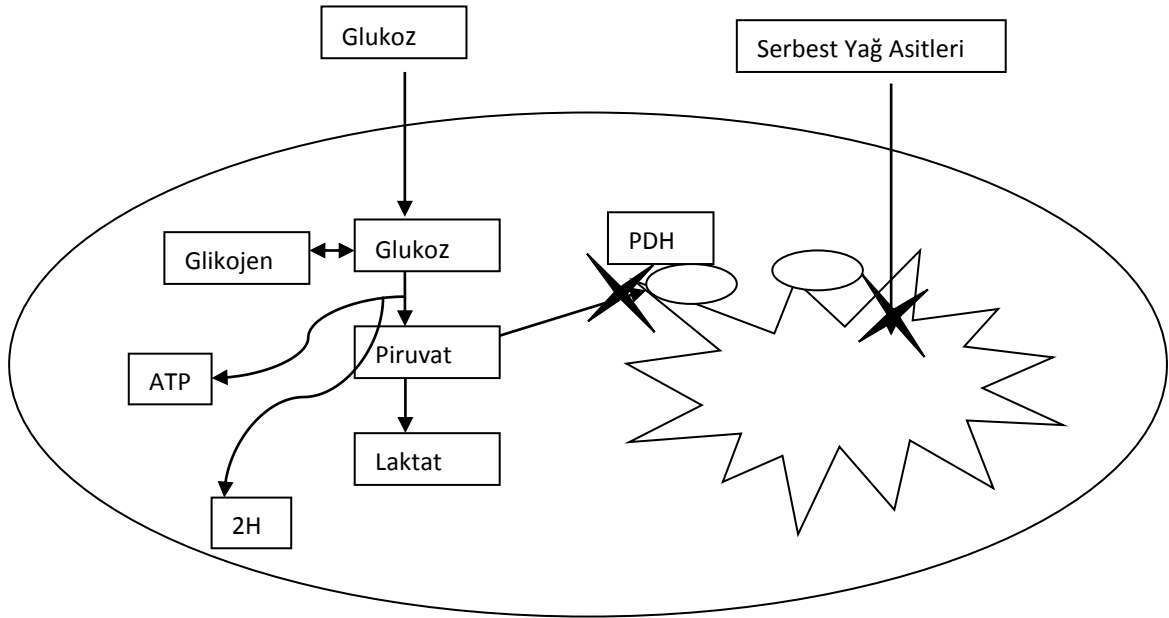
Orta derecedeki iskemilerde, kalp hücreleri enerji üretimi için anaerobik glikoliz yolunu alternatif olarak kullanır. Aynı şekilde enerji üretimini doğrudan yağ asidi oksidasyonu yoluyla da gerçekleştirir. Bununla birlikte, bu yalnız kalbin ihtiyacı olan enerjiyi geçici olarak karşılamaktadır (Şekil 5) (49).



ATP: Adenozin trifosfat; **PDH:** piruvik dehidrojenaz; **CPT-1:** karnitin palmitoiltransferaz-1

Şekil 5. Orta derecedeki iskemide adenozin trifosfat üretimi

Şiddetli iskemide, anaerobik katabolizmayla birlikte glukoz laktik asit üretir. Sonuçta anjin ağrısı ile birlikte kalpte kasılma gücünün azalmasına neden olmaktadır (Şekil 6) (49).



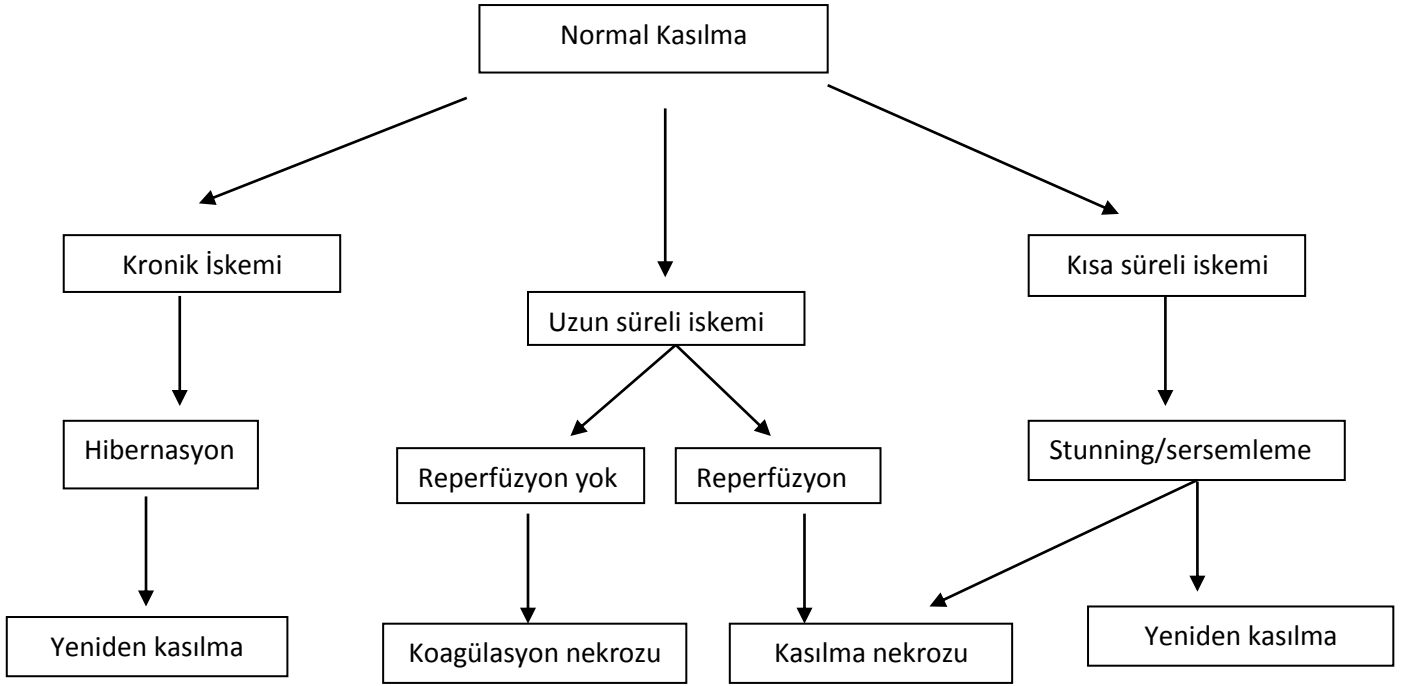
ATP: Adenozin trifosfat; **PDH:** piruvik dehidrojenaz; **CPT-1:** karnitin palmitoiltransferaz-1

Şekil 6. Şiddetli iskemide ATP üretimi

İskemiden sonra, yeterli kan akımı geri gelirse bu durum reperfüzyon olarak adlandırılır. Reperfüzyonda ikincil hasar meydana gelebilir, bu hasar daha küçük olabilir ya da daha büyük olabilir. Buna bağlı olarak reperfüzyon hasarının klinik önemi daha büyüktür. Batı ülkelerinde, akut koroner tıkanmalarının morbidite ve mortalitesinin en önemli nedeni reperfüzyon hasarıdır. Dünya Sağlık Örgütüne göre, 2020 yılına kadar dünya çapında başlıca ölüm nedeni reperfüzyon hasarı olacaktır (51).

Bu nedenle, sağ kalımı arttırmak, kalp hastalığı olanların yaşam kalitesini arttırmak ve geleceği korumak için kalbin patofizyolojisini anlamak önem arz etmektedir (52).

Birçok koşul iskekiye neden olabilir. Örneğin, koroner arterdeki ateroskleroz koroner arter lümen çapını azaltır. Kan akış kaybının 20 dk. sonrasında kalp kasında nekroz meydana gelir. Bu nedenle, nekroz oluşmadan önce iskemik kalp kasında reperfüzyon gereklidir. Erken miyokardiyal reperfüzyon kalp kasılma gücünü artırır ve enfarktüs boyutunu azaltır. İskemi olduğunda, koroner lümen yüzey alanının %75 inden fazlası kaybolur. Bunun sonucunda koroner kan akımında azalma meydana gelir. Kalpte tekrarlanan fakat öldürücü olmayan iskemilerde hibernasyon/bekleme denilen durum meydana gelir. Kan akımının, 20 dakikadan fazla süren, tam kaybı kan koagülasyonuna bağlı olarak nekroza ya da miyokardiyal nekroza yol açabilir. Kısa süreli iskemiden sonra erken dönem reperfüzyon kalpte geçici sersemlemeye neden olabilir (Şekil 7) (53).

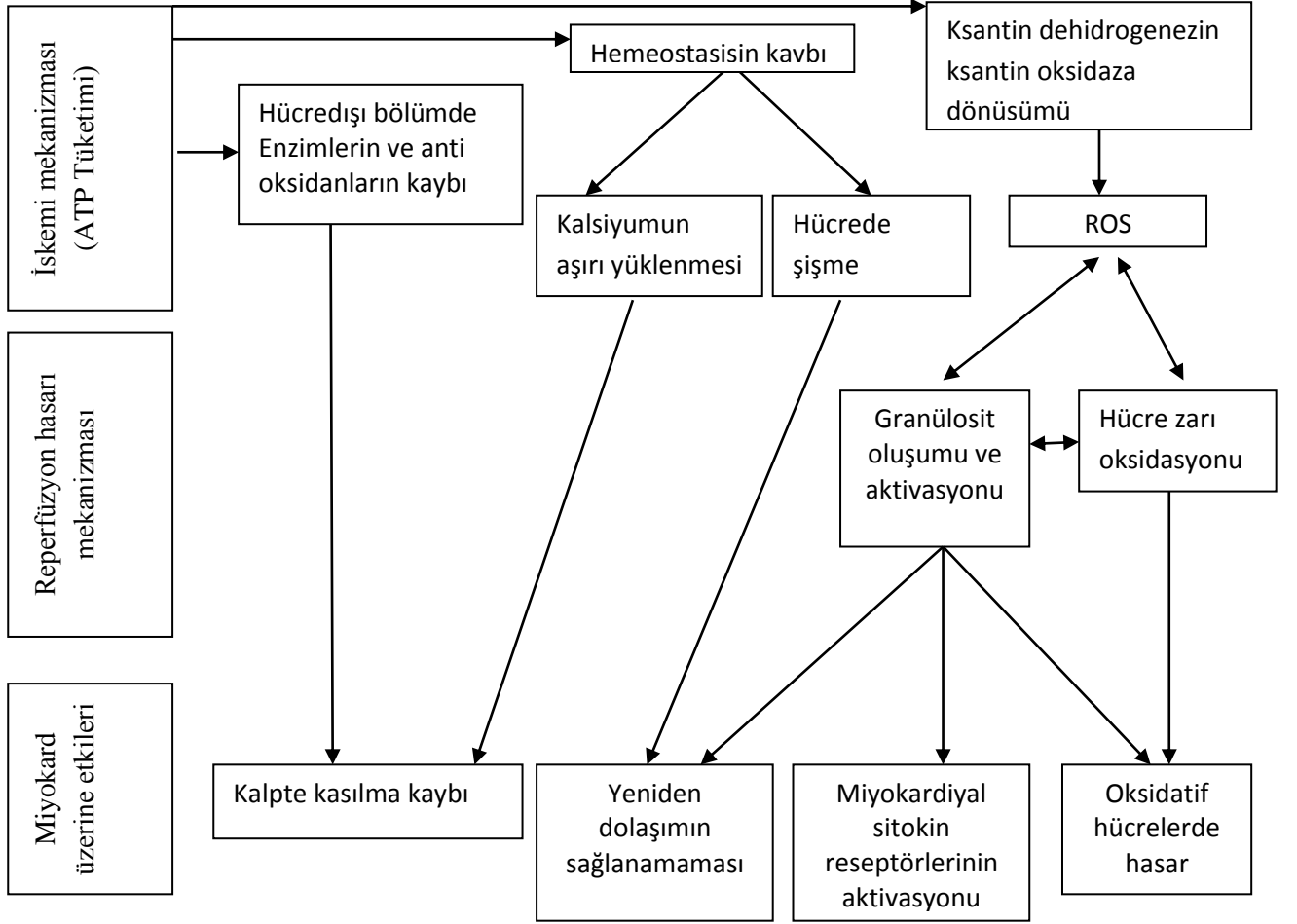


Şekil 7. Kalp kasılmasında iskeminin etkileri

Kalp hücrelerinin yaşaması için, miyokarda reperfüzyonun yararlı olacağı düşünülmektedir, ancak iskemik miyokarda reperfüzyonun patofizyolojik sonuçları görülmektedir. Reperfüzyonda kalp aritmilere, kasılmada bozukluklara ya da kalp kası hücrelerinin ölümüne maruz kalabilir. Reperfüzyon öncesi canlı kalan kalp kası hücrelerinin, reperfüzyon tarafından başlatılan bir dizi etkileşimler sonucu ölümü gerçekleşir (54-56).

İskemi Reperfüzyon Hasarının Mekanizması

İskemi reperfüzyon hasarının başlıca mekanizmaları; Serbest radikaller, nötrofil-endotel etkileşimleri, apoptozis, kontraktür olarak sıralanabilir. Reperfüzyon hasarında, öldürücü miyokardiyal hasar, tek bir patofizyolojik mekanizmaya bağlı değildir. Birden fazla patolojik olaylar eş zamanlı meydana geldiğinde miyokarddaki hasar artar ve geri dönüşü olmayan miyokard hasarları meydana gelir. İskemi sırasında artmış ATP tüketimi, hücresel homeostatik mekanizmayı bozarak reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin artmasına yol açabilmektedir. Bununla birlikte oksidatif stres duyarlılığı artabilir. (Şekil 8) (52).



