



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK YAĞ VE KARBONHİDRAT DİYETİNİN SIÇANLARDA TOPLAM KOLESTEROL DÜZEYİNE ETKİSİ

Hazırlayan
Şevket VATANSEVER

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman
Prof. Dr. Hüseyin ÖZYURT

TOKAT – 2014

YÜKSEK YAĞ VE KARBONHİDRAT DİYETİNİN SIÇANLARDA
TOPLAM KOLESTEROL DÜZEYİNE ETKİSİ

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: / /

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)

İmzası

Başkan :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....

Bu tez, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yönetim Kurulunun/...../..... tarih ve sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü:

Mühür
İmza

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu belge ile, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

(.../.../2014)

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı Soyadı

Şevket VATANSEVER

İmzası

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans sürecinde ve tez çalışmam boyunca bilgi ve desteklerini esirgemeyen, istisnasız her konuda tecrübesini yansıtarak yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Sayın **Prof.Dr.Hüseyin ÖZYURT** 'a;

Yüksek lisans sürecinde bilgi ve desteklerini esirgemeyen, her konuda tecrübeleri ile destek olan değerli hocalarım Sayın **Prof.Dr.Şemsettin ŞAHİN**, **Yrd.Doç.Dr.Ali AKBAŞ**, **Yrd.Doç.Dr.İlknur BÜTÜN**, **Yrd.Doç.Dr.Zeliha Cansel ÖZMEN** ve tüm asistanlar'a;

Çalışmamın istatistiksel hesaplamalarının yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın **Yrd.Doç.Dr.Murat UYSAL** 'a;

Çalışmamın deney hayvanları ile olan laboratuvar aşamasında yardımlarını esirgemeyen Ziraat Mühendisi Sayın **Erkut SOMAK** 'a;

Maddi manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim kıymetli eşim, oğlum ve kızıma sabırlarından ötürü sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

YÜKSEK YAĞ VE KARBONHİDRAT DİYETİNİN SIÇANLARDA TOPLAM KOLESTEROL DÜZEYİNE ETKİSİ

Şevket VATANSEVER

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Aralık 2014

Danışman: Prof.Dr.Hüseyin ÖZYURT

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, yüksek yağ ve karbonhidrat diyetinin sıçanlarda toplam kolesterol düzeyine etkisini araştırmaktır. Deneyde yirmi dört adet Wistar-albino sıçan rastgele 3 gruba ayrıldı, başlangıç ağırlıkları ölçüldü. Grup I (kontrol) standart diyetle ilave gavajla serum fizyolojik, Grup II standart diyetle ilave gavajla sukroz çözeltisi, Grup III standart diyetle ilave gavajla ayçiçeği yağı verilmek suretiyle toplam 4 hafta süreyle beslendiler. Diyet programının sonunda ağırlıkları tekrar ölçüldü ve 12 saat aç bırakılarak ketamin-ksilazin anestezisi altında kanları alındıktan sonra eksanguinasyonla ötenazi işlemi yapıldı.

Yüksek yağ diyeti ile beslenen Grup III, kontrol grubu (Grup I) ile karşılaştırıldığında toplam kolesterol değerleri yüksek ancak birbirine yakın bulundu ($p>0.05$). Yüksek karbonhidrat diyeti ile beslenen Grup II, kontrol grubu (Grup I) ile karşılaştırıldığında toplam kolesterol değerleri yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup II ile Grup III karşılaştırıldığında ise Grup III'ün toplam kolesterol değerleri yüksek ancak Grup II'nin değerlerinden düşük bulundu ($p>0.05$). Bu değerler, yüksek karbonhidrat diyetinin sıçanlarda toplam kolesterol düzeyini daha fazla artırdığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Yüksek yağ diyeti, Yüksek Karbonhidrat diyeti, Total Kolesterol.

THE EFFECTS OF HIGH FAT AND CARBOHYDRATE DIET ON TOTAL CHOLESTEROL OF RATS

Sevket VATANSEVER

Gaziosmanpaşa University, Graduate School of Health Sciences

Department of Medical Biochemistry

M.Sc. Thesis, December 2014

Supervisor: Prof.Dr.Huseyin OZYURT

ABSTRACT

The purpose of this study is to investigate high fat and carbohydrate diet's effect of serum total cholesterol levels in rats. In this experiment, twenty-four Wistar albino rats were randomly divided into 3 groups, the initial weights were measured. Group 1 (Control) by saline solution gavage in addition to a standard diet, group 2 by sucrose solution gavage in addition to a standard diet, group 3 by sunflower oil gavage in addition to standard diet were fed for 4 weeks totally. At the end of diet program their weights were measured again and fasted for 12 hours, after taking blood under ketamine-xylazine anesthesia and euthanasia exsanguination was performed.

When group 3 which was fed with high fat diet, compared with the control group (group 1) it is found that cholesterol levels were high but similar ($p > 0.05$). When group 2 which was fed with high-carbohydrate diet, compared with the control group (group 1) it is found that the total cholesterol levels were significantly higher than control group ($p < 0.05$). When group 2 and group 3 compared it is found that the group 3 has high total cholesterol levels, but close to the values of group 2 ($p > 0.05$). These values indicate that the high carbohydrate diet in rats increases total cholesterol level.

Keywords: High-fat diet, high carbohydrate diet, Total Cholesterol.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ETİK SÖZLEŞME	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.KOLESTEROL	3
2.1.1. Genel Özellikleri	3
2.1.2. Fizyolojik Önemi	4
2.1.3. Kolesterol Metabolizması	5
2.1.3.1. Kolesterol Biyosentezi	5
2.1.3.1.2 Biyosentezin Kontrolü	6
2.1.3.3. Kolesterolün Taşınması	7
2.1.3.4. Safra Asitleri ve Tuzları	7
2.1.4. Lipoproteinler ve Metabolizması	8
2.1.4.1. Şilomikronlar	8
2.1.4.2. VLDL	9
2.1.4.3. LDL	9
2.1.4.4.HDL	9
2.1.5. Ateroskleroz	10
2.1.5.1. Aterojenez	11
2.1.5.2. Aterom Oluşumu	11
2.1.5.3. Ateroskleroz Risk Faktörleri	12

3. MATERYAL VE YÖNTEM	14
3.1. MATERYAL	14
3.1.1. Çalışma Popülasyonu	14
3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	14
3.1.3. Kullanılan Besin ve Kimyasal Maddeler	15
3.2. YÖNTEM	17
3.2.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması	17
3.2.1.1. Grup I: Kontrol Grubu	19
3.2.1.2. Grup II: Yüksek Karbonhidrat Diyetiyle Beslenen	19
3.2.1.3. Grup III: Yüksek Yağ Diyetiyle Beslenen	20
3.2.2. Toplam Kolesterol Ölçüm Yöntemi	21
3.2.3. LDL Ölçüm Yöntemi	22
3.2.4. HDL Ölçüm Yöntemi	23
3.2.5. VLDL Ölçüm Yöntemi	25
3.2.6. Triaçilgliserol Ölçüm Yöntemi	25
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	25
4. BULGULAR	26
4.1. Toplam Kolesterol Ölçüm Sonuçları	26
4.2. LDL Ölçüm Sonuçları	27
4.3. HDL Ölçüm Sonuçları	28
4.4. VLDL Ölçüm Sonuçları	28
4.5. Trigliserid Ölçüm Sonuçları	29
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	31
6. KAYNAKLAR	35
7. EKLER	38
8. ÖZGEÇMİŞ	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Kolesterol molekülü.....	3
Şekil 2.2.	Kolesterol metabolizması ve regülasyonu.....	6
Şekil 2.3.	Lipoprotein metabolizması.....	10
Şekil 3.1.	DeneySEL tıp araştırma birimi sıçan yetiştirme kısmı.....	14
Şekil 3.2.	Deneyde sıçanları beslemede kullanılan gavaj ve enjektör.....	15
Şekil 3.3.	Deneyde sıçanları beslemede kullanılan yağ, sukroz çözeltisi ve hazır yem.....	16
Şekil 3.4.	Deneyde kullanılan anesteziK maddeler.....	16
Şekil 3.5.	Gruplara ayrılan sıçanların ayrı kafeslerdeki görünümü.....	17
Şekil 3.6.	Gruplara ayrılan sıçanların özel bakım odasındaki görünümü.....	18
Şekil 3.7.	Gavaj yöntemiyle sıçanların beslenmesi.....	18
Şekil 3.8.	Ketasol- ksilazin anestezisinin yapılması.....	20
Şekil 3.9.	Ketasol- ksilazin anestezisi altında kanların alınması.....	21
Şekil 4.1.	Total kolesterol değerleri.....	27
Şekil 4.2.	LDL değerleri.....	27
Şekil 4.3.	HDL değerleri.....	28
Şekil 4.4.	VLDL değerleri.....	29
Şekil 4.5.	Trigliserid değerleri.....	30

KISALTMALAR LİSTESİ

DHAP	:	Dihidroksiaseton Fosfat
CoA	:	Koenzim A
Asetil CoA	:	Asetil Koenzim A
OH	:	Hidroksil
UTP	:	Uridil Trifosfat
UDP	:	Uridil Difosfat
GAG	:	Glikozaminoglikan
ATP	:	Adenozin Trifosfat
ADP	:	Adenozin Difosfat
PDH	:	Piruvat Dehidrogenaz
NAD	:	Nikotin Adenin Dinükleotit
FAD	:	Flavin Adenin Dinükleotit
TPP	:	Tiamin Pirofosfat
FFK	:	Fosfofruktokinaz
ŞM	:	Şilomikron
Lp(a)	:	Lipoproteian A
Apo B	:	Apo Protein B
LCAT	:	Lesitin Açıl Transferaz
VLDL	:	Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler
LDL	:	Düşük Dansiteli Lipoproteinler
IDL	:	Ara Dansiteli Lipoproteinler
HDL	:	Yüksek Dansiteli Lipoproteinler
DETAB	:	Deneysel Tıp Araştırma Birimi
HSDA	:	Sodyum N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksianilin
PEG	:	Polietilen Glikolün
KE	:	Kolesterol Esteraz
KO	:	Kolesterol Oksidaz
PO	:	Peroksidaz
4-AAP	:	4-aminofenazon
LPL	:	Lipoprotein Lipaz

SPSS	:	Statistical Package for the Social Sciences
ACP	:	Açıl Taşıyıcı Protein
OAA	:	Okzalo Asetik Asit
ER	:	Endoplazmik Retikulum
HMG CoA	:	Hidroksimetil Glutaril Koenzim A
GM-CSF	:	Granulosit-Makrofaj kolonistimüle Edici Faktör
MCP-1	:	Monosit Kemoatraktan Protein-1
HDYEK	:	Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun
KKH	:	Koroner Kalp Hastalığı
KAH	:	Koroner Arter Hastalığı
TCA	:	Trikarboksilik Asit Siklüsü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bilim dünyasında son yıllarda kolesterolle ilgili yaşanan tartışmalar sebebiyle bilim insanları farklı görüşlere ayrılmış durumdadır. Birinci grubu oluşturan ve klasik kolesterol tezini savunan kesim, ikinci grup ise son yıllarda kolesterolle ilgili gerçeklerin yanlış olduğunu savunan ve bunu ispatlamaya çalışan kesimdir. Bununla birlikte ikinci grupta yer alan bazı bilim insanları ise çoğu hastalıkla birlikte Koroner Arter Hastalığının (KAH) sebebi olarak karbonhidratların olabileceğini söylemektedir.

KAH son yıllarda gelişmiş batı ülkelerinde ve ülkemizde mortalite ve morbiditenin en başta gelen nedeni olarak dikkat çekmektedir. Avrupa ülkelerinde 55 yaşın üzerindeki erkekler ile 65 yaşın üzerindeki kadınların birinci sıradaki ölüm nedenini KAH oluşturmaktadır. Koroner arter hastalıkları ülkemizde de ölüm nedenlerinin başında yer almakta ve yaklaşık 2 milyon kişide KAH bulunduğu tahmin edilmektedir [1].

KAH ile dislipidemi arasındaki ilişki birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. LDL kolesterolün yüksek olması ve HDL kolesterolün düşük olmasıyla risk artmaktadır. Bu nedenden dolayı LDL/HDL oranı da önemli bir risk faktörüdür. Oran 3'ün altındaysa düşük risk, 5'in üstündeyse yüksek riski gösterir. Apolipoprotein(a) ve küçük yoğun LDL partikülleri de ateroskerozu hızlandıran diğer faktörlerdir. Bu lipoproteinler damar duvarına daha kolay geçerler ve daha zor temizlenirler. Trigliserid yüksekliği de bağımsız bir koroner risk faktörüdür. HDL düşüklüğü genelde Lp(a) yüksekliği ve küçük yoğun LDL yüksekliği ile birlikte seyreder. Kimi uzmanlar ise risk faktörü olarak aterojenik tüm lipoproteinleri içeren non-HDL kolesterolün kullanılmasını önermektedir [2]. Kolesterol yalnız başına damarları tıkamaz, damarları tıkayarak kalp krizine ve inmeye neden kolesterol değil kan pıhtısıdır. Kanın pıhtılaşmasının başta gelen en önemli sebeplerinden bir tanesi ise insülin hormonudur. Kandaki insülin hormonu yüksekliği kanın pıhtılaşmasını artırmaktadır. Kandaki insülin hormonu yüksekliği trombositlerin birbirine yapışarak tıkaç meydana getirmelerine neden olmaktadır. Kandaki insülin hormonu yüksekliği trombositlerin damar iç yüzeyini kaplayan hücre tabakasına (endotel tabakası) yapışmasını artırmakta, endotel tabakasından damarların genişlemesi için salgılanması gereken nitrik oksit maddesinin salgılanmasını önlemektedir. Kandaki insülin hormonunun artması, ayrıca en kuvvetli sempatik sinir sistemi uyarıcısıdır, damarları büzleştirir ve tansiyonu yükseltir [3].

