

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**CD36 VE LİPİD PEROKSİDASYONUNA DİYETLE ALINAN TEK Lİ  
DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİ, DOYMUŞ YAĞ ASİTLERİ VE FRUKTOZUN  
ETKİSİ**

Dyt. Hacer YALÇIMIN ÖCAL

Beslenme Bilimleri Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA  
2019

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**CD36 VE LİPİD PEROKSİDASYONUNA DİYETLE ALINAN TEKLİ  
DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİ, DOYMUŞ YAĞ ASİTLERİ VE FRUKTOZUN  
ETKİSİ**

**Dyt. Hacer YALÇIMIN ÖCAL**

**Beslenme Bilimleri Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL**

**ANKARA  
2019**

## ONAY SAYFASI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

CD36 VE LİPİD PEROKSİDASYONUNA DİYETLE ALINAN TEKLİ DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİ,

DOYMUŞ YAĞ ASİTLERİ VE FRUKTOZUN ETKİSİ

Öğrenci: Hacer YALÇIMIN ÖCAL

Danışman: Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL

Bu tez çalışması 20.08.2019 tarihinde jürimiz tarafından "Beslenme Bilimleri Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:**

Doç. Dr. Alev KESER

Ankara Üniversitesi

(imza)

**Tez Danışmanı:**

Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL

Hacettepe Üniversitesi

(imza)

**Üye:**

Dr. Öğr. Üyesi Merve TENGİLİMOĞLU METİN

Hacettepe Üniversitesi

(imza)

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

27 Ağustos 2019

Prof. Dr. Diclehan Orhan

Enstitü Müdürü

(imza)

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

20/08/2019

(İmza)

Hacer YALÇIMIN ÖCAL

1

<sup>1</sup>“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü veya fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü veya fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlerle ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü veya fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

\* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

  
Hacer YALÇIMIN ÖCAL

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana emek veren, tecrübesini, bilgisi, zamanını ve manevi desteğini esirgemeyen kıymetli danışman hocam sayın Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL'a,

Tezimin laboratuvar çalışmaları boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Dyt. Funda TAMER, Uzm. Dyt. Elif ULUĞ, Uzm. Dyt. Betül KİŞİOĞLU ve Uzm. Dyt. Mahmut BODUR 'a,

Her zaman yanımda olan ve beni her anımda destekleyen sevgili annem, babam, kardeşlerim ve yakın arkadaşlarıma,

Bu süreçte her ihtiyaç duyduğum anda yanımda olan, destek ve yardımlarını esirgemeyen eşim Yunus ÖCAL 'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.  
Araş. Gör. Hacer YALÇIMİN ÖCAL

## ÖZET

**YALÇIMİN ÖCAL, H., CD36 ve Lipid Peroksidasyonuna Diyetle Alınan Tekli Doymamış Yağ Asitleri, Doymuş Yağ Asitleri ve Fruktozun Etkisi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme Bilimleri Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2019.**

Artmış rafine şeker tüketimi, yüksek miktarlarda doymuş yağ asitleri alımı ve yağ içeriği yüksek diyetlerle beslenme sonucu vücutta oksidan stresin etkilendiği güncel çalışmalarda bildirilmektedir. Pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidatif hasar, lipid peroksidasyonu böylece kronik hastalıklara yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı, farelerin plazma ve dokularında tekli doymamış yağ asitleri (MUFA), doymuş yağ asitleri (SFA) ve fruktozdan zengin diyetlerin lipid peroksidasyonu ve CD36 üzerine etkilerini araştırmaktır. Örneklerin alındığı çalışmada C57Bl/6 cins sekiz haftalık erkek fareler 2 hafta süren standardizasyon sonrasında kontrol grubu ile MUFA, SFA veya fruktozdan zengin beslenen gruplar olarak 4 gruba ayrılmıştır. Fareler 15 haftalık diyet müdahalesinin ardından sakrifiye edilmiş, kan ve dokuları alınmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, kontrol grubuna kıyasla SFA'dan zengin beslenen grupta plazma ve dokularda lipid peroksidasyonu belirteci TBARS (Tiyobarbitürik asit) seviyelerinin daha yüksek olduğu ( $p>0,05$ ), MUFA ile beslenen grupta ise daha düşük olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Fruktozdan zengin beslenen grupta ise plazma ve dokularda TBARS seviyelerinde farklılık olmadığı ( $p>0,05$ ) saptanmıştır. Ayrıca yapılan ELISA analiz sonuçlarına göre kontrol grubuna kıyasla SFA ve fruktozdan yüksek beslenme ile kalp ve plazmada CD36 seviyelerinin daha yüksek olduğu, MUFA grubunda ise daha düşük olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Kalp dokusunda yapılan Western Blot analiz sonuçlarına göre fruktoz grubunda CD36 reseptör seviyesi daha yüksekken MUFA grubunda daha düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Sonuçlar kronik hastalıkların korunması ve tedavisinde ulusal ve uluslararası rehberlere göre fruktoz ve SFA tüketiminin azaltılması ile MUFA tüketiminin artırılarak dengelenmesinin faydalı etkileri olabileceğini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Lipid peroksidasyonu, CD36, tekli doymamış yağ asitleri, doymuş yağ asitleri, fruktoz

**ABSTRACT**

**YALÇIMİN ÖCAL, H., The Effect of Dietary Monounsaturated Fatty Acids, Saturated Fatty Acids and Fructose on CD36 and Lipid Peroxidation, Hacettepe University, Institute of Graduate School, Nutrition Sciences Program, Master Thesis, Ankara, 2019.**

Recent studies reported that increased consumption of refined sugar, intake of high amounts of saturated fatty acids and high fatty diets affect oxidant stress in the body. Disruption of the balance between pro-oxidants and antioxidants oxidative damage, lipid peroxidation therefore leads to chronic diseases. The aim of this study was to investigate the effects of high monounsaturated fatty acids (MUFA), saturated fatty acids (SFA) and fructose diets on lipid peroxidation and CD36 in plasma and tissues of mice. In the study in which samples were taken, C57Bl/6 type eight weeks old male rats were divided into 4 groups as MUFA, SFA or fructose fed groups after 2 weeks of standardization. Mice were sacrificed after 15 weeks of dietary intervention and blood and tissues were drawn. According to the results of this study, lipid peroxidation marker TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substances) levels were higher ( $p > 0.05$ ) in plasma and tissues in the SFA group compared to the control group, but lower in MUFA group ( $p < 0.05$ ). In the fructose group, there was no difference in TBARS levels in plasma and tissues ( $p > 0.05$ ). In addition, according to the results of the ELISA analysis, it was found that CD36 levels were higher in the heart and plasma in the SFA and fructose groups were compared to the control group but lower in MUFA-fed group ( $p < 0.05$ ). According to Western Blot analysis in heart tissue, whereas CD36 receptor levels were higher in fructose group, lower in MUFA group ( $p < 0.05$ ). These results support that balance by decreasing fructose and SFA consumption and by increasing MUFA consumption may have beneficial effects according to national and international guidelines for the prevention and treatment of chronic diseases.

**Keywords:** Lipid peroxidation, CD36, mono unsaturated fatty acids, saturated fatty acids, fructose



## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA ve MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar	1
1.2. Amaç ve Varsayımlar	4
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>6</b>
2.1. Oksidatif Stres	6
2.2. Lipid Peroksidasyonu	10
2.3. CD36 Reseptörü	13
2.4. Diyete Eklenmiş Şeker Alımı, CD36 ve Oksidatif Stres İlişkisi	15
2.4.1. Fruktoz ile CD36 ve Oksidatif Stres	17
2.5. Diyette Yağ Asitleri ile CD36 ve Oksidatif Stres İlişkisi	18
2.5.1. Doymuş yağ asitleri (SFA) ile CD36 ve Oksidatif Stres	20
2.5.2. Tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) ile CD36 ve Oksidatif Stres	22
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>24</b>
3.1. Organların Elde Edildiği Çalışmanın Özeti	24
3.1.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklemine Seçilmesi	24
3.1.2. Farelerin Temin Edilmesi ve Bakımı	27
3.1.3. Diyetle Müdahale	27
3.1.4. Anestezi, Kan Alma, Kalp ve Böbrek Dokularının Toplanması	27

3.2	Plazma, Kalp ve Böbrek Dokularında Yapılan Biyokimyasal Analizler	30
3.2.1.	Plazma ve Dokularda Tiyobarbitürik asit (TBARS) Analizi	30
3.2.2	Plazma ve Dokularda CD36 Reseptör Düzeyi Analizi	30
3.3	Dokularda CD36 Yağ Asit Reseptör Düzeyinin Western Blot Yöntemiyle Analizi	31
3.3.1.	Dokularda Total Protein Miktar Tayini	31
3.3.2.	Dokularda CD36 Yağ Asit Reseptör Düzeyinin Western Blot Yöntemiyle Analizi	32
3.4.	İstatistiksel Değerlendirme	33
<b>4.</b>	<b>BULGULAR</b>	<b>35</b>
4.1.	Farelerin Diğer Çalışmadan Elde Edilen Enerji Alımı, Yem Tüketimi, Makro Besin Ögeleri Alımı ve Vücut Ağırlıklarına İlişkin Bulguları	35
4.2.	Farelerin Plazma, Kalp ve Böbreklerinde Lipid Peroksidasyonuna İlişkin Bulguları	37
4.3.	Farelerin Plazma, Böbrek ve Kalplerinde Yağ Asit Reseptörü CD36 Konsantrasyonuna İlişkin Bulguları	41
4.4.	Farelerde Böbrek ve Kalplerinde Yağ Asit Reseptörü CD36 Düzeyine İlişkin Bulgular	44
4.4.1.	Kalp Dokusunda CD36 Reseptör Düzeyi	44
4.4.2.	Böbrek Dokusunda CD36 Reseptör Düzeyi	46
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA</b>	<b>47</b>
<b>6.</b>	<b>SONUÇLAR ve ÖNERİLER</b>	<b>53</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR</b>	<b>57</b>
<b>8.</b>	<b>EKLER</b>	<b>70</b>
	<b>EK-1:</b> Organların Elde Edildiği Çalışmanın Etik Kurul Onayı	
	<b>EK-2:</b> Bu Çalışma için Alınan Etik Kurul İzni	
	<b>EK-3:</b> Tez Çalışması Orjinallik Formu	
	<b>EK-4:</b> Dijital Makbuz	
<b>9.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>AA</b>	Askorbik Asit
<b>AHA</b>	Amerikan Kalp Birliği
<b>Asetil-CoA</b>	Asetil-Koenzim A
<b>ATP</b>	Adenozin Trifosfat
<b>BCA</b>	Bikinkoninik Asit Yöntemi
<b>CAT</b>	Katalaz
<b>CD36/FAT</b>	Yağ Asit Translokaz
<b>DASH</b>	Hipertansiyonu Önlemede Diyet Yaklaşımları
<b>DHA</b>	Dokozahekzaenoik Asit
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik Asit
<b>EFSA</b>	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
<b>ELISA</b>	Enzime Bağlı İmmünosorbent Test
<b>eNOS</b>	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
<b>EPA</b>	Eikozapentaenoik Asit
<b>ER</b>	Endoplazmik Retikulum
<b>FADH<sub>2</sub></b>	Flavin Adenin Dinükleotid (İndirgenmiş)
<b>GLUT</b>	Glukoz Taşıyıcı Protein
<b>GSH</b>	Glutatyon
<b>GSGG</b>	Glutatyon Disülfid
<b>HDL-K</b>	Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol
<b>HNE</b>	Hidroksi Nonenal
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Hidrojen Peroksit
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>KBH</b>	Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KVH</b>	Kardiyovasküler Hastalıklar
<b>LBP</b>	Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein
<b>LCFAs</b>	Uzun Zincirli Yağ Asitleri
<b>LDL-K</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol

<b>LOOH</b>	Lipid Hidroperoksitleri
<b>LPL</b>	Lipoprotein Lipaz
<b>LPO</b>	Lipid Peroksidasyonu
<b>MDA</b>	Malondialdehid
<b>MUFA</b>	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
<b>NAFLD</b>	Non-alkolik Karaciğer Yağlanması
<b>NADH</b>	Nikotinamid Adenin Dinükleotit (İndirgenmiş)
<b>NADP<sup>+</sup></b>	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
<b>Nf-κB</b>	Nükleer Faktör Kappa B
<b>NO</b>	Nitrik Oksit
<b>oxLDL</b>	Okside Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>PUFA</b>	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
<b>SFA</b>	Doymuş Yağ Asitleri
<b>SOD</b>	Süperoksit Dismutaz
<b>TNF</b>	Tümör Nekrozis Faktör
<b>TBA</b>	Tiyobarbitürik Asit
<b>TBARS</b>	Tiobarbitürik Asit Reaktif Maddeler
<b>TCA</b>	Trikarboksilik asit
<b>TFA</b>	Trans Yağ Asitleri
<b>TG</b>	Trigliserit
<b>TLR-4</b>	Toll Benzeri Reseptör-4
<b>USDA</b>	Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı
<b>VLDL-K</b>	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>YFMŞ</b>	Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu
<b>α-Toc</b>	α-Tokoferol

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>		<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b>	Antioksidan Ağ	8
<b>2.2.</b>	CD36 Reseptörün Fonksiyonları	14
<b>3.1.</b>	Organların Elde Edildiği Bir Önceki Çalışmanın Özet Şeması	26
<b>4.1.</b>	Plazma TBARS Konsantrasyonları	38
<b>4.2.</b>	Kalp TBARS Konsantrasyonları	39
<b>4.3.</b>	Böbrek TBARS Konsantrasyonları	40
<b>4.4.</b>	Plazma CD36 Konsantrasyonları	41
<b>4.5.</b>	Kalp CD36 Konsantrasyonları	42
<b>4.6.</b>	Böbrek CD36 Konsantrasyonları	43
<b>4.7.</b>	Kalpte CD36 Seviyesi: Western Blot Membranı temsili fotoğraf ve bant yoğunluğu analizi	45
<b>4.8.</b>	Böbrekte CD36 Seviyesi: Western Blot Membranı temsili fotoğraf ve bant yoğunluğu analizi	46

**TABLULAR**

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
<b>3.1.</b>	Diyet Müdahale Sürecinde Verilen Yem Kompozisyonu	29
<b>4.1.</b>	Diyet Müdahalesi Boyunca Farelerin Günlük Ortalama Yem Alımı, Enerji Alımı ve Makro Besin Öğeleri Alımı ile Vücut Ağırlığı Değişimi	37
<b>4.2.</b>	Farelerin Plazma, Böbrek ve Kalplerinde Lipid Peroksidasyon Düzeyleri	40
<b>4.3.</b>	Farelerin Plazma, Kalp ve Böbreklerinde Yağ Asit Reseptörü CD36 Düzeyleri	43

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Kuramsal Yaklaşımlar

Kronik hastalıkların görülme sıklığı dünya çapında hızla artmakta ve meydana gelen ölümlerin temel sebebi olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde 2008 yılında meydana gelen ölümlerin neredeyse üçte ikisi bulaşıcı olmayan hastalıklar nedeniyle gerçekleşmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), diyabet ve kanser gibi dejeneratif kronik hastalıklar en sık görülen ölüm nedenleridir (1). Söz konusu hastalıkların gelişiminde genetik ve biyolojik faktörler rol oynamakla birlikte beslenme gibi çevresel faktörler de önemli bir etkiye sahiptir.

Yeterli ve dengeli beslenme ilkeleri çerçevesinde sağlıklı bir insanın diyetinde karbonhidrat miktarı enerjinin %55-60'ını, yağ içeriği ise enerjinin %25-35'i arasında değişmelidir. Yağın %7-8'lik kısmının doymuş yağ asitleri (SFA) kaynaklarından ve %12-15'lik kısmını ise tekli doymamış yağ asitlerinden (MUFA) karşılandığı bilinmektedir (2). Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi'ne (TÖBER) göre enerjinin <math>\leq 8\%</math>i, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) <math>\leq 10\%</math>u, Amerikan Kalp Birliği (AHA) ise bu oranın <math>\leq 7\%</math>si SFA'dan karşılanmalıdır (2, 3). Dünyada karbonhidrat ve şeker alımı için farklı öneriler yer almakta ancak fruktoz alımına yönelik çok fazla öneri bulunmamaktadır. Türkiye alınan günlük enerjinin ilave şekerlerden (glukoz, fruktoz, sükroz) gelen miktarının en fazla 20-30 g/gün (2), WHO ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) ilave şekerlerden gelen oranının enerjinin %10'unun, Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı (USDA) ise %25'inin üzerine çıkılmaması gerektiğini belirtmektedir (3, 4).

Günümüzde hazır ve işlenmiş besinlerin artan tüketimi ile birlikte ilave şeker ve doymuş yağ asitlerinin tüketimi de artmaktadır (2). Yapılan çalışmalar doymuş yağ asitleri ve ilave şeker tüketimi ile kronik hastalıklardan özellikle kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasında pozitif yönde bir ilişki olduğunu bildirmektedir (5, 6). İnsanlar fruktozu yıllarca ortalama 16-20 g/gün kadar diyetlerinde büyük oranda taze

meyvelerle alırken, son yıllarda enerjinin yaklaşık %15-20'sini işlenmiş hazır besinlere eklenen yapay fruktozdan sağlamaktadır (yaklaşık 85-100 g/gün) (7, 8).

Fruktoz ve diyetin yağ asitleri içeriği dolaşımdaki lipid konsantrasyonlarını ve okside olmuş aterosjenik lipid formlarını değiştirmekte ve KVH riski ile ilişkilendirilmektedir (9). Böylece oluşan doku hasarı ve organ disfonksiyonu ile oksidatif stres tarafından oluşumu tetiklenen dejeneratif kronik hastalıklardan korunma ve tedavide diyet bileşenlerinin rolü yadsınamaz bir gerçektir. Ancak bu diyet bileşenlerinin kalp ve böbrek gibi organlarda oksidatif stres üzerine etkileri ve altında yatan mekanizmalar henüz organa özel olarak aydınlatılamamıştır.

Oksidatif ve inflamatuvar medyatörlerin salınıp kronik ve düşük dereceli inflamasyon kaynaklı hücre dejenerasyonunun başlamasına birçok diyet bileşeni sebep olabilmektedir. İşlenmiş besinlerle yüksek miktarlarda alınan doymuş yağ asitleri veya fruktozlu diyet tüketiminin kalp ve böbrekte oksidatif stresi artırdığı, inflamatuvar süreçleri başlattığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir (10-12). Yapılan bazı çalışmalarda, karaciğerde metabolize olan fruktoz ile glikoz, laktat, serbest yağ asitleri, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)-Trigliserit (TG), ürik asit ve metilglioksal oluşan birincil metabolit ve yan ürünlerinin, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretilmesine yol açtığı ve endotelial disfonksiyona neden olduğu bildirilmektedir. Bir çalışmada sağlıklı bireylere glukoz veya glukoz-fruktoz karışımları tükettirilmiş ve glikoz içenlere kıyasla, sadece glikoz-fruktoz içeceği alanlarda plazma laktat konsantrasyonunda ve serbest yağ asit düzeyinde belirgin bir artış bulunmuştur (5, 13, 14).

Diğer yandan ilave şeker tüketimine bağlı olarak değişen kronik ve postprandiyal hiperglisemi oksidatif stres artışı ve lipid peroksidasyonu ile ilişkili olup vasküler fonksiyonu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Diyabet veya herhangi bir metabolik hastalığı olmayan sağlıklı 16 erkek katılımcıya glukoz veya fruktoz şeker yüklemelerinin yapıldığı bir çalışmada, oksidatif stres durumuna bakılmış, fruktoz alımında glikoz alımına kıyasla postprandiyal malondialdehit (MDA) konsantrasyonun arttığı ve glukoz ile karşılaştırıldığında fruktoz tüketimi kaynaklı ürik asit üretiminde



artış gözlenmiştir. Postprandiyal hipergliseminin, inflamasyondan bağımsız olarak lipid peroksidasyonunu arttırarak endotele bağlı vazodilatasyonu azalttığı düşünülmüştür (13). Başka bir çalışmada, 30 günlük wistar sıçanların serebral korteksinde akut fruktoz uygulamasının oksidatif stres ve nöroinflamatuvar parametreler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Fruktoz uygulaması sonucunda, karbonil içeriği ve TBARS düzeyi artmış olup lipid peroksidasyonu ve protein hasarına işaret etmektedir. Ayrıca, SOD (süperoksit dismutaz) aktivitesi artarken, katalaz (CAT) aktivitesi azalmıştır. Fruktozun oksidatif stres oluşturarak lipidlerin ve proteinlerin oksidasyonuna neden olabildiği görülmektedir (15).

Lipidler reaktif oksijen ve azot türlerinin saldırısına çok duyarlı olmakla birlikte diyet yağ asitlerindeki küçük değişiklikler, kardiyovasküler hastalık riskini, membran bütünlüğünü ve hücrel sinyalizasyonu etkileyebilmektedir. Doymuş yağ asitlerinin yüksek tüketimi ile hücre zarlarının fosfolipid kompozisyonu olumsuz yönde etkilenebilmekte, güçlü oksitleyici ajanlar olan ROS seviyesi ve oksidatif stres artmaktadır (16). Doymuş yağ asitleri ve trans yağ asitlerinin fazla tüketimi, LDL kolesterolü arttırmakta, HDL kolesterolü düşürmekte ve daha yüksek bir kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmektedir (17, 18). Doymuş yağ asitleri içeriği yüksek diyetlere kıyasla doymamış yağ asitlerinden zengin diyetlerin lipid peroksidasyonunu azalttığı ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Diyetle yağ asitlerinin doygunluk derecesinin lipid peroksidasyonu ile ilişkisini araştıran bir çalışmada düşük PUFA/SFA oranının yüksek lipid peroksidasyonu ve bazı KVVH risk faktörleri ile pozitif yönde ilişkili olduğu belirtilmektedir (19).

Kardiyomiyositlere substrat olarak yağ asidi alımında birden fazla reseptör rol almaktadır. Kardiyomiyositlere alınan toplam yağ asidinin yaklaşık % 50-70'inden CD36 sorumlu tutulmaktadır (20). Ayrıca CD36 lipoproteinler ile bunların okside formlarına, okside olmuş sterol yapılı lipid ara ürünlerine bağlanarak gerek yağ asitlerini kardiyomiyositlere gerekse de okside lipidleri endotelial matriks içine taşınmasında ve yağ asidi kullanımının düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir reseptördür (20-22). Lipid peroksidasyonu ile CD36 üretiminin karaciğer gibi

organlarda artmış oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkili olduğunu gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır (23-25). Okside lipid ve lipoproteinlerin işlenmesi ve hücresele düzeyde etkilerine aracılık ederek aterosklerozda merkezi bir rol oynayan CD36, kronik böbrek hastalığının ilerlemesiyle de ilişkilendirilmektedir. Günlük alınan enerjinin %60'ının yağdan geldiği yüksek yağlı diyetle beslenen farelerle yapılan bir çalışmada, CD36 ekspresyonunun 1.5 kat arttığı bildirilmektedir. Artan CD36 ekspresyonu ile ilişkili olarak farelerde kardiyak hipertrofi ve kalp fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir. CD36 aracılı yağ asidi alımının inhibisyonu yoluyla orta yaşlı popülasyondaki obezite ile ilişkili kardiyomiyopatileri önleyebileceği hipotezi ileri sürülmüştür (14). Kalpteki CD36'nın rolü ve fonksiyonunun daha iyi anlaşılması, belirli kardiyovasküler hastalıklar için yeni tedavilerin geliştirilmesi için önemli bilgiler sağlayabilir.

Böbrek fonksiyon bozukluklarında, süpürücü bir reseptör olan CD36'nın rolü araştırılmış, CD36 eksikliği olan farelere 8 hafta boyunca yüksek yağlı diyet uygulanmış, oksidatif stres seviyelerinde ve interstisyel miyofibroblastların birikiminde azalma gözlenmiştir(23). CD36'nın kronik böbrek yetmezliğinde fibrojenizi destekleyen proinflamatuvar ve oksidatif yolların anahtar modülatörü olabileceği de düşünülmektedir(14) ancak yeterli kanıt henüz yoktur.

