

**YÜKSEK FRUKTOZLU MISIR ŞURUBUNUN SIÇANLARDA
SUBKRONİK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**INVESTIGATION OF SUBCHRONIC EFFECTS OF HIGH
FRUCTOSE CORN SYRUP ON RATS**

EYLÜL TURASAN

Prof. Dr. DÜRDANE KOLANKAYA
Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
Biyoloji Anabilim Dalı için Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

2014

EYLÜL TURASAN'ın hazırladığı "**Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun Sıçanlarda Subkronik Etkisinin Araştırılması**" adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **BIYOLOJİ ANABİLİM DALI**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

(Ünvanı, Ad ve Soyadı)

Başkan

Prof. Dr. Dürdane Kolankaya

Danışman

(Ünvanı, Ad ve Soyadı)

Üye

(Ünvanı, Ad ve Soyadı)

Üye

(Ünvanı, Ad ve Soyadı)

Üye

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fatma SEVİN DÜZ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Anneme...

ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

19/06/2014

EYLÜL TURASAN

ÖZET

YÜKSEK FRUKTOZLU MISIR ŞURUBUNUN SIÇANLARDA SUBKRONİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Eylül TURASAN

Yüksek Lisans, Biyoloji Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Dürdane KOLANKAYA

Haziran 2014, 63 sayfa

Bu çalışmada, birçok yiyecek ve içecekte bulunan bir tatlandırıcı olan yüksek fruktozlu mısır şurubunun (YFMŞ) etkisi, sofrta şekeri olarak bilinen sukroz ile karşılaştırılarak dişi ve erkek sıçanlarda histopatolojik ve biyokimyasal analizler yapılarak incelenmiştir. Bu amaçla 90 gün süreyle sıçanlara % 15 oranında YFMŞ ve sukroz karıştırılmış içme suları uygulanmıştır. Deney süresince sıçanlarda vücut ağırlığı, beden kitle indeksi ve açlık kan şekeri ölçümleri yapılmıştır. Deney süresi sonunda sıçanlardan alınan serum ve plazma örneklerinde alanin aminotransferaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), üre, ürik asit, trigliserid, glikoz, kreatinin ile leptin ve insülin hormon miktarları ölçülmüştür. Karaciğer ve pankreas dokularında oluşabilecek histopatolojik etkiler Leica ışık mikroskopunda incelenmiş ve değişik büyütmeler ile görüntülenmiştir. YFMŞ ve sukroz uygulanan gruplarda insülin ve leptin hormon miktarları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Trigliserid seviyelerinin de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan histopatolojik incelemeler, YFMŞ ve sukrozun pankreasta ve özellikle karaciğerde histopatolojik değişikliklere neden olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: YFMŞ, Sukroz, Sıçan, İnsülin, Leptin, Karaciğer.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF SUBCHRONIC EFFECTS OF HIGH FRUCTOSE CORN SYRUP ON RATS

Eylül Turasan

Master of Science, Department of Biology

Supervisor: Prof. Dr. Dürdane Kolankaya

June 2014, 63 pages

In the present study, we investigated the effects of high fructose corn syrup (HFCS), which is a sweetener that is prevalently found in many food and beverages, comparing with sucrose which is known as 'table sugar'. For this purpose, rats' drinking water in content of 15% HFCS and sucrose was administered to rats for 90 days .During the experiment, body weights, body mass index, and blood glucose levels were determined in rats. At the end of the experiment blood samples were taken and leptin and insulin hormone levels and alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), ure, uric acid, trigliserid, glucose, creatinine were determined in serum and plasma samples. Pancreas and liver were dissected and tissues were investigated potential histopathologic findings and monitorized in different magnifications by the Leica light microscopy. Insulin and leptin hormone levels were significantly higher in rats recieved HFCS and sucrose compared to controls. Triglycerid levels were also significantly higher in HFCS and sucrose groups. Histopathological examinations revealed histopathological changes in pancreas and especially in liver of rats received sucrose and HFCS.

Keywords: HFCS, Sucrose, Rat, Insulin, Leptin, Liver.

TEŞEKKÜR

Öncelikle çalışmam süresince beni yönlendiren, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak bana her konuda yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Dürdane Kolankaya'ya,

Çalışmam boyunca ihtiyacım olduğu her an değerli vakitlerinden ayırarak bana her türlü desteği ve yardımı gösteren değerli hocalarım Dr. Cansın Güngörmüş ve Doç. Dr. Aslı Korkmaz'a,

Tezimin tüm deneysel ve yazım aşamalarında her an yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen, her konuda güvendiğim değerli arkadaşlarım Elnaz Yousefi Ardebili ve Araş. Gör. Gözde Karabulut'a,

Çalışmam süresince bana yardımcı olan ve desteklerini eksik etmeyen arkadaşlarım Araş. Gör. Burak Akbaba ve Araş. Gör. Mehmet Kürşat Şahin'e,

Tez çalışmam süresince, yardıma ve desteğe en çok ihtiyacım olduğu zamanlarda beni yalnız bırakmayan sevgili arkadaşlarım Beyza Ecem Öz, Bade Tonyalı, Oğuz Kaan Öztürk, Aslı Okan ve Sevcan Aldemir'e,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana yardımcı olan ve en zor anlarımda desteğini gördüğüm başta Dr. Aysun Süloğlu, Araş. Gör. Elif Karacaoğlu, Araş. Gör. Şafak Bulut ve Aslı Kartal olmak üzere tüm Zooloji Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Biyoloji Bölümü üyelerine,

Her şeyden önemlisi hayatımın tüm aşamalarında ve her konuda maddi ve manevi olarak beni destekleyen, sevgisini ve güvenini her zaman hissettiren sevgili babam Tufan Turasan'a, beni bugünlere getiren ve her konuda her zaman destekleyen, kalbimde daima sevgi, minnet ve özlemlerle benimle beraber olacak olan canım annem Nazan Turasan'a, hayatım boyunca her anlamda yanımda olan, desteği, yardımları ve sevgisi olmadan bir hayat düşünemediğim birtanecik kardeşim Hazal Turasan'a sonsuz teşekkür ederim.

Eylül TURASAN

Ankara, Haziran 2014

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu	2
1.1.1. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun Üretimi	3
1.1.2. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun Kullanımı.....	5
1.2.Sukroz	6
1.3. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu ve Sukrozun Farkları	7
1.4. Fruktoz	8
1.4.1. Fruktozun Yapısı ve Özellikleri	9
1.4.2. Fruktozun Sindirimi ve Emilimi	11
1.4.3. Fruktozun Sağlığa Etkileri.....	14
1.4.3.1. Diyabet	15
1.4.3.2. Kilo Artışı ve Obezite	16
1.4.3.3. Leptin ve İnsülin Hormonları	16
1.4.3.4.Metabolik Sendrom.....	17
1.4.3.4.1. İnsülin Direnci.....	18
1.4.3.4.2. Hipertansiyon	18
1.4.3.4.3. Dislipidemi	20
1.4.3.4.4. Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması(NAFLD)	21
1.4.3.5. Pankreatik Hasar	22

2. GEREÇ ve YÖNTEM	25
2.1. Gereç.....	25
2.1.1. Kimyasallar	25
2.1.2. Deney Hayvanlarının Temini.....	25
2.1.3. Laboratuvar Koşulları	25
2.2. Yöntem	25
2.2.1. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması.....	25
2.2.2. Vücut Ağırlıkları, Beden Kitle İndeksi, Açlık Şekeri, Besin ve Su Tüketim Ölçümleri.....	26
2.2.3. Histopatolojik İncelemeler.....	26
2.2.4. Biyokimyasal İncelemeler.....	27
2.2.5. İstatistiksel Değerlendirme	27
3. BULGULAR	28
3.1. Vücut Ağırlıkları, Beden Kitle İndeksi, Besin ve Su Tüketim Sonuçları.....	28
3.2. Açlık Kan Şekeri (Kan glikoz düzeyi).....	33
3.3. Hormon Analizi Sonuçları	33
3.4. Biyokimyasal Analiz Sonuçları.....	35
3.5. Histopatolojik Bulgular.....	35
4. TARTIŞMA/SONUÇ	42
KAYNAKLAR.....	53
ÖZGEÇMİŞ.....	63

1. GİRİŞ

Şeker, dünyada birçok ülkenin beslenmesinde ve dolayısıyla yaşamımızda geniş bir yere sahiptir. Şeker tüketimi gelişmiş ülkelerde sanayileşme ve nüfusun artışıyla son 200 yılda katlanarak artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığının tahminlerine göre şeker ve diğer tatlandırıcıların yıllık tüketimi kişi başına 70 kiloya yakın bir değere ulaşmıştır [1].

Meyve ve sebze gibi doğal gıdalarda bulunan şeker, çay şekeri olarak bilinen sukroz ve sıvı bir tatlandırıcı olan yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMŞ) gibi formlarıyla hazır gıdaların lezzetini arttırmak için gıdaların içeriklerine eklenmektedir [2].

Yüksek fruktozlu mısır şurubu mısır nişastasının kimyasal ve enzimatik hidroliziyle elde edilir. İlk defa 1960'ların sonlarında yiyecek ve içecek endüstrisine girmiştir. Kullanımının kolaylığı ve ekonomik yönden avantajlı olması gibi sebeplerle kısa süre içerisinde sukroz ve diğer tatlandırıcılara alternatif hale gelen YFMŞ, içerdiği fruktoz oranına göre (%42, %55, %90) sınıflandırılır. Konserve ürünler, fırıncılık ürünleri ve soslarda %42'lik YFMŞ kullanılırken, %55lik YFMŞ hazır meyve suları ve gazlı içeceklerde kullanılmaktadır [3].

Son yıllarda hem yetişkin hem de çocuklarda obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom hastalıklarının tüm dünyada görülme sıklığındaki artış endişe uyandırmaya başlamıştır. Sağlık sorunlarındaki dikkat çeken bu artış, şekerli ve kalorisi yüksek yiyecek ve içeceklerin tüketiminin artmasıyla ilişkilendirilmektedir. Özellikle fruktoz oranı yüksek içeceklerin bu artıştan büyük ölçüde sorumlu olabileceği düşünülmektedir [4]. Yüksek miktarlarda fruktoz tüketiminin metabolizmada olumsuz etkiler gösterdiği, buna bağlı olarak obezite ve diyabet başta olmak üzere bu iki hastalıkla ilişkili karaciğer yağlanması, insülin direnci, hipertrigliseridemi, hiperürisemi gibi sağlık sorunlarına neden olabileceği bildirilmektedir [5].

Fruktoz her ne kadar doğada sebze ve meyvelerde bulunsa da çağımızda beslenmedeki fruktozun büyük bölümü sukroz ve YFMŞ'nda bulunan fruktozdan

alınmaktadır. Özellikle batı toplumlarında fruktoz tüketiminde görülen artışın sebebi olarak, YFMŞ'nun kullanımının artması gösterilmektedir [6].

Aşırı şeker tüketiminin başta kilo artışı ve buna bağlı olarak gelişen sağlık sorunlarına yol açtığı ve şeker tüketiminin azaltılması gerektiği konusunda birçok araştırmacı hemfikirdir. Ancak sorgulanması gerekenin şekerin hangi formunun daha tehlikeli olduğu ve tüketimine sınır konulması gerekliliği halen tartışılmaktadır. %55'lik YFMŞ'nun, fruktoz oranı %50 olan sukrozdan %5 daha fazla fruktoz içermesine bağlı olarak daha etkili ve daha zararlı olduğunu öne süren görüşler çoğunluktadır [7]. Buna karşılık YFMŞ ve sukrozun metabolik farklılıklarının ve sağlığa etkisinin benzer olduğunu ve artan sağlık problemlerinin tek sorumlusu olarak YFMŞ'nun gösterilmesinin doğru olmadığını savunan görüşler de mevcuttur [8].

Bu çalışmada YFMŞ ve sukrozun etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmış ve sıçanlara standart yemin yanında içecek olarak sukroz ve YFMŞ'lu içecekler verilmiştir. Sonuç olarak, YFMŞ'nun metabolizma üzerine etkileri ve sukrozla aynı etkiye sahip olup olmadıklarının gösterilmesi hedeflenmiştir.

1.1. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

Birçok yiyecek ve içecekte kullanılan şeker, önemli bir içeriktir ve sıvı tatlandırıcılar ve şuruplar alternatiflerine göre birçok kullanım avantajına sahiptir. Bu ürünler aynı zamanda farklı kimyasal yapı ve özellikleriyle toz ve kristalize şekerlerden ayrılırlar [9].

YFMŞ'nun üretiminden önce yiyecek endüstrisinde var olan ve YFMŞ'nun üretildiği kaynak olan mısır şurubu, esas olarak fruktoz içermeyen ve glukoz-ticari adıyla dekstroz- oranı %20 ve %95 arasında değişen bir üründür ve ana maddesinden isim alarak glukoz şurubu olarak da isimlendirilir [10].

1957 yılında iki araştırmacı Marshall ve Kooi'nin izomeraz enzimini keşfetmelerinin ardından mısır şurubundaki glukozu fruktoza dönüştürerek fruktoz oranı yüksek daha tatlı bir mısır şurubunun (YFMŞ) 'nun eldesi mümkün olmuştur [3].

1.1.1. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun Üretimi

YFMŞ 'nun üretimi asıl olarak 4 aşamadan oluşur.

- 1- Nişasta üretimi için yaş mısırın öğütülmesi
- 2- Dekstroz eldesi için nişastanın hidrolizi
- 3- Dekstrozun bir kısmının fruktoza dönüşümü
- 4- Fruktoz konsantrasyonunun artırılması için fruktoz dekstroz karışımının zenginleştirilmesi

Yaş mısırın öğütülmesi sonucu oluşan nişasta süspansiyonu, nişastanın sıvılaştırılması amacıyla yüksek sıcaklıkta alfa amilaz enzimiyle işleme sokulur ve elde edilen ürün sakkarifiye edici bir enzim olan glukozamilaz (amiloglukozidaz) enzimiyle tekrar tepkimeye girer. Böylece sıvılaştırılmış nişasta hidrolize edilerek %95 dekstroz(glukoz) içeriğine sahip glukoz şurubu oluşturulmuş olur. Bu yüksek dekstroz şurubu süzülür, karbonla rengi giderilir, tuz ve diğer iyonik bileşikleri uzaklaştırmak için iyon değişimi sağlanır. Daha sonra glukozu fruktoza dönüştüren glukoz izomeraz enzimiyle işleme sokulur. Sonuçta fruktoz içeriği %45 değerine gelir. Bu ürün tekrar süzülür, karbonla işleme sokulur, iyon değişimi uygulanır ve buharlaştırma işleminden sonra % 42'lik fruktoz şurubunun ticari formu elde edilmiş olur. Glukoz izomeraz enzimiyle işlemde geçmiş çözelti fruktoz içeriğinin %90 a yükseltilmesi amacıyla bir takım damıtma işlemlerinden geçirilir. % 55 lik YFMŞ %90lık ürünün tekrar %42 lik olanla karıştırılması sonucu elde edilir [1].YFMŞ'nun üretilme aşamaları şematik olarak Şekil1.1 de gösterilmiştir.

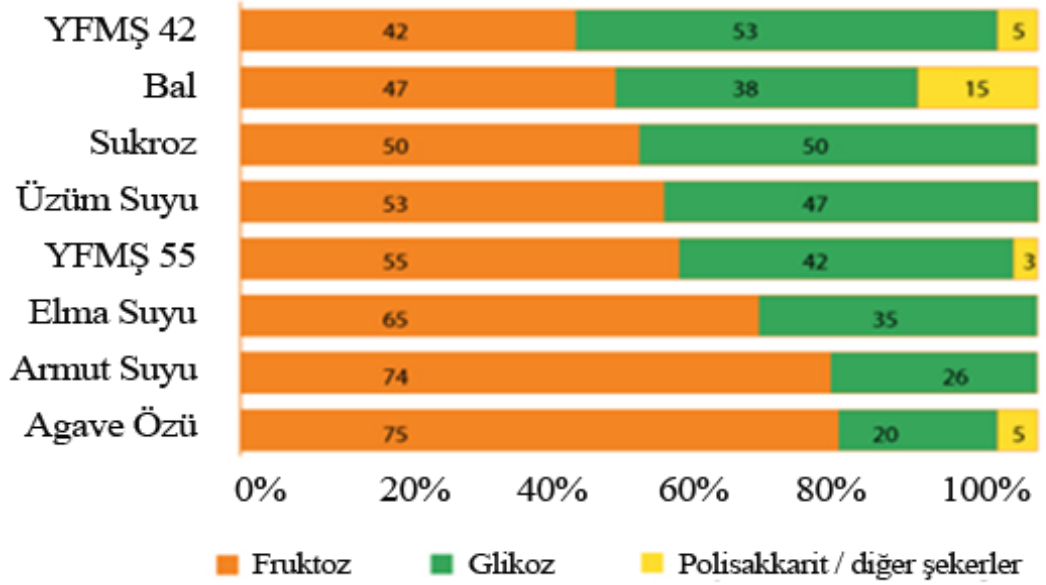
Yüksek fruktoz içeriğine bağlı olarak sukrozdan daha tatlı olan %55lik YFMŞ, hazır meyve suyu, meşrubat ve gazlı içeceklerde tatlandırıcı olarak kullanılır. %42lik YFMŞ ise nispeten daha hafif bir tatlılık vermesi, doğal tadı koruyarak diğer tatları maskeleyemesinden dolayı konserve ürünler, fırıncılık ürünleri, hazır sos ve çorbalar gibi işlenmiş ürünlerde kullanılmaktadır [3].Az miktarda kullanım ile yüksek şeker tadının istendiği diyet (light) ürünlerde %90lik YFMŞ kullanılır [12]. Ticari olarak üretilip kullanılan %90'lık YFMŞ'nun kullanım alanları diğer YFMŞ formlarına göre daha sınırlıdır. Yüksek fruktoz içermesi sebebiyle besin değeri ve işlevsel

özellikleriyle saf kristal fruktoza benzemektedir [11]. YFMŞ türlerinin ve benzer tatlılıkta diğer ürünlerin bileşimleri şekil 1.2 de verilmiştir.



Şekil 1. 1. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun Üretiminin Şeması

Yüksek Tatlılığa Sahip Bazı Besinlerin Bileşimleri



Şekil 1. 2. YFMŞ ve yüksek tatlılığa sahip bazı besinlerin fruktoz, glukoz ve diğer şeker bileşimleri

1.1.2. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun Kullanımı

İlk defa 1960lı yılların sonunda %42lik YFMŞ, onu takiben 1970li yılların sonunda %55lik YFMŞ üretilmiş ve piyasaya sürülmüştür [11]. 1980'li yıllarda ise ünlü kola markaları başta olmak üzere birçok gazlı içecek ve meşrubatta asıl tatlandırıcı olarak kullanılan sukrozun yerini %55'lik YFMŞ almıştır [13].

YFMŞ, birçok hazır gıdanın bütünlüğü ve işlevselliği açısından önemli bir role sahiptir;

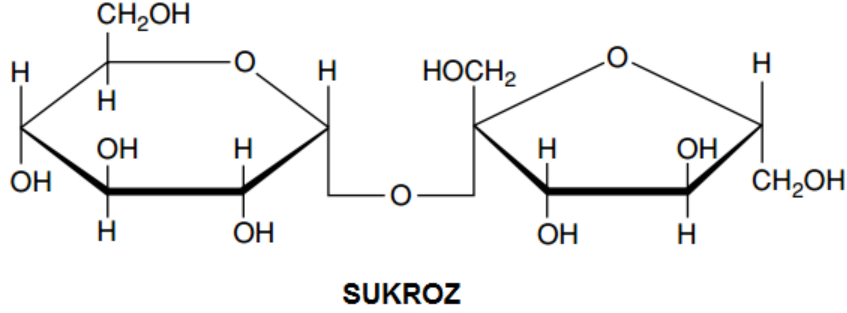
- Kek, kurabiye, bisküvi gibi fırınlanmış ürünlere kahverengi rengi verir. Bu olayı sağlayan, yapısındaki indirgeyici şekerlerin yiyecek sistemlerindeki proteinlerle etkileşime girerek fırınlama, pişirme gibi ısının arttığı işlemlerle büyük oranda artan Maillard ya da non-enzimatik esmerleştirme reaksiyonuyla kahverengi pigmentlerin oluşmasıdır.
- Ürünlerin fermentasyonuna katkıda bulunur.

- Yumuşak ve nemli dokuya sahip ürünlerin pişirilmesi sırasında şekerin kristalleşmesini önler ve meyve dolgularının lezzetini artırır. Bu ürünlerin sahip oldukları nemi korumasını da sağlayan YFMŞ, sorbitol ve gliserin gibi diğer nem tutuculara göre daha fazla tatlılık sağlar.
- Aromalı süt ve süt ürünlerinde, kullanılan aromanın lezzetini belirginleştirmek için fermente edilebilir şekere dönüşür ve nemin kontrolünü sağlar.
- Konserve ve dondurulmuş meyvelerde, meyvenin yapısının korunmasını sağlar ve ürünü dondurma işleminin etkisinden korur.
- Soslar, salata sosları, ketçap ve diğer çeşnilerde, lezzeti artırırken asitlik ve mayhoşluk gibi değişkenleri dengeler.
- Monosakkarit bileşiminden kaynaklanan yüksek ozmotik basıncı YFMŞ'nun mikrobiyolojik açıdan stabil olmasını sağlar ve ürünlerin dokusunu koruyarak raf ömrü boyunca lezzetinin sürekli ve dengeli olmasını sağlar [10].
- Ayrıca ketçap ve reçel gibi ürünlerin renginin parlaklığını artırır [14].