Fransız Profesör Philippe Even'e göre kalp krizinin tek nedeni kolesterol değil, tam tersine herkesin suçlu olarak gördüğü kolesterol organizma için olmazsa olmaz denecek derecede gerekli ve en önemlisi kolesterolü düşürmenin insan sağlığına yapılabilecek en büyük kötülük olacaktır [4].

Fransız Kardiyoloji Federasyonu başkanı Prof.Dr.Claude Le Feuvre "Kolesterol her ne kadar tek sorumlu olmasa da kalp ve damar hastalıklarıyla arasında bir bağ bulunmaktadır" demektedir [5].

Ateroskleroz, patogenezinde birçok faktörle birlikte çevresel ve genetik faktörlerin rol aldığı ve büyük arterlerde fibröz elemanların ve lipitlerin birikimi ile karakterize bir hastalıktır [6].

Ateroskleroz ve önemli sonucu olan koroner kalp hastalığı (KKH) ile hiperkolesterolemi arasında yakın bir ilişki olduğu birçok bilimsel çalışmayla gösterilmiştir. Son yıllarda yüksek yağ ve yüksek karbonhidrat diyeti ile beslenmenin kolesterol düzeyine etkisi konusu sıklıkla gündeme gelmekte ve çeşitli söylemlerle toplum önünde tartışılmaktadır. Tıp alanında geliştirilen tekniklerle birlikte kısa bir süre önce doğruluğu kesin gibi kabul edilen durumlar bir anda değişebilmektedir. Örneğin bugüne kadar intestinal aralığa sıvının geçişi sadece difüzyonla olduğu sanılmakta iken 2000'li yılların başında bulunan aquaporinlerle bu durumun hiçte sanıldığı gibi olmadığı geçişin aslında protein kanalları aracılığı ile gerçekleştiği keşfedildi. Bu anlamda duruma kolesterol açısından baktığımızda son zamanlarda yapılan tartışmalar da bir kısım bilim insanları kolesterolün sanıldığıının aksine faydalı olduğu yönündedir. Kamu önünde de tartışılan bu konuda kolesterolü savunan bilim insanlarına göre kolesterol yüksekliğinin zararlı olduğu algısının bir takım ticari firmalarının yanlış yönlendirmelerinin sonucu oluştuğudur. Aksine aterskleroz gibi durumlarda asıl sorumlu bileşiklerin karbonhidratlar olduğu yine bu bilim insanlarının temel görüşünü oluşturmaktadır. Diğer bir görüş ise klasik olarak yüksek miktarda yağlı diyetin kolesterol miktarını artırdığı ve atersklerozu tetiklediği yöndedir. Bu tartışmalar ışığında yüksek kolesterol için yüksek yağla beslenmenin mi yoksa yüksek karbonhidratla beslenmenin mi daha etkin olduğunu göstermeyi hedefledik. Bu amaçla yüksek miktarda karbonhidrat ve yağ diyeti uygulayarak yaptığımız deneysel çalışmamızda karbonhidrat ve yağların kolesterol düzeyi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.KOLESTEROL

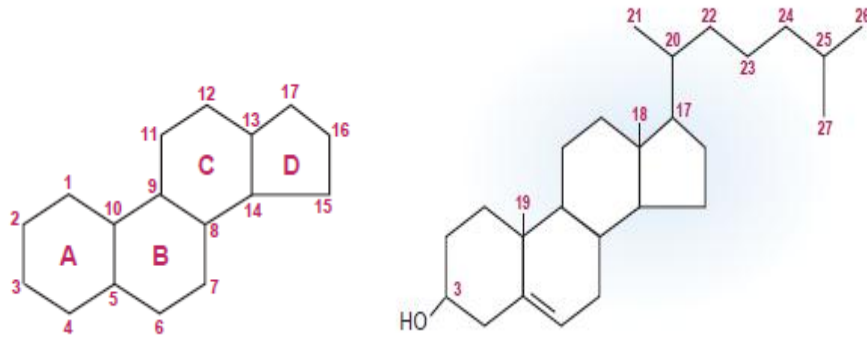
2.1.1. Genel Özellikleri

Kimyasal Adı: 10,13-dimethyl-17-(6-methylheptan-2-yl) 2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H cyclopenta[a]phenanthren-3-ol

Kimyasal formül: $C_{27}H_{46}O$

Molekül ağırlığı: 386,65 g/mol

Ergime noktası: 146-147 °C



Şekil 2.1.Kolesterol molekülü [7].

İlk defa 1754'te safra taşlarında kolesterol bulunduğu için bu maddenin ismi Yunanca chole (safra) ve steros (katı) sözcüklerinin birleşimi ve kimyadaki -ol ekinden türetilmiştir. İnsan ve hayvanların vücut dokularındaki hücre zarlarında bulunan bir sterol, yani bir steroid ve alkol birleşimidir. 4 tane karbon halkası (A,B,C ve D) birleşerek steroid çekirdeğini oluşturur. D halkasına bağlı olarak 8'li dallı bir hidrokarbon zinciri vardır ve oldukça hidrofobiktir. Yan zinciri 8 karbon atomludur ve 3. karbonunda bir -OH bulunur. Plazma kolesterolünün çoğu 3. karbondaki bir yağ asit ile esterleşmiş durumda bulunarak daha da hidrofobik hale gelir [8,9].

Kolesterol, çoğunlukla hayvansal gıdalarda bulunur ancak vücuttaki kolesterolün ufak bir kısmı gıda kaynaklıdır, çoğu vücut tarafından sentezlenir [10].

Yapılan bilimsel çalışmalarla, yemeklerle alınan kolesterol ile kan kolesterolü arasında doğrudan bir ilişkinin bulunmadığı ispatlanmıştır [11,12].

Kolesterol özellikle lipoproteinlerin kolesterolü taşıma biçimleri ve kandaki kolesterol düzeyleriyle kalp hastalıkları arasındaki bağlantıdan dolayı bilinir. Eğer kanda fazla miktarda kolesterol varsa kan damarlarında birikir ve sertleşmeye yol açar. Aterosklerozda damar duvarında biriken tek madde kolesterol değildir; akyuvarlar, kan pıhtısı, kalsiyum gibi maddeler de birikir. Ateroskleroz ayrıca halk arasında damar sertliği, damar kireçlenmesi olarak bilinir. Kötü kolesterol denilince söz konusu olan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) tarafından taşınan kolesterol düzeyidir. İyi kolesterol ise yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) tarafından taşınan kolesteroldür [9,13].

2.1.2. Fizyolojik Önemi

Kolesterol insan dokularının karakteristik steroid alkolüdür ve vücutta çok sayıda önemli fonksiyona sahiptir. Örneğin kolesterol tüm hücre membranlarının yapısal bileşenidir ve membranların akışkanlığını sağlar, aynı zamanda steroid hormonların, safra asitlerinin ve D vitamininin öncül maddesidir [14].

Kolesterol hücre zarlarının oluşumunda ve bakımı için gereklidir. Kolesterol içeren membranlar daha geniş sıcaklık aralığında akışkanlıklarını korurlar. Kolesterol, yağların sindirimine yarayan safranin sentezlenmesinde kullanılır. Ayrıca aralarında yağda çözünen vitaminlerin (A,D, E ve K) metabolizmasında rolü önemlidir. Testesteron, aldosteron, östrojen ve progesteron gibi steroid hormonlarının ve kortizolün sentezlerinde yer alır. Bazı araştırmalarda kolesterolün sinir hücreleri arasındaki sinapslarda ve bağışıklık sistemi hücrelerinin işlevlerinde rol oynadığı gösterilmiştir. Hücre zarlarının yapısına etkisi sonucunda hücre sinyal iletimine ve zarlardaki proton ve iyon geçirgenliğine de etki eder [8, 14, 15].

Kolesterol eksik olduğu durumlarda sinir sisteminde iletim bozulmaktadır. Sinir sistemimizde ileti kavşaklarında bulunan alıcı ve verici reseptörlerin tümünün yapısında kolesterol bulunmaktadır [16].

Vücut hücrelerinin özellikle de beyin, sinir sistemi, gözler ve bağışıklık sisteminde bulunan hücrelerin zarlarında kolesterol olmazsa, bebeklerde bazı sistemlerde gelişim bozukluğu meydana gelebilir[17].

Yapılan çalışmalar, düşük kolesterolü olan kişilerde birçok kanser türünün, özellikle kolon kanserinin daha fazla görüldüğünü ortaya koymuştur [18,19,20].

2.1.3. Kolesterol Metabolizması

Kolesterol, insan vücudunun ürettiği çok güçlü bir antioksidandır. Kolesterol yönünden zengin yiyecekler dışarıdan alınmasa bile karaciğer ve barsakların iç yüzünü kaplayan zar dokusu her gün sürekli bir şekilde kolesterol üretir. Kolesterol stres hormonunun ana maddesidir, bu sebeple stresli kişilerin kolesterolü koruyucu olarak yükselmektedir. Stresli kişilerin kalp krizi geçirme nedeninin kan kolesterolü olmadığı, aşırı stres olduğu bazı yayınlarda bildirilmiştir [21]. Vücut kolesterolünün yarısı sentez yoluyla asetil CoA'dan meydana gelirken, geri kalanı normal diyetten sağlanır [22]. Normal bir yetişkinde günde diyetle alınan kolesterol ortalama 3000 mg, sentezlenen miktar ise 1 g kadardır [23]. Kolesterol sentezi için ön madde glukoz, yağ asitleri ve aminoasitlerden üretilebilen Asetil CoA'dır [7, 24]. Karaciğer, barsak, adrenal korteks, overler, testisler ve plasenta vücudun kolesterol havuzuna en büyük katkısı sağlayan organlardır [14, 22]. Yüksek miktarda kolesterol içeren yiyeceklerin tüketilmesi sonucu, yiyeceklerde bulunan kolesterol doğrudan kolesterol olarak hemen kana geçmez ve kan kolesterolünü yükseltmez [25].

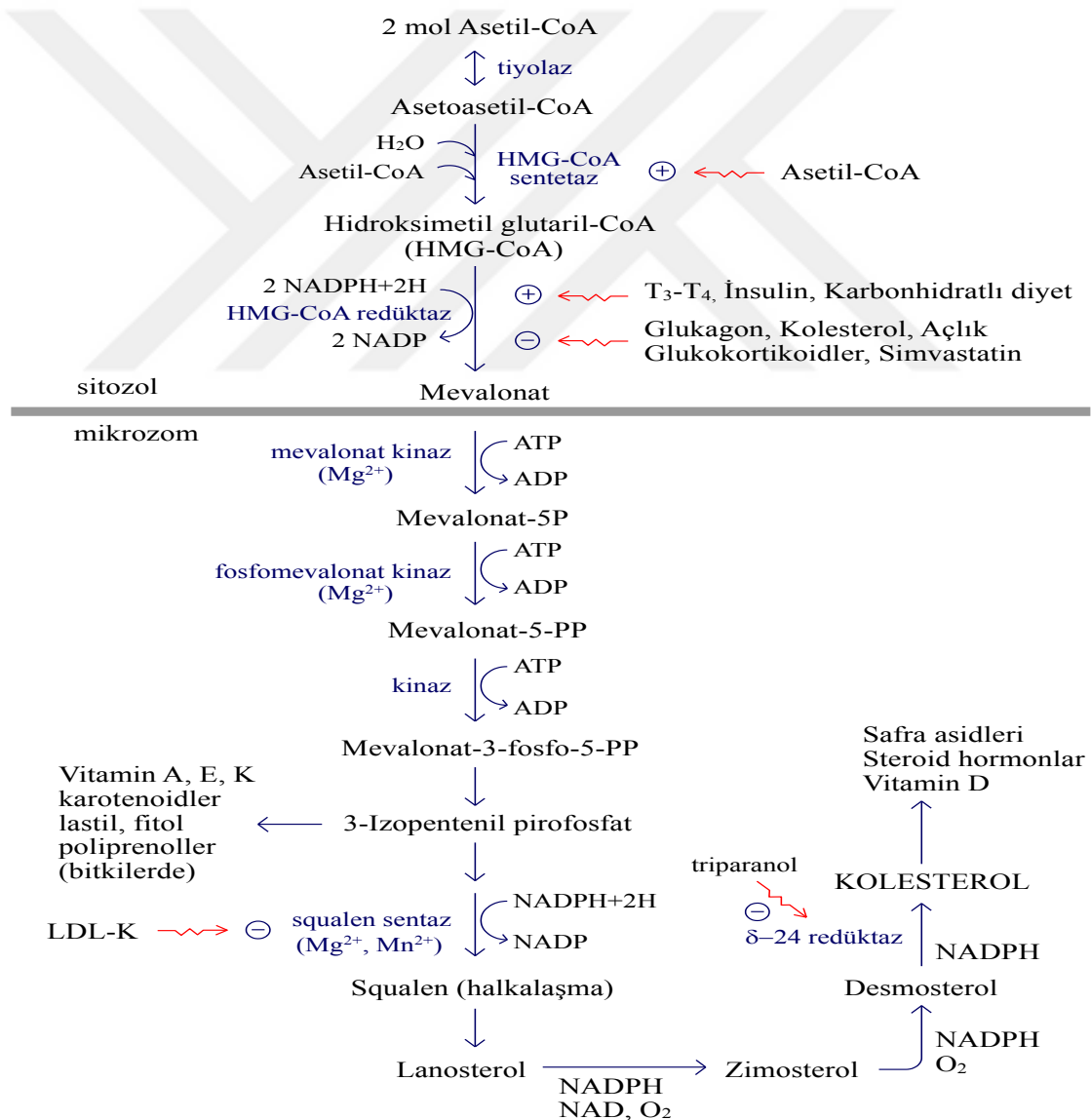
2.1.3.1. Kolesterol Biyosentezi

Kolesteroldeki tüm karbonlar (27C) asetat'tan (Asetil CoA'dan) gelir [23]. NADPH indirgeyici ekivalanları sağlar [14]. Sentez hem sitozol hem de Endoplazmik Retikulum'da (ER) bulunan enzimlerle beraber sitozolde gerçekleşir, kolesterol biyosentezi 5 evreye bölünebilir;

