

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA D- FRUKTOZ İLE OLUŞTURULAN
HİPERTANSİYON ÜZERİNE CİVAN PERÇEMİ
(*Achillea millefolium*) BİTKİSİNİN ETKİLERİ**

Uzm. Ecz. Nojdar Gonca BOZKURT
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. İdris TÜREL

VAN-2013

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA D- FRUKTOZ İLE OLUŞTURULAN
HİPERTANSİYON ÜZERİNE CİVAN PERÇEMİ
(*Achillea millefolium*) BİTKİSİNİN ETKİLERİ**

Uzm. Ecz. Nojdar Gonca BOZKURT
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. İdris TÜREL

VAN-2013

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından 2009 -SBE-
D051 no'lu proje ile desteklenmiştir.

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA D- FRUKTOZ İLE OLUŞTURULAN
HİPERTANSİYON ÜZERİNE CİVAN PERÇEMİ
(*Achillea millefolium*) BİTKİSİNİN ETKİLERİ**

Uzm. Ecz. Nojdar Gonca BOZKURT
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. İdris TÜREL
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Orhan YILMAZ
Üye

Prof. Dr. Semiha DEDE
Üye

Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL
Üye

TEZ KABUL TARİHİ
/ / 2013

TEŞEKKÜR

Çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde yardımcı olan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi, tez danışmanım Sn. Prof. Dr. İdris TÜREL'e ve Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Orhan YILMAZ'a tüm emek ve katkılarından dolayı sonsuz şükranlarımı sunarım. YYÜ Deney Hayvanları Yerel Etik Kurul üyelerinden Sn. Prof. Dr. Zabit YENER ve Sn. Prof. Dr. Handan MERT'e, çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen YYÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Sn. Yard. Doç. Dr. Gökhan OTO'ya, araştırma görevlisi Biljana YAREN'e ve YYÜ Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Ahmet Cihat ÖNER'e çok teşekkür ederim. Çalışmamın istatistiksel hesaplamalarında katkısı olan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. Mürsel KÜÇÜK'e ve Afyon Kocatepe Üniversitesi öğretim üyesi Sn. Yard. Doç. Dr. Nezih TAYYAR'a, çalışmamın biyokimyasal ölçümlerinde desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Şahin KILINÇER'e ve bitki materyali teşhisinde emeği geçen Sn. Yrd. Doç. Dr. Fevzi ÖZGÖKÇE'ye çok teşekkür ederim. YYÜ Deney Hayvanları Ünitesi sorumlu veteriner hekimi Yıldırım BAŞBUĞAN ve ünitenin olmazsa olmazı Bayram ALTIN'a, YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına, ayrıca her zaman, her kararında bana destek olan aileme, eşime ve gerek teorik gerekse pratik çalışmalarımı onlardan çalınan zamanlarda yapabildiğim için canım oğullarıma teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Teşekkür	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar	v
Tablolar Listesi	vii
Şekiller Listesi.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Karbonhidratlara Genel Bakış	3
2.2. Karbonhidrat Metabolizması.....	3
2.3. Bir Monosakkarit Fruktoz	4
2.4. Fruktoz Metabolizması	5
2.5. Fruktozun Diyetel Kaynakları ve Endüstride Kullanılan Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu.....	7
2.6. Fruktoz ve Obezite.....	10
2.7. Fruktoz, İnsülin Direnci ve Hiperglisemi	12
2.8. Fruktoz ve Hiperlipidemi	14
2.9. Hipertansiyon	16
2.10. Hipertansiyonun Sınıflandırılması.....	17
2.10.1. Kan basıncına göre sınıflandırma	17
2.10.2. Klinik sınıflandırma	18
2.10.3. Organ hasarlarının derecesine göre sınıflandırma	19
2.10.4. Etiyolojiye göre sınıflandırma	20
2.11. Fruktoz ve Hipertansiyon.....	20
2.12. Civan perçemi (<i>Achillea millefolium</i>).....	30
2.13. Civan Perçeminin Etnobotaniği.....	31
2.14. Civan Perçeminin Tarihi Süreçte Kullanım Alanları.....	32
2.15. Civan Perçeminin Fitokimyası	35
2.16. Civan Perçemi Üzerine Yapılan Güncel Araştırmalar.....	40
2.17. Civan Perçeminin Toksisitesi	41

3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Gereç	43
3.1.1. Canlı gereçler	44
3.1.2. Kimyasal gereçler	44
3.2. Yöntem	44
3.2.1. Etik kurul onayı ve deney gruplarının sağlanması	44
3.2.2. Deneysel protokol	45
3.2.3. Kan basıncı ölçümleri	46
3.2.4. Kan örneklerinin alınması	46
3.2.5. Bitki materyali temini ve sulu ekstraktın hazırlanması	47
3.2.6. Glukoz ölçümü	47
3.2.7. Trigliserid ölçümü	48
3.2.8. İnsülin hormonu ölçümü	48
3.4.9. İstatistiksel analizler	48
4. BULGULAR	49
4.1. Fruktoz Uygulaması ve Civan Perçemi Tedavisinin Beden Ağırlığı Üzerine Etkileri	49
4.2. Fruktoz Uygulaması ve Civan Perçemi Tedavisinin Açlık Plazma Glukoz Düzeyleri Üzerine Etkileri	50
4.3. Fruktoz Uygulaması ve Civan Perçemi Tedavisinin Açlık Plazma İnsülin Düzeyleri Üzerine Etkileri	51
4.4. Fruktoz Uygulaması ve Civan Perçemi Tedavisinin Açlık Plazma Trigliserid Düzeyleri Üzerine Etkileri	51
4.5. Fruktoz Uygulaması ve Civan Perçemi Tedavisinin Sistolik Kan Basıncı Düzeyleri Üzerine Etkileri	53
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	54
ÖZET	67
SUMMARY	68
KAYNAKLAR	69
ÖZGEÇMİŞ	100

SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	: Santigrat derece (Celcius)
µg	: Mikrogram
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
Ang-II	: Anjiotensin 2
ATP	: Adenozin trifosfat
COX	: Siklooksigenaz enzimi
COX1	: Siklooksigenaz enzimi 1
COX2	: Siklooksigenaz enzimi 2
dL	: Desilitre
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESH	: Avrupa Hipertansiyon Derneği
ET-1	: Endotelin-1
g	: Gram
GLUT2	: Glukoz taşıyıcısı 2
GLUT4	: Glukoz taşıyıcısı 4
GLUT5	: Glukoz taşıyıcısı 5
HDL	:Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Hg	: Civa
IV	: Damar içi
JNC	: Birleşik Ulusal Komite
KB	: Kan Basıncı
kg	: Kilogram
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
NAOH	: Sodyum hidroksit

NEFA	: Non esterifiye yağ asitleri
ng	: Nanogram
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme ve Araştırmaları
NO	: Nitrik oksit
PGE2	: Prostaglandin E2
PGI2	: Prostaglandin I2
SHR	: Spontan hipertansif sıçan
SSS	: Santral sinir sistemi
TG	: Trigliserid
TxA2	: Tromboksan A2
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
WKR	: Wistar Kyoto sıçan
YFMŞ	: Yüksek fruktozlu mısır şurubu
α	: Alfa
β	: Beta

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. JNC'ye göre kan basıncı sınıflandırılması	18
Tablo 2. Civan perçeminin Kuzey Amerikalı Hindular tarafından kullanılış alanları	33
Tablo 3. Civan perçeminin tarihsel süreçte diğer topluluklarca kullanım alanları.....	34
Tablo 4. Civan perçemi bitkisinin uçucu yağ içeriği ve seskiterpen laktonları.....	37
Tablo 5. Civan perçemi içeriğindeki flavanoidler	38
Tablo 6. Civan perçemi içeriğindeki alkaloidler	39
Tablo 7. Civan perçemi içerisindeki çeşitli fitokimyasal maddeler	40
Tablo 8. Sıçanların beden ağırlığının haftalar ve gruplara göre gram cinsinden değerleri....	49
Tablo 9. Sıçanların açlık plazma glukoz düzeylerinin haftalar ve gruplara göre mg/dL cinsinden değerleri	50
Tablo 10. Sıçanların açlık plazma insülin düzeylerinin haftalar ve gruplara göre ng/mL cinsinden değerleri	51
Tablo 11. Sıçanların açlık plazma trigliserid düzeylerinin haftalar ve gruplara göre mg/L cinsinden değerleri.....	52
Tablo 12. Sıçanların sistolik kan basıncı düzeylerinin haftalar ve gruplara göre mm Hg cinsinden değerleri	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Karaciğerde fruktoz ve glukoz metabolizmasının karşılaştırılması	6
Şekil 2. Fruktozun hipertansiyona yol açma mekanizmaları	29
Şekil 3. Civan perçemi bitkisinin doğadaki görüntüsü.....	30
Şekil 4. İndirek kan basıncı ölçüm cihazı.....	46

1. GİRİŞ

Yüksek tansiyon, obezite ve bunlarla ilişkili olan insülin direnci ile hiperlipidemi toplumumuzda yaygın olarak görülen, yaşam kalitesini düşüren, felç kalmaya ve hatta ölümlere yol açabilen hastalıklar arasındadır. (Bresler ve ark., 96; De Fronzo ve Pato, 1996; De Fronzo, 1997; Ginsberg, 1999). Ne yazık ki gelişen teknoloji ve bu konuda üretilen yüzlerce ilaca rağmen hastalığın tam anlamıyla tedavi edilmesi mümkün olamamakta ya da başka bir deyişle sonucu değiştirememektedir. Şüphesiz ki hastalığın oluşumunda yaşam biçimimiz atlanamayacak kadar önemlidir. Şöyle ki; geçmişte atalarımızın beslenme düzeninin ve hareketli yaşamının tam tersi olarak insanoğlu bugün, az aktiviteli bir hayat tarzı içerisinde yer almakla beraber gıdalarında kompleks karbohidratlardan çok kan şekerini çok hızlı yükselten yani glisemik indeksi yüksek basit şekerlere maruz kalmaktadır. Özellikle endüstride tatlandırıcı olarak kullanılan glukoz ve fruktoz gibi birçok basit şeker bunlardan ikisidir. Yüksek miktarda fruktoz içeren mısır şurupları ucuz olması nedeniyle gıda sanayi üreticilerinin ilk tercihi olmaktadır. Neredeyse tükettiğimiz tüm meşrubatlarda, kek, pasta ve bazı ekmeklerde, şekerleme, lokum, ketçap, salata sosları ve çocuklara özel geliştirilmiş ürünlerde (meyveli yoğurt, aromalı süt, çikolata, gofret, dondurma vs) yüksek fruktozlu mısır şurubu yer almaktadır (Hanover ve White, 1993).

Son yıllarda çeşitli makalelerde, daha çocukluk yaşında obezite ve buna bağlı tansiyon artışı ve kalp hastalıkları bildirilmeye başlanmıştır. Bunun sebepleri arasında, hareketsiz yaşamın yanı sıra fast food denen ayakta atıştırma ve bol meşrubat tüketimi ile alınan yüksek fruktoz miktarları dikkat çekmektedir (Hedley ve ark; 2004).

İçme suyuna fruktoz eklenen sıçanlarda yüksek kan basıncı, obezite, insülin direnci ve hiperlipidemi meydana gelmektedir (Hwang ve ark., 1987; Nakazono ve ark., 1991; Galipeau ve ark., 2002; Song ve ark., 2004). Bu, hem yüksek miktarda fruktoza maruz kalmanın etkilerini görmek bakımından hem de bu etkileri önleyici ya da geri döndürücü ilaç ve benzeri alternatif bitkisel karışım, element, vitamin vs nin araştırılıp bulunabilmesi bakımından ideal bir deneysel model oluşturmaktadır (Bhanot ve ark., 1994; Faure ve ark., 1997; Dongzhe ve ark., 2005; Hsieh ve ark., 2008).

Sıçanlarda fruktozla oluşturulan obezite, hiperlipidemi, hiperinsülinemi ve hipertansiyonu önlemek ya da tedavi etmek için denenen birçok madde ya da bitki ekstresi bu olumsuzlukların tamamını bir arada düzeltmemekte veya kısmen değiştirebilmekte, yani kontrol (sağlıklı) düzeylerine indirememektedir (Balaraman ve ark., 2006; Ketan ve ark., 2007).

Bu deneysel hayvan modelinde araştırılmak istenen Civan perçemi (*Achillea millefolium*), geleneksel tıpta çoğunlukla kanamayı durdurucu, kadınlarda menstruel problemleri giderici ve tansiyonu düşürmek amacıyla çay şeklinde tüketilmektedir (Hoffman, 1990; Bradley, 1992; Mills, 1994).

Bu çalışmada Civan perçemi (*Achillea millefolium*) bitkisinin ilk kez fruktoz hipertansif hayvan modeli üzerinde sistolik kan basıncı, kan şekeri, insülin ve trigliserid düzeyleri üzerine etkilerinin gözlemlenmesi planlanmıştır. Bu sayede bitkinin bu konuda etkilerinin olup olmadığı netlik kazanacak, olumlu etki görüldüğü takdirde yan etkisi az, ucuz, kolay ulaşılır bir alternatif tedavi seçeneği olarak yerini alacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karbonhidratlara Genel Bakış

Karbonhidratlar, birden fazla hidroksil (-OH) grubu içeren alkollerin aldehit ya da keton türevleri veya bu türevlerin hidrolizi ile oluşan bileşiklerdir (Montgomery ve ark., 2000; Carl ve Edward, 2005; Smith ve ark., 2007) .

Karbonhidratlar, genellikle üç büyük sınıfa ayrılarak incelenirler: 1) Monosakkaritler 2) Disakkaritler 3) Polisakkaritler (Carl ve Edward, 2005)

Monosakkaritler, bir veya daha fazla hidroksil gruplu ya aldehit ya da keton yapısında en basit karbonhidratlardır. Reaktif gruplarına göre; aldozlar (aldehit grubu içerenler), ketozlar (keton grubu içerenler) ve karbon zincirinin uzunluğuna göre; triozlar, tetrozlar, pentozlar, heksozlar, heptozlar diye sınıflandırılırlar. Doğada ve organizmada en yaygın bulunan monosakkaritler; trioz, pentoz ve heksozlardır. Heksozlardan en fazla bulunanları da glukoz, fruktoz, galaktoz ve mannozdur. Kan şekeri deyince, bir aldoheksoz olan glukoz anlaşılır. Disakkaritler, İki monosakkaritin bir su kaybederek glikozidik bağla kovalent olarak bağlanması sonucu oluşmuş bileşiklerdir. En yaygın disakkaritler; maltoz, laktoz ve sakkarozdur. Polisakkaritler, pek çok sayıda monosakkarit veya monosakkarit türevi molekülün art arda O-glikozid bağları vasıtasıyla bağlanması suretiyle oluşmuş molekül yapısındaki karbonhidratlardır. Polisakkaritler birbirlerinden zincirleri boyunca tekrarlayan monosakkarit ünitelerinin benzerliği, bu üniteleri bağlayan bağların tipi ve dallanma derecesi bakımından farklıdırlar. Başlıca örneklerinden olan nişasta, bitki hücrelerindeki depo polisakkarittir. Glikojen ise hayvan hücrelerinin temel depo polisakkaritidir. Glikojen, özellikle karaciğerde ve kasta boldur; karaciğerin yaş ağırlığının % 7'sini oluşturur. Genel olarak polisakkaritler tatsız iken monosakkaritler oldukça tatlıdır (Montgomery ve ark., 2000; Carl ve Edward, 2005; Smith ve ark., 2007) .

2.2. Karbonhidrat Metabolizması

Karbonhidratlar günlük diyetin büyük bir kısmını oluşturur. Günde yaklaşık 300 g karbonhidrat alınır. Bunun büyük bir bölümünü nişasta (~160 g) ve sakkaroz (~120 g)

oluşturur. Ayrıca bir miktar laktoz (~30 g), glukoz ve fruktoz (~10 g) da alınmaktadır (Carl ve Edward, 2005).

Diyette bulunan polisakkaritler ve disakkaritlerdeki glikozidik bağlar sindirim kanalında özel glikozidazlarla parçalanır ve böylece karbonhidratlar sindirilirler. Karbonhidratların sindiriminde etkili olan enzimler, karbonhidratlardaki α ve β -glikozidik bağlarına ve şeker sayısına özeldirler. Tükürük α -amilazı, pankreas α -amilazı ve ince bağırsak 1,6-glikozidazı etkisiyle gerçekleşen karbonhidrat sindirimi sonunda ince bağırsak lümeni içinde maltoz, izomaltoz, laktoz ve sakkaroz disakkaritleri ile glukoz, fruktoz ve galaktoz gibi monosakkaritler oluşur. Disakkaritler, ince bağırsak epitel hücresi zarında yerleşik uygun disakkaridazlar (maltaz, izomaltaz, sakkaraz ve laktaz) tarafından tutulurlar; geçiş sırasında hidrolizlenerek monosakkaritlere ayrılırlar ve böylece oluşan monosakkaritler ince bağırsak epitel hücresi içine ve oradan kana geçerler (Montgomery ve ark., 2000; Samir ve Sana, 2004) .

Kan şekeri deyince sıklıkla glukoz anlaşılır. Vücutta bazı olaylar kana glukoz verici olurken bazı olaylar kandan glukoz alıcı olur. Kana glukoz veren olaylar; bağırsaktan karbonhidrat emilimi, glikojenoliz (glikojenden glukozun oluşumu olayı), glukoneojenez (karbonhidrat olmayan bileşiklerden hücre içinde glukoz biyosentezi) dir. Kandan glukoz alan olaylar; glukozun indirekt oksidasyonu, glukozun önce pirüvata dönüşümü (glikoliz) sonra pirüvatın anaerobik koşullarda laktata dönüşümü, aerobik koşullarda ise sitrik asit döngüsünde yıkılımı, glukozun direkt oksidasyonu (glukozun pentoz fosfat yolunda yıkılımı, glukozun glukuronik asit yolunda yıkılımı, glikojenez (glukozdan glikojen sentezi), liponeojenez (glukozun yağ asitlerine ve yağa dönüşümü), glukozdan diğer monosakkaritlerin ve kompleks karbonhidratların oluşumu, kan glukoz düzeyinin böbrek eşiği olan %160-180 mg'ı aştığı durumlarda idrarla glukoz atılımı (glukozüri) dir (Carl ve Edward, 2005).

2.3. Bir Monosakkarit Fruktoz

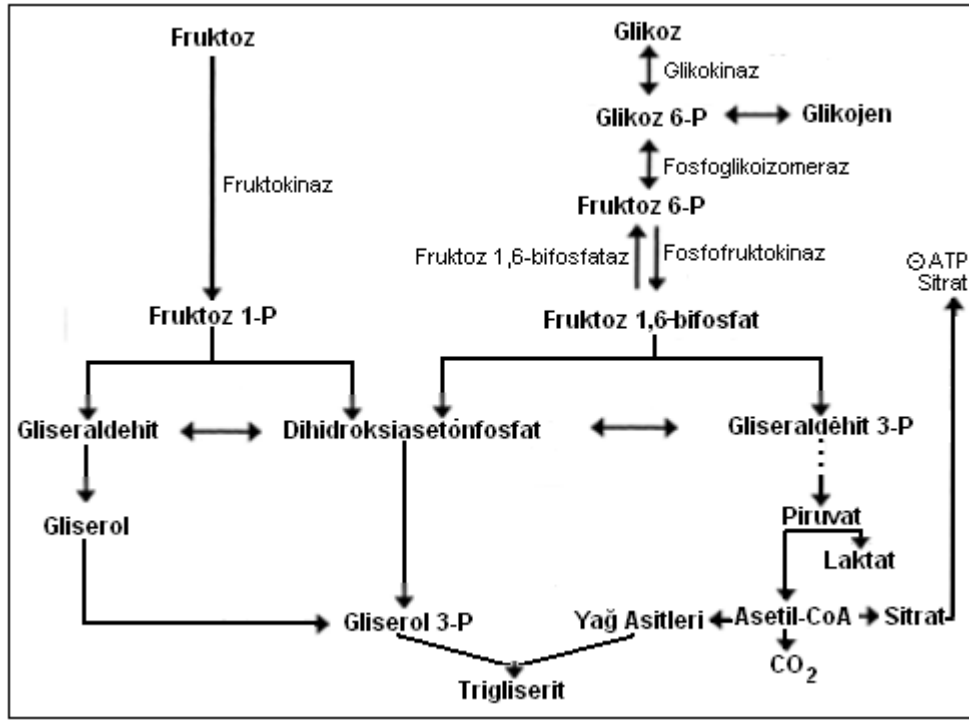
İnsan diyetinde önemli yer tutan iki basit şeker glukoz ve fruktoz benzer kimyasal formüle sahiptir ($C_6H_{12}O_6$) ve bitkisel kaynaklı karbonhidratların temel yapısını oluşturur. Bitkilerde, karbohidratlar basitçe glukoz, fruktoz ve bu iki molekülün birleşmesi ile ortaya çıkan sakkaroz halinde bulunur. Sakkaroz bitkisel nişastada en çok

bulunan disakkarit türüdür ve son derece ucuz ve kolay bir enzimatik yöntemle basit iki bileşenine (glukoz ve fruktoz) ayrılabilir (Bhosale ve ark.,1996).

Besinlerle alınan fruktoz ince bağırsak epitelinin fırçamsı kenarlarında bulunan özel taşıyıcı protein yardımıyla emilir. Glukoz taşıyıcıları ailesine ait bu membran proteini fruktoza özgüdür ve glukoz transporter 5 (GLUT5) olarak bilinir. İnce bağırsaktan başka eritrositler, testis ve böbrekler de GLUT5'e sahiptir. Böbrekler ince bağırsaklar gibi ultrafiltratın içindeki fruktozu reabsorbe ederek kana kazandırır. Testis ve eritrositler ise fruktozu enerji amaçlı kullanırlar (Burant ve ark., 1992; Concha ve ark., 1997; Medina ve Owen, 2002) . Genellikle santral sinir sistemi (SSS) enerji kaynağı olarak glukoz kullanmakla birlikte, az miktarda da fruktoz kullandığı bilinmektedir (Funari ve ark., 2007). Fruktoz sperm motilitesi için önemli bir unsurdur ve erkek tipi infertilite vakalarının bir kısmı seminal sıvıdaki düşük fruktoz düzeyleri ile ilişkilidir (Gonzales, 2001; Gonzales ve Villana, 2001) .

2.4. Fruktoz Metabolizması

İnsanlarda açlık kan fruktozu genel olarak 1mg/dL düzeylerindedir (Macdonald ve ark., 1978). Bağırsak hücresine alınan fruktoz daha sonra enterositin basolateralindeki GLUT2 taşıyıcıları üzerinden kana verilir. Buradan portal sisteme geçen fruktoz temel hedef organı olan karaciğerde metabolize edilir (Havel, 2005). Fruktozun karaciğer metabolizması glukoz ile temel bir takım farklılıklar gösterir. En temel farklılık fruktozun insülin salgılanmasını etkilememesi ve dolayısıyla insülin ve diğer hız kısıtlayıcı mekanizmaların devre dışı kalmasıdır. Bu farklılık sonuç olarak karaciğerde aşırı derecede trigliserid üretimine yol açmaktadır. Karaciğerde glukoz ve fruktozun metabolizması arasındaki farklılıklar ve oluşum mekanizmaları Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Karaciğerde fruktoz ve glukoz metabolizmasının karşılaştırılması (Karaoğlu, 2011)

Fruktoz karaciğerde fruktokinaz enzimi ile fosforile edilerek fruktoz-1-fosfata dönüştürülür. Bu molekülden gliseraldehit, dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehit-3-fosfat üretilir. Bu üç karbonlu moleküller daha sonra, glukoneogenez ile glukozu veya de novo trigliserid (TG) sentezine yönlendirilir. Fruktoz metabolizmasının bu özelliği glukoz metabolizmasına tamamen zıttır (Mayes, 1993). Karaciğerde glukoz öncelikle glukokinaz ile glukoz-6-fosfata fosforile olur. Takiben fruktoz-6-fosfat ve sonrasında fruktoz 1,6-bisfosfata dönüştürülür. Bu dönüşümün hızı, ATP ve sitrat tarafından inhibe edilebilen ve glikolizin temel hız kısıtlayıcı basamağı olan fosfofruktokinaz tarafından düzenlenir. Fruktoz 1,6-bisfosfat, Krebs döngüsüne girmeden hemen önce piruvata dönüştürülür. Glukozun piruvata hepatik dönüşümü insülin tarafından düzenlenmektedir. Bu sürece ters olarak fruktozun trioz fosfatlara dönüşümü hız kısıtlayıcı fosfofruktokinaz basamağını atlayan ve insülin bağımsız olarak gerçekleşen hızlı bir süreçtir. Böylece fruktoz kaynaklı ara metabolitler direkt olarak glikoliz basamaklarına dahil olur. Bu nedenle fruktoz kaynaklı üç karbonlu moleküller önünde sonunda gliserol ve yağ asidi sentezi için kullanılır ve trigliserid oluşumuna neden olur. Öte yandan fruktoz metabolizmasının hız kısıtlayıcı fosfofruktokinaz

basamağını pas geçmesi, temel anabolik hormon olan insülin ile düzenlenen glikojen ve yağ depolanmasının düzenini bozar ve metabolizmayı bulandırır (Rutledge ve Adeli, 2007) .

Üretilen trigliserid karaciğer tarafından çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) olarak paketlenir ve kana verilir. VLDL kanda bulunduğu süre içerisinde lipoprotein lipaz tarafından non-esterifiye yağ asitlerine (NEFA) ve monoaçil gliserole hidrolize edilir. Yağ dokusu bu ara ürünleri alarak yeniden TG sentezler ve depo eder. Bu metabolik süreç nedeniyle yüksek düzeyde fruktoz tüketimi kan yağ asiti düzeylerini yükseltir ve insülin bağımsız yağ depolanmasına neden olarak şişmanlığa yol açar. Üstelik son çalışmalar yüksek fruktoz tüketiminin özellikle abdominal bölgede yağ depolanmasına neden olarak kronik hastalık riskini beklenenden daha hızlı yükselttiğini göstermiştir (Stanhope ve Havel, 2008) .

2.5. Fruktozun DiyetSEL Kaynakları ve Endüstride Kullanılan Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

Fruktoz doğada en çok sebze, meyve ve balda bulunması yanısıra günlük beslenmemizde en çok rolü bulunan, işlenmiş gıdalar ile alınan endüstriyel kaynaklı fruktozdur. Bu kapsamda en önemli fruktoz kaynağı hazır gıda üretiminde yaygın olarak kullanılan yüksek fruktozlu mısır şurubudur (Yüksek fruktozlu mısır şurubu– YFMSŞ). Tarihçesine kısaca göz atılacak olunursa ilk olarak nişastadan asit ile hidrolize edilmesi yolu ile tatlı bir madde elde edilmesi 1811 yılına dayanmaktadır. Daha sonra 1831 yılında bu yeni teknolojiyi kullanarak günlük 115 litre şurup üretimi yapabilen bir Amerikan şurup işletmesi kurulmuştur (BeMiller ve Whistler, 2009) . 1970'lere kadar çok düşük miktarlarda üretilen nişasta bazlı tatlandırıcıların 1976 yılından sonra üretim miktarları önemli derecede artmıştır. 2000'li yıllarda ABD'de YFMSŞ üretimi 8,5 milyon ton ile şeker sektöründeki pazar payını % 45'in üzerine çıkarmıştır (Toprak, 2007). HFSC üretimine bakıldığında, üretimde kullanılan hammaddenin bolluğu ve gelişmiş üretim teknolojilerinden dolayı ABD'nin ilk sırayı aldığı görülmektedir. Üretim miktarı bakımından ABD'yi Japonya, Kanada ve Avrupa Birliği ülkeleri takip etmektedir (Thomas, 1985). 2006 yılı itibarı ile dünyada YFMSŞ üretimi yaklaşık 12,5 milyon ton iken ülkemizde 2010 yılı itibarı ile 400 bin ton civarındadır.

Avrupa Birliği ÷lkelerinde nişasta bazlı şeker için ortalama % 2'lik kota bulunurken, şeker pancarından şeker üretiminde birinci ve ikinci sırayı paylaşan ÷lkelerden Fransa'da bu oran % 0,42 iken Almanya'da ise % 0,89'dur. T÷rkiye'de ise 2001 yılında çıkarılan şeker yasası ile nişasta bazlı şeker kotası % 10 olarak belirlenmiş ve Bakanlar Kurulu'na bu miktarı % 50 artırma ve azaltma yetkisi verilmiştir. Bakanlar Kurulu da bu yetkiye dayanarak nişasta bazlı şeker kotasını % 50 arttırarak % 15'e çıkarılmıştır. Bir taraftan, tarımsal alanlarımızın da oldukça uygun olduğu ve yeterli fabrikanın bulunduğu şeker pancarından şeker üretiminin kısıtlanması, diğer taraftan dış ÷lkelerden güvenirliliği tam olarak tespit edilmeden ithal edilen mısırdan üretilen nişasta bazlı şeker kotasının arttırılması oldukça düşündürücüdür (Karaoğlu, 2011).

1970'den 1990 yılına kadar yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketimi % 1000'den daha fazla artmış ve günümüzde kullanılan toplam tatlandırıcılar içinde yaklaşık % 40'lık bir paya sahip olmuştur (Ross ve ark., 2009; Bocarsly ve ark., 2010). Doğal olarak yüksek fruktozlu mısır şurubu kullanımındaki bu artışa sakkaroz miktarındaki azalış eşlik etmiştir. YFMş'nun sakkarozla göre daha fazla tercih edilmesinin başlıca nedeni ekonomik olarak daha hesaplı ve fonksiyonel olarak daha üstün özelliklere sahip olmasıdır. Ancak fruktozun bu denli yaygınlaşmasının başka bir nedeni de sakkarozdan daha güçlü bir tatlandırıcı olmasıdır. Sakkaroz 100 birim tatlılığa sahipken, bu değer fruktoz için 173 birim ve glukoz için sadece 74 birimdir (Bray ve ark., 2004). Batı ÷lkelerinde 1970'li yıllarda kişi başına yıllık tüketim 0,5 kg iken bu rakam 2000'li yıllarda 35 kg'ı geçmiştir. Günümüzde kullandığımız gıdaların % 40'ından fazlasında YFMş bulunabilmektedir (LeBlanc ve ark., 2009). Temel kullanım alanları gazlı içecekler başta olmak üzere tüm tatlandırılmış hazır içecekler, okolata, kek, şekerleme türleri, reel, marmelat, bisküvi, dondurma ve diğer jöle türü yiyeceklerdir. Tadını fruktozdan alan yiyecek ve içecekler insülin salgısına sebep olmadığı için doyma hissini geciktirmekte, daha çok tüketilmesine neden olmakta ve ikinci acıkma hissini öne çekmektedir (Wolf ve ark., 2008).

Buna paralel olarak da insanların günlük tükettiği fruktoz miktarında önemli derecede artma meydana gelmektedir. Örneğin ABD'de günlük fruktoz tüketim miktarının çocuklarda yaklaşık 55 g ve gençlerde 73 g olduğu bildirilmektedir (Vos ve ark., 2008). Halk sağlığı açısından YFMş kullanımını hakkında üç büyük endişe

bulunmaktadır. Bunlardan ilki obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer metabolik sendromlardaki muhtemel rolüdür. İkincisi: üretimi süresince YFMŞ 'un civa kontaminasyonudur. Üçüncüsü ise koloni bozukluğuna olan muhtemel zararından dolayı bal arılarına olan toksisitesidir. ABD'de yapılan YFMŞ üretimlerinde eser miktarda civa kontaminasyonları tespit edilmiştir. YFMŞ üretiminde kullanılan kostik soda (NaOH) genellikle civa hücreleri kullanan klor alkali işletmelerde üretilmektedir. Civa bilindiği üzere kuvvetli bir nörotoksin olan ağır metallere aittir. ABD'de yapılan bir araştırmada, incelenen 20 YFMŞ 'unun 9'unda 0.065 ile 0.570 µg/g oranında civa saptanmıştır. Günlük yaklaşık olarak bir insanın 50 g YFMŞ tükettiği düşünülürse, insan vücuduna bu yolla önemli miktarda civa girdiği söylenebilir. Bu özellikle çocuklarda daha tehlikeli sonuçlar doğurmaktadır (Parker ve ark., 2010).