## **1.2. Amaç ve Varsayımlar**

Diyetle alınan doymuş yağ asitleri ve fruktozdan zengin beslenme ile oksidan stresin artmakta ve buna bağlı olarak oluşan serbest radikaller lipidleri hedef almaktadır. Bunun sonucunda kan ve dokularda lipid peroksidasyon seviyelerinin yükseldiği, tekli doymamış yağ asitlerinden zengin beslenme ile tam tersi azaltıcı etkinin olabileceği varsayılmaktadır. Bu diyet bileşenlerinin kalp ve böbrek gibi organlarda CD36 çöpçü reseptörü ile oksidatif stres üzerine etkileri ve altında yatan mekanizmalar henüz organa özel olarak bilinmemektedir. Bu nedenle bu çalışmanın amacı; fruktoz, tekli doymamış veya doymuş yağ asitleri içeriği yüksek olan diyetlerin

kan, böbrek ve kalpte bazı lipid peroksidasyonu belirteçleri ile CD36 düzeyi üzerine etkilerini araştırmaktır.

### **1.3. Hipotezler**

Bu çalışmanın birinci hipotezi; fruktozu yüksek olan diyetler farelerde kan, kalp ve böbrekte lipid peroksidasyonu ile CD36 düzeyini etkilemektedir. İkinci hipotez ise tekli doymamış veya doymuş yaĝ asitleri yüksek olan diyetler farelerde kan, kalp ve böbrekte lipid peroksidasyonu ile CD36 düzeyini etkilemektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Oksidatif Stres

Oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve obezite gibi pekçok kronik hastalığın patogenezinde yer aldığı bilinmektedir (26-29). Koroner kalp hastalıkları, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi birçok kardiyovasküler hastalık, temelde oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkilendirilmektedir (26, 27, 30). Dolayısıyla oksidatif stresin, küresel bir sağlık problemi olan bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar ile ilişkili komplikasyonların gelişiminde rol oynayan temel moleküler mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir (29, 31).

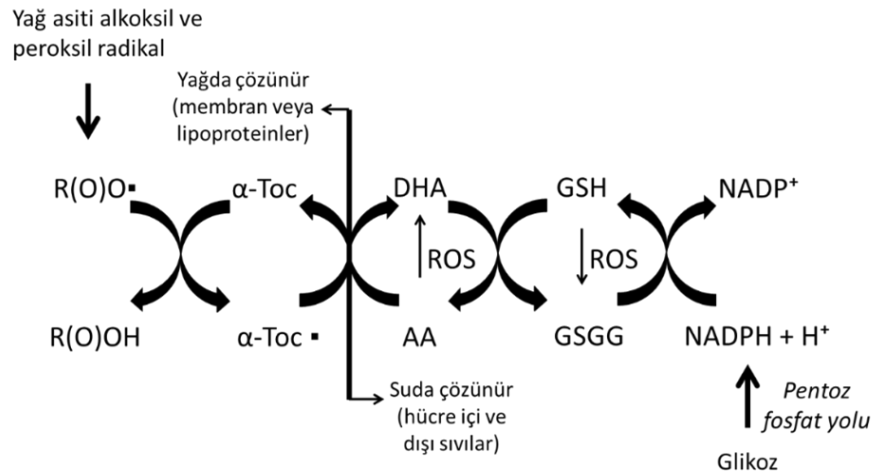
Hücre içinde serbest oksijen varlığıyla hızla oluşabilen ROS, oksidatif hasarlardan sorumlu faktörler olarak nitelendirilmektedir (28, 32). Oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilen serbest radikaller, fizyolojik veya patolojik reaksiyonlar sırasında oluşabilen eşleşmemiş elektronu bulunan atom ve moleküllerdir. Canlı organizmalarda oluşan serbest radikaller endojen olarak oksijen, nitrik oksit (NO), aktive nötrofiller, mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranından beslenmektedir (26, 33, 34).

Vasküler sistemde, normal koşullarda reaktif oksijen türlerinin fizyolojik seviyeleri, endotelial homeostaz ve düz kas hücresi kasılması gibi normal vasküler fonksiyonlar için gereklidir. Düşük seviyelerde ROS, çeşitli moleküllerin kontrollü oksidasyonuna neden olmaktadır. Ancak kontrolsüz aşırı üretimi veya yetersiz transferi olduğunda hücrenin redoks durumu değişmekte, hücrenel makromolekülleri okside edebilen yüksek enerjili serbest radikaller diğer maddelerden elektron alarak kendilerini nötralize etmektedirler (26, 27, 32). Aşırı serbest radikal üretimi ile reaktif oksijenler elektron almak üzere lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA ile reaksiyona girmekte; sitotoksik etkilere, lipid ve protein peroksidasyonu, DNA yıkımı, mutasyon ve kırıkları, apoptoz ve nekrozla sonuçlanan hücre ölümlerine yol açabilmektedirler (26, 27, 35). Ayrıca fazla miktarda oluşan reaktif oksijenler membrandaki lipidlerin peroksidasyonuna yol açarak membran geçirgenliğinin ve

sinyal iletilerinin bozulmasına, dolayısıyla hücre içi iyon dengesizliğine neden olmaktadır (26, 35, 36).

Yüksek miktarda ROS üretimi, oksidatif stresi artırarak vasküler hücre hasarına, bölgeye inflamatuvar moleküller ve immün sistem hücrelerinin toplanmasına, lipid peroksidasyonuna, adezyon moleküllerinin salınmasına, metalloproteinazların aktivasyonuna neden olarak, vasküler yeniden modellemeye neden olmaktadır (32, 37). Yapılan çalışmalarda oluşan oksidatif stresin dejeneratif kronik hastalıklardan özellikle hipertansiyon ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ile diğer immün sistem hastalıkların başlatılmasında ve ilerlemesinde rol oynadığı belirtilmektedir (38-41).

Diğer yandan, antioksidanlar zincir reaksiyonlarını engelleyerek ve reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu önlemektedir (42, 43). Antioksidan ağ olarak bilinen bu tepkimelerde Şekil 2.1.' de görüldüğü gibi askorbat, diğer antioksidanlar ( $\alpha$ -tokoferol, glutatyon) ile tepkimeye girerek radikalleri etkisiz hale getirir. Bu süreçte  $\alpha$ -tokoferol radikali, dehidroaskorbik asit ve glutatyon disülfid oluşur (Şekil 2.1.) (44). Toplanan reaktif oksijen türlerinden daha fazlasının meydana gelmesi durumunda vücudun antioksidan savunma sistemi ile serbest radikaller arasındaki dengenin oksidasyona neden olan pro-oksidanlar lehine kayması oksidatif stresi oluşturmaktadır (35, 45).



**Şekil 2.1. Antioksidan Ağ.** R(O)O: Peroksil radikal; R(O)OH: Alkoksil radikal; α-Toc: α-Tokoferol; AA: Askorbik Asit; DHA: Dehidroaskorbik asit; GSH: Glutatyon; GSGG: Glutatyon disülfid; NADP: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (44).

Yapılan bazı çalışmalarda oksidan stres ve antioksidan savunma sisteminde diyetin karbonhidrat ve protein profilinin adipoz doku ve diğer organlarda enerji substratı olarak serbest radikallerin seviyesini değiştirebileceği bildirilmiştir (46-48). Serbest yağ asitlerinin ve monosakaritlerin (glukoz veya fruktoz) yüksek miktarlarda alınmasıyla artan oksidasyonu, trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne girebilen asetil-CoA seviyelerini arttırmaktadır. TCA döngü aktivitesinin yoğunlaştırılması, mitokondriyal elektron transport zinciri aşırı yükleyebilen, NADH ve FADH<sub>2</sub> gibi indirgeyici eşdeğerlerin üretiminin artmasıyla sonuçlanır (36). Bu daha sonra mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ile ROS üretiminin artmasına neden olmaktadır (46). Yağ dokusunda ROS üreten bir başka yol peroksizomal yağ asidi oksidasyonudur. Ayrıca, moleküler oksijeni süperoksit anyon radikallerine dönüştüren NADPH oksidaz da aşırı glukoz veya serbest yağ asitleri varlığında ROS oluşumuna katılmaktadır (37).

Yağ veya karbonhidrat içeriği yüksek diyetlerin akut dönemde oksidatif stres ve obezite gelişimini tetikleyen zarar verici etkilerini önlemek için hücrelerde karmaşık adaptif tepkiler oluşmaktadır (46). Ancak uzun süreli yüksek yağ ve karbonhidrat içeren diyetlerin tüketimi sonucu TCA döngüsünün asetil-CoA ile aşırı yüklenmesi, asetil-CoA'nın yağ asitlerinin biyosentezi için yönlendirilmesini teşvik

etmektedir (46) . Oksidatif stresin hem vücutta lipogenezin ilerlemesinde hem de lipid depolanmasına bağlı komplikasyonlarda önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar da artmaktadır (36, 46, 49). Yüksek yağlı bir diyetle beslemenin uzun vadede, pro-oksidasyon faktörlerini salgılayan ve büyük miktarlarda ROS üreten beyaz yağ dokusunun genişlemesi yoluyla kronik oksidatif stres oluşmakta ve buna kalıcı bir inflamasyon durumu eşlik etmektedir (50). Ayrıca yapılan çalışmalar adipositlerin ürünlerinin, çevre ve diğer dokulardaki (böbrek, karaciğer, beyin, pankreas bezi, kalp) metabolik süreçleri değiştirebildiğini bildirmektedir (51, 52).

Ancak diğer dokuların aksine kalp, oksidatif strese karşı nispeten daha duyarlıdır(53). Antioksidan rezervlerinde azalma (54), serbest radikallerin hücre zarı lipidleri, esansiyel proteinlerle etkileşimi ve miyokard dokusunda potansiyel yağ birikmesi (55) sonucu oluşan lipotoksisite kalp yapısını ve fonksiyonunu değiştirmekte, kalpte endotelial disfonksiyon gibi fonksiyonel bozukluklar oluşmaktadır. Ayrıca adipositler ve kardiyomiyositler gibi pek çok hücre tipinde yağ asidi taşıyıcı reseptör olarak CD36 okside olmuş lipidleri taşımakta, hücreler aracılığıyla ateroskleroz oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır (56). Oluşan bu aterojenik lipid profili ve oksidatif stres, akut ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesinde ve tübüler hasar oluşumunda önemli role sahiptir (57-60). Yüksek fruktoz, glikoz ve serbest yağ asitlerinin oksidasyonu, TCA döngü aktivitesinin artması, inflamatuvar yolların uyarılması, böbrek dokularında Nf-κB (Nükleer Faktör-Kappa B) gibi nükleer faktörlerin aktivasyonu sonucu böbrekte nefropati, renal fibrozis gibi birçok patolojik sona yol açmaktadır (61-63).

Sonuç olarak, pek çok hastalığın patogenezinde yer alan oksidatif stresten kaçınmak için yüksek fruktoz ve yüksek yağ içeren diyetlerin veya her ikisinin de oksidatif stresi indüklediğine dair kanıtların bulunması, makrobesin ögesi dağılımında modifikasyonlar yapılması gerektiğini göstermektedir.

## 2.2. Lipid Peroksidasyonu

Dünya çapında en büyük morbidite ve mortalite nedeni olan KVH'nin gelişiminde rol oynayan en önemli iki faktör olarak ROS ve lipid oksidasyonunun vasküler üretimi olduğu bildirilmiştir (64, 65). Oksidatif stres sırasında kontrolsüz ve aşırı lipid peroksidasyon ürünlerinin üretiminin çeşitli hastalık komplikasyonlarının ana nedeni olduğunu bildiren birçok çalışmaya rağmen(66-69), lipid peroksidasyon ürünlerinin oksidatif, immün ve inflamatuvar yanıtları düzenlediği mekanizmalar henüz belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle, çeşitli lipid peroksidasyon ürünlerinin oksidatif ve inflamatuvar sinyalizasyona aracılık etmedeki rolünün anlaşılması, lipid peroksidasyon ürünlerinin insan sağlığı ve hastalıklarındaki öneminin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır (70).

Lipidler, enerji kaynağıdır ve hücre zarlarının yapılarında bulunurlar. Serbest radikaller organik ortamlarda biyomoleküllerin çoğunu etkilemekte ancak başta membran lipitleri, proteinler ve DNA hedef olmaktadır (45, 71). Oksidatif stres ve lipitler arasındaki etkileşim, hücre hasarının en yaygın nedenlerinden biridir. Lipid peroksidasyonu hücre zarı protein yapı ve fonksiyonunu değiştirebilir ve kontrol edilmezse hücre fonksiyon bozukluğuna ve yaygın doku hasarına yol açabilmektedir (72). Serbest radikaller, komşu molekülden bir elektron alır ve komşu molekülden bir elektronu alacak yeni bir serbest radikal oluşumuna yol açar. ROS, hücre membranında yer alan doymamış yağ asitlerinin okside olmasına yol açarak toksik etkiye bulunmaktadır. Polariteleri ve şekilleri ana moleküllerinin yapılarından önemli derecede farklılık gösterebildiği için fosfolipid oksidasyon ürünleri zarların özelliklerini değiştirme eğilimindedir. Böylece membran lipidlerindeki PUFA serbest radikaller tarafından oksidasyona uğramakta ve bu yıkım zincirleme bir reaksiyon olarak devam ederse membran bütünlüğü geri dönüşümü olmadan bozulmaktadır (35, 71, 73). Hücre zarı ve dokularda yağ asit kompozisyonunun değişmesi, dokularda yapısal değişikliklere neden olmakta ve PUFA konsantrasyonunun artması ile lipid peroksidasyonunun da arttığı bildirilmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında zarın PUFA içeriğinin ve peroksidasyon indeksinin yaşam süresi ile ters orantılı olduğu bildirilmektedir (74, 75).



Membran lipit kompozisyonunda diyet etkisiyle oluşan değişimler enerji metabolizmasına önemli katkıda bulunan membrana bağlı hücresel süreçlerin hızlarındaki değişikliklerle ilişkilidir. Diyetle alınan PUFA'ya kıyasla SFA ve MUFA yağ asit seviyelerinin membran lipit kompozisyonuna etkisi, bu yağ asitleri için geniş bir diyet varyasyonu olmasından dolayı, daha azdır. Membran kompozisyonunun diyetle n-6 ve n-3 çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) seviyelerine duyarlı olduğu ve n-3 PUFA'ya ve n-3/n-6 oranına daha duyarlı olduğu bildirilmekte ve bu durum n-6 ve n-3 PUFA sınıflarının insanlarda *de novo* sentezlenememesine dayandırılmaktadır (76). Yağ asitlerinin bu duyarlılığı onları birçok sağlık sorununa yol açan faktör olarak da göstermektedir (77).

PUFA alımının ve KKH morbiditesi ve mortalitesi üzerine faydalı etkileri bulunmaktadır. Kalp hastalığı olan bireylerde diyetle doymuş yağ oranının azaltılması için PUFA'dan zengin yağların kullanımı önerilmektedir. Diyetle toplam PUFA alımının özellikle gelişmiş ülkelerde enerjinin % 4-10'a kadar artırılması, EPA ve DHA'nın ise 200-500 mg/gün alınması önerilmektedir (78). Omega-6 PUFA, yağ asidi sınıfları arasında en güçlü kolesterol düşürücü etkisi ile, omega-3 PUFA ise KKH riskini azaltılmasındaki rolü ile KKH' na karşı koruma sağlamaktadır. Doymuş yağ asitleri veya MUFA yerine PUFA'nın, özellikle de uzun zincirli EPA ve DHA'nın tüketiminin aritmi, tromboz, hemostaz ve inflamasyona karşı koruma sağladığı belirtilmektedir(79). Ayrıca balık yağında bulunan omega-3 yağ asitleri ile beslenme ile kolon karsinogenezi riskinde azalma olduğu ve hücre proliferasyonunun baskılanabildiği de belirtilmektedir (80).

Reaktif oksijen türleri oluşumunun artması, doku işlevlerinde bozukluklara ve birçok patolojik durumda hasara yol açmaktadır. ROS, peroksitleri ve aldehitleri üretmek için lipidleri okside etmektedir. Bu LPO (lipid peroksidasyon) ürünleri, özellikle okside edilmiş lipidlerden türetilmiş aldehitler, ROS'tan çok daha karardır ve bu nedenle üretim bölgelerinden yayılabilir ve uzak yerlerde hasar oluşturabilirler (81). Bu nedenle, LPO ürünleri, ROS tarafından başlatılan tepkileri ve hasarı uzatabilir ve çoğaltabilir. LPO ürünleri oldukça reaktiftir ve konsantrasyonlarına bağlı olarak hücre sinyalleşmesinde, protein ve DNA'da hasarlara ve sitotoksositeye neden olan

belirgin biyolojik etkiler göstermektedir (82). Ateroskleroz, iskemi-reperfüzyon, kalp yetmezliği, alzheimer demans, romatizmal artrit, kanser ve diğer immünolojik bozukluklarda artmış lipid peroksit ve aldehit oluşumu gözlenmektedir. Bu nedenle, ROS'un çeşitli patolojik durumlarda zararlı etkilerini sınırlandırılması, LPO ürünlerinin oluşumunu azaltılması veya biyokimyasal olarak çöpçü reseptörler tarafından temizlenmesi gerekmektedir (81, 83). Preterm yenidoğanlarda lipid peroksidasyon belirteci olarak malondialdehitin hemoglobine eklendiği bir klinik çalışmada, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kan malondialdehit-hemoglobin eklenti konsantrasyonları ile neonatal morbidite ilişkili bulunmuş, erken antioksidan tedavinin önemi belirtilmiştir(84).

Oluşan lipid peroksit radikaller membranda bir başka doymamış yağ asidinden hidrojen atomunu çekerek yeni lipid radikaller oluşturmakta ve açığa çıkmış olan hidrojen atomlarını da tutarak lipid peroksitlere dönüştürmektedir. Böylece zincir reaksiyonlar sonucunda lipid hidroperoksitler (LOOH) ve konjuge dienler oluşur. Konjuge dienler ve lipid hidroperoksitleri (LOOH) de geçiş metalleri katalizi ile yıkılmaktadır (35, 71). Oluşan lipid peroksidasyon ürünleri MDA, 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi aldehitler ve etan ve etilen gibi hidrokarbonlardır (83). Mitokondride lipid peroksidasyonu sitotoksiktir ve apoptozisin başlatılmasının yanısıra enzim aktivitesi ve ATP üretimi üzerine birçok etkiye sahiptir (35, 71).

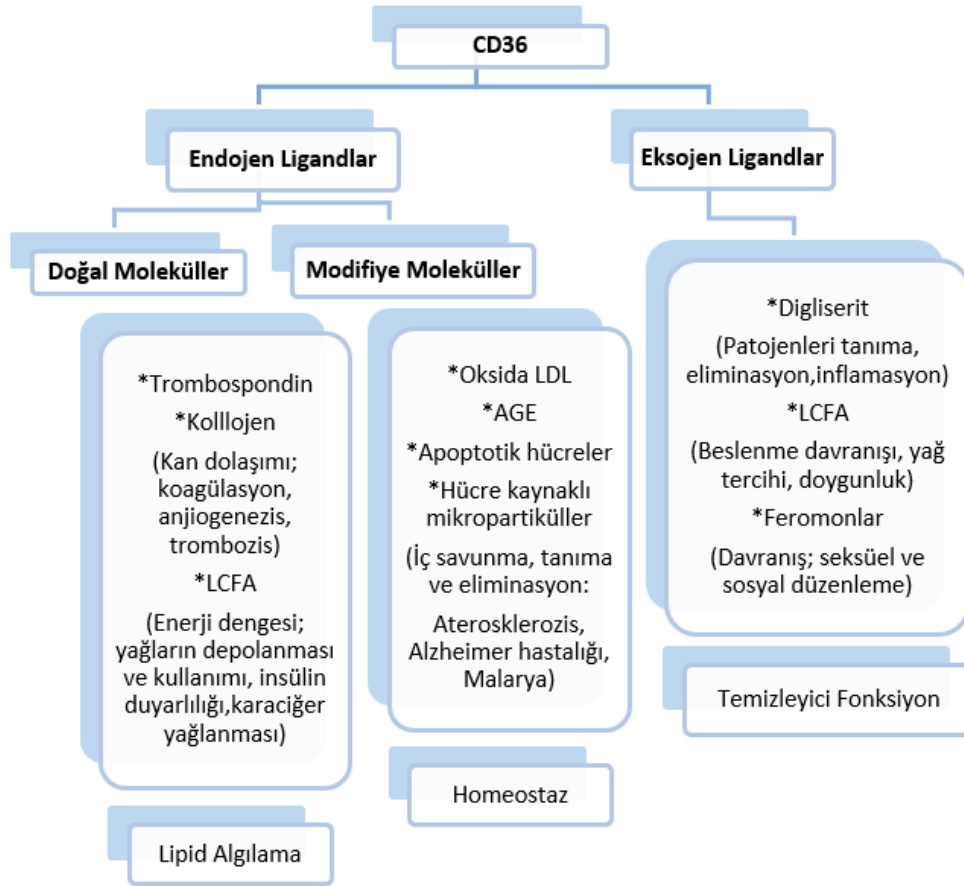
Diyet yağ asidi profilindeki değişiklikler ve akıl sağlığı ile ilgili araştırmalar artmaktadır. Beynin kuru ağırlığının yaklaşık %60'ını yağ oluşturmaktadır ve bunun önemli bir kısmı plazma membranlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitleridir(85). Yüksek lipid içeriği ve yüksek oksijen tüketimi ile beyinde ROS tarafından lipidlerin oksidatif hasara uğraması, lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumuna yol açmaktadır(86). Çoklu doymamış yağ asitlerinden yetersiz beslenme ve beraberinde membran yapısında doymamış yağ asitlerin yerine doymuş yağ asitlerinin yer almasının, mental hastalıkların gelişmesinde rol oynayabileceği, ayrıca çoklu doymamış yağ asitlerinin diyetle eklenmesi ile yüksek alımının bazı zihinsel rahatsızlıkları geliştirebileceği de düşünülmektedir. Bu durum fosfolipidlerdeki PUFA oksidasyonuna dayandırılmaktadır (85, 87). Oluşan oksidatif hasarların ve lipid

peroksidasyonunun parkinson, amyotrofik lateral skleroz, huntington ve erken alzheimer hastalığı gibi farklı nörodejeneratif hastalıkların gelişmesinde rol oynayan moleküler yollar olduğu belirtilmektedir (86).

Oksidatif stres durumunu değerlendirmek, hastalığın erken belirtilerini bulmak, hastalığın ilerlemesini teşhis etmek ve ilaç veya antioksidanlarla tedavinin etkinliğini değerlendirmek için biyolojik belirteçlerin olması gerekmektedir (88, 89). Bir lipid peroksidasyon belirteci olarak en yaygın kullanılan ölçümlerinden biri olan TBARS analizi, serbest radikal saldırısının ilk ürünlerinin parçalanmasıyla oluşan sekonder lipid peroksidasyon ürünlerinden MDA'nın güçlü asidik koşul ve sıcaklıkta tiyobarbitürik asit (TBA) ile tepkimeye girmesi ve böylece kolorimetrik veya florometrik yöntemlerle ölçülebilen pembe renkli ürünlerin oluşumuna dayanmaktadır (88, 90, 91).

### **2.3. CD36 Reseptörü**

Yağ asit taşıyıcı CD36 (Cluster of Differentiating 36) reseptörü 1989 yılında ilk olarak plateletlerde glikoprotein IV olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra 1993 yılında okside olmuş LDL molekülü için bir makrofaj reseptörü (CD36) olarak belirlenmiş ve adipozit yağ asit taşıyıcısı (FAT) olarak keşfedilmiştir. Son yıllarda ise CD36 daha çok kardiyovasküler hastalıklardaki rolü ile öne çıkmaktadır (92). Yağ asidi taşıyıcılarının varlığı ve yağ asitlerini nasıl düzenledikleri, kardiyomiyosit içine yağ asidi alımında önemli bir rol oynamaktadır. Membranla ilişkili protein CD36'nın rolü diğer yağ asidi taşıyıcılarından daha büyüktür. CD36, apoptotik hücreler, düşük yoğunluklu lipoprotein modifiye edilmiş formları, trombospondinler, fibriller  $\beta$ -amiloid, bileşenleri de dahil olmak üzere çok çeşitli ligandlar için bir reseptör olarak görev yapan yağ asidi alımını sağlayan bir sinyal molekülü, membran glikoproteinidir (Şekil 2.2.) (20, 92, 93).