1. Asetil CoA'nın Hidroksimetil glutaril CoA'ya (HMG CoA) çevrilmesi 6 C'lu bir bileşik olan mevalonatın HMG CoA'dan sentezlenmesi (NADPH kullanılır, hız kısıtlayıcı basamaktır).
2. Mevalonattan CO₂ kaybedilmesi ile izoprenoid birimlerin (isopentenil pirofosfat) oluşumu.
3. Altı tane izoprenoid birimin bir ara ürün olan skualen yapmak üzere kondansasyona uğraması.
4. Skualenin, ata steroid olan lanosterole çevrilmesi (NADPH, FADH₂ ve O₂ kullanılır ve lanesterol kolesterol sentezinde ilk ortaya çıkan steroid bileşiktir).
5. Lanosterolün üç metil grubunun yitirilmesi dahil daha ileri bir çok basamaktan geçmesiyle kolesterolün oluşması (NADPH kullanılır) [22, 23].

2.1.3.2. Biyosentezin Kontrolü

Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı ve düzenleme noktası HMG-CoA redüktaz'ın katalizlediği reaksiyondur. HMG-CoA redüktazın aktivitesi, son ürün olan kolesterol tarafından geribildirim mekanizması ile kontrol edilir. LDL reseptörleri tarafından hücreye kolesterol alınması, diyetle kolesterol alınması veya safra ile barsağa atılan kolesterolün geri emilimi hepatic kolesterol sentezini inhibe eder. Açlıkta düşerken karbonhidratça zengin beslenmede artar. İnsulin HMG-CoA redüktaz aktivitesini uyarır. Glukagon ise insuline zıt çalışır. Tiroid hormonları HMG-CoA redüktazı uyarır. Tedavi amacı ile kullanılan bazı ilaçlar bu enzime etki ederek onu inhibe ederler [7, 14, 22, 23].



Şekil 2.2. Kolesterol metabolizması ve regülasyonu [22]

2.1.3.3. Kolesterolün Taşınması

Diyetle alınan ve barsakta sentezlenen kolesterol şilomikronlar içine alınarak lenf yolu aracılığı ile kan dolaşımına oradan da karaciğere taşınır. Kolesterol plazmada iken çoğunluğu esterleşmiştir. Karaciğere ulaştınca ester formu kolesterol ester hidrolaz ile hidrolize uğratarak serbest kolesterol halinde hücreye alınır. İnsanda plazma kolesterolü yaklaşık 200 mg civarındadır. Yaş, beslenme, vücut ağırlığı, fiziksel aktivite, hastalık, mevsimler ve günlük değişimler plazma kolesterol düzeyini etkilemektedir. Diyetle alınan kolesterol esterleri barsakta serbest kolesterole dönüşür. Bu kolesterol ve enterohepatik dolaşım ile gelen kolesterol, barsak mukoza hücrelerine alınır. Ayrıca bu hücrelerin sentezlediği kolesterol de buna katılır. Serbest kolesterolün çoğu burada kolesterol esterine çevrildikten sonra şilomikronların yapısına katılır. Şilomikronlar lenf yolu ile dolaşıma ulaşır [22].

2.1.3.4. Safra asitleri ve Tuzları

Fosfatidilkolin ve safra tuzları miktar olarak safrada en çok bulunan maddelerdir. En sık rastlanan safra asitleri kolik, deoksikolik, litokolik ve kenodeoksikolik asittir. Fizyolojik pH'da tamamen iyonize olmazlar. Hem polar hem polar olmayan yüzleri vardır ve barsakta lipidleri emülsifiye ederler. Karaciğerde çok basamaklı bir yolla sentezlenir. Meydana gelen kolik ve kenodeoksikolik asitlere primer safra asitleri olarak adlandırılmaktadır. Hız kısıtlayıcı basamak ilk hidroksilasyon olan 7 α -hidroksilazın katalizlediği reaksiyondur, kolik asit ile inhibe olur. Safra asitleri karaciğeri terk etmeden glisin ya da taurin ile birleşirler. Bu yapılara safra tuzları denir, bunlar glikokolik, glikokenodeoksikolik, taurokolik, taurokenodeoksikolik asitlerdir. Bu yapıları meydana getirerek tamamen iyonize olurlar. Safra tuzları asitlerden daha etkili deterjandır ve bu nedenle safrada sadece safra tuzları bulunur. Safra tuzları kolesterol atılımında en önemli ve tek yoldur, hem kolesterolün metabolik son ürünüdür hem de safrada atılan kolesterolün çözünürlüğünü sağlar. Barsaklarda bulunan bakteriler glisin ve taurini ayırabilir, geriye safra asitleri kalır. Ayrıca primer safra asitlerini sekonder safra asitlerine çevirirler, kolik asitten deoksikolik asit, kenodeoksikolik asitten litokolik asit oluşur. Barsağa gelen safra tuzları geriye alınarak yeniden kullanılır. Primer ve sekonder safra tuzları ve asitlerinden oluşan karışım ileumda aktif transportla emilir. Kana geçişi de aktif olarak gerçekleşir. Safra asitleri hidrofobiktir, kanda albuminle taşınır. Karaciğerde yeniden glisin ve taurinle konjuge edilirler, safraya salınırlar bu

olaya enterohepatik dolaşım denir. Kolesterolün karaciğerden safraya verilmesi, fosfolipit ve safra tuzu ile birlikte olmalıdır. Eğer bu bozulur ve çözünürlüğü sağlanamayacak kadar çok kolesterol safraya verilirse, kolesterol safra kesesinde çöker ve bir protein artı bilirubin çekirdeği etrafında kolesterol birikir [7, 14, 22, 23].

2.1.4. Lipoproteinler ve Metabolizması

Lipoproteinler yüzlerce lipit ve protein moleküllerinden meydana gelen küresel tanecikler olup eritrositlerden daha küçüktürler ve yalnızca elektron mikroskobu ile görülebilirler [27]. Lipoproteinler lipitler ve özgül proteinler olan apolipoproteinlerden oluşan moleküllerdir. Lipitlerin plazmada taşınmalarını sağlar ve dokulara ulaşmaları için iyi birer araçtırlar. Lipoprotein parçacıkları şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinleri (HDL) içerir [14]. İç kısımda trigliserid, kolesterol esteri veya her ikisi etrafında apolipoprotein, fosfolipit ve serbest kolesterolden oluşan bir kılıf vardır. Polar kısımlar dışarıya yönelecek şekilde yerleşmiştir, bu sayede çözünürlük sağlanır. Şilomikronlar en düşük dansiteli ve en büyük moleküllerdir, en fazla lipit en az protein içerenlerdir. VLDL ve LDL daha yoğundur, protein miktarı artmış, lipit azalmıştır. HDL içlerinde en yoğun olandır. Yapıda bulunan apolipoproteinler, hücre yüzey reseptörleri için tanıma bölgeleri oluşturur ve lipoprotein metabolizmasında görev alan enzimlerin aktivatörü ve koenzimi olabilirler [23]. Anormal lipoprotein düzeyleri ateroskleroz risk faktörleri arasındadır ve koroner arter hastalıklarının değerlendirilmesinde biyokimyasal bir belirteçtir [27].

2.1.4.1. Şilomikronlar (ŞM)

Barsak mukoza hücrelerinde sentezlenir, diyetle gelen trigliserid, kolesterol, kolesterol esterlerini perifer dokulara taşırlar. Bu yapıda Apo B-48 bulunur, plazmaya ulaşınca değişime uğrar, Apo E, B-48 ile birlikte hepatik reseptörler tarafından tanınmayı sağlar ve Apo C (Apo C₂ lipoprotein lipaz aktivasyonu için gereklidir) yi dolaşımdaki HDL'den alır. Lipoprotein lipaz özellikle adipoz doku, kalp ve iskelet kası gibi pek çok dokuda kapiller duvarlarda bulunur ve Apo C₂ enzimin aktivasyonu için gereklidir ayrıca ŞM'daki trigliseridleri parçalar. ŞM küçülür, Apo C'ler HDL'ye geri verilir kalan yapı ŞM artığıdır. Hepatosit zarında Apo B-48 ve Apo E'yi tanıyan reseptörler bulunur, ŞM artığı bu reseptöre bağlanıp endositozla içeri alınır ve karaciğerde parçalanır [14, 23].

2.1.4.2. VLDL

Başlıca karaciğerde çok az miktarda barsakta üretilir. Özgül olarak trigliserid içerir ve trigliseridi karaciğerden periferik dokulara taşır. Karaciğerden salındığında Apo B-100 ve Apo A₁ ihtiva eder, dolaşımında HDL'den Apo E ve Apo C₂'yi alır. VLDL kanda dolaştıkça yapısı değişmektedir, lipoprotein lipaz ile trigliseride yıkılır, VLDL küçülür ve yoğunlaşır. Apo C, HDL'ye geri verilir, Apo B-100 ve Apo E içeren bu yapıya IDL denir. Son olarak kolesterol esterleri HDL'den alınırken, trigliserid ve fosfolipit HDL'ye verilir. Bu değişimi kolesterol ester transfer proteini Apo D yapar. Apo E' nin de geri verilmesiyle VLDL plazmada LDL'ye dönüşmüş olur [14, 23].

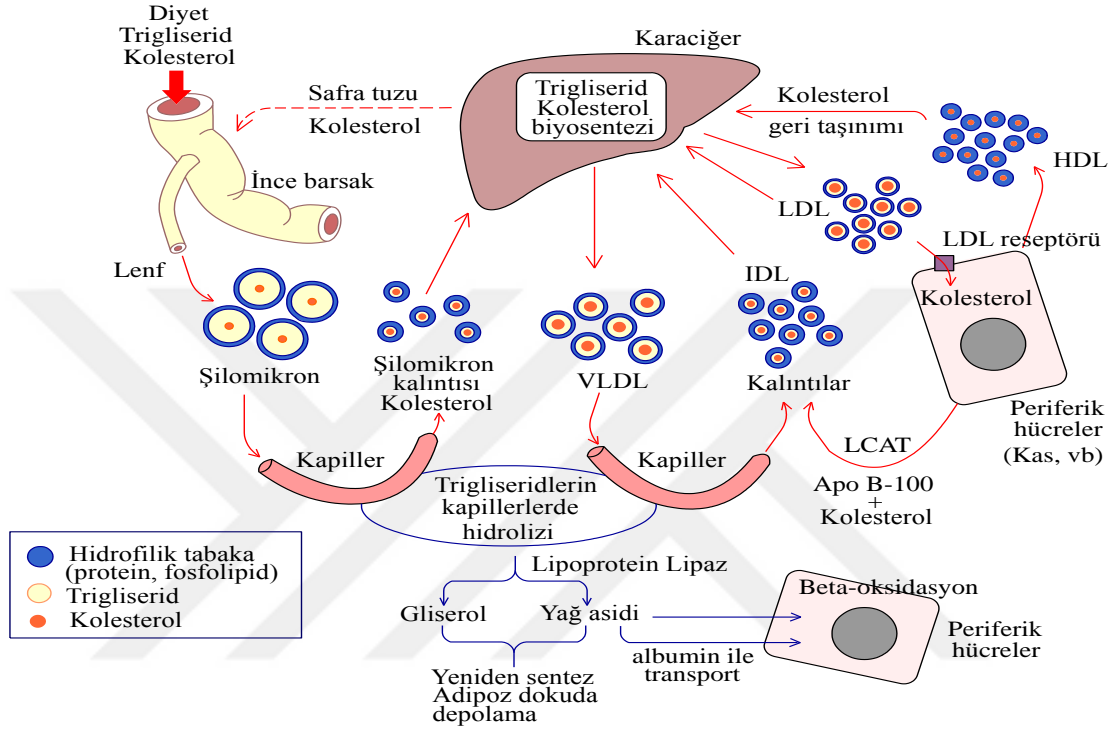
2.1.4.3. LDL

Yapıda Apo B-100 bulunur, diğerleri HDL'ye verilmiştir. VLDL'den daha az trigliserid içerir, kolesterol ve kolesterol esteri fazladır. LDL'nin başlıca görevi perifer dokulara kolesterol sağlamaktır. Bunu, hücre zarında serbest kolesterol depolayarak hem de Apo B-100'ü tanıyan hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak yapar. ŞM artıklarının ve HDL'nin karaciğere alınmasında da aynı mekanizma işler. LDL reseptörleri glikoprotein yapısındadır, iç tarafı kltrin denilen bir proteinle kaplıdır. LDL bağlandıktan sonra içeriye endositozla alınır. LDL içeren vezikül kltrinden ayrılır ve büyük bir endozom haline döner. Endozom iç pH'ın düşmesi ile, LDL reseptörden ayrılır. Reseptör yeniden kullanılır, lipoprotein ise lizozomal enzimlerle yıkılır, kolesterol, amino asit, yağ asiti ve fosfolipit ortaya çıkar. Bunlar da yeniden kullanılır. Lipoprotein reseptör sayısı, dolaşımdaki lipoprotein miktarı ve hücre ihtiyacına göre ayarlanabilir [14, 23].