YFMŞ bir takım avantajlarından dolayı arıları beslemede de kullanılabilir. Ancak YFMŞ ile beslenen kolonilerde ölümlerin ve yapılan şurup analizlerinde hidroksimetilfurfural seviyesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. YFMŞ üretiminde kullanılan asit ile hidroliz işleminin buna neden olduğu düşünülmektedir. YFMŞ 'un yüksek sıcaklık gibi uygun olmayan depolamaya tabi tutulması da YFMŞ 'un fruktoz içeriği ve pH'sından dolayı hidroksimetilfurfural oluşumuna neden olmaktadır (Ruiz-Matute ve ark., 2010). %55 fruktoz içeren YFMŞ 'un 40 °C ve 50 °C'de 36 gün depolama sonrasında başlangıçta 20 ppm olan hidroksimetilfurfural seviyesinin 2404 ppm'e kadar çıktığı tespit edilmiştir (LeBlanc ve ark., 2009). Dolayısıyla gıdalarda tatlandırıcı olarak kullanılan YFMŞ 'un depolama şartları çok iyi kontrol edilmelidir. Yapılan bazı araştırmalarda (Blaise ve ark., 2009; Ruiz-Matute ve ark., 2010) YFMŞ , sakkaroz ve doğal çiçek nektarıyla beslenmiş ve bu arılardan elde edilen balların karbonhidrat kompozisyonu ve hidroksimetilfurfural oranları karşılaştırılmıştır. YFMŞ'lu balların fruktoz içeriği ve hidroksimetilfurfural içeriği anlamlı düzeyde yüksek çıkmış, bunun da hem insan sağlığı üzerindeki olumsuzluklar hem de toplu arı ölümleri ile bağlantılı olduğu vurgulanmıştır.

Yüksek fruktozlu mısır şurubu daha ekonomik ve ürün kalitesi bakımından daha fonksiyonel olduğu için, özellikle 1980'den sonra işlenmiş gıdalarda önemli derecede sakkarozun yerini almaya başlamıştır. İlk başlarda fazla üzerinde durulmazken son yıllarda hemen hemen bütün tatlı gıdaların birleşimine giren bu tatlandırıcının sağlık

üzerine etkisi sorgulanmaya başlanmış ve bu konuda yapılan araştırmaların sayısı artmıştır (Karaoğlu, 2011).

Günlük diyetle bal ve meyvelerden doğal olarak alınan serbest fruktoz; enerji alımının bir kısmını oluşturmaktadır. Meyve ya da bal ile alınan fruktoz, YFMS'undan alınan fruktoz ile aynı olumsuz metabolik etkilere sahip olmamaktadır. Çünkü kimyasal olarak aynı yapıya sahip olsalar da, YFMS' undaki fruktoz ile meyve ve balda doğal olarak bulunan fruktoz aynı değildir (Tappy ve ark., 2010). YFMS'undaki fruktoz serbest iken meyve ve balda doğal olarak bulunan fruktoz diğer şekerlere bağlıdır ve lifli maddeler, yağ asitleri, vitaminler ve mineralleri içeren kompleks bir yapının parçasıdır. Meyvelerdeki fruktozun çoğu L-fruktoz formunda iken YFMS'unda farklı bir izomer olan D-fruktoz formunda bulunmaktadır. Bu nedenle, YFMS'undaki fruktoz Krebs döngüsünde enerji üretiminden ziyade karaciğerde trigliserid ve vücut yağına dönüşmektedir (Morell ve Nagel, 2009).

Yine yapılan çalışmalarda, özellikle kızartılmış gıdalarda, akrilamid oluşumu ile fruktoz miktarı arasında pozitif korelasyon bulunurken, yarı yarıya glukoz ve fruktoz içeren sakkaroz miktarları ile akrilamid oluşumu arasındaki ilişki önemsiz düzeyde çıkmıştır. Bu nedenle ısıtılma tabii tutulan gıdalarda tatlandırıcı olarak daha ziyade sakkarozun tercih edilmesi bu anlamda önemli görülmektedir. Fruktoz glukozdan yedi kat daha hızlı kahverengileşmektedir. Bu da hem protein kalitesinin düşmesine hem de vücutta protein toksisitesine neden olmaktadır. Çünkü aşırı kahverengileşme, amino asit kaybına neden olmakta ve protein sindirilebilirliğini düşürmektedir. Maillard reaksiyonu olarak adlandırılan bu durum sonucunda oluşan Maillard ürünleri amino asit metabolizması ve çinko gibi besin elementlerinin alımını engellediği gibi, ileri Maillard ürünleri mutajenik ve karsinojenik etkiye sahip olabilmektedir (Dills, 1993).

2.6. Fruktoz ve Obezite

Yüksek fruktoz diyetiyle beslenen hayvanlarda kilo alımı ve obezitenin olduğu gözlemlense de (Kanarek ve Orthen-Gambill, 1982; Rizkalla ve ark., 1993) insanlarda bunun gösterilebildiği çalışmalar nispeten azdır. Diyetle fruktozun insanlarda kilo alımını üzerindeki etkisini rapor etmiş üç adet çalışma vardır. 3 hafta boyunca HFSC ile tatlandırılmış 1150 gram içecek alan erkek ve kadın gönüllülerde sadece aspartam ile

tatlandırılmış aynı miktar içeceği alanlara göre anlamlı olarak kilo artışı gözlemlenmiştir. (Tordoff ve Alleva, 1990). Aynı sonuç 11'i tip 2 diyabet, 3'ü tip 1 diyabetli 14 orta yaşlı erkek hastanın 24 hafta boyunca diyetlerine 50-60 gram d-fruktoz ilave etmeleri ile de bulunmuştur (Anderson ve ark., 1989). 2002'de yapılan bir çalışmada ise % 50 fruktoz içeren sakkaroz ile suni tatlandırıcı içeren diyetin etkileri orta kilolu gönüllüler üzerinde incelenmiş ve 10 haftalık süre sonunda vücut ağırlığı, yağ kütlesi ve kan basıncının sakkaroz alan grupta belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir (Astrup ve ark., 2002). Bunun nedenlerinden biri de fruktozun kilo kontrolünde önemli rol oynayan insülin ve leptin hormonundan bağımsız hareket etmesidir. Bilindiği üzere fruktoz, glukozdan farklı olarak pankreatik beta hücrelerinden insülin sekresyonunu uyarmamaktadır (Grant ve ark., 1980; Curry DL, 1989). Bunun nedeni de beta hücrelerinde fruktozu taşıyan GLUT5'in konsantrasyonlarının düşüklüğüdür (Sato ve ark., 1996).

Çok yakın zamanda yapılan çalışmalarda da fruktozun obezite ile olan ilişkisi ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bocarsly ve arkadaşlarının (2010)'da yaptıkları araştırmada, belli sürelerde farelere YFMSŞ ve sakkaroz verilmiş ve farelerin vücut ağırlığı, yağ ve trigliserid üzerine etkisi araştırılmıştır. Araştırma sonucunda zengin YFMSŞ ile beslenen farelerde anormal ağırlık artışı, yüksek trigliserid seviyesi ve abdominal yağ birikimi gösterdikleri belirtilerek YFMSŞ'un aşırı tüketiminin obezitede önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır.

Vücuda alınan glikozun fazlası daha sonra enerji olarak kullanılmak üzere glikojen olarak depolanmaktadır. Oysa vücuda alınan aşırı fruktozun fazlası yağa dönüştürülmekte olduğundan YFMSŞ (fruktoz) ile katkılanmış gıdaların aşırı tüketiminin önemli derecede şişmanlık nedeni olduğu açıkça ortaya konulmuştur (Ruediger, 2010). Bunun nedeni glukozdan farklı olarak metabolizmada hız kısıtlayıcı fosfofruktokinaz basamağını atlayan fruktozun yüksek konsantrasyonlarının, kontrolsüz bir asetil-koenzim A kaynağı olmalarıdır. Gerçekten de insanlarda yapılan fruktoz metabolizması çalışmalarında fazla fruktoz alımının artmış de-novo sentezi ve dolayısıyla lipogenez ile sonuçlandığını gösterirken (Schwarz ve ark., 1993; Schwarz ve ark., 1994) eş kalorideki glukoz alımında bu durum oluşmamaktadır (Hellerstein ve ark., 1996).

Tüm bu nedenlerden dolayı fruktozun glukozdan daha lipojenik olduğu, aşırı tüketiminin hiperlipidemiye (Jeppesen ve ark., 1995) ve insülin rezistansı ile tip 2 diyabete yol açabileceği önemle vurgulanmıştır (Abraha ve ark., 1998).

2.7. Fruktoz, İnsülin Direnci ve Hiperglisemi

İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden salgılanır ve kan şekerini düşüren tek hormon olarak bilinir. Pek çok metabolik süreç ve besin insülin salgısını etkileyebilir ancak asıl uyarıcı kan glukoz düzeylerindeki yükselmedir. İnsülinin karbonhidrat metabolizması ile ilgili temel görevleri, fazla glukozun çizgili kas ve karaciğerde glikojen ve yağ dokusunda lipid olarak depo ettirmektir (Curry, 1989).

İnsülin sekresyonu en az iki temel mekanizmadan dolayı vücut ağırlığı ve enerji metabolizması üzerine güçlü etkiler gösterir. İnsülin santral sinir sistemi (SSS) üzerine direkt etki ile besin alımını durduran (doyma hissi) bir etkiye sahiptir (Schwartz ve ark., 2000). Ayrıca insülin yağ hücrelerinde, leptin salgılanmasını artırır (Havel, 2002). Leptin yağ dokusunun ürettiği en önemli enerji metabolizması düzenleyici hormondur ve SSS'ni organizmanın yağ olarak depoladığı enerji hakkında bilgilendirir. Leptin enerji fazlalığı durumunda salgılanır, salgısı insülin düzeylerinden önemli ölçüde etkilenir ve doyma hissini oluşturarak besin alımını kısıtlar (Ahima, 2006).

Fruktozdan zengin diyetle beslenen kemirgenlerde (Reiser ve Hallfrisch, 1977; Hallfrisch ve ark., 1979 Zavaroni ve ark., 1980) ve köpeklerde (Martinez ve ark., 1994) insüline direnç oluşmuştur.

Thorburn ve ark. (1989) da enerjisinin % 35'ini 4 hafta boyunca fruktoz olarak alan sıçanlarda insülin hassasiyetinin azaldığını hepatik insülin aktivitesinin ve tüm vücutta glukoz kullanımının bozulduğunu bildirmişlerdir. Bir çalışmada bir grup hamstere 2 hafta boyunca karbonhidrat kaynağı olarak fruktoz, diğer gruba ise aynı süre boyunca sakkaroz (% 50 glukoz-% 50 fruktoz) verilmiştir. Sonrasında her iki gruba intravenöz yoldan glukoz uygulanmış ve fruktozla beslenen grupta glukozun kandaki seviyesinin sakkaroz alan gruba göre daha geç normale indiği görülmüştür (Kasim-Karakas ve ark., 1996).

Fruktoz kısa süreli uygulamalarda insülin sekresyonunu uyarmazken (Curry, 1989), deney hayvanlarında uzun süre uygulanan fruktoz obezite, insülin rezistansı ve kompensatuvar (dengeleyici) hiperinsülinemiye yol açmaktadır (Thorburn ve ark., 1989).

Blakely ve arkadaşlarının (1981) yaptığı bir çalışmada 15 ay boyunca nişasta ile beslenen sıçanlar ile enerji ihtiyacının % 15'ini fruktoz olarak alan sıçanlarda kilo alımı yönünden fark bulunmazken, fruktozla beslenen grubun açlık plazma insülin ve glukoz değerlerinin diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir.

Diyetsel fruktozun insanlarda insülin etkisi üzerine olan çalışma sayısı fazla değildir. 1980'de Beck-Nielsen ve arkadaşları aşırı sakkaroz tüketiminden sonra oluşan azalmış insülin hassasiyetinin sakkarozun bileşenlerinden fruktoz ya da glukozdan hangisine ait olduğunu araştırmışlardır. Araştırmacılar 7 günlük yüksek glukoz diyetinin insülin hassasiyetinde bir etkisi olmadığını, ancak fruktoz komponentinin ise hem insülinin reseptör bağlanmasında hem de insülin hassasiyetinde azalmaya yol açtığını rapor etmişlerdir.

Bir başka grup araştırmacı da diyetin enerji içeriğinin % 15'inin fruktozdan oluşması durumunda hem normal hem de hiperinsülinemik erkeklerde glukoz metabolizmasını bozarak istenmeyen değişikliklere yol açtığını bulmuşlardır (Hallfrisch ve ark., 1983b). İnsülin direncinin artan vücut yağ kütlesi (Jequier ve Tappy, 1999), artan hücre içi non-esterifiye lipid içeriği (Virkamaki ve ark., 2001), artan VLDL triaçilgliserol seviyeleri (Bieger ve ark., 1984; Arner , 2001) ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Organ çevresi yağlanması (abdominal yağlanma) sonucu portal vene verilen artmış non-esterifiye yağ asitleri ayrıca karbonhidrat metabolizmasını da bozmaktadır. Konsantrasyonu artmış olan bu yağ asitleri hepatik glukoz üretimini arttırmakta (Rebrin ve ark., 1995; Steil ve ark., 1998) üstelik β hücre fonksiyonları üzerinde toksik etki göstermektedir (Bergman ve Ader, 2000). İnsülin direncine yol açan başka bir potansiyel mekanizma ise adiposit proteini olan adiponektininin azalmış konsantrasyonlarıdır. Çünkü bu hormonun dolaşımında azalmış olan konsantrasyonları vücut yağ kütlesinden bağımsız olarak direkt insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (Weyer ve ark., 2001; Havel, 2002)

İnsülin direncinin başta metabolik sendrom ve tip 2 diyabet olmak üzere birçok kronik hastalığın patogeneğinde ortak bir fizyopatolojik süreç olduğu bildirilmektedir (Isomaa, 2003; Reaven, 2005a; Reaven, 2005b).

2.8. Fruktoz ve Hiperlipidemi

Diyete eklenen fruktozun kemirgenlerde hiperlipidemi oluşturduğunu gösteren çok sayıda araştırma mevcuttur (Herman ve ark., 1970; Storlien ve ark., 1993; Okazaki ve ark., 1994; Inoue ve ark., 1995).

Herman ve arkadaşları (1970), fruktozla beslenen sıçanların serum triaçilgliserollerini yüksek seviyede bulmuşlardır. Bu yükseklik fruktoz verilmesine devam edilen 100 gün boyunca devam etmiş ve fruktoz diyeti kesilerek yerine normal (standart) beslenme konulunca derhal düşmüştür. Aynı araştırmacılar ayrıca karaciğerin alınan karbonhidratları yağa metabolize etme konusunda fruktoz için yatkınlığı olduğunu çünkü insanlarda yüksek sakkaroz diyetinin artmış serum triaçilgliserol konsantrasyonlarına yol açtığını ancak aynı miktardaki glukozun bu etkiyi yapmadığını rapor etmişlerdir. Daha önce de belirtildiği gibi iki monosakkarit olan glukoz ve fruktoz organizmada farklı metabolize edilir. Hellerstein (1996) insanlarda normal koşullarda glukozdan oluşturulan de-novo lipid sentezinin çok düşük miktarlarda olduğunu göstermiştir.

Fruktoz, bir disakkarit olan sakkarozun kan triaçilgliserollerine yaptığı olumsuz etkiden sorumlu bileşeni olarak kabul edilmektedir (Reiser, 1985). Beltsville Human Nutrition araştırma merkezinde sakkarozun metabolik etkileri için yapılan yoğun araştırmalar sonucunda bilim insanları özellikle fruktoza odaklanmışlardır. Hallfrisch ve arkadaşları (1983a) yılında 12'si hiperinsülinemik, 12'si kontrol olmak üzere toplam 24 kişiye diyetlerinde alacakları enerjinin sırasıyla % 0, % 7,5 ve % 15'i fruktozdan oluşmak üzere 5 haftalık beslenme programı uygulamışlardır. % 7,5 ve % 15 enerjiyi fruktozdan alan gruplarda total plazma kolesterolü ile LDL kolesterolü anlamlı düzeylerde artmış bulunmuştur. Aynı çalışmada hiperinsülinemik kişilerde de fruktoz yüzdesi arttıkça plazma triaçilgliserol konsantrasyonlarının da o nisbette arttığı belirtilmiştir.

1989'da yapılan bir başka çalışmada ise bir grubu hiperinsülinemik 10 erkekten diğer grubu sağlıklı 11 erkekten oluşan 2 grup üzerinde 5 haftalık bir çalışma yapılmıştır. İki gruptaki kişilerin bir kısmına enerjinin % 20'sini karşılayacak fruktoz verilirken diğer kısmına bu diyetle eş kalorideki nişasta verilmiştir. Her iki grupta da fruktoz alan kişilerde trigliserid ve kolesterol konsantrasyonları nişasta alanlara göre artmış bulunmuştur. Ayrıca hem hiperinsülinemik hem nonhiperinsülinemik grupların her ikisinde de fruktoz alan kişilerin kardiyovasküler risk faktörlerinde istenmeyen değişiklikler olmuştur (Reiser ve ark., 1989) .

24 saat süren bir araştırmada normal kilo ve normal trigliserid düzeyleri olan kadın deneklere 3 öğün yemek düzeni içerisinde enerjinin % 30'una tekabül edecek şekilde fruktoz vererek glukoz içerikli diyetle karşılaştırılmıştır. Plazma trigliserid konsantrasyonları fruktoz alan grupta ani yükselme göstererek glukoz grubuna göre çok daha yüksek seviyelere çıkmıştır. Üstelik bu deneklerin ertesi sabahki açlık plazma trigliserid seviyeleri de normalin üstünde seyretmiştir (Teff ve ark., 2002) .

Karbonhidratlardan kaynaklanan hiperlipidemiye etraflıca tartışan bir makalede, insanlardaki muhtemel biyolojik mekanizmalar ele alınmıştır. Araştırmacılar karbonhidrat tüketimi sonrası oluşan hiperlipidemiden, artan trigliserid sentezi yanında, bazı kişilerde de azalan trigliserid yıkımının sorumlu olduğu sonucuna varmışlardır (Parks ve Hellerstein, 2000). Triaçilgliserolün artan sentezi primer olarak VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) salıverilmesinin artması ile paraleldir. Triaçilgliserol yıkımının azalması ise lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalma ile ilişkili olabilmektedir (Teff ve ark., 2002). Sözü edilen bu araştırmalar gerek kemirgen deney hayvanlarında gerekse insanlarda yapılan çalışmalar fruktoz diyetinin hiperlipidemi ve anormal lipid profillerine yol açtığına vurgu yapmaktadır.

2.9. Hipertansiyon

Vücutta organ ve dokuların beslenmesi ve oksijen temini, kalbin pompaladığı kanın hedef dokulara ulaşması ile gerçekleşmektedir. Kalbin dakikadaki atım sayısı çeşitli mekanizmalarla ayarlanır ve vücudun kan ihtiyacına göre artar veya azalır. Erişkin yaşta kalbin dakikadaki atım sayısı, istirahat halinde iken 60-100 arasında değişir. Sol ventrikülün kasılması ile aortaya atılan kanın atardamar duvarına yaptığı basınca kan basıncı (KB) denir. Kan basıncı sistolik basınç (büyük tansiyon) ve diastolik basınç (küçük tansiyon) olarak iki değerden oluşur. Sol ventrikülün kasılmasıyla pompalanan kanın o anda damar çeperine yaptığı basınca sistolik, gevşediği zaman atardamardaki kan kitlesinin yaptığı daha düşük basınca diastolik kan basıncı denir (Bilir ve ark.,2003). Bir başka ifade ile hipertansiyon, kan basıncının beyin, kalp, retina ve böbrek damarlarında hedef organ hasarı oluşturma riskini artıran düzeylere yükselmesidir. Kan basıncı düzeyi yükseldikçe aterosklerotik kardiyovasküler, serebrovasküler, kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi hastalıklara bağlı morbidite ve mortalite riski de artar. Risk artıran düzey her bireyde farklı olabilir. Ancak genel olarak toplum ele alındığında, sistolik kan basıncının 140 mm Hg, diastolik kan basıncının da 90 mm Hg üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (Candan, 2003).

Hipertansif hastalarda sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı veya ikisi beraber yükselmiş olabilir. Sık görülen sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncının beraber yükselmesidir. Heyecanlanma, korku ve egzersizin neden olduğu arteriyel kan basıncındaki geçici yükselmeler hipertansiyon olarak kabul edilemez. Hipertansiyon tanısı için sistolik ve diastolik tansiyondan birisinin normalden yüksek olması yeterlidir. Gerek sistolik tansiyon gerekse de diastolik tansiyonun yüksek olması önemlidir. Bazı hastalarca diastolik tansiyondaki yüksekliğin önemsizmemesi yanlış bir durumdur (Anonim, 1993).

Kan basıncı formüle edilirse; **KB (Kan Basıncı)=Kan Volümü x Total periferik damar direnci**

Periferik Direnç (Damar duvarının direnci); Damarların vazokonstrüksiyonu (daralması) ile orantılı olarak değişir.

Kan volümü; kalbin bir defada pompaladığı kan hacmidir (Birol ve ark.,1993).

Sıklıkla, belirli bir zaman sürecinde arteriyel kan basıncının 140/90 mm Hg üzerinde ölçülmesi durumunda hipertansiyondan söz edilmektedir. Hipertansiyon, yalnızca bir hastalık değildir, birçok durumun bir arada olduğu bir sendromdur. Bugün için, 18 yaş ve üzerindeki kişilerde kan basıncının optimal 120/80 mm Hg'nın ve normal 130/85 mm Hg'nın altında olması gerektiği bildirilmiştir. Tedavi edilmemiş ya da kontrol altına alınmamış hipertansiyon, başlıca sağlık sorunlarından birisidir. Gelişmiş ülkelerde ve pek çok gelişmekte olan ülkede hipertansiyon, toplam hastalık yükü içerisinde % 4,5'lik bir paya sahiptir (WHO, 1999).

Amerika'da nüfusun % 24'ü, Türkiye'de ise % 37'si hipertansiyon hastasıdır (Özkan, 2008). Hipertansiyon hastalarının yalnızca % 53'üne ilaç tedavisi başlanmakta ve tanı konan hipertansiyon hastalarının da ancak % 27'sinde yüksek tansiyon kontrol altında (140/90 mm Hg'nın altında) tutulabilmektedir. Dolayısıyla hastaların daha büyük çoğunluğunda kan basıncı kontrol altına alınamamaktadır (Burt ve ark.,1995).

2.10. Hipertansiyonun Sınıflandırılması

Erişkinlerde kan basıncı derecesinin sınıflandırılması niteldir. Ancak, pratikte hekimlerin tedaviye yaklaşımına kolaylık sağlamak için kan basıncı derecelerinin dikkate alınması yararlıdır.

2.10.1. Kan basıncına göre sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO), hipertansiyon için sistolik kan basıncının üst sınırını 140 mm Hg, diastolik kan basıncının üst sınırını ise 90 mm Hg olarak kabul etmektedir. Bu bilgilere göre belirtilen bu değerlerden birinin yüksek olması durumunda hipertansiyondan söz edilir (Yesevi ve ark., 2003).

JNC (Birleşik Ulusal Komite) nin VII. bildirisine göre (18 yaş ve üzeri erişkinlerde) kan basıncının sınıflandırılması aşağıdaki tablodaki gibidir:

Kan Basıncı	Sistolik KB	ve	Diastolik KB
Normal	< 120	ve	< 80
Prehipertansiyon	120 - 139	veya	80 - 89
Evre 1 hipertansiyon	140 – 159	veya	90 - 99
Evre 2 hipertansiyon	>160	veya	> 100

Tablo 1. JNC'ye göre kan basıncı sınıflandırılması JNC (Joint National Committee, Birleşik Ulusal Komite) VII. Bildirisi (Choloanion ve ark., 2003; Golino ve Trimarco, 2003).

Bu sınıflandırma, iki ya da daha çok sayıdaki hekim ziyareti sırasında, uygun şekilde ölçülmüş kan basıncı değerinin ortalamasına dayanılarak yapılmıştır. JNC' nin VI. bildirisinden farklı olarak, bu sınıflandırma sistemine prehipertansiyon olarak tanımlanan yeni bir kategori eklenmiş ve evre 2 ve evre 3 hipertansiyon birleştirilmiştir (Choloanion ve ark., 2003; Golino ve Trimarco, 2003).

Prehipertansiyonlu hastalarda hipertansiyon gelişme riski artmıştır; kan basıncı 130/80 mm Hg ile 139/89 mm Hg arasında olan kişilerde hipertansiyon riski, daha düşük kan basıncı değerleri olanlara göre iki kat yüksektir. JNC VII. Bildirisinde hipertansiyon tanımını sadeleştirmek için yalnız kan basıncı değerlerini dikkate alan sade bir sınıflandırma önerilirken, ESH/ESC 2003 (Avrupa Hipertansiyon Derneği ve Avrupa Kardiyoloji Derneği) kılavuzunda kan basıncı sınıflandırması ile birlikte kardiyovasküler risk faktörlerinin de yer aldığı prognostik risk sınıflandırmalarına yer verilmiştir (Vason ve ark., 2001).

2.10.2. Klinik sınıflandırma

Klinik değerlendirmede bir yaklaşım; sistolik ya da diastolik kan basıncındaki yüksekliğe göre olguları gruplandırılmaktadır (Cebeci ve Kas, 1997; Emsal, 2000).

Buna göre;

- Sistolik hipertansiyon: Diastolik tansiyonun normal olmasına karşın sistolik kan basıncının artması durumudur. Sistolik kan basıncı 140 mm Hg veya daha yüksek diastolik kan basıncı 90 mm Hg'nin altındaki değerleri gösterir.

- Diastolik hipertansiyon: Sistolik kan basıncı 140 mm Hg'nin altında diastolik kan basıncı 90 mm Hg veya daha yüksek değerleri gösterir.

- Sistolodiastolik hipertansiyon: Her iki basıncın da yüksek olduğu durumdur. Sistolik kan basıncının 140 mm Hg, diastolik kan basıncının 90mm Hg veya daha yüksek olduğu kan basıncı değerlerini gösterir.

2.10.3. Organ hasarlarının derecesine göre sınıflandırma

WHO uzmanları hipertansiyonun hedef organlarda yaptığı hasarların yaygınlığına göre hipertansiyon için ayrı bir tasnif yapmıştır. Kardiyovasküler risk faktörleri ya da hedef organ hasarının olup olmadığına göre hastalar üç gruba ayrılmaktadır (Kulan ve ark., 1994; Candan, 2003).

Evre I. Organik değişikliklere ilişkin objektif bulgular yoktur.

Evre II. Aşağıdaki organ tutulum belirtilerinden en az birisi vardır;

- Sol ventrikül hipertrofisi,
- Retinal arterlerde fokal ve/veya yaygın daralma,
- Plazma kreatininde artma (1,2 – 2,0 mg/ dL),
- Arteriosklerotik plak varlığı.

Evre III. Hipertansif hastalığa bağlı çeşitli organ hasarları sonucu hem

semptom hem de aşağıdaki belirtiler vardır;

- Kalp: Sol kalp yetmezliği, anjina pektoris, miyokard infarktüsü,
- Beyin: Serebral, serebellar veya beyin sapı kanaması, inme, geçici iskemik atak, hipertansif ensefolopati,

- Göz dibi: Papilla ödeminin eşlik ettiği veya etmediği retinal kanama ve Eksuda,
- Damarlar: Dissekan anevrizma, semptom veren tıkaçıcı arter hastalığı,
- Böbrek: Plazma kreatinin konsantrasyonu > 2,0 mg/dl, böbrek yetmezliği.

2.10.4. Etiyolojiye göre sınıflandırma

• **Esansiyel hipertansiyon (Primer hipertansiyon):** Mevcut hipertansiyon hastalarının % 95'i bu gruptadır. Sebebi belli olmayan ve diastolik arter basıncının da yüksekliği ile karakterize, genetik, klinik, patolojik ve prognostik bakımlardan özellikleri olan bir hipertansiyon tablosudur. Toplum düzeyinde hipertansiyon gelişiminde en önemli faktörlerin fazla kalori, yüksek tuz alımı, düşük potasyum alımı, fiziksel inaktivite, aşırı alkol tüketimi ve psiko-sosyal stres olduğu bilinmektedir. Esansiyel hipertansiyon gelişimindeki faktörlerin önlenabilir olması, toplumda son derece yaygın olması ve tekrar kontrolünü sağlamak için yoğun çaba gerektirmesi nedeniyle halk sağlığı çalışmaları açısından önemlidir (Burak ve ark., 1997; Seyrek, 1999).

• **Sekonder hipertansiyon:** Belirli bir nedene bağlı gelişen hipertansiyon türüdür. Mevcut hastaların % 5'i bu gruptadır. Tedavisinde belirlenen etken bazen kolayca ortadan kaldırılabilir. Bazen de medikal veya cerrahi tedavi gerektirir. Sekonder hipertansiyon böbrek, kalp, endokrin, nörolojik ve vasküler hastalıklara sekonder görülebilen hipertansiyondur (Oparil ve Calhoun, 1997).

2.11. Fruktoz ve Hipertansiyon:

İnsülin rezistansı ve hiperlipidemiye benzer şekilde, çok sayıda bilimsel araştırma yüksek fruktoz diyetinin kemirgenler (Dai ve McNeill, 1995) ve köpekler (Martinez ve ark., 1994) gibi deney hayvanlarında hipertansiyon oluşturduğunu göstermiştir. Diğer bazı araştırmalar da laboratuvar hayvanlarına standart yem yerine fruktozdan zengin diyet verilince sistolik kan basıncı (Iyer ve Katovich, 1994; Verma ve ark., 1994; Iyer ve Katovich, 1996a; Juan ve ark., 1998; Galipeau ve ark., 2001) ve

ortalama arter basıncını (Hsieh ve ark., 2005) 4-8 hafta gibi bir periyod içerisinde yükselttiğini bildirmişlerdir. Fruktozla beslemenin yol açtığı etkiler konsantrasyon ve zaman bağımlı olmaktadır (Dai ve McNeill, 1995). Şöyle ki uzun dönem kronik uygulamadaki kan basıncı etkileri tartışmalıdır. Sıçanlar 24 hafta ve sonrasında devam eden fruktoz diyetiyle yükselmiş kan basıncı sergilerken bu etki 40. haftadan sonra devam etmemiştir (Takagawa ve ark., 2001). Yaklaşık 12 ay süren bir başka çalışmada ise fruktozla beslenen sıçanlar sadece 3 ay süresince yüksek kan basıncı seviyeleri göstermiştir (Park ve Meyer, 1992). Bu anlamda bakıldığında fruktozla beslenen sıçanlar metabolik sendrom ve sistolik hipertansiyon araştırmaları için ihtiyaç duyulan bir model teşkil etmektedir (Hwang ve ark., 1987).

İnsanlardaki etkilerine gelince, çok yakın zamanda NHANES (Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme ve Araştırmaları)' in öncülüğünde yürütülen ve 2003-2006 yıllarını kapsayan 4528 yetişkinin dahil edildiği bir araştırma yapılmıştır. Bu kapsamlı ve uzun süren araştırma sonucu günde 74 gram ve üzerinde fruktoz tüketiminin bu kişilerde tansiyonları 140/90 mm Hg' ya eşit ya da daha üst seviyelere çıkardığı tespit edilmiştir (Jalal ve ark., 2009).

Bilim insanları yüksek fruktozla beslenmenin hipertansiyona yol açması ile ilgili çeşitli araştırmalar yaparak birçok patofizyolojik mekanizma öne sürmüşlerdir. Yapılan araştırmalara bakıldığında zaman üzerinde durulan mekanizmaların birçoğunun çıkış noktasının insülin direnci olduğu düşünülmektedir. Daha önce de belirtildiği üzere insülin direnci vücut dokularının insülin etkisine yanıt vermemesi durumudur. İnsülin direncinin hipertansiyon ve obezite ile birlikte genetik olarak belirlendiği, insülin direncine özgü bir gen olmadığı, fakat insülin etkisini kontrol eden gen veya genler grubu olabileceği ileri sürülmektedir (Bühler ve ark., 1990). Hipertansif kişilerde çoğunlukla glukoz intoleransı ve hiperinsülinemi tespit edilmektedir (Stamler ve ark., 1975 ; Lucas ve ark., 1985; Modan ve ark., 1985). Hipertansiyon etyolojisinde insülin direncinin rol oynadığını gösteren indirekt bulgular tespit edilmiştir. Örneğin obez kişilerde hipertansiyonun sık görülmesinde bu kişilerin hiperinsülinemik oluşları önemli rol oynamaktadır (Christensen ve ark., 1980).