1.2. Sukroz

Sukroz, diğer adıyla sakkaroz genelde sofr şekerini veya çay şekerini olarak bilinen doğal bir disakkarittir. $C_{12}H_{22}O_{11}$ moleküler formülüyle gösterilen sukroz, bir molekül fruktoz ve bir molekül glukozun eşit oranda birleşiminden oluşur ve hidrolizle kolaylıkla monosakkaritlerine ayrılabilir. Oldukça yüksek bir tatlılığa sahip olan sukroz renksiz ve kokusuz olup kristal ve toz halinde elde edilir [15]. Bitkiler tarafından üretilir ve gelişmiş canlılarda bulunmaz. Bileşenleri olan iki monosakkaritteki anomeric karbonlar glikozidik bağ oluşturur. Böylece sukroz indirgeyici bir şeker değildir [16]. Sukrozun kimyasal yapısı Şekil 1. 3. de gösterilmiştir.

Son yıllarda gıda endüstrisinde yerini YFMŞ gibi alternatif tatlandırıcıların almasına rağmen sukrozun dünya çapında tüketimi halen çok yüksek değerlerdedir ve birçok hazır gıda ürününde kullanılmakta ve bulunmaktadır [17].



Şekil 1. 3. Sukrozun Açık Formülü [15].

1.3. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu ve Sukrozun Farkları

Yüksek oranda tatlılık YFMŞ nun en belirgin özelliğidir ve sukroza kıyasla bu tatlılığın salınımı da daha hızlıdır. Sukrozla karşılaştırıldığında YFMŞ'nun meyve ve baharat aromaları gibi tatları belirginleştirdiği ve keskinliği arttırdığı bilinmektedir. Bunun sebebi YFMŞ' nun tadının hızlı etki etmesi ve uzun sürmemesidir. Sukrozun ise daha yavaş etki eden bir tatlılığı vardır ve etkisi daha uzun sürer, bu özelliğiyle de diğer tatları baskılar.

Yapısındaki fruktoz (ketoz) ve glukozun (aldoz) glikozidik bağla bağlanması sonucu indirgeyici bir şeker olmayan sukrozun aksine, YFMŞ'nda fruktoz ve glukoz serbest halde bulunur ve böylece YFMŞ yüksek miktarda indirgeyici şeker içeriğine sahiptir. Bu özellik, YFMŞ ye kahverengileştirme ve ürünlere parlaklık verme avantajını sağlar [18].

Çoğu hazır içecek gibi sukrozla tatlandırılmış ve asidik ortama sahip ürünlerde sukrozun değişime uğraması- örneğin disakkarit olan sukrozun fruktoz ve glukoz gibi serbest monosakkaritlerine ayrılması durumu mümkündür, bu durum şeker profilini değiştirerek ürünün tatlılığını ve aromasını da değiştirir. Asidik ürünlerde YFMŞ'nun kullanımı sukroza göre değişime uğramadığı için avantajlıdır.

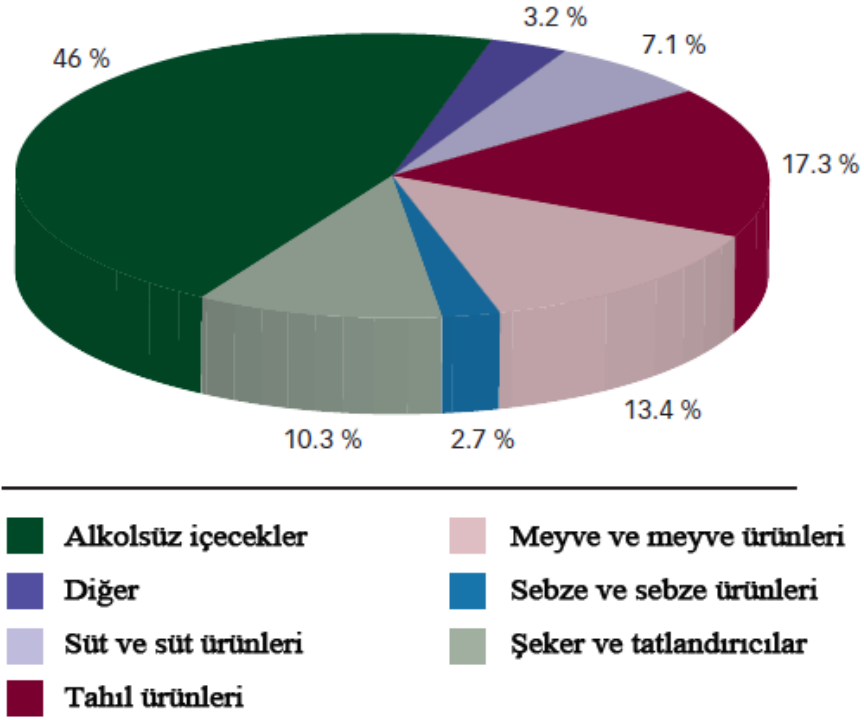
YFMŞ, donma noktasını baskılayarak sukroza göre donma özelliği daha düşük ve daha yumuşak bir ürün elde edilmesini sağlar [11].

YFMŞ nin kaynağı olan ve oldukça yaygın olarak yetiştirilen mısır, sukrozun üretildiği şeker pancarı ve şeker kamışına göre fiyat olarak daha avantajlı ve kullanılabilirliği fazla olan bir bitkidir. Ayrıca bir şurup olan YFMŞ toz halde bulunan sukroza göre depolama ve taşıma açısından daha elverişli ve kullanımı kolaydır [19].

1.4. Fruktoz

Fruktoz, altı karbonlu bir monosakkarittir. Çoğu monosakkarit gibi renksiz ve kristal halde katıdır ve suda kolayca çözünür [16]. Sukroz ve YFMŞ' nin bir bileşeni olan fruktoz doğal halde meyvelerde ve balda da bulunur [20].

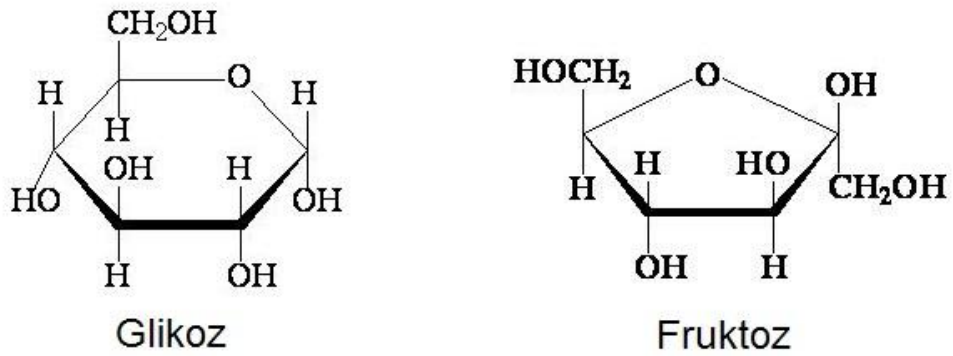
Şekerin tarımsal olarak üretilmesi ve ticari olarak kullanılmaya başlanmasından önce fruktoz sadece meyve ve sebzelerden alınmaktayken, günümüzde fruktozun asıl kaynağı sukroz ve YFMŞ'tur. Fruktozun günlük tüketiminin 54,7 g/gün ya da günlük enerji ihtiyacının %10,2 si olduğu tahmin edilmektedir [21]. Fruktoz tüketiminin büyük kısmını ise YFMŞ içeren meşrubatlar sağlamaktadır. Beslenmedeki fruktozun besin kaynaklarına göre yüzde olarak dağılımı Şekil 1.4. te gösterilmiştir.



Şekil 1. 4. Fruktozun besin kaynaklarına göre yüzde olarak dağılımı [2].

1.4.1.Fruktozun Yapısı ve Özellikleri

Altı karbonlu bir polihidroksiketon olan fruktoz, yine altı karbonlu bir aldöz olan glukozun izomeridir ve kimyasal formülü $C_6H_{12}O_6$ dır [22].



Şekil 1. 5. Glukoz ve fruktozun kimyasal yapıları

Glukoz ve fruktozun kimyasal formülleri aynı olmakla birlikte glukoz, karbon zincirine bağlı bir aldehit grubuyla birlikte bir aldohexozken fruktoz, keton grubu içerir ve bir ketoheksozdur.

Normal gıdalardan oluşan bir beslenmede ne glukoz ne de fruktoz tek başına yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Sadece birkaç doğal üründe örneğin agave şurubu(%75-85 fruktoz) ya da elma ve armut suyu (% 65-75 fruktoz) glukozu göre daha yüksek fruktoz oranı içerir. Çoğu sebze ve meyvede fruktoz ve glukoz oranı birbirine yakındır [23]. Bazı meyve ve sebzelerdeki fruktoz miktarları şekil 1.6 da verilmiştir.

Meyve, sebze, taze meyve suları ve bazı süt ürünlerinden alınan fruktozun, beraberinde alınan vitamin, mineral ve liflerle birlikte sağlığa olumlu etkisinin olduğu bilinmekle birlikte işlenmiş ve hazır ürünlerdeki fruktozun besleyici değerlerinin azaldığı ve fazla tüketimi sonucunda sağlığa olumsuz etkileri olduğu ileri sürülmektedir [21].

Meyve	Fruktoz (g)	Glikoz (g)	Sebze	Fruktoz (g)	Glikoz (g)
Elma	5,90	2,71	Soğan	1,29	1,97
Muz	4,85	4,98	Mısır	1,94	3,43
Kivi	4,35	4,11	Patlıcan	1,54	1,58
Şeftali	1,53	1,95	Lahana	1,45	1,67
Kayısı	0,94	2,37	Domates	1,37	1,25
Çilek	2,44	1,99	Brokoli	0,68	0,49
Karpuz	3,36	1,58	Ispanak	0,15	0,11
Erik	3,17	5,07	Patates	0,27	0,33
Mandalina	2,40	2,13	Bezelye	0,39	0,12
Üzüm	8,30	7,20	Havuç	0,55	0,59

Şekil 1. 6. Bazı meyve ve sebzelerin 100 gramında bulunan fruktoz miktarı

Fruktoz bilinen karbohidrat türleri arasında en tatlısıdır. Tatlılık dereceleri karşılaştırıldığında sukrozun tatlılık oranınının 100 kabul edildiği bir durumda glukozun 65-75 arası fruktozun ise 105 ve 125 değerleri arasında bir seviyede olduğu bilinmektedir [15]. YFMŞ'na kullanım avantajı sağlayan işlevsel özellikleri fruktozun yapısal özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Aynı şekilde

YFMŞ nin sağlığa olumsuz etkilerinin de fruktozun yapısından ve glukozla olan metabolik farklılıklarından kaynaklandığı ileri sürülmektedir [24].

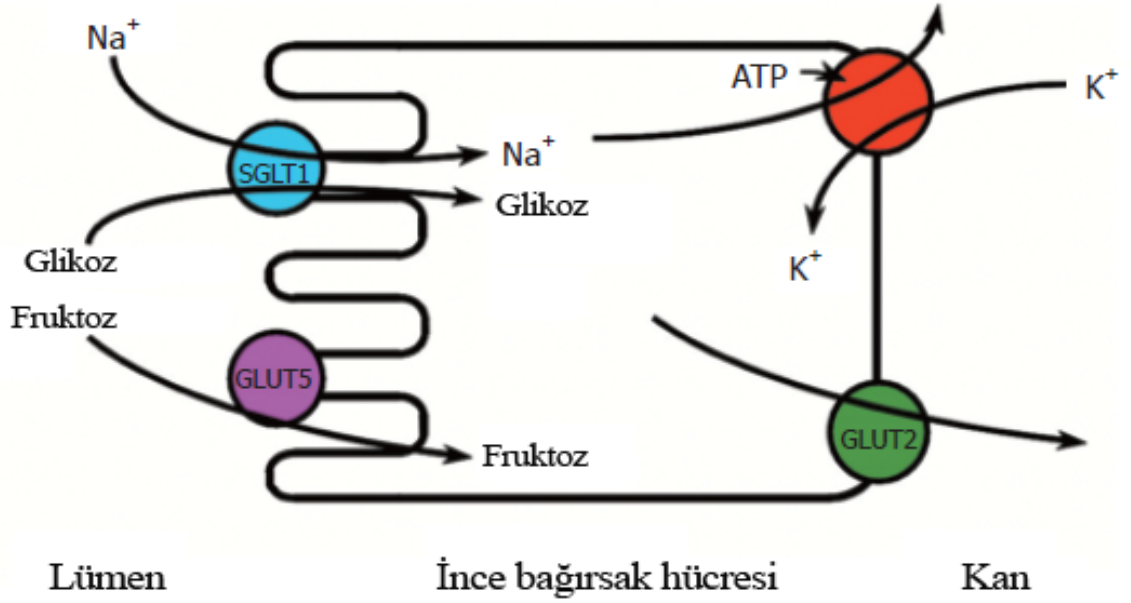
1.4.2.Fruktozun Sindirimi ve Emilimi

Monosakkaritler, küçük moleküler boyutlarına bağlı olarak ince bağırsağın mukozal hücre zarlarından kolaylıkla difüze edilir ve taşınır [25]. Disakkaritler bu zarlardan geçmek için fazla büyük olmaları sebebiyle emilmeden önce monosakkaritlere ayrılmaları gerekir. Bağırsak epitelinin fırçamsı kenarındaki enzimler disakkaritlerin hidrolizini gerçekleştirir. Fruktoz ve glukozun arasındaki glikozidik bağın parçalandığı bir disakkarit olan sukrozun hidroliz işlemi bu duruma örnektir. Sukrozun hidrolizi incebağırsakta sukraz enzimiyle gerçekleşir ve sonuçta monosakkaritler fruktoz ve glukoz elde edilir, böylece fruktoz ve glukoz incebağırsaktan emilebilir hale gelirler [26].

Fruktoz ve glukozun vücuttaki emilimleri ve metabolizmaları birbirinden farklıdır [27].Glukoz ince bağırsak hücre membranından aktif transportla geçerken fruktoz kolaylaştırılmış difüzyonla geçer. Glukoz, SGLT1 olarak ifade edilen özel bir taşıma sistemiyle (sodium glucose cotransporter1) emilir [28]. SGLT1, glukozun membrandan geçmesi için ATP' den sağlanacak enerjiyi gerektiren bir aktif transport sistemidir (Şekil 1.7) Buna ek olarak SGLT1, sodyum bağımlıdır ve ortamda sodyum olmadığına transporterba bağlanamaz [29].

Fruktozun emilimi ile ilgili glukozda olduğu kadar kapsamlı çalışmalar yapılmamıştır, ancak YFMŞ'nun artan tüketimiyle birlikte bu konuya ilgi artmıştır [30].

Fruktoz emilimi glukozun taşıma sisteminden bağımsızdır ancak, fruktozun glukozla beraber bulunduğu bir karışımda tek başına olduğundan daha verimli bir şekilde emildiği gösterilmiştir [31]. Çalışmaların çoğu fruktozun, bir taşıyıcının aracılık ettiği kolaylaştırılmış difüzyonla pasif olarak taşındığını göstermektedir [25]. Inukai ve arkadaşları 1995 yılında yaptıkları çalışmada, fruktozun GLUT5 transport sistemiyle taşındığını belirtmişlerdir [32]. GLUT5 ince bağırsak epitel hücresinin apikal kutbunda bulunur, glukozun taşınımının aksine bu taşıma işlemi enerji gerektirmez ve sodyum bağımlı değildir.



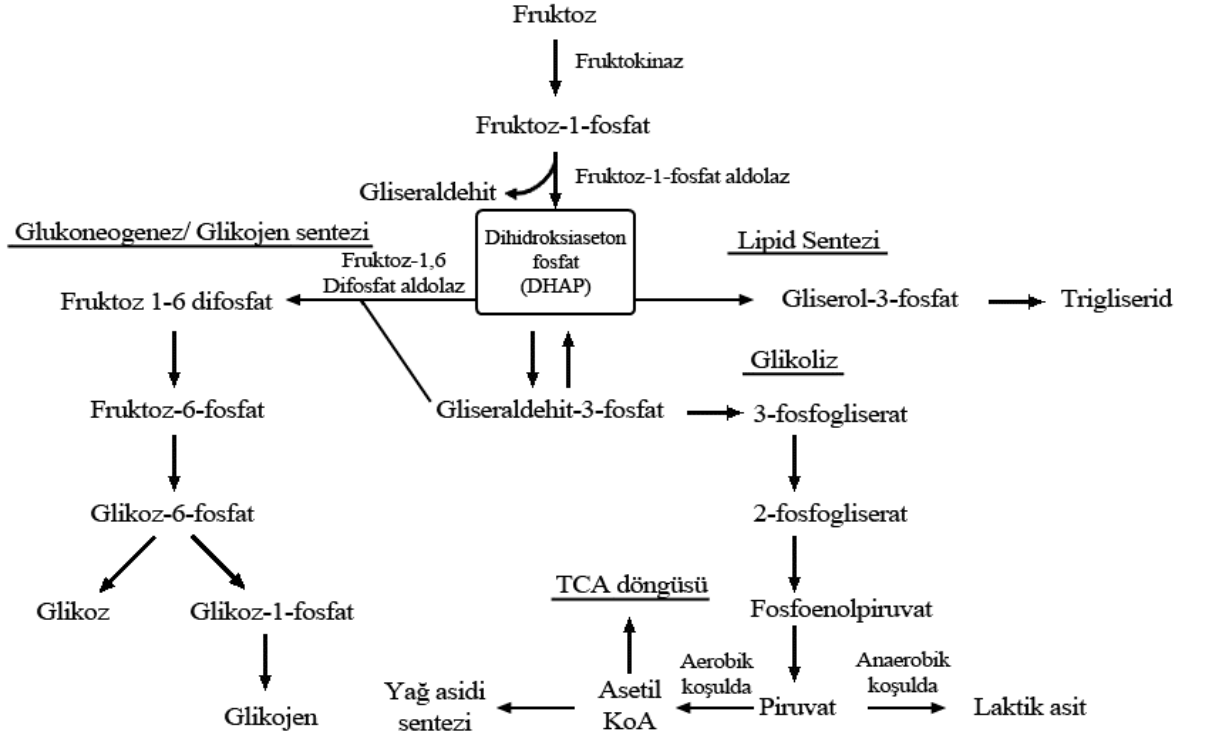
Şekil 1. 7. Glukoz ve fruktozun ince bağırsak hücre zarlarından taşınması

Hücrenin içine girdikten sonra hem glukoz hem fruktoz, bazolateral kısımda bulunan GLUT2 taşıma sistemiyle kan damarlarının içine difüze olmak için bağ dokuya geçer [20]. Kan damarı lümeninde fruktozun bir kısmı laktata çevrilir ve portal dolaşıma salınır, bir kısmı da triozfosfatlar üzerinden glukozla dönüştürülür. Kana geçen fruktoz, portal ven aracılığıyla hızla karaciğere ulaşır [27].

Fruktoz ve glukozun hepatik metabolizmaları da birbirinden farklıdır. Hepatosite ulaştıktan sonra fruktoz hızlı bir şekilde fruktoza özgü bir enzim olan fruktokinazla tepkimeye girer ve fruktoz-1-fosfatı oluşturur [20]. Fruktokinaz enziminin fruktoz için olan Km değerinin düşük (~0.5 mM) olması bu reaksiyonun karaciğerde büyük bir hızla gerçekleşmesini sağlar [33]. Glukozun glikolitik yola girişi ise glukokinaz (hekzokinaz IV) enziminin kontrolü altındadır. Bu enzim glukoz için yüksek bir Km değerine (~10 mM) sahiptir bu nedenle glukozun fosforilasyon oranı portal glukoz konsantrasyonu ile değişmektedir [34].

Fruktoz-1-fosfatın parçalanmasıyla açığa çıkan trioz fosfatlar; gliseraldehit ve dihidroksiaseton fosfat (DHAP) 3 farklı yolağı izleyebilir.

1. DHAP, gliseraldehit-3-fosfata dönüştürülür ve glikolitik yolağı takip ederek piruvatı oluşturabilir. Piruvat da anaerobik koşullar altında laktik aside ya da aerobik koşullar altında sitrik asit döngüsüne girerek asetil-koenzim A ya dönüşür. Asetil koenzim A solunum zincirine girerek enerji üretiminde ya da yağ asidi sentezinde kullanılır.
2. DHAP'tan, gliserol -3- fosfata indirgenebilir ve triaçilgliserol, fosfolipid ve diğer lipidlerin belkemiğı olan gliserol sentezlenebilir.
3. DHAP, ayrıca gliseraldehit-3-fosfatla aldolaz enziminin etkisiyle fruktoz-1,6-difosfatı daha sonra da glukoz ya da karbohidratın vücuttaki depolanan hali glikojeni oluşturabilir [35]. Karaciğerde fruktozun metabolizması ve olası metabolik yolları Şekil.1.8 da gösterilmiştir.



Şekil 1. 8. Karaciğerde fruktozun metabolizması ve olası metabolik yolları ve yağ asit sentezi

Glukoz ise karaciğerde öncelikle glukokinaz ile glukoz-6-fosfata fosforile olur, daha sonra fruktoz-6-fosfat ve sonrasında fruktoz 1,6-bifosfata dönüştürülür. Fruktoz -1,6-bifosfatın piruvata dönüşümü, insülin hormonun, glukokinaz gen ekspresyonunu uyarma, glikolitik enzimleri ve GLUT4 transport sistemini aktive etme etkisiyle düzenlenir. Fruktozun triozfosfatlara dönüşümü ise insülininden bağımsız olarak gerçekleşir [20].