2.1.4.4. HDL

Karaciğerde sentezlenir, ekzositozla kana verilir. Apo E, Apo A, Apo C'leri taşır. Ekstrahepatik dokulardan serbest kolesterolü alır, plazmadaki lesitin kolesterol açıltransferaz ile esterleştirilir. Kolesterol esterlerini, trigliserid karşılığında VLDL ve LDL'ye verir, kolesterol esterlerini periferden karaciğere taşır. Yeni sentezlenmiş disk şeklindeki bir HDL partikülünde başlıca, esterleşmemiş kolesterol, fosfolipit ve Apo E, Apo A, Apo C bulunur. Hücre yüzeylerinden serbest kolesterol aldıkça küresel hale geçer. Alınan bu serbest kolesterol lesitin açıl transferaz (LCAT) ile esterleştirilir, bu enzim Apo A₁ ile aktive edilir. Meydana gelen kolesterol esterleri HDL içinde tutulur. Bu HDL'ler karaciğere endositozla reseptörler aracılığıyla alınır ve kolesterol esterleri

yıkılır. Bu kolesterol, lipoprotein içine yerleştirilir veya safra asidine çevrilir ya da safra ile doğrudan atılır [14, 23]. Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL), plazmadan trigliseridlerin ve kolesterolün temizlenmesinde ve kolesterolün dokulardan karaciğere geri taşınmasında ve metabolizmasında önemli rol oynarlar [28, 29].



Şekil 2.3. Lipoprotein metabolizması [22].

2.1.5. Ateroskleroz

20. yüzyıl içerisinde Mısır uygarlığından beri bilinen ateroskleroz hakkında son derece önemli gelişmeler olmuş, patogenezi ile ilgili tedavisini de değiştirebilecek oldukça kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. Ancak hala, ateroskleroz ile ilgili bilmediğimiz bir çok ayrıntı bulunmaktadır ve halen gelişmiş ülkelerde ölümlerin en sık nedeni aterosklerozun neden olduğu kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyovasküler nedenli ölümlerin çoğunluğu koroner arter hastalığına bağlıdır [30]. Ateroskleroz gelişmiş toplumlarda en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. Dünya Sağlık Örgütü aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada mortalitenin birinci nedeni olacağını bildirmiştir [31]. Ateroskleroz, arterlerin intimasında çeşitli bozukluklar yanında karbonhidrat, lipid, Ca iyonları, fibröz doku birikimi olarak tanımlanır [10].

Ateroskleroz, organlara kan akışının bozulmasına yol açan bir hastalık sürecidir. Arterlerde lipit birikimi ve bu birikime karşı oluşan hücrel reaksiyon, arter lümeninin daralmasına, bunun sonucunda hücrelere daha az oksijen ve besin girmesine neden olur. Çoğunlukla aterosklerotik değişimler büyük arterlerde meydana gelir. Kalbi besleyen koroner dolaşıma veya beyni besleyen serebral dolaşıma etki ettiği zaman hastalık klinik tablo ile ortaya çıkar. Kalp krizi, kalp yetmezliği ve genel anlamda kalp hastalıklarının temelinde ateroskleroz yer alır [23].

2.1.5.1. Aterojenez

Arter duvarının bileşenleriyle dış faktörler ve uyarılar arasındaki etkileşimlerle ilerleyen bir fibröz plak oluşum sürecidir [23]. Aterojenez sadece kolesterol yükünün bir belirtisi değildir. Lipoproteinlerin sayısı, dansitesi, büyüklüğü, apoprotein ve lipid içeriği ve oksidasyon durumu kardiyovasküler olay riskinde önemli bir rol oynar. LDL kolesterol aterosklerotik riskle en çok ilişkili olarak bilinen lipoproteindir ancak diğer majör lipoproteinler de kardiyovasküler hastalık açısından önemlidir [32].

2.1.5.2. Aterom Oluşumu

Arter duvarındaki hücrel reaksiyon oluşumunda serum kolesterolü kilit rol oynar. LDL'de taşınan kolesterol, plazma kolesterolünün en aterojenik şeklidir. Normalde kan dolaşımındaki LDL tanecikleri sınırlı oranda arter duvarlarından geçerek subendotel yüzeye infiltre olabilir. Ancak endotel hasarı ve aterojenik lipoproteinlerin kanda artışı lipoproteinlerin bu girişini artırır. İntimaya geçen LDL taneciklerinin bir kısmı dolaşıma geri dönerken, bir kısmı da intimada tutulur. Bu tutulmadan intimanın destek dokusu bileşenlerinden glikozaminoglikanlar (GAG) sorumludur. LDL'deki Apo B100'e afinitesi fazla olan GAG, böylece LDL'yi intimaya bağlar. Bu nedenle Apo B100 içeren lipoproteinler, ateroskleroz oluşumunda potansiyel suçlu olarak kabul edilir. İntima tabakasında hapsedilen LDL, doku makrofajlarından serbestleşen oksijen radikallerine maruz kalır. LDL oksidasyonunun ateroskleroz gelişiminde en etkili basamak olduğuna inanılmaktadır. LDL'nin oksidasyonu ile oluşan lizofosfolidil kolin gibi çeşitli modifiye lipitle, endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin sentezini uyarır. Adezyon moleküllerinin etkisiyle endotel yüzeyine yapışan monosit ve T-lenfositler, subendotelial yüzeye göç etmeye başlar. İntimada bulunan kemoatraktan moleküller, enflamatuvar hücrelerin intimaya göçünü etkiler. En etkili kemoatraktanlar, endotel hücrelerden salınan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ile okside

LDL'nin bir bileşeni olan lizofosfotidil kolindir. İntimaya geçen monositler, granulosit-makrofaj kolonistimüle edici faktör (GM-CSF) uyarısıyla aktif makrofajlara dönüşür. Makrofajlar, fagosite ederek oksidasyonla yapısı değişen LDL'yi alırlar. Normal LDL reseptörü yerine makrofaj ve düz kas hücrelerinde bulunan çöpçü reseptörler bu temizleme işinden sorumludur. Çöpçü reseptörler LDL'yi kontrolsüz bir biçimde aldıkları için makrofajlarda aşırı kolesterol birikimi olur ve köpük hücre adı verilen oluşum gerçekleşir. Köpük hücrelerin endotel altında birikmesi, endotel yapıda şekil bozukluklarına yol açar. Köpük hücre oluşumu, düz kas hücrelerinin intimaya hareketini, çoğalmasını ve matriks bileşenleri üretmesini tetikler. Makrofaj ve trombositlerden salınan büyüme faktörleri düz kas hücre proliferasyonunun başlıca uyarılarıdır. Düz kas hücreleri de köpük hücrelere dönüşebilir. Zamanla kolesterol depolanmasında, hücre infiltrasyonunda, düz kas hücre genişlemesinde ve bağ dokusu birikiminde artış ve daha ileri lezyonların ortaya çıkmasıyla sonuçlanır. Özellikle fibröz plağa komşu düz kas hücrelerinde mikroskobik kalsifikasyonlar başlar. Zamanla bu hücreler ölünce kas tabakası ile fibröz plağın dış kısımları arasında kalsiyum birikimi meydana gelir. Bu kalsifikasyonlar, aterom ilerledikçe esneklik kaybına ve damarın sertleşmesine yol açar. Fibröz plağın sarı bir birikim şeklindeki lipit nüvesi köpük hücre ve T lenfositlerden oluşur. Bu nüve matriks bileşenlerinden bir plak ile çevrelenmiştir. [8, 9, 13, 33].

2.1.5.3. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Sigara, kolesterol, hipertansiyon, diyabet, obezite, fiziksel aktivite azlığı, cinsiyet ve kalıtım, alkol, homosistein ve diyet sayılabilir [23]. Oksitlenmiş kolesterol içeren küçük boyutlu LDL taneciklerinin yüksek düzeyde olduğu hallerde bu LDL damar çeperlerinde aterom denen birikmelere yol açarlar, bu olaya ateroskleroz denir. Ateromlar, damarında biriktikleri organa ait hastalıkların ortaya çıkmasına neden olurlar. Kalbi besleyen atardamarlarda aterom koroner arter hastalığına, böbrek damarlarında yüksek tansiyona ve böbrek yetmezliğine, beyin damarlarında ise inmeye yol açabilir. Özellikle büyük boyutlu HDL, ateromlardaki kolesterolü karaciğere geri taşıyabilir. Bu yüzden yüksek HDL ile aterosklerozun yavaşlaması hatta gerilemesi olayıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Aralarında LDL, IDL ve VLDL bulunan diğer lipoprotein türleri de ateroskleroza yol açmaktadır. Birçok çalışmada bu lipoproteinlerde bulunan kolesterol miktarı ile aterosklerozun ilerlemesi ilişkili

bulunmuştur. Arzulanan LDL düzeyi 100 mg/dl'dir , yakın zamanlarda elde edilen yeni bulguların ışığında yüksek riskli kişilerde hedef <70 mg/dl olarak hedeflenmektedir.

Total kolesterolün HDL kolesterolün 5 katı olması daha da sağlıklı sayılabilir.

LDL ölçüm teknikleri aslında LDL'yi doğrudan ölçmez; ekonomik nedenlerden dolayı LDL değeri şu formüle göre hesaplanır:

Hesaplanan LDL değeri = total kolesterol –HDL kolesterol -trigliserid değerinin x 1/5
[8, 9, 13, 33].



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. MATERYAL

3.1.1. Çalışma Popülasyonu

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Biriminden (DETAB) temin edilen ağırlıkları 350-400 g arasında değişen (Ortalama 370 g) ve yaklaşık olarak sekiz aylık 24 adet Wister Albino sıçanları bu çalışmada kullanılmıştır. Sıçanlar her grupta sekiz sıçan olacak şekilde eşit üç gruba (Grup I: Kontrol, Grup II: Yüksek Karbonhidrat diyetiyle beslenen, Grup III: Yüksek Yağ diyetiyle beslenen) , ayrılarak kullanıldı.



Şekil 3.1. Deneysel tıp araştırma birimi sıçan yetiştirme kısmı.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

1. Gavaj
2. Soğutmalı Santifrüz
3. Roche Cobas c 311/501 Analizör
4. Roche Cobas c 502 Analizör
5. Terazî

6. Hassas terazi
7. Deiyonize su cihazı
8. Otomatik pipetler
9. Vacutainer tüpler
10. Muhtelif cam malzemeler
11. Muhtelif enjektörler



Şekil 3.2. Deneyde sıçanları beslemede kullanılan gavaj ve enjektör.

3.1.3. Kullanılan Besin ve Kimyasal Maddeler

1. Sıçan yemi (ham protein % 23, ham yağ % 3, ham selüloz % 7, ham kül % 8, Kalsiyum % 1-2.5, Fosfor % 0.9, Sodyum % 0.5-1) BİL-YEM Ankara'dan tedarik edildi.
2. Ayçiçeği yağı (100 ml'de yağ 91 g, doymuş yağ 10 g, tekli doymamış yağ 25 g, çoklu doymamış yağ 56 g, Kolesterol 0 g, Karbonhidrat 0 g, Protein 0 g)
3. % 70'lik Sukroz çözeltisi
4. Ketamin 50 mg/kg
5. Ksilazin 10 mg/kg

6. Hazır tamponlarda kullanılan kimyasallar: Mg^{2+} , Sodyum kolat, 4-aminofenazon, Fenol, Yağ alkolü poliglolikol eter, Kolesterol esterase, Kolesterol oksidaz, peroksidaz, Dekstran sülfat, Magnezyum nitrat heksahidrat, Askorbat oksidaz, 4-amino-antiprin, Sodyum N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksianilin (HSDA), Lipoprotein lipaz, Gliserokinaz, Glisero fosfat oksidaz ve Stabilizatörler.



Şekil 3.3. Deneysel sıçanları beslemede kullanılan yağ, sükroz çözeltisi ve hazır yem.



Şekil 3.4. Deneysel kullanılan anestezi maddeleri.