İnsülin direnci ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan bir çalışmada fruktozdan zengin diyetle beslenen Sprague Dawley farelerinde insülin

direnci ile hipertansiyonun paralel geliştiği gösterilmiştir (Zavaroni ve ark., 1980). Bu sonucu destekler nitelikte bir başka araştırmada da yine fruktozla beslenen Sprague Dawley farelerinden egzersiz yaptırılan grupta, yaptırılmayan gruba kıyasla insülin direnci ve hiperinsülineminin dolayısıyla hipertansiyonun daha geç oluştuğu bildirilmiştir (Reaven ve ark., 1988). Ayrıca genetik olarak spontan hipertansif farelerde insülin direnci ve hiperinsülineminin hipertansiyona eşlik ettiği ispatlanmıştır (Mondon ve Reaven, 1988). Hipertansiflerde insülin direncine obezite ve diyabetten bağımsız olarak sıklıkla rastlanmaktadır (Van-Itallie, 1985). Nitekim Krotkiewski ve arkadaşları (1979) tarafından hiperinsülinemik obez hipertansiflerde fiziksel aktivite ile kiloda herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin ve kan basıncı düzeylerinin düşürülebileceği gösterilmiştir. Artmış insülin seviyelerinin kan basıncı düzenlenmesi üzerindeki rolüne gelince sempatik sinir sisteminin artmış aktivasyonu ilk göze çarpan etmenlerden olmuştur. Sempatik sinir sisteminin artmış insülin seviyeleri tarafından stimüle edilmesi hipertansiyona yol açan önemli bir sinyaldir. Plazma insülin konsantrasyonunun yükselmesi ile plazma katekolamin konsantrasyonunda da artış olmakta, bu da kan basıncının yükselmesine yol açabilmektedir (Christensen ve ark., 1980). Bu durumda ise damarlarda vazokonstriksiyon olmakta ve dolayısıyla insüline duyarlı dokulara daha az kan akışı gerçekleşmektedir (Rattigan ve ark., 1999). Bu bulgu sempatik sinir sisteminin kronik aktivasyonunun fruktozun yol açtığı metabolik bozukluklarda primer tetikleyici unsur olduğunu düşündürmektedir. Bunu destekleyen önemli bir çalışma da deney hayvanlarına kimyasal sempatektomi yapıldığı zaman hiperinsülinemi ve hipertansiyon oluşmadığının gösterildiği bir araştırmadır (Verma ve ark., 1999). Yine sempatik aktiviteyi azaltan reseptör antagonistleri moxonidine (Rosen ve ark., 1997) veya rilmenidine (Penicaud ve ark., 1998) sıçanlarda fruktoz verilmesi sonucu oluşan hiperinsülinemi ve hipertansiyonu önlemişlerdir. İlginç olarak bir α -2 adrenoseptör agonisti olan klonidin ile tedavi fruktozla beslenen sıçanlarda, hiperinsülinemiyi düzeltmeden katekolamin salıverilmesini inhibe ederek kan basıncındaki artışın önüne geçmiştir (Hwang ve ark., 1987).

Fruktozla beslenen sıçanların idrarlarında artmış adrenalin ve noradrenalin düzeyleri tespit edilmiştir (Kamide ve ark., 2002). Bir başka araştırmada da yine bu hayvan modelinde periferik damarlarda noradrenaline karşı oluşan vazokonstriktör yanıtlarda azalmalar gözlemlenmiştir (Bunnag ve ark., 1997). Araştırmacılar buradan

artan sempatik sinir sistemi katekolaminlerine karşın, damarlarda dengeleyici yönde reseptör sayısı, sıklığı ve duyarlılığında azalma geliştiği sonucuna varmıştır (Sun ve Hanig, 1983; Hogikyan ve Supiano, 1994).

Damarlardaki endotel tabakadan salıverilen ve kuvvetli bir vazokonstrüktör olan endotelin-1 (ET-1) damar düz kaslarında uzun süreli daralma meydana getirir (Perez ve ark., 2005). İnsüline cevap olarak hem ET-1 (Oliver ve ark., 1991; Frank ve ark., 1993; Wolpert ve ark., 1993) hem de ET-1 reseptörü olan ETA (Wolpert ve ark., 1993) nın sekresyon ve ekspresyonları artmıştır. Üstelik kronik hiperinsülinemisi olan sıçanların ET-1 seviyeleri artmış bulunmuştur. Bunun da hiperinsülinemi ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi kuran başka bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (Verma ve ark., 1995).

Kan basıncının dengelenmesinde önemli bir mediatör olan renin anjiotensin sisteminin aşırı aktive olmasının da fruktozun yol açtığı hipertansiyonda katkıları olduğu düşünülmektedir. İnsülin rezistansı bu sistemi aşırı aktive ederek anjiotensin-II oluşumunu arttırmakta, oluşan bu anjiotensin-II de vazokonstrüktör etkileri ile insüline duyarlı dokulara giden kan akımını azaltarak daha fazla insülin direnci oluşturmak suretiyle kısır döngüye yol açmaktadır (Iyer ve Katovich, 1996b). Sıçanlara anjiotensin-II infüze edilmesi damarlarda endotel doku hasarına (Diep ve ark., 2002), hepatik insülin direncine ve kan basıncında yükselmeye (Rao, 1994) yol açarak bu hipotezi desteklemektedir. Fruktoz hipertansif sıçanlarda renin-anjiotensin sisteminin rolünü araştıran bir çalışma, plazma renin aktivitesinin yukarıda sözü edilen olumsuz değişikliklerde bir katkısı olmadığını rapor etmiştir (Hwang ve ark., 1989). Reninin tam tersine anjiotensin-II ve anjiotensin-1 reseptörünün ise artan doku düzeyleri tespit edilmiştir (Giacchetti ve ark., 2000; Shinozaki ve ark., 2004; Iyer ve ark., 1996a, 1996b; Nyby ve ark., 2007). Fruktoz hipertansif hayvan modellerinde renin anjiotensin sistemini anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ya da anjiotensin reseptör antagonistleri ile bloke etmek hipertansiyon gelişimini önlemiştir (Iimura ve ark., 1995; Navarro ve ark., 1995; Iyer ve Katovich, 1996b; Higashiura ve ark., 2000; Kamide ve ark., 2002; Uchida ve ark., 2002; Shinozaki ve ark., 2004). Bu inhibitörlerin kullanılması kan basıncında düşüşe neden olmanın yanı sıra insülin hassasiyetinde de düzelme meydana getirmiştir (Kobayashi ve ark., 1993; Navarro ve ark., 1995; Iyer ve

Katovich, 1996b; Higashiuro ve ark., 2000; Uchida ve ark., 2002). Üç farklı ACE inhibitörünün etkilerini karşılaştıran bir araştırmada antihipertansif etki eşit derecede bulunurken insülin duyarlılığının farklı derecelerde düzeldiği tespit edilmiştir (Erlich ve Rosenthal, 1995).

ACE inhibitörleri, fruktozla oluşturulan hiperinsülinemi ve hipertansiyonu iki mekanizma ile düzeltmektedirler. Bunlardan ilki; ACE aracılı anjiotensin II üretimini azaltmak, ikincisi ise bradikininlerin yıkımını engellemek suretiyle yarı ömürlerini uzatarak endotel aracılı vazodilatasyon sağlamaktır (Wiemer ve ark., 1991).

Damar düz kas hücrelerinden sentezlenerek salıverilen major vazodilatör prostaglandinlerden ikisi prostaglandin I₂ (PGI₂) ve prostaglandin E₂ (PGE₂) iken primer vazokonstrüktör prostanoid ise Tromboksan A₂ (TxA₂)'dir (Sellers ve Stallone, 2008). Prostanoid üretilen araşidonik asit yolağındaki sikloksijenaz (COX) enzimi aktivitesi ve bu enzimin aracılık ettiği metabolitlerdeki değişiklikler de insülin rezistansı ve hipertansiyona yol açan başka bir şüpheli yolaktır. İnsülinin koroner kan damarlarında TxA₂'ye verilen vazokonstrüktör yanıtları arttırdığı rapor edilmiş (Yanagisawa-Miwa ve ark., 1990), buradan yola çıkılarak da fruktozla beslenen sıçanlarda hiperinsülinemi ile hipertansiyon arasındaki ilişkinin TxA₂ ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (Galipeau ve ark., 2001). Bunu destekleyen bir çalışmada tromboksan sentaz inhibitörü olan dezmegrelin fruktozla beslenen sıçanlara verilmesi ile yüksek kan basıncı oluşumu engellenmiştir (Galipeau ve ark., 2001; Jiang ve ark., 2007). Fruktozla beslenen sıçanların aortik dokularında indüklenebilir COX2 enzimi ekspresyonlarında artış görülmüştür (Song ve ark., 2004; Jiang ve ark., 2007). Buna ilave olarak selektif bir COX2 inhibitörü olan celecoxib bu hayvanlarda kan basıncını düşürerek insülin hassasiyetini düzeltmiştir, aynı sonuç selektif COX1 inhibitörü olan piroxicam ile alınmamıştır (Hsieh ve ark., 2008). Çeşitli çalışmalar fruktozla beslenen sıçan arterlerinde prostaglandin üretiminde farklılıklar bulmuşlardır. Uzun dönem fruktozla beslenmenin ardından sıçan aortası düşük seviyede PGI₂ salgılayan mezenterik arter yatakları daha yüksek seviyede PGI₂ üretmişlerdir (Puyo ve ark., 2004; Peredo ve ark., 2006). Sıçan aortalarına fruktoz perfüzyonu da azalan PGI₂ oluşumuna neden olmaktadır (Peredo ve ark., 2006). Bu ve benzeri çalışmalar sonuçta araşidonik

asit yolağı da denilen COX ve COX aracılı metabolitlerin fruktozla beslenen sıçanlardaki hipertansiyon patogenezinin etkisi olduğuna dikkat çekmektedir.

Araşidonik asit yolağından başka EDRF (Endotel kaynaklı gevşetici faktör) de denilen ve damar endotelinden salıverilen nitrik oksit (NO) yolağındaki defektlerin de insülin direnci ve hipertansiyon ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Schiffrin, 1994; De Meyer ve Herman, 1997). Bu hipotezi destekleyen bir çalışma NO sentezinin inhibisyonunun sıçanlarda yükselmiş kan basıncı ile sonuçlandığını kanıtlamıştır (Rees ve ark., 1989). Çeşitli deneysel hipertansif hayvan modellerinde (Lockette ve ark., 1986; Luscher ve Vanhoutte, 1986) ve hipertansif insanlarda (Panza ve ark., 1990; Panza ve ark., 1993) azalmış NO üretimi rapor edilmiştir. Sağlıklı sıçanlardan alınan izole mezenterik damar yatakları fruktoz ile perfüze edilince endotel kaynaklı gevşemelerde bozulmalar olmuştur (Richey ve ark., 1998). Endotelyal nitrik oksit sentaz enzimi (eNOS) kofaktörü olan terahidrobiopterin seviyelerinin fruktozla beslenen sıçanlarda düştüğü gözlemlenmiştir (Shinozaki ve ark., 1999). Fruktozla beslenen sıçanlara sildenafil vermek suretiyle NO üretimini arttırarak insülin direnci ve hipertansiyonun önüne geçilmiş ve damarların asetilkoline verdiği gevşeme yanıtları düzelmiştir (Behr-Roussel ve ark., 2008). Bu çalışmalar ışığında hipertansiyon patogenezinde NO yolağı da etkisi olabilecek muhtemel mekanizmalara dahil edilmiştir. Fruktoz metabolizması açıklanırken belirtildiği üzere fruktoz, glukoz metabolizmasını fosfofruktokinaz basamağında atlar, hemen karaciğere alınır ve glikolitik yolda inorganik fosfat hücrelerini tüketir. Bu da fosfofruktokinaz enziminin inhibisyonuna yol açar ve bu enzimin inhibisyonu da glukozun glikolitik yoldan, polyol yolağına kaymasına sebep olur. Glukozun polyol yolağına kayması daha çok fruktoz üretimine ve gliseraldehit, gliseraldehit-3-fosfat, dihidroksiaseton fosfat gibi ara metabolit oluşumuna ve nihayet son ürün olarak yüksek oranda reaktif bir ketoaldehit olan metilglioksal oluşumuna neden olur. Oluşan metilglioksal glikolitik yolağı inhibe eder ve sonrasında daha fazla insülin rezistansı ile aşırı aldehit üretimine neden olur (Brandt ve Siegel, 1979; Leoncini ve ark., 1989; Philips ve ark., 1993).

Metilglioksal normal fizyolojik koşullarda glutasyon konsantrasyonları yeterli iken, glutasyon bağımlı glioksalaz sistemi ile laktata metabolize olur, yani metilglioksal olarak birikmez. Fakat yüksek fruktoz diyeti ya da düşük endojen glutasyon seviyeleri

veya her iki durumun beraber seyretmesi durumunda reaktif metabolit aldehit oluşumu kaçınılmazdır. Aldehit birikiminin zararlarına gelinecek olursa, aldehitler proteinlerin sülfidril ve amino grupları ile non enzimatik olarak reaksiyona girerek bu bileşiklerin fonksiyonlarını inhibe ederler. Protein sülfidril grupları damarların L-tipi kalsiyum kanallarının çalışması için gereklidir (Zaidi ve ark., 1989; Murphy ve ark., 1990).

Aldehitlerin sülfidril gruplarına bağlanması sonucu damarlardaki kalsiyum kanallarının hasar görmesi ile hücre içi kalsiyum seviyeleri yükselir ve bu da artan periferik damar direnci ve hipertansiyona yol açar (Vasdev ve ark., 1996a; 1996b; Vasdev ve ark., 1997).

Metabolik aldehitler ayrıca endotel proteinlerini de inaktive ederek endotel fonksiyonlarının değişimine ve NO sentezinin inhibisyonuna neden olur (Brandwein ve ark., 1981; Degenhardt ve ark., 1998).

Wistar Kyoto sıçanlara metilglioksal verildiğinde serum NO seviyelerinin düştüğü, hücre içi kalsiyum seviyelerinin arttığı ve böbrek damarlarında bozulmalar ile hipertansiyon geliştiği rapor edilmiştir. Yüksek fruktozla beslenen sıçanlarda (diyetindeki enerjinin % 10'unu fruktozdan alan) doku aldehitlerinin yükseldiği ve hipertansiyon geliştiği gösterilmiştir (Vasdev ve ark., 1998a). Doku aldehitleri ayrıca esansiyel hipertansiyon ve insülin direncine model olan spontan hipertansif sıçanlarda (SHR) da yüksek bulunmuştur (Vasdev ve ark., 1996b).

Organizmada artan aldehit düzeyleri oksidatif strese de sebep olmaktadır. Metilglioksalın sıçan damar düz kas hücrelerinde oksidatif strese yol açtığı gösterilmiştir (Wu ve Juurlink, 2002). Hamster pankreatik hücrelerinin, fruktozla inkübasyonu sonucu hidrojen peroksit seviyeleri artarak lipid peroksidasyonu meydana gelmiştir. Bunun da artan metilglioksal seviyelerinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (Suzuki ve ark., 2000). Fruktozla beslenen sıçanlarda, spontan hipertansif sıçanlarda ve hipertansif insanlardaki artmış oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ile reaktif aldehit miktarında artışa neden olabilmektedir (Uysal ve ark., 1986; Janero ve Burghardt, 1989; Surya ve ark., 1990; Kumar ve Das, 1993; Jun ve ark., 1996; Koska ve ark., 1999). Linolenik asit gibi yağ asitlerinin peroksidasyonu 4-hidroksipental, 4-hidroksiheksenal, 4-hidroksinoneal ve malonilaldehit gibi aldehitlerin oluşumuna sebep

olur (Benedetti ve ark., 1980; Poli ve ark., 1985; Dargel, 1992). Bu yüksek reaktif aldehitler glikolitik yolaktaki anahtar enzimleri inhibe ederek daha da fazla aldehit oluşumuna sebep olarak kısır döngü yaratmaktadır (Uchida ve Stadtman, 1993).

Normal fizyolojik koşullarda, aldehitler sülfidril grubu içeren sistein gibi moleküllere bağlanarak dokularda düşük seviyede tutulur. Sistein bilindiği üzere glutasyon prekürsörüdür. Glutasyon (gama-glutamil sistein glisin) bir tripeptittir ve sisteinin non-protein formunun % 90'ını oluşturur, sistein ayrıca metilglioksalin enzimatik katabolizmasının kofaktörüdür (Meister ve ark., 1986; Thornalley, 1993; Parks ve Hellerstein, 2000). Sistein, insülin direncinin eşlik ettiği hipertansiyonda bir antioksidan olarak rol almakta, oksidatif stresi azaltmakta ve sonrasında lipid peroksidasyonuna bağlı aldehit oluşumunu önlemektedir (Ferrari ve ark., 1991). Fruktoz hipertansif Wistar Kyoto sıçanların bir tiyol bileşiği olan ve sistein amino asit analogu olan N-asetil sistein ile tedavi edilmesi, plazma insülinini düşürmüş, doku aldehitlerini ve kan basıncını normalize etmiş ve böbrek damarlarındaki olumsuzlukları düzeltmiştir (Vasdev ve ark., 1998b). N-asetil sisteinin (NAC) spontan hipertansif sıçanlarda da doku aldehitlerinin düzeylerini azaltarak hipertansiyonu önlediği gösterilmiştir (Vasdev ve ark., 1996b). NAC'den başka α -lipoik asit (Vasdev ve ark., 2000a; 2000b; Vasdev ve ark., 2003), E vitamini (Vasdev ve ark., 2002; Vasdev ve ark., 2003) ve C vitamini (Vasdev ve ark., 2001; Vasdev ve ark., 2002) gibi antioksidanların da fruktozun yol açtığı insülin direnci, doku aldehiyükselmesi, lipid peroksidasyonu ve hipertansiyonu önlediği çeşitli çalışmalarda doğrulanmıştır. Böylelikle oksidatif stres ve aşırı aldehit üretiminin esansiyel hipertansiyon kontrolünde önemli rolü olduğu kanaatine varılmıştır (Vasdev ve ark., 1997).

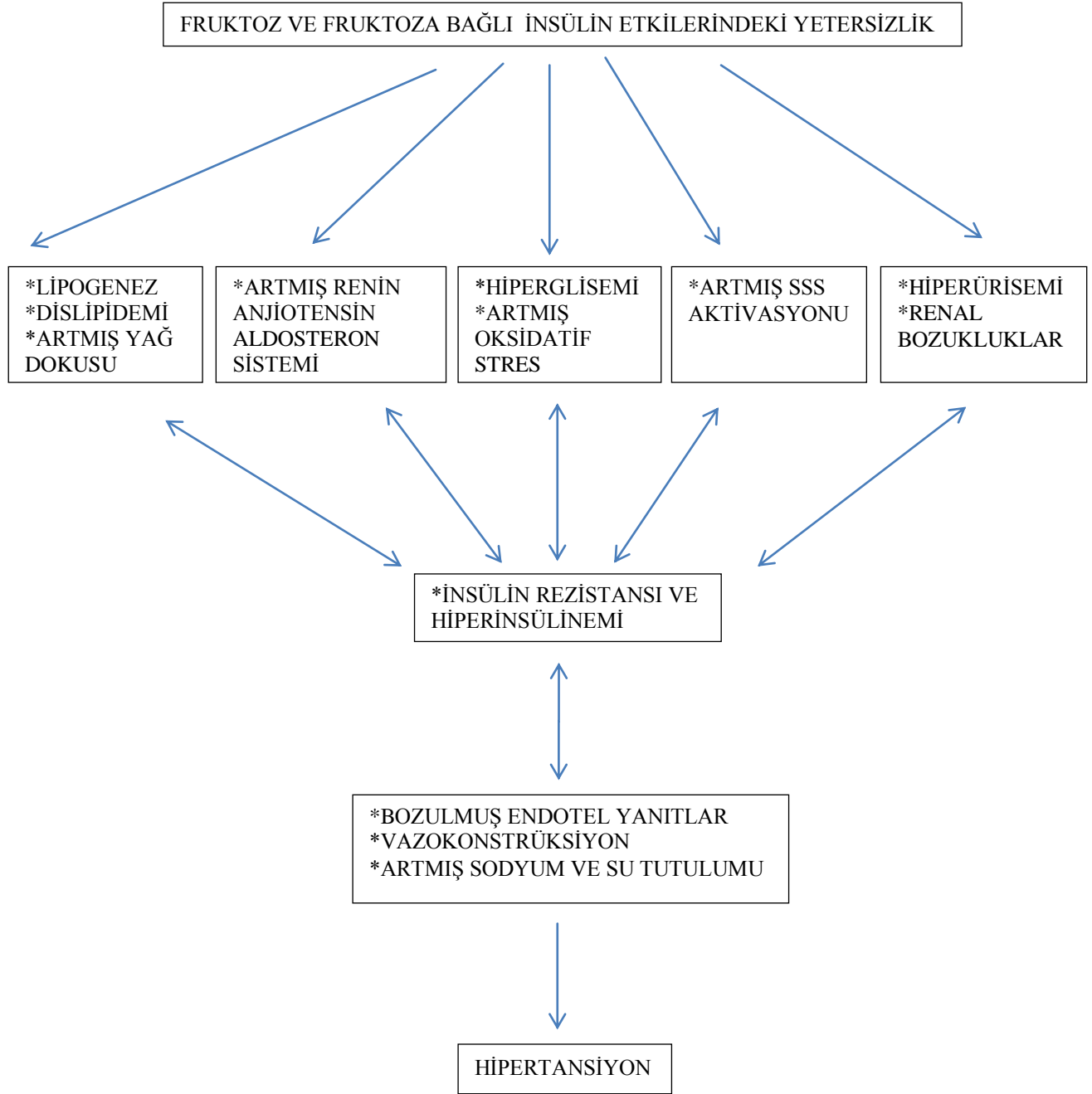
Kan basıncı kontrolünde önemli organlardan olan böbrekler üzerine de fruktozun olası toksik etkilerini incelemek üzere çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sıçanlara yemle % 60 ya da içme suyunda % 10 fruktoz uygulanması hipertansiyon, hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi ile sonuçlanırken (Sanchez-Lozada ve ark., 2007) aynı zamanda böbrek hipertrofisi, glomeruler hipertansiyon, kortikal vazokonstriksiyon ve preglomeruler damarlarda hasar oluşmuştur. Üstelik normal sıçanlarda fruktoz, proksimal tübüllerde hiperplazi ve tubular hücrelerde hasar oluşturmuştur (Nakayama ve ark., 2010). Renal dokuda oluşan hasarın vazokonstriksiyona neden olan

stimülasyona yol açarak sonuçta sistemik hipertansiyona sebep olduğu gösterilmiştir (Johnson ve ark., 2002). Bunu daha da kötüleştiren tablo insülin hormonunun da böbrek proksimal tubuluslarından sodyum ve su absorpsiyonunu artırarak hipertansiyon oluşumuna yaptığı negatif etkidir (Baret-Connor, 1985).

Diğer şekerlerden farklı olarak fruktozun ayrıca ürik asit sentezini arttırma özelliği vardır. Hiperürisemi metabolik sendrom (obezite, hiperinsülinemi, hipertansiyon, hiperglisemi ve beraberinde gelişen kardiyovasküler hastalıklar bütünü) gelişimindeki önemli faktörlerden biridir (Nakagawa ve ark., 2005). Bu hipotezi destekler nitelikte bir çalışmada sıçanlara bir üricase inhibitörü olan oksonik asit uygulanması sonucu hiperürisemi olduğu, bunun da hipertansiyon ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Mazzali ve ark., 2001). Fruktozla beslenen sıçanlarda artmış ürik asit seviyeleri tespit edilmiştir (Cavarape ve ark., 2001; Nakagawa ve ark., 2005; Sanchez-Lozada ve ark., 2007; Sanchez-Lozada ve ark., 2008). Bu uygulamadaki ürik asit seviyelerini düşürüş, hiperlipidemi, hiperinsülinemi, ve hipertansiyon gelişimini önlemiştir (Nakagawa ve ark., 2006; Sanchez-Lozada ve ark., 2008). Ürik asit seviyelerini ksantin oksidaz inhibitörleri febüksostat (Sanchez-Lozada ve ark., 2008) ve allopurinol veya ürikozürik bir ajan olan benzbromarone (Nakagawa ve ark., 2006) ile düşürmek de aynı olumlu sonuçları vermiştir. Ürik asitin hipertansiyon patogenezindeki rolü ile ilgili üç mekanizma öne sürülmüştür. Ürik asit, endotel NO etkinliğini azaltabilmekte (Khosla ve ark., 2005), renin-anjiyotensin sistemini aktive edebilmekte (Mazzali ve ark., 2001) ya da damar düz kas hücrelerindeki enflamatuvar mediatörleri arttırarak direkt etki yapmaktadır (Kang ve ark., 2005).

Şüphesiz ki insülin direnci ile hipertansiyon arasındaki ilişkide atlanmaması gereken önemli bir husus da insülin hormonunun bizzat kendisinin büyüme faktörleri arasında yer almasıdır. Bu özelliği ile damar düz kas hücrelerinde hipertrofi ve hücre çoğalmasını tetiklediği, damar iç çeperinde daralma (stenoz) yaparak hipertansiyon oluşumuna zemin hazırladığı gösterilmiştir (Stout ve ark., 1975). Fruktozun insülin direnci, hipertansiyon ve hiperlipidemiye sebep olması ilişkisinde cinsiyetin rolü de araştırılmıştır. Dişi sıçanların fruktozun olumsuz etkilerine erkek sıçanlara göre daha dirençli olduğu görülmüş, bunun sebebinin de dişi sıçanlardaki östrojen hormonunun

koruyucu etkileri ile ilgili olduğu düşünülmüştür (Galipeau ve ark., 2002). Fruktozun hipertansiyona yol açma mekanizmaları Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2. Fruktozun hipertansiyona yol açma mekanizmaları

2.12. Civan Perçemi (*Achillea millefolium*)

Civan perçemi (*Achillea millefolium*) Compositae (Asterace) familyasından; yöresel olarak akbaşlı, barsamaotu, binbir yaprakotu, marsamaotu, beyaz civan perçemi, sarı civan perçemi ve kandilçiçeği diye de anılan bir bitkidir. Hayatımızdan ayrı düşünemeyeceğimiz bu şifalı bitki dünyada özellikle kuzey yarımkürede geniş yayılım göstermektedir. Türkiye'de 40 kadar civan perçemi türü bulunmakta ve bunların birçoğu tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Türlerine göre 5-100 cm yükseklikte olmakla beraber geneli 30-60 cm uzunlukta, yapraklar yünlü gibi tüylü ve parçalı daha çok gövdenin alt bölümünde açılmal olarak dizilmiş halde bulunur ve bu haliyle eğrelti otunu andırır. Çiçekleri beyaz, fildişi beyazı, soluk sarı veya altın sarısı rengindedir. Çok yıllık ve otsu bir bitkidir. Bitki; çayırlarda, dar tarla yollarında, yol kıyılarında ve tahıl tarlalarının kenarlarında kümeler halinde yetişir. Güneşli havalarda çevresine aromalı keskin bir koku yayar. Aslında çiçekleri, güneşin en etkili olduğu saatlerde toplamak gerekir, çünkü o sıralarda eterli yağları ve şifalı gücü doruk noktasında olur (Baytop, 1984). Genellikle Mayıs-Ekim ayları arasında çiçeklenen bitkinin çiçekleri tepede düzlemsel bir başlıkta demet halinde toplanmış şekildedir (Gleason, 1952, ; Hutchens, 1969; Roland ve Smith, 1969; Weiner, 1972).



Şekil 3. Civan perçemi bitkisinin doğadaki görüntüsü

Achillea türleri birbirlerine çok benzedikleri için pratikte teşhisleri zor olabilmektedir. Neyse ki taksonomik problemlerin birçoğu biyosistematik araştırmalarla çözülebilmektedir. Avrupa'da çok fazla yayılım gösteren diploid, tetraploid, hekzaploid ve oktoploid formlardadır (Ehrendorfer, 1952). En çok bulunan *Achillea millefolium*

türü ise $2n=54$ kromozom sayısı ile hekzaploid formda olup bu özelliği ile kuzeydoğu Amerika'da yetişen $2n=36$ kromozumlu tetraploid *Achillea lanulosa*'dan rahatlıkla ayrılabilir (Mulligan ve Bassett, 1959).

Birbirlerine bu kadar benzeyen çok sayıda alt türlerin olması sebebiyle uçucu yağlarındaki kimyasal kompozisyonlarının farklılığına da şaşkırmamak gerekir (Oswiecimska, 1973, 1974; Shalabi ve Verzar-Petri, 1979). Ne yazık ki bitkinin kimyasal içeriğini araştıran araştırmacıların çoğu çalıştıkları alt türden örnek numune arşivlemedikleri için, tam olarak hangi alt türden bahsedildiği çoğu zaman netlik kazanmamıştır. Neredeyse yapılan tüm çalışmalar '*Achillea millefolium*' adı altında rapor edildiğinden ve taksonomik ayırım yapılmadığı için tekrarlanabilirliklerine bakılamamıştır (Chandler ve ark., 1982).

2.13. Civan Perçeminin Etnobotaniği

Civan perçemi (*Achillea millefolium*) 'ne tarihte Troya savaşından günümüze popüler bir halk ilacı olarak başvurulmuştur. Yunan kahramanı Achilles, savaşta yaralanan askerlerine kanamaları durdurucu olarak bu bitkinin yapraklarını kullanmalarını söylediği için bitki jenerik adını bu komutandan alarak '*Achillea*' olmuştur. Millefolium kelimesi ise çok ince ve hassas ayrılmış yapraklar nedeniyle çok yapraklı anlamında konulmuştur. İngiltere'de yaygın olarak 'yarrow' adıyla bilinmektedir (Leyel, 1972; Grieve, 1974; Hylton, 1974).

Civan perçeminin yara iyileştirmedeki etkisi tarihsel süreç içerisinde bu bitkinin 'kahramanların yaprağı, militari otu, kanama otu, asker bitkisi, yara bitkisi' gibi isimlerle anılmasına sebep olmuştur (Leyel, 1972; Grieve, 1974). Son konulan isim (yara-yaralanma otu) esasen Amerikan Sivil Savaşı sırasında sıklıkla kullanıldığı için verilmiştir. Bitki burun kanamalarını durdurmak için de sıklıkla kullanılmıştır (Angier, 1978). Bitkiye yapraklarındaki buruk tadından dolayı 'yaşlı adam biberi' de denilmiştir (Grieve, 1974).

Civan perçemi çağlar boyu tedavi edici değeri ile popüleritesini sürdürmüştür. Bitkinin nitelikleri ilk olarak Dioscorides tarafından kayıt altına alınmıştır (Kremers, 1921) ve sonrasında birçok bitki kitabı ve tıp kaynaklarına geçmiştir (Levy, 1966;

Hutchens, 1969; Tobe, 1969; Leyel, 1972; Weiner, 1972; Krochmal ve Krochmal, 1973; Grieve, 1974; Hylton, 1974; Lewis ve Elvin-Lewis, 1977; Moerman, 1977; Angier, 1978; Thomson, 1978).

Kurutulmuş yapraklar ve çiçekli başlar 1836 ile 1882 yılları arasında ABD Farmakopesi'nde tonik, stimulan ve emmenagog olarak yer almıştır (Vogel, 1970). *Achillea millefolium* halen Avusturya, Macaristan, Polonya ve İsviçre farmakopelerinde yer alırken, uçucu yağı Roman Farmakope'si ve Ekstra Farmakope'de listelenmiştir (Wade, 1977). Bazı kaynaklar Amerikan versiyonu olan *Achillea lanulosa*'nın Avrupa versiyonu olan *Achillea millefolium*'dan tıbbi anlamda daha potent (güçlü) olduğunu belirtmişlerdir (Vogel, 1970; Millspaugh, 1974).

2.14. Civan Perçeminin Tarihi Süreçte Kullanım Alanları

Bitki; Hindistan kökenli Kuzey Amerika'lılar tarafından çok geniş spektrumda kullanılmıştır. En popüler kullanım alanlarını yara ve burkulmaları, ödemli dokuları, kanamalı yaraların, ürtiker ve diğer kaşıntılı cilt hastalıkların tedavi etmesi oluşturmuştur. Bitki; ayrıca çok kullanılan bir ateş düşürücü olarak soğuk algınlığında da yaygın olarak kullanılmıştır. Ayrıca lokal anestezi ve antiinflamatuvar etkisi olduğu da bildirilmiştir. Amerika'da yaşayan Hindistanlıların kullandığı varyete daha çok *Achillea lanulosa* olsa da Avrupalıların kullandığı *Achillea millefolium* ile kullanım alanları açısından fazla bir farklılık yoktur (Chandler, 1982). Tablo 2'de tarihsel süreçte Kuzey Amerika'da yaşayan Hinduların bitkiyi hangi amaçlarla kullandıkları yer almaktadır.

Tablo 2. Civan perçeminin Kuzey Amerikalı Hindular tarafından kullanılış alanları (Chandler ve ark., 1982)

Abortif	Hemoroid
Analjezik	Sindirim bozukluğu
İdrarda kanama	Böbrek rahatsızlıkları
Yanıklar	Laksatif
Soğuk algınlığı	Karaciğer hastalıkları
Boyun krampları	Uyku bozuklukları
Dermatolojik hastalıklar	Boğaz ağrıları
Kulak ağrısı	Stimulan, tonik
Ateş düşürücü	Ödemli dokular
Baş ağrısı	Diş ağrıları
Hemoraji (kanama)	Yaralar

Bu etnik halk dışında daha birçok topluluk ve halklar da bu bitkiyi geniş ölçüde kullanmışlardır. Bitki; genelde dahili olarak çay, harici olarak da losyon, pomad veya lapa şeklinde kullanılmıştır (Levy, 1966; Hutchens, 1969; Tobe, 1969; Grieve, 1974; Millspaugh, 1974). Diğer halklar da genelde Hindistanlıların kullandıkları alanlarda kullanmış olsalar da tam tersi durumlar da söz konusudur. Örneğin yara iyileştirici etki birçok topluluk tarafından ortak bir tedavi alanı iken Hindular bitkiyi emenagog etki için kullanmamışlardır. Oysa ki diğer halklar, bitkiyi bu amaçla da sıklıkla kullanmışlardır (Chandler ve ark., 1982). Bitki; ateşi düşürme, diyare, dizanteri tedavisi, sinir ve kas hastalıklarını tedavi edici olarak ün kazanmıştır. Ayrıca başka bitkilerle (melisa, nane vs) kombine edilerek de çeşitli hastalıklarda kullanılmıştır (Racz-Kotilla ve ark., 1968; Hutchens, 1969; Grieve, 1974; Angier, 1978). Tablo 3'te Hindistanlılar dışındaki toplulukların bitkiyi tarihsel süreçte hangi amaçlarla kullandıkları verilmektedir.