Hepatik fruktoz metabolizmasının önemli bir unsuru; fruktozun fruktoz-1-fosfatı oluştururken glukolizin fosfofruktokinazla katalizlenen hız sınırlayıcı basamağını atlamasıdır. Bu durumun aksine glukozun hepatik metabolizması karaciğerin glukoz ve glikojen depolama kapasitesi ile ve daha önemlisi, ATP ve sitratın fosfofruktokinazı inhibisyonu ile sınırlanır [36].

1.4.3.Fruktozun Sağlığa Etkileri

İnsan ve hayvanlarda yapılan bazı çalışmalar sonucunda yüksek miktarda fruktoz tüketiminin yüksek fruktoz içeriği nedeniyle YFMŞ'nin obezite, diyabet ve metabolik sendrom gibi hastalıkların da dahil olduğu bir takım yan etkilerle doğrudan ilişkili olduğu tespit edilmiştir [24]. Yapılan bazı hayvan çalışmalarında, besinlerin arttırılan fruktoz içeriğinin toplam enerji alımında artışa, insülin direnci, kilo artışı ve dislipidemiye neden olduğu bulunmuştur [37]. İnsan çalışmalarının sonucunda fruktozun, toplam enerji alımı ve kiloda artış, iç organlarda yağlanma, dislipidemi, insülin direnci, hipertansiyon gibi rahatsızlıklarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir [38]. Aşırı fruktoz tüketiminin ayrıca bazı bireylerde karın ağrısı, şişkinlik ve ishal gibi etkilere de neden olabileceği belirtilmektedir [39].

Yapılan bazı çalışmalarda fruktoz oranı yüksek beslenmenin glukozun metabolik yollarında düzensizliklere neden olduğu [23] , bazılarında ise sukroz ve YFMŞ gibi kaynaklarda glukozla beraber alındığı zaman ilişkilendirildiği olası etkilerde ve semptomlarda azalma olabileceği öne sürülmüştür [24].

YFMŞ55'in, fruktoz/glukoz oranının sukrozdan yüksek olması sebebiyle olası zararlarının sukroza göre daha etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak yapılan çoğu çalışmada, saf fruktoz ya da YFMŞ'yi temsilen fruktozlu diyetler uygulanmıştır ve YFMŞ nin etkilerinin sukrozla karşılaştırılarak incelendiği yeterince çalışma yoktur.

YFMSŞ nin sağlığa etkileri incelenirken fruktozun metabolizmasının ve yan etkilerinin de incelenmesi gerekmektedir.

1.4.3.1. Diyabet

Diabetes mellitus, insülin hormonunun etkisinin olmadığı veya salgılanmasındaki bir eksikliğin yol açtığı diyabet olarak bilinen bir hastalıktır ve klinik olarak tip 1 diyabet, ve tip 2 diyabet olmak üzere başlıca iki sınıfı vardır [16]. İnsülin bağımlı tip 1'in aksine tip 2 diyabet, beslenmeyle doğrudan ilişkilidir ve fruktozun tip 2 diyabetle olan ilişkisi uzun yıllardır tartışma konusudur.

Fruktozun glukozun aksine pankreatik β hücrelerinden insülin salınımını uyarmadığı bilinmektedir [40]. Bu uyarılmama durumu, fruktozun taşıyıcı sistemi GLUT5'in β hücrelerinde az sayıda bulunmasına bağlanmaktadır [41]. Bu durumun bir sonucu olarak, bazı kaynaklarca fruktoz, diyabet hastaları için iyi bir seçenek olarak düşünölmektedir [5]. Ayrıca fruktozun glukozdan daha düşük glisemik indekse sahip olması da, diyabet hastalarında fruktozun glisemik kontrole yardımcı olabileceği düşüncesiyle önerilmesine neden olmaktadır [42].

İnsanlarda yapılan kısa süreli çalışmalarda, aşırı miktarlarda olmadıkça fruktoz tüketiminin doğrudan tip II diyabete neden olduğuna dair bir sonuç bulunmamıştır [5]. Aksine, birlikte alındıklarında fruktozun glukozun glisemik yanıtını azaltarak glukoz toleransına olumlu etkileri olabileceği de belirtilmiştir [43].

Yapılan bir çalışmada, sağlıklı, tip II diyabetli ve bozulmuş glukoz toleransına sahip bireylere 50'şer gramlık glukoz, sukroz ve fruktoz verildiğinde sonuçta fruktoz verilen grupta diğer gruplara göre daha düşük insülin cevabı, serum glukoz değerleri ve glikozüri saptanmıştır [44]. Yapılan başka bir çalışmada tip II diyabetli bireylere 4 hafta boyunca %10 fruktoz, %40 kompleks karbohidrat yada fruktoz içermeyen %50 kompleks karbohidratlı diyetler uygulanmış ve süre sonunda kontrol grubuna kıyasla fruktoz grubunun daha gelişmiş glisemik kontrole ve insülin hassasiyetine sahip olduğü görölmüştür [45]. Ancak kısa süreli çalışmaların aksine uzun süreli veya yüksek miktarda fruktoz tüketiminin glukoz toleransını ve insülin hassasiyetini olumsuz yönde etkileyerek diyabet gelişimini teşvik edebileceği ileri sürölmüştür. Sıçanlarda orta derecede (diyetin %15'i) fruktoz içeren uzun süreli beslenmenin glukoz toleransında

düzensizliklere, yüksek miktarda fruktozun (diyetin %72 si) diyabet gelişimine ve difüz glomeruloskleroze neden olabileceği gösterilmiştir [46].

Beck-Nielsen ve arkadaşlarının 1980 yılında yaptığı bir çalışmada iki gruba ayrılan sağlıklı erkek bireylere günlük beslenmelerine ek olarak 1000 kcal glukoz ve 1000 kcal fruktoz verilmiştir ve 1 hafta sonra glukozla beslenen grupta insülin duyarlılığında değişme olmazken fruktozla beslenen grupta insülin duyarlılığında önemli derecede azalma olduğu görülmüştür [47].

1.4.3.2. Kilo Artışı ve Obezite

Fazla kilo ve obezite, tüm dünyada giderek yaygınlaşan bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) belirlemelerine göre toplumun %25'i obez, %25'i fazla kilolu, %25'i de normal kilolu ancak genetik olarak obeziteye eğilimlidir. Fazla kilolu ve obez bireylerin kardiyovasküler hastalıklar, tip II diyabet, hipertansiyon, osteoartrit ve bazı kanser türlerine yakalanma risklerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

Obeziteye neden olan hem çevresel hem de genetik birçok faktör olsa da beslenme alışkanlıkları, özellikle de harcanan enerjiden daha çok enerji alımı vücut kitle indeksi (BMI)'nin artmasına ve obezitenin gelişmesine katkıda bulunmaktadır [48].

Son yıllarda YFMŞ tüketimindeki artış, bu süre boyunca obezitenin de yaygınlığındaki artışa da dikkat çekmiştir ve ikisi arasında olası bir ilişkiyi gündeme getirmiştir [49]. Bazı kaynaklar bu konuda YFMŞ nin tek sorumlu olmadığını ve sukrozla benzer etkiler gösterdiklerini savunsa da iki ürünün fruktoz içeriklerinden kaynaklanan metabolik farkları vücutta farklı etkilere neden olmaktadır [50].

1.4.3.3. Leptin ve İnsülin Hormonları

Leptin, adipositlerde üretilen ve metabolizma ve kilo artışı üzerine etki eden bir protein hormondur [51] ve kan aracılığıyla beyine taşınarak iştahı azaltmak üzere hipotalamustaki reseptörler üzerinde etkisini gösterir [16]. Adipoz dokudaki leptininin üretimi insülin tarafından düzenlenir ve insülin seviyesindeki olası değişiklikler leptin konsantrasyonunu da etkileyebilir [36]. İnsülin ise glukozun kandan hücrelere taşınmasını sağlayan ve dolayısıyla kan glukoz

düzenini ayarlayan bir hormondur. İnsülin ve leptinin enerji dengesinin uzun süreli düzenlenmesi için merkezi sinir sisteminde anahtar sinyal olarak görev aldığı ve insülin ve leptin konsantrasyonlarındaki düşüşün, kalori alımında artışa ve bunun sonucu olarak da kilo artışı ve obeziteye neden olabileceği düşünülmektedir [52]. Buna ek olarak leptin hormonunda görülen bir azalmanın insanlarda vücut yağlanmasını da arttırabileceği belirtilmiştir [53].

YFMSŞ nin (%55) sukroza göre fazla olan fruktoz içeriğinin, fruktozun glukozun aksine insülin salınımı tetiklememe özelliğinin bir sonucu olarak, YFMSŞ tüketiminin insülin seviyelerinde değişime neden olmadığı ve böylece, sukroz tüketimi sonucunda insülin ve leptinin indüklediği tokluk hissini oluşturmayacağı ve aşırı yeme isteğiyle sonuçlanabileceği düşünülmektedir [54].

Yapılan bir çalışmada rhesus maymunlarına verilen aynı miktarda fruktoz ve glukozun leptin seviyelerine etkisi incelenmiş ve glukoz alımından sonra bazal seviyeden %50'ye yakın bir artış görülürken fruktoz alımı sonrasında leptin seviyelerinde değişiklik olmadığı görülmüştür [36]. Teff ve arkadaşlarının gönüllü bireylerle yaptığı bir çalışmada yüksek fruktozlu beslenme sonucunda hem insülin hem leptin seviyelerinde düşüş olduğu belirlenmiştir [52].

1.4.3.4 Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom ya da diğer ismiyle sendrom x, bir çok sistemik bozukluğun birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Metabolik sendromun tanımını yada sebeplerini tek bir genetik yada çevresel faktöre bağlamak doğru olmasa da modern kent hayatının getirdiği hareketsiz yaşam tarzı ve yüksek kalorili beslenme sendromun seyrini alevlendirmektedir.

Metabolik sendrom tanısının konabilmesi için, kişinin başta diabetes mellitus, insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı olmak üzere, hipertansiyon, dislipidemi, abdominal obezite, koroner arter hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer (NAFLD) gibi bileşenlerinden ikisine sahip olması yeterlidir [54].

Bu metabolik bozukluklar hem hayvan hem de insanlarla yapılan güncel çalışmalarda yüksek fruktozlu beslenmenin bir sonucu olarak ortaya çıktığı gözlenmektedir [43].

1.4.3.4.1. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, dünyada yaygın olarak görülen metabolik bir bozukluktur ve tip 2 diyabet, hipertansiyon, obezite, dislipidemi ve koroner kalp hastalıkları gibi diğer yaygın hastalıkların gelişmesinde de rol oynamaktadır [56].

İnsülin direnci hedef bir hücrenin ya da organizmanın, maruz kaldığı insülin konsantrasyonuna, beklenenden daha az yanıt vermesi olarak tanımlanabilir ve hiperinsülinemiyle bağlantılıdır.

İnsülin direncinin dikkate değer bir kısmının, insülinin fazla salgılanması ile normal konsantrasyonlarının üstünde bulunması sonucu oluştuğu bilinmektedir ve yükselen insülin seviyeleri de bireylerde genelde obezite ve tip II diyabet ile ilişkilidir [57].

Hem genetik hem de çevresel faktörler insülin direnci gelişimine yol açabilir. En önemli çevresel faktör ise beslenme ve özellikle fruktozun YFMS formunda bulunduğu ürünler gibi rafine karbohidratların aşırı tüketimidir [43]. Yüksek fruktozlu beslenmenin uygulandığı sıçanlarda hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi ve bozulmuş glukoz toleransı ile birlikte insülin direnci oluştuğu gözlenmiştir [58].

Yapılan bir çalışmada bireylere günlük enerji ihtiyacını %25 arttıracak şekilde şekilde 3g/ gün /kg vücut ağırlığı fruktoz verilmiş ve 6 gün gibi kısa bir süre sonunda insülin direnci başlangıcının ortaya çıktığı görülmüştür [59].

İnsülin direnci, lipid metabolizmasındaki bozukluklarla yakından ilişkilidir ve insülin dirençli bireylerde daha fazla lipid birikimi olur. Bu durumun bir sonucu olarak diaçilgliserol, yağ asil koA, ve seramidler gibi lipid kökenli toksik maddelerin oluşumunda da artış görülmüştür. Hücre içi ortamda bu metabolitlerin varlığı insülin reseptör substratı-1 (IRS-1)'in daha yüksek oranda bir serin/ treonin fosforilasyonuna ve sonuç olarak insülin sinyalizasyonunda azalmaya yol açar [60].

1.4.3.4.2. Hipertansiyon

Fruktoz ve kan basıncı arasındaki ilişki, yapılan çalışmaların birbirinden farklı sonuçları olması nedeniyle henüz tam netlik kazanmamıştır.

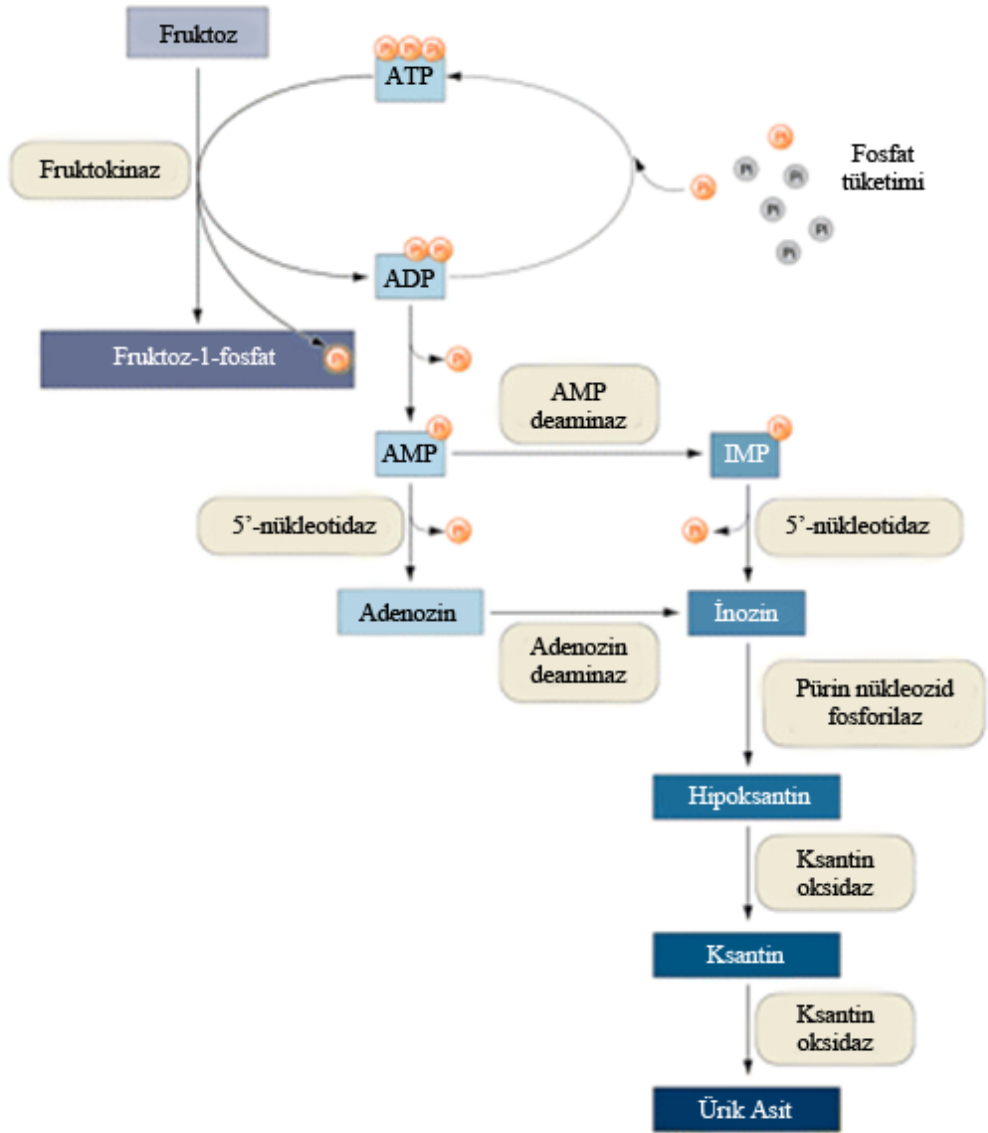
Sıçanlarda yüksek fruktozlu beslenmenin hipertansiyon oluşumuna sebep olduğu ve fruktozun bu etkisinin çeşitli mekanizmalar üzerinden gerçekleştiği ileri sürülmektedir. Fruktoz tüketiminin insülin salınımını etkileyerek insülin direncine neden olduğu bilinmekle birlikte insülin direnci ve ardından oluşabilecek hiperinsülinemi yüksek kan basıncıyla ilişkilendirilmektedir [61]. Hiperinsülineminin tetiklediği sempatik sinir sisteminin artan aktivitesinin bu duruma yol açan potansiyel mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir [62]. Hiperinsülineminin ayrıca böbrekte sodyum geri emilimini artırarak kan basıncını yükseltebileceği belirtilmiştir. Bu durumun idrarla sodyum atılımında azalmaya neden olması insülinin böbrek tübüllerinde doğrudan etkisine bağlanmaktadır [63].

Daha spesifik olarak, yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar insülinin, proksimal tübüllerin emilim hacmini ve böylece böbrek tübüllerinin sodyum ve potasyumu tutma özelliğini artırıcı yönde etki yaptığını göstermektedir [64].

Fruktozun çeşitli mekanizmalar üzerinden, ürik asit gibi nükleik asit metabolizmasının yan ürünleriyle böbrek kalp ve damar endotel hücreleri gibi hedef organları etkileyerek hipertansiyonu arttırdığı ifade edilmektedir [65].

Fruktozun karaciğerdeki metabolizması sırasında ilk oluşan ürün olan fruktoz-1-fosfatın birikimi, aynı zamanda harcanan ATP miktarını ve nükleotidlerin parçalanmasıyla oluşan yan ürün ürik asidin birikimine neden olur. Ürik asidin üretim mekanizması Şekil 1.9. da gösterilmiştir.

Ürik asit değerlerinin yüksek olmasının koroner kalp hastalıkları ve hipertansiyona neden olduğu bilinmektedir [66]. Reiser ve arkadaşlarının 1987 yılında yaptığı araştırmalar sonucunda fruktoz içeriği yüksek beslenme sonucunda plazma ürik asit değerlerinde yükselme olduğu saptanmıştır [67].



Şekil 1. 9. Ürik asidin üretim mekanizmasının şematik şekli

1.4.3.4.3. Dislipidemi

Fruktoz tüketiminin, lipoproteinlerin hepatic ve intestinal olarak aşırı üretimiyle karakterize edilen dislipidemi ve alt gruplarından hipertrigliseridemi indüklediği ileri sürülmektedir [43]. Stanhope ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, enerjinin %25 inin fruktoz içeren içeceklerden karşılandığı beslenme sonucunda bireylerde insülin direnci ve visseral adipozitenin yanı sıra dislipidemi oluşumu da gözlenmiştir [38]. Daha önce yapılan bir çalışmada fruktoz tüketiminin lipogenezi önemli ölçüde hızlandırdığı ancak aynı miktar glukozun bir artışa neden olmadığı bulunmuştur [68].

Çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL), plazma trigliseritlerinin en önemli kaynağıdır ve bağırsaktan emilen şilomikronlarla beraber yağ olarak depolanacak, kasta okside edilecek veya trigliseride dönüştürülecek serbest yağ asitlerinin kaynağını oluşturur. VLDL' ler daha ileri metabolize edilerek önce IDL (orta yoğunluklu lipoprotein) kolesterole daha sonra da LDL kolesterole dönüştürülürler. Yüksek fruktozlu beslenme sonucunda plazma total VLDL-trigliseritlerin arttığı bilinmektedir [20]. Fruktozun tüketimi sonucu total kolesterol düzeyinde de artış olduğu belirlenmiştir. Yüksek sukroz, glukoz ve fruktozlu diyetlerin ayrı ayrı uygulanması sonucunda plazma trigliseritlerin üretiminin sukroz ve fruktoz grubunda arttığı saptanmıştır [69].

Fruktozun lipogenezi hızlandırıcı etkisinin en önemli nedeni glukozla olan metabolik farklılığıdır. Fruktozun glukozun aksine karaciğerdeki metabolizması sırasında, glikolizin hız sınırlayıcı basamağını atlaması bu inhibisyon basamağının yavaşlatması olmadan önemli bir miktar fruktozun glikolize girmeye devam etmesine neden olur. Böylelikle karaciğerde trigliserit oluşumu hızlanır. Aynı şekilde aşırı fruktoz alımı düzensiz bir asetil koenzim A kaynağı oluşturmuş olur. Normal bireylerde glukozdan gelen karbonun yalnızca küçük bir kısmı lipogenezele trigliserit oluşumuna katılırken fruktozun sindirimiyle çok daha büyük miktarlarda fruktoz kaynaklı karbon trigliserit oluşumuna katılır [36].

1.4.3.4.4 Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması (NAFLD)

Non alkolik karaciğer yağlanması (Nonalcoholic fatty liver disease NAFLD),alkol tüketimi fazla miktarlarda olmayan bireylerde başta triaçilgliserol olmak üzere lipitlerin birikimi olarak tanımlanmaktadır [70]. ve genellikle artan kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilendirilen ve metabolik sendrom hastalığının belirteçlerinden biri olarak görülen klinik ve patolojik bir hastalıktır. Karaciğer yağlanması, kardiyovasküler hastalık biyomarkerlarının ve riskinin artmasında etkili olmakla beraber obez bireylerde insülin direnci ve diyabetin de markerı olarak kabul edilmektedir.