**Şekil 2.2.** CD36 Reseptörünün Fonksiyonları (94)

Trombositler, monositler, endotelial hücreler, adipositler ve iskelet ve kardiyomiyositler gibi çeşitli hücre tiplerinde B sınıfı çöpçü bir reseptör olarak CD36, pekçok role sahiptir. Trombospondin, kollajen, okside düşük dansiteli lipoproteinler, oksitlenmiş fosfolipitler, sıtma ile enfekte olmuş eritrositler ve uzun zincirli yağ asitleri gibi diğer ligandları bağladığı bilinmektedir (20). İki sitoplazmik bölge ile büyük bir ekstraselüler bölgeden oluşan CD36'nın, iki transmembran ve iki sitoplazmik alan ile çevrili hücre dışı bir alana ve ditopik bir konfigürasyona sahip olduğu düşünülmektedir. CD36 reseptörü dir. İntraselüler bölgesi kısa bir sitoplazmik kuyruğu olan bu reseptörün N terminali kuyruğundan ayrılmayan bir sinyal peptidi de vardır. Çalışmalar bu sitoplazmik kuyruklardaki amino ve karboksil uçların sistein residuellerinden palmitolatlanmış olduğunu göstermektedir. Böylece bu uçlar CD36 reseptörün lipit tabakası içerisine yerleşmesini sağlamaktadır (95, 96).

Kardiyomiyositlere substrat olarak yağ asidi alımında birden fazla reseptör rol almaktadır. CD36 kardiyomiyositlere alınan toplam yağ asidinin yaklaşık %50-70'inden sorumlu tutulan reseptördür (20). Ayrıca CD36 lipoproteinler ile bunların okside formlarına, okside olmuş sterol yapılı lipid ara ürünlerine bağlanarak gerek yağ asitlerini kardiyomiyositlere gerekse de okside lipidlerin endotelial matriks içine taşınmasında ve yağ asidi kullanımının düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir reseptördür (20-22). Lipid peroksidasyonu ile CD36 üretiminin karaciğer gibi organlarda artmış oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkili olduğunu gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır (23). CD36, okside lipid ve lipoproteinlerin işlenmesi ve hücre düzeyde etkilerine aracılık ederek aterosklerozda merkezi bir rol oynamakta ve bunun yanı sıra kronik böbrek hastalığının ilerlemesiyle de ilişkilendirilmektedir. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerle yapılan bir çalışmada CD36 ekspresyonunun 1.5 kat arttığı ve artan CD36 ekspresyonu ile ilişkili olarak farelerde kardiyak hipertrofi ve kalp fonksiyon bozukluğu görüldüğü bildirilmektedir. CD36 aracılı yağ asidi alımının inhibisyonu yoluyla obezite ile ilişkili kardiyomiyopatilerin önleyebileceği de bildirilmektedir (14).

Bir başka çalışmada böbrek fonksiyon bozukluklarında, süpürücü bir reseptör olan CD36'nın rolü araştırılmış, CD36 eksikliği olan farelere 8 hafta boyunca yüksek yağlı diyet uygulanmıştır. Farelerin oksidatif stres seviyelerinde ve interstisyel miyofibroblastların birikiminde azalma olduğu bildirilmektedir. CD36'nın kronik böbrek yetmezliğinde fibrojenizi destekleyen proinflamatuvar ve oksidatif yolların anahtar modülatörü olabileceği de düşünülmektedir (14).

#### **2.4. Diyetle Eklenmiş Şeker ile CD36 ve Oksidatif Stres İlişkisi**

Besinlerde fruktoz, glikoz kadar yaygın olarak bulunmamaktadır. Endüstriyel olarak, fruktoz, genellikle mısır nişastasından ve daha azı sükrözden elde edilen glukozun izomerizasyonu ile üretilmektedir (97). Bir disakkarit olan sükröz ise şeker pancarı veya kamışından elde edilmektedir. Sükröz 1960'ta, kuru ağırlık bazında temel tatlandırıcı olarak tatlandırıcıların %90'ına karşılık gelmekteydi. Mısır tatlandırıcıları ise endüstride kullanılmaya başlanmasıyla 1960'da yüzde sıfıra yakın kullanımdan

1985'de %50'lere yükselmiştir (98). Sükroza kıyasla yüksek fruktozlu mısır şurubu, sükrozdan %20-40 daha yüksek tatlandırıcı etkiye sahip olması, sükroza göre kristalleşmeyi ve topaklanmayı daha iyi önlemesi, raf ömrünün sükrozdan daha uzun olması ve maliyetinin daha düşük olması gibi önemli fonksiyonel özellikler sağladığı için endüstride daha çok tercih edilmektedir (97). Yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMŞ) birçok hazır yiyecek ve içecekte kullanılmaktadır. Meyve tüketiminin yanısıra yüksek fruktozlu mısır tatlandırıcılarının ve sükrozun besin sanayisinde paketli ürünlerde yaygın olarak kullanılması ile fruktozun diyetle alımı artmıştır (99).

YFMŞ ve resveratrol ilave edilen içeceklerin çeşitli metabolik parametreler üzerindeki etkilerine bakıldığı bir çalışmada YFMŞ tüketiminin, sıçanlardan alınan aortalarda süperoksit üretimini, serum trigliserid, VLDL ve insülin düzeyleri ile kan basıncı arttırdığı vasküler disfonksiyona neden olduğu belirtilmiştir (100). Ayrıca epidemiyolojik çalışmalar alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer (NAFLD) hastalarında YFMŞ tüketimini fibroz şiddetiyle de ilişkilendirmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü ilave şeker tüketiminin, günlük enerji gereksiniminin %10'un altında tutularak azaltılmasını önermektedir (101). İlave şeker tüketimine bağlı olarak değişen kronik ve postprandiyal hiperglisemi, artan oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu ile ilişkili olup vasküler fonksiyonu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Diyabet veya herhangi bir metabolik hastalığı olmayan sağlıklı 16 erkek katılımcıya glukoz veya fruktoz şeker yüklemelerinin yapıldığı bir çalışmada, diyetle glikoz alımına kıyasla fruktoz alımında postprandiyal MDA konsantrasyonunun arttığı ve fruktoz tüketimi kaynaklı ürik asit üretiminde artış olduğu gözlenmiştir. Postprandiyal hipergliseminin, lipid peroksidasyonunu arttırarak endotele bağlı vazodilatasyonu azalttığı düşünülmektedir (13). Fruktoz hücre içindeki hızlı fosforilasyonuyla ve serum ürik asit seviyelerini yükselterek lipojenik ve proinflamatuvar etkiler göstermektedir (102).

### 2.4.1. Fruktoz ile CD36 ve Oksidatif Stres

Günümüzde diyetin temel fruktoz kaynakları şeker, meyve, bal, bunlarla tatlandırılmış tatlılar, çeşitli alkolsüz içecekler ve yüksek fruktozlu mısır şurubudur (97, 98). Diyetle alınan fruktoz ve glukoz monosakkarit formunda alınabildiği gibi şeker olarak disakkarit formda da alınabilmektedir. Fruktoz vücutta glikozdan farklı metabolik yollardan geçmektedir (103). Glukoz sodyum bağımlı transport yoluyla enterositlere ulaşırken fruktoz GLUT-5 transport proteini ile jejunumdan geçmektedir (104, 105). Bu yüzden yüksek fruktozlu beslenme ile GLUT-5 ekspresyonu artmaktadır (106). Aşırı tüketilmediği durumlarda kan dolaşımındaki seviyesi düşmektedir ancak az da olsa adipoz doku, böbrek, iskelet kası tarafından fruktoz alınabilmektedir (103, 106). Fruktoz karaciğerde metabolize olmakta, tokluk durumunda glikolize uğramadan karaciğerde glikojen veya trigliseritlerin oluşumuna katılmaktadır (103, 107). Karaciğerde glikojen depolarının dolu olduğu durumlarda ise *de novo* trigliserit yolağına katılmaktadır (108). Açlık durumunda glikolize uğrayan fruktoz bu sırada glikozdan farklı olarak "fosfofruktokinaz" hız kısıtlayıcı basamağını atlamakta ve glikozdan 10 kat daha hızlı metabolize olmaktadır (103-105, 107, 109). Fruktozun metabolizasyonu sonucu oluşan ara metabolitler ve Asetil CoA lipojenik yolağına girmekte ve yağ asitleri oluşturarak triaçilgliserol sentezine katılabilmektedir (110).

*De novo lipogenesis* tarafından yeni üretilen yağ asitlerinin sentezi için kullanılan substratlar esas olarak glikoz, fruktoz ve amino asitlerdir (111). Fruktoz, insüline bağımlı kan glukoz seviyesini yükseltmekte, lipogenezi arttırmakta, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları tetikleyebilmektedir (112). Ayrıca diyetle fazla fruktoz tüketimi, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında değişikliklere yol açmakta, plazma ve dokularda serbest yağ asitleri konsantrasyonu ve trigliserit birikimi artmakta, fruktozun metabolize olması sırasında da fruktokinaz enzimi tarafından ATP tüketimi ve AMP yıkımı artmaktadır (113). Karaciğerde artan ürik asit seviyesi yüksek fruktoz tüketiminin zararlı metabolik etkilerini arttırmakta (114) serum ve dokulardaki bu değişimler oksidatif stres parametrelerini artırarak lipid peroksidasyonu oluşumuna

yol açmakta, endotel disfonksiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon gibi hastalıkların patogeneğinde de önemli rol oynayabilmektedir (112, 115-117).

Artan fruktoz tüketimi sonucu hücre içine alınan serbest yağ asitlerinin translokasyonunda görevli olan yağ asidi translokaz proteini, CD36 hücrel sinyalizasyonun yanı sıra uzun zincirli yağ asitleri, yüksek yoğunluklu ve okside düşük yoğunluklu lipoproteinler ile glikolize medyatörler için bir reseptör olarak çalışmaktadır (118-121). Lipogenezin diyetin makrobesin öğeleri içeriği, özellikle de yüksek karbonhidrat alımı ile tetiklenebildiği bilinmektedir (122). Fruktozdan zengin diyetle karaciğerde artan *de novo lipogenez* ve trigliserit birikiminin CD36 eksikliğinde arttığı (123) ve insüline bağımlı olan dokularda CD36'nın yağ asidi alımını etkilediği(121) bildirilmektedir. Bir başka çalışma fruktozdan zengin diyet ile beslenmenin serbest yağ asitleri konsantrasyonunun artması sonucu kardiyak plazma membran CD36 düzeyini artırdığını ve düşük yoğunluklu mikrozoamlardaki CD36 varlığını ise azalttığını göstermektedir (124).

Yüksek glisemi ile oksidatif stres oluşumu bilinmektedir, ancak postprandiyal hiperglisemi tarafından vasküler endotelial disfonksiyonun oluşum mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılammıştır (125). Yapılan bazı çalışmalarda karaciğerde metabolize olan fruktoz ile glikoz, laktat, serbest yağ asitleri, TG (Trigliserit), ürik asit ve metilglioksal gibi oluşan birincil metabolit ve yan ürünlerin, ROS'un aşırı üretilmesine yol açtığı ve endotelial disfonksiyona neden olduğu bildirilmektedir (20). Bir çalışmada sağlıklı bireylere glukoz veya glukoz-fruktoz karışımları tükettirilmiş ve glikoz içenlere kıyasla, sadece glikoz-fruktoz içeceği alanlarda plazma laktat konsantrasyonunda ve serbest yağ asit düzeyinde belirgin bir artış bulunmuştur (5). Hiperglisemi ve plazma serbest yağ asit seviyesinin yükselmesi ile, oksidatif strese bağlı olarak lipid peroksidasyonu oluştuğu ve vasküler işlevdeki bozulmaların ortaya çıktığı belirtilmektedir (13).

Yine bir çalışmada 30 günlük wistar sıçanların serebral korteksinde akut fruktoz uygulamasının oksidatif stres ve nöroinflamatuvar parametreler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Yüksek fruktoz alımı sonucunda, TBARS ve karbonil düzeyleri arttığı ve bu durumun lipid peroksidasyonu ve protein hasarına işaret ettiği



bildirilmektedir. Ayrıca, aynı çalışmada SOD (süperoksit dismutaz) aktivitesi artarken, CAT (katalaz) aktivitesinin azaldığı da belirtilmektedir. Fruktoz oksidatif stres oluşturarak lipidlerin ve proteinlerin oksidasyonuna neden olabilmektedir(15). Son yıllarda yapılan çalışmalar fruktoz tüketiminin daha yüksek seviyelerde otoksidasyon/glikasyon ürünleri ürettiğini ve obezite dahil metabolik bozuklukları indüklemek için glikoza kıyasla daha eğilimli olduğunu göstermektedir (126-129).

## 2.5. Diyetle Yağ Asitleri ile CD36 ve Oksidatif Stres İlişkisi

Yağ asitleri yapılarındaki hidrokarbon zincirinde çift bağ içerip içermemelerine göre doymuş ve doymamış yağ asitleri olarak ayrılmaktadır. Doymuş yağ asitleri (SFA) hidrokarbon zincirinde çift bağ içermezken, doymamış yağ asitleri bir ile beş çift bağ içerir. Bir çift bağa sahip olanlar, tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) olarak, ikiden fazla çift bağa sahip olanlar ise çoklu doymamış yağlı asitleri (PUFA) olarak bilinmektedir (130).

Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi ve uluslararası rehberlere göre diyetle alınan yağ miktarları ile birlikte diyetin yağ asidi örüntüsünün önemine vurgu yapmaktadır (2, 131). Diyetin yağ asidi örüntüsü vücutta kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kronik böbrek hastalıkları gibi pekçok kronik hastalığın kökeninde yer alan oksidatif stres belirteçleri ve inflamasyon yollarının üzerinde etkili olabilmektedir (132, 133).

Yapılan bir çalışmada menopoz öncesi 102 kadının katıldığı bir çalışmada beslenme durumu, diyet alışkanlıkları ve oksidatif stres parametreleri değerlendirilmiş, yüksek yağlı ve doymuş yağ asitlerinden zengin diyetle beslenen kadınlarda plazma lipid peroksidasyon ürünlerinin seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (134). Farelerde 4 ay boyunca yüksek yağlı, yüksek şekerli diyet alımının (135) ve sıçanlar üzerine yapılan bir başka çalışmada (136) 9 hafta boyunca yüksek yağlı (enerjinin %45'i) diyet tüketiminin kalp dokusunda oksidatif stres ve lipid peroksidasyon ürünlerinde artışa neden olduğu belirtilmektedir.

Yağ asidi taşıyıcı ve bir çöpçü reseptör olarak görev yapan CD36, lipidlerin tanınmasında ve alımında önemli role sahiptir (20). Özelleşmiş hücreleri tanımakta ve apoptotik hücreler gibi değişime uğramış hücreler ile patojenleri ortamdandan uzaklaştırmak için inflamatuvar sinyal yollarını tetiklemektedir. Taşıyıcı reseptör CD36'nın doymuş yağ asidinin neden olduğu makrofaj lipid birikiminde ve proinflamatuvar aktivasyonda rol oynadığı da bildirilmektedir (137). Yapılan bir çalışmaya göre okside olmuş lipoproteinlerin sahip olduğu oksidize fosfatidilkolin bölgeleri makrofaj tutucu CD36'ya yüksek bağlanma afinitesine sahip olduğu için kalp dokusunda intimal makrofajlar CD36 aracılığıyla okside düşük yoğunluklu lipoproteini alarak inflamatuvar süreci tetiklemekte ve aterosklerotik lezyonların başlatılmasında ve ilerlemesinde önemli bir rol almaktadır (138). Bir başka çalışmada palmitik asit ile kültürlenmiş parafine gömülü böbrek dokusu örneklerinde CD36 ekspresyonu ölçülen bir çalışmada palmitik asitin, böbrek epitel hücrelerinde ROS üretimini, apoptozu ve lipid alımını artırdığı, hiperlipidemili diyabetik nefropatili hastaların böbrek dokusunda artan CD36 ekspresyonunu ise sitoplazmadan plazma membranına yönlendirerek yeniden düzenlediği gözlenmiştir (139).

### **2.5.1. Doymuş yağ asitleri (SFA) ile CD36 ve Oksidatif Stres**

Lipidler reaktif oksijen ve azot türlerinin saldırısına çok duyarlı olmakla birlikte diyet yağ asitlerindeki küçük değişiklikler, kardiyovasküler hastalık riskini, membran bütünlüğünü ve hücrel sinyalizasyonu etkileyebilmektedir. Doymuş yağ asitlerine aşırı maruz kalma ile hücre zarlarının fosfolipid kompozisyonu olumsuz etkilenebilmekte, güçlü oksitleyici ajanlar olan ROS seviyesi ve oksidatif stres artmaktadır (16). Diyetle doymuş ve trans yağ asitlerinin fazla tüketimi, LDL kolesterolü artırmakta, HDL kolesterolü düşürmekte ve daha yüksek bir kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmektedir (17, 18). Doymuş yağ asitleri içeriği yüksek diyetlere kıyasla doymamış yağ asitlerinden zengin diyetlerin lipid peroksidasyonunu azalttığı ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Diyetin yağ asidi içeriğinin doygunluk derecesi ile lipid

peroksidasyonu arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada düşük PUFA/SFA oranının yüksek lipid peroksidasyonu ve bazı KVH risk faktörleri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (19). Ayrıca prospektif kohort çalışmaları çoğu kez diyetteki daha büyük PUFA/SFA oranının koroner arter hastalığı insidansında belirgin bir düşüşe yol açtığını belirtmektedir (140).

2013 AHA raporunda doymuş yağ ve kolesterolden fakir olan DASH ve Akdeniz diyet modellerine kıyasla doymuş yağ alımının yüksek olduğu diyet modelleri (% 14-15) takip edildiğinde doymuş yağ alımının % 5-6'ya düşürülmesinin LDL-C seviyelerinde azalma sağladığı belirtilmektedir (141). Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi ve Avrupa Kardiyoloji Derneği diyetle alınan toplam enerji ihtiyacının % 10'undan daha azının SFA' dan karşılanması gerektiğini vurgulamaktadır (2, 142). Ayrıca doymuş yağ asitleri yerine çoklu doymamış yağ asitleri veya tekli doymamış yağ asitleri veya karbonhidratların tüketiminin lipid profilleri üzerinde olumlu etkiler gösterebileceği belirtilmektedir. Trans yağ asitlerinin alımının azaltılmasının da LDL-C seviyelerini düşürdüğü ve diyetle trans yağ asitlerinin karbonhidratlar veya tekli doymamış yağ asitleri veya çoklu doymamış yağ asitleri ile değiştirildiğinde lipid profilleri üzerinde olumlu etkiler gösterebileceği belirtilmektedir (141). Yaşlı erişkin bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada doymuş yağ tüketiminin düşük olduğu (toplam enerji değerinin < % 7'si SFA/gün) ve yüksek olduğu gruplara (toplam enerji değerinin > % 7'si SFA/gün) ayrılmış ve n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin keten tohumu yağı diyetlere eklenerek lipid profilleri üzerindeki etkisi incelenmiş ve SFA tüketiminin düşük olduğu grupta toplam kolesterol ve LDL kolesterol konsantrasyonlarının da düştüğü, keten tohumu yağı eklenen grupta toplam kolesterol ve LDL kolesterolde daha büyük bir azalma olduğu belirtilmiştir (143).

Doymuş yağ asitlerinden zengin beslenme serbest yağ asitleri ve hepatik *de novo lipogenezi* arttırmakta oksidatif stresi indüklemektedir (144, 145). Yapılan çalışmalarda doymuş yağ asitlerinden biri olan palmitik asitten zengin diyetle oluşan aşırı mitokondriyal süperoksit üretimi sonucunda hücrelerde palmitik asit kaynaklı lipotoksisite görüldüğü (145, 146) serum HDL kolesterol ve fosfolipidlerin yanı sıra

okside HDL ve okside LDL seviyelerinde de önemli bir artışa neden olduğu bildirilmektedir (147).

Adipositler ve kardiyomiyositler gibi pekçok hücre tipinde yağ asidi taşıyıcı reseptör CD36'nın bazı durumlarda dislipidemiye neden olduğu (23, 145) ve okside düşük dansiteli lipoproteinler, oksitlenmiş fosfolipitler gibi okside olmuş lipitleri taşıdığı bilinmektedir (56). Palmitik asit ve bir MUFA olan oleik asitin kültürlenmiş podositlerinde CD36 ekspresyonu, mitokondriyal süperoksit ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretimine bakıldığı bir çalışmada hem palmitik asit hem de oleik asitin hücre içi lipid birikimi ile CD36'nın translokasyonunu indüklediği ancak yalnızca palmitik asitin mitokondriyal süperoksit ve ardından H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşumunu indüklediği belirtilmiştir. Böbrek epitel hücrelerinin apoptoz veya endoplazmik retikulum stresine yol açan palmitik asite karşı duyarlı olduğu bildirilmektedir (148, 149). Bir başka çalışmada deneysel olarak kronik böbrek hasarı oluşturulmuş ve genetik olarak CD36 eksikliği olan farelerde, tübüler hasar ve fibrozis şiddetinin % 20'den daha fazla azaldığı belirtilmektedir (23). Bu sonuç CD36 ekspresyonunun kronik böbrek hastalığı ve kalp fonksiyon bozuklukları gibi pekçok hastalıkta proinflamatuvar ve oksidatif yollar için bir anahtar modülatör olabileceğini düşündürmektedir.

### 2.5.2. Tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) ile CD36 ve Oksidatif Stres

Tekli doymamış yağ asidi içeriği yüksek olan besinlerden başta zeytinyağı olmak üzere badem, fındık, ceviz, avokado diyetle alınan başlıca MUFA kaynaklarıdır (150, 151). Türkiye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi(2) ve AHA'ya (152) göre diyetin doymuş yağ asitleri içeriğinin azaltılarak tekli doymamış yağ asitleri alımının artırılması gerektiği bildirilmektedir. Yetişkin bir birey için toplam enerji gereksiniminin %10-15'inin MUFA'dan sağlanması önerilmektedir (153, 154).

Yüksek yağlı diyet alımı ile serbest yağ asitleri ve hepatik *de novo lipogenez* artmaktadır (144, 145). CD36 yağ asidi taşıyıcı reseptörü ise pekçok hücre tipinde artmış oksidan stres sonucu oluşan okside düşük dansiteli lipoproteinler, oksitlenmiş fosfolipitler gibi okside olmuş lipitleri taşımaktadır (56). Ancak CD36 ile hücrelere

alınan tekli doymamış yağ asitlerinin, doymuş yağ asitlerinden zengin beslenme sonucu görülen toksik etkinin aksine ROS üretimini ve plazma esterleşmemiş yağ asitleri seviyelerini azaltarak lipid metabolizmasını modüle edici etkilere sahip olduğu gözlenmektedir (155, 156). Ayrıca PUFA bakımından zengin diyetlere göre MUFA bakımından zengin diyet alımının LDL oksidasyonuna daha az duyarlı olduğu (157, 158), böylece aterosjenik oluşumları azaltabileceği (146, 159) yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Bir çalışmada ratlara 12 hafta boyunca zeytin yağı, tereyağı, margarin ve ayçiçek yağı içeren diyetler uygulanmış lipid peroksidasyon ürünü olan konjuge dienin karaciğerde en düşük düzeyde zeytin yağı verilen grupta bulunduğu ve zeytinyağının lipid peroksidasyonuna karşı daha dayanıklı olduğu bildirilmektedir (160). Bir başka çalışmada standart laboratuvar yemine ilave edilen kolesterol, zeytinyağı (%5) ve askorbik asitin MDA konsantrasyonları üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada en düşük plazma MDA değerinin zeytinyağı ve askorbik asitin birlikte uygulandığı grupta olduğu gösterilmiştir. C vitamini ilavesinin zeytinyağı ve kolesterol gruplarından elde edilen artmış LDL verilerini düşürdüğü saptanmış, en yüksek HDL kolesterol seviyeleri zeytinyağı grubunda, en düşük ise kolesterol ilave edilen grupta olduğu belirlenmiştir (71).