Şekil 8. İskemi ve reperfüzyon süreçlerinin kalp zarına etkileri

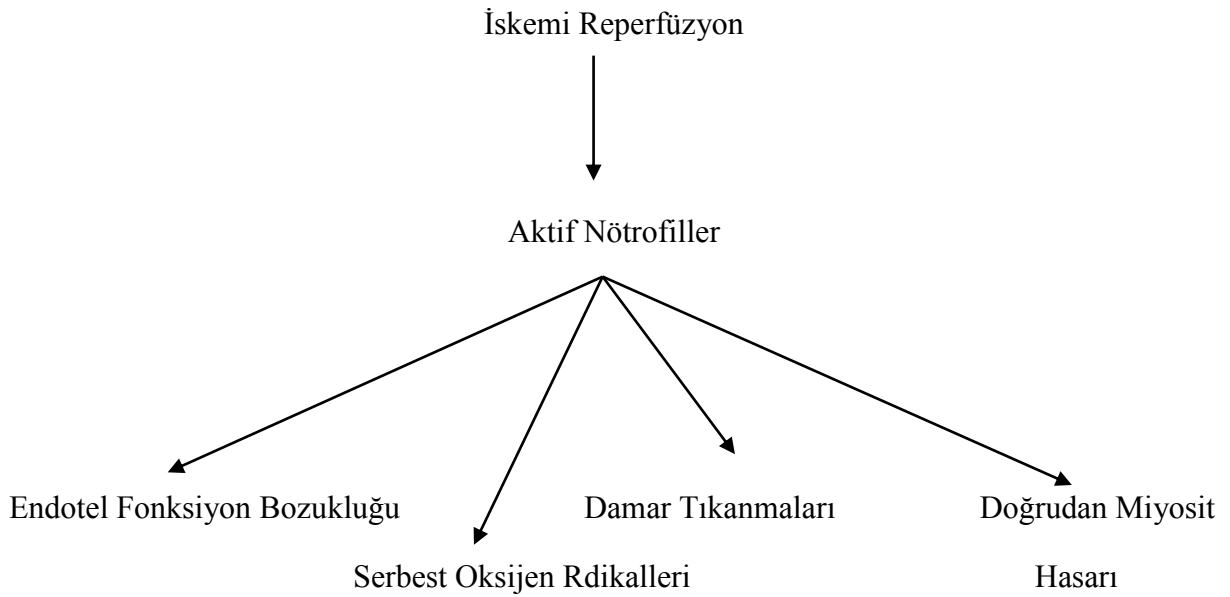
Reperfüzyon hasarının en belirgin mekanizması, serbest oksijen radikallerinin oluşumundan kaynaklanan oksidatif streştir. Bir serbest radikal, dış elektron kabuğu içinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektrona sahip bağımsız bir atom ya da molekül halde bulunur. Bu nedenle, eşlenmemiş elektrona sahip moleküller kararsız ve son derece aktif haldedir. Başka bir molekülle etkileşime girerek, kararlı duruma gelme eğilimindedir (52).

Serbest radikallerin en belirgin kaynakları oksijen, nitrik oksit (NO), endoplazmik retikulum, plazma membranları, nötrofiller sıralanabilir. Alınan oksijenin %95 inden fazlası mitokondrilerde ATP için enerji oluşumunda kullanılmakta, %5 i de son yörüngelerinde eşlenmemiş elektron içeren ve bu özellikleriyle toksik serbest radikallere dönüşebilen elektronlar tarafından kullanılmaktadır (57).

Miyokardiyal iskemi reperfüzyon sırasında, nötrofiller, inflamatuvar meleküller tarafından salınan, kardiyomiyositler, endotelial hücreler ve mast hücreleri tarafından

aktivite edilir. Bununla birlikte nötrofiller kendisine karşı bir nötrofil saldırıya maruz kalmış olur (58, 59).

Reperfüzyon hasarı mekanizmasında aktif nötrofiller birçok yolla etki eder. Nötrofiller aktive olduğunda ortamda patojen organizma olmasa dahi, hücrelerde hasar meydana getirebilir bunu, ROS ya da direk miyosit hasarı ile yapar. Nötrofiller aynı zamanda, koroner endotel fonksiyon bozukluğuna ve damar kasılması oluşturarak kardiyak performans düşüklüğüne neden olur (Şekil 9) (52).



Şekil 9. İskemi reperfüzyonda aktif nötrofillerin etkileri

Apoptosis iskemi reperfüzyon ile ilişkili miyokard hasarının bir diğer mekanizmasıdır. Apoptosis genetik olarak hücre ölümü ya da hücrel intihar olarak adlandırılır(51).

Reperfüzyon hasarında apoptozisin rolü, son zamanlarda tavşan ve sıçan modellerinde ele alınmıştır. Bu modellerde, reperfüzyon kardiyomiyositlerde apoptotik hücre ölümünün oluşumunu hızlandırdığı gösterilmiştir (60).

Serbest oksijen radikalleri, izole yenidoğan sıçan kardiyomiyositlerinde, reperfüzyonda ve oksidatif stres kaynaklı apoptozis sırasında oluşan doku hasarında etkili olduğu görülmüştür. Ancak, iskemik sıçan miyokardında reperfüzyon apoptotik hücrelerin sayısını azaltır (60).

Bu çelişki, reperfüzyonun miyokardı kurtarma ve hasar oluşturma gibi ikili rolünü göstermektedir. Fliiss ve Gattinger çalışmasında, sıçanlarda koroner reperfüzyonun apoptozis geçiren miyositlerin toplam sayısını düşürdüğü ve bu durumun miyokardiyumda

miyositlerdeki apoptozisi hızlandırdığını göstermişlerdir (61,62). İskemik hasarda apoptozisin patogenezi hala tartışmalıdır (60).

Kalp kası hücrelerinin kasılmasını sağlayan aktin ve miyozin lifleri arasında çapraz bağlanmanın geri dönüşümsüz hale gelmesiyle ortaya çıkmaktadır. İskemi periyodunun uzamasıyla birlikte hücrelerin enerji üretim yeteneği kaybolur. Bununla birlikte ATP düzeylerinde düşüklük meydana gelerek kontraktür gelişir. İskemi sırasında hücrelerin kalsiyum (Ca⁺) seviyelerini düzenleyen fonksiyonlarda bozulma meydana gelir. Bunun sonucunda, hücre dışından ve hücre içinden akımın artışı ile yükselen Ca⁺ düzeyleri reperfüzyon sırasında toksik seviyelere çıkararak kontraktür gelişimine neden olur (63-65).

Kalpte oluşan reperfüzyon hasarı, diyabet ve yüksek kolesterol gibi kardiyak risk faktörleriyle ve yüksek tansiyon ile ilişkilidir. Fakat bu durumun mekanizması tam olarak netleştirilememiştir (66,67).

Yüksek kolesterol, endotelial NO üretimini azaltmaktadır. Azalmış NO üretimi damar yatağının ve nötrofil endotel yapışmasını engelleyen endotel özelliğinin bozulmasıyla ilişkili olabilir (66). Diyabet ise, endotel ve miyositlerde fonksiyon bozukluğuna neden olarak reperfüzyon hasarını artırır (66-68). Yapılan çalışmalar sıçanlarda yüksek TG ve yüksek tansiyonun ROS yoluyla miyokarda reperfüzyon hasarını artırdığını göstermiştir (69).

LANGENDORFF İZOLE PERFÜZE KALP SİSTEMİ

Langendorff İzole Perfüze Kalp Sistemi Tanımı

İzole perfüze kalp preparatı ilk kez kurbağa kalbinde 1866 yılında Carl Ludwig ve Elias Cyon tarafından hazırlanmıştır. İzole memeli kalbi perfüzyon preparatı ise ilk kez 1883 yılında H. Nevel Martin ve 1895 yılında Oscar Langendorff tarafından tanımlanmıştır. İzole perfüze kalp preparatı yönteminin temel ilkesi, kalbin aktivitesini sürdürebilecek miktarda oksijenlendirilmiş sıvıyı aortaya konulmuş bir kanülden kalbe göndermektir (70). Bu şekilde kalp besin ve oksijeni koroner dolaşım yoluyla alır ve kalbin mekanik işlevi koroner dolaşımdaki değişimden etkilenir.

Kalp çalışmaları için ilk olarak fizyologlar, biyokimyacılar ve morfologlar Langendorff İzole Perfüze Kalp Sistemini kullanmışlardır. Ayrıca farmakoloji alanında, kalp damar ilaçlarının farklı etkilerini test etmek için bu sistem kullanmıştır. Günümüzde, birçok kalp damar sistemi araştırmacısı tarafından, bu teknik kullanılmaya devam etmektedir. Ayrıca,

sistemde biyofiziksel ve biyokimyasal parametrelerin kayıt metotları yıllar içerisinde geliştirilmiştir (71).

Langendoff düzeneği ana hatlarıyla belirtilecek olursa, perfüzatın bulunduğu bir rezervuar, rezervuardaki perfüzatın sıcaklığının belirli bir düzeyde kalmasını sağlayacak sıcak distile su ile kaplanmış ısı sarmalı sistemi, perfüzatı aorta gönderen bir pompa, koroner perfüzyon basıncını ölçen bir basınçölçer ve sol ventrikül içerisine yerleştirilmiş olan balonun basıncını ölçen bir başka basınçölçer ile verileri kaydeden bir bilgisayar sisteminden oluşmaktadır (Şekil 10). Bu düzenek aracılığı ile perfüze olan kalpte aortadan retrograd şekilde bir perfüzyon oluşumu söz konusudur. Bu durumda sol ventriküle uygulanacak olan perfüzyon basıncının değiştirilebilmesi ya da ayarlanabilmesi mümkündür. Bu durumda sol ventriküler dolan perfüzat ancak Thebesian venlerle direne edilebilir. Bundan başka kullanılan bir diğer model ise Working Heart Model olarak isimlendirilmektedir. Bu modelde sol ventriküle sol atriyum aracılığı ile girilmektedir. Bu modelde perfüzat anterograd bir şekilde aortaya pompalanmaktadır.

Langendoff düzeneğinin kullanıldığı izole kalp modellerinde kan yerine Krebs Henseleit ya da Tyrode solüsyonu gibi solüsyonlar kullanılabilir. Ayrıca bu deneysel modellerde % 95 oksijen ve % 5 karbondioksit içerecek şekilde oksijenlendirilme yapılmaktadır. Perfüzat olarak kullanılan bu solüsyonlarda kalbi besleyen karbonhidrat olarak genelde glukoz kullanılmaktadır.



Şekil 10. Langendorff düzeneği

Langendorff İzole Perfüze Kalp Preparatı Hazırlanması

Kalp eksizyonu öncesi trombüsü önlemek amacıyla deney hayvanına heparin enjeksiyonu yapılır. Kalp eksizyonu sırasında deney hayvanı genel anestezi altında olmalıdır. Genel anestezi için, kalp fonksiyonları üzerine depresif etkisi olmayan barbitüratlar (Tiopental veya Nembutal) tercih edilmektedir (72).

Anestezi sonrasında, kalp eksizyonu için deney hayvanı sırtüstü yatırılır. Transabdominal insizyon ile göğüs kafesi açılarak kalp ortaya çıkarılır. Assenden aorta ve diğer damarlar kesilerek kalp çıkarılarak, hızla soğuk Krebs-Henseleit çözeltisinin içerisine konulur. Kalbin atması soğuk çözeltinin içerisinde geçici olarak durur, böylelikle kalp perfüzyon öncesi iskemik yaralanmalara karşı korunmuş olur (72, 73).

Kalp aort damarından Langendorff İzole Perfüze Kalp Preparatı sistemine sabitlenir ve perfüzyon hemen başlatılır (Şekil 11). Sabitlenmeden sonra kalbin sol ventrikülüne balon kanül yerleştirilir. Böylelikle sol ventrikül basıncı elde edilmiş olur (72, 73).

Langendorff izole perfüze kalp sisteminde kullanılan perfüzyon solüsyonları; Krebs-Henseleit, Tyrode ya da Locke solüsyonlarıdır. Perfüzyon sıvısı bir ısı sarmalı aracılığıyla

sıcaklığı 37 °C de sabit tutulmaktadır ve perfüzyon sıvısı %95 Oksijen ve %5 Karbondioksit gaz kabarcıkları ile gazlandırılmaktadır (72). Langendorff izole perfüze kalp sisteminde sabit basınçlı sistemler ya da sabit akımlı sistemler tercih edilebilir.

Bu yöntem aynı deneyde fizyolojik, morfolojik, biyokimyasal, farmakolojik açıdan değerlendirme yapılabilme olanağı sağladığı için avantajlıdır. Ayrıca kalbin kontraktilitesi, kalp hızı, koroner damar işlevi, kalp metabolizması, kalbin elektriksel aktivitesinin incelenebilmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Bir diğer husus ise yöntemin maliyetinin nispeten düşük olmasıdır. Ancak endotoksin ve mikrobik kontaminasyona açık olması nedeniyle dikkatli çalışılması gereken bir sistemdir.



Şekil 11. Sıçan kalbinin Langendorff izole kalp düzeneğine sabitlenmesi

Langendorff İzole Perfüze Kalp Preparatında Ölçülebilecek Parametreler

Perfüzyon basıncı: Sabit akım perfüzyon yönteminde; aort perfüzyon basıncı, aortun beslendiği kanülün üst kısmına yerleştirilmiş bir transduser aracılığı ile ölçülür.

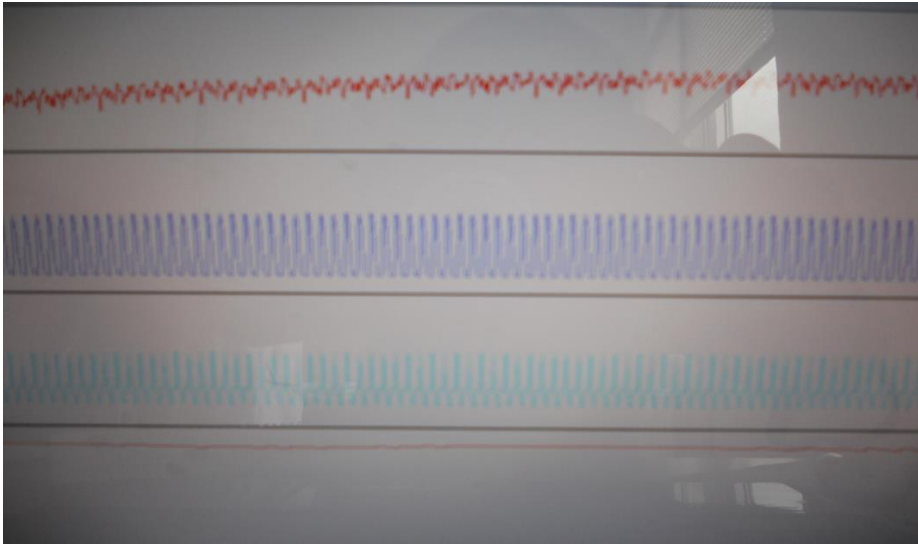
Kalbin mekanik gücünü gösteren hemodinamik ölçümler: Sol atriyum yoluyla sol ventrikül içine yerleştirilen bir balon aracılığıyla ölçülebilir.

Koroner akım: Sabit basınç perfüzyon yönteminde kalbin altından akan sıvı; damla sayma, biriktirme, hidrostatik basınç ölçümü, fazik akım ölçümü yöntemleri ile belirlenir.

Elektrokardiyogram (EKG): Kalbin apeksine ve kalbin altına yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla EKG kaydı alınabilir (72).

Bu parametrelere ek olarak bilgisayar sistemlerinin düzenekle birlikte kullanılabilmesi sayesinde bu parametrelerden yeni parametreler türetmek de mümkün olmuştur. Bunlar arasında kalp hızının belirlenmesi, maksimum sol ventrikül basınç değişimi (dp/dt_{max}), minimum sol ventrikül basınç değişimi (dp/dt_{min}), aort perfüzyon basıncı ve basınç hız çarpanının belirlenmesi sayılabilir (74).