Non- alkolik steatohepatit (NASH), tedavi edilmediği sürece siroza kadar ilerleyebilen ve karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinoma riski taşıyan nekroinflamatuvar bir hastalıktır. NASH, NAFLD' nin en çok endişe uyandıran alt gruplarından biri olup hastalığa sahip kişilerde karaciğerde yağlanmayla birlikte

alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde iltihabi infiltrasyon ve fibrozis gibi bulgular da görülmektedir [71]. Ackerman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sıçanlara uygulanan %60 fruktozlu beslenmenin sonucunda, fruktoz verilmeyen gruba göre daha yüksek dereceli makro ve mikroveziküler steatoz görülmüştür [72].

NAFLD, dünyada oldukça yaygın olmakla birlikte belli gruplarda görülme sıklığı artmaktadır. Yapılan bir çalışmada beden kitle indeksinin 30'un üstünde olmasıyla obez sınıfına giren bireylerin %75 inde NAFLD bulgusuna rastlandığı görülmüştür [73].

Metabolik sendromun ve onunla ilişkili olarak NAFLD'nin artan yaygınlığı hastalığın patogenezinde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de etkisi olduğunu göstermektedir. Bu konuda dikkatin çoğu, artan obezite salgınına da katkıda bulunan kalori alımındaki artışa yönelmektedir. Özellikle beslenme alışkanlıklarının geçmiş yıllara oranla değişmesi ve fruktozun sukroz ve YFMS kaynaklı olarak beslenmede geniş yer bulması, fruktoz ve NAFLD nin olası ilişkisini gündeme getirmektedir [74].

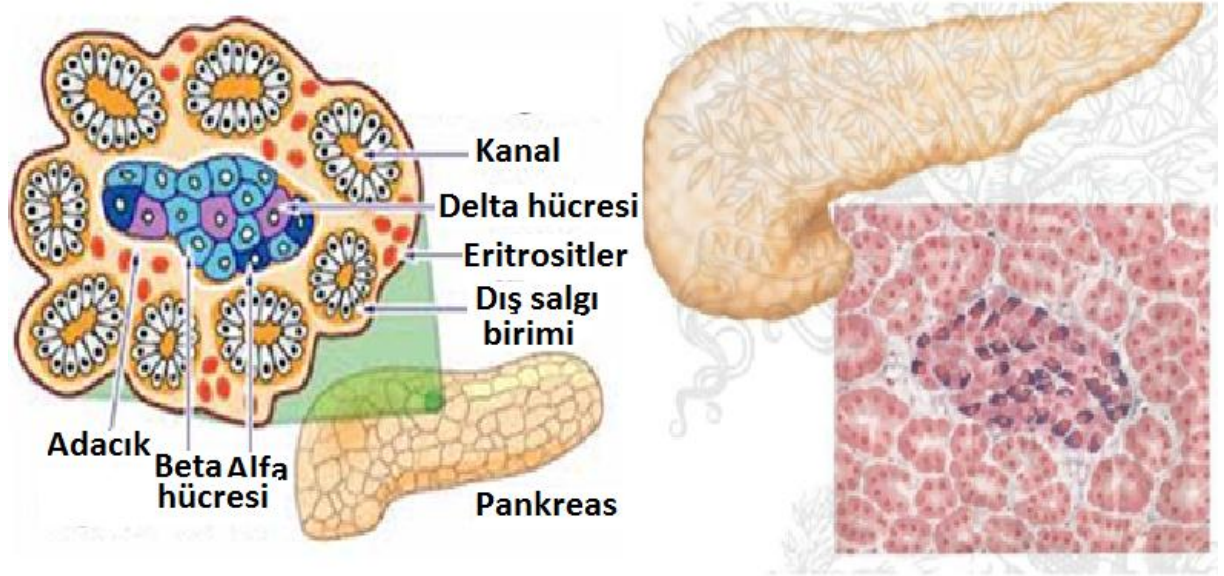
Fruktozun karaciğerde yağ birikimiyle olan ilişkisinin araştırıldığı az sayıda çalışmadan birinde fruktozun, beslenmede normal alınan değerlerin üstüne çıkması durumunda intrahepatik lipitlerin birikiminde rol oynayabileceği belirtilmiştir. Fruktoz alımının, NAFLD'li hastalarda yaklaşık 90 g/ gün olduğu, hepatik yağlanma veya steatoz görülmeyen normal bireylerde ise bu alımın 45g civarında olduğu saptanmıştır [74].

Fruktozun NAFLD yi tetikleyen mekanizmasının ayrıntıları henüz çok net bilinmese de, bazı araştırmacılar fruktozun metabolizması sonucu bir bölümünün trigliseritlere dönüşümünün lipogenezi hızlandırdığını ve bunun bir sonucu olarak karaciğerde yağ miktarını arttırdığı, daha ileri aşamada NAFLD ye sebep olabileceğini belirtmişlerdir [75].

1.4.3.5. Pankreatik Hasar

Pankreas, hem dış salgı (ekzokrin) hem de iç salgı yapan (endokrin) bir salgı bezidir. Asinustan oluşan bölümü sindirim enzimlerinin salgınımından sorumludur. Pankreasın Langerhans adacıklarından oluşan endokrin kısmında ise çeşitli hücre tiperinden farklı hormonlar salgılanır. Bu hormonlardan en

önemlileri alfa (α) hücrelerinden salgılanan glukagon ve beta (β) hücrelerinden salgılanan insülin hormonlarıdır. Pankreas anatomisi ve Langerhans adacık hücreleri Şekil 1.10 da gösterilmiştir.



Şekil. 1.10. Pankreas anatomisi ve histolojik görüntüsü ile adacık hücrelerinin şematik şekli

Yüksek oranda rafine edilmiş karbohidratların ve özellikle de rafine fruktozun obezite, diyabet ve karaciğer hasarının yanı sıra pankreas kanseri riskiyle de ilişkili olabileceği ifade edilmektedir [76]. Michaud ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı çalışmada yüksek karbohidratlı besin tüketimi fazla olan bireylerde pankreas kanser riskinin %53 oranında arttığı, yüksek fruktoz tüketiminin fazla olduğu bireylerde ise bu oranının %57 olduğu saptanmıştır [77]. Yapılan başka bir çalışmada ise gazlı içecek tüketimi yüksek ve kahve/çay ürünlerinde şeker kullanan bireylerde pankreas kanserinin yaklaşık 1,5-2 kat oranında arttığı bildirilmiştir [78]. Sıçanlara 4 ay boyunca % 40 oranında sukrozlu diyetin uygulandığı başka bir çalışmanın sonucunda ise pankreas dokularında dejenerasyon ve düşük seviyeli pankreas inflamasyonu görülmüştür [79].

Pankreasın langerhans adacıklarında bulunan ve insülin salgılanmasından sorumlu olan β hücrelerinin yetersizliği veya hasara uğraması durumunda tip 1 ve tip 2 diyabetin geliştiği bilinmektedir. Değişik doz ve sürelerde fruktoz alımının sıçanlarda bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci ile sonuçlandığı

Çalışmalarda, gözlenen karaciğer yağlanmasına ek olarak tip 2 diyabet hastalarındaki benzer bir şekilde pankreasta β hücre apoptozuna bağlı olarak, hücrelerin yoğunluğunda ve işlevinde azalma olabileceği ifade edilmektedir [80].

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Kimyasallar

Çalışmada Nişasta ve Glukoz Üreticileri Derneği'nden (NÜD) temin edilen %55lik yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMŞ) ve piyasada toz şeker olarak bulunan sukroz kullanılmıştır. Biyokimyasal analizler Audit Diagnostic (İrlanda) firmasından temin edilen ALT (Alanin aminotransferaz), AST (Aspartat aminotransferaz), Üre, Ürik Asit, Trigliserit, Kreatinin ve Glukoz kitleri kullanarak yapılmıştır. Çalışmada kullanılan Leptin ve İnsülin ELISA kitleri Cayman firmasından temin edilmiştir.

2.1.2. Deney Hayvanlarının Temini

Bu çalışmada, sıçanların YFMŞ ve sukrozla beslenmeleri sonucu meydana gelebilecek biyokimyasal ve histopatolojik etkilerin incelenmesi amacı ile kullanılacak Wistar albino (*Rattus norvegicus*) sıçanlar, Hayvan deneyleri yerel etik kurulunun 2012/56-09 nolu kararı ile Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nden temin edilmiş ve deneye başlamadan 1 hafta boyunca laboratuvar koşullarına alışmaları sağlanmıştır.

2.1.3. Laboratuvar Koşulları

90 gün süren deney süresince laboratuvar sıcaklığı ortalama $22,4 \pm 1,6^{\circ}\text{C}$, nisbi nemi $47,2 \pm 1$ olarak ayarlanmıştır. Laboratuvar ortamı laboratuvardaki fotoperiyot zaman ayarlayıcısıyla 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlanmıştır. Çalışmada, boyutları 20x40x22 cm olan ızgara kapaklı temiz polikarbonat otoklavlanabilir kafesler kullanılmıştır.

2.2. Yöntem

2.2.1. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması

Bu çalışmada 15 dişi ve 15 erkek olmak üzere 30 Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar her grupta 5 erkek ve 5 dişi olacak şekilde, kontrol, sukroz ve YFMŞ grubu olarak 3 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna standart pelet sıçan yemi ve musluk suyu, diğer gruplara standart yemin yanında 15 gram sukroz veya 15 ml YFMŞ' nin 100 ml'ye musluk suyuyla tamamlanmasıyla hazırlanan

%15 lik çözeltiler içme suyu içinde verilmiştir. Genel olarak hazır içeceklerde bulunan şeker oranına göre %15 oran seçilmiştir [81]. Hayvan sayıları ve gruplar çizelge 2.1 de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1: Hayvan sayıları ve gruplar

Gruplar	Hayvan Sayısı
1. Kontrol grubu (standart yem+ musluk suyu)	n=10 (5 dişi +5 erkek)
2.Sukroz grubu (standart yem+ %15 sukrozlu musluk suyu)	n=10 (5 dişi +5 erkek)
3.YFMŞ grubu (standart yem+%15 YFMŞ'li musluk suyu)	n=10 (5 dişi +5 erkek)
	<hr/>
	Toplam n=30

2.2.2. Vücut Ağırlıkları, Beden Kitle İndeksi, Açlık Şekeri, Besin ve Su Tüketim Ölçümleri

Hayvanların yem ve su tüketimine bir sınırlama koyulmamış, her gün aynı saatte tükettikleri yem ve su ölçülmüş ve yenilenmiştir. Hayvanların vücut ağırlıkları haftalık olarak alınmış ve kaydedilmiştir. Deneyin başlangıcında (1.gün), ortasında (45.gün) ve sonunda (90.gün) hayvanların boyları ölçülmüş ve beden kitle indeksleri (BKİ = g/cm^2) hesaplanmıştır. Deney süresince iki haftada bir hayvanların açlık kan şekeri ölçülmüştür. Bunun için ölçüm yapılacak günün sabahında hayvanların yem ve suları önlerinden alınmış ve 4-6 saat aç bırakılmışlardır. Ölçüm, Accu Chek Performa şeker ölçer alet ile hayvanların kuyruğundan alınan kan örneklerinde yapılmıştır.

2.2.3. Histopatolojik İncelemeler

90 günlük sürenin sonunda hayvanlara servikal dislokasyon uygulanmış ve karaciğer ve pankreasları çıkartılmıştır. Çıkarılan organlar tartıldıktan sonra uygun boyutlarda kesilerek Bouin ve %10 formolin fiksatiflerinde tespit edilmiştir. Daha sonra sırayla %70'lik, %80'lik, %95'lik, %100'lük alkol ve ksilen serilerinden geçirilmiş ve ardından parafine gömülerek blok haline getirilmiştir. Bloklar mikrotomda (Leica RM2125RT) 5 µm kalınlığında kesilerek preparat

haline getirilmiştir. Hazırlanan karaciğer ve pankreas preparatları Hematoksilen & Eosin ve Aldehit Fuksin boyaıyla boyanarak Olympus BX51 ışık mikroskopunda incelenmiş ve Bab Bs200prop programı kullanılarak gözlenen histopatolojik değişiklikler değişik büyütmelerde fotoğraflanmıştır.

2.2.4. Biyokimyasal İncelemeler

Deney sonunda, hayvanların kanında yapılacak analizler için steril enjektörle kalplerinden kan alınmıştır. Toplanan kanlar serum analizi için jelli vakumlu tüplere, plazma analizi için EDTA'lı kan tüplerine alınmıştır. Kanlar 3000 rpm'de 25 dakika süreyle +4C° 'de santrifüj edilmiştir. Santrifüj ile ayrılan serum ve plazma kısımları mikropipet ile çekilerek hormon analizi ve biyokimyasal analizler için ependorf tüplere konulup - 80°C'de analiz yapılacağı güne kadar saklanmıştır. Serum örneklerinde ALT (Alanin aminotransferaz), AST (Aspartat aminotransferaz), üre, ürik asit, , trigliserit, kreatinin ve glukoz ölçümleri için AUDIT marka kitler kullanılarak yapılmıştır. Plazma örneklerinde insülin ve leptin hormonlarını ölçmek için CAYMAN marka kitler ve ELISA okuyucusu Bio-Tek µQuant Mikroplate spektrometre cihazı kullanılmıştır.

2.2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Deneysel verilerin istatistiksel analizi Statistica 7.0 istatistiksel programında gerçekleştirilmiştir. Tukey *post hoc* testi ile gruplar arasındaki farkın önemi anlamlılık derecesinde analiz edilmiştir. Gruplar arasında histopatolojik bulguların karşılaştırılmasında istatistiksel önem kontrollerinin değerlendirilmesi için Fisher Exact Test kullanılmıştır. Değerlendirmede $p \leq 0,05$ anlamlılık derecesi olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

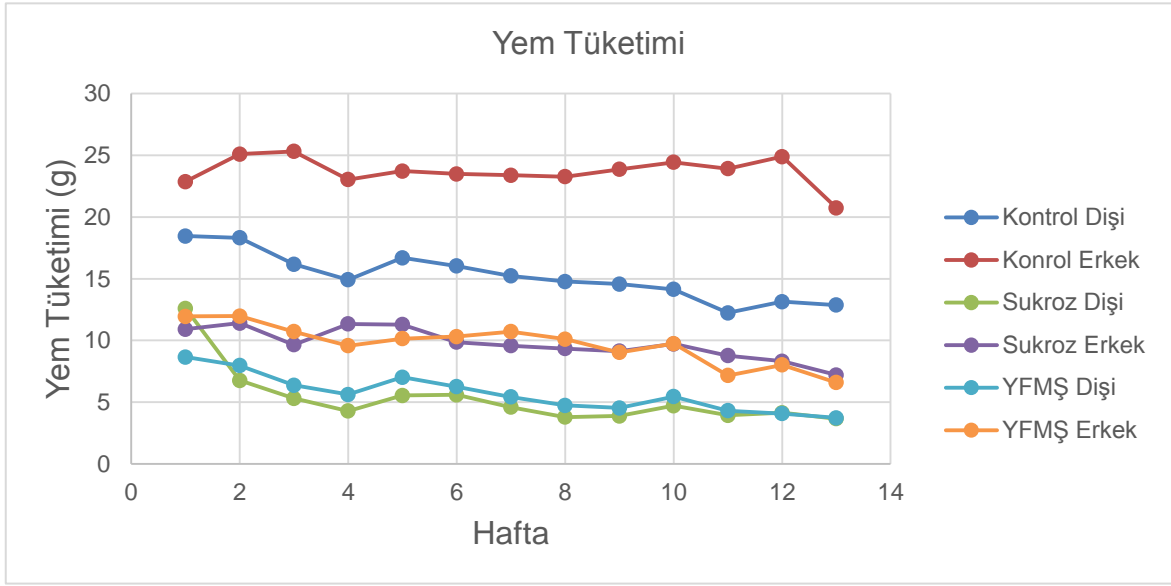
3.1. Besin ve Su Tüketimi, Vücut Ağırlıkları ve Beden Kitle İndeksi Sonuçları

Kontrol, sukroz ve YFMŞ gruplarına ait günlük olarak tüketilen ortalama besin (g) ve su (ml) miktarları Çizelge 3. 1 de gösterilmiştir. Kontrol ve uygulama gruplarına ait (sukroz ve YFMŞ) haftalık yem ve su tüketimi grafikleri şekil 3.1 ve şekil 3.2 te gösterilmiştir.

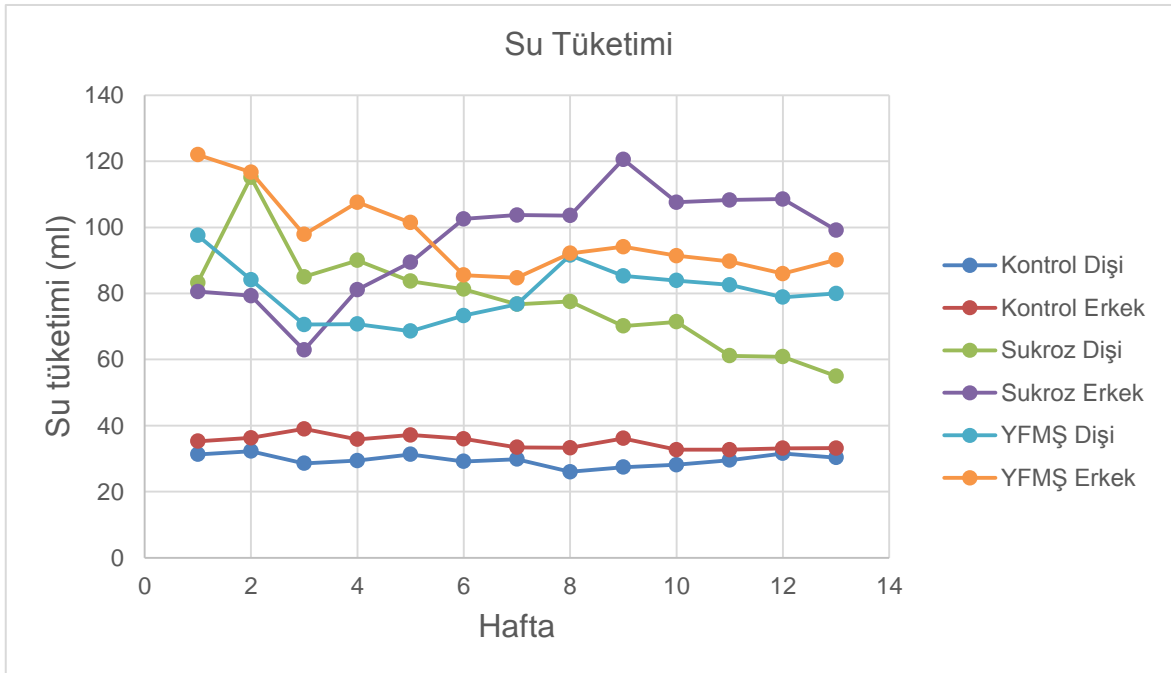
Çizelge 3. 1: Kontrol, sukroz ve YFMŞ gruplarındaki dişi ve erkek sıçanların tükettikleri besin ve su miktarları

	Kontrol		Sukroz		YFMŞ	
	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek
Besin (g)	15,22±3,06	23,72±5,21	5,31±3,3	9,76±2,71	5,73±2,4	9,73±2,88
Su (ml)	29,6± 6,88	34,95±7,76	78,04±28,43	95,91±30,6	80,29±27,91	96,95±29,54

Deney sonunda sukroz ve YFMŞ grubu erkek ve dişi sıçanların kontrol grubuna göre besin tüketimi azalırken, su tüketiminin artığı tespit edilmiştir. Yem ve su tüketimleri incelendiğinde hem sukroz hem YFMŞ grubu sıçanlarda su tüketimi 3-4 kat artarken deney süresi boyunca yem tüketimlerinin de aynı oranda giderek azaldığı görülmektedir.



