

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YAĞLI DİYET İLE BESLENEN SIÇANLARDA TİMOKİNON'UN PLAZMA
LEPTİN, KARNİTİN, PARAOKSANAZ, TİROİD HORMONLARI, İNSÜLİN
VE GLİKOZ İLE LİPİD PROFİLİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Elif BACAĞ

**VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Gülcan AVCI

**Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
Tarafından 08. VF. 08 Proje Numarası İle Desteklenmiştir.**

Tez No: 2010-005

2010-AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

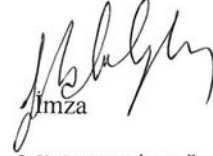
Tez Savunma Tarihi: 07/07/2010


İmza

Prof.Dr. Nalan BAYŞU SÖZBİLİR
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Jüri Başkanı


İmza

Doç.Dr. Gülcan AVCI
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Raportör


İmza

Prof.Dr. Seyfullah HALİLOĞLU
Selçuk Üniversitesi
Üye


İmza

Prof.Dr. Recep ASLAN
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye


İmza

Prof.Dr. Abdullah ERYAVUZ
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye

Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Elif BACAK'ın
"Yağlı Diyet İle Beslenen Sıçanlarda Timokinon'un Plazma Leptin, Karnitin,
Paraoksanaz, Tiroid Hormonları, İnsülin ve Glikoz İle Lipid Profiline Etkilerinin
Araştırılması" başlıklı tezi 22.07.10 günü saat 10.00'da Lisansüstü Eğitim-Öğretim
ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Doç. Dr. Esmâ KOZAN
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Çağımızdaki gelişmeler hayatımızı kolaylaştırırken buna bağlı olarak değişen beslenme alışkanlıkları da stres, obezite, hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi gibi birçok sağlık problemini de beraberinde getirmektedir. Hayvansal ve hidrojenize bitkisel yağların aşırı miktarda tüketilmesi sonucu gelişen miyokard infarktüsü, diyabet ve ateroskleroz gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan kimyasal ilaçların yan etkilerinin istenmeyen sonuçlar doğurması nedeniyle son yıllarda çeşitli bitkisel ürünlerin hem koruyucu hem de tedavi amacıyla kullanımının arttığı görülmektedir. Bu nedenle tez çalışmamızda çörek otunun etken maddelerinden biri olan Timokinonun lipid metabolizmasındaki çeşitli fonksiyonları araştırılarak insan ve hayvan sağlığının korunmasında bu tür doğal bileşiklerin güvenle kullanılabilmesine yönelik yararlı bilgilerin sağlanması hedeflenmiştir.

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkıları olan başta Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nalan BAYŞU SÖZBİLİR Hanımefendiye, Prof. Dr. Nihat BAYŞU'ya, Prof. Dr. Yılmaz DÜNDAR'a, Prof. Dr. Recep ASLAN'a, Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ'a ve diğer tüm hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam ve doktora eğitimim süresince her zaman çok büyük ilgi, destek ve yardımlarını gördüğüm danışman hocam Doç. Dr.Gülcan AVCI'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin değişik aşamalarındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Mustafa SOLAK'a, Prof. Dr. Tülay KÖKEN'e, Prof. Dr. E. Ali ÇAKMAK'a, Prof. Dr. Cahit BAĞCI'ya, Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU'na ve Prof. Dr. A. İhsan BOZKURT'a çok teşekkür ederim.

Eğitimim süresince hoşgöruları ve özverileriyle bana destek olan sevgili ablama, enişteme ve yeğenlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Beni bu günlere getiren, hiçbir zaman maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canım anneme ve babama sonsuz şükranlarımı ve teşekkürlerimi sunarak bu tez çalışmamı onlara ithaf ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kabul ve Onay.....	II
Önsöz.....	III
İçindekiler.....	IV
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VIII
Şekiller.....	X
Tablolar.....	XI
Grafikler.....	XII
Resimler.....	XIII
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Çörek otu (Nigella Sativa).....	2
1.2. Timokinon.....	5
1.3. Timokinonun Etkileri.....	6
1.3.1. Antihiperlipidemik Etkisi.....	6
1.3.2. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar Üzerine Etkisi	8
1.3.3. Antitümöral ve Antikanserojenik Etkisi.....	10
1.3.4. Sindirim Sistemi Üzerindeki Etkisi.....	11
1.3.5. Sinir Sistemi Üzerindeki Etkisi.....	13
1.3.6. İmmun Sistem Üzerine Etkisi.....	13
1.3.7. Analjezik ve Antiinflamatuvar Etkisi.....	14
1.3.8. Antihelmintik Etkisi.....	15
1.3.9. Antibakteriyel Etkisi.....	16
1.3.10. Antifungal Etkisi.....	16
1.3.11. Solunum Sistemi Üzerindeki Etkisi	16
1.3.12. Dolaşım Sistemi Üzerindeki Etkisi	17
1.3.13. Boşaltım Sistemi Üzerindeki Etkisi	18
1.3.14. Karaciğeri Koruyucu Etkisi	19
1.3.15. Diyabet Üzerindeki Etkisi.....	20

1.3.16. Kemikler Üzerindeki Etkisi.....	21
1.4. Timokinonun Toksik Özellikleri	22
1.5. Yağlı Diyet ile Beslenme	23
1.5.1. Yağlı Diyetin Genel Metabolik Etkileri.....	24
1.5.2. Kan Glukozu ve İnsülin Duyarlılığı	26
1.5.3. Lipidler	27
1.5.4. Yağlı Diyet ve İskelet Kasları	28
1.5.5. Yağlı Diyet ve Adipoz Doku	29
1.5.6. Yağlı Diyet ve Karaciğer	30
1.5.7. Yağlı Diyet ve β Hücresi	30
1.6. Leptin	31
1.6.1. Leptinin Genel Metabolik Etkileri	34
1.6.2. Leptin ve Yağ Metabolizması Arasındaki İlişki	35
1.7. İnsülin	35
1.7.1. İnsülinin Adipoz Doku Üzerine Etkisi	36
1.7.2. İnsülinin Yağ Metabolizmasına Etkisi	37
1.7.3. İnsülinin Enerji Dengesi ve Beslenme Üzerine Etkisi	38
1.8. Tiroid Hormonlarının Genel Metabolizma Üzerine Etkileri	39
1.8.1. Tiroid Hormonlarının Lipid Metabolizmasına Etkileri	39
1.9. Paraoksanaz	39
1.9.1. Paraoksanazın Fonksiyonları	41
1.9.2. Paraoksanazın Klinik Önemi	42
1.10. Karnitin	42
1.10.1. Karnitinin Vücutta Bulunuşu ve Sentezi.....	43
1.10.2. Karnitinin Metabolik Etkileri	45
2. GEREÇ VE YÖNTEM	50
2.1. Gereç.....	50
2.1.1. Deney Hayvanı.....	50
2.1.2. Analizlerde Kullanılan Cihaz ve Malzemeler.....	53
2.1.3. Analizlerde Kullanılan Sarf Malzemeler.....	53
2.2. Yöntem.....	54

2.2.1. Kan Örneklerinin Alınması.....	54
2.2.2. Leptin Tayini.....	54
2.2.3. İnsülin Tayini.....	55
2.2.4. Glikoz Tayini.....	55
2.2.5. Total T ₃ (TT ₃) Tayini.....	56
2.2.6. Total T ₄ (TT ₄) Tayini.....	57
2.2.7. Serbest T ₃ (ST ₃) Tayini.....	58
2.2.8. Serbest T ₄ (ST ₄) Tayini.....	58
2.2.9. Paraoksanaz (PON) Tayini.....	59
2.2.10. Karnitin Tayini.....	60
2.2.11. Total Kolesterol Tayini.....	60
2.2.12. Trigliserid Tayin.....	61
2.2.13. HDL Tayini.....	61
2.2.14. LDL Tayini.....	62
2.2.15. VLDL Tayini.....	62
2.3. İstatistiksel Analizler.....	63
3. BULGULAR	64
3.1. Canlı Ağırlık.....	64
3.2. Hormonlar ve Biyokimyasal Parametrelerdeki Değişimler.....	67
3.2.1. Plazma Leptin Düzeyleri.....	68
3.2.2. Plazma İnsülin Düzeyleri.....	69
3.2.3. Serum Glikoz Düzeyleri.....	70
3.2.4. Serum Total T ₃ Düzeyleri.....	71
3.2.5. Serum Total T ₄ Düzeyleri.....	72
3.2.6. Serum Serbest T ₃ Düzeyleri.....	73
3.2.7. Serum Serbest T ₄ Düzeyleri.....	74
3.2.8. Serum Paraoksanaz Aktiviteleri.....	75
3.2.9. Plazma Karnitin Düzeyleri.....	76
3.2.10. Serum Total Kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL ve VLDL Düzeyleri.....	77
4. TARTIŞMA	79

5. SONUÇ	93
ÖZET	96
SUMMARY	98
KAYNAKLAR	100
ÖZGEÇMİŞ	124

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	: Alanin aminotransferaz,
AST	: Aspartat aminotransferaz
CAT	: Katalaz
CsA	: Siklosporin A
DIT	: Diiyodotirozin
DM	: Diabetes mellitus
DOX	: Doksorubisin
ECLIA	: Elektrokemilüminesans immünolojik test
ELISA	: Enzim Linked İmmunosorbent Assay
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HMG-COAR	: 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzimA redüktaz
GPx	: Glutatyon peroksidaz
GSH	: Glutatyon
i.m	: intramusküler
i.p	: intraperitoneal
i.v	: intravenöz
KPT-I	: Karnitin palmitoil transferaz I
KPT-II	: Karnitin palmitoil transferaz II
KT	: Karnitin-açıl karnitin translokaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LDLR	: Düşük dansiteli lipoprotein reseptör
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MDA	: Malondialdehid
NF-κB	: Nükleer faktör-kappaB
NS	: Nigella sativa
NO	: Nitrik oksit
PON	: Paraoksonaz
SF	: Serum fizyolojik

ST ₃	: Serbest T ₃
ST ₄	: Serbest T ₄
SOD	: Süperoksit dismutaz
STZ	: Sreptozotosin
T ₃	: Triiyodotironin
T ₄	: Tiroksin
TG	: Trigliserid
TK	: Total kolesterol
TQ	: Timokinon
TQRF	: Zengin fraksiyonlu timokinon
TT ₃	: Total T ₃
TT ₄	: Total T ₄
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
YYD	:Yüksek yağlı diyet

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1.1. TQ'nun Kimyasal Yapısı	5
Şekil 1.2. Leptin Salgılanması, Yağ Hücreleri ve Hipotalamus Arasında Negatif Geri Bildirim Mekanizması.....	33
Şekil 1.3. Açlığa Karşı Uyum Sağlamada Leptinin Rolü	33
Şekil 1.4. Leptin Metabolizmasını Etkileyen Faktörler	35
Şekil 1.5. PON1'in HDL Vasıtasıyla Hücreden Salınımı	41
Şekil 1.6. Karnitin Biyosentezi	45
Şekil 1.7. Uzun Zincirli Yağ Asitlerinin Mitokondrial Matrikse Taşınması....	47
Şekil 1.8. Karnitin Metabolizmadaki Etkileri.....	48

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 1.1. Hayvansal Yağlı Diyetlerin Kemirgenlerdeki Etkileri	26
Tablo 2.1 Pellet Standart Sıçan Yeminin Kompozisyonu	51
Tablo 2.2. Yağlı Sıçan Yeminin Analiz Sonuçları	52
Tablo 2.3. Hayvansal Yağın Doymuş-Doymamış Yağ Asidi Analiz Sonuçları	52
Tablo 3.1. Canlı Ağırlıklarının (g) Aritmetik Ortalamaları (\bar{X}) ve Standart Hataları (SE)	64
Tablo 3.2 Bulguların Aritmetik Ortalamaları (\bar{X}) ve Standart Hataları (SE)	67

GRAFİKLER

	Sayfa
Grafik 3.1a. Gruplara Göre Canlı Ağırlığının Zamana Bağlı Değişimi	65
Grafik 3.1b. Gruplara Göre Altı Hafta Sonundaki Canlı Ağırlığı Değişimi....	66
Grafik 3.2. Plazma Leptin Düzeyleri	68
Grafik 3.3. Plazma İnsülin Düzeyleri	69
Grafik 3.4. Serum Glikoz Düzeyleri	70
Grafik 3.5. Serum TT ₃ Düzeyleri	71
Grafik 3.6. Serum TT ₄ Düzeyleri	72
Grafik 3.7. Serbest ST ₃ Düzeyleri	73
Grafik 3.8. Serbest ST ₄ Düzeyleri	74
Grafik 3.9. Serum Paraoksanaz Aktiviteleri.....	75
Grafik 3.10. Plazma Karnitin Düzeyleri	76
Grafik 3.11. Serum Total Kolesterol, Trigliserit, HDL ve LDL Düzeyleri	78

RESİMLER

	Sayfa
Resim 1.1. Çörek Otu Bitkisi	3
Resim 1.2. Çörek Otu Tohumu.....	3

1. GİRİŞ

Günümüzde hayvan ve insan sağlığının korunması amacıyla kullanılan ilaçların ve kimyasal maddelerin risk oluşturması nedeniyle beşeri ve veteriner hekimlik ile gıda ve çevre alanlarında yapılan çalışmaların pek çoğu bitkisel kaynaklara doğru yönelmeye başlamıştır. Bitkiler birçok fayda sağlayan kimyasal maddeler içermekte olup sağlık alanında yapılan araştırmalar ve ayrılan kaynaklar, hem hastalıkların tedavisinde hemde koruyucu hekimlikte bitkisel ürünlerin kullanımını teşvik etmektedir (Dündar, 2001; Dattner, 2003). Tek başlarına herhangi bir besin özelliği olmayan bu maddeler “fitokimyasallar” olarak adlandırılmaktadır (Dündar, 2001). Günümüzün ciddi sağlık problemlerinden olan ve pek çok kronik hastalığın gelişimi ile de yakından ilişkili olan obezite ve aterosklerozun önlenmesi için yapılan araştırmalarda, diyetteki daidzein, genistein gibi izoflavonlar ile saponin içerikli bitkilerin antiobezite, antiaterojenik ve hipokolesterolemik etki gösterdiği bildirilmektedir (Alexandersen ve ark., 2001; Vincent ve ark., 2001, Yang ve ark., 2006a).

Bitki çeşitliliği bakımından oldukça zengin olan ülkemizde kara çörek otu veya siyah kimyon olarak da bilinen çörek otu, Ranunculacea (Düğünçiçeğigiller) familyasının *Nigella sativa* (NS) türü olup, Ortadoğu ve bazı Asya ülkelerinde çörek otu tohumu ve tohumundan elde edilen preparatlar, soğuk algınlığı, çeşitli romatizma ve iltihabi hastalıklar, idrar söktürücü, astım, gaz giderme, sarılık gibi pek çok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Baytop, 1984; Randhawa ve Al-Ghamdi, 2002). Başta Doğu Akdeniz ülkeleri olmak üzere pek çok ülkede yaygın olarak tarımı yapılan ve besin tohumu olarak kullanılan çörek otunun, ülkemizdeki tarımı ve ticareti yapılan türü Black Cumin (*Nigella sativa* L.) olup çoğunlukla Afyon, Isparta, Burdur ve Konya yörelerinde yetiştirilmektedir (Baytop, 1984).

Yapılmış olan çeşitli çalışmalar çörek otu tohumu ve bileşenlerinin, antibakteriyel (Ferdous ve ark., 1992), antitümöral (Badary, 1999), antiinflamatuvar

(Al-Ghamdi, 2001), antioksidan (Burits ve Bucar, 2000), hipoglisemik (Al-Hader ve ark., 1993) ve immun sistemi güçlendirici (Kaya ve ark., 2003) gibi birçok etkilerinin olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar ise çörek otu bileşenlerinden olan timokinonun ratlarda trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü azaltarak hipokolesterolemik etki gösterdiği bildirmektedir (Bamosa ve ark., 2002). Ancak yapılan literatür taramalarında, timokinonun lipid ve enerji metabolizması ile bunu düzenleyen hormonlar üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalara rastlanılmamıştır.

Bu çalışma antilipidemik, antihipertansif, antioksidan, antikanserojen, antimikrobiyal ve immunstimulan etkileri olduğu bilinen çörek otunun etken bileşiklerinden olan timokinonun, yüksek yağ diyeti ile beslenen sıçanlarda enerji metabolizmasında görevli plazma leptin, karnitin, paraoksanaz, insülin ve tiroid hormon düzeyleri ile bazı biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

1.1. Çörek Otu (*Nigella Sativa*)

Çeşitli hastalıkların iyileştirilmesi ve tedavisinde bitkisel ilaçların kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. *Nigella sativa* L. (Çörek otu) doğal bitkisel ilaçlar grubunda olan bir bitki olup yüzyıllardır sağlığı destekleyici ve hastalıkların tedavisinde doğal ilaç olarak kullanılmaktadır (Salem, 2005). Çörek otu, Düğünçiçeğigiller familyasından olup siyah tohum, siyah kimyon veya bereket tanesi olarak da bilinmektedir. 20-30 cm yükseklikte, az çok tüylü ve yıllık otsu bir bitkidir (Resim 1.1). Çiçeği beyaz, açık veya koyu mavi renkli ve 5 parçalıdır. Besin olarak kullanılan kısmı ise kapsül içerisinde bulunan beyaz ve 3 köşeli, acımsı lezzetli, özel kokulu ve çok sayıdaki tanelerden oluşan tohumudur. (Resim 1.2). Tohumlar ezilince koku kolayca hissedilir. Kapsül olgunlaşınca açılır ve hava ile teması sonucunda tohumlar siyahlaşır (Salem, 2005; Baytop, 1984). Türkiye’de 12 *Nigella* türü

yetişmektedir. Bunlardan *Nigella sativa*, *Nigella damascena* ve *Nigella arvensis*'in tohumları halk hekimliğinde ve yaygın şekilde baharat olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde tarımı yapılan ve ticarete konu olan tek tür yalnızca black cumin (*Nigella sativa* L.)'dir. Türkiye'de Afyon, Isparta, Burdur ve Konya yörelerinde yaygın olarak tarımı yapılmaktadır. *Nigella sativa* için ülkemizde çöreoğu, ekilen çörek otu, kara çörek otu ve siyah kimyon gibi isimler kullanılmaktadır (Baytop, 1984).



Resim 1.1. Çörek Otu Bitkisi (Anonim a, 2010)



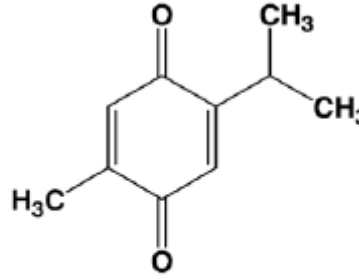
Resim 1.2. Çörek Otu Tohumu (Anonim b, 2010)

Çörek otu tohumu ve tohumundan elde edilen preparatlar Ortadoğu ve bazı Asya ülkelerinde halk hekimliğinde eskiden olduğu gibi günümüzde de hala soğuk algınlığı, burun tıkanıklığı, diş ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, grip, astım, bronşit, gaz giderici, idrar söktürücü, sarılık, süt arttırıcı, bağırsak kurtlarını düşürücü, romatizma, iltihabi hastalıklar ve egzema, gibi bir çok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Randhawa ve Al-Ghamdi, 2002; Badary ve ark., 2003; Salem, 2005). Çörek otu fitokimyasal ve farmakolojik olarak en fazla çalışılan bitkilerden biri olup biyolojik aktiviteleri ve kimyasal bileşenleri geniş bir şekilde araştırılmıştır. Çörek otu tohumu ve bileşenlerinin, antikanserojenik (Kaseb ve ark., 2007), antitümöral (Badary, 1999), antiülserojenik (Kanter ve ark., 2005), antibakteriyel (Ferdous ve ark.,1992), antiinflamatuvar (Al-Ghamdi, 2001), antipiretik ve analjezik (Al-Ghamdi, 2001), antioksidan (Burits ve Bucar, 2000), hipoglisemik (Al-Hader ve ark., 1993) ve bağışıklık sistemini güçlendirici (Kaya ve ark., 2003) gibi bir çok faydalı farmakolojik etkiye sahip oldukları bildirilmektedir.

Çörek otunun kimyasal bileşimi çok zengin ve farklıdır. Tohumları uçucu yağ (%0,4-0,45), sabit yağ (%32-40) proteinler (%16-19,9), amino asitler (lizin, löysin, izolöysin, valin, glisin, alanin, fenilalanin, sistin, glutamik asit, aspartik asit, prolin,serin, treonin, triptofan,ve tirozin gibi), alkaloidler, tanenler, saponinler, lifler (5,5%), karbonhidratlar (%33,9), mineraller (%1,79-3,44 (Fe, Ca, Na, Cu, Zn, P, Na, K)), askorbik asit, tiamin (B₁), niasin (PP), pridoksin (B₆), folik asit (B₉) ve su (%6) içermektedir. Sabit yağında doymamış yağ asitlerinden oleik asit, linoleik asit, eicodadienoik, araşidonik asit ve linolenik asit, doymuş yağ asitlerinden ise miristik asit, palmitik asit ve stearik asit bulunmaktadır. Uçucu yağı nigellon, karvakrol, p-cymene, d-limonen, α ve β -pinen içermektedir. Ayrıca uçucu yağda bulunan farmakolojik aktif bileşenler ise timokinon, ditimokinon, timohidrokinon ve timol'dür (Baytop, 1984; Randhawa ve Al-Ghamdi, 2002).

1.2. Timokinon (TQ)

TQ ($C_{10}H_{12}O_2$) çörek otunun uçucu yağında %18,4-24 oranında bulunan önemli bir biyoaktif bileşendir (Şekil 1.1) (Arslan ve ark., 2005; Pari ve Sankaranarayanan, 2009). Antioksidan (Attia ve ark., 2010), antikanserojenik (Shoieb ve ark., 2003; Gali-Muhtasib ve ark., 2004a; Kaseb ve ark., 2007; Roepke ve ark., 2007), antihiperlipidemik (Badary, 2000; Bamosa ve ark., 2002; Al-Naqeep ve ark., 2009; Ragheb ve ark., 2009; Ismail ve ark., 2010;), antidiyabetik (Fararh ve ark., 2005; Al-Enazi, 2007; Kanter, 2009), antiinflamatuvar (El-Dakhakhny ve ark., 2002; Mansour ve Tornhamre, 2004; El Mezayen ve ark., 2006; El Gazzar ve ark., 2007), antihelmintik (Aboul-Ela, 2002), gastroprotektif (El-Abhar ve ark., 2003; Kanter ve ark., 2005), hepatoprotektif (Al-Gharably, 1997; Mansour, 2000; Alsaif, 2007), nöroprotektif (Hosseinzadeh ve Parvardeh, 2004; Kanter, 2008), immun sistemi güçlendirici (El-Mahmoudy ve ark., 2002; Salem, 2005) gibi birçok etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.



Thymoquinone (TQ)

Şekil 1.1. TQ'nun Kimyasal Yapısı (2-izopropil-5-metil 1, 4-benzokuinon) (Pari ve Sankaranarayanan, 2009)

1.3. Timokinonun Etkileri

1.3.1. Antihiperlipidemik Etkisi

Ratlarda TQ'nun Doksorubisin (DOX) tarafından indüklenen hiperlipidemik nefropati ve oksidatif stress üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Buna göre 6mg/kg tek dozda intravenöz (i.v) enjekte edilen DOX'in hipoproteinemi, serum üre düzeyini artırdığı, hiperlipidemi ve yüksek proteinüri ile albuminürinin görüldüğü şiddetli bir nefrotik sendroma yol açtığı, DOX uygulamasından 5 gün öncesi ve araştırma boyunca içme suyuna 10 mg/kg/gün olarak ilave edilen TQ'nun serum üre, TG ve TK'yı belirgin olarak düşürdüğü ve ayrıca böbreklerdeki TK, TG ve lipid peroksidleri belirgin olarak azalttığı belirlenmiştir. Böbrekte DOX; TG, total kolesterol (TK) ve lipid peroksidlerde önemli bir artışa, katalaz (CAT) aktivitesi ve non-proteinsülfhidril (NPSH)'de önemli bir azalmaya neden olurken, TQ+DOX'lu grupta böbreklerdeki NPSH miktarı ve CAT aktivitesinin önemli derecede azaldığı tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular TQ tedavisinin DOX'un indüklediği proteinüri ve albuminüriyi belirgin olarak engellediğini ve nefrotik sendromla ilişkili hiperlipidemi ve proteinüri için TQ'nun koruyucu bir bileşik olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Badary, 2000).

Albino ratlarda TQ'nun kandaki TK, TG, HDL ve LDL düzeyleri üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada TQ 1, 4, 7, 10 ve 14. günlerde 0.5, 1, 2, 4, 6 ve 8 mg/kg/gün dozajlarında intraperitoneal (i.p) olarak enjekte edildiğinde TQ'nun bütün kan parametrelerini belirgin olarak düşürdüğü belirlenmiştir. Bütün dozajlarda TQ'nun etkisi 4 günden sonra başlamıştır. TQ'nun insan ve hayvan hastalıklarının tedavisinde etkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (Bamosa ve ark., 2002).

Benzer çalışmada çörek otu tohumlarından elde edilen zengin fraksiyonlu timokinon (TQRF) ile ticari olarak piyasada bulunan TQ'nun ratlarda hipokolesterolemik etkisi araştırılmıştır. Ratlar %1 kolesterol ilave edilen diyet ile beslenmiş, TQRF (0, 1, 1.5 g/kg) ve TQ (20, 50, 100 mg/kg) dozlarında 8 hafta

boyunca verilmiştir. TQRF ve TQ verilmeyen gruplar ile verilenler karşılaştırıldığında, TQRF ve TQ gruplarındaki plazma TK ve LDL düzeyleri önemli derecede azalmış, düşük dansiteli lipoprotein reseptör (LDLR)'nin mRNA önemli düzeyde ekspre edilmiş, ve 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzimA redüktaz (HMG-COAR)'ın mRNA düzeyi belirgin olarak baskılanmıştır. Bu yeni bulgular TQRF ve TQ'nun doğal kolesterol düşürücü bileşikler olduğunu ortaya çıkarmıştır. Moleküler bazda kolesterolün düzenlenmesinin; LDLR geninin düzenlenmesi aracılığıyla LDL'nin alınması ve HMG-COAR geninin baskılanmasıyla kolesterol sentezinin inhibisyonu olmak üzere başlıca iki mekanizma ile gerçekleştiğini belirtmişlerdir (Al-Naqeep ve ark., 2009).

Tavşanlarda oluşturulan ateroskleroz modelinde, Siklosporin A (CsA)'nın veya hiperlipideminin yalnız veya birlikte neden olduğu aterogenez üzerine TQ'nun etkilerinin araştırıldığı çalışmada ise, TQ'nun oksidatif stresi ve CsA ve hiperlipideminin birlikte sebep olduğu aterogenezi azalttığı bildirilmektedir (Ragheb ve ark., 2009).

Hiperkolesterolemi ile indüklenen ratlarda TQ'nun ve NS'den elde edilen TQRF'in lipidler üzerindeki etkisi ve antioksidan aktivitesi araştırılmıştır. Ratlar yarı pürifiye edilmiş diyete ilave olarak %1 kolesterol ile beslenmişler, TQRF (0.5-1.5 g/kg/vücut ağırlığı) ve TQ (20-100 mg/kg/vücut ağırlığı) 8 hafta boyunca verilmiştir. TQRF ve TQ verilen gruplar ile verilmeyen gruplar karşılaştırıldığında plazma TK ve LDL düzeylerinin belirgin olarak azaldığı görülmüştür. %1 kolesterol ile beslenen ratlarda plazma antioksidan kapasitesi önemli ölçüde azalmıştır. Ancak çeşitli dozlarda TQRF ve TQ verilen gruplarda OH formasyonuna karşı önemli inhibitör aktivite belirlenmiş olup karaciğerdeki süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) düzeyleri belirgin olarak artmıştır. TQRF ve TQ'nun hiperkolesterolemik ratların plazma ve karaciğer antioksidan kapasitesini iyileştirdiği ve karaciğer antioksidan genlerinin ekspresyonunu yükselttiği sonucuna ulaşılmıştır (Ismail ve ark., 2010)

1.3.2. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar Üzerine Etkisi

Biyolojik yapılarda oluşan oksitleyici hasarlar, özellikle kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi birçok hastalığa neden olmaktadır. Bu hasarın sebebi serbest radikallerdir. Oksidatif hasar; oksidan bileşikler ve aşırı oksitleyici stresin sebep olduğu serbest radikal üretiminin artması veya vücuttaki süpürme kabiliyetinin azalması nedeniyle oluşur. Serbest radikaller olan O_2 , OH^- ve NO^- elektriksel olarak yüklü olup, hücre membranı içinden geçerek vücuttaki nükleik asitler, proteinler ve enzimler ile reaksiyona girer ve yıkım oluştururlar (Salem, 2005).

TQ birçok biyoaktiviteye sahip olmasına rağmen en çok antikanserojik ve antioksidan potansiyeli araştırılmıştır (Gali-Muhtasib ve ark., 2004a; Kaseb ve ark., 2007; Ahmed ve ark., 2008).

TQ çeşitli mekanizmalar ile antioksidan özellik göstermekte olup 5-hidroksieikozatetraenoik asit ve 5-lipoksijenaz üretimlerini inhibe ettiği bildirilmektedir (El-Dakhkhny ve ark., 2002). Süperoksit radikal anyonu ve hidroksil radikallerini içeren birçok reaktif oksijen türlerinin süpürücüsü olarak etki gösterir (Badary ve ark., 2003). Badary ve ark. (2000) DOX ile indüklenen nefropati ve oksidatif stress üzerine TQ'nun yüksek antioksidan potansiyele sahip olduğunu ve DOX'un indüklediği nefropatiyi baskıladığını bildirmişlerdir.

TQ ve sentetik tertbutilhidroquinon (TBHQ)'un kuvvetli antioksidan ve prooksidan etkileri olduğu ve her ikisi de konsantrasyona bağlı olarak demir'e bağlı mikrozomal lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği belirtilirken TQ'nun süperoksit anyon süpürücü olarak TBHQ'dan daha aktif olduğu bulunmuştur (Badary ve ark., 2003).

Sıçanlarda yapılan çalışmada koroner, serebral ve periferel damar hastalıklarında risk oluşturan hiperhomosisteineminin (HHcy) oksidatif stresin patojenitesini indükleyebildiği ve lipid peroksidasyon, plazma TK, TG ve süperoksit

dismutaz ile glutatyon peroksidaz aktivitelerinde önemli artışlara sebep olduğu belirtilmektedir. Aynı çalışmada metiyonin yüklemesinden sonra 5 saat içinde indüklenen HHcy'e karşı TQ'nun (100 mg/kg, oral) koruma sağladığı bildirilmektedir (El-Saleh ve ark., 2004).

Khatab ve Nagi (2007), ratlarda N (omega)-nitro-1-arjinin metil esterleri (1-NAME) ile nitrik oksidin (NO) kronik inhibisyonundan sonra TQ'nun antioksidan koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Normal düzeyler ile karşılaştırıldığında, TQ ilavesi yüksek kreatini azaltmış ve GSH düzeylerini arttırmıştır. TQ ayrıca, enzimatik ve nonenzimatik sistemlerdeki süperoksit radikallerinin in vitro üretimini inhibe etmiştir. TQ'nun antioksidan aktivitesi ile 1-NAME'nin indüklediği hipertansiyon ve renal hasara karşı korumada umut verici olduğu bildirilmiştir.

Fouda ve ark. (2008) ratlarda civa klorür ($HgCl_2$) tarafından indüklenen renal oksidatif hasar ve proliferatif tepkinin TQ ile iyileştirilmesini araştırmışlardır. Ratların kontrol grubu, $HgCl_2$ grubu (3 mg/kg/gün, subkutan), $HgCl_2$ +TQ (TQ, 10 mg/kg/gün içme suyunda) olarak gruplandırıldığı çalışmada TQ'nun antioksidan enzimlerin bozukluğu, serum kreatinin artışı ve $HgCl_2$ 'nin sebep olduğu histolojik hasarı önemli ölçüde iyileştirdiği, aynı zamanda apoptozis ve proliferatif reaksiyonlar azalttığı ve TQ tarafından sağlanan maksimum koruyucu etkinin özellikle 48 ve 72 saat sonra belirgin olduğu görülmüştür. Buna göre TQ'nun inorganik civa intoksikasyonunun sebep olduğu akut renal yetmezliğin korunmasında klinik olarak önemli bir bileşik olduğunu sonucuna varılmıştır.

NS yağı ve TQ'nun streptozotosin (STZ) kullanılarak oluşturulan deneysel bir diyabetes mellitus modelinde kalp ve beyindeki oksidatif stresi azaltmadaki rolü araştırılmıştır. STZ diyabetlilerde glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon (GSH) ve CAT'daki belirgin bir azalma ile oksidatif stres oluşurken, bu düşük düzeyler hem NS hem de TQ verilmesi ile iyileştirilmiştir. NS ve TQ verilmesiyle iyileşen diyabetik ratlarda serum kardiyak kreatin kinazın kas ve beyin tipleri(CK-MB) de azalmıştır. Yapılan araştırma, NS ve TQ'nun antioksidan özelliklerinden dolayı CK-

MB ve beyin monoaminlerindeki STZ diyabetin sebep olduğu değişimleri düzelttiği sonucunu ortaya koymuştur (Hamdy ve Taha, 2009).

Attia ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada 8 hafta boyunca yüksek kolesterol diyeti verilerek beslenen tavşanları, kontrol grubu, yüksek kolesterollü grup (%1 kolestrol diyeti), yüksek kolesterol/düşük TQ'lu grup (%1 kolesterollü diyet+10 mg/kg/gün TQ) ve yüksek kolesterol/yüksek TQ'lu grup (20 mg/kg/gün) olmak üzere dört gruba ayırmışlar ve deneme süresi sonunda açlık serum glikozu, insülin ve aminotransaminazları incelemişlerdir. Yüksek kolesterollü grupta serum alanin aminotransferaz yükselmiş ve şiddetli hepatik steatoz görülmüş, fakat yüksek kolesterol ve düşük/yüksek TQ'lu gruplarda bu değişiklikler görülmemiştir. Gruplar karşılaştırıldığında, yüksek kolesterollü grupta antioksidan enzimler daha düşükken, hepatik reaktif oksijen türlerinin aktivitesi belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak TQ'nun, tavşanlarda yüksek kolestrol diyetinden kaynaklanan yağlı karaciğer hasarında hepatik oksidatif stresi azalttığını tespit etmişlerdir.

1.3.3. Antitümöral ve Antikanserojenik Etkisi

Araştırmalar TQ'nun göğüs ve yumurtalık adenokarsinomu (Shoieb ve ark., 2003), kolorektal kanser (Gali-Muhtasib ve ark., 2004a), neoplastik keratinositler (Gali-Muhtasib ve ark., 2004b), insan osteosarkomu (Roepke ve ark., 2007), fibrosarkoma, akciğer karsinomu, prostat kanseri (Kaseb ve ark., 2007) gibi pek çok kanser çeşidinde hücrelerin proliferasyonu üzerinde inhibitör etki gösterdiğini belirtmektedir.

Sıçan ve farelerde ifosfaminin oluşturduğu serum kreatin ve üre düzeyinin yükselmesi ile glikoz, elektrolitler ve organik asitlerin kaybı ile karakterize olan Fanconi sendromunda farelerin içme suyuna tedavi öncesi ve tedavi sırasında günde 5 mg/kg TQ eklenmesi ile böbrek hasarının iyileştiği bildirilmektedir (Badary, 1999).

Farelerde benzopirenin indüklediği ön mide karsinomuna ve kemik iliği hücrelerindeki kromozomal bozukluklarda, içme suyuna %0.01 oranında verilen TQ'nun hasarlı hücreleri ve kromozom bozukluklarının frekansını belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir (Badary ve ark., 2007).

TQ'nun antiproliferatif ve proapoptik etkilerinin insan osteosarkoma hücrelerinde araştırıldığı çalışmada TQ'nun normal osteoblastlara karşı oldukça az toksisiteye sahip olması nedeniyle umut verici bir bileşik olarak değerlendirilmiştir (Roepke ve ark., 2007).

Yapılan bir çalışmada TQ'nun hepatoselüler karsinoma hücrelerini konsantrasyona bağlı olarak önemli ölçüde yavaşlattığı ve hepatosellüler karsinom tedavisi için umut verici bir antikanser bileşiği olduğu gösterilmiştir (Ahmed ve ark., 2008).

Yi ve ark. (2008) TQ'nun insan umbilikal veni endotel hücre göçünü, invazyonunu, proliferasyonunu ve tüp şekillenmesini inhibe ettiğini tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar TQ'nun tümör anjiyogenezisini ve tümör büyümesini inhibe ettiğini ve kanser tedavisi için potansiyel bir ilaç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

TQ'nun nükleer faktör-kappaB(NF-κB)'ye bağımlı antiapoptotik genleri azaltarak kemoterapatik bileşikler tarafından indüklenen pankreas hücrelerinin ölümünde etkili olduğu ve antitümoral ilaçlarla TQ'nun birlikte kullanılmasının ise büyüme inhibisyonunu artırdığı gösterilmiştir (Banerjee ve ark., 2009).

1.3.4. Sindirim Sistemi Üzerindeki Etkisi

İskemi/reperfüzyon oluşturulan ratlarda lipit peroksit (LPX) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerini arttırdığı, GSH ve SOD seviyelerini ise azalttığı belirlenmiştir.

Çörek otu yağı LDH, GSH ve SOD düzeyini normal düzeylere getirmiştir. Ancak LPX düzeyinde düzelme sadece reperfüzyondan 24 saat sonra görülmüştür. TQ'nun 50 ve 100 mg/kg'lık dozları reperfüzyondan 1 saat sonra GSH düzeyini önemli ölçüde artırmıştır. Araştırmadan elde edilen bulgular çörek otu uçucu yağının ve TQ'nun mide mukozasındaki redoks durumunun korunmasıyla ilişkili olarak gastroprotektif etkiye sahip olduğunu göstermiştir (El-Abhar ve ark., 2003).

Üç gün boyunca ağız yolu ile 10 mg/kg dozda TQ verilen ve kolonu içine %3 asetik asit enjekte ederek kolit oluşturulan ratlarda TQ'nun tam bir koruyucu etki gösterdiği, bu koruyucu etkinin kısmen antioksidan etkisinden kaynaklandığı bildirilmiştir (Mahgoub, 2003).

Erkek Wistar albino ratlarda akut alkolün neden olduğu gastrik mukozal lezyonlara karşı TQ'nun ve NS yağının gastroprotektif etkisi olduğu ve bu etkinin kısmen onların radikal süpürücü etkilerinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir. (Kanter ve ark., 2005).

Ratlarda etanol ile gastrik yaralar oluşturulup etanolün neden olduğu akut gastrik hasarı önlemede TQ'un antiülser ve antioksidan etkileri incelenmiştir. Araştırma sonuçları etanolün indüklediği gastrik ülserde MDA ve SOD seviyesinde, lipid peroksidasyonunda artış görülürken, mide rat dokusundaki glutatyon seviyesinde azalma görülmüştür. 20 mg/kg dozda TQ verilmesi ülser indeksini ve MDA seviyesini azaltmış ve glutatyon salımını da arttırmıştır. Ancak TQ, etanol tarafından indüklenen yüksek SOD etkinliğini istatistiksel olarak değiştirmemiştir. Çalışma, etanol tarafından indüklenen gastrik ülserin gelişimini TQ'nun engelleyebileceğini ve gastroprotektif etkinliğinin kısmen antioksidan özelliğine bağlı olduğunu ortaya koymuştur (Arslan ve ark., 2005).