Deney sonunda perfüzyon sıvılarının biriktirilip incelenmesi ile kalp ile çeşitli histolojik, patolojik ve biyokimyasal incelemeler yapılabilmektedir. Tüm bu parametrelerin hangisine bakılacağı çalışmacının planladığı çalışma varsayımlarına bağlı olarak belirlenmektedir.



Şekil 12. Langendorff düzeneğinde aort perfüzyon basıncı, sol ventrikül sistolik basıncı, sol ventrikül diyastolik basıncı, sol ventrikül basınç değişimi ve kalp hızı kaydı

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından yapılan değerlendirme sonucunda 23.08.2013 kararı ile etik kurul onayından geçmiştir (Ek 1).

Çalışmamızda 250-350 gr ağırlığında Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Bu çalışmada yer alan gruplar ve grupların yem içeriği Tablo 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışmada yer alan gruplar ve grupların yem içeriği

Grup Adı	Grup sayısı (n)	Yem içeriği
Fruktozdan Zengin Beslenen Grup	9	Fruktoz içeriği yüksek yem
Glukozdan zengin Beslenen Grup	9	Glukoz içeriği yüksek yem
Kontrol Grubu	9	Standart yem

Fruktozdan zengin beslenen gruptaki sıçanlar, daha önceki çalışmalara benzer şekilde dört hafta boyunca fruktozdan zengin besin ile beslendi (11). Glukozdan zengin beslenen gruba ise dört hafta boyunca glukozdan zengin besin verildi (11). Fruktozdan zengin beslenen grupta besin içeriği %65 oranında fruktozdan zengin olacak şekilde, glukozdan zengin beslenen grupta besin içeriği %65 oranında glukozdan zengin olacak şekilde hazırlandı (Tablo 2). Ayrıca kontrol grubundaki sıçanların besinleri diğer çalışmalarda

kullanılan standart yem içeriğine benzer şekilde, %65 oranında buğday nişastası ağırlıklı olacak şekilde hazırlandı. Gerek fruktozdan zengin beslenen gerekse glukozdan zengin beslenen grup için içerikleri belirlenen sıçan yemleri toz halinde temin edildi (M. Barbaros Denizeri Yem Tic.). Daha sonra toz yemlere su ile şekil verildi. Çalışmada kullanılan yemler serin ve açık alanda kurutuldu ve saklandı.

Tablo 2. Uygulanan diyetlerin içeriği

Yem İçerik Maddeleri	Fruktozdan Zengin Beslenen Grup (n=9)	Glukozdan zengin Beslenen Grup (n=9)	Kontrol Grubu (n=9)
Buğday Nişastası	-	-	% 65
Fruktoz	%65	-	-
Glukoz	-	%65	-
Protein	%20	%20	%20
Mısır Yağı	%5	%5	%5
Selüloz	%5	%5	%5
Mineral Karışımı	%3,5	%3,5	%3,5
Vitamin Karışımı	%1	%1	%1
Metiyonin	%0,5	%0,5	%0,5

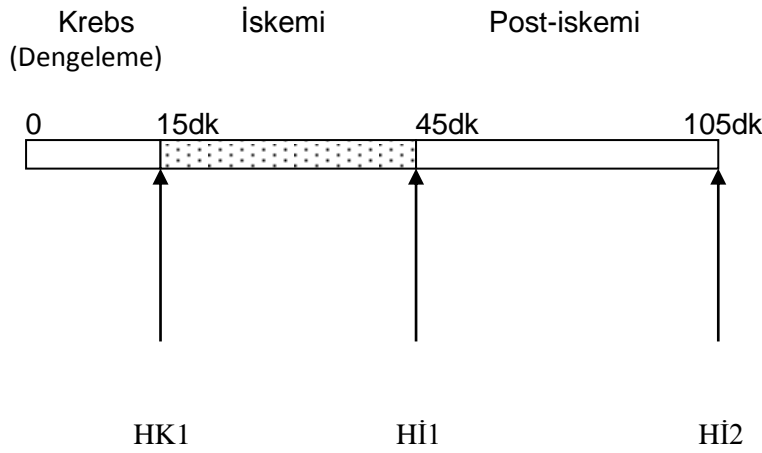
Deneyde kullanılacak sıçanların ağırlıkları, beslenme periyoduna alınmadan önce ve dört haftalık beslenme sürelerini tamamladıktan sonra ölçüldü. Tüm gruplarda beslenme öncesi ve beslenme sonrası ağırlıklar karşılaştırıldı.

Çalışmada yer alan gruplara dört haftalık beslenme periyotlarının sonunda iskemi ve reperfüzyon uygulandı. Bu uygulama için, çalışmada yer alan tüm deney gruplarında beslenme süresini tamamlayan deneklere, ağırlıkları ölçüldükten sonra 500 U/kg dozda heparin intraperitoneal yolla uygulandı. Sonrasında her deneğe anestezi amacıyla 100 mg/kg dozda intraperitoneal tiyopental uygulandı.

Anestezi altındaki sıçanların kalpleri batın ve göğüs kafesi açıldıktan sonra hızla daha önce hazırlanmış bulunan soğutulmuş Krebs Solüsyonu içerisine konuldu. Sıçan kalpleri, izole kalp preparatının asılacağı ve önceden hazırlanmış olan Langendorff düzeneğine (BioPac) aorttan bir kanül yardımıyla asıldı (Şekil 11).

Bu çalışmada dokuya verilen perfüzyon sıvısının akımı azaltılarak düşük akımlı iskemi oluşturuldu. Düşük akımlı iskemi, akımın 0.3 ml/dk'ya düşürülmesiyle oluşturuldu (75). Kullanılacak izole kalplerde tüm gruplara uygulanan iskemi ve reperfüzyon; Ramasamy R. ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde 30 dakika düşük akımlı iskemi ve takiben 60 dk reperfüzyon şeklinde uygulandı (Şekil 13). İskemi öncesi ve iskemi sonrasında ventrikül basınç gelişimi, maksimum ve minimum sol ventrikül basınç değişim oranı, kalp hızı ve aort perfüzyon basınçları sürekli olarak kaydedildi.

Langendorff izole kalp düzeneğine aorttan bir kanül yardımıyla asılan kalp, 15 dakikalık süreyle dengeleme periyodu için perfüze edildi. Dengeleme periyodunun bitiminde, kontrol hemodinamik ölçüm (HK1) kayıt edildi. Kontrol hemodinamik ölçümün ardından kalp 30 dakikalık düşük akımlı iskemiye maruz bırakıldı. Düşük akımlı iskeminin bitiminde, iskemi sonrası ilk dakikada hemodinamik ölçüm (Hİ1) kayıt edildi. Düşük akımlı iskemiye takiben 60 dakikalık reperfüzyon uygulandı. Reperfüzyonun 60. dakikasında hemodinamik ölçüm (Hİ2) kayıt edildi. Çalışma protokolü şekil 13'de gösterilmiştir.



Şekil 13. Çalışma protokolü

Deney bitiminde histopatolojik inceleme yapılmak üzere kalp dokularından kesit alındı. Alınan kesitler tetrazolium ile boyama yöntemi kullanılarak iskemik ve non-iskemik alanlar tespit edildi ve nekrotik alanlar belirlendi. Alınan kesitlerde infarkt alanının büyüklüğü incelendi. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntem ile karşılaştırıldı.

Dokuda canlı kalabilen alanlar, tetrazolium tuzlarının dehidrogenazlar gibi kofaktörler sayesinde indirgenmesinden dolayı koyu kırmızı renkte boyanmaktadır. Diğer alanlar ise, bunları içermemesine bağlı olarak canlılığını yitirmekte, ölü ya da ölmek üzere oldukları kabul edilmektedir (76). Tetrazolium'un yaygın olarak nitro blue tetrazolium (Sigma) ve

trifenil tetrazolium olarak iki formu kullanılmaktadır. Bu çalışmada, trifenil tetrazolium formunu kullandık.

İskemik alanların belirlenmesinde kullanılan tetrazolium ile boyama sırasında kalpler reperfüzyondan sonra Langendorff İzole Kalp Düzeneginden alınıp, streç filme sarılarak -20°C de donduruldu. Kalpler, yaklaşık 2 mm kalınlığında dilimlere ayrıldı. Dilimlenen kalpler, %1'lik tetrazolium içeren pH'sı 7,4 olan tampon solüsyonda, 37°C de 15-20 dakika süreyle çalkalanarak tüm yüzeylerin solüsyonla temas etmesi sağlandı. Dokuda canlı kalabilen alanlar, koyu kırmızı renkte görünmektedir. Canlılığını kaybeden alanlar ise, kahverengi ya da soluk sarı renkte görünmektedir (77). Renk değişimi oluştuktan sonra, kalp dilimleri %10'luk formalin içerisinde yaklaşık olarak 20 dakika bekletildi. Bu sayede, renk ayırımı belirginleşmiş oldu.

Boyama işleminin ardından, kalp dilimleri iki cam levhanın arasına yerleştirilerek sıkıştırıldı. Camın üstüne şeffaf bir asetat yerleştirilerek, nekrotik bölge sınırları (tetrazolium negatif doku) ve risk zonu (ultraviyole ışığı altında floresan partikülleri tutmayan alan) çizildi. Bilgisayar destekli planimetrik yöntem ile nekroz alanları ve risk zonu hesaplandı.

Bu çalışmada tüm sıçanlarda, izole kalp preparatı hazırlanması sırasında anestezi ajanı olarak tyopental (100 mg/kg) periton içine uygulandı (78). Anestezi altındaki sıçanlardan kan örneği alındı. Kandan elde edilen plazmalarda glukoz, trigliserid, kolesterol düzeyleri belirlendi.

Anestezi altındaki sıçanlarda heparin (500 U/kg) intraperitoneal yolla enjekte edildi. Bu çalışmada kullanılan Krebs Henseleit solüsyonu şu maddeleri içermektedir: NaCl 118; NaHCO₃ 25; KCl 4.7; MgSO₄ 1.2; KH₂PO₄ 1.2; glukoz 11.1; CaCl₂ 1.8. Krebs Henseleit solüsyonu % 95 oksijen ve % 5 karbondioksit içerecek şekilde oksijenlendirildi (Sigma).

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Değerler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Çalışma öncesi daha önceki bir çalışmanın verilerinden yararlanılarak güç analizi yapıldı (11). Grup sayıları güç analizi ile belirlendi. İstatistiksel değerlendirmede ikiden fazla grubun verileri Kruskal-Wallis Test ile karşılaştırıldı. Tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks Test kullanıldı. Herbir gruba ait, birbiri ile ilişkili ikiden fazla verinin karşılaştırılması Friedman Test ile yapıldı. Verilerin bağımsız gruplarda ikili karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney-U Test kullanıldı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analizinde SPSS 20.0 paket programı (Lisans No:10240642) kullanıldı.

BULGULAR

Her grupta 9 adet sıçan olmak üzere 3 grup oluşturularak toplam 27 sıçan üzerinde çalışıldı. Sol ventrikül gelişim basıncı (SVGB) değerleri baz alınarak Repeated Measures ANOVA dizaynına göre etki büyüklüğü 0,45, Tip 1 hata %5 ve power %85 olacak şekilde örneklem sayısı her bir grup için $n=9$ olarak hesaplandı.

Sıçanlar, kendileri için hazırlanan özel içerikli yemler ile dört hafta boyunca beslendi. Fruktozdan zengin beslenen gruba fruktoz içeriği yüksek hazırlanmış yem, glukozdan zengin beslenen gruba yüksek glukozla hazırlanmış yem, kontrol gruba buğday nişastası içeren yemler, 4 hafta boyunca beslenmeleri için ad libitum olarak verildi.

Beslenmeye alınmadan önce deneklerin ağırlıkları ölçüldü. Beslenme periyodunun sonunda deneklerin ağırlıkları tekrar ölçülüp karşılaştırıldı. Her üç grubun ağırlıklarının Kruskal-Wallis Testi kullanılarak yapılan karşılaştırılması sonucunda beslenme öncesi gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,277$). Beslenme sonrası üç grubun ağırlıklarının karşılaştırılması sonucunda ise, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,036$). Bu farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla ikili karşılaştırma yapıldı. Buna göre K grubu ile FZ grubu arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı. FZ grubunun vücut ağırlıklarının K grubuna göre yüksek olduğu belirlendi. GZ ve FZ gruplarının beslenme sonrası vücut ağırlıklarının ise, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlendi ($p=0,052$).

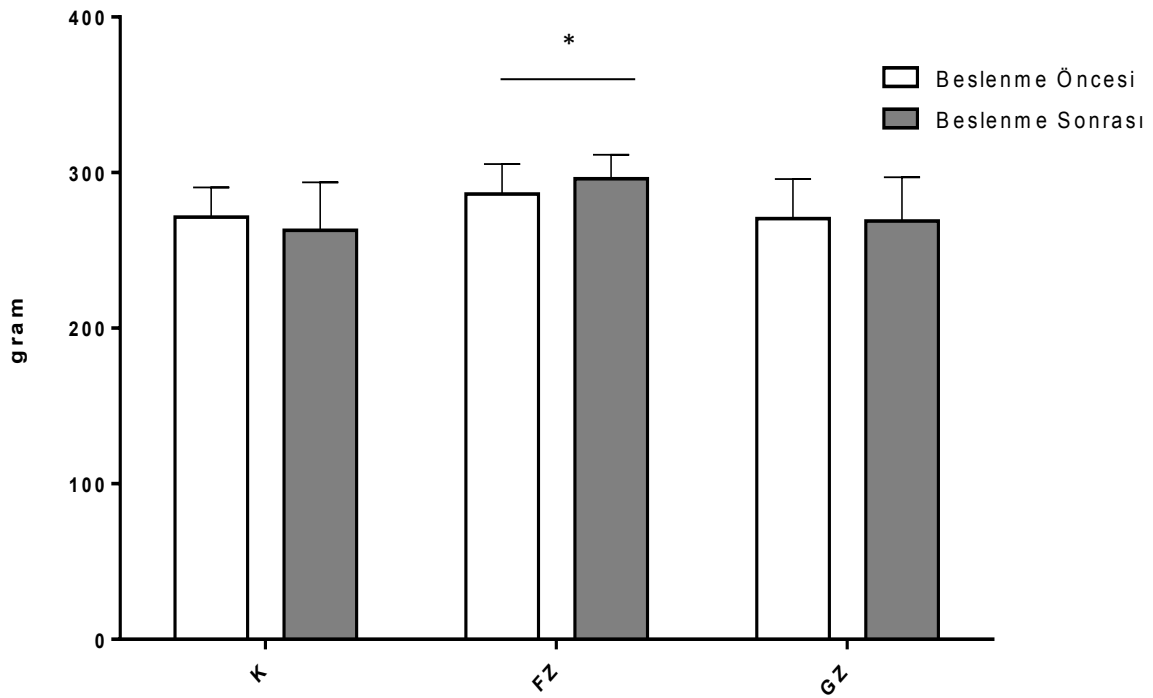
Bu çalışmada, her bir grubun beslenme öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları Wilcoxon Signed Ranks Test ile grup içi karşılaştırılması yapıldı. Bu karşılaştırma sonucunda, K grubunun vücut ağırlığının beslenme öncesi ve beslenme sonrasında anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı ($p=0,109$). GZ grubunun vücut ağırlığının beslenme öncesi ve

beslenme sonrası değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,575$). Ancak, FZ grubunun beslenme sonrası vücut ağırlığının beslenme öncesi vücut ağırlığına göre anlamlı düzeyde artmış olduğu belirlendi ($p=0,024$). Grupların beslenme öncesi ve sonrası vücut ağırlıklarına ait veriler Tablo 3 ve Şekil 14’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Grupların beslenme öncesi ve sonrası vücut ağırlıklarına ait istatistiksel veriler