Yapılan araştırmalarla yüksek yağlı diyetlerin ve lipid peroksidlerin kimyasal olarak indüklenen tümörleri de teşvik ettiği bildirilmektedir (140, 161). Akdeniz diyetindeki temel yağ kaynağı olan sızma zeytinyağının potansiyel olarak önleyici bir rolü olduğu söylenmekte ve meme kanseri gibi kronik hastalıklardan kaynaklanan ölüm oranlarının düşük olması ile ilişkilendirilmektedir. Sızma zeytinyağı kullanılan diyetlerin meme kanseri gelişiminde olumlu yönde modüle edici bir etkisinin olduğu belirtilmiş, ancak mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır (125).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın bütçesi, tez danışmanı tarafından yürütülen ve Bilimsel ve Teknik Araştırma Projeleri Destekleme Programı ile desteklenen 114S726 numaralı TÜBİTAK-1001 projesi ile karşılanmıştır.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 52338575-21 sayılı onayı ile "Farelerde Diyet Yağ Asitleri ve Fruktozun Bazı İnflamatuar Medyatörler ve Yağ Asit Biyosentezi Üzerine Etkileri" başlıklı bir önceki çalışmada beslenmiş ve sakrifiye edilmiş farelerin kan, kalp ve böbrek örneklerinden temin edilen ve  $-80^{\circ}\text{C}$ ' de bekletilen örnekler kullanılmıştır (Ek-1). Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 52338575-56 sayılı kararı ile bu çalışma için ayrı olarak bir etik kurul onayının gerekmediği sonuçlu belgesi ekte bulunmaktadır (Ek-2).

#### 3.1. Organların Elde Edildiği Diğer Çalışmanın Özeti

##### 3.1.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklerinin Seçilmesi

Çalışma için kullanılan kan, kalp ve böbrek dokuları proje kapsamında yapılmış olan bir başka çalışmanın farelerinden alınmıştır. Çalışmada kullanılacak fare sayısını belirlemek için güç analizi ile hesaplama aşamasında kapsamlı bir literatür araştırması yapılmış ve daha önce yapılmış olan pilot çalışmalardan faydalanılmıştır (162, 163). İki ortalama arasındaki farkın kullanıldığı güç analizi yapılmıştır.  $\alpha$  yanılma düzeyi 0.05 ve  $\beta$  anlama kapasitesi %80 olarak alınmış ve grup başına alınması gereken C57Bl/6 erkek fare sayısı  $n=10$  olarak bulunmuştur. Uygulanan diyet müdahalesi süresince hayvan kayıpları olmuştur. Tekli doymamış yağ asitlerinden zengin gruptan 7 adet, doymuş yağ asitleri ve fruktozdan zengin beslenen gruplardan 10 adet ve kontrol grubunda ise 8 adet fareden elde edilen doku örneklerinde analizler gerçekleştirilmiştir.

Plazma, kalp ve böbrek dokularının alındığı bir önceki çalışmanın özeti şekil 3.1.'de verilmiştir. Hayvanların bakım ve diyet müdahaleleri Hacettepe Üniversitesi'nin Laboratuvar Hayvanları Araştırma ve Yetiştirme Ünitesi'nde proje araştırma ekibi tarafından yapılmıştır. Anestezi altındaki farelerden kan alınması, kalp, böbrek ve diğer dokuların izole edilmesi gibi cerrahi müdahaleler için Hacettepe Üniversitesi Tıp

Fakültesi'nde yer alan Cerrahi Araştırma Ünitesi kullanılmıştır. Elde edilen plazma, kalp ve böbrek dokuları yapılacak analizler için Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nde yer alan Orhan Köksal Araştırma Laboratuvarı'nda proje araştırma ekibi tarafından sıvı nitrojen altında hızlı dondurularak uygun saklama koşullarına göre bekletilmiştir.

### Müdahale Öncesi Standart Koşulların Sağlanması (2 hafta)

8 Haftalık Erkek Farelere Standart Yem ve İçme Suyu Verilmesi



### Diyet Müdahale Dönemi (15 hafta)

<b>1. Grup (Kontrol Grubu)</b> 4 g yağ/100 g yem 3,5 kkal/ g yem	<b>2. Grup (Tekli Doymamış Yağ Asitleri Grubu)</b> 20 g yağ/100 g yem 4,6 kkal/g yem	<b>3. Grup (Doymuş Yağ Asitleri Grubu)</b> 20 g yağ/100 g yem 4,6 kkal/g yem	<b>4. Grup (Fruktoz Grubu)</b> 4 g yağ/100 g yem 40 g fruktoz/100 g yem 4,6 kkal/ g yem
--	--	--	--



### Diyet Müdahalesinin Sonlandırılması

Anestezi Altında Ötanazi Uygulaması, Kan alma ve Organların İzole Edilerek Saklanması



### Analiz

Kan ve Dokularda Biyokimyasal Analizlerin Gerçekleştirilmesi

**Şekil 3.1.** Organların Elde Edildiği Bir Önceki Çalışmanın Özet Şeması



### 3.1.2. Farelerin Temin Edilmesi ve Bakımı

Plazma ve dokuların temin edildiği önceki çalışmanın C57Bl/6 ve tek bir soya ait olan sekiz haftalık erkek fareleri Kobay Deney Hayvanları A.Ş' den temin edilmiştir. Çalışmanın başında 0,1 grama duyarlı hassas terazi yardımıyla tartılan fareler çalışma boyunca farklı polikarbon kafeslerde beslenmiş ve her farenin yem tüketimi ile fizyolojik durumları ayrı olarak değerlendirilmiştir. Bir önceki çalışmada, farelerin yem tüketimleri ile ağırlıklarındaki değişimler 2 günde 1 kez ölçülmüş ve proje çalışma ekibi tarafından kayda alınmıştır.

### 3.1.3. Diyetle Müdahale

Farelerin standardizasyonu sağlamak amacıyla diyet müdahalesinden hemen önce bir önceki çalışmanın araştırmacısı tarafından 2 hafta süreyle standart koşullarda ( $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ , %45 bağıl nem, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık) istedikleri kadar standart yem ve suya ulaşabilecek şekilde (ad-libitum) beslenmeleri sağlanmıştır. Müdahale öncesinde ve müdahale sırasında farelere verilen yemler Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarlarında, Amerikan Beslenme Enstitüsü tarafından önerilen AIN-93M formülasyonuna göre proje çalışma ekibi tarafından yapılmıştır (162, 164).

Standart yemlere nişasta, mısır yağı, maltodekstrin, AIN-93M mineral ve vitamin karışımları, kolin bitartarat, tetrahidrokinon, selüloz, kazein ve L-sistein katılmıştır. Müdahale süresince tüketilen yemlere ilave edilen hindistancevizi yağı (MP Biomedicals, ABD), rafine zeytinyağı (Tariş, Türkiye) veya fruktoz (Egepak, Türkiye) ilave edilmiştir. Müdahale süresince (15 hafta) verilen yemlerin makrobesin ögesi içerikleri Tablo 3.1'de verilmiştir.

### 3.1.4. Anestezi, Kan Alma, Kalp ve Böbrek Dokularının Toplanması

Plazma, kalp ve böbrek numunelerinin temin edildiği önceki çalışmada müdahale döneminin ardından farelere 5 saatlik açlık sonrası, 0,1 mg/kg ketamin (Richter Pharma, Avusturya) ve 0,02 mg/kg ksilazin (Alfasan International B. V., Hollanda) kullanılarak genel anestezi uygulanmış ve farelerden alınan kanlar sitratlı

tüp içerisinde santrifüj edilmiş ve oluşan plazmalar  $-80^{\circ}\text{C}$ ' de proje çalışma ekibi tarafından saklanmıştır.

Bu çalışmada plazma ve dokularda TBARS ve CD36 reseptör düzeyi saptanmasında analizler kolorimetrik/ELISA (Enzime Bağlı İmmünosorbent Test) yöntemi kullanılarak proje çalışma ekibi tarafından uygulanmıştır.

Ötenazi sonrası, serum fizyolojik (%0,9 NaCl) ile perfüze edilen böbrek ve kalp dokuları ve çevre dokulardan izole edilerek sıvı nitrojende dondurulmuş ve analiz öncesinde  $-80^{\circ}\text{C}$  dondurucuda bekletilmiştir.

**Tablo 3.1.** Diyet müdahale sürecinde verilen yem kompozisyonu.

<b>Diyet Örüntüsü</b>	<b>Standart Kontrol Diyeti</b>	<b>Tekli Doymamış Yağ Asitleri Yüksek Diyet</b>	<b>Doymuş Yağ Asitleri Yüksek Diyet</b>	<b>Fruktozu Yüksek Diyet</b>
<b>Enerji (kkal/g)</b>	3,5	4,6	4,6	4,6
<b>Mısır nişastası (g/100 g)</b>	46,6	36,1	36,1	23,1
<b>Maltodekstrin (g/100 g)</b>	25,5	20,0	20,0	10,0
<b>Selüloz (g/100 g)</b>	5,0	50,0	5,0	5,0
<b>Fruktoz (g/100 g)</b>	-	-	-	40,0
<b>Kazein (g/100 g)</b>	14,0	14,0	14,0	14,0
<b>L-sistein (mg/100 g)</b>	18,0	18,0	18,0	18,0
<b>Mısır yağı (g/100 g)</b>	4,0	4,0	4,0	4,0
<b>Hindistan Cevizi Yağı (g/100 g)</b>	-	-	16,0	-
<b>Rafine Zeytinyağı (g/100 g)</b>	-	16,0	-	-
<b>Diğer Bileşenler</b>				
<b>Mineral karışımı (mg/100 g)</b>	350,0	350,0	350,0	350,0
<b>Vitamin karışımı (mg/100 g)</b>	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>Kolin bitartarat (mg/100 g)</b>	25,0	25,0	25,0	25,0
<b>Tert-bütilhidrokinon (mg/100 g)</b>	0,1	0,01	0,1	0,1

### **3.2. Plazma, Kalp ve Böbrek Dokularında Yapılan Biyokimyasal Analizler**

Plazmada TBARS ve CD36 reseptör düzeyleri kolorimetrik/ELISA yöntemi kullanılarak dublike olarak proje çalışma ekibi tarafından analiz edilmiştir.

#### **3.2.1. Plazma ve Dokularda Tiyoarbitürik asit (TBARS) Analizi**

Tiyoarbitürik asit analizi plazma ve doku supernatantlarında sandviç ELISA hazır kit (Cayman Chemical, ABD) yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Yöntem iki mol tiyoarbitürik asitin asidik ortamda ve 85-100 °C sıcaklıkta bir mol MDA ile birleşerek mor renkli TBA-MDA kompleksi oluşturması prensibine dayanmaktadır. Oluşan bu kompleksin verdiği absorbans spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

Analizde kullanılacak olan kalp ve böbrek dokuları analiz öncesinde mikro tüp havaneli aracılığıyla homojenize edilmiştir. Süpernatantlarda hazır kitler kullanılarak BCA yöntemiyle protein tayini gerçekleştirilmiştir. Dokuların MDA konsantrasyonları süpernatant örneklerinin protein miktarlarına göre oranlanarak belirlenmiştir.

Farklı konsantrasyonlardaki süpernatantların farklı renk yoğunlukları Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Orhan Köksal Araştırma Laboratuvarı'nda kolorimetrik mikropilaka okuyucu (Chrommate 4300, Awareness Technology Inc) ile ölçülmüştür. Herbir örneğin MDA değeri kit içeriğinde bulunan ve MDA konsantrasyonları bilinen standart çözeltilerin absorbans değerlerine göre yapılan "MDA kalorimetrik standart eğri" grafiğinin eğiminden yararlanılarak hesaplanmıştır.

#### **3.2.2. Plazma ve Dokularda CD36 Reseptör Düzeyi Analizi**

Plazma ve doku örneklerinde CD36 reseptör analizi hazır kitlerde sandviç kolorimetrik/ELISA yöntemi aracılığıyla dublike olarak belirlenmiştir. Kit içerisinde yer alan mikropilaka kuyuları yüzeyinde CD36'ya özel antikorlar vardır. Standart ve örneklerdeki CD36 bu yüzeyde bulunan antikorlara bağlandıktan sonra biotine konjugeli CD36'ya spesifik antikorlar kuyuya eklenir. Ardından kuyulara eklenen avidin-konjugeli HRP ve substrat tepkimeye girerek renk değiştirmektedir.

Analizde kullanılacak olan kalp ve böbrek dokuları ise analiz öncesinde mikro tüp havaneli aracılığıyla homojenize edilmiştir. Süpernatantlarda hazır kitler kullanılarak BCA yöntemiyle protein tayini gerçekleştirilmiştir. Konsantrasyonlar süpernatantlardaki protein miktarına göre oranlanarak bulunmuştur.

Konsantrasyonlara bağlı olarak değişen renk yoğunlukları, kolorimetrik mikropłaka okuyucu aracılığıyla Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Orhan Köksal Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Kitten çıkan CD36 konsantrasyonları bilinen standart solüsyon absorbans değerleri kullanılmış ve "CD36 standart eğrisi" oluşturularak herbir örneğin CD36 miktarı bulunmuştur.

### **3.3. Dokularda CD36 Yağ Asit Reseptör Düzeyinin Western Blot Yöntemiyle Analizi**

Önceki diğer çalışmanın farelerinden alınan kalp ve böbrek dokuları CD36 reseptörü analizi western-blot analiz yöntemi kullanılarak proje ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu analiz, örneklerin hazırlanması, protein yapıdaki örneklerin jel elektroforezinde ayrıştırılması, jeldeki proteinlerin membrana transfer edilmesi, hedef olan protein antikoru ile tepkimeye girmesi, kemilüminesans ve fotoğraf çekimi aşamalarından oluşmaktadır. Örnekte bulunan hedef proteinin kendine özgü antikora (Cell Signalling Technology, ABD) bağlanmasıyla oluşan kompleks yapı işaretli olan ikincil bir antikor ile birleştikten sonra ilave edilen substrat çözeltisi ile renk oluşturması ve görünür olması prensibini içermektedir.

Bu analiz Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nde yapılmıştır. Membran görüntülemeleri için ODTÜ Teknokent Oligomer firmasının "ChemiDocTouch Imaging System" isimli cihazı kullanılmıştır.

#### **3.3.1. Dokularda Total Protein Miktar Tayini**

Böbrek ve kalplerden oluşturulan süpernatantlarda bulunan toplam protein konsantrasyonu bişinkoninik asit (BCA) yöntemine göre BCA kitinin kullanılmasıyla tayin edilmiştir (DC Protein Assay Kit II, Bio-Rad, ABD). Bu yöntem, alkali koşullarda

bakır tartarat çözeltisinin folin reaktanı ile ve örnek içerisindeki protein molekülleriyle tepkimeye girmesi ile folin reaktanı indirgenir. Karakteristik mavi rengini oluşturur.

Kalp ve böbrek örneklerinin protein miktarının değişmesine bağlı olarak değişen renk yoğunluğu Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Orhan Köksal Araştırma Laboratuvarı'nda kolorimetrik mikropilaka okuyucuyla okunmuştur. Bu absorbans değerleriyle, kit içerisinde yer alan ve protein konsantrasyonu verilen standartların absorbans değerlerinin yardımıyla oluşturulan "protein standart eğrisi" ile karşılaştırılarak her bir örneğin total protein miktarı hesaplanmıştır.

BCA analiz sonuçları böbrek ve kalp örneklerinde bulunan protein konsantrasyonları dilüsyonla eşitlenerek ve daha sonraki aşamalarda jelle yüklenmiştir.

### **3.3.2. Dokularda CD36 Yağ Asit Reseptör Düzeyinin Western Blot Yöntemiyle Analizi**

Dondurucuda -80 °C'de muhafaza edilen böbrek ve kalp dokuları tüplere uygun miktarlarda alındıktan sonra RIPA (radioimmunoprecipitation assay buffer) tampon çözeltisi (25 ml 1M Tris-HCl, 5 ml NP-40, 2,5 Na-deoksikolat, 0,5 g SDS, 15 ml 5M NaCl, 2 ml 0,5 M EDTA, 1,05 g NaF) ve proteaz-fosfataz enzim inhibitör kokteyli eklendikten sonra mikro tüp havaneli yardımı ile homojenize edildi. Daha sonra 4 °C'de 3 dakika boyunca 8765g'de santrifüj gerçekleştirildi ve tüplerin üzerinde kalarak ayrılan süpernatantlar farklı tüplere alınmıştır.

Elde edilen böbrek ve kalp doku süpernatantlarıyla protein tayini hazır kitler aracılığıyla BCA metodu kullanılarak uygulanmıştır. Örneklerin protein miktarları belirlenmiş ve protein miktarlarına göre laemmler örnek çözeltisi ve  $\beta$ -merkaptoetanol karışımı eklenmiş ve ardından kuru blok ısıtıcıda yakılan örnekler ve analizde sonraki aşamaya kadar -20 °C'de tutulmuştur.

Örneklerin içinde bulunan proteinler, molekül ağırlığına göre poliakrilamid jel elektroforezi ile ayrıştırılmıştır. Elektroforezi işlemi için yürütme (running) jeli (%10) (MilliQ, 1,5 M Tris. HCl (pH=8,8), %10 (w/v) amonyum persülfat çözeltisi, %40 akrilamid-bisakrilamid çözeltisi, %10 (w/v) SDS çözeltisi ve tetrametiletildiamin

(TEMED) (Bio-Rad, ABD)) çözeltilerinden oluşurken; yükleme (stacking) jeli ise (%6) (MilliQ, 1,5 M Tris. HCl (pH=6,8) (Sigma-Aldrich, Almanya), %40'lık akrilamid-bisakrilamid çözeltisi, %10 (w/v) amonyum persülfat çözeltisi, %10 (w/v) SDS çözeltisi ve TEMED (Bio-Rad, ABD) çözeltileri ile yapılmıştır.

İki saat bekledikten sonra polimerizasyonu gerçekleşen jeller vertikal elektroforez sistemiyle (Mini-PROTEAN Tetra Cell, Bio-Rad, ABD) yerleştirilmiş ve elektroforez işlemi başlatılmıştır. Yürütme işlemi bitmesinin ardından jel, PVDF (polivinilidin florür) membranın üstüne yerleştirilmiştir. Jel-membran transfer cihazı (Pierce G2 Fast Blotter) aracılığıyla jelde bulunan proteinlerin membrana doğru transferi gerçekleştirilmiştir. Membrana transfer sağlanması ile PVDF membranlar, tris-buffered saline (TBS) (pH=7,6) çözeltisi ile yıkanmış ve Membrana özgü olmayan, istenmeyen bağlanmaların önlenmesi için membranlar bloklama tampon çözeltisinde (%7,5 BSA (Sigma-Aldrich, Almanya) ile %0,1 Tween-20 eklenmiş TBS çözeltisi) bekletilmiştir.

Bloklama işlemi biten membranların birincil antikoları CD36 (Elabscience, ABD), ile 1:5000 oranında, bir gece boyunca oda sıcaklığındaki roller karıştırıcı üzerinde beklemeye bırakıldıktan sonra birincil antikolara uyumlu olan ikincil antikoların ile 1:20000 oranında muamelesi gerçekleştirilmiştir.

Peroksidaz reaksiyonunu gerçekleştiren kemiluminesans substratıyla membrana bağlanan ikincil antikor tespit edilmiş, görünür hale getirilmiştir. Sonrasında protein-antikor kompleksinin fotoğraflanması görüntüleme cihazında (ChemiDocTouch Imaging System, Bio-Rad) gerçekleştirilmiştir.

### **3.4. İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmanın sonunda elde edilmiş olan verilerin istatistiksel analizleri SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Science) programıyla yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımları görsel (Histogram ve olasılık grafiklerinin) ve analitik yöntemlerin (Kolmogorov Smirnov/Shapiro Wilk testlerinin) yardımıyla değerlendirilmiştir. Normal dağılımı göstermeyen verilerin ifadesinde tanımlayıcı analizler ortalama ( $\bar{X}$ ) ve standart hata ( $S\bar{x}$ ) kullanılmıştır. Birbirinden bağımsız olan 4 grubun

ortalamalarının karşılaştırılması için parametrik olmayan Kruskal-Wallis testi yapılmıştır. Kontrol grubu ile diğer grupların ikili karşılaştırılmasında ise parametrik olmayann Mann-Whitney U testi yapılmıştır. P değerinin 0,05 ve altında olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

Bu çalışmada farelere ait olan bulgular kontrol grubu (K) ile tekli doymamış yağ asitleri yüksek beslenen (MUFA), doymuş asitleri yüksek beslenen (SFA) ve fruktozdan zengin beslenen gruplar için ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

### 4.1. Farelerin Diğer Çalışmadan Elde Edilen Enerji Alımı, Yem Tüketimi, Makro Besin Ögeleri Alımı ve Vücut Ağırlıklarına İlişkin Bulguları

Diyetle müdahale dönemi boyunca (15 hafta) farelerin yem tüketimi değerlendirildiğinde kontrol grubu  $3,92 \pm 0,07$  g/gün, MUFA grubu  $4,04 \pm 0,04$  g/gün, SFA grubu  $4,01 \pm 0,08$  g/gün ve fruktoz grubu  $4,18 \pm 0,04$  g/gün miktarlarda yem tükettikleri saptanmıştır ( $p=0,016$ ). Diyet müdahalesi döneminde ortalama yem tüketimleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında fruktoz grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.1.).

Çalışmada fareler ilk iki hafta standart laboratuvar yemiyle (AIN-93M), sonrasında ise 15 hafta süreyle tekli doymamış yağ asitlerinden (MUFA), doymuş yağ asitlerinden (SFA) veya fruktozdan zengin yemlerle beslenmiştir. Müdahale dönemi boyunca ortalama enerji alımları kontrol grubu  $13,71 \pm 0,24$  kkal/gün, MUFA grubu  $19,80 \pm 0,18$  kkal/gün, SFA grubu  $19,51 \pm 0,42$  kkal/gün ve fruktoz grubu  $19,65 \pm 0,20$  kkal/gün olarak belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Diyet müdahalesi süresince kontrol grubu diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşük miktarda enerji almış olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.1.).

Diyetle müdahale sırasında farelerin makro besin ögesi alımları incelendiğinde, ortalama karbonhidrat tüketimleri kontrol grubu  $2,57 \pm 0,04$  g/gün, MUFA grubu  $2,48 \pm 0,02$  g/gün, SFA grubu  $2,46 \pm 0,05$  g/gün ve fruktoz grubu  $3,93 \pm 0,04$  g/gün olarak belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Fruktozdan zengin diyetle beslenmiş olan fareler diğer grupların yem tüketimlerine oranla daha yüksek miktarda karbonhidrat tükettiği gösterilmiştir ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.1.). Müdahale dönemi ortalama yağ tüketimleri incelendiğinde kontrol grubu  $0,14 \pm 0,01$  g/gün, MUFA grubu  $0,84 \pm 0,01$  g/gün, SFA grubu  $0,83 \pm 0,02$  g/gün, fruktoz grubu  $0,17 \pm 0,01$  g/gün yağ tükettikleri

belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldığında MUFA ve SFA gruplarının birbirine benzer oranda ( $p>0,05$ ), ancak diğer gruplara kıyasla daha fazla miktarda yağ tükettikleri gözlenmiştir ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.1.). Müdahale dönemi ortalama protein tüketimlerine bakıldığında ise kontrol grubu  $0,51\pm0,01$  g/gün, MUFA grubu  $0,59\pm0,01$  g/gün, SFA grubu  $0,59\pm0,01$  g/gün ve fruktoz grubu  $0,59\pm0,01$  g/gün olarak belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre diğer gruplara kıyasla kontrol grubu daha az protein tükettiği belirlenmiştir ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.1.).

Farelerin müdahale döneminin öncesinde ve sonrasında ortalama olarak ağırlıklarındaki değişimler incelendiğinde; kontrol grubu  $4,22\pm0,38$  g, MUFA grubu  $7,86\pm0,35$  g, SFA grubu  $9,19\pm0,35$  g, fruktoz grubu ise  $8,23\pm0,68$  g artış olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Grupların ikili kıyaslamaları yapıldığında MUFA ve fruktoz gruplarında birbirlerine benzer oranlarda ağırlık artışının olduğu ve SFA, MUFA, fruktoz gruplarında farelerdeki ağırlık artışının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Ortalama ağırlık artışının SFA grubunda en fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.1.).