Tablo 3. Civan perçeminin tarihsel süreçte diğer topluluklarca kullanım alanları (Chandler ve ark., 1982)

Abortif	Amenore
Anemi	Antihelmentik
Antiinflamatuvar	Antispazmolitik
Antiviral	Yanık
Suçiçeği	Soğuk algınlığı
Kontraseptif	Diyaforetik
Diyare	Diüretik
Dizanteri	Dispepsi
Kulak ağrısı	Adet söktürücü
Epilepsi	Fistül
Ateş düşürücü	Hemoraji
Baş ağrısı	Hipertansiyon
Hemoroidler	Grip
Histeri	Lökore
Laksatif	Melankoli
Kızamık	Asabiyet
Menoraji	Pnömoni
Kızarıklık	Romatizma
Stimulan	Boğaz ağrısı
Diş ağrısı	Tonik
Ülser	Tüberküloz
Yaralar	Üriner inkontinans

Tıbbi uygulamalar yanında Civan perçemine ilginç kullanım sahalarında da rastlanmıştır. Civan perçemi törenlerde tütsü olarak (Vogel, 1970; Moerman, 1977), enfiye (Hylton, 1974), içecek olarak (Hutchens, 1969), ara sıra tarçın ve küçük Hindistan cevizi yerine baharat ve bira mayalamak amacıyla da kullanılmıştır (Hylton, 1974). Bu yöntemle üretilen biranın sarhoşluk verici etkisinin daha yüksek olduğu iddia edilmiştir (Millspaugh, 1974). Civan perçeminin saç temizliğinde kullanıldığı ve özellikle sarışınlarda saçları parlatarak ve uzamasını stimüle ederek bakım yaptığı

söylenmiştir (Lewis ve Elvin-Lewis, 1977). Bu sebeple şampuan olarak kullanıldığı ve kelliği önlediği rapor edilmiştir (Leyel, 1972; Grieve, 1974; Hylton, 1974).

Civan perçemi aynı zamanda tohum çimlenmesini inhibe eden maddeler içerir (Klosa, 1949) . Antibakteriyel (Klosa, 1949; Bishop ve MacDonald, 1951) özelliği yanı sıra, sivrisinek larvaları için toksiktir (Lalonde ve ark., 1980). Uçucu yağı erkek hamam böceklerinde seks feromonları etkisi uyandırmıştır (Bowers ve Bodenstein, 1971). Bitki ayrıca güzel görünümü, uzun süre dökülmeden dayanan çiçekleri ve sivrisinekleri uzaklaştıran etkisi ile bahçelerin vazgeçilmez tamamlayıcılarından (Hylton, 1974). Çiçekler taze ya da kurutulmuş olarak çiçek aranjmanlarına estetik katkılar yapmak için de kullanılır (Hylton, 1974; McAllistar, 1980).

2.15. Civan Perçeminin Fitokimyası

Hoffman'ın 1719 yılında bitkiden mavimsi renkte bir uçucu yağ izole etmesi Civan perçemi ile ilgili kimyasal analizlerin başlangıcıdır (Hoffman, 1719). Miller 1916 yılında bu konuda bir makale yazdığı bitkinin sadece asetik asit ve cineol isimli iki bileşiği biliniyordu (Miller, 1916). O zamandan günümüze birçok araştırmacı Civan perçeminin kimyasal bileşenleri üzerine araştırmalar yaparak 120'nin üzerinde bileşik tanımlamışlardır (Chandler ve ark, 1982).

1700'lü yıllarda birçok araştırmacı *Achillea millefolium*'dan mavimsi bir uçucu yağ elde edildiğini bildirmelerine rağmen (Hoffman, 1719; Neumans, 1752; Lewi, 1753) Bley, bu bitkiden ilk kez uçucu yağ elde eden araştırmacı olarak kayıtlara geçmiştir (Chandler ve ark, 1982).

Seskiterpen laktonlar içeren bu uçucu yağ bilim adamlarını bu bitki üzerinde çalışma konusunda çekici kılmıştır. Bu ilgi aynı zamanda yağın mavimsi rengine ve farmakolojik etkilerine bağlanmıştır. Araştırmacılar ayrıca kromozom sayıları ile yağın içeriği arasındaki korelasyona bakmışlardır (Oswiecimska, 1973, 1974; Falk ve ark., 1974; Shalabi ve Verzar-Petri, 1979). Uçucu yağın mavimsi rengi azulen ve buna benzeyen kamazulenden kaynaklanmaktadır (Graham, 1933; Reid, 1958; Pinder, 1960; Geissman ve Griffin, 1971; Griffin ve ark., 1971). Bazı araştırmacılar azulenin uçucu yağın antienflamatuvar etkisinden sorumlu bileşeni olduğunu rapor ederken (Haggag ve

ark., 1975), bazıları ise böyle bir etkinin olmadığını iddia etmişlerdir (Martin-Smith ve Khatoon, 1963; Sticher, 1977). Bir derlemede yazarlar, antienflamatuvar etki olsa da bunun tedavi değerinin önemli düzeyde olmadığı sonucuna varmışlardır (Martin-Smith ve Khatoon, 1963). Sonraki yıllarda araştırmacılar aksine, uçucu yağın hatırı sayılır bir antienflamatuvar aktivitesi olduğunu bunun da azulen benzeri bileşikler ile (Jakovlev ve Schlichtegroll, 1969; Sticher, 1977) çiçekli baş kısmından elde edilen ve suda eriyebilen bir glikoproteinden (Goldberg ve ark., 1969) kaynaklandığını bildirmişlerdir. 1970'lerde bitkinin taksonomik teşhisleri sağlıklı yapılamadığından azulen gibi bileşiklerin hekzaploid olanlarda bulunmadığı, tetraploid olanlarda var olduğu ya da bunun tam tersi şeklinde birbiriyle çelişen çalışmalar rapor edilmiştir (Oswiecimskai, 1973; Falk ve ark., 1974; Haggag ve ark., 1975; Shalabi ve Verzer-Petri, 1979; Verzer-Petri ve ark., 1979a). Birbiriyle çelişen bu sonuçların muhtemel nedenleri uçucu yağdaki doğal varyasyonlar ile bitkinin kullanıldığı bölümleri (Racz-Kotilla ve Racz, 1969; Yaskonis, 1971), bitkinin yaşı (Ruminska, 1970), toplanma mevsimi (Racz-Kotilla ve Racz, 1969; Yaskonis, 1971; Verzar-Petri ve Shalaby, 1977b; Kowal ve Pic, 1980), çevresel koşullar (Verzar-Petri ve Shalaby, 1977b; Kowal ve Pic, 1980) ve uçucu yağ miktarı ile ayrıştırılan azulen arasındaki ters orantıdır (Racz-Kotilla ve Racz, 1969; Popescu ve Winand, 1977; Popescu ve Katz, 1978). Azulenle ilgili birbiriyle çelişen tüm bilimsel araştırma sonuçlarına rağmen uçucu yağ kozmetik ve dermatolojik preparatlarda geniş ölçüde kullanılmıştır (Bergwein, 1968). Uçucu yağ bileşikleri olan seskiterpen laktonlar azulenlerin prekürsörleri olduklarından (Smolenski ve ark., 1967; Tillyaev ve ark., 1973; Verzer-Petri ve ark., 1979a), antimikrobiyal (Herout, 1971; Lee ve ark., 1977; Mitscher, 1975; Sticher, 1977) ve sistotoksik ve antikanser aktivitelerinden dolayı (Herout, 1971; Kupchan, 1975; Sticher, 1977; Cordell, 1978) etraflıca incelenmiştir. Uçucu yağdaki mevcut bileşenler ile seskiterpen laktonların listesi Tablo 4'de gösterilmektedir.

Tablo 4. Civan perçemi bitkisinin uçucu yağ içeriği ve seskiterpen laktonları (Chandler ve ark., 1982)

Uçucu yağ içeriği	Uçucu yağ içeriği
Allo-osimen	Allo-osimen izomer
Azulene	Borneol
Bornil asetat	Butirik asit
A-kadinen	Kampen
Kamfor	Karyofillen
Kamazulen	Kamazulen karboksilik asit
1,8-Sineol	Kopaen
Kuminik aldehid	p-simen
Öjenol	Farnesen
Furfural	Furfuril-alkol
Humulen	Izoartemsi keton
Izobutil asetat	İzoalerik asit
Limonen	Mentol
Mirsen	a-Pinen
fl-Pinen	Sabinen
Salisilik asit	
Seskiterpen lakton	Seskiterpen lakton
8-Asetoksiartabsin	Asetilbalkanolid
Ahillisin	Ahillin
8-Anelooksiartabsin	Austrisin
Balkanolid	2,3Dihidrodeasetoksimatrisin
Hidroksiahillin	Lökodin
Millefin	Millefolit
Proazulenler	y-Terpinen
c~-Terpinen	Terpinolen
Terpinen-4-ol	Trisiklen
a-Tujon	

Hoerhammer (1961), Civan perçemi'nden flavanoidleri izole eden ilk araştırmacıdır ve aynı zamanda Civan perçemi ve diğer birçok bitkinin gözlemlenmiş

spazmolitik aktivitesini flavanoidlere bağlamıştır. Araştırmacılar sonraki yıllarda c-glikozilflavonların kemotaksonomik önemleri olduğunu da göstermiştir (Valant, 1978; Valant ve ark., 1980). Civan perçemi'nin flavanoidleri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Civan perçemi içeriğindeki flavanoidler (Chandler ve ark., 1982)

Flavanoid
Apigenin
Artemetin
5-Hidroksi-3,6,7,4'- tetrametoksiflavon
Luteolin
Kuersetin glikozid
Apigenin glikozidleri
Kastisin
İzorhamnetin
Luteolin glikozidleri
Rutin (ramnozid)
Tanımlanamayanlar

Flavanoidlerden başka Civan perçemi'nden çeşitli temel bileşikler izole edilmiştir. Achilleine adı verilen alkaloidi ilk izole eden Zanon isimli araştırmacıdır (Chandler ve ark.,1982). Sonraları bu alkaloid daha kapsamlı araştırılarak aktif bir hemostatik (kanama durdurucu) ajan olduğu bildirilmiştir (Miller ve Chow, 1954). Bu tarihten sonra da çalışmalar devam etmiş ve çok sayıda başka bazik maddeler de bulunmuştur (Pailer ve Kump, 1959, 1960; Ivanov ve Yankov, 1967). Civan perçemi'nde bulunan alkaloid ve bazik bileşikler Tablo 6' da verilmiştir.

Tablo 6. Civan perçemi içeriğindeki alkaloidler (Chandler ve ark., 1982)

Alkaloidler
Ahisein
Ahilletin
Betain
Betonisin (Ahillein)
Kolin
Homostashidrin
Moskatin
Stachidrin
Trigonellin
Tanımlanamayan bazlar

Civan perçemi 'nde sterol ve triterpenleri araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Bazı makalelerde bu sınıf bileşiklerin mevcut olduğu bildirilirken (Kasprzyk ve Kozierwska, 1966; Chandler ve Hooper, 1979) sadece bir makale bu bileşiklerin olmadığını bildirmiştir (Wall ve ark., 1959). Saponinlerin olduğunu gösteren araştırmalar da vardır (Wagner, 1941; Tillyaev ve ark., 1973). Sterol ve triterpenlerin doğasını araştıran iki adet araştırmada, bir stigmasterol olan α -sitosterol (Gisvold, 1935) ve β -sitosterol ve onun asetat tuzları olan fitol ve diol tespit edilmiştir (Ivanov ve Yankov, 1967). Sınıflanabilir yapılar dışında Civan perçemi'nden çok sayıda başka bileşikler de izole edilmiştir. Bunlar Tablo 7' de verilmiştir.

Tablo 7. Civan perçemi içerisindeki çeşitli fitokimyasal maddeler (Chandler ve ark., 1982)

Asitler	Karbonhidratlar
Amino asitler	Alditoller
Yağ asitleri	Viburnitol
Akonitik (Ahelleik) asit	Sakkaritler
Askorbik asit	Karotenoidler
Kafeik asit	Kumarinler
Folik asit	Yağ alkoller
Salisilik asit	Hidrokarbonlar
Süksinik asit	Proteinler
Protein-karbonhidrat kompleksi	Mineraller
Reçineler	Poliasetilenler
Tanenler	Poliaminler
Aldehitler	Tiopenamidler
Siyanojenik bileşikler	

2.16. Civan Perçemi Üzerine Yapılan Güncel Araştırmalar

Günümüz araştırmacıları tarihteki kullanım alanlarını çeşitli çalışmalarla desteklemişlerdir. Yakın zamanda yapılan araştırmalarda da Civan perçemi'nin gastrointestinal rahatsızlıklarda (Benedek ve Kopp, 2007; Nemeth ve Bernath, 2008), karaciğer ve safra kesesi hastalıklarında (Miraldi ve ark., 2001), menstrüel düzensizliklerde (Newall ve ark., 1996), yüksek ateşte (Blumenthal ve ark., 2000), kanamalı yaralarda (Aljancic ve ark., 1999), Helikobakter pilori eradikasyonunda (Mahady ve ark., 2005), kardiyovasküler hastalıklarda (Font Quer, 1988; Martinez, 1996) kullanıldığı, ayrıca anti-enflamatuar (Benedek ve ark., 2007), analjezik (Pires ve ark., 2009), antibakteriyel (Ünlü ve ark., 2002; Candan ve ark., 2003), anti ülser (Cavalcanti ve ark., 2006), antifungal (Stojanovich ve ark., 2005) anti paraziter (Murnigsih ve ark., 2005), antispazmotik ve hepatoprotektif (Yaessh ve ark., 2006; Lemmens-Gruber ve ark., 2006), antioksidan (Konyalıoğlu ve Karamenderes, 2005), anksiyolitik (Molina-Hernandez ve ark., 2004) etkileri olduğu tekrarlanmıştır. İçerisinde bulunan flavanoidlerden artemetin (5-hidroksi-3,6,7,3,4-entametoksiflavon),

biyolojik etkilerinden dolayı oldukça ilgi çekmiş ve antioksidan (Dugas ve ark., 2000), anti-enflamatuvar (Sertie ve ark., 1990), hücre bölünmesini inhibe edici (Li ve ark., 2005) ve lipooksigenaz enzimini inhibe edici (Chondhary ve ark., 2009) etkileri olduğu bildirilmiştir. Çok yakın bir tarihte de bu flavanoid hem oral hem de intravenöz yoldan sıçanlara uygulanmış ve sıçanların kan basınçlarını düşürmüştür (Souza ve ark., 2011). Bu çalışmayı yapan araştırmacılar hipotansif etkinin, daha önce başka flavanoidlerin ACE aktivitesini inhibe ettiğini gösteren bir çok araştırma (Kameda ve ark., 1987; Wagner, 1993; Lacaille ve ark., 2001; Actis-Goretta ve ark., 2003; Oh ve ark., 2004) ile benzer sonucu taşıdığını ifade etmişlerdir.

2.17. Civan Perçeminin Toksisitesi

Civan perçemi genellikle zehirlenmeye yol açmayan bir bitki olarak kabul edilmiştir (Kingsbury, 1964) ve birçok klasik kitapta insanları zehirleyen bitkiler listesinde yer almamıştır. Ne var ki 1942'de bir buzağının bitkiyi tüketmesinden sonra öldüğü rapor edildiğinden (Hurst, 1942), o yıllarda bitki içeriğindeki bazı bileşenlerden dolayı sakınılması gereken bitkiler arasında listelenmiştir (Szcawinski ve Turner, 1978).

Bazı bireyler Civan perçemi ekstraktlarına karşı pozitif allerjik test reaksiyonu göstermiştir (Mathias ve ark., 1979). Bu hassasiyet diğer Compositae familyası üyeleriyle de çarpaz reaksiyon vermiştir (Hausen ve ark., 1975; Hausen, 1979). Bitkinin geçmiş çalışmalarda dermatite yol açtığı (Philadelphia, 1928; Gans, 1929) hatta irritasyon yapmayan konsantrasyonlarda bile hassasiyet artırıcı olduğu bildirilmiştir (Shelmire, 1939; Mackoff ve Dahl, 1951). Alerjik kontakt dermatite sebep olan bileşiklerin seskiterpen laktonların bir alt grubu olan guaianolidlerden özellikle de alfa-peroksiachifolidden ileri geldiği belirtilmiştir (Hausen ve ark., 1975, 1991; Hausen, 1979; Evans ve Schmidt, 1980; Rucker ve ark., 1991, 1994). Başka bir çalışma ise sadece α -metilen- α -lakton içerenlerin dermatit oluşturduğunu iddia etmiştir (Rodriguez ve Mitchell, 1976). Chandler ve arkadaşları (1982) ise Civan perçeminde bu bileşenin olduğuna ilişkin kesin bir bulgu olmadığını bildirmişlerdir.

Kemirgen ve kanatlılarda yapılan in-vivo çalışmaların çoğu kısa periyotlu olsa da civan perçeminin toksik olmadığını göstermiştir. Bir çalışmada sıçanlara akut olarak civan perçemi sulu ekstraktı oral yoldan 10 g/kg ve intraperitoneal olarak 3 g/kg verilmesi

ile hiçbir ölüm tesbit edilememiştir (Cavalcanti ve ark., 2006). Başka bir grup araştırmacı uzun süren bir toksisite çalışmasında ise sıçanlara 90 gün boyunca civan perçemi sulu ekstraktını oral gavajla 1,2 g/kg/gün olarak vermiş, çalışmada tüm biyokimyasal, histopatolojik araştırmalar ve otopsi yapılmış ancak anormal sperm miktarında artış hariç istatistiksel olarak anlamlı bir toksisiteye rastlanamamıştır. (Dalsenter ve ark., 2004). Bitki; başka erkek kemirgenlerde de spermatogenez üzerine etki etmiştir. Farelere 200 mg/kg/gün intraperitoneal olarak verilen etanolik ekstrakt ile 300 mg/kg/gün oral olarak verilen alkolik ekstrakt spermatogenezi bozmuş; germ hücrelerde nekrozu içeren değişikliklere yol açmıştır (Montanari ve ark., 1998).

Buna karşın dişi gebe sıçanlara iki hafta boyunca bitkinin etanolik ekstresi oral yoldan 2,8 g/kg/gün olarak uygulanmış ve maternal toksisiteye ait bulgu gözlenmemiştir (Boswell-Ruys ve ark., 2003). Civan perçemi içeriğindeki apigenin gibi bazı flavonoidlerin östrojenik aktivitesi olması sebebiyle Van Meeuwen ve arkadaşları (2007) bu bileşenlerin gıda takviyesi olarak alınması durumunda meme kanserini tetikleyebileceğini söylemişlerdir. Ancak olgunlaşmamış dişi Wistar sıçanlara bitkinin 3 gün uygulanması ile hiçbir uterotrofik etki rapor edilmemiştir (Dalsenter ve ark., 2004). Bu konuda yapılan başka çalışma olmadığı ve şüphe edilen bu flavonların herhangi bir gıda takviyesinde bulunmaması sebebiyle şu anda bitki için karsinojenik denilmesi uygun görülmemektedir (Applequist ve Moerman, 2011).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

İndirek kan basıncı ölçüm cihazı (NIBP 200-A Non-Invasive Indirect Blood Pressure System, MAY-Ankara)

Hassas terazi

Jelli vakumlu biyokimya tüpleri

Eppendorf tüpleri

Enjektörler (2cc ve 5cc)

İnsülin enjektörleri

Terazi

Çeşitli boyutlarda otomatik mikropipetler

Mikropipet uçları

Santrifüj cihazı (Nüve NF 800)

Oral gavaj aplikatörü

Mezür

Beher

Erlen

Cam baget

Su banyosu (Selecta P)

Derin dondurucu (Bosch)

Termometre

Cam huni

Süzgeç kağıtları

Distile su

Manyetik karıştırıcı

Biyokimya ve eppendorf tüp rakları

Elektrikli bitki öğütme değirmeni

3.1.1. Canlı gereçler

Çalışmada 270-280 gram ağırlığında 12 haftalık 50 adet erkek Wistar Albino sıçanlar kullanıldı.

3.3.2. Kimyasal gereçler

D-Fruktoz (Merck)

Ketamin HCl (Pfizer)

Etil alkol (% 70)

Öğütülmüş *Achillea millefolium* çiçekleri

Mikropellet sıçan yemi

3.2. Yöntem

3.2.1. Etik kurul onayı ve deney gruplarının sağlanması

Çalışmada YYÜ Deney Hayvanları Üretim Laboratuvarı'ndan temin edilen 270-280 gram ağırlığındaki 50 adet erkek Wistar Albino sıçanlar kullanıldı. Sıçanlara, standart şartlarda (12 saat aydınlık, 12 saat karanlık periyotta, havalandırmalı, sabit ısı ve sabit nem oranlı odalarda) özel kafeslerde bakıldı. Sıçanlara, sınırsız (ad-libitum) pellet yem ve içme suyu verildi. Çalışma öncesi 'Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan

Deneyleri Yerel Etik Kurul’’undan izin alınarak (2009 tarih ve 300-0081 sayı) tüm deney prosedürleri etik kurul üyeleri gözetiminde, kurulun prensiplerine titizlikle uyularak gerçekleştirildi.

3.2.2 Deneysel protokol

Çalışmaya başlamadan önce sıçanlar beden ağırlığı ve kan basıncı ölçümlerine göre her grupta 10 adet olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu olarak kabul edildi ve bu grup tüm çalışma süresince (12 hafta) sadece standart pellet yem ve suyla beslendi. İkinci grup, fruktoz-kontrol grubu olarak kabul edildi. Bu gruba 12 hafta boyunca standart pellet yem ve hipertansiyon, hiperinsülinemi, hiperglisemi, hiperlipidemi ile obezite oluşturulmak amacıyla içme sularında 12 hafta boyunca % 10 d-fruktoz verildi (Hwang ve ark., 1987; Nakazono ve ark., 1991; Galipeau ve ark., 2002; Song ve ark., 2004). Tedavi yapılan 3, 4 ve 5. gruplara standart pellet yem ve yine hipertansiyon, hiperinsülinemi, hiperglisemi, hiperlipidemi ve obezite oluşturulmak amacıyla içme sularında 12 hafta boyunca % 10 d-fruktoz verildi (Hwang ve ark., 1987; Nakazono ve ark., 1991; Galipeau ve ark., 2002; Song ve ark., 2004). Bu üç gruba 8. haftadan sonra 4 hafta boyunca (çalışma bitimine kadar) d-fruktoz uygulaması devam ederken civan perçemi sulu ekstraktı uygulandı.

3. gruba 8. haftadan sonra her gün oral gavaj yoluyla civan perçemi sulu ekstraktı 70 mg/kg dozunda uygulandı.

4. gruba 8. haftadan sonra her gün oral gavaj yoluyla civan perçemi sulu ekstraktı 140 mg/kg dozunda uygulandı.

5. gruba 8. haftadan sonra her gün oral gavaj yoluyla civan perçemi sulu ekstraktı 210 mg/kg dozunda uygulandı..

Sıçanların çalışma başlangıcı, 8. hafta sonu, 10. hafta sonu ve 12. hafta (çalışma bitimi) sonunda beden ağırlıkları ve kan basınçları ölçüldü, kan numuneleri alındı.

3.2.3. Kan basıncı ölçümleri

Çalışmaya alınan sıçanların çalışma başlangıcı, 8. hafta, 10.hafta ve 12. hafta sonunda kuyruklarından indirek tail-cuff yöntemiyle kan basınçları ölçümü yapıldı (NIBP 200-A Non-Invasive Indirect Blood Pressure system, MAY-Ankara). Bunun için sıçanlar sessiz bir laboratuvar ortamında her biri tek başına, cihaza bağlı muhafaza ve stabilizasyon kabinine konularak kuyruklarına cuff ve sensör takıldı. Burada ortama adapte olup kuyruk venleri ısı yardımıyla (36 ° C) dilate olan rahat sıçanların her birinden en az 5 adet olmak üzere sistolik kan basıncı ölçümü alınarak kaydedildi, en düşük ve en yüksek değer ihmal edilerek diğer üç değerın ortalaması hesaplandı.



Şekil 4. İndirek kan basıncı ölçüm cihazı

3.2.4. Kan örneklerinin alınması

Başlangıç haftası, 8. hafta, 10. hafta ve 12. hafta sonunda sıçanlar ketamin ile hafif anestezi altında iken kalpten usulüne uygun olarak yaklaşık 2 cc kan alındı. Alınan kanlar jelli vakumlu biyokimya tüplerine konularak 2500 devirde yaklaşık 10 dakika santrifüj edilerek otomatik pipetlerle serumları ayrılmak suretiyle numaralandırılmış

eppendorf tüplere konuldu. Buradan ivedilikle -20° C'deki derin dondurucuya aktarılarak ölçüm gününe kadar muhafazası sağlandı.

3.2.5. Bitki materyali temini ve sulu ekstraktın hazırlanması

Bu çalışmanın bitki materyalini oluşturan *Achillea millefolium* bitkisi Van yöresinden (B9 Van: Mollakasım köyü kuzey yamaçları, 1820 m yükseklik) Mayıs-Haziran aylarında öğlen saatlerinde toplandı. Bitkinin teşhisi Yüzüncüyıl Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü tarafından yapılarak *Achillea millefolium* L. Subsp. millefolium (Asteraceae) olduğu tespit edildi ve F11301 herbaryum numarası ile arşivlendi. Civan perçemi (*Achillea millefolium*) çiçekleri kurutularak cam kavanozlarda çalışma zamanına kadar karanlık ve serin ortamda korundu. Kurutulan çiçekler çalışmada kullanılacağı esnada elektrikli bitki öğütme değirmeninde öğütülerek, ince toz haline getirildi. Sulu ekstraktın verimlilik hesabı için, toz bitki tartılıp üzerine kaynatılmış ve 70°C ye soğutulmuş distile su (1: 5 w/v) ilave edildi. 70° C'deki su banyosunda yaklaşık 20 dakika ara sıra karıştırılarak bekletilen karışım soğuduktan sonra cam huniden süzgeç kağıdı yardımıyla süzüldü. Süzüntü vakumla yoğunlaştırılarak liyofilize edildi. Bitki kalıntısı (liyofilizat) hassas olarak tartıldı ve kalıntının, kullanılan kuru toz miktarına oranı hesaplandı.

Çalışmadaki tedavi uygulaması süresince her gün kuru toz bitki ve kaynatılarak 70°C ye soğutulmuş distile su (1: 5 w/v) ile taze ekstrakt hazırlandı. 70° C'deki su banyosunda yaklaşık 20 dakika ara sıra karıştırılarak, oda ısısında soğutulduktan sonra süzülen ekstraktın, 1 ml'sindeki bitki kalıntısı (liyofilizasyon sonucu elde edilen orana göre) mg olarak hesaplandı. Buna göre sıçanların beden ağırlığı dikkate alınarak 3. grup 70 mg/kg, 4. grup 140 mg/kg, 5.grup ise 210 mg/kg dozundaki civan perçemi sulu ekstraktı ile 4 hafta boyunca hergün aynı saatte oral gavaj yoluyla tedavi edildi.

3.2.6. Glukoz ölçümü

Çalışmadan temin edilen serum örneklerinde glukoz ölçümleri, Cobas Integra 400 Plus-Roche marka analiz cihazında Cobas Integra glukoz kiti kullanılarak yapıldı.

3.2.7. Trigliserid ölçümü

Çalışmadan temin edilen serum örneklerinde trigliserid ölçümleri, Cobas Integra 400 Plus-Roche marka analiz cihazında Cobas Integra trigliserid kiti kullanılarak yapıldı.

3.2.8. İnsülin hormonu ölçümü

Çalışmadan temin edilen serum örneklerinde insülin hormonu düzeyleri; Linco Rat/Mouse insülin eliza kiti kullanılarak Roche marka mikroeliza cihazında gerçekleştirildi.

3.2.9. İstatistiksel analizler

Araştırmadaki değişkenlere ilişkin sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verildi. Bu sonuçların istatistiksel analizi tek yönlü ANOVA ve sonrasında gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkların önem kontrolü Duncan çoklu karşılaştırma testi ile yapıldı. İstatistiksel analizler $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada sıçanlara içme sularında verilen % 10 D-fruktozun oluşturacağı metabolik değişiklikler ve bu değişiklikler üzerine Civan perçemi bitkisinin olası tedavi edici etkileri araştırıldı.

4.1. Fruktoz Uygulaması ve Civan perçemi Tedavisinin Beden Ağırlığı Üzerine Etkileri

Çalışmada planlandığı şekilde kontrol grubu dışında fruktoz diyeti uygulanan diğer 4 grupta sıçanların beden ağırlıkları 8. hafta sonunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış bulundu. 8. hafta sonunda başlayarak 3. 4. ve 5. gruplara uygulanan ve 4 hafta süren Civan perçemi tedavisi sıçanların beden ağırlıklarını azaltmada etkili olmadı, bir başka deyişle fruktozla oluşturulan kilo artışını düzeltmedi. Sonuçlar Tablo 8’de sunuldu.

Tablo 8. Sıçanların beden ağırlığının haftalar ve gruplara göre gram cinsinden değerleri

Gruplar	n	Başlangıç	8. Hafta	10. Hafta	12. Hafta
1. Kontrol	10	275,14±6,94	283,57±8,10	294,00±3,10	296,14±3,81
2. YF	10	267,43±8,42	319,86±3,28 ^a	327,43±6,91 ^a	330,29±5,46 ^a
3. YF+C.P_70	10	273,29±9,79	332,86±11,49 ^a	328,14±10,61 ^a	328,43±5,08 ^a
4. YF+C.P_140	10	276,00±9,28	318,29±3,91 ^a	331,57±3,68 ^a	329,57±5,18 ^a
5. YF+C.P_210	10	273,09±6,35	322,71±7,94 ^a	329,43±6,62 ^a	325,57±11,01 ^a

K=Kontrol, YF=Yüksek Fruktoz, YF+C.P_70=fruktoz+70 mg/kg Civan perçemi alan grup, YF+C.P_140=fruktoz+140 mg/kg Civan perçemi alan grup, YF+C.P_210 =fruktoz+210 mg/kg Civan perçemi alan grup. Sonuçlar ortalama ± ortalama standart hata olarak verildi. P < 0.05 anlamlılığında değerlendirildi. a=aynı hafta sonuçlarında kontrol grubundan anlamlı olarak farklılık.

4.2. Fruktoz Uygulaması ve Civan Perçemi Tedavisinin Açlık Plazma Glukoz Düzeyleri Üzerine Etkileri

Çalışmada kontrol grubu dışında diğer 4 gruba uygulanan fruktoz diyeti ile 8. hafta sonunda kontrol grubu dışındaki diğer 4 grubun açlık plazma glukozu düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artarak hiperglisemi oluştu. 8. hafta sonunda başlayıp 3. 4. ve 5. gruplara 4 hafta boyunca uygulanan Civan perçemi tedavisi oluşan hiperglisemiyi düzeltmede yetersiz kaldı. Sonuçlar Tablo 9’da verildi.

Tablo 9. Sıçanların açlık plazma glukoz düzeylerinin haftalar ve gruplara göre mg/dL cinsinden değerleri

Grup	n	Başlangıç	8. Hafta	10. Hafta	12. Hafta
1.K	10	119,71±6,00	118,86±6,22	119,72±4,85	118,14±6,47
2.YF	10	119,57±6,30	146,29±4,82 ^a	170,57±9,67 ^a	173,29±13,05 ^a
3.YF+C.P_70	10	119,57±5,42	152,71±7,42 ^a	158,57±8,37 ^a	159,86±9,23 ^a
4.YF+C.P_140	10	119,86±4,41	142,57±5,20 ^a	163,86±7,20 ^a	163,43±5,71 ^a
5.YF+C.P_210	10	118,29±4,94	141,14±3,61 ^a	163,71±8,91 ^a	169,43±9,75 ^a

K=Kontrol, YF=Yüksek Fruktoz, YF+C.P_70=fruktoz+70 mg/kg Civan perçemi alan grup, YF+C.P_140=fruktoz+140 mg/kg Civan perçemi alan grup, YF+C.P_210 =fruktoz+210 mg/kg Civan perçemi alan grup. Sonuçlar ortalama±ortalama standart hata olarak verildi. P < 0.05 anlamlılığında değerlendirildi. a=aynı hafta sonuçlarında kontrol grubundan anlamlı olarak farklılık.