	K Grubu	FZ Grup	GZ Grup	P
Beslenme Öncesi (gr)	271,4±19,0	286,2±19,2	270,5±25,4	0,277
Beslenme Sonrası (gr)	263,0±30,8	296,0±15,4*	268,8±28,2	0,036
P	0,109	0,024	0,575	

*: K grubuna göre anlamlı farklılık



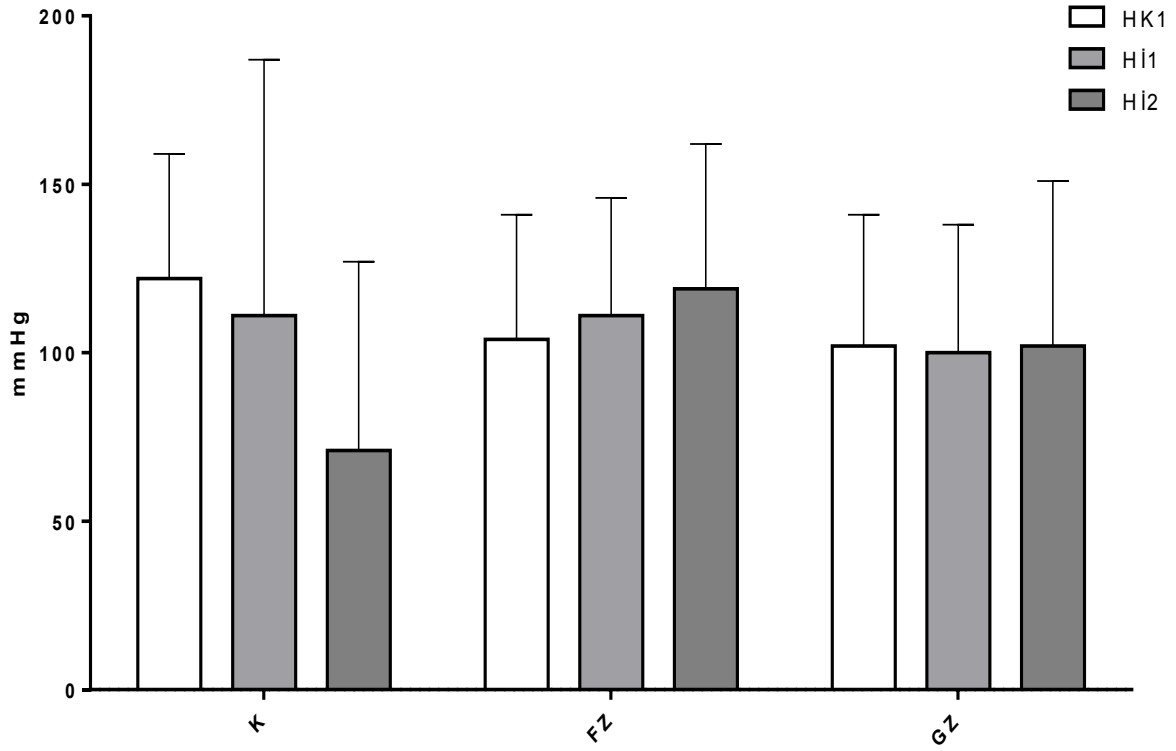
Şekil 14. Gruplara göre beslenme öncesi ve sonrası ağırlıklar (*: $p<0,05$)

Çalışmada yer alan gruplara dört haftalık beslenme periyodlarının sonunda iskemi ve reperfüzyon uygulandı. İzole kalplerde tüm gruplara uygulanan iskemi ve reperfüzyon; 30 dakika düşük akımlı iskemi ve takiben 60 dk reperfüzyon şeklinde uygulandı. İskemi öncesi ve iskemi sonrası hemodinamik parametreler kayıt edilerek karşılaştırıldı. Çalışmadaki tüm sıçanlara ait hemodinamik parametreler; SVGB, maksimum sol ventrikül değişim oranı (dp/dt maks), minimum sol ventrikül değişim oranı (dp/dt min) ve kalp hızı kayıt edildi.

Grupların iskemi öncesi ve sonrası elde edilen SVGB ölçümlerine ait istatistiksel verileri Tablo 4'te verilmiştir. Gruplara ait SVGB ölçümlerinin dağılımı Şekil 15'te verilmiştir. K, FZ ve GZ gruplarında iskemi öncesi (HK1) SVGB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,911). Her üç grubun iskemi sonrası (HI1) SVGB değerleri karşılaştırıldığında bu değerlerin benzer olduğu saptandı (p=0,738). Aynı şekilde bu üç grubun reperfüzyonun 60. dakikasında (HI2) ölçülen SVGB değerlerinde de anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,115; Tablo 4; Şekil 15).

Tablo 4. Grupların iskemi öncesi ve sonrası elde edilen sol ventrikül gelişim basıncı ölçümlerine ait istatistiksel verileri

	K Grubu	FZ Grup	GZ Grup	p
SVGB_{HK1} (mmHg)	122±37	104±37	102±39	0,911
SVGB_{HI1} (mmHg)	111±76	111±35	100±38	0,738
SVGB_{HI2} (mmHg)	71±56	119±43	102±49	0,115
p	0,236	0,169	0,264	

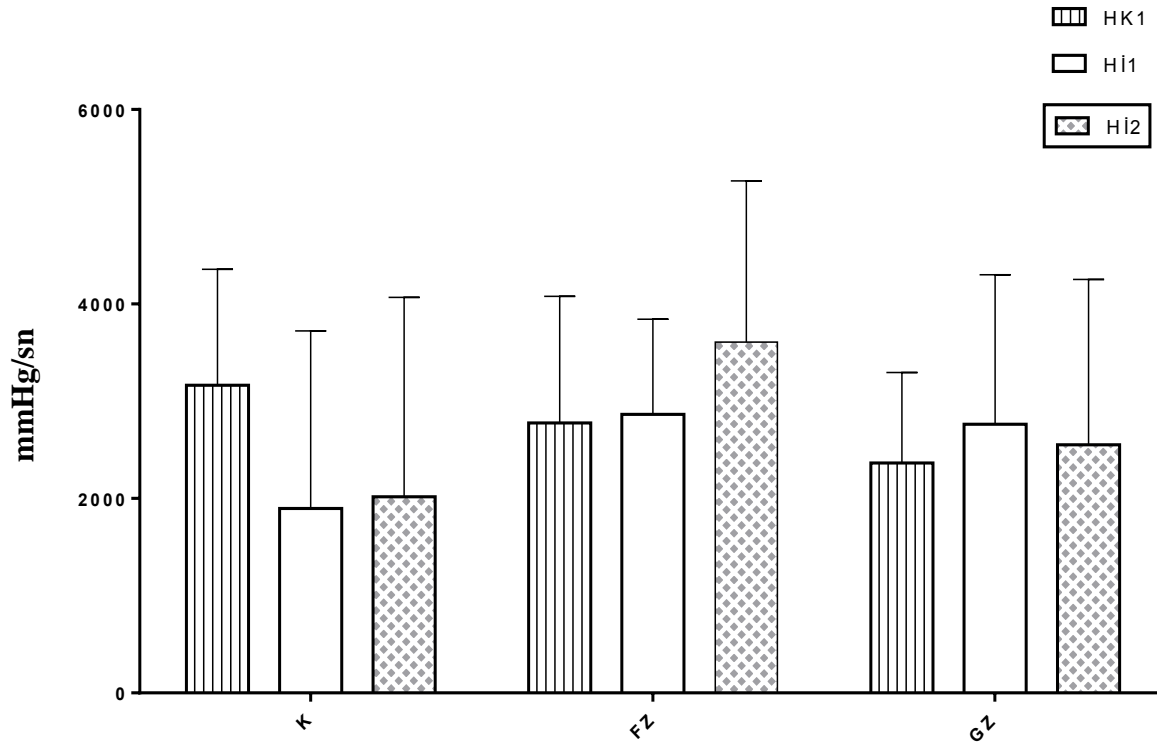


Şeki 15. Gruplara ait sol ventrikül gelişim basıncı ölçümlerinin dağılımı

Gupların iskemi öncesi ve iskemi sonrası elde edilen dp/dtmaks değerlerine ait elde edilen istatistiksel veriler Tablo 5'te verilmiştir. Gruplara ait dp/dtmaks ölçümlerinin dağılımı Şekil 16'da gösterilmiştir. Her üç grubun iskemi öncesi (HK1) ölçülen dp/dtmaks değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,513$). Aynı şekilde bu üç grubun iskemi sonrası (Hİ1) dp/dtmaks değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık belirlenmedi ($p=0,557$). Bu üç grupta reperfüzyonun 60. dakikasında (Hİ2) ölçülen dp/dtmaks değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,181$; Tablo 5; Şekil 16).

Tablo 5. Grupların iskemi öncesi ve sonrası elde edilen maksimum sol ventrikül değişim oranlarına ait istatistiksel verileri

	K Grubu	FZ Grup	GZ Grup	p
Dp/dtmaks_{HK1} (mmHg/s)	3164±1192	2776±1302	2364±931	0,513
Dp/dt maks_{H11} (mmHg/s)	1898±1824	2866±977	2764±1537	0,557
Dp/dt maks_{H12} (mmHg/s)	2017±2051	3609±1658	2552±1701	0,181
p	0,121	0,121	0,651	



Şekil 16. Gruplara maksimum sol ventrikül değişim oranı ölçümlerinin dağılımı

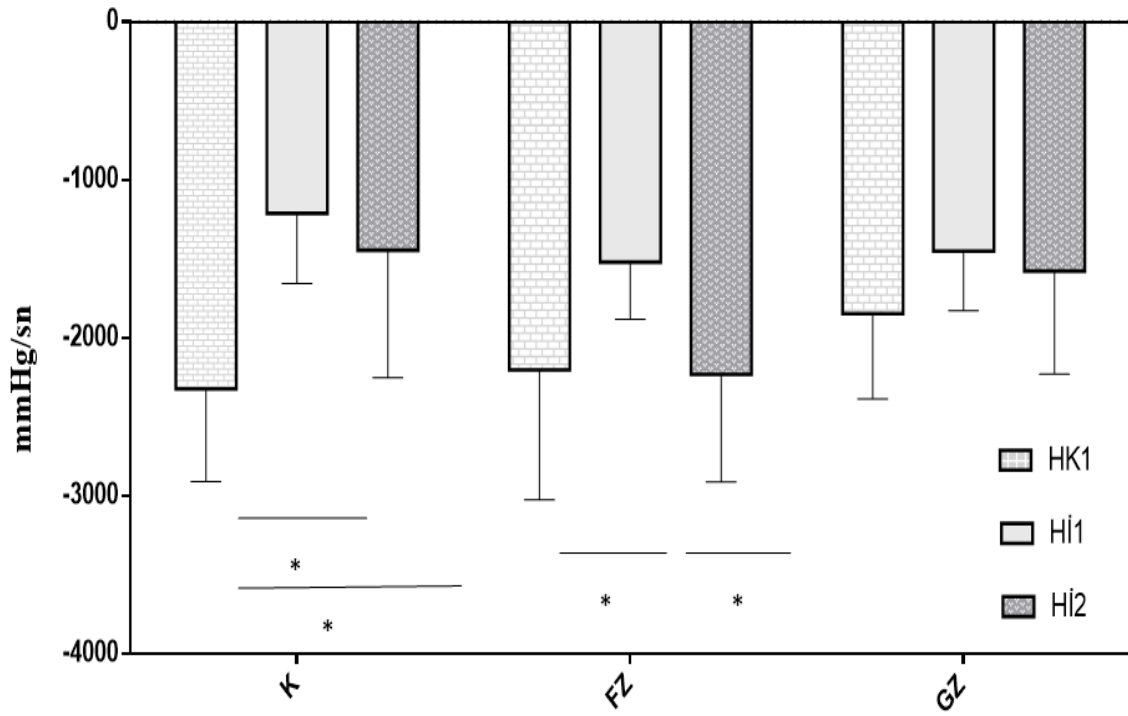
K, FZ ve GZ gruplarının iskemi öncesi ve iskemi sonrası elde edilen dp/dtmin değerlerine ait elde edilen istatistiksel veriler Tablo 6’da verilmiştir. Gruplara ait dp/dtmin ölçümlerinin dağılımı Şekil 17’de gösterilmiştir. Grupların iskemi öncesi (HK1) ölçülen dp/dtmin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık elde edilmedi (p=0,331). Her üç grubun iskemi sonrası (Hİ1) dp/dtmin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,259). Benzer şekilde üç grubun reperfüzyonun 60. dakikasında (Hİ2) ölçülen dp/dtmin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık belirlenmedi (p=0,072). K grubunun Hİ1 ve Hİ2 dönemlerinde dp/dtmin değerlerinde HK1 dönemine göre anlamlı farklılık belirlenmiştir (p<0,05). Benzer şekilde FZ grubunun Hİ1 döneminde ölçülen dp/dtmin değerlerinde HK1 ve Hİ2 dönemine göre anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05;Talo 6; Şekil 17).