**Tablo 4.1.** Diyet müdahalesi boyunca farelerin günlük ortalama enerji alımı,yem tüketimi, makro besin ögeleri alımı ve vücut ağırlığı değişimi

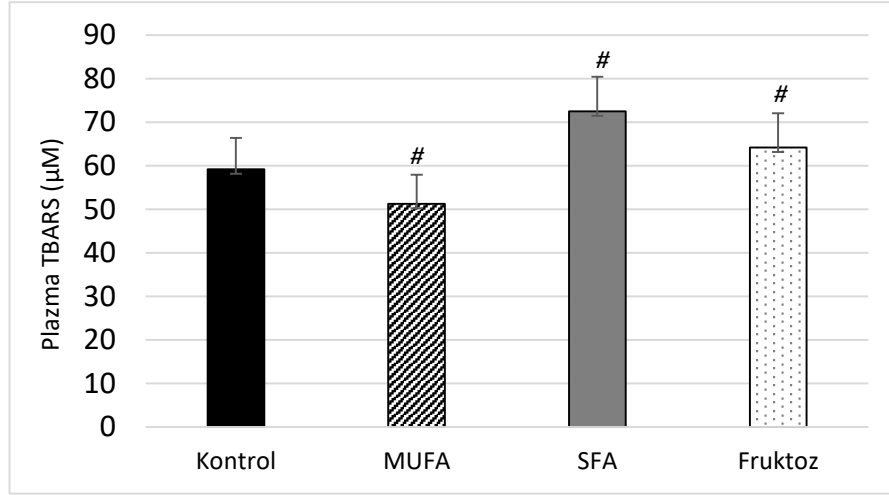
	<b>Kontrol</b>	<b>MUFA</b>	<b>SFA</b>	<b>Fruktoz</b>
<b>Yem Alımı (g/gün)</b>	3,92±0,07	4,04±0,04 p=0,072	4,01±0,08 p=0,23	4,18±0,04 p=0,011
<b>Enerji Alımı (kkal/gün)</b>	13,71±0,24	19,80±0,18 p=0,001	19,51±0,42 P<0,001	19,65±0,20 P<0,001
<b>Karbonhidrat Alımı (g/gün)</b>	2,57±0,04	2,48±0,02 p=0,037	2,46±0,05 p<0,083	3,93±0,04 P<0,001
<b>Yağ Alımı (g/gün)</b>	0,14±0,01	0,84±0,01 p=0,001	0,83±0,02 P<0,001	0,17±0,01 P<0,00
<b>Protein Alımı (g/gün)</b>	0,51±0,01	0,59±0,01 p=0,001	0,59±0,01 p=0,001	0,59±0,01 p=0,00
<b>Ortalama Vücut Ağırlığı Değişimi (g)</b>	4,22±0,38	7,86±0,35 p=0,003	9,19±0,35 p=0,00	8,23±0,68 p=0,062

Veriler ortalama  $\pm$  standart hata ( $\bar{X} \pm S_x$ ) ile ifade edilmiştir. MUFA: Tekli doymamış yağ asitlerinden zengin beslenen grup, SFA: Yüksek Doymuş yağ asitlerinden zengin beslenen grup, Fruktoz: Fruktozdan zengin beslenen grup, Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

#### **4.2. Farelerin Plazma, Kalp ve Böbreklerinde Lipid Peroksidasyonuna İlişkin Bulguları**

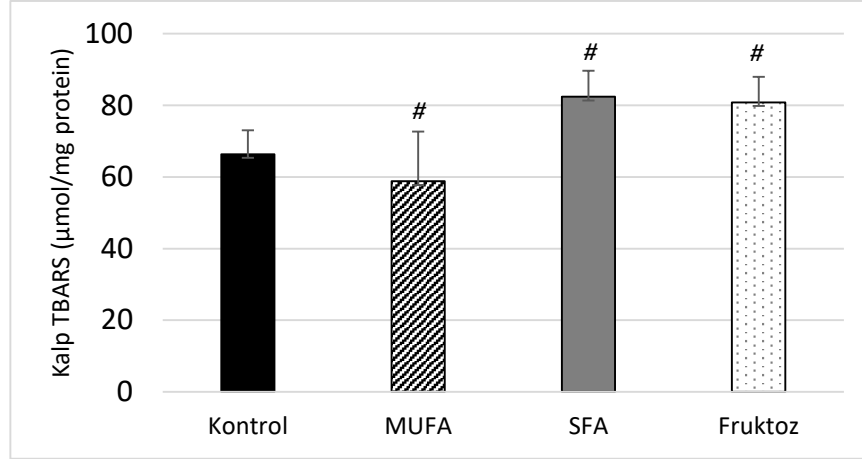
Farelerin diyetle müdahale döneminin sonunda alınan plazma, kalp ve böbreklerinde lipid peroksidasyonu düzeyleri, ELISA yöntemi kullanılarak TBARS konsantrasyonları ile belirlenmiştir (Tablo 4.2.). Ortalama plazma TBARS değerlerine bakıldığında; kontrol grubunun 59,15±7,25 ng/mL, MUFA grubunun 51,25±6,66 ng/mL, SFA grubunun 72,5±7,91 ng/mL ve fruktoz grubunun 64,16±7,91 ng/mL olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında kontrol grubuna kıyasla MUFA ile beslenen grupta plazma TBARS düzeyinin daha düşük olduğu saptanmıştır (Şekil 4.1.). SFA ve fruktoz ile beslenen gruplarda ise kontrol

grubuna kıyasla TBARS seviyesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Şekil 4.1.). Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.1.).



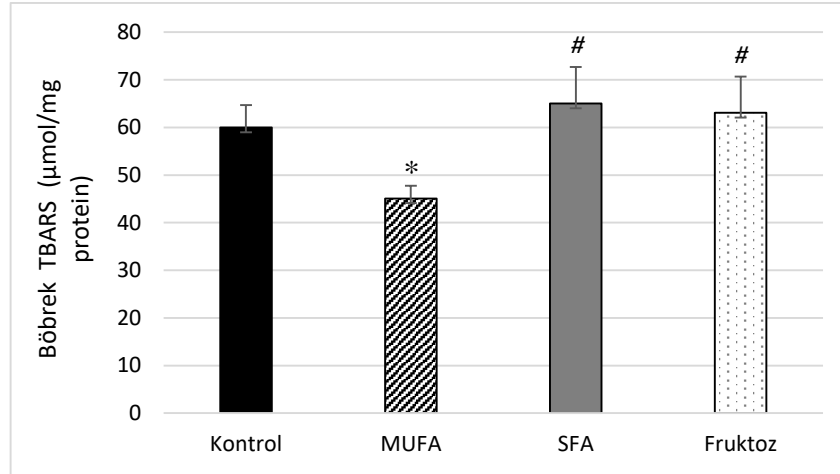
**Şekil 4.1.** Plazma TBARS konsantrasyonları. Kontrol: Standart diyet alan grup; MUFA: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; SFA: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; Fruktöz: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup. #  $p>0,05$  (Gruplar arasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır).

Farelerin kalp TBARS konsantrasyonu kalp protein miktarına oranlanmış ve  $\mu\text{mol}/\text{mg}$  protein olarak ifade edilmiştir. Farelerin kalp TBARS düzeyleri ortalamalarına bakıldığında; kontrol grubu  $66,33\pm 6,70$  ng/mg protein, MUFA grubu  $58,78\pm 13,88$  ng/mg protein, SFA grubu  $82,39\pm 7,25$  ng/mg protein ve fruktoz grubu  $80,81\pm 7,17$  ng/mg protein olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında kontrol grubuna kıyasla MUFA ile beslenen grubun TBARS düzeyinin daha düşük olduğu saptanmıştır (Şekil 4.2.). SFA ve fruktoz ile beslenen gruplarda ise kontrol grubuna kıyasla TBARS düzeyi daha yüksek bulunmuştur (Şekil 4.2.). Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.1.).



**Şekil 4.2.** Kalp TBARS konsantrasyonları. Kontrol: Standart diyet alan grup; MUFA: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; SFA: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; Fruktoz: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup. #  $p > 0,05$  (Gruplar arasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır).

Farelerin böbrek TBARS konsantrasyonu böbrek protein miktarına oranlanmış ve  $\mu\text{mol/mg}$  protein olarak gösterilmiştir. Farelerin böbrek TBARS düzeyi ortalamaları değerlendirildiğinde; kontrol grubunun  $59,99 \pm 4,73$  ng/mg protein, MUFA grubunun  $45,10 \pm 2,68$  ng/mg protein, SFA grubunun  $65,02 \pm 7,66$  ng/mg protein ve fruktoz grubunun  $63,08 \pm 7,61$  ng/mg protein olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuna kıyasla MUFA ile beslenen grupta TBARS düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ) (Şekil 4.3.). SFA ve fruktoz ile beslenen gruplarda ise kontrol grubuna kıyasla TBARS düzeyi daha yüksek bulunmuş; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Şekil 4.3.). (Tablo 4.2.).



**Şekil 4.3.** Böbrek TBARS konsantrasyonları. Kontrol: Standart diyet alan grup; MUFA: Tekli doymamış yağ asitlerinden zengin beslenen grup, SFA: Yüksek Doymuş yağ asitlerinden zengin beslenen grup, Fruktöz: Fruktözden zengin beslenen grup, Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. # p>0,05, \* p<0,05.

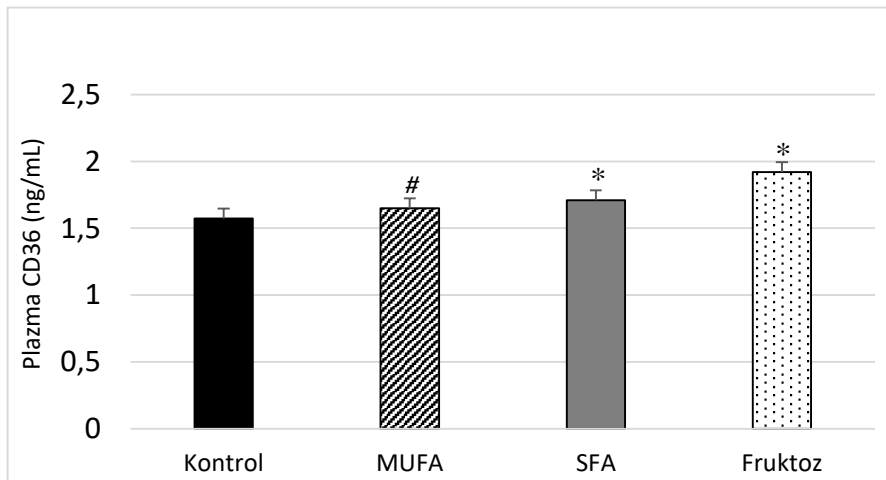
**Tablo 4.2.** Farelerin plazma, böbrek ve kalplerinde lipid peroksidasyon düzeyleri.

Lipid Peroksidasyonu Belirteci (TBARS)				
Organ ve Doku	Kontrol	MUFA	SFA	Fruktöz
<b>Plazma (ng/mL)</b>	59,15±7,25	51,25±6,66 p=0,43	72,5±7,91 p=0,11	64,16±7,91 p=0,6
<b>Böbrek (ng/mg protein)</b>	59,99±4,73	45,10±2,68 P=0,01	65,02±7,66 p=0,71	63,08±7,61 p=0,73
<b>Kalp (ng/mg protein)</b>	66,33±6,70	58,78±13,88 p=0,79	82,39±7,25 p=0,12	80,81±7,17 p=0,18

Veriler ortalama ± standart hata ( $\bar{x} \pm S_x$ ) olarak verilmiştir. Kontrol: Kontrol diyeti alan grup, MUFA: Yüksek tekli doymamış yağ asitli diyet alan grup, SFA: Yüksek Doymuş Yağ asitli diyet alan grup, Fruktöz: Yüksek fruktozlu diyet alan grup, Gruplar arası karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Her bir diyet grubu kontrol grubu ile karşılaştırılıp p değeri tabloda belirtilmiştir.

### 4.3. Farelerin Plazma, Böbrek ve Kalplerinde Yağ Asit Reseptörü CD36 Konsantrasyonuna İlişkin Bulguları

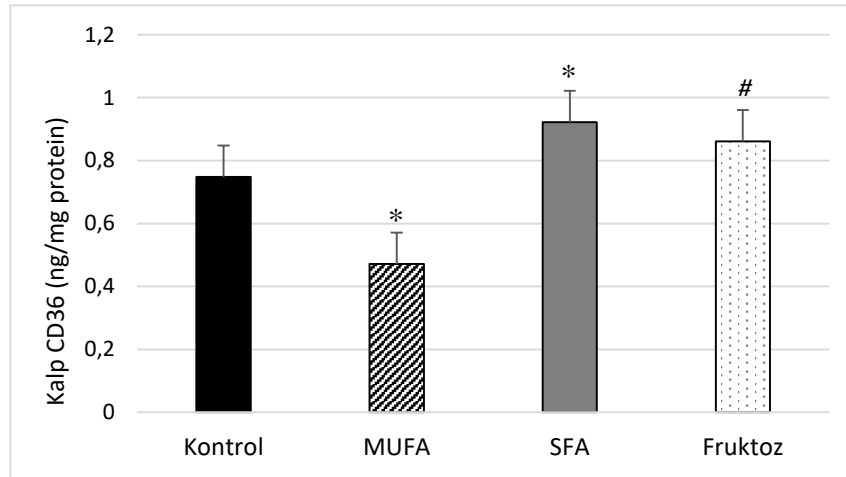
Farelerin diyetle müdahale döneminin sonunda alınan plazma, kalp ve böbreklerinde, yağ asit reseptörü CD36 konsantrasyonları Tablo 4.3.'de gösterilmiştir. Plazma CD36 reseptör düzeylerinin ortalamasına bakıldığında; kontrol grubu  $1,57 \pm 0,005$  ng/mL, MUFA grubu  $1,65 \pm 0,005$  ng/mL, SFA grubu  $1,70 \pm 0,03$  ng/mL protein ve fruktoz grubu  $1,91 \pm 0,07$  ng/mL olarak belirlenmiştir (Tablo 4.3.). Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuna kıyasla MUFA, SFA ve fruktoz gruplarında CD36 konsantrasyonu daha yüksek bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Şekil 4.4.) (Tablo 4.3.).



**Şekil 4.4.** Plazma CD36 konsantrasyonları. Kontrol: Standart diyet alan grup; MUFA: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; SFA: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; Fruktoz: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup. Gruplar arasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. #  $p > 0,05$ , \*  $p < 0,05$ .

Farelerin kalp CD36 reseptör düzeylerinin ortalamasına bakıldığında; kontrol grubunun  $6,45 \pm 0,35$  ng/mg protein, MUFA grubunun  $4,32 \pm 0,24$  ng/mg protein, SFA grubunun  $6,49 \pm 0,67$  ng/mg protein ve fruktoz grubunun  $4,90 \pm 1,17$  ng/mg protein olduğu saptanmıştır (Tablo 4.3.). Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında kontrol grubuna kıyasla plazma CD36 düzeyi MUFA grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Ayrıca kontrol grubuna kıyasla SFA grubunda plazma CD36 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek

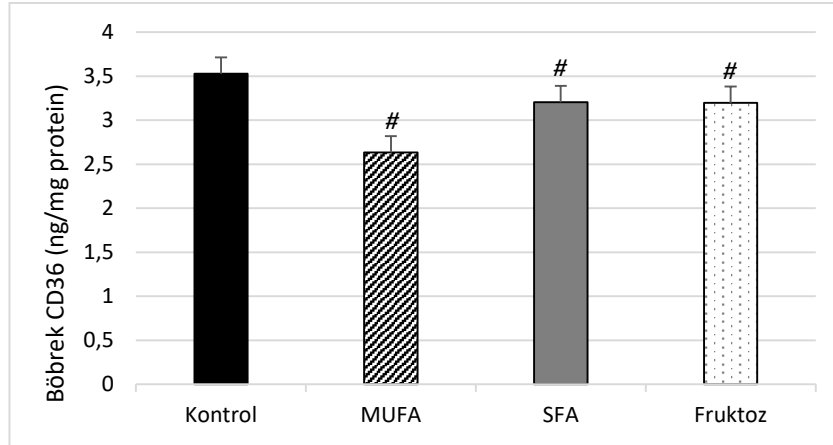
bulunmuştur ( $p=0,05$ ). Fruktoz grubunda ise CD36 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Şekil 4.5.) (Tablo 4.3.).



**Şekil 4.5.** Kalp CD36 konsantrasyonları. Kontrol: Standart diyet alan grup; MUFA: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; SFA: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; Fruktoz: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup. Gruplar arasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. #  $p>0,05$ , \*  $p<0,05$ .

Müdahale dönemi sonunda farelerin böbrek CD36 reseptör düzeylerinin ortalamasına bakıldığında ise; kontrol grubunun  $21,48$  ng/mg protein, MUFA grubunun  $14,57 \pm 0,51$  ng/mg protein, SFA grubunun  $21,44 \pm 0,77$  ng/mg protein ve fruktoz grubunun  $19,30 \pm 1,83$  ng/mg protein olduğu saptanmıştır (Tablo 4.3.). İkili karşılaştırmalar yapıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Şekil 4.6.) (Tablo 4.3.).





**Şekil 4.6.** Böbrek CD36 konsantrasyonları. Kontrol: Standart diyet alan grup; MUFA: Tekli doymamış yağ asitlerinden zengin beslenen grup, SFA: Yüksek Doymuş yağ asitlerinden zengin beslenen grup, Fruktöz: Fruktözden zengin beslenen grup. Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. # p>0,05.

**Tablo 4.3.** Farelerin Plazma, kalp ve böbreklerinde yağ asit reseptörü CD36 düzeyleri.

(CD36)	Kontrol	MUFA	SFA	Fruktöz
<b>Plazma (ng/mL)</b>	1,57±0,005	1,65±0,005 p=0,12	1,70±0,03 p=0,06	1,91±0,07 p=0,06
<b>Böbrek (ng/mg protein)</b>	21,48±0,001	14,57±0,51 p=0,06	21,44±0,77 p=0,06	19,30±1,83 p=0,35
<b>Kalp (ng/mg protein)</b>	6,45±0,35	4,32±0,24 p=0,03	6,49±0,67 p=0,05	4,90±1,17 p=0,12

Veriler ortalama ± standart hata ( $\bar{X} \pm S_x$ ) olarak verilmiştir. Kontrol: Kontrol diyeti alan grup, MUFA: Yüksek tekli doymamış yağ asitli diyet alan grup, SFA: Yüksek Doymuş Yağ asitli diyet alan grup, Fruktöz: Yüksek fruktozlu diyet alan grup, Gruplar arası karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Her bir diyet grubu kontrol grubu ile karşılaştırılıp p değeri tabloda belirtilmiştir.

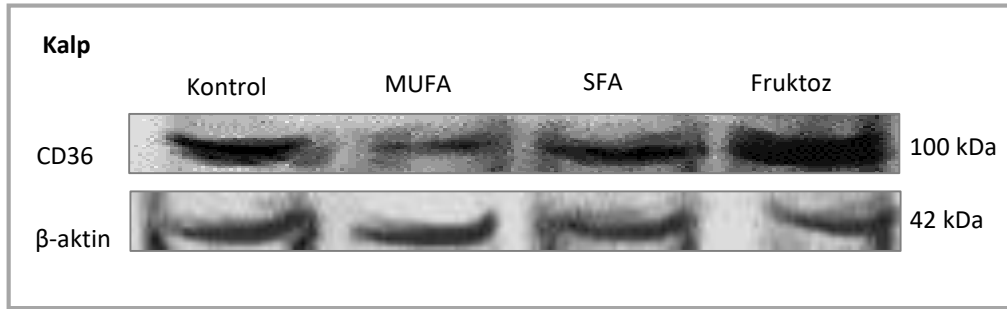
#### **4.4. Farelerde Böbrek ve Kalplerinde Yağ Asit Reseptörü CD36 Düzeyine İlişkin Bulgular**

Farelerin kalp ve böbrek dokusunda yapılan yağ asit reseptörü CD36 düzeyi analiz sonuçları Şekil 4.7. ve Şekil 4.8.'de görülmektedir.

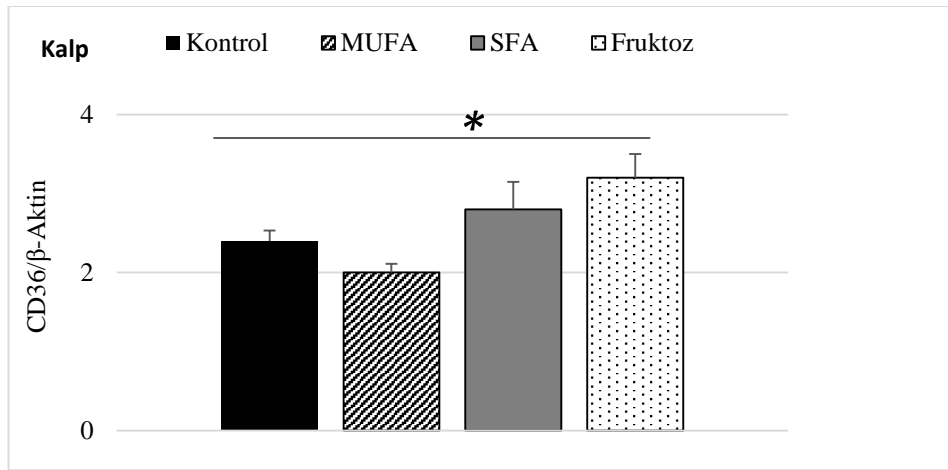
##### **4.4.1. Kalp Dokusunda CD36 Reseptör Düzeyi**

Western blot analizi sonunda görülen bantlarda kalpte, CD36 reseptör düzeyinin SFA ve fruktoz gruplarında daha yüksek seviyelerde eksprese olduğu ve kontrol grubuna kıyasla MUFA grubunda yağ asit reseptörü CD36 düzeyinin daha düşük seviyede eksprese olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.7.)

### A. Kalbi Temsil Eden Western Blot Membran Fotoğrafi



### B. Western Blot Membranlarının Yoğunluk Analizi Grafiği

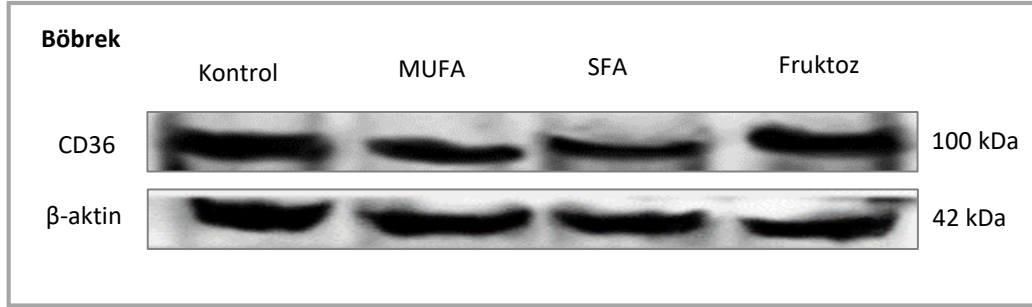


**Şekil 4.7.** Kalpte CD36 seviyesi. Kontrol: Standart diyet alan grup; MUFA: Tekli doymamış yağ asitlerinden zengin beslenen grup, SFA: Yüksek Doymuş yağ asitlerinden zengin beslenen grup, Fruktöz: Fruktözden zengin beslenen grup. \*  $p < 0,05$ .

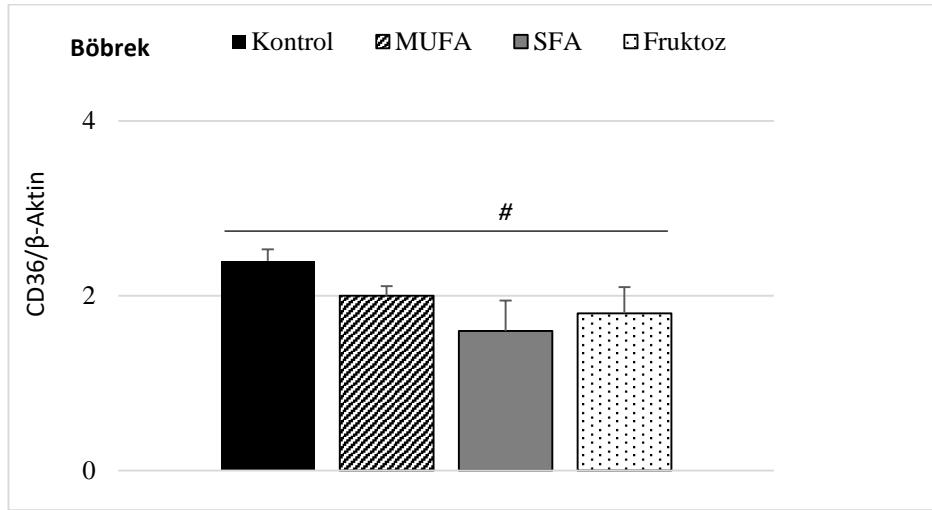
#### 4.4.2. Böbrek Dokusunda CD36 Reseptör Düzeyi

Western-blot analizi sonunda görülen bantlarda böbrekte, CD36 reseptör düzeyinin kontrol grubuna kıyasla MUFA, SFA ve fruktoz grubunda daha düşük seviyede eksprese olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.8.).

