



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

**METABOLİK SENDROMLU RATLARA CURCUMİN VE  
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS UYGULAMASININ  
BAZI HORMONLAR VE İNSÜLİN DİRENCİNE ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Fatma Semina KAPAR**

**SAMSUN**

**Aralık – 2017**





ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VETERİNERLİK BİYOKİMYASIANABİLİM DALI

**METABOLİK SENDROMLU RATLARA CURCUMİN VE  
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS UYGULAMASININ  
BAZI HORMONLAR VE İNSÜLİN DİRENCİNE ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Fatma Semina KAPAR**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Gülay ÇİFTÇİ**

**SAMSUN**

**Aralık- 2017**

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fatma Semina KAPAR tarafından Doç. Dr. Gülay ÇİFTÇİ danışmanlığında hazırlanan 'Metabolik Sendromlu Ratlara Curcumin ve *Lactobacillus Acidophilus* Uygulamasının Bazı Hormonlar ve İnsülin Direncine Etkisi' başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 28/12/2017 tarihinde yapılan sınav ile Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Ali ERTEKİN  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya ABD

Üye : Doç. Dr. Gülay ÇİFTÇİ  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya ABD

Üye : Doç. Dr. Ayşegül ÇEBİ  
Giresun Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü

ONAY

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / .... / .....

**Prof. Dr. Ahmet UZUN**  
**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü**

## TEŐEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince ilgi ve desteğini esirgemeyen başta Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali ERTEKİN'e bu konunun seçilmesinde ve çalışmalarımın yürütülmesinde büyük katkısını gördüğüm tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gülay ÇİFTCİ'ye, çalışmalarım boyunca katkılarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Gül Fatma YARIM, Sayın Prof. Dr. Sena ÇENESİZ, Sayın Doç. Dr. Cevat NİSBET'e Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Alper ÇİFTCİ'ye teşekkürü borç bilirim.

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve dostlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, PYO.VET.1904.16.020 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

## ÖZET

### METABOLİK SENDROMLU RATLARA CURCUMİN VE *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS* UYGULAMASININ BAZI HORMONLAR VE İNSÜLİN DİRENCİNE ETKİSİ

**Amaç:** Bu çalışmada, deneysel olarak metabolik sendrom oluşturulan ratlara tedavi amacıyla curcumin ve *Lactobacillus acidophilus* probiyotiğinin tek tek ve kombinasyon halinde verilmesinin insülin, resistin, leptin, adiponektin, apelin ve nitrik oksit düzeyleri ile insülin direncine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** Çalışmada 5 grup oluşturuldu. Metabolik sendrom oluşturmak için içme suyu ile 8 hafta süresince fruktoz (%20) verildi. Tedavi amacıyla son dört hafta curcumin (100 mg/kg/gün) ve *Lactobacillus acidophilus* tek tek veya kombinasyon halinde verildi. Deneme sonunda alınan kan örneklerinde insülin, resistin, leptin, adiponektin, apelin ve nitrik oksit düzeyleri ELISA test kiti ile; total kolesterol, trigliserit, glukoz, albumin ve total protein düzeyleri ise analizör cihazı ile belirlendi.

**Bulgular:** İçme suyuna fruktoz ilave edilen grupta apelin, resistin, glukoz, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin önemli düzeyde arttığı ( $P<0,05$ ), tedavi amacıyla curcumin, *Lactobacillus acidophilus* probiyotiği ve ikisi birlikte verilen grupta azalmaya başladığı, nitrik oksit düzeyinin ise önemli derecede azaldığı belirlendi. Metabolik sendrom oluşturulan grupta insülin değerinin önemli düzeyde yüksek olduğu ve insülin direncinin geliştiği belirlendi. Curcumin ve probiyotik verilen grupta ise sadece fruktoz verilen gruba göre insülin direnci skorunun düştüğü belirlendi.

**Sonuç:** Fruktoz verilerek metabolik sendrom oluşturulan ratlara curcumin ve *Lactobacillus acidophilus* probiyotiğinin verilmesinin hormon düzeylerini düzeltici ve insülin direncini azaltıcı etkisinin bulunduğu belirlendi. Bu sonuçlar diyetle curcumin ve probiyotik ilave edilmesinin metabolik sendrom tedavisi için tavsiye edilebileceğini gösterdi.

**Anahtar Kelimeler:** Curcumin; Metabolik sendrom; *Lactobacillus acidophilus*.

Fatma Semina KAPAR, Yüksek Lisans Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Aralık- 2017

## ABSTRACT

### THE EFFECTS OF CURCUMIN AND *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS* ON CERTAIN HORMONES AND INSULIN RESISTANCE IN RATS WITH METABOLIC SYNDROME

**Aim:** In this study, we tried to investigate the effect of curcumin and *Lactobacillus acidophilus* probiotics given individually and in combination to insulin, resistin, leptin, adiponectin, apelin and nitric oxide changes and insulin resistance as experimental treatment of metabolic syndrome.

**Material and methods:** Five groups were formed in the study. Fructose (20%) was administered with drinking water for 8 weeks to develop metabolic syndrome. For treatment, curcumin (100 mg/kg/day) and *L. acidophilus* were given individually or in combination for the last four weeks. At the end of the experiment; insulin, resistin, leptin, adiponectin, apelin and nitric oxide levels were determined by ELISA test kit and total cholesterol, triglyceride, glucose, albumin and total protein levels were determined by analyzer.

**Results:** The levels of apelin, resistin, glucose, total cholesterol and triglyceride increased significantly ( $P < 0,05$ ) in the fructose added to drinking water groups whereas Curcumin and *L. acidophilus* probiotics and the both given groups for treatment started to decrease and the nitric oxide level decreased significantly. Insulin resistance was found to be significantly higher in the group with metabolic syndrome and insulin resistance developed. In the group given curcumin and probiotics, it was determined that the insulin resistance score was lowered compared to the group only given fructose.

**Conclusion:** The administration of *L. acidophilus* probiotic and curcumin in rats with metabolic syndrome caused by fructose improves hormone levels and reduces insulin resistance. These results showed that the addition of dietary curcumin and probiotic could be recommended for the treatment of metabolic syndrome.

**Keywords:** Curcumin; Metabolic syndrome; *Lactobacillus acidophilus*.

Fatma Semina KAPAR, Master Thesis

Ondokuz Mayıs University-Samsun, December - 2017

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AHA</b>	: American Heart Association
<b>AMPK</b>	: Activated Protein Kinase
<b>ANOVA</b>	: One-way analysis of variance
<b>Apo-B</b>	: Apolipoprotein B
<b>APE</b>	: Apelin
<b>AT</b>	: Yağ dokusu
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>ATP III</b>	: Adult Treatment Panel III
<b>BAG</b>	: Bozulmuş açlık glukozu
<b>BKİ</b>	: Beden Kitle İndeksi
<b>BKO</b>	: Bel/kalça oranı
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>EGIR</b>	: European Group for the Study of Insulin Resistance
<b>HCFD</b>	: Yüksek kolesterol ve fruktoz diyeti
<b>HDL</b>	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>HFS</b>	: Yüksek yağ ve yüksek tuz içeren diyet
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostasis model of assesment-insulin resistance
<b>IDF</b>	: International Diabetes Foundation
<b>BGT</b>	: Bozulmuş glukoz toleransı
<b>İNS</b>	: İnsülin
<b>IR</b>	: İnsülin direnci
<b>JNC</b>	: Joint National Committee
<b>K</b>	: Kontrol grubu
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler hastalık
<b>K68</b>	: Lactobacillus plantarum



<b>LDL</b>	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>LEP</b>	: Leptin
<b>METSAR</b>	: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
<b>MDA</b>	: Lipid peroksidasyonu
<b>MS</b>	: Metabolik sendrom
<b>MSC</b>	: Metabolik sendromlu grubu +Curcumine
<b>MSL</b>	: Metabolik sendromlu grubu +probiyotik grubu
<b>MSLC</b>	: Metabolik sendromlu grubu+Curcumine+probiyotik grubu
<b>NCEP</b>	: National Cholesterol Education Program
<b>NHLBI</b>	: National Heart, Lung, and Blood Institute
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>OGTT</b>	: Oral glukoz tolerans testi
<b>OIR</b>	: Obez insüline dirençli
<b>PCOS</b>	: Polikistik Over Sendromu
<b>RES</b>	: Resistin
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>SOD</b>	: Sistemik antioksidan kapasite
<b>SUC</b>	: Sükroz
<b>TC</b>	: Toplam kolesterol
<b>TEMĐ</b>	: Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>TMC0356</b>	: Lactobacillus gasseri
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktörü
<b>T1D</b>	: Tip 1 diyabet
<b>VLDL</b>	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)
<b>YFMŞ</b>	: Yüksek fruktozlu mısır şurubu

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Metabolik Sendrom .....	4
2.2. Metabolik Sendromun Tarihçesi .....	4
2.3. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri .....	4
2.4. Metabolik Sendromun Bileşenleri.....	6
2.4.1. İnsülin Direnci.....	7
2.4.2. Diabetes Mellitus.....	8
2.4.3. Bozulmuş Glukoz Toleransı.....	8
2.4.4. Bozulmuş Açlık Glukozu.....	9
2.4.5. Abdominal Obezite.....	9
2.4.6. Hipertansiyon .....	9
2.4.7. Aterojenik Dislipidemi.....	10
2.5. Metabolik Sendromun Prevalansı.....	11
2.6. Metabolik Sendromun Nedenleri .....	12
2.7. Fruktoz.....	13
2.7.1. Kimyasal Yapısı.....	13
2.7.2. Fruktozun Emilimi, Taşınması ve Hücreye Girişi.....	13
2.7.3. Fruktozun DiyetSEL Kaynakları.....	15
2.8. Probiyotikler.....	15
2.8.1. <i>Lactobasillus acidophilus</i> .....	15
2.9. Serumda Bazı Biyokimyasal Parametreler.....	16
2.9.1. İnsülin .....	16
2.9.2. Resistin.....	17
2.9.3. Leptin.....	19
2.9.4. Adiponectin.....	19
2.9.5. Apelin.....	21
2.9.6. Nitrik oksit.....	24

2.9.7. Total protein.....	25
2.9.8. Glukoz.....	26
2.9.9. Trigliserit.....	26
2.10. Antioksidan maddeler.....	27
2.10.1. Curcumin.....	27
<b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>32</b>
3.1. MATERYAL.....	32
3.1.1. Araştırma Yeri ve Hayvan Materyali.....	32
3.1.2. Probiyotik Süspansiyonunun Hazırlanması.....	32
3.2. METOT.....	33
3.2.1. Deneme Planı.....	33
3.2.2. Serumda İnsülin, Resistin, Leptin, Adiponektin, Apelin ve Nitrik Oksit Düzeyinin ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi.....	34
3.2.3. Serumda Bazı Rutin Biyokimyasal Analizlerin Yapılışı ve Prensipleri .....	40
3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	44
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>45</b>
4.1. Serumda Bazı Biyokimyasal Parametre Düzeyleri.....	45
4.2. Serumda Leptin Düzeyi .....	46
4.3. Serumda İnsülin Düzeyi.....	46
4.4. İnsülin Direncinin Hesaplanması.....	46
4.5. Serumda Resistin Hormon Düzeyi.....	46
4.6. Serumda Adiponektin Hormon Düzeyi.....	46
4.7. Serumda Apelin Hormon Düzeyi.....	47
4.8. Serumda Nitrik Oksit Hormon Düzeyi.....	47
4.9. Serumda Bazı Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Düzeyi.....	47
4.10. Korelasyon İlişkisi.....	47
<b>5. TARTIşMA.....</b>	<b>50</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>57</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>58</b>
<b>ÖZGEÇMİş.....</b>	<b>77</b>

## 1. GİRİŞ

Metabolik sendrom (MS); hiperglisemi, dislipidemi ve abdominal obezitenin bir arada bulunduğu multidisipliner bir durumdur. Tüm dünyada ve ülkemizde, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, abdominal obezitenin ve sedanter hayatın artması sonucu gün geçtikçe daha ciddi bir sorun haline gelmektedir. MS'ye neden olan ana etmenin, çevresel ve genetik faktörlerin eşlik ettiği insülin direnci olduğu düşünülmektedir. Ayrıca artmış adipoz dokudan salgılanan adipositokinlerin düzeylerindeki değişimler sendromun hem patogenezinde hem de aterosklerotik damar hastalığının oluşum sürecinde rol oynamaktadır (Solak ve ark., 2009).

Bu hastalığın en önemli belirteci olan insülin direnci, normal durumlarda düşük miktarları ile gösterdiği biyolojik etkiler için daha fazla miktarda insülin gerektiren bir durum olarak tanımlanmıştır. İnsülin sinyal yolağındaki herhangi bir durum insülin direncine neden olabilmektedir (Hekimoğlu, 2007).

Beyaz adipöz doku en büyük enerji deposudur ve enerji homeostazisi için oldukça önemlidir (Hekimoğlu, 2007). Yağ dokusundan leptin, adiponektin, grelin, visfatin gibi enerji metabolizmasında rolü olduğu gösterilen birçok önemli molekül salgılanmakta ve MS'de artan obezite ile bu moleküllerin düzeylerinin değiştiği belirtilmektedir. Bu moleküllerden leptin MS'de yükselirken, adiponektin düşmektedir (Solak ve ark., 2009). Adiponektin antidiabetik ve antiaterojenik etkilerinden ötürü ilgi çekmekte ve diyabet ile metabolik sendromda yeni terapötik bir araç olması umut edilmektedir (Huang, 2013).

Diğer yandan yapılan çalışmalarda adipoz dokunun; leptin, adiponektin gibi pek çok protein ile vücut kütlesi, glukoz ve lipit metabolizmasını düzenlenmesi olayına katıldığı gösterilmiştir. Adiponektin; insülin duyarlılığı artırıcı potansiyeliyle, glukoz alımını aktive edici, insülin direncine karşı koruyucu ve antiinflamatuvar protein olarak rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada yüksek fruktozlu diyetle birlikte adiponektin azalmasının; insülin duyarlılığını bozduğu görülmüştür. Ancak *Lactobacillus plantarum* (K68)'un verilmesi ratlarda adiponektin düzeylerinin eski hale gelmesini sağladığı görülmüştür. Bu veriler adiponektin seviyesinin; insülin duyarlılığının oluşumunda hayati etkiye sahip olduğunu ve obezite kaynaklı metabolik komplikasyonları azalttığını göstermektedir. Yüksek fruktozlu diyet ile birlikte görülen yükselmiş leptin konsantrasyonu; K68 tedavisiyle azaldığı gözlenmiştir. Sigara içen insanlar üzerinde

yapılan bir çalışmada; K68 içeren içecek alımı sonrasında, kan leptin konstantrasyonun belirgin şekilde azaldığı görülmüştür (Huang, 2013).

İnsan sağlığına yararlı canlı bakteri ya da besindeki canlı bakteriye probiyotik denir. Probiyotik bakterilerin etkisi suş spesifiktir. Bu nedenle bakterilerin özel suşları kullanılmaktadır. Özellikle probiyotik bakterilerden olan laktobasillerin oral alımının; atopik dermatit, irritabl barsak sendromu, kolon kanser, hepatik ensefelopati ve diğer bazı hastalıklardan koruyabileceği ve iyileşmelerini sağlayabileceğini gösteren çalışmalar sürmektedir (Özden,2005).

Probiyotiklerin metabolik sendrom üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada; ratlar yüksek fruktoz verilerek metabolik sendrom oluşturulmuş sonrasında ratlara gruplara ayrılarak 3 hafta boyunca *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus plantarum* içeren gavaj veya placebo farklı dozlarda verilmiştir. Sonuç olarak yüksek fruktozla beslenen ratların; plazma glukoz seviyesi, insulin, trigliserit, total kolesterol ve oksidatif stres seviyesinin artması, aynı zamanda kontrol grubuna göre karaciğer kütesinin ve karaciğer lipitlerinin yükselmesi gibi metabolik sendrom klinik belirtileri görülmüştür. Probiyotik tedavisi düşük veya yüksek dozda; plazma glukoz seviyesini, insülin, trigliserit ve oksidatif stres seviyesini düşürdüğü görülmüştür. Bu nedenle probiyotik verilmesi metabolik sendrom belirtilerini baskıladığından metabolik sendromda alternatif tedavi olabileceği düşünülmüştür (Park, 2013).

Isı ile inaktive edilmiş *Lactobacillus gasseri* (TMC0356)'in metabolik sendrom üzerindeki potansiyel sağlığa etkilerini ve muhtemel mekanizmasını araştırmak için ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada ratlar 5 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu standart diyet ile metabolik sendrom grubu yüksek yağ ve yüksek tuz içeren diyetle HFS; diğer üç grupta farklı miktarlarda TMC0356 eklenmiş HFS ile beslenmiştir. HFS diyetinin vücut kütesini, kan glukoz seviyesini, total kolesterol seviyesini ve kan basıncını artırdığı görülmüştür. Üç TMC0356 grubunda da ortalama besin ve enerji alımının diğer gruplara göre daha az olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak TMC0356'nın iştahı baskılayarak metabolik sendromda iyileşme gösterebildiği bildirilmiştir. Ek olarak sağlığı destekleyici etkisinin altında yatan sebebin inflamatuvar immün yanıtı artırması olabileceği düşünülmüştür (Shi, 2013).

Curcumin diğer bir deyişle diferuloylmethan, *Curcuma Longa* (zerdeçal)'ın rizomlarında bulunan ana doğal polifenoldür. Son 50 yılda yapılan ęalıřmalarda, zerdeğalin curcuminden kaynaklanan; diyabet, alerji, artrit ve alzheimer gibi hastalıklara karşı potansiyel olumlu etkisi ispatlanmıştır. Ratlar üzerinde yapılan ęalıřmalarda, curcuminin obezite ve insülin direnci üzerinde immünemodülatör etkisi olduğu görölmüştür (Pulido-Moran ve ark., 2016).

Aynı zamanda curcuminin, plazma serbest yağ asidi, kolesterol ve trigliserit seviyesini düşürdüğü; hepatik glikojeni artırdığı görölmüştür. Curcuminin aynı zamanda nöronlarda beta amiloid plak oluşumunu azaltıp, lipit metabolizmasını düzenlediği bildirilmiştir. Bu ve benzer pek çok ęalıřma curcuminin hiperlipidemi, insülin direnci, obezite ve tip 2 diyabet üzerinde güçlü etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Pulido-Moran ve ark., 2016).

Bu ęalıřmada deneysel metabolik sendrom oluşturulan ratlara tedavi amacıyla curcumin ve *L. acidophilus* probiyotiğinin tek tek ve kombinasyon halinde verilmesi durumunda insülin, resistin, leptin, adiponektin, apelin, nitrik oksit, total protein, albumin, glukoz, trigliserit ve total kolesterol değişimi ile insülin direncinin nasıl etkilendiği belirlenmeye ęalıřılacaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Metabolik Sendrom**

Sendrom X veya insülin rezistans sendromu olarak da bilinen metabolik sendrom (MS), insülin rezistansı, abdominal obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon gibi çeşitli metabolik bozuklukların bir araya gelmesiyle ortaya çıkan bir durumdur (Cornier ve ark., 2008).

Pek çok araştırmacı tarafından 21.yüzyılın en önemli tıbbi sorunu olduğu düşünülen MS'nin, dünyada ve ülkemizde giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite sebebi olduğu bilinmektedir (Hanson ve ark., 2002; Milici, 2010).

Beslenme alışkanlığında değişimler, hareketsiz yaşam tarzı, çevresel ve genetik etkenler sonucu oluştuğuna inanılan bu tablo üzerinde çokça araştırma yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda MS'nin, tip-2 diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalık (KVH) ve renal hastalık gelişme riskini arttırdığı görülmüştür (Reaven, 1988).

### **2.2. Metabolik Sendromun Tarihçesi**

MS ilk kez bir sendrom olarak Reaven (1988) tarafından tanımlanmıştır ve kendisi bu sendroma “sendrom X” adını vermiştir. Daha sonra araştırmacılar tarafından konuya eklemeler yapılmış ancak kriterler ortaya konmamıştır (Sarafidis ve Nilsson, 2006). Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation, WHO), 1998 yılında diyabet konusundaki bir raporunda (Alberti, 1998) bu konuda ilk adımı atmıştır (Sarafidis ve Nilsson, 2006).

### **2.3. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

WHO, International Diabetes Foundation (IDF), National Cholesterol Education Program (NCEP), *Adult Treatment Panel III (ATP III)*, *European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*, American Heart Association (AHA)/ National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) gibi çalışma grupları pek çok kriter grupları ortaya koymuştur ancak hala ortak bir kriter dizisi mevcut değildir (Alberti ve ark., 1998; Grundy ve ark., 2005; Huang, 2009).

Uygulama kolaylığından dolayı NCEP-ATP III hem klinikte hem de bilimsel çalışmalarda en sık kullanılan tanı kriteridir (Potenza, 2009).

WHO'ya göre Metabolik Sendrom Kriterleri (Alberti, 1998)

-İnsülin rezistansı (bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu), diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı, ayrıca aşağıdaki 4 kriterden en az ikisi;

1. Abdominal obezite (Vücut kitle indeksi  $> 30 \text{ kg/m}^2$  veya bel/kalça oranı; erkeklerde  $> 0,9$ ; kadınlarda  $> 0,85$  )
2. Dislipidemi (Trigliserit seviyesi  $> 150 \text{ mg/dl}$  veya HDL; erkeklerde  $< 35 \text{ mg/dl}$  kadınlarda  $< 39 \text{ mg/dl}$ )
3. Hipertansiyon (Kan basıncı  $> 140/90 \text{ mmHg}$  veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak)
4. Mikroalbuminüri (İdrarla albumin atılımı  $> 20 \text{ } \mu\text{g/dk}$  veya albumin/kreatin oranı  $> 30 \text{ mg/g}$ )

NCEP ATPIII'e göre Metabolik Sendrom Kriterleri (NCEP, 2001)

1. Abdominal obezite (Bel çevresi; Erkeklerde  $> 102 \text{ cm}$  Kadında  $> 88 \text{ cm}$ )
2. Hipertrigliseridemi (Trigliserid düzeyi  $\geq 150 \text{ mg/dL}$  ( $\geq 1.69 \text{ mmol/L}$ ))
3. Düşük HDL düzeyi (Erkeklerde  $< 40 \text{ mg/dL}$  ( $1.04 \text{ mmol/L}$ ) Kadında  $< 50 \text{ mg/dL}$  ( $< 1.29 \text{ mmol/L}$ ))
4. Hipertansiyon (Sistolik  $\geq 130 \text{ mm Hg}$  veya Diastolik  $\geq 85 \text{ mm Hg}$ )
5. Artmış açlık kan glukozu (Açlık glukozu  $\geq 110 \text{ mg/dL}$  ( $6.1 \text{ mmol/L}$ ))

IDF'ye göre Metabolik Sendrom Kriterleri (Balcı, 2008)

1. Artmış açlık kan glukozu (Açlık plazma glukoz düzeyi  $> 100 \text{ mg/dl}$ )
2. Hipertrigliseridemi (Trigliserit düzeyi  $> 150 \text{ mg/dl}$ )
3. Düşük HDL düzeyi (Erkeklerde  $< 40 \text{ mg/dl}$  Kadınlarda  $< 50 \text{ mg/dl}$ )
4. Hipertansiyon (Kan basıncı  $> 130/85 \text{ mmHg}$ )
5. Abdominal obezite (Bel çevresi; erkekte  $> 94 \text{ cm}$  kadında  $> 80 \text{ cm}$ )

EGIR'a göre Metabolik Sendrom Kriterleri (Isomaa, 2003)

-İnsülin direnci veya hiperinsülinemi ve aşağıdaki 4 kriterlerden en az ikisi;

1. Artmış açlık plazma glukozu (Açlık plazma glukozu düzeyi  $> 110 \text{ mg/dl}$ )
2. Abdominal obezite (Bel çevresi; erkekte  $> 94 \text{ cm}$  kadında  $> 80 \text{ cm}$ )
3. Dislipidemi (Trigliserit düzeyi  $> 180 \text{ mg/dl}$  veya HDL  $< 40 \text{ mg/dl}$ )
4. Hipertansiyon (Kan basıncı  $> 140/90 \text{ mmHg}$ )



### TEMED'ye g6re Metabolik Sendrom Kriterleri (Gelmez ve ark., 2012)

- İnsülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet ve aşğıdaki 3 kriterden en az ikisi;

1. Hipertansiyon (Kan basıncı > 130/85 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak)
2. Dislipidemi (Trigliserit düzeyi > 150 mg/dl veya HDL; erkeklerde < 40 mg/dl kadınlarda < 50 mg/dl)
3. Abdominal obezite (Vücut kitle indeksi > 30 kg/m<sup>2</sup> veya Bel çevresi; erkeklerde > 94 cmkadınlarda > 80 cm)

### **2.4. Metabolik Sendromun Bileşenleri**

- Abdominal obezite
- Mikroalbuminüri
- Dislipidemi ( Hipertrigliseridemi; küçük ve yoğun LDL düzeyleri; düşük HDL düzeyleri)
- Bozulmuş fibrinoliz ve artmış koagülasyon ( Artmış fibrinojen düzeyi, artmış PAI-1 düzeyi, artmış von Willebrand faktör düzeyi)
- Glukoz intoleransı ( Bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, Tip II diyabet)
- İnsülin direnci
- Hipertansiyon
- Kronik inflamasyon belirteçleri ( Artmış C reaktif protein ve artmış IL-6 düzeyleri)
- Hiperürisemi
- Koroner Arter Hastalığı
- Non-Alkolik Yağlı Karaciğer
- Polikistik Over Sendromu (PCOS)
- Subklinik İnflamasyon
- Endotel Disfonksiyonu
- Hiperkoagülabilitate (Isomaa, 2003; İslamoğlu ve ark., 2008)

Metabolik sendromlu hastalarda görülen en yaygın bulgular; glukoz intoleransı, abdominal obezite, hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyleri ile karakterize dislipidemi ve artmış kan basıncıdır. Bunun yanısıra mikroalbuminüri ve hiperürisemi de yaygın olarak görülen bulgular arasındadır (Isomaa, 2003).