Şekil 3.1. Kontrol grubu, sukroz uygulama grubu ve YFMŞ uygulama grubu haftalık yem tüketimleri



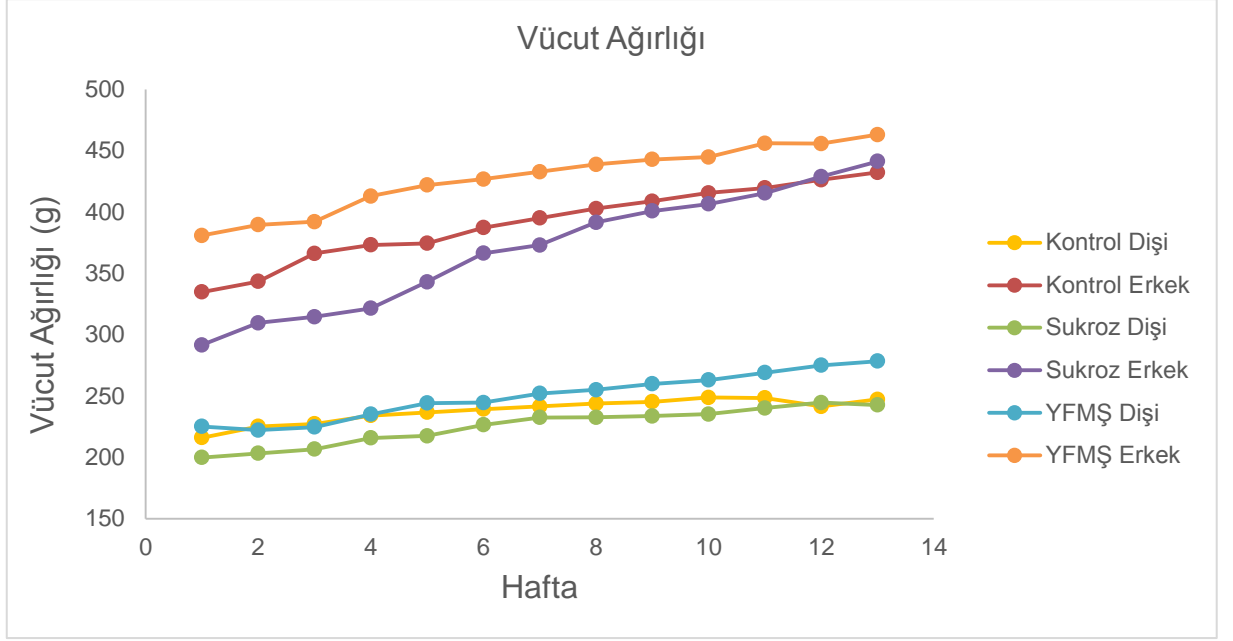
Şekil 3.2. Kontrol grubu, sukroz uygulama grubu ve YFMŞ uygulama grubu haftalık su tüketimleri

Sıçanların vücut ağırlıkları haftalık olarak ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Bununla birlikte deneyin başlangıcında (1.gün), ortasında (45. gün) ,ve sonunda (90. Gün) olmak üzere üç kez hayvanların boy uzunlukları ölçülmüş ve g/cm² formülüne göre beden kitle indeksleri (**BKİ**) hesaplanmıştır. Sonuçlara göre sukroz ve YFMŞ gruplarında kontrol grubuna göre vücut ağırlıkları ve BKİ'lerin yüksek olduğu görülmüştür. Sıçanların gruplara göre vücut ağırlıkları Çizelge 3.2 de ve Şekil 3.3 te, BKİ'leri Çizelge 3.3 te gösterilmiştir. Deneyin başlangıcında (1.gün) ve sonunda (90.gün) ölçülen BKİ değerleri şekil 3.4 ve şekil 3.5 te gösterilmiştir. Grafikler incelendiğinde tüm gruplarda ortalama vücut ağırlık artışları ve beden kitle indeksleri uygulama süresince benzer seyretmiştir.

Çizelge 3. 2: Kontrol, sukroz ve YFMŞ gruplarındaki dişi ve erkek sıçanların haftalık vücut ağırlıkları (g)

Vücut Ağırlığı (g)						
Haftalar	Kontrol		Sukroz		YFMŞ	
	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek
1. Hafta	216,0±4,41	334,8±11,1	199,8±12,43 ^{a,b}	291,6±26,77 ^{a,b}	225,2±5,16 ^b	380,8±17,2 ^{a,b}
2. Hafta	225,2±6,22	343,4±12,8	203,2±11,54 ^{a,b}	309,6±27,68 ^b	222,2±10,47 ^b	389,6±23,3 ^{a,b}
3. Hafta	227,2±6,94	366,2±9,47	206,6±13,12 ^{a,b}	314,6±30,76 ^{a,b}	224,6±8,26 ^b	392,0±22,1 ^b
4. Hafta	234±4,52	373,2±10,4	215,8±12,07 ^{a,b}	321,4±43,67 ^{a,b}	235±12,56 ^b	413,0±24,1 ^b
5. Hafta	236,6±6,42	374,4±15,9	217,4±14,34 ^b	343,0±32,17 ^b	244,2±16,06 ^b	422,0±23,13 ^{a,b}
6. Hafta	239,2±6,3	387,2±11,47	226,4±15,94	366,4±36,05 ^b	244,6±16,94	426,8±23,1 ^b
7. Hafta	241,4±7,33	395±12,86	232,4±15,89	373,0±36,86 ^b	252,0±20,84	432,8±20,58 ^b
8. Hafta	243,8±9,49	402,8±14,6	232,6±16,47	391,6±34,39 ^b	255,0±21,28	438,8±26,2 ^b
9. Hafta	245,2±10,42	408,8±14,07	233,6±16,37	400,8±36,39	259,8±23,37	442,8±26,6
10. Hafta	248,8±7,85	415,6±15,89	235,2±14,78	406,6±37,9	263,0± 22,62	444,8±26,7
11. Hafta	248,4±9,83	419,6±17,92	240,2±13,95	415,4±38,6	269,0±25,01	456,0±26,91
12. Hafta	241,4±9,04	426,2±16,57	244,6±14,97	428,8±42,6	275,0±27,60 ^a	455,8±26,95
13. Hafta	247,2±12,3	432,2±19,72	242,6±13,90 ^b	441,2±37,6	278,4±28,56 ^b	463,0±28

Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir. ^a Kontrol grubundan farklı, ^b Sukroz grubundan farklı p<0,05

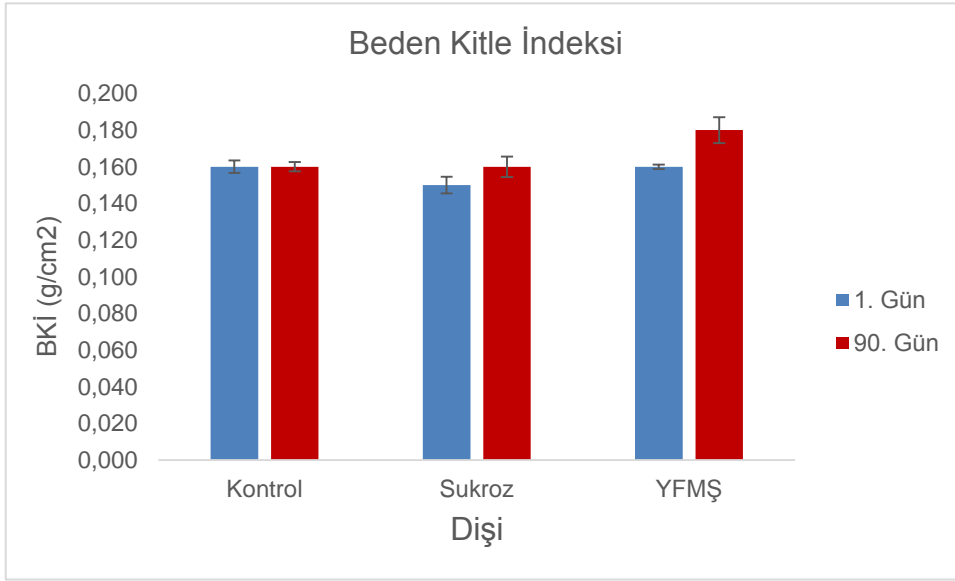


Şekil 3.3. Kontrol grubu, sukroz uygulama grubu ve YFMŞ uygulama grubu haftalık vücut ağırlıkları

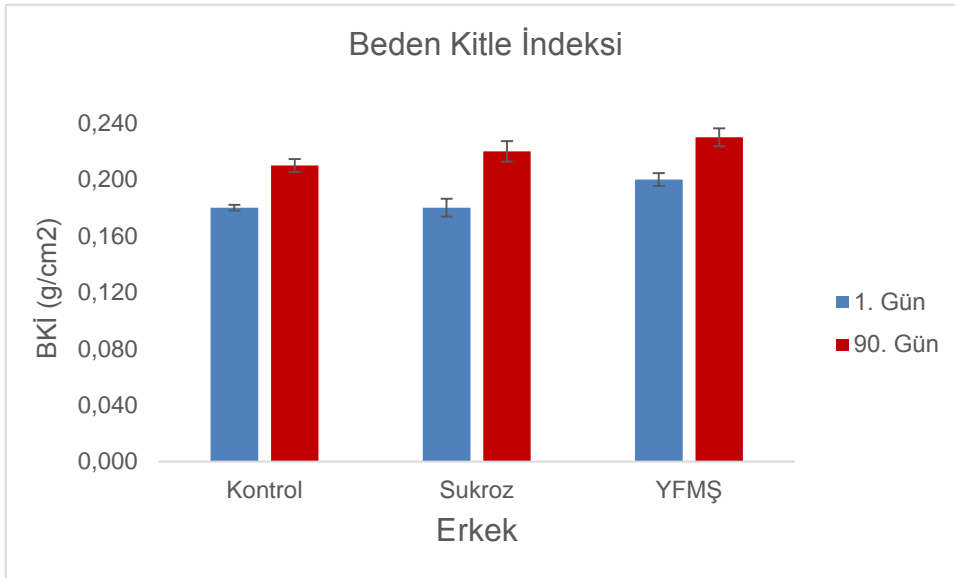
Çizelge 3. 3: Kontrol, sukroz ve YFMŞ gruplarındaki dişi ve erkek sıçanların beden kitle indeksleri(g/cm^2)

Beden Kitle İndeksi (g/cm^2)						
Ölçümler	Kontrol		Sukroz		YFMŞ	
	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek
1. Gün	0,16±0,01	0,18±0,004	0,15±0,01 ^a	0,18±0,01	0,16±0,002	0,20±0,01 ^a
45. Gün	0,16±0,003	0,20±0,01	0,16±0,01	0,21±0,016	0,17±0,02	0,22±0,01
90. Gün	0,16±0,006	0,21±0,01	0,16±0,01 ^b	0,22±0,016	0,18±0,02 ^{a,b}	0,23±0,01

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. ^a Kontrol grubundan farklı, ^b Sukroz grubundan farklı $p < 0,05$



Şekil 3.4. Dişi sıçanlarda kontrol grubu, sukroz uygulama grubu ve YFMŞ uygulama grubunda deney başlangıcı ve bitişinde ölçülen beden kitle indeksleri



Şekil 3.5. Erkek sıçanlarda kontrol grubu, sukroz uygulama grubu ve YFMŞ uygulama grubunda deney başlangıcı ve bitişinde ölçülen beden kitle indeksleri

3.2. Açlık Kan Şekeri (Kan glukoz düzeyi)

Çalışma süresince, hayvanların açlık şekerleri iki haftada bir ölçülmüştür. Hayvanların açlık şekeri değerleri gruplar arasında sadece iki ölçümde (2. ve 5. hafta) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Bunun dışında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Açlık kan şekeri değerleri çizelge 3.4 te gösterilmiştir.

Çizelge 3. 4: Kontrol, sukroz ve YFMŞ gruplarındaki dişi ve erkek sıçanların açlık şekerleri değerleri (mg/dl)

Açlık Şekeri (mg/dl)						
Ölçümler	Kontrol		Sukroz		YFMŞ	
	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek
1	104,4±10,1	103,6±8,5	96±6,4	101,2±14,4	99,2±6,6	96,6±8,1
2	97,4±11,54	113,2±12,53	98,2±6,1	103±11,11	104,4±13	93,2±12,5
3	100,4±8,9	106,4±4,2	93,2±6,9	94,8±7,04 ^a	102,8±10,7	102,4±3,4
4	100±6,08	107±9,5	94,2±8,3	92,2±12,1	101±11,2	102±2,9
5	96±17,3	109,8±11,4	96±10,9	93,4±7,8 ^{a, b}	111±7,6	109±7,7 ^b
6	97,4±11,54	99,4±10,1	98,2±6,1	91,8±17,2	104,4±13,0	93,2±12,5
7	100,4±8,98	107,2±7,3	93,2±6,9	105,8±13,4	102,8±10,7	102,4±3,4

Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir. ^a Kontrol grubundan farklı ^b Sukroz grubundan farklı p<0,05

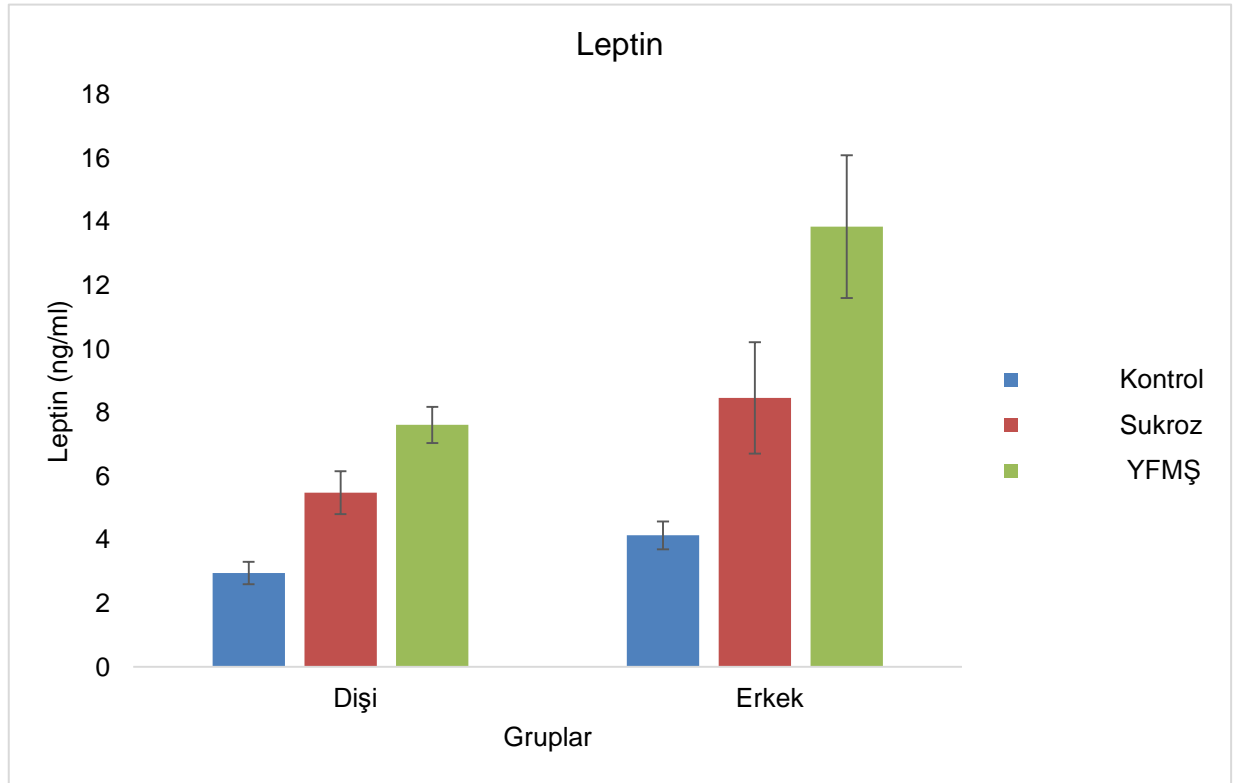
3.3. Hormon Analizi Sonuçları

Deneyin sonunda sıçanlardan alınan kan örneklerinden elde edilen plazmalarda leptin ve insülin hormon miktarları tespit edilmiştir. Elde edilen veriler. Çizelge 3. 5'te, Şekil 3. 9 - 3. 10' de gösterilmiştir. Leptin miktarı sukroz ve daha fazla olarak YFMŞ uygulama gruplarında artmıştır. Bu artış erkek gruplarda daha belirgin olmuştur. İnsülinde is kontrol ve sukroz gruplarına göre YFMŞ grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış olduğu saptanmıştır.

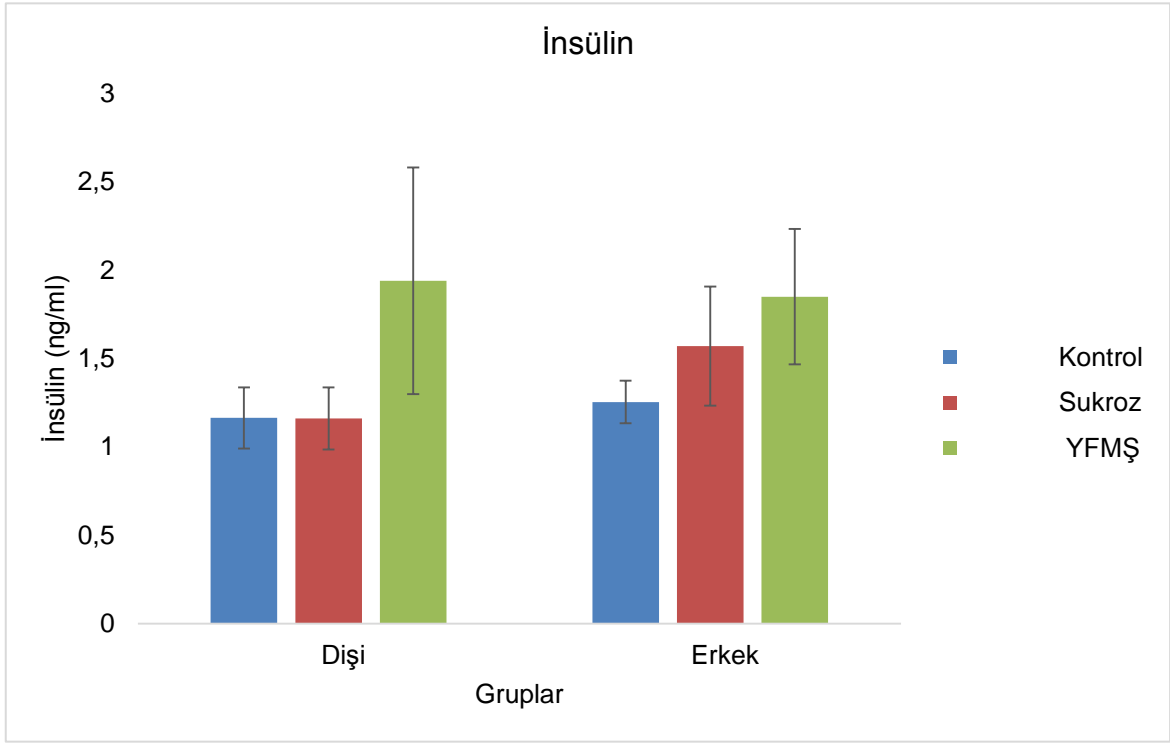
Çizelge 3. 5: Kontrol, sukroz ve YFMŞ gruplarındaki dişi ve erkek sıçanların leptin ve insülin hormon miktarları (ng/dl)

Hormonlar	Kontrol		Sukroz		YFMŞ	
	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek
Leptin (ng/ml)	2,95±0,78	4,138±0,98	5,48±1,51 ^{a,b}	8,46±3,91	7,61±1,28 ^{a,b}	13,85±5,02 ^a
İnsülin (ng/ml)	1,164±0,38	1,254±0,26	1,161±0,39	1,57±0,75	1,94±1,43	1,85±0,85

Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir. ^a Kontrol grubundan farklı ^b Sukroz grubundan farklı p<0,05



Şekil 3.9. Gruplara göre erkek ve dişi sıçanların ortalama leptin hormon miktarını gösteren grafik



Şekil 3.10. Gruplara göre erkek ve dişi sıçanların ortalama insülin hormon miktarını gösteren grafik

3.4. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Deneyin sonunda sıçanların kalbinden alınan kandan elde edilen serumdan glukoz, üre, trigliserit, kreatinin ALT, AST ve ürik asit analizleri yapılmış ve sonuçlar istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Gruplara ait biyokimyasal analiz sonuçları Çizelge 3. 6' da gösterilmiştir. Ortalama trigliserit miktarı kontrole göre, sukroz uygulanan grubun hem dişi hem erkeklerinde iki kat, YFMŞ grubunda dişilerde yaklaşık 2,5 kat erkeklerde 1,5 kat artmıştır.

3.5. Histopatolojik Bulgular

Rutin histolojik yöntemlerle hazırlanan ve H&E ile boyanan karaciğer dokularının preparatları histopatolojik açıdan incelenmiştir. Çizelge 3. 9'da gruplara ait histopatolojik bulgularının görülme sıklığı verilmiştir. Kontrol grubundan farklı olarak sukroz ve YFMŞ gruplarında mononükleer hücre

infiltrasyonu, ödem ,sitoplazmik erime ve sinüzoidal dejenerasyon görülmüştür. Elde edilen bulgular çizelge 3.7 de verilmiştir.