##### A. Böbreği Temsil Eden Western Blot Membran Fotoğrafı



##### B. Western Blot Membranlarının Yoğunluk Analizi Grafiği



**Şekil 4.8.** Böbrekte CD36 seviyesi. Kontrol: Standart diyet alan grup; MUFA: Tekli doymamış yağ asitlerinden zengin beslenen grup, SFA: Yüksek Doymuş yağ asitlerinden zengin beslenen grup, Fruktoz: Fruktozdan zengin beslenen grup. #  $p < 0,05$ .

## 5. TARTIŞMA

Dünya genelinde morbidite ve mortalitenin temel nedenlerinden olan kronik hastalıklar, değiştirilebilir bir risk faktörü olan sağlıksız beslenme düzeni ve sedanter yaşam ile büyük ölçüde ilişkilidir (141, 165). Enerji ve makrobesin ögeleri bakımından dengeli bir beslenme biçimi ve yaşam tarzında yapılan değişiklikler, yüksek karbonhidrat ve aşırı yağ tüketimi ile ilişkili kronik hastalıkların merkezinde olan oksidatif stresin kontrolünde büyük öneme sahiptir (166, 167). Diyetle MUFA, SFA ve fruktozdan zengin beslenmenin lipid peroksidasyonu üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalar oldukça azdır. Bu çalışmada diyet ile MUFA, SFA ve fruktozdan zengin diyet ile beslenmenin böbrek ve kalp dokuları ile plazmada CD36 ve lipid peroksidasyonu üzerine etkileri her grup için ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Plazma ile kalp, böbrek ve diğer dokuların temin edildiği önceki diğer çalışmanın başlangıcında farelerin günlük ortalama yem tüketimlerinde farklılık olmadığı gözlenirken müdahale döneminde ise ortalama yem tüketimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.1.). MUFA, SFA ve fruktozdan zengin beslenen gruplarda kontrol grubuna göre daha fazla yem tüketimi gözlenmesine rağmen bu farklılık sadece fruktoz grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.1.). Benzer bir başka çalışmada alınan toplam enerjisi aynı olan ratlarda yağdan zengin (enerjinin % 45'i) diyetlere göre fruktozdan zengin (enerjinin % 30'u) diyetlerin yem tüketimini arttırdığı belirtilmiştir (168). Literatürde yapılmış benzer çalışmalar incelendiğinde, kemirgenlerde diyet müdahale sürecinde yüksek fruktoz tüketiminin yem tüketimini değiştirmedini gösteren çalışmalardan (169, 170) farklı olarak yem tüketimini artırdığını (127, 171, 172) ve azalttığını (173) gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

Bu çalışmada, müdahale dönemi süresince yem tüketimi ve enerji alımı kontrol grubuna göre daha yüksek olan SFA, MUFA ve fruktoz gruplarında ağırlık kazanımlarının da anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.1.). Fruktoz ve doymuş yağ asitlerin oksidasyona uğrayarak adipoz dokuda ve karaciğerde *de novo lipogenezi* uyardığı ve adipoziteyi arttırdığı (174) düşünülmektedir.

Oksidatif stres, yüksek karbonhidrat ve yüksek yağ tüketimi ile ilişkili metabolik hastalıkların merkezinde yer almaktadır (37, 51). Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında diyetle alınan yüksek doymuş yağ asitleri ve fruktozun oksidatif stres aracılığıyla metabolik disfonksiyona yol açması (175, 176), visseral depolarda artan adipozitenin serbest yağ asitleri akışını arttırması ile oksidatif stres sırasında plazma ve dokularda kontrolsüz ve aşırı lipid peroksidasyon ürünleri oluşumu ve inflamatuvar sinyalizasyona da aracılık etmekte (175, 177, 178), metabolik hasarlara yol açarak kronik hastalıkların ve komplikasyonlarının oluşumunda rol almaktadır (178-183). Yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı beslenmenin karaciğer ve böbreklerde oksidatif stresi arttırdığı, dokulardaki antioksidan savunma durumunun değiştiği ve hepatik MDA seviyelerini arttırdığı (184, 185), hiperglisemi oluştuğu (186) ve insülin direncine yol açabileceği (180, 187, 188) belirtilmektedir. Ayrıca plazma lipopolisakkarit konsantrasyonlarında ve lipopolisakkarit bağlayıcı proteinin (LBP) ifadesinde bir artışa neden olmakta ve bu faktörler insülin direncinin yanısıra aterogeneze de katkıda bulunmaktadır (189).

Yüksek fruktoz ve serbest yağ asitleri oksidasyonu, asetil-CoA seviyesini artırmakta ve TCA döngü aktivitesini hızlandırmaktadır. NADH ve FADH<sub>2</sub> gibi indirgeyici eşdeğerlerin üretiminin artması sonucunda da ROS üretiminde artış olmaktadır (36, 37, 49). Fruktoz ve doymuş yağ asitlerinin yüksek tüketimi, serbest yağ asitleri ve hepatik *de novo lipogenezi* arttırmakta (145), NADPH'nin bozulmuş rejenerasyonuna neden olarak oksidatif durumu indüklemekte ve hücreyi peroksidasyona karşı daha duyarlı hale getirmektedir (144, 190). Bu çalışmada, kontrol grubuna kıyasla yüksek SFA ve yüksek fruktozla beslenen gruplarda plazma ve böbrek dokusunda lipid peroksidasyon belirteci olan TBARS seviyeleri daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.1. ve Şekil 4.3.) (Bkz. Tablo 4.2.). Menopoz öncesi döneminde ve sağlıklı 102 kadının katıldığı bir başka çalışmada, yüksek yağlı ve doymuş yağ asitlerinden zengin diyetle beslenen kadınlarda plazma MDA konsantrasyonu ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi daha yüksek bulunmuştur (134). Ayrıca SFA'nın (enerjinin %21'i), PUFA (enerjinin %21'i) ile yer değiştiği bir deneysel çalışmada, farelerin plazmalarında

oksidlenmiş lipoproteinlerin seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir (147). Bir başka çalışmada standart laboratuvar yeminde bulunan mısır nişastasının % 83,3'ünün fruktoz olarak değiştirilmesi (enerjinin % 35'i) sonucunda açlık plazma glukozu, insülin, trigliserit, toplam kolesterol/HDL-kolesterol oranı (aterojenik indeks) ve TBARS değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (144). SFA gibi fruktozun yüksek alımının da lipid peroksidasyonunu arttırıcı etkisi görülmektedir.

Yüksek fruktozlu beslenmenin obezite, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, hiperürisemi ve gut gibi çeşitli hastalıkların (191) yanısıra böbrek hastalıklarını da tetiklediği belirtilmektedir (192, 193). Yüksek miktarda fruktoz tüketiminden kaynaklanan oksidatif stresin, böbrek dokusunda antioksidan enzimlerin aktivitesini azalttığı (194) lipid peroksidasyonunu tetiklediği (195) gösterilmektedir. Bir başka çalışmada, içme sularına 8 hafta boyunca içme suyuna ilave edilen %30 fruktozun böbrek dokusunda MDA seviyesini arttırdığı ve SOD aktivitesini düşürdüğü, ayrıca NF-κB'yi arttırdığı belirtilmiştir (191). Bu çalışmada da böbrek dokusunda doymuş yağ ve fruktozu yüksek beslenme ile lipid peroksidasyon belirteci TBARS düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ancak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Kontrol grubuna kıyasla tekli doymamış yağ asitlerinden yüksek beslenme ile de böbrek dokusunda TBARS seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.3.) (Bkz. Tablo 4.2.). Bu bulgu oksidan stres ve antioksidan savunma sisteminde enerji substratı olarak diyetin makrobesin ögesi bileşiminde yapılacak değişikliklerin adipoz doku ve diğer organlarda serbest radikallerin seviyesini değiştirebildiğini gösteren çalışmaları (50, 189, 196) desteklemektedir.

Lipotoksisitenin kalp yapısını ve fonksiyonunu değiştirdiği spesifik mekanizmalar tam olarak anlaşılammış ancak antioksidan rezervlerinde azalma (54) ve miyokardda potansiyel yağ birikmesi (55) gibi diyete bağlı oksidatif stresin altında yatan birçok potansiyel mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, kontrol grubuna kıyasla yüksek SFA ve yüksek fruktoz ile beslenen gruplarda kalp dokusunda TBARS seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuş, ancak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Bkz. Şekil 4.2.)(Bkz. Tablo 4.2.). Yüksek fruktoz ve yüksek doymuş yağ

asitleri ile beslenen farelerde 24-36 hafta sonunda kardiyak hipertrofi oluşumuyla beraber oksidasyon ürünlerinin arttığını (61) ve uzun zincirli SFA alımının (enerjinin %40'ı), kardiyak lipid profillerini değiştirerek kalp fonksiyon bozukluğunu başlattığını (197) gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Kalp dokusunun diğer dokuların aksine oksidatif strese karşı nispeten daha duyarlı olması nedeniyle örneklem büyüklüğünün arttırıldığı yeni çalışmalarda literatürle uyumlu sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, kontrol grubuna kıyasla yüksek MUFA ile beslenen grubun plazma ve dokularında TBARS seviyelerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır (Bkz. Tablo4.2.). Bu bulgu literatürle uyumludur. Yapılan bir insan çalışmasında, 59 kişi üzerinde 3 hafta boyunca yüksek PUFA ve MUFA içeren diyetlerin plazma TBARS ve lipid hidroperoksit seviyelerinde anlamlı bir azalma görüldüğü bildirilmektedir (156). Tekli doymamış yağ asitleri ile zenginleştirilmiş diyetin antioksidan korumaya katkıda bulunduğu, membran  $\alpha$ -tokoferol tüketiminin azaldığı ve MDA konsantrasyonunu düşürdüğü saptanmıştır (198). Bir başka çalışmada, polimikrobiyal sepsis başlatılan farelerde 14 gün boyunca 100  $\mu$ L gavaja eklenen 0.28 mg oleik asit alımının besin tüketimi ve ağırlık kazanımını değiştirmediği, ancak ROS üretimini ve plazma esterleşmemiş yağ asitleri seviyelerini azaltarak oksidatif strese karşı koruyucu (155, 156) ve lipid metabolizmasını modüle edici etkisi olduğu, metabolik işlev bozukluğunu azaltarak karaciğer ve böbrek hasarını önlediği, deneysel sepsis sırasında sağkalımı iyileştirici etkisi olduğu belirtilmektedir (199).

Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada diyetin yağ asidi örüntüsünde yapılan değişikliklerin, SFA'yı MUFA ile yer değiştirmenin kalp sağlığı ve metabolizma üzerine olumlu etkileri rapor edilmiştir (200, 201). Eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) yönünden zengin balık yağının, serum lipid peroksitlerini, toplam kolesterolü, trigliseritleri düşürdüğü ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı, MUFA bakımından zengin bir diyetin ise bu yararlı etkiyi desteklediği belirtilmektedir (202). Ayrıca yüksek PUFA içeren diyetlere kıyasla yüksek MUFA içeren diyetlerle beslenenlerin, LDL oksidasyona daha az duyarlı olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (157, 158, 203). MUFA içeriği yüksek diyetler lipoprotein



partiküllerinin oksidasyona duyarlılığını ve böylece aterojenik potansiyellerini azaltabilmektedir.

Adipositler ve kardiyomiyositler gibi pekçok hücre tipinde yağ asidi taşıyıcı ve çöpçü bir reseptör olarak CD36, okside düşük dansiteli lipoproteinler ve fosfolipitler gibi okside olmuş lipitleri taşıyarak hücrel etkilere aracılık etmektedir(23, 56). Aterosklerozdaki bu merkezi rolünün yanısıra kronik böbrek hastalığında da dislipidemiye aracılık ettiği (23, 145), deneysel olarak kronik böbrek hasarı oluşturulmuş ve genetik olarak CD36 eksikliği olan farelerde, tübüler hasar ve fibrozis şiddetinin %20'den daha fazla azaldığı gözlenmiştir (23). Bu sonuç, CD36 ekspresyonunun kronik böbrek hastalığı ve kalp fonksiyon bozuklukları gibi pekçok hastalıkta proinflamatuvar ve oksidatif yollar için bir anahtar modülatör olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre kontrol grubuna kıyasla yüksek SFA ve yüksek fruktoz ile beslenen farelerde plazma ve kalp dokularında yağ asidi taşıyıcı CD36 reseptör düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.4. ve Şekil 4.5.) (Bkz. Tablo 4.3.). Yüksek doymuş yağ ve yüksek fruktoz alımı ile artan oksidan stres ve serbest radikaller hücre zarı lipidleri ve proteinlerle etkileşimi sonucunda hücre hasarlarına, kalp ve böbrekte fonksiyon bozuklukları ve doku hasarına yol açabileceği düşünülmektedir(134, 184). Bu durumun bir göstergesi olarak da plazma ve dokularda okside olmuş lipidleri taşıyan CD36 reseptör seviyeleri artmış olabilir.

Ayrıca bu çalışmada yapılan western blot analiz sonuçlarına göre kontrol grubuna kıyasla kalp dokusunda yüksek SFA alan grupta anlamlı bir fark görülmemiş ancak yüksek fruktoz ile beslenen farelerde yağ asidi taşıyıcı CD36 reseptör miktarının anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.7.). Yapılan bir çalışmada dolaşımdaki baskın doymuş serbest yağ asitlerinden olan (145) palmitik asit (PA) ile kültürlenmiş doku örneklerinde palmitik asitin visseral epitel hücreleri olan podositlerde ROS üretimini, apoptozu ve podositlere lipid alımını arttırdığı bildirilmiştir. Western blot analizi sonucunda böbrek dokusunda hücre içi lipid birikimi sonucunda CD36 ekspresyonunun arttığı ve sitoplazmadan plazma membranına transfer edildiği, CD36'nın palmitik asit gibi uzun zincirli yağ asitlerini

ayırt etmeden taşınması nedeniyle dislipidemi ve böbrek hastalıkları gelişiminde önemli rolü olduğu da belirtilmektedir (139). Ratlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise 15 hafta boyunca standart laboratuvar yemine kıyasla yüksek fruktoz-yüksek kolesterol içeren diyetle beslenen ratlarda yapılan western blot analizine göre kalpte CD36 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (204). CD36 reseptörü lipit tabakası içerisine yerleşmesini sağlayan uçlara sahip olması nedeniyle yüksek SFA ve yüksek fruktoz alımı ile dokularda okside olmuş lipidleri taşımaktadır (205). Diyetin makrobesin ögesi bileşimi kaynaklı oluşan oksidan stresin kalp ve böbrek gibi organlarda CD36 aracılı metabolik etkilerin ve altında yatan mekanizmaların aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada ELISA analiz sonuçlarına göre kontrol grubuna kıyasla yüksek MUFA ile beslenen farelerde kalp dokusunda yağ asidi taşıyıcı CD36 reseptör düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.5.) (Bkz. Tablo 4.3.). Ayrıca western blot analiz sonuçlarına göre kontrol grubuna kıyasla yüksek MUFA ile beslenen farelerde kalp ve böbrek dokusunda CD36 ekspresyonunun anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.7. ve Şekil 4.8.). Literatür çalışmaları da bu bulguları desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca düşük yağlı diyetle beslenen farelere kıyasla, yem içeriğinin %20'sinin zeytinyağından karşılandığı yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde CD36 kodlayan mRNA seviyelerinde azalma olduğu belirtilmiştir (206). Yapılan bir çalışmada palmitik asit veya oleik asit ile kültürlenmiş podositlerde kontrol hücrelerine kıyasla hem palmitik asit hem de oleik asitin hücre içi lipid birikimini arttırması nedeniyle CD36'nın sitoplazmadan plazma membranına doğru translokasyonunu başladığı bildirilmiştir. Ayrıca palmitik asit ile kültürlenmiş hücrede mitokondriyal süperoksit ve ardından  $H_2O_2$  oluşumunun arttığı, oleik asit ile birlikte kültürlenmesi sonucunda da mitokondriyal süperoksit ve ardından  $H_2O_2$  oluşumunun azaldığı; palmitik asitin zararlı etkilerine karşı oleik asitin oksidatif strese karşı koruyucu etkide bulunduğu bildirilmektedir (145). Yüksek MUFA içeren diyet alımının CD36 aracılı okside LDL alımının azaltılması yoluyla ateroskleroza karşı koruyucu etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

### 6.1. Sonuçlar

Diyetle alınan tekli doymamış yağ asitleri, doymuş yağ asitleri ve fruktozun C57Bl/6 cinsi farelerin plazma ve dokularında lipid peroksidasyonu ve CD36 üzerine etkilerini inceleyen bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarlarında uygulanmıştır. Araştırma sonunda elde edilen sonuçlar aşağıda listelenmektedir.

1. Farelerin 15 haftalık diyetle müdahale sürecinde ortalama yem tüketimleri irdelendiğinde; kontrol grubu  $3,92 \pm 0,07$  g/gün, MUFA grubu  $4,04 \pm 0,04$  g/gün, SFA grubu  $4,01 \pm 0,08$  g/gün ve fruktoz grubu  $4,18 \pm 0,04$  g/gün olarak yem tükettikleri saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).
2. Farelerin 15 haftalık diyetle müdahale sürecinde ortalama enerji alımları incelendiğinde; kontrol grubu  $13,71 \pm 0,24$  kkal/gün, MUFA grubu  $19,80 \pm 0,18$  kkal/gün, SFA grubu  $19,51 \pm 0,42$  kkal/gün ve fruktoz grubu  $19,65 \pm 0,20$  kkal/gün kadar enerji aldığı saptanmıştır ( $p < 0,001$ ).
3. Farelerin 15 haftalık diyetle müdahale sürecinde ortalama ağırlık değişimleri incelendiğinde; kontrol grubu  $4,22 \pm 0,38$  g, MUFA grubu  $7,86 \pm 0,35$  g, SFA grubu  $9,19 \pm 0,35$  g ve fruktoz grubu  $8,23 \pm 0,68$  g kadar artış olduğu bulunmuştur. ( $p < 0,05$ ).
4. Farelerde ELISA yöntemiyle incelenen plazma TBARS konsantrasyonlarına bakıldığında; kontrol grubu  $59,15 \pm 7,25$  ng/mL, MUFA grubu  $51,25 \pm 6,66$  ng/mL, SFA grubu  $72,5 \pm 7,91$  ng/mL ve fruktoz grubu  $64,16 \pm 7,91$  ng/mL kadar olduğu belirlenmiştir ( $p > 0,05$ ).
5. Farelerde ELISA yöntemiyle incelenen plazma CD36 düzeyleri değerlendirildiğinde; kontrol grubu  $1,57 \pm 0,005$  ng/mL MUFA grubu  $1,65 \pm 0,005$  ng/mL, SFA grubu  $1,70 \pm 0,03$  ng/mL protein ve fruktoz grubu  $1,91 \pm 0,07$  ng/mL olarak belirlenmiştir ( $p > 0,05$ ).

6. Farelerde böbrek dokusunda ELISA yöntemiyle incelenen TBARS konsantrasyonları değerlendirildiğinde; kontrol grubu  $59,99 \pm 4,73$  ng/mg protein, MUFA grubu  $45,10 \pm 2,68$  ng/mg protein, SFA grubu  $65,02 \pm 7,66$  ng/mg protein ve fruktoz grubu  $63,08 \pm 7,61$  ng/mg protein olarak bulunmuştur ( $p > 0,05$ ).
7. Farelerde böbrek dokusunda ELISA yöntemiyle incelenen CD36 düzeyleri değerlendirildiğinde; kontrol grubunun  $21,48$  ng/mg protein, MUFA grubunun  $14,57 \pm 0,51$  ng/mg protein, SFA grubunun  $21,44 \pm 0,77$  ng/mg protein ve fruktoz grubunun  $19,30 \pm 1,83$  ng/mg protein olduğu saptanmıştır ( $p > 0,05$ ).
8. Farelerde kalp dokusunda ELISA yöntemiyle incelenen TBARS konsantrasyonları değerlendirildiğinde; kontrol grubu  $66,33 \pm 6,70$  ng/mg protein, MUFA grubu  $58,78 \pm 13,88$  ng/mg protein, SFA grubu  $82,39 \pm 7,25$  ng/mg protein ve fruktoz grubu  $80,81 \pm 7,17$  ng/mg protein olduğu bulunmuştur ( $p > 0,05$ ).
9. Farelerde kalp dokusunda ELISA yöntemiyle incelenen CD36 düzeyleri değerlendirildiğinde; kontrol grubu  $6,45 \pm 0,35$  ng/mg protein, MUFA grubu  $4,32 \pm 0,24$  ng/mg protein, SFA grubu  $6,49 \pm 0,67$  ng/mg protein ve fruktoz grubu  $4,90 \pm 1,17$  ng/mg protein olarak saptanmıştır ( $p > 0,05$ ).
10. Farelerde böbrek dokularında uygulanan western blot analiz sonuçlarına bakıldığında; CD36 ekspresyon düzeyinin kontrol grubuna kıyasla SFA, MUFA ve fruktoz grubunda, daha düşük seviyelerde olduğu, ancak anlamlı olmadığı saptanmıştır.
11. Farelerde kalp dokularında uygulanan western blot analiz sonuçlarına bakıldığında; fruktoz grubunun, MUFA ve kontrol gruplarına göre daha yüksek seviyelerde CD36 ekspresyon düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca MUFA grubunda kontrol grubuna kıyasla CD36 ekspresyon düzeyi daha düşük bulunmuştur.

## 6.2. Öneriler

Dünya genelinde başlıca ölüm sebeplerini oluşturan pekçok kronik hastalığın temelinde oksidatif stresin yer aldığı bilinmekte ve beslenme başta olmak üzere nedenleri ve önleme yolları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Kronik hastalıklardan korunmada metabolik kontrolün sağlanması için oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmasının prooksidanlar lehine kaymasında sağlıklı ve dengeli bir beslenme örüntüsüne sahip olmanın önemi büyüktür.

Ulusal ve uluslararası rehberler ışığında tekli doymamış yağ asitlerinin toplam enerjiye olan katkısının %10-15 arasında olmasının; doymuş yağ asitlerinden sağlanan enerjinin toplam enerjiye olan katkısının %10'dan az olmasının; ilave şekerlerin ise yine %10'dan az olması gerektiği belirtilmektedir. Ancak literatür ve yapılan bu çalışma ışığında başta kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet olmak üzere birçok kronik hastalıklar açısından doymuş yağ asitleri için bu değerin %7'den, ilave şekerin ise %5'ten az olmasının yararlı etkiler gösterebileceği düşünülmektedir. SFA alımını azaltmayı, Amerikan Kalp Birliği (AHA) ise günlük enerji alımının sağlıklı yetişkinler için %5-6 ile sınırlandırması gerektiğini bildirmektedir. Ancak günümüzde batı tarzı beslenme modellerinin benimsenmesi, işlenmiş ürünlerin tüketiminin artmasıyla diyetle fruktoz ve doymuş yağ asitleri önerilerin düzeyin üzerinde bulunurken, MUFA tüketimi önerilen düzeyin altında kalmaktadır.

Diğer yandan diyetle ek olarak biyokimyasal mekanizmalarda yer alan CD36 gibi besin öğelerine duyarlı güncel moleküllerin göz önünde bulundurulması önemli olabilir. Diyetlerin yağ asit profili, antioksidan ve antiinflamatuvar etkilere sahip diyet bileşenlerinin artırılması ile oksidatif stres ve kronik hastalıklara karşı koruyucu bir beslenme tarzı sağlık açısından önerilebilir.