Tablo 6. Grupların iskemi öncesi ve sonrası elde edilen minimum sol ventrikül değişim oranlarına ait istatistiksel verileri

	K Grubu	FZ Grup	GZ Grup	p
Dp/dt min_{HK1} (mmHg/s)	-2323±587	-2202±823	-1847±539	0,331
Dp/dt min_{Hİ1} (mmHg/sn)	-1210±455*	-1519±362*.#	-1451±375	0,259
Dp/dt min_{Hİ2} (mmHg/sn)	-1445±806*	-2230±682	-1576±652	0,072
p	0,001	0,013	0,867	

* : Dp/dtmin HK1 e göre anlamlı farklılık (p<0,05)

: Dp/dtmin Hİ2 ye göre anlamlı farklılık (p<0,05)



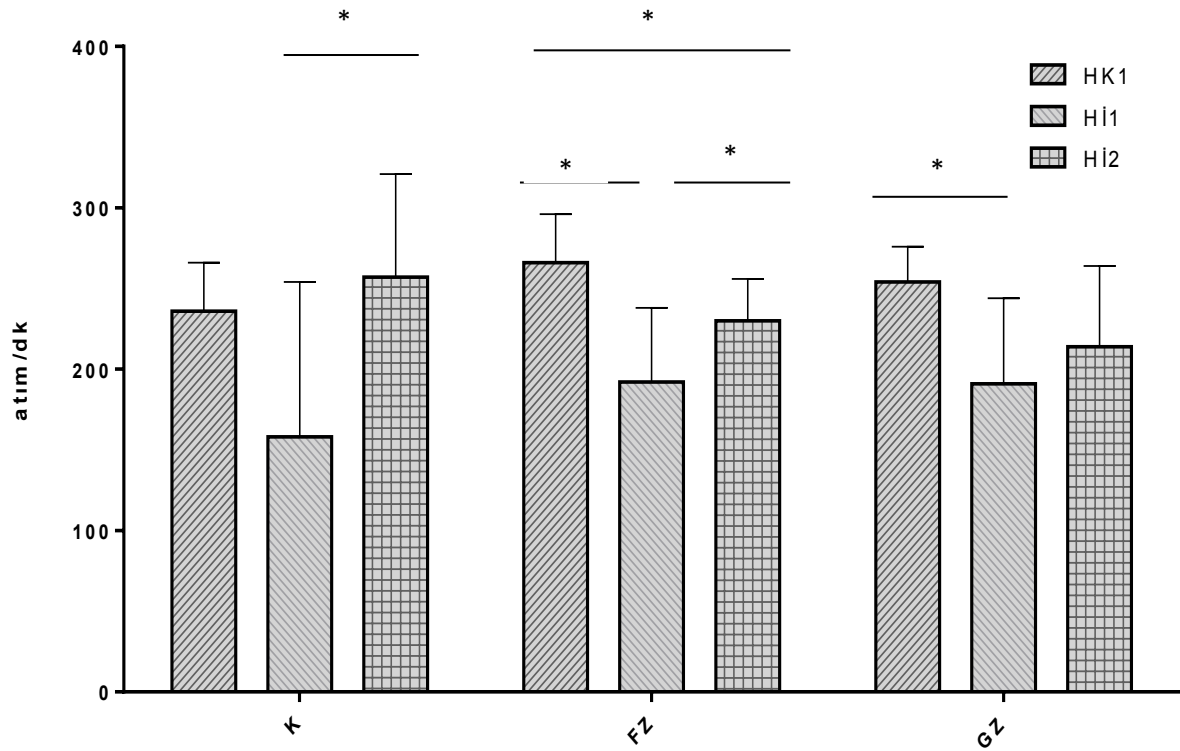
Şekil 17. Gruplara ait minimum sol ventrikül değişim oranı ölçümlerinin dağılımı (*: p<0,05)

Her üç grubun iskemi öncesi ve iskemi sonrası elde edilen kalp hızı değerlerine ait istatistiksel veriler Tablo 7’de verilmiştir. Gruplara ait kalp hızı ölçümlerinin dağılımını şekil 18’de gösterilmiştir. K, FZ ve GZ gruplarının iskemi öncesi (HK1) ölçülen kalp hızı değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,169). Her üç grubun iskemi sonrası (Hİ1) kalp hızı değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık elde edilmedi (p=0,196). Aynı şekilde üç grubun reperfüzyonun 60. dakikasında (Hİ2) ölçülen kalp hızı değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık belirlenmedi (p=0,128). K grubunun HK1, Hİ1 ve Hİ2’de karşılaştırılan kalp hızı değerlerinde, Hİ1 de Hİ2’ye göre anlamlı farklılık belirlendi (p<0,05). FZ grubuna ait HK1, Hİ1 ve Hİ2’deki kalp hızı değerleri karşılaştırıldığında ise, Hİ1 de Hİ2 ve HK1’e göre, Hİ2 de ise HK1’e göre anlamlı farklılık bulundu (p<0,05). Yine GZ grubunda HK1, Hİ1 ve Hİ2 de karşılaştırılan kalp hızı değerlerinde Hİ1 de HK1’e göre anlamlı bir farklılık saptandı (p<0,05; Tablo7; Şekil 18).

Tablo 7. Grupların iskemi öncesi ve sonrası elde edilen kalp hızlarına ait istatistiksel verileri

	K Grubu	FZ Grup	GZ Grup	p
KH_{HK1} (dk)	236±30	266±30	254±22	0,169
KH_{H11} (dk)	158±96 [#]	192±46 ^{*,#}	191±53 [*]	0,196
KH_{H12} (dk)	257±64	230±26 [*]	214±50	0,128
p	0,045	0,008	0,002	

* : Kalp hızı HK1 e göre anlamlı farklılık (p<0,05)
: Kalp hızı Hİ2 ye göre anlamlı farklılık (p<0,05)



Şekil 18. Gruplara ait kalp hızı ölçümlerinin dağılımı (*: p<0,05)

Bu çalışmada ayrıca sıçanlardan, beslenme sonrası glukoz, kolesterol ve trigliserid düzey tayini için kan örnekleri alındı. Çalışılan kan örneklerinin sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldı. Grupların beslenme sonrası biyokimyasal parametrelerine ait istatistiksel verileri Tablo 8’de gösterilmiştir.

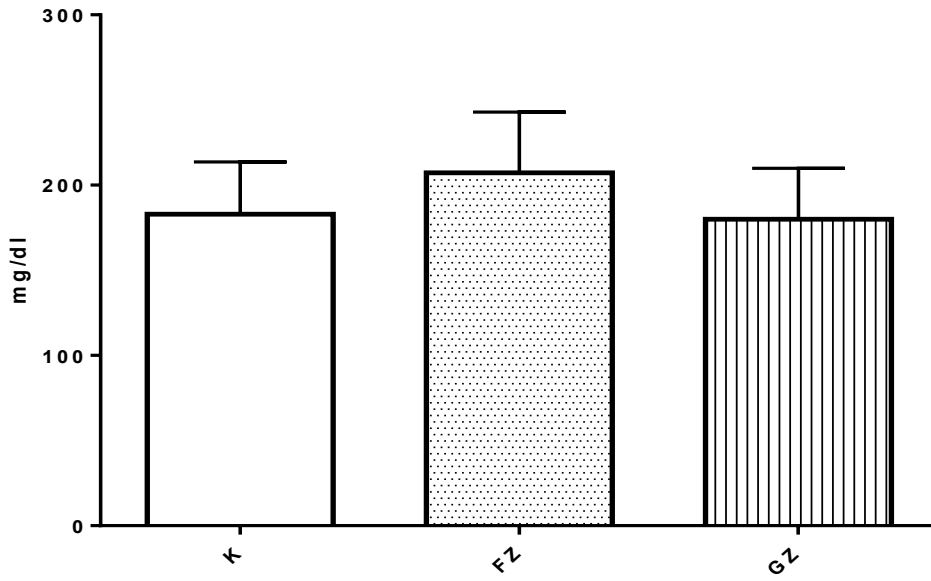
Tablo 8. Grupların beslenme sonrası biyokimyasal parametrelerine ait istatistiksel verileri

	K Grubu	FZ Grup	GZ Grup	p
Glukoz mg/dl	183,0±30,6	207,3±35,6	180,0±29,9	0,174
Kolesterol mg/dl	40,5±7,6	40,7±9,3	60,4±7,6*,#	0,001
Trigliserid mg/dl	51,3±22,3	194,0±96,8	38,3±33,9	0,053

*: K grubuna göre anlamlı farklılık (P<0,005)

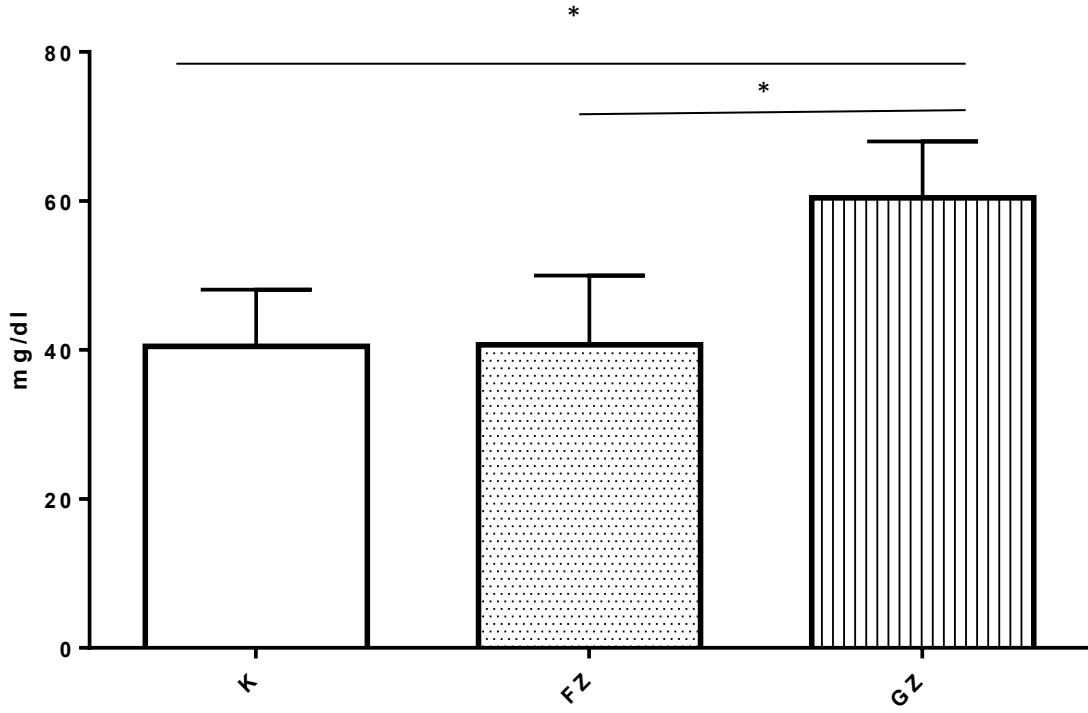
#: FZ grubuna göre anlamlı farklılık (p<0,005)

Grupların beslenme sonrası kan glukoz değerleri Şekil 19’da verilmiştir. Her üç grubun beslenme sonrası kan glukoz değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık belirlenmedi (p=0,174; Tablo 8; Şekil 19).



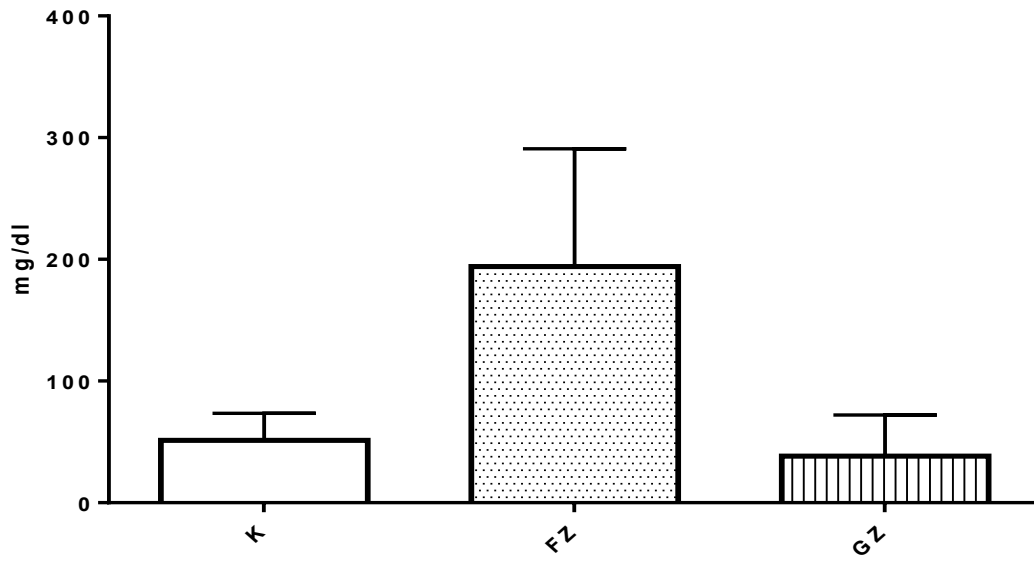
Şekil 19. Gruplara ait glukoz düzeylerinin dağılımı

Gruplar arası, beslenme sonrası kolesterol değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0,001$). Bu farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Mann-Whitney Test kullanılarak gruplar arasında ikili karşılaştırma yapıldı. GZ grubunun kolesterol düzeyi K grubuna göre belirgin oranda yüksek olduğu belirlendi ($p=0,001$). Aynı şekilde GZ grubunun, kolesterol düzeyi FZ grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$). Bu çalışmada, K ve FZ gruplarının beslenme sonrası kolesterol değerleri anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,965$; Tablo 8; Şekil 20).



Şekil 20. Gruplara ait kolesterol düzeylerinin dağılımı (*: $p < 0,05$)

K, FZ ve GZ gruplarında beslenme sonrası trigliserid değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,053$; Tablo 8; Şekil 21).



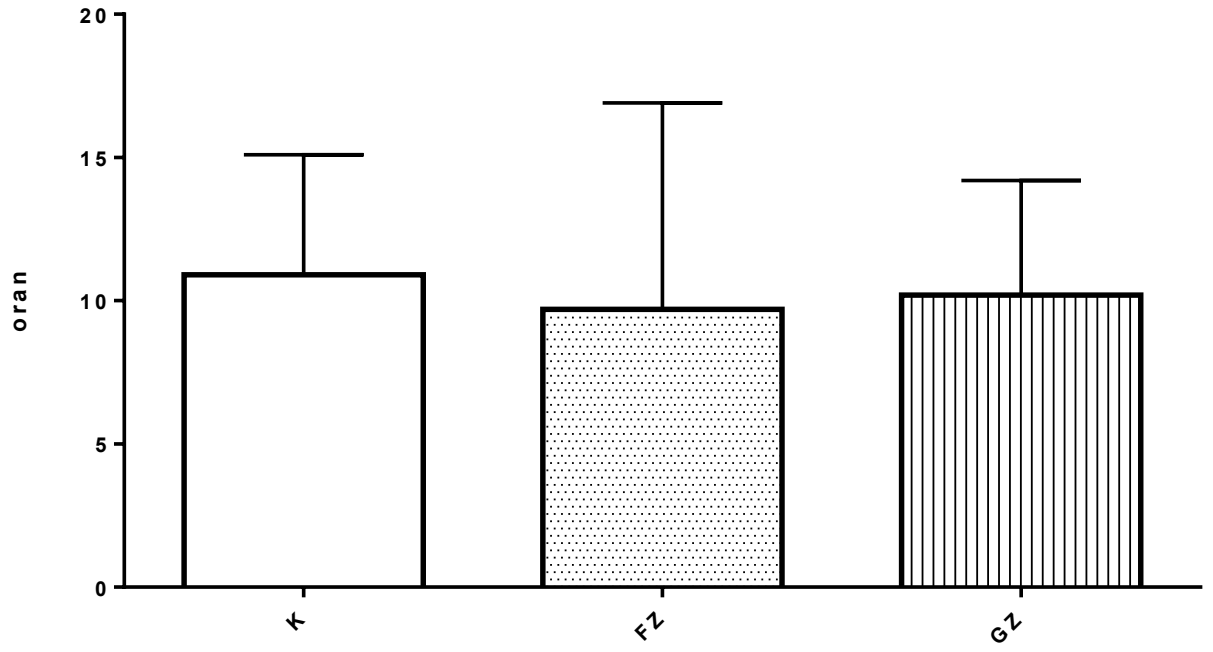
Şekil 21. Gruplara ait trigliserid düzeylerinin dağılımı

Deney bitiminde histopatolojik inceleme yapılmak üzere kalp dokularından kesit alındı. Alınan kesitlerde iskemik ve non-iskemik alanlar tespit edilerek, iskemik alanın büyüklüğü incelendi.