4.3. Fruktoz Uygulaması ve Civan Perçemi Tedavisinin Açlık Plazma İnsülin Düzeyleri Üzerine Etkileri

Çalışmada kontrol grubu dışında diğer 4 gruba uygulanan fruktoz diyeti ile 8. hafta sonunda kontrol grubu dışındaki diğer 4 grubun açlık plazma insülini düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artarak hiperinsülinemi meydana geldi. 8. hafta sonunda başlayıp 3. 4. ve 5. gruplara 4 hafta boyunca uygulanan Civan perçemi tedavisi oluşan hiperinsülinemi düzeltmede yetersiz kaldı. Sonuçlar Tablo 10'da verildi.

Tablo 10. Sıçanların açlık plazma insülin düzeylerinin haftalar ve gruplara göre ng/mL cinsinden değerleri

Grup	n	Başlangıç	8. Hafta	10. Hafta	12. Hafta
1.K	10	0,229±0,18	0,243±0,20	0,257±0,30	0,243±0,20
2.YF	10	0,243±0,20	0,486±0,26 ^a	0,600±0,43 ^a	0,614±0,40 ^a
3.YF+C.P_70	10	0,242±0,20	0,529±0,36 ^a	0,557±0,29 ^a	0,586±0,34 ^a
4.YF+C.P_140	10	0,243±0,29	0,457±0,29 ^a	0,586±0,34 ^a	0,571±0,42 ^a
5.YF+C.P_210	10	0,229±0,18	0,443±0,37 ^a	0,587±0,34 ^a	0,600±0,44 ^a

K=Kontrol, YF=Yüksek Fruktoz, YF+C.P_70=fruktoz+70 mg/kg Civan perçemi alan grup, YF+C.P_140=fruktoz+140 mg/kg Civan perçemi alan grup, YF+C.P_210 =fruktoz+210 mg/kg Civan perçemi alan grup. Sonuçlar ortalama±ortalama standart hata olarak verildi. P < 0.05 anlamlılığında değerlendirildi. a=aynı hafta sonuçlarında kontrol grubundan anlamlı olarak farklılık.

4.4.Fruktoz Uygulaması ve Civan Perçemi Tedavisinin Açlık Plazma Trigliserid Düzeyleri Üzerine Etkileri

Çalışmada kontrol grubu dışında diğer 4 gruba uygulanan fruktoz diyeti ile 8. hafta sonunda kontrol grubu dışındaki diğer 4 grubun açlık plazma trigliserid düzeyleri anlamlı ölçüde artarak hipertrigliseridemi meydana geldi. 8. hafta sonunda 3. 4. ve 5.

gruplara uygulanan Civan perçemi tedavisi, uygulama dozu ve zamana bağımlı olarak açlık plazma trigliserid düzeylerini anlamlı ölçüde düşürdü. 10. Hafta sonunda 70 ve 140 mg/kg dozu alan 3.ve 4. gruplarda trigliserid seviyeleri fruktoz frubuna göre anlamlı olarak düştü, ancak bu düşüş kontrol seviyelerinde olmadı. 210 mg/kg dozunu alan 5.grupta ise düşüş kontrol seviyelerinde gerçekleşti. 12. Hafta sonu itibariyle ise 70 mg/kg alan 3. gruptaki TG seviyeleri yine fruktoz grubundan anlamlı oranda azalmış bulunurken kontrol seviyelere ulaşamadı. 140 mg/kg alan 4. gruptaki düşme kontrol seviyelerinde, 210 mg/kg dozun, TG düzeylerinde yaptığı azalmalar ise kontrol seviyelerin de altında oldu. Sonuçlar Tablo 11’de verildi.

Tablo 11. Sıçanların açlık plazma trigliserid düzeylerinin haftalar ve gruplara göre mg/dL cinsinden değerleri

Grup	n	Başlangıç	8. Hafta	10. Hafta	12. Hafta
1.K	10	77,29±5,53	74,57±8,94	76,14±6,36	76,57±7,57
2.YF	10	77,43±6,70	140,71±10,12 ^a	140,57±14,56 ^a	141,57±6,36 ^a
3.YF+C.P_70	10	76,57±6,37	140,29±6,10 ^a	99,00±1,41 ^{a,b,e}	92,57±1,83 ^{a,b,d,e}
4.YF+C.P_140	10	77,14±4,46	146,57±6,04 ^a	83,57±1,58 ^{a,b,e}	74,43±1,19 ^{b,c,e}
5.YF+C.P_210	10	77,57±6,48	145,29±15,20 ^a	61,43±1,79 ^{b,c,d}	56,00±1,66 ^{a,b,c,d}

K=Kontrol, YF=Yüksek Fruktoz, YF+C.P_70=fruktoz+70 mg/kg Civan perçemi alan grup, YF+C.P_140=fruktoz+140 mg/kg Civan perçemi alan grup, YF+C.P_210 =fruktoz+210 mg/kg Civan perçemi alan grup. Sonuçlar ortalama±ortalama standart hata olarak verildi. P < 0.05 anlamlılığında değerlendirildi. a=aynı hafta sonuçlarında kontrol grubundan anlamlı olarak farklılık. b=aynı hafta sonuçları arasında YF grubundan anlamlı olarak farklılık. c= aynı hafta sonuçları arasında YF+C.P_70 grubundan anlamlı olarak farklılık. d= aynı hafta sonuçları arasında YF+C.P_140 grubundan anlamlı olarak farklılık e=YF+C.P_210 grubundan anlamlı olarak farklılık

4.5. Fruktoz Uygulaması ve Civan Perçemi Tedavisinin Sistolik Kan Basıncı Düzeyleri Üzerine Etkileri

Çalışmada kontrol grubu dışında diğer 4 gruba uygulanan fruktoz diyeti ile 8. hafta sonunda kontrol grubu dışındaki diğer 4 grubun sistolik kan basıncı düzeyleri anlamlı ölçüde artarak hipertansiyon oluştu. 8. hafta sonunda başlayıp 4 hafta boyunca 3. 4. ve 5. gruplara uygulanan Civan perçemi tedavisi oluşan hipertansiyonu başarılı bir biçimde düşürerek hem 10. hem de 12. haftalardaki ölçümlerde her üç dozda da kontrol düzeylere indirdi. Sonuçlar Tablo 12’ de verildi.

Tablo 12. Sıçanların sistolik kan basıncı düzeylerinin haftalar ve gruplara göre mm Hg cinsinden değerleri

Grup	n	Başlangıç	8. Hafta	10. Hafta	12. Hafta
1.K	10	127,99±3,69	131,23±2,81	121,59±3,29	115,89±2,35
2.YF	10	126,47±1,90	160,01±3,99 ^a	154,73±4,76 ^a	165,16±5,37 ^a
3.YF+C.P_70	10	128,13±4,29	160,24±5,10 ^a	128,00±4,67	122,90±0,94
4.YF+C.P_140	10	127,92±6,40	161,11±5,75 ^a	122,36±0,91	117,94±2,52
5.YF+C.P_210	10	127,36±1,94	165,34±2,83 ^a	129,94±2,59	118,50±3,02

K=Kontrol, YF=Yüksek Fruktoz, YF+C.P_70=fruktoz+70 mg/kg Civan perçemi alan grup, YF+C.P_140=fruktoz+140 mg/kg Civan perçemi alan grup, YF+C.P_210 =fruktoz+210 mg/kg Civan perçemi alan grup. Sonuçlar ortalama±ortalama standart hata olarak verildi. P < 0.05 anlamlılığında değerlendirildi. a=aynı hafta sonuçlarında kontrol grubundan anlamlı olarak farklılık.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tüm canlılar gibi modern insan da genetik olarak atalarının yaşadığı çevresel şartlara uyumlu durumdadır. Bununla birlikte pek çok veri, insanoğlunun son üç yüz yılda büyük bir çevresel kalıcı değişim ile karşılaştığını göstermektedir. Böylece modern insan, çevre-gen uyumsuzluğu ortamında yaşamakta ve pek çok kronik hastalık (diyabet, hipertansiyon, kanser, kardiyovasküler hastalıklar) ile karşılaşmaktadır (Korkmaz ve Topal, 2006). Çevre-gen uyumsuzluğu, toplumsal açıdan bakıldığında “uygarlık çağı hastalıkları” olarak da adlandırılabilir (Boaz, 2002; Gould, 2002; Hedley ve ark., 2004) .

Mevcut çalışmada tablo 8, 9, 10, 11, ve 12 incelendiğinde, içme sularında % 10 D-fruktoz uygulaması yapılan sıçanlarda, 8. hafta sonunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ağırlık artışı, yüksek glukoz, yüksek insülin ve yüksek trigliserid seviyeleri ile hipertansiyon oluştuğu görülmektedir. Bu bulgular daha önce bu deneysel modeli kullanan diğer araştırmacıların sonuçları ile de uyumludur (Hwang ve ark., 1987; Nakazono ve ark., 1991; Galipeau ve ark., 2002; Song ve ark., 2004). Mevcut bulgular, ucuz olması nedeniyle gıda sanayinin tatlandırıcı olarak ilk tercihi olan, yüksek fruktozlu mısır şurubunun insan sağlığı üzerinde oluşturabileceği olumsuzluklara işaret etmesi açısından da önem arz etmektedir. Bu bulguların toplum sağlığındaki etkileri gözlemlerle, istatistikler ve araştırmalarla da açıkça ortaya konmuştur. İngiltere’de 1815 yılında kişi başına düşen yıllık rafine şeker tüketimi sadece 6,8 kg iken, 1970 yılında 54.5 kg’a yükselmiştir (Cleave, 1974). ABD’de bu rakam 1970 yılında 55,5 kg iken, sadece 30 yıl içinde 69,1 kg’a fırlamıştır (US Department of Agriculture, 2004). Benzer tüketim rakamları Hollanda, İsveç, Norveç gibi diğer endüstrileşmiş ülkelerde de elde edilmiştir (Ziegler, 1967). Oysa atalarımız, şeker ihtiyaçlarını bal, pekmez gibi rafine olmayan ürünlerle karşılamışlardır. Ayrıca bu ürünlerin sınırlı olmaları ve mevsimsel bulunabilirlikleri tüketimlerini kısıtlamıştır. Avustralya yerlilerinde bu rakam yıllık 2 kg olarak hesaplanmıştır (Meehan, 1982). Paraguay kıızılderililerinde de şekerlerin günlük kalori alımının sadece %3’ünü karşıladığı bilinmektedir (Hawkes ve ark., 1982).

Bu derece yüksek rafine şeker tüketimi ve yaşam tarzı ile ilgili kronik hastalıklar toplum sağlığını ciddi anlamda tehdit etmektedir. 20 yaşın üzerindeki her dört Amerikalı'dan üçü aşırı kilolu veya şişmandır (Hedley ve ark., 2004). Yıllık obezite ile ilişkili ölüm sayısı 300 bine yakındır (Allison ve ark., 1999). 280 milyon nüfusa sahip ABD'nde, 64 milyon kişi kalp-damar hastalığı, 50 milyon kişi hipertansiyon, 11 milyon kişi diyabet ve 37 milyon kişi de kan yağ tablosu bozukluğu ile yaşamaktadır. Tanı konmamış diyabetlilerin sayısının mevcutların en az iki katı olduğu tahmin edilmektedir (American Heart Association, 2003). Kanser vakaları kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci ana ölüm nedenidir ve tüm ölümlerin %25'ini oluşturur. Tüm kanserlerin en az üçte birinin beslenme ve şişmanlık ile ilişkili olduğu bilinmektedir (American Cancer Society, 2004).

Çocuklar için de durum farklı değildir. Dünyayı saran fast-food, çikolata-şekerleme vb. tüketim kültürü, en çok çocukları etkilemiştir. Ekonomik düzeyinden bağımsız olarak tüm çocuklar önceki nesillerdeki yaşlılarına göre özellikle basit karbohidratlardan zengin daha fazla enerji almakta ve daha az hareket etmektedir. Böylece obezite, hiperlipidemi ve hipertansiyon bir erişkin hastalığı olmaktan çıkmış ve tüm yaşam dönemlerinin sorunu haline gelmiştir. Son yıllarda çeşitli makalelerde daha çocukluk yaşında obezite ve buna bağlı tansiyon artışı ve kalp hastalıkları bildirilmeye başlanmıştır (Hedley ve ark., 2004).

Çalışmada gözlemlendiği üzere içme sularında D-fruktoz alan sıçanlarda oluşan bu metabolik ve biyokimyasal değişimlerin bir arada bulunmasının toplumda rastlanan tablosu 'metabolik sendrom' olarak tanımlanmıştır. Metabolik sendrom; insülin rezistansı, abdominal obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi ve sonucunda koroner kalp hastalığı ile karakterize kompleks bir hastalıklar bütünüdür. Son yıllarda, dünya genelinde değişen beslenme ve hareket alışkanlığı nedeniyle, metabolik sendrom vakalarının sayısında belirgin bir artış gözlenmektedir. Metabolik sendrom; sendrom X, insülin rezistan sendromu ve ölüm dörtlüsü olarak da adlandırılmaktadır (Kaplan, 1989).

Tablo 8, 9 ve 10 incelendiğinde, sırasıyla sıçanlarda oluşan kilo artışı, artmış plazma glukoz ve artmış plazma insülin düzeyleri üzerinde, *Achillea millefolium* bitkisi ile yapılan tedavinin iyileştirici etkisi olmadığı görülmektedir. Buradaki ana neden

insülin etkileri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Şöyle ki *Achillea millefolium* bitkisi insülin düzeyleri ve etkileri üzerinde olumlu etki sağlamadığı için obezite ve hiperglisemiye de düzeltememiştir. Geçmişten günümüze sağlık otoriteleri tarafından, fruktozla beslenme sonucu plazma glukoz seviyelerinde çok az yükselme olacağı düşüncesi ile, diyabetik hastalara fruktoz tavsiye edilmiştir. Fakat sonrasında günlük alımın artması ve uzun süreli kullanımda durumun hiç de tahmin edildiği gibi olmadığı anlaşılmıştır. Yapılan araştırmalar sonucu fruktozun kısa süreli kullanımda insülin salgılanmasını uyarmazken (Curry, 1989), uzun süre ve yüksek miktarlardaki kullanımının artan plazma trigliseridlerine, karaciğerde yağlanmaya, hiperglisemiye, insülin direncine ve hatta hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir (Havel, 2005 Le Ka, 2007).

Kilo artışı, insülin rezistansı ve hiperglisemiye yol açan nedenler bir arada incelenecek olunursa; fruktoz, glukozdan farklı olarak enerji ve kilo kontrolünü denetleyen iki hormon olan insülin ve leptin salgılanmasını uyarmamaktadır. Bu etkinin pankreasın beta hücrelerinde fruktozu hücre içine alan GLUT 5'in düşük konsantrasyonlarından (Sato ve ark., 1996), ve fruktozun, glukozun aksine insülin salgılanmasını uyaran gastrik inhibitör peptid oluşumunu uyarmamasından (Ganda ve ark., 1979; Rayner ve ark., 2000; Teff ve ark., 2004) kaynaklandığı düşünülmektedir. İnsülinin kilo kontrolü üzerine olan etkisi santral sinir sistemi aracılığıyla olmaktadır. İnsülin burada kendine özgü reseptörler ile fazla yeme isteğini baskılar ve enerji tüketimini artırır (Woods ve ark., 1996; Schwartz ve ark., 2000). Farelerde nöronlardaki insülin reseptörlerinin blokasyonu sonrası hiperfaji (aşırı yeme) ve obezite meydana gelmiştir (Brüning ve ark., 2000). Dolayısıyla fruktoz diyetinin, santral sinir sisteminde insülin ya da insülin sinyalleme mekanizmalarında glukoz benzeri etkiler oluşturmadığından kilo ve enerji kontrolünü bozacağı ve doyma hissini baskılayamayacağı, acıkma hissini arttıracığı sonucuna varılmıştır (Schwartz ve ark., 1999). Levine (1986) ise fruktozun obeziteye glukozdan daha fazla yol açtığını, bunun bir nedeninin de fruktozun termogenezi uyarmaması olduğunu bildirmiştir. Dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarının azalması, fruktozla beslenen sıçanlarda hem kilo artışının tetiklenmesi hem de hepatik glukoz üretiminin baskılanmasında yetersizlik anlamına gelir. Yani, organizmada glikojen sentezi yapılamamakta, glukoneogenez baskılanmamakta, başka bir deyişle insülin etkileri görülememektedir. Fruktozla beslenen sıçanların karaciğerlerinin kontrol sıçanlara göre daha fazla glukoz

oluşturduğu ve dolayısıyla hiperglisemiye sebep olduğu gözlemlenmiştir (Tobey ve ark., 1982). Fruktozun glikolizdeki hız kısıtlayıcı fosfofruktokinaz basamağını atlaması ve negatif feedback mekanizmalarının çalışmaması sonucu oluşan trioz fosfatların laktat ve glukozla dönüşmesi de bu hiperglisemi tablosuna katkı yapmaktadır (Mayes, 1993). Ara ürünler olan trioz fosfatların önemli bir miktarı da karaciğerde de-novo lipogenezi sentezi ile triaçilgliserollere dönüşmekte (Parks ve ark., 2008) bu da açlık trigliserid seviyelerini arttırmaktadır (Havel, 2005).

Organizmada insülin konsantrasyonlarının azalması ya da insülin etkisinin yetersiz kalması durumunda meydana gelen hiperglisemi ve obezite gibi olumsuzluklar sonucunda dengeleyici hiperinsülinemi gelişmesi kaçınılmazdır. Özellikle organ çevresi yağlanması ile ilişkili obezite, hiperinsülinemi ve hiperglisemi arasındaki ilişkide, artan yağ kütlesi sebebiyle oluşan non-esterifiye yağ asitleri dikkat çekmektedir (Jequier ve Tappy, 1999). Yağ dokusundan dolaşıma verilen bu asitlerin kas dokusu hücrelerinin lipid içeriğini arttırmak (Virkamaki ve ark., 2001), portal vene geçerek hepatik glukoz üretimini ve dolayısıyla hiperglisemiyi tetiklemek (Rebrin ve ark., 1995; Steil ve ark., 1998) ve zaman içerisinde pankreas beta hücre fonksiyonlarına toksik etki göstermek (Bergman ve Ader, 2000) suretiyle insülin hassasiyetini azalttığı düşünülmektedir. Adipositlerle insülin direnci arasındaki diğer bir muhtemel mekanizma ise bir adiposit hormonu olan adiponektin ile ilgilidir. Bu hormonun üretimi, insülin hassasiyet artırıcısı olarak bilinen peroxisome proliferator-activated reseptör gamma tarafından uyarılır. Adiponektin, dolaşımdaki yağ asitleri konsantrasyonunu düşürerek ve yağ oksidasyonunu arttırarak insülin etkilerine katkıda bulunur. Net etkisi karaciğerde trigliserid oluşumunu azaltmak ve insülin hassasiyetini arttırmak şeklindedir (Yamauchi ve ark., 2002). Kronik fruktoz tüketimi hedef dokuların adiponektine yanıtlarını azaltarak insülin rezistansına olumsuz katkı sunmaktadır (Havel, 2002).

Bu veriler ışığında yüksek fruktozla beslenme sonucu insülin konsantrasyonu ya da sinyal mekanizmalarındaki eksikliklerin adipoz doku artışı, obezite ve hiperglisemiye, oluşan hiperglisemi ve artmış adipoz doku kütlesinin de insülin direnci ve hiperinsülinemiye yol açtığı şeklinde içiçe geçmiş kısır bir döngü söz konusu olmaktadır. Dolayısıyla mevcut çalışmanın 8. haftasından sonra *Achillea millefolium* ile yapılan 4 haftalık tedavi, bitki içeriğindeki aktif bileşenlerin muhtemelen insülin

düzeyleri ya da hedef dokuların insüline duyarlılığı üzerine etki yapmaması nedeniyle birbirine yakın ilişkili bu üç metabolik sorunu çözememiştir.

Metabolik sendrom olarak adlandırılan hipertansiyon, insülin direnci, hiperglisemi, hiperlipidemi ve bunlarla ilişkili komplikasyonları düzeltmek amacıyla, çeşitli ilaçlar üretilerek kullanıma sunulmuştur. Bu bağlamda hipertansiyon ilgi anlamında ilk sıradadır. Çünkü komplikasyonları nedeniyle dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içinde bir numaralı risk faktörüdür (Abacı ve ark., 2007). Gelişmiş ülkelerde ve pek çok gelişmekte olan ülkede hipertansiyon, toplam hastalık yükü içerisinde % 4,5' lik paya sahiptir. ABD'de nüfusun % 24'ü, Türkiye'de ise % 37'si hipertansiyon hastasıdır. Hipertansiyon hastalarının yalnızca % 53'üne ilaç başlanmakta ve tanı konan hipertansiyon hastalarının % 27'sinde yüksek tansiyon kontrol altında (140/90 mm Hg altında) tutulabilmektedir. Hastaların % 69'unda ise kan basıncı kontrolü sağlanamamaktadır (Onat ve ark., 2002; Abacı ve ark., 2007).

Mevcut çalışmada oluşturulan hipertansiyon üzerine *Achillea millefolium* sulu ekstraktının etkisine gelince, Tablo 12 incelendiğinde, üç farklı dozda verilen *Achillea millefolium* sulu ekstraktının kan basıncını düşürücü etkisi son derece başarılı görülmektedir. Tedavinin ikinci ve dördüncü haftası sonunda yapılan kan basıncı ölçümlerinde, *Achillea millefolium* sulu ekstraktı, uygulanan üç farklı dozu arasında herhangi bir farklılık olmaksızın, hipertansiyonu normalize ederek kontrol seviyelerine indirmiştir. Bu yüz güldürücü sonuç, mevcut çalışmanın yapıldığı çok yakın tarihlerde, bu konuda yapılan ve bitkinin antihipertansif etkileri olduğunu gösteren iki çalışma ile de uyumludur (Khan ve Gilani, 2010; Souza ve ark., 2011). Khan ve Gilani (2010) yaptıkları araştırmada anestezi altındaki sıçanların jugular veninden *Achillea millefolium*'un metanol-su ekstraktından enjekte ederek kan basıncını düşürücü etkiyi göstermişlerdir. Aynı araştırmada *Achillea millefolium* ekstraktı, in-vitro ortamda farklı vazokonstüktör maddelere maruz bırakılan tavşan aortasına uygulanarak vazodilatasyon mekanizmalar aydınlatılmaya çalışılmıştır. Sonuçta, bu etkinin kalsiyum kanal blokajı ve endotel bağımlı gevşetici faktörler ile ilgili olduğu açıklanmıştır. Birçok bilimsel makalede çeşitli flavanoidlerin kardiyovasküler sistemde vazodilatasyon (Lemos ve ark., 1999; Ajay ve ark., 2003; Ajay ve ark., 2007; Dong ve ark., 2009), antioksidan (Heim ve ark., 2002; Engler ve ark., 2004; Modak ve ark., 2005; Prasad ve ark., 2009;

Wang ve ark., 2010) ve antihipertansif (Cho ve ark., 2007; Magos ve ark., 2008) aktiviteleri olduğu bilgisi yer almıştır. Buradan yola çıkan Souza ve arkadaşları (2011) yaptıkları çalışmada, bitki içeriğindeki flavanoidlerden biri olan artemetin üzerinde yoğunlaşarak bu flavanoidi ekstraksiyon ile izole etmiş ve anestezi altındaki sıçanlara intravenöz yolla uygulamışlardır. Sözü edilen çalışmada ayrıca bitkinin hidroetanolik, butanolik, diklorometan, etil asetat ekstraktları ve artemetin, akut olarak oral yolla da uygulanmış ve gerek intravenöz, gerekse oral alımlarda kan basıncında düşüş kaydedilmiştir. Araştırmacılar bu etkinin ACE inhibisyonundan kaynaklandığını bildirmektedir. Bununla birlikte flavanoidlerin ACE aktivitesini inhibe ettiğini rapor eden çok sayıda araştırmacı da bulunmaktadır (Kameda ve ark., 1987; Wagner, 1993; Lacaille ve ark., 2001; Actis-Goretta ve ark., 2003; Oh ve ark., 2004) .

Çalışmadaki bulguların aksine, fruktozla beslenen sıçanlarda insülin rezistansını düzeltmenin, oluşan hipertansiyonu da tedavi ettiğini ve bu iki durumun birbiriyle bağlantılı olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (Reaven ve ark, 1988; Bhanot ve ark., 1994; Lee ve ark., 1994; Verma ve ark., 1994; Chen ve ark., 1996; Verma ve ark., 2000). Mevcut çalışmada *Achillea millefolium*'un tansiyon düşürücü etkisinin bu yolla olmadığı açıktır, çünkü oluşan hiperinsülinemi düzeltermemiştir. Buna benzer bir sonuç *Bidens pilosa* yapraklarından elde edilen ekstraktların fruktoz hipertansif sıçanlarda oluşan hipertansiyonu, hiperinsülinemi etkilemeden düşürdüğünü gösteren bir çalışmadan da elde edilmiştir (Dimo ve ark., 2001a). Civan perçeminin centaureidin, casticin, apigenin, luteolin, rutin, quercetin, acacetin, isorhamnetin ve artemetin gibi birçok biyoaktif flavanoid içerdiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Guedon ve ark., 1993; Teske ve Trentini, 1997; Csupor-Loffler ve ark., 2009). Önceki paragrafta yer aldığı üzere diğer araştırmalarda flavanoidlerin, kardiyovasküler sistemdeki olumlu etkileriyle uyumlu olarak mevcut çalışmada görülen antihipertansif etkinin de, bitki içeriğindeki aktif flavanoidlerden kaynaklandığı söylenebilir. Souza ve arkadaşlarının (2011) araştırmasına dayanarak, bu etkinin büyük ölçüde artemetin adlı flavanoide bağlı olduğu da düşünülebilir. Genel olarak flavanoidlerin antioksidan moleküller olduğu bildirildiğinden, mevcut çalışmadaki antihipertansif etkide, antioksidan mekanizmaların da rolü olabileceğini söylemek yanlış olmaz. Şöyle ki; yapılan birçok çalışma, antioksidanlarla yapılan tedavilerin fruktozla oluşturulmuş hipertansiyonu düzelttiğini göstermiştir. Örnek verilecek olunursa, fruktoz hipertansif

Wistar Kyoto sıçanların bir tiyol bileşiği olan ve sistein amino asit analogu olan N-asetil sistein ile tedavi edilmesi, plazma insülinini düşürmüş, doku aldehitlerini ve kan basıncını normalize etmiş ve böbrek damarlarındaki olumsuzlukları düzeltmiştir (Vasdev ve ark., 1998b). N-asetil sisteinin (NAC), spontan hipertansif sıçanlarda da doku aldehitlerinin düzeylerini azaltarak hipertansiyonu önlediği gösterilmiştir (Vasdev ve ark., 1996b). NAC'den başka α -lipoik asit (Vasdev ve ark., 2002; Vasdev ve ark., 2003), E vitamini (Vasdev ve ark., 2002; Vasdev ve ark., 2003) ve C vitamini (Vasdev ve ark., 2001; Vasdev ve ark., 2002) gibi antioksidanların da fruktozun yol açtığı insülin direnci, doku aldehit yükselmesi, lipid peroksidasyonu ve hipertansiyonu önlediği çeşitli çalışmalarda doğrulanmıştır. Türkiye'de yetişen çeşitli *Achillea* türleri üzerinde yapılan bir çalışmada da bu bitkilerin içeriğinde bulunan fenol bileşikleri ve flavanoidlerin, organizmadaki antioksidan enzim sistemleri üzerine olumlu etkileri olduğu ve oksidatif hasara karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (Konyalıoğlu ve Karamenderes, 2005).

Cinsiyet hormonlarının da sıçanlarda fruktozla oluşturulan hipertansiyon üzerine etkileri araştırılmıştır. Dişi sıçanların, fruktozun olumsuz etkilerine erkek sıçanlara göre daha dirençli olduğu görülmüş, bunun sebebinin de, dişi sıçanlardaki östrojen hormonunun koruyucu etkileri ile ilgili olduğu düşünülmüştür (Galipeau ve ark., 2002). Yine fruktozla beslenen erkek sıçanlara uygulanan estradiol tedavisi testosteron seviyelerini azaltmak suretiyle kan basıncında kısmen düşüşe neden olmuş, fakat normalize edememiştir (Vasudevan ve ark., 2005). Mevcut çalışmada Civan perçemi bitkisinin kan basıncını normalize etmesinde, kısmen, bitki içeriğindeki östrojen benzeri maddelerin koruyucu etkileri sorumlu olabilir. Bunu destekleyen önemli bulgular, bitkinin tarihsel süreçte birçok menstrüel problemleri tedavi edici olarak kullanılması (Newall ve ark., 1996) ve yakın zamandaki bir çalışmada, bitki içeriğinde bulunan apigenin ve luteolinin, in-vitro ortamda kuvvetli östrojenik etkileri olduğunun gösterilmesidir (Innocenti ve ark., 2007).

Organizmada yüksek insülin düzeyleri böbreklerin proximal tubuluslarından sıvı reabsorpsiyonunun artmasına neden olur (Reaven, 1988). Bu etkinin de, hipertansiyona katkı yapan mekanizmalar arasında olabileceği varsayılmaktadır. Civan perçemi bitkisinin halk arasında diüretik olarak kullanıldığı da kayıtlarda yer almaktadır

(Baquar, 1989; Usmanghani ve ark., 1997). Bu bulgular da, çalışmadaki antihipertansif etkinin kısmen diüretik etki aracılığı ile olabileceğini düşündürmektedir. Fruktoz, önceki bölümlerde de değinildiği üzere SSS aktivasyonu ve katekolamin salıverilmesini arttırarak hipertansiyona yol açmaktadır. Bir α -2 adrenoseptör agonisti olan klonidin ile tedavinin, fruktozla beslenen sıçanlarda, hiperinsülinemiyi düzeltmeden katekolamin salıverilmesini inhibe ederek kan basıncındaki artışı önlediği gösterilmiştir (Hwang ve ark., 1987). Mevcut çalışmada uygulanan tedavinin de, insülin düzeylerini düşürmeden yüksek tansiyonu düşürmesi, bitki içeriğindeki aktif maddelerin katekolamin salıverilmesini önlemiş olabileceği ihtimalini de akla getirmektedir.

Yapılan çalışmada tablo 11 incelendiğinde, 4 hafta boyunca yapılan Civan perçemi tedavisinin, yüksek trigliserid seviyelerini, doza ve süreye bağımlı olarak düşürdüğü görülmektedir. Tedavinin 2. haftası sonunda (çalışmanın 10. haftası) 70 ve 140 mg/kg doz alan gruplarda trigliserid seviyeleri fruktoz grubuna göre anlamlı olarak düşmüş ancak kontrol seviyelere inmemiştir, buna karşın 210 mg/kg alan gruptaki düşme kontrol seviyelerde olmuştur. Tedavinin 4. haftası sonunda (çalışmanın 12. haftası) ise 70 mg/kg *Achillea millefolium* verilen gruptaki trigliserid seviyeleri fruktoz grubuna göre anlamlı olarak düşerken, 140 mg/kg dozundaki düşüş kontrol seviyelerde olmuştur. Bu hafta sonu itibarıyla en yüksek doz olan 210 mg/kg dozdaki düşüş oldukça belirgin olup, kontrol seviyelerinin de altındadır. Önceki bölümlerde de bahsedildiği üzere basit karbonhidrat tüketiminin yol açtığı hipertrigliseridemi, hem aşırı düzeyde trigliserid üretimi hem de trigliseridlerin yıkımındaki azalmadan kaynaklanmaktadır (Kazumi ve ark., 1986; Parks ve Hellerstein, 2000). Buradaki temel sorunlar arasında fruktozun karaciğerde lipogeneze rol alan enzimlerde indüksiyon yapması ve lipid sentezinde prekürsör madde olan gliserol-3-fosfat üretimine yol açması (Thorburn ve ark., 1989), insülin etkilerindeki yetersizlik sonucu hepatik glukoz ve non-esterifiye yağ asiti sentezinin baskılanamaması (Tobey ve ark., 1982; Jequier ve Tappy, 1999) ve karaciğerde çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) oluşumu ile yine bu lipoproteinin yıkımı arasında dengesizlik (Lee ve ark., 1994; Vasdev ve ark., 1994; Sambandam ve ark., 1997) oluşması sayılabilir. Artan VLDL düzeylerinin ise serbest yağ asiti ve trigliserid oluşumunu tetikleyerek kas ve diğer dokularda insülin direnci meydana getirdiği gösterilmiştir (Zammit ve ark., 2001). VLDL'nin aşırı üretimine katkı yapan diğer bir faktör de fruktozun lipid peroksidasyonu üzerine olan olumsuz

etkisidir. Fruktozla beslenen sıçanlarda artmış oksidatif strese ve azalmış antioksidan sistem aktivitelerine rastlanırken bu hayvanlara fruktoz yerine baldaki doğal fruktoz verilmeye başlandığında oksidatif stresin azalarak plazma nitrit ve nitrat seviyelerinde düşüş kaydedilmiştir (Busserolles ve ark., 2002). Aynı etki oligofruktoz verilmesi ile de gösterilmiştir. Oligofruktoz fruktoz tüketiminin yol açtığı hipertrigliseridemi ve hepatik trigliserid birikimini önlemiştir. Fruktozun peroksidatif etkisinin de oligofruktoz tarafından azaltılarak bu sayede koruyucu antioksidan etkileri olduğu rapor edilmiştir (Busserolles ve ark., 2003). Fruktozla beslenen sıçanlara kuvvetli bir antioksidan olan alfa lipoik asit verilmesi bu hayvanlarda oluşan trigliserid yükselmesini, artmış lipojenik enzim aktiviteleri ve VLDL üretimini ve lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalmaları düzeltmiştir (Thirunavukkarasu ve ark., 2004). Yine fruktozun sıçanlarda yol açtığı hipertrigliseridemi, bu hayvanlara lipoksigenaz enzim inhibitörleri verildiğinde kısmen düzeltilmiştir (Kelley ve ark., 2004).