Çizelge 3. 6: Kontrol, sukroz ve YFMŞ gruplarındaki dişi ve erkek sıçanların serumda ölçülen parametrelere ait değerler

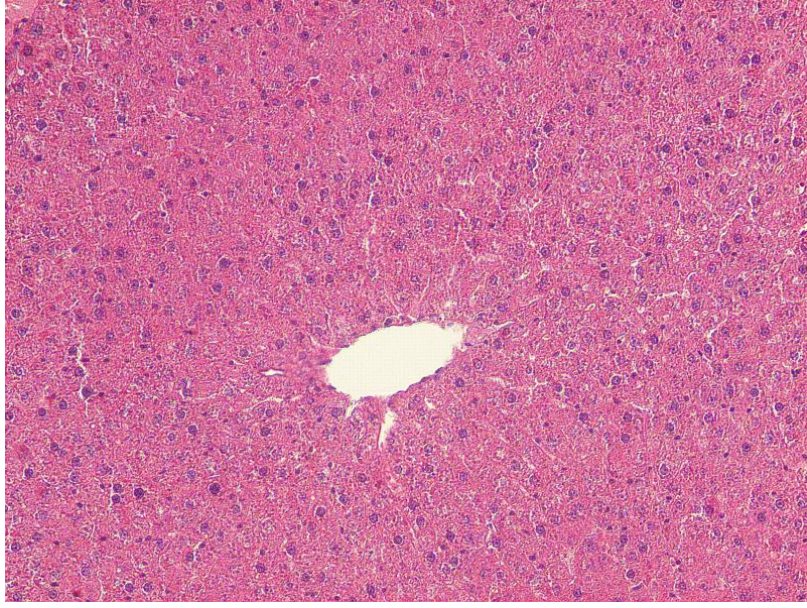
	Kontrol		Sukroz		YFMŞ	
	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek
ALT (IU/L)	26,46±7,4	35,25±12,66	34,5±10,74	47,28±8,97	52,46±12,23	56,4±8,94
AST (IU/L)	174,32±74,9	104,92±33,86	177,96±95,06	153,46±48,36	306,36±92,59	166,77±44,9
Glukoz (mg/dl)	158,1±45,24	181,64±44,8	222,6±52,5	337,9±92,98 ^a	195,3±56,53	230,1±47,3
Kreatinin(mg/dl)	0,80±0,2	0,82±0,24	1,06±0,4	0,66±0,13	0,84±0,17	0,8±0,24
Trigliserit (mg/dl)	85,27±17,59	101,2±30,12	155,84±36,44 ^a	204,32±79,47 ^a	181,54±49,96 ^{a,b}	138,3±26,8
Ürikasit (mg/dl)	1,6±0,54	2,2±0,44	2,6±0,89	2,2±0,44	3,2±0,83 ^a	3,4±1 ^{a,b}
Üre (mg/dl)	10,72±0,9	11,34±1,14	6,43±2,8 ^a	4,72±0,89 ^a	8,28±1,90	5,3±0,69 ^a

Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir. ^a Kontrol grubundan farklı ^b YFMŞ ve sukroz grupları farklı p<0,05

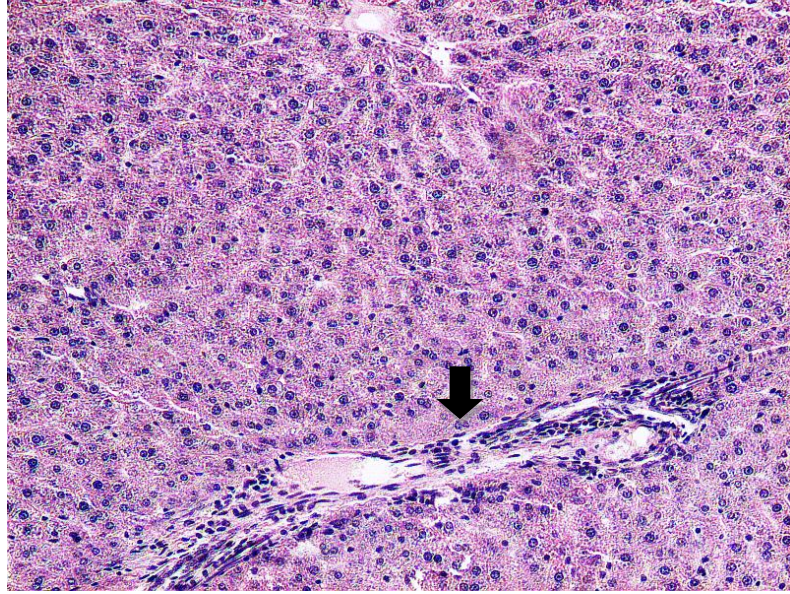
Çizelge 3. 7: Kontrol, sukroz ve YFMŞ gruplarındaki dişi ve erkek sıçanların karaciğer dokularına ait histopatolojik bulgular

	Kontrol		Sukroz		YFMŞ	
	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek
Sinüzoidal dejenerasyon	0/5	0/5	4/5*	5/5*	5/5*	4/5*
Ödem	0/5	0/5	4/5*	4/5*	4/5*	4/5*
Sitoplazmik erime	0/5	0/5	5/5*	5/5*	5/5*	5/5*
Mononükleer infiltrasyon	0/5	0/5	5/5*	5/5*	5/5*	5/5*

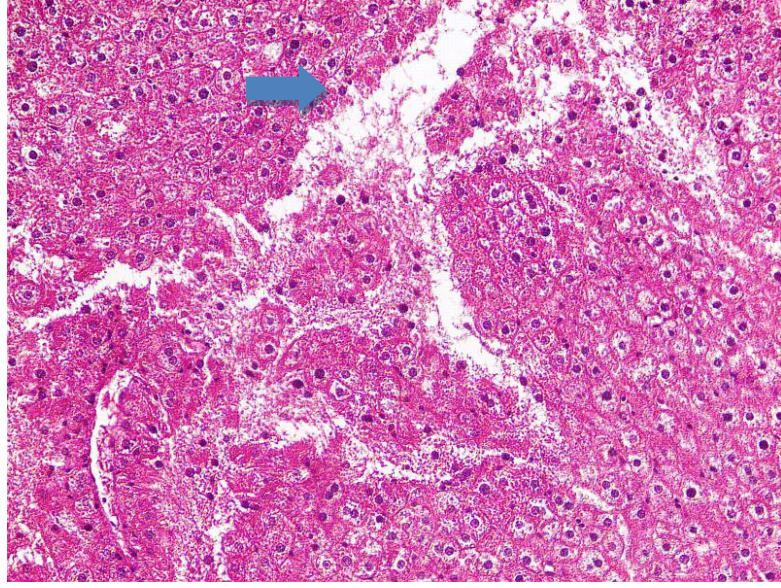
Gruplardaki oranlar karşılaştırılırken Fisher's exact test uygulanmıştır. *Kontrol grubundan farklı



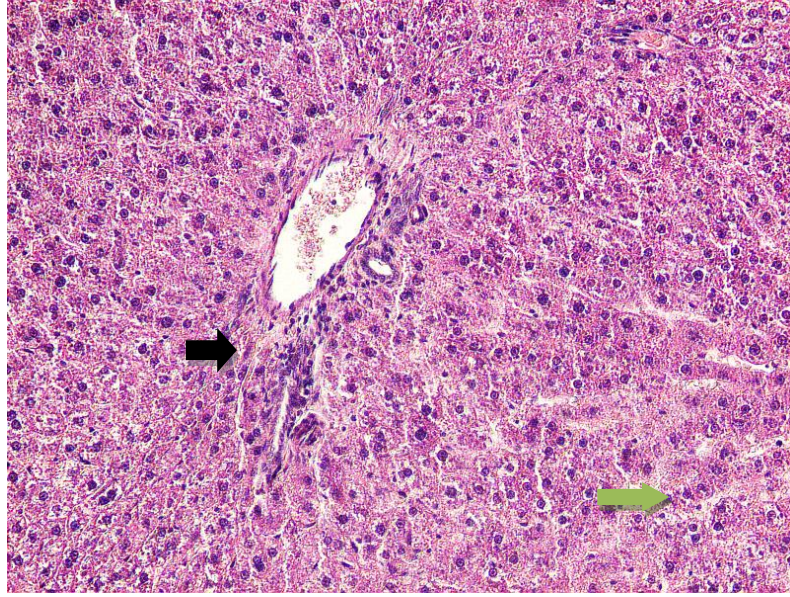
Şekil 3.11 Kontrol grubu sıçanda karaciğerin histolojik görüntüsü (H&E,X200).



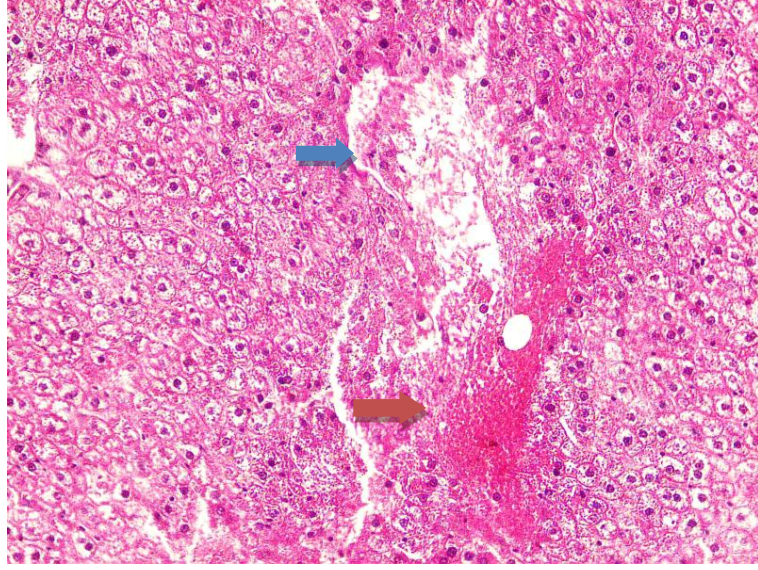
Şekil 3.12 Sukroz uygulama grubu dişi sıçanda karaciğerde mononükleer hücre infiltrasyonu (H&E,X200).





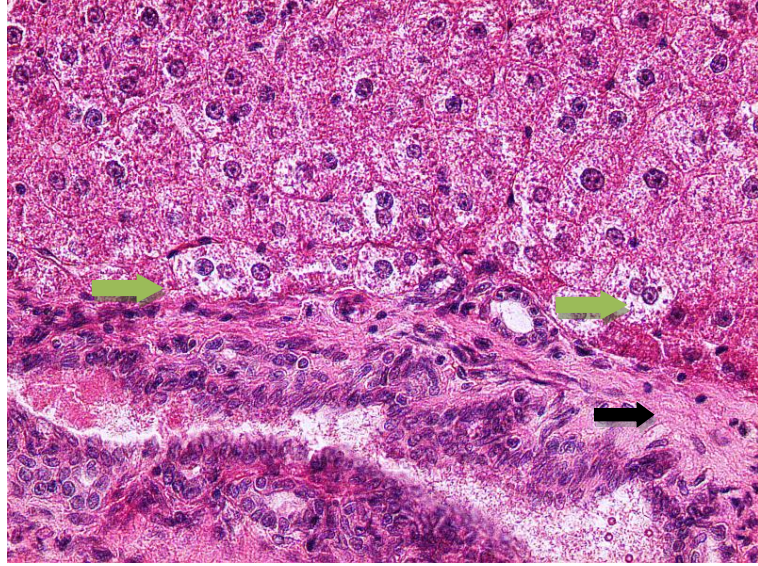
Şekil 3.13 YFMŞ uygulama grubu erkek sıçanda karaciğerde sinüzoidal dejenerasyon (H&E,X200).





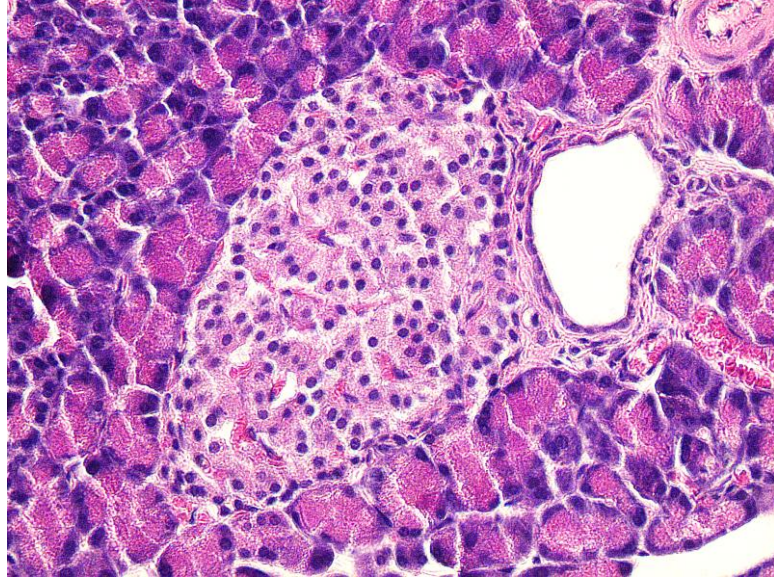
Şekil 3.14. YFMŞ uygulama grubu dişi sıçanda mononükleer hücre infiltrasyonu ➡ ve sitoplazmik erime ➡ (H&E,X200).



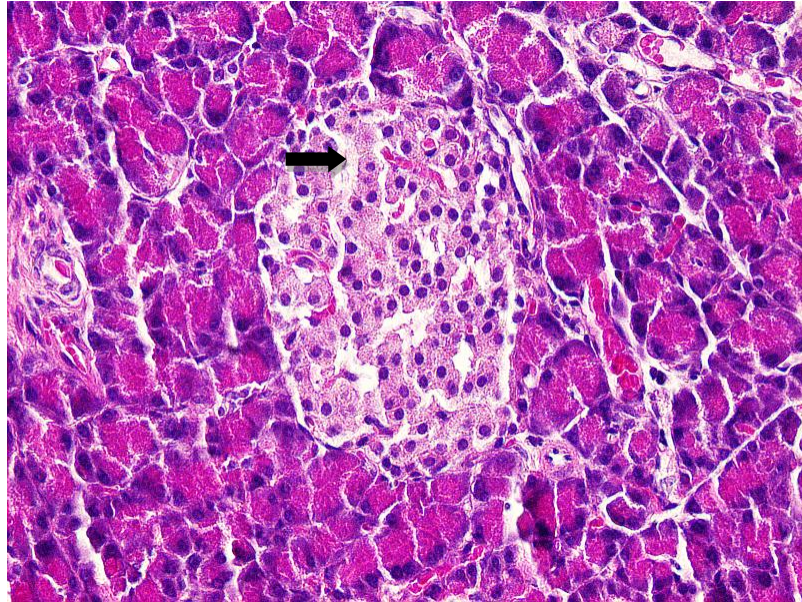
Şekil 3.15.YFMŞ uygulama grubu erkek sıçanda ödem  ve  sinüzoidal dejenerasyon



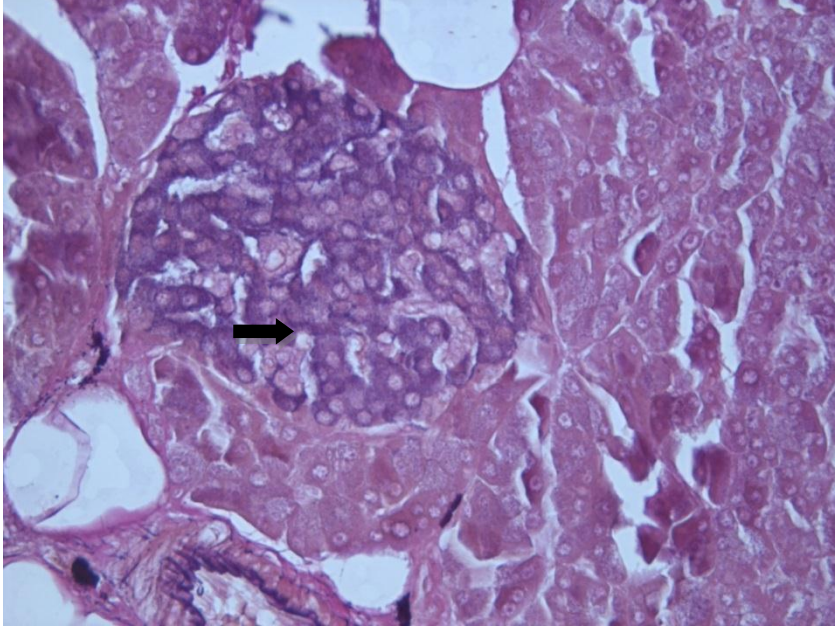
Şekil 3.16. Sukroz uygulama grubu erkek sıçana ait karaciğer dokusunda mononükleer infiltrasyonu  ve sitoplazmik erime  (400x).



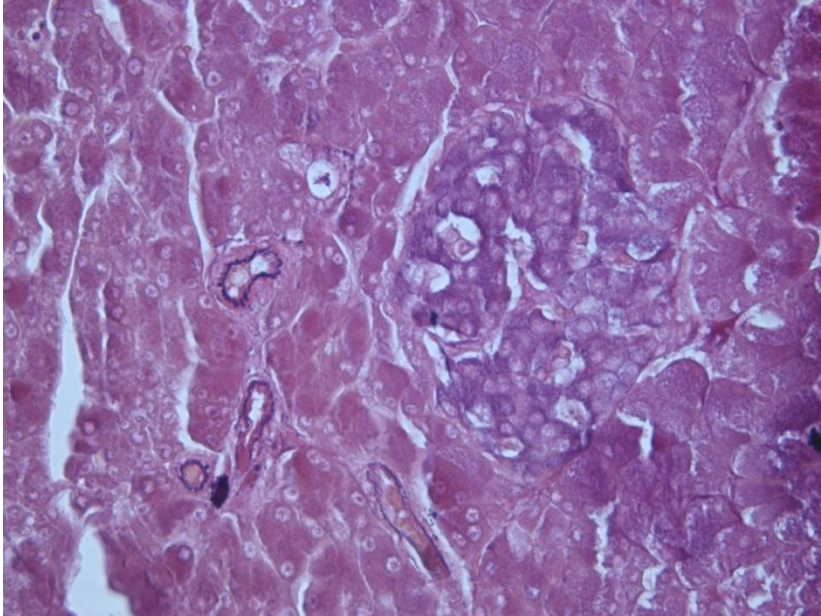
Şekil 3.17. Kontrol grubuna ait pankreasın histolojik görüntüsü H&E boyası (400x).



Şekil 3.18. YFMŞ erkek grubuna ait pankreas dokusundaki Langerhans adacıklarında dejenerasyon (➡) H&E boyası 400x.



Şekil 3.19. Sukroz erkek grubuna ait pankreasta beta hücrelerinin histolojik yapısı (➡) Aldehit fuksin boyası 400x



Şekil 3.20. YFMŞ erkek grubuna ait pankreasta beta hücrelerinin histolojik yapısı Aldehit fuksin boyası,400x

4.TARTIŞMA/SONUÇ

Obezite, diyabet ve bu hastalıklarla bağlantılı diğer kronik rahatsızlıkların son yıllarda hızla artış göstermesi bu yaygınlıkla doğru orantılı olarak artan bilinçsizce besin tüketimi ve belli başlı bazı besin bileşenlerine de dikkat çekmiştir. Özellikle hazır gıdaların içeriğinin değişerek şeker oranının son yıllarda hızla artması endişe uyandırmaktadır [82]. Gıdalara eklenen rafine şekerlerin insan sağlığını olumsuz etkilediği ve vitamin, mineral, esansiyel yağ asitleri gibi sağlık için gerekli besin bileşenlerinin aksine tüketiminin fazladan kalori alımına neden olduğu son yıllarda birçok kaynak tarafından benimsenen ortak görüştür [5]. Ancak aşırı şeker tüketimiyle birlikte fazladan kalori alımının tetiklediği kilo artışı ve obeziteye ek olarak çağın en yaygın hastalıklarından biri olan ve metabolik sendrom adı altında toplanan bir takım kronik sağlık problemleri de ortaya çıkmaktadır. Amerikan Kalp Derneğinin yayınladığı bilimsel bildirimde rafine şekerler ve dolayısıyla bu sağlık problemlerinin en büyük kaynağı olarak şekerle tatlandırılmış hazır içecekler gösterilmekte ve tüketiminin sınırlandırılması önerilmektedir. Rafine şeker türlerinden en yaygın kullanılan ve sofrada şeker olarak bilinen sukrozun son yıllarda yerini YFMŞ almıştır ve piyasadaki birçok hazır gıda ve özellikle de en bilinen meyve suyu ve kola markalarında yüksek oranda kullanılmaktadır. Bu tür içeceklerin yüksek oranda YFMŞ içeriğinin ve tüketilme miktarlarındaki artışın obeziteyle birlikte tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini de arttırabileceği, insülin direncine ve β hücrelerinde hasara neden olabileceği savunulmaktadır. YFMŞ tüketiminin artması içeriğindeki fruktozun da tüketimini arttırmakta, bu artışın dislipidemi ve lipogenezde artışa ve kan basıncında yükselmeye neden olacağı ifade edilmektedir [38].

Doğal halde meyve ve sebzelerde bulunan fruktozun metabolizmasının ve aşırı tüketimi sonucu insan sağlığına etkilerinin incelendiği çalışmalar olmakla birlikte YFMŞ'nun kullanıldığı ve sukrozla karşılaştırılarak incelendiği çalışmalar yeterli sayıda bulunmamaktadır.

Bu çalışmada süresi 90 gün olarak belirlenen deneyde, dişi ve erkek sıçanlar kullanılarak her iki cinsiyette YFMŞ ve sukrozun subkronik etkilerinin karşılaştırılarak incelenmesi amaçlanmıştır. Böylelikle günlük yaşamda yaygın olarak tüketilen gazlı içecekler ve meyve suları başta olmak üzere hazır gıdaların tüketimini sınırlandırmak için veri sağlamak ve yapılacak diğer çalışmalara katkıda bulunmak hedeflenmiştir.

Çalışmada sıçanlara verilen içme suları ,%15 oranında sukroz ve YFMŞ-55 içecek şekilde karıştırılarak verilmiştir. YFMŞ-55, dünyada en çok tüketilen meyve suyu ve kola markalarında kullanılan YFMŞ' nin en yaygın türü olması sebebiyle tercih edilmiştir. Hazırlanan içme suyu, YFMŞ-55 in kullanıldığı içeceklerdeki tatlandırıcı oranlarının %7 ile %15 arasında değişmesi nedeni ile bu oranlarda hazırlanmıştır ve yapılan daha önceki çalışmalar göz önüne alınarak hayvanların yiyecek ve içeceklerine bir sınırlama koyulmayıp *ad libitum* beslenmeleri sağlanmıştır [7].

Deney süresince kontrol, sukroz ve YFMŞ gruplarındaki sıçanların tükettikleri besin ve su miktarları günlük olarak vücut ağırlıkları ise haftalık olarak ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Dişi ve erkek sıçanlardan elde edilen sonuçlar cinsiyete bağlı olarak birbirinden farklılık gösterdiği için daha önceki çalışmalara benzer şekilde gruplar karşılaştırılırken her cinsin kendi içinde değerlendirilmesi yapılmıştır.