Bu çalışma kapsamında yapılan biyokimyasal analizlere göre diyet ile yüksek fruktoz ve doymuş yağ asitleri alımının artan adipozite beraberinde oksidatif strese yol açtığı ve uzun süreli alımlarda kronik hastalıklara yol açabileceği ve karaciğer, böbrek, kalp gibi dokularda biyokimyasal mekanizmalar açısından tedavi süreçlerini de etkileyeceği öngörülmektedir. Ancak fare ve insan fizyolojisinin farklı olmasından dolayı bu çalışmanın sonuçlarına bakılarak fruktoz, doymuş yağ asitleri ve tekli

doymamış yağ asitleri alımı önerisi getirilememektedir. Ancak elde edilen veriler ve çıkarılan sonuçlardan faydalanılarak yapılacak olan yeni insan ve hayvan çalışmaları için bir altyapı olacaktır. Bu çalışma ve güncel veriler düşünüldüğünde, diyet ile ilişkili güncel öneriler geliştirebilmek için daha geniş katılımlı ve daha uzun bir müdahale sürecine sahip insan ve hayvan çalışmaları yapılması önerilmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ünal B, Ergör G, Horasan G, Kalaça S, Sözman K. Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması, Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2013:224-229.
2. TC Sağlık Bakanlığı. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü; 2015:58-59.
3. Elmadfa I, Kornsteiner M. Fats and fatty acid requirements for adults. *Annals of nutrition & metabolism*. 2009;55(1-3):56.
4. Annex II: Added Sugars, Eu Framework For National Initiatives On Selected Nutrients[İnternet]. 2010[05.06.2019]. Erişim adresi: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/nutrition\\_physical\\_activity/docs/added\\_sugars\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/nutrition_physical_activity/docs/added_sugars_en.pdf)
5. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;101(6):1144-54.
6. Siri-Tarino PW, Chiu S, Bergeron N, Krauss RM. Saturated fats versus polyunsaturated fats versus carbohydrates for cardiovascular disease prevention and treatment. *Annual review of nutrition*. 2015;35:517-43.
7. Direct Food Substances Affirmed As Generally Recognized As Safe In: Administration NAaR, editor. Office of the Federal Register: US Government Printing Office; 1983. 48: 5715-9.
8. Food U, Administration D. Code of Federal Regulations, Title 21, Section 184.1866. Washington: Office of the Federal Register, National Archives and Records Administration, US Government Printing Office Fed Regist. 1996;61(165):43447-50.
9. Ferguson JJ, Stojanovski E, MacDonald-Wicks L, Garg ML. Fat type in phytosterol products influence their cholesterol-lowering potential: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Progress in lipid research*. 2016;64:16-29.

10. van Diepen JA, Berbée JF, Havekes LM, Rensen PC. Interactions between inflammation and lipid metabolism: relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013;228(2):306-15.
11. Zhang D-M, Jiao R-Q, Kong L-D. High dietary fructose: direct or indirect dangerous factors disturbing tissue and organ functions. *Nutrients*. 2017;9(4):335.
12. Castro MC, Massa ML, Arbeláez LG, Schinella G, Gagliardino JJ, Francini F. Fructose-induced inflammation, insulin resistance and oxidative stress: A liver pathological triad effectively disrupted by lipoic acid. *Life sciences*. 2015;137:1-6.
13. Mah E, Noh SK, Ballard KD, Matos ME, Volek JS, Bruno RS. Postprandial hyperglycemia impairs vascular endothelial function in healthy men by inducing lipid peroxidation and increasing asymmetric dimethylarginine: arginine. *The Journal of nutrition*. 2011;141(11):1961-8.
14. Sung MM, Koonen DP, Soltys C-LM, Jacobs RL, Febbraio M, Dyck JR. Increased CD36 expression in middle-aged mice contributes to obesity-related cardiac hypertrophy in the absence of cardiac dysfunction. *Journal of molecular medicine*. 2011;89(5):459-69.
15. Lopes A, Vilela TC, Taschetto L, Vuolo F, Petronilho F, Dal-Pizzol F, et al. Evaluation of the effects of fructose on oxidative stress and inflammatory parameters in rat brain. *Molecular neurobiology*. 2014;50(3):1124-30.
16. Leamy AK, Egnatchik RA, Young JD. Molecular mechanisms and the role of saturated fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Progress in lipid research*. 2013;52(1):165-74.
17. Smit LA, Katan MB, Wanders AJ, Basu S, Brouwer IA. A high intake of trans fatty acids has little effect on markers of inflammation and oxidative stress in humans. *The Journal of nutrition*. 2011;141(9):1673-8.
18. Batchu SN, Chaudhary K, Zlobine I, Pawa J, Seubert JM. Fatty Acids and Cardiac Ischemia Reperfusion Injury. *Handbook of Lipids in Human Function*: Elsevier; 2016. s.39-83.
19. Kaikkonen JE, Vilppo T, Asikainen J, Voutilainen S, Kurl S, Salonen JT. Fatty acids as determinants of in-vivo lipid peroxidation: the EFFGE study in Eastern Finnish



hypertensive and non-hypertensive subjects. *Annals of medicine*. 2013;45(5-6):455-64.

20. Kim TT, Dyck JR. The role of CD36 in the regulation of myocardial lipid metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2016;1861(10):1450-60.

21. Plüddemann A, Neyen C, Gordon S. Macrophage scavenger receptors and host-derived ligands. *Methods*. 2007;43(3):207-17.

22. Febbraio M, Abumrad NA, Hajjar DP, Sharma K, Cheng W, Pearce SFA, et al. A null mutation in murine CD36 reveals an important role in fatty acid and lipoprotein metabolism. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(27):19055-62.

23. Okamura DM, Pennathur S, Pasichnyk K, López-Guisa JM, Collins S, Febbraio M, et al. CD36 regulates oxidative stress and inflammation in hypercholesterolemic CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(3):495-505.

24. Yang P, Xiao Y, Luo X, Zhao Y, Zhao L, Wang Y, et al. Inflammatory stress promotes the development of obesity-related chronic kidney disease via CD36 in mice. *Journal of lipid research*. 2017;58(7):1417-27.

25. Chou I-P, Chiu Y-P, Ding S-T, Liu B-H, Lin YY, Chen C-Y. Adiponectin receptor 1 overexpression reduces lipid accumulation and hypertrophy in the heart of diet-induced obese mice—possible involvement of oxidative stress and autophagy. *Endocrine research*. 2014;39(4):173-9.

26. Derviş E, Oral Antioksidanlar. *Dermatoz*. 2011;2(1): 263-267. .

27. Akkoç H, Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Dicle Tıp Dergisi*. 2008;35(3): 211-215.

28. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(1):378-400.

29. Tavares WR, Seca AM, Inula L. Secondary Metabolites against Oxidative Stress-Related Human Diseases. *Antioxidants*. 2019;8(5):122.

30. Maamoun H, Abdelsalam SS, Zeidan A, Korashy HM, Agouni A. Endoplasmic Reticulum Stress: A Critical Molecular Driver of Endothelial Dysfunction and

Cardiovascular Disturbances Associated with Diabetes. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(7):1658.

31. Montgomery MK. Mitochondrial Dysfunction and Diabetes: Is Mitochondrial Transfer a Friend or Foe? *Biology*. 2019;8(2):33.

32. Chen Q, Wang Q, Zhu J, Xiao Q, Zhang L. Reactive oxygen species: key regulators in vascular health and diseases. *British journal of pharmacology*. 2018;175(8):1279-92.

33. Parlakpınar H, Örum MH, Acet A. Kafeik asit fenetil ester (KAFE) ve miyokardiyal iskemi reperfüzyon (Mi/R) hasarı. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2012;1:10-5.

34. Laurent A, Nicco C, Chéreau C, Goulvestre C, Alexandre J, Alves A, et al. Controlling tumor growth by modulating endogenous production of reactive oxygen species. *Cancer research*. 2005;65(3):948-56.

35. Sezer K, Keskin M. Serbest Oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. *FÜ Sağ Bil Vet Dergisi*. 2014;28(1):49-56.

36. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007;39(1):44-84.

37. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 2017;114(12):1752-61.

38. Ivanova M, Janega P, Matejikova J, Simoncikova P, Pancza D, Ravingerova T, et al. Activation of Akt kinase accompanies increased cardiac resistance to ischemia/reperfusion in rats after short-term feeding with lard-based high-fat diet and increased sucrose intake. *Nutrition research*. 2011;31(8):631-43.

39. Ito F, Sono Y, Ito T. Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. *Antioxidants*. 2019;8(3):72.

40. Yuan T, Yang T, Chen H, Fu D, Hu Y, Wang J, et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox biology*. 2018;20:247-260.
41. Saccà S, Cutolo C, Ferrari D, Corazza P, Traverso C. The eye, oxidative damage and polyunsaturated fatty acids. *Nutrients*. 2018;10(6):668.
42. Zhang P, Xu X, Li X. Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(20):3091-6.
43. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurological research*. 2017;39(1):73-82.
44. Stipanuk MH, Caudill MA. *Biochemical, Physiological, and Molecular Aspects of Human Nutrition-E-Book*: Elsevier health sciences; 2013.s.643.
45. Rodríguez-Lara SQ, Cardona-Muñoz EG, Ramírez-Lizardo EJ, Totsuka-Sutto SE, Castillo-Romero A, García-Cobián TA, et al. Alternative interventions to prevent oxidative damage following ischemia/reperfusion. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016:1-9
46. Bayliak MM, Abrat OB, Storey JM, Storey KB, Lushchak VI. Interplay between diet-induced obesity and oxidative stress: Comparison between *Drosophila* and mammals. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2018;228:18-28.
47. Roberts CK, Vaziri ND, Wang XQ, Barnard RJ. Enhanced NO inactivation and hypertension induced by a high-fat, refined-carbohydrate diet. *Hypertension*. 2000;36(3):423-9.
48. J. G. Salway - *Metabolism at a Glance*-Wiley Blackwelly\_John Wiley & Sons Inc. 2017.
49. Feillet-Coudray C, Sutra T, Fouret G, Ramos J, Wrutniak-Cabello C, Cabello G, et al. Oxidative stress in rats fed a high-fat high-sucrose diet and preventive effect of polyphenols: Involvement of mitochondrial and NAD(P)H oxidase systems. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;46(5):624-32.
50. Muñoz A, Costa M. Nutritionally mediated oxidative stress and inflammation. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013:1-7.

51. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obesity research & clinical practice*. 2013;7(5):e330-e41.
52. Tan BL, Norhaizan ME, Liew W-P-P. Nutrients and oxidative stress: friend or foe? *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018:1-13.
53. Gianazza E, Brioschi M, Fernandez AM, Banfi C. Lipoxidation in cardiovascular diseases. *Redox biology*. 2019:1-16
54. Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging and disease*. 2015;6(2):109.
55. Wende AR, Abel ED. Lipotoxicity in the heart. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2010;1801(3):311-9.
56. Gautam S, Banerjee M. The macrophage Ox-LDL receptor, CD36 and its association with type II diabetes mellitus. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011;102(4):389-98.
57. Hasegawa S, Jao T-M, Inagi R. Dietary metabolites and chronic kidney disease. *Nutrients*. 2017;9(4):358.
58. Muratsu-Ikeda S, Nangaku M, Ikeda Y, Tanaka T, Wada T, Inagi R. Downregulation of miR-205 modulates cell susceptibility to oxidative and endoplasmic reticulum stresses in renal tubular cells. *PLoS one*. 2012;7(7):e41462.
59. Inagi R, Ishimoto Y, Nangaku M. Proteostasis in endoplasmic reticulum—new mechanisms in kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2014;10(7):369.
60. Yamamoto S, Kon V. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2009;18(3):181.
61. Axelsen LN, Lademann JB, Petersen JS, Holstein-Rathlou N-H, Ploug T, Prats C, et al. Cardiac and metabolic changes in long-term high fructose-fat fed rats with severe obesity and extensive intramyocardial lipid accumulation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2010;298(6):R1560-R70.

62. Iskender H, Dokumacioglu E, Saral S, Yenice G, Sevim C. NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  and IL-6 Levels in Liver and Kidney of High-Fructose-Fed Rats. *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2018;1-7.
63. Lanasa MA, Ishimoto T, Cicerchi C, Tamura Y, Roncal-Jimenez CA, Chen W, et al. Endogenous fructose production and fructokinase activation mediate renal injury in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25(11):2526-38.
64. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y, Ali F. Atherosclerotic cardiovascular disease: a review of initiators and protective factors. *Inflammopharmacology*. 2016;24(1):1-10.
65. Alwan A. Global status report on noncommunicable diseases 2010: World Health Organization; 2011.
66. Maddu N. Diseases Related to Types of Free Radicals. *Antioxidants: IntechOpen*; 2019.
67. Kesavulu M, Giri R, Rao BK, Apparao C. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvascular complications. 2000;26:387-92.
68. Nag TC, Maurya M, Roy TS. Age-related changes of the human retinal vessels: Possible involvement of lipid peroxidation. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2019.
69. de Souza Bastos A, Graves DT, de Melo Loureiro AP, Júnior CR, Corbi SCT, Frizzera F, et al. Diabetes and increased lipid peroxidation are associated with systemic inflammation even in well-controlled patients. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2016;30(8):1593-9.
70. Ramana KV, Srivastava S, Singhal SS. Lipid Peroxidation Products in Human Health and Disease 2016. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:2163285.
71. Kurtođlu F. Kolesterol Ve Sivi Yağ İlave Edilmiş Diyetle Beslenen Ratlara Vitamin C İlavesinin Antioksidasyon Ve Plazma Lipid Profiline Etkilerinin Değerlendirilmesi. [Yüksek lisans tezi]. Konya: Selçuk Üniversitesi;2005.

72. Thirunavukkarasu V, Nandhini AA, Anuradha C. Cardiac lipids and antioxidant status in high fructose rats and the effect of  $\alpha$ -lipoic acid. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2004;14(6):351-7.
73. Catalá A. Lipid peroxidation modifies the picture of membranes from the “Fluid Mosaic Model” to the “Lipid Whisker Model”. *Biochimie*. 2012;94(1):101-9.
74. Hulbert AJ, Kelly MA, Abbott SK. Polyunsaturated fats, membrane lipids and animal longevity. *Journal of Comparative Physiology B*. 2014;184(2):149-66.
75. Kelly MA, Usher MJ, Ujvari B, Madsen T, Wallman JF, Buttemer WA, et al. Diet fatty acid profile, membrane composition and lifespan: An experimental study using the blowfly (*Calliphora stygia*). *Mechanisms of ageing and development*. 2014;138:15-25.
76. Hulbert AJ, Turner N, Storlien L, Else P. Dietary fats and membrane function: implications for metabolism and disease. *Biological Reviews*. 2005;80(1):155-69.
77. Lawrence GD. Dietary fats and health: dietary recommendations in the context of scientific evidence. *Adv Nutr*. 2013;4(3):294-302.
78. Tayfur PDM. Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular-5. In: Tayfur PDM, editor. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2017.
79. Adili R, Hawley M, Holinstat M. Regulation of platelet function and thrombosis by omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins & other lipid mediators*. 2018;139:10-18.
80. Stehr SN, Heller AR. Omega-3 fatty acid effects on biochemical indices following cancer surgery. *Clin Chim Acta*. 2006;373(1-2):1-8.
81. Ramana KV, Srivastava S, Singhal SS. Lipid peroxidation products in human health and disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013;1-2.
82. Sharma P, Jha AB, Dubey RS, Pessarakli M. Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions. *Journal of botany*. 2012:1-17.
83. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2014.

84. Cipierre C, Haÿs S, Maucort-Boulch D, Steghens J-P, Picaud J-C. Adduct of malondialdehyde to hemoglobin: a new marker of oxidative stress that is associated with significant morbidity in preterm infants. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013.
85. Bentsen H. Dietary polyunsaturated fatty acids, brain function and mental health. *Microbial ecology in health and disease*. 2017;28(sup1):1281916.
86. Peña-Bautista C, Baquero M, Vento M, Chafer-Pericas C. Free radicals in Alzheimer's disease: Lipid peroxidation biomarkers. *Clinica Chimica Acta*. 2019.
87. Newsholme EA, Leech TR, *Functional Biochemistry in Health and Disease*. A John Wiley & Sons, Ltd., Publication. 2010.
88. Lefevre G, Beljean-Leymarie M, Beyerle F, Bonnefont-Rousselot D, Cristol J-P, Therond P, et al., editors. Evaluation of lipid peroxidation by assaying the thiobarbituric acid-reactive substances. *Annales de biologie clinique*; 1998.
89. Niki E. Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2014;1840(2):809-17.
90. Oakes KD, Van Der Kraak GJ. Utility of the TBARS assay in detecting oxidative stress in white sucker (*Catostomus commersoni*) populations exposed to pulp mill effluent. *Aquatic Toxicology*. 2003;63(4):447-63.
91. Wang W, Yang H, Johnson D, Gensler C, Decker E, Zhang G. Chemistry and biology of  $\omega$ -3 PUFA peroxidation-derived compounds. *Prostaglandins & other lipid mediators*. 2017;132:84-91.
92. Febbraio M, Silverstein RL. CD36: implications in cardiovascular disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(11):2012-30.
93. Glatz JF, Nabben M, Heather LC, Bonen A, Luiken JJ. Regulation of the subcellular trafficking of CD36, a major determinant of cardiac fatty acid utilization. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2016;1861(10):1461-71.
94. Sakioğlu EM. T1P II Diyabetli Hastalarda Diyet Yağ Asit Örüntüsü Ve Kanda Cd36 Yağ Asit Transport Reseptör Düzeyi Arasındaki İlişki: Hacettepe Üniversitesi; 2016.

95. Yazgan B. Monosit ve aortadaki CD36 ekspresyonunun ateroskleroz açısından değerlendirilmesi. 2009.
96. Collot-Teixeira S, Martin J, McDermott-Roe C, Poston R, McGregor JL. CD36 and macrophages in atherosclerosis. *Cardiovascular research*. 2007;75(3):468-77.
97. Klurfeld DM. Fructose: Sources, Metabolism, and Health. 2016:125-9.
98. Marriott BP, Cole N, Lee E. National estimates of dietary fructose intake increased from 1977 to 2004 in the United States. *The Journal of nutrition*. 2009;139(6):1228S-35S.
99. Girard A, Madani S, El Boustani ES, Belleville J, Prost J. Changes in lipid metabolism and antioxidant defense status in spontaneously hypertensive rats and Wistar rats fed a diet enriched with fructose and saturated fatty acids. *Nutrition*. 2005;21(2):240-8.
100. Akar F, Uludağ O, Aydın A, AYTEKİN YA, Elbeg S, Tuzcu M, et al. High-fructose corn syrup causes vascular dysfunction associated with metabolic disturbance in rats: protective effect of resveratrol. *Food and chemical Toxicology*. 2012;50(6):2135-41.
101. Organization WH. Guideline: sugars intake for adults and children: World Health Organization; 2015.
102. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2015;4(2):109.
103. Akram M, Hamid A. Mini review on fructose metabolism. *Obesity research & clinical practice*. 2013;7(2):e89-e94.
104. Tappy L, Lê KA, Tran C, Paquot N. Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. *Nutrition*. 2010;26(11-12):1044-9.
105. Collino M. High dietary fructose intake: sweet or bitter life? *World journal of diabetes*. 2011;2(6):77.
106. Douard V, Ferraris RP. The role of fructose transporters in diseases linked to excessive fructose intake. *The Journal of physiology*. 2013;591(2):401-14.



107. Lanaspá MA, Sánchez-Lozada LG, Cicerchi C, Li N, Roncal-Jimenez CA, Ishimoto T, et al. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PLoS one*. 2012;7(10):e47948.
108. Lowette K, Roosen L, Tack J, Vanden Berghe P. Effects of high-fructose diets on central appetite signaling and cognitive function. *Frontiers in nutrition*. 2015;2:5.
109. Sun SZ, Empie MW. Fructose metabolism in humans—what isotopic tracer studies tell us. *Nutrition & metabolism*. 2012;9(1):89.
110. Tamer F. Farelerde Diyet Yağ Asitleri ve Fruktozun Bazı İnflamatuar Medyatorlar ve Yağ Asit Biyosentezi Üzerine Etkileri. 2017.
111. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Sentürk H. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013;19(8):1166.
112. Francini F, Castro MC, Gagliardino JJ, Massa ML. Regulation of liver glucokinase activity in rats with fructose-induced insulin resistance and impaired glucose and lipid metabolism. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2009;87(9):702-10.
113. Vilà L, Roglans N, Perna V, Sánchez RM, Vázquez-Carrera M, Alegret M, et al. Liver AMP/ATP ratio and fructokinase expression are related to gender differences in AMPK activity and glucose intolerance in rats ingesting liquid fructose. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2011;22(8):741-51.
114. Moore J, Gunn P, Fielding B. The role of dietary sugars and de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2014;6(12):5679-703.
115. Francini F, Castro MC, Schinella G, García ME, Maiztegui B, Raschia MA, et al. Changes induced by a fructose-rich diet on hepatic metabolism and the antioxidant system. *Life sciences*. 2010;86(25-26):965-71.
116. Castro MC, Francini F, Schinella G, Caldiz CI, Zubiría MG, Gagliardino JJ, et al. Apocynin administration prevents the changes induced by a fructose-rich diet on rat liver metabolism and the antioxidant system. *Clinical science*. 2012;123(12):681-92.

117. Busserolles J, Zimowska W, Rock E, Rayssiguier Y, Mazur A. Rats fed a high sucrose diet have altered heart antioxidant enzyme activity and gene expression. *Life sciences*. 2002;71(11):1303-12.
118. Nergiz-Unal R, Rademakers T, MEM Cosemans J, WM Heemskerk J. CD36 as a multiple-ligand signaling receptor in atherothrombosis. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents)*. 2011;9(1):42-55.
119. Zhou J, Febbraio M, Wada T, Zhai Y, Kuruba R, He J, et al. Hepatic fatty acid transporter Cd36 is a common target of LXR, PXR, and PPAR $\gamma$  in promoting steatosis. *Gastroenterology*. 2008;134(2):556-67. e1.
120. Clugston RD, Yuen JJ, Hu Y, Abumrad NA, Berk PD, Goldberg IJ, et al. CD36-deficient mice are resistant to alcohol-and high-carbohydrate-induced hepatic steatosis. *Journal of lipid research*. 2014;55(2):239-46.
121. He J, Lee JH, Febbraio M, Xie W. The emerging roles of fatty acid translocase/CD36 and the aryl hydrocarbon receptor in fatty liver disease. *Experimental Biology and Medicine*. 2011;236(10):1116-21.
122. Schutz Y. Dietary fat, lipogenesis and energy balance. *Physiology & behavior*. 2004;83(4):557-64.
123. Nassir F, Adewole OL, Brunt EM, Abumrad NA. CD36 deletion reduces VLDL secretion, modulates liver prostaglandins, and exacerbates hepatic steatosis in ob/ob mice. *Journal of lipid research*. 2013;54(11):2988-97.
124. Korićanac G, Tepavčević S, Romić S, Živković M, Stojiljković M, Milosavljević T, et al. Estradiol enhances effects of fructose rich diet on cardiac fatty acid transporter CD36 and triglycerides accumulation. *European Journal of Pharmacology*. 2012;694(1):127-34.
125. Escrich E, Solanas M, Moral R. Olive oil and other dietary lipids in breast cancer. *Advances in Nutrition and Cancer: Springer*; 2014. p. 289-309.
126. Semchyshyn H. Fructation in vivo: detrimental and protective effects of fructose. *BioMed research international*. 2013.