Mevcut çalışmada görülen trigliserid seviyelerindeki düşüşün, Civan perçemi içeriğindeki antioksidan flavanoidlerden (Heim ve ark., 2002; Engler ve ark., 2004; Modak ve ark., 2005; Prasad ve ark., 2009; Wang ve ark., 2010) ya da lipoksigenaz enzimini inhibe ettiği gösterilen artemetin adlı flavanoidden (Choudhary ve ark., 2009) kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu bulgular Asterace familyasındaki başka bir *Achillea* türü olan ve *Achillea millefolium* ile ortak kimyasal içeriğe sahip *Achillea wilhelmsii* üzerinde yapılan araştırma sonucu ile de uyumludur. Araştırmada hipertansiyonu ve hiperlipidemisi olan 120 erkek ve kadın gönüllüye bu bitkinin alkolik ekstraktları uygulanmış ve kan basıncı ve lipid düzeylerinde düşüş kaydedilmiştir (Asgary ve ark., 2000). Yapılan araştırmalar, saponin içeren bitkilerin yedirildiği veya saponin ekstraktı verilen insan ve çeşitli deney hayvanlarında lipid metabolizmasının etkilendiğini göstermiştir. Whitehead ve arkadaşları (1981) da saponinlerin, karaciğer lipid ve plazma trigliserid konsantrasyonlarını azalttığını, ancak karaciğer kolesterol ve plazma yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyini ise etkilemediğini göstermişlerdir. Civan perçeminin saponinler içerdiğini rapor eden çalışmaların olması (Wagner, 1941; Tillyaev ve ark., 1973), trigliserid düşürücü etkide bu biyolojik aktif maddelerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu etkiye katkı sunabilecek bir başka olası mekanizma da bitki içeriğinde bulunan apigenin ve luteolin (Innocenti ve ark., 2007) gibi fitoöstrojenlerin varlığı olabilir. Çünkü fruktozun yol açtığı hipertrigliseridemi dışilerde

erkeklerle göre anlamlı ölçüde düşük seyretmiştir, bu da östrojenlerin koruyucu etkilerine bağlanmıştır (Couchepin ve ark., 2008; Stanhope ve ark., 2008). Önceki paragrafta belirtildiği üzere karaciğerde çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) oluşumu ile yine bu lipoproteinin yıkımı arasındaki dengesizlik (Lee ve ark., 1994; Vasdev ve ark.,1994; Sambandam ve ark., 1997) hipertrigliseridemi oluşmasına sebep olan mekanizmalar arasında yer almaktadır. Civan perçemi içeriğinde bulunan biyolojik aktif maddeler muhtemelen bu dengeyi pozitif yönde değiştirmiş olabilir. Yani karaciğerde trigliserid sentezinde görev alan enzimleri inhibe ederek, trigliserid ve dolayısıyla VLDL oluşumunu azaltmak ya da lipoprotein lipaz enzimini aktive ederek, VLDL yıkımını arttırmak ve böylelikle trigliseridlerin hedef dokularca depolanmasını sağlamak suretiyle etki göstermiş olabilir. Bu iki olası mekanizma hiperlipidemik sıçanlarda hipertrigliseridemiye düzeltici diğer bazı bitki ve endojen aktif maddeler için diğer araştırmacıların da tahmin ettiği mekanizmalar arasındadır (Dimo ve ark., 2001a; Nandhini ve ark., 2002; Kumar ve ark., 2008).

Mevcut çalışmada, Civan perçeminin trigliserid düşürücü etkisi insülin direncini düzeltmek yoluyla olmamıştır. Buna benzer sonuçlar başka çalışmalarda da gözlemlenmiştir. Hipertrigliseridemi olan 24 kişiye 3 ay boyunca uygulanan gemfibrozil tedavisi plazma trigliseridleri ve non esterifiye yağ asitleri seviyelerinde belirgin düşme sağlarken, plazma insülin ve glukoz seviyelerini düşürmemiştir (Jeng ve ark., 1996). Bu gözlemin tam tersi ise farklı iki çalışmada gösterilmiştir. Şöyle ki bir ACE inhibitörü olan losartan (Navarro-Cid ve ark., 1996) ve bir antihipertansif bitki olan *Dorstenia psilurus* ekstraktı (Dimo ve ark., 2001b), fruktoz hipertansif sıçanlarda plazma insülin düzeylerini düşürürken, trigliserid seviyelerinde düzelme sağlayamamıştır. Bu sonuçlar hipertrigliseridemiye düzelmelerin, insülin direncinin düşürülmesi ile mutlak suretle ilişkili olmadığını göstermektedir.

Mevcut çalışmadan elde edilen sonuçlar geleneksel tıpta tansiyon düşürücü amaçla kullanılan Civan perçemi bitkisinin, bu etkisinin var olduğunu desteklemektedir. Fruktozla oluşturulan hipertansiyon bu bitki ile tedavinin ardından sistolik kan basıncını kontrol seviyelerine indirmiştir. Bu sonuç pratikte azımsanamayacak kadar önemli görünmektedir, çünkü yapılan çalışmalar hipertansif insanlarda ortalama kan basıncındaki 5 mm Hg'lık düşmenin inmeye bağlı ölümleri % 14, koroner olaylara bağlı

ölümleri ise % 9 oranında azalttığını göstermiştir (Stamler, 1991; Whelton ve ark., 2002; Chobanian ve ark., 2003). Çalışma ayrıca bitkinin önemli ölçüde trigliserid seviyelerini düşürücü etkileri olduğuna da işaret etmiştir. Hali hazırda kullanılan birçok lipid düşürücü ilacın çeşitli yan etkileri olduğu dikkate alındığında bu etki daha da önem arz etmektedir. Piyasadaki mevcut statinlerin karaciğer enzimlerinde yükselme, safra asiti arttırıcıları olan kolestiramin ve kolestipolün gastrointestinal yan etkilere, fibratların ise gastrit, karın ağrısı, diyare, dermatit, bulanık görme ve başağrısına yol açtığı bildirilmiştir (Casdorff, 1976; Frick ve Nikkila, 1987; Chattopadhyaya ve ark., 1996). Civan perçeminin sulu ekstraktı ile yapılan toksisite çalışmaları ise, deney hayvanlarına kronik uygulanan 1200mg/kg dozun dahi ciddi yan etkiler oluşturmadığını göstermiştir (Cavalcanti ve ark., 2006).

Dünya Sağlık Örgütü(WHO), dünya nüfusunun dörtte üçünün kendi geleneksel kültürlerindeki bitkisel orjinli ilaçları kullandığını, Amerikan halkının ise % 80'inin bitkisel ilaç aldığını saptamıştır. Amerika'da reçeteli ilaç kullanan her 5 yetişkinden biri ya bitkisel ilaç ya da megavitamin ilavesi almaktadır. Yine WHO (1999) araştırması sonuçlarına göre dünyada bitkisel ilaçların sayısı 2 bin civarında iken, tedavi amaçlı kullanılan bitkilerin sayısı 20 bini bulmaktadır. Bitkisel ilaçların Türkiye'deki durumuna gelince Türkiye'de tedavi amaçlı kullanılan bitkilerin sayısı 5 bin civarındadır. (Türk ve Süner, 2008). Bitkisel ilaçlara yönelişin sebepleri multifaktöriyeldir. Tıbbi tedavide hayal kırıklığı yaşamak, doktor-hasta ilişkisinde güvensizlik, ilaç yan etkileri, tıbbi tedavi ücretlerinin yüksek oluşu, doğal, yan etkisiz ürünler adı altında kampanyalar ve reklamlar yapan pazarlamacıların etkisinde kalmak en önemlileridir (Kabalak, 2002). 1996 verilerine göre Türkiye'de bitkisel ilaçlar toplam ilaç pazarında % 7'lik paya sahip olup, doktorlar tarafından kabul gören bu preparatlardan 6-7 tanesi bu payın % 30'unu oluşturmaktadır. Bitkisel ilaç kullanımının son yıllarda hızla artması üzerine 1999'da Resmi Gazete'de 'Tıbbi Farmasötik Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik' yayınlanmıştır. Buna rağmen bizde bitkisel ilaçlarla tedavi çoğu kez eczacı ya da doktor olmayan ama kendisini herbalist, bitki özü uzmanı, lokman hekim gibi isimlerle tanıtan kişilerce; yan etki, toksisite ve ilaç etkileşimi bilinmeden kontrolsüzce uygulanmaktadır. Son yıllarda yerli üretim yanında birçok yabancı firma bitkisel ürünleri, beslenme destekleri ve vitaminleri ile Türkiye piyasasında yerini almıştır. Ancak bu ürünlerin de

ilaç etkileşimleri ve toksisiteleri bilinmeden satışına ve kullanımına bir denetim getirilememiştir (Türk ve Süner, 2008). Bitkisel ürünlerin doğal olmaları nedeniyle mutlaka güvenilir olduğuna dair inanç, tehlikeli ve doğru olmayan bir kabullenmedir (Kabalak, 2002).

Çalışmada kullanılan fruktoz çözeltilisinin yol açtığı olumsuz metabolik sonuçlar, özellikle çocuklar ve gençler arasında yaygın olan ve yükselen bir eğilim gösteren şekerli içecek ya da meşrubat tüketiminin neden olduğu sonuçlar ile örtüşmesi açısından da önemlidir. Artan meşrubat tüketiminin, modern dünyada hızla artan çocukluk ve gençlik dönemi kronik hastalıklarında da önemli rol oynadığı farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konmuştur (Malik ve ark., 2006; Tam ve ark., 2006; Moreno ve ark., 2007; Ochoa ve ark., 2007). Amerika Birleşik Devletleri'nde genç popülasyonun süt tüketimi, 1965-1996 yılları arasında %36 azalırken aynı zaman zarfında şekerli içecek tüketimi erkeklerde % 287, kızlarda % 224 artmıştır. (Cavadini ve ark., 2000). Bu nedenlerle hazır gıda sektörünün tüm engellemelerine ve ebeveynlerin bilinçsiz itirazlarına rağmen (Lustig, 2006; Fleischhacker, 2007) okullarda fast food türü yiyeceklerin yanında fruktozdan zengin içeceklerin satılmasına da ciddi kısıtlamalar getirilmiştir (James ve Kerr, 2005; Sharma, 2006; Mello ve ark., 2007). Ülkemizde de 2010 yılı itibariyle Sağlık Bakanlığı ile Milli Eğitim Bakanlığının yaptıkları işbirliği ile başlatılan 'Beslenme dostu okul' kampanyası kapsamında 2011-2012 eğitim ve öğretim yılında, okul kantin işletmecileri ve 16 milyon öğrenciyi yakından ilgilendiren yeni bir uygulamanın devreye sokulması kararı almıştır. Bakanlık yetkilileri, Temmuz 2011 de yaptıkları açıklamada, okullarda obeziteyi engellemek ve öğrencileri bilinçli beslenmeye teşvik etmek için, iki bakanlığın yapacağı ortak uygulama kapsamında, okul kantinlerindeki hamburger tipi fast food gıda, kolalı içecek, hazır meyve suları, enerji içecekleri, kızartma ve cips tipi ürünlerin öğrencilere satılmayacağını, bunun yerine süt, ayran, yoğurt ve tane ile meyve satışının zorunlu hale geleceğini ve yapılacak denetimlerle, sağlığa zararlı gıda satan okul kantini işletmecilerinin sözleşmelerinin feshedileceğini duyurmuşlardır.

Tüm bu önlemlerden de anlaşılmalıdır ki modern insan toplam enerji tüketimini anlamlı şekilde kısıtlamalı ve enerji kaynaklarını gözden geçirmelidir. Mutlaka hareket etmeli ve atalarının beslenme alışkanlıklarını benimsemeye çalışmalıdır. Bilim dünyası

son 50 yıldır artan bir hızla ortalama ömrü uzatmaya ve popüler deyimle ‘anti-aging’ metodlarıyla genç kalmaya yönelik çalışmalar yapmaktadır. Ancak şu ana kadar bilimsel olarak ömrü uzattığı ispat edilen tek yöntem ‘kalori kısıtlaması’ dır. Sağlıklı beslenme ve hareket alışkanlığı yaşam süresini uzatmaktan çok sağlıklı yaşlanma için önemli bir tercihtir (Korkmaz ve Topal, 2006).

Sonuç olarak çalışmadan elde edilen sonuçlar civan perçemi bitkisi içeriğindeki biyolojik aktif maddelerin yeni antihipertansif ve antihiperlipidemik ilaçların geliştirilmesinde kaynak moleküller olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. Halk arasında alternatif tedavi ya da medikal tedaviye destek amacıyla kullanılabilmesi için ise daha kapsamlı çalışmalarla etki mekanizmalarının aydınlatılması, yan etkilerinin ve ilaç etkileşimlerinin araştırılmasına gereksinim vardır.

ÖZET

Bozkurt NG. Sıçanlarda Fruktoz ile Oluşturulan Hipertansiyon Üzerine Civan perçemi (*Achillea millefolium*) bitkisinin etkileri. YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Doktora tezi, Van, 2013. Civan perçemi geleneksel tıpta kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalığı tedavi etmek için kullanılmıştır. Bu çalışmada D-fruktozla beslenen sıçanlarda oluşan metabolik bozukluklar üzerinde Civan perçemi bitkisinin etkilerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada 50 adet erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar 10'ar adetlik 5 gruba ayrıldı. Bir grup kontrol grubu olarak kabul edildi, diğer 4 gruba ise içme sularında 12 hafta boyunca % 10 D- fruktoz verildi. Fruktoz verilen sıçanlarda kilo artışı, hipertansiyon, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi oluştu. Fruktozla beslenen bu dört gruptan birine tedavi uygulanmazken diğer üç gruba fruktozla birlikte 8. haftadan itibaren 4 hafta boyunca her gün Civan perçemi bitkisinin sulu ekstraktının üç farklı dozu oral gavajla verildi. Çalışma başlangıcı, 8. , 10. ve 12. hafta sonunda sıçanların beden ağırlıkları ölçüldü, kuyruktan in-direkt tail cuff metoduyla sistolik kan basınçları kaydedildi ve kan örnekleri alındı. Civan perçemi tedavisi kilo artışı, hiperglisemi ve hiperinsülinemi düzeltilmedi ancak sistolik kan basıncı ve plazma trigliserid seviyelerini 10. ve 12. haftalardaki ölçümlerde anlamlı ölçüde düşürdü. ($p < 0.05$). Bitkinin kan basıncını düşürücü etkisi her üç dozda da kontrol seviyelerde iken trigliserid düşürücü etki ise doz ve zamana bağımlı olarak değişkenlik gösterdi. Bu sonuçlar Civan perçemi bitkisi içeriğindeki biyolojik aktif maddelerin yeni antihipertansif ve antihiperlipidemik ilaçlar geliştirilmesinde kaynak oluşturabileceğini göstermektedir. Ancak etki mekanizmalarını, muhtemel yan etkilerini ve gıda ve ilaç etkileşimlerini aydınlatıcı daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: Hipertansiyon, fruktoz, yüksek fruktozlu mısır şurubu, Civan perçemi, hiperlipidemi

SUMMARY

Bozkurt NG. The effects of *Achillea millefolium* on the fructose induced hypertension in rats. Yüzüncü Yıl University, Institute of Health Sciences. Ph. D Thesis in Department Pharmacology and Toxicology, Van, 2013. *Achillea millefolium* has been used in folk medicine to treat various diseases including cardiovascular disorders. The present study was aimed to evaluate the effects of *Achillea millefolium* on fructose induced metabolic disorders in rats. 50 male Wistar Albino rats were used. Rats were divided into 5 groups. Each group contained 10 rats. One group accepted as control group, when the other four groups were given %10 D-fructose in drinking water during 12 weeks. Fructose-fed rats showed hypertension, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia and body weight gain. Among the four groups given fructose, one was not treated whereas the other three groups were treated daily with three different doses of aqueous extract of *Achillea millefolium* by oral gavage. Body weights of rats were measured, systolic blood pressures from the tails by indirect tail-cuff method were recorded and the blood samples were collected at the weeks of 0, 8,10 and 12. *Achillea millefolium* treatment did not have any beneficial effects on fructose induced metabolic disorders such as body weight gain, hyperglycemia or hyperinsulinemia but significantly ($p < 0.05$) normalized systolic blood pressure and plasma triglyceride levels at the weeks of 10 and 12. Blood pressure lowering effect was observed at all doses similar to controls while the triglyceride reductions changed in a dose and time dependent manner. These results taken together show that the biologically active ingredients of *Achillea millefolium* can be used as sources to develop new antihypertensive and antihyperlipidemic drugs. But more comprehensive studies are needed to explain the mechanisms of its actions, possible side effects and food and drug interactions.

Key Words: Hypertension, fructose, high fructose corn syrup, *Achillea millefolium*, hyperlipidemia

KAYNAKLAR

- Abacı A, Kozan Ö, Oğuz A, Sahin M, Değer N, Şenocak H, Toprak N, Sur H, Erol C (2007). Prescribing pattern of antihypertensive drugs in primary care units in Turkey, Results from the TURK SAHA study. *Eur J Clin Pharmacol*, 63, 4, 397-402.
- Abraha A, Humphreys SM, Clark ML, Matthews DR, Frayn KN (1998). Acute effect of fructose on postprandial lipemia in diabetic and nondiabetic subjects. *Br J Nutr*, 80, 169–175.
- Actis-Goretta L, Ottaviani JJ, Keen CL, Fraga CG (2003). Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) activity by flavan-3-ols and procyanidins. *FEBS Lett*, 555, 597–600.
- Ahima RS (2006). Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity*, 14, 5, 242-249.
- Ajay M, Achike FI, Mustafa MR (2007). Modulation of vascular reactivity in normal, hypertensive and diabetic rat aorta by an antioxidant flavonoid. *Pharmacol Res*, 55, 385–391.
- Ajay M, Gilani AU, Mustafa MR (2003). Effects of flavonoids on vascular smooth muscle of the isolated rat thoracic aorta. *Life Sci*, 74, 603–612.
- Aljancic I, Vajs V, Menkovic N, Karadzic I, Juranic N, Milosavljevic S, Macura S (1999). Flavones and sesquiterpene lactones from *Achillea atrata* subsp. *Multifida*, antimicrobial activity. *J Nat Prod*, 62, 909–911.
- Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, Van Itallie TB (1999). Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA*, 282, 1530–1538.
- American Heart Association (2003). Heart and stroke statistics - 2004 update. Dallas, American Heart Association.
- Anderson JW, Story LJ, Zettwoch NC, Gustafson NJ, Jefferson BS (1989). Metabolic effects of fructose supplementation in diabetic individuals. *Diabetes Care*, 12, 337–344.
- Angier B (1978). Field Guide to Medicinal Wild Plants, 314-318. Stackpole Books, Harrisburg, PA.
- Anonim (1993) Guidelines for the management of mild hypertension. Memorandum from a World Health Organization/International society of hypertension meeting. *Hypertension*, 22, 392-403.
- Applequist WL, Moerman DE (2011) Yarrow (*Achillea millefolium* L.), A Neglected Panacea? A Review of Ethnobotany, Bioactivity, and Biomedical Research. *Economic Botany*, 65, 2, 209-225
- Arner P (2001). Free fatty acids-do they play a central role in type 2 diabetes? *Diabetes Obes Metab*, 3, 11–19.

- Asgary S, Naderi GH, Sarrafzadegan N (2000). Antihypertensive and antihyperlipidemic effects of *Achillea wilhelmsii*. *Drugs Exp Clin Res*, 26, 89-93.
- Astrup A, Raben A, Vasilaras TH, Moller AC (2002). Sucrose in soft drinks is fattening, A randomized 10 week study in overweight subjects. *Am J Clin Nutr*, 75, 405.
- Balaraman R, Dangwal S, Mohan M (2006). Antihypertensive effect of *Trigonella foenum-graecum* seeds in experimentally induced hypertension in rats. *Pharmaceutical Biology*, 44, 8, 568-575.
- Baquar SR (1989). *Medicinal and Poisonous Plants of Pakistan*, Printas, Karachi, Pakistan 8.
- Baret-Connor EI (1985). Obesity, atherosclerosis and coronary arter disease. *Ann Intern Med*, 103, 1010.
- Baytop T (1984). *Türkiye'de Bitkilerle Tedavi*, Prof.Dr. Turhan Baytop. İU Eczacılık Fak. İstanbul.
- Beck-Nielsen H, Pedersen O, Lindskov HO (1980). Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subjects. *Am J Clin Nutr*, 33, 273–278.
- Behr-Roussel D, Oudot A, Caisey S, Coz OL, Gorny D, Bernabe J, Wayman C, Alexandre L, Giuliano FA (2008). Daily treatment with sildenafil reverses endothelial dysfunction and oxidative stress in an animal model of insulin resistance. *Eur Urol*, 53, 1272–1281.
- BeMiller J, Whistler R (2009). *Starch, Chemistry and Technology*. Hobbs, L. Sweeteners from Starch, Production, Properties and Uses. 808. Academic Press is an imprint of Elsevier.
- Benedek B, Kopp B (2007). *Achillea millefolium* L. s. revisited, recent findings confirm the traditional use. *Wien Med Wochenschr*, 157, 312–314.
- Benedek B, Kopp B, Melzig M.F (2007). *Achillea millefolium* L. S Is the anti-inflammatory activity mediated by protease inhibition? *J Ethnopharmacol*, 113, 312-317.
- Benedetti A, Comporti M, Esterbauer H (1980). Identification of 4-hydroxynonenal as a cytotoxic product originating from the peroxidation of liver microsomal lipids. *Biochim Biophys Acta*, 620, 281–296.
- Bergman RN, Ader M (2000). Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab*, 11, 351–356.
- Bergwein K (1968). Effective plant substances in cosmetics. *Amer Perfum Cosmet*, 83, 41-43.

- Bhanot S, McNeill JH, Bryer-Ash M (1994) Vanadyl sulfate prevents fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension in rats. *Hypertension*, 23, 308–312.
- Bhosale SH, Rao MB, Deshpande VV (1996). Molecular and industrial aspects of glucose isomerase. *Microbiol Rev*, 60, 2, 280-300.
- Bieger WP, Michel G, Barwich D, Biehl K, Wirth A (1984). Diminished insulin receptors on monocytes and erythrocytes in hypertriglyceridemia. *Metabolism*, 33, 982–987.
- Bilir N, Çöl M, Kumbasar D (2003). Birinci Basamakta Kronik Hastalıklar Kontrol Programı. I-Hipertansiyon. T.C Sağlık Bakanlığı. Ankara. 21-36.
- Biröl L, Akdemir N, Bedük T (1993) . İç Hastalıkları Hemşireliği. Vehbi Koç Yayınları. 6, 311-314.
- Bishop CJ, and R E MacDonald (1951). A survey of higher plants for antibacterial substances. *Canad J Bo*, 29, 260-269.
- Blaise W, LeBlanc, Gillian E, Sammatarot D, Cornett C, Dufault R, Deebyt T, Eldwin ST, (2009). Formation of hydroxymethylfurfural in domestic high fructose corn syrup and its toxicity to the honey bee (*Apis mellifera*). *J Agric Food Chem*, 57, 16, 7369-7376.
- Blakely SR, Hallfrisch J, Reiser S, Prather ES (1981). Long-term effects of moderate fructose feeding on glucose tolerance parameters in rats. *J Nutr*, 111, 307–314.
- Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T Riggins CW, Ris-ter RS (2000). Yarrow. In: Herbal Medicine Expanded Commission E Monographs. Integrative Medicine Communications, 419–423.
- Boaz NT (2002). Evolving health, the origins of illness and how the modern world is making us sick. New York. Wiley & Sons, Inc.
- Bocarsly ME, Powell ES, Avena NM, Hoebel BG (2010). High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats, Increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharm Biochem and Behav*, 26, 2010, e-publication ahead of print.
- Bohlmann F, Zdero C, Suwita A (1974). Polyacetylenverbindungen, 225. Weitere Amide aus der Tribus Anthemideae. *Chem Ber*, 107, 1038-1043.
- Boswell-Ruys CL, Ritchie HE, Brown-Woodman PD (2003). Preliminary screeningstudy of reproductive outcomes afterexposure to yarrow in the pregnant rat. *Birth Defects Research Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, 68, 416-420.
- Bowers WS Bodenstien WG (1971). Sex pheromone mimics of the American cockroach. *Nature*, 232, 259-261.

- Bradley PR (Ed.) (1992) . British Herbal Compendium Volume I, British Herbal Medicine Association.
- Brandt RB, Siegel SA (1979). Methylglyoxal production in human blood. Submolecular biology and cancer. Excerpta Medica, CIBA Foundation Symposium. 67, 211 –23.
- Brandwein HJ, Lewicki JA, Murad F (1981). Reversible inactivation of guanylate cyclase by mixed disulfide formation. *J Biol Chem*, 256, 2958–2962.
- Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM (2004). Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr*, 79, 4, 537-543.
- Bressler P, Bailey SR, Matsuda M, DeFronzo, RA (1996). Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetologia*, 39, 1345-1350.
- Brüning JC, Gautam D, Burks DJ (2000). Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*, 289, 2122–2125.
- Bunnag P, Hori MT, Ormsby B, Berger ME, Golub MS, Tuck ML (1997). Impaired in vivo adrenergic responses in dietinduced hypertensive rats. *Hypertens Res*, 20, 17-21.
- Burak K, Demiroğlu C, Ersanlı O (1997). Kalp ve Damar Hastalıkları. Onat A. İstanbul, 423-432.
- Burant CF, Takeda J, Brot-Laroche E, Bell GI, Davidson NO (1992). Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5. *J Biol Chem*, 267, 21, 14523-14526.
- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ (1995). Prevalence of hypertension in the US adult population, Results from the third health and nutrition examination survey, 1988-1991. *Hypertension*, 25, 305.
- Busserolles J, Gueux E, Rock E, Demigne C, Mazur A, Rayssiguier Y (2003). Oligofructose protects against the hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of a high fructose diet in rats. *J Nutr*, 133, 1903-1908.
- Busserolles J, Gueux E, Rock E, Mazur A, Rayssiguier Y (2002). Substituting honey for refined carbohydrates protects rats from hypertriglyceridemic and prooxidative effects of fructose. *J Nutr*, 132, 3379-3382.
- Bühler FR, Julius S, Reaven G (1990). Anew dimension in hypertension, Role of insülin resistance. *J Cardiovasc Pharmacol*, 15, 1.
- Candan İ (2003). Medikal Tedavi. Cilt 1. Antıp Yayınları. Ankara. 361-365.
- Candan, FM, Unlü B, Tepe D, Daferera M, Polissiou A, Sökmen H, Akpulat A (2003). Antioxidant and antimicrobial activityof the essential oil and methanol extracts of *Achillea millefolium* subsp. *millefolium* Afan. (Asteraceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 87, 215–220.

- Carl AB, Edward RA (2005). Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Beşinci baskı. Aslan D, Çeviri Editörü. Palme Yayıncılık, Ankara. 427-461.
- Casdorph HR (1976). Treatment of hypercholesterolemia withcholestyramine, a bile acid sequestering resin. *Vasc Dis*, 4, 305-308.
- Cavadini C, Siega-Riz AM, Popkin BM (2000). US adolescent food intake trends from 1965 to 1996. *Arch Dis Child*, 83, 18–24.
- Cavalcanti AM, Baggio CH, Freitas CS, Rieck L, deSousa RS, DaSilva-Santos JE, Mesia-Vela S, Marques MC (2006). Safety and antiulcer efficacy studies of *Achillea millefolium* L. After chronic treatment inWistar rats. *J Ethnopharmacol*, 107, 277–284.
- Cavarape A, Feletto F, Mercuri F, Quagliaro L, Daman G, Ceriello A (2001). High-fructose diet decreases catalase mRNA levels in rat tissues. *J Endocrinol Invest*, 24, 838-845.
- Cebeci BS, Kas Y (1997). Hipertansiyon tedavisine genel yaklaşım ve kalsiyum kanal blokerleri. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 10, 538-544.
- Chandler RF, Hooper SN, Harvey MJ (1982). Ethnobotany and Phytochemistry of Yarrow, *Achillea millefolium*, Compositae. *Economic Botany*, 36, 2, 203-223.
- Chandler RF, Freeman L, Hooper SN (1979). Herbal remedies of the Maritime Indians. *J.Ethnopharmacology*, 1, 49-68.
- Chandler RF, Hooper SN (1979). Herbal remedies of the Maritime Indians, A preliminary screening. *Canad J Pharm Sci*, 14, 103-106.
- Chattopadhyaya R, Pathak D, Jindal DP (1996). Antihyperlipidemic agents. A review. *Indian Drugs*, 33, 85-97.
- Chen S, Noguchi Y, Izumida T, Tatebe J, Katayama S (1996) A comparison of the hypotensive and hypoglycaemic actions of an angiotensin converting enzyme inhibitor, an AT1a antagonist and troglitazone. *J Hypertens*, 14, 1325–1330.
- Chernukhin MA (1928). The ethereal oils of the wild growing plants of the Voronezh district. *Trans Sci Chem-Pharm Inst (Moscow)* 19, 196-202.
- Cho TM, Peng N, Clark JT, Novak L, Roysommuti S, Prasain J, Wyss JM (2007). Genistein attenuates the hypertensive effects of dietary Na Clin hypertensive male rats. *Endocrinology*, 48, 5396–5402.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright Jr. JT, Roccella EJ (2003). Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*, 42, 1206–1252.

- Choloanion AV, Bakris GL, Black HR (2003). Yüksek kan basıncının önlenmesi, saptanması, değerlendirilmesi ve tedavisi ile ilgili olarak ortak Ulusal Komitenin yedinci bildirisi. *JAMA*, 289, 2560-2574.
- Choudhary MI, Jalil S, Nawaz SA, Khan KM, Tareen RB (2009). Antiinflammatory and lipooxygenase inhibitory compounds from *Vitex agnus-castus*. *Phytother Res*, 23, 1336-1339.
- Christensen NJ, Gundersen HJG, Hegedus L (1980). Acute effect of insulin on plasma noradrenalin and the cardiovascular system. *Metabolism*, 29, 1138.
- Cleave TL (1974). The saccharine disease. Bristol, United Kingdom. *John Wright & Sons, Ltd.* 974, 6-27.
- Concha II, Velasquez FV, Martinez JM, Angulo C, Droppelmann A, Reyes AM, Slebe JC, Vera JC, Golde DW (1997). Human erythrocytes express GLUT5 and transport fructose. *Blood*, 89, 11, 4190-4195.
- Cordell GA (1978). Anticancer agents from plants. *Progr. Phytochem*, 5, 273-316.
- Couchepin C, Le KA, Bortolotti M, da Encarnacao JA, Oboni JB, Tran C (2008). Markedly blunted metabolic effects of fructose in healthy young female subjects compared with male subjects. *Diabetes Care*, 31, 1254-1256.
- Csupor-Löffler B, Hajdu Z, Zupko I, Rethy B, Falkay G, Forgo P, Hohmann J (2009). Antiproliferative effect of flavonoids and sesquiterpenoids from *Achillea millefolium* s.l. on cultured human tumour cell lines. *Phytother Res*, 23, 672-676.
- Cuong BN, Verzar-Petri G, Tamas J (1977). Study on prochamazulenes of *Achillea millefolium* L. ssp. *collina* Becker. *Proc. Hung. Ann. Meet. Biochem*, 17, 127-128.
- Cuong BN, Verzar-Petri G, Tamas J (1979b). Mass spectrographic and proton NMR structural data of chamazulene carboxylic acid. *Arch Pharm*, 312, 626-628.
- Cuong BN, Gacs-Baitz E, Radics L, Tamas J, Ujszaszy K, Verzar-Petri G (1979a). Achillicin, the first proazulene from *Achillea millefolium*. *Phytochemistry*, 18, 331-332.
- Curry DL (1989). Effects of mannose and fructose on the synthesis and secretion of insulin. *Pancreas*, 4, 2-9.
- Dai S, McNeill JH (1995). Fructose-induced hypertension in rats is concentration- and duration-dependent. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 33, 2, 101-107.
- Dalsenter PR, Cavalcanti AM, Andrade AJ, Araújo SL, Marques MC (2004). Reproductive evaluation of aqueous crude extract of *Achillea millefolium* L. (Asteraceae) in Wistar rats. *Reproductive Toxicology*, 18, 819-823.
- Dargel R (1992). Lipid peroxidation a common pathogenetic mechanism? *Exp Toxicol Pathol*, 44, 169-181.