1.3.5. Sinir Sistemi Üzerindeki Etkisi

Hosseinzadeh ve Parvardeh (2004) pentilenetetrazol (PTZ) ve maksimal elektroşok (MES) ile indüklenmiş nöbet modelinde 40 ve 80 mg/kg dozajlarda i.p olarak enjekte edilen TQ'nun nöbet başlangıcını uzattığını ve miyoklonik nöbetleri azalttığını belirtmektedir. TQ'nun koruyucu etkisinin 40 mg/kg dozda % 71.4, 80 mg/kg dozda ise % 100 olduğunu bulmuşlardır. TQ'nun pentobarbitolun neden olduğu hipnozda herhangi bir hipnoz etkisi göstermediğini ancak motor koordinasyonunu zayıflattığını, lokomotor etkinliğini düşürdüğünü ve TQ'un epilepside antikonvülsan olarak kullanılabilceğini bildirmektedirler. Benzer şekilde TQ farelerde hem PTZ hem de MES konvülsiyon modellerinde sodyum valporat (SVP)'in etkisini arttırmış ve ED₅₀'yi azaltmıştır. TQ, içme suyu ile 5-5.5 mg/kg/gün verildiğinde SVP'nin zararlı etkilerine ve toksik karaciğer hasarına karşı koruma sağlamıştır (Raza ve ark., 2006).

Al-Majed ve ark. (2006) tarafından geçici önbeyin iskeminin neden olduğu nöronal hasarda TQ'nun (5 mg/kg/gün peroz) ölü hipokampal nöronal hücrelerin sayısını büyük ölçüde azalttığını, MDA düzeylerinin azaldığını, GSH düzeylerinin arttığını, CAT ve SOD aktivitelerinin normal düzeylere ulaştığını belirleyerek serebral iskemi gibi nöral bozuklukların patolojilerinde TQ'nun nöroprotektif etkili bir bileşik olduğunu bildirmektedir.

Kanter (2008) kronik toluene maruz kalan ratlarda TQ (50 mg/kg/vücut ağırlığı) ve özellikle NS (400 mg/kg/vücut ağırlığı) verilmesinin hipokampusdaki nörodejenerasyonlarda morfolojik düzelme sağladığını ve tedavi için kullanımlarının faydalı olabileceğini bildirmiştir.

1.3.6. İmmun Sistem Üzerine Etkisi

İnflamasyonlu ve otoimmün hastalıklarının iyileştirilmesinde TQ'un makrofajlarda NO üretimini azaltarak yararlı olabileceğini ortaya koymuştur. TQ, NO sentezi için

bir parametre olan ve zamana bağılı olarak lipopolisakkarit (LPS) tarafından uyarılan makrofajların supernatantlarında nitrit üretimini azaltmış, periton makrofajlarındaki iNOS protein düzeyini de konsantrasyona bağılı olarak düşürmüştür. (El-Mahmoudy ve ark., 2002).

Nigella sativa tohumlarının immun sistem üzerine etkisi incelenmiş, hem yağın hem de TQ'nun T hücrelerine ve immün yanıtı aracılık eden öldürücü hücrelerinin artışını sağladığı ve önemli immünomodülatör etki yaptığı belirlenmiştir (Salem, 2005).

1.3.7. Analjezik ve Antiinflatuar Etkisi

Farelerde TQ'nun ağrının erken ve geç safhalarında etkili olduğu ve ağrıyı baskıladığı bildirilmektedir (Abdel-Fattah ve ark., 2000).

İnflamasyon, siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz (LO) olmak üzere başlıca iki enzim tarafından düzenlenir. COX prostaglandin (PG)'leri üretir. LO lökotrienleri (LT) katalize eder. PG'ler ve LT'ler allerji ve inflamasyonun başlıca aracıları olarak görev alırlar. TQ, kalsiyum iyonofor A23187 ile uyarılan rat peritoneal lökositlerindeki arşidonat metabolizmasının hem COX hemde LO yollarını inhibe eder. Bu yüzden COX ve LO'nun inhibisyonu, TQ'nun antiinflatuar etkilerini düzenleyen anahtar bir faktördür (Mansour ve Tornhamre, 2004).

Yapılan bir çalışmada, TQ'nun polimorfnükleer lökositlerden olan 5-lipooksijenazı ve 5-hidroksieikozatetraenoik asit üretimini inhibe ettiği, bu etkinin antioksidan etkisinden kaynaklanabileceği ve TQ'nun inflamatuvar hastalıkların iyileştirilmesinde etkili olabileceği bildirilmektedir (El-Dakhkhny ve ark., 2002).

Prostaglandin (PG)'ler, farklı uyaranlara yanıt olarak siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) tarafından arşidonik asit metabolizması aracılığıyla

üretilen ve allerjik havayolu inflamasyonunun da dahil olduğu çeşitli koşullarda antiinflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan etkili proinflamatuvar mediyatörlerdir. Farelerde allerjik havayolu inflamasyonu modelinde TQ'nun, akciğer eozinofili ve kadeh hücrelerinde hiperplaziye, PGD₂ ve COX-2'nin inhibisyonuna neden olduğu ve Th2 immun yanıtı vasıtasıyla antiinflamatuvar etki gösterdiği belirtilmektedir (El Mezayen ve ark., 2006).

Yapılan bir çalışmada rat bazofil hücresinde, lipopolisakkaritin indüklediği, immun ve inflamatuvar yanıtların çok önemli bir aracısı olan tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) üretiminin belirgin olarak arttığı buna karşın TQ tedavisinin ise TNF α mRNA ekspresyonunu ve protein üretimini önemli ölçüde inhibe ettiği ve NF- κ B'nin nükleer transaktivasyonunu modüle ederek proinflamatuvar yanıtları azalttığı belirtilmektedir. (El Gazzar ve ark., 2007).

Pankreas duktal adenokarsinoma hücrelerinde TQ'nun doz ve zamana bağlı olarak COX-2, interlökin (IL)-1beta, TNF- α sentezini azalttığı ve NF- κ B'nin inhibisyonuna paralel olarak antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu belirtilmektedir (Chehl ve ark., 2009).

1.3.8. Antihelmintik Etkisi

Etkeni S. Mansoni olan ve III. dünya ülkelerinde çok yaygın olarak görülen tropikal bir hastalık olan Şistosomiyazis ile enfekte edilen fare hücrelerinde hem çörek otu ekstraktının hem de TQ'nun Şistosomiyazis'in sebep olduğu kromozomal bozuklara karşı potansiyel koruyucu bileşikler olabileceği bildirilmektedir (Aboul-Ela, 2002).

1.3.9. Antibakteriyel Etkisi

Çörek otu esansiyel yağının iki ana bileşeni olan TQ ve timohidrokinonun (THQ) *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel etkinliği araştırılmıştır. *S.aureus* TQ'ya yüksek derecede duyarlılık gösterdiği TQ'nun 3 µg/ml dozu bakterinin inhibisyonu, 6 µg/ml dozunun ise öldürülmesi için yeterli olduğu bildirilmektedir. *S.aureus*'u azaltmak ve öldürmek için gerekli THQ konsantrasyonlarının sırasıyla 400 µg/ml ve 800 µg/ml olduğu ve bu miktarların TQ'nunkinden 100 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir. Diğer gram-negatif bakteriler hem TQ ve THQ'ya daha az duyarlı bulunmuş olup onların minimum inhibitör konsantrasyonlarının ve minimum bakteriyel konsantrasyonlarının 200 ile 1600 µg/ml arasında değiştiği belirlenmiştir. TQ ve THQ'nun antibiyotikler (ampisilin, sephaleksim, kloramfenikol, tetrasiklin, gentamisin ve siprofloksasin) ile kombinasyonunun *S. Aureus*'da sinerjistik etki gösterdiği bildirilmektedir (Halawani, 2009).

1.3.10. Antifungal Etkisi

Çörek otu tohumu ve TQ'nun eter ekstresinin, *Trichophyton rubrum*'un 4 türü ve *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* ve *Microsporum canis* olmak üzere toplam 8 türe karşı antifungal aktivitesinin araştırılmasından elde edilen bulgular deri mantar enfeksiyonlarının tedavisinde halk ilacı olarak çörek otunun kullanımını desteklemiş ve antidermatofit ilaçlar için bir kaynak oluşturmuştur (Aljabre ve ark., 2005).

1.3.11. Solunum Sistemi Üzerindeki Etkisi

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve akut akciğer yaralanması (ALI) göğüs cerrahisi ve yoğun bakım tedavisinde görülebilen önemli klinik problemlerden olup

tedavi yöntemlerinin çoğu hala destekleyici amaçlıdır. Akut solunum sıkıntısı sendromunda TQ etkisi araştırılmış ve bu amaçla ratlara intratrakeal insan mide suyunu vererek ALI/ARDS oluşturularak yapılan araştırma sonuçları, TQ'nun oksijenasyonu iyileştirdiğini ve aynı zamanda hem TQ'nun hem de steroidlerin akciğer dokusunu insan mide suyunun zararlı etkilerinden koruduğunu ortaya koymaktadır (Işık ve ark., 2005).

TQ'nun bronşiyal astım ve inflamasyon üzerinde antiinflamatuvar ve immün stimülatör etkiye sahip olduğu araştırılmış olmakla beraber, bu etkilerin mekanizmaları ve faktörleri hakkındaki bilgiler oldukça azdır (El Gazzar ve ark., 2006a). El Gazzar ve ark. (2006a)'nın yaptıkları bir çalışmada, ovalbumin farelere havayolu ile verilmeden önce i.p enjekte edilen TQ akciğer eozinofilinde önemli bir artışa sebep olmuştur. Aynı zamanda TQ, ovalbumine spesifik serum IgE ve IgG1'in yüksek düzeylerini düşürürken akciğer dokularında allerjenin indüklediği akciğer eozinofilik inflamasyonu ve kadeh hücrelerinden mukus üretimini belirgin olarak inhibe etmiştir. Böylece TQ akciğerlerdeki alerjik tepki sırasında potansiyel bir antiinflamatuvar olarak rol oynamıştır. Benzer bir çalışmada TQ'nun deneysel astımda antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (El Gazzar ve ark., 2006b).

1.3.12.Dolaşım Sistemi Üzerindeki Etkisi

Ratlarda yapılan bir çalışmada TQ'nun (0.2-1.6 mg/kg) doza bağlı olarak arteriyel kan basıncını ve kalp atışını azalttığı bulunmuştur. Ayrıca TQ'nun NS'deki uçucu yağının indüklediği kardiyovasküler depresant etkilere aracılık eden direkt mekanizmalara da katkı sağladığı bildirilmiştir (El Tahir ve ark., 1993).

DOX kanserin çeşitli tiplerinin tedavisi için kullanılan kuinon içeren bir antibiyotiktir. Fakat kardiyomiyopati, kalp krizi ve kardiyotoksiteye neden olabildiğinden dolayı klinikte kullanımı kısıtlıdır (Nagi ve Mansour, 2000). Farelerde DOX'un kardiyotoksite ve antitümör aktivitesi üzerinde TQ'nun antioksidan etkisi araştırılmıştır. DOX'un tek doz (20 mg/kg) i.p enjeksiyonunun 5 gün öncesinden

başlayarak deney boyunca TQ (8 mg/kg/gün, p.o) içme suyuyla verilmiş ve DOX'un neden olduğu kardiyotoksisiteyi iyileştirmiştir. Deney bulguları TQ'nun, DOX'un antitümör aktivitesini azaltmaksızın kardiyotoksisiteyi iyileştirebilecek potansiyel seçici bir hücre koruyucu bileşik olduğunu desteklemiştir (Al-Shabanah ve ark., 1998).

Ratlarda DOX'un neden olduğu kardiyotoksiteye karşı T.Q'nun etkisinin araştırıldığı çalışma sonuçlarına göre T.Q'nun süperoksit radikal süpürücü olarak etkili olduğunu, lipid peroksidasyonu üzerinde inhibitör etki gösterdiğini ve buna bağlı olarak DOX'un neden olduğu kardiyotoksiteye karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. (Nagi ve Mansour, 2000).

1.3.13. Boşaltım Sistemi Üzerindeki Etkisi

İnsanların baş, boyun, ovaryum, testis ve akciğer gibi çeşitli tümörlerine karşı kullanılan etkili bir kemoterapötik ilaç olan ancak nefrotoksite ve kemik iliği fonksiyonunun inhibisyonu başta olmak üzere çeşitli ve şiddetli yan etkiler gösteren Cisplatin üzerindeki TQ'nun iyileştirici etkisi, farelerde ve ratlarda yapılan çalışmalarla araştırılmıştır. Farelere 7-14 mg/kg i.p ve ratlara 5 mg/kg. i.v Cisplatinin tek doz enjeksiyonundan 5 gün önce ve 5 gün sonra içme suyu ile 50 mg/L TQ verilmiştir. Bu çalışma sonuçları TQ'nun serum üre ve kreatinin düzeyinde belirgin bir azalma, ve böbrek ağırlığı, kreatinin klirensi ve poliüride de belirgin bir iyileşme olduğunu ortaya koymuş, olup TQ'nun Cisplatinin neden olduğu nefrotoksiteyi iyileştirdiğini göstermiştir. Ayrıca, TQ'nun bu koruyucu etkisi histopatolojik incelemelerle de doğrulanmıştır (Badary ve ark., 1997). Benzer bir çalışmada ise gentamisinind indüklemesiyle artan kan üre nitrojen, kreatin, tiobarbiturik asit reaktif substanslarını (TBARS) ve total nitrat/nitrit düzeylerini TQ'nun azalttığı ve GPx, CAT ile ATP düzeylerini arttırdığı bildirilmektedir (Sayed-Ahmed ve Nagi, 2007).

Hadjzadeh ve ark. (2008) ratlarda etilen glikolün neden olduğu böbrek taşları üzerine TQ'nun etkisinin araştırdığı çalışmada TQ'lu deney gruplarında idrar oksalat

konsantrasyonun önemli ölçüde azaldığı, serum kalsiyum düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği ve kalsiyum oksalat birikintilerinin daha küçük ve sayılarında oldukça az olduğunu belirlemişlerdir. Düşük dozdaki TQ'ların daha az birikintilere sebep olduğunu ve TQ'nun böbrek taşlarının tedavisinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

1.3.14. Karaciğeri Koruyucu Etkisi

Karbon tetraklorür (CCl₄)'ün 25 µl/kg i.p verilmesi ile karaciğer hasarı oluşturulan farelerde TQ (8 mg/kg vücut ağırlığı/gün, oral)'nun karaciğer toksisiteni azalttığı görülmüştür (Al-Gharably, 1997). Benzer şekilde Mansour (2000) farelerde CCl₄'ün 20 µl/kg i.p tek doz verilmesinin ALT, AST ve LDH gibi serum enzimlerinin aktivitelerinde belirgin bir yükselme, hepatik dokularda katalaz aktivitesinde azalma ve MDA gibi hepatik lipid peroksidasyonunda da belirgin bir artış belirlemiştir. Çalışmada içme suyuna 16 mg/kg/gün verilen TQ; CCl₄ uygulamasından 24 saat sonra yükselmiş olan serum enzimleri ve hepatik MDA düzeyinde belirgin bir azalmaya neden olarak hepatotoksisiteyi iyileştirmiştir. Elde edilen sonuçlar, TQ'nun CCl₄'ün neden olduğu hepatotoksisiteye karşı koruyucu etki gösterdiğini ve bu etkinin muhtemelen lipid peroksidasyona neden olan serbest oksijen radikallerinin üretimini inhibisyonu vasıtasıyla gerçekleştiğini ortaya koymuştur.

TQ'nun, izole edilmiş farelerin hepatositlerinde tersiyer butil hidroperoksit toksisitesine karşı hepatoprotektif etkili olduğu ve azalan ALT ve AST değerlerini iyileştirdiği bildirilmektedir (Daba ve Abdel-Rahman, 1998).

Etanolle hepatotoksisite oluşturulan Ratlarda (10 ve 20 mg/ kg vücut ağırlığı, 7 gün, oral) TQ'nun antioksidan ve anti-inflamatuar özelliğinden dolayı etanolün neden olduğu karaciğer hasarına karşı koruyucu olduğu ve alkolün indüklediği karaciğer hastalıklarının tedavisinde etkin bir bileşik olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Alsaif, 2007).

Yapılan bir araştırmada fare karaciğerlerinde TQ'nun oral olarak verilmesinin kuinon redüktaz ve glutasyon transferaz aktiveitelerinin araştırıldığı çalışmada 5 gün boyunca oral olarak verilen TQ (1, 2 and 4 mg/kg/gün)'nun kuinon redüktaz ve glutasyon transferazın aktivitelelerini belirgin olarak arttırdığı ve kimyasal karsinojenlere ve toksisiteye karşı TQ'nun profilaktik bir bileşik olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (Nagi ve Almakki, 2009).

1.3.15. Diyabet Üzerindeki Etkisi

Hamsterlarda Streptozotosin (STZ)'in indüklediği diyabetde hepatik glikoz üretimi yönünden TQ'nun glikoz düşürücü etkisinin temelindeki mekanizmaları açıklamak amacıyla yapılan bir çalışmada diyabet oluştuktan 4 hafta sonra 50 mg/kg/gün dozda gastrik gavajla verilen TQ'nun karaciğerdeki glukoneogenezi kısmen azaltarak antidiyabetik etki gösterdiği bildirilmiştir (Fararh ve ark., 2005).

STZ ile oluşturulan diyabetik farelerde TQ'nun embriyonik gelişim üzerindeki etkisi Al-Enazi (2007) tarafından araştırılmış olup diyabetik farelerin gebelikleri esnasında TQ verilmesinin embriyoların maturasyonu ve büyüklüklerinde artışa neden olduğu ve ek olarak serbest radikalleri azaltıp embriyo malformasyon oranlarını düşürdüğünü göstermiştir. Böylece diyabetik dişilerin gebeliklerinde kullanılan TQ'nun yararlı olduğu ortaya konmuştur.

Tek doz i.p STZ (50mg/kg) enjeksiyonu ile diyabet oluşturulan ratlara enjeksiyondan 3 gün önce başlanarak 4 hafta boyunca 50 mg/kg/gün TQ oral verildiği çalışmada TQ'nun yüksek olan serum glikoz seviyesini anlamlı bir şekilde düşürdüğü, düşük olan serum insülin konsantrasyonunu ise arttırdığı tespit edilmiştir. Belirlenen bu bulgular ışığında TQ'nun diyabetin neden olduğu oksidatif stresin azalmasında ve β -hücre bütünlüğünün korunmasında tedavi edici etki gösterdiği ve bunun sonucunda da TQ'nun oksidatif strese karşı β -hücrelerinin korunmasında klinik olarak kullanımının faydalı olabileceği bildirilmiştir (Kanter, 2009).

1.3.16 Kemikler Üzerindeki Ekisi

Femoral bozuklukluğu olan hayvan modelleri üzerinde TQ'nun kemik iyileşmesindeki etkilerinin değeriendirildiği bir çalışmada, 15 adet yetişkin erkek fare, kontrol, sham grup ve TQ'lu deneysel grup (femur bozukluk modeli) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Deneysel gruba ameliyatla implante edilen TCPL kapsülü, 0.02 gram TQ ve 200 mg Vankomisin verilmiştir. Haftalık olarak kan örnekleri, X-rayler ve vücut ağırlıkları belirlenmiştir. 30 gün sonra bütün hayvanlar kesilmiş ve histopatolojik olarak incelenmiştir. Deney bulguları, sham grupla kıyaslandığında TQ'lu gruptaki hayvanların iyileşmesinde büyük anatomik farklılıklar olduğunu ayrıca TQ'nun önemli yaşamsal ve reprodüktif organlarda belirgin bir yan etkisi olmaksızın kemik iyileşimini arttırdığını göstermiştir (Kirui ve ark., 2004).

Budancamanak ve ark. (2006) 0.5 mg doğal piliç kollajeni verilerek oluşturulan artritisi üzerinde TQ ve Metotreksat'ın (MTX) koruyucu etkisini araştırmıştır. Üç hafta süren MTX (1 mg/kg, gavaj, haftada 1 defa) tedavisi artritisi ratlarda yüksek olan serum NO, üre ve kreatin seviyelerini önemli oranda düşürmüştür. Aynı şekilde, TQ (10 mg/kg, gavaj, haftada 1 defa) tedavisi de serum NO, üre ve kreatin seviyelerini önemli ölçüde azaltmış, fakat bu azalma MTX'den daha azdır. TQ'nun önleyici tedavisi ve özellikle MTX, böbrek fonksiyon bozukluklarını ve bu histopatolojik değişimleri önemli ölçüde önlemiştir. Buna göre MTX'e benzer olarak TQ'nun artritisi için güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu ve romatoid artritisi tedavisi için faydalı olabileceğini göstermiştir. Yapılan benzer bir çalışmada ratların penelerindeki inflamasyon bulguları ile radyolojik bulgular belirlenmiş olup TQ'nun ratlarda adjuvantın neden olduğu artritisi baskıladığı klinik ve radyolojik olarak doğrulanmıştır (Tekeoğlu, 2007).

1.4. Timokinonun Toksik Özellikleri

TQ'nun hücre koruyucu özellikleri erkek Swiss albino farelerde akut ve subkronik uygulanarak araştırılmıştır. Akut oral olarak verilmesinden sonra LD₅₀ değeri 2,4 g/kg olmuştur. Yüksek dozlardaki toksik belirtiler hipoaktivite ve solunum güçlüğü olmuştur. TQ (2 ve 3 g/kg) verildikten 24 saat sonra dokularda (karaciğer, böbrek ve kalp) GSH düzeyinde belirgin bir azalma gözlenmiştir. Plazma üre ve kreatin konsantrasyonlarını, ALT, LDH, ve kreatin fosfokinaz (CPK) enzim aktivitelerini önemli ölçüde arttırmıştır. TQ farelere içme suyunda subkronik olarak %0.01, %0.02 ve %0.03 konsantrasyonlarında, 90 gün verildiğinde, toksisite belirtisi veya mortalite görülmemiştir. TQ'nun günlük ortalama alınımı yaklaşık olarak 30, 60 ve 90 mg/kg/gün olmuştur. Vücuttaki organ ağırlıklarında yiyecek ve su alınımında veya idrar ve gaita çıkışında belirgin bir toksikolojik değişiklik görülmemiştir. Ayrıca doku GSH, plazma üre, kreatin ve trigliseritlerini ve ALT, LDH ve CPK enzim aktivitelerini de etkilememiştir. Histolojik incelemede herhangi bir doku hasarı belirlenmemiştir. Ancak TQ açlık plazma glikoz düzeyinde belirgin bir azalma meydana getirmiştir. Bulgular farelerde TQ'nun akut oral toksisitesinin düşük seviyelerde olduğunu göstermiştir. Subkronik olarak verildiğinde ise hücre içi koruyucu aktiviteye sahip olacağı belirtilmiştir (Badary ve ark., 1998).

TQ'nun çeşitli dozlarda (4, 8, 12,5, 25 ve 50 mg/kg) i.p olarak verilmesi CCl₄'ün indüklediği biyokimyasal parametreleri değiştirmemiştir. Ancak, yüksek dozlarda verildiğinde öldürücü etki göstermiş ve LD₅₀ değeri 90.3 mg/kg olarak belirlenmiştir (Mansour ve ark., 2001). TQ 8mg/kg i.p verildiğinde toksik olarak bulunmuştur (Bamosa ve ark., 2002).

Fare ve ratlara oral ve i.p olarak verilen TQ'nun LD₅₀'si Miller ve Tainter metodu kullanılarak belirlenmiştir. Bu kapsamda karaciğer, böbrek, kalp ve akciğerlerin histopatolojisi ve otopsi yapılmıştır. TQ'nun i.p enjeksiyonundan sonra farelerdeki LD₅₀ değeri 104,7 mg/kg (89,7-119,7 mg/kg, %95 güvenilirlikle) olarak, oral verildikten sonra ise 870,9 mg/kg (647,1-1094,8 mg/kg, %95 güvenilirlikle) olarak belirlenmiştir. Ratlara TQ'nun i.p enjeksiyonundan sonra elde edilen LD₅₀

değeri 57,5 mg/kg (45,6-69,4 mg/kg, %95 güvenilirlikle), oral verildikten sonraki değeri ise 94.3 mg/kg (469,8-1118,8 mg/kg, %95 güvenilirlikle) olarak bulunmuştur. Bu belirlenen LD₅₀ değerlerinin, TQ'nun antiinflamatuvar, antioksidan ve antikanser etkileri için kullanılan i.p dozajlarından 10-15 kez, oral dozajlarından ise 100-150 kez daha büyük olduğu tespit edilmiştir. Araştırma sonucunda, TQ'nun deney hayvanlarına özellikle oral verildiğinde oldukça güvenli bir bileşik olduğu belirlenmiştir (Al-Ali ve ark., 2008).

1.5. Yağlı Diyet ile Beslenme

Son yıllarda, gıda maddelerinin oldukça yüksek yağ içermesi nedeniyle beslenmedeki yağ miktarı hızlı bir şekilde artmıştır. Yüksek miktarda yağ içeren diyetler ise leptin rezistansına yol açarak doyma hissini azaltmakta (El-Haschimi ve ark., 2000) ve canlılarda obezite gibi çeşitli metabolik bozukluklara sebep olmaktadır (Buettner ve ark., 2007). Yapılan araştırmalar yüksek yağlı diyet (YYD)'ler ile beslenme sonucu ratlarda vücut yağ oranı artışı ve ek olarak hiperleptinemi, hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi meydana geldiğini göstermektedir (Kalaivanisailaja ve ark., 2003). YYD sebebi ile oluşan hiperlipidemi, başlangıçta endotel disfonksiyonuna, ilerleyen dönemlerde ise ateroskleroz gelişimini etkileyerek ateroskleroze neden olmaktadır (Hennig ve ark., 2001; Davis ve ark., 2007).

YYD; araştırmacıların obez kemirgenler elde etmek için uyguladığı yağ ile zenginleştirilmiş diyettir. Bu tür beslenmenin temeli 1940'lara dayanmaktadır. Daha sonraki çalışmalar ortaya koymuştur ki YYD hiperglisemi ve vücudun insülin direncini arttırmaktadır. Ayrıca YYD'nin kaslar, karaciğer ve insülin sinyal iletimi üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmalar bulunmaktadır (Oakes ve ark., 1997; Lingohr ve ark., 2002). Ancak YYD hakkında birçok araştırma olmasına rağmen, yağ içeriği ve bileşenleri hakkında hala kesin bir standart oluşturulmamıştır. Farklı YYD'lerin çoğunda yağ olarak %20 ile %60 arasında yağ fraksiyonları ve temel yağ bileşenleri olarak da hayvansal yağlar ile (domuz yağı, sığır yağı) bitkisel yağlar (mısır yağı, çiçek yağı) kullanılmaktadır. Bazı YYD'ler yağ bileşenlerinin karbonhidrat ve/veya

protein ile yer değiştirilmesi ile elde edilirken bazıları da standart kemirici yemlere yağ ilavesi ile elde edilmektedir. Bu uygulama açık bir şekilde bütün makro ve mikronutrientlere göre dengesiz bir beslenmeye sebep olmaktadır. Sonuç olarak çok değişkenli yağlı asit bileşenli diyetler YYD diyeti olarak kabul edilebilmektedir (Buettner ve ark., 2007).

1.5.1. Yağlı Diyetin Genel Metabolik Etkileri

Yağ ile zenginleştirilmiş uzun süreli yağlı diyetlerle beslenen ratlarda canlı ağırlığında standart kontrol yem ile beslenenlere göre %10- %20 oranında bir artışa neden olmaktadır (Peckham ve ark., 1962). Yağlı diyetlerde vücut ağırlığındaki artış ile beslenme süresi arasında pozitif bir ilişki vardır. YYD 2 hafta içerisinde vücut ağırlığında belirli bir artışa neden olmakta, 4 haftadan daha fazla uygulandığında ise vücut ağırlığındaki artış daha belirgin hale gelmektedir (Jump, 2002). Tablo 1.1.de hayvansal yağ kullanılan YYD'lerin sebep olduğu metabolik değişimler diyet uzunluğu ve hayvan türüne göre verilmiştir (Buettner ve ark., 2007). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada ratların bir grubu YYD (%19 tereyağ) ile diğer grubu düşük yağlı diyet (DYD) (%3 tereyağ), diğer bir grubu ise normal standart pellet yemle 70 gün boyunca beslenmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında YYD'li hayvanların daha fazla vücut ağırlığı ve karkas yağına sahip olduklarını, hiperinsülinemi, hiperleptinemi ve insülin direnci gösterdikleri bildirilmiştir (Woods ve ark., 2004). Araştırmalar göstermiştir ki obeziteye yatkın olan hayvanlar hiperfajiktir. Bu duruma sebep olan muhtemel faktörlerden birisi de insülinin anoreksijenik etkisine karşı oluşan merkezi dirençtir (Clegg ve ark., 2005).

Ratlarda, %70 enerji veren yağlı bir diyetle beslendiğinde obezitenin geliştiği, kan şekeri değerlerinin yükseldiği bildirilmektedir. (Buettner ve ark., 2007). Nitekim obezite, vücudun ihtiyacından daha fazla enerji içeren besin alımı sonucunda yağ dokusu oranının (vücut yağ kitlesi/yağsız vücut kitlesi) artışı ile karakterize olan kronik bir hastalıktır (Dina, 2008). Obezitenin gelişimi karmaşık olmasına rağmen, diyetsel faktörler, özellikle YYD tüketimi obezitenin gelişiminde önemli bir risk faktörü

olarak değerlendirilmektedir (Buettner ve ark., 2007). Çeşitli alışmalar doymuş yağların artışının enerji alımını arttırarak obesiteye neden olabileceğini göstermiştir (Dina, 2008; Romao ve Roth, 2008). Günümüzde yol açtığı komplikasyonlar nedeniyle obezite yaşamı tehdit eden ciddi bir problem olarak görülmektedir. Obezite başta kardiovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hattalmlere neden olmaktadır. Dünya Sağlık rgt tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin sebep olduğuneme li komplikasyonlar Tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalıklar olup kanserle de yakın ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Obezitenin oluşumunda YYD ile beraber, enerji dengesini düzenleyen nöroendokrin mekanizmalar üzerinde etkili olan çevresel ve genetik faktörlerinde rol oynadığı düşünülmektedir (Romao ve Roth, 2008). Obezite ayrıca kas dokusu, karaciğer ve pankreasta yağlanmaya ve organların fonksiyonlarının bozulmalarınada neden olurkenzellikle pankreas adacık hücrelerindeki insülin sentezinde azalmaya sebep olmaktadır. Obezite; glikoz intoleransı ve Tip 2 DM oluşumuna hem reseptör düzeyinde insülin direnciyle hem de doğrudan dolaşımdaki insülinin azalması yoluyla katkıda bulunur (Unger, 1995). Son yıllarda yapılan araştırmalar metabolizma ile bağışıklık sistemi arasında yakın ilişki bulunduğunu ve obezitenin kronik, düşük düzeyde bir inflamasyona neden olduğunu ortaya koymuştur (Dandona ve ark., 2004).

Tablo 1.1. Hayvansal Yağlı Diyetlerin Kemirgenlerdeki Etkileri
(Buettner ve ark., 2007).

	Kemirgen	Yağ	Enerji (%)	Diyet süresi (gün)	Etkisi (%)
Ağırlık	Wistar rat	Domuz	60	120	+15
	Wistar rat	Domuz	58	42	+10
	Long-Evans-rat	Tereyağı	43	75	+10
	Balb/cJ Fare	Süt yağı	42	136	+11
Serum glikoz	Wistar rat	Domuz	58	42	+11
	C57B1/6 fare	Süt yağı	42	50	+14
Serum insülin	Wistar rat	Domuz	25	21	+81
	Wistar rat	Domuz	60	120	-18
	Wistar rat	Domuz	58	42	Değişiklik yok
	129S1 fare	Domuz	45	98	+100
	Long-Evans-rat	Tereyağı	43	75	+35
	C57B1/6 fare	Süt yağı	42	50	+510
Serum trigliserid	Wistar rat	Domuz	58	42	+90
Serum yağ asitleri	Wistar rat	Domuz	58	42	+100
	Wistar rat	Domuz	60	120	-41
	129S1 fare	Domuz	45	98	Değişiklik yok
Leptin	Long-Evans-rat	Tereyağı	43	75	+66
	C57B1/6 fare	Süt yağı	42	50	+1560

1.5.2. Kan Glikozu ve İnsülin Duyarlılığı

YYD ile beslemenin kan glikoz seviyeleri üzerine etkileri farklılık göstermektedir. Çeşitli diyetler ile normoglisemi, hafif hiperglisemi ve Tip2 diyabetin meydana geldiği bildirilmektedir. Yapılan çalışmalardan hayvan ve bitki yağı ile zenginleştirilmiş diyetler ile yapılan uzun süreli beslenme sonucunda rat ve fare türlerinin çoğunda orta seviyede hipergliseminin olduğu anlaşılmaktadır Tablo 1.1'de bahsedilen diyet türlerinde; açlık glikoz düzeyinde yükselme ve açlık plazma

insülin seviyelerinde de belirgin bir artış olduğu belirtilmektedir (Buettner ve ark., 2007). Balık yağı ile beslenen hayvanlar genellikle insülin direnci belirtileri göstermemektedir (Storlien ve ark., 1987). Doymuş yağlar YYD'li beslenmede insülin direnci gelişiminin artmasına neden olduğu halde bu tür bir varsayım kemirgen modellerinde güçlü değildir (Rivellese ve ark., 2002). Çoğunlukla doymamış yağ asitleri içeren diyetler ve diğer bazı çalışmalar yağ çeşitleri açısından karşılaştırıldığında, yağ doymuşluğu ile insülin etkisi arasında açık bir ilişki görülmediği belirlenmiştir (Storlien ve ark., 1991). Nitekim Buettner ve ark. (2007)'de serbest yağ asitlerinin doymuşluk seviyesi ile insülin düzeyi arasında önemli bir korelasyon bulunmadığını bildirilmektedir. İki hafta gibi kısa bir süre zarfında domuz yağı ile yapılan bir YYD'nin insülin direnci oluşturduğu belirtilmektedir (Youngren, 2001). Domuz yağı ile 12 aydan daha fazla süreyle beslenen ratlardaki açlık glikoz düzeyi 150 mg/dl'nin üzerinde olmakla beraber tokluk glikoz düzeyi 300 mg/dl den daha fazla olduğundan dolayı bu hayvanlar diyabetik olarak sınıflandırılmaktadır. Diyabetik gelişim güvenilir bir tahmin ile hesaplanamamakta olup bu durum diyabetik modeller için kullanılan bu yaklaşımın uygulanmasında zorluk oluşturmaktadır (Buettner ve ark., 2007). Bazı araştırmacılar zeytin yağı YYD ile beslenen farelerde benzer sonuçları elde etmekle beraber (Surwit ve ark., 1988), bazıları da yalancı safran (aspir) yağı YYD ile beslenen ratlarda belirgin bir diyabete rastlamadıklarını belirtmektedir (Chalkley ve ark., 2002).

1.5.3. Lipidler

Araştırmalar hayvansal yağlı YYD ile beslenmelerdeki hipertrigliseridemi, doymamış yağ içeren balık yağlı beslenmede ise trigliseritlerde düşme eğilimi olduğunu bildirmektedirler. YYD diyetlerinden elde edilen total kolesterol düzeyi verileri birbirleri ile uyumsuzdur. Mevcut literatürlerde kolesterol içermeyen ve sadece YYD diyeti ile beslenmede hiperkolesterolemi indikasyonu hakkında kesin bir bilgi yoktur. Balık yağlı diyetlerde ise hipokolesterolemik etki açıkça belirlenmiştir (Garg ve ark., 1989; Otto ve ark., 1991).

YYD diyetlerinin genel etkileri hakkındaki araştırmalar özetlendiğinde hayvansal ve bitkisel yağlı uzun süreli YYD beslenmenin; obezite, hiperglisemi, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi oluşturduğu, plazma adipokininde ve hayvanlardaki insülin direncinde değişikliklere yol açtığı bildirilmektedir (Buettner ve ark., 2007).

1.5.4. Yağlı Diyet ve İskelet Kasları

YYD'li beslenmenin sebep olduğu insülin direnci, iskelet kaslarında standart beslenmeye göre %30 ile %60 arasında insülinin stimüle ettiği glikoz yükselmesinin bir etkisidir. Bu etki 14 günlük kısa periyotlardan sonra görülmekte ve vücutta insülin direncine sebep olan aynı yağ tipleri ile de olabilmektedir. Bu kapsamda, balık yağının glikoz yükselmesine sebep olmadığı bildirilmektedir (Youngren ve ark., 2001; Rivellese ve ark., 2002).

YYD ile beslenen hayvanlardaki insülin sinyalinin ilk safhalarındaki bozulma glikoz 4 taşıyıcısının translokasyonunda bir değişikliğe yol açmakta ve kasdaki insülin uyarıcı glikozun bozulmasına sebep olmaktadır (Zierath ve ark., 1997). Bu etkinin YYD ile yapılan beslenmenin neden olduğu intramiyoselüler lipidlerin (IMCL) birikmesi ile yakından ilişkili olduğu ve mitokondri oksidasyon kapasitesindeki artıştan kaynaklandığı bildirilmektedir (Dobbins ve ark., 2001). Aynı zamanda YYD'nin kas hücrelerinin fosfolipid bileşimini değiştirdiği belirtilmektedir (Pan ve Storlien, 1993). Özetle balık yağlı diyetler hariç, YYD diyetleri IMCL'yi artırmakta ve insülin sinyal iletim yolunun ilk basamaklarını değiştirerek iskelet kasının insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Bu durum insülin direnciyle ilişkili insan obezitesinin patojenitesini yakından yansıtmaktadır (Schrauwen ve Hesselink, 2004).

1.5.5. Yağlı Diyet ve Adipoz Doku

Adipoz doku, yüksek düzeyde aktif, kompleks bir metabolik ve endokrin organdır. Adipoz dokudan sitokinler, inflamatuvar aracılar, yağ asitleri, leptin, adiponektinler gibi değişik biyoaktif faktörler salınmaktadır. Efferent sinyallere ilaveten yağ dokusu, SSS'den gelen hormonlar (insülin, glukagon, glukokortikoidler, tiroid hormonu ve katekolaminler) ve diğer hormonlardan gelen afferent sinyallere de cevap verebilmek için çeşitli reseptörler içermektedir (Tüfekçi Alphan, ve Yılmaz, 2007). Adipoz doku enerji metabolizması, nöroendokrin fonksiyonlar gibi çeşitli biyolojik süreçleri koordine etmekte ve periferdeki organlarla haberleşmeyi sağlamaktadır. Adipoz dokunun önemli endokrin fonksiyonları, yağ doku fazlalığı ve eksikliği şeklinde zıt etkilerle kendini göstermektedir. Özellikle visceral yağ fazlalığı ile oluşan obezite, insülin direnci, hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon durumlarını da içermektedir (Cota and Woods, 2005).

Araştırmalar hayvansal ve bitkisel yağlı YYD'lerde adipozitlerin morfoloji ve metabolizmasında bazı değişimlerin olduğunu; adipozit sayısı ve büyüklüğünün arttığını ve epinefrinin stimüle ettiği lipolizis azaldığını bildirmektedir (Tepperman ve ark., 1986; Belzung ve ark., 1993). Kahverengi ve beyaz adipoz dokudaki protein artışı ve liposentetik gen ifadelerinin azalması YYD'nin sebep olduğu lipid depolanmasına karşı kısmi bir savunma sağlayabilir (Takahashi ve Ide, 1999). Yapılan bir çalışmada balık yağlı YYD'nin neden olduğu adipozit hipertrofisi ve hiperplazisi ile insülinin indüklediği glikoz artışının azaldığı bulunmakla beraber (Macho ve ark., 1993), diğer çalışmalarda ise adipozit hipoplazisinden bahsedilmiş ve insülin etkisini iyleştirdiği bulunmuştur (Garg ve ark., 1989). YYD ile beslenmede trigliserit sentezini sınırlayan diaçilgliserol açıltransferaz enzimini adipoz dokusunda fazla miktarda bulunduran hayvanların obez olduğu, fakat diyetin indüklediği insülin direncine karşı dayanıklılık gösterdikleri bildirilmektedir. Bu durum adipoz doku yağ depolarında periferel insülin direncine karşı bir önlem olarak etkin yağ depolanmasının önemine işaret etmektedir (Chen ve ark., 2002). Hormona duyarlı lipaz eksikliği bulunan hayvanlar YYD ile beslendiğinde zayıf kalmakta, düşük glikoz ve açlık insülin düzeyleri göstermektedirler. Bu durum termogenezis ve

enerji harcanması ve beyaz adipoz doku bozukluğundaki artış ile açıklanmaktadır. Bitki ve hayvan yağlarının birlikte kullanıldığı YYD'ler insülin direncine, adipozitlerde hipertrofi ve hiperplaziye yol açmaktadır. Balık yağının, hayvanlardaki lipid metabolizması ve iskelet kasındaki belirgin faydalarının aksine adipoz dokudaki etkisi belirgin değildir (Buettner ve ark., 2007).