### 2.4.1. İnsülin Direnci

İnsülin normal metabolizma için gerekli, karbonhidrat, yağ ve protein molüküllerinden enerji sağlanmasında görevli bir hormondur. Karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek glikojen depolanmasını sağlarken kas ve yağ dokusunda glukozun depolanması ve kullanımını uyarır. İnsülin karbonhidrat metabolizması yanında protein ve lipit metabolizmasında da önemli rollere sahiptir (Gerich ve Dailey, 2004).

İnsülin direnci, insülinin normal etkilerine fizyolojik cevabın bozulduğu bir durumdur. Glukoz homeostazisinde insülin etkisinin bozulması ya da insüline verilen cevapta eksilme söz konusudur (Vaccaro ve ark., 2004).

Besin tüketimi ile metabolik sendrom arasında önemli bir ilişki olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırmalar diyetle alınan fruktozun obezite ve MS'ye sebep olabileceğini göstermektedir (Elliott ve ark., 2002). Bu sebeple metabolik sendrom modeli oluşturmak için yüksek fruktoz tüketimi yöntemi kullanılmaktadır. Farelerde yüksek fruktoz tüketimi; hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperinsulinemi ve insulin direncini oluşturmaktadır. Çünkü fruktoz, glukozu göre daha lipojeniktir ve genellikle trigliserid (TG) seviyelerini daha fazla yükseltir (Hwang ve ark., 1987; Hallfrisch, 1990).

İnsülin duyarlılığını ölçmek için insulin tolerans testi, insulin duyarlılık indeksleri, hiperinsulinemik oglisemik klemp testi, insulin direncinin değerlendirildiği homeostatik model (HOMA-IR), insulin-glukoz-C-peptid oranları, oral glukoz tolerans testi gibi çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Ancak insulin direncinin ölçümü pratikte oldukça zordur (Altuntaş, 2001). Bunlar arasında altın standart insülinin intravenoz olarak sabit bir hızda infuze edildiği ve kan glukozunun sık aralıklarla ölçüldüğü oglisemik klemp tekniğidir. Glukoz infuzyonunun plato hızı insülin duyarlılığı için kritik ölçümdür. Ancak bu yöntem de invaziv olup deneyimli kişilerin varlığını gerektirdiğinden sık kullanılamamaktadır (Miranda ve ark., 2005). Bunlardan dolayı belirlenmesi kolay olan ve taramalarda sıklıkla kullanılabilen Homeostasis model of assesment-insulin resistance (HOMA-IR) formülü geliştirilmiştir (Bonora ve ark., 2000).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık serum insulin düzeyi } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık serum glukoz düzeyi } (\text{mg/dl})}{405}$$

### 2.4.2. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, pankreasın insülin salgısının tamamen veya nisbi yetersizliği, insülin direnci veya her ikisinin sonucu olarak gelişen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile süregelen, en belirgin özelliği hiperglisemi olan bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır. DM, eski çağlardan beri bilinmekte ve günümüzde de önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Toplumda sayıları git gide artan diyabet hastalarının % 80–90'ını tip 2 DM'li hastalar oluşturmaktadır. Akut ve kronik komplikasyonları ile ölüme neden olabilen DM'nin akut metabolik komplikasyonlarının kontrol altına alınmasında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Ancak vasküler komplikasyonları nedeniyle önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (Koloğlu, 1996).

Aşağıda DM için tanı kriterleri verilmiştir (Koloğlu, 1996)

A. Açlık plazma glukoz değerlerine göre;

- Açlık plazma glukozu <100 mg/dl = normal
- Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl = bozulmuş açlık glukozu (BAG)
- Açlık plazma glukozu  $\geq$ 126 mg/dl = diabetes mellitus

B. OGTT değerlerine göre;

- 2. saat plazma glukozu <140 mg/dl = normal
- 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl = bozulmuş glukoz toleransı (BGT)
- 2. saat plazma glukozu  $\geq$  200 mg/dl = diabetes mellitus

### 2.4.3. Bozulmuş Glukoz Toleransı

Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanısı oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile açlık plazma glukozu 126 mg/dL'nin altında bulunan hastalarda konulmaktadır. Açlık plazma glukozu normal olan hastalarda OGTT 2. saat değerinin 140 mg/dL den yüksek, fakat 200 mg/dL den düşük olması bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlanmaktadır. Böyle hastaların yaklaşık % 30'unda 10 yıl içinde diabetes mellitus gelişme riski vardır (Koloğlu, 1996).

Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda diabetes mellitusun makrovasküler komplikasyonlarından olan kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksektir (Koloğlu, 1996).

#### **2.4.4. Bozulmuş Açlık Glukozu**

Açlık kan glukozu 126 mg/dL ile 100 mg/dL'nin arasında olan hastalarda insülin salınımının ilk fazı bozulmuş olabilir ve diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişme riskini yüksek olduğu bu durum bozulmuş açlık glukozu olarak tanımlanmaktadır (Koloğlu, 1996).

#### **2.4.5. Abdominal Obezite**

Günümüzde obezite ülkemizde ve dünyada büyüyen bir sağlık sorunu olmakta, pek çok hastalığa risk oluşturmaktadır. Obezite tıbbi bir sorun olmakla birlikte sosyal ve ekonomik etkiler de barındırmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda fiziksel aktivite yetersizliği gibi faktörler obezite gelişiminde rol oynarken, sosyoekonomik düzeyi daha düşük toplumlarda ise gıda bulma sıkıntısı ve tek yönlü beslenme obezite gelişimine sebep olmaktadır (Vague, 1956).

Android (santral-erkek-viseral ) tip ve jinoid (kadın) tip olmak üzere, vücut yağ dağılımına göre iki farklı obezite türü vardır. Bel/kalça oranının kadında  $>0,80$  (BKO), erkekte  $>0,95$  olması santral obeziteye işaret eder. Santral obezitenin insülin direnci, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok sağlık sorununa sebep olduğu bilinmektedir. Bu hastalıkların ortaya çıkmasında vücuttaki total yağdan çok, bel çevresindeki yağın sorumlu olduğu düşünülmektedir (Vendrell ve ark., 2004).

Obezitenin tip-2 DM için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Obezite tip-2 DM'da görülen hepatik insülin direncini artırmaktadır. Bunun yanı sıra Tip-2 DM hastalarının %80'inin obez olduğu bilinmektedir (Unwin ve ark., 1997).

Beden Kitle İndeksi (BKİ) ilk kez Qutelet tarafından 1835 yılında tanımlanmıştır. Ağırlık (kg) / boy (m)<sup>2</sup> formülü ile hesaplanmaktadır. BKİ'nin 30 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde bulunması obezite kabul edilmektedir (Silha ve ark., 2003).

#### **2.4.6. Hipertansiyon**

Hipertansiyon, erişkin popülasyonun yaklaşık dörtte birini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Periferik arter hastalığı, inme, myokard infarktüsü, kalp yetersizliği ve kronik böbrek yetersizliği gibi hastalıklar için bilinen en yaygın risk faktörüdür. Oldukça yaygın olarak görülmesine ve tedaviyle mortalite oranının azalmasına rağmen,

hipertansif hastalar, sağlık hizmetleri gelişmiş tlkeler de dahil tüm dünyada yetersiz tedavi edilmektedir (Reaven ve Strom, 2003; İmamoğlu, 2005).

Son güncel kılavuz olan JNC (Joint National Committee)'nin 7. raporuna göre sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzerinde ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanmıştır (Chobanian ve ark., 2003). Günümüzde hipertansiyon için kan basıncı sınırı 140/90 mmHg kabul edilmektedir. Sistemik kan basıncı, kalbin kanı sistemik dolaşıma pompalaması sırasında kanın arter üzerinde oluşturduğu basınçtır. Kan basıncı, kardiyak atım x periferik vasküler direnç olarak formüle edilebilmektedir (Reaven ve Strom, 2003).

Hipertansiyon sınıflaması tanı, tedavi ve korunmanın planlanmasında oldukça önemlidir. Araştırmalar sonucunda sürekli olarak güncel kılavuzlar geliştirilmektedir. Yüksek Kan Basıncının nlenmesi, Saptanması, Değerlendirilmesi ve Tedavisi için Yedinci Ortak Ulusal Komite Raporu (JNC7), Avrupa Hipertansiyon Derneği Avrupa Kardiyoloji Derneğinin 2003'te yayınladığı Arteriyel Hipertansiyona Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu (ESH/ESC 2003), kılavuzlarındaki sınıflamalar günümüzde yaygın olarak kullanılan kriterler arasındadır (Chobanian ve ark., 2003).

Araştırmalara göre hipertansiyonun görülme insidansı, obezitedeki artış ile birlikte artmaktadır. Obez kişilerde hipertansiyon prevalansının %50'lere yaklaştığı görülmüştür. Obezite ile ilişkili hipertansiyonun patofizyolojisinde insülin direnci, leptin, tuza duyarlılık ve uygunsuz sempatik sinir sistemi rol oynamaktadır (Kenchiah ve ark., 2002).

#### **2.4.7. Aterojenik Dislipidemi**

Dislipidemi lipoproteinlerin fazla üretimi veya eksikliğinden kaynaklanan bir lipoprotein metabolizması bozukluğudur. Yüksek plazma TG ve düşük HDL-K düzeyleri genellikle küçük, yoğun LDL partikülleriyle birlikte olmakta ve birlikte aterojenik lipoprotein fenotipini oluşturur. Aterojenik dislipidemi abdominal obezite ve insülin direnci gibi metabolik sendromun bir parçası durumundadır. Bu, aterojenik lipoprotein fenotipinin önemini ve muhtemelen LDL-K'nin önüne de geçtiğini ortaya koyabilir çünkü KVH'sı olan pekçok hastada hiperkolesterolemi ile kıyaslandığında bu üçlü triadın daha fazla grldğu bilinmektedir (TEMD, 2015).

Ek olarak non-HDL-K ve apolipoprotein B (Apo-B), KAH riski için LDL-K'den daha iyi belirteç olabilirler. Non-HDL-K, bütün aterojenik lipoproteinlerle

taşınan kolesterolün ölçümüdür ve LDL partikülleri başta olmak üzere, VLDL, ara yoğunluklu lipoprotein (IDL), kalıntı (remnant) lipoproteinler, şilomikronlar (ve kalıntıları) ve lipoprotein (a)'den oluşmaktadır. Partikül sayısına gelince, bir Apo-B molekülü her lipoprotein partikülü üzerinde bulunmaktadır, bu nedenle Apo-B çoğunlukla, riskli lipoprotein konsantrasyonunda hakim belirleyici olduğu bildirilmiştir (TEMĐ, 2015).

## **2.5. Metabolik Sendromun Prevalansı**

Metabolik sendrom 2000'li yılların epidemik hastalığı olarak görülmektedir, görülme sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Çeşitli faktörlere (Yaş, cinsiyet, yaşam tarzı, genetik faktörler, etnik köken) göre hastalığın prevalansı popülasyonlar arasında değişiklik göstermektedir (Cameron ve ark., 2004; Gogia ve Agarwal, 2006; Türkoğlu, 2006).

2001-2005 yılları arasında Türkiye'de erişkinlerde (20 ve yaş üzeri) metabolik sendrom sıklığını tespit etmek amacıyla 47 ilde 87 noktada, 4.264 kişi ile gerçekleştirilen Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) verilerine göre, kırsal ve kentsel bölgeler arasında hastalığın görülme sıklığı (33.9 ve 33.8) açısından belirgin bir farklılık bulunmadığı görülmüştür. NCEP ATP III kriterlerine göre kadınlarda %39.6, erkeklerde %28, 20 yaş ve üzeri popülasyonda ise cinsiyet ayrımı olmaksızın %33.9 oranında metabolik sendrom görüldüğü saptanmıştır (Uğural, 2006).

**Tablo 1.** Çeşitli ülkelerde metabolik sendrom prevalansları (Cornier ve ark.,2008)

Ülke	n	Yaş	Prevalans (%) -	
			Erkek	Kadın
Avustralya	11,247	>25	24,4	19,9
Brezilya	1,242	40-74	25,9	40,9
Çin	15,540	35-74	9,8	17,8
Danimarka	2,493	41-72	18,6	14,3
Filipinler	4,541	>20	14,3	14,1
Finlandiya	2,182	24-39	13	13
Fransa	3,770	30-64	11	8
Güney Kore	40,698	20-82	5,2	9
Hindistan	2,650	>20	17,1	19,4
İran	10,368	>20	24	40,5
İrlanda	890	50-69	21,8	21,5
İspanya	2,540	35-64	22	28,8
İsveç	5,047	46-68	20,6	20,6
İtalya	1,198	40-74	26,8	23,7
Kamerun	1,573	24-74	0	0
Kanada	2,058	>18	30,6	29,2
Macaristan	13,383	30-60	6,7	9,8
Meksika	2,158	20-69	28,5	25,2
Peru	1,878	20-80	18,1	18,1
Rusya	146	25-89	66,9	66,9
Tayvan	5,936	20-80	18,3	13,6
Tunus	863	>40	14,6	30,8
Türkiye	4,259	20-90	28	39,6
Umman	1,419	20-99	19,5	23
Yunanistan	2,282	>18	25,2	14,6

## 2.6. Metabolik Sendromun Nedenleri

Normal şartlarda insan yapısında bulunan, alınan fazla kalorinin yağ olarak depolanmasını sağlayan gen, insanların gıda bulamadıkları durumda enerji depo etmesine yardımcı olmaktadır. Ancak günümüzde yiyeceklerin fazla yağ, tuz ve şeker içermesi, insan yapısındaki yağları depo etme özelliği ile birleştiğinde, sağlığı olumsuz etkilemektedir. Metabolik sendrom oluşumunda en etkili faktörler: fiziksel inaktivite ve obezitedir. Bunun yanısıra son yıllarda tüketimi oldukça artan fruktozun da MS gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (Ritz, 2007; Rutledge ve Adeli, 2007; Grundy, 2008; Alberti ve ark., 2009).

## **2.7. Fruktoz**

### **2.7.1. Kimyasal Yapısı**

Birçok meyve ve sebze de bulunan basit bir şeker olan fruktoz, 6 karbonlu (heksoz) bir polihidroksiketondur. Glukoz ile aynı kimyasal formüle ( $C_6H_{12}O_6$ ) sahip olmasına rağmen, 1. karbonunda aldehit grubu içeren glukozdan farklı olarak, 2. karbonunda bir keton grubu bulunmaktadır. Fruktoz yiyeceklerde serbest olarak bulunabildiği gibi, glukoz ile birleşerek sukrozun (sakkaroz, sofr şeker i) yapısında da bulunabilir. Sukroz 1 molekül fruktoz ve 1 molekül glukozun  $\alpha$ -1,4 glikozit bağıyla bağlanmasıyla oluşan bir disakkarittir. Saf ve kuru haldeki fruktoz, kristal beyaz, kokusuz bir katıdır. Diğer şekerlere göre çözünürlüğünün fazla olması ve oldukça tatlı olmasından dolayı sık sık tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır (Tappy ve Le, 2010; Tran ve ark., 2009).

### **2.7.2. Fruktozun Emilimi, Taşınması ve Hücreye Giriş i**

Besinlerdeki fruktoz; ya saf fruktoz (monosakkarit yapıda) ya da sukroz (disakkarit) halinde bulunur. Fruktoz sindirime uğ ramadan direk emilirken; sukroz, incebağırsakta sukraz enzimi tarafından fruktoz ve glukoz olarak parçalandıktan sonra emilir. Emilen fruktoz sonrasında karaciğ ere gönderilir. Glukoz ya basit difüzyonla ya da GLUT-2 denilen taşıyıcının aracılığıyla kolaylaştırılmış difüzyonla hücreler arası boşluğ a ve oradan kapiler kana geçer. Araştırmacılar, mukozal dokuda gerçekleş en fruktoz emiliminin GLUT-5 taşıma proteinlerinin yardımıyla kolaylaştırılmış difüzyon ile gerçekleş tiğini düşünmektedir. Bu yolda fruktoz, fruktoza özgü bir taşıyıcı olan GLUT-5 yolu ile barsak hücresine alınır. Glukozun aksine bu işlem enerji gerektirmez. Bağırsak hücresine alınan fruktoz daha sonra enterositteki GLUT-2 taşıyıcıları üzerinden kana verilir. Enterosit içinde fruktozun bir kısmı laktata dönüşürken bir kısmı da trioz fosfatlar üzerinden glukoz a çevrilmektedir (Stipanuk ve Marsha, 2006).

Fruktoz metabolizması karaciğ erde gerçekleş mektedir. Karaciğ ere taşınan fruktoz burada fruktokinaz enzimi tarafından fosforilasyona uğ ratılarak fruktoz-1-fosfata dönüşmektedir. Daha sonra, fruktoz-1-fosfat aldolaz B tarafından gliseraldehit ve dihidroksiasetonfosfata ayrılmaktadır. Gliseraldehit ve dihidroksiasetonfosfat; gliseraldehit-3-fosfata dönüşebilmektedir. Glikokinaz tarafından glukozun fosforilasyonu karaciğ erdeki glukoz metabolizmasında oran belirleyici birinci adım,



fosfofruktokinaz ise ikinci adımdır (Bizeau ve Pagliassotti, 2005). Fruktozdan fruktoz-1-fosfatın oluşum basamağı ise hız kısıtlayıcı fosfofruktokinaz enziminden bağımsızdır. Böylece, fruktoz fosfofruktokinaz üretimini inhibe etmek için sitrat ve ATP den gelen engelleyici sinyallerin olduğu kontrol noktasını pas geçmektedir. Metabolizmasındaki bu farklılık, karaciğerde fruktozun glukozu göre daha hızlı bir şekilde, lipogenezis için gliserol-3-fosfat ve asetil-CoA'ya dönüşmesini sağlamaktadır (Emad, 2009).

Fruktoz karaciğerde karbonhidrat metabolizmasını önemli derecede etkilemektedir. Vücuda alınan glukozu az miktarlarda fruktoz eklenmesi insanlarda karaciğerde glikojen sentezini arttırmaktadır. Bunun yanı sıra fruktoz alımı Tip 2 diyabetli kişilerde glisemik yanıtı azaltmaktadır. Fakat YFMŞ gibi kaynaklardan aşırı miktarda fruktoz alındığı zaman, karaciğerde lipogenezis için hazır bir karbon kaynağı oluşturduğundan olumsuz etkiler ortaya çıkmaktadır (Parker ve ark., 2010).

Hücre içine glukoz girişi insülin bağımlı GLUT-4 transport sistemiyle gerçekleşirken fruktozun hücreye girişi bağımsız bir taşıma sistemi olan GLUT-5 ile olur. GLUT-4 sadece insüline cevap olarak glukoz alımlarını artıran, böylece glukozu kandan uzaklaştıran yağ ve kas hücrelerinde bulunur (Parker ve ark., 2010).

Glukoz alımı, insülin salınımını artırır dolayısıyla leptin salınımını artırdığı için doyum hissi sağlamaktadır. Ancak fruktoz insülin salınımını etkilememektedir. Bu sebeple iştahı etkileyen önemli bir hormon olan leptin; aşırı fruktoz alımında dahi düşük olabilmektedir. Leptin seviyesinin düşük olmasıysa, doyumluk hissinin sağlamadığından obeziteyle ilişkilidir (Parker ve ark., 2010).

Ayrıca fruktoz metabolizmasının ürik asit seviyesini etkilediği bilinmektedir. Ürik asit, nükleotid metabolizmasının bir ürünüdür ve karbonlanmış içeceklerdeki YFMŞ, hiperurisemiya sebep olan reaktif dikarbonillerin önemli bir kaynağıdır (Lo ve ark., 2008). Son zamanlarda YFMŞ içeren ürünlerin aşırı tüketilmesinin gut hastalığındaki artışta etkili olduğu söylenmektedir (Arromdee ve ark., 2002). Yapılan pek çok araştırmada, özellikle yüksek kan basıncına sahip hastalarda, fruktoz tüketiminden sonra ürik asit seviyesinde arttığı bildirilmektedir. Ürik asit seviyesinin artışı ise koroner hastalıklarda bir risk faktörü olabilmektedir (Pietro ve ark., 2006).

### 2.7.3. Fruktozun Diyetsetel Kaynakları

Diyetle alınan sukrozun çoğu meyve-sebze, bal gibi yüksek konsantrasyonda fruktoz içeren besinlerden gelmektedir. Bunun yanısıra günümüzde gıdalarda çokça kullanılan yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMSŞ) önemli bir fruktoz kaynağıdır (Korkmaz, 2008).

Çikolata, kek, şekerlemeler, reçel, gazlı ve tatlandırılmış içecekler (kola, meyve suyu, meyveli soda, soğuk çay vb.) gibi besinlerde kullanılan YFMSŞ, son yıllarda kullanımını en fazla artan gıda katkı maddesidir (Korkmaz, 2008).

1970'lerde kişi başı günlük 0,5 g dan az tüketilen fruktoz, günümüzde 85-100g tüketilmektedir. Üstelik bu miktarın çoğunu endüstriyel fruktoz oluştururken, meyve sebzedden gelen fruktoz miktarı 15g'ı geçmemektedir. Fruktoz tüketiminin bu kadar artmasının önemli bir sebebi doğunluk hissi oluşturmadığından kişide daha fazla yeme isteği uyandırmasıdır. Günden güne tüketimi artan fruktoz sağlık açısından büyük bir risk oluşturmaktadır (Basciano ve ark., 2005; Gaby, 2005; Korkmaz, 2008).

Yüksek fruktozlu mısır şurubunun tercih edilme nedenleri (Bulut ve Mir, 2011)

- Glukoz gibi doğunluk hissi oluşturmaması (Böylece ürünün daha çok tüketilmesini sağlaması)

- Kuvvetli bir tatlandırıcı olması ve sukrozdan 2, glukozdan ise 3 kat daha fazla tatlandırması (Sükroz 100, früktoz 173 ve glukoz 74 birim)

- Maliyetinin az olması

- Uzun raf ömrü

- Nemlendirme özelliği

- Osmotik kararlılık

- Diğer ürünlerle kolay karışabilmesi

## 2.8. Probiyotikler

### 2.8.1. *Lactobacillus acidophilus*

Probiyotikler, bağırsaktaki mikrobiyal kompozisyonunun düzenlenmesi, bağırsak bariyeri bütünlüğünün korunması ve inflamatuvar cevabın düzenlenmesi de dahil olmak üzere konakçı üzerinde olumlu etkileri olan canlı bakterilerdir (Gareau ve ark., 2010). Probiyotiklerin uluslararası alanda kabul edilen tanımıysa, yeterli miktarda uygulandığında konakçı sağlığında yarar oluşturan canlı mikroorganizmalardır. Böylece

probiyotikler; immün yanıtı modüle eder, bakteriyel ürünleri ve ölü hücreleri ortadan kaldırır (Gibson ve Roberfroid, 1995).