Grupların iskemik alan boyutlarına ait istatistiksel veriler Tablo 9’da gösterilmiştir. Gruplara ait iskemik alan boyutlarının dağılımı ise Şekil 22’de gösterilmiştir. Her üç grupta iskemik alan yüzdesinin istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p=0,927$; Tablo 9; Şekil 22).

Tablo 9. Grupların iskemik alan boyutlarına ait istatistiksel verileri

	K Grubu	FZ Grup	GZ Grup	p
İskemik Oran(%)	10.9± 4.2	9.7± 7.2	10.2± 4.0	0.927



Şekil 22. Gruplara ait iskemik alan boyut oranlarının dağılımı

TARTIŞMA

Modern yaşamın getirdiği beslenme tarzı insanları fruktozdan zengin şekilde beslenir duruma getirmiştir. Günümüzde tatlandırıcı olarak glukoz yerine fruktoz kullanımı artmıştır (1). Fruktozun iştah üzerine etkileri konusunda birçok çalışma yapıldığı söylenebilir. Bu çalışmalara göre fruktoz, iştahı artırıcı etki göstermekte ve obeziteye neden olmaktadır. Ancak fruktozun kardiyovasküler işlevlere etkileri konusu henüz tam olarak açıklanmış değildir. Bu çalışmada, dört haftalık bir sürede fruktozdan zengin beslenmenin kalpteki hemodinamik yanıtlara etkileri incelenmiş, standart yem ile beslenen, glukozdan zengin ve fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda bu beslenme periyodu sonrasında hemodinamik ve biyokimyasal incelemeler karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ayrıca fruktozdan zengin, glukozdan zengin ve standart yem ile beslenmenin iskemi ve reperfüzyon hasarı sonrasında oluşan hemodinamik değişikliklere etkisi araştırıldı.

Bu çalışmada, dört hafta boyunca fruktozdan zengin, glukozdan zengin ya da standart yemle beslenen sıçanlarda izole kalp modeli oluşturularak kardiyak hemodinamik parametreler (SVGB, dp/dtmaks, dp/dtmin, kalp hızı), iskemik alan boyutları, biyokimyasal veriler olan kan glukoz, trigliserid ve kolesterol düzeyleri ve vücut ağırlıkları karşılaştırılmak üzere üç grup oluşturuldu. Her üç grubun iskemi öncesi ve iskemi sonrasındaki hemodinamik ölçümleri karşılaştırıldığında SVGB, dP/dtmaks, dP/dtmin ve kalp hızı değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Ayrıca incelenen izole kalplerde iskemik alanların boyutu FZ, GZ ve K grupları arasında karşılaştırıldı ve bu grupların iskemik alanlarının istatistiksel olarak farklılık göstermediği saptandı. Her üç grupta beslenme sonrası glukoz, kolesterol ve trigliserid değerleri karşılaştırıldığında, FZ beslenen grubun lipid düzeylerinde kontrol

grubuna göre farklılık saptanmazken, glukoz grubunun kolesterol düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı artış olduğu saptandı. Ayrıca her üç grubun beslenme öncesi ölçülen vücut ağırlıklarında anlamlı bir farklılık saptanmamasına rağmen beslenme sonrası ölçülen vücut ağırlıklarının ise, fruktozdan zengin beslenen grupta kontrol grubuna göre artmış olduğu belirlendi.

Bu çalışmada, kardiyak hemodinami açısından yüksek fruktozla beslenen ve yüksek glukozla beslenen sıçanlarda kontrol grubuna göre iskemi öncesi ve iskemi sonrası reperfüzyonun 1. ve 60. dk'larında kaydedilen ölçümlerde anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışmada belirlenen SVGB değerleri sol ventrikül kontraktilitesini göstermektedir. Diğer hemodinamik parametre olan dp/dt_{maks} değeri de sol ventrikülün inotropik özellikleri hakkında bilgi vermekte ve inotropik indeks olarak adlandırılmaktadır. Bir başka hemodinamik parametre olan dp/dt_{min} değeri ise, ventrikülde diyastolün erken döneminde zamana bağımlı olarak değişen basınç değişimini ve aynı zamanda ventriküler gevşemeyi de göstermektedir (79). Bu çalışmada bütün bu hemodinamik değerlerin her üç grup arasında ve grup içinde karşılaştırılması yapıldı. Grup içi karşılaştırma verileri değerlendirildiğinde, yüksek fruktozla beslenen, yüksek glukozla beslenen sıçanlarda kontrol grubuna göre SVGB değerlerinde bir farklılık bulunmasada fruktozla beslenen grupta reperfüzyonun 60. dk'sında SVGB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gözlemlendi ($p=0,115$; Tablo 4). Diğer hemodinamik parametre dp/dt_{maks} verilerinde de gruplar arası anlamlı farklılık bulunmasada FZ grubunda reperfüzyonun 60. dk'sında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış eğilimi görüldü ($p=0,181$; Tablo 5). Ayrıca, K grubunda iskeminin hemen sonrasında (1. dk'da) ve reperfüzyonun 60. dk.'sında dp/dt_{min} değerleri belirgin şekilde azaldı ($p=0,001$; Tablo 6). FZ grubunda ise dp/dt_{min} değerlerinde iskeminin hemen sonrasında, reperfüzyonun 1. dk'da azalma söz konusuydu ($p=0,013$; Tablo 6). Ancak, reperfüzyonun 60. dk'sında bazal ölçümlere göre belirgin düşüş gözlemlenmedi. Bu nedenle, FZ grubunun reperfüzyonun ileriki dönemlerinde kalbin gevşeme fonksiyonunu düzeltici rol oynadığı düşünülebilir. Bu çalışmada, GZ grubunda reperfüzyonun 1. ve 60 dk'larında bazala göre belirgin bir değişim saptanmadı. Bu durumda GZ grubunun da iskemi sonrasında sol ventrikülün gevşeme fonksiyonuna olumlu yönde etkisi olduğu görülmektedir. Joyeux-Faure ve arkadaşları (11) tarafından yapılan bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde sıçanlara dört haftalık yüksek fruktozla beslenme programı uygulanmış ve beslenme bitiminde sıçan kalplerine 30 dk bölgesel iskemi ve sonrası 120 dk reperfüzyon uygulamışlardır. Çalışmalarında gruplar arasında, SVGB, kalp hızı ve hız basınç ürünü (rate

pressure product) değerlerinde sabitleme ve iskemi dönemlerinde anlamlı farklılık saptamamışlardır. Fakat reperfüzyonun 60. dk'sından sonra 120. dk'sında yüksek fruktozla beslenen grupta kontrol grubuna göre SVGB değerlerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada ise, reperfüzyon süresi olan 60 dk boyunca SVGB değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Bu çalışmada reperfüzyonun 60. dk'sından sonraki veriler incelenmedi. Buna bağlı olarak reperfüzyon süresinin 60 dk olması reperfüzyonun daha ileri dönemlerinde görülebilecek olan hemodinamik etkileri göstermemiş olabilir. Ancak belki de reperfüzyonun 60. dk'sından sonra örneğin 90. ve 120. dk'ya kadar uzayan dönemde de hemodinamik açıdan inceleme yapmak yararlı olabilir. Bu nedenle, fruktozdan zengin beslenmenin reperfüzyonun uzayan dönemlerinde hemodinamik açıdan bir değişim oluşturup oluşturmadığı ileri çalışmalarla incelenebilir. Bununla birlikte uygulanan düşük akımlı iskemi modeli, bölgesel iskemi modelinde saptanan yükselmiş SVGB değerlerinden farklı olmasına neden olmuş olabilir. Joyeux-Faure ve arkadaşları (11) yaptıkları çalışmada, reperfüzyonun sonunda iskemik alan boyutlarını da incelemişlerdir. İnceledikleri infarkt alanlarını yüksek fruktozla besledikleri grupta kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalmış olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada ise düşük akımlı iskemiye maruz bırakılan ve sonrasında 60 dk reperfüze edilen kalplerin incelenen iskemik alan boyutlarında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu çalışmada uygulanan iskemi modelinin düşük akımlı iskemi olması ve reperfüzyon süresinin 60 dk olması infarkt alanında değişiklik oluşturmamış olabilir.

Günümüzde, yenilen birçok besin içerisinde tatlandırıcı olarak glukoz yerine fruktoz kullanımı artmıştır (1). Glukoz metabolizmasına bakıldığında, karaciğerdeki glukozun glukokinaz enzimi ile metabolize edildiği görülmektedir (8,80). Glukoz, glukokinaz ile glukoz 6 fosfata dönüşür. Daha sonra glukoz 6 fosfattan fruktoz 1,6 fosfat, fruktoz 1,6 fosfattan ise pürivat oluşumu meydana gelir. Glukoz metabolizmasındaki bu süreçler insülin hormonu tarafından düzenlenmektedir. Ancak fruktoz metabolizmasının düzenlenmesinde insülin rol oynamamaktadır. Bu nedenle beslenmede iki farklı karbonhidratın kullanımı farklı metabolik süreçlerin oluşmasına ve kardiyak dokunun farklı şekilde etkilenmesine yol açabilmektedir. Bu çalışmada iki farklı karbonhidrat olan glukoz ve fruktozdan zengin beslenmenin metabolik açıdan farklı değişiklikler oluşturmakla birlikte, hemodinamik açıdan iskemi öncesi ve sonrasında kalpte belirgin farklılık oluşturmadığı saptanmıştır.

Glukoz ve fruktoz metabolizması sonucu oluşan metabolik ürünler karşılaştırıldığında, glukoz yıkımında oluşan ürünler Krebs Döngüsüne girmektedir. Fruktozun ise gliseraldehit, dihidroksiaseton fosfat, trioz-fosfat ve gliseraldehit 3 fosfata dönüşümü insülinin bağımsız

olarak gerçekleşen hızlı bir süreçtir. Fruktoz metabolizmasında, glikolizin temel düzenleyici basamağı olan fosfofruktokinaz enzim basamağı belirgin bir rol oynamamaktadır. Böylece fruktoz metabolizmasında piruvata dönüşüm bu enzimatik süreçlerden farklı bir şekilde, fruktozdan üretilen trioz-fosfatların, pürivata ya da laktata dönüşümü ile hızla gerçekleşmektedir (81). Bu şekilde oluşan pürivat ve laktat dolaşıma verilmektedir.

Fruktozdan oluşan pürivat karbondioksit ve yağ asitlerine dönüşür. Oluşan yağ asitleri ise TG ve VLDL'ye dönüşmektedir. Fruktozdan oluşan trioz-fosfat, pürivat ya da laktat dışında glukozda da dönüşebilmekte ve glukozdan da glukojen oluşmaktadır. Bu durumda glukozdan trigliserid üretilmesi, glukozdan glikojen üretimi, glikoliz ürünlerinden yağ asiti yerine glukoneogenez ile yeniden glukoz sentezlenmesi gibi metabolik süreçler çalışmaktadır (12;13). Bu çalışmada bir aylık bir dönem boyunca fruktozdan zengin beslenen sıçanların bu beslenme dönemi sonrasında kan glukoz, TG ve kolesterol düzeyleri belirlenmiştir.

Joyeux-Faure ve arkadaşlarının (11) dört hafta boyunca yüksek fruktozla besledikleri sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarında kan glukoz düzeylerinde bizim çalışmamızı destekler şekilde fruktozla beslenen grup ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bildirmemişlerdir. Barrios-Ramos ve ark. (82), yaptıkları çalışmalarında yüksek fruktozla dört hafta boyunca besledikleri sıçanlarda kan kolesterol, trigliserid ve glukoz değerlerine bakmışlardır. Serum kolesterol değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış bulmalarına rağmen, bizim çalışmamıza benzer şekilde, trigliserid ve glukoz değerlerinde anlamlı bir artış gözlemlenmişler ve sıçanlarda 4 haftalık fruktozdan zengin beslenme periyodunun lipid düzeylerinde metabolik sendrom belirtileri oluşturacak şekilde belirgin değişimler oluşturmadığını belirtmişlerdir. Yukarıda belirtilen çalışmada fruktozdan zengin beslenmeye ek olarak 7 hafta gibi bir süre boyunca kolesterol içeriğinin de yüksek olduğu beslenmenin ise kan kolesterol, TG ve glukoz düzeyini artırdığı bildirilmiştir. Bu çalışmada ise ilginç olarak fruktozdan zengin beslenme sonrası kolesterol düzeyinde değişim saptanmazken, glukozdan zengin beslenen grubun kolesterol düzeyinin FZ ve K grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$; Tablo 8). Bulgularımız sıçanlarda dört haftalık FZB periyodunun kan lipid düzeyinde belirgin değişim oluşturmadığını ve metabolik sendromun dislipidemik bulgularını oluşturacak düzeyde bir değişime yol açmadığını düşündürmektedir.

Fruktoz ya da glukozdan zengin beslenmenin vücutta oluşturacağı biyokimyasal etkilerde hangi faktörlerin rol oynadığı farklı çalışmalarla araştırılmaktadır. Fiel ve Lewis yaptıkları çalışmada (37) sıçanları bakırdan zengin ve bakırdan yetersiz olacak şekilde tek

karbonhidrat kaynağı olarak fruktoz ya da nişasta ile yüksek karbonhidratlı diyet oluşturarak beslenmişlerdir. Fruktoz ile oluşturulan yüksek karbonhidratlı diyetle dolaşımda triaçilgliserolün arttığı, fruktozlu fakat bakırdan yoksun diyetle kan kolesterol düzeyinde belirgin artış olduğu gösterilmiştir. Nişasta ile elde edilen yüksek karbonhidratlı diyetle ise hiperlipidemi gelişmemiştir. Bu çalışmada fruktoz ya da glukozdan zengin beslenme sonrasında trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında her üç grubun trigliserid düzeyleri birbirine benzer bulunmuştur. Çalışmamızda standart yem içeriğinde bulunan karbonhidrat buğday nişastası içermekteydi.