1.5.6. Yağlı Diyet ve Karaciğer

Obeziteye sebep olan bitkisel ve hayvansal yağlı YYD'ler hepatik steatoza neden olmaktadır. Bu durum in vivo hepatik insülin direnci ile yani insülinin hepatik glikozu azaltma yeteneğinin bozulması ve hepatik yağ düzeyini iyileştirmek için görevli araçlarla ilişkilidir (Haque ve Sanyal, 2002). Ancak YYD ile beslenen ratlarda insülin araştırmaları göstermiştir ki kaslarda ve yağlarda klasik olarak gözlemlenen bozukluklar karaciğerde görülmeyebilir (Buettner ve ark., 2007). YYD ile ilgili bir araştırma, karaciğerde nükleer κ B faktörünün aktivasyonuna dikkat çekmekte olup, bu durum non-alkolik inflamatuvar hepatik hastalıklar ve diyetin neden olduğu hepatik glikoz metabolizmasının bozukluklarının ilerlemesine katkıda bulunabileceğine işaret etmektedir (Cai ve ark., 2005). Abdominal obezitede portal sisteme daha çok yağ asidi geçer ve karaciğerde trigliserid sentezi artar (Grundy ve Cleeman, 2004). Sonuç olarak, YYD hayvanlardaki hepatik steatoz ile hepatik insülin direnci sinyallerini indüklemekte ve bu durum insan obezitesi ile çok yakın benzerlik göstermektedir (Buettner ve ark., 2007).

1.5.7. Yağlı Diyet ve β Hücreleri

YYD'li beslenme β hücrelerinde serbest yağ asitlerinin fazlalığına yol açar (Buettner ve ark., 2007). Artan serbest yağ asitleri insülin üreten pankreas β hücrelerinde zararlı etki göstererek tip2 diyabet oluşumuna neden olmaktadır. (Bollheimer ve ark., 1998). Farelerde %58 enerji içeren ve 1-10 ay süresince uygulanan YYD ile beslenmede β hücrelerinin fonksiyonu bozulduğundan dolayı insülin sekresyonunun azaldığı

bildirilmektedir. (Ahren ve Pacini, 2002). YYD ile beslenen ratlarda standart diyetle beslenenlere göre pankreasın detaylı morfometrik analizinde, adacıkların ve β hücrelerinin boyutunda önemli bir artış görüldüğü belirtilmektedir (Lingohr ve ark., 2002). Bu artışlar YYD ile beslenen hayvanların insülin direncinden kaynaklanan artan insülin ihtiyacından olmaktadır (Buettner ve ark., 2007).

Domuz ve mısır yağından oluşan yağlı diyet veya ω -3 yağı ile zenginleştirilmiş YYD ile 4 hafta boyunca çeşitli etkilerin araştırıldığı bir çalışmada; balık yağı ilave edilen hayvanlardaki insülin düzeylerinin azadığı bildirilmektedir. Ayrıca bu hayvanlardan izole edilmiş adacıklar insülin salgılanmasında bir azalma olduğu ve bu durumun, muhtemelen insülin direncinden bağımsız olarak serum serbest yağ asitlerinden ve yağ asit seviyelerinden kaynaklanan direkt lipotoksik etkinin bir sonucu olarak olabileceği belirtilmektedir (Holness ve ark., 2003). Gebelik esnasında YYD ile beslenmenin yavrunun endokrin pankreasındaki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; yeni doğan ratlardaki β hücrelerinin boyutu ve sayısının azaldığı, α hücrelerinin boyutu ve sayısının ise standart diyet ile beslenenlerden daha fazla olduğu bildirilmektedir (Cerf ve ark., 2005).

1.6. Leptin

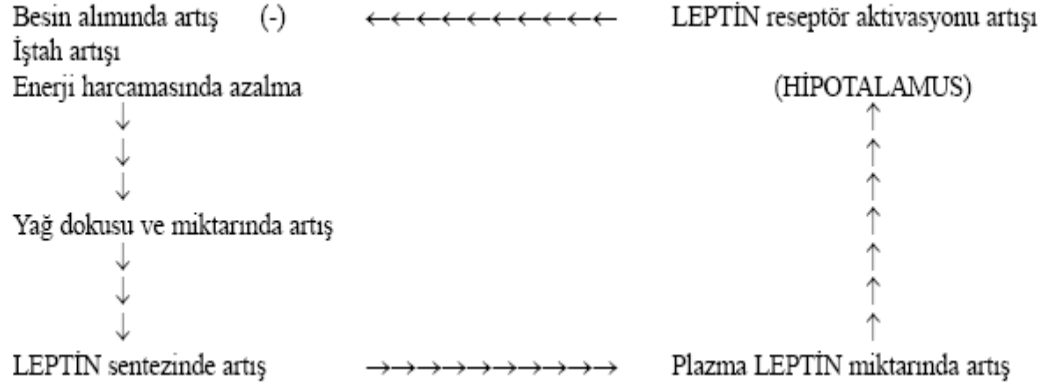
Ob gen ürünü olan leptin, 16 kilodalton moleküler ağırlıkta, tek zincirli ve 167 aminoasit içeren bir polipeptid hormondur. (Christos ve Mantzoros, 1999; Meier ve Gressner, 2004). Leptin esas olarak beyaz adipoz dokuda ve çok az miktarda kahverengi adipoz dokuda üretilmekte olup (Guerre-Millo, 2002) karaciğer, mide, meme dokusu, kemik iliği, bağırsak, ovaryum, testisler, iskelet kası, mide fundusu, ve plasentadan da salındığı belirtilmektedir (Moran ve Phillip, 2003; Ahima ve Osei, 2004; Meier ve Gressner, 2004). Kanda serbest ve proteine bağlı olarak bulunan leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu bildirilmektedir. Obez bireylerde serumdaki leptinin büyük bir kısmı serbest formdadır (Brabant ve ark., 2000, Meier ve Gressner, 2004). Leptinin kandaki düzeyleri gece en yüksek, gece yarısı ile sabah erken saatleri arasında pik, öğleden sonra ise en düşük seviyelere

inmekte olup diurnal bir ritme sahiptir (Boden ve ark., 1996). Leptinin gece uykusu sırasında istah azaltıcı etkisi olduğu (Kırel ve Doğruel, 1998), geceleyin artmasının gün boyunca devam eden gıda alımı ve hiperinsülinemi etkisi ile olabileceği bildirilmektedir (Goumenou ve ark., 2002).

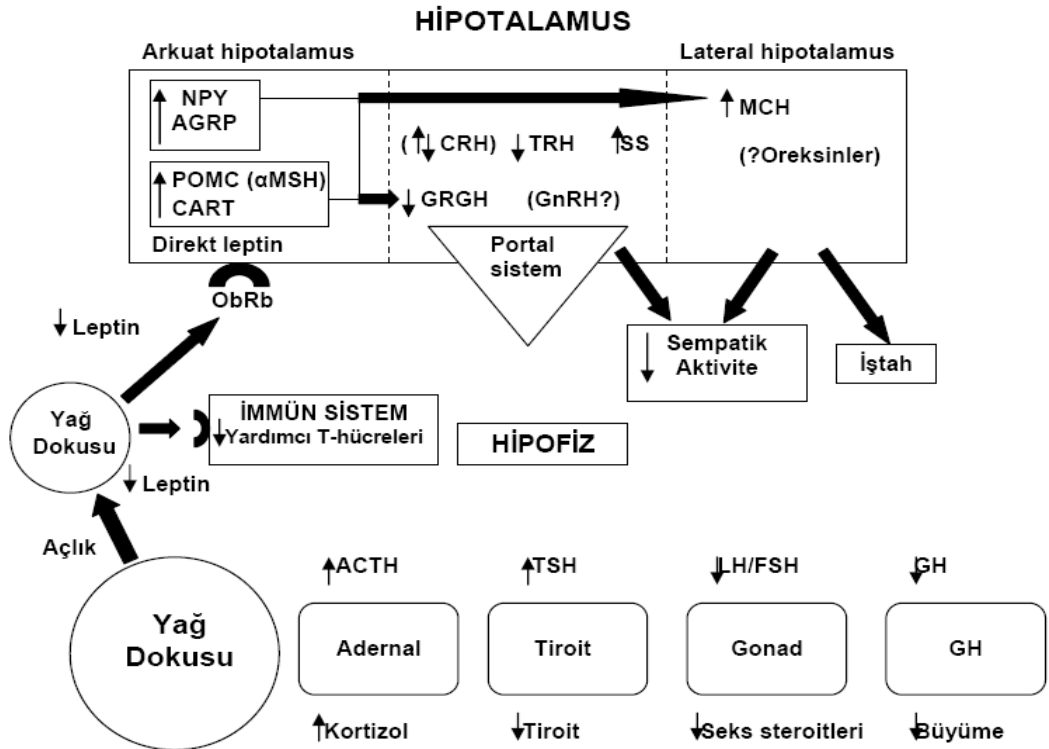
Vücut ağırlığı, vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi leptin düzeyinin en önemli belirleyicisidir (Frederich ve ark., 1995). Glukokortikoidler ve hiperinsülinemi leptin salınımını artırırken, adrenerjik stimülasyon leptin salınımını azaltmaktadır (Houseknecht ve ark., 1998). Leptin ile adipoz dokunun total kütlesi, dolaşımdaki yağ miktarı ve yağ dokusu arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. (Mantzoros ve Moschos, 1998). Leptin vücuttaki yağ miktarının sabit tutulmasında önemli bir rol oynamaktadır. Leptin seviyesinin serum ve yağ dokusunda düşmesi beyinde enerji açığı bulunduğuna işaret etmektedir. Leptin iskelet kasları, karaciğer ve pankreasın beta hücrelerindeki hücre içi lipid düzeyini insülinle etkileşerek düşürmektedir (Klaus, 2004). Leptin yağ depolanmasının düzenlenmesini sağlamakla beraber hayvanların iyi beslenememe durumlarına adapte olmalarında da etkindir (Delavaud ve ark., 2002). Şekil 1.2 leptin salgılanması, yağ hücresi ve hipotalamus arasındaki negatif geri bildirim mekanizmasını göstermektedir (Ganong, 1999).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar YYD ile beslenmede leptin düzeyinin arttığını göstermektedir (Woods ve ark., 2004; Yang ve ark., 2006a; İşbilen ve ark., 2007; Wang ve ark., 2010). Fakat vücut kilosunu ve enerji dengesini bozmadığı sürece diyetdeki kısa süreli değişikliklerle vücuttaki leptin üretimi değişmemektedir. Kronik aşırı beslenmede (5 hafta) leptin düzeyindeki artış vücut yağ oranı ve vücut kitle artışından daha fazla olmaktadır. Açlık durumunda vücut ağırlığındaki değişiklik az olmasına rağmen vücut yağ kitlesi, glikoz ve insülin düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak serum leptin düzeyinin de azaldığı bildirilmektedir. Serum leptin düzeyleri açlık ve kilo kaybında azalmakla beraber, yeniden beslenme, aşırı beslenme ve kilo alımında ise artmaktadır. (Mantzoros ve Moschos, 1998). Alınan enerjideki azalma veya akut kilo kaybında, adipoz doku kitlesindeki azalmaya bağlı olarak leptin düzeyindeki azalma da daha fazla olmaktadır. (Schwartz ve Seeley,

1997). Açlığa uyumda leptinin rolü Şekil 1.3 gösterilmektedir (Ahima ve Osei, 2004).



Şekil 1.2. Leptin Salgılanması, Yağ Hücresi ve Hipotalamus Arasında Negatif Geri Bildirim Mekanizması (Ganong, 1999).

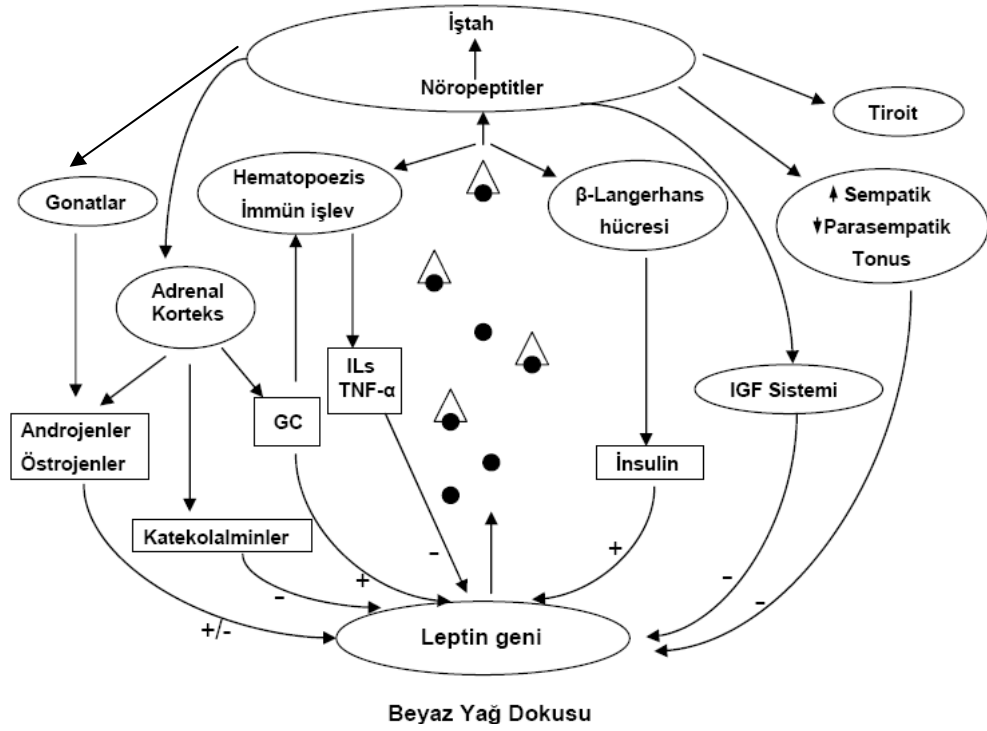


Şekil 1.3. Açlığa Karşı Uyum Sağlamada Leptinin Rolü (Ahima ve Osei, 2004).

Rasyonun total kalorisi ve doymamış yağ içeriği yükseldiğinde, plazma leptin düzeyi de artmaktadır (Yıldız ve ark., 2003). Leptin düzeyini belirleyen faktörlerden birisi de cinsiyettir. Vücut kitle indeksi, vücut yağ oranı, total yağ dokusu kitlesi, deri kalınlığı ve yaşa bağlı olarak kadınlardaki leptin düzeyi erkeklerden daha fazladır (Schwartz ve Seeley,, 1997). Farelere (ob/ob) günlük enjeksiyonlarla leptin verildiğinde enerji harcamasının arttığı, gıda alımının azaldığı ve buna bağlı olarak hayvanlarda belirgin bir kilo kaybının gözleendiği, glikoz intoleransının yok olarak diyabetin düzeldiği bildirilmektedir (Kim, 1996).

1.6.1. Leptinin Genel Metabolik Etkileri

Leptin beyaz adipoz dokuda sentezlenip kan dolaşımına salındıktan sonra beyne taşınmaktadır. Metabolizamada temel olarak besin alımında azalma ve enerji tüketiminde artmaya sebep olmaktadır. Leptin tedavisinin hayvanlarda doza bağlı olarak besin alımında, iştahta ve vücut ağırlığında azalmaya, yağ depolarında kayba ve enerji metabolizmasında artmaya yol açtığı bildirilmektedir. Leptinin tüm bu metabolik etkileri santral yolla olmaktadır. Leptin hipotalamusun arkuat nükleusunda yiyecek alımı için bir stimulatör olan nöropeptit Y sentezini inhibe eder (Houseknecht ve ark., 1998). Ayrıca leptinin üreme (Chehab ve ark., 1996), hematopoez (Bennet ve ark., 1996), sempatik sinir sistemi aktivasyonu (Pelleymounter ve ark., 1995), gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi (Bado ve ark., 1998), anjiogenez ve osteogenezisde (Iwaniec ve ark., 1998) de önemli metabolik rolleri olduğu saptanmıştır. Leptinin metabolizmasını etkileyen faktörler Şekil 1.4'de şematize edilmiştir (Christos ve Mantzoros, 1999).



Şekil 1.4. Leptin Metabolizmasını Etkileyen Faktörler (Christos ve Mantzoros, 1999).

1.6.2. Leptin ve Yağ Metabolizması Arasındaki İlişki

Leptin, hücrede yağ asidi sentezleyen enzimlerin (malonil KoA, karnitin açıl transferaz I) baskılanmasını sağlamaktadır. Böylece mitokondriyal β -oksidasyonu ve yağ asidi kullanımını arttırmakta ve hücre içi yağ asidi yoğunluğu da azalmaktadır. Leptin'in plazma kolesterol, trigliserit ve glikoz düzeylerini de azalttığı belirlenmiştir (Ahima ve ark., 1996).

1.7. İnsülin

İnsülin yaklaşık 6000 dalton molekül ağırlığında, birbirine iki disülfür (S-S-) köprüsü ile bağlı A zinciri(21 amino asid bulunan) ve B zincirinden (30 amino asid bulunan)oluşan polipeptid yapılu bir hormondur (Greenspan ve Gardner, 2004;

Gürlek ve Kayaalp, 2005). İnsülin glikoz, amino asitler ve lipidler gibi besin maddelerinin çoğunun hücreler içine alınıp depo edilmesini sağlayıp homeostazına katkıda bulunmaktadır. İnsülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dakika olup başlıca karaciğer, böbrek ve plasentada katabolize edilmektedir (Greenspan ve Gardner, 2004).

İnsülin pankreastaki Langerhans adacıklarının ortasında bulunan β hücrelerinden bu hücrelerin çevresinde bulunan kapillerler içine salgılanmaktadır. İnsülinin salınımını; besin öğeleri (karbonhidratlar, amino asitler, yağ asitleri), gastrointestinal hormonlar (sekretin, kolesistokinin ve glukagon), diğer hormonlar (büyüme hormonu, ACTH, kortizol, östrojen ve progesteron) ve sinirsel uyarılar gibi bir çok faktör düzenlemektedir. (Montgomery ve ark., 2000; Gürlek ve Kayaalp, 2005). Glikoz, insanda insülinin hem biyosentezini hem de salınımını uyaran tek besin ögesidir (Nelson ve ark., 1987). Sinirsel uyarı olarak α adrenerjik reseptörlerin uyarılması insülin salınımını azaltırken, β adrenerjik reseptörlerin (β_2) uyarılması hormonun salınımını artırmaktadır (Montgomery ve ark., 2000).

1.7.1. İnsülinin Adipoz Doku Üzerine Etkisi

İnsülin lipogenezin uyarılmasını ve lipolizin inhibisyonunu sağlamaktadır. İnsülinin etkisi ile glikozun hücre içine girişi uyarılır ve hücre içinde glikozun glikoliz ve heksoz-fosfat yolu ile kullanımı artar. Glikolizdeki artış, α -gliserofosfat ve Asetil-KoA konsantrasyonlarında artışa neden olur. Hekzos-fosfat yolundan elde edilen NADPH'in hücre içi düzeyinin yükselmesi ile de lipogenez hızlanır. Ayrıca insülin, trigliseritlerin periferde parçalanmasını ve oluşan serbest yağ asitlerinin hücre tarafından tutulmasını uyarır (Gedik, 1997).

1.7.2. İnsülinin Yağ Metabolizmasına Etkisi

İnsülin, glikoz metabolizmasını etkileyerek, glikozun hücre içine alınmasını ve karaciğer, kas ve yağ dokuda glikojen sentezi ile yağ hücrelerinde trigliserid depolanmasını sağlamaktadır. Yemeklerden sonra lipolizi azaltır, protein metabolizmasını artırır. Vücuttaki yağ hücresi konsantrasyonu ile plazma insülin düzeyi orantılıdır. İnsülin yağ hücrelerinde leptin ekspresyonunu regüle etmekte ve besin alımının azaltılmasına yardım etmektedir (Rosenbaum ve ark., 1997). İnsülin, yağ dokuda hormona duyarlı lipazı inhibe ederek lipolizi engeller, lipoprotein lipazı aktive ederek dolaşımdaki lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi transferini kolaylaştırır (Fulop ve ark., 2006). Glikozun hücre içine geçişini sağlayan insülin, serbest yağ asitlerinin trigliseridlere esterifikasyonunda kullanılan α -gliserol fosfatın düzeyini de artırmış olur. Böylece insülin, karaciğere ulaşan yağ asit miktarını azaltarak, hepatik glikoneogenez ve ketogenezi azaltmakta kilit rolü üstlenmiş olmaktadır (Greenspan ve Gardner, 2004).

İnsülin vücuttaki dokularda glikoz kullanımını arttırarak bir çeşit yağ koruyucusu fonksiyonu görür. İnsülin karaciğerde yağ asidi sentezini arttırır, yağ dokusunda da benzer etki gösterir. İnsülin eksikliğinde yağ metabolizması hızlanmaktadır. Bu durum diyabette, insülin salınımı çok düştüğünde daha da belirgin olmaktadır. Diyabette insülin eksikliği sonucu lipit konsantrasyonlarında bozukluklar görülmektedir. Diyabetiklerin diyetinde yeterince karbonhidrat varsa lipit metabolizması veya serum lipit konsantrasyonlarında genellikle bozukluk görülmez. Tip I diyabette LDL kolesterol yüksek, HDL ise yüksek veya normal olabilir. Tip II diyabetiklerin çoğunluğunda VLDL değeri yüksek olabilmekte ve çoğu kez hiperkolesterolemi de bulunmaktadır. Tip II diyabetlerde HDL seviyeleri normalin altındadır. Diyabetiklerdeki yüksek HDL düzeyi ateroskleroz riskine karşı koruyucu rol oynar. (Gey, 1990; Yenigün ve Altuntas, 2001).

İnsülin yağ hücrelerinde trigliseridlerin serbest yağ asidlerine hidrolizini sağlayan hormona duyarlı lipoprotein lipaz enzimini baskı altında tutar. Glikozdan

trigliserid sentezi esas olarak karaciğer hücrelerinde ve az miktarda yağ hücrelerinde olur ve insülin tarafından arttırılır. İnsülinin yağ metabolizması üzerindeki diğer bir etkisi de endotele bağlı lipoprotein lipazın sentezini arttırmasıdır (Nolte ve Karam, 2001; Davis, 2006;)

Anabolik bir hormon olan insülin kaslarda ve yağ dokusunda glikozun hücre içine girişini ve kullanımını arttırmaktadır. İnsülin adipozite ve tokluk sinyali olarak leptin ile benzerlik gösterir ve leptin salınımını artırır. İnsülin direnci olan bireylerde bu etkinin olmaması obezite ile sonuçlanabilir (Schwartz ve ark., 1994; Wilding, 2002). Kilo alımı insülin duyarlılığını azaltır bu durum insülinin vücut yağı ile olan yakın ilişkisini göstermektedir. Kilo artınca normal glikoz homeostazını sağlamak için ve direnci yenmek amacıyla insülin salınımı artar. Obezlerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin varlığı ileri yaşlarda kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişme riskini arttırmaktadır (Styne, 2001).

1.7.3. İnsülinin Enerji Dengesi ve Beslenme Üzerine Etkisi

Memelilerde besin alımı ve enerji harcanmasının düzenlenmesi santral sinir sisteminden gelen sinyaller yolu ile olmaktadır. Bu sinyallerin en önemlisi insülin ve leptindir. Bunlar hipotalamik arkuat nükleusa metabolik geri bildirim sinyalleri gönderirler ve böylece nöropeptit Y'nin ekspresyonunu inhibe ederek, besin alımını inhibe etmektedirler (Mami ve ark., 2005). İnsülin ghrelin salınımını azaltmaktadır. Açlıkta plazma insülinin azalması ghrelinin artmasına yol açarken, beslenmeden sonra insülin salınımı plazma ghrelin düzeyini baskılamaktadır.

Obezlerde hiperinsülinemi plazma ghrelinini suprese ederken zayıf kişilerde ve anoreksia nervosa durumunda daha düşük insülin düzeyi ghrelin seviyesinin artmasına neden olmaktadır. İnsülinin direk santral etki ile vücut ağırlığının kontrolünde de etkili olduğu bildirilmektedir (Otto ve ark., 2001). Kalori alımının artmasından dolayı insülinin yükselmesi leptini arttırır ve ghrelinin azalması da besin alımının azalmasıyla sonuçlanır (Saad ve ark., 2002)

1.8. Tiroid Hormonlarının Genel Metabolizma Üzerine Etkileri

Tiroid hormonlarının en bariz etkisi, dokuların metabolizma hızını ve oksijen kullanım hızını artırmasıdır. Bu etkiler sonucu vücut ısı üretimi artmaktadır (Noyan, 2000; Bayşu Sözbilir ve Bayşu, 2008). Bazal metabolik hız, tiroid hormonu yetersizliğinde normal değerden %30-45 daha azken, hipertiroidizmde ise normal değerlerin %50-100'ü kadar artmış olabilir (Noyan, 2000).

1.8.1. Tiroid Hormonlarının Lipid Metabolizmasına Etkileri

Tiroid hormonunun fazla olması halinde lipid depoları azalmakta ve kandaki lipid düzeyi düşmektedir. Tiroid hormonu adenilat siklaz-cAMP mekanizmasını uyarmakta ve böylece dokuları diğer lipolitik maddelere karşı (katekolaminler, büyüme hormonu, glukagon gibi) duyarlı hale getirerek yağ dokuda lipolizi artırmaktadır. Lipoliz sonucu meydana gelen ve kandaki miktarı artan serbest yağ asitlerinin okside olmalarını hızlandırır. Tiroid hormonu, kolesterolün dışkı ile atılmasını ve safra asitlerine dönüşmesini artırır. Plazma kolesterol miktarını düşürür (Noyan, 2000; Bayşu Sözbilir ve Bayşu, 2008). Tiroid hormonu ayrıca hücrelerin apoprotein reseptörlerinin yapımını artırarak, kolesterol taşıyan LDL'nin hücrelere girişini ve yıkımını da hızlandırmaktadır (Janoff ve Calp, 1982).

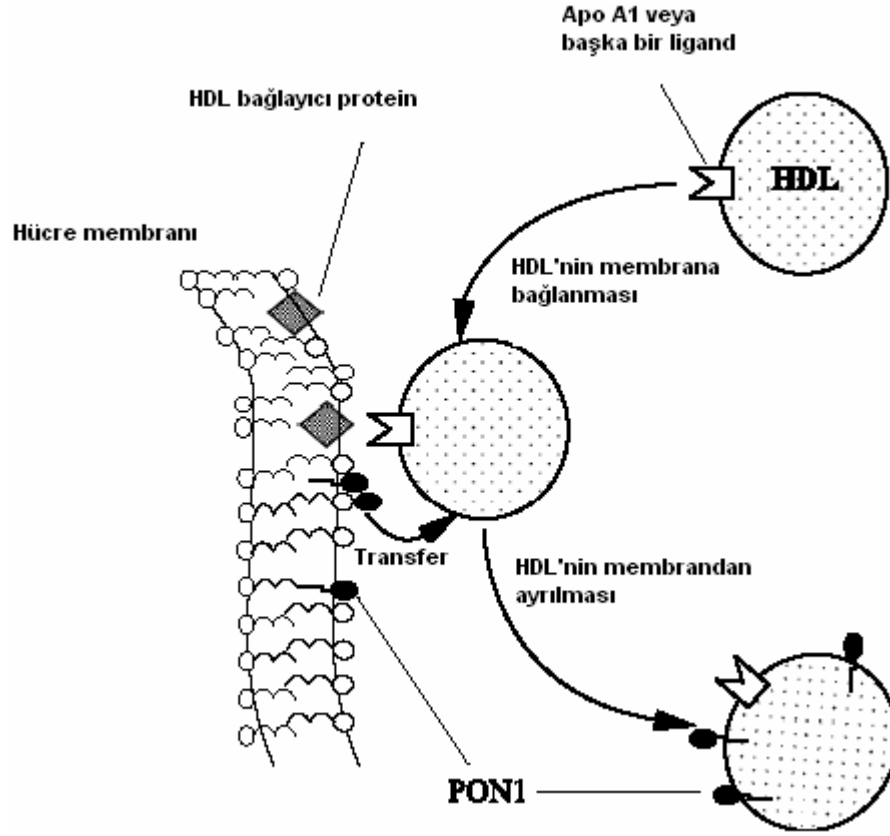
1.9. Paraoksanaz

Paraoksanaz (PON), karaciğerde sentezlenen ve organik fosforlu bir insektisit olan parationun aktif metaboliti paraoksonu hidroliz etme yeteneğine sahip bir serum esterazdır (Hassett ve ark., 1991; Primo-Parmo ve ark., 1996). Bu enzim, organik fosforlu insektisitlerle (diizopropil florofosfat gibi) aynı kimyasal gruptan olan sinir gazlarının (sarin, tabun gibi), çeşitli karbamatların ve birçok aromatik karboksilik asit esterlerinin hidrolizini de katalize etmektedir. İnsan serum PON'u 43 kDa molekül ağırlığında 355 aminoasitlik bir protein olup, HDL ile bağlantılıdır (Davies

ve ark., 1996; Harel ve ark., 2004). İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan PON1, üç genlik (PON1, PON2 ve PON3) bir ailenin üyesi olup karaciğerde sentezlenerek kana salgılanır ve HDL ile birleşir (Hassett ve ark., 1991; Primo-Parmo ve ark., 1996). PON1’de 106. kodonda lizin bulunurken, PON2 ve PON3’te lizin bulunmamaktadır (Aviram ve Rosenblat, 2004).

İn vitro çalışmalar, PON’un LDL’nin lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini ve LDL türevli okside fosfolipid oluşumunu inaktive ettiğini ortaya koymaktadır. Böylece PON aterosklerozun başlamasına sebep olan okside lipidlerin serum içeriklerini potansiyel olarak azaltabilmektedir (Mackness ve ark., 1991a; Watson ve ark., 1995). Bireylerde PON’un konsantrasyon ve aktivitesi oldukça değişkenlik göstermekte olup, enzimin serumdaki miktarı ve aktivitesinin tayini, organofosfat zehirlenmelerine karşı olan yanıtı veya vasküler hastalık gelişme riskini belirlemede önemlidir (Richter ve Furlong, 1999).

Lipoproteinlerin yokluğunda PON kana çok az salınır. HDL ve miçeller eklendiğinde ise enzimin kana salınımı artmakta olup bu bulgular PON’un kana salınımı için fizyolojik bir alıcıya ihtiyaç duyduğunu göstermektedir (Deakin ve James 2004). HDL, en uygun alıcı olarak görev yapmasına rağmen PON’un hücreden salınımında fosfolipid kompleksinin de etkin bir rol aldığı saptanmıştır (James ve Deakin, 2004). PON’un HDL ile bağlanmasına rağmen LDL ile kompleks oluşturamadığı bildirilmektedir (Deakin ve ark., 2002). Fosfolipidler aracılığıyla PON, HDL’den tamamen ayrılabilir (Sorenson ve ark., 1999). HDL ile indüklenen PON sekresyonu, konsantrasyona ve doyumluğa bağlı olarak değişmektedir. HDL ve lipid bakımından zengin bölgeler arasındaki hareketlilik süpürücü reseptör adı verilen SR-B1 aracılığıyla gerçekleşip, hücre yüzeyi ile HDL arasındaki ilişkiyi kısa süreli olarak kolaylaştır (Krieger, 1999). SR-B1, HDL’nin iç bölgelerine girmeksizin, HDL’yi hücre membranına sıkıca bağlayarak hücre ve lipoproteinler arasındaki madde değişimini sağlamaktadır. Şekil 1.5 PON1’in salınımını göstermektedir (James ve Deakin, 2004).



Şekil 1.5. PON1'in HDL Vasıtasıyla Hücreden Salınımı (James ve Deakin, 2004).

1.9.1. Paraoksanazın Fonksiyonları

PON'un bir pestisid olan paraokson gibi organofosfatlı bileşiklerin detoksifikasyonunu sağlama ve lipid peroksidleri hidrolize ederek LDL'yi oksidasyondan koruma fonksiyonları bulunmaktadır (Billecke ve ark., 2000). PON toksik organofostatlı bileşiklerin hidrolizini sağlamaktadır. Örneğin PON sitokrom p450 sisteminde normal metabolizma sonucu oluşan paratinyonu, paranitrofenol ve dietil fosfata hidrolize etmektedir. Ayrıca, bazı lakton ve aromatik karbonat esterlerinin, statin türü ilaçların hidrolizini de gerçekleştirmektedir (Furlong ve ark., 1998). LDL nin oksidasyonunu enzimatik olarak engellediği ve anti aterojenik özellik gösterdiği de bildirilmektedir. Bundan başka LDL'nin lipid peroksidlerinin hidrolizinde ve lizofosfotidil kolinin ortamdan uzaklaştırılmasında da rol almaktadır (Mackness ve ark., 1991b).

1.9.2. Paraoksanazın Klinik Önemi

Paraoksanaz insanda hem Paraoksanaz hem de arilesteraz aktivitesine sahip tek enzim olup büyük bir kısmı Apo AI ve ApoJ içeren HDL'ye bağlı bulunmaktadır. Düşük HDL kolesterol düzeylerinin koroner arter hastalığı (KAH) için önemli bir risk faktörü olması ve HDL'nin KAH'a karşı koruyucu role sahip olması, HDL ile ilişkili PON'un KAH'da etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. PON'un HDL ve LDL oksidasyonuna karşı koruyucu rolü olduğu bildirilmektedir. İn vitro şartlarda ortama saflaştırılmış serum PON veya HDL eklendiğinde Cu^{+2} ile indüklenmiş lipoprotein oksidayonunu inhibe etmiştir. İnflamasyon KAH için önemli bir risk faktörüdür. Bununla birlikte LDL oksidasyonuna karşı PON'un koruyucu mekanizmasının nasıl olduğu açıklığa kavuşturulmuş değildir. LDL oksidasyonunun sonucu olarak arteriyal duvarda köpük hücresi yüklü yağlı bölgelerin gelişmesinin, ateroskleroz oluşumunun başlamasına yol açtığı bildirilmektedir (Bargota ve ark., 2003). PON aynı zamanda makrofajlardan doymamış yağ asitlerini ve lizofosfatidilkolinin ayrılmasına neden olup köpük hücre oluşumunu geciktirmekte veya engellemektedir (Aviram ve ark., 1998; Shih ve ark., 2000; Ahmed ve ark., 2002). Aterosklerotik apoprotein E eksikliği oluşturulan farelerde yapılan çalışmada, serum PON aktivitesi ve serum lipidlerinin oksidatif düzeyi arasında negatif korelasyon belirlenmiştir. Apoprotein E eksik olan farelerde hızlı ateroskleroz oluşumu ve belirgin bir oksidatif stres artışı gözlenmiştir (Blatter ve ark., 1993).

1.10. Karnitin

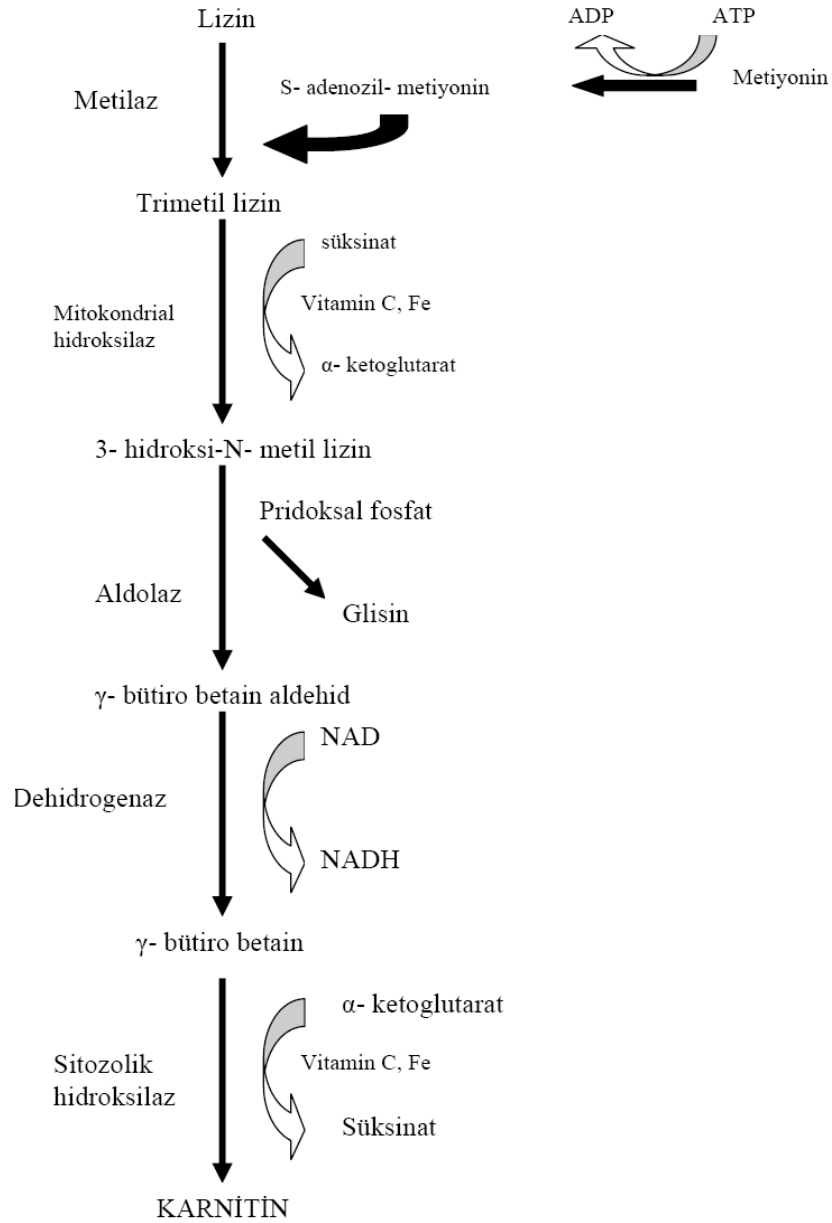
Karnitin(3-hidroksi-4-N-trimethylaminobutirik asit) uzun zincirli yağ asitleri için gerekli olan ve yağ asitlerinin enerjiye dönüştürülmesinde görev alan, B grubu vitaminler ile ilişkili, amino asit ve vitamin benzeri, esansiyel ve besleyici özelliğe sahip suda eriyebilen bir moleküldür. Karnitin yapısal olarak aminoasitlere benzemekle birlikte proteinlerin yapısında bulunmadığından, protein sentezi veya sinir hücreleri arası iletim görevi yapmadığından gerçek bir aminoasit olarak kabul edilmemektedir (Borum, 1983).

Karnitinin kimyasal formülü $(\text{CH}_3)_3\text{N-CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{-COOH}$ olup, L- β -hidroksi-4-trimethylaminobutirik asit veya 3-hidroksi-4-N-trimethylaminobutirik asit olarak adlandırılır ve moleküler ağırlığı da 161 daltondur (Borum, 1983). Serbest ve esterleşmiş halde bulunan karnitin D ve L olmak üzere iki farklı formda bulunmaktadır. Organizmada sentezlenebilen ve fizyolojik olarak etkin olan L formudur. D formu ise laboratuvar koşullarında üretilmektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre D formunun; L-karnitin yağ asitlerinin sitoplazmadan mitokondriye taşınmasında görevli olan karnitin translokaz enziminin etkisini engellediği ve bunun sonucunda vücutta enerji kaybına yol açtığı belirtilmektedir (Baumgartner ve Blum 1997a). L-karnitin bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmalar için esansiyel bir bileşik olup doğadaki birçok besin maddesinde farklı miktarlarda bulunmaktadır. Bitkisel besinler az miktarda L-karnitin içermesine rağmen hayvansal besinler L-karnitin bakımından daha zengindir. Bitkisel ve hayvansal kaynaklı yağlar L-karnitin içermemektedir (Baumgartner ve Blum, 1997b).