Son zamanlarda, bağırsak mikrobiyal organizmalarının, obezite, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık gibi karmaşık metabolik fenotiplerin gelişimine müdahale ettiğine dair artan kanıtlar bulunmaktadır (Backhed ve ark., 2004; Dumas ve ark., 2006; Wen ve ark., 2008; Kootte ve ark., 2012). Bunun yanı sıra probiyotiklerin vücut ağırlığı artışı, yağ dokusu kitlesi, leptin ve kolesterol düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Diyetle indüklenen hiperglisemi ve hiperinsülinemi probiyotik takviye ile kontrol edilebilmektedir. Bununla birlikte, klinik delillerin çoğu yetişkin ve hayvan çalışmalarından gelmektedir (Huang ve ark., 2013; Park ve ark., 2013; Kovatcheva-Datchary ve Arora, 2013).

## **2.9. Serumda Bazı Biyokimyasal Parametreler**

Yağ dokusu, iştahı, insülin duyarlılığını, enerji tüketimini, inflamasyonu ve bağışıklığı etkileyen sinyalleri gönderen ve bunlara cevap veren adipositokinleri sekrete eden aktif bir organdır (Matsuda ve ark., 2002).

Leptin, adiponektin ve resistin, enerji regülasyonu, glukoz ve lipid metabolizması ile üreme, immünolojik ve kardiyovasküler fonksiyonlarda önemli rol oynayan hormonlardır. Adipositokinlerin metabolik sendromun patogenezinde yer aldığı gösterilmiştir (Li ve ark., 2013).

### **2.9.1. İnsülin**

İnsülin hormonu pankreasın langerhans adacıklarının beta hücrelerinden sentezlenen, çift zincirli bir polipeptittir (Ası, 1999). İnsülin ilk kez 1922'de Banting ve Best tarafından pankreastan izole edilmiştir. Karbonhidrat metabolizması üzerine büyük etkiler gösterdiğinden insülin her zaman kan şekeri ile birlikte ifade edilmektedir (Guyton ve Hall, 2006).

İnsülin hormonun en önemli görevi kan glukoz düzeylerini glukagon ile birlikte kontrol etmesidir (Günay ve ark., 2013). Hiperglisemi gelişimine bağlı olarak, insülin hormonu salgılanmaktadır (Kalaycıoğlu ve ark., 2006). Böylece insülin, kandan dokulara glukoz geçişini artırarak kan glukoz düzeylerini düşürmektedir (Koz ve ark., 2010; Sarsılmaz, 2011).

Bunun yanı sıra insülin karaciğerde glikojen sentezini artırarak kandaki glukozun doku ve hücrelere glikojen şeklinde depo edilmesini sağlamaktadır. İnsülin hormonu deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) sentezlerini artırarak büyüme ve farklılaşmayı hızlandırmaktadır. İnsülin aynı zamanda anabolizan etkisiyle, amino asitlerin vücut proteinlere dönüşmesini sağlayarak hücre büyümesini artırmaktadır (Kalaycıoğlu ve ark., 2006).

İnsülin yetersizliği, hücrenin glukozu kullanamaması ve kanda biriken glukozun böbrekten atılması ile sonuçlanır. Toplumda şeker hastalığı olarak ifade edilen diabetes mellitusa neden olmaktadır (Özden, 2014). İnsülin karbonhidrat metabolizmasını etkilediği kadar yağ ve protein metabolizmasını da etkilemektedir. Diyabetli kişilerde ketoasidoz, arterioskleroz sebebiyle ölüm sıklıkla görülmektedir (Guyton ve Hall, 2006).

### **2.9.2. Resistin**

Adipositokinlerin metabolik sendromun patogenezinde yer aldığı gösterilmiştir ve bu moleküllerden bir tanesi resistindir (Steppan ve ark., 2001). Resistin, 2001 yılında keşfedilen 114 amino asitli bir adiposit türevi sitokindir. İnsülin direncinin gelişmesindeki rolünden dolayı resistin olarak adlandırılmıştır (Steppan ve ark., 2001). Resistin, adiposit farklılaşması ve lipid birikimi sırasında düzenlenir (Kim ve ark., 2001). Resistin artışı, insülin direnci, inflamasyon, metabolik bozukluk, ateroskleroz ve akut koroner sendroma neden olabilmektedir (Li ve ark., 2013).

Plazma resistin düzeylerindeki değişiklikler incelenmiş ve düzeyinin gün boyunca kararlı olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni resistinin yemek yemeye düzenlenmediği gerçeğidir (Reilly ve ark., 2005).

Sağlıklı insanlarda normal plazma resistin konsantrasyonu aralığı hala belirsizdir. Bildirilen ortalama değerler 2 ve 40 ng/ml arasında değiştiği bilinmektedir (Yannakoulia ve ark., 2003; Reilly ve ark., 2005; Yaturu ve ark., 2006; Baker ve ark., 2006; Lee ve ark., 2007). Çoğu çalışma, ortalama konsantrasyonları 5 ila 10 ng/ml arasında olduğunu bildirmişlerdir (Baker ve ark., 2006; Yaturu ve ark., 2006; Lee ve ark., 2007). İnsanlardaki serumdaki resistinin ana kaynağı makrofaj olduğu düşünülmektedir (Savage ve ark., 2001; Osawa ve ark., 2005). Makrofajların obezitede yağ dokularına sızdığı ve sistemik insülin direncini indükleyen sitokinler saldı

bildirilmiştir. Resistin sekresyonu bu sızan makrafajlardan olmaktadır (Xu ve ark., 2003).

Artmış serum resistin düzeyleri insülin direnci (Luo ve ark., 2009; Sadashiv, 2012) ve metabolik sendrom (Pirvulescu ve ark., 2012) ile ilişkilidir. Birçok çalışma, resistinin indüklediği insülin direncinin mekanizmasını açıklığa kavuşturmaya çalışsa da, resistin ve insülin arasındaki ilişki hala tam olarak bilinmemektedir.

Hayvan çalışmaları, resistinle obezite, insülin direnci ve diyabet arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir (Lay ve ark., 2001; Way ve ark., 2001). Farelerde resistin adipositlerden salgılanır ve obezitede serum seviyeleri artar. Resistin geninin karaciğerde fazla ekspresyonu insülin direncini arttırırken, kan şekerini düşürür. Bu nedenle, yüksek serum resistin düzeylerinin kemirgenlerde insülin direncine neden olduğu bildirilmiştir (Rangwala ve ark., 2004).

Deneyisel obezite modelinde resistin, obezitenin artması ile artmış ve insülin eylemlerinde bozulmaya neden olduğu bulunmuştur (Steppan ve ark., 2001). Kontrollerle karşılaştırıldığında obez insanlarda ve farelerde daha yüksek seviyelerde görüldüğü bildirilmiş (Savageve ark., 2001; Vendrell ve ark., 2004), ancak kilo kaybıyla düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (Valsamakis ve ark., 2004).

Serum resistin düzeylerinde cinsiyet etkisi de görülmüştür. Bu sebeple kadınlar üzerinde yapılan araştırmada; kadın obez hastalarda serum resistinin, kilo, yağ kütlesi, bel çevresi ve C reaktif protein ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, çok değişkenli analizde, sadece yağ kütlesiyle ilişkili olarak kalmıştır. Serum resistin seviyesinin obez bayanlarda metabolik sendrom varlığı veya MS faktörlerinin oluşumuyla ilgili olmadığı görülmüştür. Kadınlarda kilo, bel çevresi ve özellikle yağ kütlesi ile serum resistinin korelasyon gösterdiği, vücut kitle indeksinin kendisinin serum resistin ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir. Özetle, serum resistin, CRP, vücut ağırlığı, yağ kütlesi ve bel çevresi ile korelasyon göstermiştir (De Luis ve ark., 2009).

Chedrauia ve ark. (2014), yaptığı çalışmada, MS'li postmenapozal kadınların, adiponektin düzeylerinin düşüklüğüne ilaveten MS'sizlere kıyasla leptin, resistin, insülin ve HOMA-IR düzeylerinde anlamlı derecede yükselme olduğunu bildirmiştir.

Öte yandan Chu ve ark.(2008), postmenopozal MS'li kadınların obez ve obez olmayan premenopozal kadınlara kıyasla daha yüksek leptin ve resistin, düşük

adiponektin ve grelin düzeyleri sergilediğini bildirmiştir. MS'li kadınlarda bulunan daha yüksek resistin düzeyleri bu çalışmayı desteklemektedir.

Koreli kadınlar ile yapılan başka bir çalışmada ise, MS'li postmenopozal kadınların, sendroma sahip olmayanlara kıyasla, adiponektin ve resistin düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (Park ve ark., 2009).

Resistin'in sağlıklı kişilerde (Chen ve ark., 2005) ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde; HDL kolesterolü ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (Shetty ve ark., 2004; Chen ve ark., 2005).

### **2.9.3. Leptin**

Leptin, adipoz dokudan salgılanan, hipotalamusta anoreksijenik yolları uyararak, gıda alımını ve vücut ağırlığını düzenleyen bir adipokindir (Ahima ve ark., 2000). Leptin, vücut yağ kompozisyonunun önemli bir düzenleyicisidir ve proinflamatuvar sitokinleri indükler. Obezitede trombosit agregasyonunu destekler ve makrofaj köpük hücre oluşumuna neden olur. Yüksek serum leptin konsantrasyonları metabolik sendrom ile kuvvetli bir şekilde ilişkilidir (Yoon ve ark., 2011).

Yağlanmanın artması, leptin sekresyonunu tetikleyerek lipolizin uyarılmasına ve periferik dokudaki lipogenezin azalmasına yol açarak, yeterli vücut yağ rezervinin korunmasına yardımcı olur. Bununla birlikte, yüksek fruktoz diyetinin kronik tüketimi yağlanmanın artmasına neden olabilir, bu da artan dolaşımdaki leptin düzeylerine neden olur ve leptin direnci oluşturur. Leptin direnci, diyet kaynaklı obezitenin indüksiyonu ile ilişkilidir. Curcumin tedavisinin azalmış yağ kitlesi ile ilişkili olan plazma leptin seviyelerini düşürerek leptin direncini azalttığı bildirilmiştir (Shapiro ve ark., 2008).

### **2.9.4. Adiponektin**

Adiponektin, insülin duyarlılığının ve doku iltihabının anahtar düzenleyicisi olarak düşünülen anti-inflamatuvar özelliğe sahip bir adipokindir. Bu protein sadece adipositler tarafından sentezlenir ve kanda çok yüksek konsantrasyonlarda bulunur ancak seviyesi vücut yağının miktarı ile ters orantılıdır (Ahrwar ve ark., 2014). Kan glukozu ve lipidlerin aksine, adiponektin seviyeleri gün içinde dalgalanmamakta ve adiponektini güvenilir bir biyobelirteç haline getirmektedir (Lindberg ve ark., 2017).

Adiponektinin obezite, inflamasyon, insülin direnci ve metabolik sendrom arasındaki etkileşimde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Adiponektin

düzeyindeki değişikliklerle MS'nin gelişimi arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada başlangıçta düşük plazma adiponektin düzeylerinin ve takip esnasında adiponektin düzeylerinde azalmanın, artmış MS riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (Lindberg ve ark., 2017).

Yapılan son çalışmalar adiponektin ile insülin duyarlılığı, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Yağ dokusundan salgılanan bir protein olan adiponektinin, yağ dokusu fazla olan bireylerde daha az salgılandığı görülmüş, bununla beraber insülin direnci ve metabolik sendromda artış görülmüştür. Son zamanlarda iki adiponektin reseptörü tanımlanmış ve genlerindeki genetik değişiklikler metabolik sendromun özellikleriyle ilişkilendirilmiştir (Vasseur, 2006).

Adipoz dokuda üretiliyor olsa da, plazma adiponektin düzeyleri özellikle visseral obezitede azaldığı gibi tip 2 DM ve MS varlığında da azalmaktadır (Hotta ve ark., 2000). Düşük adiponektin seviyelerinin tip 2 DM ve MS riskini artırdığı görülmüştür (Lihn ve ark., 2005; Kim ve ark., 2013; Saisho ve ark., 2013). Dahası, düşük adiponektin seviyeleri, dislipidemi, IR ve inflamasyon ile korelasyon göstermektedir (Lindberg ve ark., 2017).

Adiponektin, karaciğer ve iskelet kasındaki insülin hareketlerini düzenleyen (hepatik insülin duyarlılığını artırır, kasta enerji oluşumunu sağlayan oksidasyonu artırır) bir sinyal molekülü olarak görev yapıyor olabilir (Ahirwar ve ark., 2014). Adiponektinin, AMPK aktivasyonu yoluyla iskelet kasında glukoz taşıyıcı GLUT-4 ile glukoz alımı artışı da dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (Kadowaki ve ark., 2006; Yamauchi ve Kadowaki, 2008). Bunun yanı sıra adiponektinin yağ asidi oksidasyonunu uyarırken hepatik glikoneogenezi ve lipolizi önlediği bildirilmiştir (Rabe ve ark., 2008).

Yapılan bir sistematik derlemede, leptinin MS'li kişilerde daha yüksek olduğu, ancak adiponektinin daha düşük olduğu ( $<4$  mg / ml) ve MS'de bunların paradoksal etkileri gösterilmiştir. Daha yüksek L/A oranı, leptin ve adiponektinden ayrı olarak MS tanı ölçütleri için daha iyi bir biyolojik belirteç olduğu görülmüştür. Ayrıca HMW adiponektinin ( $<2,5$  mg / ml) MS tanı kriterleri için en güvenilir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür (Falahi ve ark., 2015). Benzer şekilde bir başka çalışmada

leptin/adiponektin oranının, tek başına adiponektin ve leptinden daha iyi bir metabolik sendrom belirteci olduğu görülmüştür (Zhuo ve ark., 2009).

1532 erkek ve 1856 bayan arasında yapılan bir kohort araştırmasında, L/A oranının metabolik sendrom ile anlamlı derecede ilişkili olduğu ve tek başına HOMA-IR'nin ötesinde metabolik sendrom riski hakkında önemli bilgiler sağladığı bildirilmiştir (Yoon ve ark., 2011).

Artmış fruktoz tüketimi sadece visseral obeziteye neden olmakla kalmaz aynı zamanda makrofaj infiltrasyonu, inflamatuvar adipokinlerin üretimi ve dolaşımdaki adiponektinin azalması gibi visseral adipoz dokuda inflamatuvar değişiklikleri tetiklemektedir (Marek ve ark., 2015).

### **2.9.5. Apelin**

Apelin, 77 amino asit ön propeptidinden türetilen, dört aktif izoforma (apelin-12, 13, 17 ve 36) sahip bir peptittir. Merkezi sinir sistemi ve hipotalamus, böbrek, akciğer, yağ dokusu ve iskelet kasları dahil periferik dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. Bunlardan apelin-13 en yüksek bolluk ve etkinliğe sahiptir (Kuba ve ark., 2007).

Apelin adipoz doku (başta adipositler) tarafından üretilir, aynı zamanda akciğer, meme bezi, testis, kas ve beyin gibi birçok dokuda üretilir. Apelin / APJ sistemi, kardiyovasküler, sıvı ve anjiyojenik homeostaz ve enerji metabolizması gibi sayısız fizyolojik fonksiyonlarla ilgilidir (Kuba ve ark., 2007; Knauf ve ark., 2013; Sawane ve ark., 2013; Chapman ve ark., 2014; Alfarano ve ark., 2015).

Yağ dokusunda apelin üretimi, açlık ve tokluk, insülin seviyesi (Boucher ve ark., 2005), hipoksi (Kunduzova ve ark., 2008), büyüme hormonu ve tümör nekroz faktör düzeyleri gibi faktörlerle düzenlenir (Rayalam ve ark., 2008).

İnsülin, adipoz doku apelin ekspresyonunu uyarırken, apelin, insülin sekresyonunu inhibe eder (Boucher ve ark., 2005; Rayalam ve ark., 2008). Yapılan bir çalışmada, apelinin insülin sekresyonu üzerindeki inhibisyon rolü ele alınmıştır (Sörhede Winzell ve ark., 2005). Buna karşın, apelinin hipoglisemik özellikleri 2008'de bir glukoz tolerans testi sırasında farelerde keşfedilmiştir. Bu etki hem obez insüline dirençli hem de kontrol farelerinde gözlenmiştir (Dray ve ark., 2008).

Ayrıca, apelin/APJ (G protein bağlı reseptör) sistemi, diyabet ve diyabetik komplikasyonlar da dahil olmak üzere farklı patolojilerin gelişiminde rol almaktadır



(Castan-Laurell ve ark., 2012; Sawane ve ark., 2013; Wu ve ark., 2014). Bir adipokin olarak apelin, adipogenezin ve lipolizin düzenlenmesinde APJ reseptörü ile bağlanması yoluyla önemli bir rol oynar (Castan-Laurell ve ark., 2012).

Yapılan çalışmalar, apelinin insülin duyarlılığını düzenlediğini, glukoz kullanımını teşvik ettiğini ve diyabet ile ilişkili farklı dokularda kahverengi adipogenezini artırdığını düşündürmektedir. Üstelik apelin, APJ reseptörüne bağlanarak diyabetik komplikasyonların düzenlenmesinde de yer almaktadır. Bunun yanısıra diyabetteki böbrek hipertrofisini düzeltir. Apelinin obezite ile ilişkili kardiyak hipertrofiyi normalleştirdiği bildirilmiştir (Ma ve ark., 2014).

Yapılan bir araştırmaya göre yüksek plazma apelin konsantrasyonlarının, erkeklerde diyabet riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu ancak kadınlarda olmadığı görülmüştür. Buna göre plazma apelininin erkeklerde diyabet riski açısından yararlı bir biyogösterge olduğu düşünülmüştür (Ma ve ark., 2014).

Apelin-13'ün yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerde, ayrıca normal ve insülin dirençli farelerde glukoz toleransını ve glukoz kullanımını artırdığı bulunmuştur (Dray ve ark., 2008). Dahası, normal ve obez farelerde 14 gün süreyle intraperitoneal apelin verilmesi, gıda alımını veya insülin, leptin ve trigliserid düzeylerini değiştirmeksizin, vücut adipozitesini düşürürken, adiponektin düzeylerini arttırdığı görülmüştür (Higuchi ve ark., 2007). Tip 1 diyabetli fare modelinde, apelin-13 tedavisi, pankreatik adacık kitlesini ve insülin üretimini önemli ölçüde iyileştirdiği bildirilmiştir (Chen ve ark., 2011).

Ratlarda apelinin adipoz dokudaki glukoz taşınımı üzerindeki uyarıcı etkisi henüz belgelenmemiştir, ancak apelinin, insan adipoz doku eksplantlarında AMPK'ya bağımlı bir şekilde glukoz taşınmasını aktive ettiği gösterilmiştir (Attané ve ark., 2011).

Apelin, insülin dirençli obez farelerin iskelet kası ve yağ dokusunda (AT) glukoz kullanımını stimüle ettiği, (Dray ve ark., 2008; Attane ve ark., 2012) ayrıca diyabetle indüklenen böbrek hipertrofisi, renal enflamasyonu, albüminüriyi normalleştirdiği görülmüştür. Sonuç olarak, apelin / APJ sistemi, diyabetin ve komplikasyonlarının tedavisinde potansiyel bir terapötik hedef haline gelmiştir (Attane ve ark., 2012).

Birçok çalışmada, obez veya diyabetik hastalarda plazma apelin konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (Castan-Laurell ve ark., 2011). Yapılan son

çalışmalar plazma apelin düzeyinin diyabetin yeni bir biyobelirteci olabileceğini göstermiştir (Ma ve ark., 2014).

T1D'de apelin yükselmesi, insülin eksikliğini telafi edebilir; ancak diğer taraftan apelinin sentez ve salgılanması da güçlü bir tetikleyicisi olan insülin tedavisi ile açıklanmaktadır (Boucher ve ark., 2005).

T1D hastaları genellikle obez olmadıkları için, obezitenin muhtemelen plazma apelinin önemli bir belirleyicisi olmadığı düşünülmektedir. Aslında, BKİ ve apelinemi arasında hiçbir korelasyon görülmemiştir (Castan-Laurell ve ark., 2011).

Habchi ve ark. (2014), tip 2 DM'de dolaşımdaki apelin konsantrasyonlarının, glikatlanmış hemoglobin (HbA1c) ile negatif olarak korelasyona girdiğini göstermiştir ve apelinemi daha iyi bir glisemik kontrol ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, tip 2 DM'de gözlenen apelin artışı, T1D'de olduğu gibi, insülin direncini direkt olarak azaltmak için adaptasyon bir mekanizma olabileceği ve insülin direnci azaltıldığında, apelinin azalmasını sağlayacağı bildirilmiştir.

Apelin olgun adipositlerdeki serbest yağ asidi salınımını azaltarak adipogenez baskılamaktadır. Dahası, apelinin yetersiz olduğu farelerde; abdominal adipozitenin ve serbest yağ asidi düzeylerinin arttığı görülmüştür (Yue ve ark., 2011). Bununla birlikte, insan adipoz dokusunda akut apelin uyarımı AMPK fosforilasyonunu indükleyebilir; bazal veya izoproterenol ile uyarılan lipoliz üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı bildirilmiştir (Attane ve ark., 2011).

Apelin aynı zamanda bağırsak glukoz emilimine katılmaktadır. Apelin oral yoldan verildiğinde, GLUT-4 indüklenirken, enterosit seviyesinde sodyum glukozeko taşıyıcısı SGLT-1'in miktarının azaldığı, bu da glukozun bağırsakta emilimini artırdığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar, bağırsağa karbonhidrat gelmesiyle, apelinin parakrin sekresyonu ve insülin sekresyonu yoluyla kendi absorpsiyonunu arttırdığını göstermektedir (Dray ve ark., 2013).

İnsülin dirençli obez farelerin apelin ile sürekli tedavisinin, AMPK aktivasyonu yoluyla iskelet kasında yağ asidi oksidasyonunu arttırdığı görülmüştür (Attané ve ark., 2012). Bu tedavinin obezite ile ilişkili bir kalp yetmezliği modelinde, yağ asidi ve glukoz oksidasyonundaki düşüşü önleyebileceği bildirilmiştir (Alfarano ve ark., 2015).

### 2.9.6. Nitrik oksit

Nitrik oksit (NO) serbest radikal özelliğine sahip, renksiz ve uçucu bir gazdır (Kılınç ve Kılınç, 2003). Nitrik oksit, serbestçe hücre membranından geçebilen, haberci bir sinyal molekülüdür (Sugita ve ark., 2005). NO, yarı esansiyel olan arjinin amino asitinden sentezlenir ve 2.dk'da biyolojik sistemden kaybolur (Kılınç ve Kılınç, 2003; Durante ve ark., 2007). Üzerinde yük taşımadığı ve eşleşmemiş elektronu olduğu için, hücreden hücreye hiçbir engelle karşılaşmadan geçebilmektedir. NO, eşleşmemiş elektron bulundurması nedeniyle radikal bir moleküldür ve düşük konsantrasyonlarda önemli rollere sahiptir (Türköz ve Özerol, 1997).

Beden kitle indeksiyle ve NO çıkışı arasında pozitif bir ilişki vardır. Şiddetli obezlerde NO çıkışı azalmaktadır, bu eksiklik kilo kaybıyla düzeldiği görülmüştür (Maniscalco ve ark., 2007). NO'nun yiyecek alımı ile direkt ya da indirekt olarak ilişkili olduğu düşünülmektedir. Obezitenin diyetle tedavisi boyunca, hipotalamik doyumluk merkezinde NO üretimi gittikçe artmaktadır. Nöropeptitlerle bağlantılı yiyecek tüketiminde NO santral regülatör olabileceği düşünülmektedir (Jang ve ark., 2007). Ancak yoğun yapılan egzersiz ile NO yapımı azalmaktadır (Keçetepen ve Dursun, 2006).