Livesey ve arkadaşlarının (33), 2008 yılında yayınlanan meta analiz çalışmalarında, insanlarda fruktoz alımı ile açlık plazma TG düzeyleri arasındaki ilişkiye bakan 60 çalışma ve fruktozun postprandiyal plazma TG düzeylerine olan etkisine bakan 25 çalışma incelenmiştir. Sağlıklı ve bozulmuş açlık glukozu olan, bozulmuş glukoz toleransı olan, tip 2 diyabetli, koroner kalp hastalığı açısından yüksek risk altında bulunan ve hiperlipidemisi olan bireyler bu meta analize dahil edilmiştir. Araştırmacılar, 50 gr/gün dozunun altında fruktoz tüketiminin tokluk TG düzeylerine anlamlı bir etki yapmadığını, 100 gr/gün dozunun altında veya bu doza eşit fruktoz alımının ise açlık TG düzeylerine etkili olmadığını ancak, tokluk TG düzeylerinde artış oluşturduğunu göstermişlerdir. Deneysel bir model olarak planlanan bu çalışmada ilginç olarak bir aylık fruktoz alımı sonrası tokluk plazma TG düzeylerinde belirgin bir artış saptanmadı. Bu deneysel çalışmada fruktoz alım süresi bir aylık bir dönemi kapsamaktadır. Bu süre insan yaşamıyla karşılaştırıldığında yaklaşık 4-5 yıllık bir süreye karşılık geldiği düşünülebilir. Bu da oldukça uzun bir zaman süreci olarak kabul edilebilir.

Bu çalışmada, deneklerin beslenme periyoduna alınmadan önce ve dört haftalık beslenme süresi bitiminde vücut ağırlıkları ölçümü yapıldı. Ölçülen vücut ağırlıklarında beslenme öncesi gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Beslenme sonrası üç grubun ağırlıkları karşılaştırıldığında ise, fruktozdan zengin beslenen grubun vücut ağırlığının kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde artış gösterdiği belirlendi. Rajasekar ve arkadaşları (83), 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada 60 gün boyunca yüksek fruktozla besledikleri sıçanların vücut ağırlıklarında kontrol grubuna göre anlamlı bir artış bulmuşlardır. Choi ve arkadaşlarının (84), 2011 yılında yayımlanan çalışmalarında 10 hafta boyunca yüksek fruktozla besledikleri sıçanların vücut ağırlıklarında anlamlı bir artış gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda, sıçanlarda 4 haftalık yüksek fruktozla beslenmenin vücut ağırlığında, 8 ve 10 hafta ile beslenmedeki etkilere benzer şekilde, anlamlı artış

oluşturduğunu gözlemledik. Buna göre 4 haftalık fruktozdan zengin beslenme periyodu vücut ağırlığını artırmıştır.

İnsanlarda yapılan çalışmalarda da vücut ağırlığı açısından benzer sonuçlar gösterilmiştir. İsviçre de 6 ile 14 yaş arası kilolu çocukların tükettikleri tatlılar ve şekerli içecekler incelendiği bir çalışma yapılmıştır (27). Yapılan çalışmada bu çocukların tükettikleri tatlılar ve şekerli içeceklerdeki fruktoz miktarının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar, kilo alımlarını fruktoz alımlarıyla ilişkilendirmişlerdir. Bu nedenle, fruktozdan zengin beslenme vücut ağırlığını artırıcı bir faktör olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada kardiyak hemodinamik açıdan incelendiğinde dört haftalık bir süre boyunca fruktozdan zengin beslenmenin sıçanlarda ventrikül kontraktilitesini belirgin şekilde etkilemediği görüldü. Ancak bu süre boyunca fruktozdan zengin beslenmenin vücut ağırlığını belirgin şekilde artırdığı gözlemlendi. Yüksek fruktozla beslenme kan TG, glukoz ve kolesterol düzeylerine belirgin etki göstermezken, yüksek glukozla beslenmenin kolesterol düzeylerinde etkin bir artış gösterdiği belirlendi. Bu çalışma bulguları FZ beslenmenin, sıçanlarda düşük akımlı iskemi sonrasında infarkt alanı büyüklüğünü etkileyen bir faktör olmadığını düşündürmektedir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, yüksek früktoz, yüksek glukoz ve standart yemle beslenen sıçanlarda izole perfüze kalp düzeneğinde oluşturulan düşük akımlı iskemi ve reperfüzyon modelinde, hemodinamik ölçümler yapılarak sol ventrikül kontraktilitesinde farklılık olup olmadığı araştırıldı. Deney hayvanlarının ağırlıkları, kolesterol, glukoz, trigliserid düzeyleri beslenme öncesi ve sonrası karşılaştırıldı. Sol ventrikül dokusunda iskemiye bağlı değişiklikler incelendi.

Bu çalışma bulgularına göre, iskemi öncesi ve iskemi sonrasında belirlenen hemodinamik ölçümlerde gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşmadığı görüldü. Çalışma bulgularımız, sıçanlarda dört haftalık bir süre boyunca yüksek fruktozla beslenmenin sol ventrikül kontraktilitesi, sol ventrikülün kasılma ve gevşeme özellikleri üzerine standart yemle beslenme veya GZ beslenmeden farklı hemodinamik etkilerinin olmadığı yönündedir. Ayrıca yüksek oranda fruktoz içeren beslenme, yüksek glukozlu ve standart yemle beslenmeye göre kalp hızında farklılık oluşturmamaktadır.

Bu çalışmada, grupların beslenme öncesi belirlenen ağırlıklarının benzer olduğu bulundu. Beslenme sonrası ağırlıklar gruplar arasında karşılaştırıldığında ise yüksek fruktozla beslenen grupta diğer gruplara göre beslenme sonrası ağırlıkların daha yüksek olduğu belirlendi. Bu açıdan çalışma bulgularımız, FZ beslenmenin obesite oluşumunda etkili bir faktör olduğu yönündedir.

FZ, GZ ve standart yemle beslenen gruplarda beslenme sonrası kolesterol düzeylerinin GZ beslenen grupta daha fazla artış gösterdiği saptanmıştır. Beslenme sonrası glukoz ve trigliserid düzeylerinde ise üç grup arasında anlamlı bir farklılık oluşmadığı saptandı. FZ

beslenme dört haftalık bir dönemde sıçanların plazma lipid ve glukoz düzeyinde belirgin değişime neden olmamaktadır.

Bu çalışmada düşük akımlı iskemi sonrası belirlenen iskemik alan boyutlarının, FZ, GZ beslenme ya da standart yemle beslenmede benzer düzeyde olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada dört haftalık bir beslenme periyodunun kardiyak kontraktilite üzerine etkileri incelenmiş bulunmaktadır. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda, daha uzun süreli beslenme periyodu sonrasında hemodinamik, biyokimyasal ya da histopatolojik değişimlerin inceleneceği çalışmaların yapılması faydalı olabilir.

ÖZET

Fruktozdan zengin beslenmenin miyokardiyal infarkt alanını azalttığı, reperfüzyonda sol ventrikül basıncı ve koroner kan akımında artış meydana getirerek kardiyak açıdan koruyucu rol oynadığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, fruktozdan ve glukozdan zengin beslenme sonrası oluşturulan iskemi reperfüzyon hasarında, kalpteki hemodinamik değişikliklerin karşılaştırılmasıdır.

Sprague-Dawley türü erkek sıçanlar dört hafta boyunca fruktozdan zengin beslenen (n=9), glukozdan zengin beslenen (n=9) ve kontrol grubu (n=9) olarak ayrıldı. Anesteziyi takiben çıkarılan kalpler, Langendorff düzeneğinde Krebs solusyonu ile perfüze edildi. Sonrasında 30 dk düşük akımlı iskemi (0.3 ml/dk) ve 60 dk reperfüzyon uygulandı. İskemi öncesi ve iskemi sonrası reperfüzyonun 1, 30 ve 60. dakikalarında sol ventrikül gelişim basıncı, maksimum ve minimum sol ventrikül basınç değişim oranları ve kalp hızları kaydedildi. İskemik alanlar boyandı ve risk zonları karşılaştırıldı. Plazma glukoz, trigliserid ve kolesterol düzeyleri ve vücut ağırlıkları belirlendi.

Beslenme sonrası fruktozdan zengin beslenen grubun vücut ağırlığı (296.0 ± 15.4 gr), glukozdan zengin beslenen grup (268.6 ± 28.2 gr) ve kontrol (263.0 ± 30.8 gr) gruplarından yüksek bulundu ($p < 0.05$). Glukoz ve trigliserid düzeyleri farklılık göstermezken glukozdan zengin beslenen grubun kolesterol düzeyi (60.4 ± 7.6 mg/dl) fruktozdan zengin beslenen grup (40.7 ± 9.3 mg/dl) ve kontrol (40.5 ± 7.6 mg/dl) gruplarından yüksek bulundu ($p < 0.01$). Grupların iskemi öncesinde ve reperfüzyon döneminde ölçülen hemodinamik ölçümlerinde ve kalp hızı değerleri arasında farklılık saptanmadı. İskemik alanlar gruplar arasında farklılık göstermedi.

Yüksek fruktozlu beslenme, yüksek glukozlu ve standart yemle beslenmeye göre hemodinamik açıdan sol ventrikül kontraktilitesi ve kalp hızında farklılık oluşturmamaktadır. Glukozdan zengin beslenme, plazma kolesterol düzeyinde belirgin artış oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: Fruktoz, glukoz, kalp, iskemi reperfüzyon.

THE EFFECTS OF HIGH FRUCTOSE AND HIGH GLUCOSE DIET ON HEAMODYNAMIC RESPONCES RESULT FROM ISCMEMIA AND REPERFUSION IN ISOLATED PERFUSED RAT HEART

SUMMARY

It has been determined that high fructose diet decreases myocardial infact size, increases the left verticle pressure in reperfusion period following ischemia and increases coronary artery blood flow, and plays a protective role in terms of cardiac function. The aim of this study was to compare hemodynamic alterations wich were generated ischemia and reperfusion injury between high fructose and high glucose diet.

Male Sprague-Dawley rats were devided as high fructose (n=9), high glucose (n=9) and standart diet group (n=9). Isolated hearts were harvested in a Langendorff model and perfused with Krebb's Henseleit solution. Low flow (0.3 ml/dk) ischemia (30 minutes) and reperfusion (60 minutes) were applied in all groups. Left ventricular developed pressure, maximum and minimum rate of pressure development and heart rates were recorded before ischemia and during the 1th, 30th and 60th minutes of reperfusion period. Ischemic areas and risk zones were compared in groups. Body weight, plasma glucose, trigliseride and cholesterol levels has been determined.

Higher body weight were found after feeding period in high fructose group (296.0 ± 15.4 gr) than high glucose (268.6 ± 28.2 gr) and control group (263.0 ± 30.8 gr) ($p < 0.05$). No difference were shown between plasma glucose and trigliseride levels. Higher plasma cholesterol levels in high fructose group (60.4 ± 7.6 mg/dl) were found than high glucose

(40.7 ± 9.3 mg/dl) and control group (40.5 ± 7.6 mg/dl) ($p < 0.01$). No significant difference was found in hemodynamic parameters which were measured before ischemia and during reperfusion period in groups however the size of ischemic areas were not found different in groups.

Feeding with high fructose diet did not make difference in left ventricle contractility and heart rate in comparison to high glucose and standart diet. However, high glucose diet increases the plasma cholesterol concentrations significantly.

Key words: Fructose, glucose, heart, ischemia reperfusion.

KAYNAKLAR

1. Korkmaz A. Fruktöz; Kronik Hastalıklar İçin Gizli Bir Tehdit. TAF Prev Med Bull 2008; 7(4):343-6.
2. Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, Nazer R, Alam A, Diwan V, Kauter K, Sernia C, Campbell F, Ward L, Gobe G, Fenning A, Brown L. High-carbohydrate high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. J Cardiovasc Pharmacol 2011;57:51-64.
3. Patel J, Matnor NA, Iyer A, Brown L. A regenerative antioxidant protocol of vitamin e and alpha-lipoic acid ameliorates cardiovascular and metabolic changes in fructose-fed rats. Evid Based Complement Alternat Med 2011;2011:120801-9.
4. Cheeseman CI. GLUT2 is the transporter for fructose across the rat intestinal basolateral membrane. Gastroenterology 1993;105:1050-6.
5. Colville CA, Seatter MJ, Jess TJ, Gould GW, Thomas HM. Kinetic analysis of the liver-type (GLUT2) and brain-type (GLUT3) glucose transporters in Xenopus oocytes: substrate specificities and effects of transport inhibitors. Biochem J 1993;290(3):701-6.
6. Deng JY, Huang JP, Lu LS, Hung LM. Impairment of cardiac insulin signaling and myocardial contractile performance in high-cholesterol/fructose-fed rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007;293:978-87.
7. Abdullah MM, Riediger NN, Chen Q, Zhao Z, Azordegan N, Xu Z, Fischer G, Othman RA, Pierce GN, Tappia PS, Zou J, Moghadasian MH. Effects of long-term consumption of a high-fructose diet on conventional cardiovascular risk factors in sprague-dawley rats. Mol Cell Biochem 2009;327:247-56.
8. Hommes FA. Inborn errors of fructose metabolism. Am J Clin Nutr 1993;58:788-95.
9. Parks EJ, Skokan LE, Timlin MT, Dingfelder CS. Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. J Nutr 2008;138:1039-46.

10. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev* 2005;63:133-57.
11. Joyeux-Faure M, Rossini E, Ribuot C, Faure P. Fructose-fed rat hearts are protected against ischemia-reperfusion injury. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006;231:456-62.
12. Jordan JE, Simandle SA, Tulbert CD, Busija DW, Miller AW. Fructose-fed rats are protected against ischemia/reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307:1007-11.
13. Le KA, Tappy L. Metabolic effects of fructose. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:469-75.
14. Tappy L, Le KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev* 2010;90:23-46.
15. Putnam JJ, Allshouse JE. Food consumption, prices and expenditures, 1970–97. *USDA Stat Bull* 1999:965.
16. Bhosale SH, Rao MB, Deshpande VV. Molecular and industrial aspects of glucose isomerase. *Microbiol Rev* 1996;60:280-300.
17. Park YK, Yetley EA. Intakes and food sources of fructose in the United States. *Am J Clin Nutr* 1993;58:737-47.
18. Guzman-Maldonado H, Paredes-Lopez O. Amylolytic enzymes and products derived from starch: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995;35:373-403.
19. 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.
20. Kanarek RB, Orthen-Gambill N. Differential effects of sucrose, fructose and glucose on carbohydrate-induced obesity in rats. *J Nutr* 1982;112:1546-54.
21. Kasim-Karakas SE, Vriend H, Almario R, Chow LC, Goodman MN. Effects of dietary carbohydrates on glucose and lipid metabolism in golden Syrian hamsters. *J Lab Clin Med* 1996;128:208-13.
22. Rizkalla SW, Boillot J, Tricottet V et al. Effects of chronic dietary fructose with and without copper supplementation on glycaemic control, adiposity, insulin binding to adipocytes and glomerular basement membrane thickness in normal rats. *Br J Nutr* 1993;70:199-209.
23. Astrup A, Raben A, Vasilaras TH, Moller AC. Sucrose in soft drinks is fattening: a randomized 10 week study in overweight subjects. *Am J Clin Nutr* 2002;75:405.
24. Sato Y, Ito T, Udaka N et al. Immunohistochemical localization of facilitated-diffusion glucose transporters in rat pancreatic islets. *Tissue Cell* 1996;28:637-43.
25. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.