1.10.1. Karnitinin Vücutta Bulunuşu ve Sentezi

Karnitinin yaklaşık % 75'i yiyeceklerden % 25'i ise endojen olarak biyosentez yolu ile sağlanmaktadır (Rebouche, 1992). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar karnitin iskelet kaslarında depo edildiğini ve karaciğerde sentezlendiğini göstermektedir. Karnitin en yüksek konsantrasyonunun kalp, iskelet kası, adipoz doku ve karaciğerde, en düşük konsantrasyonun ise beyin ve böbrekte olduğu bildirilmiştir (Mitchell, 1978; Tao, 1980). Normal bir diyet ile karnitin ihtiyacının % 75'i sağlanır. Karnitin temel kaynağı kırmızı ettir. Yetişkin bir insanın (70 kg ağırlığında) vücudunda bulunan karnitin miktarı yaklaşık olarak 100 mmol'dür. Bu miktarın %98'i kaslarda, %1.5'i ise karaciğer ve böbrekte bulunmaktadır (Feller ve Rudman, 1988). Hücre içindeki karnitin %90'dan fazlası stoplazmada, %8-10'u mitokondrilerde bulunmaktadır (Sezer ve Koylan, 1995). Karnitin gereksinimi öncelikli olarak karaciğer ve böbrekteki senteziyle veya diyetle karşılanmaktadır. Karnitin konsantrasyonu en yüksek olan dokuların karnitini sentez etme yeteneği

yoktur ve bunlar karnitini kandan almak zorundadırlar. Bundan dolayı kaslar ve özellikle miyokard karnitin yetersizliğine çok duyarlıdır (Deniz, 1999). Karnitin vücutta başlıca karaciğerde olmak üzere böbrek ve beyinde sentezlenmekte ve diğer dokulara taşınmaktadır (Rebouche ve Engel, 1980). Karnitin biyosentezinin gerekli ön maddeleri lizin ve metiyonin aminoasitleridir. B₆ vitamini, nikotinik asit, askorbik asit, folik asit ve demir biyosentezde kofaktördürler ve vücutta yeterli düzeylerde bulunmaları gereklidir (Borum, 1983; Carrol ve Core, 2001). Karnitin sentezinin bu maddelere bağımlı olmasından dolayı karnitin, vitamin benzeri madde olarak da kabul edilmektedir (Walter, 2000). Bu maddelerin yetersizliği sonucunda karnitin sentezi azalmakta ve kaslarda yorgunluk görülmektedir (Carrol ve Core, 2001). Karnitin esansiyel amino asit olan metiyonin ve lizinden sentezlenmekte olup karnitinin üç metil grubu metiyoninden, dört karbon grubu ve nitrojeni lizinden gelmektedir (Borum, 1983; Feller ve Rudman, 1988). Şekil 1.6 karnitin biyosentezini göstermektedir (Vaz ve Wanders, 2002).



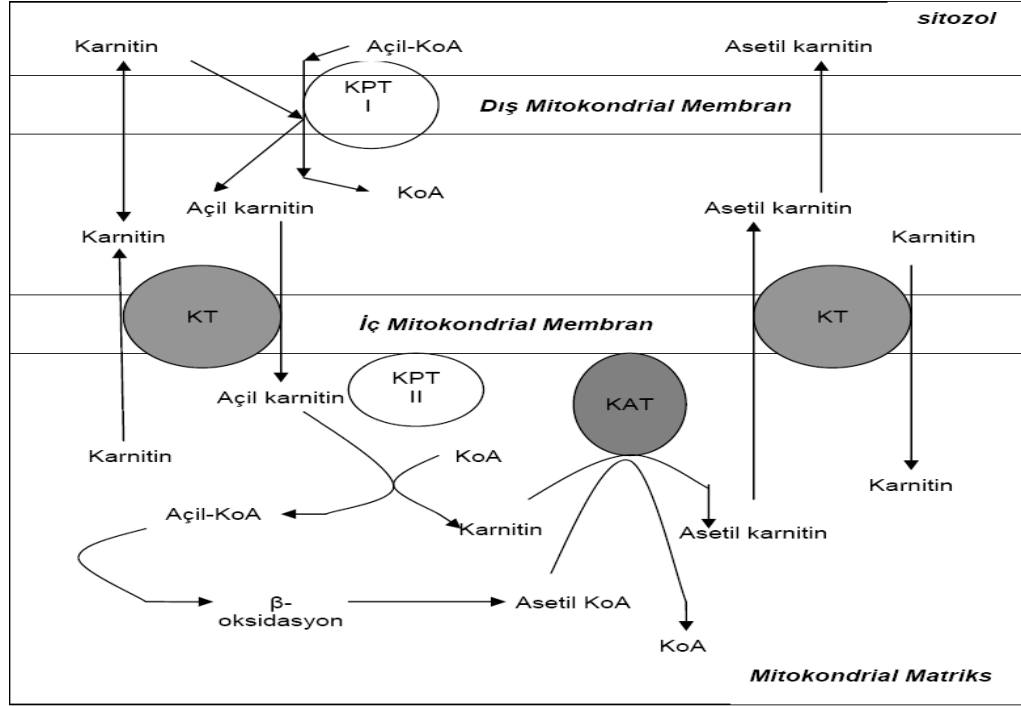
Şekil 1.6. Karnitin Biyosentezi (Vaz ve Wanders, 2002)

1.10.2. Karnitinin Metabolik Etkileri

Karnitin vücutta sentezlendiği gibi büyük çoğunluğu yiyeceklerle alınmaktadır (Carrol ve Core, 2001). Ağız yoluyla alındıktan sonra % 50-80'i ince bağırsaklardan aktif ve difüzyon yolu ile emilmektedir. Barsaktan emilen karnitin organizma tarafından hemen kullanılmaktadır. Karnitin ince bağırsak hücrelerince asetile edilir, serbest ve ester halde kana verilir. Kandaki karnitinin % 80'i serbest, % 20'si ise

ester halindedir (Çitil, 2004). Karnitin emiliminden 3 saat sonra kanda en yüksek düzeye ulaşmaktadır (Carrol ve Core, 2001). Karnitin böbreklerde glomeruluslar tarafından filtre edilir. Gıdalardaki ve organizmadaki miktarlarına ve organizmanın ihtiyacına göre değişmekle birlikte tubuluslardan %95 oranında geri emilir ve bunun sonucunda da eksikliği önlenmektedir (Rebouche, 1999; Çitil, 2004). Vücuttan atılımı süt ve idrarla olmaktadır (Feller ve Rudman, 1988).

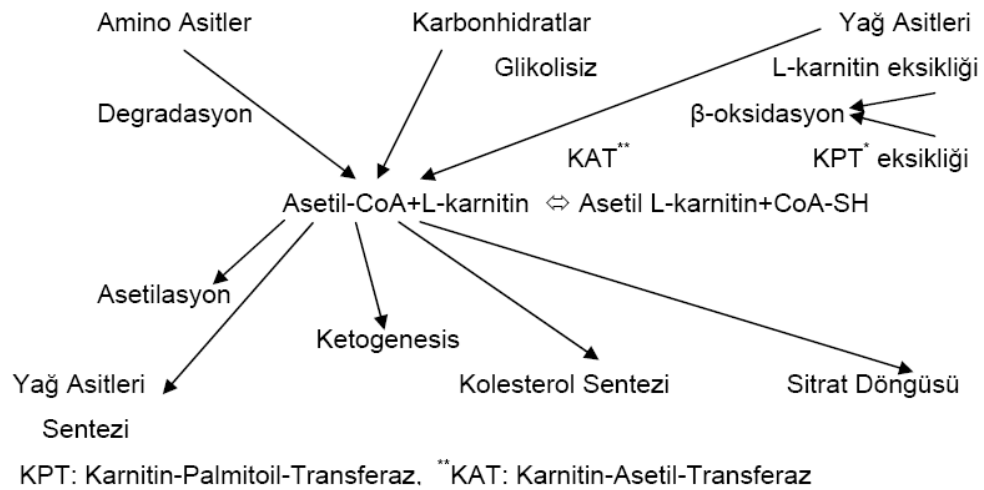
Yağ asitlerinin vücutta değerlendirilebilmeleri için öncelikle mitokondri içine girmeleri gerekmektedir. Kısa ve orta zincirli yağ asitleri mitokondri içine kolay girebilmelerine karşılık uzun zincirli yağ asitleri tek başlarına mitokondri içine giremez. Karnitin 12 karbondan daha uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri iç membranından matrikse taşınmasını ve bunların enerji için kullanılmasını sağlamaktadır. Mitokondri dış membranında uzun zincirli yağ asitlerinden açıl KoA sentetaz enziminin aracılığı ile açıl KoA oluşur ve açıl KoA membranlar arası boşluğa geçer. İç membrandaki karnitin palmitoil transferaz I'ın (KPT-I) aracılığıyla açıl KoA daki açıl grubu karnitine aktarılır ve açıl-karnitin oluşur. Açıl karnitin, karnitin-açıl karnitin translokaz (KT) enzimi ile mitokondri iç membranından matrikse doğru yer değiştirir. Matriksde karnitin palmitoil transferaz II (KPT-II) enziminin katalizörlüğünde açıl-karnitindeki açıl grubu açıl KoA'ya aktarılır. Açıl KoA, betaoksidasyona uğrar. Bu şekilde sentezlenen keton, glikozun yetersiz olduğu durumlarda beynin başlıca enerji kaynağıdır (Coşkun, 1999). Mitokondri içerisindeki açıl KoA aynı zamanda yağ asidi kaynağı olarak rol oynar. Ani enerji gereksinimlerinde ilk oksidasyona uğrayan açıl gruplar mitokondri içerisindeki açıl KoA'lardır. Spermatogenesis esnasında yedek enerji kaynağı olarak asetil karnitin kullanılmaktadır (Bremer, 1983). Şekil 1.7 yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasını göstermektedir (Rebouche, 1999; Arrigoni-Martelli ve Caso, 2001).



Şekil 1.7. Uzun Zincirli Yağ Asitlerinin Mitokondrial Matrikse Taşınması (Rebouche, 1999; Arrigoni-Martelli ve Caso, 2001).

Ayrıca karnitin tampon görevi de yaparak asetat ve propiyonatu açilkarnitine (karnitin ester) çevirir ve daha sonra enerji elde etmek için kullanılmak üzere depo edilmesini sağlar. Kassal çalışmada ortaya çıkan zararlı bileşiklere karşı hücre zarlarının korunmasında rol oynar. Bu olayda karnitin oluşan ara metabolitlere bağlanarak bunların ester halinde depo edilmesini ve daha sonraları bu ester bileşiklerinin enerji kaynağı olarak kullanılmasını sağlamaktadır (Bremer, 1983; Feller ve Rudman, 1988). Karnitin hücre membranının oluşması ve korunmasında stabilizatör görevi yapar. Membranın korunmasının uzun zincirli açil KoA'ları mitokondri membranından uzaklaştırarak olduğu düşünülmektedir (Borum, 1983; Coşkun, 1999). Karnitin yağ oksidasyonunun artışı ile yağın hızlı bir şekilde taşınmasına imkan vererek vücut ağırlık kaybının önlenmesinde ve organizmanın dayanıklılığının artırılmasında etkili olmaktadır (Baumgartner ve Blum 1997b). Karnitin dallı zincirli amino asitlerin (löysin, izolöysin, valin) metabolizmasına katkıda bulunmakta ve oksidasyonlarını uyarmaktadır. Karnitin peroksizomlardaki beta-oksidasyonla çok uzun zincirli yağ asitlerinin (22 karbondan daha uzun) zincir uzunlukları kısaltılır ve uzunlukları kısaltılmış bu yağ asitlerini mitokondriyal beta-

oksidasyon için peroksizomlardan matrikse taşır. Açıl KoA metabolizmasında bir bozukluk olduğunda veya açıl KoA oluşup daha ileri metabolize edilemediğinde açıl grupları karnitin tarafından tutulmaktadır. Mitokonri içerisindeki KoA/KoA oranını sabit tutarak tampon görevi yapar. Karnitin, açıl KoA esterleri ile karnitin esterleri yaparak mitokondri matriksinde biriken açıl KoA esterlerini vücuttan uzaklaştırır ve toksik etkilerini önler (Coşkun 1999). Ayrıca karnitin; serbest KoA havuzunun oluşturulmasında, ATP biriktirilmesinde, amonyak detoksifikasyonunda, spermatogenezis ve sperm motilitesinin sağlanmasında, kalp fonksiyonlarının düzenli bir şekilde çalışmasında, trigliserid ve kolesterol düzeyinin düşürülmesinde, piruvat dehidrogenazın baskılanmasında, aminoasit, piruvat ve keton cisimciklerden enerji elde edilmesinde de görev almaktadır. Yağ asitlerinin fazlalığında ve yetersizliğinde karnitine olan gereksinim artmaktadır. Yağ asitlerinin yetersizliğinde vücutta depolanmış lipidlerin beta oksidasyon oranı arttığından kaslar ile karaciğerde karnitine olan gereksinim artmaktadır. Yağ asitlerinin fazla olması durumunda ise yağ asitlerinin bir bölümü vücutta birikirken, aşırı miktardaki yağ asitlerinin vücuttan atılması sırasında detoksifikasyonun sağlanması için karnitine olan gereksinim artmaktadır (Baumgartner ve Blum1997b). Şekil 1.8 Karnitinin metabolizma içerisindeki etkilerini göstermektedir (Baumgartner ve Blum, 1997c).



Şekil 1.8. Karnitinin Metabolizmadaki Etkileri (Baumgartner ve Blum, 1997c).

Ruminantlarda karnitin için üç tane kaynak vardır. Bunlar karaciğer ve böbreklerden gerçekleşen endojen sentez, rumendeki bakteriyel sentez ve yemlerle dışarıdan almaktır (Newton ve Burtle, 1992). Ot yiyenler bitkisel gıdalarla daha az karnitin aldıklarından et yiyenlere oranla kan serumlarında daha az karnitin bulunur (Mitchell, 1978). Ruminantlarda karnitin ihtiyacı, yüksek verim, ketozis, yeni doğanlar, genç hayvanlar, gebelik, laktasyon, rumende fermentasyon bozukluğu, soğuk ve açlık durumlarına ilave olarak, ketojenik ve yağlı gıdalarla beslenme durumunda da artmaktadır (Baumgartner ve Blum, 1997c).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Deney Hayvanı

Bu çalışmada 5-6 aylık 200-260 g ağırlığında 40 adet erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Kullanılan hayvanların sağlıklı olmalarına dikkat edildi. Araştırma Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya laboratuvarında; AKÜ, Hayvan Etik Kurulunun 09-08 referans numaralı onayı doğrultusunda gerçekleştirildi. Sıçanlar Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinde barındırıldı.

Hayvanlar her bir grupta 10 adet sıçan olacak şekilde biri kontrol grubu ve 3 deneme grubu olmak üzere toplam 4 gruba ayrıldı. Gruplar ayrı kafeslere yerleştirildi. On beş günlük alıştırmaya süresi boyunca sıçanlara standart sıçan yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi.

Gruplarda kullanılacak yağlı yem 2-3 gün yetecek şekilde hazırlandı. Bunun için pellet haldeki standart sıçan yemi mikserde öğütüldü. Sonra yemin kg'na %50 (Kim ve ark., 2004; Amin ve Nagy 2009) oranında kıyma makinesinden geçirilerek parçalanmış hayvansal yağ (iç yağ) ilave edilerek karıştırıldı. Bu karışım daha sonra pellet hale getirildi ve günlük olarak hayvanlara verilmeye kadarki sürede +4°C'de muhafaza edildi.

Alıştırma süresi sonunda sıçanlar aşağıda belirtildiği şekilde gruplandırılarak her bir gruptaki sıçanların başlangıç canlı ağırlıkları tespit edildi. Daha sonra 6 hafta süresince gruplara aşağıda belirtilen uygulama prosedürü uygulandı.

1. Grup (Kontrol grubu): Standart sıçan yemi ve gastrik gavaj ile 1 ml %0,9 serum fizyolojik (SF)/kg canlı ağırlık/gün,

2. Grup (Timokinon (TQ) grubu): Standart sıçan yemi ile beslenen sıçanlara gastrik gavaj ile 50 mg Timokinon (%99, Sigma-Aldrich)/1 ml %0,9 serum fizyolojik (SF)'de çözülmüş/kg canlı ağırlık/gün,

3. Grup (Pozitif kontrol (Yağlı yem (YY) grubu)): Standart sıçan yeminin kg'na %50 hayvansal yağ ilavesi ve gastrik gavaj ile 1 ml %0,9 serum fizyolojik (SF)/kg canlı ağırlık/gün,

4. Grup (Yağlı yem +TQ grubu (YY+TQ)): Standart sıçan yemin kg'na %50 hayvansal yağ ilavesi ve gastrik gavaj ile 50 mg Timokinon/1 ml %0,9 serum fizyolojik (SF)'de çözülmüş/kg canlı ağırlık/gün olarak verildi.

Hayvanlara 6 hafta boyunca standart sıçan yemi, yağlı yem ve içme suyu ad libitum olarak verildi. Sıçanlar deneme boyunca normal oda sıcaklığında ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde barındırıldı. Haftalık periyotlarla her bir gruptaki hayvanların canlı ağırlıkları belirlendi. Araştırmada kullanılan pellet standart sıçan yeminin kompozisyonu Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Pellet Standart Sıçan Yeminin Kompozisyonu.

Metabolik Enerji (kcal/kg)	2600
Kuru Madde (%)	88
Ham Protein (%)	15-22
Ham Selüloz (%)	8
Ham Yağ (%)	1.5-2
Ham Kül (%)	9-10
HCl' de Çözülmüş Kül (%)	1-7
NaCl (%)	1
Kalsiyum(%)	1
Fosfor (%)	0.5-0.9
Sodyum (%)	0.3
Fosfor (%)	0.5-0.9
Nem (%)	12

Araştırmada kullanılan yağlı yeminin analizi Afyonkarahisar İl Kontrol Laboratuar M¼d¼rl¼ę¼'nde yaptırılmış olup analiz sonuçları Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Yağlı Sıçan Yeminin Analiz Sonuçları

Metabolik Enerji (kcal/kg)	4345
Ham Yağ (%)	40.68
Ham Protein (%)	11.15
Ham Sel¼loz (%)	8.80
Ham K¼l (%)	5.06
Rutubet (%)	7.34

Araştırmada kullanılan hayvansal yağın doymuş-doymamış yağ asidi analizi Kocaeli T¼bitak Marmara Araştırma Merkezi Gıda Enstit¼s¼ laboratuarlarında yaptırılmış olup analiz sonuçları Tablo 2.3'de verilmiştir.

Tablo 2.3. Hayvansal Yağın Doymuş-Doymamış Yağ Asidi Analiz Sonuçları

Analiz	Sonuç (%)	Y¼ntem
Miristik asit (C14:0)	2.46	IUPAC II D19
Araşidik asit (C20:0)	0.24	IUPAC II D19
Gadoleik/ekiekosenoik asit (C20:1)	0.39	IUPAC II D19
Palmitik asit (C16:0)	22.50	IUPAC II D19
Palmitoleik asit (C16:1)	0.37	IUPAC II D19
Heptadekanoik/margarik asit (C17:0)	2.95	IUPAC II D19
Heptadesenoik/margoleik asit (C17:1)	0.70	IUPAC II D19
Stearik asit (C18:0)	32.10	IUPAC II D19
Oleik asit (C18:1)	29.65	IUPAC II D19
Linoleik asit (C18:2)	3.12	IUPAC II D19
Linolenik asit (C18:3)	0.20	IUPAC II D19

2.1.2. Analizlerde Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Otoanalizör cihazları (Moduler E170, Dimension RL Max, Rel Assay, Hitachi Moduler)
Spektrofotometre (Shimadzu UV-1601)
Soğutmalı santrifuj (Nüve. NF 1000 R.),
Hassas Terazi (Precisa. 205 ASC. 0,0001 g'a duyarlı),
Buz Dolabı/Derin Dondurucu (Siemens),
Multi Kanallı Otomatik Pipet (Socorex),
Ayarlanabilir Otomatik Pipetler 0,5-10µl, 10-100µl, 100-1000µl (Socorex),
Lityum-Heparinli Tüp,
Steril Polietilen Enjektör (5-10 cc.'lik)
Plastik eldiven

2.1.3. Analizlerde Kullanılan Sarf Malzemeler

Timokinon (%99) (Sigma-Aldrich. USA.274666-5G),
Rat Leptin ELISA kiti (Biovender. Czech Republic. Kat. No: RD291001200R),
Rat İnsulin ELISA kiti (Biovender. Czech Republic. Kat.No: RSHAKRIN010TR),
Glikoz kiti (Siemens. Dimension. Flex reagent cartridge.USA. Kat. No: DF40),
TT₄ kiti (Roche. Cobas. Germany. Kat. No: 12017709 122)
ST₄ kiti (Roche. Cobas. Germany. Kat. No: 11731297 122),
TT₃ kiti (Roche. Cobas. Germany. Kat. No: 11731360 122),
ST₃ kiti (Roche. Cobas. Germany. Kat. No: 03051986 190),
Paraoksanaz kiti (Rel Assay. Türkiye. Kat. No: RL0031),
Karnitin kiti (Biosentec. France. Kat. No: 066),
Kolesterol kiti (Siemens. Dimension. Flex reagent cartridge. USA. Kat. No: DF27),
Trigliserid kiti (Siemens. Dimension. Flex reagent cartridge. USA. Kat. No: DF69A),

HDL kiti (Siemens. Dimension. Flex reagent cartridge. USA. Kat. No: DF48A),

LDL kiti (Spinreact. Spain. Kat. No: 41023).

2.2. Yöntem

2.2.1. Kan Örneklerinin Alınması

Altı haftalık deneme süresi sonunda bir gece öncesinden yem verilmeyen hayvanlar 50 mg/kg Ketamin HCl i.m ve Ksilazin 6 mg/kg i.m. enjeksiyonu ile anestezi altına alınmıştır. Daha sonra göğüs kafesleri uygun teknikle açılmıştır. Çalışır durumdaki kalpten 5ml'lik enjektörlerle heparinli ve heparinsiz tüplere ortalama 6-9 ml kan alınarak tüpler zaman kaybetmeden ve soğuk zincir altında laboratuara getirilmiştir.

Kan örneklerinin serum ve plazmaları 3000 rpm'de 10 dk. santrifüj edilerek ayrılmıştır. Plazma ve serumlar 1.5 ml'lik ependorf tüplere alınarak analizler yapıncaya kadar -70°C'de (Montes ve ark., 2000) saklanmıştır.

2.2.2. Leptin Tayini

Plazma leptin düzeyleri Enzim Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle Biovender marka (Kat. No: RD291001200R) ticari rat leptin ELISA kiti kullanılarak ölçüldü.

Prensip: Leptin kitinin çalışma prensibi sandwich ELISA tekniğine dayanır. Anti-rat leptin antikoru ile kaplı mikroplyet kuyucuklarına standartlar, kalite kontroller ve örnekler ilave edilerek 1 saat inkübe edilir. Yıkama işleminden sonra kuyucuklara biotinle işaretlenmiş poliklonal anti-rat antikorları eklenir ve 1 saat inkübe edilerek antikor-leptin kompleksi oluşması sağlanır. Yıkama işleminden sonra, streptavidin-horseradish peroksidaz konjugatı eklenerek 30 dakika inkübe edilir. Yıkamadan sonra substrat (H₂O₂-tetrametilbenzidin) ilave edilerek bağlı

konjugat ile reaksiyonu için 10 dakika inkube edilir. Stop solüsyon ilavesiyle reaksiyon durdurulur ve oluşan sarı rengin absorbansı 450 nm’de ELISA okuyucuda okunur. Ölçülen absorbans değerleri leptin konsantrasyonu ile doğru orantılı olup standart kalibrasyon eğrisi kullanılarak örneklerin leptin düzeyleri pg/ml olarak belirlenir.

2.2.3. İnsülin Tayini

Çalışmada plazma insülin düzeyleri ELISA yöntemiyle Biovender marka (Kat. No: RSHAKRIN010TR) ticari insülin rat ELISA kiti kullanılarak ölçüldü.

Prensip: Bu yöntem sandwich ELISA tekniğine dayanır. Anti-insülinle kaplanmış olan mikroplyet, yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandıktan sonra her bir kuyucuğa biyotinle konjuge edilmiş anti-insülin ilave edilir. Örnekler ve standart insülin solüsyonu belirlenen kuyucuklara eklenir. Oda ısısında 2 saatlik inkübasyondan sonra plyet, yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkanır. Tüm kuyucuklara streptavidin-horseradish peroksidaz konjugatı eklenir ve 30 dakika oda ısısındaki inkübasyondan sonra plyet, yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkanır. Sonra substrat kromojen solusyonu her bir kuyucuğa ilave edilerek 30 dakika oda ısısında inkübe edilir. Kuyucukların hepsine stop solusyon ilave edilip 30 dakika içinde absorbanslar 450 nm’de ELISA okuyucuda okunur. Örneklerin insülin konsantrasyonları standart kalibrasyon eğrisi kullanılarak ng/ml olarak belirlenir.

2.2.4. Glikoz Tayini

Çalışmada serum glikoz düzeyleri Siemens/ Dimension/ Flex reagent cartridge marka (Kat No: DF40) ticari kit kullanılarak Dimension RL Max otoanalizör cihazı ile AKÜ Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında ölçüldü.

Prensip: Heksokinaz glikozun fosforilasyonu Mg^{+2} ve ATP varlığında katalize eder; glikoz-6-fosfat ve ADP oluşur. Daha sonra glikoz-6-fosfat ve NAD'dan; glikoz-6-fosfat dehidrojenazın etkisiyle 6-fosfoglukonat ve NADH oluşur. Mevcut glikozun herbir molü için 1 mol NAD, 1 mol NADH'a indirgenir. NADH'dan kaynaklanan absorbans bikromatik (340 ve 383 nm) son nokta tekniği ile ölçülerek glikoz konsantrasyonu mg/dl olarak belirlenir.

2.2.5. Total T₃ (TT₃) Tayini

Çalışmada serum total T₃ düzeyleri elektrokemilüminesans (ECLIA) immünolojik test yöntemiyle Roche (Cobas) marka (Kat. No: 11731360 122) ticari kit kullanılarak Moduler E170 otoanalizör cihazı ile AKÜ Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında ölçüldü.

Prensip: Bu yöntem ECLIA tekniğine dayanır. Yarışma prensibi ;

1. inkübasyon: Numune ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş T₃'e spesifik antikor; bağlı T₃ numunedeki bağlayıcı proteinlerden 8-anilino-1-naftalen sulfonik asit (ANS) ile ayrılır.
2. inkübasyon: Streptavidin-kaplı mikropartiküller ve biyotinli T₃ eklendikten sonra, işaretlenmiş antikorun hala boş olan bağlanma yerleri antikor-hapten kompleksinin oluşması ile doldurulur. Bütün kompleks biyotin ve streptavidinin etkileşimi aracılığıyla katı faza bağlanmış hale gelir.

Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresinin içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler Procell ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonu neden olur ve bir foton sayacı ile ölçülür.

Sonuçlar, 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile ng/ml olarak tayin edilir.

2.2.6. Total T₄ (TT₄) Tayini

Çalışmada serum total T₄ düzeyleri ECLIA yöntemiyle Roche (Cobas) marka (Kat. No:12017709 122) ticari kit kullanılarak Moduler E170 otoanalizör cihazı ile AKÜ Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında ölçüldü.

Prensip: Bu yöntem ECLIA tekniğine dayanır. Yarışma prensibi;

1. inkübasyon: Numune ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş T₄'e spesifik antikor; bağlı T₄ numunedeki bağlayıcı proteinlerden 8-anilino-1-naftalen sulfonik asit ile ayrılır.
2. inkübasyon: Streptavidin-kaplı mikropartiküller ve biyotinli T₄ eklendikten sonra, işaretlenmiş antikorun hala boş olan bağlanma yerleri antikor-hapten kompleksinin oluşması ile doldurulur. Bütün kompleks biyotin ve streptavidinin etkileşimi aracılığıyla katı faza bağlanmış hale gelir.

Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresinin içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler Procell ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonu neden olur ve bu bir foton sayacı ile ölçülür.

Sonuçlar, 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile µg/dl olarak tayin edilir.

2.2.7. Serbest T₃ (ST₃) Tayini

Çalışmada serum serbest T₃ düzeyleri, ECLIA yöntemiyle Roche (Cobas) marka (Kat. No: 03051986 190) ticari kit kullanılarak Moduler E170 otoanalizör cihazı ile AKÜ Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında ölçüldü.

Prensip: Bu yöntem ECLIA tekniğine dayanır. Yarışma prensibi ;

1. inkübasyon: Numune ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş anti-T₃'e spesifik antikor.
2. inkübasyon: Biotinli T₃ ve streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra, işaretlenmiş antikorun hala boş olan bağlanma yerleri antikor-hapten kompleksinin oluşması ile doldurulur. Bütün kompleks biyotin ve streptavidinin etkileşimi aracılığıyla katı faza bağlanır.

Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresinin içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler Procell ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayacı ile ölçülür.

Sonuçlar, 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile pg/ml olarak tayin edilir.

2.2.8. Serbest T₄ (ST₄) Tayini

Çalışmada serum serbest T₄ düzeyleri, ECLIA yöntemiyle Roche (Cobas) marka (Kat. No: 11731297 122) ticari kit kullanılarak Moduler E170 otoanalizör cihazı ile AKÜ Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında ölçüldü.

Prensip: Bu yöntem elektrokemilüminesans immünolojik test (ECLIA) tekniğine dayanır. Yarışma prensibi ;

1. inkübasyon: Numune ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş T₄'e spesifik antikor.
2. inkübasyon: Biotinli T₄ ve streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra, etiketlenmiş antikorun hala boş olan bağlanma yerleri antikor-hapten kompleksinin oluşması ile doldurulur. Bütün kompleks biyotin ve streptavidinin etkileşimi aracılığıyla katı faza bağlanmış hale gelir.

Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresinin içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler Procell ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonu neden olur ve bir foton sayacı ile ölçülür.

Sonuçlar, 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile ng/dl olarak tayin edilir.

2.2.9. Paraoksanaz (PON) Tayini

Çalışmada serum paraoksanaz aktivitesi, Rel Assay marka (Kat. No: RL0031) ticari kit kullanılarak Rel Assay otoanalizör cihazı ile Mega Tıp Biyokimya laboratuvarında ölçüldü.

Prensip: Tam otomatik paraoksanaz (PON) aktivite ölçüm metodu iki ayrı ayıraçtan oluşur. Birinci ayıraç Tris tamponudur ve PON1 enziminin bir kofaktörü olan kalsiyum iyonu içerir. İkinci ayıraç yeni geliştirilmiş stabil substrat solüsyonudur. Numune ayıraç 1 ile karıştırılır ve substrat solüsyonu eklenir. Paraokсандan üretilen p-nitrofenol absorbansının lineer artışı kinetik ölçüm modunda takip edilir. Paraoksonun enzimatik olmayan hidrolizi toplam hidroliz oranından

çıkartılır. p-nitrofenolün molar absorpsiyonu ve bir birim paraoksanaz aktivitesi 37°C de, 1 dakikada ve 1 litrede hidroliz olan 1 mol paraoksona eşittir. Sonuçlar U/L olarak belirlenir.

2.2.10. Karnitin Tayini

Çalışmada plazma karnitin düzeyleri, spektrofotometrik yöntem ile Biosentec marka (Kat. No: 066) ticari karnitin kiti kullanılarak Shimadzu UV-1601 marka spektrofotometre cihazı ile ölçüldü.

Prensip: Karnitin, karnitin asetil transferaz enzimi varlığında asetil CoA ile reaksiyona sokularak asetil karnitin ve serbest CoA oluşturur. Oluşan CoA-SH, 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit ile reaksiyonu soncunda sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoat oluşur. Oluşan renk 415 nm'de spektrofotometrede okunur.

Hesaplama:

$$\text{Karnitin } (\mu\text{mol/L}) = (\Delta \text{ Absorbans Numune} / \Delta \text{ Absorbans Standart}) \times 100$$

2.2.11. Total Kolesterol Tayini

Çalışmada serum trigliserid düzeyleri Siemens/ Dimension/ Flex reagent cartridge marka (Kat. No: DF27) ticari kit kullanılarak Dimension RL Max otoanalizör cihazı ile AKÜ Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında ölçüldü.

Prensip: Total kolesterol düzeyi, kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz kullanılarak enzimatik olarak belirlenir. Kolesterol esterleri, kolesterol esteraz enzimi etkisiyle serbest kolesterol ve yağ asidlerine ayrılır. Kolesterol, kolesterol oksidaz enziminin etkisiyle kolest-4-ene-3-one ve hidrojen perokside çevrilir. Hidrojen peroksit ve N, N dietilanilin-HCl/4-aminoantipirin (DEA-HCl/AAP) horseradish

peroksidaz varlığında okside DEA-HCl/AAP renk oluşturur. 540 nm de DEA-HCl/AAP absorbansı total kolesterol konsantrasyonuyla doğru orantılıdır ve çok renkli uç nokta tekniği kullanılarak mg/dl olarak belirlenmektedir.

2.2.12. Trigliserid Tayini

Çalışmada serum trigliserid düzeyleri, Siemens/ Dimension/ Flex reagent cartridge marka (Kat. No: DF69A) ticari kit kullanılarak Dimension RL Max otoanalizör cihazı ile AKÜ Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında ölçüldü.

Prensip: Örnek lipoprotein lipaz enzim ayırıcı ile inkübe edilir ki trigliseridler; serbest gliserol ve yağ asitlerine dönüşür. Gliserol kinaz; gliserol ve ATP'nin fosforilasyonunu katalize eder ve gliserol-3-fosfat oluşur. Gliserol-3-fosfat oksidaz; gliserol-3-fosfatı okside ederek dihidroksiaseton fosfat ve hidrojen peroksit oluşur. Peroksidazlar'ın katalitik etkisiyle aminoantipirin, 4-klorofenol ve hidrojen peroksit'den kuinonimin şekillenir. Kuinonimin oluşumu nedeniyle olan absorbans değişiklikleri bikromatik (510,700 nm) uç nokta tekniğiyle belirlenir ve doğrudan toplam gliserol miktarı mg/dl olarak belirlenir.

2.2.13. HDL Tayini

Çalışmada serum HDL düzeyleri, Siemens/ Dimension/ Flex reagent cartridge marka (Kat. No: DF48A) ticari kit kullanılarak Dimension RL Max otoanalizör cihazı ile AKÜ Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında ölçüldü.

Prensip: Bu metod iki ayıraç formatında ve tek deterjan özelliklerine bağlıdır. Bu metod HDL'siz esterleşmemiş kolesterol ve özel bir deterjan ile HDL'yi çözen kolesterol oksidaz'ın reaksiyonu hızlandırmasına dayanmaktadır. Birinci ayıraçta HDL'siz esterleşmemiş kolestrol DSBmT (N, N-bis (4-sulfobütil)-m-toluidin-disodyum) ile renksiz bir ürün veren bir enzim reaksiyonuna maruz kalır. İkinci ayıraç HDL'yi çözebilen bir arındırıcı içerir. HDL solüsyonu özellikle HDL'nin

miktarının belirlenmesi için renk oluşturan kolesterol esteraz ve kromojenik bağlantıdan oluşur ve HDL mg/dl olarak belirlenir.

2.2.14. LDL Tayini

Çalışmada serum LDL düzeyleri, Spinreact marka (Kat. No: 41023) ticari kit kullanılarak Hitachi Moduler otoanalizör cihazı ile GAZÜ Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında ölçüldü.

Prensip: Serumdaki LDL seviyesi herhangi bir ön işleme gerek duyulmaksızın iki basamaktan oluşan bir eliminasyon metodu ile ölçülür. İlk basamakta şilomikronlar, VLDL ve HDL özel koşullar altında elimine edilerek sadece LDL kolesterol türevi kalır. İkinci basamakta çeşitli enzimler ve surfaktanlar yardımı ile renge bağlı olarak LDL kolestereol ölçülür ve mg/dl olarak belirlenir.

2.2.15. VLDL Tayini

Çalışmada VLDL düzeyleri, Friedewald hesaplama yöntemiyle aşağıdaki formül kullanılarak mg/ dl olarak belirlenmiştir.

Hesaplama:

$$\text{VLDL (mg/ dl)} = \text{Trigliserid} / 5$$

2.3. İstatistiksel Analizler

Yapılan çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 13.0 istatistik programı kullanıldı (Özdamar, 2003). Verilerin ortalamaları \pm standart hatalarıyla ifade edildi. Elde edilen verilerin normallik testleri yapılmış ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları saptamak için Anova testi, post-test olarak Duncan testi uygulandı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında değerlendirildi ve istatistiksel anlamlılık için $P<0,05$ değeri seçildi.

3. BULGULAR

3.1. Canlı Ağırlık

Hayvanların deneysel çalışma başlangıcı ve sonrasındaki haftalık canlı ağırlığı (g) değerleri Tablo 3.1’de verilmiştir. Canlı ağırlığının zamana ve gruplara göre değişimi ortalama değerler ve %95 güven aralığı sınır değerleri belirtilerek Grafik 3.1a ve 3.1b’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1 Canlı Ağırlıklarının (g) Aritmetik Ortalamaları (\bar{X}) ve Standart Hataları (SE)

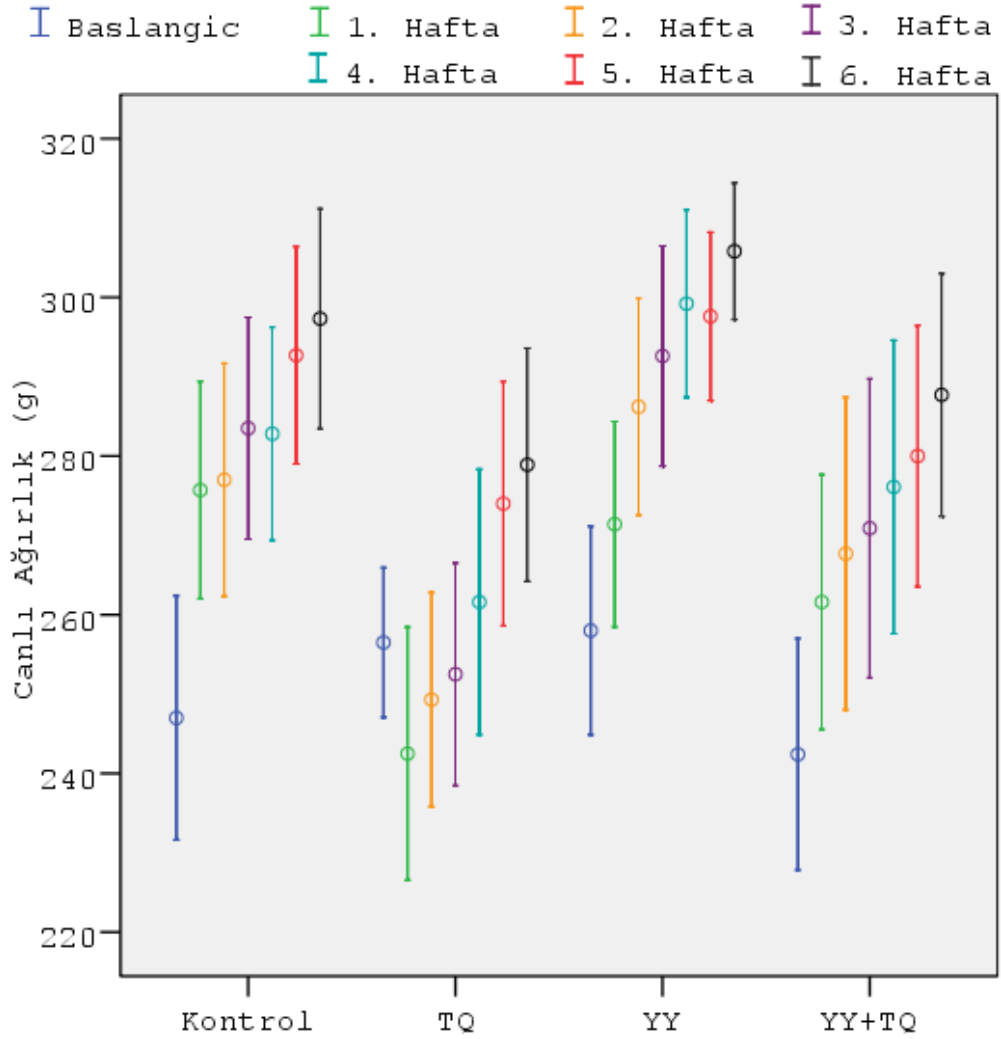
Zaman	Kontrol $\bar{X} \pm SE$	TQ $\bar{X} \pm SE$	YY $\bar{X} \pm SE$	YY+TQ $\bar{X} \pm SE$	P
n=10	247,00±6,80	256,50±4,17	258,00±5,81	242,40±5,81	0,201
1.Hafta	275,70±6,05 ^b	242,50±7,04 ^a	271,40±5,72 ^b	261,60±7,09 ^b	0,005
2.Hafta	277,00±6,49 ^b	249,30±5,96 ^a	286,20±6,05 ^b	262,70±8,70 ^{ab}	0,004
3.Hafta	283,50±6,18 ^{bc}	252,50±6,20 ^a	292,60±6,13 ^c	270,90±8,33 ^{ab}	0,001
4.Hafta	282,80±5,94 ^{bc}	261,60±7,40 ^a	299,20±5,22 ^c	276,10±8,18 ^{ab}	0,004
5.Hafta	292,70±6,05 ^{ab}	274,00±6,80 ^a	297,60±4,69 ^b	280,00±7,27 ^{ab}	0,041
6.Hafta	297,30±6,13 ^{bc}	278,90±6,50 ^a	305,80±3,81 ^c	287,70±6,76 ^{ab}	0,017

a,b,c Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasında farklılık önemlidir.