3.2. YÖNTEM

Çalışmamıza Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun (HDYEK) 08.05.2014 tarihli ve 51879863-186 sayılı kararı ile başlandı. Benzer çalışmalarda sıçanların beslenme yöntemi olarak, yemlerine karbonhidrat ve yağ katılmak suretiyle yapıldığı görüldü. Bu şekilde yapılan beslenme sonucunda sıçanların aldıkları enerji değerlerinin farklı olabileceği düşüncesiyle hareket edildi. Bu durumdan dolayı çalışmamızda yöntem olarak **gavaj yöntemi** seçilerek sıçanların günlük olarak eşit enerji değerine sahip sukroz ve ayçiçek yağı almaları temin edilmeye çalışıldı. Besin olarak sukroz ve ayçiçek yağı tercih edildi çünkü her ikisi de günlük olarak en çok aldığımız enerji kaynaklarını oluşturmaktadır. Ayçiçek yağının kolesterol içermemesi, doymuş ve doymamış yağ asitlerini birlikte içermesi diğer bir tercih sebebidir. Çalışmamızda gavaj yöntemiyle direkt mideye besinleri verdiğimiz için polisakkarit ve oligosakkaritlerin ağızda gerçekleşen yıkılım basamağı atlandı. Bu yüzden polisakkarit ve oligosakkarit yerine bir disakkarit olan sukroz tercih edildi.

3.2.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Deneye başlamadan önce hayvanlar herhangi bir enfeksiyona maruz kalmamaları için DETAB'da ayrı bir bakım odasında özel bakıma alındı ve deneyin sonlandırılmasına kadar bu odada bakımları yapıldı. Hayvanların ilk ağırlıkları ölçüldü ve gruplar ayrı kafeslere alındı.



Şekil 3.5. Gruplara ayrılan sıçanların ayrı kafeslerdeki görünümü.



Şekil 3.6. Gruplara ayrılan sıçanların özel bakım odasındaki görünümü.



Şekil 3.7. Gavaj yöntemiyle sıçanların beslenmesi.

3.2.1.1. Grup I: Kontrol Grubu

Kontrol grubunda bulunan sekiz adet sıçan, yeme ve suya serbest ulaşarak standart yemle (Standart yem içeriği; % 23 protein, % 3 ham yağ, % 7 ham selüloz, % 8 HCl'de çözünmeyen ham kül, %1,2-2,5 kalsiyum, % 0,9 fosfor, % 0,5-1 sodyum) beslendi. Gavaj uygulaması esnasında oluşan stres bazı biyokimyasal parametrelerin değişmesine sebep olabileceği düşüncesinden, kontrol grubu sıçanlara da günlük olarak gavajla 5'er ml steril serum fizyolojik uygulandı. Toplam 4 hafta süreyle diyet programı uygulandı. Bu süreçte oda sıcaklığı ortalama 21–22 C° derecede tutuldu, odanın ışığı 12 saat gece 12 saat gündüz devirlerine göre ayarlandı. Diyet programının sonunda ağırlıkları tekrar ölçüldü ve 12 saat aç bırakılarak Ketamin- ksilazin (50/10 mg/kg) anestezisi altında kanları alındıktan sonra eksanguinasyonla ötenazi işlemi yapıldı. Alınan kanlar diğer sıçanların kanlarının alınması için geçecek zaman içerisinde 4-8 °C 'de buzdolabında muhafaza edildi. Tüm sıçanların kan alma işlemi sonunda kanlar 2500 devirde 10 dk santifrj edilerek serumları ayrıldı. Serumlarda Roche Cobas c 311/501 ve Cobas c 502 Analizörleri kullanılarak Total Kolesterol, LDL Kolesterol, HDL Kolesterol, VLDL ve Trigliserid değerlerine bakıldı.

3.2.1.2. Grup II: Yüksek Karbonhidrat Diyetiyle Beslenen

Yüksek karbonhidrat içerikli diyetle beslenen ikinci grupta bulunan sekiz adet sıçan, yeme ve suya serbest ulaşarak standart yemle (Standart yem içeriği; % 23 protein, % 3 ham yağ, % 7 ham selüloz, % 8 HCl'de çözünmeyen ham kül, %1,2-2,5 kalsiyum, % 0,9 fosfor, % 0,5-1 sodyum) günlük ortalama 20 g yiyecek şekilde beslendi. Bu grupta bulunan sıçanlara ayrıca yediği ortalama 20 g'lık standart yeme ilave olarak % 35,2'si (% 70'lik sukroz çözeltisinden 5 + 5 ml / gün = 7 g) kadar sukroz çözelti şeklinde gavaj uygulaması ile şekil 3.7'de gösterildiği şekilde her gün verildi. Toplam 4 hafta süreyle diyet programı uygulandı. Bu süreçte oda sıcaklığı ortalama 21–22 °C derecede tutuldu, odanın ışığı 12 saat gece 12 saat gündüz devirlerine göre ayarlandı. Bu grupta bulunan sıçanların günlük aldığı enerji değerleri Grup III'teki sıçanların aldığı enerji değerlerine eşit olacak şekilde ayarlandı. Diyet programının sonunda ağırlıkları tekrar ölçüldü ve 12 saat aç bırakılarak Ketamin- ksilazin (50/10 mg/kg) anestezisi altında kanları alındıktan sonra eksanguinasyonla ötenazi işlemi yapıldı. Alınan kanlar diğer sıçanların kanlarının alınması için geçecek zaman içerisinde 4-8 C° 'de buzdolabında muhafaza edildi. Alınan kanlar 2500 devirde 10 dk santifrj edilerek

serumları ayrıldı. Serumlarda Roche Cobas c 311/501 ve Cobas c 502 Analizörleri kullanılarak Total Kolesterol, LDL Kolesterol, HDL Kolesterol, VLDL ve Trigliserid değerlerine bakıldı.

3.2.1.3. Grup III: Yüksek Yağ Diyetiyle Beslenen

Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen üçüncü grupta bulunan sekiz adet sıçan, yeme ve suya serbest ulaşarak standart yemle (Standart yem içeriği; % 23 protein, % 3 ham yağ, % 7 ham selüloz, % 8 HCl'de çözünmeyen ham kül, %1,2-2,5 kalsiyum, % 0,9 fosfor, % 0,5-1 sodyum) günlük ortalama 20 g yiyecek şekilde beslendi. Bu grupta bulunan sıçanlara ayrıca yediği ortalama 20 g'lık standart yeme ilave olarak % 17'si (3,4 g = 3,8 ml / gün) kadar ayçiçek yağı gavaj uygulaması ile şekil 3.7'de gösterildiği şekilde her gün verildi. Toplam 4 hafta süreyle diyet programı uygulandı. Bu süreçte oda sıcaklığı ortalama 21–22 °C derecede tutuldu, odanın ışığı 12 saat gece 12 saat gündüz devirlerine göre ayarlandı. Bu grupta bulunan sıçanların günlük aldığı enerji değerleri Grup II'deki sıçanların aldığı enerji değerlerine eşit olacak şekilde ayarlandı. Diyet programının sonunda ağırlıkları tekrar ölçüldü ve 12 saat aç bırakılarak Ketamin-ksilazin (50/10 mg/kg) anestezisi altında kanları alındıktan sonra eksanguinasyonla ötenazi işlemi yapıldı. Alınan kanlar diğer sıçanların kanlarının alınması için geçecek zaman içerisinde 4-8 C° 'de buzdolabında muhafaza edildi. Tüm sıçanların kan alma işlemi sonunda kanlar 2500 devirde 10 dk santifrüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlarda Roche Cobas c 311/501 ve Cobas c 502 Analizörleri kullanılarak Total Kolesterol, LDL Kolesterol, HDL Kolesterol, VLDL ve Trigliserid değerlerine bakıldı.



Şekil 3.8. Ketamin-ksilazin anestezisinin yapılması.



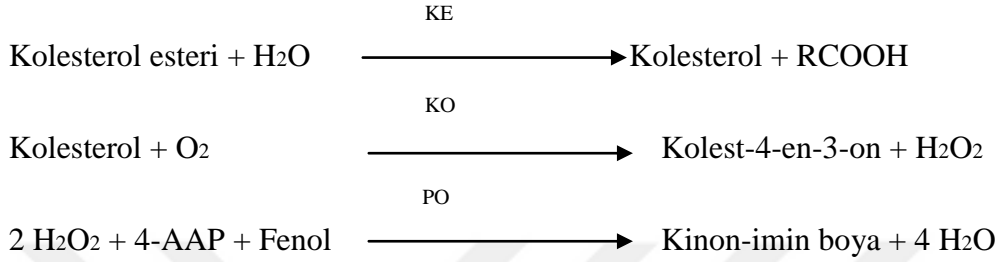
Şekil 3.9. Ketamin- ksilazin anestezisi altında kanların alınması.

3.2.2. Total Kolesterol Ölçüm Yöntemi

Kolesterol 3. Karbon atomunda ikincil bir hidroksil grubu bulunduran bir steroiddir. Vücutta pek çok dokuda sentezlenmesine rağmen özellikle karaciğer ve barsak duvarında sentezlenir. Kolesterolün büyük çoğunluğu de novo vücutta sentezlenir ve çok az kısmı da alınan besinlerden sağlanır. Kolesterol analizi ilk olarak 1885 yılında Liebermann tarafından ve ardından 1889 yılında Burchard tarafından bildirilmiştir. Liebermann- Burchard reaksiyonunda kolesterol asetik asit, asetik anhidrit ve konsantre sülfürik asit ortamında polimerik doymamış karbonhidratlardan yeşil-mavi bir boya oluşturur. İlk defa 1974 yılında Roeschlau ve Allain tarafından tam enzimatik yöntem açıklanmıştır. Bu yöntem, kolesterol esterinin kolesterol esteraz tarafından enzimatik olarak bölünmesinden sonra 4-kolestenonun tayinine, kolesterolün kolesterol kolesterol oksidaz tarafından dönüşümüne ve oluşan hidrojen peroksitin bundan sonra Trinder reaksiyonu ile ölçümüne dayanır. Roche kolesterol testi, hem hassasiyet hem de yanlışlık bakımından 1992 Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün % 3'ten düşük veya % 3'e eşit olma hedefini karşılamaktadır [36].

3.2.2.1. Test Prensipleri: Enzimatik, kolorimetrik yöntem.

Kolesterol esteri, kolesterol esterazın (KE) etkisi ile bölünür ve serbest kolesterol, serbest yağ asitleri meydana gelir. Bundan sonra kolesterol oksidaz (KO) kolesterolün kolest-4-en-3-on ve hidrojen peroksida oksidasyonunu katalize eder. Oluşan hidrojen peroksit, peroksidazın (PO) varlığında fenol ve 4-aminofenazonun (4-AAP) oksidatif bağlanmasını etkileyerek kırmızı kinon-imin in oluşumuna sebep olur.



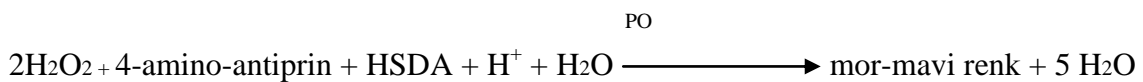
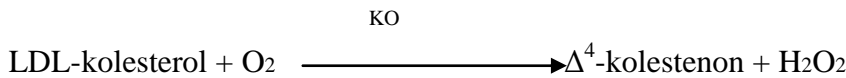
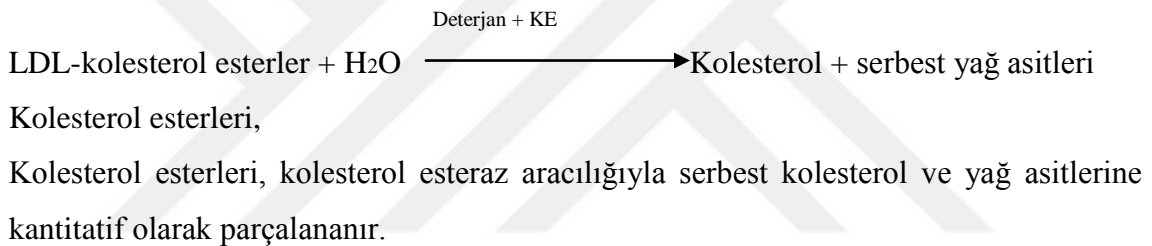
Oluşan boyanın renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır [36].

3.2.3. LDL Ölçüm Yöntemi

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), ateroskleroz, özellikle koroner skleroz oluşturma ve progresyonunu etkileme açısından kilit rol oynar. VLDL'leden çeşitli lipolitik enzimlerin etkisi ile karaciğerde sentezlenirler. Karaciğer parankim hücreleri tarafından çeşitli LDL reseptörleri aracılığıyla plazmadan elimine edilir. Aterosklerotik plaklarda biriken kolesterolün çoğunluğunu LDL'den gelmektedir. LDL kolesterol değeri koroner ateroskleroz ile ilgili parametreler içinde en güçlü klinik göstergedir. Referans yöntem olarak ultrasantifrüj, lipoprotein elektroforezi ve çökeltme yöntemleri gibi LDL kolesterolün tayinine yönelik değişik yöntemler mevcuttur. Çökeltme yöntemlerinde, LDL kolesterol (Apolipoprotein B içeren) dekstransülfat ve polisiklik anyonlar kullanılarak çökeltilir. Çökeltme sonrasında üst fazda kalan kolesterol ile total kolesterol arasındaki fark LDL kolesterolü verir. Çökeltme yöntemleri zaman aldığından otomatik hale getirilemez. Diğer bir yöntem immünoadsorpsiyon ve santifrüje tabi tutulduktan sonra LDL kolesterolün tayinine dayanmaktadır. Friedewald'ın formülü uyarınca LDL kolesterol konsantrasyonunun hesaplanması yaygın olarak gerçekleştirilmektedir. Formüle göre; iki kolesterol tayini, bir trigliserit tayini ve HDL partiküllerinin çökeltmesini temel alır. VLDL kolesterol ve aç karnına alınan kan örneklerindeki trigliseritler arasında doğrudan bir ilişki olduğunu varsayar. Bundan

dolayı az miktarda şilomikron veya anormal lipoprotein varlığında dahi formül düşük LDL kolesterol değerleri verir. LDL kolesterolün doğrudan tayinine yönelik otomatik yöntem, LDL kolesterolün iyonik olmayan bir deterjan ile seçici misel çözülebilirliğinden ve bir şeker bileşiği ile lipoproteinlerin etkileşiminden faydalanmaktadır. Kolesterol tayininde enzimatik yöntemle bir deterjan eklendiğinde, kolesterolün lipoprotein fraksiyonundaki bağıl reaktiviteleri şu sıraya göre artar: HDL<şilomikronlar<VLDL<LDL. Mg^{2+} varlığında, bir şeker bileşiği VLDL ve şilomikronlarda kolesterol ölçümünün enzimatik reaksiyonunu belirgin şekilde azaltır. Bir şeker bileşiğinin deterjan ile kombinasyonu, serumdaki LDL kolesterolün seçici tayinine izin verir. Tok karnına alınan numune sonuçları aç karnına alınan sonuçlardan biraz düşüktür [36].