Grupların yem ve su tüketimleri incelendiğinde kontrol grubuna kıyasla, sukroz ve YFMŞ gruplarında yer alan sıçanların daha az yem tükettiği, su tüketiminin ise daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumda %15lik çözelti halinde sukroz ve YFMŞ ile hazırlanan suların, sıçanların enerji ihtiyacının büyük kısmını karşıladığı ve yem tüketimini azalttığı sonucuna varılabilir. Jurgens ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde % 10 ve %15 oranında hazırlanmış sukroz ve fruktoz çözeltisi verilen farelerin yem tüketiminde azalma görülmüştür ve bu sonuç, farelerin toplam enerji alımını dengelemek için yemden aldıkları enerji miktarını düşürdükleri şeklinde yorumlanmıştır [81]. Bu çalışmanın sonuçları da sıçanların yem tüketimindeki azalma sonuçları ile örtüşmektedir. YFMŞ ve sukrozla hazırlanmış içme sularıyla beslenen gruplarda kontrol gruplarına göre daha yüksek oranda su tüketimi görülmüştür. Ackroff ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sıçanlara

içecek olarak ayrı ŐiŐelerde YFMŞ ve sukrozla hazırlanan sulara ek olarak normal içme suyu da verilmiş ve sıçanların içecek tercihleri incelenmiştir [83]. Sonuçta YFMŞ ve sukroz gruplarının içecek tüketimeinin fazla olmasına rağmen normal su tüketimeinin yok denecek kadar az olduğu görülmüştür. Ayrıca YFMŞ ve sukrozun beraber verilmesi sonucunda da YFMŞ'li su tüketimeinin sukrozlu su tüketimeine göre fazla olduğu görülmüştür. Araştırmacılar bu durumu, fruktozun yüksek oranda tatlılığının bir sonucu olarak sukroz ve YFMŞ'nin özellikle de sukroza kıyasla daha yüksek oranda fruktoz içeren YFMŞ nin sıçanlara daha cazip geldiği Şeklinde yorumlamıŐlardır. Buna ek olarak YFMŞ nin sukrozdan farklı olarak içerdiği az miktarda polisakkaritin sıçanların YFMŞ tercih etmelerine neden olacak Şekilde tat almalarını etkilediği ifade edilmiştir [84]. Bu çalışmada ise kafeslerde sıçanlara tek içecek olarak normal su, YFMŞ ya da sukrozlu su verilmiş olmasına rağmen YFMŞ ve sukroz gruplarının su tüketimi kontrol grubunun çok üzerindedir. Bu durum sıçanlarda Şekerin tetiklediği susuzluğun ve su ihtiyacının, yine tek seçenek olan Şekerli suyla giderilmeye çalıŐıldıėı ve bunun sonucu olarak Şekerli su tüketimeinin de arttığı Şeklinde yorumlanabilir. Celec ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada da bizim elde ettiğimiz sonuçlara benzer Şekilde kola türevi içeceklerin herhangi bir sınırlama olmadan verildiği sıçanlarda normal su verilen sıçanlara kıyasla günlük su tüketimeinin yaklaşık üç kat daha fazla olduğu görülmüştür [85].

Deney sonunda üç grubun vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında sukroz ve YFMŞ gruplarında hem dişi hem erkek sıçanların kontrol grubuna göre vücut ağırlığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sıçanların başlangıç ve bitiŐ ağırlıkları arasındaki farklılık göz önüne alındığında özellikle erkek sıçanlarda hem sukroz hem YFMŞ gruplarında anlamlı bir artış görülmüştür. Light ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8 hafta boyunca sıçanlara %13 lük çözelti halinde glukoz, fruktoz, sukroz ve YFMŞ-55 verilmiş ve sonuçta sukroz grubunda kontrole göre vücut ağırlığında anlamlı artış olmazken YFMŞ grubunda anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir [7]. Bu artışın sebebi olarak YFMŞ'nun sukroza göre daha yüksek oranda fruktoz içermesi ve fruktozun yağ asitlerine dönüŐerek yağ depolanması ve yağlanmayı hızlandırması gösterilmiştir.

Beden Kitle İndeksi (BKİ), obezite tanısının konulması için kullanılan uygulamalar içinde en yaygın olan yöntemdir. İnsanlar için vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun karesine(m²) bölünmesine göre hesaplanır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) ,BKİ'ne göre yaptığı sınıflandırmada (≤ 16 - ≥ 40 kg/m²) bireylerde obezite saptanabilmektedir. Okul çağındaki 12-16 yaş bireylerle yapılan bir çalışmanın sonucunda hazır meyve suyu tüketiminin ve BKİ artışının doğru orantılı olduğu gösterilmiştir [86]. Sıçanlarda BKİ, g/cm² cinsinden ölçülerek hesaplanır. Deneyin başında ve sonunda üç grup için ölçülen BKİ değerleri karşılaştırıldığında, YFMŞ grubunun BKİ değerlerinin süre sonunda diğer gruplara göre belirgin biçimde arttığı gözlenmiştir. Sıçan BKİ değerleri için bir sınıflandırma yapmak mümkün olmasa da bu sonuçlara göre YFMŞ grubundaki sıçanların obeziteye daha yatkın olduğu söylenebilir.

Sıçanların açlık şekerleri (kan glukoz düzeyleri) iki haftada bir 4-6 saat aç bırakılan hayvanların kuyruklarından alınan kandan şeker ölçer aletle ölçülmüştür [87]. Sonuçta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ve değerler normal açlık kan şekeri referans (50 –125 mg/dl) sınırları içindedir [88].

Sukrozun ve YFMŞ' nin bileşenleri olan glukoz ve fruktozun metabolizmaları karaciğerde gerçekleşmektedir [27]. Deney sonunda elde edilen serum örneklerinde karaciğer hasarında biyokimyasal belirteç olarak kullanılan Alaninaminotransferaz (ALT; glutamat-piruvattransaminaz, GPT olarak da adlandırılır) ve aspartataminotransferaz (AST; glutamat-oksalasetat transaminaz, GOT olarak da adlandırılır) enzim aktiviteleri incelenmiştir. ALT ve AST çeşitli toksisite ve enfeksiyonların neden olduğu kalp ve karaciğer hasarlarının tanısında önemlidir ve hücre hasarının belirteçleri olarak hastalık durumlarında yükselir [16]. Bu çalışmada kontrol, sukroz ve YFMŞ gruplarında sıçanların serum ALT ve AST değerleri karşılaştırıldığında, sukroz ve YFMŞ gruplarında kontrol grubuna göre her iki enzim değerlerinde artış olduğu saptanmıştır. YFMŞ grubunun da sukroz grubuna göre daha yüksek değerlerde olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar hem sukrozun hem de YFMŞ'nin karaciğerde hasara sebep olduğu şeklinde yorumlanabilir. Figlewicz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada haftada 3 gün %15 lik çözelti halinde YFMŞ uygulamasının erkek sıçanlarda serum ALT değerlerini

yükseltiltiği saptanmıştır [4]. Figlewicz ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada karaciğer histolojisinde belirgin bir steatoz ya da fibrozis görülmemesine rağmen fruktoz tüketiminin karaciğerde ufak da olsa bir hasara neden olduğu ve ALT değerlerindeki yükselmenin sebebinin bu hasar olabileceği bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada yüksek yağ içeren bir diyetle ek olarak yüksek fruktozlu içme suları eklendiğinde karaciğerde yağlanmaya ek olarak ALT ve AST değerlerinde artış olduğu bildirilmektedir [89].

Bu çalışmada sıçanların karaciğer dokuları histolojik olarak incelendiğinde, sukroz ve YFMŞ gruplarında sinüzoidal dejenerasyon, ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonu saptanmıştır. Bu sonuçlara göre karaciğer hasarının hem sukroz hem de YFMŞ tüketimi sonucunda olduğu düşünülmektedir. Bu durumda hem fruktozun hem de glukozun fazla tüketimlerinin, metabolizmalarının gerçekleştiği karaciğer dokusunu olumsuz etkilediği sonucuna varılabilir.

Fruktozun, insülin direnci ve tip 2 diyabetle olan ilişkisine yönelik yapılan çalışmalardan elde edilen birtakım sonuçlar olsa da, insülinin salgılandığı pankreasa ve pankreatik β hücrelerine olan doğrudan etkisiyle ilgili yeterli çalışma yoktur. Karbohidrat oranı yüksek beslenmenin pankreasta dejenerasyona ve insülin hormonunun salgısında düzensizliklere neden olabileceği bilinmektedir. Çalışmamızın sonucunda YFMŞ ve sukroz grubu sıçanların pankreas dokularında minimal dejenerasyonlar görülmüştür. Ancak bu hasar ileri düzeyde değildir ve beta hücrelerinin yapısında gruplar arasında belirgin bir farklılık görülmemiştir. Bu sonuca göre bu deneyde uygulanan sukroz ve YFMŞ'nin pankreasta ileri düzeyde hasar yaratmadığı söylenebilir.

Glukoz ölçümleri insülin hassasiyeti ve diyabet tanısının konulması için önemli bir parametredir. Serumda ölçülen glukoz değerlerinde dişi sıçan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Erkek sıçanlarda ise serum glukoz değerlerinin hem sukroz hem de YFMŞ grubunda arttığı görülmüştür, bu artış sukroz grubu erkek sıçanlarda en yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Collino ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı ve 30 hafta süren bir çalışmada %15 YFMŞ-55 ile beslenen farelerin serum glukoz değerlerinde kontrol grubuna göre belirgin bir artış görülmüştür [82]. Fruktozun

glukozun emilimine yardımcı olduğu, kısa süreli ve/veya düşük oranda tüketiminin kandaki glukoz oranını düzenleyici etki gösterebileceği, uzun süreli maruziyette ise kandaki glukoz değerlerinde yükselme olabileceği savunulmaktadır [5]. Collino ve arkadaşlarının kronik etkinin incelendiği çalışması bu görüşü desteklemektedir. Bu çalışmada ise YFMŞ grubunda sukroza göre daha düşük kan glukoz değerleri elde edilmiştir ve Collino'nun çalışması ile örtüşmektedir.

Trigliseritler insanda depo yağın en büyük bileşenidir ve büyük oranda karaciğerde sentezlenir. Trigliseritlerin kandaki oranının artması diğer lipoprotein seviyelerinde de anormalliklere ve koroner kalp rahatsızlıkları gibi hastalıklara neden olabilmektedir. Fruktozun metabolizması sonucu yağ asidi sentezini ve trigliserit oluşumunu hızlandırdığı ve yüksek oranda tüketiminin hipertrigliseridemiyle sonuçlanabileceği bilinmektedir [36]. Bu çalışmada hem sukroz hem YFMŞ grubu sıçanlarda serum trigliserit seviyelerinde kontrol grubundaki sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar yapılan diğer çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. Hem kısa süreli hem de uzun süreli çalışmalarda fruktoz oranı yüksek beslenme sonucunda kandaki trigliserit seviyelerinde artış olduğu göstermektedir. Sharabi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3 hafta boyunca yüksek fruktoz alan sıçanlarda plazma trigliserit seviyelerinde yükselme görülmüştür [90]. 6-7 ay süreyle YFMŞ verilen başka bir çalışmada da benzer şekilde sıçanlarda hipertrigliseridemi oluşumu gözlenmiştir [50]. Bu çalışmada 90 gün süreyle hem sukroz hem de YFMŞ ile beslenen sıçanlarının trigliserit değerlerinde artış saptanmıştır.

Üre ve kreatinin ölçümleri, böbrek hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemlidir. Serbest kreatin ve kreatin fosfatın dehidratasyonuyla oluşan kreatinin değerlerinin yükselmesi böbrek fonksiyonlarında azalmanın belirtisi olmakla birlikte, hepatit, siroz ve karsinoma gibi hastalıklarda da yükselebilir. Çalışmamızda kreatinin seviyelerinde gruplar arasında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir. Bu durum subkronik sukroz ve YFMŞ uygulamasının böbrek ve fonksiyonlarında ileri derece bir hasar oluşturmadığının göstergesi olarak kabul edilebilir. Protein katabolizmasının bir ürünü olan üre karaciğerde oluşur, böbrekler yoluyla atılır ve klinikte özellikle böbrek fonksiyon testinde kullanılır.

Böbrek yetmezliği durumunda artan üre miktarı karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi durumlarda azalma gösterir. Sukroz ve YFMŞ gruplarına ait sıçanların üre değerlerinde kontrol grubuna göre azalma söz konusudur. Sukroz grubunda her iki cinste de anlamlı olan azalma YFMŞ grubu erkek sıçanlarda istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmaya benzer şekilde yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca şekerle tatlandırılmış kola benzeri içeceklerle beslenen erkek sıçanların deney sonunda üre değerlerinde azalma olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar bunun nedeninin sıçanların standart yemle aldıkları protein miktarının azalması olabileceğini savunmuşlardır [85]. Çalışmamızda hem sukroz hem de YFMŞ gruplarına ait sıçanların yem tüketimleri kontrol gurubuna kıyasla daha dūřüktür, serum üre değerlerinin dūřük olması da karaciğerdeki hasarla beraber yemle protein alımının azlığına da işaret eder ve dolayısıyla üretilen üre miktarının azalması beklenir.

Ürik asit, asıl olarak pürin ve pirimidin nükleotidlerin yıkımıyla oluşan ancak fruktozun karaciğerdeki metabolizması sırasında ortaya çıkan bir yan üründür. Fruktozun fruktokinaz enzimiyle hızlı bir şekilde fruktoz-1- fosfata dönüşümü sırasında ATP' nin de tüketimi hızlanır ve fosfat gruplarının kaybıyla ilk önce ADP, ardından AMP oluşur. AMP ise önce IMP'ye ardından sırasıyla inozine, hipoksantine, ksantine ve sonuç olarak ürik aside dönüşür. Plazma ve serum ürik asit değerlerinin yüksek fruktozlu beslenme sonucunda arttığı ve kalp hastalıkları, hipertansiyon, gut, böbrek taşı gibi ürik asit metabolizmasıyla ilgili hastalıklarla da ilişkili olduğu bilinmektedir. NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)'nin yaptığı araştırmada da şekerle tatlandırılmış içeceklerin kandaki ürik asit seviyelerinde artışa neden olabileceği rapor edilmiştir. Bu çalışmada sukroz ve YFMŞ gruplarına ait sıçanlarda ürik asit seviyelerinin kontrol grubuna göre artmıştır fakat bu artış sadece dişi YFMŞ grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Adipositlerde üretilen ve hipotalamustaki reseptörler üzerinde iştah azaltıcı etki gösteren leptin hormonu 167 aminoasit kalıntılı küçük bir proteindir. Leptinin, vücut ağırlığı belli bir değeri aştığı zaman beslenme davranışını inhibe eden ve enerji tüketimini arttıran bir geri-besleme faktörü olduğu kabul edilir. Leptin asıl olarak adipositlerde üretilmesine karşın çok az düzeyde incebağırsak epitel hücrelerde ve plasentada da üretilebilir. Leptin reseptörü başlıca beslenme

davranışını düzenlediği bilinen beyin bölgelerinde (hiptalamusun arkuat, ventromediyal ve dorsamediyal çekirdeğindeki nöronlarda) ve çok daha düşük düzeylerde adrenal korteks hücrelerinde ve pankreasın β hücrelerinde ifade edilir. Leptinin hipotalamustaki reseptörüyle etkileşimi, iştahı etkileyen sinyallerin salıverilmesini etkiler [16]. Leptinin üretiminin ve etkisinin insülin hormonunun aracılığıyla düzenlendiği bilinmektedir. Fruktozun, glukozun aksine kandaki insülin düzeyini etkilemediği ve tüketiminin glukozla kıyasla leptin düzeylerinde yükselmeye sebep olmayacağı öne sürülmektedir. Fruktoz tüketiminin sebep olduğu leptin düzeylerindeki azalmanın, besin tüketiminin artmasına bağlı enerji alımını artırarak kilo alımıyla sonuçlanabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada glukoz içeren öğün ve fruktoz içeren öğün sonrası ölçülen leptin değerleri karşılaştırıldığında fruktozlu öğün sonrası leptin düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir [52].

Bu çalışmada fruktozun leptin düzeyine olan etkisini saptamak amacıyla deney sonunda kontrol, sukroz ve YFMŞ gruplarına ait sıçanların plazmalarında leptin değerleri ölçülmüştür. Sonuçta YFMŞ ve sukroz gruplarında kontrol grubuna göre leptin seviyelerinde anlamlı bir artış görülmüştür. YFMŞ grubunda sukroz grubuna göre de yüksek değerler elde edilmiştir. YFMŞ grubunun vücut ağırlığı en yüksek grup olduğu göz önüne alındığında iştahı baskılayan leptin hormon değerlerinin de en düşük olması beklenebilir. Ancak adipositlerden salgılanan leptinin, vücuttaki yağ kütlesiyle orantılı olarak arttığı ve bir gen eksikliği olarak bulunmadığı durumlar haricinde kilolu bireylerde normal bireylere göre daha yüksek seviyelerde bulunduğu bilinmektedir [91]. Fruktozun akut alımları dışında yapılan bazı orta ya da uzun süreli çalışmalarda tüketimi sonucunda leptin düzeylerinde yükselme olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada 4-6 hafta boyunca yüksek fruktozla beslenen sıçanların leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek değerlerde olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar, uzun süreli fruktoz alımının leptin salınımında etkili olduğu ve kandaki düzeyini arttırdığı sonucuna varmışlardır [92]. Leptin salgı mekanizmasının kilo artışı üzerindeki etkisi düşünüldüğünde en yüksek vücut ağırlığına sahip grup olan YFMŞ grubunun yüksek leptin seviyeleri, çalışmamızın subkronik bir çalışma olmasının sonucu olarak düşünülebilir. Kilo artışının sebebi ise leptin düzeylerinden bağımsız şekilde fruktozun metabolizması sonucu artan trigliserit

düzeyleri ve lipogeneze bağlı yağlanma kaynaklı olduğu şeklinde yorumlanabilir.

İnsülin hormonu pankreastaki langerhans adacıklarından salgılanan en önemli hormonlardan biridir. Adacıkların salgıladığı hormona göre değişen hücre tiplerinden β hücreleri insülin salınımından sorumludur. İnsülin salgısı besin alımı ile ilişkili bir geri bildirim ile ayarlanır. En önemli uyarıcısı glukoz olmakla birlikte aminoasitler ve trigliseritler de insülin salınımını etkiler. Özellikle karbohidrat bakımından zengin olan bir öğün sonrasında kandaki glukoz seviyesinin artması insülin salınımını uyarır. İnsülin, glukozun kas, yağ ve karaciğer dokuları tarafından alınımını ve depolanmasını sağlar. Kandan glukozun alınması sonucunda derişimi normal düzeye düşer ve insülin salgılanması yavaşlar. İnsülin salgılanması sonucu ortaya çıkan diabetes mellitus hastalığının iki tipinden birincisi pankreastan insülin salgılanmasındaki eksiklik sonucu ortaya çıkar. Tip iki diyabet ise insülin bağımsız diyabet olarak bilinir ve dokuların insüline duyarlılığının azalması sonucu oluşur. Fruktozun insülin direnciyle ve diyabetle olan ilişkisi halen tartışma konusudur. Fruktozun taşıyıcı sistemi GLUT5'in, pankreastaki β hücrelerinde az miktarda bulunması nedeniyle fruktoz tüketiminin glukozun aksine insülin salınımını tetiklemediği bilinmektedir [5]. Bu durum diyabet hastaları için fruktozu önerilebilir bir besin olarak gösterse de bazı uzun süreli hayvan çalışmalarında fruktoz tüketiminin insülin direncini arttırdığı, glukoz toleransını bozduğu ve hiperinsülinemiye neden olduğu gösterilmiştir ve YFMŞ' nin sukrozdan yüksek fruktoz oranının insülin salgı mekanizmasında bozukluklara neden olduğu düşünülmektedir. Kontrol, sukroz ve YFMŞ gruplarının plazma insülin düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak YFMŞ grubunun değerlerinin az da olsa yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda sukroz ve YFMŞ nin insülin değerlerinde benzer etkiler gösterebileceği bulunmuştur. Gönüllü erkek bireylerle yapılan bir çalışma sonucunda sukroz ve YFMŞ içeren içeceklerin tüketimi sonrasında plazma insülin değerlerinde bu çalışmadaki gibi anlamlı bir fark görülmediği bildirilmiştir [93]. İnsülinin salgı mekanizmasının leptinle benzer şekilde çalıştığı plazma insülin düzeylerinin adipoz doku kitlesi arttığı zaman yükseldiği bilinmektedir [94]. YFMŞ grubunun insülin değerlerinin az da olsa diğer

gruplardan yüksek olmasının, bu grubun adipoz doku seviyesinin en yüksek olmasının bir sonucu olduğu söylenebilir. Çünkü çalışmamızda aşırı olmamakla birlikte vücut ağırlık artışı saptanmıştır ve YFMŞ grubunun vücut ağırlıkları diğer gruplara göre yüksektir.

Histolojik incelemeler ve kan analizleri sonucunda, YFMŞ ve sukrozun, minimal değişimlerle beraber vücutta birbirine benzer etkilere sebep olduğu saptanmıştır. YFMŞ' nin fruktoz oranının (%55) sukrozdan (%50) yüksek olmasına rağmen her iki besinin de fruktoz oranı yüksektir ve normal bir bireyin doğal gıdalarla alabileceği fruktoz miktarından fazladır. Sonuçlarda fruktozun özellikle karaciğerdeki olumsuz etkileri ve lipogenez mekanizmasında neden olduğu değişiklikler görülmektedir.