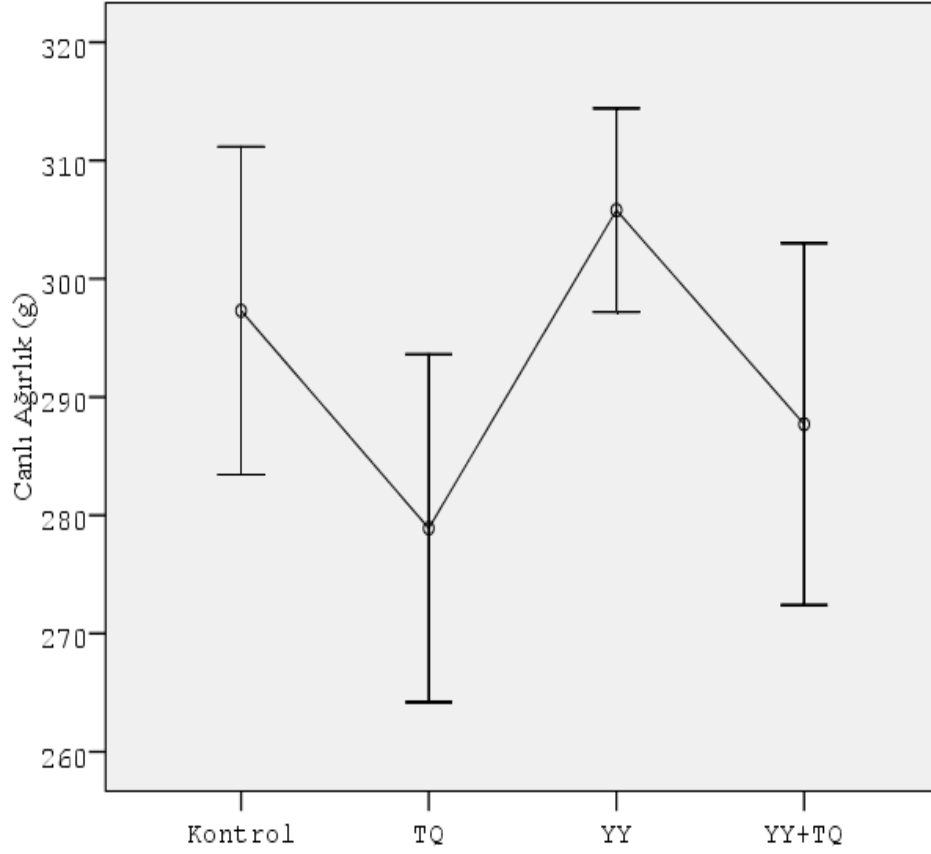
Tablo 3.1’de her bir hafta gruba göre incelendiğinde; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, TQ’lu grupta canlı ağırlığının 5.hafta hariç diğer tüm haftalarda istatistiki önemde azaldığı ($p < 0,05$), 5.haftadaki azalmanın ise istatistiki olarak önemli olmadığı belirlendi. YY’li grup Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bütün haftalarda canlı ağırlığında sayısal bir artış olmasına rağmen bu artışların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. YY+TQ’lu grupta YY’li gruba göre yağlı diyetle TQ ilave edilmesi canlı ağırlığını bütün haftalarda sayısal olarak azaltmış olup bu

azalmanın 3, 4 ve 6. haftalarda istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Her bir grubun canlı ağırlıklarındaki değişim zamana bağlı olarak grafik 3.1a'da incelendiğinde 1. ve 6. haftalar arasındaki artışın YY'li grupta istatistiksel olarak önemli olduğu bulunurken diğer tüm gruplardaki artışın ise sayısal düzeyde kaldığı görülmektedir.



Grafik 3.1a. Gruplara Göre Canlı Ağırlığının Zamana Bağlı Değişimi



Grafik 3.1b. Gruplara Göre Altı Hafta Sonundaki Canlı Ağırlığı Değişimi

Grafik 3.1b incelendiğinde 6 hafta sonundaki canlı ağırlıklarının Kontrol grubuna göre TQ'lu grupta ve YY grubuna göre YY+TQ'lu grupta istatistiki önemde azalmış olduğu ($p < 0,05$) görülmektedir.

3.2. Hormonlar ve Biyokimyasal Parametrelerdeki Değişimler

Deneysel çalışma sonunda hayvanlardan elde edilen leptin, insülin, glikoz, tiroid hormonları, paraoksanaz, karnitin, ve kan lipidleri parametrelerine ait veriler Tablo 3.2'de belirtilmektedir. Parametrelere ait grafikler, ortalama değerler ve %95 güven aralığı sınır değerleri belirtilerek çizilmiştir(Grafik 3.2-Grafik 3.11).

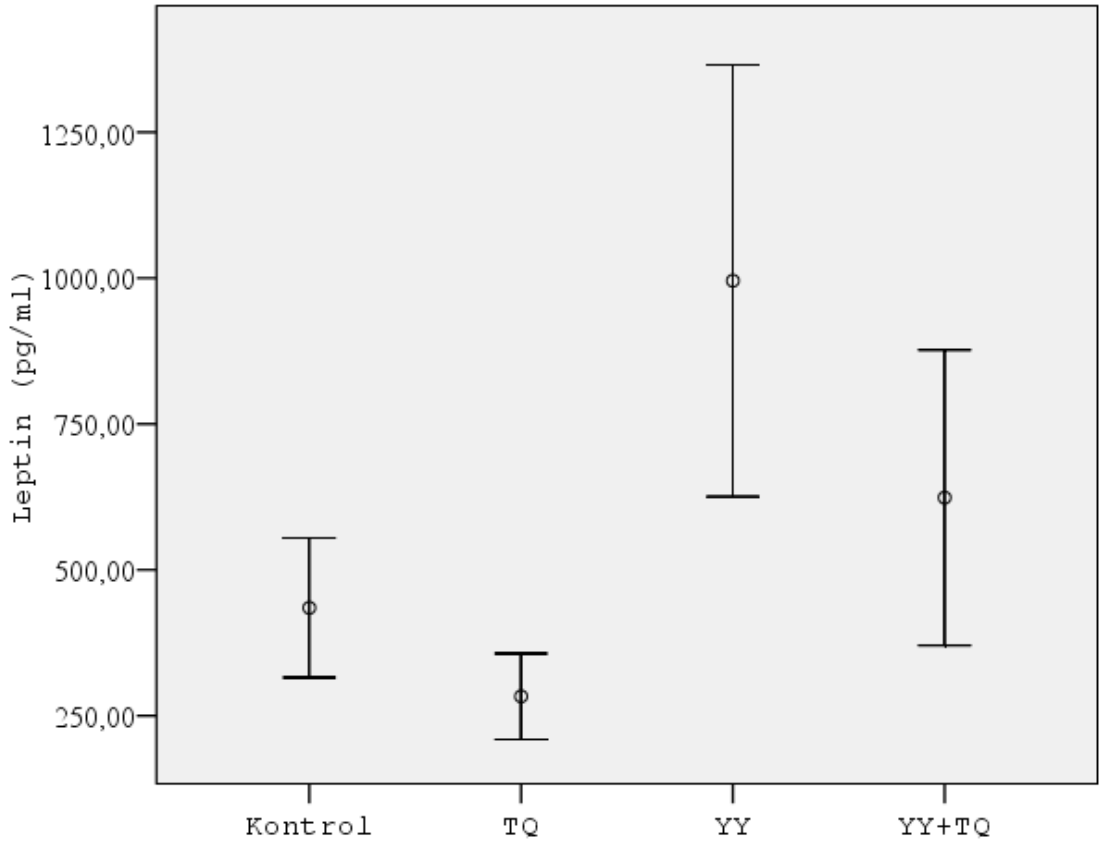
Tablo 3.2 Bulguların Aritmetik Ortalamaları (\bar{X}) ve Standart Hataları (SE)

Parametre	Kontrol	TQ	YY	YY+TQ	P
Leptin (pg/ml)	434,99±52,83 ^{ab}	283,19±32,53 ^a	995,51±163,56 ^c	623,86±111,92 ^b	0,000
İnsülin (ng/ml)	3,23±0,25 ^b	2,38±0,32 ^a	3,75±0,32 ^b	3,36±0,27 ^b	0,015
Glikoz (mg/dl)	143,50±5,27 ^a	170,60±6,74 ^b	171,40±8,48 ^b	197,10±7,31 ^c	0,000
TT ₃ (ng/ml)	1,02±0,87 ^{ab}	0,98±0,87 ^a	1,40±1,24 ^c	1,15±1,08 ^b	0,000
TT ₄ (µg/dl)	5,40±4,92 ^b	4,76±4,39 ^a	6,39±5,60 ^c	5,62±4,90 ^{bc}	0,002
ST ₃ (pg/ml)	2,85±2,58 ^a	2,55±2,18 ^a	4,53±3,97 ^b	4,04±3,76 ^b	0,000
ST ₄ (ng/dl)	2,52±2,26 ^a	2,32±2,02 ^a	3,01±2,66 ^b	2,61±2,34 ^a	0,006
Paraoksanaz (U/L)	130,61±32,20 ^{ab}	174,61±16,54 ^b	93,18±18,38 ^a	114,64±14,68 ^{ab}	0,071
Karnitin (µmol/L)	35,33±2,06 ^{bc}	42,83±3,39 ^c	23,00±2,55 ^a	29,00±2,38 ^{ab}	0,000
Total Kolesterol (mg/dl)	72,60±4,16 ^{ab}	66,90±1,93 ^a	79,70±3,03 ^b	77,70±2,71 ^b	0,025
Trigliserid (mg/dl)	131,30±13,55 ^a	127,50±10,72 ^a	254,50±31,04 ^b	176,60±14,01 ^a	0,000
HDL (mg/dl)	51,60±3,86 ^b	40,70±2,34 ^a	38,50±3,29 ^a	39,60±2,04 ^a	0,013
LDL (mg/dl)	41,40±1,81 ^b	29,17±2,19 ^a	79,89±4,84 ^d	56,62±3,23 ^c	0,000
VLDL (mg/dl)	26,26±2,71 ^a	25,50±2,14 ^a	50,90±6,21 ^b	35,32±2,80 ^a	0,000

a,b,c Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasında farklılık önemlidir.

3.2.1. Plazma Leptin Düzeyleri

Kontrol grubuna göre TQ'lu grupta leptin düzeyi düşmekle beraber, bu düşüş istatistiksel olarak önemli değildir. Tablo 3.2'de belirtildiği üzere YY'li grupta ise plazma leptin düzeyindeki artış kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli ($p < 0.001$) bulundu ve bu artışın gruplar arasındaki en yüksek düzey olduğu görüldü. YY+TQ'lu grupta diyetle ilave edilen TQ'nun leptin düzeyini YY'li gruba göre istatistiksel olarak önemli derecede düşürdüğü ($p < 0.001$) ve kontrol grubundaki seviyeye yaklaştırdığı belirlendi.

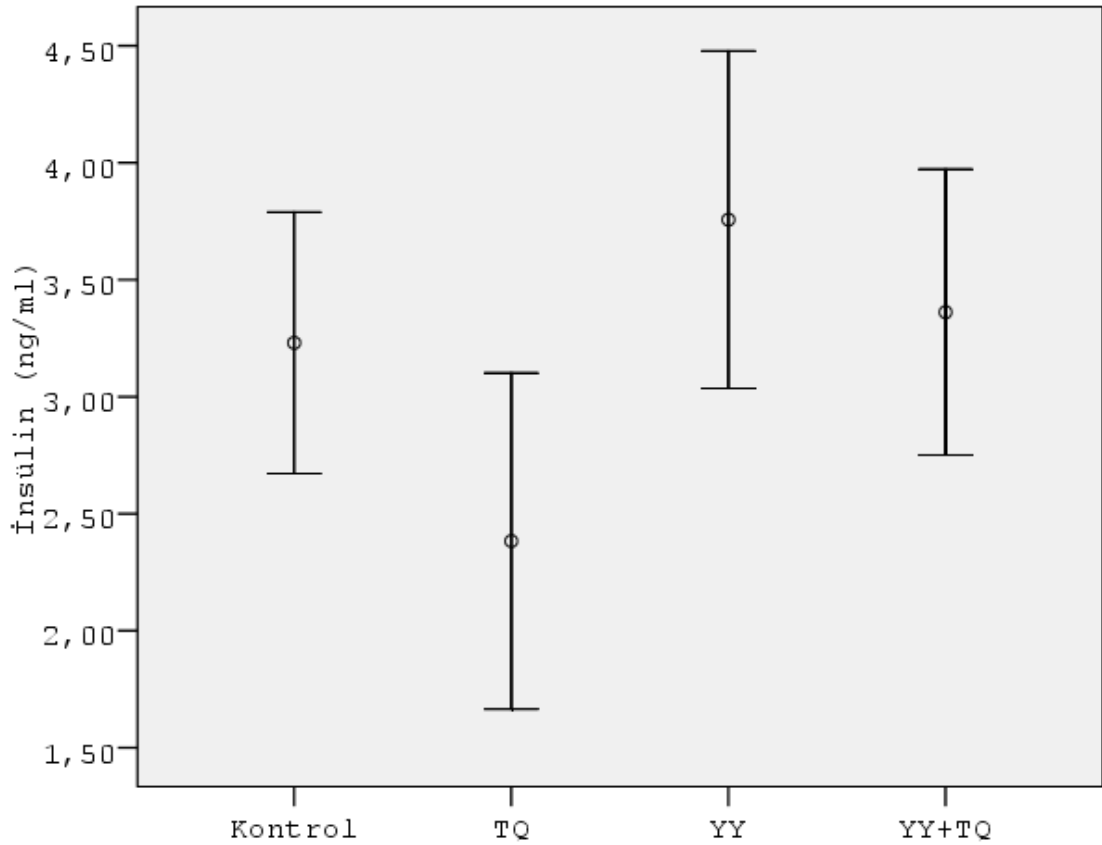


Grafik 3.2. Plazma Leptin Düzeyleri

3.2.2. Plazma İnsülin Düzeyleri

Plazma insülin seviyesi Kontrol grubunda $3,23 \pm 0,78$ ng/ml, TQ'lu grupta $2,38 \pm 1,00$ ng/ml, YY'li grupta $3,75 \pm 1,00$ ng/ml ve YY+TQ'lu grupta $3,36 \pm 0,85$ ng/ml olarak (Tablo 3.2. ve Grafik 3.3) belirlendi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plazma insülin düzeyi TQ'lu grupta istatistiksel açıdan önemli ($p < 0,05$) derecede düşmüş olup, YY'li grupta görülen artış ise istatistiksel olarak önemli değildir. YY+TQ'lu grupta ise diyetle ilave edilen TQ'nun YY'li gruba göre insülin düzeyini düşürdüğü ve kontrol grubundaki seviyeye yaklaştırdığı ancak bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

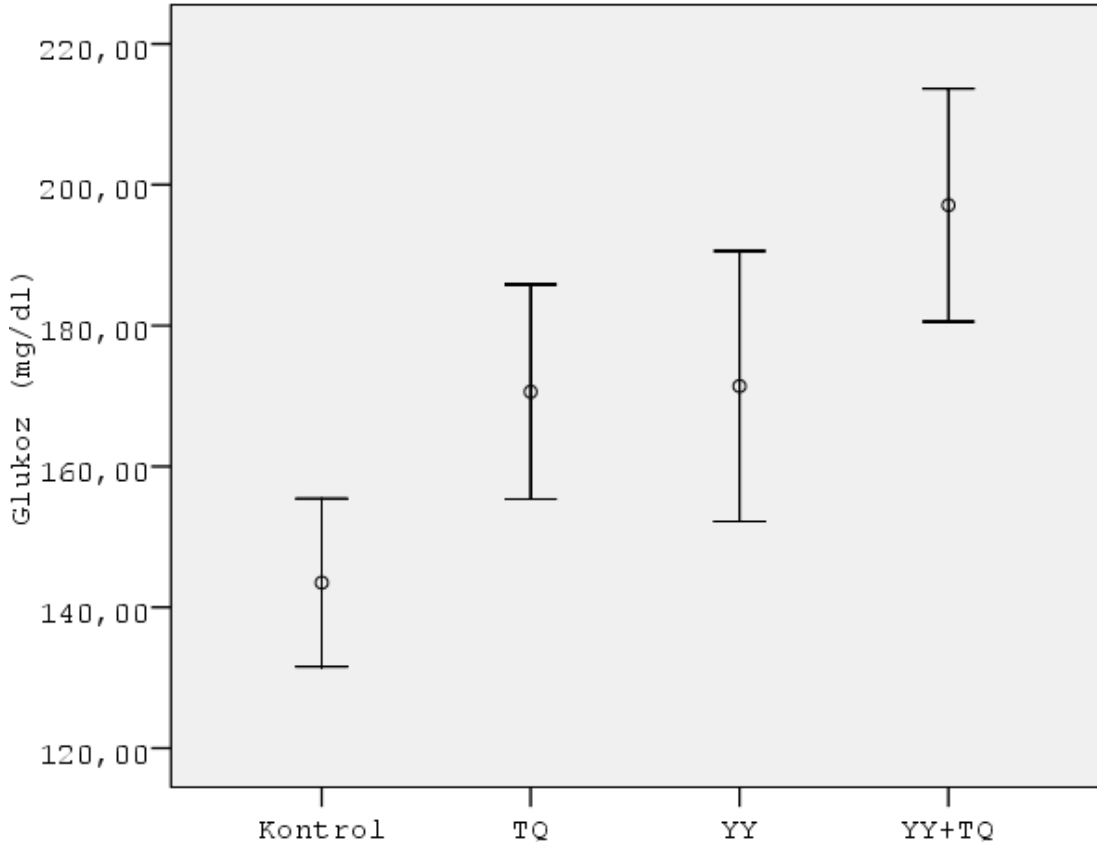


Grafik 3.3. Plazma İnsülin Düzeyleri

3.2.3. Serum Glikoz Düzeyleri

Tablo 3.2. ve Grafik 3.4'deki veriler incelendiğinde serum glikoz düzeyinin deneme gruplarında Kontrol grubuna göre yükseldiği ve gruplardaki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p<0,001$).

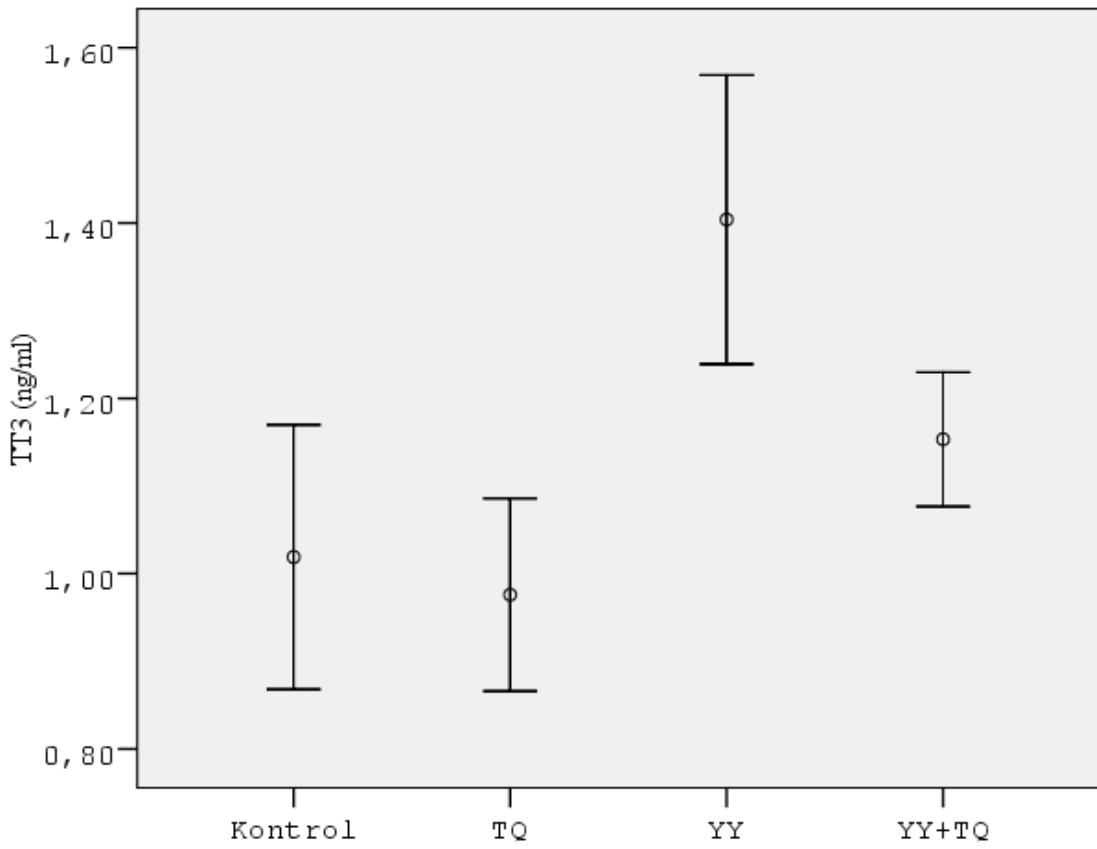
Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum glikoz düzeyi, TQ'lu ve YY'li grupta istatistiksel olarak önemli derecede artmıştır. YY+TQ'lu grupta ise diyetle ilave edilen TQ'nun glikoz düzeyini YY grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde arttırdığı tespit edildi.



Grafik 3.4. Serum Glikoz Düzeyleri

3.2.4. Serum Total T₃ Düzeyleri

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, serum TT₃ düzeyi TQ'lu grupta azaldığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. YY'li grupta TT₃ düzeyi Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir artış ($p < 0,001$) göstermektedir. YY+TQ'lu grupta ise TT₃ düzeyinin YY'li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde azaldığı ($p < 0,001$) ve TQ ilavesinin TT₃ düzeyini Kontrol grubundaki seviyeye yaklaştırdığı belirlendi.

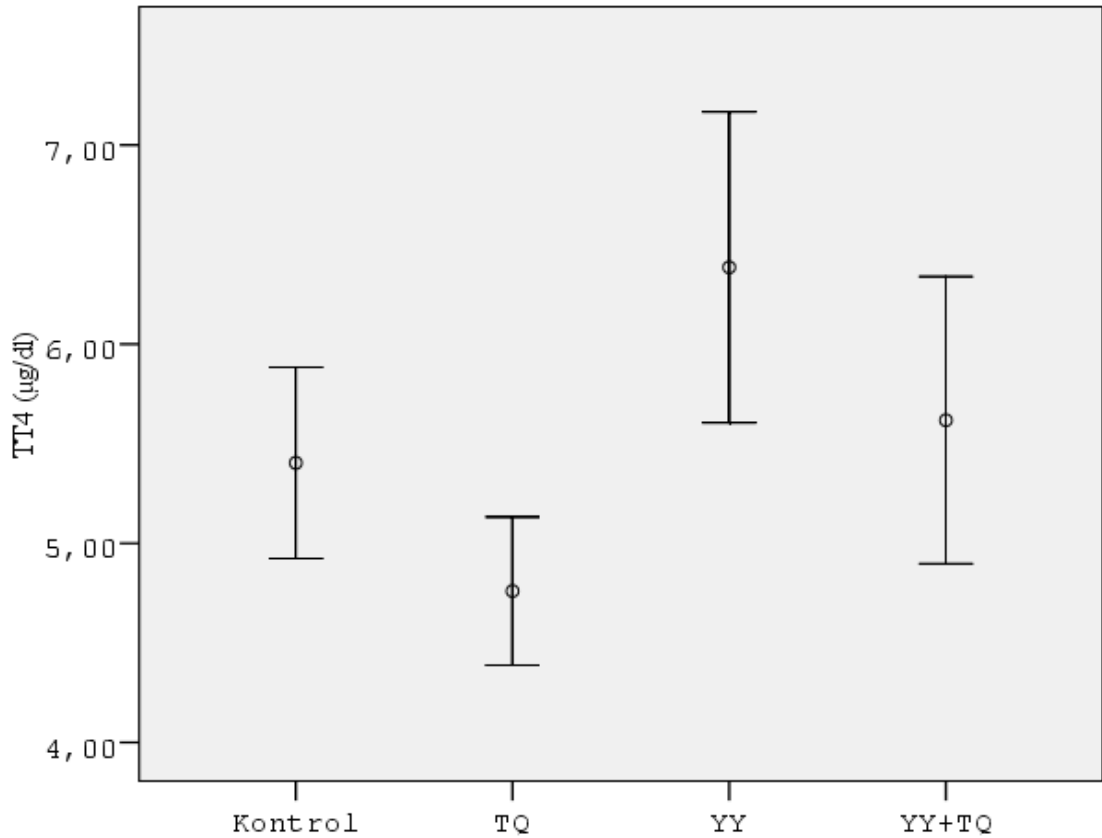


Grafik 3.5. Serum TT₃ Düzeyleri

3.2.5. Serum Total T₄ Düzeyleri

Serum TT₄ düzeyi Kontrol grubunda $5,40 \pm 0,67$ ($\mu\text{g/dl}$), TQ'lu grupta $4,76 \pm 0,52$ ($\mu\text{g/dl}$), YY'li grupta $6,39 \pm 1,09$ ($\mu\text{g/dl}$) ve YY+TQ'lu grupta $5,62 \pm 1,01$ ($\mu\text{g/dl}$) olarak (Tablo 3.2 ve Grafik 3.6) belirlendi.

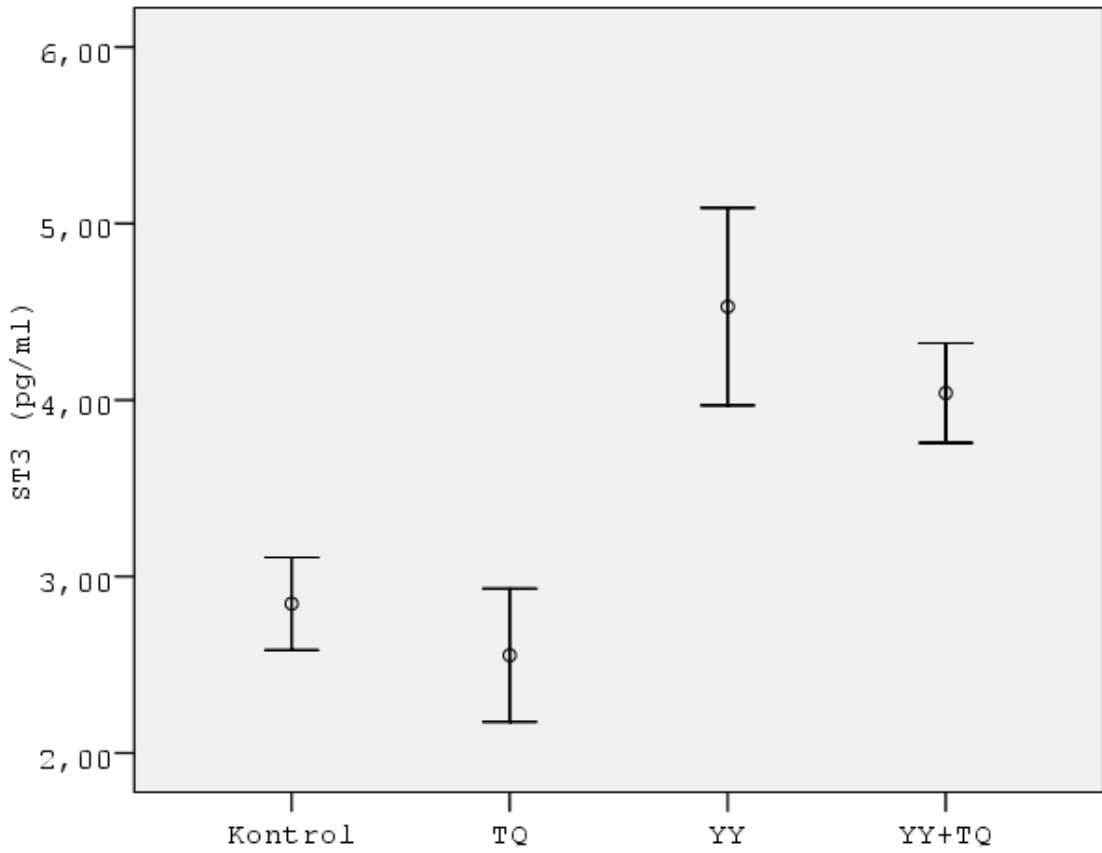
TT₄ düzeyi TQ'lu grupta Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan miktarda azalırken, YY'li grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığı ($p < 0,01$) görüldü. YY+TQ'lu grupta ise TQ ilavesinin YY'li gruba göre TT₄ düzeyini istatistiksel olarak önemli olmayan bir miktarda düşürdüğü ve kontrol grubundaki seviyeye yaklaştırdığı belirlendi.



Grafik 3.6. Serum TT₄ Düzeyleri

3.2.6. Serum Serbest T₃ Düzeyleri

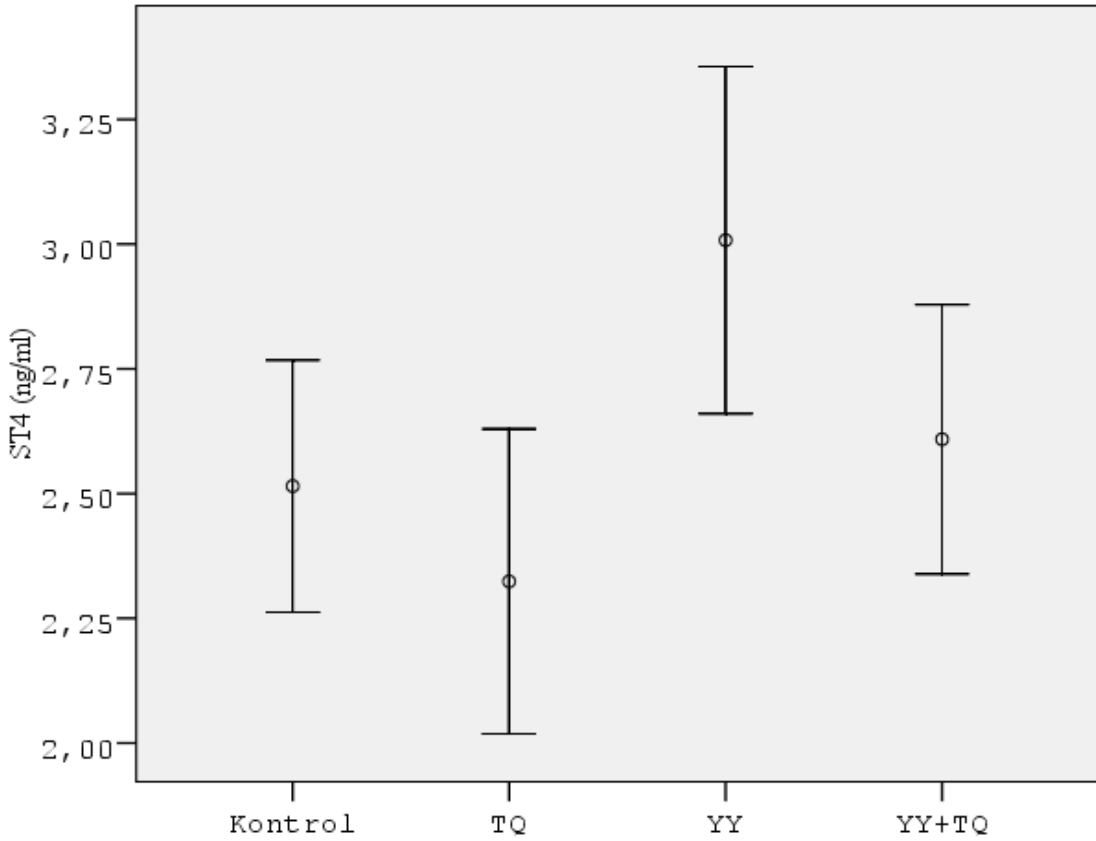
Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ST₃ düzeyinin TQ'lu grupta istatistiksel açıdan önemli olmayan bir miktarda azaldığı, YY'li grupta ise istatistiksel olarak önemli bir miktarda arttığı ($p<0,001$) tespit edildi. YY+TQ'lu grup ile YY'li grup karşılaştırıldığında yağlı diyetle ilave edilen TQ ST₃ düzeyini istatistiksel olarak önemli olmayan bir miktarda düşürmüştür.



Grafik 3.7. Serbest ST₃ Düzeyleri

4.2.7. Serum Serbest T₄ Düzeyleri

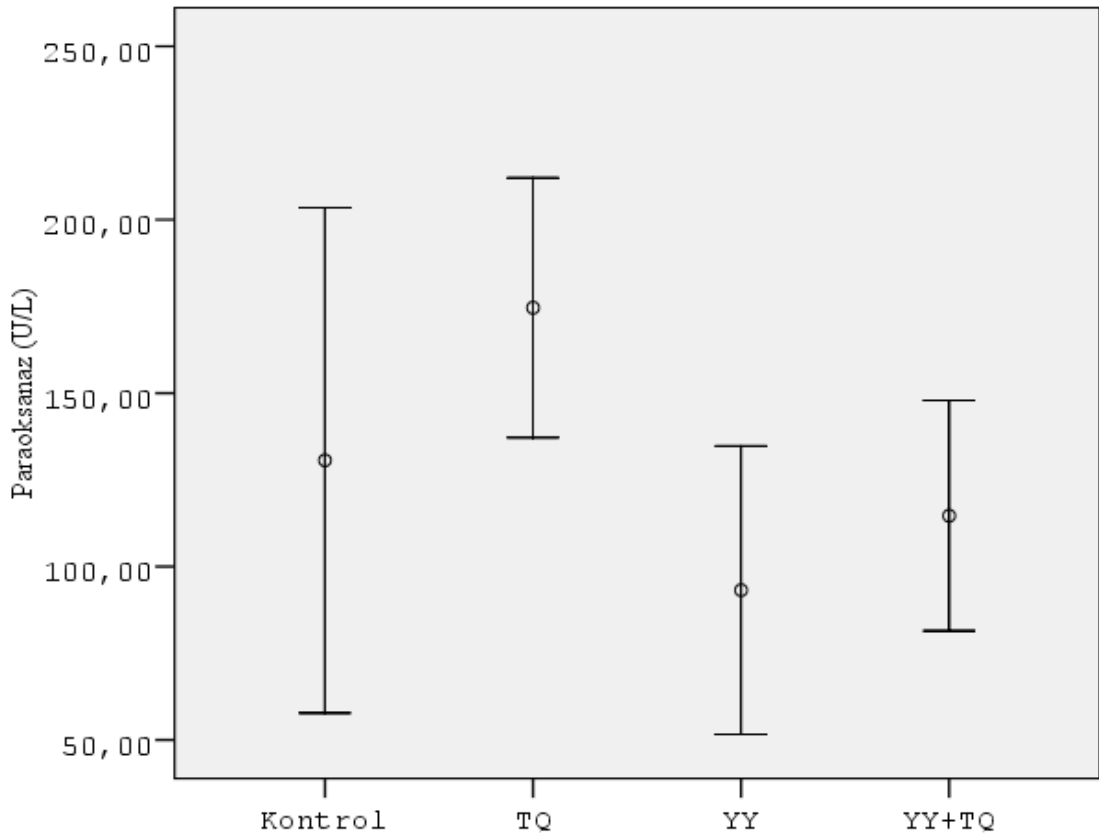
Tablo 3.2. ve Grafik 3.8. incelendiğinde; Kontrol grubuna göre serum ST₄ düzeylerinin, TQ'lu grupta istatistiksel olarak önemli olmayan bir miktarda azaldığı, YY'li grupta istatistiksel olarak önemli miktarda arttığı ($p < 0,01$), YY+TQ'lu gruptaki farkın ise istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi. YY'li grupla karşılaştırıldığında, YY+TQ'lu grupta diyetle TQ ilavesinin ST₄ düzeyini istatistiksel açıdan önemli miktarda düşürdüğü ($p < 0,01$) ve kontrol grubundaki seviyeye yaklaştırdığı görüldü.



Grafik 3.8. Serbest ST₄ Düzeyleri

3.2.8. Serum Paraoksanaz Aktiviteleri

Tablo 3.2. ve Grafik 3.9'daki veriler incelendiğinde, serum paraoksanaz aktivitesinin Kontrol grubuna göre TQ'lu grupta sayısal olarak arttığı, YY'li grupta ise azaldığı tespit edildi. YY'li gruba göre YY+TQ grubunda ise sayısal olarak arttığı görüldü. Gruplar arasındaki paraoksanaz aktivitelerinin farklılığı istatistiksel olarak önemli değildir.