NO damar kan basıncı homeostazında, düz kaslarının tonusunun ve nöral iletinin düzenlenmesinde, önemli rol oynayan biyolojik habercidir (Türköz ve Özerol, 1997; Katz ve ark., 1999; Kılınç ve Kılınç, 2003). Nitrik oksit sitoplazmik guanilat siklazı aktive ederek damar düz kaslarında gevşemeyi sağlar. Kan damarlarında kanın akış hızı arttığında endotelde yıkıcı stres (Shear stres) denen mekanik bir kuvvet ortaya çıkar. Endotelde yıkıcı stres meydana gelince de NO sentez ve salınımı artar bu da kan akış hızını yavaşlatır (Kılınç ve Kılınç, 2003).

Koroner arter hastalıklarında; trombosit membranında üretilen trombosit bağımlı NO üretimi azalmaktadır. NO'nun azalması trombosit fosfolipitlerinin artmasına neden olduğu bildirilmiştir (Tretjakovs ve ark., 2000).

NO'nun;

- Düz kasların gevşemesinde,
- Nörotransmitter olarak sinir sisteminde,
- İmmün sistemde düzenleyici,
- Böbrek ve bağırsaklarda tuz ve suyun emilmesinde düzenleyici,

- Hücreleri sitotoksik etkiye karşı koruyucu,
- Antioksidan olarak görevleri vardır (Kılınç ve Kılınç, 2003).

### **2.9.7. Total protein**

Kan plazmasında 300 farklı protein varlığı bilinmektedir ve bunların toplamı total protein olarak ifade edilmektedir. Fonksiyonel görevlerinin yanı sıra vücutta enerji kaynağı olarak da kullanılan bu proteinlerin bazıları sadece bazı fizyolojik veya patolojik durumlarda plazmada bulunurlar. Normalde intrasellüler sıvılarda bulunan bazı çözünen proteinler, hücre hasarı olduğunda hücre dışı ve damar içi sıvılara geçebilmektedir.

Albumin karaciğerde sentezlenen ve kanda en fazla bulunan proteindir. Yetişkinlerde serum albumin düzeyleri 3,5-5,3 g/dL arasındadır. İnsan serum albumini bir serbest sistein aminoasiti ve 17 disülfid köprüsü içermektedir. Sağlıklı bir bireyde günde 12-14 g albumin üretilmektedir. Albuminin % 42'si plazmada bulunurken, geri kalanı ekstravasküler kompartmanlardadır. Sağlıklı kişilerde böbreklere gelen albuminin neredeyse tamamı geri emilir ve idrarla kayıp çoğunlukla 10-20 mg/günü geçmemektedir. Ancak albumin karaciğerde depo edilememektedir (Nicholson ve ark., 2000; Koşan,2002; Immanuel ve Sanjaya, 2006).

Albumin, kan pH'sının ayarlanmasını ve kapiller membran permeabilitesinin düzenlenmesini sağlar. Serbest radikallerin temizlenmesinde, trombosit fonksiyonları ve plazma onkotik basıncının düzenlenmesinde görevlidir. Aynı zamanda albumin hem, kalsiyum, magnezyum, gibi metabolizma için önemli yada toksik etkileri olan birçok molekülün de vücuttaki dağılımında önemli etkisi bulunmaktadır. Albumin östrojen, tiroksin, bilirubin, serbest yağ asitleri ve kortizol, penisilin gibi birçok ilacın bağlanmasında ve taşınmasında görevlidir (Kuller ve ark., 1991; Smi ve ark., 1993; Nelson ve ark., 2000).

Globulin, albumine benzer şekilde kandaki en önemli protein fraksiyonlarından olup (Dukes, 1993; Turgut, 1995), kandaki düzeyi çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlara bağlı olarak değişebilmektedir (Yoshida, 1991; Batamuzi ve ark., 1996). Globulin, sodyum klorür, sodyum sülfat, magnezyum sülfat gibi elektrolit içeren, zayıf tuzlu solüsyonlarda çözünebilir, yüksek molekül ağırlıklı bir proteindir (Turgut, 1995).

Kanda 32 g olan globulin proteini, lenfotik dokularda üretilmekte olup yapısının büyük çoğunluğunu immunoglobulinler oluşturmaktadır (Turgut, 1995; Russel ve Roussel, 2007). İmmunoglobulinler iki ağır, iki hafif zincir içeren glikoproteinlerdir ve hayvanlarda çeşitli immunoglobulinler (IgA, IgM ve IgE) bulunmaktadır (Kaneko ve ark., 1997).

### **2.9.8. Glukoz**

Monosakkaritlerden biri olan glukoz, dekstroz veya üzüm şekeri de denir. Normal durumda kandaki düzeyi 100 ml kanda 65-80 mg civarındadır. Ancak diyabette seviyesi artmaktadır. Yapısında 6 karbon vardır ve bileşimindeki hidroksil gruplarından (OH) dolayı tatlı lezzete sahiptir. Kompleks karbonhidratların bileşiminde en çok bulunan monosakkarittir. En çok bulunduğu yiyecekler; üzüm ve üzümden yapılan yiyecek ve içecekler ile baldır. Glukoz suda kolayca eriyerek gerçek çözelti oluşturur. Birçok hayvan türünde glukozdan askorbik asitten yapılır. Glukozun indirgenmesi sonucu sorbitol oluşur (Baysal, 2009).

### **2.9.9. Trigliserit**

Trigliseritler, gliserolün üç hidroksil grubu ile yağ asitlerinin ester bağıyla bağlanmasıyla oluşurlar (Öncü, 2009). Trigliserid için normal düzey 150 mg/dl nin aşağısı kabul edilir. 150-199 arası sınırdadır, 200– 500 yüksek ve 500mg/dl'nin üstü çok yüksek trigliserid düzeyleri olarak belirlenmiştir. Trigliseridler karbonhidratların fonksiyonlarına benzer şekilde, vücudun enerji ihtiyacını karşılamak için kullanılır. Yağ asitlerinin depo şekli olan trigliseridlerin yapısında çoğunlukla farklı yağ asitleri bulunmaktadır. Trigliseridlerin sentezlenmesi için yağ asitlerinin aktif şekli olan açıl – CoA ve gliserol, 3 fosfat ve gereklidir. Trigliseridler omurgalıların karaciğer, böbrek, barsak ve yağ dokusu hücrelerinde aktif olarak sentezlenmektedir. Trigliseridler indirgenmiş oldukları için, karbonhidrat ve proteinden daha yüksek enerji depo etmektedirler. Karbonhidrat ve proteinlerin oksidasyonundan ise yaklaşık 4 kcal/g elde edilirken, bir yağ asidinin tam oksidasyonu ile 9 kcal/g elde edilmektedir (Öztürk, 2009).

## **2.10. Antioksidan maddeler**

Antioksidanların insan sağlığı üzerindeki birincil etkisi, serbest radikalleri ortadan kaldırmasıdır. Oksijen canlı sistemler için oldukça toksiktir ve metabolik faaliyetler sırasında oksijen, reaktif oksijen türleri olarak adlandırılan süperoksit, hidrojen peroksit, tekli (singlet) oksijen ve hidroksil radikallerine dönüştürülebilir (Meral ve ark., 2012).

Vücutta antioksidanların varlığında, oksidatif strese bağlı hasarlar büyük oranda azalmaktadır. Antioksidanlar, hidrojen atomu vericisi olarak etki gösterir ve zincir oluşturan radikalleri daha az reaktif türlere dönüştürürler. Antioksidanlar, lipit peroksidasyonunu, proteinlerin çapraz bağlanmasını ve DNA mutasyonunu engeller. Antioksidanlar, dört farklı mekanizma ile oksidanları etkisizleştirir (Memişoğulları, 2005).

Temizleme (Scavenging) etkisi: Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde meydana gelmektedir.

Baskılama (Quencher) etkisi: Bu etki, oksidan maddelere bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme şeklinde olmaktadır ve çoğunlukla flavonoidler tarafından yapılmaktadır.

Onarma etkisi: Oksidanların oluşturduğu hasarı ortadan kaldırma şeklinde etki göstermektedirler.

Zincir koparma etkisi: Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleyen bu etki hemoglobin ve E vitamini tarafından yapılır (Meral ve ark, 2012).

### **2.10.1. Curcumin**

Curcumin, bir polifenol olmakla birlikte, Curcuma longa kökünden türetilmiştir (Sunagawaa ve ark., 2015). Curcuma longa'nın önemli bir aktif bileşeni olan Curcumin, uzun zamandır baharat ve gıdalarda renklendirici madde olarak (köri, hardal ve patates cipsi gibi çeşitli gıdalarda) kullanılmıştır (Okada ve ark., 2001; Joe ve ark., 2004). En son yapılan araştırmalar curcuminin çeşitli fizyolojik faaliyetlere sahip olduğunu ortaya koymuş ve dünya çapında dikkatin curcumin üzerine yoğunlaşmasına sebep olmuştur (Sunagawaa ve ark., 2015). Curcumin; güçlü antioksidan aktivite, anti-inflamatuar ve kanser önleyici özellikler gibi birçok farmakolojik aktiviteye sahiptir (Kuhad ve ark., 2007).

Curcumin büyük bir potansiyele sahip yeni bir ilaç olarak görülmekte ve birçok ülkede supplement olarak kullanılmaktadır. Hindistan'da curcumin içeren zerdeçal körilerde kullanılmıştır, Japonya'da çay ile sunulur, Tayland'da kozmetikte kullanılır, Çin'de renklendirici olarak kullanılır, Kore'de içecekler ile verilir, Malezya'da antiseptik olarak kullanılır, Pakistan'da insanlar gastrointestinal rahatsızlıktan kurtulmak için onu bir anti-inflamatuar madde olarak kullanır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde hardal sosunda, peynirde, tereyağda ve cipste, koruyucu ve renklendirici olarak kullanılır. Curcumin, kapsüller, tabletler, merhemler, enerji içecekleri, sabunlar ve kozmetik gibi çeşitli formlarda pazarlanmaktadır (Gupta ve ark., 2012). Curcuminin, pankreatik b-hücre fonksiyonunu, glukoz toleransını ve insülin direncini iyileştirdiği bildirilmiştir (Kuroda ve ark., 2005; Jang ve ark., 2008; Seo ve ark., 2008) ve tip 2 diyabet gelişimini önlemek için etkili bir ajan olabileceği düşünülmüştür.

Jang ve ark. (2008), yaptığı çalışmaya göre; yüksek yağ ile beslenmiş hamsterlara curcumin verilmesinin, HOMA-IR'yi, insülin, leptin, trigliserid, serbest yağ asidi ve TC'nin plazma seviyelerini ve hepatik kolesterol ile trigliserit düzeylerini düşürdüğünü göstermektedir. Sonuç olarak, supplement olarak sağlanan curcumin yağ asidi ve kolesterol biyosentezinin baskılanmasına aracılık ederek, yüksek yağ ile beslenen hamster modelinde diyet kaynaklı hiperlipidemini önlenmesinde etkilidir. Bunun yanı sıra, karaciğerde yağ asidi  $\beta$  oksidasyonunu uyarır. Ayrıca, birçok çalışma, curcuminin hipokolesterolemik özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (Ramirez-Tortosa ve ark., 1999; Asai ve ark., 2001).

Chuengsamarn ve ark. (2012) yaptığı klinik araştırmada, ön diyabetlilere 9 ay boyunca 250 mg curcumin veya plasebo verilmiştir. Sonuç olarak, plasebo grubunda % 16.4'ü diyabet gelişirken, curcumin grubunda diyabet gelişmediği ve b-hücresi işlevinde ve insülin direncinde iyileşme olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, curcuminin DM'nin başlamasını önleyebileceğini ve diyabetle ilişkili olayların riskini azaltabileceğini göstermektedir.

Klinik bir araştırmada, sağlıklı bireylerde 6 g zerdeçalın tek doz olarak alımı, postprandiyal serum insülin düzeylerini arttırdığı ancak plazma glukoz düzeylerini veya glisemik indeksi etkilemediği bildirilmiştir (Wickenberg ve ark., 2010).

Yapılan bir araştırmada, curcuminin diyabetik ratlarda oksidatif stresi azaltarak, kan glukoz ve glikat hemoglobin düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (Arun ve ark., 2002).

Selvi ve ark.(2015), yaptıkları çalışmada, curcumin tedavisinin yüksek fruktoz diyeti ve yağdan zengin bir diyetle beslenen ratlarda vücut ağırlığını ve kan glukoz düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir.

Yüksek fruktoz veya yüksek yağ içeren diyet, oksidatif stresin gelişmesine yol açmaktadır. Ayrıca, oksidatif stres şiddeti, fruktoz açısından zengin bir diyet tüketildiğinde, yağdan zengin bir diyet alındığına kıyasla daha fazla olmaktadır. Curcumin uygulaması, antioksidan savunma sistemlerini geliştirerek redoks dengesini geliştirmektedir. Böylece, curcuminin diyetle indüklenen oksidatif strese karşı koruyucu rolü, obezite ve tip 2 DM'nin erken evrelerinde görülen oksidatif stres aracılı komplikasyonların tedavisinde yararlı olabileceği dşnlmştir (Selvi ve ark., 2015).

Yüksek fruktozlu diyetle beslenen farelerde curcuminin metabolik komplikasyonlar üzerine yararlı etkileri araştırılan bir çalışmada, curcuminin, yüksek fruktoz nedenli hiperlipidemi ve hepatik steatozu önlediği grlmştir (Selvi ve ark., 2015).

Moleküler seviyede, curcuminin çeşitli sinyal moleküllerini modüle ettiği gösterilmiştir. Curcumin hedefe ve hücrenel içeriğe bağlı olarak upreglasyona veya downreglasyona neden olabildiği bildirilmiştir (Gupta ve ark., 2012).

Ayrıca, biyoteknoloji teknikleri kullanan çok sayıda çalışma, curcuminin çeşitli kronik hastalıklarla ilişkili hücre içi sinyal yollarını düzenlediğini bildirmiştir (Shehzad ve Lee, 2013).

Curcumin birçok hastalığa karşı terapötik etkinliğe sahip olmasına rağmen, curcuminle ilgili en büyük sorunlardan birisi zayıf gastrointestinal absorpsiyon, hızlı metabolizma ve çoğunlukla oral yoldan absorbe edilmeden elimine olmasından kaynaklanan zayıf biyoyararlanımdır (Anand ve ark., 2007). Bu nedenle, bu özellikleri iyileştirerek curcuminin biyoyararlanımı geliştirmek için çaba gösterilmektedir. Curcuminin metabolik yolunu bloke edebilen adjuvanlar, bu polifenolün biyoyararlılığını arttırmak için yaygın şekilde kullanılmaktadır (Shoba ve ark., 1998).

Örneğin, yalnızca 2 gr curcumin alan insanlarda serum seviyesi, ya tespit edilemeyen ya da oldukça düşük miktarda bulunmuştur, fakat piperinin eř zamanlı



uygulanması, curcuminin biyoyararlanımında % 2000 oranında bir artış sağlamıştır (Shoba ve ark., 1998). Üstelik, piperinin, kurkuminin biyoyararlanımını arttırmada etkisi, insanlarda ratlara göre çok daha fazla olduğu gösterilmiştir (Anand ve ark., 2007).

Curcuminin biyoyararlanımını arttıran diğer umut verici yaklaşımlarda, nanopartiküller (Tiyaboonchai ve ark., 2007), lipozomlar (Li ve ark., 2005), miseller , (Suresh ve Srinivasan, 2007) fosfolipid kompleksleri (Liu ve ark., 2006) ve yapısal analoglar (Ohori ve ark., 2006; Preetha ve ark., 2007)'dir.

Curcuminin şu ana kadar doz sınırlayıcı toksisiteyi bilinmemektedir ve 12 gr/gün dozunda insanlar tarafından herhangi bir yan etki yapmadan tüketilmektedir (Manjunatha ve ark., 2006).

Metabolik sendrom, dünyada ve ülkemizde erişkin toplumun yaklaşık üçte birinde bulunmakta ve yaşla birlikte artması, morbidite ve mortalite artışına neden olması nedeniyle giderek büyüyen bir toplumsal sağlık sorunu haline gelmektedir. Metabolik sendrom gelişiminde poligenik yatkınlık etkili olsa da modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromunun seyri alevlendirmektedir. Yüksek fruktozlu diyabetojenik diyetin, metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık ve tip 2 DM gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. Gıda üreticileri yiyeceklerin tatlılığını artırmak için giderek daha fazla mısır şurubu kullanmaktadır. Ancak büyüyen deneysel bulgular, aşırı fruktoz alımının, insülin direnci dislipidemi, abdominal obezite gibi metabolik anormalliklere yol açtığını göstermektedir. Aşırı diyetsel fruktoz alımı, trigliseride dönüşmekte, böylece karaciğerde lipit birikimi artmakta ve kan lipit seviyesi yükselmektedir. Hücre içi sistemik lipit seviyesinin belirli bir süre yüksek seyretmesi oksidatif stresi ve inflamasyonu artırmakta böylece kan glukoz seviyesinin yüksekliğine sebep olan insülin direncini tetikleyebilmektedir (TEMD, 2009).

Probiyotikler diyetle tetiklenen obezite modellerinde yaygın olarak araştırılmaktadır, ancak farklı probiyotik türleri aynı aileden olsalar dahi, obezite ve lipit birikimi üzerinde farklı etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden probiyotik suşların etkilerini, farklı hayvan hastalık modelleri üzerinde incelemek gerekmektedir. Çalışmalarda, çeşitli laktobasilus suşları içeren probiyotik yoğurtların ratlarda; plazma insülin trigliserit ve kan glukozu seviyesini düşürdüğü görülmüştür (Park, 2013).

Bu çalışmada deneysel olarak metabolik sendrom oluşturulan ratlara tedavi amaçla curcumin ve *L. acidophilus* probiyotiğinin tek tek ve kombinasyon halinde verilmesi durumunda insülin, resistin, leptin, adiponektin, apelin ile nitrik oksit düzeyleriyle total protein, albumin, trigliserit, total kolesterol ve glukoz düzeylerinin ve insülin direncinin nasıl etkilendiğini belirlemeyi amaçladık.



### 3. MATERYAL ve METOT

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Araştırma Yeri ve Hayvan Materyali

Çalışmada ağırlıkları 300-550 gr arasında değişen 10-12 haftalık 50 adet erkek Sprague-Dawley ırkı erişkin rat kullanıldı. Ratlar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışmamız 2016/50 numaralı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu izniyle ilerlemiştir. Çalışma boyunca  $22\pm 2$  °C'lik oda sıcaklığı, %60 nem oranı, 12/12 saat aydınlık/karanlık ortamı sağlanmıştır. Deneysel hayvanları çalışma boyunca *ad libitum* olarak beslenmiştir (Tablo 2. ).

**Tablo 2.** Standart rat yemi içeriği.

<b>Temel Besin Maddeleri</b>
Kuru madde (en az) %88
Ham protein (en az) %24
Ham selüloz (en çok) %7
Ham kül (en çok) %8
Ham yağ (en az) %6
Tuz (en çok) %1
Metabolik enerji 2650 kcal/kg

##### 3.1.2. Probiyotik Süspansiyonunun Hazırlanması

Çalışmada tedavi amacıyla kullanılacak olan probiyotik özellikte olduğu bilinen *L. acidophilus* bakterisi liyofilize olarak temin edildi. Liyofilize haldeki bakteri MRS broth ile sulandırıldıktan sonra, canlılık ve saflık kontrolü için MRS agara inokule edildi. Canlı ve saf olduğu belirlenen kültürden 500 ml MRS içerisine 1 ml miktarında eklenip 35°C'de 48 saat inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda sıvı kültürden  $10^9$ 'a kadar FTS ile süspansiyonlar hazırlandı. Bu süspansiyonlardan 3'er adet MRS agara ekim yapıp 35°C'de 48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında üreyen bakteri kolonileri sayıldı ve ana kültürdeki bakteri miktarı hesaplandı. Hesaplama sonrasında ana kültürde  $10^{10}$  kob/ml bakteri olacak şekilde süspansiyon yapıldı ve tedavi amacıyla

kullanılacak olan *L. acidophilus* probiyotik süspansiyonu hazırlandı (Park ve ark., 2006).

## 3.2. METOT

### 3.2.1. Deneme Planı

Araştırmada 10'ar rat içeren 5 grup oluşturuldu.

**Grup 1 (n=10) (kontrol grubu) (K):** Kontrol grubu olarak tasarlandı ve hayvanlar standart rat yemi ile 8 hafta beslendi.

**Grup 2 (n=10) (metabolik sendrom grubu) (MS):** Standart rat yemi ile beslendi ve içme suyuna hergün taze olarak %20 oranında fruktoz karıştırılarak *ad libitum* olarak verildi.

**Grup 3 (n=10) (metabolik sendrom grubu +Curcumin ) (MSC):** Standart rat yemi ile beslendi ve içme suyuna %20 oranında fruktoz içme suyu ile karıştırılarak her gün taze olarak hazırlandı *ad libitum* olarak tüketmesi sağlandı. Denemenin son 4 haftasında tedavi amacı Curcumin 100 mg/kg/gün olarak 0,5 ml içme suyunda çözdürülerek oral gavaj yoluyla verildi.

**Grup 4 (n=10) (metabolik sendrom grubu+probiyotik grubu) (MSL):** Standart rat yemi ile beslenerek içme suyuna %20 oranında fruktoz karıştırılarak *ad libitum* olarak verildi ve denemenin son 4 haftasında tedavi amacı ile *L. acidophilus* probiyotiği  $2 \times 10^8$  kob/ml/gün içecek şekilde oral gavaj yoluyla verildi (Nguyen ve ark., 2007).

**Grup 5 (n=10) (metabolik sendrom grubu+Curcumin+probiyotik grubu) (MSLC):** Standart rat yemi ile beslendi ve içme suyuna %20 oranında fruktoz karıştırılarak *ad libitum* olarak 8 hafta verildi ve denemenin son 4 haftasında tedavi amacı ile *L. acidophilus* probiyotiği  $2 \times 10^8$  kob/ml/gün içecek şekilde ve Curcumin 100 mg/kg/gün olarak 0,5 ml içme suyunda çözdürülerek oral gavaj yoluyla verildi.

Sekiz haftalık deneme süresinin sonunda ratlar 12 saat öncesinden aç bırakılarak sadece normal içme suyu içmelerine izin verilerek teker teker tartıldı. Ratlara %10 ketasol (0,8-1.3ml/kg) ve %2 basilazin (2-5 mg/kg) IP olarak uygulanarak uyutuldu ve kalpten kan örnekleri alındı.

Kan örnekleri laboratuvar ortamında 20 dk bekletilip pıhtılaşması sağlandıktan sonra +4 C° 10 dk 1550 x g santrifüj edilerek serumları çıkartılarak alikotlara bölündü. Serumlar analizlerde kullanılana kadar -80 C° de muhafaza edildi.

### 3.2.2. Serumda, İnsülin, Resistin, Leptin, Adiponektin, Apelin ve Nitrik Oksit Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi

**Serumda Leptin Düzeyinin Belirlenmesi:** Serumda Leptin düzeyinin belirlenmesi için rat spesifik Sun-long marka Leptin hormon kiti (sunlong) kullanıldı. ELISA testinin saptama aralığının 4 ng/ml-0,06ng/ml ve saptayabildiği en düşük konsantrasyonun da 0,01 ng/ml olduğu bildirilmiştir. Test metoduna göre öncelikle tüm solüsyonlar kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Konsantre 30x olan yıkama solüyonu hazırlandı. Bunun için 20 ml konsantre yıkama tamponu 580 ml distile su ile karıştırıldı.

Stok standart solüsyonunda 5,4 ng/ml olup aşağıda belirtildiği şekilde dilüsyonları yapılarak hazırlandı. Standart hazırlanacak olan tüplerin içerisine 100 µl Standard Dilution tampon konuldu. İçerisine 100 µl Standard Dilution buffer kondu.