De Meyer GR, Herman AG (1997). Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis*, 39, 325–342.

De Fronzo RA (1997). Insulin resistance, a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. *Neth J Med* 50, 191-197.

De Fronzo RA, Prato SD (1996) . Insulin resistance and diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat*, 10, 243–245.

Degenhardt TP, Thorpe SR, Baynes JW (1998). Chemical modification of proteins by methylglyoxal. *Cel Mol Biol* 44, 1139–1145.

Devon TK, Scott AI (1972). Handbook of Naturally Occurring Compounds. Volume II, Terpenes. Academic Press, New York.

Diep QN, El Mabrouk M, Cohn JS, Endemann D, Amiri F, Virdis A, Neves MF, Schiffrin EL (2002). Structure, endothelial function, cell growth, and inflammation in blood vessels of angiotensin II-infused rats, role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Circulation*, 105, 2296–2302.

Dills WL (1993). Protein Fructosylation, Fructose and the Maillard Reaction. *American Journal of Clinical Nutrition*, 58, 779-787.

Dimo T, Azay J, Tan PV, Pellecuer J, Cros G, Bopelet M, Serrano JJ (2001a). Effects of aqueous and methylene chloride extracts of *Bidens pilosa* leaf on fructose-hypertensive rats. *Journ of Ethnopharmacology*, 76, 215-221.

Dimo T, Rakotorinira A, Tan PV, Dongo E, Dongmo AB, Kamtchouing P, Azay j, Abegaz G, Cros G, Nfadjui TB (2001b). Antihypertensive effects of *Dorstenia psilurus* extract in fructose-fed hyperinsulinemic, hypertensive rats. *Phytomedicine*, 8, 2, 101-106.

Dong, X, Liu T, Yan J, Wu P, Chen J, Hu Y (2009). Synthesis, biological evaluation and quantitative structure–activities relationship of flavonoids as vasorelaxant agents. *Bioorg Med Chem*, 17, 716–726.

Dongzhe S, Simon H, Catherine C, Pang Y (2005). Chronic N-acetylcysteine prevents fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *European Journal of Pharmacology*, 508, 205– 210.

Dugas Jr AJ, Castaneda-Acosta J, Bonin GC, Price KL, Fischer NH, Winston GW (2000). Evaluation of the total peroxy radical-scavenging capacity of flavonoids, structure–activity relationships. *J Nat Prod*, 63, 327–331.

Ehrendorfer F (1952). Cytology of *AchiUea* hybrids and cytotoxic studies in *Achillea*. *Carnegie Inst Wash Year Book*. 51, 124-131.

- Emsal T (2000). Kalecik Merkez Sağlık Ocağı Bölgesinde 40 Yas Üzeri Nüfusta Hipertansiyon Prevalansı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Engler MB, Engler MM, Chen CY, Malloy MJ, Browne A, Chiu EY, Kwak HK, Milbury P, Paul SM, Blumberg J, Mietus-Snyder ML (2004). Flavonoid-rich dark chocolate improves endothelial function and increases plasma epicatechin concentrations in healthy adults. *J Am Coll Nutr*, 23, 197–204.
- Erlich Y, Rosenthal T (1995). Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on fructose induced hypertension and hyperinsulinaemia in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*, 22, 347–349.
- Evans FJ, Schmidt RJ (1980) . Plants and plant products that induce contact dermatitis. *PI Med*, 38, 289-316.
- Falk AJ, Bauer L, Bell CL, Smolenski SJ (1974). The constituents of the essential oil from *Achillea millefolium*. *Lloydia*, 37, 598-602.
- Faure P, Rossini E, Lafond JL, Richard MJ, Favier A, Halimi S (1997). Vitamin E improves the free radical defense system potential and insulin sensitivity of rats fed high fructose diets. *J Nutr*, 127, 103–107.
- Ferrari R, Ceconi C, Curello S (1991). Oxygen free radicals and myocardial damage, protective role of thiol-containing agents. *Am J Med*, 91, 95–105.
- Fleischhacker S (2007). Food fight, The battle over redefining competitive foods. *J Sch Health*, 77, 3, 147-152.
- Font Quer P (1988). Plantas Medicinales, eldiscóridesrenovado. Calábria, Labor.
- Frank HJ, Levin ER, Hu RM, Pedram A (1993). Insulin stimulates endothelin binding and action on cultured vascular smooth muscle cells. *Endocrinology*, 133, 1092–1097.
- Frick MH, Nikkila EA (1987). Helsinki Heart Study, Primary prevention trail with gemfibrozil in middle aged men withdyslipidemia. *New Engl J Med*, 317, 1237-1245.
- Funari VA, Crandall JE, Tolan DR (2007). Fructose metabolism in the cerebellum. *Cerebellum*, 6, 2, 130-140.
- Galipeau D, Verma S, McNeill JH (2002). Female rats are protected against fructose-induced changes in metabolism and blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283, 2478– 2484.
- Galipeau D, Arikawa E, Sekirov I, McNeill JH (2001). Chronic thromboxane synthase inhibition prevents fructose-induced hypertension. *Hypertension*, 38, 872–876.
- Ganda OP, Soeldner JS, Gleason RE, Cleator IG, Reynolds C (1979) Metabolic effects of glucose, mannose, galactose, and fructose in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 49, 616-622.

- Gans O (1929). Ueber die Dermatitis durch *Achillea millefolium*, Ein Beitrag zur Aetiologie der beim Freibaden entstehenden Hautausschläge. *Deutsche Med Wochenschr.* 55, 1213, (cited in Mitchell, JC, and A. Rook. 1979. Botanical Dermatology. Greengrass, Vancouver).
- Geissman TA, Griffin TS (1971). Sesquiterpene lactones, Acid-catalysed color reactions as an aid in structure determination. *Phytochemistry*, 10, 2475-2485.
- Giacchetti G, Sechi LA, Griffin CA, Don BR, Mantero F, Schambelan M (2000). The tissue renin-angiotensin system in rats with fructose-induced hypertension, overexpression of type 1 angiotensin II receptor in adipose tissue. *J Hypertens*, 18, 695–702.
- Ginsberg HN (1999). Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*, 106, 453–458.
- Gisvold O (1935). The sterols of *Achillea millefolium*. *J Amer Pharm Assoc.* 24, 1071.
- Gleason HA (1952). The New Britton and Brown Illustrated Flora. Vol. 3. Lancaster Press, Lancaster, PA.
- Goldberg AS, Mueller EC, Eigen E, DeSalva SJ (1969). Isolation of the anti-inflammatory principles from *Achillea millefolium* (Compositae). *J Pharm Sci*, 58, 938-941.
- Golino P, Trimarco B (2003). Arteriyel hipertansiyona yaklaşım. Erdine S. (Ed), 12-52.
- Gonzales GF (2001). Function of seminal vesicles and their role on male fertility. *Asian J Androl*, 3, 4, 251-258.
- Gonzales GF, Villena A (2001). True corrected seminal fructose level, a better marker of the function of seminal vesicles in infertile men. *Int J Androl*, 24, 5, 255-260.
- Gould SJ (2002). The structure of evolutionary theory. Cambridge, MA, Harvard University Pres.
- Graham K (1933). On the non-preexistence of azulene in milfoil. *J Amer Pharm Assoc*, 22, 819--824.
- Grant AM, Christie MR, Ashcroft SJ (1980). Insulin release from human pancreatic islets in vitro. *Diabetologia*, 19, 114–117.
- Grieve M (1974). A Modern Herbal. Hafner, New York.
- Griffin TS, Geissman TA, Winters TE (1971). The chemistry of a structurally diagnostic color reaction of xanthinin and related sesquiterpene lactones. *Phytochemistry*, 10, 2487-2495.
- Guédon D, Abbe P, Lamaison JL (1993). Leaf and flower head flavonoids of *Achillea millefolium* L. subspecies. *Biochem Syst Ecol*, 21, 607–611.

- Haggag MY, Shalaby AS, Verzar-Petri G (1975). Thin layer and gas-chromatographic studies on the essential oil from *Achillea millefolium*. *PI Med*, 27, 361-366.
- Hallfrisch J, Ellwood KC, Michaelis OE, Reiser S, O'Dorisio TM, Prather ES (1983b). Effects of dietary fructose on plasma glucose and hormone responses in normal and hyperinsulinemic men. *J Nutr*, 113, 1819–1826.
- Hallfrisch J, Lazar F, Jorgensen C (1979). Reiser S. Insulin and glucose responses in rats fed sucrose or starch. *Am J Clin Nutr*, 32, 787–793.
- Hallfrisch J, Reiser S, Prather ES (1983a). Blood lipid distribution of hyperinsulinemic men consuming three levels of fructose. *Am J Clin Nutr*, 37, 740–748.
- Hanover LM, White JS (1993). Manufacturing, composition, and applications of fructose. *Am J Clin Nutr*, 58, 724–732.
- Hausen BM (1979). The sensitizing capacity of Compositae plants. Part 3. Test results and cross reactions in Compositae sensitive patients. *Dermatologica*, 159, 1-11.
- Hausen BM, Breuer J, Weglewski J, Rücker G (1991). α -Peroxyachifolid and other new sensitizing sesquiterpene lactones from yarrow (*Achillea millefolium* L., Compositae). *Contact Dermatitis*, 24, 274–280.
- Hausen BM, Schulz KH, Jarchow O, Klaska KH, Schmale H (1975). A first allergenic sesquiterpene lactone from *Chrysanthemum indicum* L, Arteglasin-A. *Naturwissenschaften*, 62, 585-586.
- Havel PJ (2002). Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones, leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol*, 13, 51–59.
- Havel PJ (2005). Dietary fructose, implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev*, 63, 5, 133-157.
- Hawkes K, Hill K, O'Connell JF (1982). Why hunters gather, Optimal foraging and the Ache of eastern Paraguay. *Am Ethnologist*, 9, 379–398.
- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KN (2004). Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA*, 291, 2847–2850.
- Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ (2002). Flavonoid antioxidants, chemistry, metabolism and structure–activity relationships. *J Nutr Biochem*, 13, 572–584.
- Hellerstein MK (1996). Synthesis of fat in response to alterations in diet, Insights from new stable isotope methodologies. *Lipids*, 31, 117–125.
- Hellerstein MK, Schwarz JM, Neese RA (1996). Regulation of hepatic de novo lipogenesis in humans. *Annu Rev Nutr*, 16, 523–557.

- Herman RH, Zakim D, Stifel FB (1970). Effect of diet on lipid metabolism in experimental animals and man. *Fed Proc*, 29, 1302–1307.
- Herout V (1971). Biochemistry of sesquiterpenoids. In T. W. Goodwin, ed. *Aspects of Terpenoid Chemistry and Biochemistry*. Academic Press, London.
- Higashiura K, Ura N, Takada T, Li Y, Torii T, Togashi N, Takada M, Takizawa H, Shimamoto K (2000). The effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin II receptor antagonist on insulin resistance in fructose-fed rats. *Am J Hypertens*, 13, 290–297.
- Hoerhammer L (1961). Flavone concentration of medicinal plants with regard to their spasmolytic action. *Congr. Sci. Farm. Conf. Comun.*, 21st, Pisa, 578-588. (Chem. Abstr. 61, 3571d).
- Hoffman F (1719) . De Millefolio, gernanice Schaaf-Garben (Cited in McMurray, R. L. 1935. Volatile oil of *Achillea millefolium* Linne. *Amer J Pharm*, 107, 33-34.
- Hoffmann D (1990). *The New Holistic Herbal*, Element Books Ltd, Shaftesbury, Dorset.
- Hogikyan RV, Supiano MA (1994). Arterial alpha-adrenergic responsiveness is decreased and SNS activity is increased in older humans. *Am J Physiol*, 266, 717–724.
- Hsieh PS, Tai YH, Loh CH, Shih KC, Cheng WT, Chu CH (2005). Functional interaction of AT1 and AT2 receptors in fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Metabolism*, 54, 157–164.
- Hsieh PS, Tsai HC, Kuo CH, Chan JY, Shyu JF, Cheng WT, Liu TT (2008). Selective COX2 inhibition improves whole body and muscular insulin resistance in fructose-fed rats. *Eur J Clin Invest*, 38, 812–819.
- Hurst E (1942). *The Poisonous Plants of New South Wales*. N.S.W. Poisonous Plants Committee, Sydney, Australia.
- Hutchens AR (1969). *Indian Herbage of North America*. Merco, Windsor, Ontario.
- Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM (1987). Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension*, 10, 512–516.
- Hwang IS, Huang WC, Wu JN, Shian LR, Reaven GM (1989). Effect of fructose-induced hypertension on the renin-angiotensin- aldosterone system and atrial natriuretic factor. *Am J Hypertens*, 2, 424–427.
- Hylton WH (1974). *The Rodale Herb Book*. Rodale Press Book Division, Emmaus, PA.
- Iimura O, Shimamoto K, Matsuda K, Masuda A, Takizawa H, Higashiura K, Miyazaki Y, Hirata A, Ura N, Nakagawa M (1995). Effects of angiotensin converting enzyme

inhibitor on insulin sensitivity in fructose-fed hypertensive rats and essential hypertensives. *Am J Hypertens*, 8, 353-357.

Innocenti G, Vegeto E, Dall'Acqua S, Ciana P, Giorgetti M, Agradi E, Sozzi A, Fico G, Tome F (2007). In-Vitro estrogenic activity of *Achillea millefolium* L. *Phytomedicine*, 14, 2, 147-152.

Inoue I, Takahashi K, Katayama S (1995). Effect of troglitazone (CS-045) and bezafibrate on glucose tolerance, liver glycogen synthase activity, and beta-oxidation in fructose-fed rats. *Metabolism*, 44, 1626-1630.

Isomaa B (2003). A major health hazard, the metabolic syndrome. *Life Sci*, 73, 19, 2395-2411.

Ivanov C, Yankov L (1967). Composition of *Achillea millefolium*. God. Vissh. Khimikotechnol. *Inst Sofia*. 14, 3, 195-222.

Iyer SN, Katovich MJ (1994). Effect of chronic losartan potassium treatment on fructose-induced hypertension. *Life Sci*, 55, 139-144.

Iyer SN, Katovich MJ (1996a). Effect of acute and chronic losartan treatment on glucose tolerance and insulin sensitivity in fructose-fed rats. *Am J Hypertens*, 9, 662-668.

Iyer SN, Katovich MJ (1996b). Vascular reactivity to phenylephrine and angiotensin II in hypertensive rats associated with insulin resistance. *Clin Exp Hypertens*, 18, 227-242.

Iyer SN, Katovich MJ, Raizada MK (1996a). Changes in angiotensin AT1 receptor density during hypertension in fructose-fed rats. *Adv Exp Med Biol*, 396, 49-58.

Iyer SN, Raizada MK, Katovich MJ (1996b). AT1 receptor density changes during development of hypertension in hyperinsulinemic rats. *Clin Exp Hypertens*, 18, 793-810.

Jakovlev von V ve Schlichtegroll von A (1969). Zur entzündungshemmenden Wirkung von(-)- α -Bisabolol, einem wesentlichen Bestandteil des Kamillenöls. *Arzneim Forsch*, 19, 615-616.

Jalal DI, Smits G, Johnson R (2009). Increased fructose intake is independently associated with elevated blood pressure. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (2003-2006) [abstract TH-FC037]. Presented at American Society of Nephrology Renal Week. San Diego, CA; Oct. 27-November 1.

James J, Kerr D (2005). Prevention of childhood obesity by reducing soft drinks. *Int J Obes*, 29, 2, 54-57.

Janero DR, Burghardt B (1989). Cardiac membrane vitamin E and malondialdehyde levels in heart muscle of normotensive and spontaneously-hypertensive rats. *Lipids*, 24, 33-38.

- Jeng CY, Sheu WH, Fuh MM, Shieh SM, Chen YD, Reaven GM (1996). Gemfibrozil treatment of endogenous hypertriglyceridemia, effect on insulin-mediated glucose disposal and plasma insulin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 2550–2553.
- Jeppesen J, Chen YI, Zhou MY, Schaaf P, Coulston A, Reaven GM (1995). Postprandial triglyceride and retinyl ester responses to oral fat, Effects of fructose. *Am J Clin Nutr*, 61, 787–791.
- Jéquier E, Tappy L (1999). Regulation of body weight in humans. *Physiol Rev*, 79, 451–480.
- Jiang J, Tran L, Vasudevan H, Xia Z, Yuen VG, McNeill JH (2007). Endothelin-1 blockade prevents COX2 induction and TXA2 production in the fructose hypertensive rat. *Can J Physiol Pharmacol*, 85, 422–429.
- Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B (2002). Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med*, 346, 913–923.
- Juan CC, Fang VS, Hsu YP, Huang YJ, Hsia DB, Yu PC, Kwok CF, Ho LT (1998). Overexpression of vascular endothelin-1 and endothelin-A receptors in a fructose-induced hypertensive rat model. *J Hypertens*, 16, 1775–1782.
- Jun T, Ke-yan F, Catalano M (1996). Increased superoxide anion production in humans, a possible mechanism for the pathogenesis of hypertension. *J Hum Hypertens*, 10, 305–309.
- Kabalak (Ulukent) Ayla (2002). Bitkisel tedavi ve anestezi riskleri. *Anestezi Dergisi*, 1, 2, 75-82.
- Kameda K, Takaku T, Okuda H, Kimura Y, Okuda T, Hatano T, Ágata I, Arichi S (1987). Inhibitory effects of various flavonoids isolated from leaves of persimmon on angiotensin-converting enzyme activity. *J Nat Prod*, 50, 680–683.
- Kamide K, Rakugi H, Higaki J, Okamura A, Nagai M, Moriguchi K, Ohishi M, Satoh N, Tuck ML, Ogihara T (2002). The renin-angiotensin and adrenergic nervous system in cardiac hypertrophy in fructose-fed rats. *Am J Hypertens*, 15, 66–71.
- Kanarek RB, Orthen-Gambill N (1982). Differential effects of sucrose, fructose and glucose on carbohydrate-induced obesity in rats. *J Nutr*, 112, 1546–1554.
- Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ (2005). Uric acid induced C-reactive protein expression, implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*, 16, 3553–3562.
- Kaplan NM (1989). The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med*, 149, 1514.
- Karaoğlu MM. (2011). Yüksek fruktozlu mısır şurubu, *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 33.

- Kasim-Karakas SE, Vriend H, Almario R, Chow LC, Goodman MN (1996). Effects of dietary carbohydrates on glucose and lipid metabolism in golden Syrian hamsters. *J Lab Clin Med*, 128, 208–213.
- Kazumi T, Vranic M, Steiner G (1986). Triglyceride kinetics, effects of dietary glucose, sucrose, or fructose alone or with hyperinsulinemia. *Am J Physiol*, 250, 325-330.
- Kelley GL, Allan G, Azhar S (2004). High dietary fructose induces a hepatic stress response resulting in cholesterol and lipid dysregulation. *Endocrinology*, 145, 548-555.
- Ketan PM, Santosh LV, Ramesh KG, Parloop AB (2007). Effects of coenzyme Q10 on lipid levels and antioxidant defenses in rats with fructose induced hyperlipidemia and hyperinsulinaemia. *The Internet Journal of Pharmacology*, 5, 1, 5580.
- Khan A, Gilani AH (2010). Blood pressure lowering, cardiovascular inhibitory and bronchodilatory actions of *Achillea millefolium*. *Phytotherapy Res*. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.3303/abstract>. 20 Sep 2010.
- Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, Krotova K, Block ER, Prabhakar S, Johnson RJ (2005). Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*, 67, 1739–1742.
- Kingsbury JM (1964). *Poisonous Plants of the United States and Canada*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ.
- Klosa J (1949). Vegetable substances inhibiting seed germination and bacterial growth. II. *Pharmazie Beih Ergänzungsband* 4, 574-577.
- Kobayashi R, Nagano M, Nakamura F, Higaki J, Fujioka Y, Ikegami H, Mikami H, Kawaguchi N, Onishi S, Ogihara T (1993). Role of angiotensin II in high fructose-induced left ventricular hypertrophy in rats. *Hypertension*, 21, 1051–1055.
- Konyalioğlu S, Karamenderes C (2005). The protective effects of *Achillea L.* Species native in Turkey against H₂O₂-induced oxidative damage in human erythrocytes and leucocytes. *Journal of Ethnopharmacology*, 102, 221–227.
- Korkmaz A, Topal T (2006). Modern yaşam tarzı ve yeni hastalıklar, Metabolik sendrom örneği. Derleme. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 5, 4.
- Koska J, Syrova D, Blazicek P (1999). Malondialdehyde, lipofuscin and activity of antioxidant enzymes during physical exercise in patients with essential hypertension. *J Hypertens*, 17, 529– 535.
- Kotchen TA, Reddy S, Zhang HY (1997) Increasing insulin sensitivity lowers blood pressure in the fructose-fed rat. *Am J Hypertens*, 10, 1020–1026.
- Kowal T, Pic S (1980). Productivity of the species *Achillea millefolium* in natural habitats. *Acta Agrobot*, 32, 91-100.

- Kremers RE (1921). The chemistry of the volatile oil of milfoil. *J Amer Pharm Assoc*, 10, 252-261.
- Krochmal A, Krochmal C (1973). *A Guide to the Medicinal Plants of the United States*. New York Times Book, New York.
- Krotkiewski M, Mondroukas K, Sjöström L, Sullivan L, Wettergvist H, Björntorp P (1979). Effects of long term physical training on body fat, metabolism and blood pressure in obesity. *Metabolism*, 28, 650.
- Kulan K, Göldeli Ö, Tuncer C (1994). Hafif hipertansiyon tanı ve tedavisi. *Hipertansiyon Bülteni*. 4, 3-10.
- Kumar KV, Das UN (1993). Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? *Free Radic. Res Commun*, 19, 59– 66.
- Kumar V, Khan MM, Kumar Khanna A, Singh R, Saxena JK, Singh RK (2008). Lipid lowering activity of *Anthocephalus indicus* root in hyperlipidemic rats. *Advance Access Publications*, 7, 3, 317-322.
- Kupchan SM (1975). Advances in the chemistry of tumor-inhibitory natural products. *Recent Advances Phytochem*, 9, 167-188.
- Lacaille D, Franck U, Wagner H (2001). Search for potential angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors from plants. *Phytomedicine*, 8, 47–52.
- Lalonde RT, Wong CF, Hofstead SJ, Morris CD, Gardner LC (1980). N-(2-methylpropyl)-(E,E)-2,4-decadienamide, A mosquito larvicide from *Achillea millefolium*. *J Chem Ecol*, 6, 35-48.
- Le KA TL (2007). Metabolic effects of fructose. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metabol. Care*, 10, 210–214.
- LeBlanc BW, Eggleston G, Sammataro D, Cornett C, Dufault R, Deeby T, Cyr ES (2009). Formation of hydroxymethylfurfural in domestic high-fructose corn syrup and its toxicity to the honeybee (*Apis mellifera*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57,16, 9369–9376.
- Lee KH, Ibuka T, Wu RY, Geissman TA (1977). Structure-antimicrobial activity relationships among the sesquiterpene lactones and related compounds. *Phytochemistry*, 16, 1177-1181.
- Lee MK, Miles PDG, Khoursheed M, Gao KM, Moossa AR, Olefsky MJ (1994). Metabolic effects of tioglitazone on fructose-induced insulin resistance in the rat. *Diabetes*, 43, 1435–1439.
- Lemmens-Gruber R, Marchart E, Rawnduzi P, Engel N, Benedek B, Kopp B (2006). Investigation of the spasmolytic activity of the flavonoid fraction of *Achillea millefolium* s.l. on isolated guinea-pig ilea. *Arzneimittelforschung*, 56, 582–588.

- Lemos VS, Freitas MR, Muller B, Lino YD, Queiroga CE, Cortes SF (1999). Diclein, a new nitric oxide and endothelium-dependent vasodilator flavonoid. *Eur J Pharmacol*, 386, 41–46.
- Leoncini G, Maresca M, Buzzi E (1989). Inhibition of the glycolytic pathway by methylglyoxal in human platelets. *Cell. Biochem Funct*, 7, 65–70.
- Levine R (1986). Monosaccharides in health and disease. *Annu Rev Nutr*, 6, 211-224.
- Levy J de B (1966). *Herbal Handbook for Everyone*. Faber and Faber, London.
- Lewi W (1753). *New Dispensatory* (Cited in McMurray, R. L. 1935. Volatile oil of *Achillea millefolium* Linne. *Amer J Pharm*, 107, 33-34.
- Lewis WH, Elvin-Lewis MPF (1977). *Medical Botany, Plants Affecting Man's Health*. Wiley, Toronto.
- Leyel CF (1972). *Culpepper's English Physician and Complete Herbal*. Wilshire Book, No. Hollywood, CA.
- Li WX, Cui CB, Cai B, Wang HY, Yao XS (2005). Flavonoids from *Vitex trifolia* L. inhibit cell cycle progression at G2/M phase and induce apoptosis in mammalian cancer cells. *J Asian Nat Prod Res*, 7, 615–626.
- Lockette W, Otsuka Y, Carretero O (1986). The loss of endothelium-dependent vascular relaxation in hypertension. *Hypertension*, 8, 61–66.
- Lucas CP, Estigarribia JA, Durga LL, Reaven GM (1985). Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension*, 7, 702.
- Luscher TF, Vanhoutte PM (1986). Endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, 8, 344–348.
- Lustig RH (2006). The 'skinny' on childhood obesity, How our western environment starves kids' brains. *Pediatr Ann*, 35, 12, 898-902.
- Macdonald I, Keyser A, Pacy D (1978). Some effects in man, of varying the load of glucose, sucrose, fructose or sorbitol on various metabolites in blood. *Am J Clin Nutr*, 31, 8, 1305-1311.
- Mackoff S, Dahl AO (1951). A botanical consideration of the weed oleoresin problem. *Minnesota Med*. 34, 1169, (Cited in Mitchell, J. C., and A. Rook. 1979. *Botanical Dermatology*. Greengrass, Vancouver).
- Magos GA, Mateos JC, Paez E, Fernandez G, Lobato C, Marquez C, Enriquez RG (2008). Hypotensive and vasorelaxant effects of the procyanidin fraction from *Guazuma ulmifolia* bark in normotensive and hypertensive rats. *J Ethnopharmacol*, 117, 58–68.

- Mahady GB, Pendland SL, Stoia A, Hamill FA, Fabricant D, Dietz BM, Chadwick LR (2005). In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytotherapy Research*, 19, 988–991.
- Malik VS, Schulze MB, Hu FB (2006). Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain, A systematic review. *Am J Clin Nutr*, 84, 2, 274–288.
- Martinez FJ, Rizza RA, Romero JC (1994). High-fructose feeding elicits insulin resistance, hyperinsulinism, and hypertension in normal mongrel dogs. *Hypertension*, 23, 4, 456–463.
- Martínez M (1996). *Las Plantas Medicinales de México* Botas, México.
- Martin-Smith M, Khatoon T (1963) . Biological activity of the terpenoids and their derivatives. *Prog. Drug Res*, 6, 279–346.
- Mathias CG, Maibach HI, Mitchell CJ (1979). Plant dermatitis patch test results 1975-1978. Note on *Juniperus* extract. *Contact Dermatitis*, 5, 336.
- Mayes PA (1993). Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr*, 58, 754–765.
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ (2001). Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*, 38, 1101–1106.
- McAllister Y (1980). Personal communication. R.R.2, Grande Prairie, Alberta.
- Medina RA, Owen GI (2002). Glucose transporters, expression, regulation and cancer. *Biol Res*, 35, 1, 9–26.
- Meehan B (1982). *Shell bed to shell midden*. Canberra, Australia, Australian Institute of Aboriginal Studies.
- Meister A, Anderson ME, Hwang O (1986). Intracellular cysteine, and glutathione delivery systems. *J Am Coll Nutr*, 5, 137–151.
- Mello MM, Pomeranz J, Moran P (2007). The Interplay of Public Health Law and Industry Self-Regulation, The Case of Sugar-Sweetened Beverage Sales in Schools. *Am J Public Health*, 98, 4, 595–604.
- Miller ER (1916). The chemistry of the oil of milfoil. *Bull. Univ. Wisconsin* 785 (Cited in Kremers, R. E. 1921. The chemistry of the volatile oil of milfoil. *J Amer Pharm Assoc*, 10, 252–261.
- Miller FM, Chow LM (1954). Alkaloids of *Achillea millefolium* L. I. Isolation and characterization of achilleine. *J Amer Chem Soc*, 76, 1353–1354.
- Mills S (1994) *The Complete Guide to Modern Herbalism*, Thorsons, Great Britain.

- Millsbaugh CF (1974). American Medicinal Plants. Dover Publishing, New York.
- Miraldi E, Ferri S, Mostaghimi V (2001). Botanical drugs and preparations in the traditional medicine of West Azerbaijan (Iran). *J Ethnopharmacol*, 75, 77–87.
- Mitscher LA (1975). Antimicrobial agents from higher plants. *Recent Advances in Phytochem*, 9, 243-282.
- Modak B, Contreras ML, Gonzalez-Nilo F, Torres R (2005). Structure–antioxidant activity relationships of flavonoids isolated from the resinous exudate of *Heliotropium sinuatum*. *Bio org Med Chem Lett*, 15, 309–312.
- Modan M, Holking H, Almang S (1985). Hyperinsulinemia, A link between hypertension obesity and glucose intolerance, *J Clin Invest*, 75, 809-812.
- Moerman DE (1977). American Medical Ethnobotany, A Reference Dictionary. Garland, New York.
- Molina-Hernandez MNP, Tellez-Alcantara MA, Diaz J, Perez Garcia JI, Olivera Lopez Jaramillo MT (2004). Anticonflic actions of aqueous extracts of flowers of *Achillea millefolium* L. vary according to the estrous cycle phases in Wistar rats. *Phytotherapy Research*, 18, 915–920.
- Mondon CE, Reaven GM (1988). Evidence of abnormalities of insulin metabolism in rats with spontaneous hypertension. *Metabolism*, 37, 303-305.
- Montanari T, Carvalho JE, Dolder H (1998). Antispermatic effect of *Achillea millefolium* L. in mice. *Contraception*, 58, 309–313.
- Montgomery R, Conway TW, Spector AA, Chappell D (2000). Biyokimya, Olgu Sunumlu Yaklaşım. Altıncı Baskı. Altan N, çeviri editörü. Palme Yayıncılık, Ankara. 175-204.
- Morell SF, Nagel R (2009). Worse than we thought the low down on high fructose corn syrup and agave “Nectar”. Spring, 44-52.
- Moreno LA, Rodriguez G (2007). Dietary risk factors for development of childhood obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 10, 3, 336-341.
- Mulligan GA, Bassett IJ (1959). *Achillea millefolium* complex in Canada and portions of the United States. *Canad J Bot*, 37, 73-79.
- Murnigsih T, Subeki H, Matsuura K, Takahashi M, Yamasaki O, Yamato Y, Maede K, Katakura M, Suzuki S, Kobayashi C, Yoshihara T (2005). Evaluation of the inhibitory activities of the extracts of Indonesian traditional medicinal plants against *Plasmodium falciparum* and *Babesia gibsoni*. *Journal of Veterinary Medical Science*, 67, 829–831.
- Murphy BJ, Washkurak AW, Tuana BS (1990). Dihydropyridine binding to the L-type Ca²⁺ channel in rabbit heart sarcolemma and skeletal muscle transverse-tubules, role of disulfide, sulfhydryl and phosphate groups. *Biochim Biophys Acta*, 1052, 333–339.