Test Prensipleri: Homojen enzimatik kolorimetrik test.



Burada oluşan renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür [36].

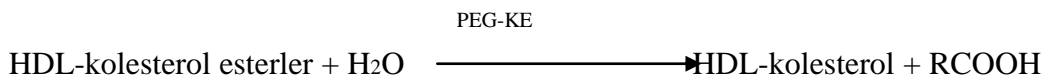
3.2.4. HDL Ölçüm Yöntemi

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), kolesterolün periferik dokulardan karaciğere ters yönde taşınmasından sorumludur. Serumda HDL kolesterol düzeyinin izlenmesi, aterosklerotik hastalık riski arasında ters orantılı bir ilişki bulunduğu için klinik açıdan önemlidir. Yüksek HDL kolesterol konsantrasyonu koroner kalp hastalığına karşı koruma sağlarken, düşük HDL kolesterol konsantrasyonu özellikle yüksek trigliseridle

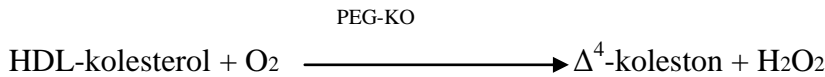
birlikte kardiyovasküler riski artırır. HDL kolesterolün tayini için ultra santifrüz, elektroforez, çökeltme bazlı yöntemler ve direkt yöntemler olmak üzere pek çok yöntem mevcuttur. Bunlar arasından direkt yöntemler rutin olarak kullanılmaktadır. HDL kolesterolün serumda doğrudan ölçümü için polianyon metal kombinasyonları gibi manyetik etki gösteren partiküllerin kullanılması ve anti apoprotein B, anti apoprotein C₃ antikorları ile polietilen glikolün (PEG) kullanımı ve çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir. HDL kolesterolün serum ve plazmada doğrudan tayinine yönelik bu yöntem de, PEG ile modifiye edilmiş enzimler ve dekstran sülfat kullanılır. Kolesterol oksidaz ve esteraz enzimleri PEG ile modifiye edildiğinde lipoprotein fraksiyonlarına karşı seçici katalitik aktivite gösterir ve reaktivite şu sırayla artar. LDL < VLDL \cong şilomikronlar < HDL. Roch direkt HDL kolesterol testi, kabul edilebilir performans açısından 1998 Ulusal Sağlık Enstitüsü (USE-NIH) hedeflerini karşılamaktadır [36].

Test Prensipleri: Homojen kolorimetrik enzim testi.

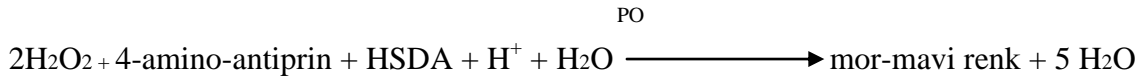
Magnezyum iyonlarının varlığında dekstran sülfat, PEG ile modifiye edilmiş enzimlere karşı dirençli LDL, VLDL ve şilomikronlar ile seçici olarak suda çözünür kompleksler oluşturur. HDL kolesteroldeki kolesterol konsantrasyonu, amino gruplara PEG ile bağlanmış KE ve KO ile enzimatik olarak tayin edilir. Kolesterol esterleri, KE aracılığı ile serbest kolesterol ve yağ asitlerine kantitatif olarak parçalanır.



Oksijen varlığında kolesterol KO tarafından okside olarak Δ^4 -koleston ve hidrojen peroksiti oluşturur.



Peroksidaz varlığında oluşan hidrojen peroksit 4-amino-antiprin ve Sodyum N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksianilin (HSDA) ile reaksiyona girerek mor- mavi renk oluşturur. Bu renk yoğunluğu kolesterol ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür [36].



3.2.5. VLDL Ölçüm Yöntemi

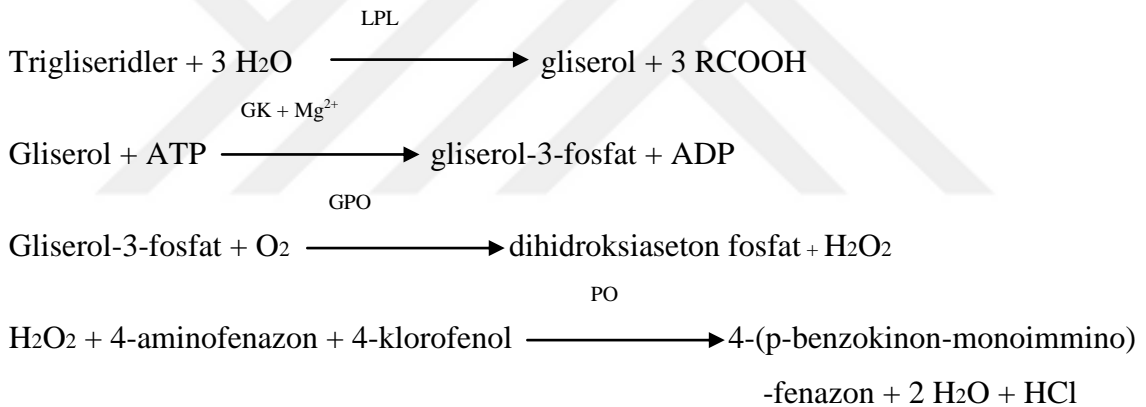
VLDL tayini en iyi ultra santifrüjle yapılır. Fakat çok hassas olmamakla beraber, şu formüle görede yapılır.

$$\text{VLDL} = \text{Total kolesterol} - \text{LDL kolesterol} - \text{HDL kolesterol} [37].$$

3.2.6. Triliserid Ölçüm Yöntemi

Trigliseritler, gliserol ve üç uzun zincirli yağ asitinden oluşur. Karaciğerde sentezlendiği gibi diyetle de alınır. Trigliserit tayini birçok hastalığın tanı ve tedavisinde kullanılır.

Test Prensi: Enzimatik kolorimetrik test.



Oluşan bileşik kırmızı renkli boyar madde oluşur ve bu boyar maddenin renk yoğunluğu trigliserid konsantrasyonuyla doğru orantılıdır [36].

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 18.0 ve Microsoft Office Excel 2007 programları kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız grupların değerlendirilmesinde ; Grup I, Grup II ve Grup III'ün karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren verilerin analizinde t-testi testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Gaziosmanpaşa Üniversitesi DETAB'dan temin edilen Wister-Albino sıçanlar kullanılmıştır.

Çalışmamızın başında sıçanların ortalama ağırlıkları sırasıyla;

Grup I (Kontrol) $336,25 \pm 21,73$ g,

Grup II (Yüksek karbonhidrat diyetiyle beslenen) $405,25 \pm 44,42$ g,

Grup III (Yüksek yağ diyetiyle beslenen) $409,62 \pm 29,09$ g ölçüldü.

Dört hafta diyet uygulamasından sonra yapılan ölçümde sıçanların ortalama ağırlıkları sırasıyla;

Grup I $330,25 \pm 14,94$ g,

Grup II $423,25 \pm 32,28$ g,

Grup III $360,25 \pm 20,65$ g ölçüldü.

Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında;

Grup I'deki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,543$),

Grup II'de artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,096$)

Grup III'de ise istatistiksel olarak anlamlı derecede bir azalma bulundu ($p=0,038$).

4.1. Total Kolesterol Ölçüm Sonuçları

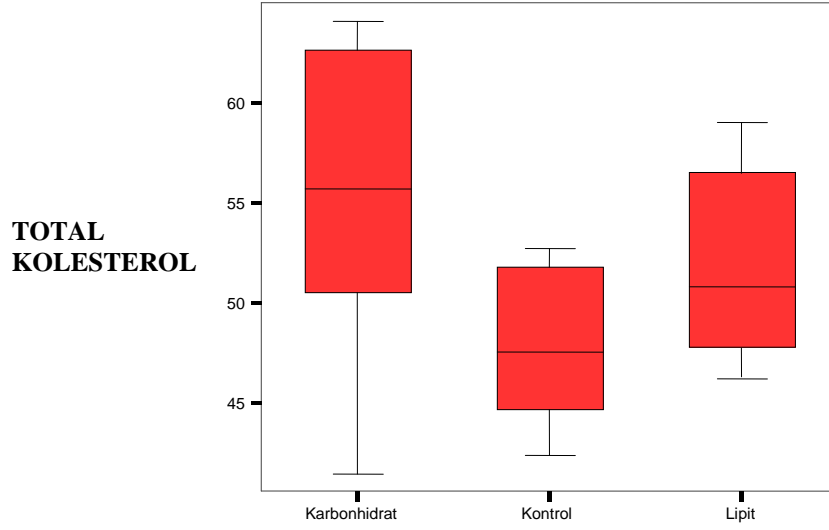
Total kolesterol değerleri sırasıyla Grup I (kontrol) $47,88 \pm 3,97$ mg/dl, yüksek karbonhidrat diyetiyle beslenen Grup II $55,62 \pm 7,76$ mg/dl ve yüksek yağ diyetiyle beslenen Grup III $51,32 \pm 6,44$ mg/dl bulundu.

Total Kolesterol değerlerine göre;

Grup I ve Grup II arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,025$).

Grup I ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,273$).

Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,136$).



Şekil 4.1. Total kolesterol değerleri.

4.2. LDL Ölçüm Sonuçları

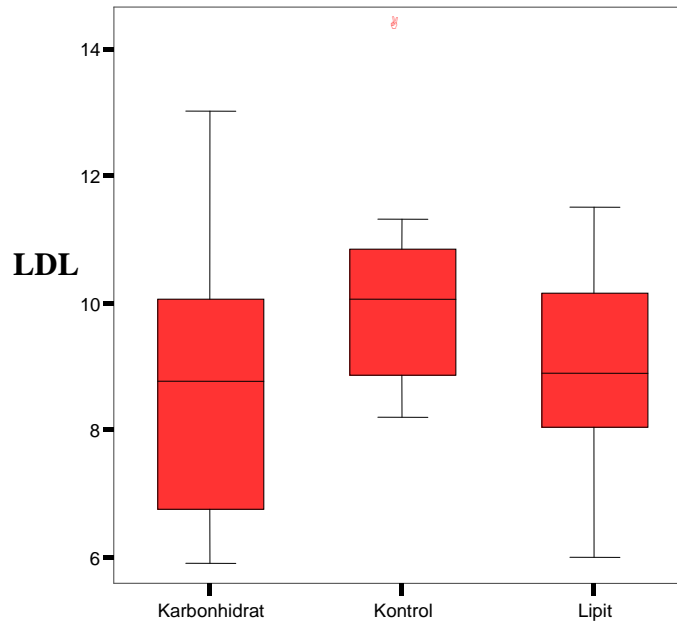
LDL değerleri sırasıyla Grup I (kontrol) $10,18 \pm 1,94$ mg/dl, yüksek karbonhidrat diyetiyle beslenen Grup II $8,87 \pm 2,33$ mg/dl ve yüksek yağ diyetiyle beslenen Grup III $8,96 \pm 1,71$ mg/dl bulundu.

LDL değerlerine göre;

Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,242$).

Grup I ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,203$).

Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,933$).



Şekil 4.2. LDL değerleri.

4.3. HDL Ölçüm Sonuçları

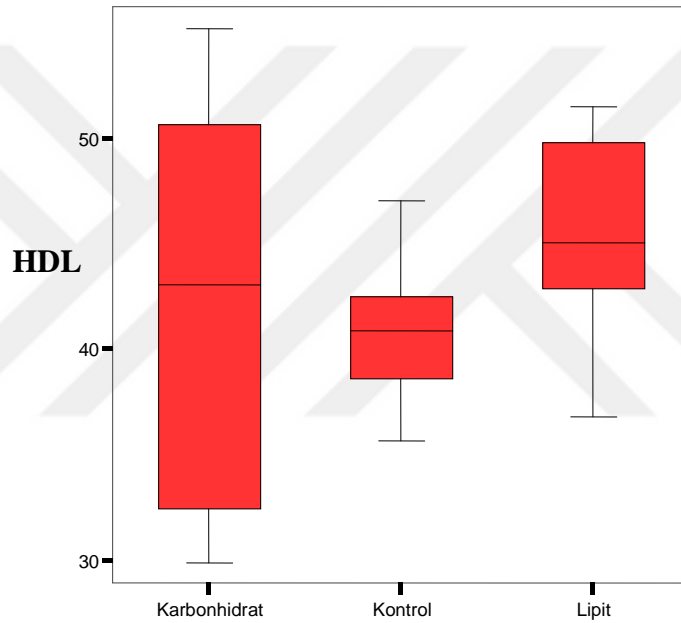
HDL değerleri sırasıyla Grup I (kontrol) $40,90 \pm 3,65$ mg/dl, yüksek karbonhidrat diyetiyle beslenen Grup II $42,57 \pm 9,85$ mg/dl ve yüksek yağ diyetiyle beslenen Grup III $45,23 \pm 4,88$ mg/dl bulundu.