26. Woods SC, Chavez M, Park CR et al. The evaluation of insulin as a metabolic signal influencing behavior via the brain. *Neurosci Biobehav Rev* 1996;20:139-44.
27. Kaiyala KJ, Prigeon RL, Kahn SE, Woods SC, Schwartz MW. Obesity induced by a high-fat diet is associated with reduced brain insulin transport in dogs. *Diabetes* 2000;49:1525-33.
28. Aeberli I, Zimmermann MB, Molinari L, Lehmann R, Allemann D, Spinaz GA, Berneis K. Fructose intake is a predictor of LDL particle size in overweight schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1174-8.
29. Herman RH, Zakim D, Stifel FB. Effect of diet on lipid metabolism in experimental animals and man. *Fed Proc* 1970;29:1302-7.
30. Inoue I, Takahashi K, Katayama S et al. Effect of troglitazone (CS-045) and bezafibrate on glucose tolerance, liver glycogen synthase activity, and beta-oxidation in fructose-fed rats. *Metabolism* 1995;44:1626-30.
31. Okazaki M, Zhang H, Yoshida Y, Ichino K, Nakayama S, Oguchi K. Correlation between plasma fibrinogen and serum lipids in rats with hyperlipidemia induced by cholesterol free-high fructose or high cholesterol diet. *J Nutr Sci Vitaminol* 1994;40:479-89.
32. Storlien LH, Oakes ND, Pan DA, Kusunoki M, Jenkins AB. Syndromes of insulin resistance in the rat. Inducement by diet and amelioration with benfluorex. *Diabetes* 1993;42:457-62.
33. Livesey G, Taylor R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1419-37.
34. Fields M, Lewis CG. Dietary fructose but not starch is responsible for hyperlipidemia associated with copper deficiency in rats: effect of high-fat diet. *J Am Coll Nutr* 1999;18:83-7.
35. Dai S, McNeill JH. Fructose-induced hypertension in rats is concentration and duration-dependent. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1995;33:101-7.
36. Erlich Y, Rosenthal T. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on fructose induced hypertension and hyperinsulinaemia in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:347-9.
37. Suzuki M, Nomura C, Odaka H, Ikeda H. Effect of an insulin sensitizer, pioglitazone, on hypertension in fructose-drinking rats. *Jpn JPharmacol* 1997;74:297-302.
38. Verma S, Bhanot S, McNeill JH. Antihypertensive effects of metformin in fructose-fed hyperinsulinemic, hypertensive rats. *J PharmacolExp Ther* 1994;271:1334-7.
39. Takagawa Y, Berger ME, Hori MT, Tuck ML, Golub MS. Long-term fructose feeding impairs vascular relaxation in rat mesenteric arteries. *Am J Hypertens* 2001;14:811-17.
40. Coulston AM, Johnson RK. Sugar and sugars: myths and realities. *J Am Diet Assoc* 2002;102:351-3.

41. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, D'Agostino RB, Gaziano JM, Vasan RS. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 2007;116:480-8.
42. Ersoy G. Egzersiz ve Spor yapanlar için Beslenme. Nobel Yayın Dağıtım; 2011. s. 77-9.
43. Lopaschuk GD, Saddik M. The relative contribution of glucose and fatty acids to ATP production in hearts reperfused following ischemia. *MolCell Biochem* 1992;116:111-6.
44. Pessin JE, Bell GI. Mammalian facilitative glucose transporter family: structure and molecular regulation. *Annu Rev Physiol* 1992;14:911-30.
45. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;329(14):977-86.
46. Masoro EJ, Katz MS, McMahan CA. Evidence for the glycation hypothesis of aging from food restricted rodent model. *J Gerontol Biol Sci* 1989;44(1): 20-2.
47. Mlekusch W, Lamprecht M, Ottl K, Tillian M, Reibnegger G. A glucose-rich diet shortens longevity of mice. *Mech Ageing Dev* 1996;92:43-51.
48. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. In: English GM (Ed.). 8th ed. Philadelphia Saunders; 1991. p.410-23.
49. Reimer KA, Jennings RB. Myocardial ischemia, hypoxia, and infarction. In: Fozzard HA, Jennings RB, Haber E, Katz AM, Morgan HE (Eds.). *The Heart and Cardiovascular System*. 2nd ed. New York: Raven Press Publishers; 1992.p.1875-97.
50. Hata K, Takasago T, Saeki A, Nishioka T, Goto Y. Stunned myocardium after rapid correction of acidosis increased oxygen cost of contractility and the role of the Na⁺-H⁺ exchange system. *Circ Res* 1994;74:794-805.
51. Yellon DM, Baxter GF. Protecting the ischaemic and reperfused myocardium in acute myocardial infarction: distant dream or near reality? *Heart* 2000;83:381-7.
52. Hoffman JW Jr, Gilbert TB, Poston RS, Silldorff EP. Myocardial Reperfusion Injury: Etiology, Mechanisms, and Therapies. *The Journal of The American Society of Extra-Corporeal Technology*. *J Extra Corpor Technol*. 2004;36(4):391-411.
53. Kloner R, Ellis S, Lange R, Braunwald E. Studies of experimental coronary artery reperfusion: effects on infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure, and microvascular damage. *Circulation* 1983;68:I8-I15.
54. Ambrosio G, Tritto I. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. *Am Heart J* 1999;138:69-75.
55. Barandier C, Tanguy S, Pucheu S, Boucher F, Leiris J. Effect of antioxidant trace elements on the response of cardiac tissue to oxidative stress. *Ann NY Acad Sci* 1999;874:138-55.

56. Park J, Lucchesi B. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1905-12.
57. Şener G, Yeğen BÇ. İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim Derg* 2009;22(3):5-13.
58. Jordan JE, Zhao Z, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1999;43:860-78.
59. Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004;61:481-97.
60. Takashi E, Ashraf M. Pathological assessment of myocardial cell necrosis and apoptosis after ischemia and reperfusion with molecular and morphological markers. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:209-24.
61. Fliss H, Gattinger D. Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium. *Circ Res* 1996;79:949-56.
62. Fliss H. Accelerated apoptosis in reperfused myocardium: Friend or foe? *Basic Res Cardiol* 1998;93:90-3.
63. Gross GJ, Kersten JR, Warltier DC. Mechanisms of postischemic contractile dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1898-904.
64. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *J Cardiol* 2005;100:179-90.
65. Piper HM, Meuter K, Schafer C. Cellular Mechanisms of Ischemia-Reperfusion Injury. *Ann Thorac Surg* 2003;75:644-8.
66. Galinanes M, Fowler AG. Role of clinical pathologies in myocardial injury following ischemia and reperfusion. *Cardiovasc Res* 2004;61:512-21.
67. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, Butany J, Rao V, Maitland A, Li RK, Dhillon B, Yau TM. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105:2332-6.
68. Hansen PR. Myocardial reperfusion injury: experimental evidence and clinical relevance. *Eur Heart J* 1995;16:734-40.
69. Carvajal K, Hafidi M, Banos G. Myocardial damage due to ischemia and reperfusion in hypertriglyceridemic and hypertensive rats: participation of free radicals and calcium overload. *J Hypertens* 1999;17:1607-16.
70. Zimmer HG. The isolated perfused heart and its pioneers. *News Physiol Sci* 1998;13:203-10.
71. Skrzypiec-Spring M, Grotthus B, Szelag A, Schulz R. Isolated heart perfusion according to Langendorff still viable in the new millennium. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2007;55:113-26.

72. Doring HJ. The isolated perfused heart according to Langendorff technique function application. *Physiol Bohemoslov* 1990;39(6):481-504.
73. Sutherland FJ, Hearse DJ. The isolated blood and perfusion fluid perfused heart. *Pharmacol Res* 2000;41:613-27.
74. Süzer Ö, Bozkurt AK, Süzer A, Aykoç Z, Barlas A. İzole kobay kalplerinde iskemik arrest sonrası levasimendon ve amrinonun inotropik etkilerinin karşılaştırılması. *Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1996;2:4-8.
75. Ramasamy R, Trueblood N, Schaefer S. Metabolic effects of aldose reductase inhibition during low-flow ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 1998;275:195-203.
76. Klein HH, Puschmann S, Schaper J, Schaper W. The mechanism of the tetrazolium reaction in identifying experimental myocardial infarction. *Virchows Arch* 1981;393:287-97.
77. Sahna E, Acet A, Ozer MK, Olmez E. Myocardial ischemia-reperfusion in rats:reduction of infarct size by either supplemental physiological or pharmacological doses of melatonin. *J Pineal Res* 2002;33(4):234-8.
78. Samaja M, Allibardi S, Milano G, Neri G, Grassi B, Gladden LB, Hogan MC. Differential depression of myocardial function and metabolism by lactate and H⁺. *Am J Physiol* 1999;276:3-8.
79. Opie LH. Ventricular Function. In: Opie LH (Eds.). *The Heart Physiology from Cell to Bedside*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 1998. p.343-89.
80. Van SE, Detheux M, Veiga CM. Short-term control of glucokinase activity: Role of a regulatory protein. *FASEB J* 1994;8:414-19.
81. Tappy L, Dussoix P, Iyendjian P, Henry S, Schneiter P, Zahnd G, Jequier E, Philippe J. Abnormal regulation of hepatic glucose output in maturity-onset diabetes of the young caused by a specific mutation of the glucokinase gene. *Diabetes* 1997;46:204-8.
82. Barrios-Ramos JP, Garduño-Siciliano L, Loredó-Mendoza ML, Chamorro-Cevallos G, Jaramillo-Flores ME, Madrigal-Bujaidar E, Álvarez-González I. A quick model for the induction of metabolic syndrome markers in rats. *Intern Med* 2014;4:137-42.
83. Rajasekar P, Viswanathan P, Anuradha CV. Renoprotective action of L-carnitine in fructose-induced metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:171-80.
84. Choi HN, Park YH, Kim JH, Kang MJ, Jeong SM, Kim HH, Kim JI. Renoprotective and antioxidant effects of *Saururus chinensis* Baill in rats fed a high-fructose diet. *Nutr Res Pract* 2011;5:365-69.

RESİMLEMELER LİSTESİ

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Karaciğer hücresinde fruktoz metabolizması.....	5
Şekil 2. 1970 ve 1997 yıllarındaki fruktoz tüketimi miktarı	7
Şekil 3. Glukozun laktata dönüşümü: Glikolitik yol.....	10
Şekil 4. Normal miyositlerdeki ATP üretimi	12
Şekil 5. Orta derecedeki iskemide ATP üretimi.....	13
Şekil 6. Şiddetli iskemide ATP üretimi	13
Şekil 7. Kalp kasılmasında iskeminin etkileri.....	15
Şekil 8. İskemi ve reperfüzyon süreçlerinin kalp zarına etkileri	16
Şekil 9. İskemi reperfüzyonda aktif nötrofillerin etkileri	17
Şekil 10. Langendorff düzeneği	20
Şekil 11. Sıçan kalbinin Langendorff izole kalp düzeneğine sabitlenmesi.....	21
Şekil 12. Langendorff düzeneğinde aort perfüzyon basıncı, sol ventrikül sistolik basıncı, sol ventrikül diyastolik basıncı, sol ventrikül basınç değişimi ve kalp hızı kaydı	22
Şekil 13. Çalışma protokolü	25
Şekil 14. Gruplara göre beslenme öncesi ve sonrası ağırlıklar	28
Şekil 15. Gruplara ait sol ventrikül gelişim basıncı ölçümlerinin dağılımı.....	30
Şekil 16. Gruplara maksimum sol ventrikül değişim oranı ölçümlerinin dağılımı.....	31
Şekil 17. Gruplara ait minimum sol ventrikül değişim oranı ölçümlerinin dağılımı	33
Şekil 18. Gruplara ait kalp hızı ölçümlerinin dağılımı.....	34
Şekil 19. Gruplara ait glukoz düzeylerinin dağılımı	36

Şekil 20. Gruplara ait kolesterol düzeylerinin dağılımı	37
Şekil 21. Gruplara ait trigliserid düzeylerinin dağılımı.....	37
Şekil 22. Gruplara ait iskemik alan boyutlarının dağılımı	39

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Çalışmada yer alan gruplar ve grupların yem içeriği	23
Tablo 2. Uygulanan diyetlerin içeriği	24
Tablo 3. Grupların beslenme öncesi ve sonrası vücut ağırlıklarına ait istatistiksel veriler.....	28
Tablo 4. Grupların iskemi öncesi ve sonrası elde edilen sol ventrikül gelişim basıncı ölçümlerine ait istatistiksel verileri.....	29
Tablo 5. Grupların iskemi öncesi ve sonrası elde edilen maksimum sol ventrikül değişim oranlarına ait istatistiksel verileri.....	31
Tablo 6. Grupların iskemi öncesi ve sonrası elde edilen minimum sol ventrikül değişim oranlarına ait istatistiksel verileri.....	32
Tablo 7. Grupların iskemi öncesi ve sonrası elde edilen kalp hızlarına ait istatistiksel verileri.....	34
Tablo 8. Grupların beslenme sonrası biyokimyasal parametrelerine ait istatistiksel verileri.....	35
Tablo 9. Grupların iskemik alan boyutlarına ait istatistiksel verileri.....	38

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Isparta'da doğdum. İlköğretimimi Antalya Aksu İlköğretim Okulundan 2001 yılında, lise eğitimimi Antalya Lisesinden 2004 yılında mezun olarak tamamladım. 2004 yılında İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okuluna başlayıp, 2008 yılında mezun oldum. 2009 yılından bu yana İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesinde hemşire olarak çalışmaktayım.

2010 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalında yüksek lisansa başladım.

EKLER

Ek 1

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ


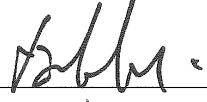




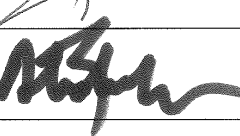
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 07

Karar Tarihi: 23.08.2011

KARAR NO: 2011.07.05

Yürütücülüğünü Tıp Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. S. Arzu Vardar'ın yaptığı Serap TOPÇU Yüksek Lisans tezi olarak planlanan TÜHDYEK-2011/45 protokol nolu "İzole Sıçan Kalbinde İskemi-Reperfüzyon Hasarına Bağlı Oluşan Hemodinamik Yanıtlara Yüksek Fruktozlu Ve Yüksek Glukozlu Diyetin Etkisi" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda: Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivi Üye	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
İlyas ÖZMEN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç.Dr. S. Arzu VARDAR Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input checked="" type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input checked="" type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Nilda TURGUT Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Ruşen COŞAR-ALAŞ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input checked="" type="checkbox"/> hayır	