- Murphy EVA (1959). Indian Uses of Native Plants. Desert Printers, Palm Desert, CA. (Cited in Johnston, A. 1970. Blackfoot Indian utilization of the flora of the northwestern Great Plains. *Econ Bot*, 24, 301-324.
- Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, Ouyang X, Feig DI, Block ER, Herrera-Acosta J, Patel JM, Johnson RJ (2006). A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*, 290, 625–631.
- Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ (2005). Hypothesis, fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol*, 1, 80–86.
- Nakayama T, Kosugi T, Gersch M (2010). Dietary fructose causes tubulointerstitial injury in the normal rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*, 298, 712–720.
- Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M (1991). Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci USA*, 88, 10045-10048.
- Nandhini AAT, Balakrishnan SD, Anuradha CV (2002). Taurine improves lipid profile in rats fed a high fructose-diet. *Nutr Res*, 22, 343-354.
- Navarro-Cid J, Maeso R, Perez-Vizcaino F, Cachofeiro V, Ruilope LM, Tamargo J, Lahera V (1995). Effects of losartan on blood pressure, metabolic alterations, and vascular reactivity in the fructose-induced hypertensive rat. *Hypertension*, 26, 1074–1078.
- Navarro-Cid J, Maeso R, Perez-Vizcaino F, Casal MC, Cachofeiro V, Ruilope LM, Tamargo J, Lahera V (1996). Effects of antihypertensive drugs on blood pressure and metabolic alterations in the fructose-induced hypertensive rat. *J Hypertens*, 9, 669–674.
- Nemeth E, Bernath J (2008). Biological activities of yarrow species (*Achillea* spp.). *Curr Pharm Des*, 14, 3151–3167.
- Neumanns K (1752). *Chymiae Medical Dogmatico-Experimentalis* 2(3), 366-374 (Cited in McMurray, R. L. 1935. Volatile oil of *Achillea millefolium* Linne. *Amer J Pharm*, 107, 33-34.
- Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD (Eds.),(1996).Herbal Remedies, A Guide for Healthcare Professionals. *Pharmaceutical Press*, London.
- Nyby MD, Abedi K, Smutko V, Eslami P, Tuck ML (2007). Vascular angiotensin type 1 receptor expression is associated with vascular dysfunction, oxidative stress and inflammation in fructose-fed rats. *Hypertens Res*, 30, 451–457.
- Ochoa MC, Moreno-Aliaga MJ, Martinez-Gonzalez MA, Martinez A, Marti A(2007). Predictor factors for childhood obesity in a Spanish case-control study. *Nutrition*, 23, 5, 379-384.

- Oh H, Kang DG, Kwon JW, Kwon TO, Lee SY, Lee DB, Lee HS (2004). Isolation of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory flavonoids from *Sedum sarmentosum*. *Biol Pharm Bull*, 27, 2035–2037.
- Okazaki M, Zhang H, Yoshida Y, Ichino K, Nakayama S, Oguchi K (1994). Correlation between plasma fibrinogen and serum lipids in rats with hyperlipidemia induced by cholesterol free-high fructose or high cholesterol diet. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 40, 479–489.
- Oliver FJ, de la Rubia G, Feener EP, Lee ME, Loeken MR, Shiba T, Quertermous T, King GL (1991). Stimulation of endothelin-1 gene expression by insulin in endothelial cells. *J Biol Chem*, 266, 23251–23256.
- Onat A, Doğan Y, Uyarel H (2002). Erişkinlerimizde kan basıncı ve kontrol altında tutulması yönünde gelişme. *Türk Kardiyoloji Dern Arş*, 30, 749-757.
- Oparil S, Calhoun DA (1997). High Blood Pressure. Dale DC, Fedrman DD(ed), Scientific American Medicine, New York, *Scientific American*, 1, 3, 1-14.
- Oswiecimska M (1973). Chemotaxonomic investigations of an azulene Achi Uea. *Herba Polon*, 19, 207-215.
- Oswiecimska M (1974). Korrelation zwischen Chromosomenzahl und Prochamazulenen Achillia von Osteuropa. *PI Med*, 25, 389-395.
- Özkan M (2008). Afyonkarahisar ili Dinar ilçesi 40 yaş ve üzeri popülasyonda hipertansiyon prevalansı ve ilişkili faktörlerin araştırılması. Afyonkarahisar Üniversitesi Sağlık Bil. Ens. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. Tez No 2008-039.
- Pailer M, Kump WG (1959). Ber die Isolierung des Achilleins aus *Achillea millefolium* L.und dessen Identifizierung als Betonicin. *Monatsh. Chem*, 90, 396-401.
- Pailer M, Kump WG (1960). Fiber die Untersuchung basischer Inhaltsstoffe von *Achillea*-Arten. *Arch Pharm*, 293, 646-654.
- Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA (1993). Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium- dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation*, 87, 1468–1474.
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE (1990). Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*, 323, 22–27.
- Park SK, Meyer TW (1992) . The effects of fructose feeding on glomerular structure in the rat. *J Am Soc Nephrol*, 3, 1330–1332.
- Parker K, Salas M, Nwosu VC (2010). High fructose corn syrup, Production, uses and public health concerns. *Biotechnology and Molecular Biology Review*, 5, 5, 71-78.

- Parks EJ, Hellerstein MK (2000). Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia, historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr*, 71, 412–433.
- Parks EJ, Skokan LE, Timlin MT, Dingfelder CS (2008). Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. *J Nutr*, 138, 1039–1046.
- Penicaud L, Berthault MF, Morin J, Dubar M, Ktorza A, Ferre P (1998). Rilmenidine normalizes fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *J Hypertens Suppl*, 16, 45–49.
- Peredo HA, Mayer MA, Rodriguez Fermepin M, Grinspon D, Puyo AM (2006). Oral treatment and in vitro incubation with fructose modify vascular prostanoid production in the rat. *Auton Autacoid Pharmacol*, 26, 15–20.
- Perez del Villar C, Garcia Alonso CJ, Feldstein CA, Juncos LA, Romero JC (2005). Role of endothelin in the pathogenesis of hypertension. *Mayo Clin Proc*, 80, 84–96.
- Philadelphia A (1928). Eine bullose Hauterkrankung, hervorgerufen durch *Achillea millefolium*. *Wien. Klin. Wochenschr.* 41, 88. (Cited in Mitchell, J, and A. Rook. 1979. *Botanical Dermatology*. Greengrass, Vancouver).
- Phillips SA, Mirrlees D, Thornalley PJ (1993). Modification of the glyoxalase system in streptozotocin-induced diabetic rats. Effect of the aldose reductase inhibitor statil. *Biochem Pharmacol*, 46, 805–811.
- Pinder AR (1960). *The Chemistry of the Terpenes*. Wiley, New York.
- Pires JM, Mendes FR, Negri G, Duarte-Almeida JM, Carlini EA (2009). Anti nociceptive peripheral effect of *Achillea millefolium* L. and *Artemisia vulgaris* L, both plants known popularly by brand names of analgesic drugs. *Phytother Res*, 23, 212–219.
- Poli G, Dianzani MU, Cheeseman KH, Slater TF, Lang J, Esterbauer H (1985). Separation and characterization of the aldehydic products of lipid peroxidation stimulated by carbon tetrachloride or ADP-iron in isolated rat hepatocytes and rat liver microsomal suspensions. *Biochem J*, 227, 629–638.
- Popescu, H, Winand H (1977). Volatile oil from the inflorescence of *Achillea millefolium* L. from the Cluj district. *Clujul Med*, 50, 7840.
- Popescu H, Katz E (1978). Volatile oil of *Achillea millefolium* L. inflorescence in Salaj County. *Farmacia*, 26, 51-54.
- Prasad KN, Yang B, Dong X, Jiang G, Zhang H, Xie H, Jiang Y (2009). Flavonoid contents and antioxidant activities from *Cinnamomum* species. *Innovative Food Sci Emerg Technol*, 10, 627–632.

- Puyo AM, Mayer MA, Cavallero S, Donoso AS, Peredo HA (2004). Fructose overload modifies vascular morphology and prostaglandin production in rats. *Auton Autacoid Pharmacol*, 24, 29–35.
- Racz-Kotilla E, Adam S, Calin D (1968). Protective effect of certain antiulcer medicines associated with azulene on experimental gastric ulcers. *Rev Med (Targu-Mures)*, 14, 331-334.
- Racz-Kotilla ES, Racz G (1969). New considerations on the content of volatile oil and azulenes of *Achillea millefolium* L. *Rev. Roum. Biol Ser Bot*, 14, 345-348.
- Rao RH (1994). Effects of angiotensin II on insulin sensitivity and fasting glucose metabolism in rats. *Am J Hypertens*, 7, 655– 660.
- Rattigan S, Clark MG, Barrett EJ (1999). Acute vasoconstriction induced insulin resistance in rat muscle in vivo. *Diabetes*, 48, 564–569.
- Rayner CK, Park HS, Wishart JM, Kong M, Doran SM, Horowitz M (2000) Effects of intraduodenal glucose and fructose on antropyloric motility and appetite in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 278, 360–366.
- Reaven G (2005a). Insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease, the end of the beginning. *Circulation*, 112, 20, 3030-3032.
- Reaven GM (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, 1595–1607.
- Reaven GM (2005b). The insulin resistance syndrome, definition and dietary approaches to treatment. *Ann Rev Nutr*, 25, 391- 406.
- Reaven GM, Ho H, Hoffman BB (1988) Attenuation of fructose induced hypertension in rats by exercise training. *Hypertension*, 12, 129–132.
- Rebrin K, Steil GM, Getty L, Bergman RN (1995). Free fatty acid as a link in the regulation of hepatic glucose output by peripheral insulin. *Diabetes*, 44, 1038–1045.
- Rees DD, Palmer RM, Moncada S (1989). Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci*, 86, 3375–3378.
- Reid DH (1958). Azulene and related substances. The Chemical Society (London), *Special Publication*. 12, 69-83.
- Reiser S (1985). Effects of dietary sugars in metabolic risk factors associated with heart disease. *Nutr Health*, 3, 203–216.
- Reiser S, Hallfrisch J (1977). Insulin sensitivity and adipose tissue weight of rats fed starch or sucrose diets ad libitum or in meals. *J Nutr*, 107, 147–155.
- Reiser S, Powell AS, Scholfield DJ, Panda P, Fields M, Canary JJ (1989). Day-long glucose, insulin, and fructose responses of hyperinsulinemic and nonhyperinsulinemic

- men adapted to diets containing either fructose or high-amylose cornstarch. *Am J Clin Nutr*, 50, 1008–1014.
- Richey JM, Si X, Halter JB, Webb RC (1998). Fructose perfusion in rat mesenteric arteries impairs endothelium-dependent vasodilation. *Life Sci*, 62, 55–62.
- Rizkalla SW, Boillot J, Tricottet V (1993). Effects of chronic dietary fructose with and without copper supplementation on glycaemic control, adiposity, insulin binding to adipocytes and glomerular basement membrane thickness in normal rats. *Br J Nutr*, 70, 199–209.
- Rodriguez E, Mitchell JC (1976). Biological activities of sesquiterpene lactones. *Phytochemistry*, 15, 1573.
- Roland AE, Smith EC (1969). The Flora of Nova Scotia. The Nova Scotia Museum, Halifax, N.S.
- Rosen P, Ohly P, Gleichmann H (1997). Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-fed rat. *J Hypertens*, 15, 31–38.
- Ross AP, Bartness TJ, Mielke JG, Parent MB (2009). A high fructose diet impairs spatial memory in male rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92, 410–416.
- Ruediger E (2010). High Fructose Corn Syrup http://cosmos.ucdavis.edu/archives/2010/cluster7/Ruediger_Erik_YFMS.pdf.
- Ruiz-Matute AI, Weiss M, Sammataro D, Finely J, Sanz ML (2010). Carbohydrate composition of high-fructose corn syrups (YFMS) used for bee feeding, Effect on honey composition. *J Agric Food Chem*, 58, 7317–7322.
- Ruminska A (1970). Relation between the age of *Achillea millefolium* (yarrow) and its contents of azulene and oils. *Acta Agrobot*, 23, 53-71..
- Rutledge AC, Adeli K (2007). Fructose and the metabolic syndrome, pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutr Rev*, 65, 13-23.
- Rücker G, Neugebauer MN, Kiefer A (1994). Quantitative Bestimmung von α -Peroxyachifolid in der Schafgarbe durch HPLC mit amperometrischer Detektion. *Pharmazie*, 49, 167–169.
- Rücker G, Manns D, Breuer J (1991). Peroxide als Pflanzeninhaltsstoffe. 8. Mitt. Guaianolid-Peroxide aus der Schafgarbe, *Achillea millefolium* L., Auslöser der Schafgarbendermatitis. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, 324, 979–981.
- Sambandam N, Lim F, Cam CM, Rodrigues B (1997). Cardiac heparin-releasable lipoprotein lipase activity in fructose-hypertensive rats, effect of coronary vasodilation. *J. Cardiovas. Pharmacol*, 30, 110–117.

- Samir PD, Sana IP (2004) Lexi-Comp'Sc linician's Guide Series, Klinisyenle İçin Laboratuvar Tıbbi Rehberi, Pratik Yaklaşımlar. Ulukaya E, çeviri editörü. Nobel & Güneş, 325-340.
- Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-Garcia P, Soto V, Avila- Casado C, Vega-Campos IP, Nakagawa T, Zhao L, Franco M, Johnson RJ (2008). Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*, 294, 710–718.
- Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Jimenez A, Bautista P, Cristobal M, Nepomuceno T, Soto V, Avila-Casado C, Nakagawa T, Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Franco M (2007). Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 292, 423–429.
- Sato Y, Ito T, Udaka N (1996). Immunohistochemical localization of facilitated-diffusion glucose transporters in rat pancreatic islets. *Tissue Cell*, 28, 637–643.
- Schiffrin EL (1994). The endothelium and control of blood vessel function in health and disease. *Clin Invest Med*, 17, 602–620.
- Schwartz MW, Baskin DG, Kaiyala KJ, Woods SC (1999). Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr*, 69, 4, 584-596.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr (2000). Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404, 6778, 661-671.
- Schwarz JM, Neese RA, Schakleton C, Hellerstein MK (1993). De novo lipogenesis during fasting and oral fructose ingestion in lean and obese hyperinsulinemic subjects. *Diabetes*, 42, 39.
- Schwarz J-M, Neese RA, Turner SM, Nguyen C, Hellerstein MK (1994). Effect of fructose ingestion on glucose production (GP) and de novo lipogenesis (DNL) in normal and hyperinsulinemic obese humans. *Diabetes*, 43,52.
- Sellers MM, Stallone JN (2008). Sympathy for the devil, the role of thromboxane in the regulation of vascular tone and blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 294, 1978–1986.
- Sertie JA, Basile AC, Panizza S, Matida AK, Zelnik R (1990). Anti-inflammatory activity and sub-acute toxicity of artemetin. *Planta Med*, 56, 36–40.
- Seyrek N (1999). Hipertansiyon Tanımı, Sıklığı ve Ölçümü. III. Milenyumda Hipertansiyon Tedavisi. 88-93.
- Shalabi A, Verzar-Petri G (1979). Cytological conditions and composition of essential oil of the Hungarian milfoil herba. *PI Med*, 36, 291.
- Sharma M (2006). School-based interventions for childhood and adolescent obesity. *Obez Rev*, 7, 3, 261-269.

Shelmire B (1939). Contact dermatitis from weeds, Patch testing with their oleoresins. *J Amer Med Assoc*, 113, 1085 and unpublished table accompanying reprints (Cited in Mitchell, J, and A. Rook. 1979. Botanical Dermatology. Greengrass, Vancouver).

Shinozaki K, Ayajiki K, Nishio Y, Sugaya T, Kashiwagi A, Okamura T (2004). Evidence for a causal role of the reninangiotensin system in vascular dysfunction associated with insulin resistance. *Hypertension*, 43, 255–262.

Shinozaki K, Kashiwagi A, Nishio Y, Okamura T, Yoshida Y, Masada M, Toda N, Kikkawa R (1999). Abnormal biopterin metabolism is a major cause of impaired endothelium-dependent relaxation through nitric oxide/O₂-imbalance in insulin-Resistant rat aorta. *Diabetes*, 48, 2437–2445.

Smith C, Marks AD, Lieberman M. Marks\ Temel Tıbbi Biyokimyası, Klinik Yaklaşım. İkinci Baskı. İnal ME, Atik U, Aksoy N, Haşimi A, Çeviri Editörleri (2007). Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara. 473-577.

Smolenski SJ, Bell CL, Bauer L (1967). The isolation of achillin from *Achillea millefolium*. *Lloydia*, 30, 144-149.

Song D, Arikawa E, Galipeau D, Battell M, McNeill JH (2004). Androgens are necessary for the development of fructose induced hypertension. *Hypertension*, 43, 667–672.

Souza de P, Gasparotto Jr. A, Crestania S, Stefanello MEA, Marques MCA, Silva-Santos JE, Kassuyaa CAL (2011). Hypotensive mechanism of the extracts and artemetin isolated from *Achillea millefolium* L.(Asterace) in rats. *Phytomedicine*, article in press.

Stamler J, Rhomberg P, Schoenberg JA (1975). Multivariate analysis of the relationship of seven variables to blood pressure, findings of the Chicago Heart Association detection project in industry 1967-1972. *J Chron Dis*, 28, 527.

Stamler R (1991). Implications of the INTER SALT study. *Hypertension*, 17, 16–20.

Stanhope KL, Griffen SC, Bair BR, Swarbrick MM, Keim NL, Havel PJ (2008). Twenty-four-hour endocrine and metabolic profiles following consumption of high-fructose corn syrup-, sucrose-, fructose-, and glucose sweetened beverages with meals. *Am J Clin Nutr*, 87, 1194–1203.

Stanhope KL, Havel PJ (2008). Fructose consumption, potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol*, 19, 1, 16-24.

Steil GM, Rebrin K, Mittelman SD, Bergman RN (1998). Role of portal insulin delivery in the disappearance of intravenous glucose and assessment of insulin sensitivity. *Diabetes*, 47, 714–720.

Sticher O (1977). Plant mono- di- and sesquiterpenoids with pharmacological or therapeutical activity, pp. 137-176. In H. Wagner, and P. Wolff, eds., *New Natural*

Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity. Springer-Verlag, New York.

Stojanović G, Radulović N, Hashimoto T, Palić R (2005). In vitro antimicrobial activity of extracts of four *Achillea* species, The composition of *Achillea clavennae* L. (Asteraceae) extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 101, 185–190.

Storlien LH, Oakes ND, Pan DA, Kusunoki M, Jenkins AB (1993). Syndromes of insulin resistance in the rat. Inducement by diet and amelioration with benfluorex. *Diabetes*, 42, 457–462.

Stout RW, Bierman EL, Ross R (1975). Effect of insulin on proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res*, 36, 319.

Sun CL, Hanig JP (1983). Vascular reactivity to adrenergic agents and neuronal and vascular catecholamine levels in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacology*, 27, 319–324.

Surya PP, Das UN, Koratkar R, Sangeetha SP, Ramesh G (1990). Free radical generation, lipid peroxidation and essential fatty acids in uncontrolled essential hypertension. Prostaglandins Leukot. *Essent Fatty Acids*, 41, 27–33.

Suzuki K, Islam KN, Kaneto H, Ookawara T, Taniguchi N (2000). The contribution of fructose and nitric oxide to oxidative stress in hamster islet tumor (HIT) cells through the inactivation of glutathione peroxidase. *Electrophoresis*, 21, 285–288.

Szczawinski AF, Turner NJ (1978) . Edible Garden Weeds of Canada. National Museum Natural Sciences, Ottawa.

Takagawa Y, Berger ME, Hori MT, Tuck ML, Golub MS (2001). Long-term fructose feeding impairs vascular relaxation in rat mesenteric arteries. *Am J Hypertens*, 14, 811–817.

Tam CS, Garnett SP, Cowell CT, Campbell K, Cabrera G, Baur LA (2006). Soft drink consumption and excess weight gain in Australian school students, Results from the Nepean study. *Int J Obes*, 30, 7, 1091-1093.

Tappy L, Le KA, Tran C, Paquot N (2010). Fructose and metabolic diseases, New findings, new questions. *Nutrition*, 26, 1044–1049.

Teff K, Elliott S, Tschoep M (2002). Consuming high fructose meals reduces 24 hour plasma insulin and leptin concentrations, does not suppress circulating ghrelin, and increases postprandial and fasting triglycerides in women. *Diabetes*, 1, 1672.

Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, Townsend RR, Keim NL, D'Alessio D, Havel PJ (2004) Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2963–2972.

- Teske M , Trentini AMM (1997). (Ed.), *Compêndio de Fitoterapia*. Curitiba, Herbarium.
- Thirunavukkarasu V, Anitha Nandhini AT, Anuradha CV (2004). Effect of alpha-lipoic acid on lipid profile in rats fed a high-fructose diet. *Exp Diabetes Res*, 5, 195-200.
- Thomas CY (1985). Sugar, Threat or Challenge? Chapter 3. Structure of the YFMŞ Industry. International Development Research Centre. Head Office, 60 Queen Street, Ottawa, Canada.
- Thomson WAR (1978). *Medicines from the Earth. A Guide to Healing Plants*. McGraw-Hill, New York.
- Thorburn AW, Storlien LH, Jenkins AB, Khouri S, Kraegen EW (1989). Fructose-induced in vivo insulin resistance and elevated plasma triglyceride levels in rats. *Am J Clin Nutr*, 49, 1155–1163.
- Thornalley PJ (1993). Modification of the glyoxalase system in disease processes and prospects for therapeutic strategies. *Biochem Soc Trans*, 21, 531– 534.
- Tillyaev KS, Khalmatov KK, Primukhamedov I, Talipova MA (1973). Chemical characteristics of the common yarrow growing in Uzbekistan. *Rastit Resur*, 9, 58-62.
- Tobe JH (1969). *Proven Herbal Remedies_9* Provoker Press, St. Catharines, Ontario.
- Tobey TA, Mondon CE, Zavaroni I, Reaven GM (1982) Mechanism of insulin resistance in fructose-fed rats. *Metabolism*, 31, 608–612.
- Toprak A (2007). Türk Şeker Sanayiinde Maliyet ve Verimlilik, Kamu ve Özel Sektöre Ait İşletmeler Arası Bir Karşılaştırma. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi.14.
- Tordoff MG, Alleva AM (1990). Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight. *Am J Clin Nutr*, 51, 963–969.
- Türk N, Süner A (2008). Hipertansif olgularda non-farmakolojik yöntem ve antihipertansif ilaç kullanımının analizi. *Göztepe Tıp Dergisi*, 23, 4, 133-142.
- Uchida K, Stadtman ER (1993). Covalent attachment of 4-hydroxynonenal to glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *J Biol Chem*, 268, 9, 6388– 6393.
- Uchida T, Okumura K, Ito T, Kamiya H, Nishimoto Y, Yamada M, Tomida T, Matsui H, Hayakawa T (2002). Quinapril treatment restores the vasodilator action of insulin in fructosehypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 29, 381–385.
- Unlü M, Daferera D, Dönmez E, Polissiou M, Tepe B, Sökmen A (2002). Compositions and the in vitro antimicrobial activities of the essential oils of *Achillea setacea* and *Achillea teretifolia* (Compositae). *Journal of Ethnopharmacology*, 83, 117–121.

- US Department of Agriculture, Economic Research Service. (accessed 11 May 2004). Food Consumption (per capita) data system, sugars/sweeteners. 2002. Internet, <http://www.ers.usda.gov/Data/FoodConsumption/> .
- Usmanghani K, Saaed A, Alam MT (1997). *Indusynic Medicine*, University of Karachi Press, Karachi, 82-83.
- Uysal M, Bulur H, Sener DO (1986). H. Lipid peroxidation in patients with essential hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 24, 474–476.
- Valant K (1978). Charakteristische Flavonoid glykoside und verwandtschaftliche Gliederung der Gattung *Achillea*. *Naturwissenschaften*, 65, 437-438.
- Valant K, Besson E, Chopin J (1980). Isoorientin 7,3-dimethylether, a new C-glycosylflavone from *Achillea cretica*. *Phytochemistry*, 19, 156.
- Van Itallie TB, (1985). Health implications of over-weight and obesity in the United States. *Am Intern Med*, 103, 983.
- Van Meeuwen JA, Korthagen N, De Jong PC, Piersma AH, van den Berg M (2007). (Anti)estrogenic effects of phytochemicals on human primary mammary fibroblasts, MCF-7 cells and their co-culture. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 221, 372–383.
- Vasdev S, Barrett B, Longerich L, Ford CA (1996a). Ethanol-Induced Hypertension, The Role of Acetaldehyde. In, Dhalla NS, Editor. *Pathophysiology of heart failure*. Norwell, MA, USA, Kluwer Academic Publishers. 77– 93.
- Vasdev S, Ford CA, Longerich L, Gadag V, Wadhawan S (1998a). Role of aldehydes in fructose induced hypertension. *Mol Cell Biochem*, 181,1–9.
- Vasdev S, Ford CA, Longerich L, Parai S, Gadag V, Wadhawan S (1998b). Aldehyde induced hypertension in rats, prevention by N-acetyl cysteine. *Artery*, 23, 10–36.
- Vasdev S, Ford CA, Parai S, Longerich L, Gadag V (2000a). Dietary a-lipoic acid supplementation lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*, 18, 567– 573.
- Vasdev S, Ford CA, Parai S, Longerich L, Gadag V (2000b). Dietary lipoic acid supplementation prevents fructose-induced hypertension in rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 10, 339– 346.
- Vasdev S, Ford CA, Parai S, Longerich L, Gadag V (2001). Dietary vitamin C Supplementation lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Mol Cell Biochem*, 218, 97–103.
- Vasdev S, Gill V, Parai S, Longerich L, Gadag V (2003). Dietary vitamin E supplementation lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Mol Cell Biochem*, 238, 111– 117.

- Vasdev S, Gill V, Parai S, Longerich L, Gadag V(2002). Dietary vitamin E and C supplementation prevents fructose induced hypertension in rats. *Mol Cell Biochem*, 241, 107– 114.
- Vasdev S, Longerich L, Ford CA (1997). Role of Aldehydes in Hypertension. In, Sharma BK, Takeda N, Ganguly NK, Singal PK, Editors. *Adaptation Biology and Medicine*, 1, 326– 339.
- Vasdev S, Mian T, Ford CA, Longerich L, Parai S (1996b). Role of endogenous aldehydes in spontaneously hypertensive and disulfiram-induced hypertensive rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 6, 130 – 140.
- Vasdev S, Prabhakaran VM, Whelan M, Ford CA, Longerich L, Parai S (1994). Fructose-induced hypertension, hypertriglyceridemia and elevated cytosolic calcium in rats, prevention by Deuterium oxide. *Artery*, 21, 3, 124–147.
- Vason RS, Larson MG, Leip EP (2001). Assesment of frequency of progression to hypertension in non hypertensive participans in the framingham heart study. *Lancet*, 358, 1682-1686.
- Vasudevan H, Xiang H, McNeill JH (2005) Differential regulation of insulin resistance and hypertension by sex hormones in fructose-fed male rats. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*, 289, 1335–1342.
- Verma S, Bhanot S, McNeill JH (1994). Antihypertensive effects of metformin in fructose-fed hyperinsulinemic, hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 271, 1334–1337.
- Verma S, Bhanot S, McNeill JH (1995). Effect of chronic endothelin blockade in hyperinsulinemic hypertensive rats. *Am J Physiol*, 269, 2017–2021.
- Verma S, Bhanot S, McNeill JH (1999). Sympathectomy prevents fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension. *Eur J Pharmacol*, 373, 1–4.
- Verma S, Yao L, Dumont AS, McNeill JH (2000) Metformin treatment corrects vascular insulin resistance in hypertension. *J Hypertens*, 18, 1445–1450.
- Verzar-Petri G, Shalaby AS (1977a). Incorporation of radioactivity from sodium acetate-2-14C into the volatile oil of *Achillea millefolium* L. The biosynthesis of certain terpene components. *Acta Pharm Hung*, 47, 173.
- Verzar-Petri G, Cuong BN, Tamas J, Radics L, Ujszaszi K (1979a). The main azulenogenous sesquiterpene lactones of *Achillea millefolium* L. ssp. *collina* as compounds in the plant kingdom. *PI Med*, 36, 273-274.
- Verzar-Petri G, Cuong BN, Tamas J, Radics L, Ujszaszi K (1979b). Isolation of azulene from yarrow oil (*Achillea millefolium* L. species complex) and its identification. *Herba Hung*, 18, 83-95.

- Verzar-Petri G, Shalaby AB (1977b). Volatile oil production and formation in *Achillea millefolium* ssp. *Collina Becker* (*A. collina* Becker). *Acta Agron Acad Sci Hung*, 26, 337-342.
- Virkamäki A, Korshennikova E, Seppälä-Lindroos A (2001). Intramyocellular lipid is associated with resistance to in vivo insulin actions on glucose uptake, antilipolysis, and early insulin signaling pathways in human skeletal muscle. *Diabetes*, 50, 2337–2343.
- Vogel VJ (1970). *American Indian Medicine*. Univ. Oklahoma Press, Norman.
- Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Michels BH (2008). Dietary fructose consumption among US children and adults; The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape Journal of Medicine*, 10, 160.
- Wade A (1977). *Martindale, The Extra Pharmacopeia*, 27th ed. Pharmaceutical Press, London.
- Wagner E (1941). Saponins from domestic (German) plants. *Seifensieder-Ztg*, 68, 35.
- Wagner H (1993). Leading structures of plant origin for drug development. *Ethnopharmacol*, 38, 105–112.
- Wall ME, Fenske CS, Garvin JW, Willaman JJ, Jones Q, Schubert BG, Gentry HS (1959). Steroidal saponin LV. Survey of plants for steroidal saponin and other constituents. *J Amer Pharm Assoc*, 48, 695-722.
- Wang CC, Chang SC, Inbaraj BS, Chen BH (2010). Isolation of carotenoids, flavonoids and polysaccharides from *Lycium barbarum* L. And evaluation of antioxidant activity. *Food Chem*, 120, 184–192.
- Weiner MA (1972). *Earth Medicine--Earth Food. Plant Remedies, Drugs, and Natural Foods of the North American Indians*. Collier MacMillan, London.
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S (2001). Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes, close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 86, 1930–1935.
- Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, Roccella EJ, Stout R, Vallbona C, Winston MC, Karimbakas J (2002). Primary prevention of hypertension, clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*, 288, 1882– 1888.
- Whitehead CC, Mc Nab JRN, Griffin HD (1981). The effects of low dietary concentrations of saponin on liver lipid accumulation and performance in laying hens. *Br Poult Sci*, 22, 3, 282- 288.
- WHO-ISH Guidelines Subcommittee (1999). WHO International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*, 17, 151-183.

- Wiemer G, Scholkens BA, Becker RH, Busse R (1991). Ramiprilat enhances endothelial autacoid formation by inhibiting breakdown of endothelium-derived bradykinin. *Hypertension*, 18, 558–563.
- Wolf A, Bray GA, Popkin BM (2008). A short history of beverages and how our body treats them. *Obes Rev*, 9, 2, 151-164.
- Wolpert HA, Steen SN, Istfan NW, Simonson DC (1993). Insulin modulates circulating endothelin-1 levels in humans. *Metabolism*, 42, 1027–1030.
- Woods SC, Chavez M, Park CR (1996). The evaluation of insulin as a metabolic signal influencing behavior via the brain. *Neurosci Biobehav Rev*, 20, 139–144.
- Wu L, Juurlink BHJ (2002). Increased methylglyoxal and oxidative stress in hypertensive vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 39, 809–814.
- Yaesh S, Jamal Q, Khan AU, Gilani AH (2006). Studies on hepatoprotective, anti-spasmodic and calcium antagonist activities of the aqueous-methanol extract of *Achillea millefolium*. *Phytother Res*, 20, 546–551.
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K (2002) Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 8, 1288-1295.
- Yanagisawa-Miwa A, Ito H, Sugimoto T (1990). Effects of insulin on vasoconstriction induced by thromboxane A₂ in porcine coronary artery. *Circulation*, 81, 1654–1659.
- Yaskonis YA (1971). Biological and biochemical characteristics of yarrow, Part 2. Biochemical characteristics. *Trudy Akad. Nauk. Litovsk. SSR Ser*, 81-87 (Biol. Abstr. 53, 27897).
- Yesevi N, Budak S, Karaaslan S (2003). Hipertansiyonda Nifedipin GITS tedavisinin plazma fibronojeni, üriner potasyum atılımı ve kalp hızı üzerine etkileri. *Haseki Tıp Bülteni*, 41, 13.
- Zaidi NF, Lagenaur CF, Abramson JJ, Pessah I, Salama G (1989). Reactive disulfides trigger Ca²⁺ release from sarcoplasmic reticulum via an oxidation reaction. *J Biol Chem*, 264, 21725–21736.
- Zammit VA, Waterman IJ, Topping D, McKay G (2001). Insulin stimulation of hepatic triacylglycerol secretion and the etiology of insulin resistance. *J Nutr* 131, 2074-2077.
- Zavaroni I, Sander S, Scott S, Reaven GM (1980). Effect of fructose feeding on insulin secretion and insulin action in the rat. *Metabolism*, 29, 970–973.
- Ziegler E (1967). Secular changes in the stature of adults and the secular trend of modern sugar consumption. *Z Kinderheilkd*, 99, 146–166.

ÖZGEÇMİŞ

Uzm. Ecz. Nojdar Gonca Bozkurt 1975 yılında Van'ın Başkale ilçesinde doğdu. İlköğrenimini Van İnönü İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimini Vangözü Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 1996 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldu. Aynı üniversitenin Farmakoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisansını tamamladıktan sonra 1999 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde Eczacı olarak çalışmaya başladı. 2004 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda doktora öğrenimi yapmaya hak kazandı. 2006 yılında hastane eczacılığı görevinden eczane eczacılığı yapmak için ayrıldı. Halen bu görevine devam etmektedir. Van Eczacı Odası Haysiyet Divanı üyesidir. Yabancı dili İngilizcedir. Evli ve üç çocuk annesidir