HDL yüksekliğine göre;

Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,659$).

Grup I ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,064$).

Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,505$).



Şekil 4.3. HDL değerleri.

4.4. VLDL Ölçüm Sonuçları

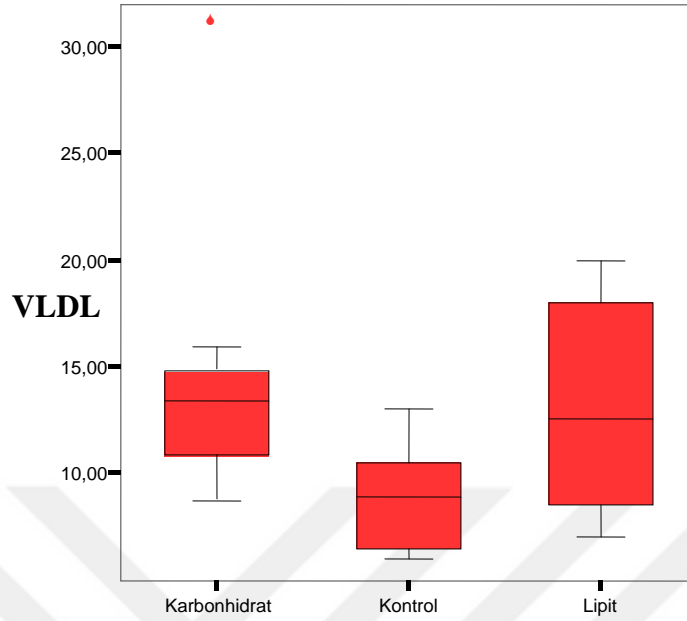
VLDL değerleri sırasıyla Grup I (kontrol) $8,50 \pm 2,56$ mg/dl, yüksek karbonhidrat diyetiyle beslenen Grup II $13,75 \pm 7,28$ mg/dl ve yüksek yağ diyetiyle beslenen Grup III $12,87 \pm 5,11$ mg/dl bulundu.

VLDL yüksekliğine göre;

Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,075$).

Grup I ve Grup III arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,048$).

Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,085$).



Şekil 4.4. VLDL değerleri.

4.5. Trigliserid Ölçüm Sonuçları

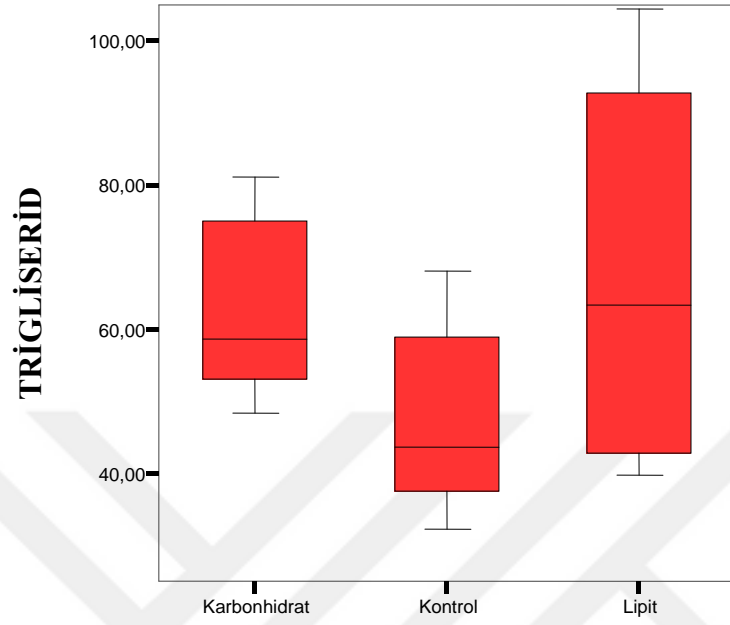
Trigliserid değerleri sırasıyla Grup I (kontrol) $43,28 \pm 13,10$ mg/dl, yüksek karbonhidrat diyetiyle beslenen Grup II $59,21 \pm 12,68$ mg/dl ve yüksek yağ diyetiyle beslenen Grup III $64,43 \pm 26,28$ mg/dl bulundu.

Trigliserid yüksekliğine göre;

Grup I ve Grup II arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,027$).

Grup I ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,061$).

Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,062$).



Şekil 4.5. Trigliseric değeri.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Karbonhidrattan zengin bir yemekten sonra kan glukoz düzeyi yükselir ve bu insülin salınması için bir uyarıcıdır. Kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı enzim HMG-CoA redüktaz reaksiyonun ana kontrol noktasıdır ve farklı metabolik etkilere maruz kalır. HMG-CoA redüktaz enzim miktarı hormonal olarak kontrol edilmektedir. İnsülin artması HMG-CoA redüktaz gen ekspresyonunun artmasını sağlar, glukagon ise azalması yönünde etki eder [7, 14]. İnsulin HMG-CoA redüktaz aktivitesini pozitif yönde uyarır. Kolesterol biyosentezi için gerekli olan diüurnal ritmi sağlar [22]. Fruktoz karaciğerde, yağ asidi, trigliserol, VLDL ve LDL kolesterol biyosentezini artırır [15]. Karaciğere aşırı miktarda kolesterol üretmesi için gelen uyarıların kaynağı vücutta meydana gelmiş olan, insülin ve leptin direnci sonucu gelişmiş inflamasyondur [38].

Tuncer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada karbonhidratça zengin standart diyetle beslenen ratların total kolesterol değeri 56 ± 14 mg/dl iken, yağdan zengin diyetle beslenen ratlarda 51 ± 3 mg/dl bulunmuştur [39].

Ryu ve arkadaşları tarafından yapılan yüksek yağ ve yüksek sukrozun serum lipit profillerine etkisini inceledikleri başka bir çalışmada ise; total kolesterol değerleri, yüksek sukroz diyetiyle beslenen grupta $107,43 \pm 7,03$ mg/dl, yüksek yağ diyetiyle beslenen grupta ise $80,43 \pm 3,13$ mg/dl. LDL değerleri, yüksek sukroz diyetiyle beslenen grupta $32,00 \pm 3,48$ mg/dl, yüksek yağ diyetiyle beslenen grupta $51,18 \pm 8,68$ mg/dl. HDL değerleri, yüksek sukroz diyetiyle beslenen grupta $48,59 \pm 3,95$ mg/dl, yüksek yağ diyetiyle beslenen grupta $30,20 \pm 7,0$ mg/dl. Trigliserid değerleri, yüksek sukroz diyetiyle beslenen grupta $77,84 \pm 14,03$ mg/dl, yüksek yağ diyetiyle beslenen grupta ise $57,35 \pm 7,50$ mg/dl bulunmuştur [34].

Bizim yaptığımız deneysel çalışmada ise; total koleterol değerleri, yüksek karbonhidrat diyetiyle beslenen grup II'de $55,62 \pm 7,76$ mg/dl ve yüksek yağ diyetiyle beslenen grup III'te $51,32 \pm 6,44$ mg/dl. LDL değerleri, yüksek karbonhidrat diyetiyle beslenen grup II'de $8,87 \pm 2,33$ mg/dl ve yüksek yağ diyetiyle beslenen grup III'te $8,96 \pm 1,71$ mg/dl. HDL değerleri, yüksek karbonhidrat diyetiyle beslenen grup II'de $42,57 \pm 9,85$ mg/dl ve yüksek yağ diyetiyle beslenen grup III'te $45,23 \pm 4,88$ mg/dl. VLDL değerleri, yüksek karbonhidrat diyetiyle beslenen grup II'de $13,75 \pm 7,28$ mg/dl ve yüksek yağ diyetiyle beslenen grup III'te $12,87 \pm 5,11$ mg/dl. Trigliserid değerleri,

yüksek karbonhidrat diyetiyle beslenen grup II'de $59,21 \pm 12,68$ mg/dl ve yüksek yağ diyetiyle beslenen grup III'te ise $64,43 \pm 26,28$ mg/dl bulundu.

Total kolesterol değerleri kıyaslandığında Tuncer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın bizim sonuçlarımızı desteklediği görülmektedir. Aynı şekilde Ryu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri çalışmamızı desteklemektedir.

Çalışmamızdaki bulgularla total kolesterol düzeyi; yüksek karbonhidrat diyetiyle beslenen grup II'de kontrol ve yüksek yağ diyetiyle beslenen grup III'e göre yüksek olarak tespit edildi, hatta kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0,05$). Yüksek yağ diyetiyle beslenen grup III'ün total kolesterol değerleri karbonhidrat diyetiyle beslenen grup II'ye göre düşük, kontrol grubuna göre yüksek bulundu ancak kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Trigliserid düzeyi; yüksek karbonhidrat diyetiyle beslenen grup II'nin kontrol grubuna göre değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$). Yüksek yağ diyetiyle beslenen grup III'ün değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). VLDL düzeyi; yüksek karbonhidrat diyetiyle beslenen grup II'nin kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Yüksek yağ diyetiyle beslenen grup III'ün değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$). HDL düzeyleri; grup II ve grup III'ün kontrol grubuna ve birbirine göre değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). LDL düzeyleri; grup II ve grup III'ün kontrol grubuna ve birbirine göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Grupların ağırlık ortalamaları incelendiğinde yüksek karbonhidrat diyetiyle beslenen grup II'de artış olduğu, ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Yüksek yağ diyetiyle beslenen grup III'te ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü. Çalışmamız metabolik kafeslerde yapılmadığından sıçanların aldığı (yem, su), çıkardığı (idrar, dışkı) değerlendirilemedi. İleriki çalışmalarda metabolik kafeslerle benzer çalışmalar yapılarak bu kilo kaybının yağın etkisiyle sıçanların günlük aldıkları yem ve su miktarında azalmadan mı yoksa yağın yol açtığı bir barsak fonksiyon bozukluğuyla mı ilgili olduğu değerlendirilebilir.

Çalışmamızda yüksek karbonhidrat diyetiyle beslen grupta total kolesterol değerinin yüksek çıkmasını karbonhidrattan zengin diyetle beslenme sonrasında insülin hormonunun salgılanmasına, insülin artışının da HMG-CoA redüktaz gen ekspresyonunun artışına sebep olduğuna ve bunun neticesinde daha fazla sentezlenen HMG-CoA redüktaz enzimi ve kolesterol sentezine bağlayabiliriz.

Ayrıca normal beslenmeden sonra emilim iki-dört saatlik bir dönemde gerçekleşir. Bu sırada kan glikoz seviyesi, aminoasit ve trigliserid miktarında geçici bir artış meydana gelir. Bu artışa yanıt olarak pankreas adacık hücrelerinden insülin salınımı artarken glukagon salınımında azalma olur. Artan insülin/glukagon oranı kandaki substartların emilimi ve depolanması (Trigliserid ve glikojen sentezi) gibi anabolik reaksiyonları başlatır. Besinlerle alınan glikozun bir miktarı bazı dokularda glikojen olarak depolanırken bir miktarıda enerji elde edilmesi için glikolize uğrayarak piruvata dönüşür, piruvat asetil KoA'ya dönüşerek trikarboksilik asit siklüsüne (TCA) girer. Karaciğerde glikozun glikolitik metabolizması yalnızca karbonhidratça zengin bir diyetten sonrasında izleyen süreçte anlamlıdır. Alınan karbonhidrat enerji ihtiyacını aşarsa karaciğerde ve adipoz dokularda sentezlenen Asetil KoA'lar yağ asidi sentezine onlarda trigliserid sentezine yönelmektedir[14, 23]. Yağ içeren bir diyetten sonra ŞM'daki (Barsaktan emilen) ve VLDL (Karaciğerden) tarafından taşınan trigliserid hidrolizi sonucunda adipoz dokuda yağ asid artışı olur. Yağ hücrelerinde gliserol kinaz enziminin bulunmaması sebebiyle trigliserid sentezinde kullanılan gliserol 3-fosfat glikoz metabolizmasından sağlanmak zorundadır[14].

Yüksek yağ diyetiyle beslenen grup II'deki sıçanların kilo kaybının muhtemel sebebi bu metabolizmanın eksik çalışmasına bağlanabilir.

Emilim sonrası dönemde yağ asitlerinin oksidasyonundan elde edilen Asetil KoA'lar TCA döndüsüne girerek hepatik dokuların başlıca enerji kaynağını oluşturmaktadır. Yağ asit metabolizması tarafından üretilen Asetil KoA miktarı TCA'nın oksidatif kapasitesini aşarsa ketogenez yolağı tercih edilir [14].

Bazı çalışmalarda sukrozla beslenmenin, plazma trigliserid, VLDL, LDL değerlerini arttırdığı ve HDL değerlerini azalttığı bildirilmiştir [34].