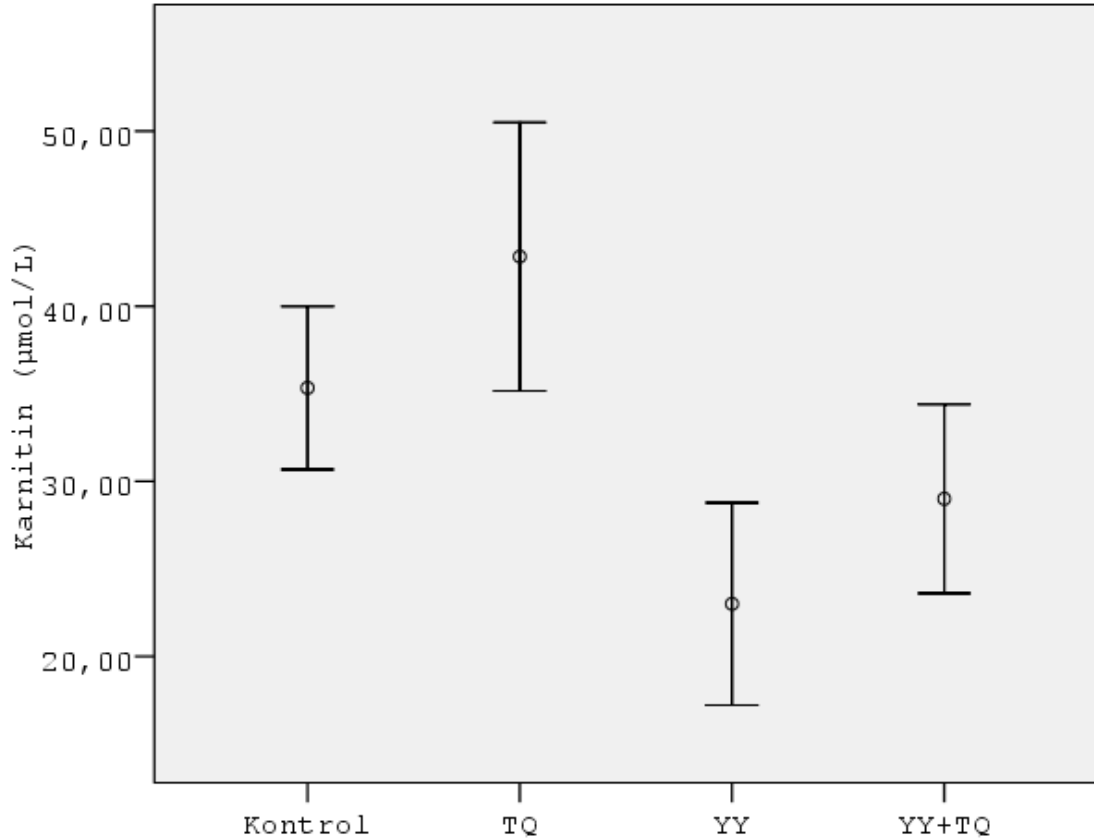


Grafik 3.9. Serum Paraoksanaz Aktiviteleri

3.2.9. Plazma Karnitin Düzeyleri

Plazma karnitin düzeyleri Kontrol grubunda $35,33 \pm 6,51$ $\mu\text{mol/L}$, TQ'lu grupta $42,83 \pm 10,71$ $\mu\text{mol/L}$, YY'li grupta $23,00 \pm 8,08$ $\mu\text{mol/L}$ ve YY+TQ'lu grupta $29,00 \pm 7,54$ $\mu\text{mol/L}$ olarak (Tablo 3.2 ve Grafik 3.10) tespit edildi

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plazma karnitin düzeyleri TQ'lu grupta arttığı ancak bu artışın istatistiksel açıdan önemli bir fark oluşturmadığı belirlendi. YY'li grupta ise kontrol grubuna göre karnitin seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p < 0,001$) görüldü. YY+TQ'lu grupta diyeteye ilave edilen TQ'nun karnitin düzeyini YY'li gruba göre istatistiksel olarak önemli olmayan düzeyde arttırdığı ve kontrol grubundaki seviyeye yaklaştırdığı belirlendi.



Grafik 3.10. Plazma Karnitin Düzeyleri

3.2.10. Serum Total Kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL ve VLDL Düzeyleri

Yapılan araştırmada lipid profilini belirlemek amacıyla serum total kolesterol (TK), trigliserit (TG), HDL, LDL ve VLDL düzeyleri ölçüldü ve elde edilen veriler Tablo 3.2 ve Grafik 3.11’de belirtildi.

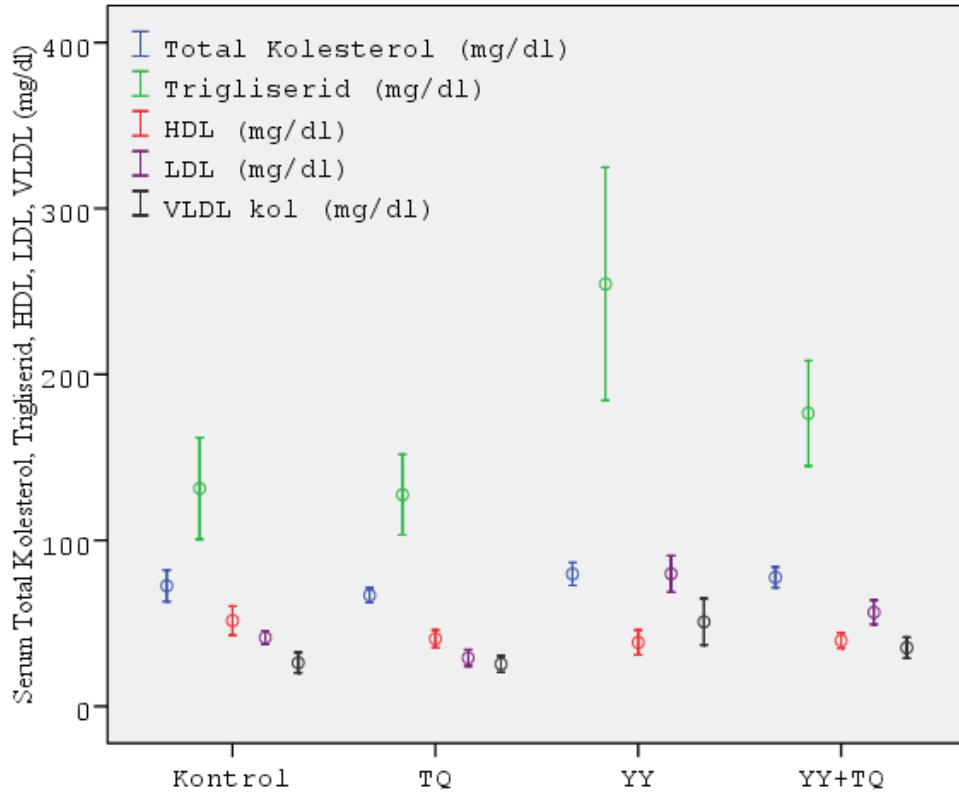
Serum TK düzeyleri Kontrol grubunda $72,60 \pm 13,15$ mg/dl, TQ’lu grupta $66,90 \pm 6,10$ mg/dl, YY’li grupta $79,70 \pm 9,58$ mg/dl ve YY+TQ’lu grupta $77,70 \pm 8,57$ mg/dl olarak bulunmuş olup, en yüksek TK değerinin YY’li grupta olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum TK düzeylerinin TQ’lu gruptaki azalışının, YY’li ve YY+TQ’lu gruptaki artışının istatistiksel olarak önemli olmadığı görüldü. YY+TQ’lu grupta ise diyete yapılan TQ ilavesinin YY’li gruba göre TK düzeyini istatistiksel olarak anlamlı olmayan miktarda azalttığı belirlendi. Elde edilen bulgular deneme gruplarındaki TK düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli bir değişim sergilemediğini göstermektedir.

Veriler incelendiğinde TG değerinin YY’li grupta en yüksek düzeyde olduğu görülmektedir. Kontrol grubuna göre serum TG düzeyi TQ’lu grupta istatistiksel olarak önemli olmayan miktarda azalırken, YY’li grupta önemli miktarda artmıştır ($p < 0,001$). YY+TQ’lu grupta yağlı diyete uygulanan TQ ilavesi YY’li gruba göre TG düzeyini istatistiksel olarak önemli miktarda düşürmüş ($p < 0,001$) olup, kontrol grubundaki seviyeye yaklaştırmıştır.

Serum HDL düzeyleri Kontrol grubunda $51,60 \pm 12,21$ mg/dl, TQ’lu grupta $40,70 \pm 7,40$ mg/dl, YY’li grupta $38,50 \pm 10,41$ mg/dl ve YY+TQ’lu grupta $39,60 \pm 6,46$ mg/dl olarak tespit edildi. Elde edilen veriler Kontrol grubuna göre deneme gruplarındaki HDL düzeylerinin azaldığını göstermekte olup gruplardaki HDL düzeylerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). YY+TQ’lu grupta diyete ilave edilen TQ’nun, YY’li gruba göre HDL düzeyini istatistiksel olarak önemli olmayan bir derecede arttırdığı belirlendi.

Serum LDL düzeyleri Kontrol grubunda 41.40 ± 1.81 mg/dl, TQ'lu grupta 29.17 ± 2.19 mg/dl, YY'li grupta 79.89 ± 4.84 mg/dl ve YY+TQ'lu grupta 56.62 ± 3.23 mg/dl olarak belirlenmiştir. Gruplar arasındaki LDL düzeylerinin farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, LDL düzeyi TQ'lu grupta istatistiksel olarak önemli bir miktarda azalırken, YY'li grupta istatistiksel olarak önemli derecede artmıştır. YY'li grupla kıyaslandığında YY+TQ'lu grupta TQ, LDL düzeyini istatistiksel olarak belirgin olarak düşürmüş ve kontrol grubundaki seviyeye doğru yaklaştırmıştır.

Serum VLDL düzeyleri Kontrol grubunda 26.26 ± 8.57 mg/dl, TQ'lu grupta 25.50 ± 6.78 mg/dl, YY'li grupta 50.90 ± 19.63 mg/dl ve YY+TQ'lu grupta 35.32 ± 8.86 mg/dl olarak belirlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, VLDL düzeyi TQ'lu grupta istatistiksel olarak önemli olmayan bir azalma gösterirken, YY'li grupta istatistiksel olarak önemli bir artış ($p<0,001$) göstermektedir. YY'li grupla kıyaslandığında YY+TQ'lu grupta TQ'nun, VLDL düzeyini istatistiksel olarak belirgin bir şekilde düşürdüğü ($p<0,001$) ve kontrol grubundaki seviyeye doğru yaklaştırdığı belirlendi.



Grafik 3.11. Serum Total Kolesterol, Trigliserid, HDL, LDL ve VLDL Düzeyleri

4. TARTIŞMA

Günümüz toplumunda beslenmedeki yağ miktarı son yıllarda hızlı bir artış göstermiştir. Yüksek miktarda yağ içeren diyetler leptin rezistansına yol açıp doyma hissini azaltarak (El-Haschimi ve ark., 2000) insanlarda ve hayvanlarda metabolik bozukluklara ve obeziteye sebep olmaktadır (Buettner ve ark., 2007). Bir çok çalışma, yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen ratların vücut ağırlıklarının normal diyetle beslenenlerden daha fazla olduğunu, adipoz dokunun oldukça arttığını, vücut yağ oranı artışı ve obezite ile ilişkili olarak hiperleptinemik, hipertrigliseridemik ve hiperkolesterolemik etkilerin meydana geldiğini göstermiştir (Kalaivanisailaja ve ark., 2003; Kim ve ark., 2004; Garjani ve ark., 2009). YYD sebebi ile oluşan hiperlipidemik etkiler başlangıçta endotel disfonksiyonunda, ilerleyen dönemlerde ise ateroskleroz gelişiminde bir risk faktörü olup ateroskleroza neden olmaktadır (Hennig ve ark., 2001; Davis ve ark., 2007). Bitkiler yaşama zindelik katan fakat tek başlarına besin değeri olmayan ve fitokimyasallar olarak nitelendirilen binlerce kimyasal madde içermektedir. (Dündar, 2001). Bitkisel ilaçlar doğal olmaları nedeniyle çeşitli hastalıkların tedavisinde ve iyileştirilmesinde tercih edilmektedir. *Nigella sativa* (Çörek otu)'da bitkisel ilaçlar grubunda olan doğal bir bitki olup, soğuk algınlığı, baş ağrısı, baş dönmesi, astım, bronşit, idrar söktürücü, romatizma, iltihabi hastalıklar, egzema gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde ve sağlığı destekleyici doğal ilaç olarak yüzyıllardır kullanılmaktadır (Salem, 2005). TQ ise çörek otunun uçucu yağında bulunan önemli bir biyoaktif bileşendir. Yapılan araştırmalar TQ'nun antihiperlipidemik (Badary, 2000), antioksidan (Khatab ve Nagi, 2007), antitümoral (Badary, 1999), antikanserijen (Kaseb ve ark., 2007), gastroprotektif (Arslan ve ark., 2005), hepatoprotektif (Mansour, 2000), antibakteriyel (Halawani, 2009), kardiyotoksite (Nagi ve Mansour, 2000), antiinflamatuvar (Mansour ve Tornhamre, 2004), antidiyabetik (Fararh ve ark., 2005), gibi birçok etkilerinin olduğunu göstermiştir.

TQ'nun kolesterollü diyetlerdeki etkileri sınırlı sayıda araştırılmış olup (Atia ve ark., 2010; Ismail ve ark., 2010), YYD'li beslenmelerde ise TQ'nun karnitin ile leptin, insülin ve tiroid hormonları gibi enerji metabolizmasında yer alan hormonlarla olan etkileşimine ilişkin yeterli çalışmaya rastlanılamamıştır. Çalışmamızda Tablo 3.1. ve Grafik 3.1.'de görüldüğü üzere 6 hafta sonunda TQ'lu grupta Kontrol grubuna göre vücut ağırlığının 5. hafta hariç istatistiksel olarak belirgin derecede düştüğü ($p<0.05$) belirlenmiştir. Bununla birlikte haftalara göre TQ'lu gruptaki değişimler incelendiğinde başlangıçta $256,50\pm 4,17$ g olan canlı ağırlığın 6 hafta sonunda $278,90\pm 6,50$ g ağırlığa ulaşmasına rağmen bu değer kontrol grubundakinden önemli düzeyde ($p<0.05$) düşük olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar TQ'nun vücut ağırlığı üzerinde farklı etkileri olduğunu ortaya koymaktadır. Nitekim standart yemle beslenen ratlara 80 mg/kg (Pari ve Sankaranarayanan, 2009) ve 10 mg/kg dozda (Badary ve ark., 2000) peroz olarak verilen TQ'nun kontrole göre vücut ağırlığını değiştirmediği bildirilmiştir. Ancak Zaoui ve ark. (2002) 12 hafta boyunca çörek otu yağının 1ml/kg/gün canlı ağırlığında meydana getirdiği değişimleri inceledikleri çalışmada; 6. haftadan itibaren canlı ağırlığın Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düştüğünü ve bu düşüşün TQ'nun besin alımını azaltıcı etkisinden kaynaklanabileceğini bildirmektedir. Çörek otu yağında bulunan biyoaktif bileşenlerden biri olan TQ'nun kullanıldığı gruptaki canlı ağırlığın 1. haftadan itibaren deneme süresi boyunca artış göstermesine rağmen bu artışın kontrol grubundaki artıştan düşük ($p<0.05$) bulunması, TQ'nun besin alımını azaltıcı etkisi ile canlı ağırlık artışını azalttığı (Zaoui ve ark., 2002) bildirimini ile açıklanabilir.

Çalışmamızda %50 hayvansal yağ ilave edilerek hazırlanan YY'nin analiz sonucuna göre; ham yağ oranı %40,68 ve metabolik enerjisi 4345 kcal/kg'dır. Altı hafta sonunda Kontrol grubuna göre YY'li grup değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak önemli olmasa da canlı ağırlığın sayısal olarak artmış olması, uygulama süresinin farklılığından kaynaklanmış olabilir. Nitekim YYD (%10-% 46 tereyağ, lard, beef tallow v.b.) ile 6-20 hafta arasında değişen sürelerde beslenen fare ve ratlarda canlı ağırlıklarının arttığını bildiren (Ryu ve Cha., 2003; Woods ve ark., 2004; Kim ve ark., 2004; Lee ve ark., 2006; Yan ve ark., 2006; Yang ve ark., 2006a;

Amin ve Nagy, 2009; Chen ve ark., 2010; Wang ve ark., 2010) pek çok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda günlük besin alımı belirlenmemiş olmasına karşın 6 hafta sonundaki YY'li gruptaki canlı ağırlıklardaki sayısal artışın, deneme süresine bağlı olarak besin ve enerji alımındaki artışla (Lee ve ark., 2006; Amin ve Nagy, 2009) ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda 6 hafta sonunda YY+TQ'lu grupta yağlı yemle beslenenlere uygulanan TQ canlı ağırlığını YY'li gruba göre belirgin bir derecede düşürmüştüğü ($p<0.05$) ve Kontrol grubundaki düzeylere indirmiştir. Al-Naqeep ve ark. (2009) normal diyete %1 kolesterol ilavesi ile birlikte ratlara 20, 50 ve 100 mg/kg/CA TQ verildiğinde, Kontrol grubuna göre canlı ağırlığının ve besin alımının önemli derecede düştüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızın 6.haftasındaki canlı ağırlık değişimleri dikkate alındığında, kontrol ve YY'li gruba göre TQ'lu gruplardaki canlı ağırlığının düşmüş olması önemli bir bulgu olarak nitelendirilebilir.

Çalışmamızda Tablo 3.2 ve Grafik 3.2'de belirtildiği üzere Kontrol grubuna göre TQ'lu grupta plazma leptin düzeyi sayısal olarak düşmüş ve YY'li grupta ise önemli miktarda yükselmiştir ($p<0,001$). YY+TQ'lu gruba uygulanan TQ plazma leptin düzeyini istatistiksel olarak önemli miktarda düşürmüştüğü ($p<0,001$) ve kontrol grubundaki seviyelere yaklaştırmıştır. Literatür taramalarında çörek otunun veya onun etken maddelerinden olan TQ'nun plazma leptin düzeylerine etkisi ile ilişkili olarak yapılmış herhangi bir araştırmaya rastlanılamamıştır. Yeterli veri bulunmaması nedeniyle elde edilen bulguların, hem TQ hem de leptinin metabolizmaya etkileri dikkate alınarak değerlendirilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir. Çünkü leptinin karbonhidrat ve lipid metabolizmasının yanı sıra (Margetic ve ark., 2002) iştah ile enerji harcanmasının düzenlenmesinde ve hormonlar üzerinde de etkileri bulunmaktadır (Chilliard ve ark., 2001; Delavaud ve ark., 2002). Canlı ağırlığı, canlı yağ kitlesi, canlı kitle indeksi, adipoz dokunun total kitlesi ve adipositlerin büyüklüğü leptin düzeyinin en önemli belirleyicisidir (Frederich ve ark., 1995; Mantzoros ve Moschos, 1998). Çalışmamızın sonunda Kontrol grubuna göre TQ'lu grupta plazma leptin düzeyinin önemsiz olsa da sayısal olarak düşmüş olması, aynı gruptaki canlı ağırlıkların Kontrole göre önemli düzeyde

azaldığı bulgusu ile ilişkili olabilir. Nitekim alınan enerjideki azalma, canlı ağırlığının düşmesi, canlı yağ ve adipoz doku kitlesindeki azalmanın plazma leptin düzeyini azalttığı (Schwartz ve Seeley, 1997) bildirilmektedir. Canlı ağırlığında meydana gelen azalmanın adipoz dokunun total kütlesinde ve adipozitlerin büyüklüğünde azalmaya yol açtığı ve buna bağlı olarak çoğunlukla beyaz adipoz dokuda ve çok az miktarda da kahverengi adipoz dokuda üretilen leptin salgılanmasının da azaldığı (Guerre-Millo, 2002) belirtilmektedir. Considine ve ark. (1996), %10 oranındaki kilo kaybının leptin seviyesinde %53 azalmaya neden olduğunu, kilo vermenin durduğu 4 haftalık dönemde ise leptinin yavaşça yükselerek ilk baştaki değerin yaklaşık olarak %70'ine ulaştığını, kilo kaybının leptin düzeyinde azalmaya kilo alımının ise artışa yol açtığını bildirmektedir.

Yapılan araştırmalarda YYD (%19-%40 terayağ, lard, beef tallow, v.b) ile 6-20 hafta süresince beslenen rat ve farelerde plazma leptin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmektedir (Ahren ve ark., 1997; Cha ve ark., 2000; Woods ve ark., 2004; Yang ve ark., 2006a; Adiarito ve ark., 2007; İşbilen ve ark., 2007; Wang ve ark., 2010). Çalışmamızda YY'li grupta leptin düzeyinin Kontrol grubuna göre önemli ($p < 0,001$) derecede yükselmiş olması, belirtilen literatür sonuçları ile uyumlu bulunmaktadır. Nitekim İşbilen ve ark. (2007) %25 tereyağı eklenerek 5 ay boyunca beslenen YYD grubu ratlarında serum ve karaciğer leptin seviyelerinin arttığını ve bu artışın yüksek yağ verilmesi sonucu gelişen adipoz dokuda leptin sekresyonunun yükselmesinden kaynaklanabileceğini belirtmektedir. Benzer şekilde Yang ve ark. (2006a) %32 lard yağı ile 12 hafta süresince beslenen farelerde leptin düzeylerinin Kontrol gruba göre belirgin olarak yükselmesini, lipogenezis ve lipid birikimine bağlarken, Kim ve ark. (2004) ise 8 hafta boyunca %40 beef tallow ile beslenen ratlardaki plazma leptin düzeyi artışlarının adipozitlerin büyümesi sonucu olduğunu bildirmektedir. Rasyonun total kalorisi ve doymamış yağ içeriği yükseldiğinde de, plazma leptin düzeyinin arttığı bildirimi (Yıldız ve ark., 2003) dikkate alındığında kullandığımız hayvansal yağdaki %37'lik doymamış yağ asitlerinin de plazma leptin düzeyini artırmış olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda YY'li gruba göre YY+TQ'lu grupta leptin düzeyinin istatistiki önemde düşmesi ve bu değerlerin Kontrol grubuna yaklaşmış olması aynı grupta TQ'nun canlı ağırlık artışını baskılaması ile ilişkili olabilir. TQ'nun leptin düzeylerine etkisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamakla birlikte, çörek otu yağının ve kolesterollü diyete TQ ilave edilmesinin besin alımını azalttığı ve canlı ağırlığın düşmesine neden olduğu bildirilmektedir (Al-Naqeep ve ark., 2009).

Literatür taramalarında genellikle diyabet oluşturulan gruplarda diyabetin tedavisine yönelik TQ uygulanmasının insülin düzeylerine etkisi değerlendirilmesine rağmen, normal diyete veya yağlı diyete TQ ilavesinin insülin düzeyleri üzerine etkisini araştıran yeterli çalışmaya rastlanılamamıştır. El- Mahmoudy ve ark. (2005a) yaptıkları çalışmada Streptozotosin (STZ) verilerek diyabet oluşturulan ratları (LETO) ve kendiliğinden diyabetli olan ratları (OLETF) TQ verilen ve verilmeyen olmak üzere ikişer gruba ayırmış ve TQ'lu gruplara 3 gün süre ile 3 mg/kg TQ vermişlerdir. TQ verilmesiyle insülin düzeyleri LETO ve STZ+LETO gruplarında artarken, OLETF grubunda ise azaldığı belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre TQ'nun insüline bağlı diyabet (tip1) grup (STZ+LETO)'da, diyabete sebep olan STZ'nin toksik etkisini indirgeyerek patojenik prosesi azaltmada etkili olabileceğini, insüline bağlı olmayan diyabet (tip 2) grup (OLETF)'da ise yüksek düzeyleri normalize ederek iyileştirici etkiye sahip olabileceklerini bildirmişlerdir. TQ'nun bu etkisinin serbest radikalleri toplayıcı ve sitoprotektif özellikleri nedeniyle olabileceği bildirilmektedir. Benzer şekilde El- Mahmoudy ve ark. (2005b) tarafından STZ'li (45 mg/kg, i.p.) ratlara TQ (3 mg/kg, i.p., 3 ve 30 günlük iki grup) vermişler, 3. ve 30. günlerde insülin düzeylerinin STZ'li grupla karşılaştırıldığında TQ ilave edilen grupta belirgin olarak yükseldiği ve kontrol grubundaki seviyelere yaklaştığı belirtilmiştir. Kanter (2009), STZ (50 mg/kg, i.p.) ile diyabet oluşturulan ratlarda TQ'nun (50 mg/kg, oral, 4 hafta) yüksek olan serum glikoz seviyesini anlamlı bir şekilde düşürdüğünü, düşük olan serum insülin düzeyini ise arttırdığını belirlemiş olup, TQ uygulanmasının insülin konsantrasyonda bir artışa neden olduğunu bildirmektedir.

Çalışmamızda ise plazma insülin düzeyleri Tablo 3.2 ve Grafik 3.3'de görüldüğü üzere Kontrol grubuna göre TQ'lu grupta istatistiksel olarak belirgin derecede azalırken ($p<0,05$), YY'li gruptaki artış önemsiz bulunmuştur. YY+TQ'lu grupta YY'li gruba göre yağlı yemle beslenen ratlara uygulanan TQ, insülin düzeylerini istatistiksel olarak önemli olmayan bir miktarda düşürmüştür. Pari ve Sankaranarayanan (2009) diyabetik ratlarda TQ'nun etkisini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada; normal diyete ilave edilen TQ'nun (80 mg/kg CA, gastrik gavajla 45 gün) Kontrol grubuna göre plazma insülin düzeylerini sayısal olarak artırdığını ancak bu artışın önemsiz olduğunu bildirmektedir. TQ'nun besin alımını azalttığı bildirim Zaoui ve ark. (2002) dikkate alındığında, çalışmamızda Kontrol grubuna göre TQ'lu grupta plazma insülin düzeylerinin azalmış olması ($p<0,05$), aynı gruptaki canlı ağırlığın düşmesi ($p<0,05$) ile buna bağlı olarak plazma leptin düzeyinin de önemsiz miktarda azalması bulgusu ile açıklanabilir ki bu düzey gruplar arasındaki en düşük seviyedir. Nitekim besin alımının azaldığı durumlarda leptin düzeyinin plazma insülin düzeylerini düşürdüğü buna karşın plazma insülin düzeylerindeki artışın leptin seviyesini artırdığı (Saladin ve ark.,1995) bildirilmektedir.

Genel olarak YYD'li beslenmenin obezite, insülin direncinde değişiklikler, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve hipertrigliseridemi gibi bozukluklara yol açtığı bildirilmektedir (Buettner ve ark., 2007). Canlıdaki yağ hücresi konsantrasyonu ile plazma insülin düzeyi orantılı olup insülin yağ hücrelerinde leptin ekspresyonunu regüle edebilmekte ve besin alımının azaltılmasına neden olabilmektedir (Rosenbaum ve ark., 1997). Çalışmamızda YY'li gruptaki insülin düzeylerindeki artışın Kontrol grubuna göre önemsiz olduğu bulgusu, YYD ile beslenen ratlarda plazma insülin düzeylerinin önemli miktarda yükseldiği (Wang ve ark., 2010; Woods ve ark., 2004; ve Amin ve Nagy, 2009) bildirimleri ile uyumlu bulunmamaktadır. Bu sonuçlara göre insülin düzeyi aynı gruptaki plazma leptin düzeyindeki artış, ki gruplar arasındaki en yüksek seviyedir, ve deneme süresine bağlı olarak değişen canlı ağırlığındaki sayısal artış ile ilişkili olabilir. Kilo alımı insülin duyarlılığını azaltmakta olup bu durum insülinin yağ miktarı ile olan yakın ilişkisini göstermektedir. Kilo artınca normal glukoz homeostazını sağlamak için ve direnci

yenmek amacıyla insülin salınımı artmaktadır (Styne, 2001). Çalışmamızda YY'li gruba göre YY+TQ'lu grupta plazma insülin düzeyindeki önemsiz düşüş göz önüne alındığında, yağlı diyetle beslenmede TQ'nun insülin düzeylerini etkilemediği ancak normal diyetle beslenenlerde ise düşürdüğü tespit edilmiştir.

Literatürdeki çalışmalarda TQ'nun glikoz düzeylerine olan etkisi normal ratlarda veya diyabetik ratlarda incelenmiş olmasına rağmen, YYD'li beslenmelerde TQ'nun glikoz düzeylerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar TQ'nun hipoglisemik (Badary ve ark., 1998; Badary, 1999; Hawsawi ve ark., 2001; El-Mahmoudy ve ark. (2005b) ve antidiyabetik (Fararh ve ark. 2005) etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Nitekim Hawsawi ve ark. (2001) dişi albino ratlarda 0.5, 1, 2, 4, 6 ve 8 mg/kg/CA dozlarında intraperitoneal yolla verilen TQ'nun glikoz düzeylerini düşürdüğünü bildirmektedir. Çalışmamızda belirlediğimiz serum glikoz düzeyleri Tablo 3.2. ve Grafik 3.4'de görüldüğü üzere Kontrol grubuna göre, TQ'lu ve YY'li grupta ve YY'li gruba göre YY+TQ'lu grupta da istatistiksel ($p < 0,001$) önemde yükselmiştir. Ancak yükselen glikoz düzeyleri hiperglisemik seviyelerde (300 mg/dl) değildir (Buettner ve ark., 2007). Pari ve Sankaranarayanan (2009)'nın, TQ'nun (80 mg/kg, peroz, 45 gün) diyabetik ratlarda glikoz düzeylerini düşürdüğü ancak normal diyete TQ ilave edildiğinde ise plazma glikoz düzeylerini önemsizde olsa yükselttiği bildirimi ile çalışmamızın TQ'lu grubunda belirlenen glikoz artışı uyumlu bulunmaktadır. Çalışmamızda diyete ilave edilen TQ'nun plazma glikoz düzeylerini yükseltmesi insülin sekresyonunun yeterli miktarda gerçekleşmemesinden, ki kontrole göre TQ grubunda plazma insülin düzeyleri düşmüştür, karaciğerdeki glikoz üretiminin artmasından veya glikozun hücre içine girişinin yavaşlamasıyla glikoz kullanımının azalmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. YYD'li beslenme vücuttaki yağ depolarının artışı sonucu pozitif enerji dengesi oluşturarak obeziteye yol açmaktadır. YYD ile beslenen ratlarda serum glikoz ve insülin düzeylerinin arttığı ve dokularda insülin direncinin geliştiği bildirilmektedir (Amin ve Nagy, 2009). Çünkü insülin direnci gelişen dokularda glikozun hücre içine girişi yavaşladığından kan glikoz düzeyi artarken oluşan dirence karşı insülin salınımı da artmaktadır (Styne, 2001). Nitekim Chen ve ark., (2010) yağlı diyetin kan glikoz

düzenini artırdığı ve regülasyonunu bozduğunu belirtmektedir. Çalışmamızda Kontrol grubuna göre YY'li grupta ve YY grubuna göre YY+TQ grubunda insülindeki değişimler önemsiz iken glikozun artmış olması, yağ diyetinin sebep olduğu hiperlipidemiye bağlı olarak karaciğer ve kaslarda glikozun hücre içine alınımının yavaşlaması nedeniyle olabilir.

Leptin, insülin ve T₃ enerji dengesinin sağlanmasında önemli hormonlar arasında yer almaktadır (Otukonyong ve ark., 2005). Tiroid hormonu reseptörleri mitokondrilerin iç membranında da bulunmakta olup bu hormonlar mitokondrilerin oksidatif metabolizmasını, oksijen tüketimini ve oksidatif fosforilasyonu arttırmaktadır (Jolly ve ark., 1984). Aynı zamanda tiroidler mitokondri iç membranında yerleşik olarak bulunan ve termogeneziste rol oynayan 'uncoupling proteinleri' (UCP) artırarak protonların eşleşmesine engel olmaktadır. Bu durumda hücrede enerjinin ATP sentezi yerine ısı şeklinde açığa çıkması daha fazla enerjinin tüketilmesine neden olmaktadır (Aslan ve ark., 2004, Ortega ve ark., 2007).

Bitkilerin ve fitokimyasalların tiroid hormonları üzerindeki etkileri bulunmakla birlikte TQ'nun tiroid hormonları gibi enerji metabolizmasında rol alan hormonlarla etkileşimlerini ele alan çalışmalara rastlanılamamıştır. NS'in tiroidlere olan etkisini inceleyen araştırmaların ise yeterli sayıda olmadığı görülmektedir. Buna göre Meral ve ark. (2003) diyabetli tavşanlardaki düşük ST₃ düzeylerinin NS verilmesi ile yükselip normal seviyelere yaklaştığını belirlemiş ve NS'nin diyabet kaynaklı tiroid hormonu metabolik bozukluklarını azaltabileceğini bildirmektedir. Çalışmamızda Tablo 3.2 ve Grafik 3.5-3.8'de görüldüğü üzere, kontrol grubuna göre TQ'lu grupta serbest ve total serum tiroid hormonlarında görülen önemsiz düşüş leptin ile tiroid hormonları arasındaki karşılıklı etkileşim ile ilişkili olabilir. Buna göre bazı çalışmalarda leptin ile tiroid hormonu arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilirken (Zimmermann-Belsing ve ark., 2003), bazılarında ise pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmektedir (Kozłowska ve Rosolowska-Huszcz, 2004). Açlık ve yetersiz beslenme gibi durumlarda tiroid stimüle hormon (TSH) ve tiroit hormonları düzeyi düşmekte, bu da enerji harcanmasında bir azalmaya yol açmaktadır. Çalışmamızda TQ grubunda görülen tiroit hormonlarındaki azalma aynı

gruptaki leptin düşüşü ile paralellik göstermekte olup, bu durum leptinin hipotalamus hipofiz tiroit aksını etkilediği ve düşük leptin düzeylerinin ise hipotalamustaki paraventriküler çekirdekte tiropin releasing hormon (TRH) ekspresyonunu baskıladığı (Zimmermann-Belsing ve ark., 2003) bildirimi ile açıklanabilir.

YYD'li beslenmenin tiroid hormonuna olan etkilerinin incelendiği araştırmalarda, Pelletier ve ark. (2008) 4 ay süresince YYD ile besledikleri farelerde serum TT_3 'de belirgin bir artma, TT_4 'de ise belirgin bir azalma tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Brito ve ark. (2006) YYD ile besledikleri dişi Wistar ratlarda plazma TT_3 düzeylerinin belirgin olarak yükseldiğini belirlemişlerdir. Avcı ve ark. (2010) 5 hafta süresince %40 oranında YYD ile beslenen farelerde leptin düzeyinde önemli bir artışın olduğunu belirlerken, insülin ile ST_3 düzeyindeki artışın ve ST_4 düzeyindeki azalışın önemsiz olduğunu bildirmektedir. Çalışmamızda kontrol grubuna göre YY'li grupta serum tiroid hormonlarının tümünde istatistiki önemde ($p<0.01$) artış görülmesi aynı gruptaki leptin artışı ile ilişkili olabilir. Nitekim bazı çalışmalarda kilo alımı ile tiroid arasında net bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Reinehr ve ark. (2008) 14-18 yaşlarındaki obez ve zayıf (anorexia nervosa(AN)) kızlar ile normal ağırlıktaki kızları 1 yıl sonra karşılaştırarak tiroid hormonlarının ağırlık üzerindeki etkisini incelemişler ve normallere göre, TSH ve ST_3 düzeylerinin AN'li kızlarda belirgin olarak azaldığını obez kızlarda belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada Kozłowska ve Rosolowska-Huszcz (2004) obez ve aşırı kilolu kadınlardaki tiroid hormonları düzeylerini normal ağırlıktaki kadınlar ile karşılaştırdıklarında TSH, TT_3 , TT_4 ve ST_4 düzeylerinin belirgin derecede yükseldiğini, 2 aylık düşük yağlı diyet uygulaması sonucu oluşan kilo kaybı ile yüksek olan tiroid düzeylerinin düşüklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda YY'li gruba göre ise YY+TQ'lu grupta sadece serum TT_3 ve ST_4 düzeylerinin istatistiki önemde ($p<0.01$) düştüğü, TT_4 ve ST_3 düzeylerindeki düşüşün ise önemsiz olduğu belirlenmiştir. Kilo alımı ile tiroid arasında doğrusal bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar gözönünde bulundurulduğunda, yağlı diyetle tiroid düzeylerindeki artışın canlı ağırlığa bağlı olarak leptin düzeyini artırmasından, TQ'lu gruplarda görülen tiroidlerdeki düşüşün ise TQ'nun besin alımını azaltıcı etkisi ile canlı ağırlığı ve leptini azaltmasından kaynaklanmış olabileceği sonucuna ulaşılmaktadır.

Çalışmamızda belirlediğimiz serum paraoksanaz aktiviteleri Tablo 3.2 ve Grafik 3.9’da verilmiş olup gruplar arasındaki değişimlerin istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir. Kontrol grubuna göre TQ’lu grupta PON düzeylerinin arttığı görülmekle birlikte TQ’nun paraoksanaz aktivitesini nasıl etkilediğine ilişkin çalışmaya rastlanılamamış olup bu etkisini açıklayıcı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

PON aktivitelerinin kontrol grubuna göre YY’li grupta azaldığı ve YY’li gruba göre YY+TQ’lu grupta ise arttığı ve bu değişimlerin önemsiz olduğu tespit edilmiştir. YYD’li beslenmenin paraoksanaz aktivitesine olan etkilerinin incelendiği çalışmalar, YYD ile beslenen tavşan ve farelerde serum paraoksanaz aktivitesinin azaldığını göstermektedir (Shih ve ark., 1996; Mackness ve ark., 2000). Garjani ve ark. (2009) YYD (%15 lard yağı, %2 kolesterol) ile 36 gün boyunca besledikleri Wistar ratlarda PON aktivitelerinin yaklaşık olarak %19 azaldığını ve bu azalmanın istatistiksel olarak önemli olmadığını belirlemişlerdir. Thomas-Moya ve ark. (2007) erkek ve dişi Wistar ratları 14 hafta boyunca YYD ile beslemişler ve PON aktivitelerinin belirgin bir şekilde azaldığını belirlemişlerdir. Buna göre YYD ile beslenenlerde görülen paraoksanaz aktivitesindeki azalmanın, PON1 moleküllerinin düşük stabilitesinden ve PON taşınımından sorumlu HDL parçacıklarının sayı ve stabilitesinin azalmasından kaynaklandığı bildirilmektedir. Ayrıca diyetin sebep olduğu izokalorik besin alımının ve diyetteki yağ içeriğinin de PON aktivitesinin azalmasına sebep olabileceği belirtilmiştir. Beltowski ve ark. (2003) ise hiperleptineminin oksidatif strese yol açtığını ve buna bağlı olarak da plazma PON aktivitesinin azaldığını bildirmektedir. Bu bildirimler dikkate alındığında YY grubunda PON aktivitelerinin kontrole göre azalmış olması yağlı diyetin sebep olduğu oksidatif stres ve leptin düzeylerindeki artış ile ilişkili olabilir. Ayrıca PON aktivitelerinin kontrol grubuna göre TQ’lu grupta ve YY’li gruba göre YY+TQ’lu gruptaki önemsiz artışı, bu gruplardaki leptin düzeylerinin düşmesi veya TQ’nun antioksidan özelliği ile oksidatif stresi azaltmasıyla açıklanabilir. HDL’nin yapısında bulunan PON enzimi, LDL’nin serbest radikaller tarafından peroksidasyonunu engellemektedir (Steinberg, 1997). Çalışmamızda TQ’lu grupta kontrole göre PON aktivitesinin önemsiz düzeyde artması HDL’nin belirgin olarak azalması PON

aktivasyonu ile HDL arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirimine (Jang ve ark., 2008) uymazken, YY'li gruba göre YY+TQ'lu grupta PON aktivitesi ile HDL'de ki önemsiz artışın, yağlı diyetin neden olduğu oksidatif strese (Amin ve ark., 2009) karşı TQ'nun antioksidan özellik göstermesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Karnitin lipid katabolizmasında çok önemli rolü olan bir amino bileşik olup, dokuda yeterli konsantrasyonda karnitin bulunmaması halinde uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu engellenir ve hücrel enerji metabolizması bozulur (Borum, 1983). Çalışmamızda plazma karnitin düzeyleri kontrol grubuna göre TQ'lu grupta önemli olmayan miktarda artmış, YY'li grupta önemli miktarda azalmıştır. YY+TQ'lu grupta YY'li gruba göre önemli olmayan miktarda artmış kontrol grubundaki seviyeye yaklaşmıştır (Tablo 3.2-Grafik 3.10). Yapılan literatür taramasında TQ'nun karnitin üzerindeki etkisini inceleyen bir araştırmaya rastlanılmamış olup bu etkisini açıklamaya yönelik yeni araştırmalara gereksinim bulunmaktadır. Sınırlı sayıdaki bazı çalışmalarda yağlı yemin karnitin düzeyini yükselttiği, bazılarında ise düşürdüğü bildirilmiştir. Buna göre tavşanlarda YYD ile beslenmenin plazma karnitin konsantrasyonunu arttırdığı bulunmuştur (Bell ve ark., 1987; Seccombe ve ark., 1987). Ayrıca Cederblad (1987) diyetlerin yağ ve karbonhidrat kompozisyonlarının plazma karnitin konsantrasyonunu etkilediğini, YYD ile beslenmenin düşük yağlı diyetli beslenmelere göre daha yüksek plazma karnitin konsantrasyonuna sebep olduğunu bildirmiştir. Stadler ve ark. (1993) yetişkin insanlarda 6 gün boyunca uyguladıkları YYD'li beslenme sonunda plazma karnitin konsantrasyonunun arttığını ancak bu artışın istatistiksel olarak önemli bir miktarda olmadığını belirlemişlerdir. Buna karşın Yang ve ark. (2006a) YYD (%32 lard yağ) ile 12 hafta beslemiş olan farelerde kontrol grubuna göre serum karnitin düzeylerinin belirgin olarak azaldığını belirlemişlerdir. Benzer bir çalışmada ise Bell ve ark. (1982) maymunlarda 90 gün süresince yüksek karbonhidrat-düşük yağlı diyetli beslemede 64 $\mu\text{mol/l}$ olan karnitin düzeyinin, düşük karbonhidrat-YYD'li beslenme grubunda 43 $\mu\text{mol/l}$ 'ye düştüğünü tespit etmişlerdir. Çalışmamızda YY'li grupta karnitin düzeylerinin düşmesi bu bildirimlerle uyumluluk göstermekte olup bu azalış diyetsel kaynaklar nedeniyle karnitinin barsaklardan absorpsiyonun azalması,

böbreklerden atılımının artması veya yağlı yem tüketiminin karnitin ihtiyacını artırması sebebiyle olabilir (Mingrone, 2004). Nitekim yağlı yemlerin tüketimi, stres koşulları, yüksek performans, karnitin miktarı düşük yemlerin tüketimi ve metabolik ihtiyaçların arttığı durumlarda karnitin ihtiyacı da artmaktadır. Yağ asitlerinin fazla olması durumunda yağ asitlerinin bir bölümü birikirken, aşırı miktardaki yağ asitlerinin atılması sırasında detoksifikasyonun sağlanması için de karnitin gereksinimi artmaktadır. Karnitin düzeylerindeki azalmalar lipid metabolizmasında bozuklukların gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (Bremer, 1983; Baumgartner ve Blum, 1997c; Carrol ve Core, 2001). Karnitin eksikliği yağ asidi oksidasyonunun azalması sebebi ile lipid birikiminde artışa sebep olabilir (Rebouche ve Paulson, 1986).