1. Tüpe stoktan 200 µL eklenerek ve karıştırıldı →3,6 ng/ml
2. Tüpe 1.tüpten 200 µL eklenerek ve karıştırıldı →2,4 ng/ml
3. Tüpe 2.tüpten 100 µL eklenerek ve karıştırıldı →1,2 ng/ml
4. Tüpe 3.tüpten 100 µL eklenerek ve karıştırıldı →0,6 ng/ml
5. Tüpe 4.tüpten 100 µL eklenerek ve karıştırıldı →0,3 ng/ml
6. Tüpe 5.tüpten 100 µL eklenerek ve karıştırıldı →0,15 ng/ml
7. 100 µl Standard Dilution tampon. →0 ng/ml

**Tablo 3.** Standart Çözelti Dilüsyonları

	S0	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
Standart konsantrasyonu(ng/ml)	5,4	3,6	2,4	1,2	0,6	0,3	0,15	0

Substrate reaktifi ışığa duyarlı olduğu için kullanılacağı zaman kapağı açıldı. Çalışma öncesinde kitin içinden çıkan tüm solüsyonlar oda sıcaklığına getirildi ve örnekler çözüldükten sonra santrifüj edildi. Örnekler sample diluent ile 1/5 oranında sulandırıldı. Başta ve sonda birer kuyucuk ta blank olarak ayrılarak bu kuyucuklara örnek diluent konuldu. Mikropleyitin ilk ve son 6 kuyucuğuna 50 µl standart dilüsyonları, diğer kuyucuklara da 50 µl örnekler konularak mikropleyt 37°C'de 30 dk inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkama

gerçekleştirildi. Tüm kuyucukların üzerine 50 µl streptavidin-HRP konjugat ilave edildi. Mikropleyt 37°C’de 30 dk inkübe edildi. Yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkama gerçekleştirildi. Sonrasında tüm kuyucuklara 50 µl Substrate A ve 50 µl Substrate B solüsyonları eklenerek karıştırıldı. Karanlık ortamda 37°C’de 15-30 dk inkübe edildi. Süre sonunda tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklenerek rengin maviden sarıya döndüğü gözlemlendi ve 15 dakika içinde 450 nm’ye ayarlanmış olan ELISA okuyucuda okutulmuştur. Belirlenen OD<sub>450</sub> değerleri Magellan Standard Tracker (V7-2) yazılımı ile standartlara ait OD<sub>450</sub> değerleri dikkate alınarak hesaplandı.

**Serumda İnsülin Düzeyinin Belirlenmesi:** Serumda İnsülin düzeyinin belirlenmesi için ratta spesifik Sun-long marka insülin hormon kiti (sunlong) kullanıldı. ELISA testinin saptama aralığının 15mU/ml-0,3mU/ml ve saptayabildiği en düşük konsantrasyonun da 0,05 mU /ml olduğu bildirilmiştir. Test metoduna göre öncelikle tüm solüsyonlar kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Konsantre 30x olan yıkama solüsyonu hazırlandı. Bunun için 20 ml konsantre yıkama tamponu 580 ml distile su ile karıştırıldı.

Stok standart solüsyonunda 18 mU/ml olup aşağıda belirtildiği şekilde dilüsyonları yapılarak hazırlandı. Standart hazırlanacak olan tüplerin içerisine 100 µl Standard Dilution tampon konuldu.

1. Tüpe stoktan 200 µL eklenerek ve karıştırıldı →12 mikromol/ml
2. Tüpe 1.tüpten 200 µL eklenerek ve karıştırıldı →8 mikromol/ml
3. Tüpe 2.tüpten 100 µL eklenerek ve karıştırıldı →4 mikromol/ml
4. Tüpe 3.tüpten 100 µL eklenerek ve karıştırıldı →2 mikromol/ml
5. Tüpe 4.tüpten 100 µL eklenerek ve karıştırıldı →1 mikromol/ml
6. Tüpe 5.tüpten 100 µL eklenerek ve karıştırıldı →0,5 mikromol/ml
7. 100 µl Standard Dilution tampon→0 mikromol/ml

**Tablo 5.** Standart Çözelti Dilüsyonları

	S0	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
Standart konsantrasyonu(mU /ml)	18	12	8	4	2	1	0,5	0

Substrate reaktifi ışığa duyarlı olduğu için kullanılacağı zaman kapağı açıldı. Çalışma öncesinde kitin içinden çıkan tüm solüsyonlar oda sıcaklığına getirildi ve örnekler çözüldükten sonra santrifüj edildi. Örnekler sample diluent ile 1/5 oranında sulandırıldı. Başta ve sonda birer kuyucuk ta blank olarak ayrılarak bu kuyucuklara sample diluent konuldu. Mikropleytin ilk ve son 6 kuyucuğuna 50 µl standart

dilüsyonları, diğer kuyucuklara da 50 µl örnekler konularak mikroplyet 37°C’de 30 dk inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkama gerçekleştirildi. Tüm kuyucukların üzerine 50 µl streptavidin-HRP konjugat ilave edildi. Mikroplyet 37°C’de 30 dk inkübe edildi. Yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkama gerçekleştirildi. Sonrasında tüm kuyucuklara 50 µl Substrate A ve 50 µl Substrate B solüsyonları eklenerek karıştırıldı. Karanlık ortamda 37°C’de 15-30 dk inkübe edildi. Süre sonunda tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklenerek rengin maviden sarıya döndüğü gözlemlendi ve 15 dakika içinde 450 nm’ye ayarlanmış olan ELISA okuyucusunda okutulmuştur. Belirlenen OD<sub>450</sub> değerleri Magellan Standard Tracker (V7-2) yazılımı ile standartlara ait OD<sub>450</sub> değerleri dikkate alınarak hesaplandı.

**Serumda Nitrik Oksit Düzeyinin Belirlenmesi:** Serumda Nitrik oksit düzeyinin belirlenmesi için Sun-long marka Nitrik oksit kiti (sunlong) kullanıldı. ELISA testinin saptama aralığının 45 mikromol/ml-1mikromol/ml ve saptayabildiği en düşük konsantrasyonun da 0,1 mikromol /ml olduğu bildirilmiştir. Test metoduna göre öncelikle tüm solüsyonlar kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Konsantre 30x olan yıkama solüsyonu hazırlandı. Bunun için 20 ml konsantre yıkama tamponu 580 ml distile su ile karıştırıldı.

Stok standart solüsyonunda 45 mikromol/ml olup aşağıda belirtildiği şekilde dilüsyonları yapılarak hazırlandı. Standart hazırlanacak olan tüplerin içerisine 100 µl Standard Dilution buffer konuldu.

1. Tüpe stoktan 200 µL eklenerek ve karıştırıldı →30 mikromol/ml
2. Tüpe 1.tüpten 200 µL eklenerek ve karıştırıldı →20 mikromol/ml
3. Tüpe 2.tüpten 100 µL eklenerek ve karıştırıldı →10 mikromol/ml
4. Tüpe 3.tüpten 100 µL eklenerek ve karıştırıldı →5 mikromol/ml
5. Tüpe 4.tüpten 100 µL eklenerek ve karıştırıldı →2,5 mikromol/ml
6. Tüpe 5.tüpten 100 µL eklenerek ve karıştırıldı →1,25 mikromol/ml
7. 100 µl Standard Dilution tampon→0 mikromol/ml

**Tablo 6 .** Standart Çözelti Dilüsyonları

	S0	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
Standart konsantrasyonu(mikromol/ml)	45	30	20	10	5	2,5	1,25	0

Substrat reaktif ışığa duyarlı olduğu için kullanılacağı zaman kapağı açıldı. Çalışma öncesinde kitin içinden çıkan tüm solüsyonlar oda sıcaklığına getirildi ve

örnekler çözüldükten sonra santrifüj edildi. Örnekler sample diluent ile 1/5 oranında sulandırıldı.

Başta ve sonda birer kuyucuk ta blank olarak ayrılarak bu kuyucuklara sample diluentkonuldu. Mikropleytin ilk ve son 6 kuyucuğuna 50 µl standart dilüsyonları, diğer kuyucuklara da 50 µl örnekler konularak mikropleyt 37°C’de 30 dk inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkama gerçekleştirildi. Tüm kuyucukların üzerine 50 µl streptavidin-HRP konjugat ilave edildi. Mikropleyt 37°C’de 30 dk inkübe edildi. Yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkama gerçekleştirildi. Sonrasında tüm kuyucuklara 50 µl Substrate A ve 50 µl Substrate B solüsyonları eklenerek karıştırıldı. Karanlık ortamda 37°C’de 15-30 dk inkübe edildi. Süre sonunda tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklenerek rengin maviden sarıya döndüğü gözlemlendi ve 15dakika içinde 450 nm’ye ayarlanmış olan ELISA okuyucuda okutulmuştur. Belirlenen OD<sub>450</sub> değerleri Magellan Standard Tracker (V7-2) yazılımı ile standartlara ait OD<sub>450</sub> değerleri dikkate alınarak hesaplandı.

**Serumda Resistin Düzeyinin Belirlenmesi:** Serumda Resistin düzeyinin belirlenmesi için ratta spesifik Resistin (Sun-red) kiti kullanıldı. ELISA testinin saptama aralığının 0,30 - 90 ng /mL ve saptayabildiği en düşük konsantrasyonun da 0,276 ng/mL olduğu bildirilmiştir. Test metoduna göre öncelikle tüm solüsyonlar kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Konsantre 30x olan yıkama solüsyonu hazırlandı. Bunun için 20 ml konsantre yıkama tamponu 580 ml distile su ile karıştırıldı.

Stok standart solüsyonunda 96 ng /mL (0,5 ml) olup aşağıda belirtildiği şekilde dilüsyonları yapılarak hazırlandı. Standart hazırlanacak olan tüplerin içerisine 100 µl Standard Dilution tampon konuldu.

**Tablo 7.**Standart Çözelti Dilüsyonları

	S0	S1	S2	S3	S4	S5
Standart konsantrasyonu(ng /mL)	48	24	12	6	3	1,5

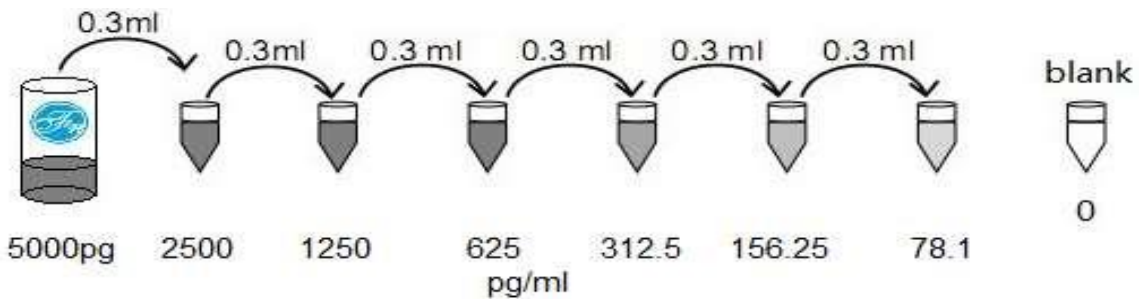
Substrate reaktifi ışığa duyarlı olduğu için kullanılacağı zaman kapağı açıldı. Çalışma öncesinde kitin içinden çıkan tüm solüsyonlar oda sıcaklığına getirildi ve örnekler çözüldükten sonra santrifüj edildi. Başta ve sonda birer kuyucuk ta blank olarak ayrılarak bu kuyucuklara sample diluentkonuldu. Mikropleytin ilk ve son 6 kuyucuğuna 50 µl standart dilüsyonları, diğer kuyucuklara da 40 µl örnekler ve 10µl



ADP antibody konuldu. Tüm kuyucukların üzerine 50 µl streptavidin-HRP konjugat ilave edildi. Mikropleyt 37°C’de 1 saat inkübe edildi. Yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkama gerçekleştirildi. Sonrasında tüm kuyucuklara 50 µl Substrate A ve 50 µl Substrate B solüsyonları eklenerek karıştırıldı. Karanlık ortamda 37°C’de 10 dk inkübe edildi. Süre sonunda tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklenerek rengin maviden sarıya döndüğü gözlemlendi ve 15dakika içinde 450 nm’ye ayarlanmış olan ELISA okuyucuda okutulmuştur. Belirlenen OD<sub>450</sub> değerleri Magellan Standard Tracker (V7-2) yazılımı ile standartlara ait OD<sub>450</sub> değerleri dikkate alınarak hesaplandı.

**Serumda Apelin Düzeyinin Belirlenmesi:** Serumda Apelin düzeyinin belirlenmesi için Apelin kiti (sunlongER0651) kullanıldı. ELISA testinin saptama aralığının 78,125-5000pg/ml ve saptayabildiği en düşük konsantrasyonun da 46,875 pg/ml olduğu bildirilmiştir. Test metoduna göre öncelikle tüm solüsyonlar kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Konsantre 25x olan yıkama solüsyonu hazırlandı. Bunun için 30 ml konsantre yıkama tamponu 720 ml distile su ile karıştırıldı.

Standart solüsyon 5000 pg/ml olup 1 ml standart dilüsyon tampon tüplere konularak hafif karıştırılarak oda ısısında 10dk bekletildi. Standart solüsyonlar 2500pg/ml ile 78,125pg/ml aralığında hazırlandı. Bunun için, 6 tane ependorf tüp alınarak sırasıyla 2500pg/ml, 1250pg/ml, 625pg/ml, 312,5pg/ml, 156,25pg/ml, 78,125pg/ml standart çözeltiler hazırlandı. Tüm tüplere 1ml standart dilüsyon buffer konuldu. Daha sonra 1. Standart çözeltilerden başlayarak 0,3ml alınarak karıştırıldı ve 2. Tüpten 0,3 ml alınarak 3. Tüpte karıştırılarak son tüpe kadar dilüsyon yapıldı. Blank ise sadece standart dilüsyon tampon konuldu.



Şekil 1. Standart çözeltilerin hazırlanması

Biotin işaretli antikor çalışmadan 1 saat önce hazırlandı. Biotin işaretli antikor, antikor dilüsyon tamponu ile 1:1000 oranında hazırlanarak karıştırıldı (1 µl Biotin-ışaretli antikor 99 µl antikor dilüsyon tampon).

HRP-Streptavidin konjugat (SABC) çalışmadan 30dk önce hazırlandı. Konsantre olan SABC solüsyonu SABC dilüsyon tampon ile 1:1000 oranında dilüsyonu yapıldı (1 µl SABC solüsyonun içine 99 µl SABC dilüsyon tamponu)

SABC çalışma solüsyonu ve TMB substratı 37 °C oda ısında 30dk en az bekletildi. Başta ve sondaki kuyucuklara 50 µl standartlar konuldu ve birer kuyucuk ta blank olarak ayrılarak bu kuyucuklara 50 µl sample diluent konuldu. Daha sonra hemen tüm kuyucukların üzerine 50 µl Biotin işaretli antikor konuldu. ELISA mikropleyitin üzeri örtülerek hafifçe karıştırılarak 37 °C'de 45dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında hazırlanmış olan yıkama solüsyonu ile 3 defa yıkama gerçekleştirildi. Tüm kuyucuklara 100µL SABC çalışma solüsyonu konularak üzeri kapatılarak 37°C'de 30dk inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkama gerçekleştirildi. Sonrasında tüm kuyucuklara 90 µl Substrate solüsyonları eklenerek karıştırıldı. Karanlık ortamda 37°C'de 15-20 dk inkübe edildi. Süre sonunda tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklenerek rengin maviden sarıya döndüğü gözlemlendi ve 15dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış olan ELISA okuyucuda okutulmuştur. Belirlenen OD<sub>450</sub> değerleri Magellan Standard Tracker (V7-2) yazılımı ile standartlara ait OD<sub>450</sub> değerleri dikkate alınarak hesaplandı.

**Serumda Adiponektin(ADP) Düzeyinin Belirlenmesi:** Serumda Adiponektin düzeyinin belirlenmesi için ratta spesifik (Sun-red) kiti kullanıldı. ELISA testinin saptama aralığının 0,5 - 60 mg/L ve saptayabildiği en düşük konsantrasyonun da 0,228 mg/L olduğu bildirilmiştir. Test metoduna göre öncelikle tüm solüsyonlar kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Konsantre 30x olan yıkama solüsyonu hazırlandı. Bunun için 20 ml konsantre yıkama tamponu 580 ml distile su ile karıştırıldı. Stok standart solüsyonunda 64 mg/L (0,5 ml) olup aşağıda belirtildiği şekilde dilüsyonları yapılarak hazırlandı. Standart hazırlanacak olan tüplerin içerisine 100 µl Standard Dilution tampon konuldu.

**Tablo 8.** Standart Çözelti Dilüsyonları

	S0	S1	S2	S3	S4	S5
Standart konsantrasyonu(mg/L)	32	16	8	4	2	1

Substrate reaktifi ışığa duyarlı olduğu için kullanılacağı zaman kapağı açıldı. Çalışma öncesinde kitin içinden çıkan tüm solüsyonlar oda sıcaklığına getirildi ve örnekler çözüldükten sonra santrifüj edildi. Başta ve sonda birer kuyucuk ta blank olarak ayrılarak bu kuyucuklara sample diluent konuldu. Mikropleyitin ilk ve son 6 kuyucuğuna 50 µl standart dilüsyonları, diğer kuyucuklara da 40 µl örnekler ve 10µl ADP antibody konuldu. Tüm kuyucukların üzerine 50 µl streptavidin-HRP konjugat ilave edildi. Mikropleyt 37°C’de 1 saat inkübe edildi. Yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkama gerçekleştirildi. Sonrasında tüm kuyucuklara 50 µl Substrate A ve 50 µl Substrate B solüsyonları eklenerek karıştırıldı. Karanlık ortamda 37°C’de 10 dk inkübe edildi. Süre sonunda tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklenerek rengin maviden sarıya döndüğü gözlemlendi ve 15 dakika içinde 450 nm’ye ayarlanmış olan ELISA okuyucuda okutuldu. Belirlenen OD<sub>450</sub> değerleri Magellan Standard Tracker (V7-2) yazılımı ile standartlara ait OD<sub>450</sub> değerleri dikkate alınarak hesaplandı.

### **3.2.3. Serumda Bazı Rutin Biyokimyasal Analizlerin Yapılışı ve Prensipleri**

Serumda trigliserit, total kolesterol, glukoz, total protein, albumin miktarları spektrofotometrik yöntemle otoanalizör cihazı kullanılarak ölçüldü. Bu cihazda kısaca; numune ve reaktifler cihaz tarafından uygun ölçülerde alınıp karıştırılarak belirli süre ve ısıda optik okuma yapılarak ilgili analiz sonuçları hesaplanmış olarak cihazdan alındı..

**Total Kolesterol Düzeyinin Belirlenmesi:** Total Kolesterol düzeyi Biosistem-TC kiti kullanılarak otoanalizör (Biosistem A25, İspanya) ile direkt enzimatik olarak ölçüldü (Sacks, 1999). Bu yöntemde kolesterol esteraz, kolesterol esterlerini ayırdıktan sonra 4-kolesterolon oluşturmakta ve kırmızı renkli quinon üretilmekte olup serumdaki kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılı olmaktadır. Test amacıyla serumlardan 10 µL alınarak 100 µL çalışma reaktifi ile karıştırıldı. 37°C de 5 dakika inkübasyon sonrasında dakikadaki absorbans değişimi 500 nm dalga boyu otoanalizör ile ölçüldü (Tablo 9 ve 10). Elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırmalı olarak

değerlendirildi.

**Tablo 9.** Total Kolesterol düzeyinin belirlenmesi amacıyla kullanılan reaktifler

<b>Reaktif</b>	<b>Konsantrasyon</b>
Phosphatebuffer	100mmol/L
Phenol	5 mmol/L
4-Aminoantipyrine	0,3mmol/L
Cholesterolesterase	>150KU/L
Cholesteroxidase	>100KU/L
Peroxidase	5 KU/L

**Tablo 10.** Total Kolesterol düzeyinin belirlenmesi amacıyla kullanılan reaktifler

	<b>Blank</b>	<b>Örnek</b>
Reaktif	1000 µL	1000 µL
Distilesu	10 µL	—
Örnek	—	10 µL

37°C’de 10 dk inkubasyondan sonra absorbansı okundu.  
 $\Delta A = [\Delta A_{\text{sample}}] - [\Delta A_{\text{blank}}]$

**Total Protein Düzeyinin Belirlenmesi:** Serumda total protein miktarı Biosistem-TP otoanalizör kiti kullanılarak otoanalizör cihazında bakır sülfatın iki ya da daha fazla peptit bağı taşıyan maddelerle alkali ortamda reaksiyona girerek menekşe renkli kompleks oluşturması esasına dayanan yöntem ile ölçüldü (Weichselbaum, 1946). Bu amaçla deneme grubundaki her bir serumun 20 µL’si alındı ve 1 000 µL çalışma reaktifi cihaz tarafından alınıp küvetlerde karıştırarak 10 dakika süre ile inkübasyon sonrasında dakikadaki absorbans değişimi 1 saat içinde 550 nm dalga boyunda ölçüldü. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi (Tablo 11 ve 12).

**Tablo 11.** Total Protein düzeyinin belirlenmesi amacıyla kullanılan reaktifler

<b>Reaktif</b>	<b>Konsantrasyon</b>
Sodyum-potasyumtartarat	32mmol/L
Sodiumhydroxide	200mmol/L
Potassiumiodide	30mmol/L
Cupricsulfate	12mmol/L

**Tablo 12.** Total Protein düzeyinin belirlenmesi

	<b>Blank</b>	<b>Örnek</b>
Reaktif	1000 µL	1000 µL
Distile su	20 µL	—
Örnek	—	20 µL

37°C’de 10 dk inkubasyondan sonra absorbansı okundu.  
 $\Delta A = [\Delta A_{\text{sample}}] - [\Delta A_{\text{blank}}]$

**Albumin Düzeyinin Belirlenmesi:** Serumda albumin miktarı Biosistem-ALB otoanalizör kiti kullanılarak otoanalizör cihazında ölçüldü. Serumda kantitatif olarak 3,3’,5,5’-tetrabraom, kresol sülfonftalein (BCG) bağlanma esası ile çalışan kit kullanılarak tüm serum örneklerinde albumin miktarı ölçüldü (Grant ve Kachmar, 1976). Bu amaçla, deneme gruplarındaki her bir serumdan ve çalışma reaktifi ile cihaz tarafından aşağıda belirtilen oranlarda karıştırılarak, dakikadaki absorbans değişimi 600 nm dalga boyunda ölçüldü. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi (Tablo 13 ve 14).

**Tablo 13.** Albumin düzeyinin belirlenmesi amacıyla kullanılan reaktifler

<b>Reaktif</b>	<b>Konsantrasyon</b>
Citratebuffer	30mmol/L
Bromocresolgreen	0.26mmol/L
Surfactant	1.5g/L

**Tablo 14.** Albumin düzeyinin belirlenmesi

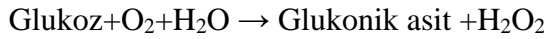
	<b>Blank</b>	<b>Örnek</b>
Reaktif	1000 µL	1000 µL
Distile su	10 µL	—
Örnek	—	10 µL

37°C’de 5 dk inkubasyondan sonra absorbansı okundu.  
 $\Delta A = [\Delta A_{\text{sample}}] - [\Delta A_{\text{blank}}]$

**Serumda Glukoz düzeyinin belirlenmesi:** Serumda glukoz düzeyi otoanalizör cihazında Biosistem analizör kiti kullanılarak belirlendi.

Glukoz hidrojen peroksit ve glukonik asite oksitlenebilen bir bileşiktir. Hidrojen peroksit ise fenol ve 4-aminoantipyrin içinde red quinone dönüşmekte olup, reaksiyon spektrofotometrik olarak 500 nm’de okunarak ölçülmektedir. Red quinone renginin yoğunluğu serum içindeki glukoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (Stein, 1985).

Glukoz-Oksidaz



Peroksidaz



Oluşan kırmızı renkli kinon bileşikleri fotometrik olarak ölçülür.

**Tablo 15.** Glukoz düzeyinin belirlenmesi amacıyla kullanılan reaktifler

Reaktif	Konsantrasyon
Fosfat buffer, pH 7.5	100 mmol/L
4-Aminoantipirin	0,3 mmol/L
Fenol	1 mmol/L
Peroksidaz	> 1000 mmol/L
Glukoz oksidaz	≥ 2000 U/L

Numune serum, çalışma reaktifi ile karıştırıldı, 50 saniye inkübe edildi. Dakikadaki absorbans değişimi 175 saniye içinde 500 nm dalga boyu otoanalizörde ölçüldü.