Koruyucu kardiyolojinin asıl hedefi aterosklerotik plak gelişimini mümkünse en baştan engellemek, bunu sağlayamazsa mevcut plakları sabitleyerek kardiyovasküler olayları önlemektir. Aterosklerozun başlangıcı, ilerlemesi ve plak oluşumu ile

sonlanmasının altında yatan temel mekanizmalar günümüzde aydınlatılmıştır. Sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi çeşitli risk faktörleri endotel yapısını bozarak inflamatuvar bir yanıt başlatırlar. Endotelden salınan adhezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve sitokinler okside LDL ile yüklü monositlerin bölgeye gelerek subendotelyal bölgede depolanmasını sağlar [40].

Kan kolesterol düzeylerinin yüksek seviyede olması, çağımız insanının ateroskleroz ve kalp hastalıkları başta olmak üzere önemli sağlık problemlerinin temelindeki nedenlerden birini oluşturmaktadır. Bundan dolayı kan kolesterol düzeylerini belirli düzeylerde tutmak veya dengelemek, çoğu hastalığın ilerlemesini durdurmak için önemlidir [28].

Onbir hafta boyunca yüksek yağ diyeti uygulanan domuzlarda ultra-yüksek performanslı sıvı kromatografisi ve yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrisi (UHPLC-HRMS) kullanılarak diyetin metabolitlerde meydana getirdiği değişiklikleri analiz edilmiş, analiz neticesinde değişikliğe uğrayan en önemli metabolitler; safra asitleri, lipid metabolitleri, yağ asitleri, amino asitler ve fosfatidik asit, fosfatidilgliserol, gliserofosfolipitler, fosfatidilkolinler ve peptitler olarak tespit edilmiştir [41].

Çalışmamızda, kolesterol sentezine karbonhidratlar mı yoksa yağlar mı daha fazla sebep olmaktadır konusunu araştırdık. Çalışmamızın sonucunda sukrozun ayçiçek yağına kıyasla daha fazla kolesterol sentezine sebep olduğu görüldü. Bu çalışma tüm karbonhidrat ve yağları içermediğinden daha ayrıntılı ve kapsamlı çalışmalarla yağlar kendi içinde, karbonhidratlar kendi içinde ve her ikisini kapsayacak diyet uygulamaları ve daha uzun süreli araştırmaların yararlı olacağı kanaatindeyiz.

Ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi ve yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrisi gibi daha gelişmiş cihazlar kullanılarak yüksek yağ ve karbonhidrat diyeti ile hangi metabolitlerde daha çok değişikliklerin meydana geldiğini araştırır çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Soydan G. Etiyolojik faktörler, Risk faktörleri, Koroner kalp hastalığı primer sekonder korunma. 1.Baskı, İstanbul: Argos, 2001: 67- 190.
2. Resncik H.E, Diabetes and cardiovascular disease. Annu Rev Med 2002; 53:245.
3. Kolesterolle İlgili Bilimsel Gerçekler Basın Toplantısı, Erişim Tarihi: 17.10.2014 Erişim Adresi: www.pharmetic.org/bilgi.../kolesterol.pdf
4. Kolesterol Aklanma Sürecinde, Aktüel .Erişim Tarihi: 05.07.2014 Erişim Adresi: www.aktuel.com.tr/Saglık/2013/03/15/kolesterol-aklanma-surecinde.
5. Kötü Kolesterol Yok İddiası, Deutsche Welle. Erişim Tarihi: 14.03.2014 Erişim Adresi:www.dw.de/k%C3%B6t%C3%BC-kolesterol-yok-iddiası%C4%B1/a-16599289.
6. Lusic A J. Atherosclerosis. Nature, 2000; 407: 233- 241.
7. Lieberman M, Marks D.A, Marks' Basic Medical Biochemistry Lippincot Williams&Willkins, a Wolters Kluwe busines. 351 West Camden Street Baltimore, MD 21201 Fourth Edition/2013 chapter:29,33,34,36.
8. Cholesterol in Plants Erişim Tarihi: 05.08.2014 Erişim Adresi: <http://bip.cnrs-mrs.fr/bip10/choles.htm>
9. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Erişim Tarihi: 05.08.2014 Erişim Adresi : <http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/cholesterol-guidelines/index.htm>.
10. Ası T. Tablolarla Biyokimya Ankara Cilt 1-2 1999 Bölüm: 11-12
11. Morris JN.et al. Diet and plasma cholesterol in 99 bank men.BMJ 1,571-576,1963.
12. Weidman WH. Et al. Nutrition intake and serum level in normal children 6 to 16 years of age. Pediatrics 61, 354-359,1978.
13. Aspects of fat digestion and metabolism - UN/WHO Report 1994 Erişim Tarihi: 05.08.2014 Erişim Adresi: <http://www.fao.org/docrep/V4700E/V4700E08.htm>
14. Harvey A.R, Champe P.C, Ferrier D.R, Ulukaya E, Biyokimya Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 3.Baskı 2007 s:83-242/5.Baskı 2014 s:321-328
15. Murray K.R, Bender A.D, Botham M.K, Kennelly J.P, Rodwell W.V, Weil A./Harper's Illustrated Biochemistry 28th Edition 2003 chapter 26.
16. De Sousa E, et al. More evidence for association between statins and myasthenia gravis. Musclenerve 2008;38:1101-7.

17. Manch DH et. Al. CNS synaptogenesis promoted by glia-driven cholesterol. *Science* 2001;294:1354-7.3.
18. U. Ravnskov, K.S. McCully, P.J. The statin low cholesterol cancer conundrum. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcr243> 383-388 First published online: 9 December 2011.
19. Matsuzaki M, et al. *Circ J* 2002;66:1087-95.
20. Hede K, *JNCI J Nationl Cancer Inst* (2011) 103 (5): 364-366.
21. Kendrick M, *The Great Cholesterol Con: The Truth About What Really Causes Heart Disease And How To Avoid It*. Published by John Blake Pub.Ltd., London W14 9PB, England, 2007.
22. Adam B, Yiğitoğlu R, *Tıbbi Biyokimya Nobel Yayınevi İstanbul* 1.Baskı 2012 s:233-246.
23. Gürdöl F, Ademoğlu E, *Biyokimya Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul* 2.Baskı 2010 s:43-76, 191-292.
24. Koolman J, *Color Atlas of Biochemistry*, Thieme Stuttgart New York, 2nd Edition/2005 page 172.
25. Gong L, Zhang Y. Intake of Tibetan Hull-Less Barley is Associated with a Reduced Risk of Metabolic Related Syndrome in Rats Fed High-Fat-Sucrose Diets *Nutrients* 2014, 6, 1635-1648; doi:10.3390/nu6041635.
26. Karaca T, Bayıroğlu F, Cemek M, Comba B, Ayaz A, Karaboğa İ./Yeşil Çay Ekstraktı ve *Lactobacillus Casei* Strain Shirota'nın Yüksek Karbonhidrat ve Lipit İçerikli Yeşil Diyetle Beslenen Ratlarda Serum Mineral, Kolesterol, Trigliserid, Glikoz ve Laktat Seviyeleri Üzerine Etkileri *Kafkas J Med Sci* 2013; 3(1):1-8
27. Delibaş N, Tahan V, *Lipoprotein Metabolizması ve Ateroskleroz İlişkisi SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1995;2(2):39-44.
28. Özbek H, Cengiz N, Him A, Uğraş S, Özgökçe F, Erdoğan E. Yüksek kolesterolü diyetle beslenen sıçanlarda *thymus fallax* f. (kekik) yapraklarının kan kolesterol seviyesi üzerine etkisi *Van Tıp Dergisi* 2006;13(3):71-77.
29. Özbek H, Cengiz N, Him A, Uğraş S, Özgökçe F, Erdoğan E. Yüksek Kolesterolü Diyetle Beslenen Sıçanlarda *Foeniculum Vulgare* p. Mill. (rezene) tohumlarının kan kolesterol seviyesi üzerine etkisi *Genel Tıp Dergisi* 2006;16(4):175-180.
30. Levy D, Wilson PW. Atherosclerotic cardiovascular disease: An epidemiologic perspective. In Topol Ej ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers;1997: 14.

31. Doğan E.G, Normal LDL Kolesterol Düzeylerine Sahip Bireylerde Apolipoprotein Düzeyleri Ve Metabolik Sendrom Varlığının Serum Lipoprotein Düzeyleri İle İlişkisi, Uzmanlık Tezi İstanbul 2005 s: 1-53.
32. Çakmak A, Rosuvastatin Tedavisinin Açlık ve Tokluk Trigliserid Seviyesine Etkisinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi Ankara 2010 s: 12-13.
33. American Heart Association - "About Cholesterol" Erişim Tarihi: 05.08.2014 Erişim Adresi: <http://www.americanheart.org/cholesterol/about.jsp>
34. Ryu M.H, Cha Y.S, The Effects of a High-fat or High-sucrose Diet on Serum Lipid Profiles, Hepatic Acyl-CoA Synthetase, Carnitine Palmitoyltransferase-I, and the Acetyl-CoA Carboxylase mRNA Levels in Rats Journal of Biochemistry and Molecular Biology, Vol. 36, No. 3 May 2003, pp. 312-318.
35. Raasmaja A, Lecklin A, Li XM, Zou J, Zhu G.G, Laakso I, Hiltunen R. A water-alcohol extract of Citrus grandis whole fruits has beneficial metabolic effects in the obese Zucker rats fed with high fat/high cholesterol diet Food Chem. 2013 Jun 1;138(2-3):1392-9.
36. Roche Diagnostics, Cobas c 311/501/502 Kullanma Talimatı, Indianapolis, USA, 2013.
37. Mehmetoğlu İ, Klinik Biyokimya El Kitabı Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 1.Baskı 2013 s:95-246.
38. Albers B.et al. Molecularbiology of thecell. GarlandScience, 2002.
39. Tuncer B.B, Barış E, Törüner F.B, Özmeriç N, Yüksek Yağ Diyetiyle Deneysel Obezite Oluşturulan Ratlarda Diş ve Çevre Dokuların incelenmesi GÜ Diş Hek. Dergisi 2007 24(3)s:167-171.
40. Tokgözoğlu L. Dislipidemi, ateroskleroz ve hassas plaklar: Atorvastatinin ateroskleroz ve plak yapısına etkisi, Türk Kardiyol Dern Arş 2009;37 Suppl 2:11-16.
41. Sun J, Monagas M, Jang S, Molokin A, Harnly JM, Urban JF Jr, Solano-Aguilar G, Chen P. A high fat, high cholesterol diet leads to changes in metabolite patterns in pigs - A metabolomic study. Food Chem. 2015 ;173:171-8.

EKLER

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü
ENSTİTÜ KURULU KARARLARI

KARAR TARİHİ	OTURUM NO	KARAR SAYISI
15/04/2014	01	01 - 02

Enstitü Kurulu Müdür Doç.Dr.H.Ömer ATEŞ başkanlığında toplandı.

KARAR 01.01: Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 14.04.2014 tarih ve 94074282-17 sayılı yazısı incelendi.

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (Tezli) Yüksek Lisans öğrencilerinden Esra TAPAR'a ait tez projesinin kabulüne, tez başlığının "**Dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda antioksidan enzim düzeylerinin incelenmesi**" olmasına, Tez danışmanlığına Prof.Dr.Şemsettin ŞAHİN'in atanmasına, teze 15.04.2014 tarihi itibarıyla başlamış sayılmasına, oy birliği ile karar verildi.

KARAR 01.01: Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 14.04.2014 tarih ve 94074282-17 sayılı yazısı incelendi.

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (Tezli) Yüksek Lisans öğrencilerinden Şevket VATANSEVER'a ait tez projesinin kabulüne, tez başlığının "**Yüksek yağ ve karbonhidrat diyetinin sıçanlarda toplam kolesterol düzeyine etkisi**" olmasına, Tez danışmanlığına Doç.Dr.Hüseyin ÖZYURT'un atanmasına, teze 15.04.2014 tarihi itibarıyla başlamış sayılmasına, oy birliği ile karar verildi.



T.C
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Sayı : 51879863- 186

08/05/2014

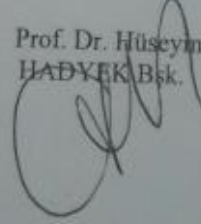
Konu : Karar

Sayın: Doç. Dr. Hüseyin ÖZYURT

HADYEK'na değerlendirilmek üzere sunmuş olduğunuz 'Yüksek Yağ ve Karbonhidrat Diyetinin Sıçanlarda Toplam Kolesterol Düzeyine Etkisi' başlıklı 2014 HADYEK-33 nolu projeniz kurulumuz tarafından değerlendirilerek etik açıdan uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hüseyin ASLAN
HADYEK Bşk.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Şevket VATANSEVER
Uyruğu : Türkiye (T.C.)
Doğum Tarihi ve Yeri : 12 Kasım 1979, Kırcalı-Bulgaristan
Medeni Durumu : Evli
Email : sevketsvatansever@yandex.com
Yazışma Adresi : Ata Mah. İnönü Cad. 2.Sk 13/2 Görece-Menderes
İZMİR

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü	2004
Lise	Gaziemir Anadolu Lisesi	2000

YABANCI DİL

İngilizce
Bulgarca

KATILDIĞI KURSLAR, SINAVLAR

Elektromanyetik Alanların İnsan Sağlığına Etkileri çalışmayı