Gıdalarla beraber alınan şeker formlarının sağlığa zararları bilimsel çevrelerde yoğun tartışmalara neden olmaktadır. Aşırı şeker içeren hazır yiyecek ve içeceklerin üretimi ve satışı hem dünyada hem de ülkemizde günden güne artmaktadır. Bu ürünlere ulaşımın kolaylığı neticesinde özellikle çocukların beslenme alışkanlıklarında ilerde sağlık problemlerine yol açabilecek ciddi değişiklikler olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Kalp Birliği gibi kuruluşlar şekerin sağlığa olası zararları hakkında hemen her gün yeni çalışmalar ve sonuçlar elde etmekte ve tüketimine sınır koyulması gerektiği konusunda bildiriler yayınlamaktadır. Rafine şekerlerin yüksek oranda bulunduğu yiyecek ve içeceklerin global sağlık problemleri olan obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve çeşitli kanser türleri üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Rafine şekerlerin en yüksek oranda tüketilen türü olan fruktoz; meyve, sebze ve bal gibi doğadan elde edilen besinlerde bulunması nedeniyle bazı bilim çevreleri tarafından zararsız olarak öne sürülmekte ancak YFMŞ ve sukroz gibi kaynaklardan alındığında hastalık riskleri artmaktadır. Fruktoz tüketiminin diğer karbohidrat türlerine göre kanser riskini % 4-5 oranında arttırdığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [77].YFMŞ ve sukrozun etkileri birbirinden çok farklı olmamakla birlikte, şekerin bu iki türünü içeren yiyecek ve içeceklerin tüketimi ilerde ciddi hastalıklara neden olabilecek sağlık sorunlarına yol açacaktır.

Elde edilen veriler sonucunda, içme sularındaki çözültü oranları ve uygulama süresi göz önüne alınarak bu deneyde sıçanlara uygulanan YFMŞ ve sukrozun doğrudan obezite veya diyabete neden olduğunu söylemek doğru olmasa da insülin direnci, dislipidemi, hiperürisemi, hipertrigliseridemi gibi metabolik sendrom semptomlarını tetikleyebileceği sonucuna varılabilir.

Bu konuda daha kapsamlı veriler elde edebilmek için uzun dönemli, farklı miktarda şeker ve şekerli ürünlerin tüketiminin karşılaştırıldığı ve fruktozun etki mekanizmasının daha iyi açıklanmasına yönelik yeni çalışmaların yapılması gerektiği önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Healy, A.M., Artificial Sweeteners and High-fructose Corn Syrup: Effects on Diabetes and Weight, *Integrative Medicine Alert* , 16, 114-119, **2013**.
- [2] Cozma, A.I., Sievenpiper, J.L., The Role of Fructose, Sucrose, and High-fructose Corn Syrup in Diabetes, *US Endocrinology* , 9,128–38, **2013**.
- [3] Parker, K., Salas, M., Nwosu, V.C., High fructose corn syrup: Production, uses and public health concerns, *Biotechnology and Molecular Biology Review* ,5, 71–78, **2010**.
- [4] Figlewicz, D.P, Ioannou, G, Bennett, Jay J, Kittleson, S, Savard, C., Roth C.L. Effect of moderate intake of sweeteners on metabolic health in the rat, *Physiol Behav*,98, 618-624, **2009**.
- [5] Gaby, A.R. Adverse effects of dietary fructose. *Alternative Medicine Review*,10, 294-306. **2005**.
- [6] Le, M.T, Frye, R.F., Rivard C.J, Chengc ,J, McFannnd, K.K., Segal, M.S. Johnson R.J.,Johnson, J.A, Effects of high-fructose corn syrup and sucrose on the pharmacokinetics of fructose and acute metabolic and hemodynamic responses in healthy subjects, *Metabolism - Clinical and Experimental* ,61, 641– 651,**2012**.
- [7] Light, H.R, Tsanzi, E, Gigliotti, J., Morgan, K, Tou, JC. The type of caloric sweetener added to water influences weight gain, fat mass, and reproduction in growing Sprague Dawley female rats. *Exp Biol Med* 234:651–61,**2009**.
- [8] Monsivais, P., Perrigue, M.M, Drewnowski A Sugars and satiety: does the type of sweetener make a difference? ,*American Society for Clinical Nutrition* ,86, 116-123. **2007**.
- [9] Anderson, H. G. Sugars and health: A review. *Nutrition Research*, 17, 1485–1498, **1997**.
- [10] Varzakas.T Labropoulos. A, Anestis. S, Sweeteners: Nutritional Aspects, Applications, and Production Technology,**2012**
- [11] O'Brien-Nabors,L., Alternative Sweeteners, Fourth Edition,**2012**.

- [12] Özcan, S.. Modern Dünyanın Vazgeçilmez Bitkisi Mısır:Genetiği Değiştirilmiş (Transgenik) Mısırın Tarımsal Üretime Katkısı. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi, 2,1-34, **2009**.
- [13] High-Fructose Corn Syrup ,Grocery Manufactureres Association:Science Policy Paper, **2008**.
- [14] Palmer, T.J. Nutritive Sweeteners from starch. In Nutritive sweeteners, *London: Applied Science Publishers*. 83–108. **1982**.
- [15] Huberlant, J., Sucrose: Properties and Determination,*Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition* , 5636–5641,**2003**.
- [16] Nelson, D.L., Cox M.M., *Lehninger Biyokimyanın İlkeleri*, Palme yayıncılık ,Ankara,**2005**.
- [17] Yudkin ,J. Pure, White and Deadly. London: Penguin Books; **1986**.
- [18] Hanover, L.M, White, J.S.,Manufacturing, composition, and application of fructose.Journal of Clinical Nutrition ,58, 724-732,**1993**.
- [19] White. J.S.,Straight talk about high-fructose corn syrup: what it is and what it ain't.,*American Society for Clinical Nutrition* ,88,1716–1721, **2008**.
- [20] Tappy, L., Le K.A., Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity. *Physiology*, 90, 23-46,**2010**.
- [21] Malik, V.S., Popkin. B,M, Bray,G.A., Sugar-Sweetened Beverages, Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease Risk. *Circulation* 121,1356-1364, **2010**.
- [22] Gürdöl F., Ademoğlu, E.,Biyokimya, 1. baskı. Nobel tıp kitabevleri. İstanbul ,**2006**.

- [23] Jones, J.M., Dietary Sweeteners Containing Fructose: Overview of a Workshop on the State of the Science, *The Journal of Nutrition*, 139, 1210–1213, **2009**.
- [24] Moeller, S.M, Fryhofer, S.A., Osbahr 3rd, AJ, Robinowitz, C.B. ,The effects of high fructose syrup. *American Journal of Clinical Nutrition*,28,619–26 **2009**.
- [25] Southgate, D. ,Digestion and metabolism of sugars. *American Journal of Clinical Nutrition*, ,62, 203-211, **1995**.
- [26] White, J.S, High fructose corn syrup and sucrose: reassuring similarities and complementary differences.,*White Technical Research*,**2004**.
- [27] Mayes, P.A., Intermediary metabolism of fructose. *American Journal of Clinical Nutrition*, 58, 754-765 **1993**.
- [28] Semenza, G., Kessler, M., Hosang, M., Weber.,J., Schmidt U., Biochemistry of the Na⁺, D-glucose co-transporter of the small intestinal brush-border membrane. *International Journal of Biochemistry, Biophysics and Molecular Biology*, 779, 343-79. **1984**.
- [29] Groff ,J.L., Gropper ,S.S. Advanced nutrition and human metabolism third ed.,70-105. **1998**.
- [30] Forbes ,A.L, Bowman, B.A., Health aspects of dietary fructose, *American Journal of Clinical Nutrition*, 58,721-832, **1993**.
- [31] Riby ,J.E, Fujisawa, T. ,Fructose absorption. *American Journal of Clinical Nutrition*, , 58 ,748-753, **1993**.
- [32] Inukai, K., Katagiri H., Takata K., Asano, T., Anai, M., Ishihara H., Nakazaki M, Kikuchi M., Yazaki,Y., Oka,Y., Characterization of rat GLUT5 and functional analysis of chimeric proteins of GLUT1 glucose transporter and GLUT5 fructose transporter. *Endocrinology*, 136, 4850-4857. **1995**
- [33] Heinz ,F., Lamprecht ,W., Kirsch ,J., Enzymes of fructose metabolism in human liver. *J Clin Invest* 47, 1826–1832, **1968**.

- [34] Iynedjian ,P.B., Mammalian glucokinase and its gene, *Biochemical Journal* 293,1–13, **1993**.
- [35] Hallfrisch,J., Metabolic Effects of Dietary Fructose.,*Faseb Journal* 4,2652-2660,**1990**.
- [36] Havel,PJ., Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev* 63:133–157, **2005**.
- [37] Elliott.S.S., Keim, N.L, Stern J.S., Teff .K., Havel, P.J. Fructose, weight gain, and the insülin resistance syndrome. *American Journal of Clinical Nutrition*, 76, 911–22. **2002**.
- [38] Stanhope, K.L, Schwarz, J.M, Keim, N.L, Griffen ,S.C., Bremer, A.A, Graham JL, Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans, *The Journal of Clinical Investigation*,119,1322–34, **2009**
- [39] Beyer,P.L., Caviar ,E.M., McCallum, R.W., Fructose intake at current levels in the United States may cause gastrointestinal distress in normal adults. *Journal of the American Dietetic Association* 105,1559–1566, **2005**.
- [40] Grant,A. M., Christie, M. R., Ashcroft, S. J.,Insulin Release from Human Pancreatic Islets in Vitro, *Diabetologia* 19, 114–117,**1980**.
- [41] Sato Y., Ito T., Udaka, N.,Immunohistochemical Localization of Facilitated-Diffusion Glucose Transporters in Rat Pancreatic Islets, *Tissue Cell* ,28, 637–643,**1996**.
- [42] Moore,M.C., Mann, S.L, Converse, M., Penaloza, A.,Fructose decreases the glucose and insulin responses to an oral glucose tolerance test (OGTT) in individuals with type 2 diabetes , *Diabetes*, 49,**2000**.
- [43] Basciano,H., Federico,L., Adeli,K, Fructose, insulin resistance, and metabolic, Dyslipidemia, *Nutrition & Metabolism*,2,**2005**.

- [44] Crapo,P.A., Insel,J.I, Sperling,M., Kolterman,O.G. Comparison of serum glucose, insulin and glycogen responses to different types of complex carbohydrates in non insulin dependent diabetic patients, *American Journal of Clinical Nutrition* ,34,184–190, **1981**.
- [45] Koivisto,V.A., Yki-Jarvinen,H., Fructose and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Journal of Internal Medicine*.,233,145–153. **1993**.
- [46] Cohen,A.M, Teitelbaum,A., Rosenman,E,. Diabetes induced by a high fructose diet,*Metabolism*,26,17–24. **1977**.
- [47] Beck-Nielsen,H., Pedersen,O., Lindskov,H.O. Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subjects *American Journal of Clinical Nutrition*.,33,273–278,**1980**.
- [48] Forshee,R., Storey,M., Allison,D., A critical examination of the evidence relating high fructose corn syrup and weight gain. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 47,561-82,**2007**.
- [49] Bray G. Fructose: should we worry? *International Journal of Obesity* ,32,127-131,**2008**.
- [50] Bocarsly,M.E., Powell,E.S., Avena,N.M., Hoebel,B.G., High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: Increased body weight, body fat and triglyceride levels.,*Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* ,97,101-106, **2010**.
- [51] Friedman,J.M, Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutrition Reviews*,56,38-46,**1998**.
- [52] Teff,K.L, Elliott,S.S, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab*;89,2963–72,**2004**.
- [53] Farooqi,.I.S, Keogh,J.M, Kamath S.,Partial leptin deficiency and human adiposity,*Nature*.,414,34–35. **2001**.

- [54] Grant,A. M., Christie,M. R., Ashcroft S. J, Insulin Release from Human Pancreatic Islets in Vitro,*Diabetologia* ,19, 114–117,**1980**
- [55] Metabolik Sendrom Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, **2009**.
- [56] Erkelens,D.W , Insulin resistance syndrome and type 2 diabetes mellitus, *The American Journal of Cardiology*,88,381 – 421,**2001**
- [57] Shanik, M. H., Xu, Y., Dankner, Y., Zick., Y., Krha,J, Roth,J., Insulin Resistance and Hyperinsulinemia, *Diabetes Care*, 31, 262-268,**2008**.
- [58] Thorburn,A.W., Storlien,L.H., Jenkins A.B, Khouri ,S ., Kraegen E.W.,FructoseInduced Invivo Insulin Resistance and Elevated Plasma Triglyceride Levels In Rats, *American Journal of Clinical Nutrition* 49,1155-1163,**1989**.
- [59] Lé, K.A., Faeh, D., Stettler, R., Ith, M., Kreis, R., Vermathen, P., Boesch, C., Ravussin, E., Tappy, L. A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans, *American Journal of Clinical Nutrition*, 84,1374–1379, **2006**.
- [60] Shulman,G.I., Cellular mechanisms of insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*,106,171–176, **2000**.
- [61] Faeh,D., Minehira,K., Schwar,J.M., Periasamy R, Park,S, Tappy L.Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men, *Diabetes*,54,1907–1913,**2005**.
- [62] Reaven,G.M., Lithell H, Landsberg,L., Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system, *The New England Journal of Medicine* 334, 374–381, **1996**.
- [63] Rocchini,A.P., Katch,V., Kveselis,D., Moorehead,C, Martin M, Lampman R, Gregory M. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension*, 14, 367–374, **1989**.

- [64] Baum,M., Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule, *The Journal of Clinical Investigation* 79,1104-1109,**1987**.
- [65] Madero, M., Perez-Pozo, S. E., Jalal, D., Johnson, R.J., Sánchez-Lozada G.L, Dietary Fructose and Hypertension, *Current Hypertension Reports* 13,29–35, **2011**.
- [66] Fox, I. H., John, D., DeBruyne, S., Dwosh, I., and Marliss,E.B, Hyperuricemia and hypertriglyceridemia: metabolic basis for the association. *Metabolism* 34, 741-746,**1985**.
- [67] Reiser, S.,Intestinal digestion of sucrose and absorption of fructose., *The Journal of Clinical Investigation* 11-23,**1987**.
- [68] Schwarz,J.M, Neese R, Shackleton C, Hellerstein MK. De novo lipogenesis during fasting and oral fructose in lean and obese hyperinsulinemic subjects ,*Diabetes* 42, **1993**.
- [69] Kazumi T, Vranic M, Steiner G. Triglyceride kinetics: effects of dietary glucose, sucrose, or fructose alone or with hyperinsulinemia. *The American Journal of Physiology* 250,325–330, **1986**.
- [70] McCullough, A.J., The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Liver Disease* 8,521–33 **2004**.
- [71] Tetri,L.H, Basaranoglu M., Brunt EM, Yerian LM, Neuschwander-Tetri B.A., Severe NAFLD with hepatic necroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high-fructose corn syrup equivalent. *The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* ,295, 987–95. **2008**.
- [72] Ackerman,Z, Oron-Herman, M, Grozovski M, Rosenthal T, Pappo O, Link G, Sela B.A., Fructose-induced fatty liver disease. Hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *Hypertension*.,45,1012–8. **2005**.
- [73] Ballentani,S., Saccoccio,G., Masutti,F.,Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Annals of Internal Medicine* ,132,112–7. **2000**.

- [74] Ouyang, X., Cirillo,P., Sautin Y, Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease, *J. Hepatol*, 48,993–99, **2008**.
- [75] Parks,E.J, Skokan,L.E, Timlin,M.T, Dingfelder CS. Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. *Journal of Nutrition*, 138,1039–1046. **2008**.
- [76] Hui, H.,Huang, D., McArthur D., Nissen,N., Laszlo,G. Boros, Heaney, A.P, Direct Spectrophotometric Determination of Serum Fructose in Pancreatic Cancer Patients, *Pancreas* ,38, **2009**.
- [77] Michaud,D.S, Liu,S, Giovannucci,E, Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *The original Journal of the National Cancer Institute*,94,**2002**.
- [78] Larsson,S.C, Bergkvist,L., Wolk,A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study,*American Journal of Clinical Nutrition* ,84,**2006**.
- [79] Roncal-Jimenez,C.A, Lanaspá,A.M., Rivard,C.J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada,G., Jalala,D., Andres-Hernando, A., Tanabe K, Madero, M., Nanxing Li, Cicerchia,C., McFanna,K., Sautin, Y., Johnson,R.J., Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake,*Metabolism Clinical and Experimental*,601259-1270,**2011**.
- [80] Maiztegui,B, Borelli,M.I, Raschia M.A, Del Zotto H, Gagliardino J.J. ,Islet adaptive changes to fructose-induced insulin resistance: beta-cell mass, glucokinase, glucose metabolism, and insulin secretion, *Endocrinol* 200,139-49. **2009**.
- [81] Jurgens,H., Haass,W., Castaneda,T.R.,Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obesity Research & Clinical Practice*,13, 146–56, **2005**.
- [82] Massimo Collino,M.Elisa Benetti,E.,Mara Rogazzo, M.,Raffaella Mastrocola,R.,Muhammed M. Yaqoob,M.M., Manuela Aragno,M.,Christoph Thiemermann ,C., Fantozzi,R., Reversal of the deleterious effects of chronic dietary HFCS-55 intake by PPAR-d agonism correlates with impaired NLRP3 inflammasome activation, *Biochemical Pharmacology* 85 ,257–264,**2013**.

- [83] Ackroff,K., Sclafani, A., Rats' preferences for high fructose corn syrup vs. sucrose and sugar mixtures *Physiology & Behavior* 102,548–552,**2011**.
- [84] Nissenbaum,J.W, Sclafani A. Qualitative differences in polysaccharide and sugar tastes in the rat: a two-carbohydrate taste model. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* ,11, 187–96,**1987**.
- [85] Celec,P.,Pálffy,R., Gardlík,R., Behuliak, M.,Hodosy,J., Jáni,P., Bozek,P., Sebeková,K., Renal and metabolic effects of three months of decarbonated cola beverages in rats, *Experimental Biology and Medicine*, 235,1321-1327,**2010**.
- [86] Forshee ,R.A, Anderson ,PA, Storey, M.L. The role of beverage consumption, physical activity, sedentary behavior, and demographics on body mass index of adolescents. *International Journal of Nutrition and Food Sciences*, 55,463–78,**2004**.
- [87] Sheludiakova, A., Rooney, K., Boakes, R.A., Metabolic and behavioural effects of sucrose and fructose/glucose drinks in the rat. *The European Journal of Nutrition*, 51,445-454,**2012**.
- [88] Johnson-Delaney, C., *Exotic Animal Companion Medicine Handbook for Veterinarians*, Zoological Education Network,**1996**.
- [89] Collino M, Aragno M, Castiglia S, Miglio G, Tomasinelli C, Boccuzzi G, et al. Pioglitazone improves lipid and insulin levels in overweight rats on a high cholesterol and fructose diet by decreasing hepatic inflammation. *British Journal of Pharmacology*, 160,1892–902,**2010**.
- [90] Sharabi Y, Oron-Herman M, Kamari Y, Avni,I, Peleg E, Shabtay Z, Grossman E, Shamiss A. Effect of PPAR-gamma agonist on adiponectin levels in the metabolic syndrome: lessons from the high fructose fed rat model,*American Journal of Hypertension*,20:206–210,**2007**.
- [91] Porte Jr ,D., Baskin, D.G, Schwartz M.W., Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutritional Review*,60,20-29,**2002**.
- [92] Kitagawa,A.,Ohta, A.,Ohashi,K., Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats, *Journal of Pineal Research*, 52,403–413,**2012**.

- [93] Akhavan,T., Anderson G.H, Effects of glucose-to-fructose ratios in solutions on subjective satiety, food intake, and satiety hormones in young men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86,1354–1363, **2007**.
- [94] Berne, R.M.,Levy, M.N., Koeppen, B.M., Stanton,B.A., *Fizyoloji*, (çev. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği), Güneş Tıp Kitapevleri, İstanbul, **2008**.

ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri:

Adı Soyadı: Eylül Turasan

Doğum Yeri: Ankara

Medeni Hali: Bekar

E-posta: eylulturasan@gmail.com

Adresi: Zühtü Tigrel cad. TRT Lojmanı B1 blok No:3 Oran/ ANKARA

Eğitim:

Lise: Gazi Anadolu Lisesi

Lisans: Hacettepe Üniversitesi

Yüksek Lisans: Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Bölümü Zooloji Anabilim Dalı

Yabancı Dil ve Düzeyi

İngilizce – Advanced (ileri)

İş Deneyimi (-)

Deneyim Alanları

Toksikoloji, histoloji

Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi (-)

Tezden Üretilmiş Yayınlar (-)

Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar (-)

EKLER

Ek-1

ETİK KURUL BELGESİ



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: B.30.2.HAC.0.05.06.00/14

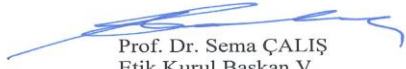
21 Ocak 2013

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 10.01.2013 (PERŞEMBE)
TOPLANTI SAHİSİ : 2013/01
DOSYA KAYIT NUMARASI : 2012/56
KARAR NUMARASI : 2012/56-09
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ : Prof. Dr. Dürdane Kolonkaya
HAYVAN DENEYLERİNDEN
SORUMLU ARAŞTIRMACI : Eylül Turasan, Cansın Güngörmüş
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR : -
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve : 30 adet Wistar Albino sıçan
SAYISI

Üniversitemiz Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Zooloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Dürdane Kolonkaya'nın araştırma yürütücüsü olduğu 2012/56 kayıt numaralı "*Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun Sıçanlarda Subkronik Etkilerinin Araştırılması*" 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 Başkan V.