Çalışmamızda belirlediğimiz lipid düzeyleri Tablo 3.2 ve Grafik 3.11’de görüldüğü üzere; TQ’lu grupta kontrol grubuna göre LDL ve HDL’nin istatistiksel olarak önemli düzeyde, TK, TG ve VLDL ise önemsiz düzeyde azaldığı belirlenmiştir. Ratlarda normal diyete verilen TQ’nun (10 mg/kg/gün, 5 hafta) serum TK ve TG değerlerini önemli olmayan miktarda düşüştüğü bildirimimiz (Badary ve ark. 2000) elde ettiğimiz bu sonuçlar ile uyumluluk göstermektedir. Buna karşın Badary ve ark. (1998) tarafından 30, 60 ve 90 mg/kg/gün dozda ve 90 gün süre ile içme suyuna TQ’nun verilmesinin ratlarda serum TG düzeylerini kontrole göre önemsiz miktarda yükselttiği bildirilmektedir. Bamosa ve ark. (2002) ratlarda TQ’nun 0.5,1,2,4 ve 6 mg/kg dozda i.p uygulandığı çalışmada farklı günlerde alınan serum örneklerinde TK, LDL ve HDL’nin önemli düzeyde düşüğünü bildirmektedir. Çalışmamızdaki LDL ve HDL’nin anlamlı düşüşü bu bildirimle uyumlu bulunurken TK düzeyindeki azalmanın önemsiz olduğu görülmüştür.

Ratlarda YYD’li beslenmenin genel olarak TK, TG ve LDL düzeylerini yükselttiğini, HDL düzeylerini ise düşürdüğünü (Yang ve ark., 2006b; Chen ve ark., 2010; Amin ve Nagy, 2009) belirtilmekle birlikte lipid değerlerindeki değişimlerin kullanılan yağ oranı (%11-46 yağ) ve deneme süresine (4-14 hafta) bağlı olarak farklılık gösterdiği araştırmalar da bulunmaktadır. Buna göre Yang ve ark. (2006a) YYD (%32 yağ, 12 hafta) ve Yang ve ark. (2008), YYD (%21,45 yağ, 6 hafta) ile besledikleri farelerde serum TK, TG, ve LDL düzeyleri ile beraber HDL düzeylerinin

de belirgin olarak yükseldiğini belirtirken, Lee ve ark. (2006), YYD (%17.6, 6 hafta) ile beslenen ratlarda TK düzeyinin yükseldiğini, HDL düzeyinin düştüğünü ancak TG düzeyinin de istatistiksel olarak önemli olmayan miktarda düştüğünü bildirmişlerdir. Benzer şekilde Garjani ve ark. (2009) ise YYD (%15 lard yağ, 5 hafta) ile beslenen ratlarda serum TK ve LDL düzeylerinin istatistiksel olarak önemli miktarda yükseldiğini, ancak TG düzeylerindeki artışın önemli miktarda olmadığını belirlemişlerdir. YYD (%20 yağ) ile 20 hafta beslenen ratlarda TK'nın önemli ve HDL'nin önemsiz düzeyde arttığı belirtilirken (İşbilen ve ark. (2007), YYD ile (%46 yağ ve 14 hafta) beslenen ratlarda TK, TG, LDL ve VLDL düzeylerindeki artışın ve HDL düzeylerindeki azalışın önemli olduğunu bildirilmektedir (Amin ve Nagy, 2009). Çalışmamızda YY'li grupta kontrol grubuna göre LDL, TG ve VLDL düzeyleri, istatistiksel olarak önemli ($p<0,001$) ve TK önemsiz miktarda artarken, HDL ise önemli ($p<0,05$) miktarda azalmıştır. Bu sonuçlar YYD (%20 yağ, 4 hafta) ile beslenen ratlarda belirgin olarak serum TG ve LDL düzeylerinin yükseldiği ve HDL'nin düştüğü, ancak TK'da önemli bir değişim olmadığı bildirimi (Ryu ve Cha (2003) ile uyumluluk göstermektedir.

Yapılan literatür taramalarında TQ'nun YYD'li beslenmelerde lipid düzeylerine olan etkisini inceleyen yeterli çalışmaya rastlanılamamıştır. Ancak yüksek kolesterol içeren diyetlere ilave edilen TQ'nun lipid düzeylerine etkisinin incelendiği araştırmalar bulunmaktadır. Al-Naqeep ve ark. (2009) ratlara 8 hafta boyunca %1 kolesterollü diyetle 20, 50, 100 mg/kg, dozda ilave edilen TQ'nun kolesterollü diyetle karşılaştırıldığında bütün dozlarda serum TK ve LDL düzeylerini belirgin olarak düşürdüğünü, TG düzeylerindeki düşüşün ve HDL düzeylerindeki artışın önemsiz olduğunu tespit etmişlerdir. Buna göre serum LDL düzeyindeki azalmanın, TQ'nun LDL reseptörü-mRNA düzeylerini arttırması, hepatik LDLR'yi arttırarak plazma kolesterol konsantrasyonunu düşürmesi ve HMG-COA redüktaz mRNA seviyelerini azaltmasından kaynaklandığını ve buna bağlı olarak hipokolesterolemik bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada Ismail ve ark. (2010) ratlarda %1 kolesterollü yarı purifiye edilmiş diyetle TQ (20, 50, ve 100 mg/kg, 8 hafta) ilave etmişler ve kolesterollü diyetle göre TQ'nun bütün dozajlarda TK ve LDL düzeyleri belirgin olarak düşürdüğünü ve normal diyetdeki seviyelere

yaklaştırdığını, HDL kolesterolde ise önemli bir değişim olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda YY+TQ'lu grupta YY'li gruba göre LDL, TG ve VLDL istatistiksel olarak önemli düzeyde azalırken, TK'daki azalış ile HDL'deki artış ise önemsiz bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu bulgular Al-Naqeep ve ark. (2009) ve Ismail ve ark. (2010)'nun sonuçları ile uyumluluk göstermektedir. Yapılan çalışmalar TQ'nun Hep G2 hücrelerindeki kolesterol metabolizmasına bağlı apolipoprotein A-1 ve apolipoprotein B100 genlerinin düzenlenmesinde etkili olarak LDL düzeylerini azaltabileceğini bildirmektedir (Al-Naqeep ve ark., 2009; Al-Naqeep ve Ismail, 2009).

Araştırmamızdaki bulguların işaret ettiği TQ'nun hipokolesterolemik etkisi onun antioksidan kapasitesinden ve gen metabolizmasında etkin rol almasından kaynaklanmış olabilir. Bu tür antioksidan bileşikler kısmen LDL'yi oksidasyona karşı koruyarak etki gösterirler (Zaoui ve ark., 2002; Al-Naqeep ve ark., 2009; Ismail ve ark., 2010). Elde ettiğimiz bu bulgular, YYD'li beslenmelerde lipid metabolizmasının düzenlenmesi ve lipid değerlerinin normal seviyelere yaklaştırılmasında TQ'nun faydalı bir bileşik olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca TQ, normal diyetlerde oluşabilecek lipid bozukluklarının düzenlenmesinde de faydalı olabilir. Dolaşım kanında bulunan kolesterolün miktarı, LDL ve HDL olarak hangi oranda bulunacağına göre aterosklerotik lezyonların oluşumunu etkiler. Kandaki kolesterol düzeyi beslenme, stres ve endojen kolesterol sentez hızından etkilenir. Plazmada VLDL düzeyi yüksek HDL çok düşükse ateroskleroz çok kolay bir şekilde ortaya çıkar (Bayşu Sözbilir ve Bayşu, 2008). Serumda LDL düzeylerinin yükselmesi ve HDL düzeylerinin düşmesi, ayrıca TG ve TK düzeylerinin yüksek olması da erken oluşabilecek bir ateroskleroz için bir risk faktörüdür (Yang ve ark., 2006b). Antioksidanların diyet olarak alınması LDL kolesterolü ve böylece kardiyovasküler hastalık risklerini azaltabilir (Ismail ve ark., 2010). TQ'nun tavşanlarda hiperlipidemiden kaynaklanan ateroskleroza karşı koruyucu bir etki gösterdiği bildirilmiştir (Ragheb, 2009). Bulgularımız TQ'nun özellikle yağlı diyetli beslenmelerde görülen metabolik bozuklukların neden olduğu olumsuzluklarının hafifletilmesinde yararlı olabileceğine işaret etmektedir.

5. SONUÇ

Kontrol, TQ, YY ve YY+TQ gruplarından oluşan çalışmamızda, TQ'nun (50 mg/kg/gün, 6 hafta) canlı ağırlığı, leptin, insülin, glikoz, tiroid hormonları, paraoksanaz, karnitin ve kan lipidleri üzerine etkisi araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Canlı ağırlığı YY'li grupta Kontrol grubuna göre önemli düzeyde artmıştır. TQ hem Kontrol hem de YY grubuna uygulandığında canlı ağırlığını belirgin olarak azaltmıştır. Bu nedenle besin alımını azaltıcı etkisi olduğu bilinen TQ'nun, yağlı beslenme nedeniyle artan kilo alımlarında fonksiyonel ağırlık düzenleyici bir bileşik olarak faydalı olabileceği düşünülmektedir.

2. Plazma leptini Kontrol grubuna göre, YY grubunda belirgin olarak yükselmiş, TQ grubunda ise önemsiz düzeyde düşmüştür. YY'li gruba göre YY+TQ grubunda leptin düzeyi belirgin olarak düşmüş ve kontrol grubundaki seviyelere yaklaşmıştır. Buna göre TQ, yağlı diyetten kaynaklanan yüksek leptin düzeylerinin normalleştirilmesinde ve obezite gibi metabolik bozuklukların önlenmesinde faydalı olabilir.

3. Kontrol grubuna göre, TQ'lu grupta insülinin belirgin olarak düşmesi ve glikozun önemli düzeyde yükselmesi insülin sekresyonunun yeterli miktarda gerçekleşmemesinden, ki TQ grubunda plazma insülin düzeyleri düşmüştür, karaciğerdeki glikoz üretiminin artmasından veya glikozun hücre içine girişinin yavaşlamasıyla glikoz kullanımının azalmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Ancak TQ'nun hormonlar üzerindeki etkisinin açıklanabilmesi için ilave araştırmalara gereksinim vardır.

4. Tiroid hormonları kontrole göre TQ'lu gruplarda önemsiz düzeyde azalırken, YY'li grupta önemli düzeyde artmış ve YY+TQ'lu gruplarda ise TT_3 ve ST_4 'de anlamlı azalmıştır. Kilo alımı ile tiroid arasında doğrusal bir ilişki olduğunu dikkate alındığında yağlı diyetle tiroid düzeylerindeki artışın canlı ağırlığa bağlı olarak leptin düzeyini artırmasından, TQ'lu gruplarda görülen tiroidlerdeki düşüşün ise TQ'nun besin alımını azaltıcı etkisi ile canlı ağırlığı ve leptini azaltmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

5. PON aktivitelerinin Kontrol grubuna göre TQ'lu grupta ve YY'li gruba göre YY+TQ'lu gruptaki önemsiz artışı, bu gruplardaki leptin düzeylerinin düşmesi veya TQ'nun antioksidan özelliği ile oksidatif stresi azaltmasıyla bağlantılı olabilir, ancak bu konu ile ilgili ilave araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. YY grubunda PON aktivitelerinin kontrole göre azalmış olması yağlı diyetin sebep olduğu oksidatif stres ve leptin düzeylerindeki artış ile ilişkili olabilir.

6. Kontrole göre YY'li grupta karnitin düzeylerinin belirgin olarak düşmesi barsaklardan absorpsiyonun azalması, böbreklerden atılımının artması veya yağlı yem tüketiminin karnitin ihtiyacını artırması sebebiyle olabilir. Bu konuda referans alınacak bir çalışma bulunmamasına karşın Kontrole göre TQ'lu ve YY'li gruba göre YY+TQ'lu grupta karnitin düzeylerinin önemsiz de olsa yükselmesinin TQ'nun etkisinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

7. Kontrol grubuna göre TQ'lu grupta, HDL ve LDL düzeyleri önemli düzeyde düşmüş ve diğer lipid parametrelerindeki düşüş ise önemsiz bulunmuştur. YY'li grupta Kontrol grubuna göre TG, LDL ve VLDL düzeyleri önemli miktarda artarken, HDL önemli düzeyde azalmış ve TK'daki artış ise önemsiz bulunmuştur. Yağlı yemle beslenenlere uygulanan TQ ise TG, LDL ve VLDL düzeylerini önemli miktarda azaltmış, TK'daki azalış ve HDL'deki artışın ise önemsiz olduğu belirlenmiştir. Buna göre yağlı beslenmede TQ uygulanmasının canlı ağırlığını azaltması, plazma leptin, TG, LDL ve VLDL düzeylerini düşürmesi, yüksek yağ

diyeti ile beslenmenin meydana getirdiği olumsuzlukların önlenmesinde TQ'nun umut verici bir bileşik olabileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak yağlı diyetinin kullanıldığı çalışmamızda antihiperlipidemik, antidiyabetik ve antioksidan özellikleri olan TQ'nun enerji metabolizmasında rol alan hormonlar ve lipid metabolizması üzerindeki etkisinin belirlenmesi, günümüzdeki en önemli sağlık sorunlarından olan yağlı diyetlerle beslenme ve buna bağlı olarak gelişen metabolik bozuklukların önlenmesinde ve koruyucu hekimlik alanında değerlendirilebileceği kanaatine varılmıştır. Ancak TQ uygulanmasının hormonlar ve lipid metabolizmasına etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için farklı doz ve süreleri içeren ilave çalışmalara gereksinim olduğu düşünölmektedir.

ÖZET

Yağlı Diyet İle Beslenen Sıçanlarda Timokinon'un Plazma Leptin, Karnitin, Paraoksanaz, Tiroid Hormonları, İnsülin Ve Glikoz İle Lipid Profiline Etkilerinin Araştırılması

Bu çalışma *Nigella Sativa* (Çörek otu)'nın uçucu yağında bulunan ve özellikle antioksidan, antikanserojenik, antihiperlipidemik, antidiyabetik, antiinflamatuvar, gastroprotektif, hepatoprotektif gibi etkileri olan Timokinon (TQ)'nun yağlı beslenmelerde enerji metabolizmasında rol alan hormon düzeylerine ve lipid profiline olan etkilerinin araştırılması amacıyla gerçekleştirilmiştir. Araştırmamız 6 hafta süresince uygulanmış olup, 10'ar adet 5-6 aylık 200-260g ağırlığında erkek Wistar Albino sıçan içeren biri kontrol, üçü deneme olmak üzere toplam 4 grupta yapılmıştır: 1) Kontrol Grubu: Standart sıçan yemi ve gastrik gavaj ile 1 ml % 0.9 serum fizyolojik (SF)/kg canlı ağırlık/gün. 2) TQ grubu: Standart sıçan yemi ve gastrik gavaj ile 1 ml % 0.9 serum fizyolojik (SF)'de çözülmüş 50 mg Timokinon/kg canlı ağırlık/gün. 3) Yağlı Yem (YY) grubu: Standart sıçan yeminin kg'na %50 hayvansal yağ ilavesi ve gastrik gavaj ile 1 ml % 0.9 serum fizyolojik (SF)/kg canlı ağırlık/gün. 4) Yağlı Yem +TQ (YY+ TQ) grubu: Standart sıçan yeminin kg'na % 50 hayvansal yağ ilavesi ve gastrik gavaj ile 1 ml %0.9 serum fizyolojik (SF)'de çözülmüş 50 mg Timokinon/kg canlı ağırlık/gün olarak verildi.

Çalışmamızda 6 hafta sonunda canlı ağırlığı Kontrol grubuna göre YY'li grupta artarken, TQ uygulanması hem TQ'lu hem de YY'li grupta canlı ağırlığını belirgin olarak azaltmıştır. Plazma leptin seviyesi, Kontrol grubuna göre TQ'lu grupta azalmış, YY li grupta önemli düzeyde artmış, YY'li gruba göre YY+TQ'lu grupta ise önemli derecede azalmıştır ($p<0,001$). Plazma insülin düzeyi, TQ'lu grupta azalırken ($p<0,05$), diğer gruplardaki değişimler önemsiz bulunmuştur. Glikoz düzeyleri Kontrole göre diğer bütün gruplarda yükselmiştir ($p<0,001$). Kontrol grubuna göre TQ'lu grup karşılaştırıldığında tiroid hormonlarının düzeyindeki düşüş TT_4 'de önemli iken diğerlerinde önemsizdi. YY'li grupta ise tüm tiroid hormonları anlamlı düzeyde yükselmiştir. YY'li gruba göre YY+TQ grubunda, özellikle TT_3 ($p<0,001$) ve ST_4 ($p<0,01$) önemli düzeyde olmak üzere düşmüştür. YY grubunda düşen serum paraoksanaz düzeyleri hem TQ'lu hem de YY+TQ'lu grupta yükselmiş, ancak gruplar arasında önemli fark bulunmamıştır. Karnitin düzeyleri Kontrol grubuna göre TQ'lu grupta önemsiz düzeyde yükselmiş, YY'li grupta önemli miktarda düşmüş ve YY'li gruba göre YY+TQ'lu grupta ise belirlenen yükselme önemsiz bulunmuştur. Kontrol grubuna göre TQ'lu grupta HDL ve LDL düzeyleri önemli düzeyde düşmüş ve diğer lipid parametrelerindeki düşüşler ise önemsiz bulunmuştur. YY grubunda Kontrol grubuna göre TG, LDL ve VLDL düzeyleri önemli miktarda artarken HDL önemli düzeyde azalmış ve TK'daki artış ise önemsiz bulunmuştur. YY'li gruba

uygulanan TQ ise TG, LDL ve VLDL düzeylerini önemli miktarda azaltmış, TK'daki azalış ve HDL'deki artışın ise önemsiz olduğu belirlenmiştir.

Yağlı diyetinin kullanıldığı çalışmamızda TQ'nun uygulanmasıyla canlı ağırlığının azalması, plazma leptin, TG, LDL ve VLDL düzeylerinin düşüşü nedeniyle, yağlı diyet ile beslenmenin meydana getirdiği çeşitli metabolik sssbozuklukların önlenmesinde TQ'nun umut verici bir bileşik olabileceği ve koruyucu hekimlik alanında değerlendirilebileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Karnitin, Leptin, Paraoksanaz, Timokinon, Yağlı Diyet.

SUMMARY

Investigation of Effects of Thymoquinone on Plasma Leptin, Carnitine, Paraoxonase, Thyroid Hormones, Insulin and Glucose with Lipid Profile in Rats Fed a Fatty Diet

The purpose of this study was to investigate the effects of Thymoquinone (TQ) on hormone levels which regulates energy metabolism, and lipid profile in fatty diets. Thymoquinone isolated as the principal active ingredient from the volatile oil of *Nigella Sativa* (NS), has the beneficial effects such as antioxidant, anticancerogenic, antihyperlipidemic, antidiabetic, antiinflammatory, gastroprotective, hepatoprotective. The study was performed by four experimental groups for 6 weeks using Wistar Albino rats weighting 200-260g, 5-6 months of age and 10 rats for each group: The groups were as follows; 1) Control Group: Rats were fed with basal diet and given 1 ml %0.9 serum physiologic (SF)/kg body weight/day by gastric gavage. 2) TQ Group: Rats were fed with basal diet and given 50 mg TQ/kg body weight/day dissolved in 1 ml %0.9 SF, by gastric gavage. 3) Fatty diet (FD) group: Rats were fed with experimental diet contained %50 animal fat and given 1 ml %0.9 SF/kg body-weight/day by gastric gavage. 4) FD+TQ group: Rats were fed with experimental diet contained %50 animal fat and given 50 mg TQ/kg body weight/day dissolved in 1 ml %0.9 SF, by gastric gavage.

When compared with the Control group, at the end of the 6th week, the body weight decreased in the both TQ and FD+TQ groups while it increased in the FD group. Plasma leptin level decreased in the TQ group, whereas it significantly increased in the FD group comparing with the Control group. In addition, it significantly decreased in the FD+TQ group comparing with FD group ($p < 0,001$). While plasma insulin level decreased in the TQ group ($p < 0,05$), there was no difference for plasma insulin levels between the other experimental groups. Comparing to the Control group, serum glucose levels showed a statistically significant increase in all groups ($p < 0,001$). Comparing with Control group, FT_4 significantly decreased in the TQ group but the other thyroid hormones were insignificantly. All thyroid hormones significantly increased in the FD group. Comparing with FD group, TT_3 ($p < 0,001$) and FT_4 ($p < 0,01$) significantly decreased in the FD+TQ group. While serum paraoxonase decreased in the FD group, it increased in the both TQ and FD+TQ groups. Carnitine levels increased in the TQ group and significantly lowered in the FD group in comparison with Control group, and they were slightly increased by TQ treatment to fatty diet in the FD+TQ group comparing with FD group. Comparing with Control group, HDL and LDL levels were significantly lowered in the TQ group, while the other lipid parameters were slightly decreased. In the FD group comparison with Control group; TG, LDL and

VLDL levels significantly increased, HDL significantly decreased and TC slightly increased. In addition, TG, LDL and VLDL levels significantly decreased in the FD+TQ group comparing to the FD group while HDL slightly increased and TC decreased.

In conclusion, the TQ treatment decreased the body weight, plasma leptin, TG, LDL and VLDL levels. This results reveal that TQ alleviates the different metabolic disorders caused by dietary fat and may be useful in the field of preventive medicine.

Key words: Carnitine, Fatty Diet, Leptin, Paraoxonase, Thymoquinone.

KAYNAKLAR

- ABOUL-ELA, E.I. (2002). Cytogenetic studies on *Nigella sativa* seeds extract and thymoquinone on mouse cells infected with schistosomiasis using karyotyping. *Mutation Research*, **516**: 11–17.
- ABDEL-FATTAH, A.F.M., MATSUMOTO, K., WATANABE, H. (2000). Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice. *European Journal of Pharmacology*, **400**: 89–97.
- ADIARTO, S., EMOTO, N., IWASA, N., YOKOYAMA, M. (2007). Obesity induced upregulation of myocardial endothelin-1 expression is mediated by leptin. *Biochem Biophys Res Commun*, **353**: 623-627.
- AHIMA, R.S., OSEI, S.Y. (2004). Leptin signaling. *Physiology & Behavior*, **81**: 223-241.
- AHIMA, R.S., PRABAKARAN, D., MANTZOROS, C., QU, D., LOWELL, B., MARATOS-FLIER, E., MARATOS-FLIER, J. (1996). Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, **382**: 250–252.
- AHMED, W.A, HASSAN, S.A., GALEB, F.M., EL-TAWHEEL, M.A., ABU-BEDAİR, F.A. (2008). The in vitro promising therapeutic activity of thymoquinone on hepatocellular carcinoma (HepG2) cell line. *Global Veterinaria*, **2 (5)**: 233-241.
- AHMED, Z., RAMANDI, A., MAGURIE, G.F. (2002). Multiple substrates for paraoxonase 1 during oxidation of phosphatidylcholine by peroxynitrite. *Biochem Biophys Res Commun*, **290**: 391-96.
- AHREN, B., PACINI, G. (2002). Insufficient islet compensation to insulin resistance vs. reduced glucose effectiveness in glucose-intolerant mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **283**: 738–44.
- AHREN, B., MANSSON, S., GINGERICH, R. L., HAVEL, P. J. (1997). Regulation of plasma leptin in mice: influence of age, high-fat diet, and fasting. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **273**: 113-120.
- AL-ALI, A., ALKHAWAJAH, A.A., RANDHAWA, M.A., SHAIKH, N.A. (2008). Oral and intraperitoneal LD50 of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, **20(2)**: 25-7.

- AL-ENAZI, M.M. (2007). Effect of thymoquinone on malformations and oxidative stress-induced diabetic mice. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, **10(18)**: 3115-3119.
- AL-GHARABLY, N., BADARY, O., NAGI, M.N., AL-SHABANAH, O.A., AL-SAWAF, H.A., AL-RIKABI, A.C., AL-BEKAIRI, A.M (1997). Protective effect of thymoquinone against carbotetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Res Commun Pharmacol Toxicol*, **2**: 41-50.
- AL-MAJED, A.A., AL-OMAR, F.A., NAGI M.N. (2006). Neuroprotective effects of thymoquinone against transient forebrain ischemia in the rat hippocampus *European Journal of Pharmacology*, **543**: 40–47.
- AL-NAQEEP, G., ISMAIL, M., YAZAN, L.S. (2009). Effects of thymoquinone rich fraction and thymoquinone on plasma lipoprotein levels and hepatic low density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase genes expression. *Journal of Functional Foods*, **1(3)**: 298–303.
- AL-NAQEEB, G., ISMAIL, M. (2009). Regulation of apolipoprotein A-1 and apolipoprotein B100 genes by thymoquinone rich fraction and thymoquinone in HepG2 cells. *J. Food Lipids*, **16**: 245–258.
- ALEXANDERSEN, P., HAARBO, J., BREINHOLT, V., CHRISTIANSEN, C. (2001). Dietary phytoestrogens and estrogen inhibit experimental atherosclerosis. *Climacteric*, **4(2)**: 151-9.
- AL-HADER, A., AQEL, M., HASAN, Z. (1993). Hypoglycemic effects of the volatile oil of *Nigella sativa*. *Int J Pharmacogn*, **31**: 96-100.
- AL-GHAMDI, M.S. (2001). The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *Journal of Ethnopharmacology*, **76**: 45–48.
- ALJABRE, S.H.M., RANDHAWA, M.A., AKHTAR, N., ALAKLOBY, O.M., ALQURASHI, A.M., ALDOSSARY, A. (2005). Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *Journal of Ethnopharmacology*, **101**: 116–119.
- ALSAIF, M.A. (2007). Effect of thymoquinone on ethanol-induced hepatotoxicity in Wistar rats. *J of Med Sci*, **7(7)**: 1164-1170.
- AL-SHABANAH, O.A, BADARY, O.A, NAGI, M.N, AL-GHARABLY, N.M, AL-RIKABI, A.C, AL-BEKAIRI A.M. (1998). Thymoquinone protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity without compromising its antitumor activity. *J Exp Clin Cancer Res*, **17(2)**: 193-8.

- AMIN, K.A., NAGY, M.A. (2009). Effect of Carnitine and herbal mixture extract on obesity induced by high fat diet in rats. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **1**: 17.
- ANONİM a. Erişim: lokmanhekim.wordpress.com, Erişim tarihi: 01.05.2010.
- ANONİM b. Erişim: diyet.bilgini.net, Erişim tarihi: 01.05.2010.
- ARSLAN, S. O., GELİR, E., ARMUTÇU, F., COŞKUN, O., GÜREL, A., SAYAN, H., ÇELİK, I. L. (2005). The protective effect of thymoquinone on ethanol-induced acute gastric damage in the rat. *Nutrition Research*, **25**: 673–680.
- ARRIGONI-MARTELLI, E. AND CASO, V. (2001). Carnitine protects mitochondria and removes toxic acyls from xenobiotics. *Drugs Exp Clin Res*, **27(1)**: 27-49.
- ASLAN, K., SERDAR, Z., TOKULLUGİL, A (2004): Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **30**: 113-118.
- ATIA, A., RAGHEB, A., SYLWESTROWICZ, T., SHOKER, A. (2010). Attenuation of high cholesterol-induced oxidative stress in rabbit liver by thymoquinone. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, **22**: 826-34.
- AVCI, G., KÜÇÜKKURT, I., KÜPELİ AKKOL, E., YESİLADA, E. (2010). Effects of Escin Mixture from the Seeds of Aesculus Hippocastanum on Obesity in Mice Fed on High-Fat Diet. *Pharmaceutical Biology*, **48(3)**: 247-252.
- AVIRAM, M., ROSENBLAT, M., BISGAIER, C.L., NEWTON, RS, PRIMO-PARMO, SL, LA, DU, B.N. (1998). Paraoxonase inhibits high density lipoprotein oxidation and preserves its functions a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest*, **101**: 1581-90.
- AVIRAM M., ROSENBLAT M. (2004) Paraoxonase 1, 2 and 3, oxidative stress, and macrophage FOAM cell formation during atherosclerosis development. *Free Radical Biology & Medicine* **37(9)**: 1304-16.
- BADARY, O.A. (1999). Thymoquinone attenuates ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats and enhances its antitumor activity in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, **67**: 135–142.
- BADARY, O.A., NAGI, M.N., AL-SHABANAH, O.A., AL-SAWAF, H.A., AL-SOHAIBANI, M.O, AND AL-BEKAIRI, A.M. (1997). Thymoquinone ameliorates the nephrotoxicity induced by cisplatin in rodents and potentiates its antitumor activity. *Physiol Pharmacol*, **75**: 1356–1361.

- BADARY, O.A., AL-SHABANAH, O.A., NAGI, M.N., AL-BEKAIRI, A.M., ELMAZAR M.M.A. (1998) Acute and subchronic toxicity of thymoquinone in mice. *Drug Development Research*. **44 (2-3)**: 56–61.
- BADARY, O. A, ABDELNAÏM, A. B., ABDEL-WAHAP, M. H., FARÏD, M. A., HAMADA, F. M. A. (2000). The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. *Toxicology*, **143**: 219–226.
- BADARY, O.A., TAHA, R.A., GAMAL EL-DIN, A.M., ABDEL-WAHAB, M.H. (2003). Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. *Drug Chem Toxicol* **26(2)**: 87-98.
- BADARY, O.A., ABD-ELLAH, M.F., EL-MAHDY, M.A., SALAMA, S.A., HAMADA, F.M.,(2007). Anticlastogenic activity of thymoquinone against benzo(a)pyrene in mice. *Food and Chemical Toxicology*. **45**: 88–92.
- BADO, A., LEVASSEUR, S., LE MARCHAND-BRUSTEL, Y., LEWIN, M.J.M. (1998). The stomach is a source of leptin. *Nature*, **394**: 790-793.
- BAMOSHA, A.O., ALÌ, B.A., AL-HAWSAWÌ, Z. A. (2002). The effect of thymoquinone on blood lipids in rats. *Indian J Physiol Pharmacol*, **46(2)**: 195-201.
- BANERJEE, S., KASEB, A.O., WANG, Z., KONG, D., MOHAMMAD, M., PADHYE, S., SARKAR, F.H., MOHAMMAD, R.M. (2009). Antitumor activity of gemcitabine and oxaliplatin is augmented by thymoquinone in pancreatic cancer. *Cancer Research*. **69(13)**: 575–83.
- BARGOTA, R.S., AKHTAR, M., BIGGADIKE, K., GANIA, D., ALLEMANNA, R.K. (2003). Structure–activity relationship on human serum paraoxonase (PON1) using substrate analogues and inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **13**: 1623–162.
- BAUMGARTNER, M., BLUM, R. (1997a). L-carnitine. L-versus D- or D, L carnitine. Occurrence, metabolism, biosynthesis, animal feeding studies, regulations. Lonza Ltd. Muenchensteinerstrasse 38, CH-4002, Basel. pp:1-7.
- BAUMGARTNER, M., BLUM, R. (1997b). Typical L-carnitin contents in feedtuffs. Lonza Ltd. Technical Report, August.
- BAUMGARTNER, M., BLUM, R. (1997c). Carnitine-chemistry, biological function and deficiencies, Lonza Ltd. Technical Report. August.

- BAYŞU SÖZBİLİR, N. ve BAYŞU, N. (2008). Biyokimya. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara.
- BAYTOP, T. (1984). Türkiye’de Bitkiler İle Tedavi. İ.Ü. Yayınları No:3255.
- BELL, F.P., DELUCIA, A., BRYANT, L.R., PATT, C.S., GREENBERG, H.S. (1982). Carnitine metabolism in *Macaca arctoides*: the effects of dietary change and fasting on serum triglycerides, unesterified carnitine, esterified (acyl)carnitine, and β -hydroxybutyrate. *Am J Clin Nutr.* **36**: 115-21.
- BELL, F.P., RAYMON, T.L., PAINODE, C.L. (1987). The influence of diet and carnitine supplementation on plasma carnitine, cholesterol and triglycerides in WHHL (Watanabe-heritable hyperlipidemic) Netherland Dwarf and New Zealand rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Comp Biochem Physiol*, **87**: 587–591.
- BELTOWSKI, J., WOJCICKA, G., JAMROZ, A. (2003). Leptin decreases plasma paraoxonase 1 (PON1) activity and induces oxidative stress: the possible novel mechanism for proatherogenic effect of chronic hyperleptinemia. *Atherosclerosis*, **170**: 21-29.
- BELZUNG, F., RACLOT, T., GROSCOLAS, R. (1993). Fish oil n-3 fatty acids selectively limit the hypertrophy of abdominal fat depots in growing rats fed high-fat diets. *Am J Physiol*, **264**: R1111–8.
- BENNET, B.D., SOLAR, G.P., YUAN, J.O., THOMAS, G.R. (1996). A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr Biol*, **6**: 1170-1180.
- BILLECKE, S., DRAGANOV, D., COUNSELL, R. P. STETSON, C. WATSON, C. HSU, B. N. LA DU. (2000). Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Metab Dispos*, **28**: 1335–1342.
- BLATTER, M.C., JAMES, R.W., MESSMER, S., BARJA, F., POMETTA, D. (1993). Identification of high density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, k-45. *Eur J Biochem*, **21**: 871-879.
- BODEN, G., CHEN, X., MOZZOLI, M., RYAN, I. (1996). Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, **81**: 3419-23.
- BOLLHEIMER, L.C., SKELLY, R.H., CHESTER, M.W., MCGARRY, J.D., RHODES, C.J. (1998). Chronic exposure to free fatty acid reduces pancreatic beta cell insulin content by increasing basal insulin secretion that is not compensated for by a

corresponding increase in proinsulin biosynthesis translation. *J Clin Invest*, **101**: 1094–101.

BORUM, P.R. (1983). Carnitine. *Ann Rev Nutr*, **3**: 233-259.

BRABANT, G., HORN, R., MARY, M., WUSTER, U., SCHNABEL, D., HEINDENREICH F. (2000). Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia*, **43**: 438-42.

BREMER, J. (1983). Carnitine metabolism and functions. *Physiological Reviews*, **63(4)**: 1420-1480.

BRITO, P.D., RAMOS, C.F, PASSOS, M.C.F., MOURA, E.G. (2006). Adaptive changes in thyroid function of female rats fed a high-fat and low-protein diet during gestation and lactation. *Braz J Med Biol Res*, **39(6)**: 809-816.

BUDANCAMANAK, M., KANTER, M., DEMİREL, A., OCAKCI, A., UYSAL, H., KARAKAYA, C. (2006). Protective effects of thymoquinone and methotrexate on the renal injury in collagen-induced arthritis. *Arch Toxicol*, **80**: 768–776.

BUETTNER, R., SCHOLMERICH, J., BOLLHEIMER, L.C. (2007). High-fat Diets: Modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity*, **15**: 798-808.

BURITS, M., F, BUCAR.(2000). Antioxidant Activity of Nigella sativa Essential Oil. *Phytother Res*, **14**: 323–328

CAI, D., YUAN, M., FRANTZ, D.F., MELENDEZ, P.A., HANSEN, L., LEE, J., SHOELSON, S.E. (2005). Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKKbeta and NF-kappaB. *Nat Med*, **11(2)**: 183–90.

CARROL, M.C., CORE, E. (2001). Carnitine. A Review. *Comp Cont Educ Pract Vet*, **23**: 45-52.

CEDERBLAD, G. (1987). Effect of diet on plasma carnitine levels and urinary carnitine excretion in humans. *Am J Clin Nutr*, **4**: 725-9.

CERF, M.E., WILLIAMS, K., NKOMO, X.I., MULLER, C.J., DU TOIT, D.F., LOUW, J., WOLFE-COOTE, S.A. (2005). Islet cell response in the neonatal rat after exposure to a high-fat diet during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **28**: R1122–8.

- CHA, M.C., CHOU, C.J., BOOZER, C.N. (2000). High-fat diet feeding reduces the diurnal variation of plasma leptin concentration in rats. *Metabolism*, **49**: 503-507.
- CHALKLEY, S.M., HETTIARACHCHI, M., CHISHOLM, D.J., KRAEGEN, E.W. (2002). Long-term high-fat feeding leads to severe insulin resistance but not diabetes in Wistar rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **282**: E1231– 8.
- CHEHAB, F.F, LIM, M.E., LU, R. (1996). Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet*, **12**: 318-320.
- CHEHL, N., CHIPITSYNA, G., GONG, Q., YEO, C.J., ARAFAT, H.A. (2009). Anti-inflammatory effects of the *Nigella sativa* seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. *HPB (Oxford)*, **1(5)**: 373-81.
- CHEN, H., LI-JUN, L., JIAN-JUN, Z., BOA, X, RUI, L. (2010). Effect of soybean oligosaccharides on blood lipid, glucose levels and antioxidant enzymes activity in high fat rats. *Food Chemistry*, **119**: 1633–1636.
- CHEN, H.C, STONE, S.J., ZHOU, P., BUHMAN, K.K., FARESE, R.V. (2002). Dissociation of obesity and impaired glucose disposal in mice overexpressing acyl coenzyme A:diacylglycerol acyltransferase 1 in white adipose tissue. *Diabetes*, **51**: 3189–95.
- CHILLIARD, Y., BONNET, M., DELAVAUD, C., (2001). Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Domestic Animal Endocrinology*, **21**: 271–295.
- CHRISTOS, S., MANTZOROS, M.D. (1999). The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med*, **13**:, 671-680.
- CLEGG, D.J, BENOIT, S.C., REED, J.A., WOODS, S.C., DUNN-MEYNELL, A., LEVIN, B.E. (2005). Reduced anorexic effects of insulin in obesityprone rats fed a moderate-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **28**:, R981–6.
- COTA, D., WOODS, S.C. (2005). The role of the endocannabinoid system in the regulation of energy homeostasis. *Endocrinology and Diabetes*, **12 (5)**:, 338-351.
- CONSIDINE, R.V., SINHA, M.K., HEIMAN, M.L., KRIAUGIUNAS, A., STEPHENS, T.W., NYCE, M.R., OHANNESIAN, J.P., MARCO, C.C., MCKEE, L.J., BAUER, T.L., CARO, J.F. (1996). Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334:292-295.