**Total Trigliserit Düzeyinin Belirlenmesi:** Trigliserid analizi, enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak yapıldı. Serum örnekleri otoanalizöründe Biosistem test kitleri kullanılarak çalışıldı. Trigliserid düzeyinin ölçümü, lipoprotein lipaz tarafından trigliseridlerin gliserol ve yağ asidlerine dönüşümü izleyen, gliserol kinaz, gliserol fosfat oksidaz ve peroksidaz enzimlerinin katalizlediği reaksiyonlar sonucunda gerçekleşir. Hidrojen peroksit, peroksidaz enziminin etkisiyle 4-aminofenazon ve 4-klorofenol ile etkileşerek pembe bir ürün oluşturur. Rengin yoğunluğu trigliserid

konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve spektrofotometrik olarak 505 nm’de belirlenir.

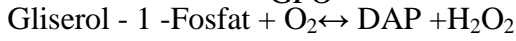
Lipaz



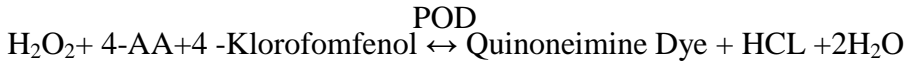
GK



GPO



POD



**Tablo 16.** Trigliserit düzeyinin belirlenmesi amacıyla kullanılan reaktifler

Reaktif	Konsantrasyon
Fosfat buffer,	50 mmol/L
4-Klorofenol	5 mmol/L
ATP	2 mmol/L
Mg <sup>+2</sup>	4-5 mmol/L
Gliserokinaz	0,4 U/mL
Peroksidaz	0,5 U/mL
Lipoprotein lipaz	1,3 U/mL
4-Aminoantipirin	0,25 mmol/L
Gliserol-3-fosfat-oksidaz	1,5 U/mL

**Tablo 17.** Trigliserit düzeyinin belirlenmesi.

	Blank	Örnek
Reaktif	1000 µL	1000 µL
Distile su	10 µL	—
Örnek	—	10 µL

37°C’de 10 dk inkubasyondan sonra 500nm absorbansı okundu.  
 $\Delta A = [\Delta A_{\text{sample}}] - [\Delta A_{\text{blank}}]$

### 3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SPSS statistical software for Windows (SPSS-PC, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılmıştır. Gruplar arasında farklılığın belirlenmesinde One-way analysis of variance (ANOVA) testi ve Duncan’s multiple range-test ve gruplar arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson korelasyon testi uygulandı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Serumda Bazı Biyokimyasal Parametre Düzeyleri

Sprague-Dawley ırkı erişkin erkek ratlar 8 hafta boyunca standart rat yemi ile beslenen Kontrol grubu (K), ilave olarak %20 fruktoz içme suyu ile verilen grup (MS), fruktoz ilave edilip son dört hafta curcumin verilen grup (MSC), fruktoz içme suyu verilip son dört hafta *L. acidophilus* probiyotiği verilen grup (MSL), fruktoz ilave edilip son dört hafta Curcumin ve *L. acidophilus* probiyotiği verilen gruplar (MSLC) da insülin, resistin, leptin, adiponektin, apelin ve nitrik oksit düzeylerinin ortalama ve standart hataları değerleri tabloda sunuldu (ortalama±SE) (Tablo 18 ).

**Tablo 18.** Kontrol grubu, metabolik sendrom grubu, metabolik sendrom+curcumin grubu, metabolik sendrom+probiyotik grubu ve metabolik sendrom+probiyotik+ curcumin grubu serum insülin, leptin, nitrik oksit, resistin, adiponektin, apelin düzeyleri ve HOMA-IR skoru

	K	MS	MSC	MSL	MSLC
<b>İnsülin(Mu/mL)</b>	4,39± 0,32 <sup>a</sup>	10,47± 0,41 <sup>c</sup>	6,82± 1,23 <sup>ab</sup>	7,38± 1,12 <sup>b</sup>	6,42± 0,5 <sup>ab</sup>
<b>Leptin(ng/mL)</b>	1,29± 0,14 <sup>a</sup>	2,01± 0,11 <sup>b</sup>	1,57± 0,11 <sup>a</sup>	1,44± 0,09 <sup>a</sup>	1,22± 0,11 <sup>a</sup>
<b>NO(mikromol/mL)</b>	17,1± 0,69 <sup>a</sup>	20,22± 1,06 <sup>b</sup>	15,09± 0,58 <sup>c</sup>	18,07± 0,65 <sup>a</sup>	14,63± 0,26 <sup>c</sup>
<b>Resistin(ng/mL)</b>	10,79± 0,13 <sup>a</sup>	16,3± 0,8 <sup>c</sup>	12,68± 0,17 <sup>b</sup>	11,83± 0,21 <sup>ab</sup>	11,86± 0,1 <sup>ab</sup>
<b>Adiponektin(mg/L)</b>	0,48± 0,018 <sup>a</sup>	0,44± 0,015 <sup>b</sup>	0,46± 0,009 <sup>ab</sup>	0,45± 0,012 <sup>ab</sup>	0,45± 0,009 <sup>ab</sup>
<b>Apelin(pg/mL)</b>	629,33± 107,11 <sup>a</sup>	922,15± 56,74 <sup>b</sup>	537,95± 40,62 <sup>a</sup>	531,91± 53,9 <sup>a</sup>	558,63± 27 <sup>a</sup>
<b>HOMA-IR</b>	1,52± 0,17 <sup>a</sup>	7,31± 0,67 <sup>d</sup>	3± 0,46 <sup>b</sup>	4,61± 0,79 <sup>c</sup>	3,81± 0,21 <sup>bc</sup>

a, b, c, d: Aynı satır farklı harflerle gösterilen gruplar arası farklar önemli (P<0,05)



#### 4.2. Serumda Leptin Düzeyi

Leptin düzeyi K, MS, MSC, MSL ve MSLC grupları arasında sırasıyla, 1,29±0,14, 2,01±0,11, 1,57±0,11, 1,44±0,09, 1,22±0,11 (ng/mL) belirlendi. Serumda leptin hormon düzeyi MS grubunda diğer gruplara göre önemli düzeyde arttığı (P<0,05) MSLC grubunda ise azalarak kontrol grubuna yaklaştığı belirlendi.

#### 4.3. Serumda İnsülin Düzeyi

İnsülin düzeyi K, MS, MSC, MSL ve MSLC grupları arasında sırasıyla, 4,39±0,32, 10,47±0,41, 6,82±1,23, 7,38±1,12, 6,42±0,5 (Mμ/mL) belirlendi. MS grubunda insülin hormon düzeyinin önemli düzeyde arttığı (P<0,050) MSC, MSL, MSLC gruplarında ise azalmaya başladığı belirlendi.

#### 4.4. İnsülin Direncinin Hesaplanması

HOMA-IR değerinin ortalaması K, MSC, MSL ve MSLC grupları arasında sırasıyla 1,52, 7,31, 3, 4,61, 3,81 mg/dL olarak belirlendi. HOMA skoru  $\geq 2,5$  olan hastalar insülin direnci pozitif kabul edildiği için MS grubunda HOMA-IR değerinin en yüksek olduğu ve insülin direncinin geliştiği görüldü. MSC, MSL ve MSLC gruplarında ise HOMA-IR skorunun MS grubuna göre iyi düştüğü; *Curcumin* ve *L. acidophilus* probiyotiklerinin insülin direncini azaltıcı etkisi olduğu belirlendi.

#### 4.5. Serumda Resistin Hormon Düzeyi

Resistin hormon düzeyi K, MSC, MSL ve MSLC grupları arasında sırasıyla, 10,79±0,13, 16,3±0,8, 12,68±0,17, 11,83±0,21, 11,86±0,1 ng/mL olarak belirlendi. MS grubunda resistin hormon düzeyinin önemli düzeyde arttığı (P<0,050) MSC, MSL ve MSLC gruplarında ise azalmaya başladığı belirlendi.

#### 4.6. Serumda Adiponektin Hormon Düzeyi

Adiponektin hormon düzeyi K, MSC, MSL ve MSLC grupları arasında sırasıyla, 0,48±0,018, 0,44±0,015, 0,46±0,009, 0,45±0,012, 0,45±0,009 (mg/L) olarak belirlendi. MS grubunda adiponektin hormon düzeyinin azaldığı (P<0,050) MSC, MSL ve MSLC gruplarında ise artmaya başladığı belirlendi.

#### 4.7. Serumda Apelin Hormon Düzeyi

Apelin hormon düzeyi K, MSC, MSL ve MSLC grupları arasında sırasıyla, 629,33±107,11, 922,15±56,74, 537,95±40,62, 531,91±53,9, 558,63±27 pg/mL olarak belirlendi. MS grubunda adiponektin hormon düzeyinin önemli düzeyde arttığı (P<0,050) MSC, MSL ve MSLC gruplarında ise azalmaya başladığı belirlendi.

#### 4.8. Serumda Nitrik Oksit Hormon Düzeyi

Nitrik oksit düzeyi K, MSC, MSL ve MSLC grupları arasında sırasıyla, 17,1±0,69 20,22±1,06, 15,09±0,58, 18,07±0,65, 14,63±0,26 (mikromol/mL) olarak belirlendi. MS grubunda nitrik oksit düzeyinin arttığı (P<0,05) MSC, MSL ve MSLC gruplarında ise önemli düzeyde azaldığı (P<0,05) belirlendi.

#### 4.9. Serumda Bazı Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Düzeyi

K, MSC, MSL ve MSLC gruplarının serum trigliserit, total kolesterol, glukoz, total protein, albumin düzeylerinin ortalamaları ve standart hataları tabloda sunuldu (ortalama±SE)(Tablo 19).

**Tablo 19.** Kontrol grubu, metabolik sendrom grubu, metabolik sendrom+curcumin grubu, metabolik sendrom+probiyotik grubu ve metabolik sendrom+probiyotik+curcumin grubu serum albümin, total kolesterol, glukoz ,total protein ve trigliserit düzeyleri

	K	MS	MSC	MSL	MSLC
ALB(g/dl)	34,6±0,26 <sup>a</sup>	36,8±0,41 <sup>b</sup>	35,5±0,58 <sup>a</sup>	35,5±0,34 <sup>a</sup>	36,8±0,32 <sup>b</sup>
CHO(mg/dl)	34,2±2,39 <sup>a</sup>	41,4±2,24 <sup>b</sup>	33,88±2,5 <sup>a</sup>	33,4±1,94 <sup>a</sup>	36,5±2,53 <sup>ab</sup>
GLU(mg/dl)	123,3±2,8 <sup>a</sup>	280,5±18,58 <sup>c</sup>	198,55±10,97 <sup>b</sup>	242,2±24,13 <sup>bc</sup>	240,6±15,16 <sup>bc</sup>
TP(g/L)	5,99±0,05 <sup>a</sup>	6,78±0,12 <sup>c</sup>	6,03±0,11 <sup>a</sup>	6,18±0,08 <sup>ab</sup>	6,41±0,42 <sup>b</sup>
TG(mg/dl)	59,5±5,25 <sup>a</sup>	218,3±15,54 <sup>b</sup>	160±22,29 <sup>b</sup>	152,5±12,32 <sup>b</sup>	136,8±15,06 <sup>c</sup>

<sup>a, b, c</sup> : Aynı satır farklı harflerle gösterilen gruplar arası farklar önemli (P<0,05).

#### 4.10. Korelasyon İlişkisi

Gruplar arasındaki insülin, leptin, resistin, adiponektin, apelin ve nitrik oksit düzeylerinin korelasyon ilişkisi incelendiğinde insülin hormonu ile leptin, resistin ve apelin hormonu arasında pozitif korelasyon olduğu (sırasıyla r= 0,560 \*\*, r= 0,534\*\*, r=0,624\*\*) belirlendi. İnsülin hormon düzeyi ile nitrik oksit arasında da pozitif korelasyon (r=0,280\*) olduğu belirlendi.

Leptin hormonu ile adiponektin arasında önemli düzeyde negatif korelasyon olduğu ( $r=-0,042$ ) belirlendi. Leptin hormonu ile resistin ve apelin hormonu arasında da önemli düzeyde pozitif korelasyon olduğu belirlendi ( $r=0,558^{**}$ ,  $r= 0,0624^{**}$ ). Leptin ve nitrik oksit arasında ise önemli düzeyde pozitif korelasyon( $r=0,286^*$ ) olduğu belirlendi.

Resistin hormonu ile adiponektin arasında negatif korelasyon ( $r=-0,294^*$ ), apelin hormonu ve nitrik oksit arasında da önemli düzeyde negatif korelasyon olduğu ( $r=0,444^{**}$  ve  $r=0,432^{**}$ ) belirlendi.

Apelin hormonu ile nitrik oksit arasında ise önemli düzeyde pozitif korelasyon olduğu belirlendi ( $r=0,309^*$ ).

İnsülin hormonu ile glukoz düzeyi arasında pozitif bir korelasyon görülürken ( $r=0,264$ )HOMA-IR değeri ile ise önemli düzeyi pozitif korelasyon olduğu ( $r=0,863^{**}$ ) görüldü. Glukoz düzeyi ile HOMA-IR arasında ise önemli düzeyde pozitif korelasyon olduğu ( $r=0,649^{**}$ ) belirlendi.

**Tablo 20.** Gruplar arasındaki insülin, leptin, resistin, adiponektin, apelin ve nitrik oksit düzeylerinin korelasyon ilişkisi

	İNS	LEP	RES	ADP	APE	NO
İNS	1	0,560 <sup>**</sup>	0,534 <sup>**</sup>	-0,087	0,424 <sup>**</sup>	0,280 <sup>*</sup>
LEP		1	0,558 <sup>**</sup>	-0,042	0,624 <sup>**</sup>	0,286 <sup>*</sup>
RES			1	-0,294 <sup>*</sup>	0,444 <sup>**</sup>	0,432 <sup>**</sup>
ADP				1	-0,194	-0,052
APE					1	0,309 <sup>*</sup>
NO						1

**Tablo 21.** Gruplar arasındaki albümin, kolesterol, glukoz, total protein ve trigliserit düzeylerinin korelasyon ilişkisi

	ALB	CHO	GLU	TP	TG
ALB	1	0,320 <sup>*</sup>	0,364 <sup>*</sup>	0,787 <sup>**</sup>	0,564 <sup>**</sup>
CHO		1	0,119	0,313 <sup>*</sup>	0,465 <sup>**</sup>
GLU			1	0,402 <sup>**</sup>	0,542 <sup>**</sup>
TP				1	0,633 <sup>**</sup>
TG					1

( $P<0.05$ ), <sup>\*\*</sup>( $P<0.01$ )

Albumin düzeyi ile kolesterol, glukoz, total protein ve trigliserit düzeyi arasında önemli düzeyde pozitif korelasyon( $r=0,320^*$ ,  $0,364^*$ ,  $0,787^{**}$ ,  $0,564^{**}$ ) olduğu belirlendi.

Kolesterol ile total protein ve trigliserit arasında ise önemli düzeyde pozitif korelasyon ( $r=0,313^*,0,465^{**}$ ) olduğu belirlendi.

Glukoz düzeyi ile total protein ve trigliserit arasında ise önemli düzeyde pozitif korelasyon olduğu ( $r=0,402^*, 0,542^{**}$ ) belirlendi.

Total protein ile trigliserit arasında önemli düzeyde pozitif korelasyon ( $r=0,633^{**}$ ) olduğu belirlendi.



## 5. TARTIŞMA

Fruktoz alımı, hipergliseridemi ve lipogenezi indükleyebilir (Basciano ve ark., 2005). Fruktoz glukoz taşıyıcı GLUT-5 vasıtasıyla bağırsaktan absorbe edilir ve daha sonra GLUT-2 yoluyla kan damarlarına yayılır. Glukozun aksine, bağırsak lümenindeki fruktoz emilimi, ATP hidrolizi gerektirmez ve sodyum emiliminden bağımsızdır ve karaciğer tarafından büyük fruktoz alımı ile sonuçlanır. Fruktoz, fruktoz 1-fosfata ve daha sonra iki metabolite dönüştürülür. Gliseraldehit ve dihidroksiaseton aldolaz enzimi tarafından ekspresyona tabi tutularak daha sonraki aşamalarda, metabolitlerin trigliserite dönüşmesine neden olur. Karaciğerin yüksek miktarda fruktoza maruz kalması, lipogenezisin ve trigliserit birikiminin uyarılmasına neden olarak, insülin duyarlılığını azalttığı bildirilmiştir (Dornas ve ark., 2015).

Metabolik sendrom; hiperglisemi, dislipidemi ve abdominal obezitenin bir arada bulunduğu multidisipliner bir durumdur. Tüm dünyada ve ülkemizde, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, abdominal obezitenin ve sedanter hayatın artması sonucu gün geçtikçe daha ciddi bir sorun haline gelmektedir. Yaptığımız çalışmada MS grubunda glukoz, total kolesterol, trigliserit ve insülin düzeylerinin önemli düzeyde ( $P<0,05$ ) artarak metabolik sendromun geliştiği belirlendi. Tedavi amacıyla curcumin, *L. acidophilus* probiyotiği verilen grupta ise glukoz, total kolesterol, trigliserit ve insülin düzeylerinin azaldığı gözlemlendi.

Ratlar üzerinde yapılan bir araştırmada curcuminin insülin direnci üstündeki etkisi incelenmiştir. Curcumin, insülin duyarlılığını artırma ve karaciğer nekrozunun azalması yoluyla karaciğer inflamasyonunu azalttığı görülmüştür. Sonuç olarak, lipid profilini ayarlama ve flavonoid varlığından dolayı insülin duyarlılığını artırma yeteneğine sahip curcuminin, tip 2 DM veya PCOS'lu hastalardaki bazı metabolik sendromları iyileştirmek için kullanılabilir doğal etkili bir bileşik olduğu bildirilmiştir (Mohammadi ve ark., 2017). Panda ve ark. (2017) yaptığı çalışmada fruktozla beslenen ratlarda ektopik lipid birikimi nedeniyle insülin direncinin gelişerek hiperinsülinemiye yol açtığını bildirmiştir. Fruktoz ile beslenen ratlarda serum insülin seviyelerinin ve açlık glukoz seviyelerinin yüksek olmasına bağlı olarak HOMA-IR skorunda artış olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde yaptığımız çalışmada; içme suyuna fruktoz ilave edilen grupta insülin hormon düzeyinin önemli düzeyde arttığı ( $P<0,050$ ) tedavi amacıyla curcumin, *L. acidophilus* probiyotiği ve ikisi birlikte verilen grupta ise

azalmaya başladığı belirlendi. HOMA skoru  $\geq 2,5$  olan hastalar insülin direnci pozitif kabul edildiği belirtilmiş olup MS grubunda HOMA-IR değerinin en yüksek olduğu ve insülin direncinin geliştiği, curcumin ve *L. acidophilus* probiyotiği verilen gruplarda ise MS grubuna göre HOMA-IR skorunu düşüğü curcumin ve *L. acidophilus* probiyotiğinin insülin direncini azaltıcı etkisi olduğu kanaatine varıldı.

Curcumin özütünün lipid düşürücü etkisi henüz tam olarak araştırılmamış olup tartışmalara neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 12 hafta boyunca günlük curcumin özütü alımının metabolik sendromlu hastalarda kilo, glukoz ve lipid profilleri üzerindeki etkisini incelendiğinde, curcumin alan bireylerde HDL-C'nin anlamlı derecede yükselmiş olduğu, LDL'nin ise anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. 1290 hafta boyunca 1890 mg/gün'lük curcumin özütü alındığında lipid düşürme etkisi görülmüş ancak metabolik sendromlu hastalarda kilo artışı ve glukoz homeostazını iyileştirmediği bildirilmiştir. Günlük curcumin tüketimi, özellikle metabolik sendromlu hastalarda, kolesterol ile ilgili parametreleri değiştirmek için alternatif bir seçenek olabileceği belirtilmiştir (Yang ve ark., 2014).

MS hastalarında biyoyararlanımı artırılmış curcuminoidlerin serum lipid konsantrasyonları üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; MS tanısı alan hastalara, curcuminoid (1000 mg / gün, n = 50) veya plasebo (n = 50) 8 hafta boyunca uygulanmıştır. Oral biyoyararlanımı iyileştirmek için, curcuminoidler 100: 1 oranında piperine ile birlikte verilmiştir. Curcuminoidler, serum LDL-C, total kolesterol ve trigliseriti düşürmede; HDL-C konsantrasyonlarını ise artırmada plaseboya göre daha etkili bulunmuştur. Sonuç olarak Curcuminoids-piperine kombinasyonu, MS'li hastalarda etkili bir yardımcı tedavi olup serum lipid konsantrasyonlarını standart bakım ile elde edilenden daha fazla değiştirebileceği düşünülmüştür (Panahia ve ark., 2014). Panahi ve ark.,(2015) yaptıkları randomize çift-kör araştırmada, MS'li 117 deneğe (NCEP-ATPIII tanı kriterlerine göre), rasgele curcuminoid (n = 59) veya plasebo (n = 58) sekiz hafta boyunca verilmiştir. Curcuminoidler günlük 1 g dozda verilmiş ve oral biyoyararlanımı artırmak için piperine (10 mg/gün) ile birlikte takviye edilmiştir. Mevcut sonuçlar, biyoyararlanıma en uygun hale getirilmiş curcuminoid piperin kombinasyonu ile yapılan sekiz haftalık takviyenin sistemik antioksidan kapasite (SOD), lipid peroksidasyonu (MDA) ve iltihaplanmanın (CRP) biyolojik belirteçlerini iyileştirdiğini göstermiştir.

MS'li hastalarda curcumin takviyesinin serum sitokin konsantrasyonları üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada; MS tanısı konan erkek ve kadınlara rasgele 8 hafta boyunca curcumin (günlük 1 g/gün dozunda) veya plasebo verilmiştir. Çalışmanın sonucunda, curcumin takviyesinin, MS'li kişilerde pro-inflamatuar sitokinlerin serum konsantrasyonlarını önemli ölçüde düşürdüğü bildirilmiştir (Panahi ve ark.,2016).

Bağırsak mikrobiyotası hem insanlarda hem de hayvan modellerinde yapılan çalışmalarla teyit edildiği gibi metabolik sendrom patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyal bileşimi ve fonksiyonları diyetten kuvvetle etkilendiği bildirilmiştir. Bu karmaşık bağırsak süperorganizması enerji absorpsiyonunu, gut motilitesini, iştahı, glukozu ve lipid metabolizmasını düzenleyen konak metabolik dengesini ve hepatik yağ depolamasını etkilemektedir. Prebiyotik veya probiyotik uygulaması, bağırsak bariyeri bütünlüğünü iyileştirebilir, böylece metabolik dengeyi iyileştirebilir ve kilo kaybını teşvik edebilir. Bununla birlikte, klinik etkilerini ve terapötik kullanımını daha iyi anlamak için daha fazla kanıt gerektiği bildirilmiştir (Festi ve ark., 2014). Yüksek fruktoz alımıyla indüklenen metabolik sendromda probiyotiklerin etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada yüksek fruktoz diyeti uygulanmıştır. Daha sonra 3 hafta süreyle oral gavaj ile probiyotik *Lactobacillus curvatus* ve *Lactobacillus plantarum* veya plasebo verilmiştir. Sonuç olarak yüksek fruktoz diyetiyle beslenen ratların kontrole kıyasla, metabolik sendromun klinik belirtilerini gösterdiği; plazma glukozu, insülin, trigliserid, total kolesterol ve oksidatif stres düzeylerinin artmasının yanısıra karaciğer kütlesi ve karaciğer lipidlerinin de arttığı bildirilmiştir. Yüksek ( $10^{10}$  kob/d) veya düşük dozda ( $10^9$ kob/d) probiotik tedavinin (*L. curvatus* HY7601 ve *L. plantarum* KY1032) plazma glukozu, insülini, trigliseridleri ve oksidatif stres seviyelerini düşürdüğü; sadece yüksek dozda probiyotik tedavisinin karaciğer kütlesi ve karaciğer lipitlerini düşürdüğü bildirilmiştir (Park ve ark., 2013). Yaptığımız çalışmada MS grubunda glukoz düzeyinin önemli düzeyde arttığı (P<0,05) MSC, MSL, MSLC gruplarında ise MS grubuna göre hafif düzeyde azaldığı, total kolesterol düzeyinin ise önemli düzeyde azaldığı belirlendi (P<0,05). Curcumin ve *L. acidophilus* probiyotiğinin glukoz düzeyini hafif düşürdüğü, kolesterol düzeyini ise önemli düzeyde düşürdüğü belirlendi.