127. Crescenzo R, Bianco F, Coppola P, Mazzoli A, Valiante S, Liverini G, et al. Adipose tissue remodeling in rats exhibiting fructose-induced obesity. *European journal of nutrition*. 2014;53(2):413-9.
128. Semchyshyn HM, Miedzobrodzki J, Bayliak MM, Lozinska LM, Homza BV. Fructose compared with glucose is more a potent glycoxidation agent in vitro, but not under carbohydrate-induced stress in vivo: potential role of antioxidant and antiglycation enzymes. *Carbohydrate research*. 2014;384:61-9.
129. Semchyshyn HM, Lozinska LM, Miedzobrodzki J, Lushchak VI. Fructose and glucose differentially affect aging and carbonyl/oxidative stress parameters in *Saccharomyces cerevisiae* cells. *Carbohydrate Research*. 2011;346(7):933-8.
130. Newsholme E, Leech A. *Functional biochemistry in health and disease*: John Wiley & Sons; 2011.
131. Weigert C, Brodbeck K, Staiger H, Kausch C, Machicao F, Häring HU, et al. Palmitate, but not unsaturated fatty acids, induces the expression of interleukin-6 in human myotubes through proteasome-dependent activation of nuclear factor- $\kappa$ B. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(23):23942-52.
132. Ruiz-Núñez B, Dijck-Brouwer DJ, Muskiet FA. The relation of saturated fatty acids with low-grade inflammation and cardiovascular disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2016;36:1-20.
133. Nishida K, Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovascular research*. 2017;113(4):389-98.
134. Grygiel-Górniak B, Marcinkowska J, Szczepanik A, Przysławski J. Nutritional habits and oxidative stress in postmenopausal age. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124(6):298-305.
135. Sverdlov AL, Elezaby A, Qin F, Behring JB, Luptak I, Calamaras TD, et al. Mitochondrial reactive oxygen species mediate cardiac structural, functional, and mitochondrial consequences of diet-induced metabolic heart disease. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(1):e002555.

136. Vincent H, Powers S, Dirks A, Scarpace P. Mechanism for obesity-induced increase in myocardial lipid peroxidation. *International journal of obesity*. 2001;25(3):378.
137. Nicholls HT, Kowalski G, Kennedy DJ, Risis S, Zaffino LA, Watson N, et al. Hematopoietic Cell–Restricted Deletion of CD36 Reduces High-Fat Diet–Induced Macrophage Infiltration and Improves Insulin Signaling in Adipose Tissue. *Diabetes*. 2011;60(4):1100-10.
138. Zhang J, Nie S, Zu Y, Abbasi M, Cao J, Li C, et al. Anti-atherogenic effects of CD36-targeted epigallocatechin gallate-loaded nanoparticles. *Journal of Controlled Release*. 2019;303:263-73.
139. Hua W, Huang H-z, Tan L-t, Wan J-m, Gui H-b, Zhao L, et al. CD36 mediated fatty acid-induced podocyte apoptosis via oxidative stress. *PloS one*. 2015;10(5):e0127507.
140. Lawrence GD. Dietary fats and health: dietary recommendations in the context of scientific evidence. *Advances in nutrition*. 2013;4(3):294-302.
141. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Miller NH, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Part B):2960-84.
142. Shahbaz S, Manicardi M, Guaraldi G, Raggi P. Cardiovascular disease in human immunodeficiency virus infected patients: A true or perceived risk? *World journal of cardiology*. 2015;7(10):633.
143. Avelino APA, Oliveira GM, Ferreira CC, Luiz RR, Rosa G. Additive effect of linseed oil supplementation on the lipid profiles of older adults. *Clinical interventions in aging*. 2015;10:1679.
144. Olatunji L, Soladoye A. Increased magnesium intake prevents hyperlipidemia and insulin resistance and reduces lipid peroxidation in fructose-fed rats. *Pathophysiology*. 2007;14(1):11-5.

145. Lee E, Choi J, Lee HS. Palmitate induces mitochondrial superoxide generation and activates AMPK in podocytes. *Journal of cellular physiology*. 2017;232(12):3209-17.
146. Soumura M, Kume S, Isshiki K, Takeda N, Araki S-i, Tanaka Y, et al. Oleate and eicosapentaenoic acid attenuate palmitate-induced inflammation and apoptosis in renal proximal tubular cell. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;402(2):265-71.
147. Cedó L, Metso J, Santos D, Sánchez-Quesada JL, Julve J, García-León A, et al. Consumption of polyunsaturated fat improves the saturated fatty acid-mediated impairment of HDL antioxidant potential. *Molecular nutrition & food research*. 2015;59(10):1987-96.
148. Cui W, Maimaitiyiming H, Zhou Q, Norman H, Zhou C, Wang S. Interaction of thrombospondin1 and CD36 contributes to obesity-associated podocytopathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(7):1323-33.
149. Sieber J, Lindenmeyer MT, Kampe K, Campbell KN, Cohen CD, Hopfer H, et al. Regulation of podocyte survival and endoplasmic reticulum stress by fatty acids. *American journal of physiology-renal physiology*. 2010;299(4):F821-F9.
150. Wang L, Bordi PL, Fleming JA, Hill AM, Kris-Etherton PM. Effect of a moderate fat diet with and without avocados on lipoprotein particle number, size and subclasses in overweight and obese adults: a randomized, controlled trial. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(1):e001355.
151. Peou S, Milliard-Hasting B, Shah SA. Impact of avocado-enriched diets on plasma lipoproteins: A meta-analysis. *Journal of clinical lipidology*. 2016;10(1):161-71.
152. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JH, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(3):e1-e23.
153. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for energy. *EFSA Journal*. 2013;11(1):3005.

154. Becker W, Lyhne N, Pedersen AN, Aro A, Fogelholm M, Phorsdottir I, et al. Nordic Nutrition Recommendations 2004-integrating nutrition and physical activity. *Scandinavian Journal of Nutrition*. 2004;48(4):178-87.
155. Quiles JL, Pamplona R, Ramirez-Tortosa MC, Naudí A, Portero-Otin M, Araujo-Nepomuceno E, et al. Coenzyme Q addition to an n-6 PUFA-rich diet resembles benefits on age-related mitochondrial DNA deletion and oxidative stress of a MUFA-rich diet in rat heart. *Mechanisms of ageing and development*. 2010;131(1):38-47.
156. Turpeinen AM, Alfthan G, Valsta L, Hietanen E, Salonen JT, Schunk H, et al. Plasma and lipoprotein lipid peroxidation in humans on sunflower and rapessed oil diets. *Lipids*. 1995;30(6):485-92.
157. Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, Miller E, Steinberg D, Witztum JL. Effects of oleate-rich and linoleate-rich diets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in mildly hypercholesterolemic subjects. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91(2):668-76.
158. Violi F, Loffredo L, Pignatelli P, Angelico F, Bartimoccia S, Nocella C, et al. Extra virgin olive oil use is associated with improved post-prandial blood glucose and LDL cholesterol in healthy subjects. *Nutrition & diabetes*. 2015;5(7):e172.
159. Palanivel R, Eguchi M, Shuralyova I, Coe I, Sweeney G. Distinct effects of short- and long-term leptin treatment on glucose and fatty acid uptake and metabolism in HL-1 cardiomyocytes. *Metabolism*. 2006;55(8):1067-75.
160. Günyaktı A. Katı ve sıvı yağ tüketiminin karaciğerde glutatyon sentezi ve serbest radikal üretimi üzerine olan etkilerinin araştırılması: Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Biyokimya (Tıp) Anabilim Dalı, Konya; 2000.
161. Cangelosi AL, Yilmaz ÖH. High fat diet and stem cells: Linking diet to intestinal tumor formation. *Cell cycle*. 2016;15(13):1657.
162. Nergiz-Ünal R, Kuijpers MJ, de Witt SM, Heeneman S, Feijge MA, Caraballo SCG, et al. Atheroprotective effect of dietary walnut intake in ApoE-deficient mice: involvement of lipids and coagulation factors. *Thrombosis research*. 2013;131(5):411-7.

163. Paola E, van der Meijden J, Marion A, Feijge H, Swieringa F, Gilio K, et al. Key role of integrin  $[\alpha]^{sub\ IIb}[\beta]^{sub\ 3}$  signaling to Syk kinase in tissue factor-induced thrombin generation. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2012;69(20):3481.
164. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey Jr GC. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. Oxford University Press; 1993.
165. USDA. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. Erişim adresi: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>
166. Arrigo T, Leonardi S, Cuppari C, Manti S, Lanzafame A, D'Angelo G, et al. Role of the diet as a link between oxidative stress and liver diseases. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(2):384.
167. Diamanti-Kandarakis E, Papalou O, Kandaraki EA, Kassi G. Mechanisms In Endocrinology: Nutrition as a mediator of oxidative stress in metabolic and reproductive disorders in women. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):R79-R99.
168. Yoo S, Ahn H, Park Y. High dietary fructose intake on cardiovascular disease related parameters in growing rats. *Nutrients*. 2017;9(1):11.
169. Lanzi CR, Perdicaro DJ, Antonioli A, Fontana AR, Miatello RM, Bottini R, et al. Grape pomace and grape pomace extract improve insulin signaling in high-fat-fructose fed rat-induced metabolic syndrome. *Food & function*. 2016;7(3):1544-53.
170. Schultz A, Barbosa-da-Silva S, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Differences and similarities in hepatic lipogenesis, gluconeogenesis and oxidative imbalance in mice fed diets rich in fructose or sucrose. *Food & function*. 2015;6(5):1684-91.
171. Bocarsly ME, Powell ES, Avena NM, Hoebel BG. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2010;97(1):101-6.
172. Gancheva S, Galunska B, Zhelyazkova-Savova M. Diets rich in saturated fat and fructose induce anxiety and depression-like behaviours in the rat: is there a role for

lipid peroxidation? International journal of experimental pathology. 2017;98(5):296-306.

173. Sellmann C, Prieb J, Landmann M, Degen C, Engstler AJ, Jin CJ, et al. Diets rich in fructose, fat or fructose and fat alter intestinal barrier function and lead to the development of nonalcoholic fatty liver disease over time. The Journal of nutritional biochemistry. 2015;26(11):1183-92.

174. Zavaroni I, Sander S, Scott S, Reaven GM. Effect of fructose feeding on insulin secretion and insulin action in the rat. Metabolism. 1980;29(10):970-3.

175. Kobayasi R, Akamine EH, Davel AP, Rodrigues MA, Carvalho CR, Rossoni LV. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice. Journal of hypertension. 2010;28(10):2111-9.

176. Hasty AH, Gruen ML, Terry ES, Surmi BK, Atkinson RD, Gao L, et al. Effects of vitamin E on oxidative stress and atherosclerosis in an obese hyperlipidemic mouse model. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2007;18(2):127-33.

177. Ceriello A. Effects of macronutrient excess and composition on oxidative stress: relevance to diabetes and cardiovascular disease. Current atherosclerosis reports. 2006;8(6):472-6.

178. Skrzydlewska E, Sulkowski S, Koda M, Zalewski B, Kanczuga-Koda L, Sulkowska M. Lipid peroxidation and antioxidant status in colorectal cancer. World journal of gastroenterology: WJG. 2005;11(3):403.

179. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. Annals of the New York Academy of Sciences. 2002;967(1):363-78.

180. Ghanim H, Abuaysheh S, Sia CL, Korzeniewski K, Chaudhuri A, Fernandez-Real JM, et al. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal: implications for insulin resistance. Diabetes care. 2009;32(12):2281-7.



181. Shah SV, Baliga R, Rajapurkar M, Fonseca VA. Oxidants in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(1):16-28.
182. Romero FJ, Bosch-Morell F, Romero MJ, Jareño EJ, Romero B, Marín N, et al. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. *Environmental health perspectives*. 1998;106(suppl 5):1229-34.
183. Al-Rawi NH. Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in the saliva of type 2 diabetics. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2011;8(1):22-8.
184. Liu Y, Xu J, Guo Y, Xue Y, Wang J, Xue C. Ameliorative effect of vanadyl (IV)–ascorbate complex on high-fat high-sucrose diet-induced hyperglycemia, insulin resistance, and oxidative stress in mice. *Journal Of Trace Elements In Medicine And Biology*. 2015;32:155-61.
185. Dong X-L, Li C-M, Cao S-S, Zhou L-P, Wong M-S. A high-saturated-fat, high-sucrose diet aggravates bone loss in ovariectomized female rats. *The Journal of nutrition*. 2016;146(6):1172-9.
186. Nasri R, Abdelhedi O, Jemil I, Daoued I, Hamden K, Kallel C, et al. Ameliorating effects of goby fish protein hydrolysates on high-fat-high-fructose diet-induced hyperglycemia, oxidative stress and deterioration of kidney function in rats. *Chemico-Biological Interactions*. 2015;242:71-80.
187. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*. 2006;440(7086):944.
188. Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Abdo T, Tripathy D, Chaudhuri A, et al. Increase in intranuclear nuclear factor  $\kappa$ B and decrease in inhibitor  $\kappa$ B in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(4):682-90.
189. Dandona P, Ghanim H. Macronutrient intake and oxidative stress/inflammation in type 1 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. 2018;32(3):247.
190. Nandhini A, Thirunavukkarasu V, Ravichandran M, Anuradha C. Effect of taurine on biomarkers of oxidative stress in tissues of fructose-fed insulin-resistant rats. *Singapore medical journal*. 2005;46(2):82.

191. Iskender H, Yenice G, Dokumacioglu E, Hayirli A, Sevim C, Dokumacioglu A, et al. Astaxanthin alleviates renal damage of rats on high fructose diet through modulating NFκB/SIRT1 pathway and mitigating oxidative stress. *Archives of physiology and biochemistry*. 2018:1-5.
192. Taylor E, Curhan G. Fructose consumption and the risk of kidney stones. *Kidney international*. 2008;73(2):207-12.
193. Palanisamy N, Venkataraman AC. Beneficial effect of genistein on lowering blood pressure and kidney toxicity in fructose-fed hypertensive rats. *British Journal of Nutrition*. 2013;109(10):1806-12.
194. Reddy SS, Ramatholisamma P, Karuna R, Saralakumari D. Preventive effect of *Tinospora cordifolia* against high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in male Wistar rats. *Food and chemical toxicology*. 2009;47(9):2224-9.
195. Rajasekar P, Ravichandran MK, Anuradha CV. Intraperitoneal L-carnitine regulates lipid metabolism and reduces oxidative stress in fructose-induced hyperlipidemic rats. *Diabetol Croat*. 2005;34(3):87-96.
196. Dandona P, Ghanim H, Chaudhuri A, Dhindsa S, Kim SS. Macronutrient intake induces oxidative and inflammatory stress: potential relevance to atherosclerosis and insulin resistance. *Experimental & molecular medicine*. 2010;42(4):245.
197. Chen B, Huang Y, Zheng D, Ni R, Bernards M. Dietary fatty acids alter lipid profiles and induce myocardial dysfunction without causing metabolic disorders in mice. *Nutrients*. 2018;10(1):106.
198. Frémont L, Gozzélino MT, Franchi MP, Linard A. Dietary flavonoids reduce lipid peroxidation in rats fed polyunsaturated or monounsaturated fat diets. *The Journal of nutrition*. 1998;128(9):1495-502.
199. Gonçalves-de-Albuquerque CF, Medeiros-de-Moraes IM, de Jesus Oliveira FM, Burth P, Bozza PT, Faria MVC, et al. Omega-9 oleic acid induces fatty acid oxidation and decreases organ dysfunction and mortality in experimental sepsis. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153607.

200. Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;27(12):1060-80.
201. Hamley S. The effect of replacing saturated fat with mostly n-6 polyunsaturated fat on coronary heart disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrition journal*. 2017;16(1):30.
202. Kondreddy VKR, Anikisetty M, Naidu KA. Medium-chain triglycerides and monounsaturated fatty acids potentiate the beneficial effects of fish oil on selected cardiovascular risk factors in rats. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2016;28:91-102.
203. Ferramosca A, Savy V, Zara V. Olive oil increases the hepatic triacylglycerol content in mice by a distinct influence on the synthesis and oxidation of fatty acids. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2008;72(1):62-9.
204. Deng J-Y, Huang J-P, Lu L-S, Hung L-M. Impairment of cardiac insulin signaling and myocardial contractile performance in high-cholesterol/fructose-fed rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007;293(2):H978-H87.
205. Yazgan B. Monosit ve aortadaki CD36 ekspresyonunun ateroskleroz açısından değerlendirilmesi. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı: Yüksek Lisans Tezi. İstanbul; 2009.
206. Miles EA, Wallace FA, Calder PC. An olive oil-rich diet reduces scavenger receptor mRNA in murine macrophages. *British Journal of Nutrition*. 2001;85(2):185-91.

## 8. EKLER

**Ek. 1. Organ ve Dokuların Elde Edildiği Bir Önceki Çalışma İçin Alınan Etik Kurul Onayı**



**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**

06100 Sıhhiye-Ankara  
Telefon: 0 (312) 305 1090-1082 • Faks: 0 (312) 310 0580  
www.etikkurul.hacettepe.edu.tr/index\_hdk.php

Sayı: 52338575 - 21

**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI**

TOPLANTI TARİHİ : 18.02.2014 (SALI)  
TOPLANTI SAYISI : 2014/01  
DOSYA KAYIT NUMARASI : 2014/01  
KARAR NUMARASI : 2014/01-12  
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ : Yrd. Doç. Dr. Reyhan Nergiz ÜNAL  
HAYVAN DENEYLERİNDE  
SORUMLU ARAŞTIRMACI : Yrd. Doç. Dr. Reyhan Nergiz ÜNAL, Araş. Gör.  
Funda TAMER ve Araş. Gör. Armağan YÜRÜK  
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR : -  
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI : 40 adet C57BI/6 fare

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Reyhan Nergiz ÜNAL'ın araştırma yürütücüsü olduğu 2014/01 kayıt numaralı "*Farelerde Diyet Karbonhidrat ve Yağının Karaciğerde İnflamasyon ve Lipogenez Üzerine Olası Etkileri*" isimli çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre uygun bulunarak oy birliği ile onaylanmasına karar verilmiştir.

Sorumlu araştırmacı deneylere başlangıç tarihini Etik Kurula bildirmekle yükümlüdür.

Prof. Dr. Sema ÇALIŞ  
Etik Kurul Başkanı

## Ek. 2. Bu Çalışma İçin Etik Kurul Onayı



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 52338575--5 →

29.05.2018

Doç. Dr. Reyhan Nergiz ÜNAL  
Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü  
Öğretim Üyesi

Sayın Doç. Dr. ÜNAL,

16.05.2018 tarihli dilekçeniz Kurulumuzun 29.05.2018 tarihli toplantısında değerlendirilmiş olup, dilekçenizde sunmuş olduğunuz bilgilerden yürütücüsü olduğunuz ve 18.02.2014 tarihinde Etik Kurul onayı almış olduğunuz 2014/01 kayıt numaralı *"Farelerde Diyet Karbonhidrat ve Yağının Karaciğerde İnflamasyon ve Lipogenez Üzerine Olası Etkileri"* başlıklı çalışmanızda kullanılan farelerin ötenazi sonrası bazı doku ve organ numunelerinin danışmanı olduğunuz Hacer YALÇIMIN'ın yüksek lisans tez çalışması olan *"CD36 ve Lipid Peroksidasyonuna Diyetle Alınan Tekli Doymamış Yağ Asitleri, Doymuş Yağ Asitleri ve Fruktozun Etkisi"* başlıklı araştırmanızda kullanmayı planladığınız anlaşılmaktadır. Hücre Kültürü Deneyleri, eğer canlı omurgalı hayvan kullanımını içermiyorsa, Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik kapsamı dışında kalmakta ve Etik Kurul onayı gerektirmemektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

  
Prof. Dr. Sema ÇALIŞ  
Başkan

EK :  
Toplantı Katılım Tutanağı

### Ek. 3. Tez Çalışması Orjinallik Formu

## CD36 VE LİPİD PEROKSİDASYONUNA DİYETLE ALINAN TEKLİ DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİ, DOYMUŞ YAĞ ASİTLERİ VE FRUKTOZUN ETKİSİ

### ORJİNALLIK RAPORU

<b>%9</b> BENZERLİK ENDEKSİ	<b>%5</b> İNTERNET KAYNAKLARI	<b>%3</b> YAYINLAR	<b>%8</b> ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
--------------------------------	-------------------------------------	-----------------------	-------------------------------

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<b>%2</b>
<b>2</b>	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<b>%1</b>
<b>3</b>	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>4</b>	katalog.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>5</b>	Submitted to Kirikkale University Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>6</b>	YÜRÜK, Armağan Aytuğ and ÜNAL, Reyhan Nergiz. "Maternal Diyetle Fruktöz Alımının Anne ve Yavru Sıçanlarda Trigliserit ve Serbest Yağ Asidi Düzeyleri Üzerine Etkisi", Türkiye Diyetisyenler Derneği, 2015. Yayın	<b>&lt;%1</b>

## Ek. 4. Dijital Makbuz



### Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Hacer Yalçimin Öcal  
 Ödev başlığı: Quick Submit  
 Gönderi Başlığı: CD36 VE LİPİD PEROKSİDASYONU..  
 Dosya adı: HACER YALÄÄ°MÄ°N- Y.L. TEZ 27...  
 Dosya boyutu: 2.65M  
 Sayfa sayısı: 65  
 Kelime sayısı: 12,328  
 Karakter sayısı: 87,320  
 Gönderim Tarihi: 27-Ağu-2019 11:52AM (UTC+0300)  
 Gönderim Numarası: 1163944166

#### ÖZET

YALÇIMIN ÖCAL, H., CD36 ve Lipid Peroksidasyonuna Diyetle Alınan Tekli Doymamış Yağ Asitleri, Doymuş Yağ Asitleri ve Fruktozun Etkisi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme Bilimleri Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2019. Atama rafine şekere tüketimi, yüksek miktarlarda doymuş yağ asitleri alımı ve yağ içeren yüksek yağlı beslenme sonucu vücutta oksidatif stresin risklendiği öncelikle çalışmada bildirilmektedir. Pro oksidatif ve antioksidatif arasındaki dengeyi dengeleyen oksidatif stres, lipid peroksidasyonu böylece kronik hastalıklara yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı, farelerin plazma ve dokularında tekli doymamış yağ asitleri (MUFA), doymuş yağ asitleri (SFA) ve fruktozdan zengin diyetlerin lipid peroksidasyonu ve CD36 üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Örneklerin alındığı çalışmada CD36<sup>fl/fl</sup> cins seçti hatlılık erkek fareler 2 hafta süre standardizasyon sonrasında kontrol grubu ile MUFA, SFA veya fruktozdan zengin beslenen gruplar olarak 4 gruba ayrılmıştır. Fareler 25 haftalık diyet müdahalesinin ardından sakrifiye edilmiş, kan ve dokular alınmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, kontrol grubuna kıyasla SFA dan zengin beslenen grupta plazma ve dokularda lipid peroksidasyonu belirteci TBARS (Tiyobarbiturik asit) seviyelerinin daha yüksek olduğu (p<0.05), MUFA ile beslenen grupta ise daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0.05). Fruktozdan zengin beslenen grupta ise plazma ve dokularda TBARS seviyelerinde farkılla (p>0.05) saptanmıştır. Ayrıca yapılan ELISA analiz sonuçlarına göre kontrol grubuna kıyasla SFA ve fruktozdan yüksek beslenme ile kalp ve plazmada CD36 seviyelerinin daha yüksek olduğu, MUFA grubunda ise daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0.05). Kalp dokusunda yapılan Western Blot analiz sonuçlarına göre fruktoz grubunda CD36 reseptör seviyesi daha yüksekken MUFA grubunda daha düşük bulunmuştur (p<0.05). Sonuçlar kronik hastalıkların korunması ve tedavisinde ulusal ve uluslararası rehberlere göre fruktoz ve SFA tüketiminin azaltılması ile MUFA tüketiminin artırılarak dengenin sağlanması faydalı etkileri olabileceğini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Lipid peroksidasyonu, CD36, tekli doymamış yağ asitleri, doymuş yağ asitleri, fruktoz

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Hacer YALÇIMIN ÖCAL

Doğum Yeri ve Tarihi: Bozova-1989

Uyruğu: TC

İletişim Adresi ve Telefonu: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Altındağ/Ankara- 0 (312) 305 10 94 / 168

### II. Eğitim

Lisans: Gümüşhane Üniversitesi, Sağlık Yüksek Okulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gümüşhane, 2010-2014

Yüksek Lisans: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Beslenme Bilimleri Programı, Ankara, 2016-2019

### III. Mesleki Deneyimi:

Araştırma Görevlisi: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2016-Halen

### IV. Bilimsel Faaliyetler

1. **Yalçimin H**, Bodur M, Ugur E, Tamer F, Nergiz Unal R (2017). Dietary Saturated Fatty Acids Do not Influence Proinflammatory Cytokines Data of Mice: Preliminer Data, I. International Healthy Nutrition Congress: Gastrointestinal Diseases, October 5-7, İzmir. Oral Presentation