- COŞKUN, T. (1999). Karnitin, klinik önemi ve uygulamaları, In: *Pediatride Gelişmeler*. Sinem Ofset, Ankara, p: 477-483.
- ÇİTİL M. (2004). L-Karnitin. *Bültendif*, **22**: 6-9.
- DABA, M. H., ABDEL-RAHMAN, M. S. (1998). Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. *Toxicology Letters*, **95**: 23–29.
- DANDONA, P.A., ALJADA, A., BANDYOPADHYAY, A. (2004). Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol*, **25**: 4-7.
- DATTNER, A.M. (2003). From medical herbalism to phytotherapy in dermatology: back to future. *Dermatol Ther*, **16**: 106-13
- DAVIS, S.N. (2006). Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. Ed. Brunton, L.L., Lazo, J.S., Parker, K. L. *The Pharmacological basis of therapeutics*. 11rd Ed Mc Graw Hill, pp.1613-1645.
- DAVIS, N, KATZ, S, WYLIE-ROSETT, J. (2007). The effect of diet on endothelial function. *Cardiol Rev*, **15**: 62-66.
- DAVIES, H.G., RICHTER, R.J., KEIFER, M., BROOMFIELD, C.A., SOWALLA, J., FURLONG, C.E. (1996). The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin. *Nat Genet*, **14**: 334–336.
- DEAKIN, S.P., JAMES, R.W. (2004). Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clinical Science*, **107**: 435–447.
- DEAKIN, S., LEVIEV, I., GOMARASCI, M., CALABRESI, L., FRANCESCHINI, G., JAMES, R.W. (2002). Enzymatically active paraoxonase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism. *J Biol Chem*, **277**: 4301–4308.
- DELAVAUD, C., FERLAY, A., FAULCONNIER, Y., BOCQUIER, F., KANN, G., CHILLIARD, Y. (2002). Plasma leptin concentration in adult cattle: Effects of breed, adiposity, feeding level, and meal intake. *J Anim. Sci*, **80**: 1317-1328.
- DENİZ, G. (1999). Karnitin: Sentez, metabolizma, fonksiyon ve iskemik kalpte terapötik önemi. *T Klin Med Sci*, **19**: 55-62.

- DINA, C. (2008). New insights into the genetics of body weight. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **1**: 378-84.
- DOBBINS, R.L., SZCZEPANIAK, L.S., BENTLEY, B., ESSER, V., MYHILL, J., MCGARRY, J.D. (2001). Prolonged inhibition of muscle carnitine palmitoyltransferase-1 promotes intramyocellular lipid accumulation and insulin resistance in rats. *Diabetes*, **50**: 123–30.
- DÜNDAR Y. (2001). Fitokimyasallar ve sağlıklı yaşam. *Kocatepe Tıp Dergisi*, **2**: 131-138.
- EL-ABHAR, H. S., ABDALLAH, D. M., SALEH, S. (2003). Gastroprotective activity of *Nigella sativa* oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia/reperfusion in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **84**: 251-258.
- EL-DAKHAKHNY, M., MADI, N.J., LEMBERT, N., AMMON, H.P.T. (2002). *Nigella sativa* oil, nigellone and derived thymoquinone inhibit synthesis of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes from rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **81**: 161-164.
- EL GAZZAR, M., EL MEZAYEN, R., MARECKI, J.C., NICOLLS, M.R., CANASTAR, A., DRESKIN, S.C. (2006a) Anti-inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. *International Immunopharmacology*, **6**: 1135–1142.
- EL GAZZAR, M., EL MEZAYEN, R., NICOLLS, M.R., MARECKI, J.C., DRESKIN, S.C. (2006b). Downregulation of leukotriene biosynthesis by thymoquinone attenuates airway inflammation in a mouse model of allergic asthma. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1760**: 1088–1095.
- EL GAZZAR, M.A., EL MEZAYEN, R., NICOLLS, M.R., DRESKIN S.C. (2007). Thymoquinone attenuates proinflammatory responses in lipopolysaccharide-activated mast cells by modulating NF-kappaB nuclear transactivation. *Biochimica et Biophysica Acta*, **177**: 556–564.
- EL-HASCHIMI, K., PIERROZ, D.D., HILEMAN, S.M., BJORBAEK, C., FLIER, J. S. (2000). Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest*, **105**: 1827-1832.
- EL-MAHMOUDY, A., MATSUYAMA, H., BORGAN, M. A., SHIMIZUA, Y., EL-SAYED, M. G., MINAMOTO, N., TAKEWAKI, T. (2002). Thymoquinone

suppresses expression of inducible nitric oxide synthase in rat macrophages. *International Immunopharmacology*, **2**: 1603–1611

- EL-MAHMOUDY, A., SHIMIZU, Y., SHIINA, T., MATSUYAMA, H., NIKAMI, H., TAKEWAKI, T. (2005a). Macrophage-derived cytokine and nitric oxide profiles in type I and type II diabetes mellitus: effect of thymoquinone. *Acta Diabetol*, **42**: 23–30.
- EL-MAHMOUDY, A., SHIMIZU, Y., SHIINA, T., MATSUYAMA, H., EL-SAYEDA, M., TAKEWAKI, T. (2005b). Successful abrogation by thymoquinone against induction of diabetes mellitus with streptozotocin via nitric oxide inhibitory mechanism. *International Immunopharmacology*, **5**: 195–207.
- EL MEZAYEN, R., EL GAZZAR, M., NICOLLS, M.R., MARECKI, J.C. DRESKIN, S.C., NOMIYAMA, H. (2006). Effect of thymoquinone on cyclooxygenase expression and prostaglandin production in a mouse model of allergic airway inflammation. *Immunology Letter*, **106**: 72–81.
- EL-SALEH, S.C., AL-SAGAIR, O.A., AL-KHALAF, M.I. (2004). Thymoquinone and *Nigella sativa* oil protection against methionine-induced hyperhomocysteinemia in rats *International Journal of Cardiology*, **93**: 19–23.
- EL TAHIR, K.E., ASHOUR, M.M., AL-HARBI, M.M. (1993). The cardiovascular actions of the volatile oil of the black seed (*Nigella sativa*) in rats: elucidation of the mechanism of action. *Gen Pharmacol*, **24(5)**: 1123-31.
- FARARH, K.M., SHIMIZU, Y., SHIINA, T., NIKAMI, H., GHANEM, M.M., TAKEWAKI, T. (2005). Thymoquinone reduces hepatic glucose production in diabetic hamsters. *Research in Veterinary Science*, **79**: 219–223.
- FELLER, A.G., RUDMAN, D. (1988). Role of carnitine in human nutrition. *J Nutr* **118**: 541-547.
- FERDOUS, A.J., ISLAM, S.N., ASHAN, M., HASAN, C.M., AHMED, Z.U. (1992). In vitro antibacterial activity of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds against multiple drug resistant isolates of *Shigella*, *V. Cholerae* and *E. Coli*. *Phytother Res*, **6**: 137-140.
- FOUDA, A.M.M, DABA, M.H.Y., DAHAB, G.M., SHARAF EL-DİN, O.A. (2008). Thymoquinone ameliorates renal oxidative damage and proliferative response

induced by mercuric chloride in rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **103**: 109–118.

- FREDERICH, R.C., HAMANN, A., ANDERSON, S., LÖLLMANN, B., LOWELL, B.B., FLIER, J.S. (1995). Leptin levels reflect body lipid content in mice. *Nat Med*, **1**: 1311-1314.
- FULOP, T., TESSIER, D., CARPENTIER, A. (2006). The metabolic syndrome. *Pathologie Biologie*, **54**: 375-386.
- FURLONG, C.E., RICHTER, R.J., SEIDEL, S.L. MOTULSKY, A.G. (1998). Role of genetic polymorphism of human plasma paraoxanase/arylesterase in hydrolysis of insecticide metabolites chlorpyrifos oxon and paraoxon. *Am J Hum Genetics*, **43**: 230-238.
- GALI-MUHTASIB, H., DIAB-ASSAF, M., BOLTZE, C., AL-HMAIRA, J., HARTIG, R., ROESSNER, A., SCHNEIDER-STOCK, R.. (2004a). Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism. *Int J Oncol*, **25(4)**: 857–66.
- GALI-MUHTASIB, H.U., ABOU KHEIR, W.G., KHEIR, L.A., DARWICHE, N., CROOKS, P.A. (2004b). Molecular pathway for thymoquinone-induced cell-cycle arrest and apoptosis in neoplastic keratinocytes. *Anticancer Drugs*, **15**: 389–99.
- GANONG, W. F. (1999). Ganong Tibbi Fizyoloji, Barış Kitabevi, Beşinci Baskı, 335-351.
- GARG, M.L., WIERZBICKI, A., KEELAN, M., THOMSON, A.B., CLANDININ M.T. (1989). Fish oil prevents change in arachidonic acid and cholesterol content in rat caused by dietary cholesterol. *Lipids*, **24**: 266 –70.
- GARJANI, A., FATHIAZAD, F., AREZOO, ZAKHERI, NEGAR ALLAF A., AZARMIE, Y., FAKHRJOO, A., ANDALIB, S., MALEKI-DIZAJI, N. (2009). The effect of total extract of *Securigera securidaca* L. seeds on serum lipid profiles, antioxidant status, and vascular function in hypercholesterolemic rats. *J Ethnopharmacol*, **126(3)**:525-532
- GEDİK, O. (1997). Diabetes mellitus mezuniyet sonrası eğitim kursu kitabı Hacettepe Üniversitesi Yayınları 7.
- GEY, K.F. (1990). Lipids, lipoproteins and antioxidants. *Biochemical Society. Transaction*, **18**: 1041 -45.

- GOUMENOU, A.G., MATALLIOTAKIS, I.M., KOUMANTAKIS, G.E., PANIDIS, D.K. (2003). The role of leptin in fertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **106**: 118-124.
- GREENSPAN, F.S., GARDNER, D.G. (2004). Basic and Clinical Endocrinology. 7th Ed, New York, Mc Graw Hill, 660-666.
- GRUNDY, S.M., CLEEMAN, B.H. (2004). Definition of metabolic syndrome. *Circulation*, **109**:433- 438ppsy.
- GUERRE-MILLO, M. (2002) Adipose tissue hormones. *Journal of Endocrinological Investigation*, **25**: 855-861.
- GÜRLEK, A., KAYAALP, S.O. (2005) İnsülin, oral ve Diğer Antidiabetik İlaçlar ve Glukagon. Ed. Kayaalp S.O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 11. Baskı, Hacettepe-Taş 2,sy 1039-1052.
- HADJZADEH, M.A.R., MOHAMMADIAN, N., RAHMANI, Z., RASSOULI, F.B. (2008). Effect of thymoquinone on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urol J*, **5(3)**:149-55.
- HAMDY, N.M., TAHA, R. (2009), Effects of nigella sativa oil and thymoquinone on oxidative stress and neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacology* **8**: 127-134.
- HAQUE, M., SANYAL, A.J. (2002). The metabolic abnormalities associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroentero*, **116**: 709 –731.
- HAREL, M., AHARONI, A., GAIDUKOV, L., KHERSONSKY, O., MEGED, R., DVIR, H., RAVELLI, R.B., MCCARTHY, A., TOKER, L., SILMAN, I., SUSSMAN, J.L, TAWFIK, D.S. (2004). Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol*, **11**: 412–419.
- HASSETT, C., RICHTER, R.J., HUMBERT, R., CHAPLINE, C, CRABB, J.W., OMIECINSKI, C.J., FURLONG. C.E. (1991). Characterization of cDNA clones encoding rabbit and human serum paraoxonase: the mature protein retains its signal sequence. *Biochemistry*, **30**: 10141–10149.
- HALAWANI, E. (2009). Antibacterial activity of thymoquinone and thymohydroquinone of *Nigella sativa* L. and their interaction with some antibiotics. *Advances in Biological Research*, **3(5-6)**: 148-152.

- HAWSAWI, Z.A., ALI, B.A., BAMOSA, A.O. (2001). Effect of *Nigella sativa* (Black Seed) and thymoquinone on blood glucose in albino rats. *Annals of Saudi Medicine*, **21(3-4)**: 242-244.
- HENNIG, B., TOBOREK, M., MCCLAIN, C.J. (2001). High-energy diets, fatty acids and endothelial cell function: Implications for atherosclerosis. *J Am Coll Nutr*, **20**: 97-105.
- HOLNESS, M.J., GREENWOOD, G.K., SMITH, N.D., SUGDEN, M.C. (2003). Diabetogenic impact of long-chain omega-3 fatty acids on pancreatic beta-cell function and the regulation of endogenous glucose production. *Endocrinology*, **144**: 3958-68.
- HOSSEINZADEH, H., PARVARDEH, S. (2004). Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *nigella sativa* seeds. *In Mice Phytomedicine*, **11**: 56-64.
- HOUSEKNECHT, K.L., BAILE, C.A., MATTERI, R.L., SPURLOCKS, M.E. (1998). The biology of leptin: a review. *Journal of Animal Science*, **76**: 1405-1420.
- İŞİK, A.F., KATİB, I., BAYRAM, I., HANEFİ OZBEK, H. (2005). A new agent for treatment of acute respiratory distress syndrome: thymoquinone. An experimental study in a rat model. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, **28**: 301-305.
- ISMAIL, M., AL-NAQEEP, G., WEI CHAN, K. (2010). *Nigella sativa* thymoquinone-rich fraction greatly improves plasma antioxidant capacity and expression of antioxidant genes in hypercholesterolemic rats. *Free Radical Biology & Medicine*, **48**: 664-672.
- IWANIEC, U.T., HEANEY, R.P., CULLEN, D.M., YEE, J.A. (1998). Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res*, **13**: 2-12.
- İŞBİLEN, B., ARI, Z., VAR, A., ONUR, E., UYANIK, B.S. (2007). Yüksek yağ içeren diyet ile beslenen ratlarda Dheas'ın leptin, lipid profili ve endotel fonksiyonu üzerine etkileri. *F.Ü. Sağ. Bil. Derg*, **21 (3)**: 109-116.
- JAMES, R.W., DEAKIN, S.P. (2004). The importance of high-density lipoproteins for paraoxonase-1 secretion, stability, and activity. *Free Radic Biol Med*, **37(12)**: 1986-1994.
- JANG, E.M., CHOI, M.S., JUNG, U.J., KIMD, M.J., KIMB, H.J, S.M., SHINB, S.K., SEONGE, C.N., LEEF, M.K. (2008). Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat-fed hamsters. *Metabolism Clinical and Experimental*, **57**: 1576-1583.

- JANOFF, A., CALP, H. (1982). Proteases, antiproteases and oxidants: pathways of tissue injury during inflammation. *Monogr patholl*, **23**: 62-82.
- JIN, L., BURGUERA, B.G., COUCE, M.E., SCHEITHAUER, B.W., LAMSAN, J., EBERHARDT, N.L., KULIG, E., LLOYD, R.V. (1999). Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **84**:2903-2911.
- JOLLY, S.R., KANE, W.J., BAILIE, M.B., ABRAMS, G.D., LUCCHESI, B.R. (1984). Canine myocardial reperfusion injury: its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase. *Cric Res*, **54(3)**: 277-85.
- JUMP, D.B. (2002). Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. *Curr Opin Lipidol*, **13**: 155– 64.
- KALAIVANISAILAJA, J., MANJU, V., NALINI, N. (2003). Lipid profile in mice fed a high-fat diet after exogenous leptin administration. *Polish J Pharmacol*, **55**: 763-769.
- KANTER, M. (2008). Nigella sativa and derived thymoquinone prevents hippocampal neurodegeneration after chronic toluene exposure in rats. *Neurochem Res*, **33**: 579–588.
- KANTER, M. (2009). Protective effects of thymoquinone on β -cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Tip Araştırmaları Dergisi*, **7(2)**: 64 -70.
- KANTER, M., DEMİR, H., KARAKAYA, C., ÖZBEK, H. (2005). Gastroprotective activity of Nigella sativa L oil and its constituent, thymoquinone against acute alcohol-induced gastric mucosal injury in rats. *World Journal of Gasroenterology* **11(42)**: 6662-6666.
- KASEB, A.O., CHINNAKANNU, K., CHEN, D., SIVANANDAM, A., TEJWANI, S., MENON, M., DOU, Q.P., REDDY, G.P. (2007). Androgen receptor and E2F-1 targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res*, **67**: 7782–8.
- KAYA, M. S., KARA, M., ÖZBEK, H., (2003). Çörek otu (Nigella sativa) tohumunun insan hüresel bağışıklık sisteminin CD3+, CD4+, CD8+ hücreleri ve toplam lökosit sayısı üzerine etkileri. *Genel Tip Derg*, **13(3)**: 109-112.

- KHATTAB, M.M., NAGI, M.N. (2007). Thymoquinone supplementation attenuates hypertension and renal damage in nitric oxide deficient hypertensive rats. *Phytother Res*, **21**: 410–414.
- KIREL, B., DOĞRUEL, N. (1998). Yeni bir hormon: leptin. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*, **7**: 421-423.
- KIELAR, D., CLARK, J.S., CIECHANOWICZ, A., KURZAWSKI, G., SULIKOWSKI, T., NARUSZEWICZ, M. (1998). Leptin receptor isoforms expressed in human adipose tissue. *Metabolism*, **47**: 844-847.
- KIESS, W., ANIL, M., BLUM, W.F. (1998). Serum leptin levels in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus in relation to metabolic control and body mass index. *European Journal of Endocrinology*, **138**: 501-9.
- KIEFFER, T.J., HABENER, J.F. (2000). The adipoinular axis: effects of leptin on pancreatic β -cells. Invited Review, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **278**: 1-4.
- KIM, K.H. (1996). Scientists sprint to understand fat-busting protein leptin. *Purdue News*. 11.
- KIM, S.O., YUN, S.-J., JUNG, B., LEE, E.H., HAHM, D.H., SHİM, I., LEE, H.J. (2004). Hypolipidemic effects of crude extract of adlay seed (*Coix lachrymajobi* var. *mayuen*) in obesity rat fed high fat diet: Relations of TNF- α and leptin mRNA expressions and serum lipid levels. *Life Sciences*, **75**: 1391–1404.
- KLAUS, S. (2004). Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets*, **5**: 241-50.
- KOZLOWSKA, L, ROSOLOWSKA-HUSZCZ, D. (2004). Leptin, thyrotropin, and thyroid hormones in obese/overweight women before and after two levels of energy deficit. *Endocrine*, **24(2)**: 147–153.
- KRIEGER, M. (1999). Charting the fate of the ‘good cholesterol’: identification and characterization of the high-density lipoprotein receptor SR-BI. *Annu Rev Biochem*, **68**: 523–558.
- KIRUI, P.K., CAMERON, J., BENGHUZZI H.A., TUCCI, M., PATEL, R., ADAH, F., RUSSELL, G. (2004). Effects of sustained delivery of thymoquinone on bone healing of male rats. *Biomed Sci Instrum*, **40**: 111-6
- LEE, J.S., LEE, M.K., HA, T.Y., BOK, S.H., PARK, H.M., JEONG, K.S., WOO, M.N., DO, M., YEO, J.Y., CHOI, M.S. (2006). Supplementation of whole persimmon leaf

improves lipid profiles and suppresses body weight gain in rats fed high-fat diet. *Food and Chemical Toxicology*, **44**: 1875–1883.

- LINGOHR, M.K., BUETTNER, R., RHODES, C.J. (2002). Pancreatic beta-cell growth and survival: a role in obesity-linked type 2 diabetes. *Trends Mol Med*, **8**: 375–84.
- MACHO, L., FICKOVA, M., SEBOKOVA, E., MITKOVA, A., KLIMES, I. (1993). Effect of dietary fish oil on 2-deoxy-D-3H glucose uptake in isolated adipocytes of rats fed various diets. *Ann NY Acad Sci*, **683**: 237–43.
- MACKNESS, M., BOULLIER, A., HENNUYER, N., MACKNESS, B., HALL, M., TAILLEUX, A., DURIEZ, P., DELFLY, B., DURRINGTON, P., FRUCHART, J.C., DUVERGER, N., CAILLAUD, J.M., CASTRO, G. (2000). Paraoxonase activity is reduced by a pro-atherosclerotic diet in rabbits. *Biochem Biophys Res Commun*, **269**: 232-6.
- MACKNESS, M.I., ARROL, S., DURRINGTON, P.N. (1991a). Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett*, **286(1-2)**: 152-4.
- MACKNESS, M.I., HARTY, D., BHATNAGAR, D., WINOCOUR, P.H., AROL, S. (1991b). Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolemia and insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, **86**: 193-199.
- MAHGOUB, A.A. (2003). Thymoquinone protects against experimental colitis in rats. *Toxicology Letters*, **143**: 133-143.
- MAMI, C., MANGANARO, R., SAÏTTA, G. (2005). Plasma leptin, insulin and neuropeptid Y concentrations in infants. *Arc Dis Fetal Neonatal Ed*, **90**: 86-87.
- MANSOUR, M.A. (2000). Protective effects of thymoquinone and desferrioxamine against hepatotoxicity of carbon tetrachloride in mice. *Life Sciences*. **66(26)**: 2583-2591.
- MANSOUR, M.A., GINAWI, O.T., EL-HADIYAH, T., EL-KHATIB, A.S., AL-SHABANAH, O.A., AL-SAWAF, H.A. (2001). Effects of volatile oil constituents of *Nigella sativa* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice: evidence for antioxidant effects of thymoquinone. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. **110**: 239–251.
- MANSOUR, M., TORNHAMRE, S. (2004). Inhibition of 5-lipoxygenase and leukotriene C4 synthase in human blood cells by thymoquinone. *J Enzyme Med Chem*, **19**: 431-6.

- MANTZOROS, C., MOSCHOS, S.J. (1998). Leptin in search of roles in human physiology and pathophysiology. *Clinical Endocrinology*, **49**: 551-567
- MARGETIC, S., GAZZOLA, C., PEGG, G.G., HILL, R.A. (2002). Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *International J of Obesity*, **26**: 1407-33.
- MEIER, U., GRESSNER, A.M. (2004). Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Chinical Chemistry*, **50(9)**: 1511-1525.
- MERAL, İ., YENER, Z., ÖZBEK, H., ÜSTÜN, R. (2003). Effects of *Nigella sativa* L. on serum concentrations of thyroid hormones, thyroid stimulating hormone and glucose in alloxan induced diabetic rabbits. *Irish Veterinary Journal*, **56(9)**: 462-464.
- MILAGRO, F. I., CAMPION, J., MARTINEZ, J.A. (2006). Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stres. *Obesity*, **14(7)**: 1118-1123.
- MINGRONE, G. (2004). Carnitine in type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*, **1033**: 99-107.
- MITCHELL, M.E. (1978). Carnitine metabolism in human subjects. I. Normal metabolism. *Am J Clin Nutr*, **31**: 293-306.
- MONTES R, DECLERCK PJ, CALVO A, MONTES M, HERMIDA J, MUNOZ MC, ROCHA E. (2000). Prevention of renal fibrin deposition in endotoxin-induced DIC through inhibition of PAI-1. *Thromb Haemos*, **84(1)**: 65-70
- MONTGOMERY R., CONWAV, T., SPECTOR, A. (2000). *Biochemistry: Molecular Endocrinology*.
- MORAN, O., PHILLIP, M. (2003). Leptin: obesity, diabetes, and other peripheral effects-a review. *Pediatric Diabetes*, **4**: 101-109.
- NAGI, M.N, ALMAKKI, H.A. (2009). Thymoquinone supplementation induces quinone reductase and glutathione transferase in mice liver: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Phytother Res*, **23**: 1295–1298
- NAGI, M.N., MANSOUR, M.A. (2000). Protective effect of thymoquinone against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats: a possible mechanism of protection. *Pharmacological Research*, **41(3)**: 283-289.
- NELSON, W.E., VAUGHAN, V.C., BEHRMAN, R.E. (1987). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 13th Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia.

- NEWTON, G.L., BURTLE, G.H. (1992). Carnitine in food animal production. In: Carter A.L. Current concepts in carnitine research. Boca Raton FL CRC Press Inc., 59-76.
- NOLTE, M.S., KARAM, J.H. (2001). Pancreatic Hormones and Antidiabetic Drugs. Ed. Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology. 8th Ed., Mc Graw Hill, 711-733pp.
- NOYAN, A. (2000). Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 12. Baskı, 1007-17, Ankara.
- OAKES, N.D., COONEY G.J., CAMILLERI S., CHISHOLM D.J., KRAEGER E.W. (1997). Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding. *Diabetes*, **46**:1768–74.
- ORTEGA, E, PANNACCIULLI, N, BOGARDUS, C, KRAKOFF, J. (2007). Plasma concentrations of free triiodothyronine predict weight change in euthyroid persons. *Am J Clin Nutr*, **85**: 440-5
- OTTO, D.A., TSAI, C.E., BALTZELL, J.K., WOOTEN, J.T. (1991). Apparent inhibition of hepatic triacylglycerol secretion, independent of synthesis, in high-fat fish oil-fed rats: role for insulin. *Biochim Biophys Acta*, **1082**: 37– 48.
- OTTO, B., CUNTZ U., FREUHAUF E., WAWARTA, R., FOLWACZNY, C., RIEPL, R.L., HEIMAN, M.L., LEHNERT, P., FICHTER, M., AND TSCHOP, M. (2001). Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa, *Eur J Endocrinol*, **145**: 669-673.
- OTUKONYONG, E.E., DUBE, M.G., TORTO, R., KARLA, P.S., KALRA, S.P. (2005). High-fat diet-induced ultradian leptin and insulin hypersecretion are absent in obesity-resistant rats. *Obes Res*, **13**: 991-999.
- ÖZDAMAR, K. (2003). SPSS ile Biyoistatistik. 5. Baskı. Kaan Kitapevi. Eskişehir.
- PAN, D.A., STORLIEN, L.H. (1993). Dietary lipid profile is a determinant of tissue phospholipid fatty acid composition and rate of weight gain in rats. *J Nutr*, **123**: 512–9.
- PARI, L., SANKARANARAYANAN, C. (2009). Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin–nicotinamide induced diabetic rats. *Life Sciences*, **85**: 830–834.
- PECKHAM, S.C., ENTENMANN, C., CARROLL, H.W. (1962). The influence of a hypercaloric diet on gross body and adipose tissue composition in the rat. *J Nutr*, **77**: 187–97.

- PELLEYMOUNTER, M.A., CULLEN, M.J., BAKER, MB, HECHT, R, WINTERS, D, BONE, T, COLLINS, F. (1995). Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, **269**, 540-543.
- PELLETIER, P., GAUTHIER, K., SIDELEVA, O., SAMARUT, J, ENRIQUE SILVA, J.E. (2008). Mice lacking the thyroid hormone receptor-gene spend more energy in thermogenesis, burn more fat, and are less sensitive to high-fat diet-induced obesity. *Endocrinology*, **149(12)**: 6471–6486.
- PRIMO-PARMO, S.L., SORENSON, R.C., TEIBER, J., LA DU, B. N. (1996). The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics*, **33**: 498–507.
- RAGHEB, A., ATTIA, A., ELBARBRY, F., PRASAD, K., SHOKER, A. (2009). Attenuated combined action of cyclosporine a and hyperlipidemia on atherogenesis in rabbits by thymoquinone. *eCAM*, 1-9.
- RANDHAWA, M.A., AL-GHAMDI, M.S. (2002). A review of the pharmaco-therapeutic effectes of *Nigella sativa*. *Pakistan J Med Res*, **41(2)**: 77-83.
- RAZA, M., ALGHASHAM, A.A., ALORAINY, M.S., EL-HADIYAH, T.M. (2006). Beneficial interaction of thymoquinone and sodium valproatein experimental models of epilepsy: reduction in hepatotoxicity of valproate. *Sci Pharm*, **74**: 159-173.
- REBOUCHE, C.J. (1992). Carnitine function and requirements during the life cycle. *FASEB J*, **6**: 3379-3386.
- REBOUCHE, C. J. (1999). Carnitine. In: Shils M.E., Olson J.A., Shike M., Ross A.C., (eds.) *Nutrition in health and disease*. 9th ed., Baltimore: Williams and Wilkins, 505-512 pp.
- REBOUCHE, C.J., PAULSON D.J. (1986). Carnitine metabolism and function in humans. *Annu Rev Nutr* **6**: 41–66.
- REBOUCHE, C.J., ENGEL A.G. (1980). Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochim Biophys Acta*, **630**: 22-29.
- REINEHR, T., ISA, A., DE SOUSA, G., DIEFFENBACH, R., ANDLER, W. (2008). Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res*, **70(1)**: 51-7.

- RICHTER, R.J., FURLONG, C.E. (1999). Determination of paraoxonase (PON1) status requires more than genotyping. *Pharmacogenetics*, **9**: 745–753.
- RIVELLESE, A.A., DE NATALE, C., LILLI, S. (2002). Type of dietary fat and insulin resistance. *Ann NY Acad Sci*, **967**: 329–35.
- ROMAO, I., ROTH, J. (2008). Genetic and environmental interactions in obesity and type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc*, **108**: 24–8.
- ROEPKE, M., DIESTEL, A., BAJBOUJ, K., WALLUSCHECK, D., SCHONFELD, P., ROESSNER, A., SCHNEIDER-STOCK, R., GALI-MUHTASIB, H. (2007). Lack of p53 augments thymoquinone-induced apoptosis and caspase activation in human osteosarcoma cells. *Cancer Biol Ther*, **6 (2)**: 160–9.
- ROSENBAUM, M., LEIBEL, R., HIRSCH, J. (1997). Obesity. *N Engl J Med*, **337**: 396–407.
- RYU, M.H., CHA, Y.S. (2003). The effects of a high-fat or high-sucrose diet on serum lipid profiles, hepatic Acyl-CoA synthetase, carnitine palmitoyltransferase-I, and the Acetyl-CoA Carboxylase mRNA levels in rats. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, **36(3)**: 312–318.
- SAAD, M.F., BERNABA, B., HWU, C.M, JINAGOUDA, S., FAHMI, S., KOGOSOV, E., BOYADJIAN, R. (2002). Insulin regulates plasma ghrelin concentration. The journal of clinical endocrinology-*Metabolism*, **87(8)**: 3997–4000.
- SALADIN, R., DE VOS, P., GUERRE-MILLO, M., LETURQUE, A., GIRARD, J., STAELS, B., AUWERX, J. (1995). Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature*, **377**: 527–529.
- SALEM, M.L. (2005). Immunomodulatory and immunotherapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International immunopharmacology*, **5(13-14)**: 1749–1770.
- SAYED-AHMED, M.M, NAGI, M.N. (2007). Thymoquinone supplementation prevents the development of gentamicin-induced acute renal toxicity in rats. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, **34(5-6)**: 399–405.
- SCHRAUWEN, P., HESSELINK, M.K. (2004). Oxidative capacity, lipotoxicity, and mitochondrial damage in type 2 diabetes. *Diabetes*, **53**: 1412–7.
- SCHWARTZ, M.W., FIGLEWICZ, D.P., BASKIN, D.G. (1994). Insulin and the central regulation of energy balance. *Endocrinol Rev*, **2**: 109–113.

- SCHWARTZ, M.W., SEELEY, R.J. (1997). Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *The New England Journal of Medicine*, **19**: 1807-1811.
- SECCOMBE, D. W., JAMES, L., HAHN, P., JONES, E. (1987). L-carnitine treatment in the hyperlipidaemic rabbit. *Metabolism*, **36**: 1192–1196.
- SEZER, A., KOYLAN, N. (1995). İskemik kalp hastalığı ve kalp yetersizliğinin metabolik tedavisinde karnitin. *T Klin J Cardiology*, **8**: 103-109.
- SHIH, D.M. GU, L., HAMA, S., XIA, Y.R., NAVAB, M. (1996). Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *J Clin Invest*, **97**: 1630-39.
- SHIH, D.M., XIA, Y.R., WANG, Y. (2000). Combined serum paraoxonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J Biol Chem*, **275**: 17527-35.
- SHOIEB, A.M., ELGAYYAR, M., DUDRICK, P.S., BELL, J.L., TITHOF, P.K. (2003). In vitro inhibition of growth and induction of apoptosis in cancer cell lines by thymoquinone. *Int J Oncol*, **22**: 107–13.
- SORENSEN, R.C., BISGAIER, C.L., AVIRAM, M., HSU, C., BILLECKE, S., LA DU, B.N. (1999). Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **19**: 2214–2225.
- STADLER, D.D., CHENARD, C.A., REBOUCHE, C.J. (1993). Effect of dietary macronutrient content on carnitine excretion and efficiency of carnitine absorption. *Am J Clin Nutr*, **58**: 868-72.
- STEINBERG, D. (1997). Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*, **272**: 20963-66.
- STORLIEN, L.H., KRAEGEN, E.W., CHISHOLM, D.J., FORD, G.L., BRUCE, D.G., PASCOE, W.S. (1987). Fish oil prevents insulin resistance induced by high-fat feeding in rats. *Science*, **237**: 885– 8.
- STORLIEN, L.H., JENKINS, A.B., CHISHOLM, D.J., PASCOE, W.S., KHOURI, S., KRAEGEN, E.W. (1991) Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats: relationship to muscle triglyceride and omega-3 fatty acids in muscle phospholipid. *Diabetes*, **40**: 280 –9.

- STYNE, D.M. (2001). Childhood and adolescent obesity, prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am*, **48**: 823-854.
- SURWIT, R.S., KUHN, C.M., COCHRANE, C., MCCUBBIN, J.A., FEINGLOS, M.N. (1988). Diet-induced type II diabetes in C57BL/6J mice. *Diabetes*, **37**: 1163-7.
- TAKAHASHI, Y., IDE, T. (1999). Effect of dietary fats differing in degree of unsaturation on gene expression in rat adipose tissue. *Ann Nutr Metab*, **43**: 86-97.
- TAO, R.C, YOSHIMURA, N. (1980). Carnitine metabolism and its application in parenteral nutrition. *J parent Ent Nutr*, **4**: 469-488.
- TEKEOĞLU, İ, DOĞAN, A., EDİZ, L., BUDANCAMANAK, M., DEMİREL, A. (2007). Effects of thymoquinone (volatile oil of black cumin) on rheumatoid arthritis in rat models. *Phytotherapy Research*, **21**: 895-897.
- TEPPERMAN, H.M., DEWITT, J., TEPPERMAN, J. (1986). Effect of a high fat diet on rat adipocyte lipolysis: responses to epinephrine, forskolin, methylisobutylxanthine, dibutyryl cyclic AMP, insulin and nicotinic acid. *J Nutr*, **116**: 1984-1991.
- THOMAS-MOYA, E., GIANOTTI, M., PROENZA, A.M., LLADO, I. (2007). Paraoxonase 1 response to a high-fat diet: gender differences in the factors involved. *Mol Med*, **13(3-4)**: 203-209.
- TÜFEKÇİ ALPHAN, E., YILMAZ, N. (2007). Endokannabinoid sistemin enerji metabolizması ve obeziteye etkisi. *Marmara Medical Journal*, **20(3)**: 202-214.
- UNGER, R. (1995). Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. *Diabetes*, **44**, 863-70.
- VAZ, F.M., WANDERS R.J.A. (2002). Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J*, **361**: 417-429.
- VINCENT, A., RUAN, M., FITZPATRICK, L.A. (2001). Gender differences in the effect of genistein on vascular smooth muscle cells: a possible cardioprotective effect. *J Gen Specif Med*, **4(1)**: 28-34.
- WALTER, P. (2000). L-carnitine a vitamin-like substance for functional food. *Ann Nutr Metab*, **44**: 75-96.

- WANG, Y., CAMPBELL, T., PERRY, B., BEAUREPAIRE, C., QIN, L. (2010) Hypoglycemic and insulin-sensitizing effects of berberine in high-fat diet- and streptozotocin-induced diabetic rats. doi:10.1016/j.metabol.2010.02.005. *Metabolism Clinical and Experimental*. Baskıda.
- WATSON, A.D., BERLINER, J.A., HAMA, S.Y., LA DU, B.N., FAULL, K.F., FOGELMAN, A.M. AND NAVAB, M. (1995). Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidised low density lipoprotein. *J Clin Invest*, **96(6)**: 2882–2891.
- WILDING, J.P.H. (2002). Neuropeptides and appetite control. *Diabetic Medicine* **19**: 519-627.
- WOODS, S.C, D’ALESSIO, D.A, TSO, P., RUSHING, P.A., CLEGG, D.J., BENOIT, S.C., GOTOH, K., LIU, M., SEELEY, R.J. (2004). Consumption of a high-fat diet alters the homeostatic regulation of energy balance. *Physiology&Behavior*, **83(4)**: 573-578.
- YAN, M.X., LI, Y.Q., MENG, M., REN, H.B, KOU, Y. (2006). Long-term high-fat diet induces pancreatic injuries via pancreatic microcirculatory disturbances and oxidative stress in rats with hyperlipidemia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **347**: 192–199.
- YANG, R.L., LI, W., SHI, Y.H., LE, G.W. (2008). Lipoic acid prevents high-fat diet–induced dyslipidemia and oxidative stress: A microarray analysis. *Nutrition*, **24**: 582–588.
- YANG, J.Y., LEE, S.J., PARK, H.W., CHA, Y.S. (2006a). Effect of genistein with carnitine administration on lipid parameters and obesity in C57Bl/6J mice fed a high-fat diet. *J Med Food*, **9(4)**: 459-67.
- YANG, R.L., LE, G, LI, A., ZHENG, J., SHI, Y. (2006b). Effect of antioxidant capacity on blood lipid metabolism and lipoprotein lipase activity of rats fed a high-fat diet. *Nutrition*, **22**: 1185–1191.
- YENİGÜN, M., ALTUNTAS, Y. (2001). Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitapevleri 1024.
- YILDIZ, S., BLACHE, D., ÇELEBİ, F., KAYA, I., SAATÇI, M., ÇENESİZ, M., GÜVEN B. (2003). Effects of short-term high carbohydrate or fat intakes on leptin, growth hormone and luteinizing hormone secretions in prepubertal fat-tailed Tuj lambs. *Reprod Dom Anim*, **38**: 182-186.

- YI, T., CHO, S-G., YI, Z., PANG, X., RODRIGUEZ, M., WANG, Y., SETHI, G., AGGARWAL, B.B., LIU, M. (2008). Thymoquinone inhibits tumor angiogenesis and tumor growth through suppressing AKT and ERK signaling pathways. *Mol Cancer Ther*, **7(7)**: 1789–1796.
- YOUNGREN, J.F., PAIK, J., BARNARD, R.J. (2001). Impaired insulin-receptor autophosphorylation is an early defect in fat-fed, insulinresistant rats. *J Appl Physiol*, **91**: 2240–47.
- ZAOUI, A., CHERRAH, Y., ALAOUI, K., MAHASSINE, N., AMAROUCH, H., HASSAR, M. (2002). Effects of *Nigella sativa* fixed oil on blood homeostasis in rat. *Journal of Ethnopharmacology*, **79**: 23–26.
- ZIERATH, J.R., HOUSEKNECHT, K.L., GNUDI, L., KAHN, B.B. (1997). Highfat feeding impairs insulin-stimulated GLUT4 recruitment via an early insulin-signaling defect. *Diabetes*, **46**: 215–23.
- ZIMMERMANN-BELSING, T., BRABANT, G., HOLST, J.J., FELDT-RASMUSSEN, U. (2003). Circulating leptin and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*, **149**: 257–271.

ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Denizli’de doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Denizli’de tamamladı. Daha sonra İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nden mezun oldu. 1997-2005 yılları arasında İstanbul’da çeşitli özel kuruluşlarda Veteriner Hekimlik yaptı.