Leptin, enerji dengesinin uzun vadeli düzenlenmesinde etkilidir. Leptin besin alımını baskı altına alırken, aksine grelin (hızlı etkili bir hormon) yemek başlangıcında ana rol oynamaktadır. Obez bireylerin hiperleptinemisi ve düşük grelin düzeyleri vardır (Klok ve ark., 2007). Dahası obez bireyler, leptine dirençlidirler, bu da artmış adiposite, dislipidemi ve insülin direncine yol açan leptin reseptörlerinin azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Myers ve ark., 2008). Naira ve ark., (2017) yaptığı araştırmada, düşük yağlı diyetle beslenenlerle kıyasla yüksek yağlı diyetle beslenen ve fruktozlu su içen ratların kilo aldığını ve obez olduğunu; glukoz intoleransının, insülin ve leptin direncinin arttığını bildirmişlerdir. Yaptığımız araştırmada; serumda leptin hormon düzeyinin MS grubunda diğer gruplara göre önemli düzeyde arttığı görüldü. Tedavi amacıyla curcumin antioksidan ve *L. acidophilus* probiyotiği birlikte verilen grupta ise azalarak kontrol grubuna yaklaştığı belirlendi.

Adiponektin, insülin işlevine ve glukoz homeostazına aracılık eder ve adiponektinin dolaşımdaki seviyeleri, vücut yağ kütlesi ve insülin direnci ile negatif korelasyon göstermektedir (Yamauchi ve ark., 2001; Jung ve Choi, 2014). Tip 2 diyabetin iyi modellerini sunan rhesus maymunlarında yapılan çalışmalarda adiponektin düzeylerinin insülin direnci ve tip 2 diyabetin ilerlemesine paralel olarak azaldığı görülmüştür (Hotta ve ark., 2000). Artmış plazma adiponektini, sağlıklı kişilerde azalmış tip 2 diyabet riski ile kuvvetli ve bağımsız olarak ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Spranger ve ark., 2003). Adiponektin, sağlıklı insanlar ve farelerin dolaşımında yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Yağ kütlesiyle seviyeleri artan diğer adipokinlerin aksine, obezitede adiponektin düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (Arita ve ark., 1999). Adiponektin düzeyleri tip 2 DM'li bireylerde daha da azalmıştır ve çok sayıda insülin direnci indeksi ile güçlü negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Hotta ve ark., 2000; Weyer ve ark.,2001). Yapılan bir araştırmada, obezite, diabetes mellitus (Hotta ve ark., 2000) ve hipertansiyonu olan bireylerde plazma adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu (Adamczak ve ark., 2003) buna ek olarak, plazma adiponektin düzeyinin Pima Hindistan popülasyonunda tip 2 diyabet gelişiminin belirteci olabileceği bildirilmiştir (Lindsay ve ark., 2002). Bu gözlemler plazma adiponektin düzeylerinin metabolik sendromun gelişimi ile yakından ilgili olabileceğini düşündürmektedir.



Weiss ve ark. (2004) yaptığı çalışmada değişik derecelerde obezitenin, metabolik sendromun yaygınlığı ve bunun insülin direnci ve C-reaktif protein ve adiponektin düzeyleri ile olan ilişkisini, çok ırklı, çocuk ve ergen grubunda incelemiştir. Metabolik sendrom prevalansı obezitenin şiddeti ile birlikte artmış ve ciddi obez gençlerde % 50'ye ulaştığını görülmüştür. Metabolik sendrom prevalansının, ırk ve obezite derecesi aynıyken insülin direnci arttıkça (eğilim için  $P < 0.001$ ) anlamlı bir şekilde arttığı bildirilmiştir. Obezite arttıkça C-reaktif protein düzeyinin arttığı, adiponektin düzeyinin ise azaldığı bildirilmiştir. Sonuç olarak, obez çocuklar ve ergenlerde metabolik sendrom prevalansının obezite kötüleştikçe arttığı bildirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada sukrozdan zengin diyetle beslenen rat modelinde metabolik sendrom gelişimi sırasında adiponektin düzeylerinin dolaşım seyri prospektif olarak incelenmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada yüksek sakkaroz diyetle beslenen ratlarda metabolik sendromun gelişmesinin, dolaşımdaki adiponektin düzeylerinde azalma ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (Aslam ve Madhu, 2017).

Naira ve ark. (2017) yaptığı çalışmada önceki raporlara uygun olarak, yüksek yağlı diyet ve fruktozlu içme suyu verilen ratlarda adiponektinin serum konsantrasyonunun belirgin şekilde düştüğü görülmüştür. Araştırmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde; MS grubunda adiponektin hormon düzeyinin azaldığı görüldü. Tedavi amacıyla curcumin, *L. acidophilus* probiyotiği ve ikisi birlikte verilen gruplarda ise artmaya başladığı belirlendi.

Xi ve ark. (2007) yaptığı çalışmada, erkek Wistar ratlarında krosetinin, yüksek fruktoz diyeti ile indüklenen insülin direnci ve buna bağlı anormallikleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Fruktozla beslenen ratlarda insülin direnci, hiperinsülinemi, dislipidemi ve hipertansiyon gibi bir dizi patolojik değişiklik gözlenmiştir. Vücut ağırlığı üzerinde belirgin bir etkisi olmamasına rağmen, fruktoz beslemesi epididimal beyaz adipoz dokunun ağırlığında belirgin bir artışa neden olmuştur. Ayrıca adiponektinin hem protein hem mRNA ekspresyonunda belirgin bir azalma gözlenirken, fruktoz beslenen ratlarda epididimal beyaz adipoz dokusunda tümör nekroz faktörü (TNF) -a ve leptinde artış olduğu görülmüştür. Bu bozuklukların, krosetin ile tedavi edilen ratlarda etkili bir şekilde normale dönüştüğü bildirilmiştir.

Yüksek kolesterol ve fruktozla beslenen ratlarda yüzmenin kardiyak adiponektin mRNA ekspresyonu üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılan bir

çalışmada, 40 Sprague-Dawley erkek rat, eşit sayıda 2 gruba ayrıldı. Birinci grup 15 hafta boyunca normal diyetle beslenirken, ikinci gruba 15 hafta süreyle yüksek kolesterol ve fruktoz diyeti (HCFD) verilmiştir. Her iki gruptan alınan 10 rat, son 4 hafta boyunca yüzme yaptırıldı ve 15 hafta sonra serum glukoz, insülin, leptin, resistin, adiponektin ve kardiyak enzim (laktat dehidrogenaz ve kreatin kinaz - MB) düzeyleri ölçüldü. HCFD ile beslenen ratlarda yüzme egzersizlerinin, serum adiponektinde yükselme ile birlikte leptin, resistin ve HOMA-IR indeksinde azalmaya sebep olduğu görüldü. Ayrıca, yüzme egzersizinin ventrikül fonksiyonlarını iyileştirdiği ve bu iyileşmenin, adiponektinin kardiyak ekspresyonunun artmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Sakr, 2013).

Apelin, kardiyovasküler sistem, yağ dokusu, bağırsak, pankreas ve hipotalamusta bulunan bir peptiddir. Farmakolojik dozlarda apelin verilmesi, gıda alımını ve hayvanlarda kalp atış hızını ve kasılmayı uyarmaktadır. İnsanlarda periferik apelin uygulaması, nitrik oksit aracılı arteriyal vazodilatasyona neden olmaktadır. Yağ dokusundaki bulunması iltihaplanma ve insülin artışına sebep olmaktadır. Yapılan bir çalışmada morbid obezitede plazma apelin düzeyi arttığı, MS'li hastalarda diyetle indüklenen kilo kaybına yanıt olarak apelin düzeylerinin hafif düştüğü görülmüştür (Heinonen, 2009).

Apelin, glukoz homeostazını düzenleyen ve proksimal sindirim hücreleri tarafından üretilen bir peptiddir. Dray ve ark. (2013) yaptığı çalışmada glukozun, enterositler tarafından apelin sekresyonunu modüle edip etmediğini ve apelinin bağırsak glukoz emilimine etkisini araştırmıştır. Sonuç olarak; glukozun, lümen apelin salgısını artırarak bağırsak lümeninden kan dolaşımına kendi naklini artırdığı görülmüştür. Lümeninde aktif apelinin karbonhidrat akışını düzenlediği bildirilmiştir.

Yapılan başka bir çalışma apelinin in vivo sistemik insülin duyarlılığının korunması için gerekli olduğunu göstermektedir. Apelinin, endotel hücrelerinin yokluğunda, iskelet miyositlerinde glukoz alımını değiştirebilmektedir. Sonuç olarak, apelinin insülin-glukoz homeostazı üzerindeki olumlu etkisi sebebiyle; insülin direnci durumunda terapötik fayda için apelin / APJ yolağından istifade edilebileceği bildirilmiştir (Yue ve ark., 2010). Obez bireylerde hiperinsülinemi, insülin direnci ile birlikte apelin düzeyinin arttığı bildirilmiştir (Beltowski, 2006). Çalışmamızda MS grubunda apelin hormon düzeyinin önemli düzeyde arttığı ( $P<0.050$ ) tedavi amacıyla

curcumin, *L. acidophilus* probiyotiği ve ikisi birlikte verilen grupta ise azalmaya başladığı belirlendi.

Han ve ark., (2016) yaptığı çalışmada yüksek yağlı diyetle indüklenen obezitede (HFD) %5 D-alluloz desteğinin, vücut yağ kitlesine etkisini araştırmıştır. Farelere, 16 hafta boyunca çeşitli şeker ikameleri (D-gltoseoz, D-fruktoz, eritrit veya D-alluloz) içeren ve içermeyen bir HFD verilmiştir. D-alluloz grubundaki vücut ağırlığı, yağ kitlesi, plazma leptin ve resistin konsantrasyonlarında aynı anda azalma ile birlikte kontrol grubuna göre önemli ölçüde düştüğü görülmüştür. Çalışmamızda MS grubunda resistin hormon düzeyinin önemli oranda arttığı ( $P<0.050$ ) tedavi amacıyla curcumin, *L. acidophilus* probiyotiği ve ikisi birlikte verilen grupta ise azalmaya başladığı belirlendi.

Yüksek fruktoz veya yüksek yağ içeren diyet, oksidatif stresin gelişmesine yol açmaktadır. Ayrıca, oksidatif stres şiddeti, fruktoz açısından zengin bir diyet tüketildiğinde, yağdan zengin bir diyet alındığına kıyasla daha fazla olmaktadır. Curcumin uygulaması, antioksidan savunma sistemlerini geliştirerek redoks dengesini geliştirdiği bilinmektedir (Selvi ve ark., 2016). NO'in besin tüketimiyle direkt ya da indirekt olarak ilişkili olduğu düşünülmektedir. Obezitenin diyetle tedavisi boyunca, hipotalamik doygunluk merkezinde NO retimi gittikçe artmaktadır. Nropeptitlerle bağlantılı yiyecek tüketiminde NO santral regülatör olabileceği düşünülmektedir (Jang ve ark., 2007). Çalışmamızda MS grubunda nitrik oksit düzeyinin arttığı ( $P<0.05$ ) tedavi amacıyla curcumin, *L. acidophilus* probiyotiği ve ikisi birlikte verilen grupta ise önemli düzeyde azaldığı ( $P<0.05$ ) belirlendi.

Metabolik sendromda tedavi amacıyla curcumin antioksidant madde ile birlikte *L. acidophilus* probiyotiğinin birlikte kullanılmasının metabolik sendrom belirteçlerini azaltıcı yönde yararlı olduğu düşüncesine varılmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İçme suyuna fruktoz ilave edilen ratlarda artmış insülin hormon düzeyinin, tedavi amacıyla curcumin, *L. acidophilus* probiyotiği ve ikisi birlikte verilen gruplarda azalmaya başladığı; curcumin ve *L. acidophilus* probiyotiğinin artmış insülin direncini azaltıcı etki gösterdiği belirlendi. Böylece curcumin ve *L. acidophilus* probiyotiğinin metabolik sendromda insülin direncini azaltabileceği, artmış insülin seviyesini düşürmede etkili olabileceği görülmektedir.

Benzer şekilde metabolik sendromun belirteci olabileceği düşünülen azalmış adiponektin hormon düzeyinin; tedavi amacıyla curcumin, *L. acidophilus* probiyotiği ve ikisi birlikte verilen gruplarda artmaya başladığı görülmüştür. Metabolik sendromda artmış leptin serum düzeyinin; tedavi amacıyla curcumin antioksidan ve *L. acidophilus* probiyotiği birlikte verilmesi ile azalıp kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür.

İçme suyu ile fruktoz ilave edilen gruplarda artan apelin, resistin düzeylerinin tedavi amacıyla curcumin, *L. acidophilus* probiyotiği ve ikisi birlikte verilen gruplarda azalmaya başladığı görülürken, artmış nitrik oksit seviyesinin önemli derecede azaldığı görülmüştür.

Fruktoz verilerek metabolik sendrom oluşturulan ratlara curcumin ve *L. acidophilus* probiyotiğinin verilmesinin hormon düzeylerini düzeltici ve insülin direncini azaltıcı etkisinin bulunduğu belirlendi. Bu sonuçlar diyete curcumin ve probiyotik ilave edilmesinin metabolik sendrom tedavisi için tavsiye edilebileceğini gösterdi.

## KAYNAKLAR

- Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:72–75.
- Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol.* 2000;21:263–307.
- Ahirwar AK, Jain A, Goswami B, Bhatnagar MK, Bhattacharjee J. Imbalance between protective (adiponectin) and prothrombotic (Plasminogen Activator Inhibitor-1) adipokines in metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2014;8(3): 152-155.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539–553.
- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J-C, James WPT, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–1645.
- Alfarano C, Foussal C, Lairez O, Calise D, Attané C, Anesia R. Transition from metabolic adaptation to maladaptation of the heart in obesity: role of apelin. *Int J Obes* 2015;39:312–320.
- Altuntaş Y. İnsulin direnci ve ölçüm metodları. Ed. Yenigün M. Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi 2001;839-852.
- Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* 2007;4:807–818.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N. Paradoxical decrease of an adipose specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79–83.
- Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J Rheumatol* 2002;29(11): 2403–2406.
- Arun N, Nalini N. Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats. *Plant Foods Hum Nutr* 2002;57:41–52.
- Asai A, Miyazawa T. Dietary curcuminoids prevent high-fat diet– induced lipid accumulation in rat liver and epididymal adipose tissue. *J Nutr* 2001;131:2932–2935.

- Aslam M, Madhu SV. Development of metabolic syndrome in high-sucrose diet fed rats is not associated with decrease in adiponectin levels. *Endocrine* 2017;58:59–65.
- Ası T. Çizelgelerle biyokimya. Ankara,1999;71–106.
- Attane C, DaviaudD, DrayC, DusaulcyR, MasseboeufM, PrevotD, Carpenec, Castan-Laurelli, ValetP. Apelin stimulates glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo. *J Mol Endocrinol*. 2011;46:21–28.
- Attane C, FoussalC, Le GonidecS, BenaniA, DaviaudD, WanecqE, Guzman- RuizR, DrayC, BezaireV, RancouleC, KubaK, Ruiz-GayoM, LevadeT, PenningerJ, BurcelinR, PenicaudL, ValetP, Castan-Laurelli. Apelin treatment increases complete fatty acid oxidation,mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice. *Diabetes* 2012;61:310–320.
- Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci*2004;101:15718–15723.
- Baker AR, Silva NFD, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS. Humanepicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:1.
- Balcı MK. Metabolik sendrom (İnsülin rezistans sendromu). *J Med Sci*2008;28(6):102–106.
- Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab* 2005;2(1):5.
- Batamuzi EK, Kristensen E, Jensen AL. Serum protein electrophoresis: potential test for use in geriatric companion animal health programmes. *Zentralblatt Vet Med* 1996;43:501–508.
- Baysal A. Beslenme. Hatiboğlu Yayınları.12. baskı. 2009.
- Beltowski J. Apelin and visfatin: Unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006;12:112–119.
- Bizeau ME, Pagliassotti MJ. Hepatic adaptations to sucrose and fructose. *Metabol Clin Exper* 2005;54:1189–1201.
- Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glu cose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57–63.

- Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinol* 2005;146:1764–1771.
- Bulut KI, Mir S. Fructose and kidney disease. *Cumhuriyet Med J* 2011;33: 499–507.
- Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: Prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33(2):351–375.
- Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, Kunduzova O, Valet P. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? *Trends Endocrinol Metabol* 2012;23:234–241.
- Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P. Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine* 2011;40:1–9.
- Chapman NA, Dupré DJ, Rainey JK. The apelin receptor: physiology, pathology, cell signalling, and ligand modulation of a peptide-activated class A GPCR. *Biochem Cell Biol* 2014;92:431–440.
- Chedraui P, Faustino R, Escobara GS, Pallac G, Montt-Guevarac M, Cecchic E, Genazzanic AR, Simoncini T. Circulating leptin, resistin, adiponectin, visfatin, adipisin and ghrelin levels and insulin resistance in postmenopausal women with and without the metabolic syndrome. *Maturitas* 2014;79:86–90.
- Chen CC, Li TC, Li CI, Liu CS, Wang HJ, Lin CC. Serum resistin level among healthy subjects: relationship to anthropometric and metabolic parameters. *Metabolism* 2005;54:471–475.
- Chen H, Zheng C, Zhang X, Li J, Li J, Zheng L, Huang K. Apelin alleviates diabetes-associated endoplasmic reticulum stress in the pancreas of Akita mice. *Peptides* 2011;32:1634–1639.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ. ;National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
- Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(11):2121–2127.
- Chu S, Ding W, Li K, Pang Y, Tang C. Plasma resistin associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2008;72:1249–1253.

- Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, StobNR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH. The metabolic syndrome. *Endocrinol Rev* 2008; 29(7):777–822.
- De Luis DA, Gonzalez SM, Conde R, Aller R, Izaola O, Sagrado MG. Relation of resistin levels with cardiovascular risk factors and insulin resistance in nondiabetic obese patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84:174–178.
- Dornas WC, Lima WG, Pedrosa ML, Silva ME. Health implications of high-fructose intake and current research. *Advances in Nutrition* 2015;6:729–737.
- Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab* 2008;8:437–445.
- Dray C, Sakar Y, Vinel C, Daviaud D, Masri B, Garrigues L. The intestinal glucose-apelin cycle controls carbohydrate absorption in mice. *Gastroenterol* 2013;144:771–780.
- Dumas ME, Barton RH, Toye A, Cloarec O, Blancher C, Rothwell A, Fearnside J, Tatoud R, Blanc V, Lindon JC, Mitchell SC, Holmes E, McCarthy MI, Scott J, Gauguier D, Nicholson JK. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci* 2006;103:12511–12516.
- Dukes HH. *Duke's Physiology of Domestic Animals*, 11th Edition, Ithaca and London, Cornell University Press, 1993.
- Durante W, Johnson FK, Johnson RA. Arginase: A critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34(9):906–911.
- Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002;76:911–922.
- Emad Z. *The Relationship Between Fructose Consumption and Risk of Obesity in Two Aboriginal Populations*. Université de Montréal Département de Nutrition Faculté de Médecine, 2009.
- NCEP. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
- Falahi E, Hosseini A, Rad K, Roosta S. What is the best biomarker for metabolic syndrome diagnosis? *Diabetes & Metabolic Syndrome. Clin Res Rev* 2015;9:366–372.



- Festi D, Schiumerini R, Eusebi HL, Marasco G, Taddia M, Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20(43):16079–16094.
- Gaby AR. Adverse effects of dietary fructose. *Altern Med Rev* 2005;10(4): 294–306.
- Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7: 503–514.
- Gelmez MY, Kasapoğlu P, Adaş ÇU, Tahralı İ, Bilgiç GS, Çevik A, Deniz G. Metabolik sendromda deneysel hayvan modelleri. *Deneysel Tıp Araş Ens Derg* 2012;2(4):15–21.
- Gerich JE, Dailey G. Advances in diabetes for the millennium: understanding insulin resistance. *MedGen Med* 2004;6(3):11.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401–1412.
- Gogia A, Agarwal PK. Metabolic syndrome. *Indian J Med Sci* 2006;60(2):72-81.4.
- Grant HG., Kachmar JF “The proteins of body fluids in Tietz NW”, (ed): *Fundamentals of Clinical Chemistry Philadelphia, Saunders* 1976.
- Grundey SM. Metabolic Syndrome Pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:629–636.
- Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735–2752.
- Gupta SC, Patchva S, Koh W, Aggarwa BB. Discovery of Curcumin, a Component of the Golden Spice, and Its Miraculous Biological Activities. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012;39(3):283–299.
- Guyton AC, Hall JE. Aerobik sistem ve insülin metabolik etkileri, In: *Tıbbi Fizyoloji*, Ed: Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, 11. Basım, Nobel Tıp Kitapevleri, 2006,961,1057.
- Günay M, Tamer K, Cicioğlu İ. Spor fizyolojisi ve performans ölçümü. 3. Baskı, Ankara, Gazi Kitabevi, 2013,45–257.
- Habchi M, Duvillard L, Cottet V, Brindisi MC, Bouillet B, Beacco M, Crevisy E, Buffier P, Baillet R, Verges B, Petit JM. Circulating apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycemic control. *Clin Endocrinol* 2014;81:696–701.

- Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J* 1990;4:2652–2660.
- Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the metabolic syndrome and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51(10):3120–3127.
- Han Y, Han HJ, Kim AH, Choi JY, Cho SJ, Park YB, Un JJ, Choi MS. D-Allulose supplementation normalized the body weight and fat-pad mass in diet-induced obese mice via the regulation of lipid metabolism under isocaloric fed condition. *Mol Nutr Food Res* 2016;60:1695–1706.
- Heinonen MV, Laaksonen DE, Karhu T, Karhunen L, Laitinen T, Kainulainen S. Effects of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:626–633.
- Hekimoğlu A. Metabolik Sendromda Adiponektin. *Harran Üniv Tıp Fak Derg* 2007;4(2):61–68.
- Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, Chiba S, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, Yoshimatsu H. Apelin, and APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinol* 2007;148:2690–2697.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595–1599.
- Huang H, Korivi M, Tsai CH, Yang JH, Tsai YC. Supplementation of *Lactobacillus plantarum* K68 and Fruit-Vegetable Ferment along with High Fat-Fructose Diet Attenuates Metabolic Syndrome in Rats with Insulin Resistance. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;94: 3020.
- Huang PL. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20(6):295–302.
- Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 1987;10:512–516.
- İmamoğlu S. Diabetes Mellitus. Ed. Dolar E. İç Hastalıkları, Nobel Günes Tıp Kitabevi İstanbul, 2005, 692–719.
- Isomaa B. A major health hazard: The metabolic syndrome. *Life Sci* 2003;73(19): 2395–2411.

- İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açikel M. Obezite ve metabolik sendrom. Tıp Araş Derg 2008; 6(3): 168–174.
- Jang EH, Park CS, Lee SK, Pie JE, Kang JH. Excessive nitric oxide attenuates leptin-mediated signal transducer and activator of transcription 3 activation. Life Sci 2007; 80(7): 609–617.
- Jang EM, Choi MS, Jung UJ, Kim MJ, Kim HJ, Jeon SM, Shin SK, Seong CN, Lee MK. Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat-fed hamsters. Metabolism 2008;57(11):1576–1583.
- Joe B, Vijaykumar M, Lokesh BR. Biological properties of curcumin cellular and molecular mechanism of action. Crit Rev Food Sci Nutr 2004;44:97–111.
- Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. Int J Mol Sci 2014;15(4):6184–6223.
- Immanuel S, Sanjaya AI. Albumin cobalt binding (ACB) test: its role as a novel marker of acute coronary syndrome. Acta Med Indones 2006;38(2):92–96.
- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. J Clin Invest 2006;116:1784–1792.
- Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. Clinical biochemistry of domestic animals, 5. Edition, Academic press, New York, 1997.
- Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamoğlu M, Başpınar N, Tiftik AM. Biyokimya. 3. Baskı, Ankara, Nobel Yayınları, 2006, 305–306.
- Katz SD, Khan T, Zeballos GA, Mathew L, Potharlanka P, Knecht M, Whelan J. Decreased activity of the L-arginine-nitric oxide metabolic pathway in patients with congestive heart failure. Circulation 1999;99:2113–2117.
- Keçetepen LO, Dursun N. Egzersizin leptin düzeyleri üzerine etkisi, leptinin solunum ve kardiyovasküler parametrelerle ilişkisi. Erciyes Üniv Sağlık Bil Derg 2006;15(1):1–7.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002;347: 305–313.
- Kılınç A, Kılınç K. Nitrik oksit biyolojik fonksiyonları ve toksik etkileri. Palme Yayıncılık, Ankara, 2003, 1-120.
- Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. J Biol Chem 2001;276(14):11252–11256.

- Kim JY, Ahn SV, Yoon JH, Koh SB, Yoon J, Yoo BS, Lee SH, Park JK, Choe KH, Guallar E. Prospective study of serum adiponectin and incident metabolic syndrome: the ARIRANG study. *Diabetes care* 2013;36:1547–1553
- Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev* 2007;8:21–34.
- Knauf C, Drougard A, Fournel A, Duparc T, Valet P. Hypothalamic actions of apelin on energy metabolism: new insight on glucose homeostasis and metabolic disorders. *Horm Metab Res* 2013;45:928–934.
- Koloğlu S. Diabetes Mellitus. In: *Endokrinoloji*. 1. baskı. Koloğlu S. Medikal Network, 1996; 367–386.
- Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, Dallinga-Thie GM, Zoetendal EG, Vos WM, Groen AK, Hoekstra JB, Stoes ES, Nieuwdorp M. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:112e120.
- Korkmaz A. Fructose; a hidden threat for chronic diseases. *TAF Prev Med Bull* 2008;7(4):343–346.
- Koşan C. Nefrotik Sendromda Albümin Metabolizması. *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Kliniği*, Erzurum 2002;34:51–53.
- Kovatcheva-Datchary P, Arora T. Nutrition, the gut microbiome and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:59–72.
- Koz M, Gelir E, Ersöz G. *Fizyoloji ders kitabı*. 2. Baskı, Ankara, Nobel Yayınevi, 2010, 169-172.
- Kuba KL, Zhang Y, Imai S, Arab M, Chen Y, Maekawa M, Leschnik A, Leibbrandt M, Markovic J, Schwaighofer N, Beetz R, Musialek GG, Neely V, Komnenovic U, Kolm B, Metzler R, Ricci H, Hara A, Meixner M, Nghiem X, Chen F, Dawood KM, Wong R, Sarao E, Cukerman A, Kimura L, Hein J, Thalhammer PP, Liu JM. Penninger, Impaired heart contractility in apelin gene-deficient mice associated with aging and pressure overload. *Circ Res* 2007;101:32–42.
- Kuhad A, Chopra K. Curcumin attenuates diabetic encephalopathy in rats: behavioral and biochemical evidences. *Eur J Pharmacol* 2007;576:34–42.
- Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991;134:1266–1277.

- Kunduzova O, Alet N, Delesque-Touchard N, Millet L, Castan- Laurell I, Muller C. Apelin/APJ signaling system: a potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes. *FASEB J* 2008;22:4146–4153.
- Kuroda M, Mimaki Y, Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M. Hypoglycemic effects of turmeric (*Curcuma longa* L. rhizomes) on genetically diabetic KK Ay mice. *Biol Pharm Bull* 2005;28(5):937–939.
- Lay SL, Boucher J, Rey A, Castan-Laurell I, Krief S, Ferre' P, Valet P, Dugail L. Decreased resistin expression in mice with different sensitivities to a high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289(2):564–567.
- Lee S, Kallianpur A, Xiang Y, Wen W, Cai Q, Liu D. Intra-individual variation of plasma adipokine levels and utility of single measurement of these biomarkers in population-based studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2464–2470.
- Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev* 2005;6:13–21.
- Li L, Braiteh FS, Kurzrock R. Liposome-encapsulated curcumin: in vitro and in vivo effects on proliferation, apoptosis, signaling, and angiogenesis. *Cancer* 2005; 104:1322–1331.
- Li L, Han JL, Mao JM, Guo LJ, Gao W. Association between serum resistin level and cardiovascular events in postmenopausal women with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Chin Med J* 2013;126:1058–1062.
- Lindberg S, Jensen JS, Bjerre M, Frystyk J, Flyvbjerg A, Jeppesen J, Mogelvang R. Low adiponectin levels at baseline and decreasing adiponectin levels over 10 years of follow-up predict risk of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2017;43(2):134-139.
- Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360:57–58.
- Liu A, Lou H, Zhao L, Fan P. Validated LC/MS/MS assay for curcumin and tetrahydrocurcumin in rat plasma and application to pharmacokinetic study of phospholipid complex of curcumin. *J Pharm Biomed Anal* 2006; 40:720–727.
- Lo CY, Li SM, Wang Y, Tan D, Pan MH, Sang S, Ho CT. Reactive dicarbonyl compounds and 5-(hydroxymethyl)-2-furfural in carbonated beverages containing high fructose corn syrup. *Food Chem* 2008;107:1099–1105.

- Luo Z, Zhang Y, Li F, He J, Ding H, Yan L, Cheng H. Resistin induces insulin resistance by both AMPK-dependent and AMPK-independent mechanisms in HepG2 cells. *Endocrine* 2009;36(1):60–69.
- Manjunatha H, Srinivasan K. Protective effect of dietary curcumin and capsaicin on induced oxidation of low-density lipoprotein, iron-induced hepatotoxicity and carrageenan-induced inflammation in experimental rats. *FEBS J* 2006;273:4528–4537.
- Maniscalco M, Laurentiis G, Zedda A, Faraone S, Giardiello C, Cristiano S, Matteo S. Exhaled nitric oxide in severe obesity: Effect of weight loss. *Respiratory Physiol Neurobiol* 2007;156(3):370–373.
- Marek G, Pannu V, Shanmugham P, Pancione B, Mascia D, Crosson S, Ishimoto T, Sautin YY. Adiponectin Resistance and Proinflammatory Changes in the Visceral Adipose Tissue Induced by Fructose Consumption via Ketohexokinase-Dependent Pathway. *Diabetes* 2015;64:508–518.
- Matsuda M, Shimomura I, Sata M. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002;277:37487–37491.
- Ma WY, Yu TY, Wei JN, Hung CS, Lin MS, Liao YJ, Pei D, Su CC, Lu KC, Liu PH, Lin CH, Chuang LM, Kao HL, Lin JW, Chuang YJ, Li HY. Plasma apelin: A novel biomarker for predicting diabetes. *Clinica Chimica Acta* 2014;435:18–23.
- Memişoğulları R., Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Dicle Tıp Fakültesi Dergisi*. 2005; 3: 30-39.
- Meral R, Doğan İS, Kanberoğlu GS. Fonksiyonel Gıda Bileşeni Olarak Antioksidanlar. *İğdır Univ J Inst Sci Tech* 2012;2(2):45–50.
- Milici NA. Short History Of The Metabolic Syndrome Definitions. *Proc Rom Acad Series B* 2010;1:13–20.
- Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005;149(1):33–45.
- Mohammadi S, Bardei LK, Hojati V, Ghorbani AG, Nabiuni M. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin on Insulin Resistance Index, Levels of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Liver Histology in Polycystic Ovary Syndrome-Induced Rats. *Cell J* 2017;19(3):425–433.
- Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 2008;70:537–556.
- Naira S, Gagnona J, Pelletiera C, Tchoukanova N, Zhangc J, Ewart S, Ewart V, Jiaoa G, Wang Y. Shrimp Oil Extracted from the Shrimp Processing Waste Reduces the

Development of Insulin Resistance and Metabolic Phenotypes in Diet-induced Obese Rats *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. *Appl Physiol Nutr Metab* 2017;42(8): 841–849.

NCEP, Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.

Nelson JJ, Liao D, Sharrett AR. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000;151:468–477.

Nguyen, T.H., Splechna, B., Krasteva, S., Kneifel, W., Kulbe, K.D., Divne, C., Haltrich, D. “Characterization and molecular cloning of a heterodimeric beta-galactosidase from the probiotic strain *Lactobacillus acidophilus* R22”, *FEMS Microbiology Letters* 2007; 269(1), 136–144.

Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000;85:599–610.

Ohori H, Yamakoshi H, Tomizawa M. Synthesis and biological analysis of new curcumin analogues bearing an enhanced potential for the medicinal treatment of cancer. *Mol Cancer Ther* 2006;5:2563–2571.

Okada K, Wangpoentrakul C, Tanaka T, Toyokuni S, Uchida K, Osawa T. Curcumin and especially tetrahydrocurcumin ameliorate oxidative stress-induced renal injury in mice. *J Nutr* 2001;131:2090–2095.

Osawa H, Onuma H, Ochi M, Murakami A, Yamauchi J, Takasuka T. Resistin SNP-420 determines its monocyte mRNA and serum levels inducing type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;335:596–602.

Öncü İ. Çocukluk Çağı Obezitesinde Metabolik Parametrelerin Diyet Ve Egzersizle İlişkisi, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana 2009, 143; 28–45.

Özden A. Gastro-intestinal Sistem ve Probiyotik-Prebiyotik Sinbiyotik, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Güncel Gastroenteroloji . Eylül, 2005; 9/3.

Özden M. *Anatomi ve fizyoloji*, İstanbul, 2014, 255-491.

Öztürk Ç. Sporcularda ve Sedanter Bireylerde Akut Egzersiz Öncesi Gliserol Takviyesinin Bazı Biyokimyasal Parametreler ile Laktat Ve Aerobik Güç Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Öğretimi Anabilim Dalı, Konya 2009;39:1–10.

- Panahia Y, Khalilib N, Sadat Hosseinib M, Abbasinazari M, Sahebkar A. Lipid-modifying effects of adjunctive therapy with curcuminoids piperine combination in patients with metabolic syndrome: Results of a randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2014;22: 851–857.
- Panahi HMS, Nahid K, Naimi E, Majeed M, Sahebkar A. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated meta-analysis. *Clin Nutr*. 2015;34: 1101–1108.
- Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Luis E. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016; 82:578-82.
- Panda V, Mistry K, Sudhamani S, Nandave M, Ojha SK. Amelioration of Abnormalities Associated with the Metabolic Syndrome by *Spinacia oleracea* Consumption and Aerobic Exercise in Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2017.
- Park DY, Ahn YT, Huh CS, McGregor RA, Choi MS. Dual probiotic strains suppress high fructose-induced metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2013;19: 274–283.
- Park HT, Cho SH, Cho GJ, Shin JH, Hong SC, Kim T, Hur JY, Kim YT, Kim SH. Relationship between serum adipocytokine levels and metabolic syndrome in menopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:27–31.
- Parker K, Salas M, Nwosu VC. High fructose corn syrup: Production, uses and public health concerns. *Biotechnol Mol Biol Rev* 2010;5(5):71–78.
- Park DY, Ahn YT, Huh CH, McGregor RA, Choi MS. Dual probiotic strains suppress high fructose-induced metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2013; 19(2): 274–283.
- Park, Y.H., Kim, J.G., Shin, Y.W., Kim, S.H., Whang, K.Y. “Effect of Dietary Inclusion of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121 on Cholesterol Metabolism in Rats”, *Journal of Microbiology and Biotechnology* 2006;17(4), 655–662.
- Pietro C, Sato W, Reungjui S, Heinig M, Gersch M, Sautin Y, Nakagawa T, Johnson RJ. Uric Acid, the Metabolic Syndrome, and Renal Disease. *J Amer Soc Nephrol* 2006;17:165–168.
- Pirvulescu M, Manduteanu I, Gan AM, Stan D, Simion V, Butoi E, Calin M, Simionescu M. A novel pro-inflammatory mechanism of action of resistin in human endothelial cells: up-regulation of SOCS3 expression through STAT3 activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;422(2):321–326.



- Potenza MV, Mechanick JI. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutr Clin Pract* 2009;24(5):560–577.
- Preetha A, Banerjee R, Huilgol N. Tensiometric profiles and their modulation by cholesterol: implications in cervical cancer. *Cancer Invest* 2007;25:172–181.
- Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa C. Curcumin and Health. *Molecules* 2016;21: 264.
- Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008;14:741–751.
- Ramirez-Tortosa MC, Mesa MD, Aguilera MC, Quiles JL. Oral administration of a tumeric inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999;147:371–378.
- Rangwala SM, Rich AS, Rhoades B, Shapiro JS, Obici S, Rossetti L, Lazar MA. Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes* 2004;53:1937–1941.
- Rayalam S, Della-Fera MA, Baile CA. Phytochemicals and regulation of the adipocyte life cycle. *J Nutr Biochem* 2008;19(11):717–726.
- Reaven G, Strom T. *Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar*, Çev. ed: Satman İ, Merit Publishing International. 2003; 17–35.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–1607.
- Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005;111(7): 932–939.
- Ritz E. Metabolic Syndrome: An Emerging Threat to Renal Function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(5):869–871.
- Russel KE, Roussel AJ. Evaluation of the ruminant serum chemistry profile. *Vet Clin Food Anim* 2007;23:403–426.
- Rutledge AC, Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutr Rev* 2007; 65:13–23.
- Sacks, D.B. “Diabetismellitus”, In: Burtis CA, Ashwood ER, (Editors) *TietzTextbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: WB SaundersCo 1999; 766–776.
- Sadashiv A. Over expression of resistin in adipose tissue of the obese induces insulin resistance. *World J. Diab* 2012;3(7):135.

- Saisho Y, Hirose H, Roberts R, Abe T, Kawabe H, Itoh H. C-reactive protein, high-molecular-weight adiponectin and development of metabolic syndrome in the Japanese general population: a longitudinal cohort study. *Plos One* 2013;8:73430.
- Sakr HF. Modulation of metabolic and cardiac dysfunctions by swimming in overweight rats on a high cholesterol and fructose diet: possible role of adiponectin. *J Physiol Pharmacol* 2013;64(2): 231–240.
- Sarsılmaz M. *Anatomi*. 3. Basım, Ankara, Nobel Yayın Dağıtım, 2011;111–126.
- Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, Rahilly SO. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 2001;50(10):2199–2202.
- Sawane M, Kajiyama K, Kidoya H, Takagi M, Muramatsu F, Takakura N. Apelin inhibits diet-induced obesity by enhancing lymphatic and blood vessel integrity. *Diabetes* 2013;62:1970–1980.
- Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens* 2006;24:621–626.
- Selvi NMK, Sridhar MG, Waminathan RPS, Sripradha R. Curcumin Attenuates Oxidative Stress and Activation of Redox-Sensitive Kinases in High Fructose and High-Fat-Fed Male Wistar Rats. *Sci Pharm*. 2015; 83: 159–175.
- Selvi NMK, Sridhar MG, Swaminathan RP, Sripradha R, Badhe B. Curcumin inhibits hyperlipidemia and hepatic fat accumulation in high-fructose-fed male Wistar rats. *Pharm Biol* 2016;54(12):2857–2863.
- Seo KI, Choi MS, Jung UJ, Kim HJ, Yeo J, Jeon SM, Lee MK. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(9):995–1004.
- Shapiro A, Mu W, Roncal C, Cheng KY, Johnson RJ, Scarpace PJ. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;295:1370–1375.
- Shehzad A, Lee YS. Molecular mechanisms of curcumin action: signal transduction. *Biofactors* 2013;39(1):27–36.
- Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2450–2457.

- Shi L, Li M, Miyazawa K, Li Y, Hiramatsu M, Xu J, Gong C, Jing X, He FHC. Effects of heat-inactivated *Lactobacillus gasseri* TMC0356 on metabolic characteristics and immunity of rats with the metabolic syndrome. *Brit J Nutr* 2013;109:263–272.
- Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 1998;64:353–356.
- Silha JV, Krsek M, Skrha J, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma 76 resistin, leptin and adiponectin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003;149:331–335.
- Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M, Suyama T. Blood Proteins. *Biotechnol* 1993;227:293–298.
- Solak A, Tuncal P. Metabolik Sendromda Leptin, Adiponektin, Okside LDL Düzeyleri ve Paraoksonaz Aktivitesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2009;7(1):22–29.
- Sörhede Winzell M, Magnusson C, Ahrén B. The APJ receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept* 2005;131:12–17.
- Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361:226–228.
- Stein, W., Bohner, J., Bahlinger, M. “Macro lipase-a new member of the family of immunoglobulin-linked enzymes”, *Journal of Clinical Chemistry & Clinical Biochemistry* 1987; 25, 837–843.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307–312.
- Stipanuk MH. *Biochemical, Physiological, and Molecular Aspects of Human Nutrition*, 2nd Edition. W.B. Saunders, Philadelphia, 2006.
- Sugita H, Fujimoto M, Yasukawa T, Shimizu T, Sugita M, Yasuhara S, Martyn JAJ, Kaneki M. Inducible nitric-oxide synthase and NO donor induce insulin receptor substrate-1 degradation in skeletal muscle cells. *J Biol Chem* 2005;280(14):14203–14211.
- Sunagawaa Y, Katanasakaa Y, Hasegawa K, Morimoto T. Clinical applications of curcumin. *PharmaNutrition* 2015;3:131–135.
- Suresh D, Srinivasan K. Studies on the in vitro absorption of spice principles--curcumin, capsaicin and piperine in rat intestines. *Food Chem Toxicol* 2007;45:1437–1442.

- Tappy L, Le KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physio Rev* 2010;90(1):23–46.
- Tiyaboonchai W, Tungpradit W, Plianbangchang P. Formulation and characterization of curcuminoids loaded solid lipid nanoparticles. *Int J Pharm* 2007; 337:299–306.
- Tran LT, Yuen VG, McNeill JH. The fructose-fed rat: A review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 2009;332(1-2):145–159.
- Tretjakovs P, Kalnins U, Dabina I, Dinne I, Erglis A, Kumsars I, Jurka A. Plasma HDL-cholesterol has an effect on nitric oxide production and arachidonic acid metabolism in the platelet membranes of coronary heart disease patients without LDL-hypercholesterolemia. *Clin Invest Med Sci Moint* 2000;6(3):507–511.
- Turgut K. Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis, 1995;1–50.
- TEMĐ, Lipid metabolizma bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu, 1. Baskı, Ankara, Tuna matbacılık. 2015.
- TEMĐ, Metabolik sendrom kılavuzu, 1. Baskı, Ankara, Tuna matbacılık. 2009.
- Türkoğlu S. Metabolik sendromlu hastalarda paraoksonaz1 aktiviteleri ve fenotiplerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, 2006;19–21.
- Türköz Y, Özerol E. Nitrik oksit'in etkileri ve patolojik rolleri. *J Turgut Özal Med Cent*1997;4(4):453–461.
- Uğural A. Metabolik sendromlu yetişkin bireylerde ağırlık kaybının metabolik sendrom kriterlerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2006;5–8.
- Unwin N, Harland J, White M, Bhopal R, Winocour P, Stephenson P, Watson W, Turner C, Alberti KG. Body mass index, waist circumference, waisthip ratio and glucos intolerance in Chinese and Europid adults in Newcastle, UK. *J Epidemiol Commun Health* 1997; 51:160–166.
- Vaccaro O, Masulli M, Cuomo V, Rivellese AA, Uusitupa M, Vessby B, Hermansen K, Tapsell L, Riccardi G. Comparative evaluation of simple indices of insulin resistance. *Metabolism* 2004;53:1522–1526.
- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining preposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20–34.

- Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, Simon I, Soler J, Richart C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004;12(6):962–971.
- Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, Al Daghri N, Field A, Hanif W, Barnett AH, Kumar S. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004;53(4):430–434.
- Vasseur F. Adiponectin and its receptors: partners contributing to the "vicious circle" leading to the metabolic syndrome? *Pharmacol Res* 2006;53(6):478–481.
- Way JM, Görgün CZ, Tong Q, Uysal KT, Brown KK, Harrington WW, Oliver WR, Willson TM, Kliwer SA, Hotamisligil GS. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  agonists. *J Biol Chem* 2001;276(28):25651–25653.
- Weichselbaum TE. An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *Amer J Clin Path* 1946;16–40.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *J Med* 2004;350:23.
- Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, Hu C, Wong FS, Szot GL, Bluestone JA, Gordon JI, Chervonsky AV. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes. *Nature*. 2008;455: 1109–1113.
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in Obesity and Type 2 Diabetes: Close Association with Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1930–1935.
- Wickenberg J, Ingemansson SL, Hlebowicz J. Effects of Curcuma longa (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects. *Nutr J* 2010;9(1):43.
- Wu D, He L, Chen L. Apelin/APJ system: a promising therapy target for hypertension. *Mol Biol Rep* 2014;41: 6691–6703.
- Xi L, Qian Z, Xu G, Zheng S, Sun S, Na Wen, Sheng L, Shi Y, Zhang Y. Beneficial impact of crocetin, a carotenoid from saffron, on insulin sensitivity in fructose-fed rats. *J Nutr Biochem* 2007;18:64–72.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821–1830.

- Yamauchi T, Kadowaki T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. *Int J Obes* 2008;32(7):S13–18.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7(8): 941–946.
- Yang YS, Su YF, Yang HW, Lee YH, I. Chou JI and Ueng KC. Lipid-Lowering Effects of Curcumin in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Phytother. Res.* 2014; 28: 1770–1777.
- Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas A, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1730–1736.
- Yaturu S, Daberry RP, Rains J, Jain S. Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Cytokine* 2006;34:219–223.
- Yoshida Y. Electrophoretic studies on serum proteins in cows with traumatic pericarditis. *J Vet Med Sci* 1991;53:5–11.
- Yoon JH, Park JK, Oh SS, Lee KH, Kim SK, Cho IJ, Kim JK, Kang HT, Ahn SG, Lee JW, Lee SH, Eom A, Kim JY, Ahn SV, Koh SB. The ratio of serum leptin to adiponectin provides adjunctive information to the risk of metabolic syndrome beyond the homeostasis model assessment insulin resistance: The Korean Genomic Rural Cohort Study. *Clinica Chimica Acta* 2011;4122:199–220.
- Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Kundu RK, Reaven GM, Quertermous T, Tsao PS. Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-dependent mechanisms, *Endocrinol* 2011;152:59–68.
- Yue P, Jin H, Marissa A, Deng AC, Azuma J, Asagami T, Kundu RK, Reaven GM, Quertermous T, Tsao PS. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298: 59–67.
- Zhuo Q, Wang Z, Fu P, Piao J, Tian Y, Xu J, Yang X. Comparison of adiponectin, leptin and leptin to adiponectin ratio as diagnostic marker for metabolic syndrome in older adults of Chinese major cities. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84(1):27–33.



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
SAMSUN

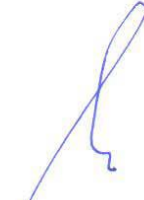
Sayı : B.30.2.ODM.0.20.09.00-050.04 -169-174  
Konu : Araştırma Projeniz hk.

03/10/2016

Doç.Dr. Gülay ÇİFTÇİ  
OMU Veteriner Fakültesi Biyokimya ABD

**2016/50** numaralı **Metabolik Sendromlu Ratlara Curcumin ve *Lactobacillus acidophilus* Uygulamasının Bazı Hormonlar ve İnsülin Direncine Etkisi** konu başlıklı Projeniz; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun **29.08.2016** tarihli toplantısında görüşülmüş, Hayvan Hakları ve Deney Etiği açılarından uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Araştırmanın yürütüldüğü süreç içinde etik kurallar ve hayvan haklarına uygunluk yönünden sorumluluk araştırmacılara ait olmak kaydıyla ve 6 aylık dönemler halinde Çalışma Raporu verilmesi şartıyla çalışmanıza başlamanız uygun görülmüştür.

  
Prof. Dr. Feriŕat KOLBAKIR  
HADYEK Baŕkanı

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Fatma Semina KAPAR

Doğum Yeri: Samsun

Doğum Tarihi:24.04.1991

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Lisans - Erciyes Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Fakültesi / Beslenme ve Diyetetik Bölümü (2015)

Yüksek Lisans - Ondokuz Mayıs Üniversitesi / Veteriner Fakültesi / Biyokimya Anabilim Dalı ( 2017)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Suluova Devlet Hastanesi-Diyetisyen (2017-devam)

E-posta: semiiina@hotmail.com